



## **A TRANS $\Delta^2$ -ENOIL-ACP(COA) REDUTASE DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (INH<sub>A</sub>): SÍNTESE DE PIPERAZINAS N-SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DE UM ALVO VALIDADO VISANDO O DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE**

Bruno Couto Giacobbo, Mariane Rotta, Pablo Machado (orientador)

*Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose,  
Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional,  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto  
Alegre, RS, Brasil*

### **Resumo**

O presente trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar estruturalmente uma série de piperazinas *N*-substituídas para posterior avaliação quanto a sua capacidade de inibição da reação catalisada pela enzima trans  $\Delta^2$ -enoil-ACP(COA) redutase de *Mycobacterium tuberculosis* (Inh<sub>A</sub>). A Inh<sub>A</sub> é um membro do sistema de biossíntese dissociado de ácidos graxos do tipo II (FAS-II), o qual alonga precursores de ácidos graxos acilados que produzem a cadeia longa de carbonos do ramo meromicolato dos ácidos micólicos. Por sua vez, os ácidos micólicos compõem juntamente com o peptidoglicano e arabinogalactano as moléculas responsáveis pela constituição da parede celular micobacteriana. Assim, o bloqueio da reação de redução promovida pela Inh<sub>A</sub> conduz à inviabilidade do bacilo e, por conseguinte, essa enzima tem sido descrita com alvo molecular importante para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos para tratar a tuberculose.

Os compostos foram sintetizados em dois passos de reação, a saber: *i*) formação dos cloretos a partir dos ácidos carboxílicos na presença de cloreto de tionila; *ii*) reações de adição-eliminação na carbonila dos cloretos previamente sintetizados com a piperazina substituída com o anel fluorenila ou benzidril. As reações conduziram às piperazinas *N*-substituídas em baixos a moderados rendimentos (4-76%). Os produtos de interesse foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (<sup>1</sup>H RMN), espectrometria de massas com alta resolução (FTMS), espectroscopia no infravermelho (FTIR). Além disso, a pureza

dos compostos foi avaliada por cromatografia líquida de alto desempenho (*HPLC*) e ponto de fusão.

Uma vez sintetizados, os compostos foram avaliados como possíveis inibidores da reação enzimática realizada pela InhA. Os compostos apresentaram  $IC_{50}$  (concentração necessária para reduzir em 50% a velocidade da conversão enzimática) variando entre 0,180 – 16,03  $\mu$ M. Esses dados preliminares indicam que os derivados da piperazina apresentam atividade significativa e podem ser otimizados em relação a sua capacidade inibitória sobre a InhA visando a obtenção de candidatos a fármacos antituberculose. As próximas etapas da pesquisa compreendem a derivação das relações existentes entre a estrutura química dos compostos e a atividade inibitória apresentada (*SAR*) bem como a posterior avaliação dos compostos quanto a sua capacidade de inibir o crescimento micobacteriano *in vitro* (CIM).

### **Palavras-chave**

*Mycobacterium tuberculosis*; Piperazinas *N*-substituídas; InhA; inibidores