

Artigo

A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose

Branco, F. S. C.; Pinto A. C.; Boechat, N.*

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (3), 287-328. Data de publicação na Web: 20 de junho de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

The Medicinal Chemistry of Novel Molecules in Clinical Trials for Tuberculosis Treatment

Abstract: Tuberculosis is a serious public health problem, especially in underdeveloped or developing countries. The first line anti-TB treatment was developed more than 40 years ago. In addition to the development of strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to multiple drugs and co-infection with the AIDS virus, has worsened the situation of this disease worldwide. The urgent need for new therapeutic options active against multidrug-resistant strains and concurrently capable to be used with AIDS treatment has led industries, governments and nongovernmental organizations to develop new drugs. This review describes the process of developing new anti-TB drugs and the chemistry of new molecules drug candidates that are in clinical trials for this disease listed in the global portfolio of *Stop TB Partnership*.

Keywords: Tuberculosis; clinical trial; medicinal chemistry; drug design.

Resumo

A tuberculose é um grave problema de saúde pública, especialmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. O tratamento anti-TB de primeira escolha foi desenvolvido há mais de 40 anos. Isto, aliado ao desenvolvimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos e a coinfeção com o vírus da AIDS, tem agravado o quadro desta doença em todo o mundo. A urgente necessidade de tratamentos mais efetivos contra cepas multirresistentes e que possam ser utilizados concomitantemente com medicamentos contra a AIDS, tem estimulado as indústrias, governos e organizações não governamentais a buscar novos fármacos. Esta revisão descreve o processo de desenvolvimento de novos fármacos anti-TB e a química medicinal de novas moléculas em fase clínica para esta patologia, listadas no portfólio global da *Stop TB Partnership*.

Palavras-chave: Tuberculose; fase clínica; química medicinal; planejamento.

* Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese Orgânica, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

✉ boechat@far.fiocruz.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20120023](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120023)

A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose

Frederico S. C. Branco,^{a,b} Angelo C. Pinto,^a Núbia Boechat^{b,*}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149 Bloco A, 7º andar, CEP 21941-909, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^b Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanquinhos), Departamento de Síntese Orgânica, Laboratório de Síntese 1, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, CEP 21041-250, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* boechat@far.fiocruz.br

Recebido em 16 de fevereiro de 2012. Aceito para publicação em 18 de junho de 2012

1. A tuberculose
2. Epidemiologia da tuberculose
3. Quimioterapia anti-TB no Brasil
4. Desenvolvimento de novos fármacos anti-TB
 - 4.1. Descoberta e Desenvolvimento
 - 4.2. Testes Clínicos
5. Moléculas candidatas a fármaco anti-TB em testes clínicos
6. Sutezolida
 - 6.1. Química Medicinal da Sutezolida
 - 6.2. Síntese da Sutezolida
7. Bedaquilina
 - 7.1. Química Medicinal da Bedaquilina
 - 7.2. Síntese da Bedaquilina
8. SQ-109
 - 8.1. Química Medicinal da SQ-109
 - 8.2. Síntese da SQ-109
9. Sudoterbe
 - 9.1. Química Medicinal do Sudoterbe
 - 9.2. Síntese do Sudoterbe
10. PA-824
 - 10.1. Química Medicinal da PA-824
 - 10.2. Síntese da PA-824
11. Delamanida
 - 11.1. Química Medicinal da Delamanida
 - 11.2. Síntese da Delamanida
12. Conclusão

A presente revisão trata da relação entre a estrutura e atividade biológica de moléculas em estudo de fase clínica para o tratamento de tuberculose. Também serão discutidas as diferentes rotas sintéticas de obtenção destes compostos, comparando-as e propondo mecanismos para as suas reações-chave, visando uma melhor compreensão da química envolvida.

1. A tuberculose

A tuberculose (TB), causada pela micobactéria aeróbica (dependente de oxigênio) *Mycobacterium tuberculosis* (MT), é a principal doença infecciosa de origem bacteriana no mundo.¹ Esta bactéria tem formato de bacilo podendo ser disseminada através da exteriorização de material biológico contaminado, em especial aqueles de origem pulmonar, por meio de

aerossóis provenientes de espirros ou tosses.¹ Isso se deve ao fato do tecido pulmonar, por ser rico em oxigênio, ser bastante propício para o desenvolvimento deste micro-organismo.² No entanto o MT é capaz de se manter em estado de baixo metabolismo (latência) mesmo em tecidos com baixa concentração de oxigênio, não respondendo adequadamente ao tratamento anti-TB e propiciando recidiva da doença.²

Embora o maior número de casos seja da forma pulmonar, existe a possibilidade do desenvolvimento do quadro de TB extra-pulmonar, que pode coexistir com o primeiro.³ Neste caso, a micobactéria pode infectar diferentes tecidos humanos, como o linfático, gastrointestinal, nervoso e até mesmo o tecido ósseo, além da disseminação generalizada chamada de tuberculose miliar, que é extremamente grave.³

As formas extrapulmonares da TB ocorrem principalmente em indivíduos com imunodeficiência, isto é, com o sistema imunológico com baixo potencial combativo.³ Esse quadro acomete em especial pacientes que possuem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA, ou AIDS em inglês) causada pelo retrovírus da imunodeficiência humana (HIV – do inglês *Human Immunodeficiency Virus*).³ A coinfeção MT-HIV é a principal causa de morte de portadores da AIDS.¹ Isso se deve ao fato dos dois micro-organismos atuarem de forma sinérgica para a debilitação do indivíduo.^{4,5} Além disso, um fator que agrava este quadro é a interação medicamentosa entre aqueles utilizados no tratamento anti-TB com alguns empregados na quimioterapia antirretroviral, pois a mesma enzima do citocromo P450 é responsável pela metabolização destes fármacos.^{6,7}

Outro fato altamente preocupante é o desenvolvimento de cepas de MT multirresistentes (MDR-MT) ou extensivamente resistentes (XDR-MT) aos fármacos anti-TB em diferentes partes do mundo, incluindo países desenvolvidos. Estas cepas ocasionam a tuberculose resistente (MDR-TB) ou a tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB), as quais possuem tratamento menos eficiente e com

graves efeitos adversos aos indivíduos infectados.⁸

2. Epidemiologia da tuberculose

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de um terço da população mundial apresenta a infecção latente por MT e estima-se que um em cada dez indivíduos contaminados vá desenvolver a TB.¹ Em 2010, a incidência da TB esteve em torno de 8,8 milhões de novos casos, com a ocorrência de cerca de 1,45 milhões de mortes, das quais 25% são vítimas da coinfeção com o HIV. Cerca de 3,4% dos casos são MDR-TB. As regiões da África e Ásia concentram 86% dos casos desta enfermidade.¹

O Brasil figura na 17^o posição entre os 22 países com 80% do número de casos de TB. No país é estimado que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo. Em 2010, foram notificados 71 mil novos casos e 4,6 mil mortes por esta patologia, sendo a 4^a principal causa de morte por doença infecciosa e a principal em pacientes com AIDS. Os números mais alarmantes pertencem aos estados do Rio de Janeiro e Amazonas, onde a taxa de incidência é comparável aos números da Ásia e da África.⁹

3. Quimioterapia anti-TB no Brasil

A quimioterapia de primeira escolha da TB no Brasil é constituída por quatro fármacos que foram descobertos há algumas décadas, sendo o mais novo deles, a rifampicina (RIF), há quase 50 anos.¹⁰ (Figura 1). O tratamento da TB é longo, com efeitos adversos e demanda disciplina ao paciente. Como há uma melhora significativa logo no início do tratamento, é comum o paciente abandoná-lo, antes do período recomendado, o que estimula o desenvolvimento de resistência bacteriana aos fármacos utilizados, em especial à isoniazida (INH) e a RIF.⁸

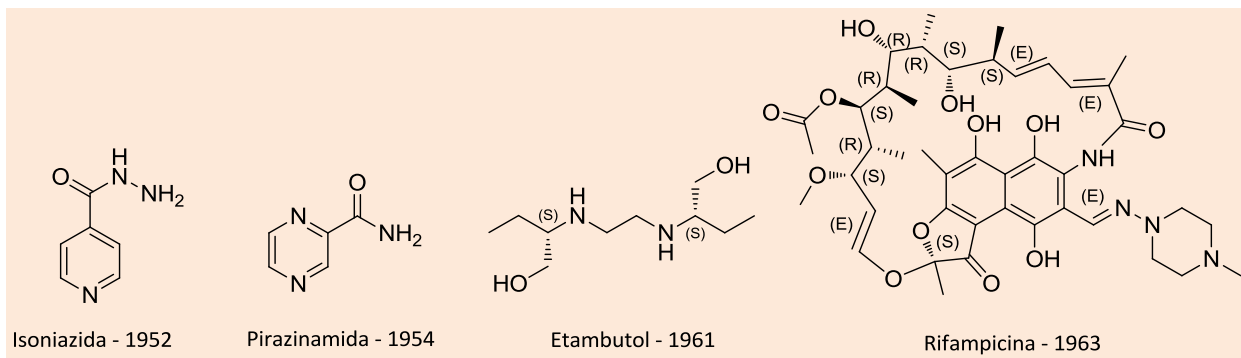


Figura 1. Fármacos anti-TB de primeira escolha

O recente esquema terapêutico de 1ª escolha referenciado pelo Ministério da Saúde consiste, inicialmente, na utilização, durante dois meses, de comprimidos em dose combinada de RIF, INH, pirazinamida (PZA) e etambutol (EBM), conhecido como 4 em 1. Subsequentemente é usado por mais 4 meses um comprimido com a combinação de RIF e

INH, visando a manutenção do quadro clínico até a cura (Tabela 1).¹¹ A utilização de uma combinação de fármacos tem como objetivo aumentar a adesão, ou seja, o não abandono do paciente ao tratamento e evitar o desenvolvimento de cepas resistentes a um fármaco específico.

Tabela 1. Esquema de 1ª escolha para tratamento da TB no Brasil

Regime	Fármacos	Duração
Intensivo	RIF + INH + PZA + EMB	2 meses
Manutenção	RIF + INH	4 meses

Quando há falha no tratamento de 1ª escolha, por resistência à INH e/ou RIF, ou quando há impossibilidade na utilização deste por aspectos individuais, é utilizado o tratamento de 2ª escolha, com duração de 17 meses. Este compreende, além da

PZA e EMB (cujo desenvolvimento de resistência é menos observado), os fármacos estreptomicina, levofloxacina e terizidona (Figura 2), os quais, assim como os do tratamento de 1ª escolha, são bastante antigos.^{11,64-66}

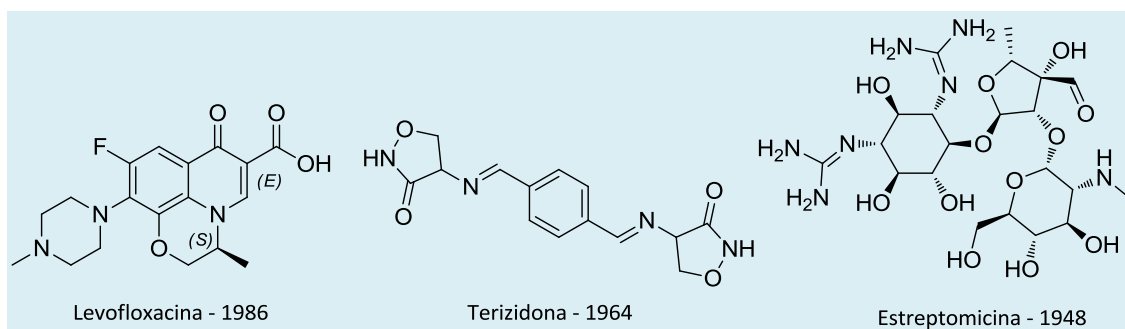


Figura 2. Fármacos anti-TB de segunda escolha

Assim como o tratamento de 1ª escolha, o de 2ª escolha também se divide em duas fases. A fase intensiva compreende duas etapas com PZA, EMB, estreptomicina, levofloxacina e terizidona, sendo dois meses na etapa I e quatro meses na etapa II. Em

seguida, é iniciada a etapa de manutenção, cuja duração é de 12 meses. Nesta, são empregados o EMB, levofloxacina e terizidona (Tabela 2). (MSB, 2010). Este tratamento, além de longo, apresenta

uma série de efeitos adversos aos pacientes, o que leva ao aumento da taxa de abandono.¹¹

Tabela 2. Esquema de 2ª escolha para tratamento da TB no Brasil

Regime	Fármacos	Duração
Intensivo (Etapas I e II)	PZA + EMB + estreptomicina + levofloxacina + terizidona	2 + 4 meses
Manutenção	EMB + levofloxacina + terizidona	12 meses

4. Desenvolvimento de novos fármacos anti-TB

Como dito anteriormente, o tratamento da TB é bastante antigo, longo, por vezes ineficaz e apresenta uma série de efeitos adversos aos pacientes. O pouco interesse da indústria farmacêutica pelo desenvolvimento de novos fármacos anti-TB é explicado pelo fato de que, até bem pouco tempo, esta doença acometia principalmente países subdesenvolvidos. Nestas nações, a venda destes medicamentos geraria um retorno insatisfatório aos investimentos em pesquisa e desenvolvimento, ou seja, para essas empresas é mais lucrativo investir em novos fármacos para doenças de maior abrangência, que atinjam também países desenvolvidos. Desta forma, durante muitos anos, a TB foi considerada uma doença negligenciada.¹² Porém, com a coinfeção com HIV e o desenvolvimento de cepas resistentes de MT, a TB passou a acometer pacientes em todo o mundo, incluindo os de países desenvolvidos.¹

Assim, em 1993, após a OMS declarar a TB como uma emergência global, diversos esforços conjuntos entre entidades governamentais, não governamentais e empresas privadas vêm descortinando novos horizontes ao tratamento desta doença¹³⁻¹⁶. Dentre essas iniciativas, pode-se destacar a *Stop TB Partnership* e a *The Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance)*, esta última, está envolvida no desenvolvimento de alguns candidatos a quimioterápicos anti-TB já em fase clínica.^{13,14}

Para o desenvolvimento de novos fármacos anti-TB, deve-se enfatizar a necessidade de novas moléculas ativas contra MDR-MT e XDR-MT. Além disso, os novos candidatos devem ser passíveis de utilização concomitante com os fármacos da quimioterapia antirretroviral.

O desenvolvimento de novos fármacos anti-TB, assim como para outras patologias é lento, estando envolvidos, de forma bastante sumariada, as seguintes etapas:¹⁵⁻¹⁷

- 1) Descoberta e Desenvolvimento
- 2) Testes Clínicos
- 3) Registro do medicamento

4.1. Descoberta e Desenvolvimento

A etapa inicial no desenvolvimento de novos fármacos anti-TB consiste na identificação da atividade antimicobacteriana de uma molécula ou de uma classe de substâncias. Esta identificação pode ser realizada a partir de estudos de planejamento molecular ou por *screening* (triagem).¹⁷

No planejamento molecular, a estrutura das moléculas sintetizadas foi planejada por meio de diferentes técnicas e abordagens, considerando-se os possíveis receptores (alvos) biológicos do MT, de forma a gerar ligantes que possam interagir e gerar uma resposta biológica no bacilo.¹⁷

No *screening* um grande número de moléculas são avaliadas, sem necessariamente haver um planejamento das suas estruturas. Em uma versão mais moderna desta técnica, um elevado número de compostos tem sua atividade antimicobacteriana avaliada por sistemas altamente automatizados, conhecidos como *high throughput screening (triagem robótica de alta velocidade)*, HTS, ou por *ultra high throughput screening (triagem robótica de altíssima velocidade)*, UHTS, os quais podem, respectivamente, testar milhares ou centenas de milhares de compostos por dia.¹⁷

Finalizada a etapa inicial de identificação, os compostos selecionados podem ser submetidos à otimização estrutural com o objetivo de se obter os mais ativos, com melhor farmacocinética ou menor toxicidade (se for o caso).¹⁷

A atividade antimicobacteriana é determinada inicialmente em teste *in vitro*, que é realizado através da aplicação do composto a ser avaliado sobre um meio de cultura que contém MT.^{18,19} Nesta avaliação é medida a concentração mínima inibitória do composto, MIC (do inglês: *minimum inhibitory*

concentration), ou seja, a concentração mínima em que determinado composto deve estar presente no meio para que possa inibir o crescimento micobacteriano visível.^{18,19} O teste de determinação da MIC também pode ser quantitativo, fornecendo os valores de MIC₅₀ e MIC₉₀, onde é determinada a concentração mínima capaz de inibir o crescimento micobacteriano em 50% e 90%, respectivamente.¹⁹ Existem duas formas de se expressar a MIC: em microgramas do composto por mililitro ($\mu\text{g/mL}$) ou em micromolar (μM). A representação em μM é preferível porque pode ser usada na comparação da potência entre moléculas, visto que a unidade mol, diferente do peso, é relacionada ao número de moléculas ($1 \text{ mol} = 6,02 \times 10^{23}$ moléculas). Desta forma, quanto menor for o valor da MIC em μM , menor será o número de moléculas necessárias para promover a inibição do crescimento de MT e consequentemente maior será a potência deste composto. Por exemplo, um composto com MIC de $1 \mu\text{M}$ é 100 vezes mais potente que outro com MIC de $100 \mu\text{M}$ (considerando que a metodologia aplicada às duas seja idêntica), o que não se aplicaria para MIC em $\mu\text{g/mL}$, já que os compostos podem ter massa molecular distintas. Nesta revisão, será utilizada apenas a unidade μM . Além da MIC, outra avaliação *in vitro* é a determinação da concentração anaeróbica mínima, MAC (do inglês: *minimum anaerobicidal concentration*), a qual avalia a concentração mínima em que o composto consegue inibir o crescimento de MT em um ambiente pobre em oxigênio. Este teste tem importância para o desenvolvimento de candidatos a fármaco anti-TB, tendo em vista que o MT é capaz de se manter em latência em ambientes pobres em oxigênio.²⁰

Nos testes de avaliação da atividade antimicobacteriana *in vivo*, os compostos selecionados são administrados em animais modelos (e.g. camundongos, ratos), infectados por MT, em diferentes concentrações e esquemas posológicos. Após o período de tratamento, é analisado o potencial de redução do número de unidades formadoras de colônia, CFU (do inglês: *colony-forming unit*), de MT, ou seja, é contabilizado o número de unidades de MT viáveis (vivos) na amostra extraída dos pulmões ou baço de animais infectados. A comparação é feita com fármacos anti-TB e com a ausência de quimioterapia.²¹⁻²³ Os números são expressos como o logaritmo na base 10 do número de CFU. A utilização do logaritmo se deve à melhor distribuição estatística dos dados. Quanto menor for o \log_{10} CFU maior é a redução da infecção e mais eficiente é o tratamento. Uma alternativa à contagem de CFU é a técnica de luminometria que utiliza o log

da unidade de luz relativa (Log_{10} RLU), onde os resultados obtidos são analisados de forma análoga.²⁴ Os órgãos extraídos desses animais também podem ser analisados quanto ao peso, tamanho e estado geral, comparando-os com os encontrados em animais não infectados. Além do teste da avaliação antimicobacteriana, os modelos animais também são usados para a determinação da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção do composto) e toxicidade em inúmeros testes conhecidos como pré-clínicos, de forma a qualificá-los para os testes clínicos.²³

4.2. Testes Clínicos

Os testes clínicos são realizados com seres humanos de forma voluntária e têm como objetivo determinar a segurança, tolerância, eficácia, farmacocinética, dosagem e esquema terapêutico. Estes testes são divididos nas fases I, II e III.^{14,17}

4.2.1. Testes Clínicos de Fase I

Nesta fase, o candidato a fármaco é administrado a um grupo de 20 a 100 indivíduos saudáveis, para a determinação da segurança, tolerabilidade e farmacocinética. Alternativamente, indivíduos portadores de TB podem participar desde que os possíveis benefícios justifiquem o risco aos pacientes.^{14,17}

4.2.2. Testes Clínicos de Fase II

Após a primeira fase clínica, o composto é testado em um grupo de 20 a 300 de pacientes portadores de TB. Nesta etapa é determinada a eficácia do tratamento em diferentes doses. Podem ser avaliadas também as combinações do candidato a fármaco com os demais medicamentos anti-TB.^{14,17}

4.2.3. Testes Clínicos de Fase III

Finalmente, o candidato a fármaco é avaliado em um grupo de 300 a 3000 pacientes contaminados, cujo objetivo é determinar o esquema posológico ideal, bem como comparar a eficácia deste composto com outros esquemas quimioterápicos usados no tratamento da TB sensível, MDR-TB e XDR-TB. O

composto deve apresentar desempenho superior ao tratamento atual para ir ao estágio de registro.^{14, 17}

5. Moléculas candidatas a fármaco anti-TB em testes clínicos

O recente portfólio mundial de novos candidatos a fármaco anti-TB apresentado pela iniciativa *Stop-TB Partnership* lista 6 moléculas novas (*new chemical entity* – NCE) em fase clínica, sendo elas: sutezolida (PNU-100480), SQ-109, bedaquilina (TMC-207), PA-824, delamanida (OPC-67683) e AZD-5847 (Figura 3), esta última não teve sua estrutura revelada pelo

laboratório que a desenvolveu (AstraZeneca) e desta forma não será abordada nesta revisão. Além destes compostos, uma nova molécula conhecida por sudoterbe (LL-3858) (Figura 3) também se encontra em fase clínica, embora tenha sido removida do portfólio a pedido do laboratório Lupin, responsável pelo seu desenvolvimento. Um resumo com os dados destes candidatos é apresentado na tabela 3.^{14,16}

Além destes novos compostos, estão em fase clínica alguns fármacos já aprovados para uso em infecções por outros patógenos: linezolida (para MDR-TB), rifapentina, moxifloxacino e gatifloxacino (Figura 3).^{14,16} Estes compostos não serão discutidos nesta revisão.

Tabela 3. Dados dos novos compostos candidatos a fármaco anti-TB

Composto	Alvo	Ano de descoberta	Desenvolvedor	MIC (μ M) (MT sensível)	MIC (μ M) (MT resistente)	Fase Clínica
Sutezolida	Biossíntese de proteínas	1996	Pfizer	0,71-0,9	0,18	II
Bedaquilina	ATP sintase	2004	Janssen / Tibotec TB Alliance	0,05-0,12	0,02-0,11	II
SQ-109	Biossíntese de parede celular	2003	Sequella / NIH	0,5-1,56	0,5-1,56	II
Sudoterbe	Desconhecido	2004	Lupin	0,48	0,96-1,92	II
PA-824	Biossíntese de lipídeos e proteínas	1997	TB Alliance	0,042-0,56	0,14-0,28	II
Delamanida	Biossíntese de lipídeos e proteínas	2004	Otsuka	0,01-0,02	0,01-0,02	III

Em uma revisão publicada recentemente, Villemagne e colaboradores compilaram dados sobre a síntese, modo de ação, atividade *in vitro* e *in vivo* e dados clínicos sobre os fármacos atualmente em fase clínica e pré-clínica para a tuberculose. No entanto, este trabalho não mostrou a relação entre a estrutura e a atividade destes compostos e também não discutiu as metodologias sintéticas usadas para a síntese desses compostos.⁶³ Desta forma, a presente

revisão complementarará a primeira nestes aspectos, mostrando a relação entre a estrutura destas substâncias e a sua atividade biológica, além de apresentar e discutir diferentes rotas sintéticas de obtenção destes compostos, comparando-as e propondo mecanismos para as reações-chave, visando uma melhor compreensão da química envolvida.

