

# Indol: um Versátil e Promissor Heterociclo para a Descoberta de Novos Agentes Antibacterianos e Antifúngicos

## Indole: a Versatile and Promising Heterocycle for the Discovery of Novel Antibacterial and Antifungal Agents

Wellington da Silva,<sup>a</sup> Marcelle de Lima Ferreira Bispo,<sup>a</sup> Alexandre Orsato<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Departamento de Química. Rodovia Celso Garcia Cid PR 445, km 380, Campus Universitário, Cx. Postal 10011, CEP 86057-970, Londrina-PR, Brasil.

\*E-mail: [orsato@uel.br](mailto:orsato@uel.br)

Recebido em: 15 de Maio de 2020

Aceito em: 15 de Agosto de 2021

Publicado online: 3 de Fevereiro de 2022

According to the World Health Organization (WHO), several pathogenic bacteria and fungi have been acquiring resistance to available antibiotics, which makes microbial resistance one of the most serious threats to the world public health. Therefore, the discovery and development of novel antibacterial and antifungal drugs capable of effectively combating the resistant strains are extremely important. In this context, the indole is currently one of the most studied bioactive heterocycles in drug discovery due to its synthetic and biological versatility. For this reason, this review presents several studies published between 2010 and 2020 on the synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of indole derivatives, with spotlight for the antituberculosis activity.

**Keywords:** Microbial resistance; antibacterial; antifungal; tuberculosis; bioactive heterocycles; nitrogen heterocycles

## 1. Introdução: a Versatilidade Biológica do Núcleo Indólico

### 1.1. Apresentação e breve histórico

Dentre os heterociclos bioativos mais estudados, destaca-se na literatura o indol (**1**, Figura 1), que é constituído por um sistema bicíclico heteroaromático, no qual o benzeno (**2**) está fundido a um pirrol (**3**), assim ambos compartilham uma ligação dupla.<sup>1</sup>

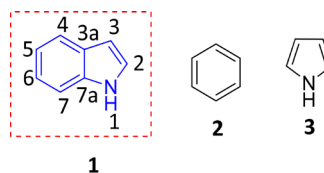


Figura 1. Estruturas químicas: indol (**1**), benzeno (**2**) e pirrol (**3**)

A origem do nome indol surgiu devido à junção das palavras índigo e oleum (ácido mineral concentrado), pois a síntese do primeiro indol foi realizada por Adolf von Baeyer em 1866, através da reação entre essas duas substâncias (Figura 2).<sup>2</sup>

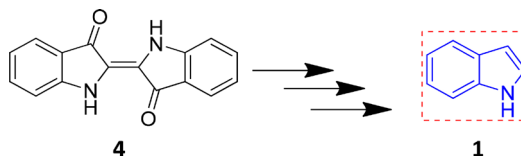
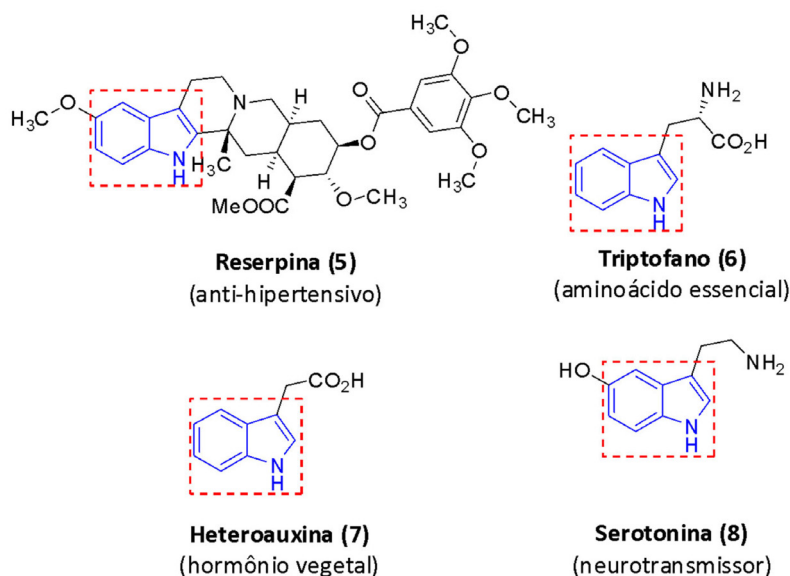


Figura 2. Estrutura do índigo (**4**), substância estudada por Bayer, que deu origem ao indol (**1**)

Entretanto, com o avanço da ciência, descobriu-se que a unidade estrutural indólica estava presente em muitos produtos naturais, como alcaloides, aminoácidos e hormônios responsáveis pelo crescimento de plantas e também em substâncias endógenas como neurotransmissores (Figura 3).<sup>3</sup> O primeiro exemplo é a Reserpina (**5**), que se trata de um alcaloide presente em raízes de *Rauwolfia serpentina* e *Rauwolfia vomitoria*, que foi aprovado em 1955<sup>4</sup> pelo FDA (do inglês *Food and Drug Administration*) para o tratamento de hipertensão e de psicose resistente.<sup>5</sup> O grupamento indólico está presente também na estrutura do Triptofano (**6**),



**Figura 3.** Estruturas de substâncias de ocorrência natural que apresentam a subunidade indol <sup>7,8</sup>

um aminoácido essencial. Em plantas, ele é degradado à heteroauxina (ácido indol-3-acético, **7**), um hormônio relacionado ao crescimento vegetal, que regula a divisão e o crescimento celular, a diferenciação tecidual e as respostas à luz.<sup>6</sup> Também é apresentada a Serotonina (**8**), um neurotransmissor que possui uma importante função na regulação do sono, do apetite, do humor, da temperatura do corpo e do ritmo cardíaco.<sup>7</sup>

## 1.2. Atividades biológicas relacionadas ao núcleo indólico

Devido às diversas atividades biológicas relacionadas a esse núcleo heterocíclico, tais como antiviral (**9**),<sup>9</sup> antitumoral (**10**),<sup>10</sup> antibacteriana (**11**)<sup>11</sup> e antiparkinson (**12**)<sup>12</sup> (Figura 4),<sup>7</sup> muitos pesquisadores passaram a se interessar pela síntese e funcionalização do núcleo indólico.

Outro ponto que ilustra a versatilidade biológica dos derivados indólicos é a grande quantidade de fármacos já comercializados que apresentam tal núcleo. Segundo a plataforma Integrity,<sup>13</sup> existem 121 fármacos lançados no mercado que contêm o núcleo indólico, sendo que 36 deles (30%) foram aprovados pelo FDA entre os anos de 2000 e 2021 (Figura 5),<sup>4,14</sup> indicando que essa classe de compostos possui um grande potencial terapêutico. Alguns desses fármacos, que apresentam as mais diversas aplicações, tais como antiviral (Delavirdina - **13**, aprovação FDA: 1997), anti-inflamatório (Indometacina - **14**, aprovação FDA: 1984) e antitumoral (Tartarato de Vinorelbina - **15**, aprovação FDA: 2003), estão exemplificados na Figura 6.

## 1.3. Química medicinal do indol (bioisosterismo e substâncias privilegiadas)

Uma das estratégias utilizadas durante o planejamento de novos candidatos a fármacos, é o bioisosterismo, que se trata de uma maneira de se realizar modificações estruturais

em uma determinada substância utilizada como protótipo, por meio da troca de determinado fragmento da molécula, por outro, que possua propriedades físico-químicas semelhantes.<sup>21</sup>

Bioisosterismo é entendido pela existência de substâncias bioativas ou subunidades estruturais destas substâncias que possuem propriedades físico-químicas, formas, volumes e distribuições eletrônicas similares, com grande chance de possuírem as mesmas propriedades biológicas.<sup>21</sup> Nesse contexto, pode-se afirmar que o núcleo indólico é um importante heterociclo, pois pode apresentar diferentes bioisómeros de anel, que podem ser gerados através da troca de um átomo de carbono por um de nitrogênio, dando origem a oito isómeros do núcleo indólico (**16-23**, Figura 7). Sendo assim, por meio do bioisosterismo de anel, se uma das oito substâncias contidas na Figura 7 apresentar atividade frente a um determinado patógeno, é possível que o núcleo indólico também possua tal atividade, devido à relação bioisostérica existente entre eles.

Além do bioisosterismo, no desenvolvimento de novos fármacos, é de grande valia identificar subunidades estruturais presentes em fármacos ou em substâncias-líderes que sejam capazes de interagir com diferentes biorreceptores. Essas subunidades são conhecidas como estruturas privilegiadas e são muito importantes para o planejamento estrutural de fármacos, servindo como um bom ponto de partida, até mesmo em casos em que não se conhece o modo de interação da estrutura privilegiada com o alvo molecular.<sup>22</sup>

Dois exemplos de estrutura privilegiada são o indol (**1**)<sup>23</sup> e o 2-arilindol (**24**, Figura 8),<sup>22</sup> visto que ambos são encontrados em uma diversidade de compostos bioativos. Como exemplo, o primeiro está presente em moléculas inibidoras de ciclooxigenase, inibidoras de fosfodiesterase e ligantes de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Já o segundo é encontrado em uma grande variedade de moléculas que interagem com

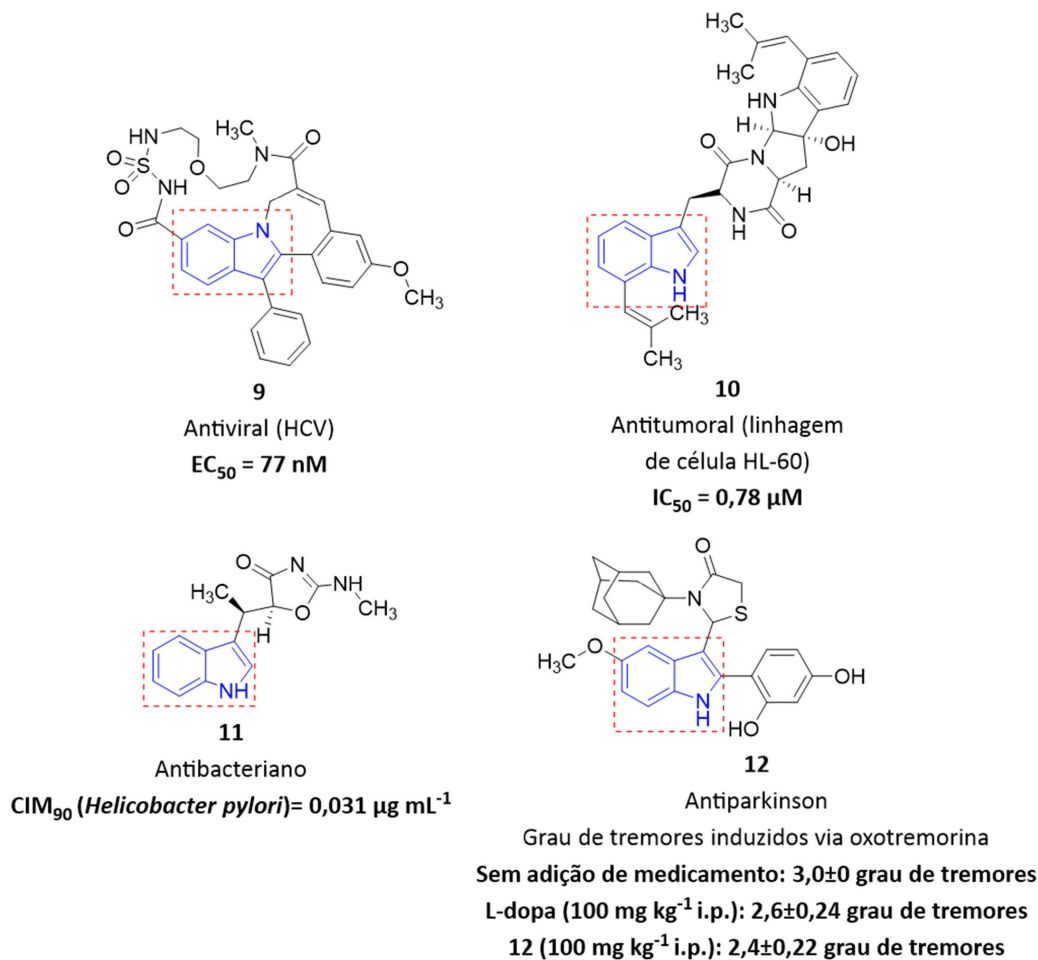


Figura 4. Estrutura de derivados indólicos com diferentes propriedades biológicas relacionadas na literatura<sup>9-12</sup>

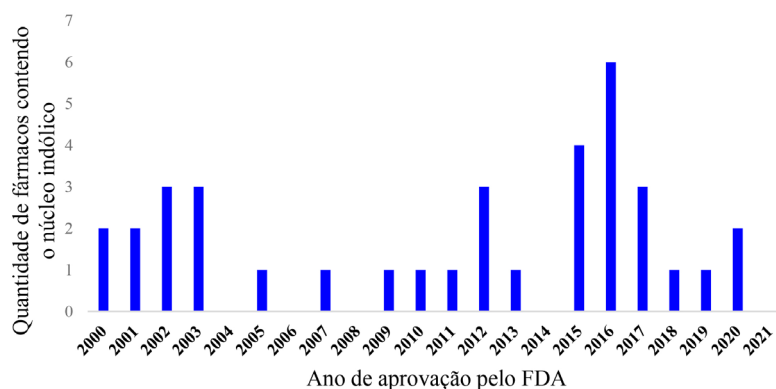


Figura 5. Quantidade de fármacos aprovados pelo FDA, contendo a subunidade indol, entre os anos de 2000 e 2021

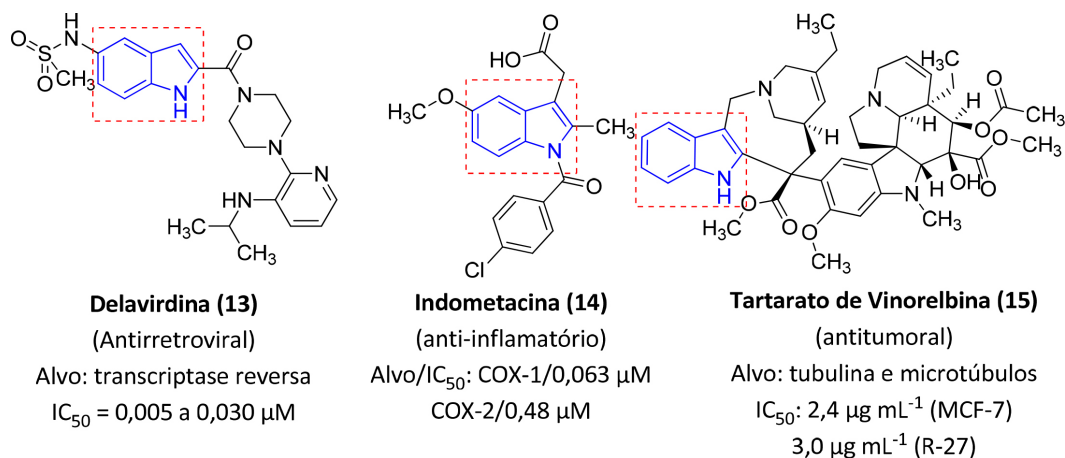
diferentes alvos, tais como receptores acoplados à proteína G (GPCRs, do inglês *G-protein coupled receptors*), como por exemplo, a classe de receptores de quimiocina, neurocinina e serotonina.<sup>22</sup>

## 2. Métodos Clássicos para a Síntese de Derivados Indólicos

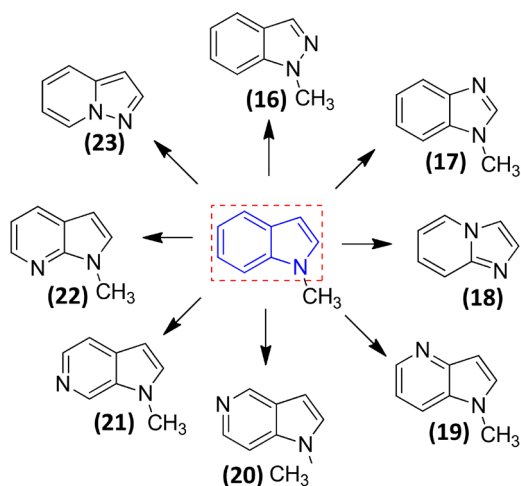
Devido ao enorme interesse nas distintas aplicações

biológicas dos derivados indólicos, diversas metodologias sintéticas desenvolvidas ao longo dos anos vêm ganhando atenção.<sup>24-27</sup> Para ilustrar essa tendência, realizou-se uma busca na base de dados Scopus,<sup>28</sup> utilizando-se os descritores “synthesis and indole”, da qual foram obtidos 22739 resultados nos últimos 20 anos (2000-2020), o que reflete o interesse nessa área.

