

FM. Planejamento, síntese e atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* de derivados *N*-óxidos

Guilherme Felipe dos Santos Fernandes^{1,2}, Paula Carolina de Souza¹, Elsa Moreno-Viguri³, Mariana Cristina Solcia¹, Konstantin Chegaev⁴, Chung Man Chin¹, Roberta Fruttero⁴, Silvia Pérez-Silanes³, Fernando Rogério Pavan¹, Jean Leandro dos Santos¹.

¹ Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista.

² Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista.

³ Faculdade de Farmácia e Nutrição, Universidade de Navarra.

⁴ Departamento de Ciência e Tecnologia de Fármacos, Universidade de Turim.

Introdução: A tuberculose é uma doença infecciosa causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os últimos levantamentos conduzidos pela OMS apontam a tuberculose como a doença infecciosa responsável pelo maior número de mortes no mundo. Além disso, o crescente número de casos de envolvendo cepas com multirresistência aos fármacos vem tornando o cenário mais preocupante. Heterocíclicos *N*-óxidos como os derivados furoxânicos, benzofuroxânicos e quinoxalinas 1,4-di-*N*-óxido já foram descritos como grupos farmacofóricos promissores à serem explorados no desenvolvimento de novos fármacos antituberculose. **Objetivo:** O trabalho teve como objetivo o planejamento, síntese e avaliação da atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* de novos heterocíclicos contendo a função *N*-óxido. **Metodologia:** A metodologia utilizada para obter os derivados furoxânicos envolveu a síntese do furoxano amida contendo a função aldeído através da reação entre o intermediário 4-(bromometil)-3-carbamoil-1,2,5-oxadiazol 2-óxido e o 4-hidroxi benzaldeído. Para a síntese dos derivados benzofuroxânicos, foi obtido inicialmente o derivado 6-formilbenzo[c][1,2,5]oxadiazol 1-óxido através da reação entre 4-cloro-3-nitrobenzaldeído e azida de sódio. Os derivados quinoxalínicos foram obtidos através da reação de Beirute utilizando como reagentes o derivado benzofuroxânico e diferentes benzoilnitrilas. A última etapa reacional envolveu uma reação de condensação para formação da subunidade *N*-acilhidrazona entre os derivados *N*-óxidos sintetizados e a isoniazida. A avaliação anti-*Mycobacterium tuberculosis* foi realizada em parceria com o Laboratório de Micobactérias da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP. **Resultados e discussão:** Vinte e dois novos derivados *N*-óxidos foram sintetizados e avaliados contra o *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. Os compostos foram obtidos com rendimentos que variaram de 3 a 89%. Os compostos exibiram valores de concentração inibitória mínima (CIM₉₀) em uma faixa de 0.4 a 62 µM. Entre as três séries, os derivados furoxanos foram os mais promissores, com valores de CIM₉₀ abaixo de 0.43 µM. Os derivados benzofuroxânicos e quinoxalínicos apresentaram valores de CIM₉₀ moderados. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada em células MRC-5 e os mesmos apresentaram valores de IC₅₀ em uma faixa de 12.6 a 1282 µM. Os furoxanos se apresentaram mais promissores com valores de índice de seletividade superiores a 2000. Por outro lado, os derivados quinoxalínicos apesar de terem apresentado valores de CIM₉₀ promissores, se mostraram demasiadamente citotóxicos levando a IS abaixo de 10. **Conclusão:** Os resultados obtidos apontam os furoxanos-amida como compostos protótipos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos uteis ao tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: *N*-óxidos, benzofuroxanos, tuberculose.

Apoio financeiro: FAPESP (2016/09502-7).