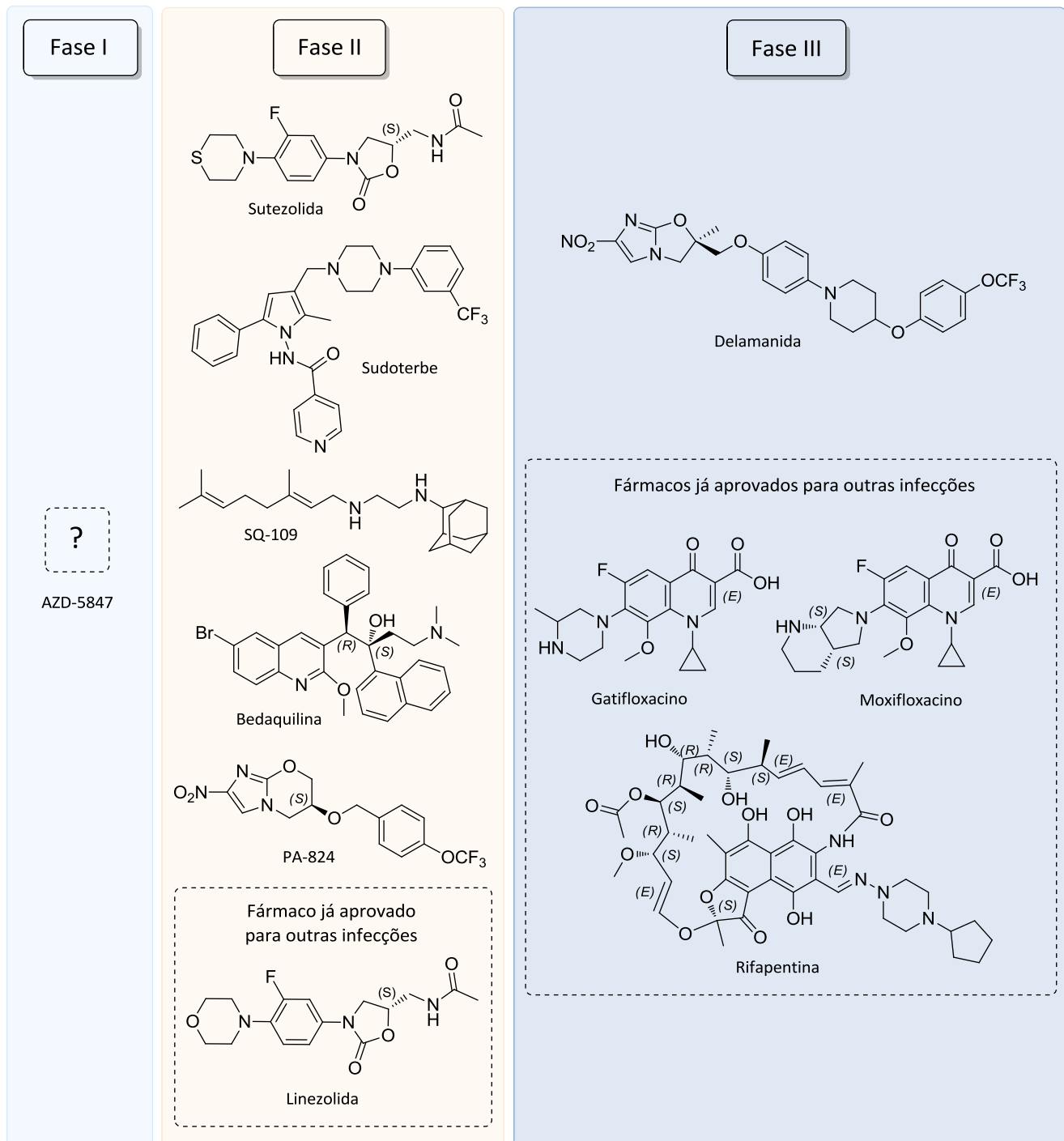


Figura 3. Candidatos a fármacos anti-TB em fase clínica

6. Sutezolidida

O composto sutezolidida, anteriormente conhecido como PNU-100480, pertence à classe das oxazolidinonas, um heterociclo derivado de carbamato que possui importante atividade antibacteriana (Figura 4).³⁴ A sutezolidida inibe a síntese de proteínas, através da ligação com a subunidade ribossomal 50S.²⁵

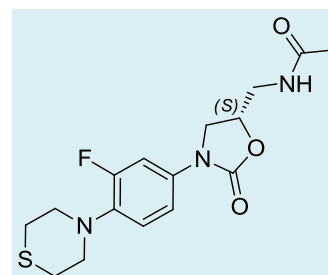


Figura 4. Estrutura da sutezolidida

A linezolida é a única oxazolidinona atualmente liberada para uso clínico em infecções bacterianas e possui um amplo espectro tanto para bactérias gram-positivas quanto gram-negativas. Além disso, mostrou importante atividade antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo*, porém efeitos adversos severos, como mielossupressão e neuropatia ótica e periférica, comprometeram a sua segurança no tratamento anti-TB, o qual compreende, um longo período de exposição ao quimioterápico.²⁶⁻²⁸

Buscando manter a atividade e diminuir os efeitos adversos da linezolida, o laboratório farmacêutico americano UpJohn (agora Pfizer), em 1996, publicou o trabalho voltado especificamente para atividade antimicobacteriana. Com base na estrutura química da linezolida, o laboratório desenvolveu a sutezolida através da substituição do átomo de nitrogênio do anel morfolínico por um átomo de enxofre. Testes *in*

vitro mostraram que a sutezolida tem potência comparável à INH.²⁹ Em experimento realizado por Alffenaar e colaboradores, a avaliação antimicobacteriana *in vitro* em cepas de MT de isolados clínicos mostrou que a sutezolida é 4 vezes mais potente que a linezolida e foi ativa em cepas resistentes aos diferentes fármacos anti-TB de 1ª escolha (Figura 5).²⁸ Os testes *in vivo* mantiveram este cenário, no qual a sutezolida foi capaz de diminuir o número de unidades de formação de colônias em pulmões de murinos de forma mais eficiente e com uma dose aproximadamente 5 vezes menor, sendo, porém, inferior à INH quando em cepas sensíveis a esta (Figura 5).³⁰ A eficácia e a superioridade da sutezolida sobre a linezolida também foi observada nos testes clínicos de fase I.³¹ Atualmente, está em curso a fase de recrutamento para testes de fase clínica II.³²

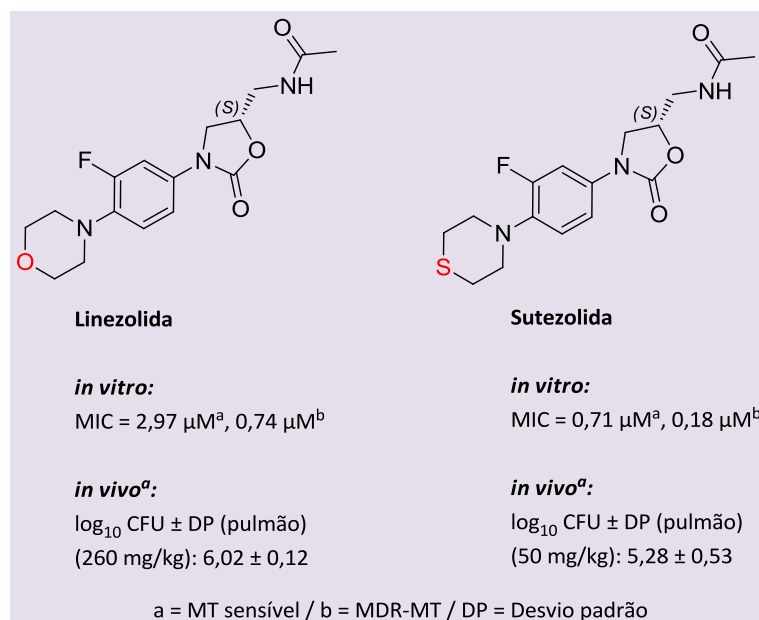


Figura 5. Resultados dos testes *in vitro* e *in vivo* da linezolida e sutezolida

6.1. Química Medicinal da Sutezolida

O desenvolvimento da linezolida e da sutezolida levou à descobertas importantes sobre a relação estrutura-atividade antibacteriana para esta classe de compostos. A presença do grupamento acilaminometil no carbono 5 é importante para a atividade, bem como a configuração *S* deste carbono. O anel fenil ligado ao anel oxazolidinona é imprescindível para a atividade, a qual é aumentada pela presença do átomo de flúor em *meta*. A inclusão do nitrogênio em *para* contribui para a atividade e aumenta a tolerância e segurança do composto. Além

disso, a substituição do oxigênio do grupo morfolino pelo enxofre no grupo tiomorfolino, aumentou a atividade antimicobacteriana e apresentou uma menor toxicidade (Esquema 1).²⁹

Em estudo realizado por Sbardella e colaboradores, uma série de derivados da sutezolida com a adição do grupo pirrol entre o anel oxazolidinona e a fenila, foi sintetizada e avaliada quanto à atividade antimicobacteriana. Porém, todos foram aproximadamente entre 20 e 100 vezes menos ativos que a sutezolida, mostrando que a atividade desta classe diminui com a adição do espaçador entre a oxazolidinona e a fenila (**1-7**, Figura 6).³³

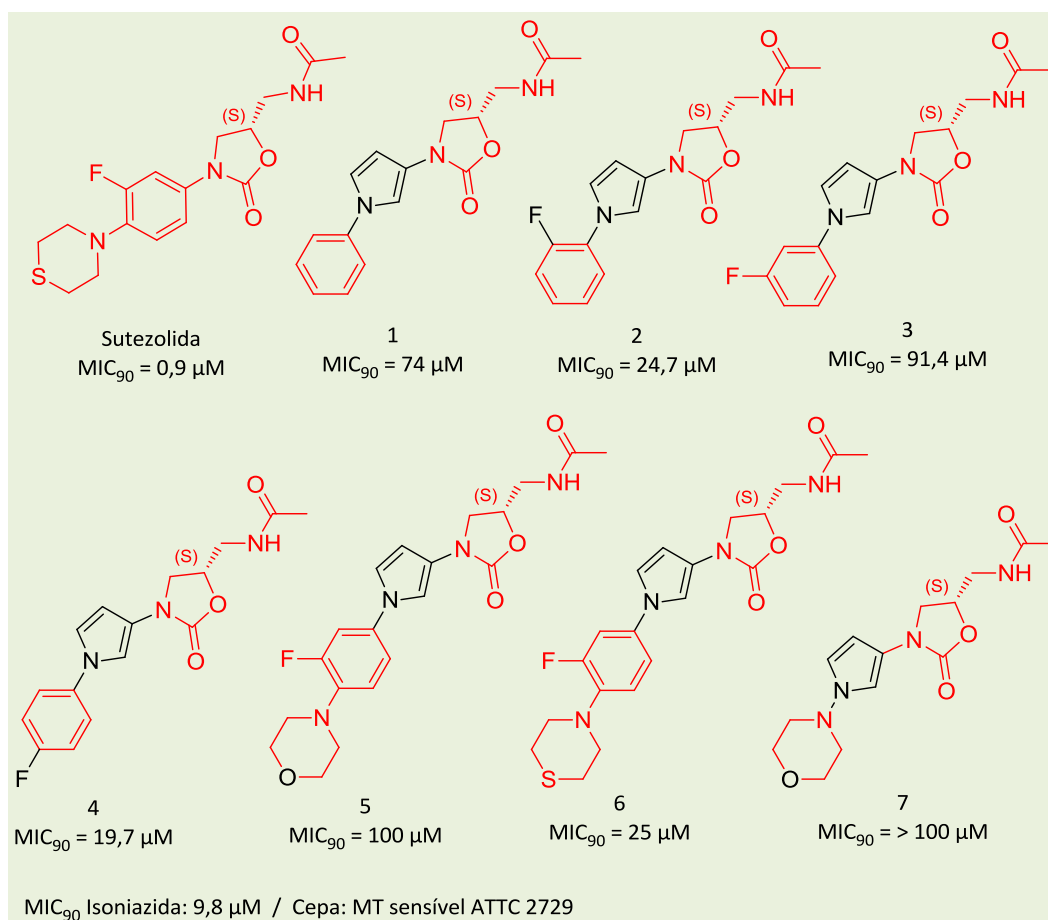
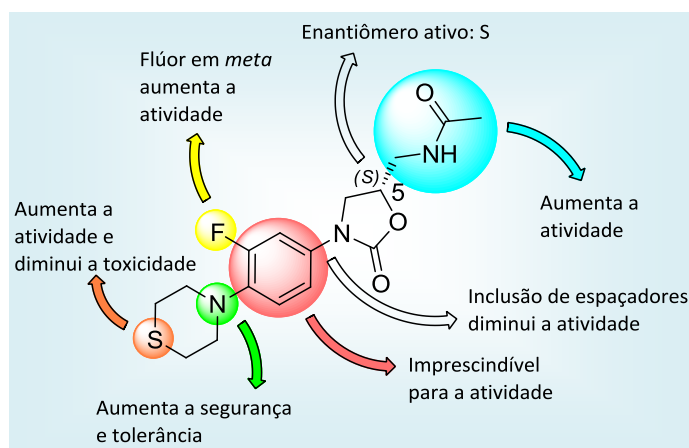


Figura 6. Resultados da avaliação de análogos da sutezolid



Esquema 1. Relação estrutura-atividade da sutezolid

6.2. Síntese da Sutezolid

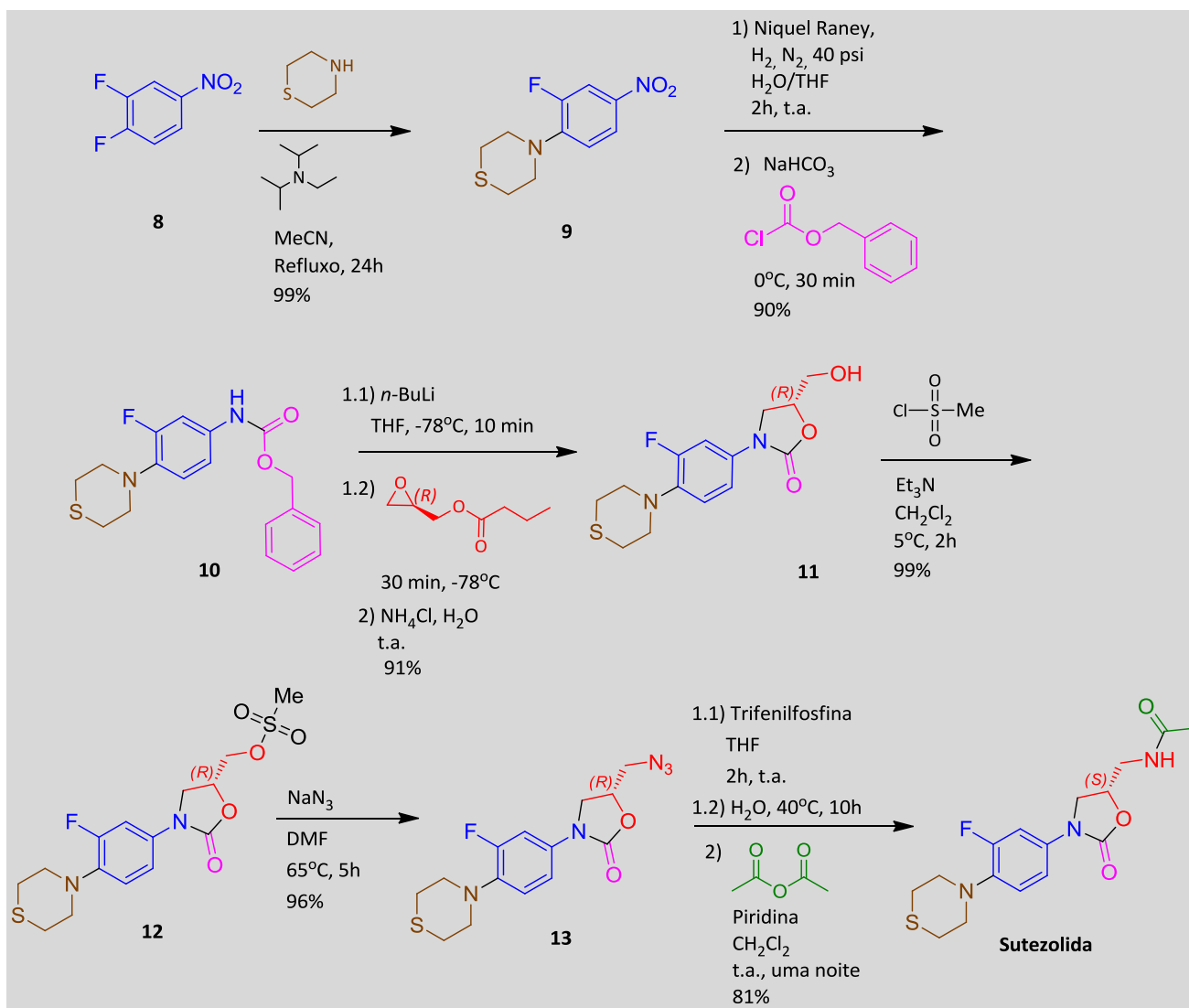
A primeira etapa da síntese da sutezolid consiste na reação de substituição nucleofílica aromática do flúor pela tiomorfolina em C-4 do 3,4-difluoronitrobenzeno (**8**), em meio básico, para formar o intermediário **9**. A próxima etapa envolve a redução do grupo nitro com hidrogênio, sob pressão de 40 psi e catalisada por níquel Raney, com posterior reação da anilina com benzilclorofornato para render

o carbamato **10**. A etapa seguinte é a reação de Manninen e tem como objetivo a formação do núcleo oxazolidinona. Este heterociclo é obtido pela desprotonação do hidrogênio ligado ao nitrogênio do carbamato **10** com butillítio, seguida de reação da abertura do epóxido (*R*)-glicidilbutirato, posterior ciclização com a eliminação do alcóxido benzílico, seguida da hidrólise do éster para formar o intermediário **11** (Esquema 3).²⁹ O álcool **11** foi em seguida convertido ao metilsulfonato correspondente

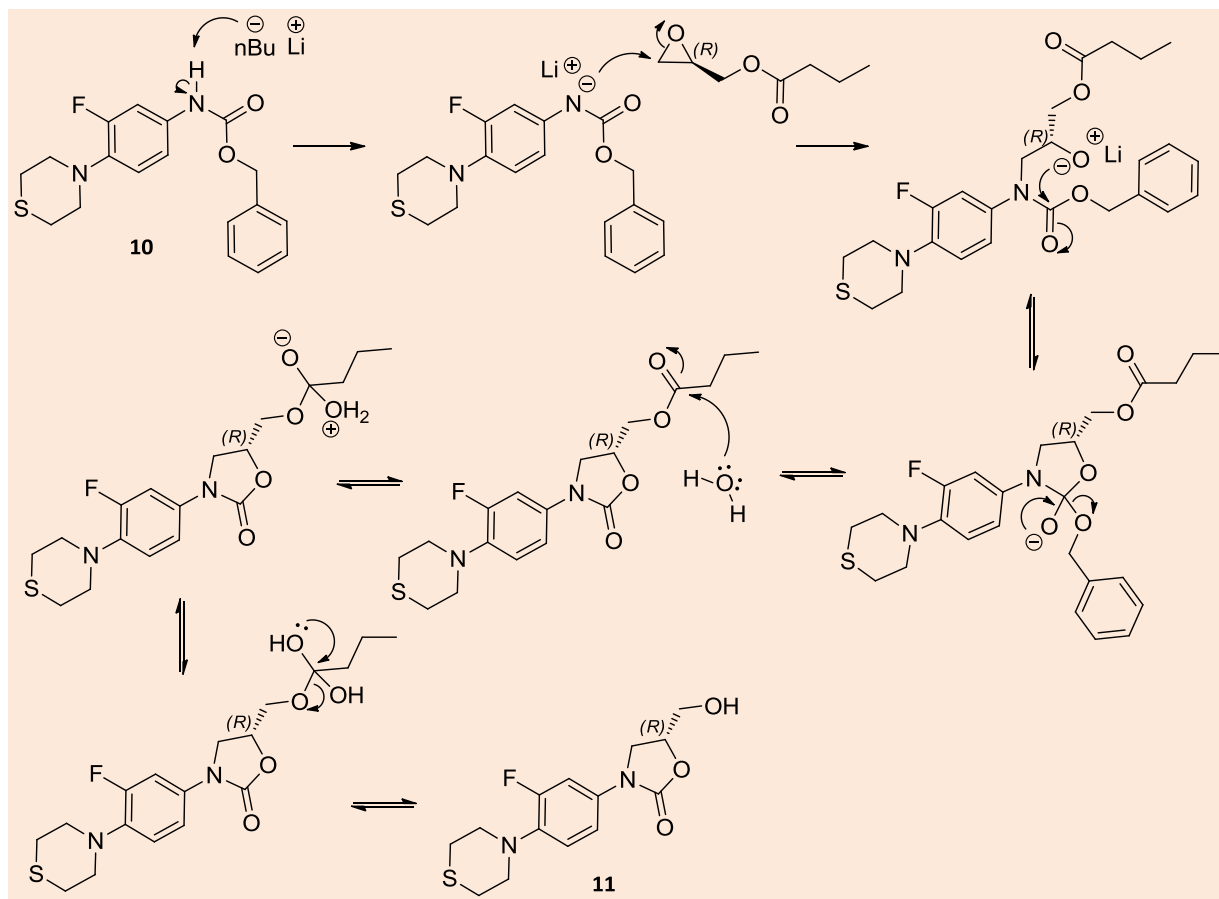
(12) através da reação com cloreto de mesila. A etapa seguinte é a conversão do intermediário 12 para a azida correspondente (13) mediante a reação de substituição nucleofílica com azida de sódio. A etapa final consiste na reação de Staudinger. Esta reação emprega cloreto de trifenilfosfina para converter a azida no iminofosforano correspondente, que é

hidrolisado gerando a amina de interesse. A amina formada foi acetilada com anidrido acético para formar o composto sutezolida (Esquema 2).³⁴ O rendimento global desta rota é de aproximadamente 62%.

O mecanismo proposto para a obtenção do núcleo oxazolidinona está apresentado no Esquema 3.