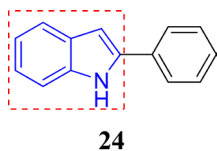
Um dos métodos mais antigos é denominado “síntese de indóis de Fischer” (Esquema 1), que foi desenvolvido em 1883,<sup>24,29</sup> no qual o núcleo indólico é formado por meio do



**Figura 6.** Fármacos comercializados contendo o núcleo indólico, suas aplicações terapêuticas, seus respectivos alvos moleculares e atividades biológicas<sup>7,8,15-20</sup>



**Figura 7.** Isómeros do núcleo indólico obtidos por meio da substituição de um átomo de carbono por um átomo de nitrogênio<sup>21</sup>



**Figura 8.** Estrutura do 2-arylindol (24) com destaque para a subunidade indólica

rearranjo de uma aril-hidrazona (27) em meio ácido como, por exemplo, o ácido polifosfórico (H<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>),<sup>30</sup> seguido de eliminação de amônia. Quando se utiliza essa metodologia, sintetiza-se a aril-hidrazona por meio da reação de um aldeído ou cetona (26) com uma aril-hidrazina (25) sob

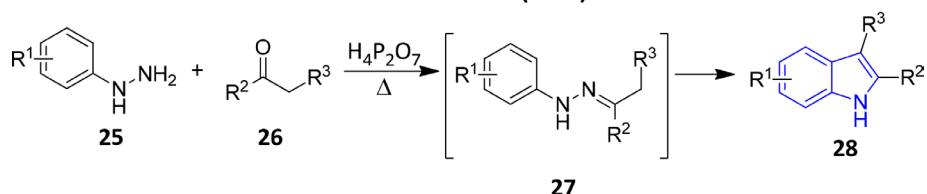
catálise ácida, não sendo necessário o seu isolamento para que ocorra o rearranjo.<sup>31</sup>

Desenvolvida em 1896, a “Síntese de Reissert” (Esquema 2) usa o 2-metilnitrobenzeno (29) como material de partida,<sup>25</sup> cuja acidez do grupo metila na posição *orto* ao grupo nitro do anel benzênico é utilizada para promover a condensação com oxalato de etila. Posteriormente, é realizada a redução do grupo nitro, produzindo-se um grupo amino, seguida da ciclização.<sup>31</sup>

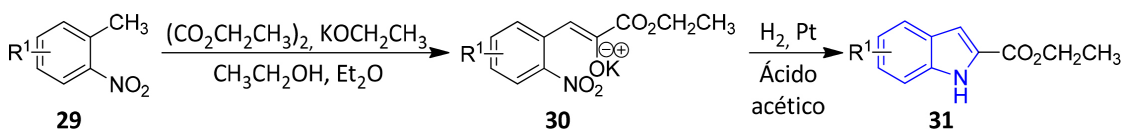
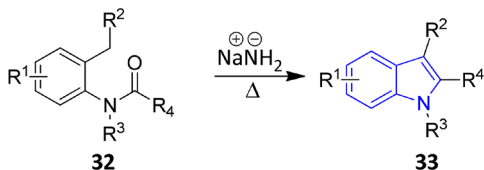
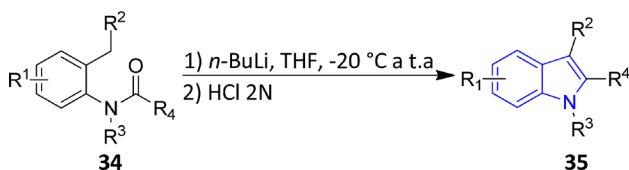
Outro método clássico é a “Síntese de Madelung” (Esquema 3), que foi publicada em 1912 e é um método de obtenção de indol por meio da reação de *orto*-metilacetanilidas (32) com uma base forte,<sup>26</sup> geralmente amideto de sódio ou alcóxido de sódio ou de potássio, a temperaturas elevadas (200 – 400 °C). Porém, com o desenvolvimento de bases do tipo alquil-lítio, pode-se realizar essa reação em condições muito mais brandas. Como por exemplo, utiliza-se uma temperatura entre – 20 a 25 °C durante a adição do *n*-BuLi e, posteriormente, agitação da mistura reacional à temperatura ambiente,<sup>32</sup> o que fez com que a reação passasse a ser conhecida como método de Madelung-Houlihan (Esquema 3).<sup>33</sup>

No método denominado “Síntese de Bartoli” (Esquema 4), publicado em 1989,<sup>27</sup> obtêm-se indóis por meio da reação de nitrobenzenos *orto*-substituídos (36) com reagentes de Grignard do tipo brometo de vinilmagnésio (37). Essa metodologia é considerada vantajosa, pois se pode obter o indol substituído em C-7 (38) utilizando-se apenas uma etapa,<sup>34-36</sup> enquanto outras metodologias utilizam ao menos duas etapas para se obter o mesmo padrão de substituição.<sup>37,38</sup>

#### Síntese de Fischer (1883)<sup>24</sup>



**Esquema 1.** Síntese de Fischer para a preparação de derivados indólicos<sup>24</sup>

Síntese de Reissert (1896)<sup>25</sup>Esquema 2. Síntese de Reissert para a obtenção de derivados indólicos<sup>25</sup>Síntese de Madelung (1912)<sup>26</sup>Síntese de Madelung-Houlihan<sup>32-33</sup>Esquema 3. Síntese de Madelung e de Madelung-Houlihan para a síntese de derivados indólicos<sup>26,32,33</sup>

## 3. Resistência Bacteriana e a Descoberta de Novos Fármacos

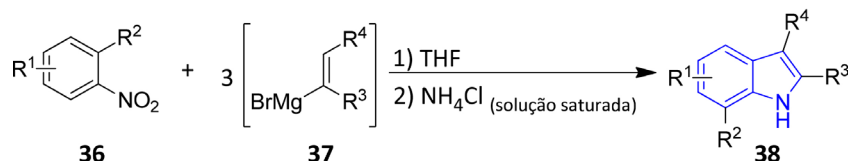
A resistência é um fenômeno natural que é consequência do processo de adaptação bacteriana ao meio. No entanto, o uso excessivo e indiscriminado de antibióticos, tanto na medicina como na produção de alimentos, promove um aumento da pressão seletiva, que acaba por facilitar a aquisição de mecanismos de resistência.<sup>39</sup> Normalmente, esses mecanismos são desenvolvidos por meio de mutações cromossômicas ou por transferência genética (plasmídeos) entre bactérias da mesma espécie ou não. Dentre os principais mecanismos desenvolvidos estão a produção de bombas de efluxo, a inativação enzimática e a alteração da permeabilidade na membrana celular.<sup>40</sup>

O impacto gerado por esse fenômeno é enorme, pois está associado ao aumento do tempo de hospitalização, do custo de tratamento, além das elevadas morbidade e mortalidade, causando portanto impactos sociais e econômicos em nossa sociedade.<sup>41</sup> Portanto, segundo a Organização Mundial da

Saúde (OMS), a resistência microbiana tem se tornado uma das mais graves ameaças para a saúde mundial, pois a cada dia que se passa, os antibióticos atualmente disponíveis vão perdendo sua eficácia frente a diversos agentes patogênicos.<sup>42</sup> Como exemplo, já existem cepas de *Mycobacterium tuberculosis* extremamente resistentes (do inglês *extensively drug-resistant tuberculosis (TB)*, XDR-TB) em diferentes regiões do mundo, que apresentam resistência aos principais fármacos utilizados no tratamento de primeira e segunda escolha da tuberculose. Até o final do ano de 2017, foram notificados casos de XDR-TB em 127 países ao redor do mundo.<sup>43</sup>

Além disso, dados de 2014 da OMS afirmam que em diversos locais do mundo mais de 50% das cepas de *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* apresentam resistência aos medicamentos que são comumente utilizados.<sup>44</sup> Bactérias como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (45, Figura 9 - MRSA, do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) têm causado grande preocupação em diversos países ao redor do mundo, pois há estimativas de que essa bactéria cause cerca de 11 mil a 18 mil mortes a cada ano nos Estados Unidos.<sup>45</sup> A infecção por cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos antibióticos carbapenêmicos (39-40, Figura 9 - CRKP, do inglês *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*) apresenta uma elevada mortalidade (47,9%), sendo maior do que as infecções causadas pelas cepas que são susceptíveis aos fármacos carbapenêmicos.<sup>46</sup> Além disso, seu tratamento é de alto custo, em torno de 4100 dólares por paciente.<sup>47</sup>

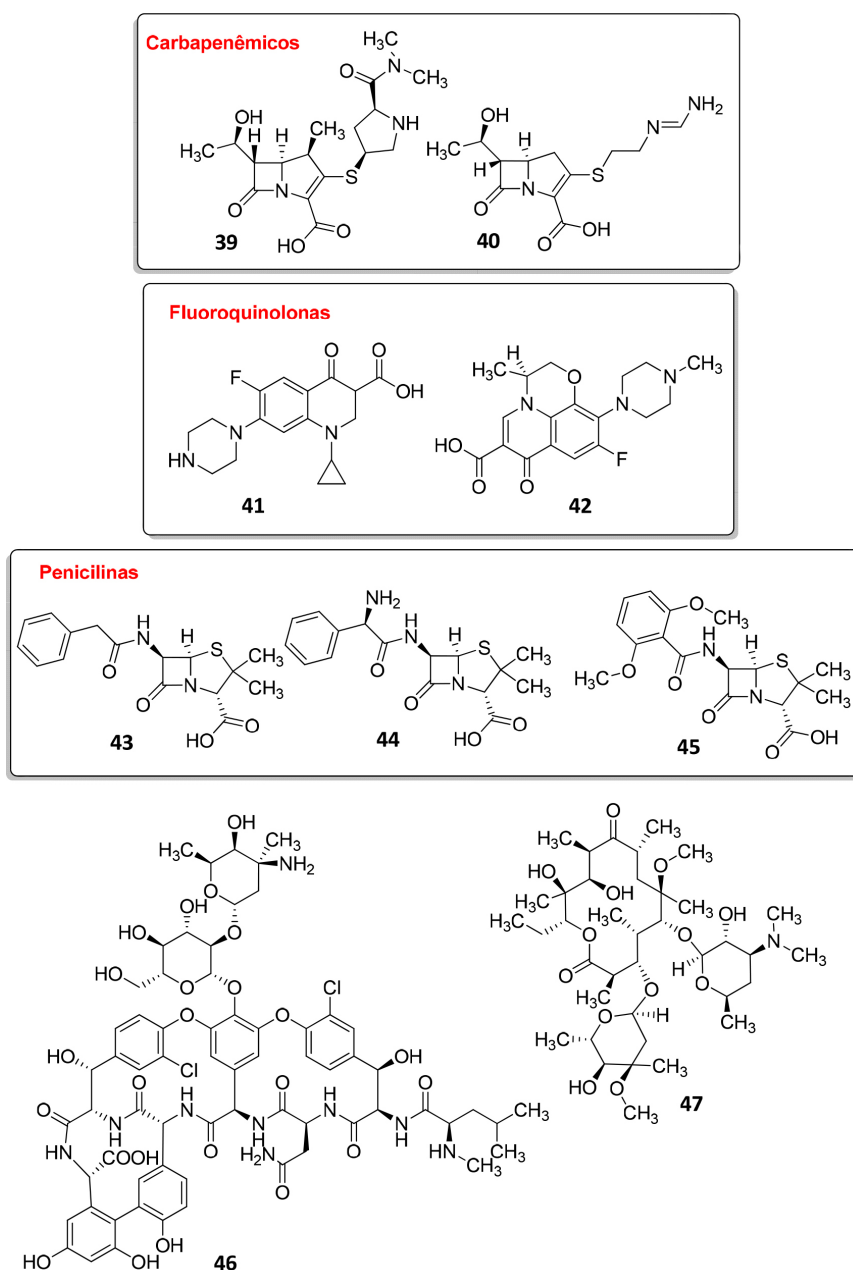
A preocupação com as cepas bacterianas resistentes aos antibióticos disponíveis atualmente é tão grande, que a OMS divulgou em 2017 uma lista contendo cepas bacterianas prioritárias para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Essa lista é dividida em 3 níveis de prioridade: prioridade crítica, aquela que inclui os patógenos resistentes aos fármacos carbapenêmicos (39-40, Figura 9), como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus*

Síntese de Bartoli (1989)<sup>27</sup>Esquema 4. Síntese de Bartoli para a obtenção de derivados indólicos<sup>27,36</sup>

*spp.*, *Providencia spp* e *Serratia spp.*); prioridade alta, onde estão as bactérias resistentes à vancomicina (**46**, Figura 9) como *Enterococcus faecium*, *S. aureus* (resistente também à meticilina), à claritromicina (**47**) (*Helicobacter pylori*) e à fluoroquinolona (**41-42**, Figura 9) (*Campylobacter*, *Salmonella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*); e prioridade média, que engloba as bactérias *Streptococcus pneumoniae* não susceptíveis à penicilina (43-45, Figura 9), *Haemophilus influenzae* resistente à ampicilina (**44**, Figura 9) e *Shigella spp.* resistente à fluoroquinolona (**41-42**, Figura 9). A OMS ressalta ainda que as cepas de *Mycobacterium sp* (compreendendo também o *M. tuberculosis*) não foram incluídas nesse estudo de priorização, tendo em vista que

essas cepas já são uma prioridade global na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, necessitando urgentemente de novos candidatos para combatê-las.<sup>48</sup>

Algo que também tem impactado o arsenal farmacêutico é o surgimento de espécies de fungos que apresentam resistência aos fármacos atualmente disponíveis. Assim, pode-se citar as cepas resistentes de *Candida auris* que têm se espalhado pelo mundo.<sup>50</sup> Essas cepas, que geram graves infecções no paciente e possuem uma alta taxa de mortalidade, foram relatadas pela primeira vez em 2009 no Japão e, desde então, já foram encontradas em 23 países. Os relatos mais atuais foram em 2018 na Áustria, Bélgica, França, Malásia e Emirados Árabes Unidos, sendo que em



**Figura 9.** Estrutura química dos antibióticos envolvidos em casos de resistência: meropenem (**39**) e imipenem (**40**), dois principais carbapenêmicos; ciprofloxacina (**41**) e ofloxacino (**42**), duas importantes fluoroquinolonas; penicilina G (**43**), ampicilina (**44**) e meticilina (**45**), três penicilinas; vancomicina (**46**); e claritromicina (**47**)<sup>49</sup>

2020 foi relatado o primeiro caso no Brasil. Porém, acredita-se que outros países já tiveram casos de *C. auris* resistente, devido ao fato de que os laboratórios clínicos geralmente não identificam essa espécie de *Candida* nos casos relatados.<sup>51</sup> Quando o paciente está infectado com *Candida* multirresistente, que são as cepas que apresentam resistência ao fluconazol (**48**, Figura 10) e a equinocandinas (**50-51**), poucos meios de tratamento estão disponíveis. A principal estratégia utilizada é a anfotericina B (**49**), que se trata de um medicamento que pode apresentar toxicidade elevada em pacientes que já se encontram debilitados.<sup>52</sup>

Apesar da gravidade da situação global causada pelo advento de bactérias e fungos resistentes, a OMS alertou que a diminuição do investimento pelas indústrias farmacêuticas e a falta de inovação para o desenvolvimento de novos antibióticos podem nos deixar sem alternativas para combater infecções resistentes. Isso pode ser comprovado pelo baixo número de produtos em desenvolvimento existentes em janeiro de 2020, apenas 60 produtos, que trazem pouco benefício sobre os tratamentos existentes e poucos têm como alvo as bactérias resistentes mais críticas.<sup>53</sup>

