

# A QUÍMICA MEDICINAL DE NOVAS MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

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

## 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. Isso, 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, em registro ou aprovadas para esta patologia

**Palavras-chave:** *tuberculose, fase clínica, química medicinal, planejamento.*

## THE MEDICINAL CHEMISTRY OF NEW MOLECULES 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 that are in clinical trials, under registry, or has been approved for tuberculosis treatment.

**Keywords:** *tuberculosis, clinical trial, medicinal chemistry, drug design.*

\*Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói-RJ, Brazil.

ceguito@vm.uff.br

## A QUÍMICA MEDICINAL DE NOVAS MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Frederico Silva Castelo Branco a,b, Angelo C. Pintoa e Núbia Boechat\*

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149 Bloco A, 7º andar. CEP: 21941-909 Cidade Universitária - Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>b</sup> 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

1. A TUBERCULOSE
2. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE
3. QUIMIOTERAPIA ANTTTB NO BRASIL
4. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTI-TB
  - 4.1. Descoberta e Desenvolvimento
  - 4.2. Testes Clínicos
    - 4.2.1. Testes Clínicos de Fase I
    - 4.2.1. Testes Clínicos de Fase II
    - 4.2.3. Testes Clínicos de Fase III
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. AZD-5847

### 12.1. QUÍMICA MEDICINAL DA AZD-5847

### 12.2. SÍNTESE DA AZD-5847

## 13. CONCLUSÃO

A presente revisão trata da relação entre a estrutura e atividade biológica de novas moléculas em estudo de fase clínica, em fase de registro e aprovadas recentemente para o tratamento de tuberculose. Também serão discutidas as diferentes rotas sintéticas de obtenção destes compostos, comparando-as e propondo mecanismos para algumas de 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.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup> Isso se deve ao fato do tecido pulmonar, por ser rico em oxigênio, ser bastante propício para o desenvolvimento deste micro-organismo.<sup>2</sup> 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 a recidiva da doença.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

As formas extrapulmonares da TB ocorrem principalmente em indivíduos com imunodeficiência, isto é, com o sistema imunológico com baixo potencial combativo.<sup>3</sup> 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).<sup>3</sup> A coinfeção MT-HIV é a principal causa de morte de portadores da AIDS.<sup>1</sup> Isso se deve ao fato dos dois micro-organismos atuarem de forma sinérgica para a debilitação do indivíduo.<sup>4,5</sup>

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.<sup>6,7</sup>

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.<sup>8</sup>

## 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.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup>

O Brasil figura na 17ª 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 4ª 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.<sup>9</sup>

### 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.<sup>10</sup> (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.<sup>8</sup>

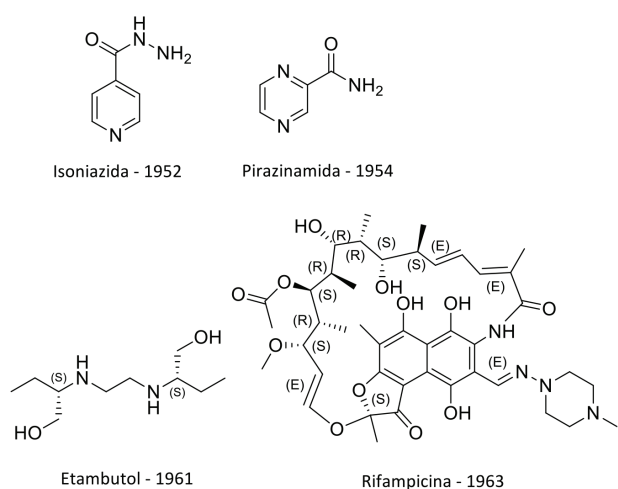


Figura 1 – Fármacos anti-TB de primeira escolha.

O recente esquema terapêutico de 1ª escolha recomendado 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).<sup>11</sup> 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.<sup>11, 64-66</sup>

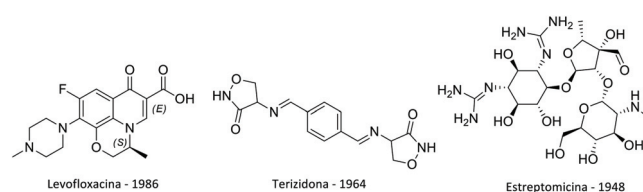


Figura 2 – Fármacos anti-TB de segunda escolha.

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.<sup>11</sup>

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

Regime	Fármacos	Duração
Intensivo	RIF + INH + PZA + EMB	2 meses
(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.<sup>12</sup> 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.<sup>1</sup>

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 doença<sup>13-16</sup>. Dentre essas iniciativas, pode-se destacar a Stop TB Partnership e a The Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance).<sup>13,14</sup>

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:<sup>15-17</sup>

- 1) Descoberta e Desenvolvimento
- 2) Testes Clínicos
- 3) Registro e aprovação 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).<sup>17</sup>

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.<sup>17</sup>

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.<sup>17</sup>

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).<sup>17</sup>

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.<sup>18,19</sup> 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.<sup>18,19</sup> O teste de determinação da MIC também pode ser quantitativo, fornecendo os valores de MIC<sub>50</sub> e MIC<sub>90</sub>, onde é determinada a concentração mínima capaz de inibir o crescimento micobacteriano em 50% e 90%, respectivamente.<sup>19</sup> Existem duas formas de se expressar a MIC: em microgramas do composto por mililitro (µg/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 mol = 6,02 x 10<sup>23</sup> 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 conseqüentemente maior será a potência deste composto. Por exemplo, um composto com MIC de 1 µM é 100 vezes mais potente que outro com MIC de 100 µM (considerando que a metodologia aplicada às duas seja idêntica), o que não se aplicaria para MIC em µg/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 anaerobic 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.<sup>20</sup>

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.<sup>21-23</sup> 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<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> RLU), onde os resultados obtidos são analisados de forma análoga.<sup>24</sup> 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 de 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.<sup>23</sup>

## 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.<sup>14, 17</sup>

### 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.<sup>14, 17</sup>

### 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.<sup>14, 17</sup>

### 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.<sup>14, 17</sup>

## 5. MOLÉCULAS APROVADAS OU 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 4 moléculas novas (new chemical entity – NCE) em fase clínica, sendo elas: sutezolida (PNU-100480), SQ-109 e PA-824 e AZD-5847 (Figura 3).<sup>14,16</sup> Além disso, recentemente a bedaquilina (TMC-207), sob o nome comercial Sirturo®, foi aprovada para o tratamento da TB pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration) e a delamanida (OPC-67683) encontra-se em fase de registro.<sup>67,68</sup> Além destes compostos, uma nova molécula conhecida por sudoterbe (LL-3858) 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 destas substâncias é apresentado na tabela 3.<sup>14, 16, 67, 68</sup>

Tabela 3 – Dados de novos compostos anti-TB.

Composto	Alvo/Mec. de ação	Ano de descoberta	Desenvolvedor	MIC (μM) (MT sensível)	MIC (μM) (MT resistente)	Status
Sutezolida	Biossíntese de proteínas	1996	Pfizer	0,71-0,9	0,18	Fase clínica II
Bedaquilina	ATP sintase	2004	Janssen / Tibotec TB Alliance	0,05-0,12	0,02-0,11	Aprovado
SQ-109	Biossíntese de parede celular	2003	Sequella / NIH	0,5-1,56	0,5-1,56	Fase clínica II
Sudoterbe	Desconhecido	2004	Lupin	0,48	0,96-1,92	Fase clínica II
PA-824	Biossíntese de lipídeos e proteínas	1997	TB Alliance	0,042-0,56	0,14-0,28	Fase clínica II
Delamanida	Biossíntese de lipídeos e proteínas	2004	Otsuka	0,01-0,02	0,01-0,02	Em registro
AZD-5847	Biossíntese de proteínas	1999	AstraZeneca	1,08	-	Fase clínica II

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).<sup>14,16</sup> Estes compostos não serão discutidos nesta revisão.

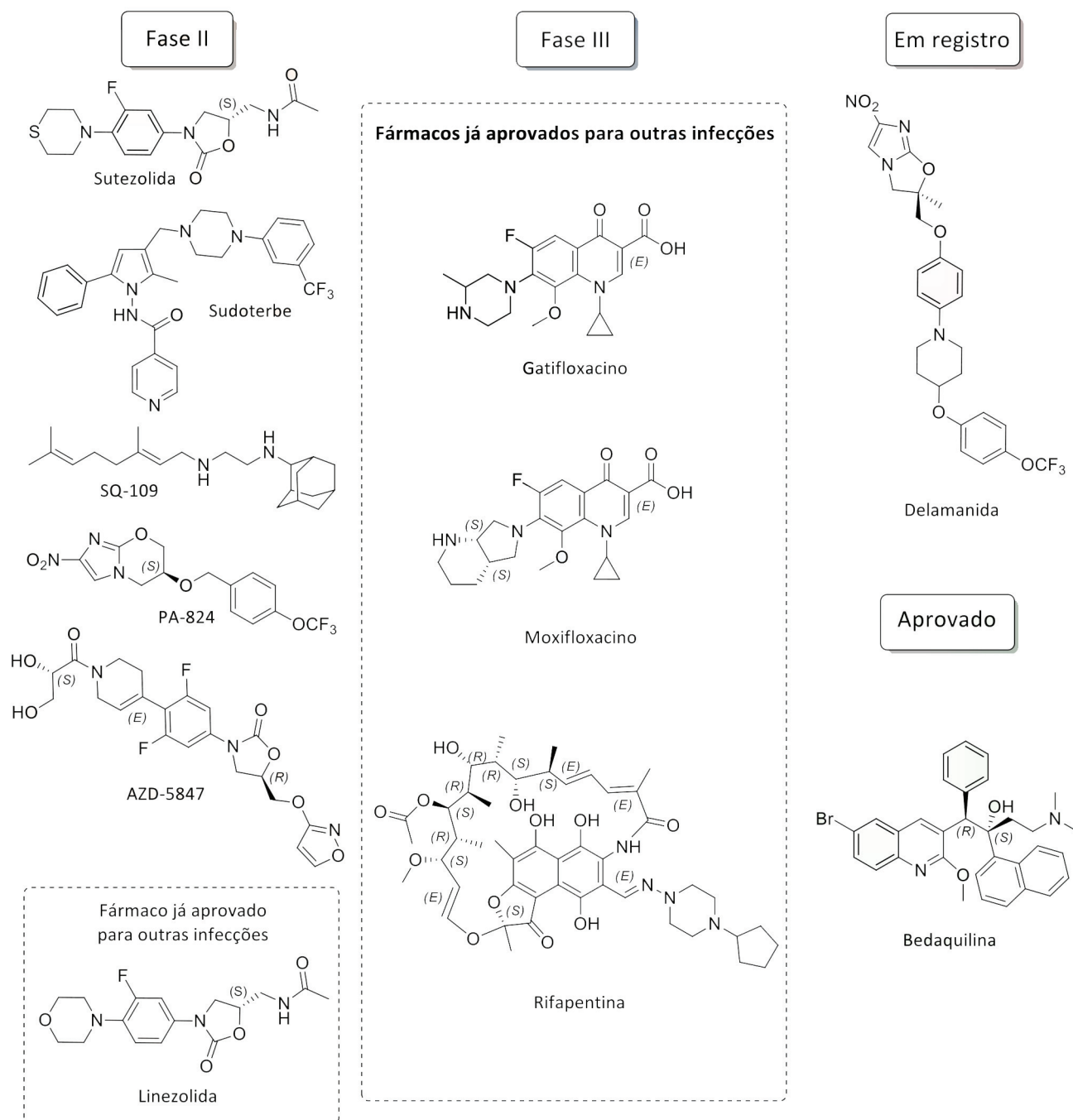


Figura 3 – Candidatos a fármacos anti-TB em fase clínica.

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.<sup>63</sup> 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 compos-

tos, comparando-as e propondo mecanismos para as reações-chave, visando uma melhor compreensão da química envolvida.

## 6. SUTEZOLIDA

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

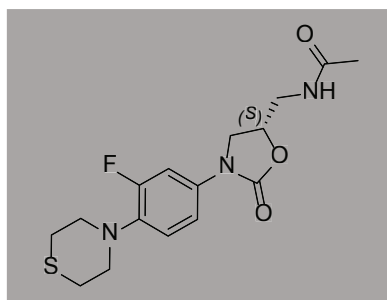


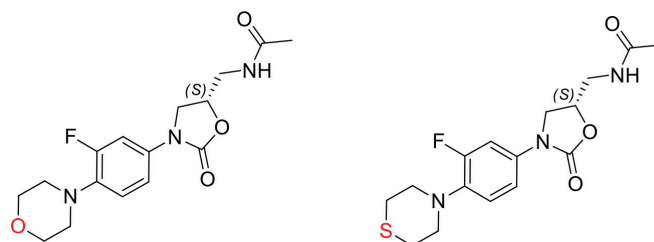
Figura 4 – Estrutura da sutezolida

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.<sup>26-28</sup>

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.<sup>29</sup> 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).<sup>28</sup>

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).<sup>30</sup> A eficácia e a superioridade da sutezolida sobre a linezolida também foi observada nos testes clínicos de fase I.<sup>31</sup> Atualmente, está em curso a fase de recrutamento para testes de fase clínica II.<sup>32</sup>



Linezolida

*in vitro*:MIC = 2,97  $\mu\text{M}^a$ , 0,74  $\mu\text{M}^b$ *in vivo*<sup>a</sup>:log<sub>10</sub> CFU  $\pm$  DP (pulmão)  
(260 mg/kg): 6,02  $\pm$  0,12

Sutezolida

*in vitro*:MIC = 0,71  $\mu\text{M}^a$ , 0,18  $\mu\text{M}^b$ *in vivo*<sup>a</sup>:log<sub>10</sub> CFU  $\pm$  DP (pulmão)  
(50 mg/kg): 5,28  $\pm$  0,53

a = MT sensível / b = MDR-MT / DP = Desvio padrão

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 acilamino-metil 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).<sup>29</sup>

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).<sup>33</sup>



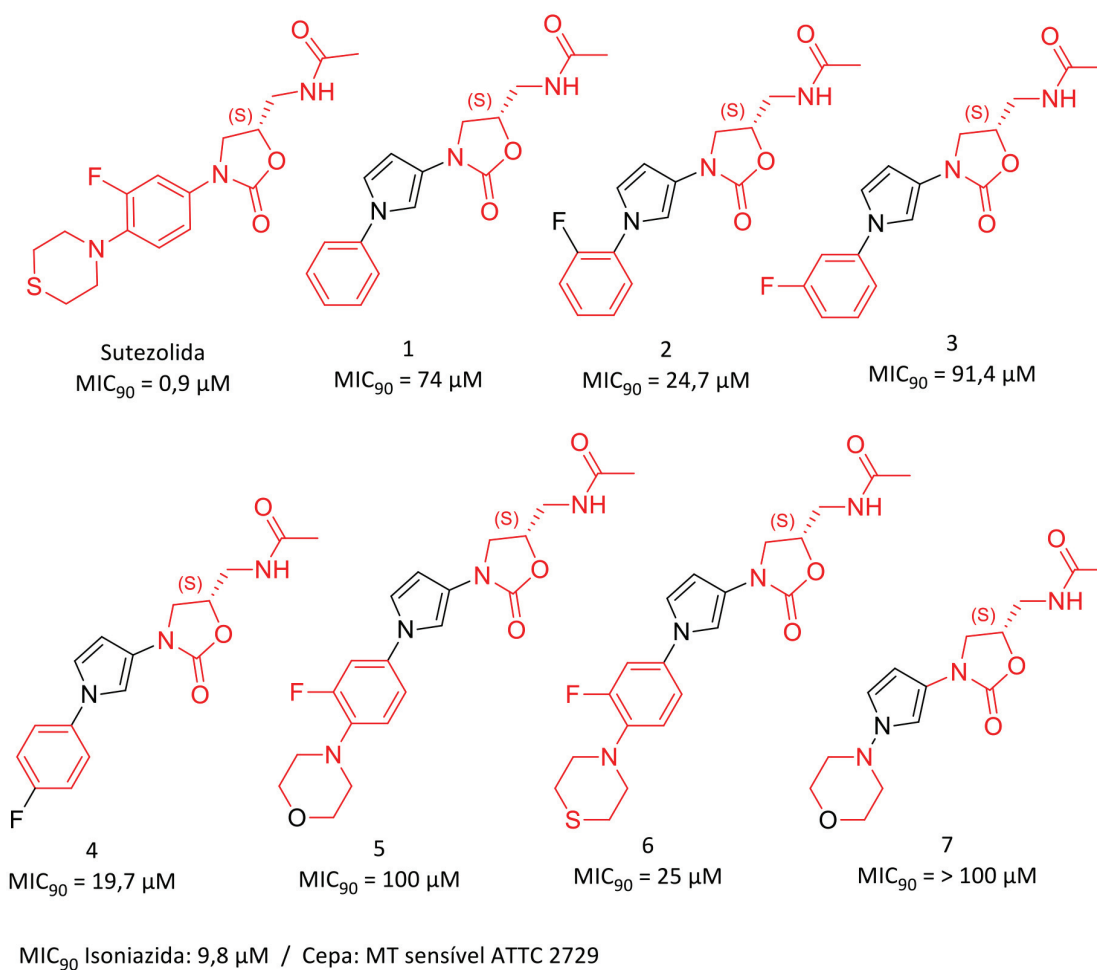
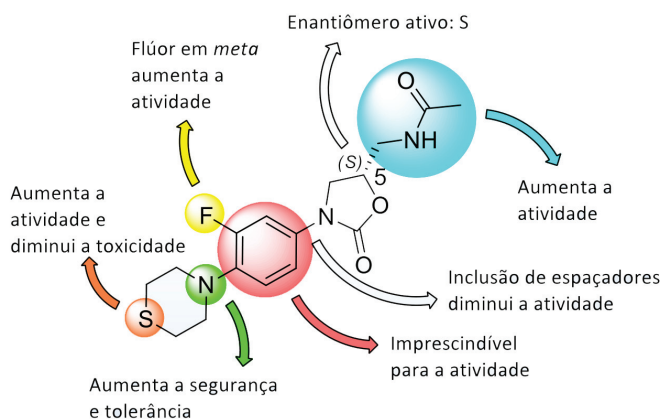


Figura 6 – Resultados da avaliação de análogos da sutezolid.

