

Avaliação Antimicrobacteriana de 4-Amino-7-Cloro-Quinolinas e Modelagem por Holograma (HQSAR) dos Tautômeros Amino-Imino

Camilo H.S. Lima^{1,2*} (PG), Marcelle L.F. Bispo^{1,2} (PQ), Laura N. F. Cardoso^{1,2} (PG), André L.P. Candéa² (PQ), Flávio A.F.M. Bezerra³ (TM), Maria C.S. Lourenço³ (PQ), Maria G.M.O. Henriques² (PQ), Ricardo B. Alencastro¹ (PQ), Carlos R. Kaiser¹ (PQ), Marcus V.N. Souza^{1,2} (PQ), Magaly G. Albuquerque² (PQ)

*E-mail: camilolima@iq.ufrj.br; magaly@iq.ufrj.br

¹ Instituto de Química, UFRJ ² Far-Manquinhos, FioCruz ³ Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FioCruz

Palavras Chave: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Quinolinas, Holograma Molecular, HQSAR, 2D-QSAR.

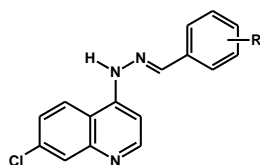
Introdução

Atualmente, a tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública mundial¹. Neste contexto, existe uma necessidade urgente de novos fármacos que possam combater esta doença. Entre as substâncias que contêm o núcleo quinolina, a bedaquina (Sirturo®) tem destaque por ser indicada contra infecções por cepas sensíveis e resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).² Portanto, o objetivo desse trabalho é avaliar a atividade antimicrobacteriana (anti-MTB) de 4-amino-7-cloro-quinolinas e propor novas modificações estruturais, utilizando o método de correlação quantitativa estrutura-atividade por holograma molecular (*hologram quantitative structure-activity relationship*, HQSAR) (Tripos Inc., EUA), visando aumentar a atividade biológica dessa série de compostos.

Resultados & Discussão

Neste trabalho, 21 derivados foram testados *in vitro* contra o MTB H37Rv e 9 apresentam atividade anti-MTB (*minimum inhibitory concentration*, MIC) entre 7,3 e 318,7 μ M (Tabela 1). No estudo de HQSAR, foram incluídos dados de atividade anti-MTB (MIC) de 33 compostos de trabalho anterior, além dos 9 ativos do presente trabalho, resultando em 42 derivados, divididos em conjuntos de treinamento ($N_{\text{treino}}=32$) e teste ($N_{\text{teste}}=10$)³⁻⁵. Os possíveis tautômeros amino (I) e imino (II) (Fig.1) do núcleo 4-amino-7-cloro-quinolina foram considerados como bancos de dados individuais na construção dos modelos, visto que este equilíbrio tautomérico pode ser importante no microambiente do sítio receptor.

Tabela 1. Atividade (MIC, μ M) de 9 derivados 4-amino-7-cloro-quinolina contra o *M. tuberculosis* H37Rv.



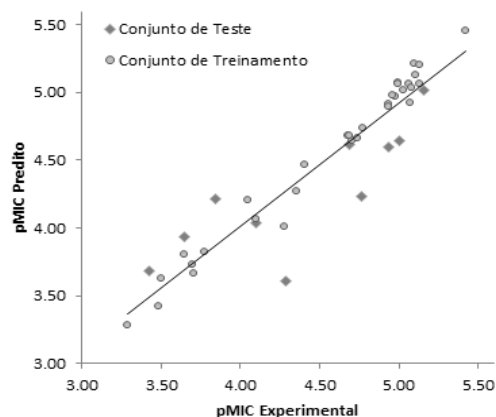
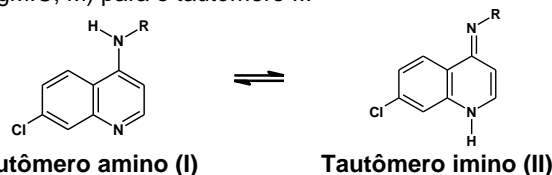
#	R	MIC	#	R	MIC
1	2,6-Cl	142,6	6	3,4-OCH ₃	7,3
2	2,3-OH	79,7	7	2,5-OCH ₃	18,3
3	3,4-OH	318,7	8	3,4,5-OCH ₃	16,8
4	2,5-OH	79,7	9	2-Cl, 3-OH, 4-OCH ₃	17,3
5	2,3-OCH ₃	7,3	EMB	(etambutol)	4,8

No método HQSAR, diversas combinações de parâmetros, como distinção e tamanho dos fragmentos (DF e TF), foram testadas no processo de geração, otimização e validação interna (*leave-one-out-cross-validation*, LOO-CV, validação cruzada) dos modelos.

O melhor modelo de HQSAR ($N_{\text{treino}}=32$; $R^2=0,98$; $SE=0,10$; $Q^2=0,77$; $SE_{cv}=0,35$) foi gerado a partir do conjunto de treinamento do tautômero imino (II), 37^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

usando átomos (A) e conectividades (C) como DF e 4-7 átomos como TF. Este modelo foi submetido à validação externa (LOO-CV), usando o conjunto de teste ($N_{\text{teste}}=10$), onde o valor de R^2 da predição ($R^2_{\text{Pred}}=0,65$) indica que o modelo é preditivo⁶ (Fig.1). Estes dados sugerem que o tautômero imino é a forma ativa destes compostos. Entretanto, como os tautômeros estão em equilíbrio, a forma imino não é, necessariamente, o tautômero predominante no meio biológico.

Figura 1. Tautômeros I (amino) e II (imino) e relação entre os valores experimentais e preditos de pMIC ($-\text{LogMIC}$, M) para o tautômero II.



Conclusões

Noves derivados 4-amino-7-cloro-quinolina têm atividade pronunciada contra o *M. tuberculosis*. O melhor modelo de HQSAR foi obtido a partir do conjunto de treinamento do tautômero imino (II), indicando que esta é a forma ativa. Estes dados serão importantes para o planejamento de novos compostos mais potentes desta série.

Agradecimentos

* CAPES * CNPq * FAPERJ *

¹ Andries, K. *et al.*, *Science* **2005**, 307:223; ² Williams, C. *Aust Nz J Publ Heal* **2012**, 36:497; ³ Souza, M.V. *et al.*, *Bioorg Med Chem* **2009**, 17:1474; ⁴ Candéa, A.L. *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, 19:6272; ⁵ Ferreira M.D. *et al.*, *TheScientificWorldJ* **2010**, 10:1347; ⁶ Veerasamy R. *et al.*, *Int J Drug Des Discov* **2011**, 3:511.