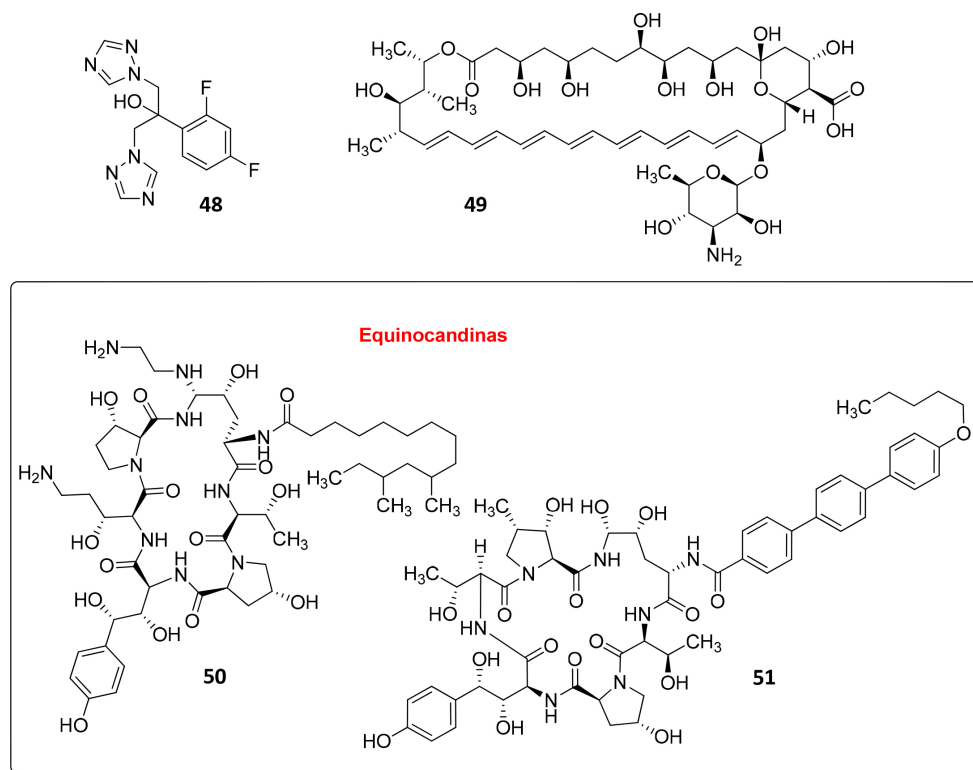
Nesse contexto, o núcleo indólico apresenta-se como potencial arcabouço estrutural no campo da descoberta de novos fármacos devido à sua versatilidade sintética e biológica, conforme relatado nas sessões anteriores (1.2, 1.3 e 2.0). Portanto, serão apresentados nessa revisão trabalhos que envolveram a síntese e a avaliação antibacteriana e/ou antifúngica de derivados indólicos, publicados entre os anos de 2010 e 2020.

## 4. Síntese de Indóis Funcionalizados com Potencial Atividade Antibacteriana e Antifúngica

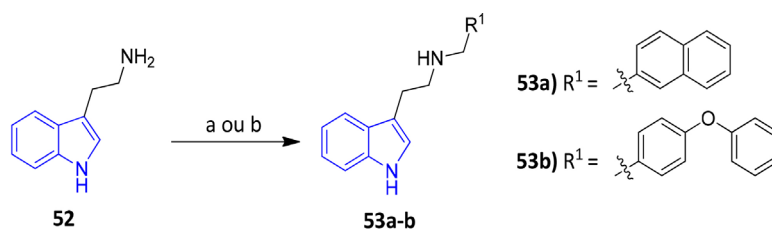
### 4.1. Síntese de indóis com potencial atividade antifúngica

Pandolfi e colaboradores realizaram a síntese de 41 derivados indólicos e avaliaram esses compostos quanto à sua atividade frente a cepa *American Type Culture Collection* (ATCC) de *C. albicans* (ATCC10231) e à sua capacidade de combater o biofilme formado por esse fungo.<sup>54</sup> Biofilmes são comunidades celulares altamente compactadas que se aderem a uma superfície, sobretudo em biomateriais como próteses, implantes, válvulas, sondas e catéteres.<sup>55</sup> Dentre todos os derivados sintetizados, os mais promissores com relação à atividade antibiofilme foram **53a** e **53b**. Eles foram sintetizados utilizando-se duas rotas sintéticas de 1 etapa, em rendimentos globais de 46 e 83%, respectivamente (Esquema 5). Essas sínteses foram realizadas por meio de aminações reativas, onde a triptamina (**52**) reagiu com o naftaleno-2-carbaldeído ou com o 4-fenoxibenzaldeído, gerando *in situ* as iminas correspondentes. Então, esses intermediários foram reduzidos com complexo 2-metilpiridina borano ou triacetoxiboridreto de sódio ( $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$ ) para fornecer as substâncias **53a** e **53b**, respectivamente.

Frente ao biofilme maduro da cepa de *C. albicans* ATCC 10231, as substâncias mais ativas foram a **53a-b**, em que ambas apresentaram um valor de concentração



**Figura 10.** Estrutura química dos fármacos antifúngicos envolvidos em casos de resistência: fluconazol (**48**); anfotericina B (**49**); e das duas equinocandinas caspofungina (**50**) e anidulafungina (**51**)



Substância	BCIM <sub>50</sub> (µg mL <sup>-1</sup> )		CIM <sub>50</sub> (µg mL <sup>-1</sup> )
	Biofilme maduro	Biofilme em formação	Células planctônicas
53a	2 [A]	8 [A]	16 [A]
	2 [B]	8 [B]	128 [B]
	2 [C]	8 [C]	32 [C]
	8 [D]	8 [D]	32 [D]
53b	2 [A]	2 [A]	4 [A]
	2 [B]	8 [B]	64 [B]
	2 [C]	8 [C]	16 [C]
	8 [D]	8 [D]	16 [D]
Fluconazol (48)	>128 [A]	128 [A]	0,5 [A]
	>64 [B]	>64 [B]	8 [B]
	>64 [C]	>64 [C]	0,125 [C]
	>64 [D]	>64 [D]	2 [D]

Cepas utilizadas: *C. albicans* ATCC 10231 [A], PMC1042 [B], PMC1082 [C] e ATCC 10261 [D].

**Reagentes e condições:** a) complexo 2-metilpiridina borano, naftaleno-2-carbaldeído, ácido acético, MeOH, 2 h, t.a, 46%; b) diclorometano:ácido acético (5:1 v/v), 4-fenoxibenzaldeído, refluxo por 1,5 h, Na(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>BH, refluxo, 83%.

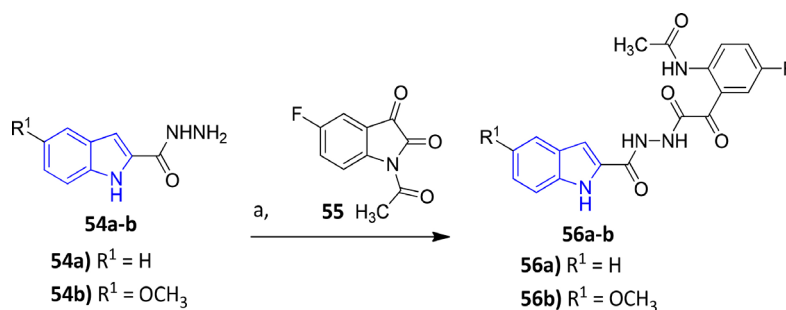
**Esquema 5.** Rota sintética utilizada por Pandolfi e colaboradores para a obtenção dos derivados aminas (**53a-b**), juntamente com as atividades antifúngicas dos derivados frente ao biofilme (BCIM<sub>50</sub>) e célula planctônica (CIM<sub>50</sub>) em diferentes cepas de *C. albicans*<sup>54</sup>

inibitória mínima, que produz uma diminuição de 50% da atividade metabólica das células dentro do biofilme (BCIM<sub>50</sub>) de 2 µg mL<sup>-1</sup>. Com relação ao biofilme em formação dessa mesma cepa, a mais ativa foi a **53b** (BCIM<sub>50</sub> = 2 µg mL<sup>-1</sup>), que foi também o derivado mais ativo frente às células planctônicas (CIM<sub>50</sub> = 4 µg mL<sup>-1</sup>) (Esquema 5). Os compostos **53a-b** também apresentaram uma grande atividade antibiofilme frente a três cepas de *C. albicans* (PMC1042, PMC1082 e ATCC 10261), com valores de BMIC<sub>50</sub> entre 2 e 8 µg mL<sup>-1</sup> no biofilme maduro e no biofilme em formação, menores do que aqueles do fármaco de referência (fluconazol - BMIC<sub>50</sub> > 64 µg mL<sup>-1</sup>). Já em relação às células planctônicas, o derivado **53b** foi o mais ativo, com valores de CIM que ficaram entre 16 e 64 µg mL<sup>-1</sup>. Além disso, estudos de toxicidade *in vivo* em larvas da mariposa *Galleria mellonella* foram realizados com os derivados **53a-b**, mostrando que houve uma taxa de sobrevivência de 100% a 100 µg mL<sup>-1</sup> após 24 h, para ambas as substâncias.

Almutairi e colaboradores<sup>56</sup> realizaram a síntese de 12 substâncias contendo o núcleo indólico substituído em C2 e em C5. Dentre as substâncias sintetizadas, as mais auspiciosas com relação à atividade antifúngica foram as substâncias **56a** e **56b**. Utilizando-se uma rota sintética de 1 etapa (Esquema 6), as referidas substâncias foram obtidas em rendimentos globais de 73 e 60%, respectivamente, onde a acil-hidrazina **54a-b** reagiu com a isatina (**55**) em uma reação de abertura de anel, obtendo-se os derivados **56a** e **56b** como produtos finais.

Todas as substâncias sintetizadas foram submetidas a uma avaliação de atividade frente às cepas de fungo *Aspergillus niger*, *C. albicans* e *Penicillium notatum*. Com base nos valores de CIM, frente ao fungo *A. niger*, a substância mais ativa foi a **56a** (CIM = 15,6 µg mL<sup>-1</sup> – Esquema 6), enquanto frente à *C. albicans*, o derivado mais ativo foi o **56b** (CIM = 7,8 µg mL<sup>-1</sup>). Quando avaliadas frente ao *P. notatum*, **56a** e **56b** foram as mais ativas, sendo equipotentes (CIM = 62,5 µg/mL).





Cepa	Substância(s) mais ativa(s)	CIM(μg mL <sup>-1</sup> )
<i>A. niger</i>	56a	15,6
<i>C. albicans</i>	56b	7,8
<i>P. notatum</i>	56a e 56b	62,5

Fármaco de referência	Cepa	CIM(μg mL <sup>-1</sup> )
Fluconazol (48)	<i>A. niger</i>	15,6
	<i>C. albicans</i>	31,25
	<i>P. notatum</i>	250

**Reagentes e condições:** a) acetonitrila, refluxo 2 h, 73% (**56a**) e 60% (**56b**).

**Esquema 6.** Rota sintética utilizada por Almutairi e colaboradores para a obtenção dos derivados indólicos (**56a** e **56b**), juntamente com o fungo ao qual cada um foi mais ativo<sup>56</sup>

Li e colaboradores realizaram a síntese de 11 derivados indólicos que possuem um átomo de bromo na posição C6 do núcleo indólico e são diferentemente substituídos em C3.<sup>57</sup> Desses derivados, a substância **60** foi a mais promissora em relação à atividade antifúngica. Esse derivado foi obtido com um rendimento global de 18%, utilizando-se uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 7). Inicialmente, o cloreto de 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetila (**57**) reagiu com o dicarbamato (**58**), em um meio contendo DMF e DIPEA, fornecendo o intermediário **59**. Este, por sua vez, foi submetido a uma reação de desproteção com TFA em diclorometano, produzindo o derivado **60**.

Após a síntese dos derivados indólicos, foi realizada a avaliação de suas atividades frente a *Candida albicans* ATCC90028 e *Cryptococcus neoformans* ATCC208821, bem como o estudo de citotoxicidade desses compostos, frente a linhas celulares de rim embrionário humano (HEK-293) e de músculo esquelético de rato (L6). A partir dos resultados de ambas as avaliações, foi verificado que a substância **60** apresentou atividade frente ambas as cepas de *C. albicans* e *C. neoformans*, com valores de CIM de 1,97 e < 0,25 μM, respectivamente, que são aproximadamente 5 vezes menores do que a concentração na qual **60** é citotóxica (IC<sub>50</sub> de 12,4 e 6,03 μM frente a L6 e HEK-293, respectivamente).

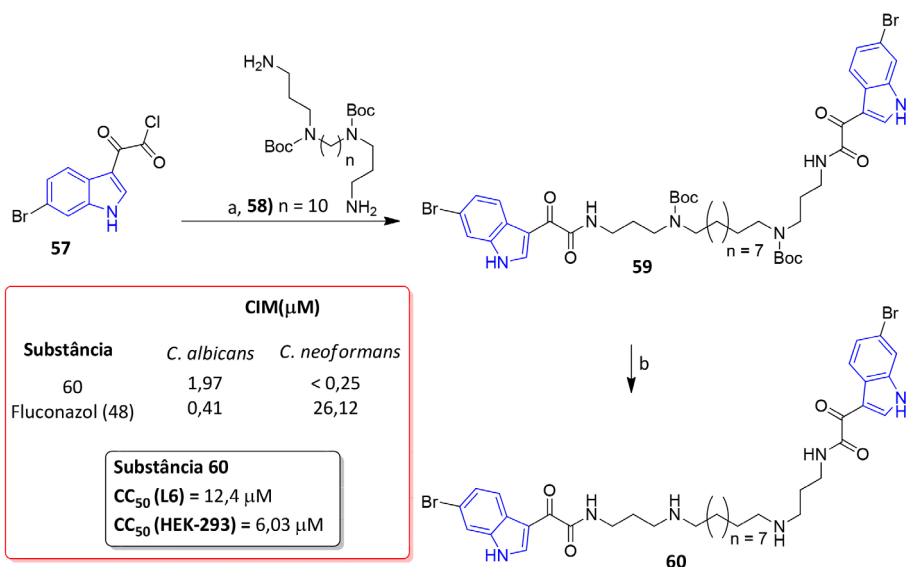
Horishny e colaboradores sintetizaram 20 substâncias contendo o núcleo indólico substituído nas posições N1, C3, C5 e C6.<sup>58</sup> Com relação à atividade antifúngica, dois deles (**63a-b**) foram os mais auspiciosos. Essas duas substâncias, foram produzidas com rendimentos globais entre 83 a 90%, utilizando-se uma rota sintética de 1 etapa (Esquema 8). O precursor utilizado na síntese dos derivados **63a-b** foi o

derivado indólico **61**, que foi submetido a uma reação de condensação com **62a** ou **62b** em um meio contendo acetato de amônio e etanol, produzindo as substâncias **63a-b**.

Os derivados indólicos foram avaliados frente a oito espécies de fungos (*A. fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *T. viride*, *P. funiculosus*, *P. ochrochloron*, *C. albicans*, *P. cyclopium var verucosum*). Os resultados mostraram que as substâncias **63a-b** apresentam potencial antifúngico, com valores de CIM variando de 23,1 a 53,9 nM e valores de CFM variando de 36,7 a 86,6 nM, respectivamente (Esquema 8).