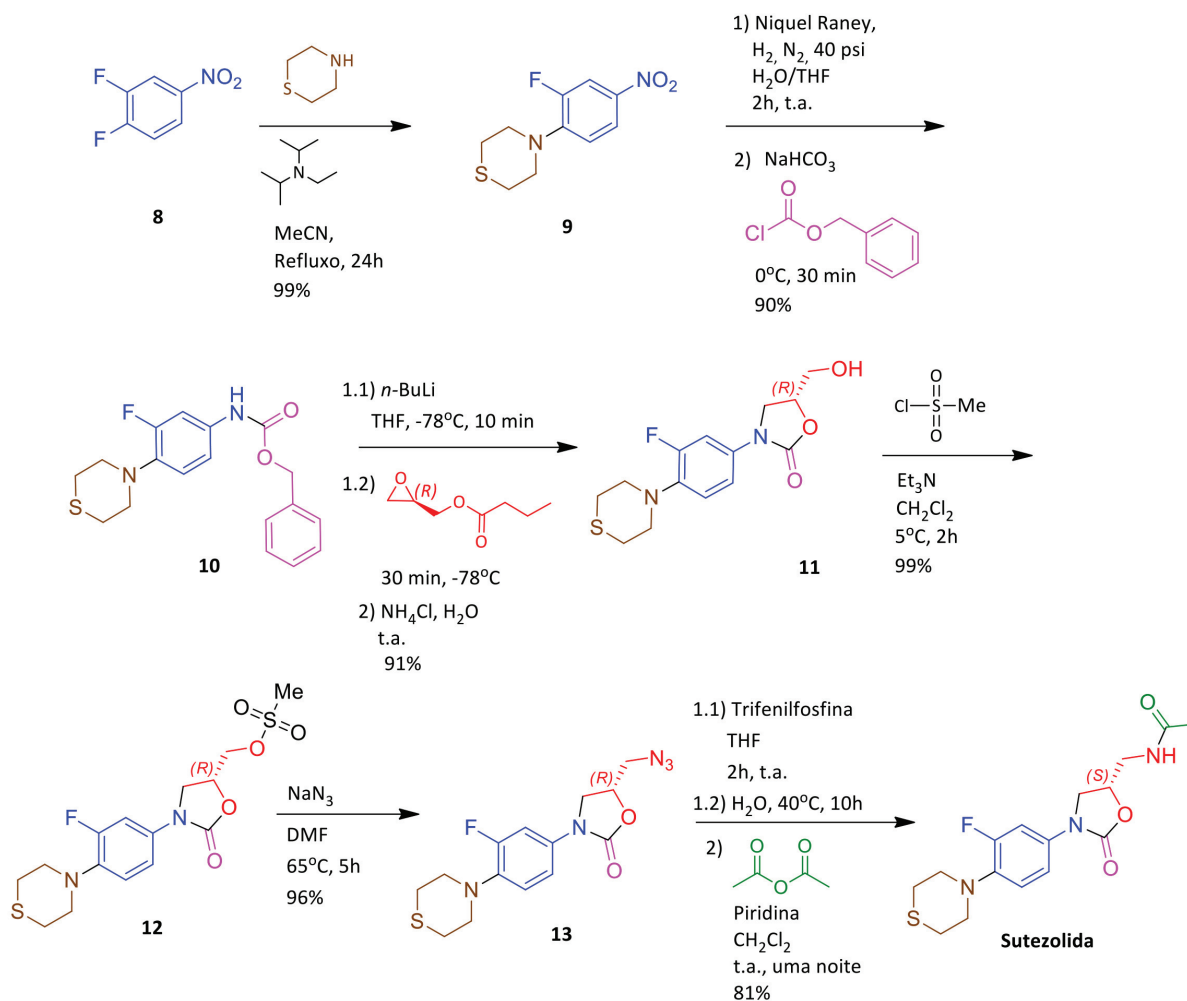


## 6.2. SÍNTESE DA SUTEZOLIDA

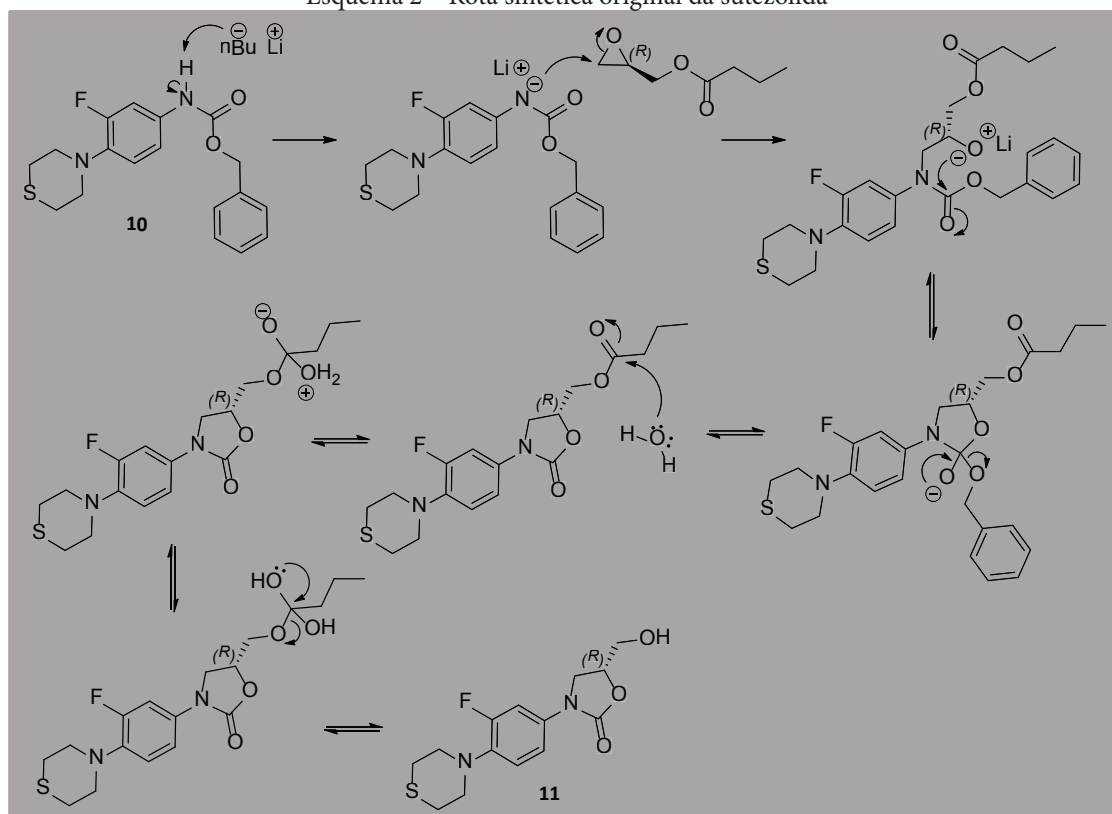
A primeira etapa da síntese da sutezolid consiste na reação de substituição nucleofílica aromática do flúor pela tiomorfolina em C-4 do 3,4-difluor-nitrobenzeno (8), em meio básico, para formar o intermediário 9. A próxima etapa envolve a redução do grupo nitro com hidrogênio, sob pressão de 40 psi e catalisada por níquel Raney, com posterior reação da anilina com benzilcloroformato 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 *n*-butil lítio, seguida de reação da abertura do epóxido (*R*)-glicidil butirato, posterior ciclização com a eliminação do alcóxido benzílico, seguida da hidrólise do éster para formar o intermediário 11 (Esquema 3).<sup>29</sup> 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 sutezolid (Esquema 2).<sup>34</sup> O rendimento global desta rota é de aproximadamente 62%.

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



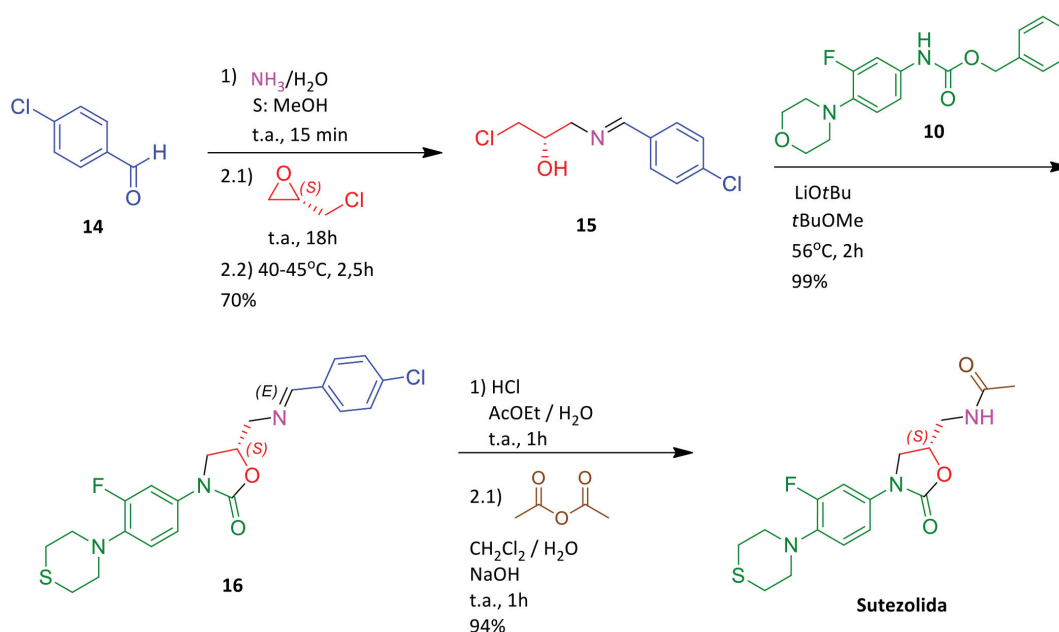
Esquema 2 – Rota sintética original da sutezolid



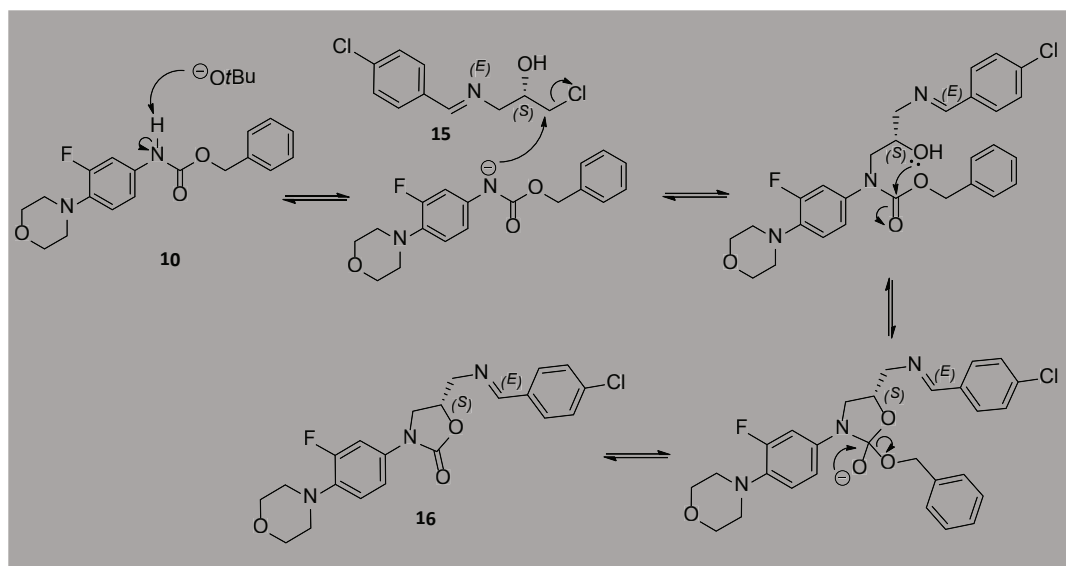
Esquema 3 – Mecanismo proposto para a obtenção do núcleo oxazolidinona.

Uma metodologia sintética alternativa para a síntese da sutezolida é descrita em uma patente de 2010 da Pfizer, que se caracteriza por ser uma síntese convergente (Esquema 4).<sup>31</sup> 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).<sup>29</sup> A etapa final é iniciada com a hidrólise da imina 16, com posterior acetilação da amina correspondente a sutezolida. 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 farmoquímica.

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



Esquema 4 – Rota sintética alternativa para a obtenção da sutezolida.



Esquema 5 – Mecanismo proposto para a obtenção de 16.

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).<sup>23,35</sup> 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 quinolínico e S no carbono ligado à hidroxila (Figura 7).

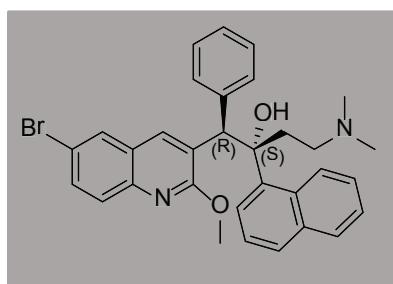


Figura 7 – Estrutura da bedaquilina.

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.<sup>23</sup>

Este composto apresentou expressiva atividade *in vitro* com MIC médias na faixa entre 0,02  $\mu\text{M}$  a 0,15  $\mu\text{M}$ , dependendo da cepa de MT avaliada (Tabela 4).<sup>36</sup>

Regime	Média de log <sub>10</sub> CFU $\pm$ 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

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.<sup>37</sup> Em Janeiro de 2013, a bedaquilina foi aprovada pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration) para o tratamento da TB sob o nome comercial Sirturo®.<sup>67</sup>

## 7.1. QUÍMICA MEDICINAL DA BEDAQUILINA

O trabalho original da bedaquilina compreendeu a síntese e avaliação antimicobacteriana de uma série de mais de 200 diferentes diarilquinolinas. Aproximadamente 20 desses compostos apresentaram alta atividade antimicobacteriana *in vitro* incluindo cepas resistentes à INH e RIF. Desses derivados, três que apresentaram MICs na faixa de 0,02-0,5  $\mu\text{M}$  em diferentes cepas de MT, foram avaliados *in vivo*, tendo a bedaquilina apresentado resultado muito superior às demais (Figura 8).<sup>23,36</sup>