Esquema 2. Rota sintética original da sutezolida

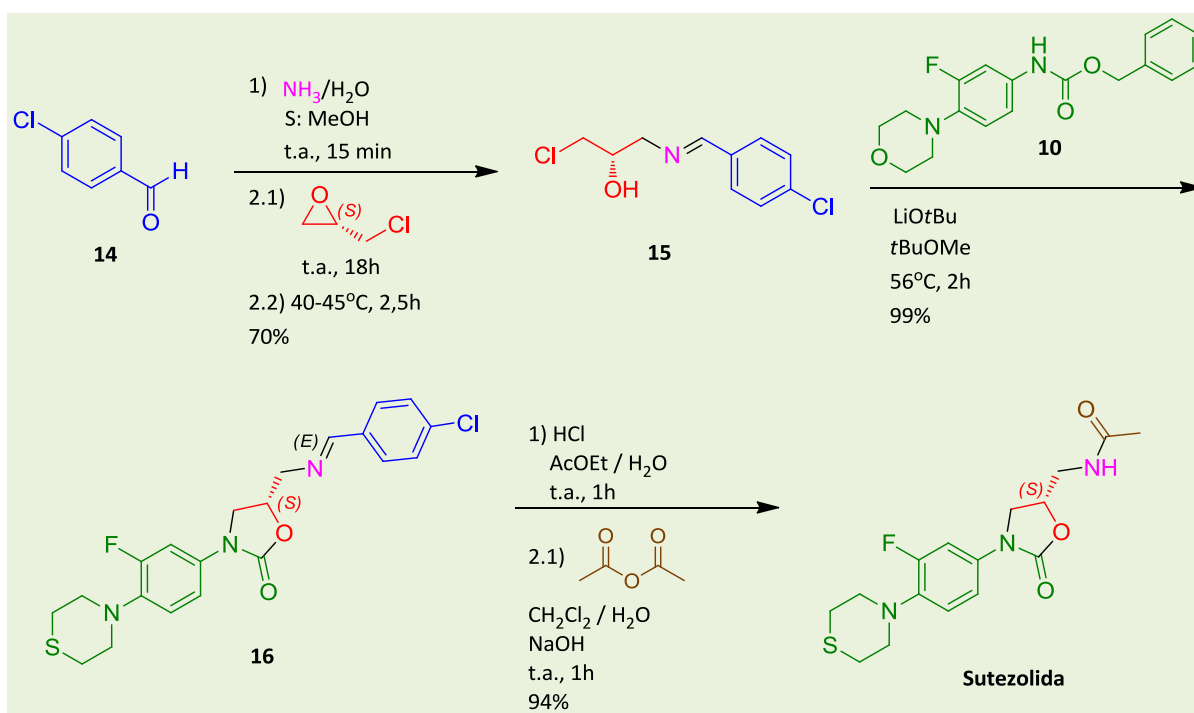


Esquema 3. Mecanismo proposto para a obtenção do núcleo oxazolidinona

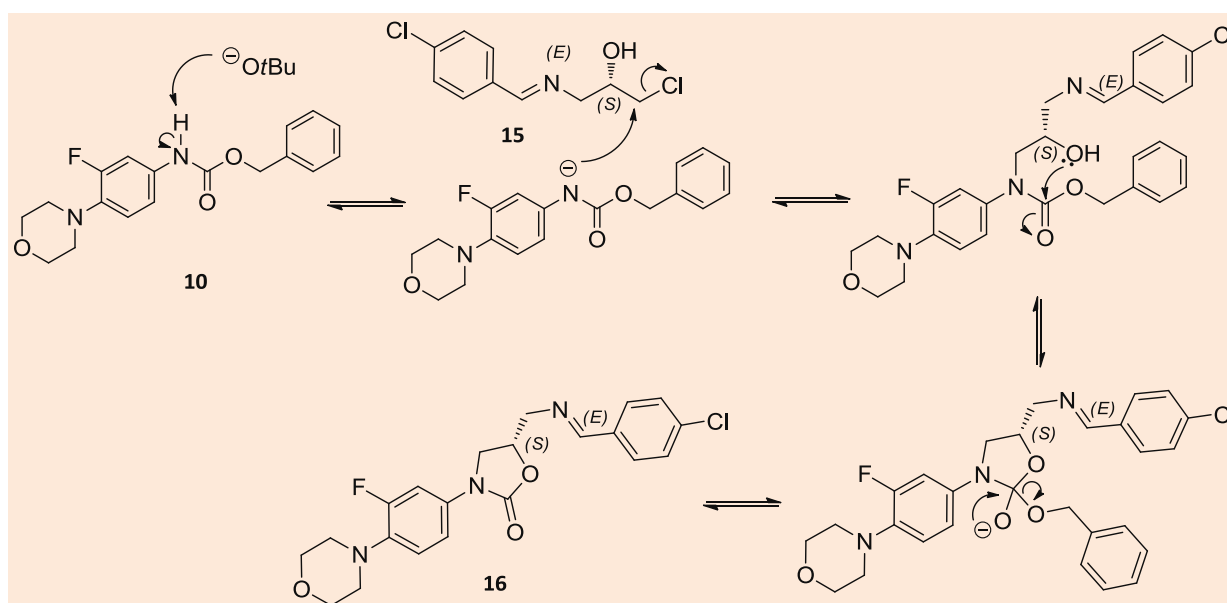
Uma metodologia sintética alternativa para a síntese da sutezolidina é descrita em uma patente de 2010 da Pfizer, que se caracteriza por ser uma síntese convergente (Esquema 4).³¹ A primeira etapa desta metodologia consiste na reação de formação de imina entre o *p*-cloro-benzaldeído (**14**) e amônia, em seguida a imina é reagida com o epóxido (*S*)-epicloridrina para formar o intermediário **15**. Este reage com o composto **10**, obtido através da metodologia apresentada na rota anterior, para formar o núcleo oxazolidinona, através da desprotonação do hidrogênio do carbamato **10**, que reage em seguida com **15** através de uma substituição nucleofílica no carbono ligado ao átomo de cloro. Posteriormente a hidroxila do aduto formado se

adiciona à carbonila do éster benzílico eliminando o alcóxido benzílico para formar o intermediário **16** (Esquema 5).²⁹ A etapa final é iniciada com a hidrólise da imina **16**, com posterior acetilação da amina correspondente a sutezolidina. Considerando os rendimentos da rota anterior para a obtenção de **10** e os rendimentos das reações específicas desta rota, o rendimento global é de 58%. Embora menor que o rendimento da síntese anterior (62%), esta rota utiliza reagentes mais adequados ao aumento para escala industrial, sendo uma alternativa mais interessante para a indústria farmacêutica.

Um mecanismo proposto para a obtenção de **16** está descrito no Esquema 5.



Esquema 4. Rota sintética alternativa para a obtenção da sutezolid



Esquema 5. Mecanismo proposto para a obtenção de 16

7. Bedaquilina

O composto bedaquilina, conhecido antes como TMC-207, foi primeiramente descrito em patente concedida no ano de 2004 e publicado no ano seguinte na revista *Science* por pesquisadores do laboratório Janssen (subdivisão da Johnson & Johnson).^{23,35} Este desenvolvimento foi feito em parceria com a TB Alliance, sendo a Tibotec (subdivisão da Johnson & Johnson) responsável pelos

estudos para MDR-TB. Trata-se de uma diarilquinolina com dois centros estereogênicos definidos, *R* no carbono ligado ao núcleo quinolínic e *S* no carbono ligado à hidroxila (Figura 7).

A bedaquilina está envolvida na inibição da bomba de prótons da enzima ATP sintase micobacteriana, onde apresenta uma seletividade 20 mil vezes maior para esta em comparação com ATP sintase de células eucarióticas, incluindo as humanas.²³

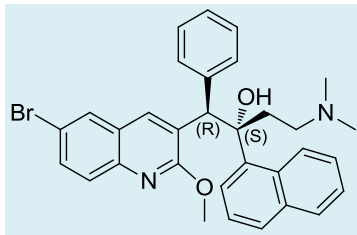


Figura 7. Estrutura da bedaquilina

Este composto apresentou expressiva atividade *in vitro* com MIC médias na faixa entre 0,02 μM a 0,15 μM , dependendo da cepa de MT avaliada (Tabela 4).³⁶

Na avaliação *in vivo* realizada durante 2 meses, a bedaquilina foi capaz de reduzir o número de \log_{10} CFU de forma mais eficiente que a RIF, mesmo

isoladamente, embora quando associada a fármacos de 1ª escolha o resultado tenha sido ainda melhor, chegando a praticamente eliminar a micobactéria deste tecido (Tabela 5).²³

Os testes clínicos de fase I e II mostraram a segurança da bedaquilina e uma notória superioridade deste composto sobre os fármacos de segunda linha, em cepas resistentes aos fármacos de 1ª escolha. A taxa de cultura negativa de escarro, após 2 meses, foi aumentada de 9% para 48%. Além disso, ao final de um tratamento de 2 anos, 58% dos pacientes tratados com o regime de segunda escolha apresentaram cura, contra 87% dos que receberam bedaquilina.³⁷ Atualmente os testes adicionais de fase II estão sendo conduzidos para infecções por cepas resistentes e sensíveis.

Tabela 4. Avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da bedaquilina

Cepa de MT	MIC médio (μM)
H37Rv (sensível)	0,05
resistente à INH	0,02
resistente à RIF	0,05
resistente à INH e RIF	0,05
resistente à INH e STM	0,02
resistente ao EMB	0,02
resistente à PZA	0,05
resistente à fluoroquinolona	0,15

Tabela 5. Avaliação antimicrobacteriana *in vivo* da bedaquilina

Regime	Média de $\log_{10}\text{CFU} \pm \text{DP}$ (Pulmão)
Pré-tratamento	5,94 \pm 0,51
RIF (10 mg/kg)	4,05 \pm 0,35
Bedaquilina (25 mg/kg)	2,95 \pm 0,93
RIF + INH + PZA	0,97 \pm 0,61
RIF + INH + bedaquilina	0,19 \pm 0,36
Bedaquilina + INH + PZA	< 0,07 \pm 0,00
RIF + bedaquilina + PZA	< 0,07 \pm 0,00
RIF + INH + PZA + bedaquilina	< 0,07 \pm 0,00

7.1. Química Medicinal da Bedaquilina

O trabalho original da bedaquilina compreendeu a síntese e avaliação antimicrobacteriana de uma série

de mais de 200 diferentes diarilquinolinas. Aproximadamente 20 desses compostos apresentaram alta atividade antimicrobacteriana *in vitro* incluindo cepas resistentes à INH e RIF. Desses derivados, três que apresentaram MICs na faixa de

0,02-0,5 μM em diferentes cepas de MT, foram avaliados *in vivo*, tendo a bedaquilina apresentado resultado muito superior às demais (Figura 8).^{23,36}

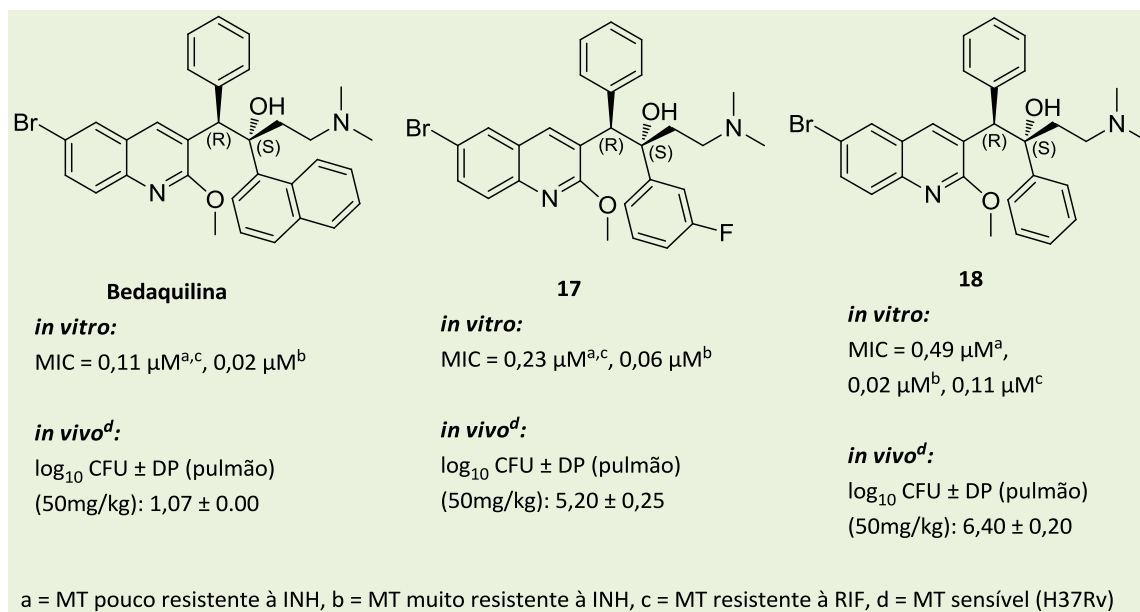


Figura 8. Resultados da avaliação antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo* da bedaquilina e análogos

A configuração dos centros estereogênicos tem um importante papel na atividade desta série de compostos. Foi observado que a configuração *R* do carbono quiral ligado ao núcleo quinolínico, juntamente com a configuração *S* do carbono quaternário adjacente são as responsáveis pela melhor atividade antimicobacteriana. Utilizando a bedaquilina como exemplo, pode-se notar que a sua MIC é 630 vezes menor que a do seu isômero 1*S*,2*R* (Figura 9).³⁶

Para esta série, foi observada que a presença de halogênios, em especial o bromo, na fenila do núcleo quinolínico promove um aumento na atividade antimicobacteriana, assim como a presença do grupo metoxila no anel piridínico. A ausência de substituintes na fenila no carbono 1 e a presença do grupo naftaleno no carbono 2 aumentam a atividade, enquanto o aumento da cadeia alifática entre o carbono 2 e o grupo dimetilamino contribui negativamente para a atividade, assim como a adição de outros grupos que não as metilas no nitrogênio

alifático. A alteração do anel piridínico com a adição de grupos que destitui a aromaticidade deste anel também diminui a atividade (Esquema 6).^{35,36}

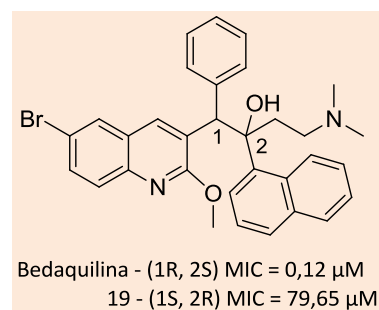
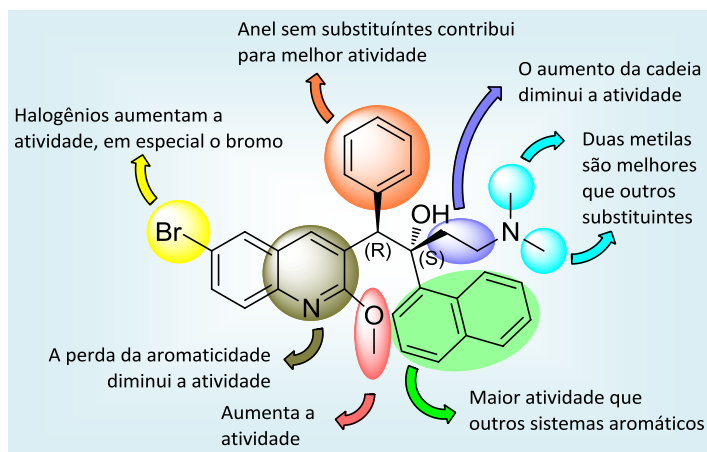


Figura 9. Avaliação antimicobacteriana *in vitro* da bedaquilina e seu isômero 1*S*,2*R*

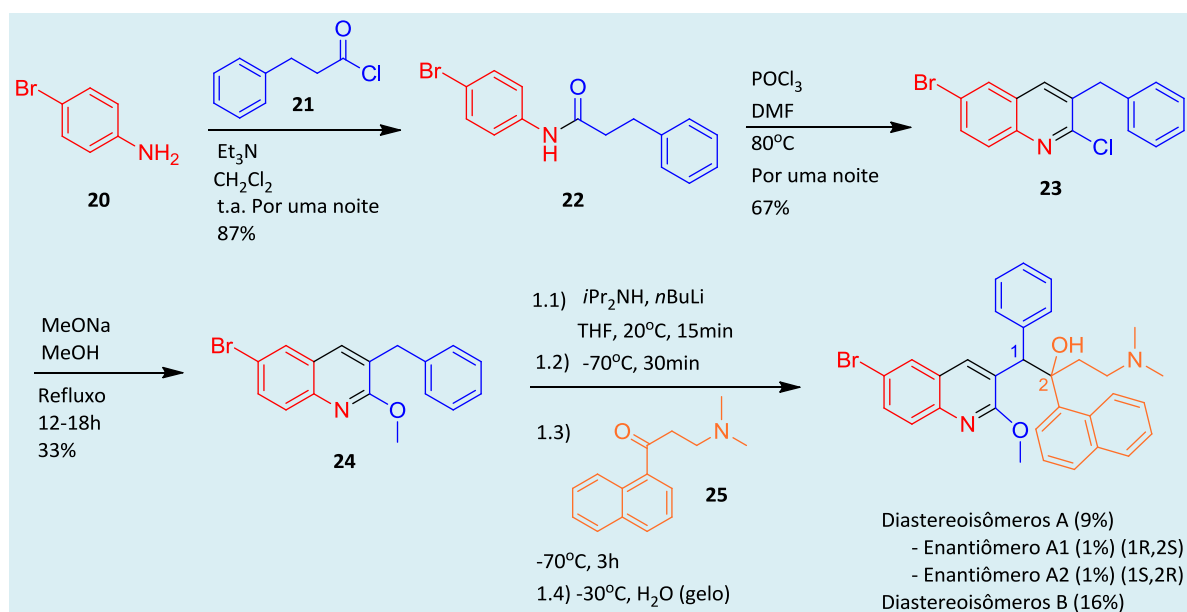


Esquema 6. Relação estrutura-atividade da bedaquilina

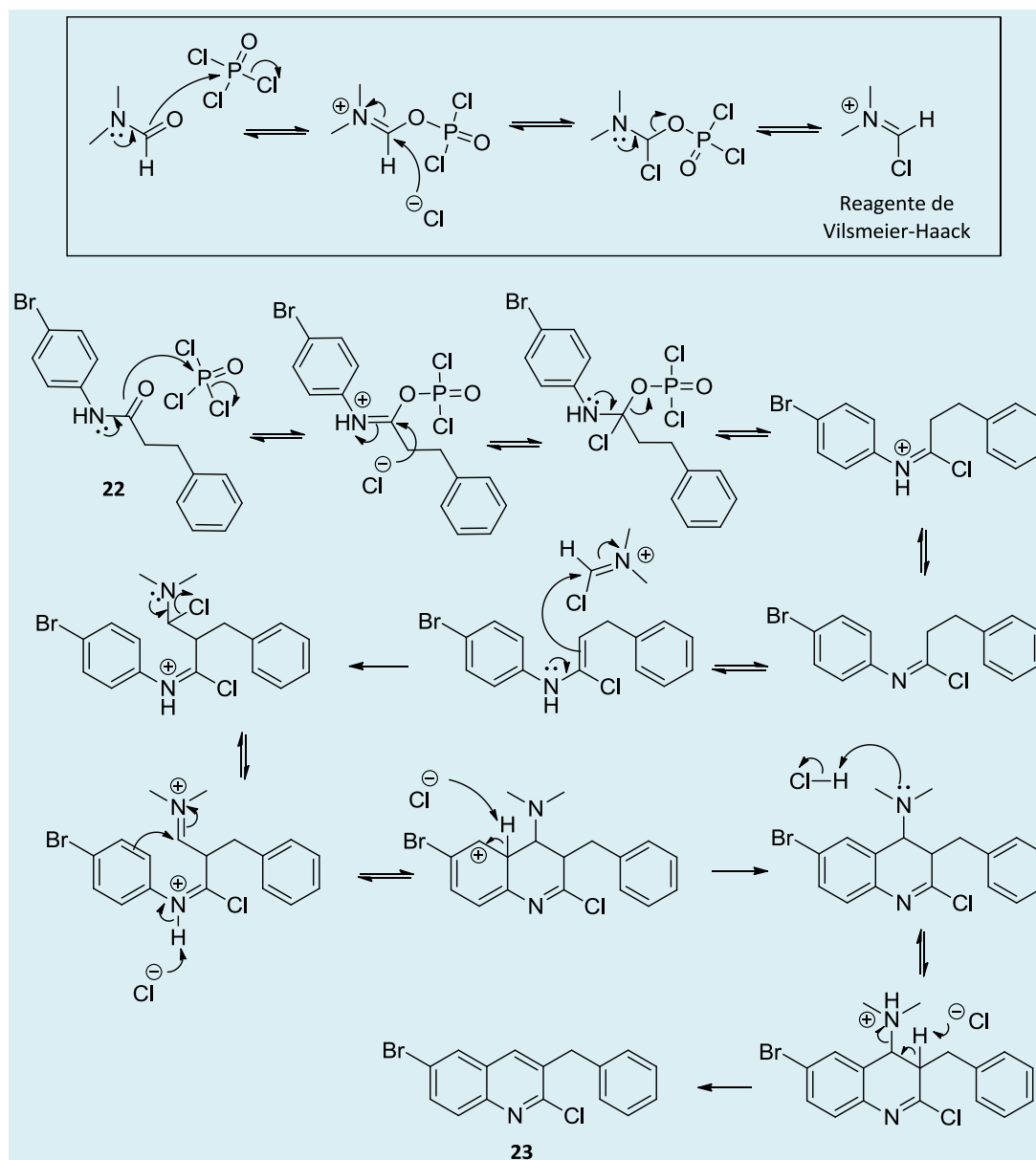
7.2. Síntese da Bedaquilina

A síntese da bedaquilina foi realizada na patente original em uma rota de baixa complexidade com 4 etapas (Esquema 7).³⁶ A etapa inicial consiste na reação entre a 4-bromoanilina (**20**) e o cloreto de 3-fenilpropanoila (**21**) para formar a amida intermediária **22**, que é substrato para a etapa de formação do núcleo quinolínico. Nesta, há primeiramente a formação do reagente de Vilsmeier-Haack pela reação entre o tricloreto de fosforila e a dimetilformamida. Paralelamente, o intermediário **22** sofre reação de cloração e redução. O reagente de Vilsmeier-Haack sofre ataque, após tautomerismo imina-enamina, deste intermediário, obtendo assim um aduto que propicia a subsequente ciclização para formação de **23** (Esquema 7). O mecanismo proposto

para a obtenção do intermediário **23** está descrito no Esquema 8. O intermediário quinolínico **23** é submetido à reação de substituição nucleofílica aromática com metóxido de sódio para obter **24**. Na última etapa, um hidrogênio benzílico de **23** é abstraído com BuLi e o ânion ataca a carbonila de **25** para formar uma mistura de diastereoisômeros A e B da bedaquilina. A mistura foi separada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) que forneceu A em 9% de rendimento e B em 16%. Os diastereoisômeros A foram separados por CLAE com fase quiral, fornecendo o enantiômero A1 e A2 com 1% de rendimento cada. Através de técnicas de difração por raios X e dicroísmo circular os centros estereogênicos foram determinados, sendo o enantiômero A1 (1R, 2S) o de interesse, ou seja, a bedaquilina. Esta rota tem rendimento global baixo, aproximadamente 0,2%.



Esquema 7. Rota sintética original da bedaquilina



Esquema 8. Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário **23**

A rota original embora tenha baixa complexidade, poucas etapas e a utilização de reagentes de baixo custo, tem baixa eficiência em especial na última etapa, já que não é uma síntese enantiosseletiva. Visando o aumento da eficiência sintética, em 2010 foi desenvolvida por Saga e colaboradores uma rota enantiosseletiva da bedaquilina.³⁸ Esta metodologia é convergente e compreende 13 etapas (Esquema 9).