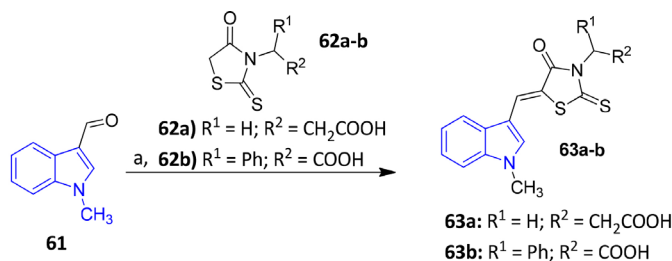
#### 4.2. Síntese de indóis com potencial atividade antibacteriana

Sayed e colaboradores sintetizaram 12 substâncias contendo o núcleo indólico substituído em C2 e C3.<sup>59</sup> Dentre elas, 8 substâncias (**67-74**) se mostraram mais promissoras em relação à atividade antibacteriana. Esses 8 derivados indólicos foram obtidos em rendimentos globais de 61 a 75%, em 2 ou 3 etapas, a partir do aldeído **65** (Esquema 9). Na primeira etapa, **65** reagiu com tiouréia e cianoacetato de etila em um meio contendo carbonato de potássio anidro, obtendo-se o intermediário-chave **66**, que foi então utilizado como precursor na obtenção dos demais produtos. A partir de sua reação com compostos halocarbonílicos, como por exemplo, cloreto de oxalila [(COCl)<sub>2</sub>], cloroacetonitrila (ClCH<sub>2</sub>CN), cloroacetilcloreto (ClCH<sub>2</sub>COCl), cloroacetona (ClCH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>) ou brometo de fenacila (BrCH<sub>2</sub>COPh), por meio de uma reação de alquilação do grupo tiocarbonila, seguida da ciclização via ataque nucleofílico, foram obtidas as



**Reagentes e condições:** a) carbamato de di-*tert*-butil-1,10-dilbis(3-aminopropil)decano (**58**) (0,5 eq.), DIPEA (3 eq.), DMF, t.a., 48 h, 33%; b) TFA, diclorometano, t.a., 3 h, 55%.

**Esquema 7.** Rota sintética utilizada por Li e colaboradores para a obtenção do derivado **60**<sup>57</sup>



Substância	CIM (CFM) (nM)							
	<i>A.f</i>	<i>A.v</i>	<i>A.o</i>	<i>A.n</i>	<i>T.v</i>	<i>P.o</i>	<i>P.f</i>	<i>Pvc</i>
63a	23,1 (43,3)	43,3 (86,6)	28,9 (43,3)	43,3 (86,6)	23,1 (43,3)	43,3 (86,6)	43,3 (86,6)	28,9 (43,3)
63b	36,7 (73,4)	36,7 (73,4)	26,9 (36,7)	36,7 (73,4)	26,9 (36,7)	36,7 (36,7)	53,9 (36,7)	36,7 (36,7)
Cetoconazol (64)	380 (950)	2850 (3800)	380 (950)	380 (950)	4750 (5700)	380 (950)	3800 (3800)	376,0 (940)

**Estrutura do Cetoconazol (64)**

**64**

*A.f*: *A. fumigatus*, *A.v*: *A. versicolor*, *A.o*: *A. ochraceus*, *A.n*: *A. niger*, *T.v*: *T. viride*, *P.f*: *P. funiculosus*, *P.o*: *P. ochrochloron*, *C.a*: *C. albicans*, *Pvc*: *P. cyclopium var verucosum*.

**Reagentes e condições:** a) acetato de amônio, EtOH, refluxo, 2-3 h, 83 a 90%.

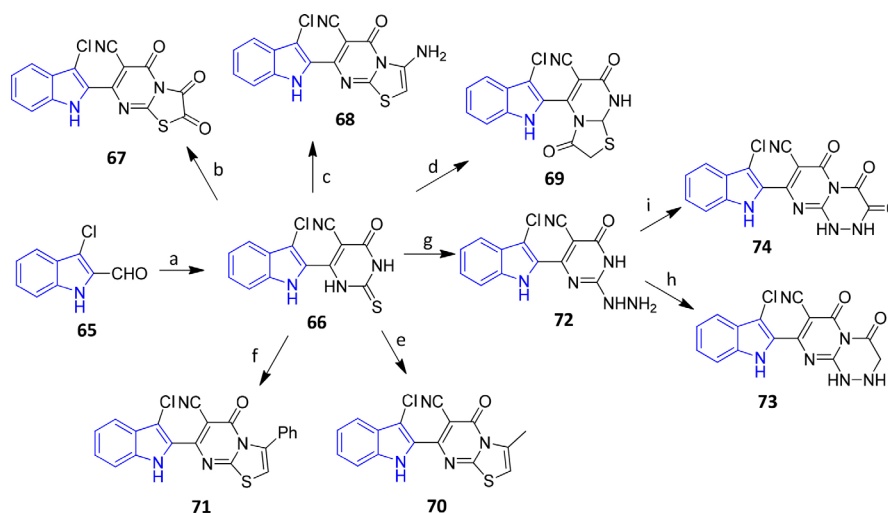
**Esquema 8.** Rota sintética utilizada por Horishny e colaboradores para a obtenção dos derivados indólicos **63a-b**, juntamente com a concentração inibitória mínima (CIM) e, entre parênteses, a concentração fungicida mínima (CFM) dos compostos que apresentaram os resultados mais auspiciosos frente a diferentes espécies de fungos<sup>58</sup>

substâncias **67-71**. Além disso, a substância **66** reagiu com hidrato de hidrazina, obtendo-se a substância **72**, que foi então utilizada como intermediário para a síntese dos compostos **73-74**, por meio de sua reação com cloroacetato de etila ou dioxalato de etila, respectivamente (Esquema 9).

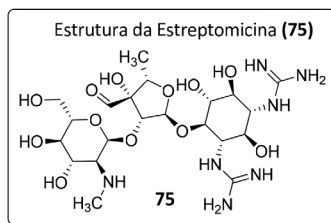
Os compostos sintetizados foram então avaliados quanto à sua atividade antibacteriana *in vitro* frente a diferentes cepas de bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *S. pneumoniae* e *Bacillus subtilis*) e Gram-negativas (*P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp. e *H. influenza*). Frente à *S. aureus*, as substâncias **68**, **70** e **73** apresentaram os menores valores de CIM, com um valor de  $4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Esquema 9). Com relação aos resultados frente à *S. pneumoniae*, os derivados **67**, **69**, **70**, **72** e **74** apresentaram os menores valores de CIM observado

( $4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Frente ao *B. subtilis*, a substância **67** apresentou o menor valor de CIM ( $0,7 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Enquanto, frente à *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp. e *H. influenza*, os derivados com os menores valores de CIM foram **72** ( $3,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), **71** ( $0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e **68** ( $0,8 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).

Arshad e colaboradores sintetizaram 8 derivados indólicos substituídos em N1 e C3 ou apenas em C3 que foram sintetizados utilizando-se uma rota de 2 ou 3 etapas.<sup>60</sup> Inicialmente, reagiu-se a isoniazida (**77**) com o indol-3-carboxaldeído (**76**), produzindo um intermediário *N*-acil-hidrazônico (**78**) (Esquema 10). Então, essa substância sofreu uma reação de ciclização com o ácido tioglicólico, para fornecer a 4-tiazolidin-2-ona correspondente (**79**). Em seguida, as substâncias **80a-g** foram obtidas a partir da reação de **79** com cloretos de arilsulfonila diferentemente substituídos.

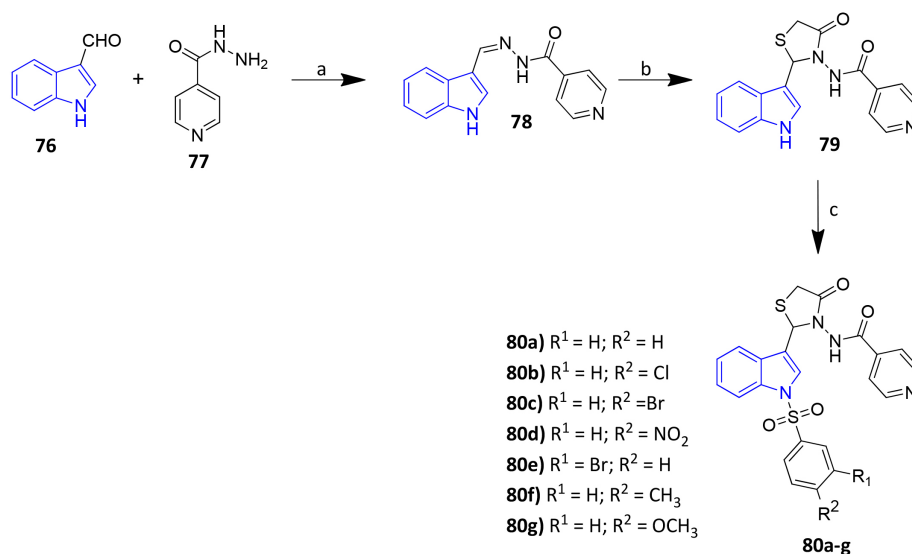


Cepa	Substância(s) mais ativa(s)	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) do fármaco de referência
<i>S. aureus</i>	68, 70 e 73	4,0	5,0 [Ciprofloxacina ( <b>41</b> )]
<i>S. pneumoniae</i>	67, 69, 70, 72 e 74	4,0	5,0 [Ciprofloxacina ( <b>41</b> )]
<i>B. subtilis</i>	67	0,7	4,0 [Ciprofloxacina ( <b>41</b> )]
<i>P. aeruginosa</i>	72	3,0	4,0 [Estreptomicina ( <b>75</b> )]
<i>P. sp.</i>	71	0,5	5,0 [Estreptomicina ( <b>75</b> )]
<i>H. influenza</i>	68	0,8	4,0 [Estreptomicina ( <b>75</b> )]



**Reagentes e condições:** *a*)  $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{NH}_2\text{CSNH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro, EtOH, refluxo, 5 h, 83%; *b*)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dioxano, refluxo 6 h, 81%; *c*)  $\text{ClCH}_2\text{CN}$ , acetato de sódio, EtOH, refluxo 3 h, 82%; *d*)  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dioxano, refluxo 6 h, 82%; *e*)  $\text{ClCH}_2\text{COCH}_3$ , acetato de sódio, refluxo 5 h, 83%; *f*)  $\text{BrCH}_2\text{COPh}$ , acetato de sódio, refluxo 5 h, 90%; *g*)  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , EtOH, refluxo, 3 h, 88%; *h*)  $\text{ClCH}_2\text{COOEt}$ , refluxo, 7 h, 89%; *i*)  $(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{EtONa}$ , refluxo, 7 h, 83%.

**Esquema 9.** Rota sintética para a obtenção dos derivados indoliltiazol[3,2-*a*]pirimidina (**67-71**) a partir do 3-cloro-1*H*-indol-2-carbaldeído (**65**) realizada por Sayed e colaboradores<sup>59</sup>



**Reagentes e condições:** a) EtOH, ácido acético, refluxo, 24 h; b) ZnCl<sub>2</sub> anidro, HSCH<sub>2</sub>COOH, DMF, refluxo, 24 h, 88%; c) Cloretos de arilsulfonila, NaOH, refluxo, 80%.

**Esquema 10.** Rota de síntese dos compostos **79-80a-g** realizada por Arshad e colaboradores<sup>60</sup>

Posteriormente, os compostos **79** e **80a-g** foram submetidos aos testes de atividade antimicrobiana frente a bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*) e Gram-negativas (*Proteus mirabilis* e *E. coli*). Os resultados da atividade antimicrobiana (Tabela 1) mostraram que os compostos promoveram uma inibição significativa. Frente a *S. aureus* as substâncias **79**, **80a-c** e **80e-g** foram as mais ativas, todas com um valor de CIM de 6,25 µg mL<sup>-1</sup>. Com relação à cepa *S. epidermidis*, os derivados **79**, **80a-c** e **80g** apresentaram os menores valores de CIM (3,12 µg mL<sup>-1</sup>

para todos). Para *E. coli*, os menores valores de CIM observados foram para as substâncias **79**, **80a-d** e **80g** (CIM = 12,5 µg mL<sup>-1</sup> para todos). Frente ao *P. mirabilis*, todos os derivados apresentaram os mesmos valores de CIM (CIM = 6,25 µg mL<sup>-1</sup>). O trabalho também relata os ensaios de viabilidade celular, que resultou entre 90 a 100%, quando utilizada uma concentração de 3,125 µM das substâncias.

Uma série de derivados indol-2-carboxamida substituídos na posição 5 foi sintetizada por Mane e colaboradores.<sup>61</sup> Entre todos, dois derivados (**89a-b**) se mostraram mais ativos

**Tabela 1.** Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados por Arshad e colaboradores frente a diferentes cepas bacterianas Gram-positivas (+) e Gram-negativas (-), destacando, em azul, os menores valores de CIM para cada cepa<sup>60</sup>

Substância	Substituintes		CIM (µg mL <sup>-1</sup> )			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i> (+)	<i>S. epidermidis</i> (+)	<i>E. coli</i> (-)	<i>P. mirabilis</i> (-)
<b>79</b>	-	-	6,25	3,12	12,5	6,25
<b>80a</b>	H	H	6,25	3,12	12,5	6,25
<b>80b</b>	H	Cl	6,25	3,12	12,5	6,25
<b>80c</b>	H	Br	6,25	3,12	12,5	6,25
<b>80d</b>	H	NO <sub>2</sub>	12,5	6,25	12,5	6,25
<b>80e</b>	Br	H	6,25	6,25	25	6,25
<b>80f</b>	H	CH <sub>3</sub>	6,25	6,25	25	6,25
<b>80g</b>	H	OCH <sub>3</sub>	6,25	3,12	12,5	6,25
<b>Ciprofloxacina (41)</b>	-	-	6,25	3,12	12,5	6,25

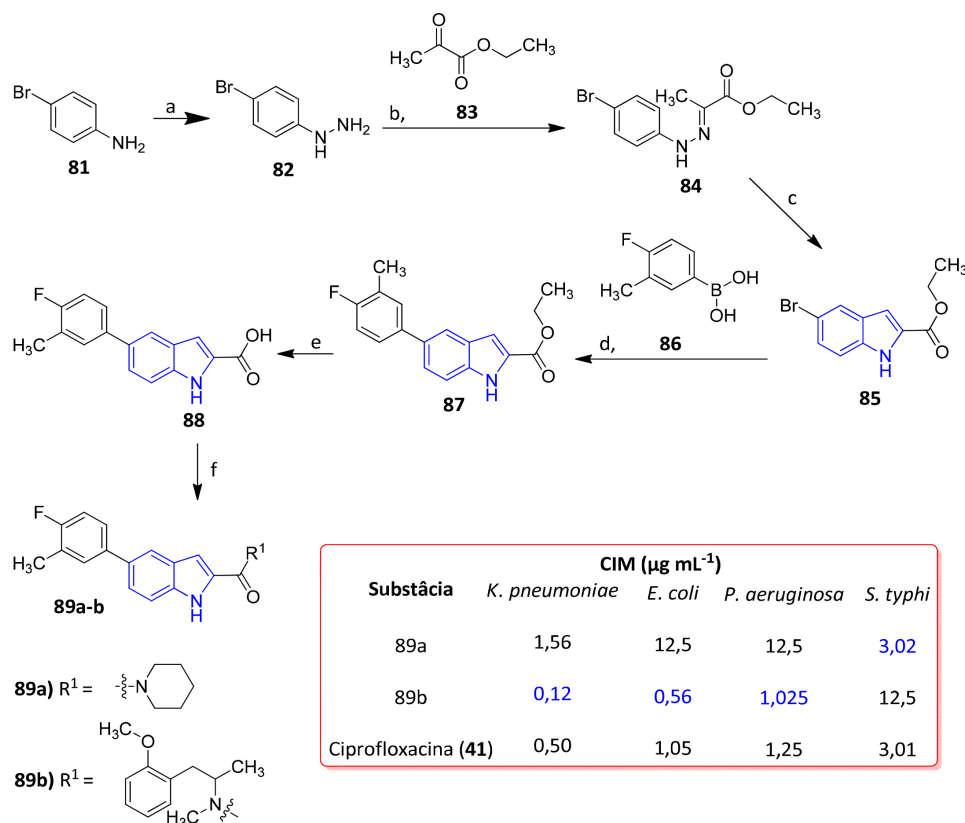
com relação à atividade antibacteriana. Esses foram obtidos em rendimentos globais de 10 a 12%, por meio de uma rota sintética de 6 etapas (Esquema 11). Inicialmente, obteve-se a 4-bromofenil-hidrazina (**82**) com um rendimento de 82%, por meio da reação da 4-bromoanilina (**81**) com  $\text{NaNO}_2$ , seguida da reação com cloreto de estanho. Em seguida, **82** foi condensado com piruvato de etila (**83**), obtendo-se a hidrazona **84** com 76% de rendimento. Essa, por sua vez, foi ciclizada em meio contendo ácido polifosfórico para se obter o éster indol-2-carboxílico (**85**) em 82% de rendimento. Então, foi realizado o acoplamento de Suzuki do composto **85** com o ácido 4-fluoro-3-metilfenilborônico (**86**), na presença do catalisador  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obtendo-se o composto **87** com rendimento de 28%. Esse derivado foi então submetido à hidrólise em meio básico para se obter o ácido carboxílico **88**. Por fim, a substância **88** foi submetida a uma reação com determinadas aminas em um meio contendo EDC.HCl, HOBT, DIPEA e DMF, obtendo-se as carboxamidas correspondentes (**89a-b**).