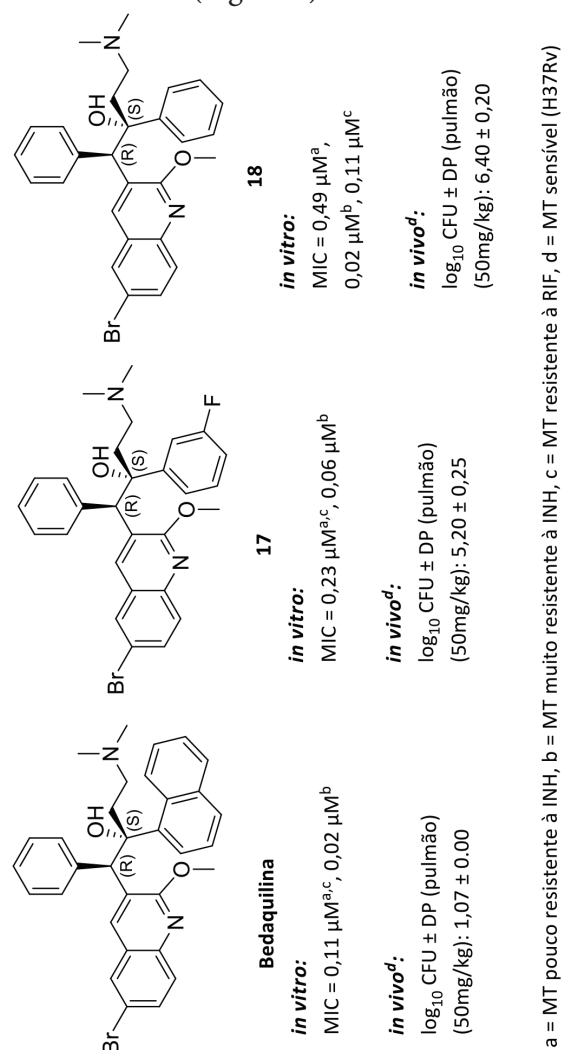
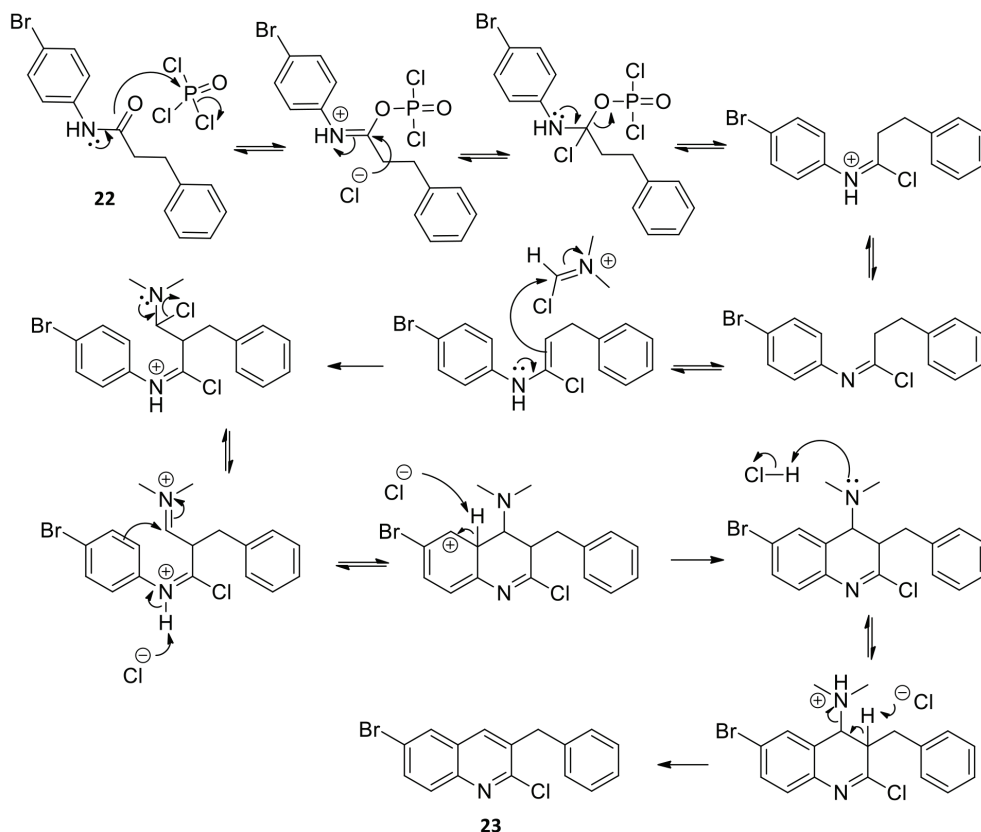
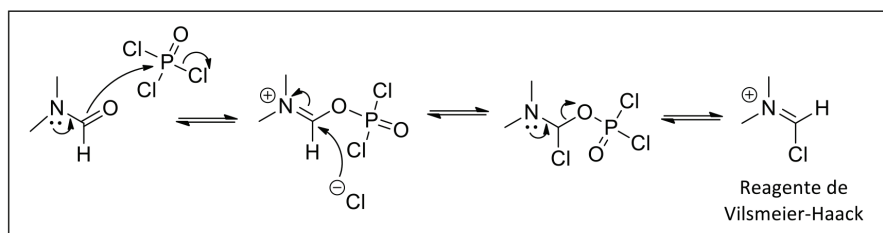


Figura 8 – Resultados da avaliação antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo* da bedaquilina e análogos.







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

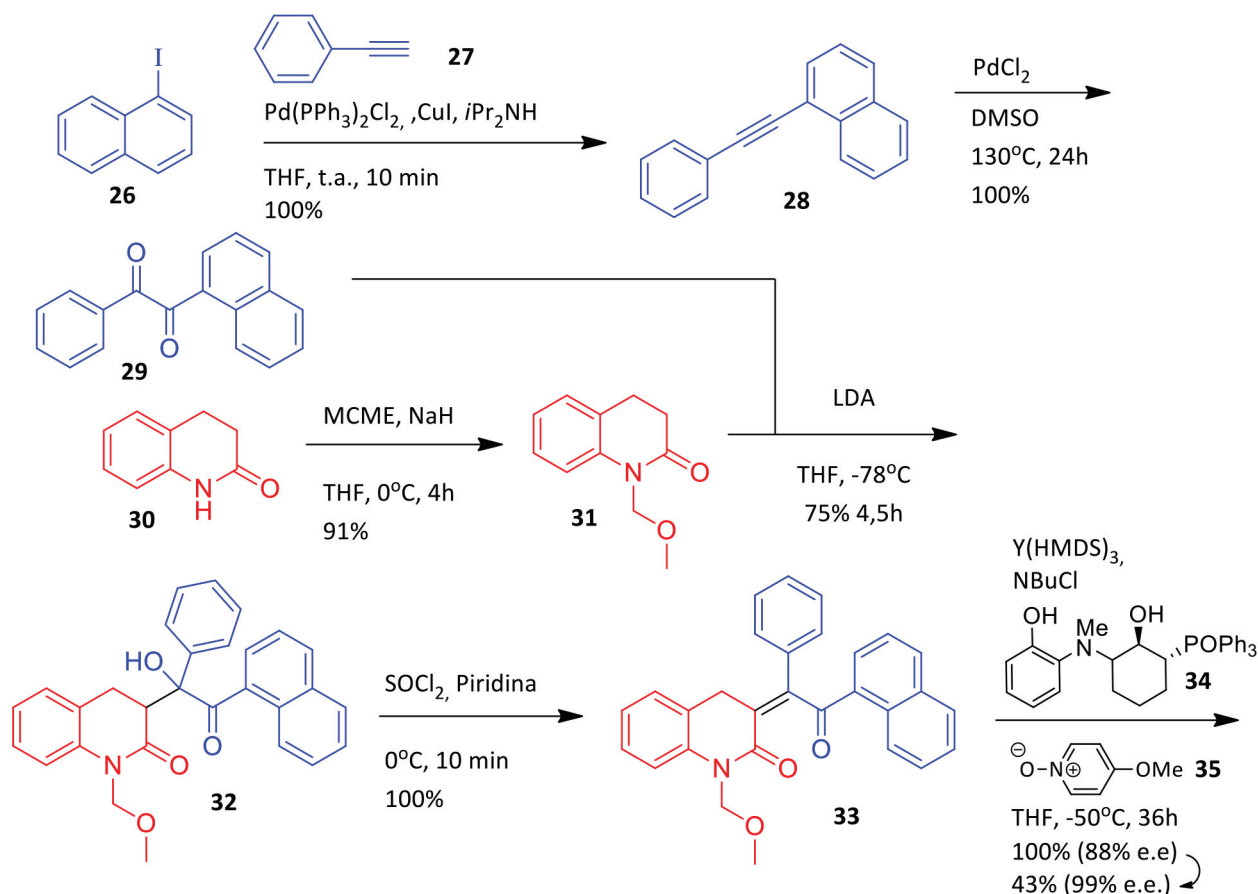
A rota original embora tenha baixa complexidade, poucas etapas e a utilização de reagentes de baixo custo, tem baixa eficiência em especial na última etapa, já que não é uma síntese enantiosseletiva. Visando o aumento da eficiência sintética, em 2010 foi desenvolvida por Saga e colaboradores uma rota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

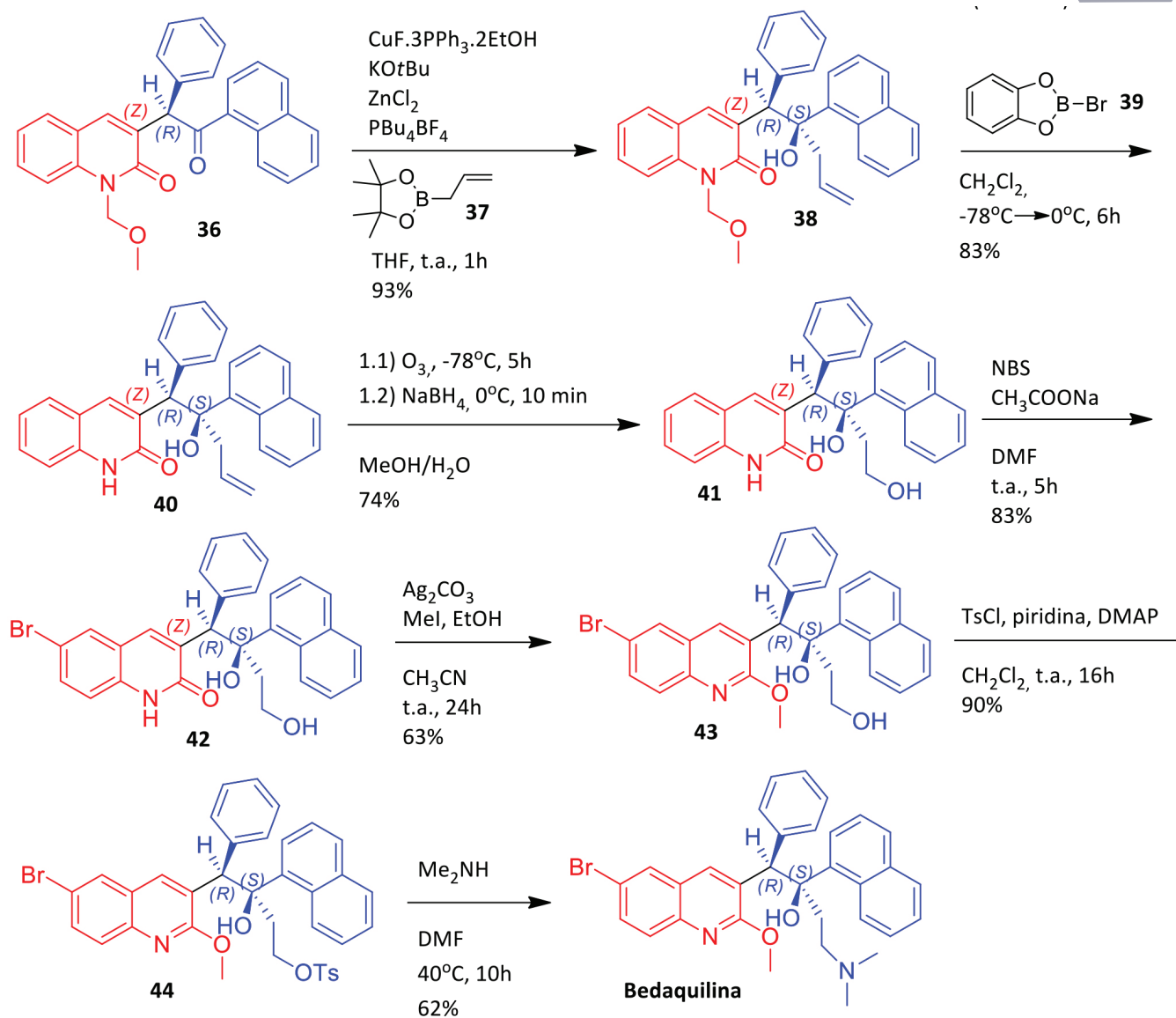
A etapa inicial consiste na reação de acoplamento de Sonogashira onde é utilizado o etinilbenzeno (27) e o 1-iodonaftaleno (26) com catálise por paládio e cobre, fornecendo o intermediário 28. Este produto é oxidado pelo sistema PdCl<sub>2</sub>-DMSO. Neste método, acredita-se que o paládio se coordena à ligação tripla, que em seguida sofre ataque dos elétrons dos oxigênios de duas moléculas de DMSO, liberando dimetilsulfeto e o produto de oxidação (29).<sup>39</sup> Para a etapa seguinte, é necessária a obtenção prévia do composto 31 através da alquilação da quinolona 30 com metil-clorometil 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 carbânio 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 SOCl<sub>2</sub> 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 Bu<sub>4</sub>NCl, 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 carbânio formado se deslocaliza para o oxigênio da carbonila ligada ao grupo naftaleno, ligando-se ao ítrio.<sup>38</sup> 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.<sup>38</sup>

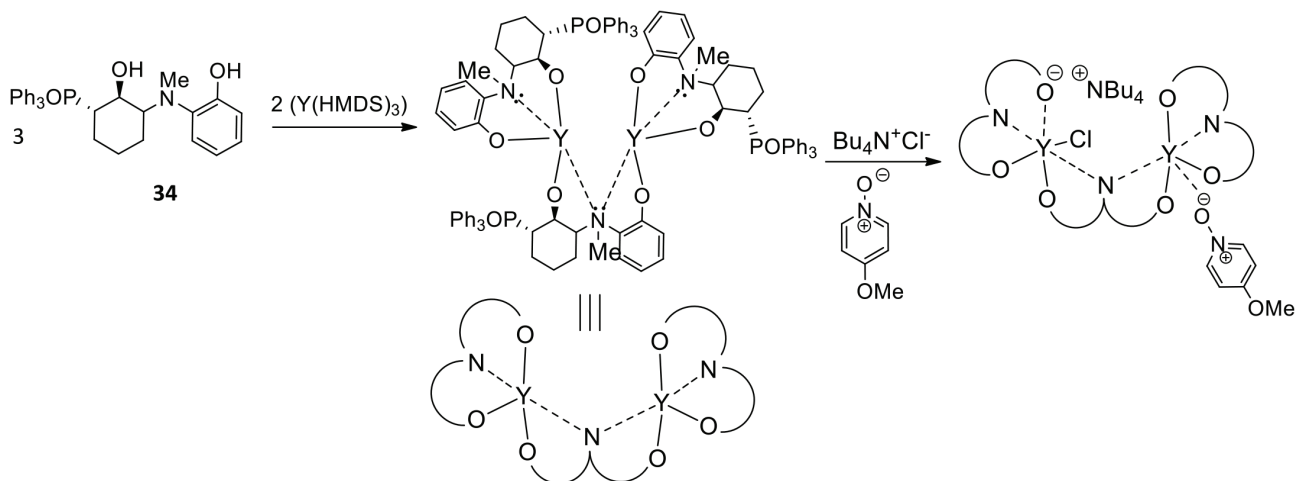
A etapa seguinte também é chave para a estereoquímica da molécula, pois determina a configuração do carbono 2. Esta reação consiste no acoplamento do grupo alil no carbono 2 de 36, o que é realizado a partir da coordenação das carbonilas com o ZnFCl, obtido in situ, seguido de acoplamento, pela face oposta à fenila, do grupo alila proveniente da transformação em alilcobre de intermediários da reação entre CuF e tBuOK com pinacol alilboronato (37), conforme é mostrado no mecanismo proposto no esquema 11.<sup>38</sup> 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.<sup>40</sup> 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 tosilização catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) da hidroxila ligada ao grupo etila de 43 com o uso de cloreto de tosil, 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.