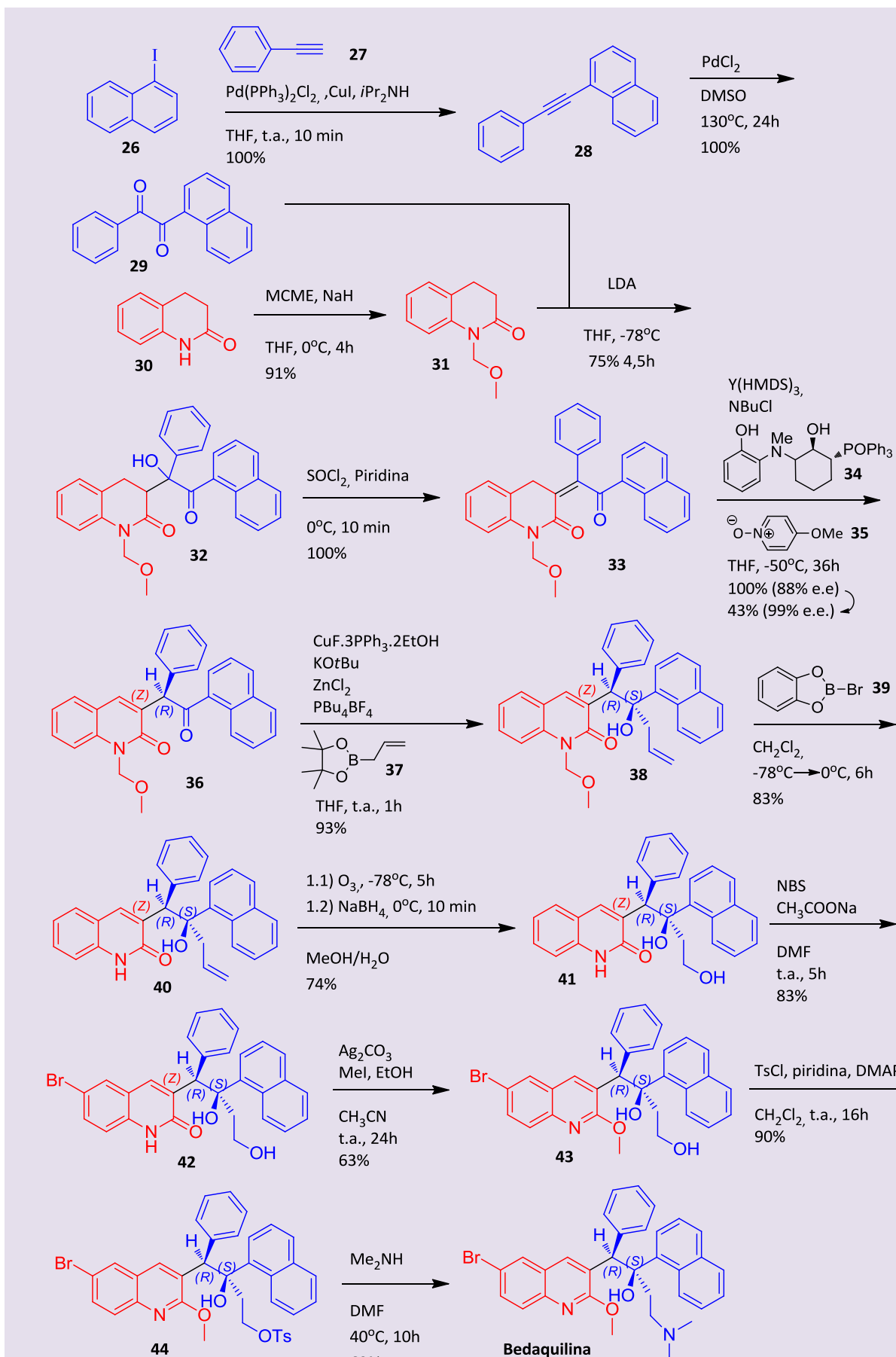
A etapa inicial consiste na reação de acoplamento de Sonogashira onde é utilizado o etinilbenzeno (**27**) e o 1-iodonaftaleno (**26**) com catálise por paládio e cobre, fornecendo o intermediário **28**. Este produto é oxidado pelo sistema PdCl₂-DMSO. Neste método, acredita-se que o paládio se coordena à ligação tripla, que em seguida sofre ataque dos elétrons dos oxigênios de duas moléculas de DMSO, liberando dimetilssulfeto e o produto de oxidação (**29**).³⁹ Para a

etapa seguinte, é necessária a obtenção prévia do composto **31** através da alquilação da quinolona **30** com metilclorometil éter (MCME) na presença de hidreto de sódio. A obtenção de **32** se deu pela desprotonação, por diisopropilamina de lítio (LDA), do hidrogênio em posição alfa à carbonila de **31** com posterior ataque do carbânion à carbonila benzílica de **29** e não à carbonila ligada ao naftaleno, por ser esta menos eletrofílica devido à maior densidade eletrônica deste núcleo aromático, rendendo o composto **32**. O intermediário **33** foi sintetizado pela reação de cloração de **32** com posterior eliminação com o uso de SOCl₂ e piridina. A formação de **36** é uma etapa-chave desta rota, visto que é determinada a configuração de um dos centros estereogênicos da bedaquilina. Nesta etapa, há a transferência catalítica do átomo de hidrogênio ligado ao carbono 1, originando um centro estereogênico de configuração

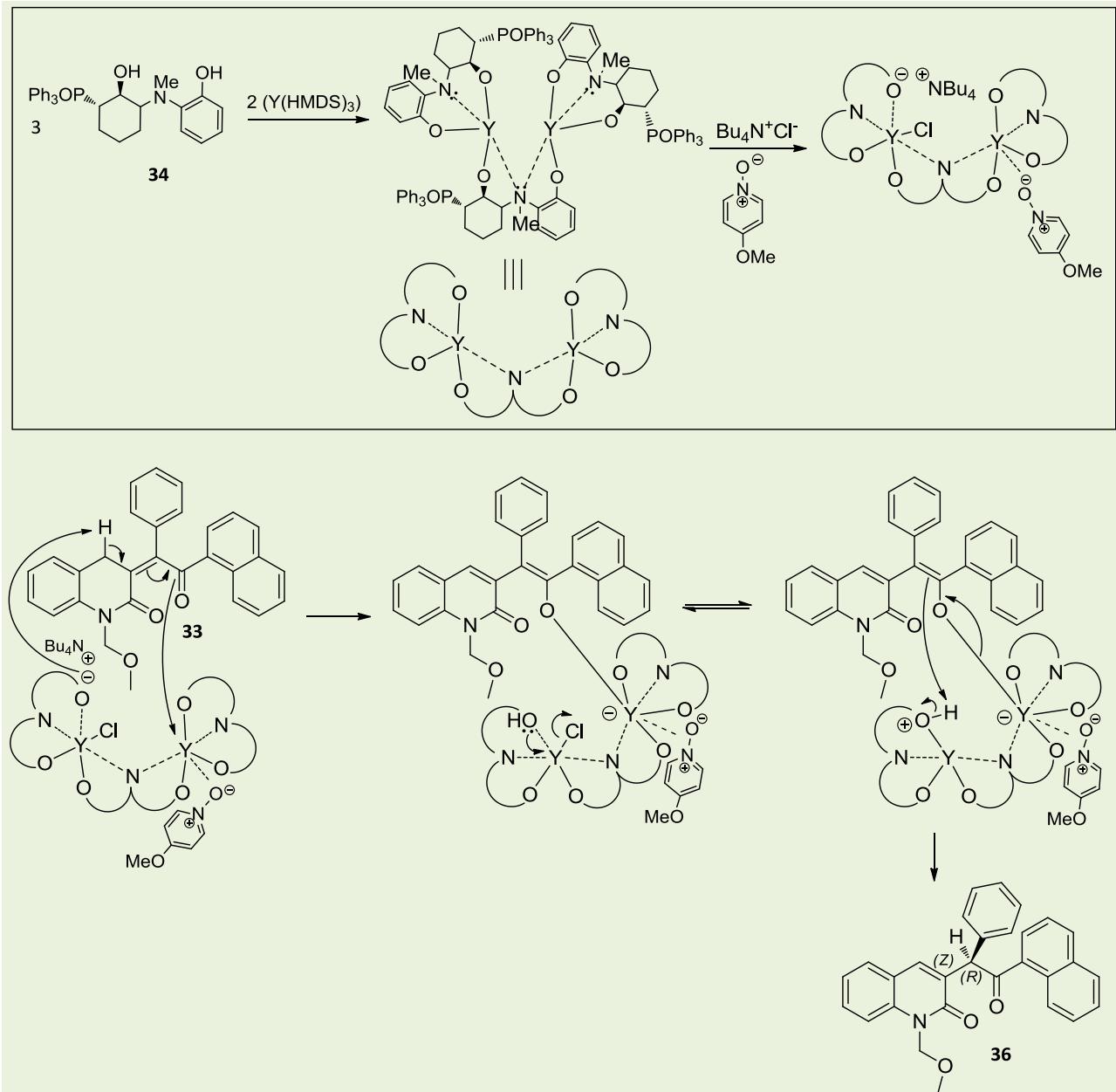
R. Essa seletividade é alcançada através do uso de um complexo de ítrio coordenado a um ligante assimétrico (**34**) e ao 4-metoxipiridina-1-óxido (**35**) catalisado por Bu₄NCl, o que aumenta a basicidade do ligante assimétrico. O mecanismo proposto para esta etapa é apresentado no esquema 10, onde um oxigênio do ligante assimétrico abstrai o hidrogênio do heterociclo, em seguida o par de elétrons do carbânion formado se deslocaliza para o oxigênio da carbonila ligada ao grupo naftaleno, ligando-se ao ítrio.³⁸ O próton abstraído pelo ligante é então transferido para o carbono 1 pela face oposta à subunidade do complexo coordenada ao intermediário, determinando a configuração R deste centro em 88% de excesso enantiomérico. Este sofre purificação adicional para obtenção do composto de interesse.³⁸ A etapa seguinte também é chave para a estereoquímica da molécula, pois determina a configuração do carbono 2. Esta reação consiste no acoplamento do grupo alil no carbono 2 de **36**, o que é realizado a partir da coordenação das carbonilas com o ZnFCl, obtido *in situ*, seguido de acoplamento, pela face oposta à fenila, do grupo alila proveniente da transformação em alilcobre de intermediários da reação entre CuF e *t*BuOK com pinacol alilboronato (**37**), conforme é mostrado no mecanismo proposto

no esquema 11.³⁸ O produto de configuração desejada (**38**) é obtido na proporção de 14:1. O intermediário **40** é alcançado pela desalquilação do grupo metoximetil ligado ao nitrogênio quinolínico pelo 2-bromobenzo-1,3,2-dioxaborol (**39**) que sofre ataque dos pares de elétrons *n* do nitrogênio eliminando o brometo e formando um intermediário que ao ser atacado pelo brometo, elimina o grupo alquila e gera um intermediário *N*-1,3,2-dioxaborol que ao ser hidrolisado libera o composto **40**.⁴⁰ Através da ozonólise do alceno terminal de **40** e posterior redução obtém-se **41**, cuja bromação com *N*-Bromosuccinimida (NBS) gera **42**. O intermediário quinolínico **43** é obtido a partir de **42** pela metilação com iodeto de metila, catalisada por carbonato de prata. A penúltima etapa é a tosilação catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) da hidroxila ligada ao grupo etila de **43** com o uso de cloreto de tosila, cujo produto (**44**) sofre uma reação de substituição nucleofílica com dimetilamina para fornecer a bedaquilina.

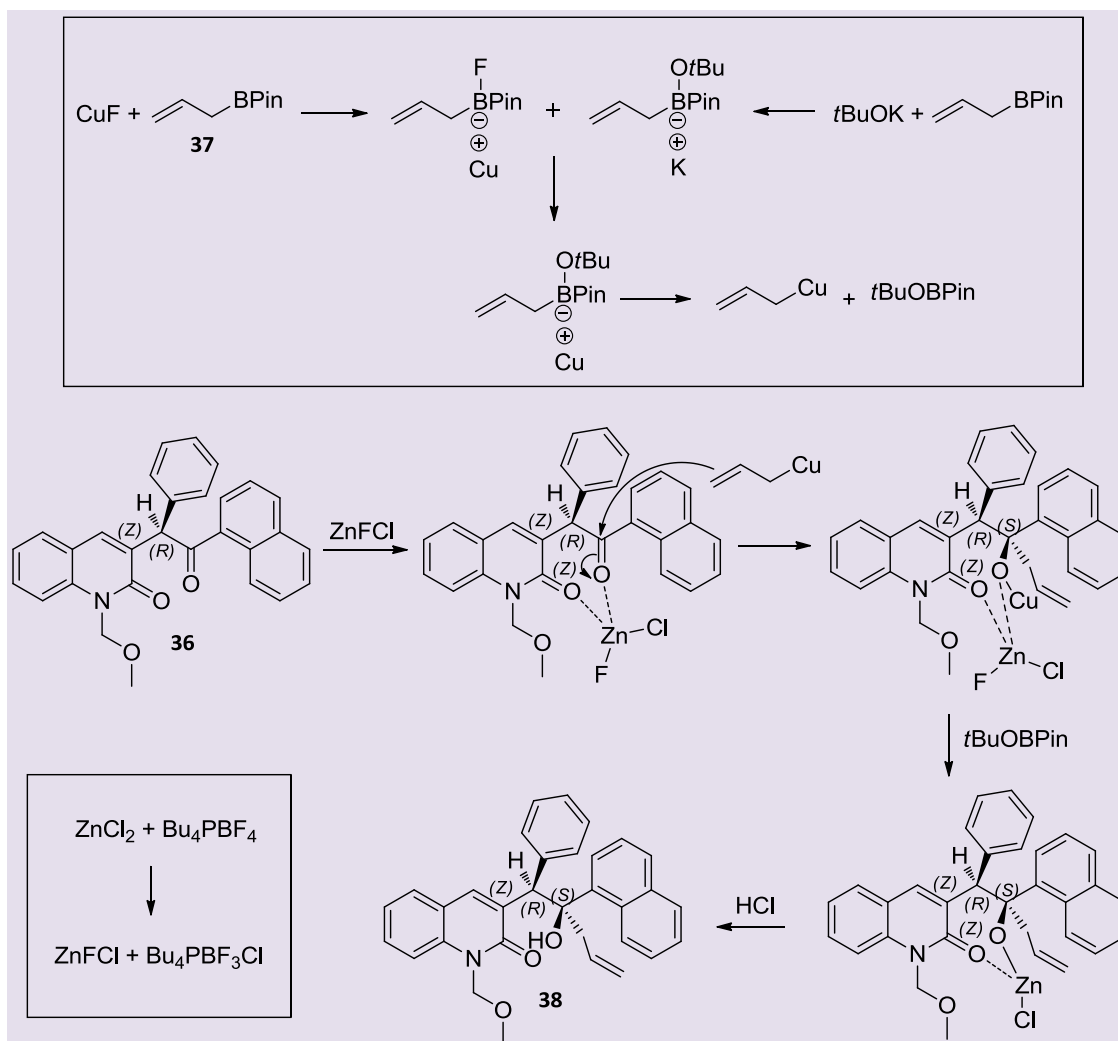
Esta rota, embora seja complexa e utilize reagentes de maior custo que a primeira, representa um ganho considerável em eficiência, visto que o seu rendimento global é de 5%, ou seja, 25 vezes superior ao da anterior.



Esquema 9. Rota enantiosseletiva da bedaquilina



Esquema 10. Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário 36³⁸



Esquema 11. Mecanismo proposto para a formação do intermediário **38**³⁸

8. SQ-109

O composto SQ-109 foi desenvolvido pelo laboratório Sequella e foi patenteado e publicado no ano de 2003 como resultados dos ensaios com uma biblioteca de 63.238 diferentes etilenodiaminas obtidas através da química combinatória.^{41,42} A SQ-109 é uma etilenodiamina, ligada a um grupo geranila e adamantila (Figura 10).

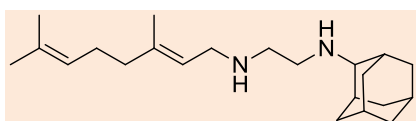


Figura 10. Estrutura da SQ-109

Este composto apresentou alta atividade antimicrobacteriana *in vitro*, tanto em cepas sensíveis quanto em cepas resistentes aos fármacos de primeira escolha, com MIC na faixa de 0,7–1,56 μM .

Rev. Virtual Quim. | Vol 4 | No. 3 | 287-328 |

Este resultado é mais de 4 vezes superior ao do EMB e comparável à INH.⁴³

Nos testes *in vivo* a SQ-109 foi capaz de curar a tuberculose induzida em camundongos em uma concentração 100 vezes menor que a do EMB e apresentou um adequado nível de toxicidade e boa farmacocinética.⁴³

A SQ-109 passou pelos testes pré-clínicos e foi avaliada nos testes clínicos de fase I onde teve sua segurança estabelecida. Atualmente encontra-se em fase clínica II.^{14,32}

Seu mecanismo de ação, embora ainda não totalmente elucidado, parece estar envolvido na inibição da biossíntese de parede celular. Como possui alta atividade antimicrobacteriana mesmo em cepas resistentes ao EMB, acredita-se que a SQ-109 possua um mecanismo de ação distinto ao do EMB.⁴⁴

8.1. Química Medicinal da SQ-109

A série que originou a SQ-109 foi planejada como análogos do EMB, preservando o núcleo etilendiamina. Cinco derivados desta série, incluindo a SQ-109, foram selecionados para a realização dos testes *in vivo* com base nos testes *in vitro*, onde foi

levado em consideração, além dos valores isolados, o índice de seletividade (IS) que correlaciona a atividade antimicrobacteriana com a toxicidade *in vitro* (Figura 11). Quanto maior o IS, maior a distância entre a dose terapêutica e a dose tóxica e mais promissor será o produto como um futuro fármaco. A SQ-109 apresentou os melhores resultados desta série em todos os testes *in vitro* e *in vivo*.⁴⁴

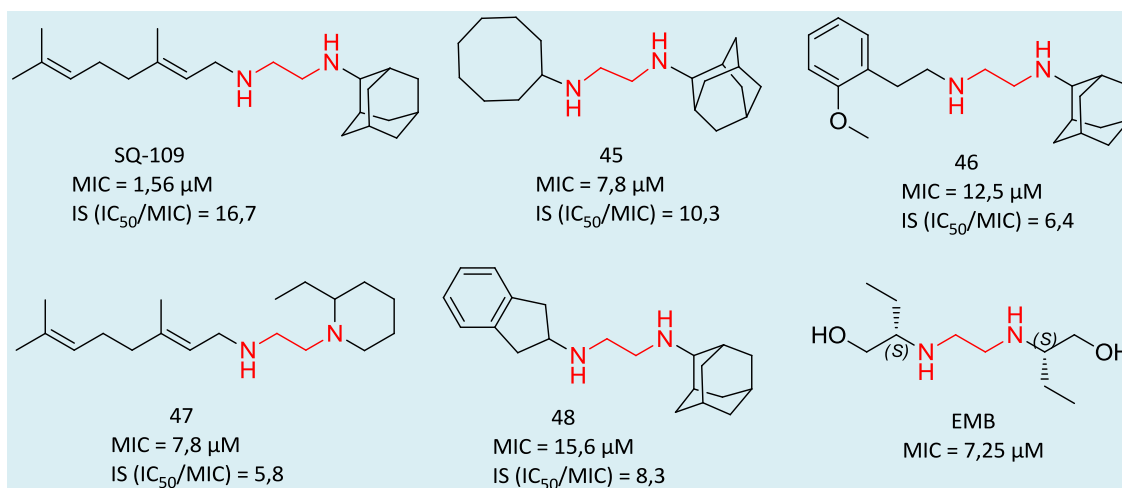
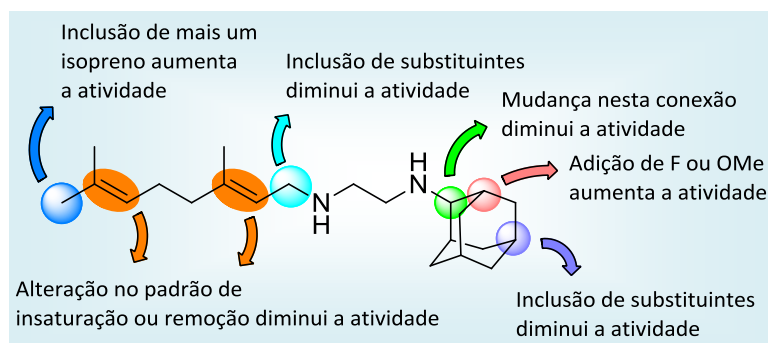


Figura 11. Resultados da avaliação *in vitro* da SQ-109 e análogos

Em trabalho realizado por Onajole e colaboradores, um composto com a adição de mais uma unidade isoprênica na cadeia do grupo geranila aumentou a potência em comparação à SQ-109 (49, Figura 12). As demais alterações, como mudança da insaturação do grupo geranila e alteração do padrão de ligação do grupo adamantila não contribuíram para o aumento da atividade (50-53, Figura 12).⁴⁴ Já no trabalho de Meng e colaboradores foram sintetizados os maleatos ou cloridratos de derivados de SQ-109, onde foi observado que a presença de um

átomo de flúor ou de uma metoxila no carbono terciário da adamantila vizinha ao nitrogênio do grupo etilendiamino aumenta a atividade, em especial com o átomo de flúor onde a potência é duplicada (54 e 55 Figura 12). Outras modificações no grupo geranila e adamantila não aumentaram a atividade (56-58, Figura 12).⁴⁵ O esquema 11 mostra um resumo da relação estrutura-atividade para compostos desta série.