Os compostos sintetizados foram então submetidos a testes de atividade antibacteriana frente às cepas de

bactérias patogênicas *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Salmonella typhi*. Dentre todos os compostos avaliados, o derivado **89b** foi o mais ativo frente às cepas de *K. pneumoniae* ( $\text{CIM } 0,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), *E. coli* ( $\text{CIM } 0,56 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *P. aeruginosa* ( $\text{CIM } 1,03 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), enquanto frente à cepa de *Salmonella typhi*, o derivado mais ativo foi o **89a**, que apresentou um valor de CIM de  $3,02 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Esquema 11).

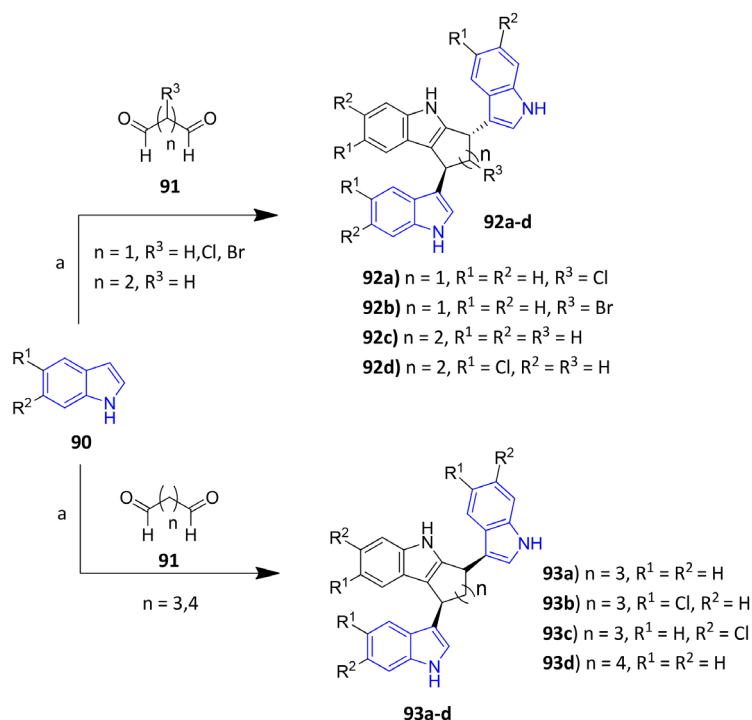
Tendo em vista o aumento da resistência que as bactérias do gênero *S. aureus* vêm apresentando frente aos antibióticos já existentes, El-Sayed e colaboradores realizaram a síntese de 14 derivados indólicos,<sup>62</sup> com a finalidade de testar estas substâncias frente a essa espécie de bactéria. Dentre os derivados sintetizados, os que se mostraram mais promissores com relação à atividade antibacteriana foram as substâncias **92a-d**, **93a-d**, que foram sintetizadas utilizando-se uma rota sintética de uma etapa (Esquema 12), onde foi realizada a reação dos indóis correspondentes (**90**) com diferentes dialdeídos (**91**).

As substâncias sintetizadas foram então testadas quanto à sua atividade antibacteriana frente à cepa sensível de *S. aureus* (ATCC 25923), bem como a duas cepas resistentes



**Reagentes e condições:** a) (i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min; (ii)  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 4 h, 82%; b)  $\text{EtOH}$ , argônio, refluxo 5,5 h, 76%; c) PPA,  $120^\circ\text{C}$ , 20–30 min, 82%; d)  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , AcOK, 1,4-dioxano,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80\text{--}90^\circ\text{C}$ , 3 h, 28%; e)  $\text{LiOH}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , t.a., 3–4 h, 94%; f) amina, EDC.HCl, HOBT, DIPEA, DMF,  $0^\circ\text{C}$  para t.a., 20–30 h, 74 a 92%.

**Esquema 11.** Rota sintética para a obtenção das substâncias **89a-b** utilizada por Mane e colaboradores,<sup>61</sup> juntamente com os respectivos valores de concentração inibitória mínima (CIM), em azul são destacados os menores valores de CIM para cada cepa



**Reagentes e condições:** a) ácido acético, t.a., overnight, 25-85%.

**Esquema 12.** Rota sintética utilizada por El-Sayed e colaboradores para a obtenção dos derivados indólicos (**92a-d** e **93a-d**)<sup>62</sup>

**Tabela 2.** Atividade antibacteriana dos derivados indólicos (**92a-d** e **93a-d**) sintetizados por El-Sayed e colaboradores,<sup>62</sup> medida pela CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), com destaque em azul para os menores valores de CIM para cada cepa.

Substância	Substituintes				CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<i>S. aureus</i>	MRSA padrão	MRSA isolado
<b>92a</b>	1	H	H	Cl	3,125	3,125	6,25
<b>92b</b>	1	H	H	Br	3,125	3,125	6,25
<b>92c</b>	2	H	H	H	3,125	3,125	6,25
<b>92d</b>	2	Cl	H	H	3,125	6,25	12,5
<b>93a</b>	3	H	H	H	3,125	6,25	12,5
<b>93b</b>	3	Cl	H	H	3,125	6,25	6,25
<b>93c</b>	3	H	Cl	H	3,125	6,25	12,5
<b>93d</b>	4	H	H	H	3,125	6,25	12,5
<b>Ampicilina (44)</b>	-	-	-	-	1,56	50	50

de *S. aureus* resistente à metilina (MRSA), sendo uma cepa padrão (ATC 43300) e um isolado clínico (Tabela 2). Para a cepa de *S. aureus* sensível, as substâncias **92a-d**, **93a-d** foram as mais ativas, apresentando um valor de CIM de  $3,125 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Enquanto frente ao MRSA cepa-padrão, os derivados **92a-c** apresentaram os menores valores de

CIM ( $3,125 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Os resultados dos testes de atividade frente ao MRSA isolado mostraram que **92a-c** e **93b**, foram as substâncias mais ativas, apresentando um valor de CIM de  $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

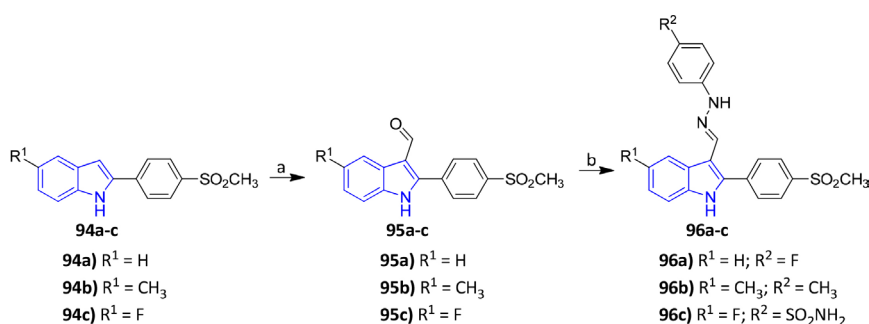
Shaker e colaboradores<sup>63</sup> realizaram a síntese de 17 derivados indólicos substituídos nas posições C2, C3 e

C5 (ou C6). Entre esses derivados, as substâncias **96a-c** se apresentaram candidatas mais promissoras como antibacterianas. Esses três derivados foram sintetizados com rendimentos globais entre 51 e 67%, utilizando-se uma rota sintética de duas etapas (Esquema 13), partindo dos derivados indólicos **94a-c**. Assim, esses precursores foram transformados nas substâncias **95a-c**, através de uma reação de formilação de Vilsmeier-Haack, por meio do uso de oxiclureto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) e DMF. Então, foram realizadas as reações dos derivados indol-3-carbaldeído (**95a-c**) com o cloridrato de fenilidrazina 4-substituído apropriado, em um meio contendo etanol e algumas gotas de ácido acético glacial, produzindo as substâncias **96a-c**.

As atividades antimicrobianas das substâncias foram avaliadas frente a cinco espécies de bactérias: *S. aureus* resistente à meticilina (ATCC 43300), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) e *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606). A partir dos resultados da avaliação, os autores verificaram que as substâncias **96a-c** possuem alta atividade antibacteriana frente à todas as cepas testadas, com valores de inibição do crescimento bacteriano entre 86 e 98%. Com base nesses resultados, os autores decidiram determinar a CIM desses compostos mais ativos, que mostrou que frente às cepas de *MRSA*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, **96b** foi a substância mais ativa, com valor de CIM de  $1 \mu\text{g mL}^{-1}$  para ambas as

cepas. Frente à cepa de *E. coli*, as três substâncias (**96a-c**) foram equipotentes ( $\text{CIM} \leq 0,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Já frente à *A. baumannii*, as substâncias mais potentes foram **96b-c**, que foram equipotentes ( $\text{CIM} = 4 \mu\text{g/mL}$ ). Além disso, foi avaliada a segurança dessas substâncias, através dos testes de hemólise de glóbulos vermelhos humanos e citotoxicidade frente à linhagem de células renais embrionárias humanas. As substâncias **96a-c** foram toleradas e resultaram não citotóxicas, tendo em vista que a concentração inibitória foi menor do que a concentração citotóxica ( $\text{CC}_{50} = > 32,0$ ; 4,2 e  $3,0 \mu\text{g mL}^{-1}$  para **96a**, **96b** e **96c**, respectivamente) e hemolítica ( $\text{HC}_{10} > 32 \mu\text{g/mL}$  para ambas). De maneira geral, os autores informaram que a substância **96b** se mostrou mais potente frente às cepas bacterianas testadas.

Sanna e colaboradores realizaram a síntese de 28 derivados indólicos diferentemente substituídos na posição C3 do núcleo indólico.<sup>64</sup> Dentre os derivados sintetizados, a substância **100** apresentou uma atividade significativa frente a bactérias Gram-positivas. Esse derivado foi obtido com um rendimento global de 81%, utilizando-se uma rota sintética de uma etapa (Esquema 14), partindo da 2-(1*H*-indol-3-il)etilamina (**98**). Esse precursor foi convertido na substância **100** por uma reação de condensação com 1,2-dicloro-4-isotiocianato-benzeno (**99**), em um meio anidro, utilizando-se como solvente a acetonitrila. Os 28 derivados indólicos foram avaliados frente a bactérias



Cepa	Substância(s) mais ativa(s)	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	Ceftriaxona ( <b>97</b> ) CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
<i>MRSA</i>	96b	1	32
<i>K. pneumoniae</i>	96b	1	16
<i>P. aeruginosa</i>	96b	1	32
<i>E. coli</i>	96a, 96b e 96c	$\leq 0,25$	0,125
<i>A. baumannii</i>	96b e 96c	4	32

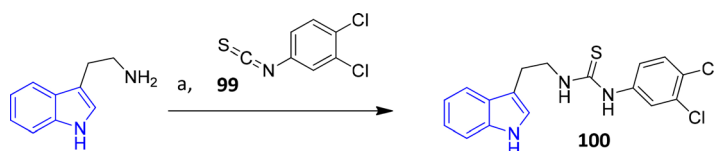
Substância	$\text{CC}_{50}$ ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	$\text{HC}_{10}$ ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
96a	> 32	> 32
96b	4,2	> 32
96c	2,987	> 32

Estrutura da Ceftriaxona (**97**)

**97**

**Reagentes e condições:** a)  $\text{POCl}_3$ , DMF, t.a., overnight, 70 a 80%; b) fenilidrazina HCl 4-substituída apropriada, etanol, gotas de ácido acético glacial, refluxo, 4-6 h, 73 a 84%.

**Esquema 13.** Rota sintética utilizada por Shaker e colaboradores para a obtenção dos derivados indólicos **96a-c**, juntamente com os respectivos valores de atividade antimicrobiana<sup>63</sup>



Substância 100		
Cepa	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da ciprofloxacina (41)
<i>S. aureus</i> NCTC 4163	6,25	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	6,25	0,5
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	12,5	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	6,25	0,5
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	12,5	0,25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	12,5	<0,12
<i>B. cereus</i> ATCC 11778	6,25	0,25
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	12,5	0,25
<i>M. luteus</i> ATCC 10240	6,25	1

Reagentes e condições: a) acetonitrila, 8 h, 81%.

**Esquema 14.** Rota sintética para a obtenção do derivado **100** utilizada por Sanna e colaboradores, juntamente com os valores de CIM<sup>64</sup>

Gram-positivas, e dentre esses, a substância **100** apresentou a inibição mais significativa, com valores de CIM entre 6,25 e 12,5  $\mu\text{g/mL}$  (Esquema 14).

Dong e colaboradores sintetizaram 15 derivados indólicos substituídos na posição C3.<sup>65</sup> Dentre as substâncias sintetizadas, o derivado **103** se mostrou mais potente frente à *Staphylococcus aureus* USA300, uma cepa resistente à meticilina (MRSA). Essa substância foi sintetizada com um rendimento global de 39%, por meio de uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 15), utilizando como material de partida o 6-cianoindol (**101**). Iniciou-se a síntese por meio da reação deste precursor com a heptan-4-ona, em um meio contendo acetonitrila e ácido metanossulfônico (MsOH), fornecendo **102**. Esse derivado reagiu com etilenodiamina na presença de hidrossulfeto de sódio (NaHS) e dimetilacetamida (DMA), produzindo a base livre de di-imidazolina, que foi, logo em seguida, transformada no sal de dimezilato **103** por meio da reação da base livre com ácido metanossulfônico em acetonitrila. As substâncias foram avaliadas frente a *S. aureus* USA300, e com base na potência e seletividade dessas substâncias frente a esse patógeno, os pesquisadores determinaram que a substância **103** se trata de uma substância auspiciosa para novos estudos, tendo em vista que apresentou uma CIM de 1,6-3,1  $\mu\text{M}$  com um índice de seletividade de 48-96 frente ao patógeno (Esquema 15).

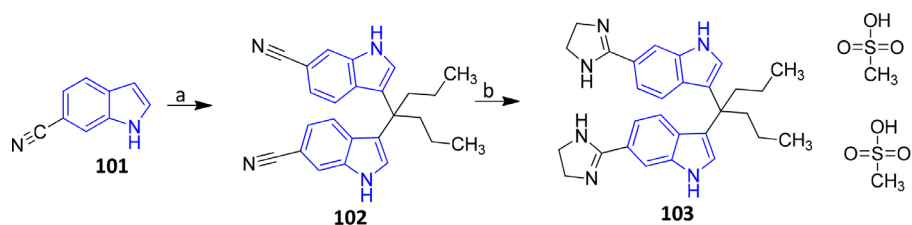
Song e colaboradores sintetizaram 21 derivados indólicos diferentemente substituídos nas posições N1 e C2,<sup>66</sup> bem como substituídos por halogênios na porção benzênica do núcleo indólico. Dentre essas substâncias, sete (**109a-g**) foram as mais promissoras frente a bactérias Gram-positivas. As sete substâncias foram sintetizadas em rendimentos globais que variam de 51 a 66%, utilizando-se uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 16). Inicialmente, o 1*H*-indol-3-carbaldeído ou seus derivados halogenados (**105a-c**) reagiram com cloretos de benzenossulfonila apropriados (**106a-b**), em um meio contendo carbonato de potássio anidro ou NaOH

e cloreto de benziltriethylamônio (TEBA), produzindo-se as substâncias **107a-d**. Sem nenhuma purificação prévia, elas foram utilizadas em uma reação de condensação de Knoevenagel, na presença de rodaninas *N*-substituídas (**108a-b**), produzindo-se as substâncias **109a-g**.