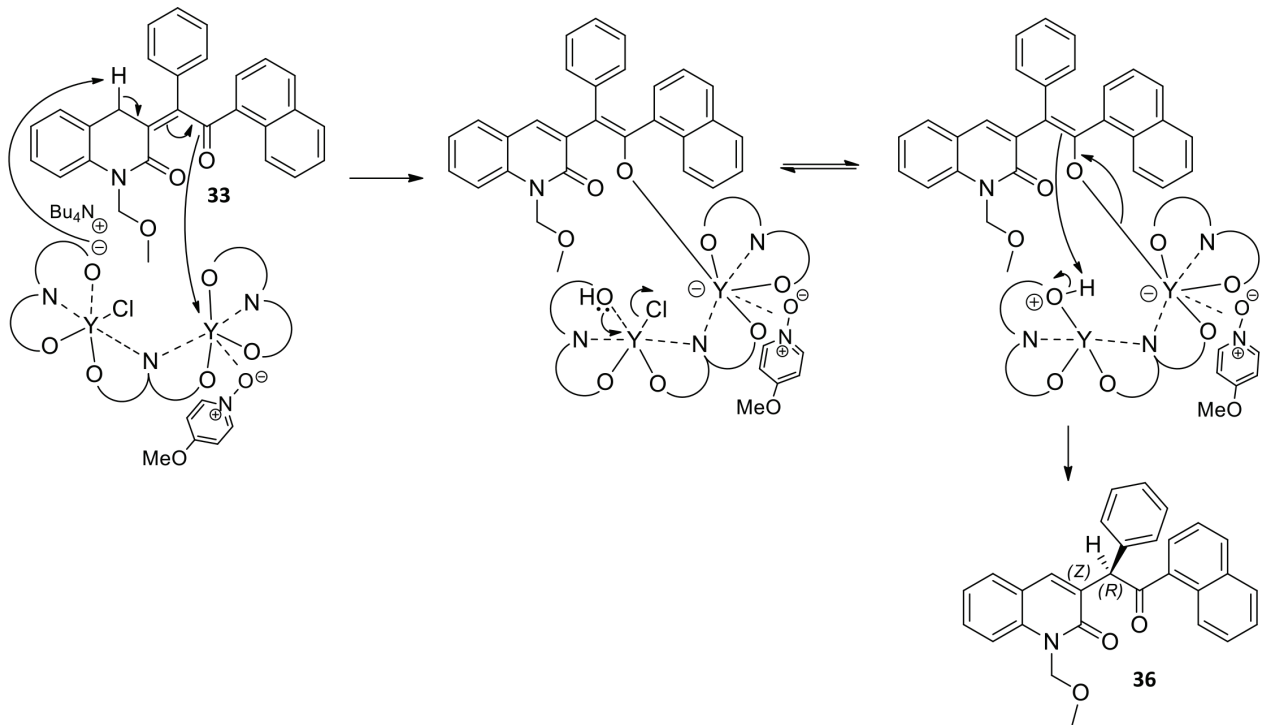
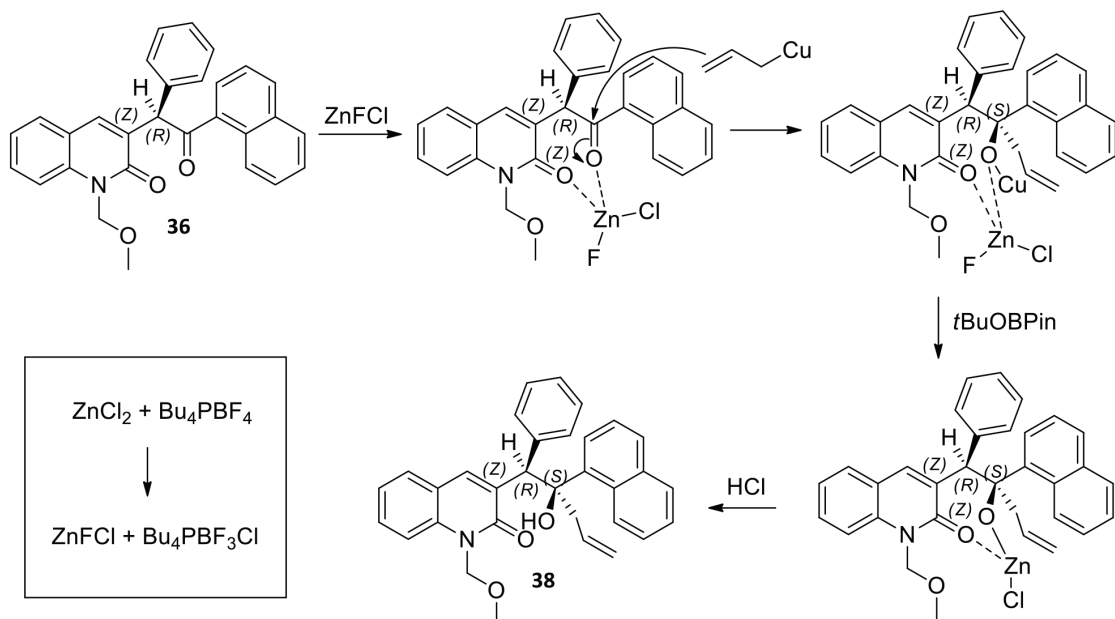
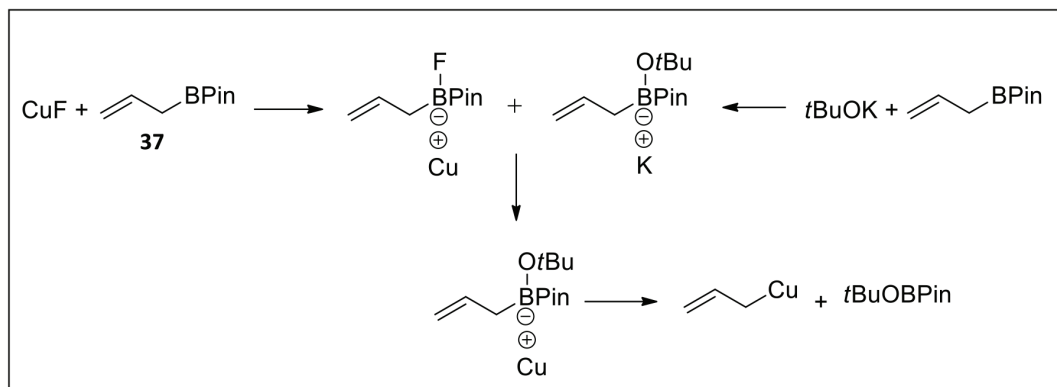




Esquema 9 – Rota enantiosseletiva da bedaquilina.





Esquema 10 – Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário 36.<sup>38</sup>Esquema 11 – Mecanismo proposto para a formação do intermediário 38.<sup>38</sup>

## 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.<sup>41,42</sup> A SQ-109 é uma etilenodiamina, ligada a um grupo geranila e adamantila (Figura 10).

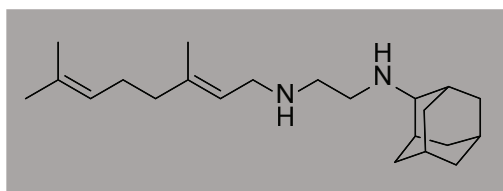


Figura 10 – Estrutura da SQ-109

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  $\mu\text{M}$ . Este resultado é mais de 4 vezes superior ao do EMB e comparável à INH.<sup>43</sup>

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.<sup>43</sup>

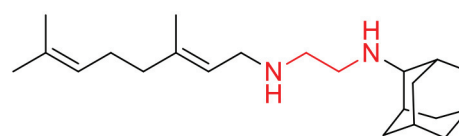
A SQ-109 passou pelos testes pré-clínicos e foi avaliada nos testes clínicos de fase I onde teve sua segurança estabelecida. Atualmente encontra-se em fase clínica II.<sup>14,32</sup>

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.<sup>44</sup>

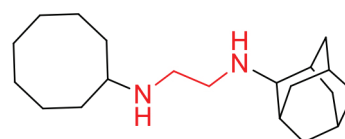
### 8.1. QUÍMICA MEDICINAL DA SQ-109

A série que originou a SQ-109 foi planejada como análogos do EMB, preservando o núcleo etilenodiamina. 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 ati-

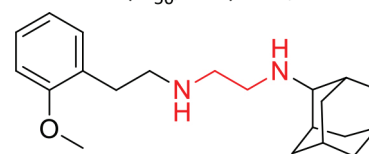
vidade antimicrobacteriana com a toxicidade in vitro (Figura 11). Quanto maior o IS, maior a distância entre a dose terapêutica e a dose tóxica e mais promissor será o produto como um futuro fármaco. A SQ-109 apresentou os melhores resultados desta série em todos os testes in vitro e in vivo.<sup>44</sup>



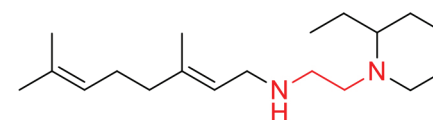
SQ-109  
MIC = 1,56  $\mu\text{M}$   
IS ( $\text{IC}_{50}/\text{MIC}$ ) = 16,7



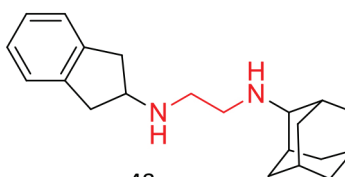
45  
MIC = 7,8  $\mu\text{M}$   
IS ( $\text{IC}_{50}/\text{MIC}$ ) = 10,3



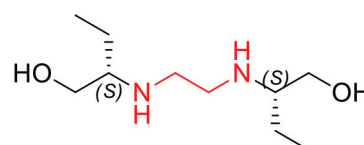
46  
MIC = 12,5  $\mu\text{M}$   
IS ( $\text{IC}_{50}/\text{MIC}$ ) = 6,4



47  
MIC = 7,8  $\mu\text{M}$   
IS ( $\text{IC}_{50}/\text{MIC}$ ) = 5,8



48  
MIC = 15,6  $\mu\text{M}$   
IS ( $\text{IC}_{50}/\text{MIC}$ ) = 8,3



EMB  
MIC = 7,25  $\mu\text{M}$

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).<sup>44</sup> 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).<sup>45</sup>

O esquema 11 mostra um resumo da relação estrutura-atividade para compostos desta série.

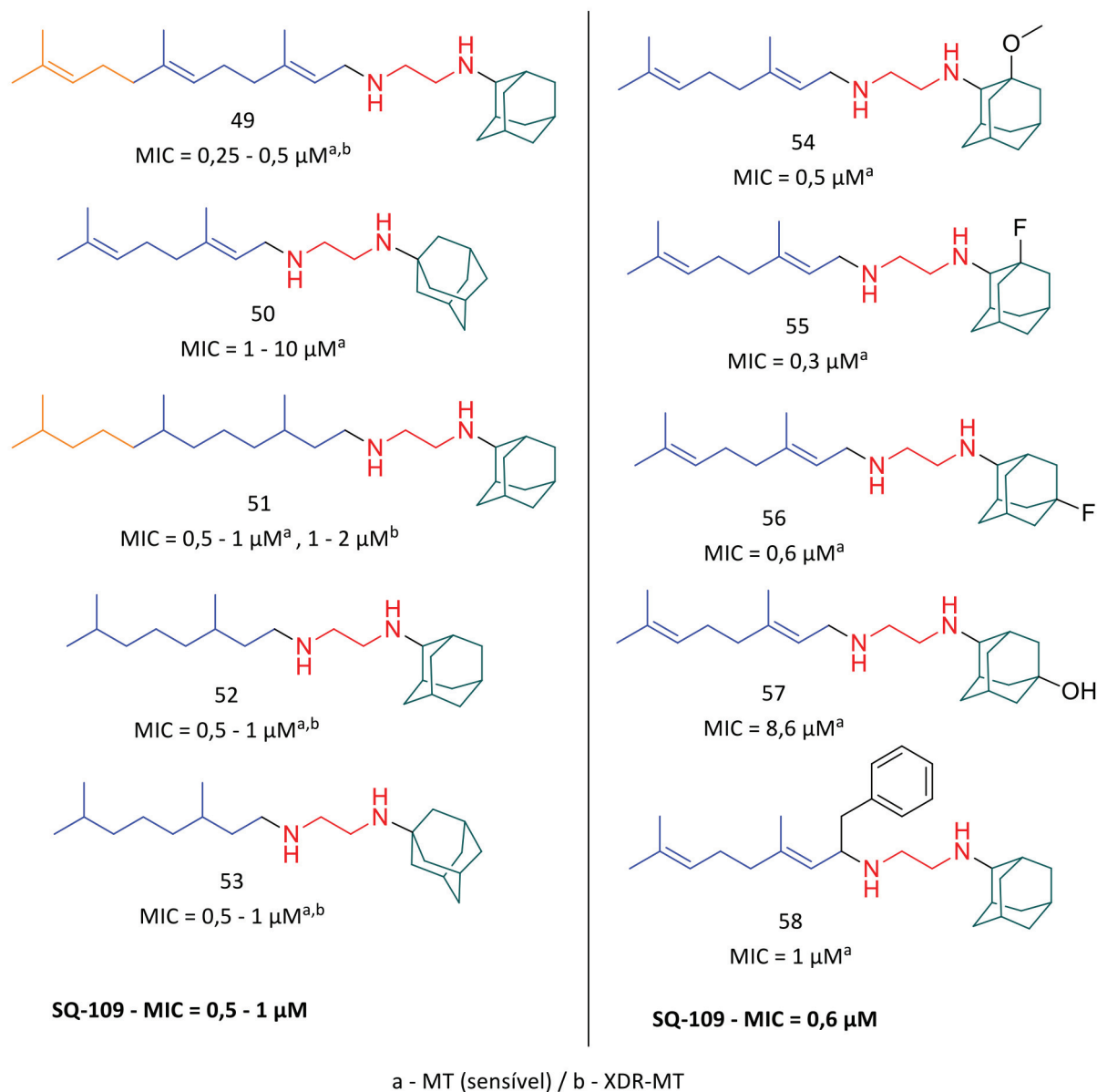


Figura 21 - Resultados da avaliação antimicrobiana in vitro da PA-824 e análogos

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.<sup>57</sup> O esquema 18 mostra a correlação estrutura-atividade para esta série de compostos.

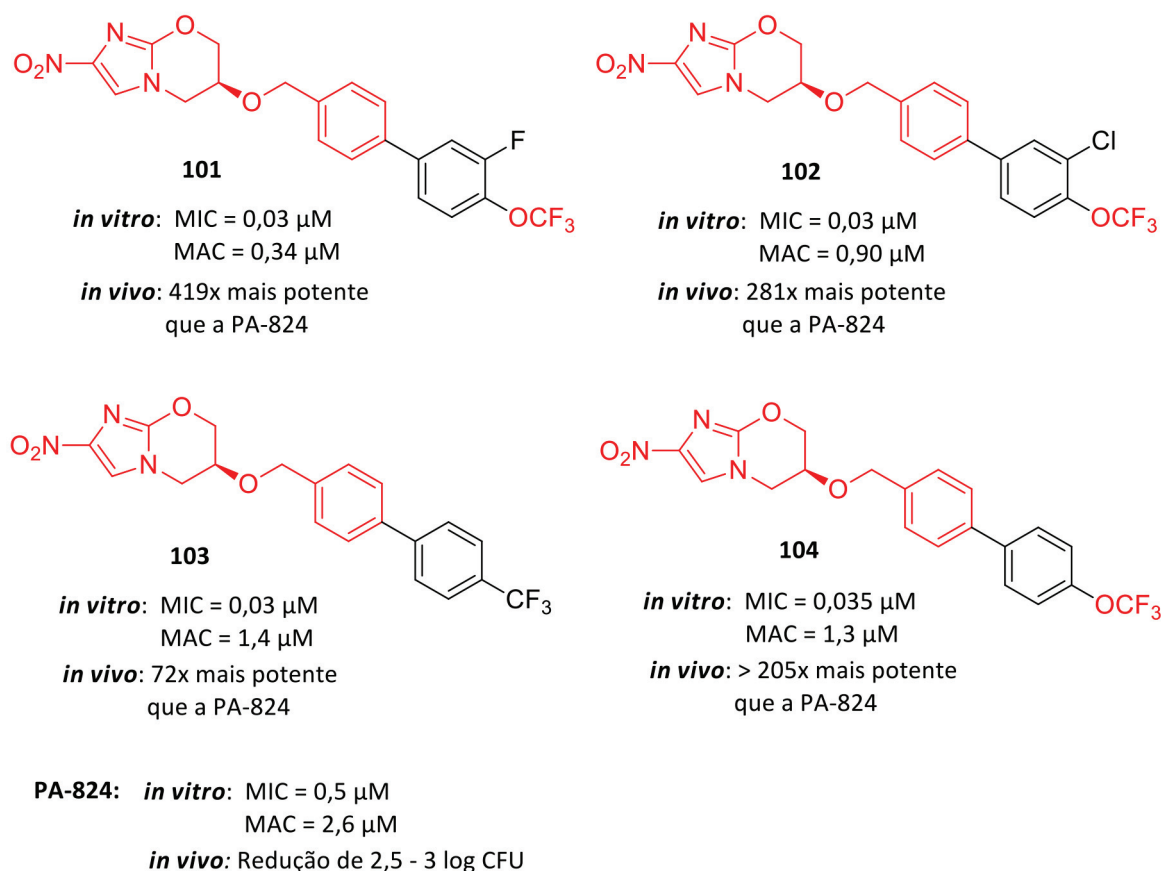
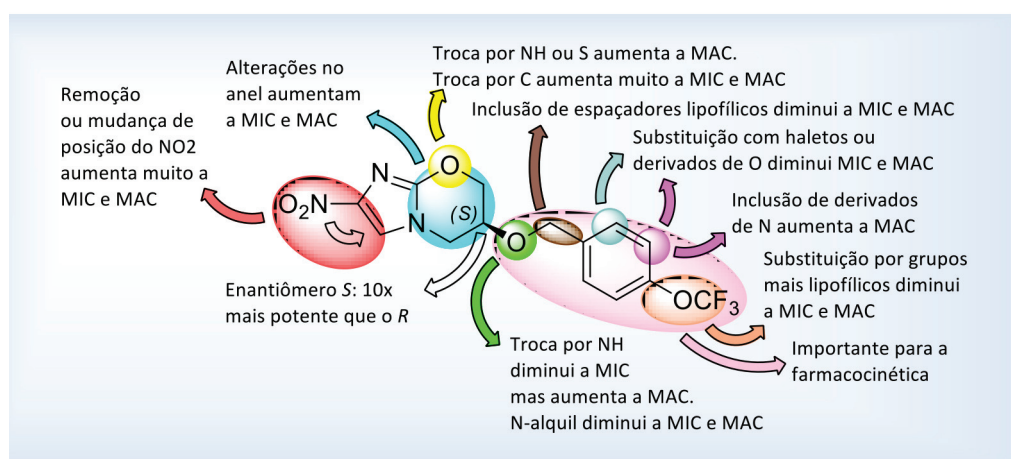


Figura 22 - Resultados da avaliação antimicobacteriana *in vitro* e *in vivo* da PA-824 e análogos



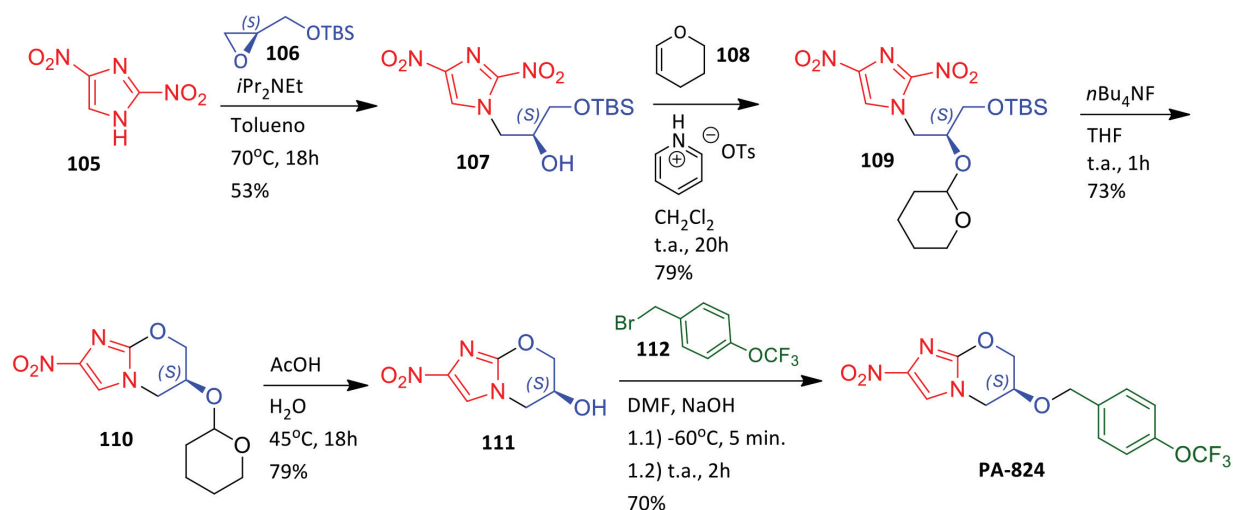
Esquema 18 – Relação estrutura-atividade da PA-824.