Esquema 11. Relação estrutura-atividade da SQ-109

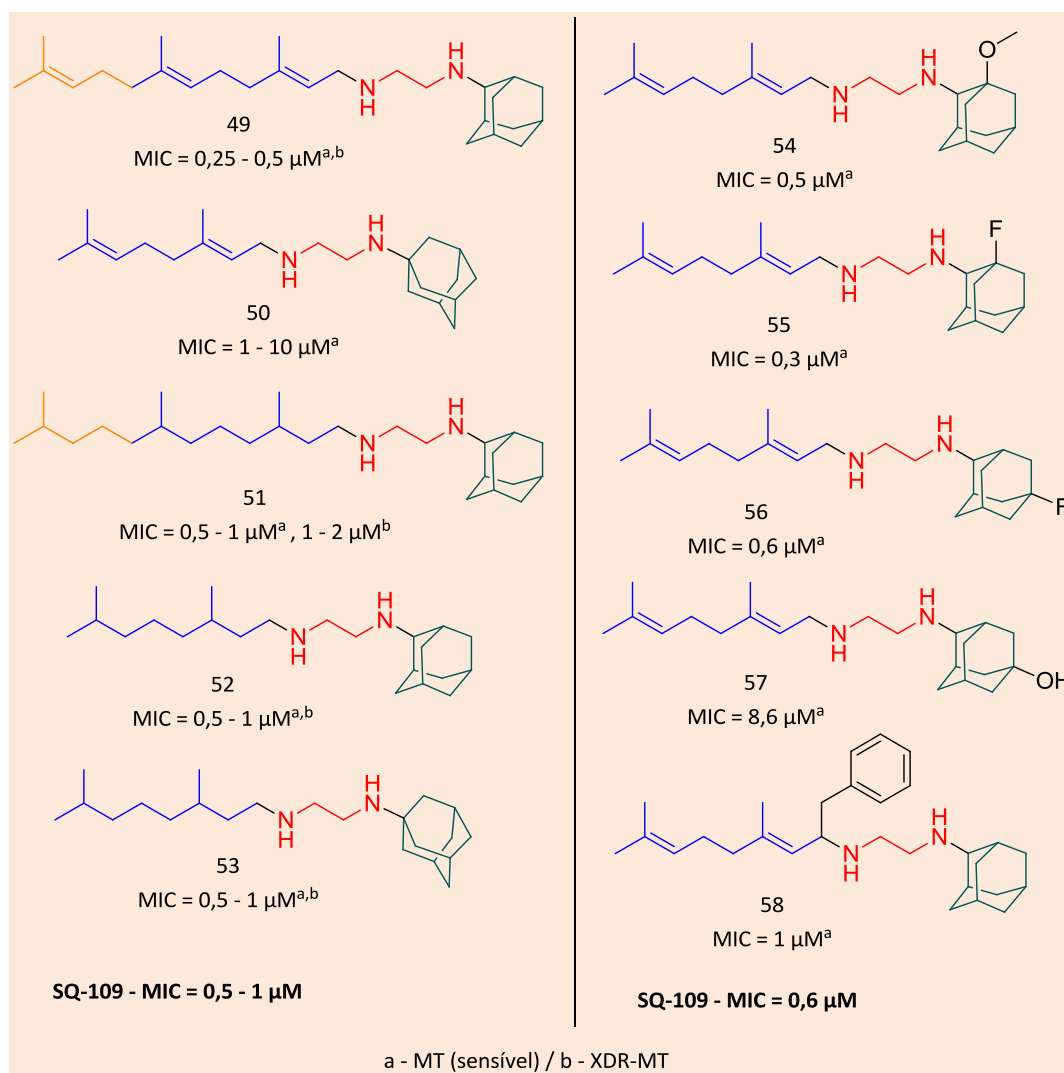
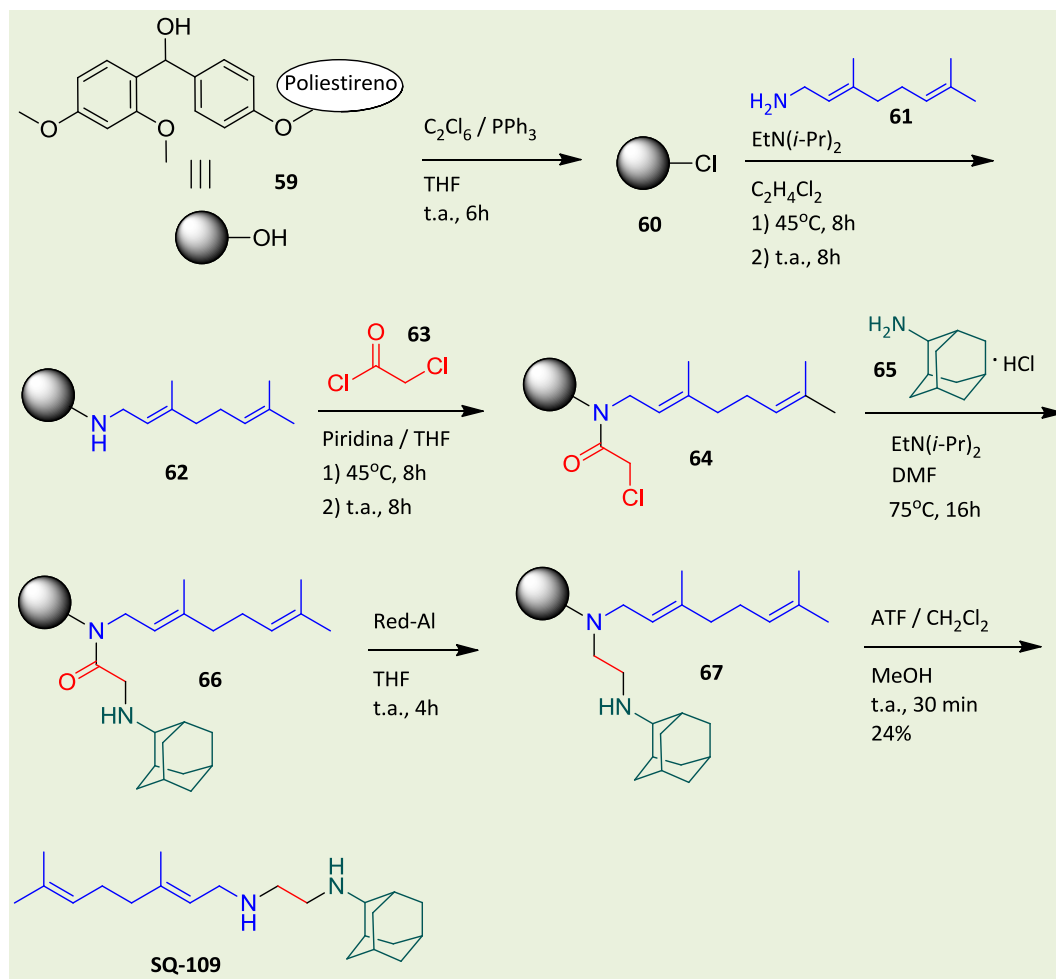


Figura 12. Resultados da avaliação antimicobacteriana *in vitro* da SQ-109 e análogos

8.2. Síntese da SQ-109

Como fruto de um trabalho de química combinatória, a síntese da SQ-109 descrita na patente original foi realizada em estado sólido, através do uso da resina Rink ácida no sintetizador Quest[®] 210 (Esquema 12). Para a etapa inicial, a resina Rink ácida (**59**) é ativada através da reação de cloração para formar **60**. Em seguida, é inserida ao sistema a

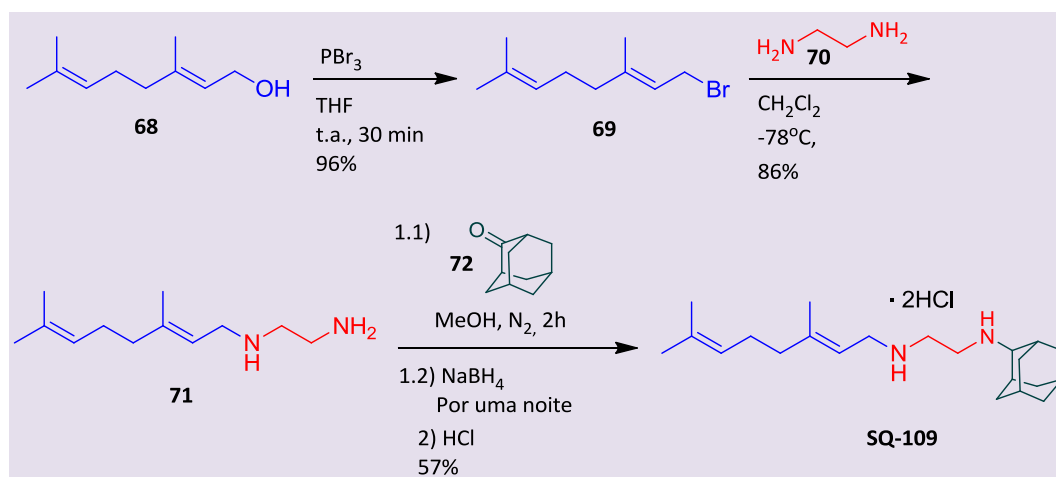
primeira amina, a geranilamina (**61**), em uma reação de substituição nucleofílica para formar **62**. Após acilação com cloreto de cloroacetila (**63**), o composto **64** sofre substituição nucleofílica para a inserção da 2-adamatamina (**65**). O intermediário **66** tem sua carbonila reduzida à respectiva etilenodiamina de interesse, porém ainda ligada à resina. Essa ligação é quebrada pela hidrólise com ácido trifluoroacético (ATF) para liberar a SQ-109 com rendimento global de 24%.⁴²



Esquema 12. Síntese em fase sólida da SQ-109

Um método alternativo à síntese em estado sólido da SQ-109 pode ser realizado em 3 etapas (Esquema 13). A primeira etapa consiste na conversão do geraniol (**68**) em brometo de geranila (**69**) em uma substituição nucleofílica com o uso de tribrometo de fósforo. Em seguida, este produto sofre substituição nucleofílica com etilendiamina (**70**) para formar o intermediário **71**. A última etapa consiste na

aminação reductiva indireta. O intermediário **71** ao reagir com a 2-adamantanona, forma a imina correspondente, a qual é reduzida com NaBH_4 à SQ-109, que reage finalmente com HCl para gerar o seu cloridrato. O rendimento global para esta rota sintética é de 47% e representa um ganho substancial de eficiência sobre a rota com a utilização de fase sólida anteriormente apresentada.⁴⁴



Esquema 13. Síntese da SQ-109

9. Sudoterbe

O sudoterbe (Figura 13), anteriormente conhecido como LL3858, é um derivado pirrólico e foi desenvolvido pelo laboratório indiano Lupin, sendo descrito pela primeira vez em 2004 em uma patente. No entanto, são poucas as informações disponibilizadas pelos autores.⁴⁶ Seu mecanismo de ação permanece desconhecido.

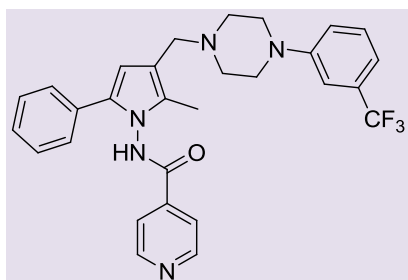


Figura 13. Estrutura do sudoterbe

Nos testes *in vitro*, o sudoterbe apresentou MIC de 0,48 μM em cepas sensíveis aos fármacos de primeira escolha, o que é superior aos resultados da INH. Em cepas resistentes, apresentou MIC na faixa de 0,96-1,92 μM .⁴⁶

Nos ensaios *in vivo*, também foi superior à INH, sendo capaz de diminuir o número de CFU de forma

mais eficiente, mesmo com menores doses. Sua toxicidade aguda foi aproximadamente 5 vezes menor do que a da INH.⁴⁶ Segundo os autores, a combinação do sudoterbe com fármacos anti-TB de primeira escolha mostrou efeito sinérgico, porém maiores detalhes dos esquemas terapêuticos empregados não foram divulgados. Os testes pré-clínicos mostraram adequada biodisponibilidade, toxicidade e farmacocinética, apresentando resultados superiores aos da INH.⁴⁷ Embora sejam escassas as informações acerca do sudoterbe, o mesmo foi listado na parceria *Stop TB* como estando em fase clínica II.⁴⁸

9.1. Química Medicinal do Sudoterbe

Na patente original, uma série de 91 pirróis foi avaliada. Nos testes *in vitro*, 6 compostos apresentaram MICs menores que o da INH em cepas sensíveis à esta. Além disso, tiveram potência equivalente em cepas resistentes aos fármacos de primeira escolha. Dos 6 compostos mais ativos *in vitro*, dois foram selecionados para os testes *in vivo*, o sudoterbe e o composto **73** (Figura 14). Embora tenha sido menos potente *in vitro* que o derivado **73**, nos testes *in vivo* o sudoterbe mostrou maior eficiência (Figura 14).⁴⁶

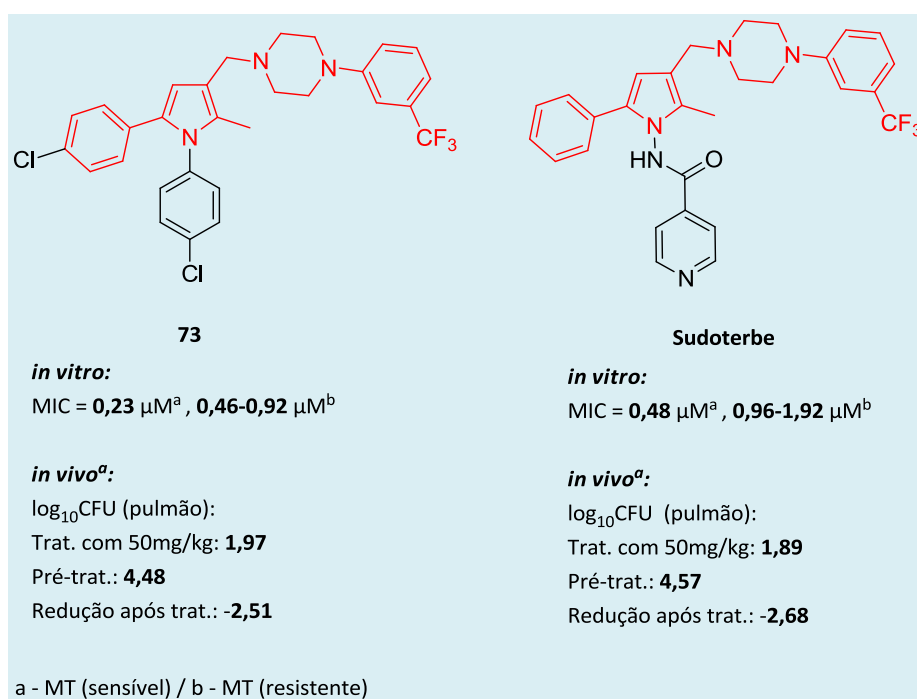


Figura 14. Resultados da avaliação antimicobacteriana do sudoterbe e análogo

O sudoterbe possui em sua estrutura o fragmento isonicotinoidrazina, ou seja, a estrutura da INH (Figura 15). Porém, provavelmente seu mecanismo de ação é distinto, visto que é ativo contra cepas resistentes à INH. Além disso, os demais derivados pirrólicos desta série, porém não isonicotinoidrazínicos, como o derivado **73**, também apresentam alta atividade, o que reforça que a atividade desta classe não depende da porção isonicotinoidrazina (Figura 14).

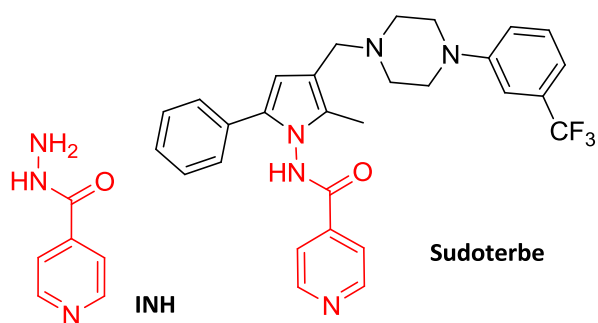
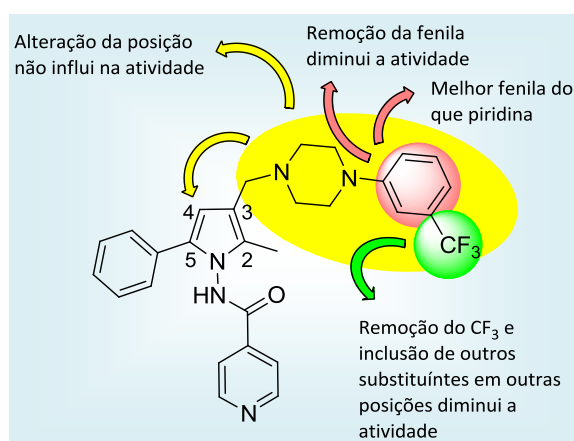


Figura 15. Estruturas da INH e sudoterbe

Considerando apenas os derivados pirrólicos com a porção isonicotinoidrazina que foram avaliados na patente original do sudoterbe, é observado que a transferência do grupo ligado ao carbono 3 para o carbono 4 não altera a atividade de forma significativa. No entanto, a remoção da fenila ligada à piperazina ou a substituição desta por piridina, assim como a remoção do grupo CF₃ e inclusão de outros substituintes neste anel, diminuem a atividade (Esquema 14). Embora outros derivados com o fragmento isonicotinoidrazina, incluído variações em outras estruturas do esqueleto da série, tenham sido citados na patente, estes não foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana e desta forma, não se pôde observar a importância das demais estruturas deste esqueleto na atividade contra MT.⁴⁶



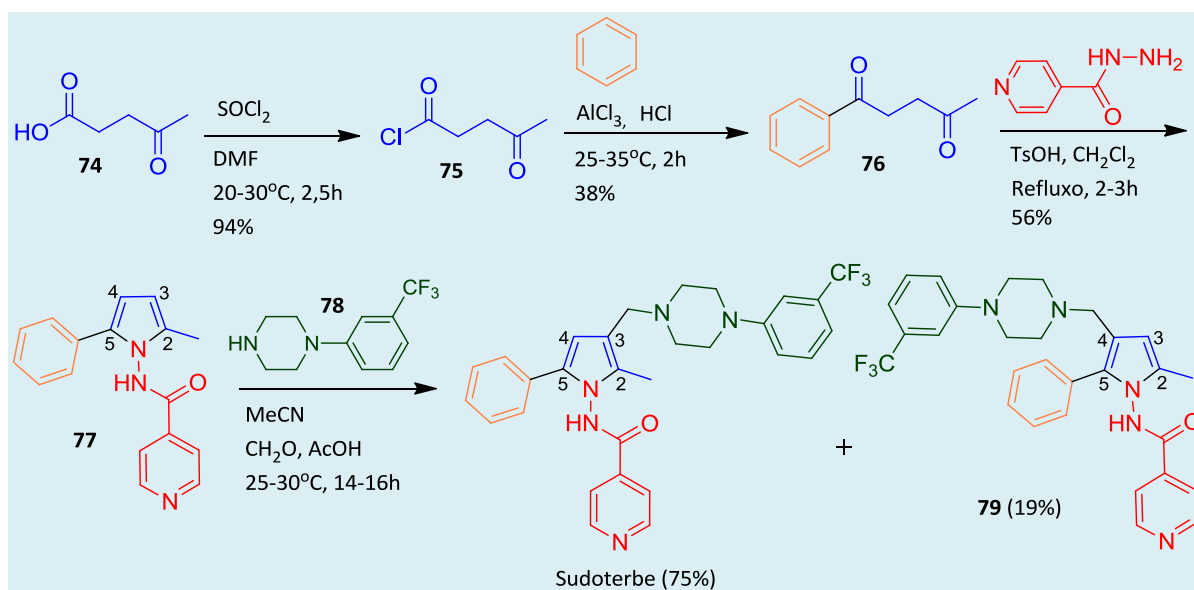
Esquema 14. Relação estrutura-atividade do sudoterbe

9.2. Síntese do Sudoterbe

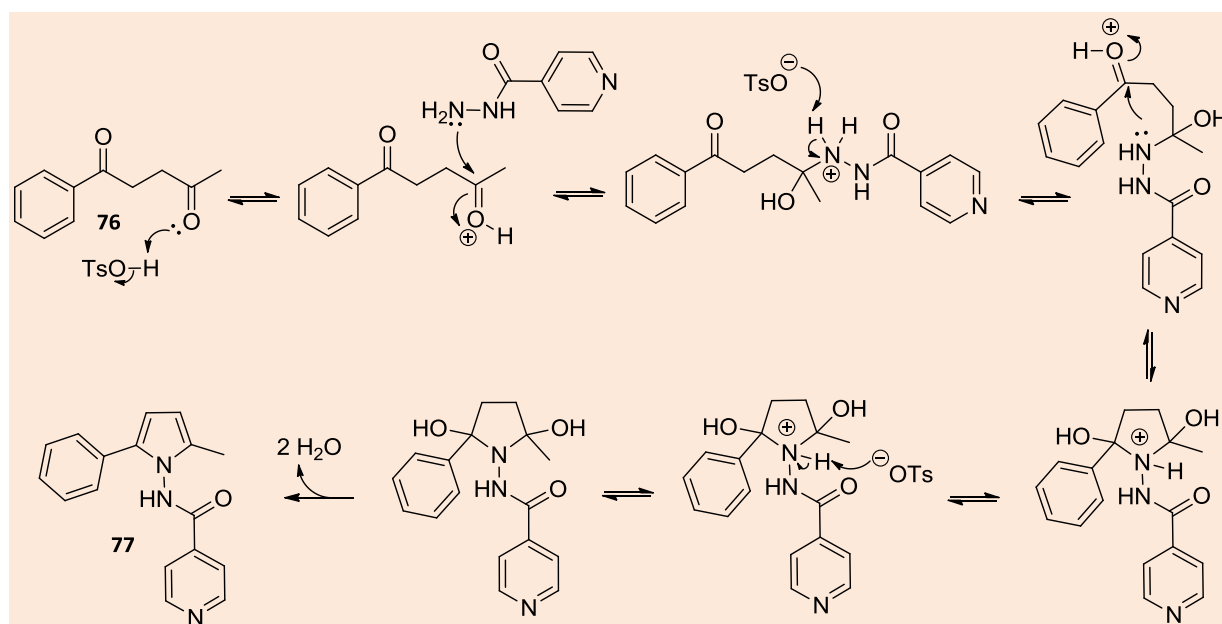
A patente que originou o sudoterbe apresenta prováveis erros na grafia, citando reagentes que são incompatíveis com a estrutura descrita.⁴⁶ Em uma patente mais recente do mesmo grupo de pesquisa, os autores descrevem a síntese do sudoterbe em 4 etapas (Esquema 15).⁴⁹ Esta rota é iniciada pela conversão do ácido 4-oxopentanoico (**74**) em seu respectivo cloreto de ácido (**75**), que reage com o benzeno numa reação de Friedel-Crafts. A dicetona (**76**) formada é submetida à reação de Paal-Knorr com INH. Esta etapa consiste inicialmente na protonação da carbonila não conjugada (mais reativa) com consequente ataque da INH formando o hemiaminal,

cujo NH se adiciona à carbonila benzílica formando o heterociclo, que após perder duas moléculas de água forma o pirrol **77** (Esquema 16).⁵⁰ A etapa final consiste na reação entre **77** com **78**. Um possível mecanismo, para esta última etapa é semelhante à reação de Mannich e consiste no ataque de **78** ao formaldeído com posterior eliminação de água, formando o íon imínio que sofre adição do pirrol para gerar o sudoterbe, após desprotonação e restituição da aromaticidade do anel (Esquema 17). Esta etapa pode formar dois regioisômeros, o sudoterbe e a molécula **79**. Este fato se deve à possibilidade de adição tanto no carbono 3 quanto no carbono 4. No entanto, o carbono 4 está mais impedido pela proximidade com a fenila, desta forma, o produto majoritário é aquele proveniente da adição ao

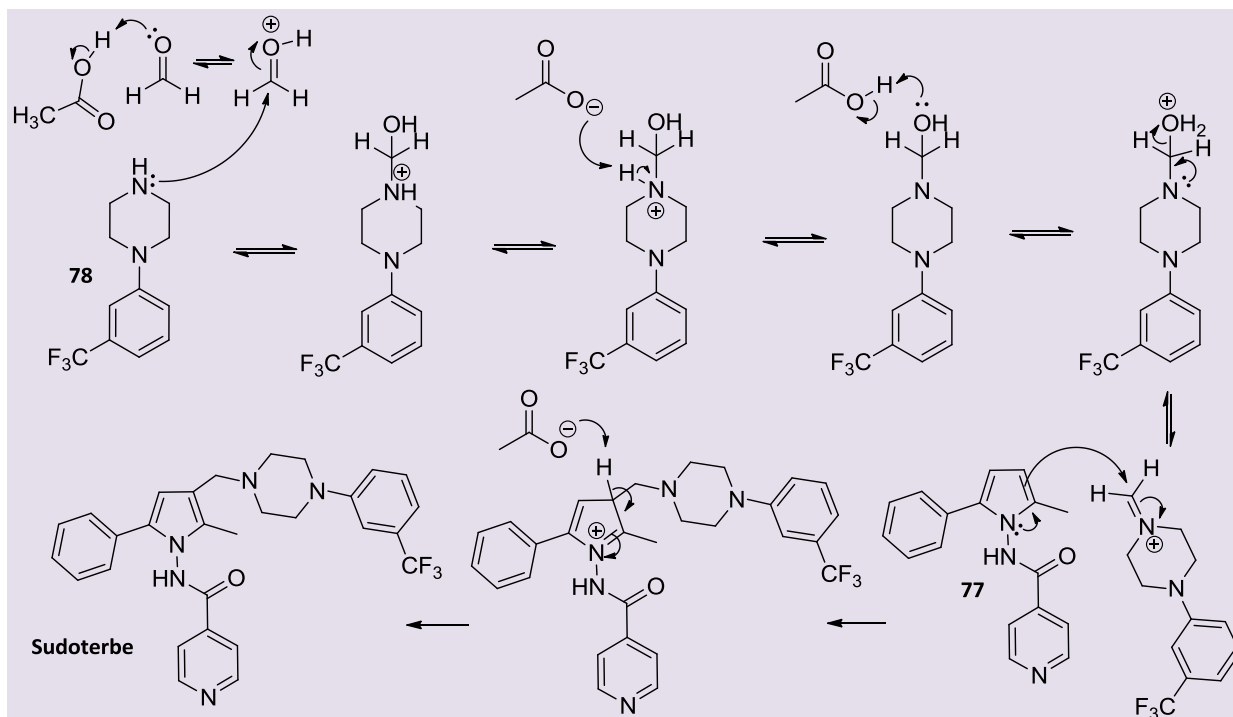
carbono 3, obtido na proporção de 4:1. O rendimento global desta rota é de 15%.