As substâncias foram avaliadas frente a cinco bactérias Gram-positivas (*S. aureus* CMCC 25923 e CMCC(B) 26003, *Enterococcus faecalis* CMCC 29212, *Streptococcus pyogenes* CMCC 32067 e *Bacillus subtilis* CMCC 63501). Frente a *S. aureus* CMCC 25923 e *S. pyogenes* CMCC 32067 a substância **109f** foi a mais ativa, apresentando valores de CIM de 0,5 e 2,0  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Além disso, frente à cepa de *S. aureus* CMCC(B) 26003, os derivados mais ativos foram **109f** e **109g**, ambos com um valor de CIM de 1,0  $\mu\text{g/mL}$ , enquanto frente a *E. faecalis* CMCC 29212, os mais ativos foram **109b-109d** e **109f**, todos com uma CIM de 4,0  $\mu\text{g/mL}$ . Frente ao *B. subtilis* CMCC 63501, todas as substâncias sintetizadas não apresentaram efeito até a concentração mais alta testada, de 128  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Também foram realizados testes com cepas multirresistentes, nas quais os pesquisadores escolheram cinco substâncias (**109a-b**, **109e-109g**) para serem avaliadas frente a dois isolados clínicos de cepas de bactérias Gram-positivas multirresistentes (*S. aureus* ATCC 33591 e *S. aureus* ATCC 43300). Dentre esses derivados, os mais ativos foram as substâncias **109a-b**, que apresentaram os mesmos valores de CIM em cada cepa (CIM = 1,0 e 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , frente às cepas *S. aureus* ATCC 33591 e *S. aureus* ATCC 43300, respectivamente), e ambos são 64 vezes mais potentes que a penicilina (**43**, CIM = 32  $\mu\text{g/mL}$ ) e 128 vezes mais ativos que a oxacilina (**110**, CIM = 64  $\mu\text{g/mL}$ ) frente à *S. aureus* ATCC 43300.

Kaur e colaboradores produziram 16 derivados indólicos diferentemente substituídos em C3 e, dentre eles, alguns também substituídos em C5.<sup>67</sup> Dentre essas substâncias, a mais promissora frente a bactérias Gram-negativas foi o derivado **113**. Esse derivado foi





Substância	CIM ( $\mu\text{M}$ ) <i>S. aureus</i> USA300	IS
103	1,6-3,1	48-96
Daptomicina (104)	0,78	-

Estrutura da Daptomicina (104)

**Reagentes e condições:** a) heptan-4-ona, acetonitrila, MsOH, t.a., 24 h, 45%; b) (i)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , NaSH, DMA, 120°C, 2 h; (ii) MsOH, acetonitrila, t.a., 30 min, 87%.

**Esquema 15.** Rota sintética para a obtenção do derivado **103** utilizada por Dong e colaboradores<sup>65</sup>

obtido com um rendimento global de 68%, por uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 17), utilizando-se como material de partida a *p*-aminoacetofenona (**111**). Esta cetona foi submetida a uma reação de diazotação, utilizando-se  $\text{NaNO}_2$  e  $\text{HCl}$ , e posteriormente, condensada com 1*H*-indol, produzindo o intermediário **112**, que, em seguida, reagiu com ácido *p*-aminobenzóico, em um meio contendo etanol e quantidade catalítica de ácido acético, produzindo a substância **113**.

Os derivados foram avaliados frente a bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *B. subtilis*) e Gram-negativas (*E. coli*, *S. enterica* e *K. pneumonia*). A maior parte das substâncias foi mais ativa frente às bactérias Gram-negativas. Dentre todas as substâncias, a **113** aparenta ser a mais promissora frente às bactérias Gram-negativas, pois foi a única com valores de CIM baixos (1,95 a 3,90  $\mu\text{g/mL}$ ) para ambas as cepas de bactérias Gram-negativas (Esquema 17), atuando como agente bacteriostático e agente bactericida (CBM variando de 3,90 a 7,81  $\mu\text{g/mL}$ ). Além disso, também se mostrou de baixa toxicidade quando avaliada frente às células renais embrionárias humanas (HEK-293,  $\text{IC}_{50} = 244,15 \pm 3,78 \mu\text{g/mL}$ ).

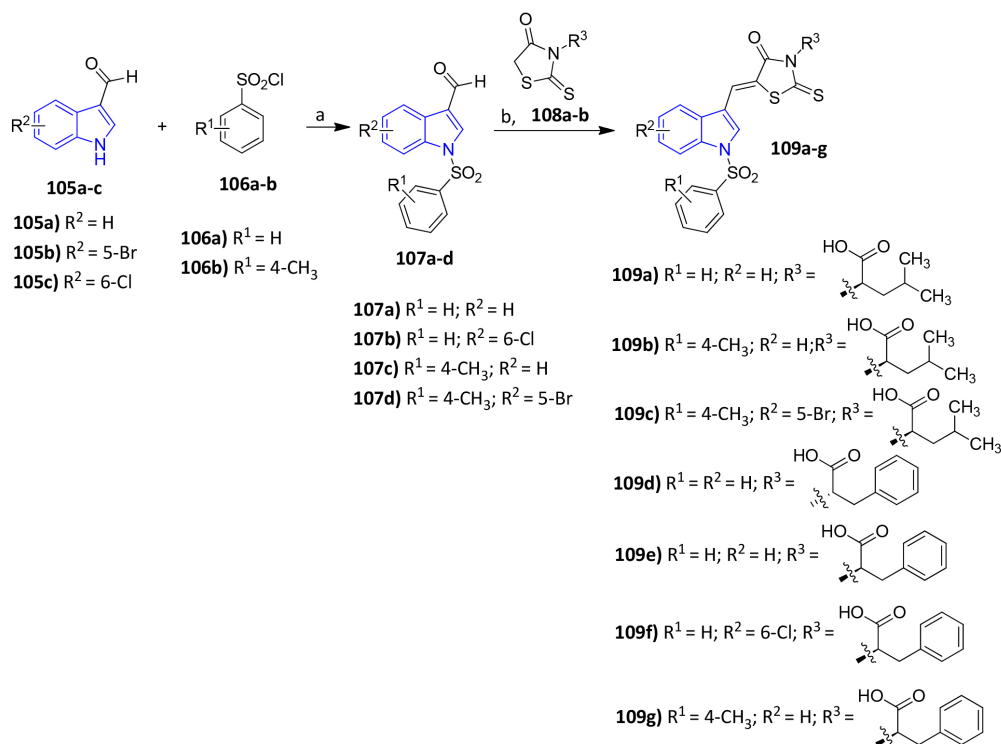
#### 4.3. Síntese de indóis com potencial atividade antimicobacteriana

No trabalho realizado por Ashok e colaboradores,<sup>68</sup>

diversos derivados indólicos substituídos em N1 e em C3 foram sintetizados e avaliados *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*. Dentre esses, o derivado **120** se mostrou mais ativo. Essa substância foi obtida com rendimento global de 32 a 51%, utilizando-se uma rota de 3 etapas (Esquema 18). Inicialmente, o indol **114** foi submetido a uma reação com brometo de propargila (**115**), fornecendo o derivado *N*-alquilado **116**, que foi utilizado como precursor do derivado benzimidazólico **118**, por meio da reação com *o*-fenilenodiamina (OPDA, **117**). Então, o composto **120** foi obtido por meio da reação do composto **118** com a azida **119**, através de uma reação de cicloadição azida-alcino. Essa reação também foi realizada sob irradiação de micro-ondas (MW, do inglês *microwave*), o que promoveu uma diminuição no tempo de reação de 12 h para 8 min e um aumento no seu rendimento de 50% para 80%.

Todos os compostos sintetizados foram então avaliados quanto à sua atividade *in vitro* frente à cepa do *M. tuberculosis* H37Rv. Dentre as substâncias avaliadas, o composto **120** apresentou a melhor atividade (CIM = 7,1  $\mu\text{M}$  – Esquema 18), próxima ao fármaco de referência, isoniazida.

Kondreddi e colaboradores realizaram a síntese de 37 derivados indólicos contendo substituintes em C2, em diferentes posições da porção benzênica, e alguns contendo o grupo metila em N1 e os avaliaram frente ao *M. tuberculosis*.<sup>69</sup> Dentre todas as substâncias, o derivado **124** foi o mais ativo, o qual foi sintetizado utilizando-se



Cepa	Substância(s) mais ativa(s)	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da Oxacilina (110)	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da Penicilina (43)
<i>S. aureus</i> CMCC 25923	109f	0,5	0,125	0,125
<i>S. aureus</i> CMCC(B) 26003	109f e 109g	1	0,125	0,125
<i>E. faecalis</i> CMCC 29212	109b-c, 109d e 109f	4	>128	>128
<i>S. pyogenes</i> CMCC 32067	109f	2	>128	>128
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	109a e 109b	1	8	>32
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	109a e 109b	0,5	64	32

Estrutura da Oxacilina (110)

**110**

**Reagentes e condições:** a) diclorometano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, 40°C, 12 h, para o **107a**; diclorometano, NaOH, cloreto de benziltriethylamônio (TEBA), t.a., 12 h, para o **107b-d**; b) ácido acético glacial, piperidina em EtOH, refluxo, 16 h, 51 a 66%.

**Esquema 16.** Rota sintética para a obtenção dos derivados indólicos **109a-g** utilizada por Song e colaboradores, juntamente com os valores de atividades<sup>66</sup>

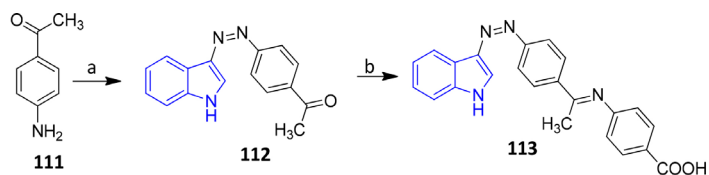
uma rota sintética de 1 etapa, em rendimento global de 41%. Essa substância foi sintetizada por meio da reação de **122** com o cloridrato de 4,4-dimetilciclohexanamina (**123**) (Esquema 19).

Todos os 37 derivados indólicos foram avaliados frente à cepa padrão do *M. tuberculosis* (H37Rv), dentre os quais 22 apresentaram CIM abaixo de 1,0  $\mu\text{M}$ . Dentre todos, a substância **124** (Esquema 19) foi a mais ativa frente ao *M. tuberculosis*, apresentando um valor de CIM de 0,015  $\mu\text{M}$ .

Tendo em vista o potencial demonstrado *in vitro*, a

substância **124** foi avaliada em camundongos com infecção aguda por *M. tuberculosis*. O ensaio evidenciou que o perfil farmacocinético *in vivo* dessa substância é adequado, visto que apresentou uma pequena depuração sistêmica total e um volume de distribuição de moderado a alto, apresentando tempos de meia vida de 5,25 e 5,96 h pela via intravenosa (dose de 5 mg kg<sup>-1</sup>) e oral (dose de 25 mg kg<sup>-1</sup>), respectivamente, e uma boa disponibilidade oral (53%). Já o estudo de eficácia *in vivo* mostrou que a substância apresenta excelente desempenho frente ao agente causador da doença, ocasionando uma redução de 398 a 63096

## Indol: um Versátil e Promissor Heterociclo

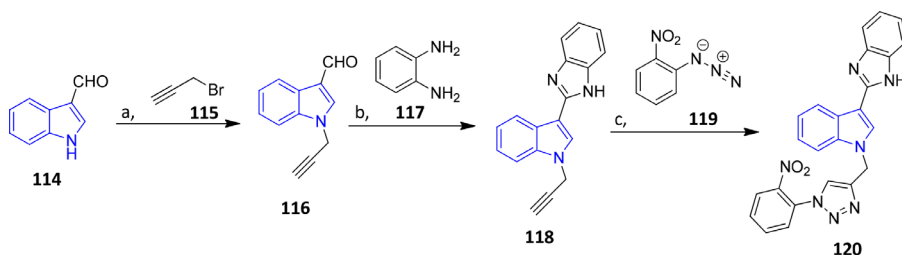


Cepa	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da 113	CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da 113	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da Ciprofloxacina (41)	CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) da Ciprofloxacina (41)
<i>E. coli</i>	3,90	7,81	3,90	31,25
<i>S. enterica</i>	1,95	7,81	15,62	31,25
<i>K. pneumonia</i>	1,95	3,90	7,81	7,81

IC<sub>50</sub> (HEK-293) = 244,15 ± 3,78  $\mu\text{g mL}^{-1}$

**Reagentes e condições:** a) (i)  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$ , 0 °C; (ii) 1H-indol, mistura de ácido acético/propiónico (8:2), 0 °C, 1-2 h; (iii)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,5 h, 92 %; b) etanol, ácido acético, refluxo, 7-8 h, 74%.

**Esquema 17.** Rota sintética utilizada por Kaur e colaboradores para a obtenção da substância 113, juntamente com a atividade da substância frente a diferentes cepas bacterianas<sup>67</sup>

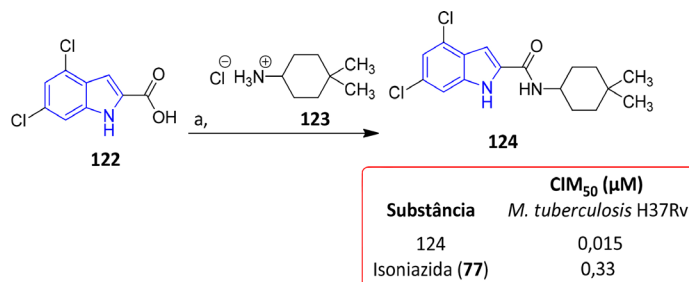


Substância	CIM ( $\mu\text{M}$ ) <i>M. tuberculosis</i> H37Rv
120	7,1
Rifampicina (121)	0,04
Isoniazida (77)	2,7

**Estrutura da Rifampicina (121)**

**Reagentes e condições:** a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona seca, refluxo, 4h, 76%; b) ácido acético,  $\text{CHCl}_3$ , refluxo, 6h, 84%; c)  $\text{CuI}$ ,  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:3), 80 °C, 12h, 40% a 52% ou MW, 180W, 8 min, 76 a 85%.

**Esquema 18.** Rota de síntese e concentração inibitória mínima (CIM) frente à cepa do *M. tuberculosis* H37Rv do composto 120 sintetizado por Ashok e colaboradores<sup>68</sup>



**Reagentes e condições:** a) 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HATU), *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA), DMF, t.a., 16 h, 41 %.

**Esquema 19.** Rota sintética utilizada por Kondreddi e colaboradores para a obtenção do derivado 124 e sua concentração inibitória mínima (CIM) frente à cepa padrão do *M. tuberculosis* (H37Rv)<sup>69</sup>

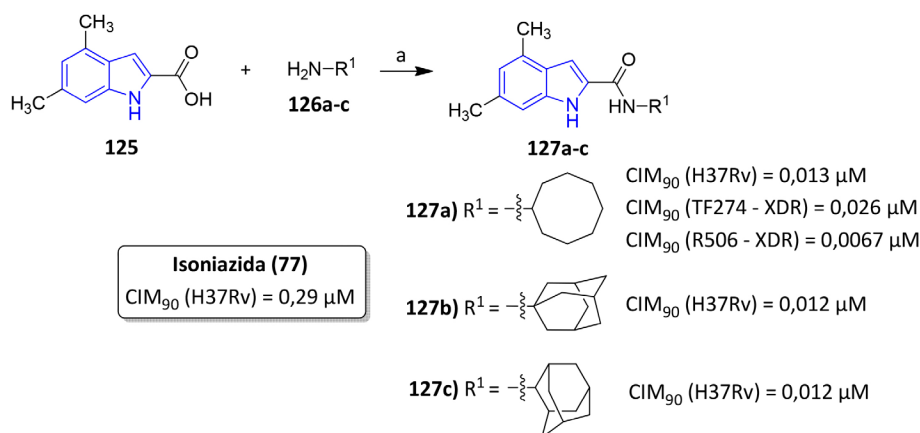
unidades formadoras de colônias (UFC) nas concentrações de 25 e 75 mg kg<sup>-1</sup>, respectivamente, quando comparado ao controle, o qual não foi tratado com o composto. Além disso, **124** foi submetido a testes de segurança *in vitro* e *in vivo*, os quais incluíram um estudo de toxicologia exploratória em ratos com uma duração de 2 semanas,<sup>70</sup> mostrando seu potencial para ser submetido a ensaios pré-clínicos.