## 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,

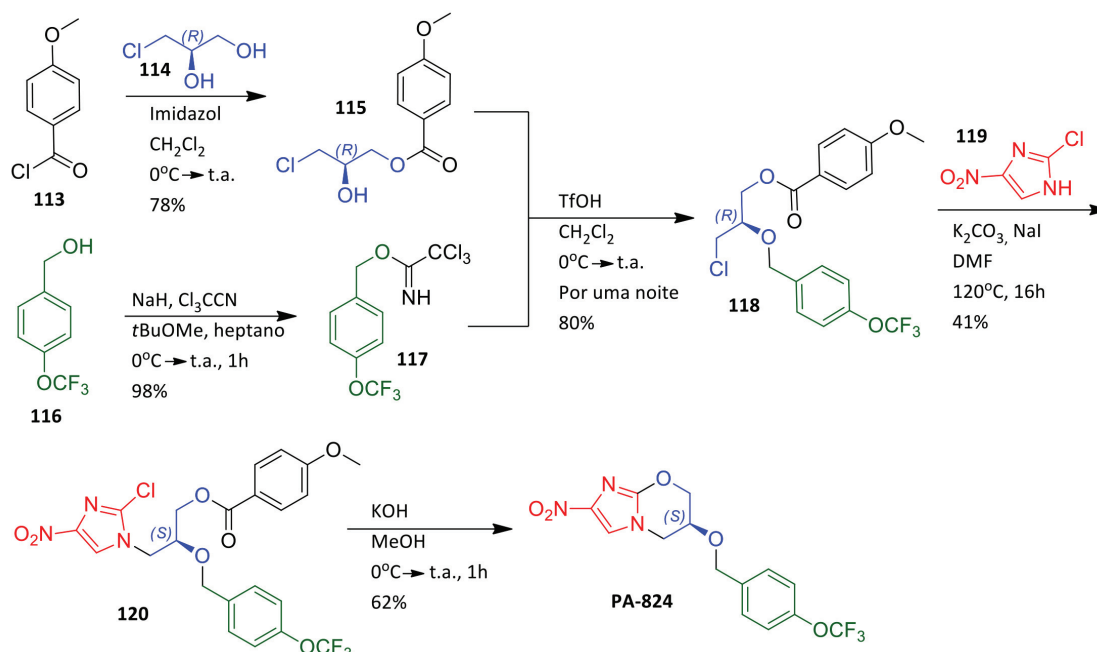


eliminando o grupo nitro para formar o heterociclo (110). Em seguida, o grupo de proteção é removido e o álcool correspondente (111) reage, na etapa final, com o brometo de 4-(trifluorometoxi)benzila (112) para formar a PA-824 (Esquema 19). O rendimento global desta rota é de aproximadamente 17%. Esta metodologia, por outro lado, possui o inconveniente de utilizar um reagente explosivo, o 2,4-dinitroimidazol.<sup>51,59</sup>



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).<sup>59</sup> 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.

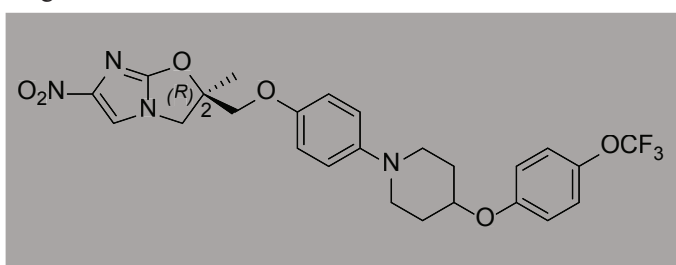


Esquema 20 – Rota alternativa de obtenção da PA-824

## 11. DELAMANIDA

O composto delamanida, conhecido antes como OPC-67683, foi desenvolvido pelo laboratório japonês Otsuka, patentado em 2004 e publicado em 2006.<sup>21,60</sup> 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.<sup>21</sup>

Figura 22 – Estrutura da delamanida.



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.<sup>21</sup>

Tabela 7 – Avaliação antimicrobacteriana *in vitro* da delamanida.

Cepa MT	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 antimicrobacteriana 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.<sup>21</sup>

A eficácia, segurança e farmacocinética foram estabelecidas nos testes clínicos de fase II. Atualmente a delamanida encontra-se em testes clínicos de fase III, já tendo sido iniciada, porém, a fase de registro.<sup>14,68</sup>

### 11.1. QUÍMICA MEDICINAL DA DELAMANIDA

A patente original da delamanida foi redigida em japonês, dificultando sua análise.<sup>60</sup> No entanto, a química medicinal envolvida no desenvolvimento desta molécula pode ser estudada em artigo publicado pelo grupo em 2006.<sup>61</sup> 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).

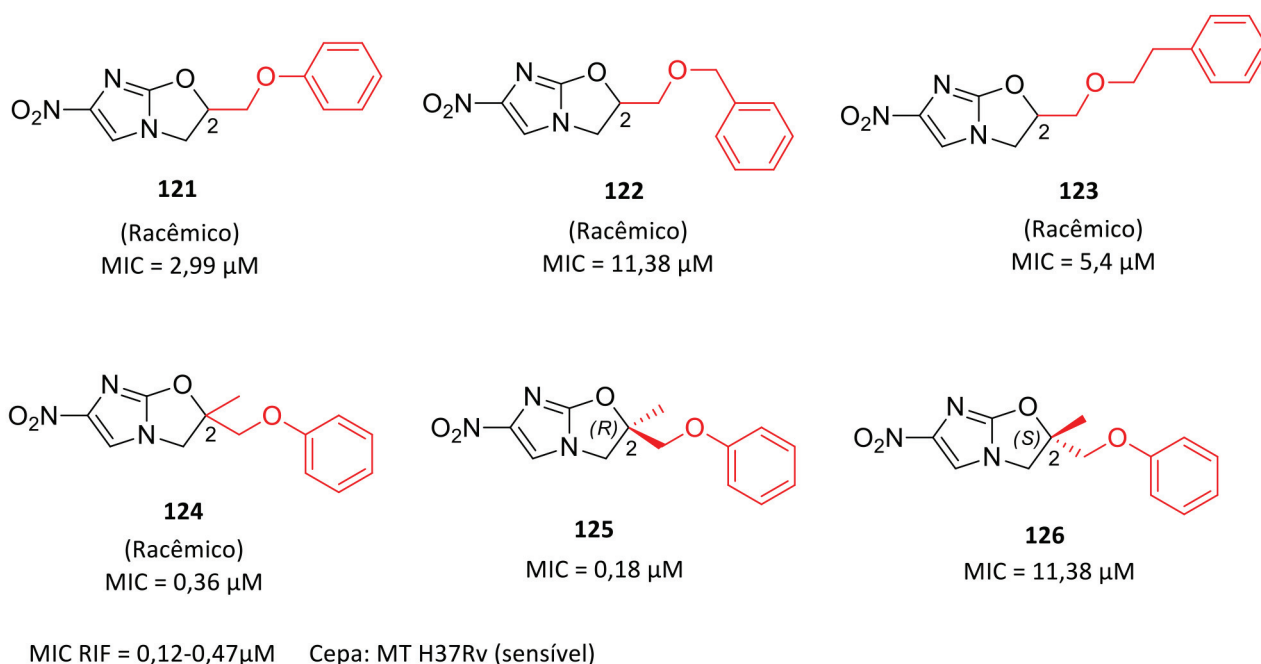


Figura 23 – Resultados da avaliação antimicrobacteriana in vitro de análogos da delamanida.

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.<sup>61</sup>

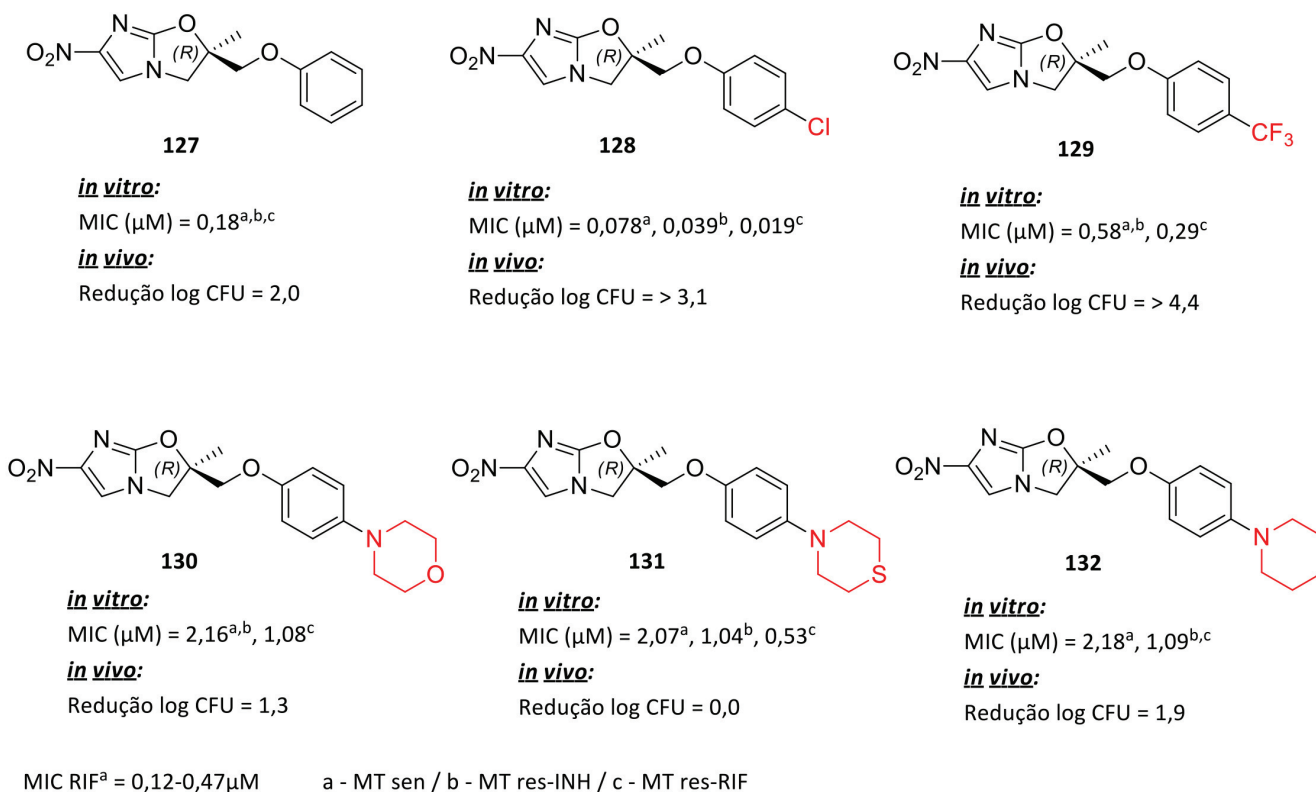


Figura 24 – Resultados da avaliação antimicrobacteriana in vitro de análogos delamanida.

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 grupo trifluorometoxila, em especial em meta e em para, tendo a delamanida, apresentado a melhor atividade de toda a série.<sup>61</sup>

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

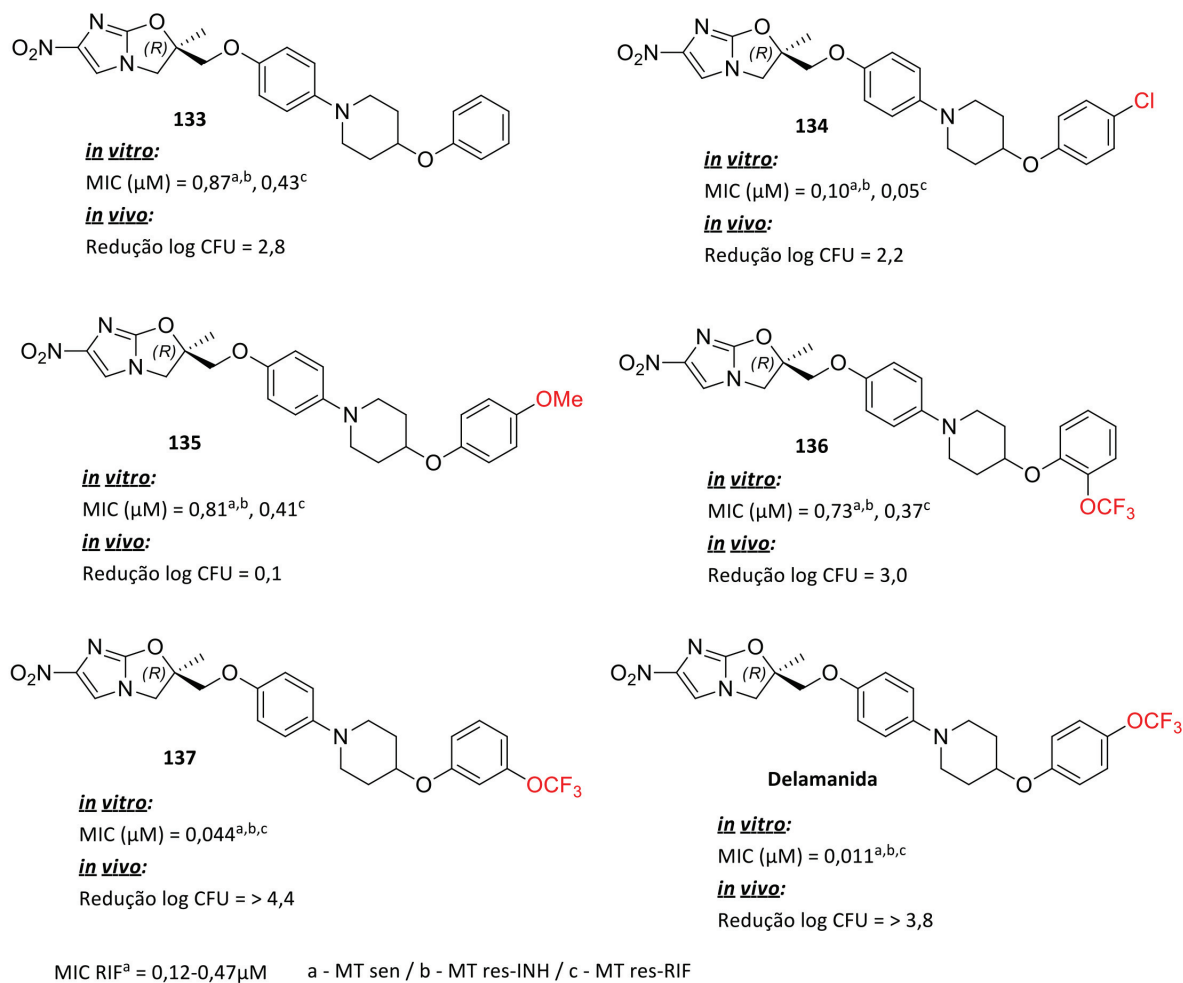
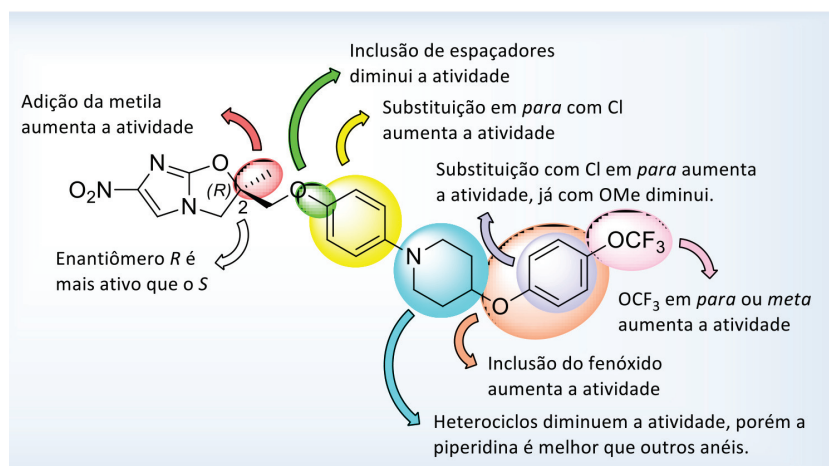