Esquema 15. Rota sintética de obtenção do sudoterbe



Esquema 16. Mecanismo proposto para a formação do pirrol 77



Esquema 17. Mecanismo proposto para a formação do sudoterbe

10. PA-824

A molécula PA-824, um nitroimidazol de segunda geração, foi desenvolvida pelo laboratório PathoGenesis (depois Chiron e agora Novartis), sendo publicada pela primeira vez em patente do ano de 1997 e 3 anos mais tarde na revista *Nature*.^{51,24} Seu desenvolvimento como candidato a fármaco anti-TB foi transferido para TB Alliance. Sua estrutura caracteriza-se pela presença de um anel heterociclo 2-nitroimidazol fundido com um anel pirano, substituído no carbono 6 (configuração *S*) com o grupo 4-trifluorometoxi-oxi-benzila (Figura 16).

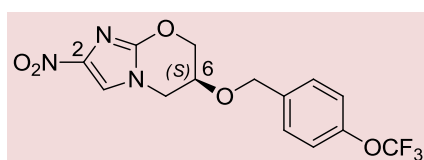


Figura 16. Estrutura da PA-824

Uma importante característica dos nitroimidazóis é que, diferentemente dos medicamentos do tratamento convencional anti-TB, estes possuem

atividade antimicrobiana mesmo em ambientes anaeróbicos, ou seja, com baixa concentração de oxigênio.²⁴ Este é um fato importante, pois como visto, em infecções por MT, este bacilo pode viver em estado de baixo metabolismo em ambiente anaeróbico e assim não responder ao tratamento convencional, propiciando recidivas. O mecanismo de ação da PA-824 se inicia com a sua ativação e geração de espécies reativas que atacam alvos ligados à biossíntese de lipídeos da parede celular e de proteínas do bacilo.²⁴

Nos testes *in vitro*, a PA-824 apresentou alta atividade frente a inúmeras cepas de MT sensíveis ou resistentes aos fármacos da quimioterapia anti-TB. As MICs variaram de 0,08-0,69 μM em função da cepa utilizada, com potência próxima ou até 5 vezes superior à INH quando em cepas sensíveis à esta (Tabela 6).²⁴

Nas avaliações *in vivo*, os resultados foram bastante expressivos, sendo a PA-824 capaz de reduzir o número de CFU de forma comparável à INH. Além disso, a toxicidade deste composto mostrou-se adequada e menor que a da INH e apresentou efeito sinérgico quando combinada com fármacos anti-TB de primeira escolha.²⁴

Tabela 6. Avaliação antimicobacteriana *in vitro* da PA-824

Cepa de MT	MIC (μM)	
	INH	PA-824
H37Rv (sensível)	0,21	0,36
TN3183 (sensível)	0,21	0,042
TN715 (Resistente à INH, RIF,EMB,PZA)	Resistente	0,17

Nos testes clínicos de fase I, a segurança, tolerabilidade e farmacocinética mostraram-se adequadas.⁵² Em teste de fase II foram reforçados estes mesmos parâmetros e, além disso, foi demonstrada a atividade micobactericida em doses de 200 a 1200 mg, durante 14 dias de tratamento. No entanto, isoladamente e em cepas sensíveis aos fármacos de 1ª escolha, a PA-824 apresentou resultados inferiores aos obtidos com o tratamento anti-TB padrão.⁵³

10.1. Química Medicinal da PA-824

O trabalho que originou a PA-824 consistiu na síntese e avaliação de uma série de 328 nitroimidazóis cujo planejamento foi realizado com base na molécula CGI-17341 (Figura 17). Esta última possui atividade antimicobacteriana, porém seus graves efeitos mutagênicos limitaram seu desenvolvimento como protótipo de fármaco anti-TB.²⁴

Os nitroimidazóis ativos desenvolvidos na patente da PA-824, incluindo esta, não apresentaram efeito mutagênico e obtiveram atividade antimicobacteriana comparável ou superior à CGI-17341 (Figura 17). Foi observado, ainda, que o enantiômero *S* desses derivados são cerca de 10 vezes mais potentes que o *R*.²⁴

Dentre os derivados nitroimidazólicos desenvolvidos, o PA-824 não foi o mais potente da série na avaliação *in vitro*, sendo cerca de 4 vezes menos potente que os compostos mais ativos, tanto

em cepas sensíveis quanto em resistentes. Neste trabalho, pôde-se observar que a inclusão de estruturas mais lipofílicas no grupamento ligado ao carbono do centro estereogênico, aumenta a atividade (Figura 18).^{51,24} No entanto, na avaliação *in vivo*, o PA-824 foi o composto da série que conseguiu reduzir de forma mais substancial a infecção no modelo animal utilizado com a dose de 25 mg/kg, obtendo resultado comparável ao da INH.²⁴ De acordo com os autores, este fato deve estar relacionado com as características estruturais que contribuem com a sua farmacocinética. Entretanto, os resultados dos testes *in vivo* no modelo animal apresentado na publicação mais recente não é coerente com os resultados apresentados na patente original.^{51,24}

Em trabalho desenvolvido por Kim e colaboradores, uma série de nitroimidazóis análogos à PA-824 foi sintetizada e avaliada (Figura 19). Pôde-se observar que a remoção do grupo nitro (**83**), ou a sua mudança de posição no anel imidazólico (**84**) diminui a atividade antimicobacteriana 200 e 31 vezes, respectivamente. Além disso, alterações no anel furano também contribuem negativamente para a atividade (Figura 19). Neste trabalho, foi avaliado não somente a MIC, mas também a MAC. Este último teste é importante, visto que um dos principais diferenciais dos nitroimidazóis é a capacidade de inibir o desenvolvimento de micobactérias em ambientes pobres em oxigênio. As alterações estruturais abordadas, também promoveram uma menor capacidade antimicobacteriana em ambiente anaeróbico.⁵⁴

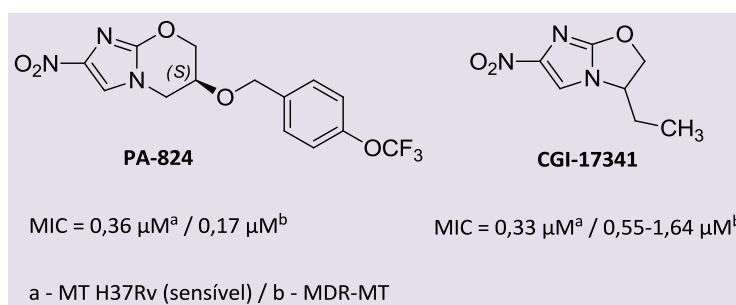


Figura 17. Resultados da avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da PA-824 e CGI-17341

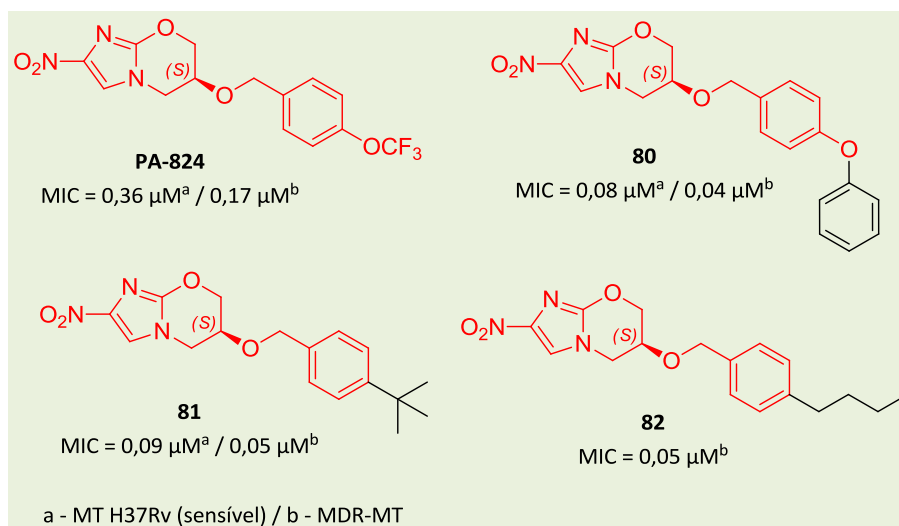


Figura 18. Resultados da avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da PA-824 e análogos

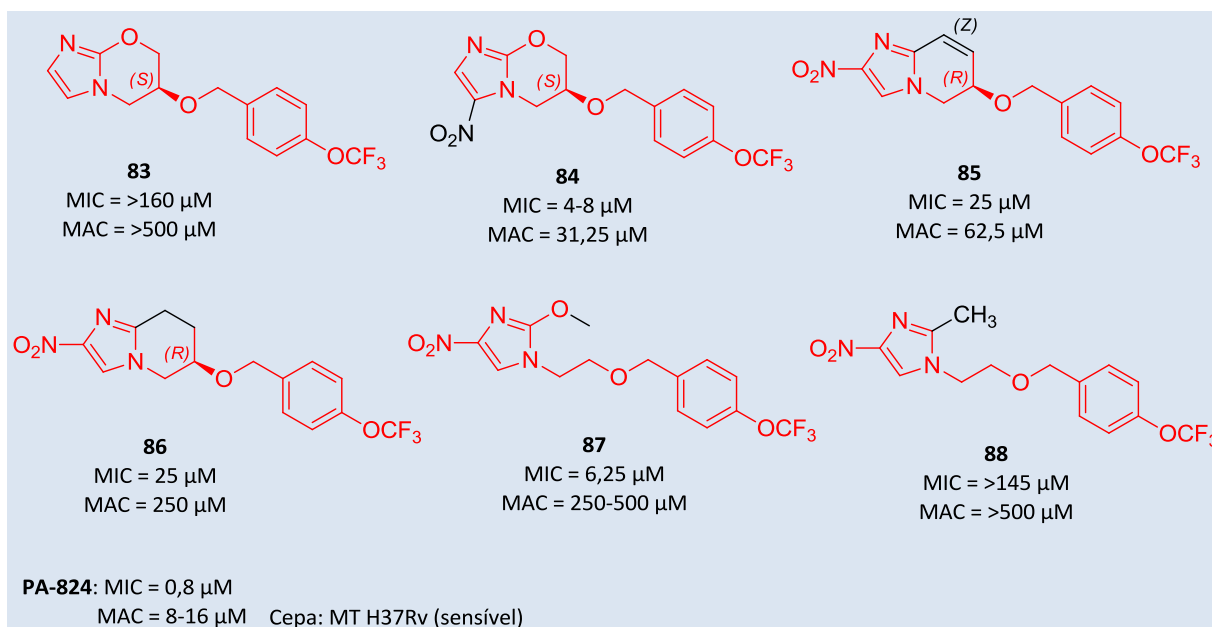


Figura 19. Resultados da avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da PA-824 e análogos

Em publicação paralela do mesmo grupo de pesquisa, novos análogos da PA-824 foram avaliados (Figura 20). Neste trabalho pôde-se observar que a troca do oxigênio do anel pirano por NH (**89**) ou

enxofre (**90**) não altera de forma significativa a MIC, porém a MAC é aumentada substancialmente, em especial no derivado piperidínico. Este fato mostra a importância do anel pirano na atividade, quando em

ambientes pobres em oxigênio. Já no derivado onde o oxigênio ligado ao carbono 6 foi substituído por NH (**92**), a MIC apresentada é quase duas vezes menor e a MAC é mantida na mesma faixa. A inclusão de espaçadores lipofílicos entre este heteroátomo e o

grupo fenil aumenta a atividade em ambas as condições de oxigenação (**93**). Já com a inclusão de espaçador hidrofílico (**94**), a MIC é diminuída, porém a MAC é aumentada (Figura 20).⁵⁵

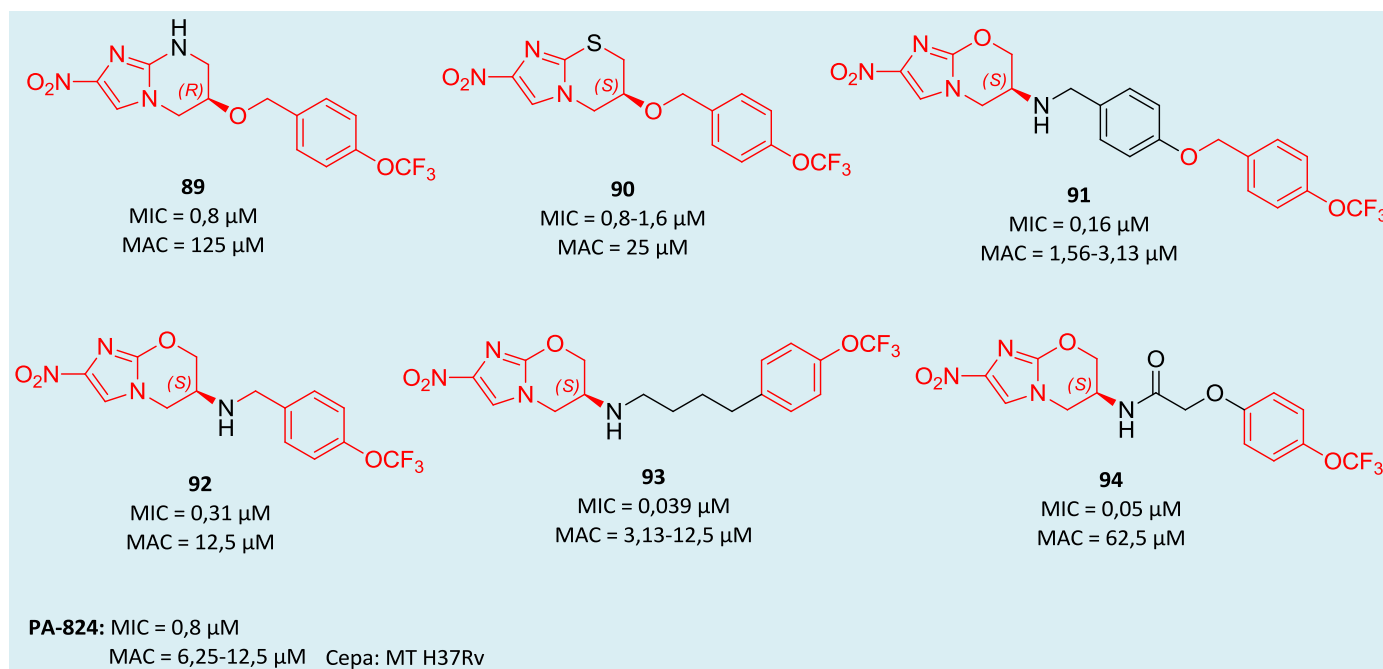


Figura 20. Resultados da avaliação antimicrobiana *in vitro* da PA-824 e análogos

Recentemente, Cherian e colaboradores publicaram um trabalho onde diversos análogos da PA-824 foram avaliados (Figura 21). Estes autores constataram que a inclusão de grupos metila no nitrogênio ligado ao carbono assimétrico (**95**) de análogos da PA-824, diminui substancialmente a MIC e a MAC, assim como a inserção de grupos alquila no carbono vizinho (**96**) a este heteroátomo. No anel

fenila, a substituição em *meta* ao $-OCF_3$ com grupos contendo oxigênio (**99**) ou halogênios (**97** e **100**) aumenta a atividade em ambas as condições, da mesma forma que a substituição em *orto* (**98**) com uma metoxila. Nesta última posição, porém, a inclusão de grupos nitrogenados pode aumentar sensivelmente a MAC (Figura 21).⁵⁶

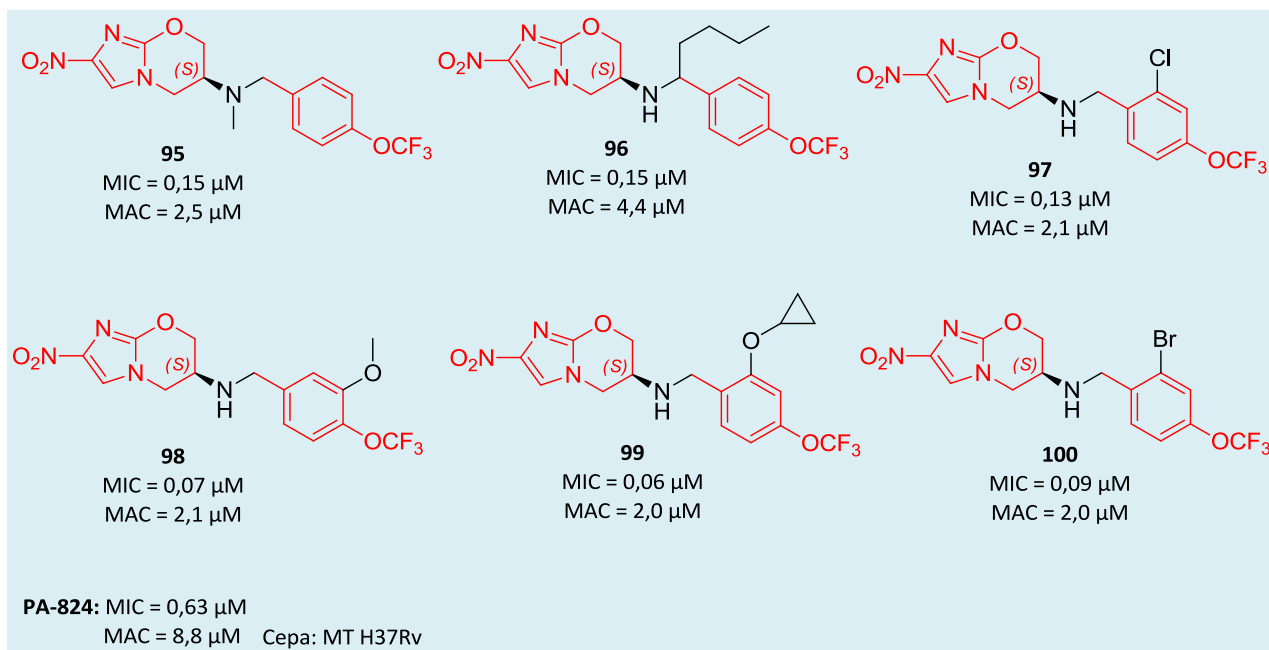


Figura 21. Resultados da avaliação antimicrobiana *in vitro* da PA-824 e análogos

Palmer e colaboradores exploraram o potencial antimicrobiano de uma série de derivados da PA-824 cujas estruturas sofreram a inclusão de uma fenila adicional no grupamento ligado ao centro estereogênico (Figura 22). Foi observado que os derivados mais ativos eram aqueles substituídos em *para* na fenila (**101-104**). Além disso, a inclusão de grupos retiradores de elétrons em *meta* (**101** e **102**) neste anel aromático aumenta a atividade tanto em

condições aeróbicas quanto em anaeróbicas. Nos testes *in vivo*, embora não informados os resultados isolados, foram identificados quatro compostos com potência entre 72 e 419 vezes maior que a PA-824. Os autores correlacionam o aumento da potência à maior lipofilicidade e ao efeito retirador de elétrons dos grupamentos substituintes no anel fenila.⁵⁷

O esquema 18 mostra a correlação estrutural-atividade para esta série de compostos.