Onajole e colaboradores realizaram a síntese de 29 derivados indólicos contendo substituintes em C2, e alguns contendo substituintes em N1 ou na porção benzênica.<sup>71</sup> Dentre as substâncias sintetizadas, três delas (**127a-c**) foram as mais promissoras com relação à atividade antimicrobiana. As três substâncias foram obtidas com rendimentos globais que variaram de 65 a 83%, utilizando-se uma rota sintética de 1 etapa. Nessa síntese, foi utilizada uma metodologia de acoplamento de amidas, por meio da reação do ácido 4,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico (**125**) com as aminas substituídas **126a-c** (Esquema 20).

Todos os compostos foram então testados frente à cepa padrão do *M. tuberculosis* (H37Rv), e as substâncias

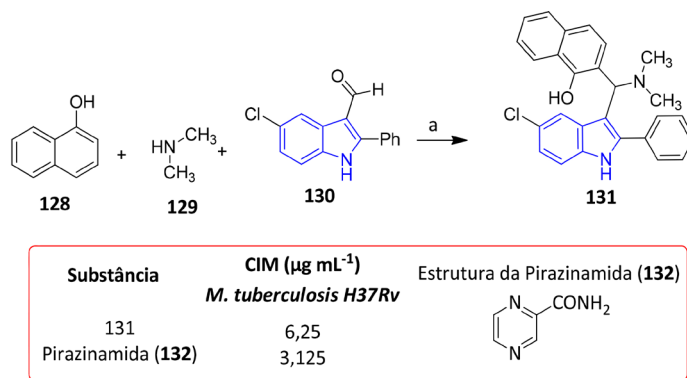
**127a-c** foram as mais ativas, apresentando valores de CIM de 0,013 µM para a substância **127a** e de 0,012 µM para as substâncias **127b-c**. A substância **127a** foi avaliada também frente a duas cepas de *M. tuberculosis* extremamente resistentes (do inglês *extensively drug-resistant TB*, XDR-TB) TF274 e R506, apresentando valores de CIM de 0,026 e 0,0067 µM, respectivamente (Esquema 20).<sup>71</sup>

Raghunath e Mathada realizaram a síntese de 18 substâncias contendo o núcleo indólico substituído na posição C2 com um grupamento fenila,<sup>72</sup> bem como diferentemente substituídas na posição C3, e algumas substâncias com os substituintes metila ou cloro na posição C6. Dos derivados sintetizados, o derivado **131** foi o mais promissor em relação à atividade antituberculosa. Esse derivado foi obtido por meio de uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 21), em rendimento global de 84%, por meio da reação de condensação entre o 1-naftol (**128**) com a dimetilamina (**129**) e o 5-cloro-2-fenil-1*H*-indol-3-carbaldeído (**130**), utilizando-se como solvente o diclorometano.



**Reagentes e condições:** a) hidroxibenzotriazol (HOBt) anidro, Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl), Et<sub>3</sub>N, diclorometano anidro, t.a., atmosfera inerte, 72 a 92%.

**Esquema 20.** Rota sintética utilizada por Onajole e colaboradores para a obtenção dos derivados indol-2-carboxamidas **127a-c**, e seus respectivos valores de CIM frente a diferentes cepas de *M. tuberculosis*<sup>71</sup>



**Reagentes e condições:** a) diclorometano, t.a., 3 h, 84%.

**Esquema 21.** Rota sintética para a obtenção do derivado indólico **131** utilizada por Raghunath e Mathada, juntamente com o valor de CIM frente ao *M. tuberculosis* H34Rv<sup>72</sup>

Nyantakyi e colaboradores sintetizaram 99 diferentes derivados indólicos substituídos em N1, C2 e C6.<sup>73</sup> Dentre esses, cinco derivados (**135a-e**) se mostraram os mais promissores com relação à atividade antimicobacteriana. Os cinco derivados foram obtidos em rendimentos globais que variaram de 10 a 65%, por meio de uma rota sintética de 2 etapas (Esquema 20) a partir do precursor 6-metoxi-1*H*-indol (**133**). Assim, esse precursor reagiu com 1-bromo-octano em um meio contendo hidreto de sódio, gerando o intermediário **134**. Esse, por sua vez, reagiu com formaldeído e aminas heterocíclicas, sob catálise ácida (cloreto de zinco), produzindo as substâncias **135a-e**.

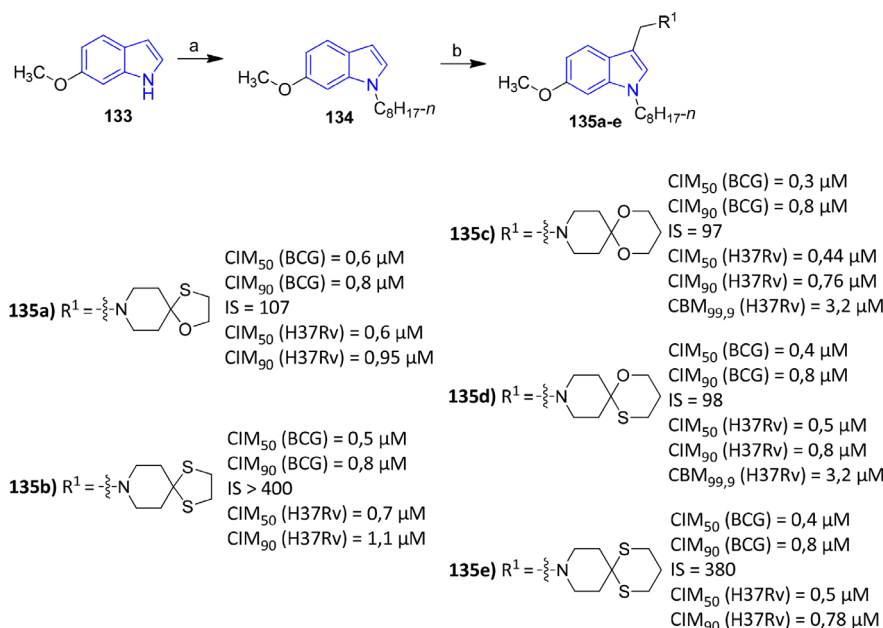
As substâncias foram avaliadas frente ao *M. bovis* BCG, e com base na potência e seletividade dessas substâncias frente a esse patógeno, os pesquisadores decidiram investigar mais profundamente o perfil antimicobacteriano dos derivados **135a-e**. Com isso, foi determinada a atividade das substâncias **135a-e** frente ao *M. tuberculosis* H37Rv, que apresentaram CIM na faixa de submicromolar (CIM<sub>50</sub> = 0,44 a 1,2 μM e CIM<sub>90</sub> = 0,76 a 2,3 μM), sendo que as mais ativas foram as substâncias **135c-d** (Esquema 22). Além disso, essas duas substâncias também foram bactericidas contra as cepas de *M. tuberculosis*, com um aumento de 1000 vezes na morte celular a uma concentração de 3,2 μM.

Kumar e colaboradores realizaram a síntese de 20 derivados indólicos substituídos na posição C2 e C3,<sup>74</sup> bem como alguns contendo átomos de halogênios ou grupos doadores de elétrons na porção benzênica do núcleo indólico. Entre os derivados sintetizados, as substâncias **138a-b** apresentaram a melhor atividade antimicobacteriana.

Esses dois derivados foram sintetizados em rendimentos globais de 54 a 62%, por meio de uma rota de 1 etapa. Nesta rota sintética, a substância **136** foi submetida a uma reação de adição de Michael, catalisada por Sc(OTf)<sub>3</sub>, com indóis monossustituídos na porção aromática (**137a-b**), utilizando-se acetonitrila seca como solvente, gerando as substâncias **138a-b**. Os derivados foram avaliados frente à cepa de *M. tuberculosis* (ATTC-27294), e o resultado mostrou que as substâncias **138a-b** foram as mais ativas, ambas com valor de CIM de 6,25 μg/mL (Esquema 23).

## 5. Conclusão e Perspectivas

O núcleo indólico tem se mostrado um importante arcabouço estrutural para obtenção de novos antibacterianos e antifúngicos, como se pode observar nos diversos exemplos que foram apresentados nessa revisão. Devido à diversidade estrutural e de micro-organismos avaliados, não foi possível estabelecer um estudo absoluto de relação estrutura-atividade dentre as classes de indóis aqui apresentadas. No entanto, com base na avaliação dos substituintes que resultaram em substâncias com melhores atividades (Figura 11), pode-se sugerir que o aumento do número de átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio nos derivados indólicos poderia contribuir para a modulação das suas atividades frente às cepas bacterianas e fúngicas, desde que não se altere drasticamente a polaridade dos mesmos. Frente às bactérias Gram-positivas/negativas, foi possível observar que a grande maioria das substâncias apresentam

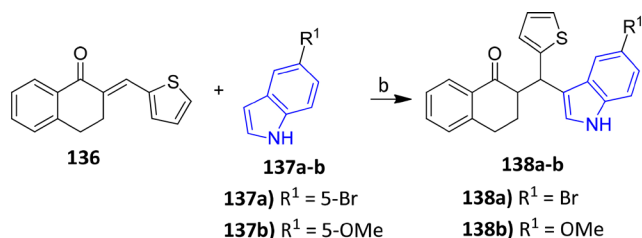


**Reagentes e condições:** a) NaH, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>Br, DMF anidro, 0 °C a t.a., 2–8 h, 95%; b) formaldeído (solução aquosa a 36%), aminas apropriadas, ZnCl<sub>2</sub>, EtOH, t.a., 5–24 h, 10 a 68%.

**Esquema 22.** Rota sintética utilizada por Nyantakyi e colaboradores para a obtenção das substâncias **135a-e**, e seus respectivos valores de CIM frente a diferentes cepas de *Mycobacterium*<sup>73</sup>

heterociclos adicionais em suas estruturas. Ainda tratando dos antibacterianos, foi verificado que a presença de ciclos

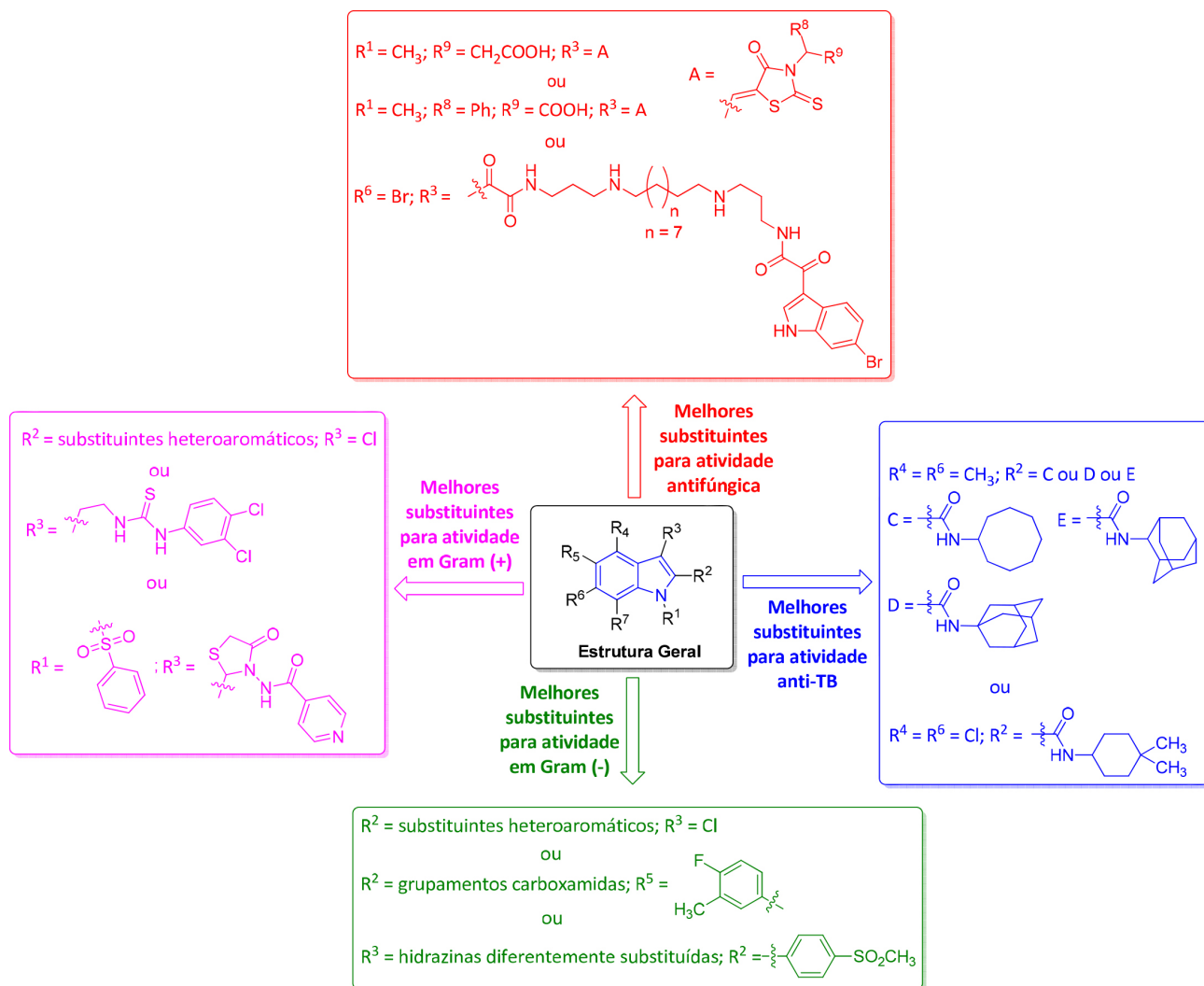
planos, em sua maioria aromáticos, são importantes para a atividade antibacteriana, possivelmente contribuindo



Substância	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) <i>M. tuberculosis</i> (ATCC-27294)
138a	6,25
138b	6,25
Pirazinamida ( <b>132</b> )	5

**Reagentes e condições:** b)  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (10 mol%), acetonitrila, t.a., 12–14 h, 62% (**138a**) e 54% (**138b**).

**Esquema 23.** Rota sintética utilizada por Kumar e colaboradores para a obtenção das substâncias **138a-b**, e seus respectivos valores de CIM frente a uma cepa de *Mycobacterium*<sup>74</sup>



**Figura 11.** Substituintes no núcleo indólico que resultaram em substâncias com melhores atividades antifúngicas, antibacterianas e antimicobacterianas

com interações hidrofóbicas das substâncias com os seus alvos. Em relação à atividade antituberculose, pode-se destacar os derivados indólicos do tipo 2-carboxamida, contendo grupos cíclicos alifáticos e volumosos ligados ao nitrogênio amídico. Também há relevância do padrão de substituição no anel indólico nas posições 4 e 6 por substituintes que conferem maior lipofilicidade, tais como grupos metila e halogênios. Diante do sucesso do núcleo indólico como participante de compostos com notável atividade antimicrobiana, sugere-se que há uma forte probabilidade de novos agentes antimicrobianos aprovados para uso clínico conterem em sua estrutura essa subunidade. A busca por estes agentes, como demonstrado pela literatura abordada nesta revisão, permanece plenamente ativa.

