

Potente atividade *in vitro* e *in vivo* de novo composto benzofuroxano frente *Mycobacterium tuberculosis*

unesp

BIOCIÊNCIAS E
BIOTECNOLOGIA
APLICADAS À FARMÁCIA
Mestrado e Doutorado

Me. Débora Leite
Campos

Farmacêutica-Bioquímica

Mestra e aluna de Doutorado no
Programa de Biociências e
Biotecnologia aplicadas à Farmácia



Introdução

- Busca de novos fármacos para o tratamento da Tuberculose.
- Problemática: surgimento de cepas resistentes aos medicamentos.

Journal of
**Medicinal
Chemistry**

provided the author and source are cited.

2017



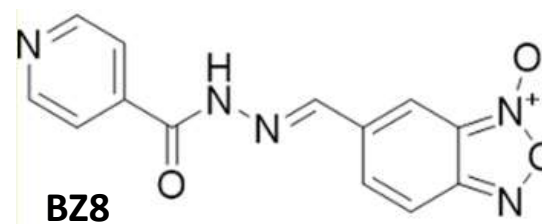
Article

Cite This: *J. Med. Chem.* 2017, 60, 8647-8660

pubs.acs.org/jmc

Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity

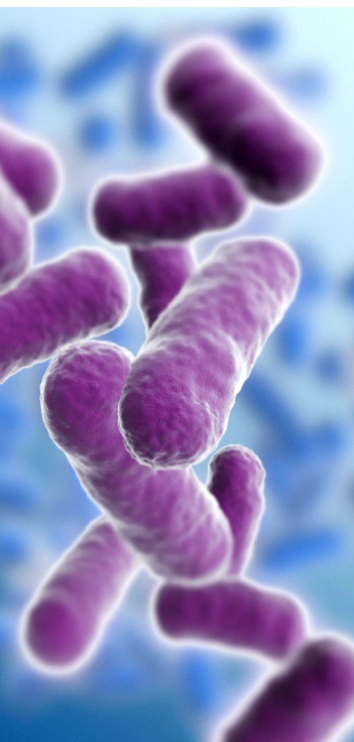
Guilherme Felipe dos Santos Fernandes,^{†,‡,§,○} Paula Carolina de Souza,^{‡,||,○} Elsa Moreno-Viguri,[§] Mery Santivañez-Veliz,[§] Rocio Paucar,[§] Silvia Pérez-Silanes,[§] Konstantin Chegaev,^{||} Stefano Guglielmo,^{||} Loretta Lazzarato,^{||} Roberta Fruttero,^{||} Chung Man Chin,[‡] Patricia Bento da Silva,[‡] Marlus Chorilli,[‡] Mariana Cristina Solcia,[‡] Camila Maringolo Ribeiro,[‡] Caio Sander Paiva Silva,[‡] Leonardo Biancolino Marino,[‡] Priscila Longhin Bosquesi,[‡] Debbie M. Hunt,[‡] Luiz Pedro S. de Carvalho,[‡] Carlos Alberto de Souza Costa,[#] Sang Hyun Cho,^{||} Yuehong Wang,^{||} Scott Gary Franzblau,^{||} Fernando Rogério Pavan,^{*,‡} and Jean Leandro dos Santos^{*,†,‡,§}



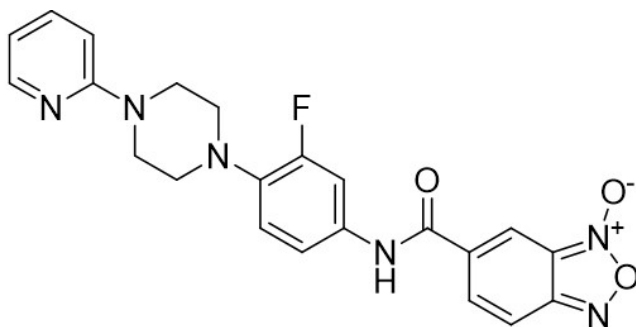
$CIM_{90} H_{37}Rv = 1,10 \mu M$

Ativo contra cepas mono-resistentes
Baixa estabilidade e biodisponibilidade

Introdução



- Nova classe de compostos benzofuroxanos (38 novas moléculas);
- Composto Líder: TB 10



$CIM_{90} H_{37}Rv = 0,09 \mu M$
Ativo contra cepas MDR-TB

Special
Collection

Benzofuroxan Derivatives as Potent Agents against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*

2020

Guilherme F. S. Fernandes⁺,*^[a, b] Débora L. Campos⁺,^[a] Isabel C. Da Silva,^[a]
João L. B. Prates,^[a, b] Aline R. Pavan,^[a, b] Fernando R. Pavan,^{*[a]} and Jean L. Dos Santos^{*[a, b]}