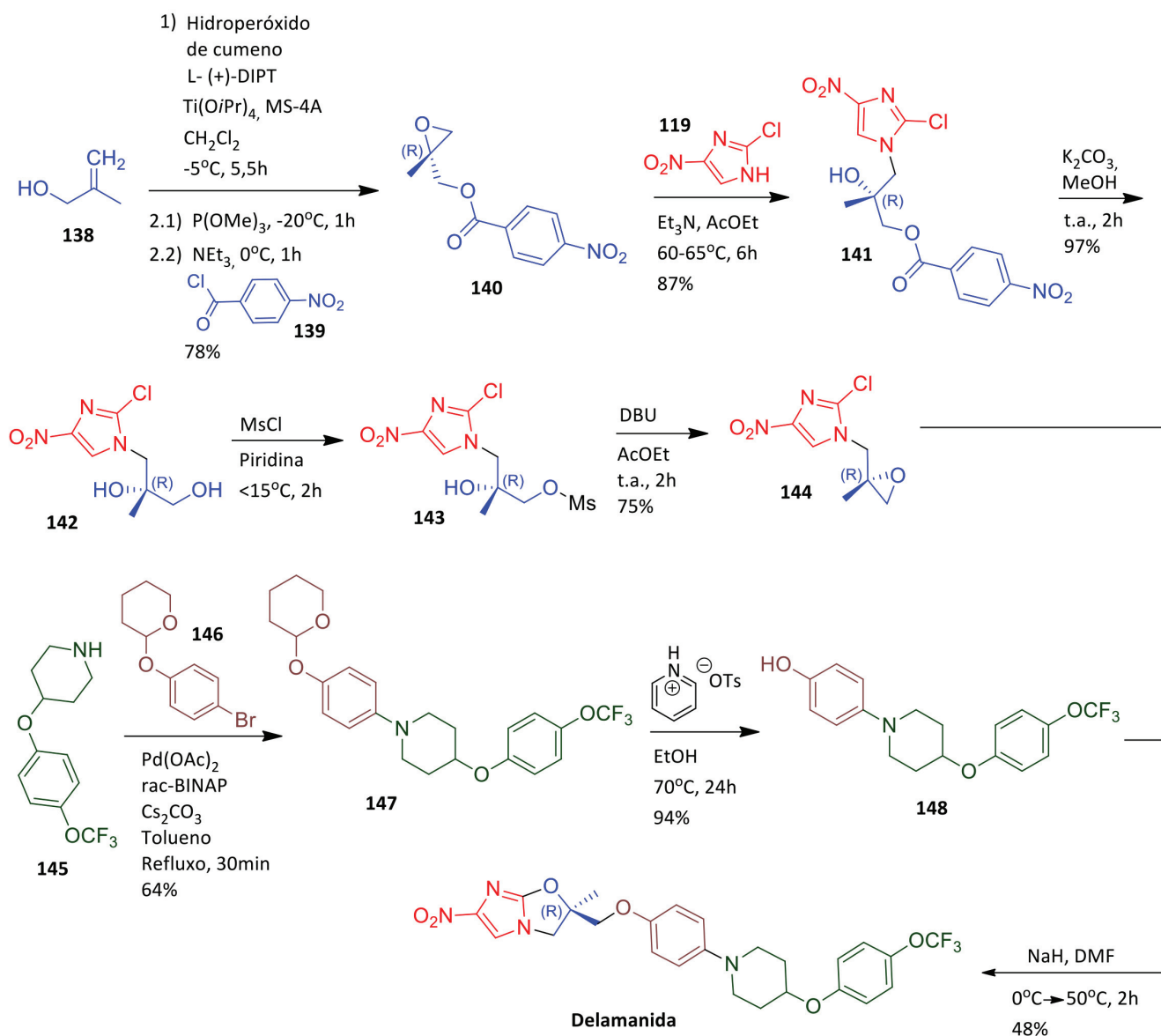
Figura 25 - Resultado da avaliação antimicrobiana *in vitro* da delamanida e análogos.



Esquema 21 – Relação estrutura-atividade da delamanida

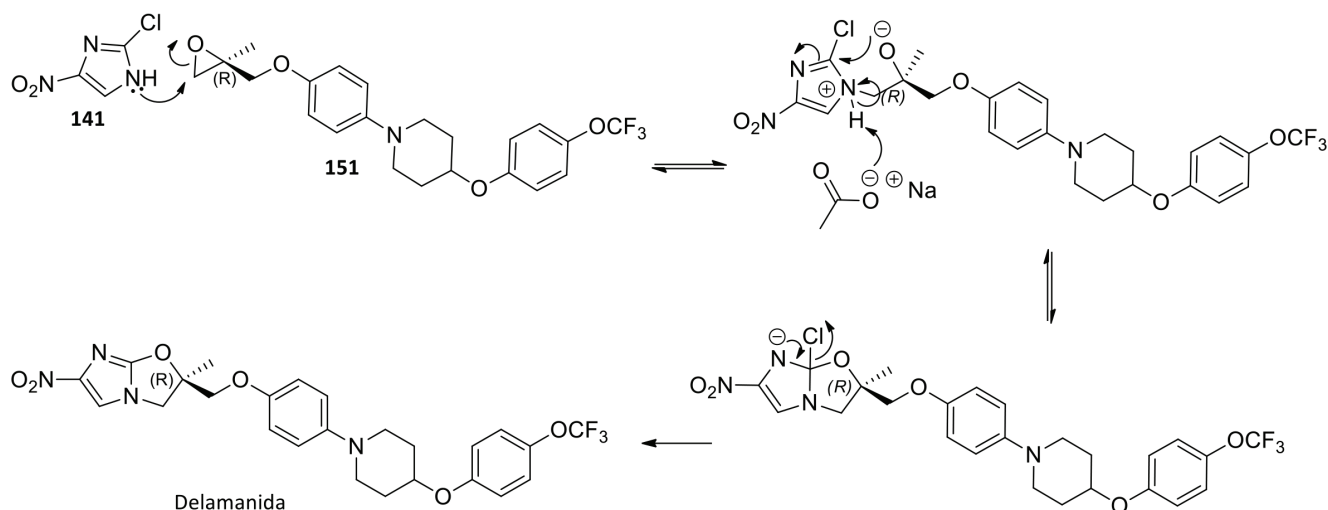
## 11.2. SÍNTESE DA DELAMANIDA

A primeira síntese da delamanida foi realizada em rota convergente (Esquema 22).<sup>61</sup> A primeira etapa parte do álcool  $\beta$ -metalílico (138) que sofre epoxidação de Sharpless, reage em seguida com o cloreto de 4-nitrobenzoila (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%.



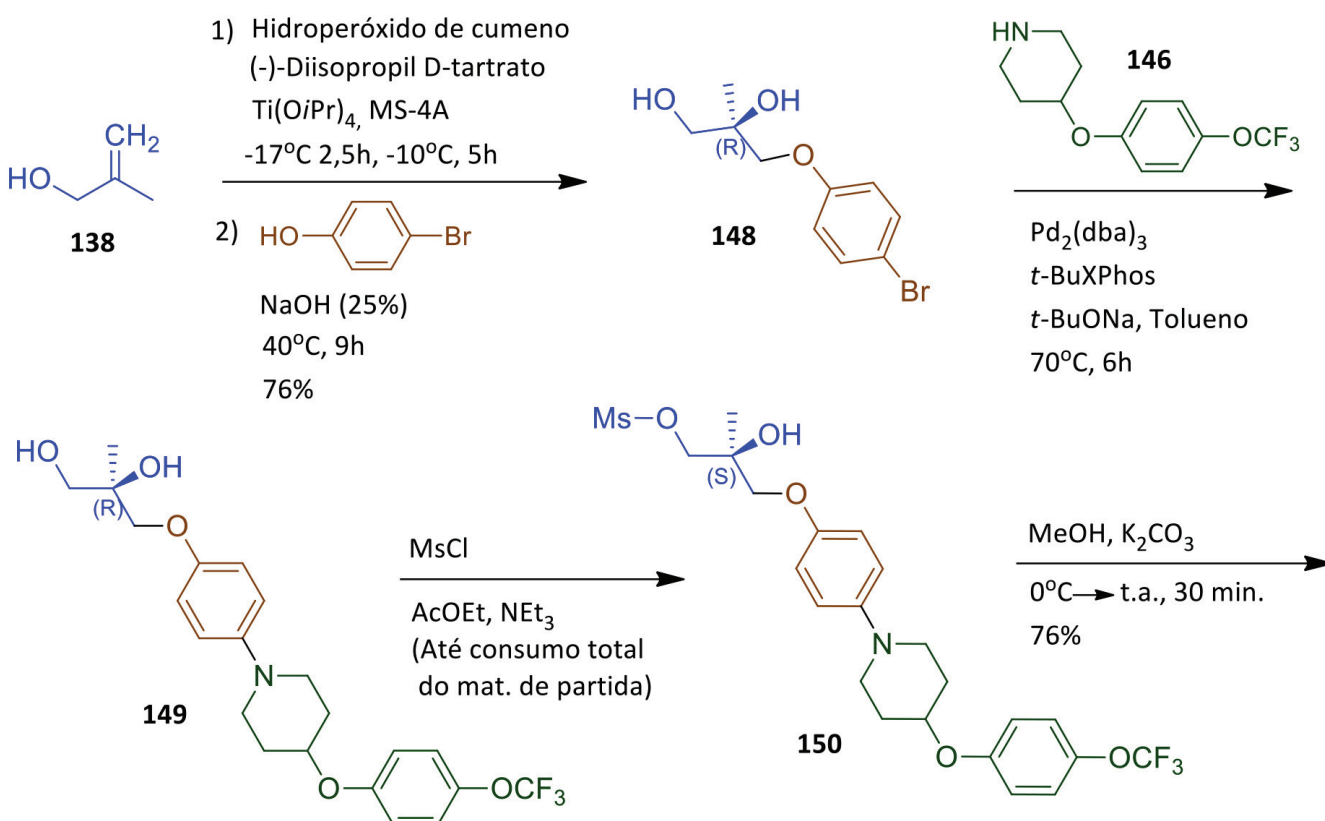
Esquema 22 – Síntese original da delamanida.

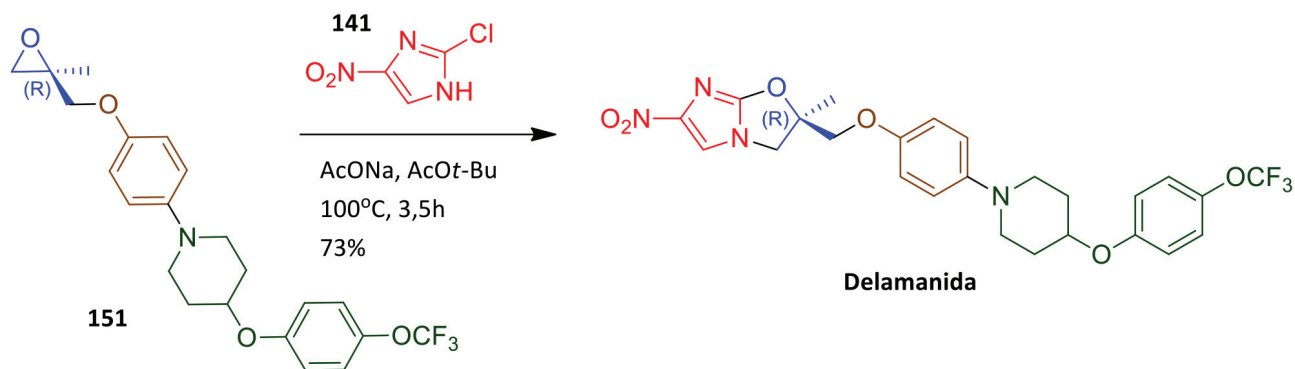




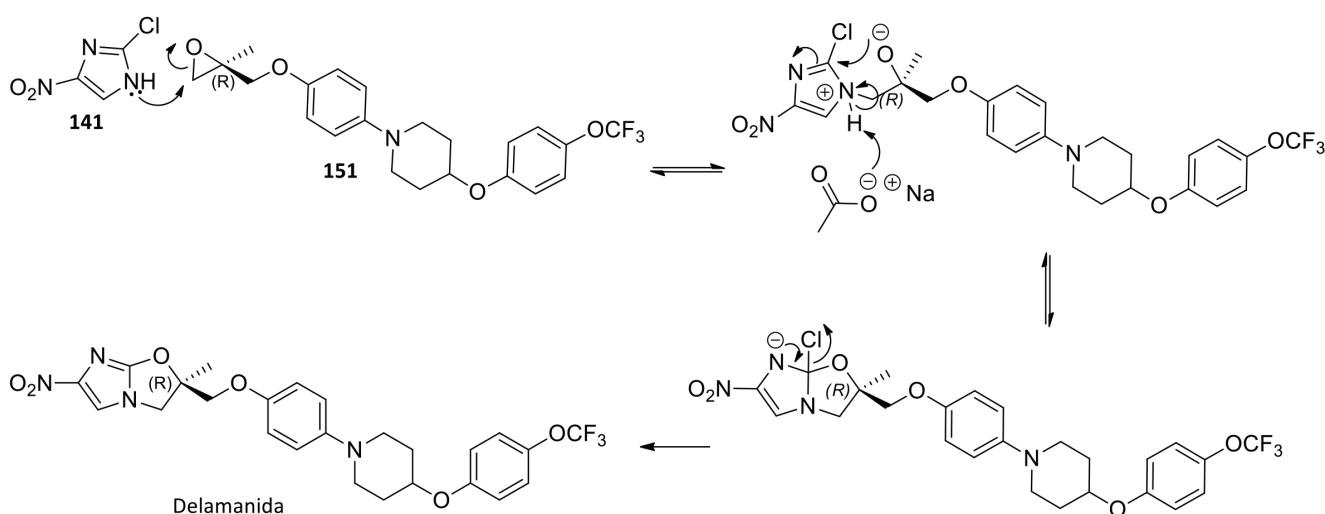
Esquema 23 – Mecanismo proposto para a etapa de formação da delamanida.

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).<sup>62</sup> Esta metodologia também parte do álcool  $\beta$ -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.

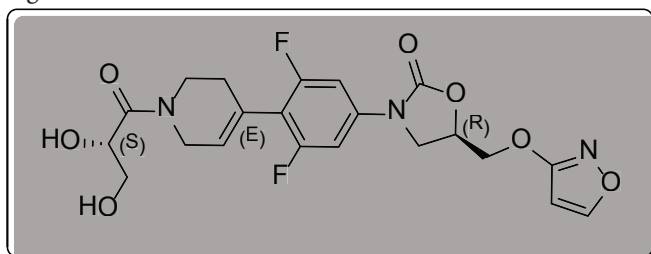


Esquema 25 – Mecanismo proposto para a etapa de formação da delamanida.

## 12. AZD-5847

A oxazolidinona AZD-5847 foi desenvolvida pela indústria farmacêutica AstraZeneca com o código anterior AZD-2563 (Figura 26). Esta substância foi reportada pela primeira vez em uma patente desta empresa em 1999.<sup>69</sup>

Figura 26 – Estrutura da AZD-5847



A AZD-5847 foi originalmente desenvolvida como um agente antibacteriano de amplo espectro, sendo ativo contra diferentes espécies bacterianas gram-positivas e gram-negativas.<sup>70-73</sup> Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de proteínas bacteriana por ligar-se a sítios da unidade 50S ribossomal.<sup>70</sup>

Dados sobre a atividade in vitro e in vivo desta substância frente ao *M. tuberculosis* foram encontrados apenas em uma patente de 2010 da AstraZeneca.<sup>74</sup> Nesta, foi observado que a AZD-5847 foi mais potente que a linezolida nos testes in vitro e in vivo. Nos testes in vitro, o MIC da AZD-5847 foi cerca de 40% menor que o da linezolida, sendo a concentração bactericida mínima (MBC) da AZD-5847 quase 3 vezes menor. Na avaliação in vivo, a dose efetiva mínima (MED) da AZD-5847 foi a metade da apresentada pela linezolida.<sup>74</sup> (Figura 27)

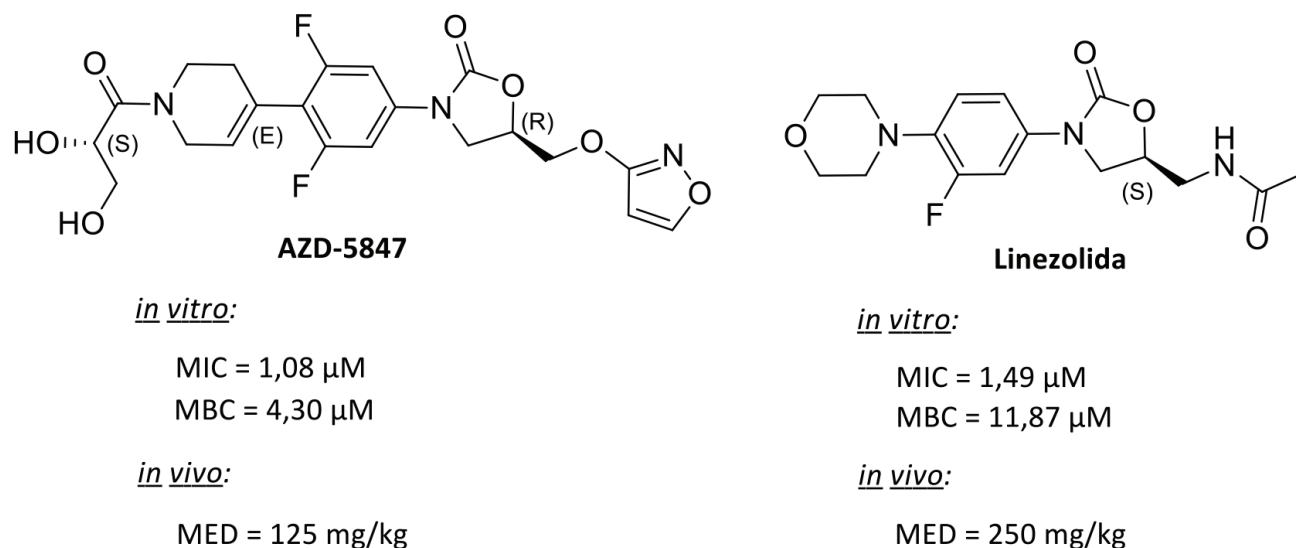


Figura 27 – Testes in vitro e in vivo da AZD-5847 e da linezolida.