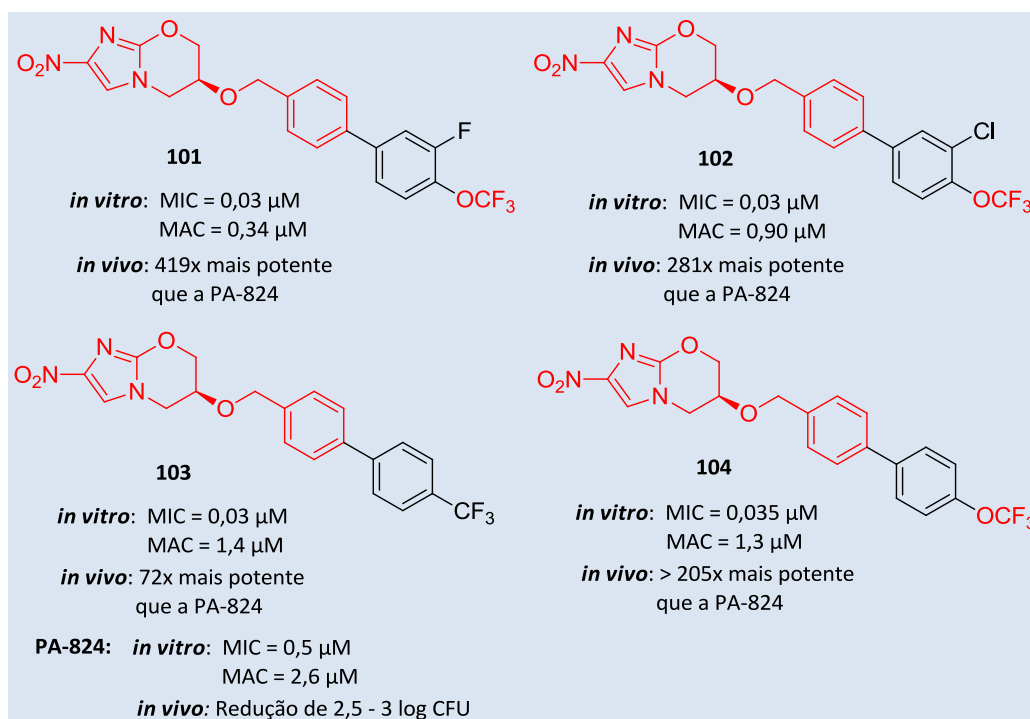
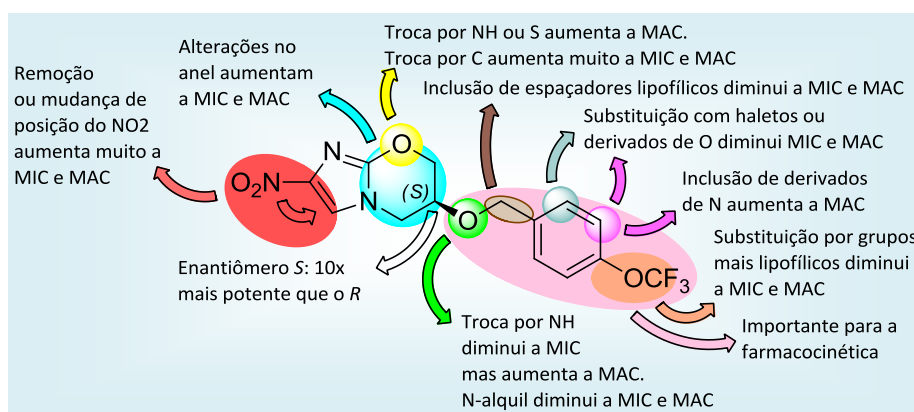


Figura 22. Resultados da avaliação antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* da PA-824 e análogos

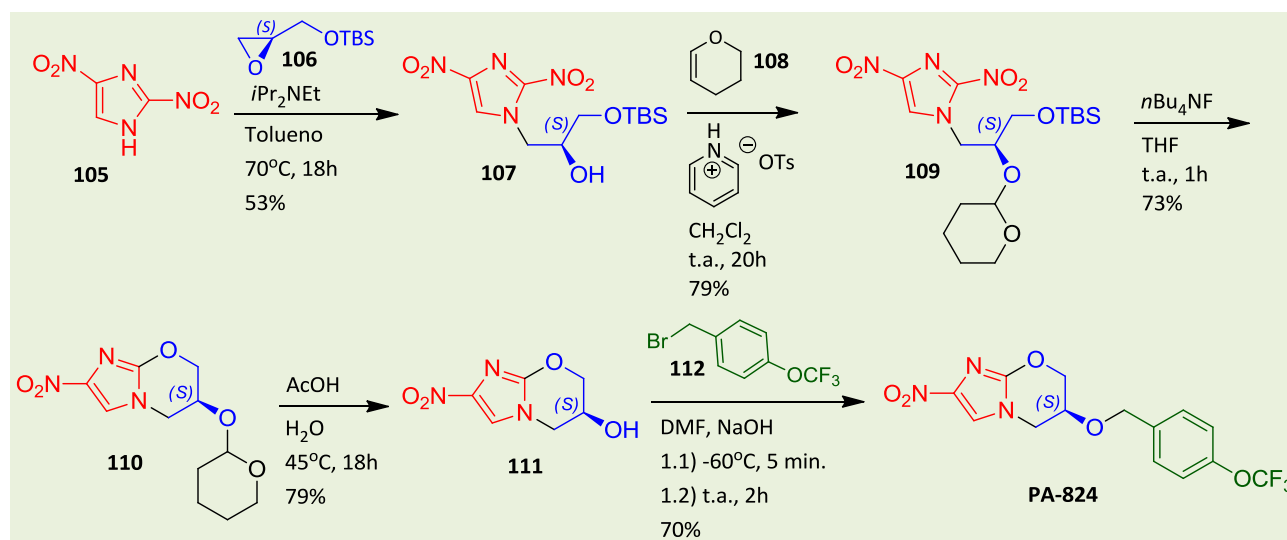


Esquema 18. Relação estrutura-atividade da PA-824

10.2. Síntese da PA-824

A síntese descrita na patente que originou a PA-824 consiste em 5 etapas e se inicia com a reação de ataque do par de elétrons de N-1 do 2,4-dinitroimidazol (**105**) ao carbono menos substituído do epóxido **106**, definindo, assim, a estereoquímica do produto. A hidroxila do álcool formado (**107**) é protegida com di-hidropirano (**108**) para não interferir na etapa posterior de ciclização, a qual se dá pela

remoção, com fluoreto de tetrabutilamônio, do grupo dimetilsilila do oxigênio terminal. Este se adiciona à C-4, eliminando o grupo nitro para formar o heterociclo (**110**). Em seguida, o grupo de proteção é removido e o álcool correspondente (**111**) reage, na etapa final, com o brometo de 4-(trifluorometoxi)benzila (**112**) para formar a PA-824 (Esquema 19). O rendimento global desta rota é de aproximadamente 17%. Esta metodologia, por outro lado, possui o inconveniente de utilizar um reagente explosivo, o 2,4-dinitroimidazol.^{51,59}



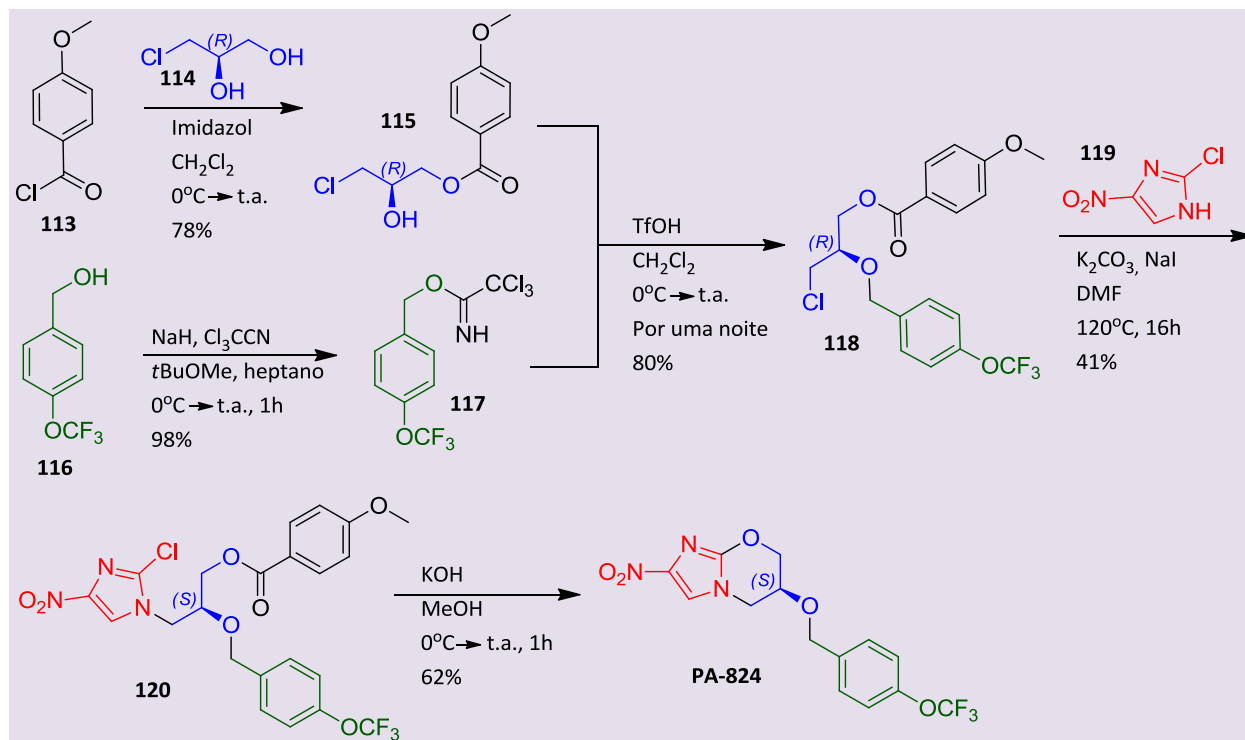
Esquema 19. Rota original de obtenção da PA-824

Visando superar os inconvenientes da rota original, Marsini e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa convergente de 5 etapas (Esquema 20).⁵⁹ A reação inicial consiste no ataque dos pares de elétrons da hidroxila mais distante do átomo de cloro do (*R*)-3-cloropropano-1,2-diol (**114**) ao cloreto de 4-clorobenzoíla (**113**) formando **115**. Paralelamente, é realizada a etapa de ativação da

hidroxila de **116** com tricloroacetimidato para formar **117**. Os intermediários formados nessas duas reações são utilizados na etapa convergente através do ataque da hidroxila do intermediário **115** ao carbono ligado ao grupo tricloroacetimidato, o qual é um bom grupo de saída após a sua protonação. Em seguida o produto obtido (**118**) reage através de uma substituição nucleofílica com o 2-cloro-4-nitroimidazol

(119) para na etapa seguinte perder por hidrólise o benzoato e finalmente sofrer ciclização em meio básico. O rendimento global desta rota é de

aproximadamente 16%, ou seja, praticamente o mesmo da rota original, mas com a vantagem de utilizar reagentes seguros e de baixo custo.



11. Delamanida

O composto delamanida, conhecido antes como OPC-67683, foi desenvolvido pelo laboratório japonês Otsuka, patenteado em 2004 e publicado em 2006.^{21,60} Assim como o composto PA-824, pertence à nova geração de nitroimidazóis, porém sua fusão anelar se dá com um heterociclo furano em substituição ao pirano. O centro estereogênico C-2 tem configuração *R*. Este carbono liga-se a um conjunto de anéis que confere um caráter lipofílico à molécula (Figura 22). Esta configuração, embora diferente da PA-824 (cujo centro estereogênico é *S*), possui geometria semelhante, pois mantendo o núcleo nitroimidazol fixo e na mesma posição, em ambas as moléculas a porção lipofílica é posicionada para o mesmo sentido em relação ao plano. Seu mecanismo de ação é similar ao da PA-824.²¹

Nos testes *in vitro*, a delamanida apresentou alta atividade antimicrobacteriana, tanto em cepas resistentes quanto em sensíveis aos fármacos de 1ª escolha, sendo mais potente que a INH, RIF e à PA-824 (Tabela 7). Além disso, apresentou excelente capacidade antimicrobacteriana em modelo intracelular.²¹

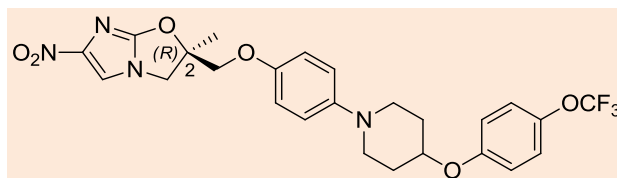


Figura 22. Estrutura da delamanida

Tabela 7. Avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da delamanida

Cepa	MIC (μM)			
	Delamanida	PA-824	INH	RIF
Sensível	0,02	0,56	0,73	0,95
Res. RIF	0,01	0,28	0,73	> 100
Res. INH	0,02	0,14	> 100	0,48

A delamanida nas avaliações *in vivo*, quando administrada na concentração de 10 mg/kg, foi superior a todos os fármacos de 1ª escolha e à PA-824. A administração combinada da delamanida com PZA e RIF foi capaz de reduzir em 2 meses o tempo de

erradicação da bactéria nos pulmões dos animais modelos. A atividade antimicobacteriana da delamanida foi mantida em roedores com imunodepressão, o que, aliado a não inibição de enzimas do citocromo P450, pode ser de grande relevância no tratamento de tuberculose em coinfeção com o HIV, já que alguns fármacos empregados na terapia da última são metabolizados por estas enzimas.²¹

A eficácia, segurança e farmacocinética foram estabelecidas nos testes clínicos de fase II. Atualmente a delamanida encontra-se em testes clínicos de fase III, sendo a molécula nova em estágio mais avançado de desenvolvimento para o tratamento anti-TB.¹⁴

11.1. Química Medicinal da Delamanida

A patente original da delamanida foi redigida em japonês, dificultando sua análise.⁶⁰ No entanto, a química medicinal envolvida no desenvolvimento desta molécula pode ser estudada em artigo

publicado pelo grupo em 2006.⁶¹ Inicialmente foi investigada a relação da conectividade do carbono 2 com a atividade, sendo observado que a presença de uma metila (**124**) neste centro aumenta a atividade cerca de 8 vezes em relação a um hidrogênio (**121**) (Figura 23). Além disso, foi vista a importância da estereoquímica para essa classe com o exemplo dos compostos **125** e **126**, onde o enantiômero *R* é 63 vezes mais potente que o de configuração *S* (Figura 23). A inclusão de espaçadores entre o oxigênio (ligado ao metileno vizinho ao carbono 2, **122**) e a fenila (**123**) diminui a atividade (Figura 23).

A substituição na fenila também foi estudada (Figura 24). A presença do átomo de cloro em *para* (**128**) aumenta a atividade *in vitro* e *in vivo*, sendo mais potente, *in vitro*, que a RIF. No entanto a inclusão de um grupo trifluormetila em *para* (**129**) aumenta somente a atividade *in vivo*, possivelmente devido a fatores farmacocinéticos. A inclusão de diferentes heterociclos (**130-132**) diminui tanto a atividade *in vitro* quanto *in vivo*, mas a piperidina (**132**) foi o heterociclo que menos diminuiu a atividade e foi usado como espaçador na próxima série de derivados.⁶¹

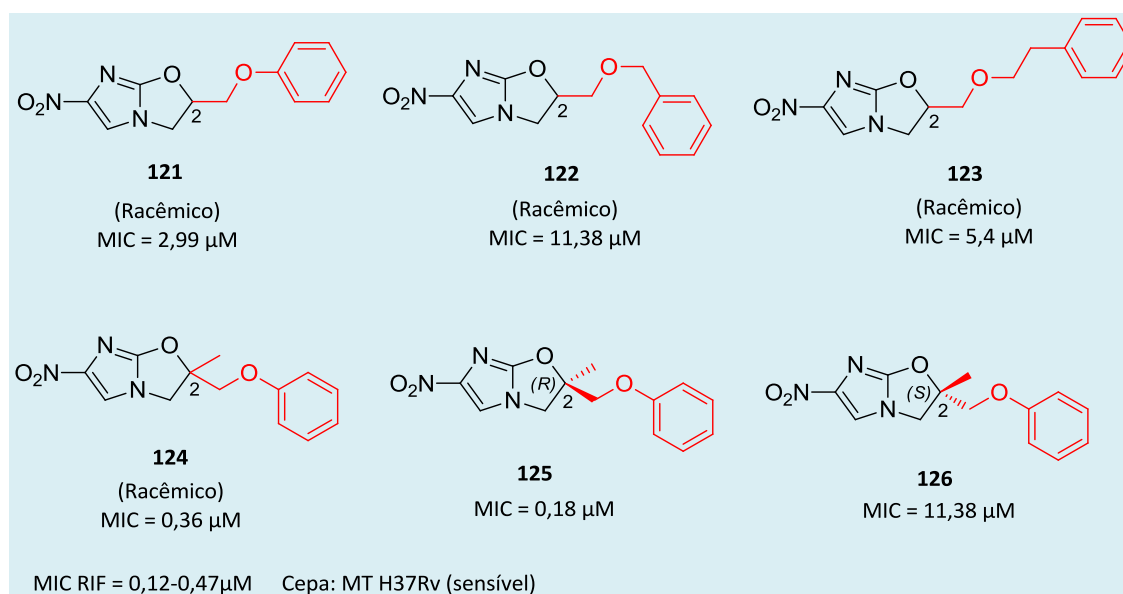


Figura 23. Resultados da avaliação antimicobacteriana *in vitro* de análogos da delamanida

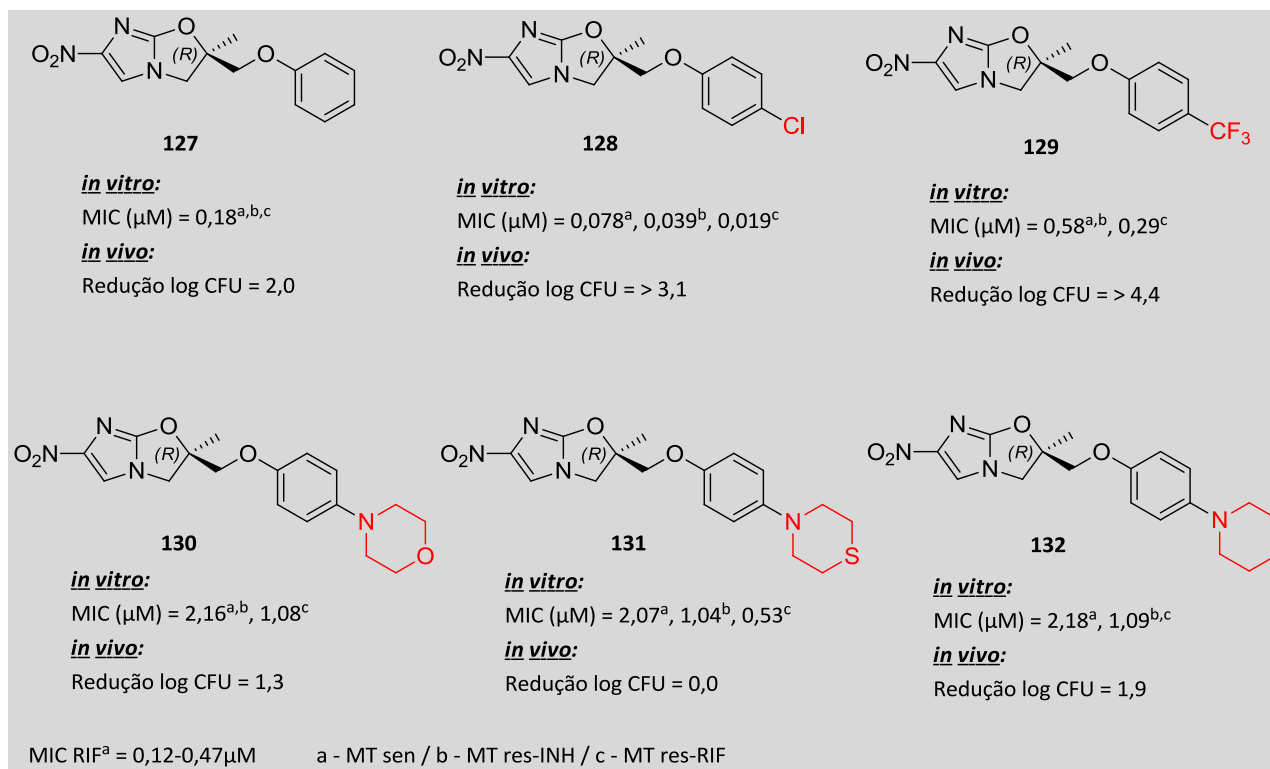
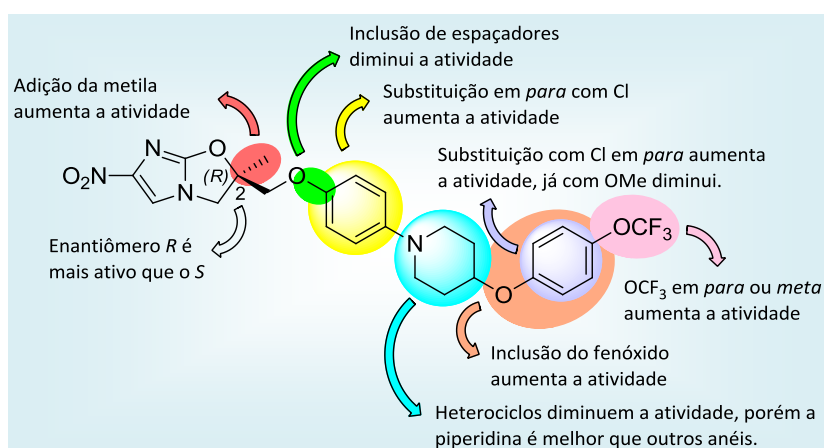


Figura 24. Resultados da avaliação antimicrobiana *in vitro* de análogos delamanida

Finalmente, foi avaliada a inclusão de um fenóxido adicional ao esqueleto básico com o uso de piperidina como espaçador (Figura 25). A atividade *in vitro* e *in vivo* de todos os derivados foi maior que o derivado substituído apenas com a piperidina. A inclusão de um átomo de cloro em *para* (**134**) aumentou a atividade *in vitro* e *in vivo* em relação ao derivado cujo anel não é substituído (**133**). Por outro lado, a presença de

uma metoxila nesta posição (**135**) diminuiu drasticamente a atividade *in vivo*. O melhor perfil de atividade foi obtido através da substituição deste anel com um grupamento trifluorometoxila, em especial em *meta* e em *para*, tendo a delamanida, apresentado a melhor atividade de toda a série.⁶¹

O esquema 21 apresenta um resumo da relação estrutura-atividade desta série de derivados.