## Referências Bibliográficas

- Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D.; Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, *47*, 491. [CrossRef]
- Söderberg, B. C.; Shriver, J. A.; Palladium-Catalyzed Synthesis of Indoles by Reductive N-Heteroannulation of 2-Nitrostyrenes. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 5838. [CrossRef]
- Nagendrappa, G.; A Pioneer of Synthetic Organic Chemistry. *Ressonance* **2014**, 489. [Link]
- Sítio do Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daff/index.cfm?event=reportsSearch.process&rptName=1&reportSelectMonth=3&reportSelectYear=1955&nav#navigation>>. Acesso em: 15 março 2021.
- Rajkumar, R.; Merciline, A. D.; Muthukrishnan, S. K.; Subhashree, M.; Datta, M.; Subramaniam, J. R.; A Combinatorial Antihypertensive Drug (Reserpine and Hydrazine) Does Not Cause Severe Depression. *Gerontology & Geriatrics Studies* **2018**, *3*, 1. [CrossRef]
- Leveau, J. H. J.; Lindow, S. E.; Utilization of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid for Growth by *Pseudomonas putida* Strain 1290. *Applied and Environmental Microbiology* **2005**, *71*, 2365. [CrossRef] [PubMed]
- Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H.; Biomedical importance of indoles. *Molecules* **2013**, *18*, 6620. [CrossRef] [PubMed]
- Heravi, M. M.; Rohani, S.; Zadsirjan, V.; Zahedi, N.; Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products. *RSC Advances* **2017**, *7*, 52852. [CrossRef]
- Devogelaere, B.; Berke, J. M.; Vijgen, L.; Dehertogh, P.; Fransens, E.; Cleiren, E.; van der Helm, L.; Nyanguile, O.; Tahri, A.; Amssoms, K.; Lenz, O.; Cummings, M. D.; Clayton, R. F.; Vendeville, S.; Raboisson, P.; Simmen, K. A.; Fanning, G. C.; Lin, T.-I.; TMC647055, a Potent Nonnucleoside Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor with Cross-Genotypic Coverage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2012**, *56*, 4676. [CrossRef] [PubMed]
- Cai, S.; Sun, S.; Peng, J.; Kong, X.; Zhou, H.; Zhu, T.; Gu, Q.; Li, D.; Okaramines S-U, three new indole diketopiperazine alkaloids from *Aspergillus taichungensis* ZHN-7-07. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3715. [CrossRef]
- Kanamaru, T.; Nakano, Y.; Toyoda, Y.; Miyagawa, K.-I.; Tada, M.; Kaisho, T.; Nakao, M.; In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of TAK-083, an Agent for Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2001**, *45*, 2455. [CrossRef] [PubMed]
- Kumar, S.; Kaur, H.; Saxena, K. K.; Sharna, M.; Vishwakarma, P.; Kumar, A.; Synthesis and antiparkinsonian activity of some new adamantyl thiazolidinonyl/azeti-dinonyl indole derivatives. *Indian Journal of Chemistry* **2010**, *49B*, 1398. [Link]
- Sítio da Plataforma Integrity. Disponível em: <[https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/pk\\_prod\\_list.prod\\_list\\_graph.pr?p\\_origen=PROD&p\\_session\\_id=32298013&p\\_graph\\_value\\_type=PHASE](https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/pk_prod_list.prod_list_graph.pr?p_origen=PROD&p_session_id=32298013&p_graph_value_type=PHASE)>. Acesso em: 16 março 2021.
- Sítio da Plataforma Integrity. Disponível em: <<https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/>>. Acesso em: 16 março 2021.
- Sítio do Banco de Dados DrugBank. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00361>>. Acesso em: 16 março 2021.
- Blanco, F. J.; Guitian, R.; Moreno, J.; de Toro, F. J.; Galdo, F.; Effect of antiinflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. *The Journal of Rheumatology* **1999**, *26*, 1366. [PubMed]
- Sítio do Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020705s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020705s0181bl.pdf)>. Acesso em: 16 março 2021.
- Sítio do Banco de Dados DrugBank. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00361>>. Acesso em: 16 março 2021.
- Capasso, A.; Vinorelbine in cancer therapy. *Current Drug Targets* **2012**, *13*, 1065. [CrossRef] [PubMed]
- Yamada, Y.; Asanuma, F.; Yamada, T.; Suzuki, T.; Hiraku, O.; Tsutsumi, D.; Hayashi, M.; Antitumor activity of vinorelbine against human breast carcinomas. *Japanese Journal of Chemotherapy* **2003**, *51*, 71. [Link]
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos, 2a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2008.
- DeSimone, R.; Currie, K.; Mitchell, S.; Darrow, J.; Pippin, D. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2004**, *7*, 473. [CrossRef] [PubMed]
- de Sa Alves, F.; Barreiro, E.; Manssour Fraga, C.; From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure'; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2009**, *9*, 782. [CrossRef] [PubMed]
- Fischer, E.; Jourdan, F.; Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, *16*, 2241. [CrossRef]
- Reissert, A.; Umwandlungen des o-Nitrobenzyl-malonsäureesters I. — Alkalische Verseifung, Synthese neuer Indolabkömmlinge. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1896**, *29*, 639. [CrossRef]
- Madelung, W.; Über eine neue Darstellungsweise für substituierte Indole. I. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1912**, *45*, 1128. [CrossRef]

27. Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; The reaction of vinyl grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2129. [CrossRef]
28. Sítio do Banco de Dados Scopus. Disponível em: <<https://www.scopus.com/>>. Acesso em: 12 janeiro 2021.
29. Fischer, E.; Hess, O.; Synthese von Indolderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 559. [CrossRef]
30. Liu, Y.; McWhorter, W. W.; Synthesis of 8-Desbromohinckentine A 1. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 4240. [CrossRef] [PubMed]
31. Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A.; Synthesis of indoles: recent advances. *Russian Chemical Reviews* **2019**, *88*, 99. [CrossRef]
32. Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y.; Lithiation of N-(2-alkylphenyl)alkanamides and related compounds. A modified Madelung indole synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 4511. [CrossRef]
33. Gribble, G. W.; Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, *1*, 1045. [CrossRef]
34. Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J.; The Synthesis of 7-Alkoxyindoles. *Synthetic Communications* **1991**, *21*, 611. [CrossRef]
35. Dobson, D. R.; Gilmore, J.; Long, D. A.; Synthesis of 7-Formylindole Using the Bartoli Indole Methodology. *Synlett* **1992**, *1992*, 79. [CrossRef]
36. Dobbs, A.; Total Synthesis of Indoles from Tricholoma Species via Bartoli/Heteroaryl Radical Methodologies. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 638. [CrossRef] [PubMed]
37. Gassman, P. G.; Van Bergen, T. J.; Simple method for the conversion of anilines into 2-substituted indoles. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 590. [CrossRef]
38. Gassman, P. G.; Van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W.; General method for the synthesis of indoles. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 5495. [CrossRef]
39. Sítio da Organização Mundial da Saúde (WHO). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>>. Acesso em: 15 fevereiro 2021.
40. Walsh, C.; Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* **2000**, *406*, 775. [CrossRef] [PubMed]
41. Loureiro, R. J.; Roque, F.; Teixeira Rodrigues, A.; Herdeiro, M. T.; Ramalheira, E.; O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* **2016**, *34*, 77. [CrossRef]
42. Sítio da Organização Mundial da Saúde (WHO). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>>. Acesso em: 16 março 2021.
43. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>>. Acesso em: 16 março 2021.
44. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 Geneva: World Health Organization; 2014. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 16 março 2021.
45. Morgenstern, M.; Erichsen, C.; Hackl, S.; Mily, J.; Militz, M.; Friederichs, J.; Hungerer, S.; Bühren, V.; Moriarty, T. F.; Post, V.; Richards, R. G.; Kates, S. L.; Antibiotic Resistance of Commensal Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococci in an International Cohort of Surgeons: A Prospective Point-Prevalence Study. *PLOS ONE* **2016**, *11*, 1. [CrossRef] [PubMed]
46. Wang, Z.; Qin, R.-R.; Huang, L.; Sun, L.-Y.; Risk Factors for Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae Infection and Mortality of Klebsiella pneumoniae Infection. *Chinese Medical Journal* **2018**, *131*, 56. [CrossRef] [PubMed]
47. Santos, W. M. dos; Secoli, S. R.; Economic burden of inpatients infected with Klebsiella pneumoniae carbapenemase. *Einstein (São Paulo)* **2019**, *17*, 1. [CrossRef] [PubMed]
48. Sítio da Organização Mundial da Saúde (WHO). Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1)>. Acesso em: 16 março 2021.
49. Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C.; As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12a. ed., AMGH: Porto Alegre, 2012.
50. Gao, J.; Wang, H.; Li, Z.; Wong, A. H.-H.; Wang, Y.-Z.; Guo, Y.; Lin, X.; Zeng, G.; Liu, H.; Wang, Y.; Wang, J.; *Candida albicans* gains azole resistance by altering sphingolipid composition. *Nature Communications* **2018**, *9*, 4495. [CrossRef] [PubMed]
51. Forsberg, K.; Woodworth, K.; Walters, M.; Berkow, E. L.; Jackson, B.; Chiller, T.; Vallabhaneni, S.; *Candida auris* : The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical Mycology* **2019**, *57*, 1. [CrossRef] [PubMed]
52. Sítio do Centro de Controle de Doenças (CDC). Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>>. Acesso em: 26 março 2021.
53. Sítio da Organização Mundial da Saúde (WHO). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/detail/17-01-2020-17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>>. Acesso em: 25 março 2021.
54. Pandolfi, F.; D'Acerno, F.; Bortolami, M.; De Vita, D.; Gallo, F.; De Meo, A.; Di Santo, R.; Costi, R.; Simonetti, G.; Scipione, L.; Searching for new agents active against *Candida albicans* biofilm: A series of indole derivatives, design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *165*, 93. [CrossRef] [PubMed]
55. Gulati, M.; Nobile, C. J.; *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection* **2016**, *18*, 310. [CrossRef] [PubMed]
56. Almutairi, M.; Zakaria, A.; Al-Wabli, R.; Joe, I.; Abdelhameed, A.; Attia, M.; Synthesis, Spectroscopic Identification and Molecular Docking of Certain N-(2-([2-(1H-Indol-2-ylcarbonyl)Hydrazinyl](oxo)Acetylphenyl)Acetamides and N-[2-(2-([2-(Acetylamino)Phenyl](oxo)Acetylhydrazinyl)-2-Oxoethyl)-1H-Indole-2-Carboxamides: New Antimicrobial Agents. *Molecules* **2018**, *23*, 1043. [CrossRef] [PubMed]



57. Li, S. A.; Cadelis, M. M.; Sue, K.; Blanchet, M.; Vidal, N.; Brunel, J. M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Copp, B. R.; 6-Bromindolglyoxylamido derivatives as antimicrobial agents and antibiotic enhancers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2019**, *27*, 2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Horishny, V.; Kartsev, V.; Geronikaki, A.; Matiychuk, V.; Petrou, A.; Glamoclija, J.; Ciric, A.; Sokovic, M.; 5-(1*H*-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)alkancarboxylic Acids as Antimicrobial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies. *Molecules* **2020**, *25*, 1964. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Sayed, M.; Kamal El-Dean, A. M.; Ahmed, M.; Hassanien, R.; Design, synthesis, and characterization of novel pyrimidines bearing indole as antimicrobial agents. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2019**, *66*, 218. [[CrossRef](#)]
60. Arshad, M.; Shoeb Khan, M.; Asghar Nami, S. A.; Ahmad, D.; Synthesis, Characterization, Computational, Antimicrobial Screening, and MTT Assay of Thiazolidinone Derivatives Containing the Indole and Pyridine Moieties. *Russian Journal of General Chemistry* **2018**, *88*, 2154. [[CrossRef](#)]
61. Mane, Y. D.; Sarnikar, Y. P.; Surwase, S. M.; Biradar, D. O.; Gorepatil, P. B.; Shinde, V. S.; Khade, B. C.; Design, synthesis, and antimicrobial activity of novel 5-substituted indole-2-carboxamide derivatives. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*, 1253. [[CrossRef](#)]
62. El-Sayed, M. T.; Suzen, S.; Altanlar, N.; Ohlsen, K.; Hilgeroth, A.; Discovery of bisindolyl-substituted cycloalkane-anellated indoles as novel class of antibacterial agents against *S. aureus* and MRSA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Shaker, A. M. M.; Abdelall, E. K. A.; Abdellatif, K. R. A.; Abdel-Rahman, H. M.; Synthesis and biological evaluation of 2-(4-methylsulfonyl phenyl) indole derivatives: multi-target compounds with dual antimicrobial and anti-inflammatory activities. *BMC Chemistry* **2020**, *14*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Sanna, G.; Madeddu, S.; Giliberti, G.; Piras, S.; Struga, M.; Wrzosek, M.; Kubiak-Tomaszewska, G.; Koziol, A.; Savchenko, O.; Lis, T.; Stefanska, J.; Tomaszewski, P.; Skrzycki, M.; Szulczyk, D.; Synthesis and Biological Evaluation of Novel Indole-Derived Thioureas. *Molecules* **2018**, *23*, 2554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Dong, Y.; Lushnikova, T.; Golla, R. M.; Wang, X.; Wang, G.; Small molecule mimics of DFTamP1, a database designed anti-Staphylococcal peptide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25*, 864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Song, M. X.; Li, S. H.; Peng, J. Y.; Guo, T. T.; Xu, W. H.; Xiong, S. F.; Deng, X. Q.; Synthesis and Bioactivity Evaluation of N-Arylsulfonylindole Analogs Bearing a Rhodanine Moiety as Antibacterial Agents. *Molecules* **2017**, *22*, 970. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Kaur, H.; Singh, J.; Narasimhan, B.; Indole hybridized diazenyl derivatives: synthesis, antimicrobial activity, cytotoxicity evaluation and docking studies. *BMC Chemistry* **2019**, *13*, 65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Ashok, D.; Gundu, S.; Aamate, V. K.; Devulapally, M. G.; Conventional and microwave-assisted synthesis of new indole-tethered benzimidazole-based 1,2,3-triazoles and evaluation of their antimycobacterial, antioxidant and antimicrobial activities. *Molecular Diversity* **2018**, *22*, 769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Kondreddi, R. R.; Jiricek, J.; Rao, S. P. S.; Lakshminarayana, S. B.; Camacho, L. R.; Rao, R.; Herve, M.; Bifani, P.; Ma, N. L.; Kuhen, K.; Goh, A.; Chatterjee, A. K.; Dick, T.; Diagana, T. T.; Manjunatha, U. H.; Smith, P. W.; Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indole-2-carboxamides: A Promising Class of Antituberculosis Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 8849. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Rao, S. P. S.; Lakshminarayana, S. B.; Kondreddi, R. R.; Herve, M.; Camacho, L. R.; Bifani, P.; Kalapala, S. K.; Jiricek, J.; Ma, N. L.; Tan, B. H.; Ng, S. H.; Nanjundappa, M.; Ravindran, S.; Seah, P. G.; Thayalan, P.; Lim, S. H.; Lee, B. H.; Goh, A.; Barnes, W. S.; Chen, Z.; Gagaring, K.; Chatterjee, A. K.; Pethe, K.; Kuhen, K.; Walker, J.; Feng, G.; Babu, S.; Zhang, L.; Blasco, F.; Beer, D.; Weaver, M.; Dartois, V.; Glynn, R.; Dick, T.; Smith, P. W.; Diagana, T. T.; Manjunatha, U. H.; Indolcarboxamide Is a Preclinical Candidate for Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Science Translational Medicine* **2013**, *5*, 214ra168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Onajole, O. K.; Pieroni, M.; Tipparaju, S. K.; Lun, S.; Stec, J.; Chen, G.; Gunosewoyo, H.; Guo, H.; Ammerman, N. C.; Bishai, W. R.; Kozikowski, A. P.; Preliminary Structure–Activity Relationships and Biological Evaluation of Novel Antitubercular Indolecarboxamide Derivatives Against Drug-Susceptible and Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 4093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Anand Raghunath, S.; Nandiboor Mathada, K.; Synthesis and Biological Evaluation of Aminonaphthols Incorporated Indole Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *2014*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Nyantakyi, S. A.; Li, M.; Gopal, P.; Zimmerman, M.; Dartois, V.; Gengenbacher, M.; Dick, T.; Go, M.-L.; Indolyl Azaspiroketal Mannich Bases Are Potent Antimycobacterial Agents with Selective Membrane Permeabilizing Effects and in Vivo Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 5733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. V, P. K.; J, R.; C T, F. S.; K T, A.; S, Keri, R.; Varughese, S.; Balappa Somappa, S.; Antibacterial and antitubercular evaluation of dihydronaphthalenone-indole hybrid analogs. *Chemical Biology & Drug Design* **2017**, *90*, 703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]