A AZD-5847 já foi avaliada em humanos em dois testes de fase clínica 1, e atualmente voluntários estão sendo recrutados para participação de teste de fase clínica 2.<sup>75</sup>

## 12.1. QUÍMICA MEDICINAL DA AZD-5847

Assim como a sutezolida e a linezolida, esta substância pertence à classe das oxazolidinonas, diferindo, porém, das duas primeiras pela presença do grupamento 3-isoxazol em detrimento do grupo acetamida, pela inclusão de mais um átomo de flúor no anel aromático e pela inclusão do grupo (S)-1-(5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2,3-dihidropropan-1-ona em substituição à morfolina ou tiomorfolina (Figura 28). Embora a configuração estereoquímica do carbono 5 seja R na sutezolida e linezolida e S na AZD-5847, mantendo o grupo oxazolidinona orientados na mesma posição, o grupamento ligado a C-5, em cada uma delas, encontra-se orientado para a mesma face em relação ao plano.

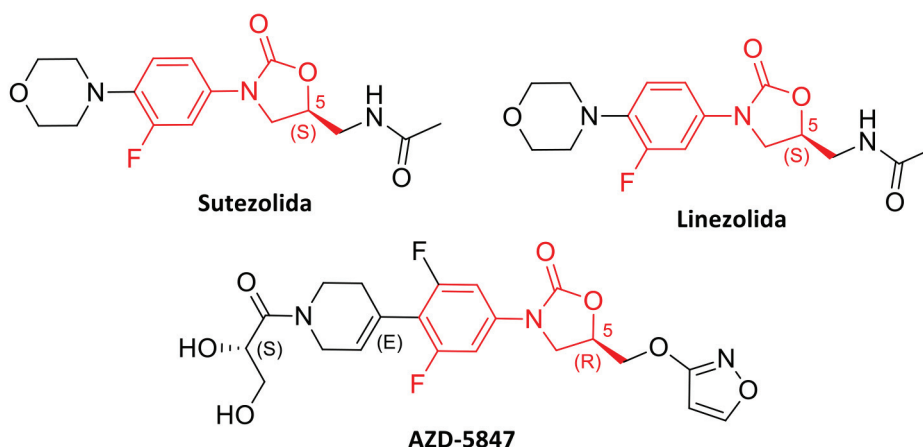


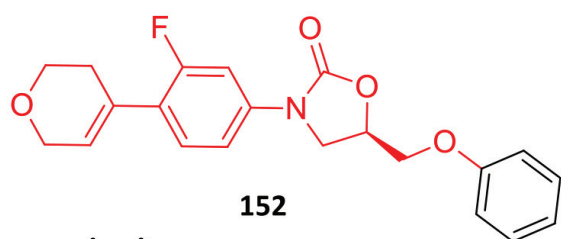
Figura 28 – Estruturas da sutezolida, linezolida e AZD-5847.

Como mencionado, poucas informações foram disponibilizadas sobre os testes in vitro e in vivo frente ao *M. tuberculosis*, de forma que não é possível a observação da relação estrutura atividade da AZD-5847 em função desta espécie bacteriana. Desta forma, esta relação será realizada com base no trabalho de Gravestock e colaboradores, no qual uma série de 54 oxazolidinonas O-metileno substituídas em C-5 foi sintetizada.<sup>70</sup> O objetivo inicial deste estudo era avaliar os efeitos da inclusão do átomo de oxigênio em substituição ao nitrogênio (presente na linezolida e sutezolida) no metileno ligado a C-5. Este trabalho resultou na escolha da AZD-5847 (referida no trabalho como AZD-2563) para seguir nos testes pré-clínicos.<sup>70</sup>

No entanto, os autores realizaram os testes com cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Enterococcus faecalis*, não sendo avaliada, portanto, a atividade antimicobacteriana destes compostos.<sup>70</sup> O estudo da relação entre a estrutura e a atividade antibacteriana com estas espécies pode não ter correlação linear com o mesmo estudo feito com *M. tuberculosis*, no entanto, sua análise é interessante sob o ponto de vista do desenvolvimento que levou à AZD-5847. Neste trabalho, os testes *in vivo* realizados são do tipo MTT (mouse thigh test) no qual um diluído de bactérias (neste caso, *S. aureus*) é inoculado de forma intramuscular no membro do camundongo e em seguida é administrada a substância a ser avaliada. Após um tempo determinado, o tecido é removido para contagem do número de bactérias presentes. O valor do MTT é expresso como Log10 da redução de CFU, sendo que, quanto maior o valor, maior é a proteção antibacteriana oferecida pela substância ao camundongo.<sup>70</sup>

Analisando a porção O-metileno, foi observado que a inclusão de heterociclos ou ciclos de 6 membros ligados ao grupo (derivados 152 e 153 – figura 29) diminui drasticamente ou cessa a atividade antibacteriana *in vitro* e *in vivo*, devido à limitações estéricas no sítio de ligação do receptor. O melhor perfil de atividade é obtido com a inclusão dos heterociclos isotiazol (155), 1,2,5-tiadiazol (154) e isoxazol (156), este último, quando substituído, tem a atividade diminuída conforme observado, por exemplo, no derivado 157 (Figura 29).<sup>70</sup>

O esquema 26 apresenta um resumo da relação estrutura-atividade desta série de derivados.

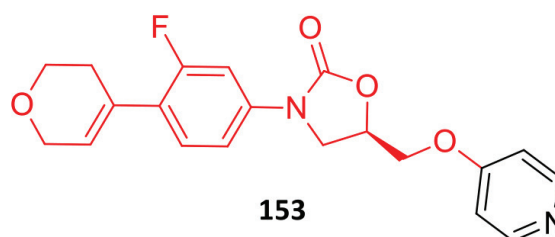


***in vitro*:**

*S. aureus*<sup>a</sup>: > 347 μM  
*S. pyogenes*: > 347 μM  
*E. faecalis*: > 347 μM

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): NR  
 MTT (10 mg/kg): NR

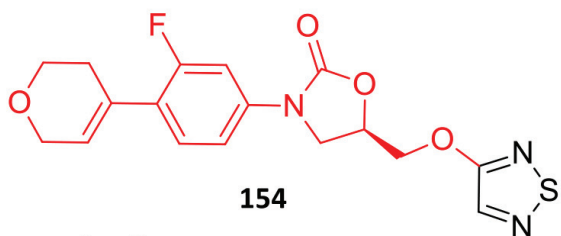


***in vitro*:**

*S. aureus*<sup>a</sup>: 86,48 μM  
*S. pyogenes*: 172,96 μM  
*E. faecalis*: 172,96 μM

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): NR  
 MTT (10 mg/kg): NR

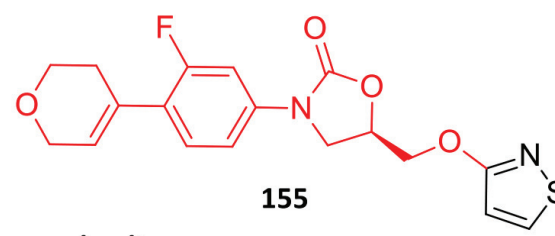


***in vitro*:**

*S. aureus*<sup>a</sup>: 0,66 μM  
*S. pyogenes*: 0,66 μM  
*E. faecalis*: 1,32 μM

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): 0,11  
 MTT (10 mg/kg): 0,45

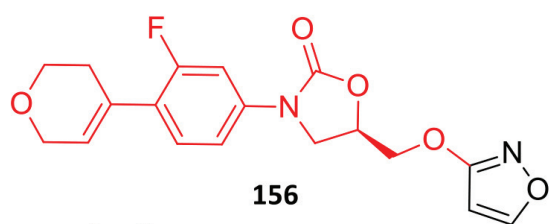


***in vitro*:**

*S. aureus*<sup>a</sup>: 0,66 μM  
*S. pyogenes*: 1,32 μM  
*E. faecalis*: 1,32 μM

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): 0,01  
 MTT (10 mg/kg): 0,21

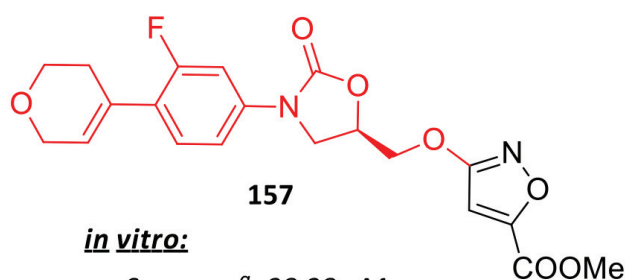


***in vitro*:**

*S. aureus*<sup>a</sup>: 1,39  $\mu$ M  
*S. pyogenes*: 1,39  $\mu$ M  
*E. faecalis*: 2,78  $\mu$ M

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): -0,07  
 MTT (10 mg/kg): 0,06



***in vitro*:**

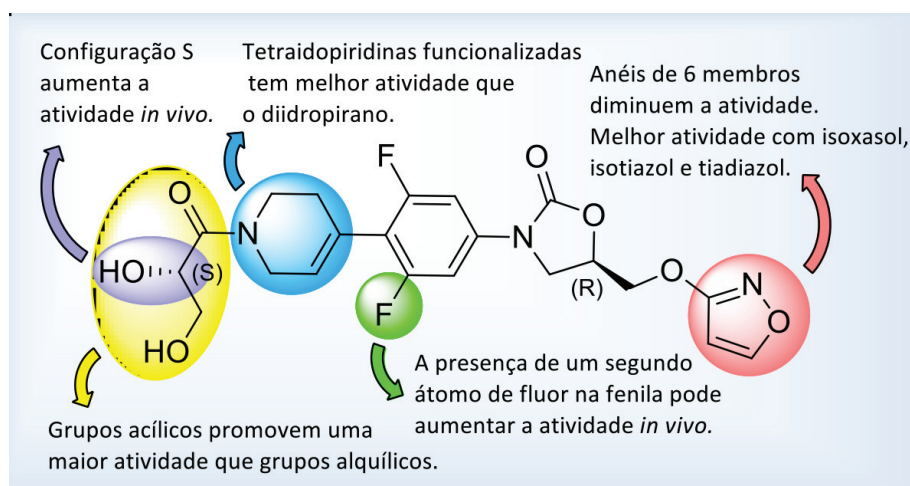
*S. aureus*<sup>a</sup>: 38,28  $\mu$ M  
*S. pyogenes*: 38,28  $\mu$ M  
*E. faecalis*: 306,22  $\mu$ M

***in vivo* (*S. aureus*<sup>b</sup>):**

MTT (5 mg/kg): NR  
 MTT (10 mg/kg): NR

a = *S. aureus* MRQR / b = *S. aureus* MR (601291)

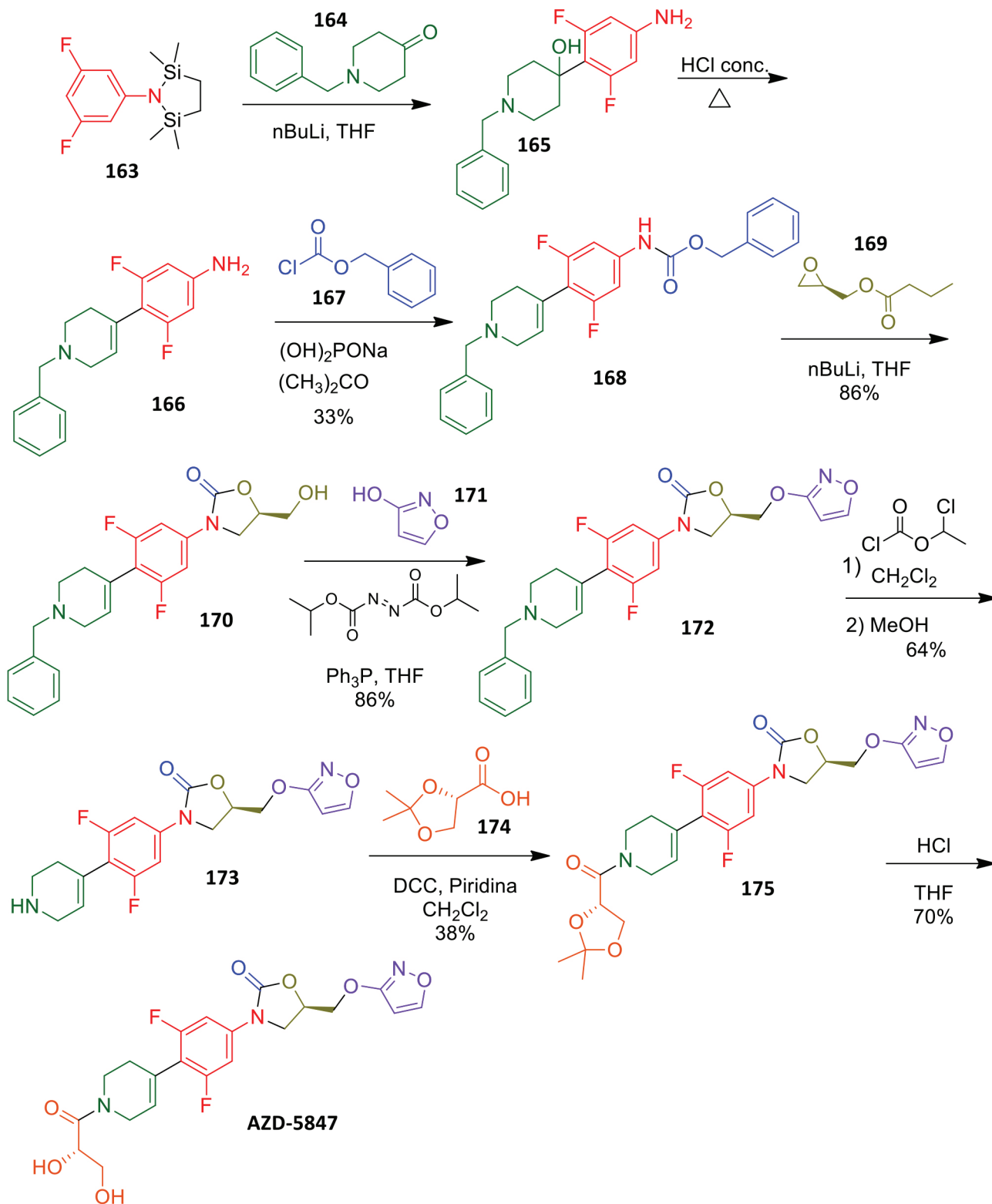
Figura 30 – Oxazolidinonas desenvolvidas por Gravestock e colaboradores.