Esquema 21. Relação estrutura-atividade da delamanida

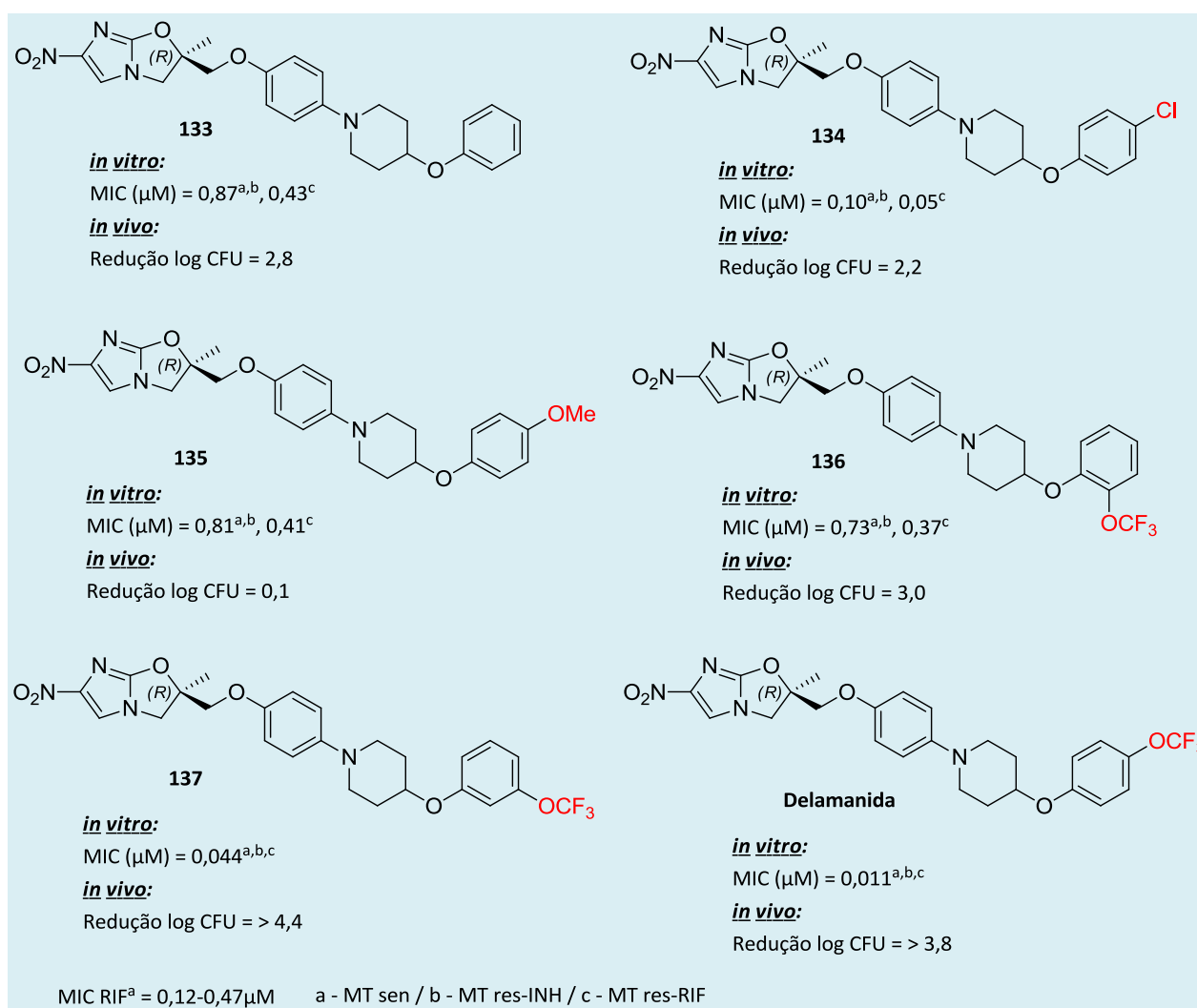
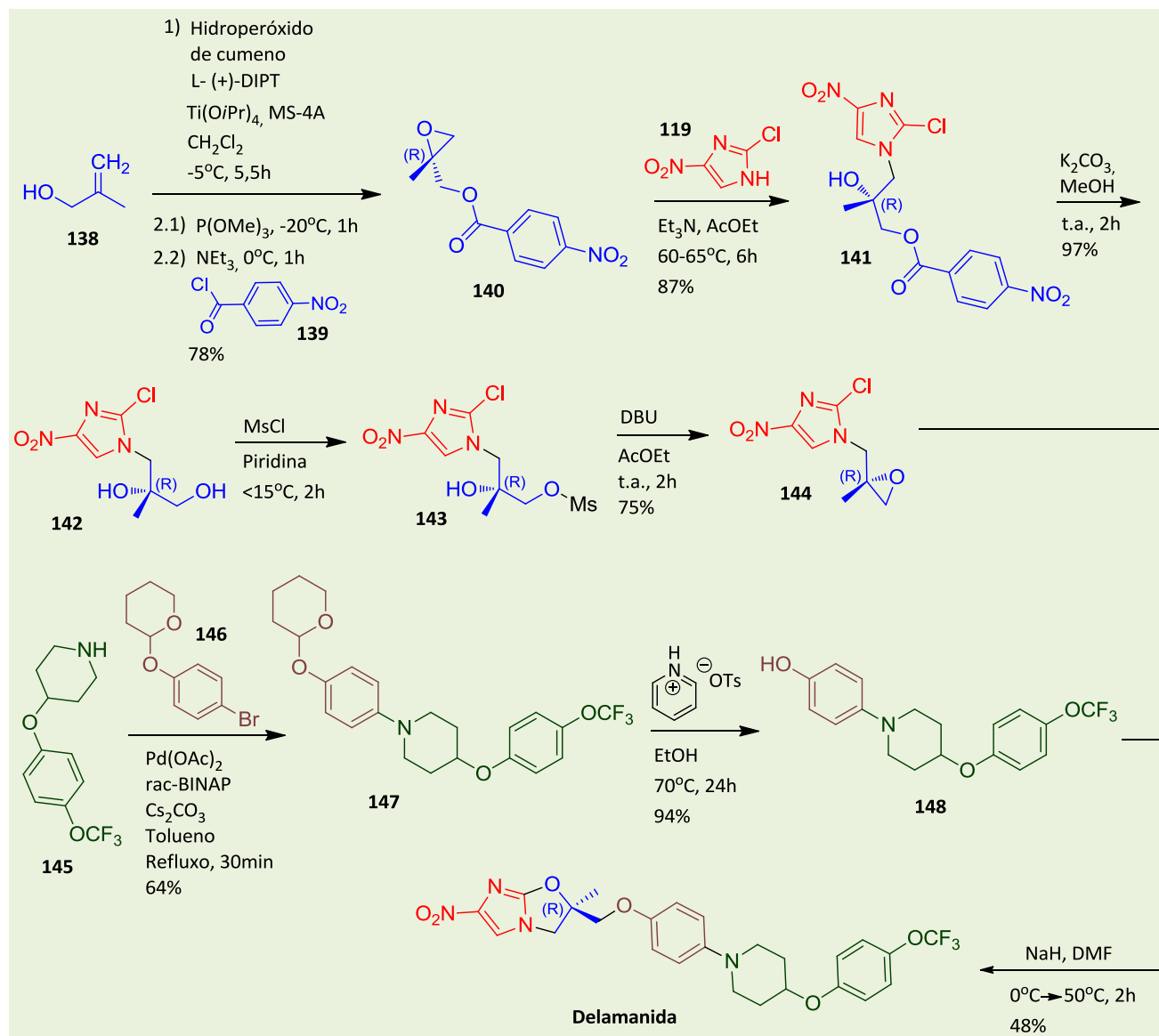


Figura 25. Resultado da avaliação antimicrobiana *in vitro* da delamanida e análogos

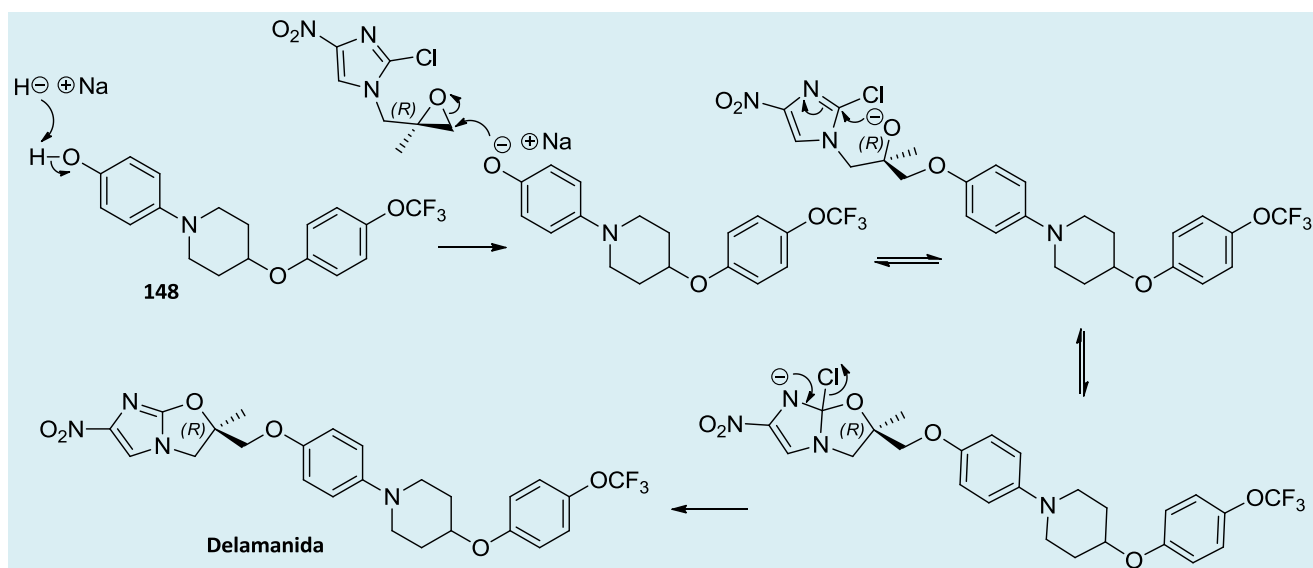
11.2. Síntese da Delamanida

A primeira síntese da delamanida foi realizada em rota convergente (Esquema 22).⁶¹ A primeira etapa parte do álcool β -metalílico (**138**) que sofre epoxidação de Sharpless, reage em seguida com o cloreto de 4-nitrobenzoíla (**139**) para formar o intermediário **140**, com estereoquímica definida, o qual sofre abertura do anel epóxido pelo 2-cloro-4-nitroimidazol (**119**) para render **141**. Em seguida é realizada a hidrólise do grupo *p*-nitrobenzoato e o álcool formado (**142**) é ativado com o grupo mesila (**143**). Este produto sofre reação de substituição nucleofílica intramolecular do grupo mesilato pela hidroxila em alfa a este, com catálise por 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), para formar o epóxido **144**. Paralelamente é realizada a síntese do

intermediário **148**, a qual é iniciada pela reação de acoplamento cruzado catalisado por paládio de Buchwald-Hartwig entre os intermediários **145** e **146**. Esta reação consiste na adição oxidativa de **146** sobre o complexo de paládio-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) com posterior eliminação do bromo e a entrada da amina **145** que finalmente acopla com anel aromático para formar o produto **147**. Este tem o grupamento tetra-hidropirano removido para obter o intermediário-chave **148**. A etapa final é dada pela reação de abertura do epóxido do intermediário **144** com a hidroxila de **148**. O alcoóxido gerado ataca o carbono ligado ao átomo de cloro, formando o 6-nitro-di-hidroimidazoxazol correspondente após eliminação de cloreto, conforme é mostrado no mecanismo proposto no esquema 23. O rendimento global desta rota é de aproximadamente 14%.



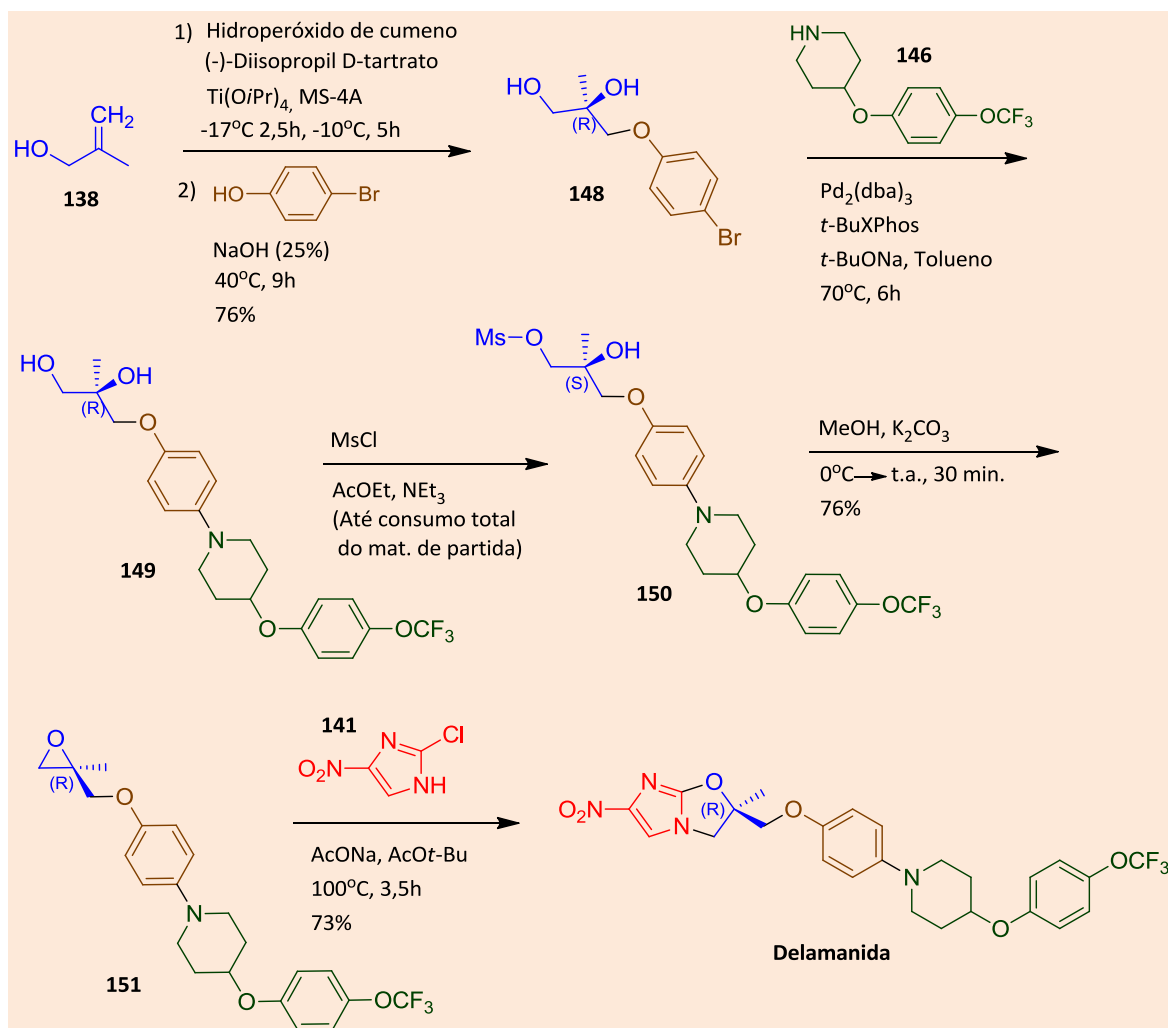
Esquema 22. Síntese original da delamanida



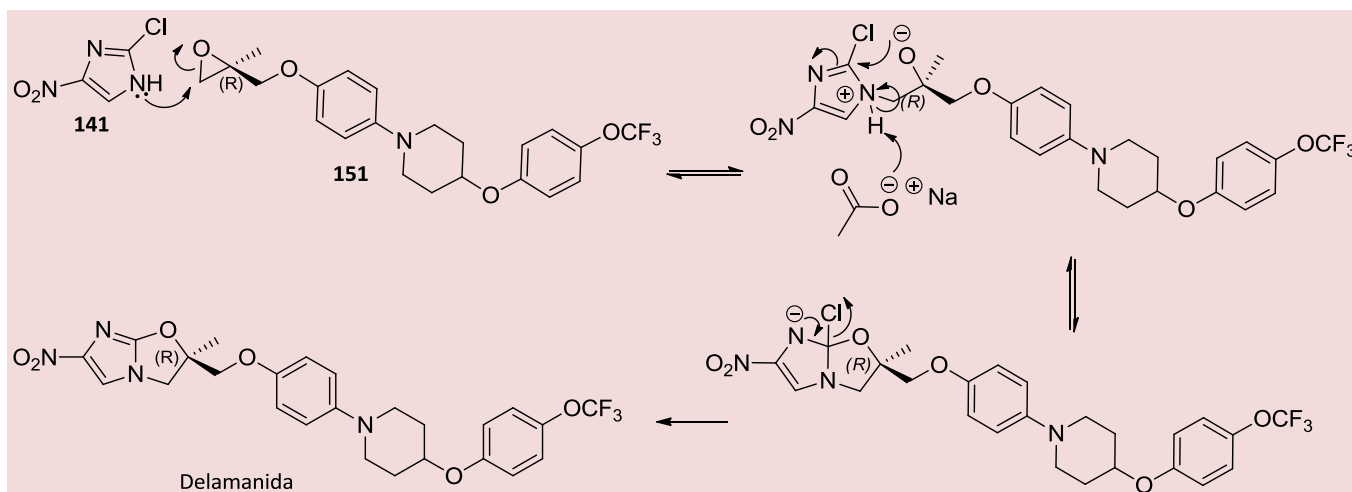
Esquema 23. Mecanismo proposto para a etapa de formação da delamanida

Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa patenteou uma rota alternativa para a síntese da delamanida, visando à simplificação deste processo, redução de custos e maior eficiência (Esquema 24).⁶² Esta metodologia também parte do álcool β -metalílico (**138**) que é submetido à epoxidação estereosseletiva de Sharpless para em seguida sofrer ataque do *p*-bromofenol para formar o produto **148**. Este sofre acoplamento cruzado catalisado por paládio com **146** para render **149**, semelhante ao descrito na rota anterior. As etapas seguintes consistem na reação de

mesilação da hidroxila terminal (**150**), seguida de substituição nucleofílica intramolecular para gerar o epóxido **151**. Este é finalmente atacado pelo 2-cloro-4-nitroimidazol (**141**), sofrendo seguida ciclização e eliminação de cloreto, rendendo a delamanida, conforme mostrado no esquema 25. O rendimento global desta metodologia sintética é de aproximadamente 42%. Esta rota representa um ganho substancial em relação à primeira, visto que compreende um menor número de etapas e possui um rendimento global 3 vezes maior.



Esquema 24. Rota sintética alternativa de obtenção da delamanida



Esquema 25. Mecanismo proposto para a etapa de formação da delamanida

12. Conclusão

Nas últimas duas décadas esforços de algumas indústrias farmacêuticas e alianças globais não governamentais de controle da TB abriram novos horizontes para o tratamento desta doença. Embora ainda nenhum novo fármaco tenha sido liberado para o tratamento de 1ª escolha da TB, estes recentes estudos poderão levar a novos quimioterápicos anti-TB nos próximos anos.

É notória a urgente necessidade de desenvolvimento de novos medicamentos para esta patologia devido ao aumento de casos de MDR-TB e XDR-TB e da coinfeção MT-HIV, que mata milhares de indivíduos todos os anos. Os novos fármacos devem ser ativos contra MDR-MT e XDR-MT além de serem passíveis de coadministração com os fármacos antirretrovirais.

É importante ressaltar a importância do Brasil neste cenário, visto que o país figura entre as maiores potências econômicas mundiais, mas ainda possui dados preocupantes de TB em alguns estados. Desta forma, as autoridades brasileiras de saúde têm uma enorme responsabilidade no controle desta doença, devendo somar seus recursos neste esforço mundial.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelas bolsas e taxas de bancadas concedidas, à FAPERJ pelo auxílio em pesquisa, à Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, ao Instituto de Tecnologia em Fármacos – Famanguinhos e à Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ pelo apoio e à Lúcia M. U. Mayer pela revisão textual.

Referências Bibliográficas

- ¹ Sítio da Organização Mundial da Saúde. Who Report 2011 - Global Tuberculosis Control. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf>. Acesso em: 19 junho 2012.
- ² Gomez, J. E.; McKinney, J. D. *Tuberculosis* **2004**, *84*, 29. [CrossRef] [PubMed]
- ³ Golden, M. P.; Vikram, H. R. *Am. Fam. Physician* **2005**, *72*, 1761. [PubMed]
- ⁴ Yang, Z.; Rosenthal M.; Rosenberg, N. A.; Talarico, S.; Zhang, L.; Marrs C.; Thomsen, V. Ø.; Lillebaek, T.; Andersen, A. B. *Infect. Genet. Evol.* **2011**, *11*, 1164. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Siawayaa, J. F. D.; Ruhwaldb, M.; Eugen-Olsenc, J.; Walzl, G. *Int. J. Infect. Dis.* **2007**, *11*, 289. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ de Jong, B. C.; Israelski, D. M.; Corbett, E. L.; Small, P. M. *Annu. Rev. Med.* **2004**, *55*, 283. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Havlir, D. V.; Barnes, P. F. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 367. [PubMed]
- ⁸ Sítio da Organização Mundial da Saúde. Global Report on Surveillance and Response 2010. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf>. Acesso em: 19 junho 2012.
- ⁹ Sítio do Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 07 fevereiro 2012.

- Rustomjee, R.; Page-Shipp, L.; Pistorius, C.; Krause, R.; Bogoshi, M.; Churchyard, G.; Venter, A.; Allen, J.; Palomino, J. C.; De Marez, T.; van Heeswijk, R. P.; Lounis, N.; Meyvisch, P.; Verbeeck, J.; Parys, W.; de Beule, K.; Andries, K.; Mc Neeley, D. F. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360*, 2397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Saga, Y.; Motoki, R.; Makino, S.; Shimizu, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Muzart, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *338*, 7. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Polaroid Corporation, Patente US 4652635, 1987. [[Link](#)]
- ⁴¹ National Institute of Health – NIH, Patente WO 2003/096989, 2003 [[Link](#)]
- ⁴² Lee, R. E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R. A.; Terrot, M.; Barry, C. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Onajole, O. K.; Govender, P.; van Helden, P. D.; Kruger, H. G.; Maguire, G. E.; Wiid, I.; Govender T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Meng, Q.; Luo, H.; Chen, Y.; Wang, T.; Yao, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Lupin Ltd., Patente WO 2004/026828, 2004. [[Link](#)]
- ⁴⁷ Arora, S. K.; Sinha, N.; Sinha, R. K.; Uppadhyaya, R. S.; Modak, V. M.; Tilekar A.; *Abstract da 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - American Society for Microbiology*, Washington, DC, Estados Unidos, 2004 [abstract no. F-1115].
- ⁴⁸ Sítio da Working Group on New TB Drugs. Lupin Ltd. Disponível em: <<http://www.newtbdrugs.org/project.php?id=155>>. Acesso em: 07 fevereiro 2012.
- ⁴⁹ Lupin Ltd., Patente WO 2006/109323, 2006 [[Link](#)]
- ⁵⁰ Amarnath, V.; Anthony, D. O.; Amamath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ PathoGenesis Corp., Patente WO9701562, 1997. [[Link](#)]
- ⁵² Ginsberg, A. M.; Laurenzi, M. W.; Rouse, D. J.; Whitney, K. D.; Spigelman, M. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 3720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Diacon, A. H.; Dawson, R.; Hanekom, M.; Narunsky, K.; Maritz, S. J.; Venter, A.; Donald, P. R.; van Niekerk, C.; Whitney, K.; Rouse, D. J.; Laurenzi, M. W.; Ginsberg, A. M.; Spigelman, M. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 3402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Kim, P.; Zhang, L.; Ujjini, H.; Manjunatha, Singh, R.; Patel, S.; Jiricek, J.; Keller, T. H.; Helena, I.; Boshoff; Barry, C. E.; Dowd, C. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Kim, P.; Kang, S.; Boshoff, H. I.; Jiricek, J.; Collins, M.; Singh, R.; Manjunatha, U. H.; Niyomrattanakit, P.; Zhang, L.; Goodwin, M.; Dick, T.; Keller, T. H.; Dowd, C. S.; Barry, C. E. 3rd. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Cherian, J.; Choi, I.; Nayyar, A.; Manjunatha, U. H.; Mukherjee, T.; Lee, Y. S.; Boshoff, H. I.; Singh, R.; Ha, Y. H.; Goodwin, M.; Lakshminarayana, S. B.; Niyomrattanakit, P.; Jiricek, J.; Ravindran, S.; Dick, T.; Keller, T. H.; Dartois, V.; Barry, C. E. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Palmer, B. D.; Thompson, A. M.; Sutherland, H. S.; Blaser, A.; Kmentova, I.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Wang, Y.; Ma, Z.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ PathoGenesis Corp., Patente US 6.087.358, 2000. [[Link](#)]
- ⁵⁹ Marsini, M. A.; Reider, P. J.; Sorensen, E. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Otsuka, Patente WO 2004/035547, 2004. [[Link](#)]
- ⁶¹ Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7854. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Otsuka, Patente WO 2011/093529, 2011. [[Link](#)]
- ⁶³ Villemagne, B.; Crauste, C.; Flipo, M.; Baulard, A. R.; Déprez, B.; Willand, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Metcalfe, N. H. *J. Med. Biogr.* **2011**, *19*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Broacco Ind. Chimica Societa Pe, Patente US3117122, 1964. [[Link](#)]
- ⁶⁶ Daiichi Seiyaku co, Patente EP0206283, 1986. [[Link](#)]