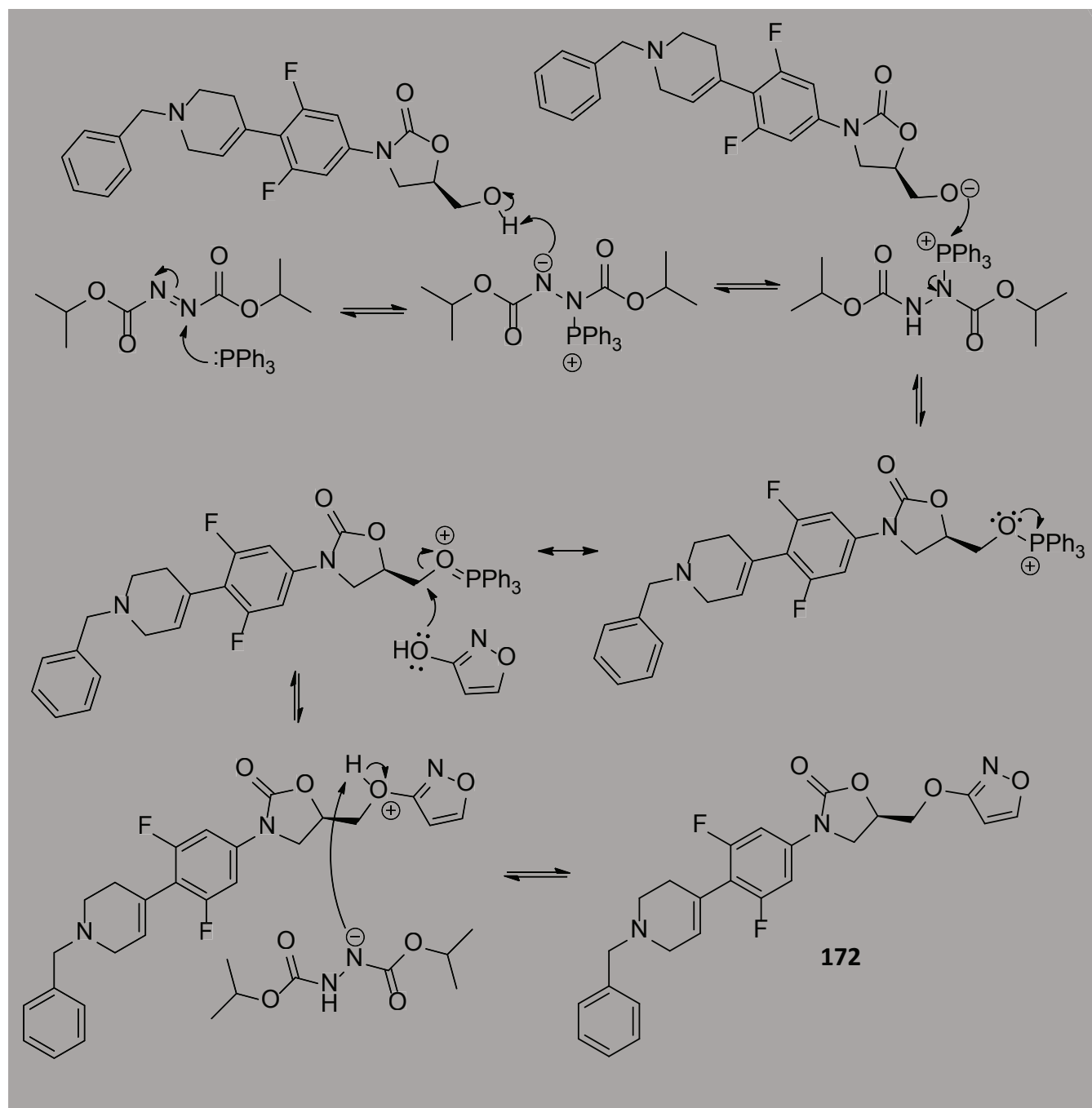
## 12.2. SÍNTESE DA AZD-5847

Metodologias de síntese da AZD-5847 são descritas em patente da AstraZeneca, de 2001, no entanto, nem todas as reações e rotas abordadas são detalhadas.<sup>74</sup> Uma destas metodologias (Esquema 27) consiste em uma rota sintética que parte da reação de acoplamento da anilina protegida 163 com a N-benzil-piperidona (164). O álcool formado é desidratado em seguida, gerando a anilina 166, a qual é reagida com o cloroformato de benzila (167) para fornecer o carbamato 168. Este, é reagido com o epóxido 169, gerando a oxazolidinona 170, cujo mecanismo de formação é similar ao apresentado no esquema 3. Em seguida, é realizada a reação de Mitsunobu, que consiste na conversão do álcool 170 ao éter 172 com o uso de trifetilfosfina e diisopropilazodicarboxilato. O mecanismo para essa reação é proposto no esquema 28. A etapa seguinte é a desbenzilação de 172, o que é realizado inicialmente com a acilação de 170 com cloretoil-cloroformato e em seguida a desacilação com metanol, conforme mecanismo proposto no esquema 29. A etapa seguinte se dá pela amidação de 173 com o ácido 174 utilizando o agente de acoplamento 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Finalmente, o composto 175 sofre desproteção, em meio ácido, das hidroxilas para fornecer a AZD-5847. O rendimento global para esta rota é de aproximadamente 4%.<sup>74</sup>

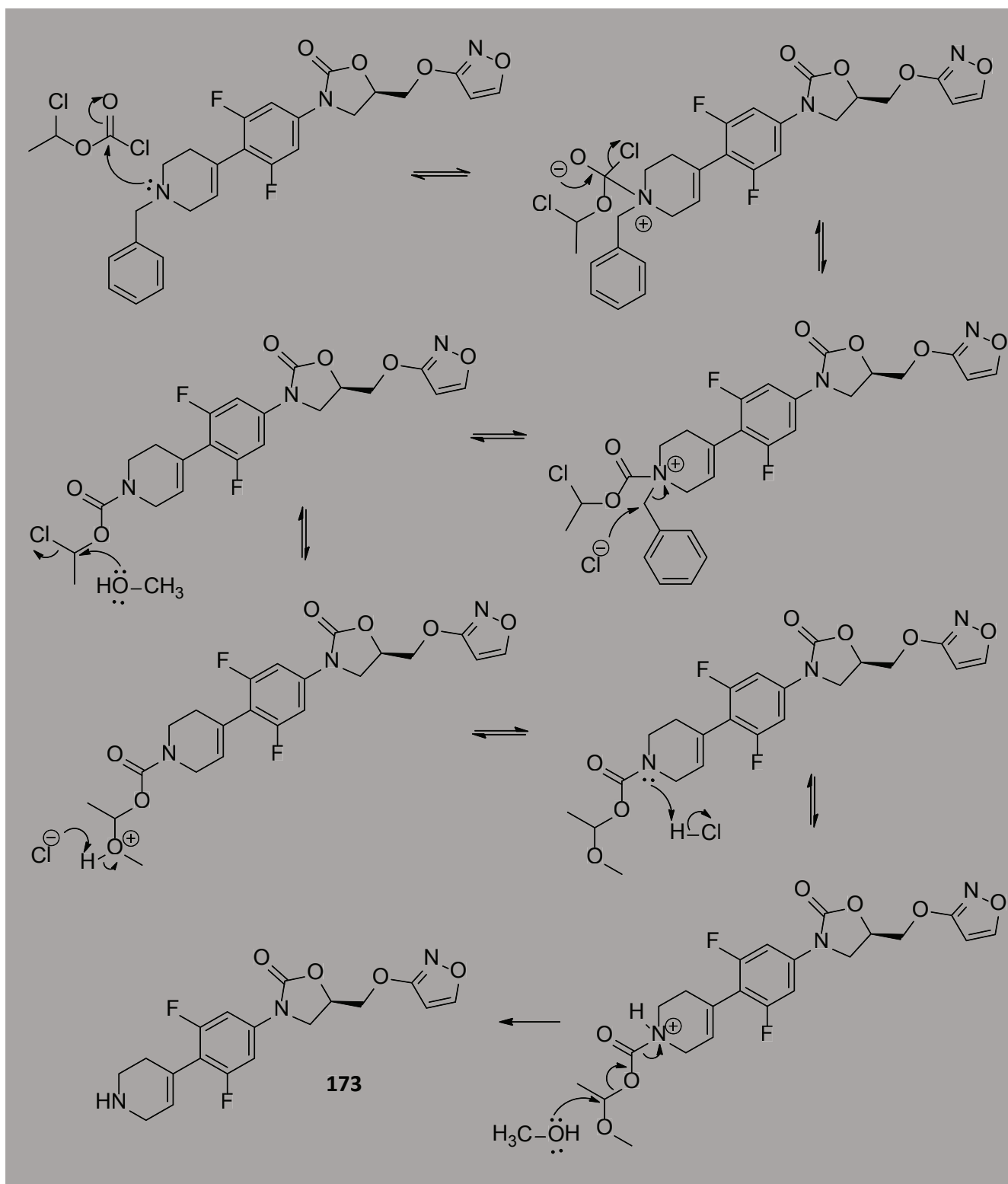




Esquema 27 – Metodologia sintética da AZD-5847.



Esquema 28 – Mecanismo proposto para a formação de 172.



Esquema 29 – Mecanismo proposto para a formação de 173.

### 13. 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 – Faman- guinhos e à Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ pelo apoio e à Lúcia M. U. Mayer pela revisão textual.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Organização Mundial da Saúde – Who Report 2011 - Global Tuberculosis Control

<sup>2</sup> Gomez, J. E.; McKinney, J. D. *Tuberculosis*, 2004, 84, 29.

<sup>3</sup> Golden, M. P.; Vikram, H. R. *Am. Fam. Physician*, 2005, 72, 1761.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Siawayaa, J. F. D.; Ruhwaldb, M.; Eugen-Olsenc, J.; Walzl, G. *Int. J. Infect. Dis.*, 2007, 11, 4, 289.

<sup>6</sup> de Jong, B. C.; Israelski, D. M.; Corbett, E. L.; Small, P. M. *Annu. Rev. Med.* 2004, 55, 283.

<sup>7</sup> Havlir, D. V.; Barnes, P. F. N. *Engl. J. Med.* 1999; 340, 367.

<sup>8</sup> Organização Mundial da Saúde - Global Report on Surveillance and Response, 2010.

<sup>9</sup> Sítio do Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1527](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527) (acesso em: 05/02/2013).

<sup>10</sup> Ma, Z.; Lienhardt C.; McIlleron, H.; Nunn, A. J.; Wang, X. *The Lancet* 2010, 375, 2100.

<sup>11</sup> Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil Para adultos e adolescentes, Ministério da Saúde do Brasil. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota\\_tecnica\\_versao\\_28\\_de\\_agosto\\_v\\_5.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf)

<sup>12</sup> Trouiller, P.; Olliaro P.; Torreele E.; Orbinski J.; Laing R.; Ford N. *The Lancet* 2002, 359, 2188.

<sup>13</sup> Sítio da The Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance). Disponível em: <http://www.tb-alliance.org/pipeline/discovering-new-drugs.php> (acesso em: 05/02/2013).

<sup>14</sup> Sítio do Working Group on New TB Drugs (Stop TB Partnership) Disponível em: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> (acesso em: 05/02/2013).

<sup>15</sup> Ginsberg, A. M. *Drugs* 2010, 70, 2201.

<sup>16</sup> Koul, A.; Arnoult, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K. *Nature*, 2011, 469, 483.

<sup>17</sup> Rick, N.G. Em *DRUGS: From Discovery to Approval*, Rick, N.G., ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey, 2009, caps. 3 e 6.

<sup>18</sup> Inderlied C. B., Salfinger M. Em *Manual of clinical microbiology* 6th ed, Murray, P. R.; Barron, E. J.;

- Pfaller, M. A.; Tenover, F. C.; Yolken, R. H. ed. ASM Press, Washington D.C., 1991.
- <sup>19</sup> Schwarz, S.; Silley, P.; Simjee, S.; Woodford, N.; van Duijkeren E.; Johnson, A. P.; Gaastra, W. J. *Antimicrob. Chemother.*, 2010, 65, 4, 601.
- <sup>20</sup> Boshoff, H. I.; Barry, C. E. III, *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3, 70.
- <sup>21</sup> Matsumoto, M.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Tsubouchi, H.; Sasaki, H.; Shimokawa, Y.; Komatsu M. *PLoS Medicine*, 2006, 3, 466.
- <sup>22</sup> Williams, K. N.; Stover, C. K.; Zhu, T.; Tasneen, R.; Tyagi, S.; Grosset, J. H.; Nuermberger, E. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 4, 1314.
- <sup>23</sup> Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Göhlmann, H.W.; Neefs, J.M.; Winkler, H.; Van Gestel J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; de Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Truffot-Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V., *Science*, 2005, 307, 223.
- <sup>24</sup> Stover, C. K.; Warren, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barry, C. E.; Baker, W. R. *Nature*, 2000, 405, 962.
- <sup>25</sup> Swaney, S. M.; Aoki, H.; Ganoza, M. C.; Shinabarger, D. L.; *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 3251
- <sup>26</sup> Alcalá, L., Ruiz-Serrano, M.J., Pérez-Fernández, T. C., García, D. V. D., Díaz-Infantes, M., Marín-Arriaza, M., Bouza, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 416.
- <sup>27</sup> Brickner, S.J., Hutchinson, D.K., Barbachyn, M.R., Manninen, P.R., Ulanowicz, D.A., Garmon, S.A., Grega, K.C., Hendges, S.K., Toops, D.S., Ford, C.W., Zurenko, G.E. *J. Med.Chem.* 1996, 39, 673.
- <sup>28</sup> Alffenaar, J. W. C.; van der Laan, T.; Simons, S.; van der Werf, T. S.; van de Kastele P. J.; de Neeling H.; van Soolingen, D. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, 55, 1287.
- <sup>29</sup> Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem.*, 2003, 42, 2010.
- <sup>30</sup> Williams, K.N., Brickner, S.J., Stover, C.K., Zhu, T., Ogden, A., Tasneen, R., Tyagi, S., Grosset, J.H., Nuermberger, E.L. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2009, 180, 371
- <sup>31</sup> Pfizer inc, Patente WO 2010/122456, 2010
- <sup>32</sup> Sítio do US National Institutes of Health - NIH ClinicalTrials.gov. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov> (acesso em: 05/02/2013).
- <sup>33</sup> Sbardella, G.; Mai, A.; Artico, M.; Loddo, R.; Setzu, M. G.; La Colla, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 1537
- <sup>34</sup> Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Brickner, S. J.; Cynamon, M. H.; Kilburn, J. O.; Klemens, S. P.; Glickman, S. E.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, J. *Med. Chem.* 1996, 39, 680
- <sup>35</sup> Janssen Pharmaceutica, Patente WO 2004/ 011436, 2004
- <sup>36</sup> Janssen Pharmaceutica, Patente WO 2005/ 117875, 2005
- <sup>37</sup> Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R., 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
- <sup>38</sup> Saga, Y.; Motoki, R.; Makino, S.; Shimizu, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7905
- <sup>39</sup> Muzart, J., *J. Mol. Catal. Chem.*, 2011, 338, 7
- <sup>40</sup> Polaroid Corporation, Patente US 4652635, 1987
- <sup>41</sup> National Institute of Health – NIH, Patente WO 2003/096989, 2003
- <sup>42</sup> Lee, R. E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R. A.; Terrot, M.; Barry, C. E. *J. Comb. Chem.* 2003, 5, 172
- <sup>43</sup> Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 56, 968
- <sup>44</sup> Oluseye, K.; Govender, O. P.; van Helden P. D.; Kruger, H. G.; Glenn E.M. Maguire, Ian Wiid, Govender, T. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 2075
- <sup>45</sup> Meng, Q.; Luo, H.; Chen, Y.; Wang, T.; Yao, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 5372
- <sup>46</sup> Lupin Ltd., Patente WO 2004/026828, 2004



- <sup>47</sup> Arora, S.K. et al Abstract da 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - American Society for Microbiology [abstract no. F-1115]. Washington DC, 2004
- <sup>48</sup> Lupin Ltd., Disponível em: <http://www.newtbdugs.org/project.php?id=155> (acesso em: 04/02/2013)
- <sup>49</sup> Lupin Ltd., Patente WO 2006/109323, 2006
- <sup>50</sup> Amarnath, V.; Anthony, D. O.; Amamath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. J. Org. Chem. 1991, 56, 6924
- <sup>51</sup> PathoGenesis Corp., Patente WO9701562, 1997
- <sup>52</sup> Ginsberg, A.M., Laurenzi, M.W., Rouse, D.J., Whitney, K.D., Spigelman, M.K. Antimicrob. Agents Chemother., 2009; 53, 3720
- <sup>53</sup> 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, 8, 3402
- <sup>54</sup> 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
- <sup>55</sup> 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. J. Med. Chem. 2009, 52, 1329
- <sup>56</sup> 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
- <sup>57</sup> 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
- <sup>58</sup> PathoGenesis Corp., Patente US 6.087.358, 2000
- <sup>59</sup> Marsini, M. A.; Reider, P. J.; Sorensen, E. J. J. Org. Chem. 2010, 75, 7479
- <sup>60</sup> Otsuka, Patente WO 2004/035547, 2004
- <sup>61</sup> 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
- <sup>62</sup> Otsuka, Patente WO 2011/093529, 2011
- <sup>63</sup> Villemagne, B., Crauste, C., Flipo, M., Baulard, A.R., Déprez, B., Willand, N. Eur. J. Med. Chem. 2012, 51, 1
- <sup>64</sup> Metcalfe, N. H. J. Med. Biogr. 2011, 19, 1, 10
- <sup>65</sup> Broacco Ind. Chimica Societa Pe, Patente US3117122, 1964
- <sup>66</sup> Daiichi Seiyaku co, Patente EP0206283, 1986
- <sup>67</sup> Zeneca Ltd., Patente WO9964417 (A2), 1999
- <sup>67</sup> FDA, U.S. Foods and Drugs Administration, Press Release, Dec. 31, 2012.
- <sup>68</sup> Sítio da European Medicines Agency. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=p-ages/medicines/pips/EMEA-001113-PIP01-10-M01/pip\\_000797.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=p-ages/medicines/pips/EMEA-001113-PIP01-10-M01/pip_000797.jsp&mid=WC0b01ac058001d129) (acesso: 05/02/2013).
- <sup>69</sup> Zeneca Ltd., Patente WO9964417 (A2), 1999
- <sup>70</sup> Gravestock, M.B., Acton, D.G., Betts, M.J., Dennis, M., Hatter, G., McGregor, A., Swain, M.L., Wilson, R.G., Woods, L., Wookey, A. Bioorg. Med. Chem. Let. 2003, 13, 4179
- <sup>71</sup> Anderegg, T.R., Biedenbach, D.J., Jones, R.N., J. Antimicrob. Chemother., 2002, 49, 6, 1019
- <sup>72</sup> Ednie, L.M., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C., J. Antimicrob. Chemother., 2002, 50, 1, 101.
- <sup>73</sup> Johnson, A.P., Warner, M., Livermore, D.M., J. Antimicrob. Chemother., 2002, 50, 1, 89.
- <sup>74</sup> AstraZeneca UK Ltd., Patente WO2010/106355 (A1), 2010
- <sup>75</sup> Sítio do US National Institutes of Health - NIH ClinicalTrials.gov. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov> (acesso em: 05/02/2013).