Tuberculosis (TB) is currently the leading cause of death related to infectious diseases worldwide, as reported by the World Health Organization. Moreover, the increasing number of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases has alarmed health agencies, warranting extensive efforts to discover novel drugs that are effective and also safe. In this study, 23 new compounds were synthesized and evaluated *in vitro* against the drug-resistant strains of *M. tuberculosis*. The compound 6-((3-

fluoro-4-thiomorpholinophenyl)carbamoyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole 1-*N*-oxide (**5b**) was particularly remarkable in this regard as it demonstrated MIC_{90} values below $0.28 \mu M$ against all the MDR strains evaluated, thus suggesting that this compound might have a different mechanism of action. Benzofuroxans are an attractive new class of anti-TB agents, exemplified by compound **5b**, with excellent potency against the replicating and drug-resistant strains of *M. tuberculosis*.

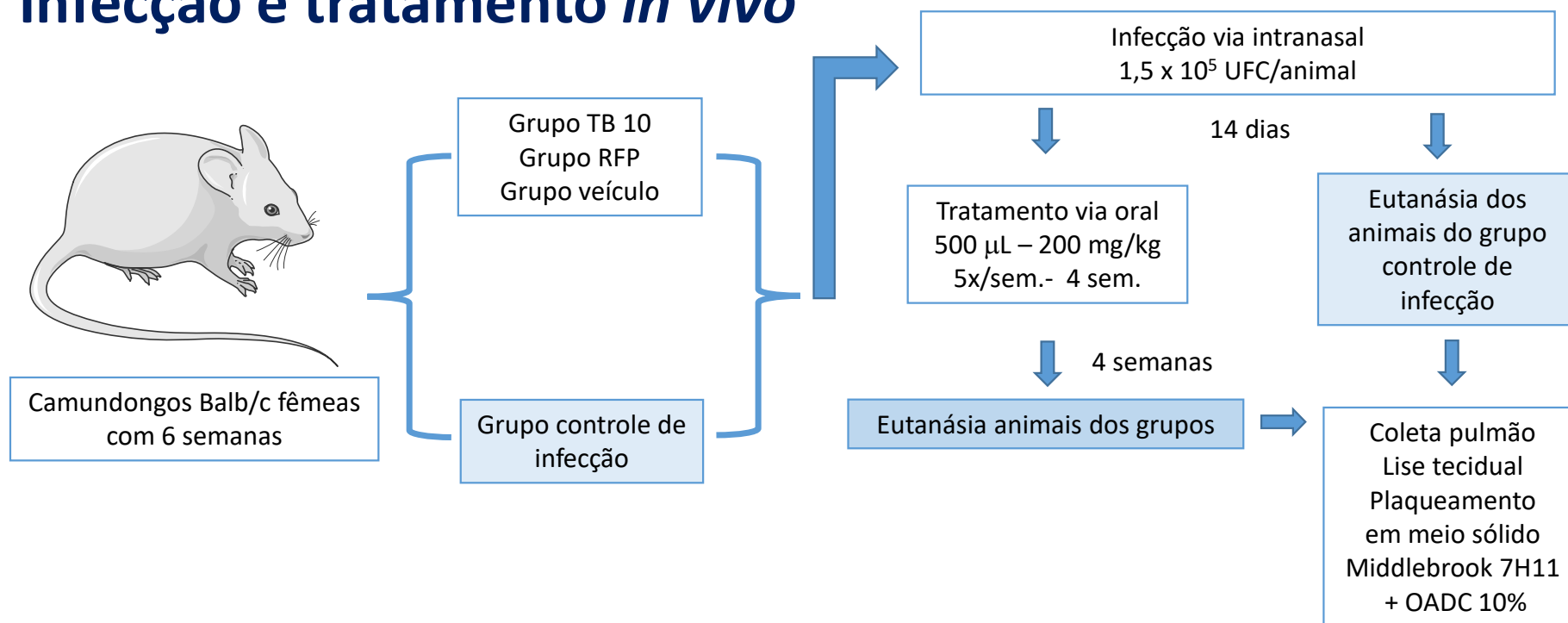
Objetivo

Avaliar o potencial *in vivo* do composto TB 10 e a CIM₉₀ frente diferentes isolados clínicos resistentes.

Objetivos específicos

- 1) Promover a infecção e o tratamento de camundongos Balb/C e avaliar a concentração micobacteriana intrapulmonar após eutanásia, lise e plaqueamento do macerado tecidual em placas para contagem de UFC;
- 2) Avaliar a CIM₉₀ do composto TB 10 em mais 5 isolados clínicos com diferentes perfis de resistência bacteriana.

Infecção e tratamento *in vivo*



(Mourik *et al.* 2018)

Resultados da Infecção e tratamento *in vivo*

- Diminuição de 1,22 \log_{10} entre CI e CPT;
- Diminuição de 1,24 \log_{10} entre CPT e RFP;
- Nenhum crescimento após tratamento com TB 10.

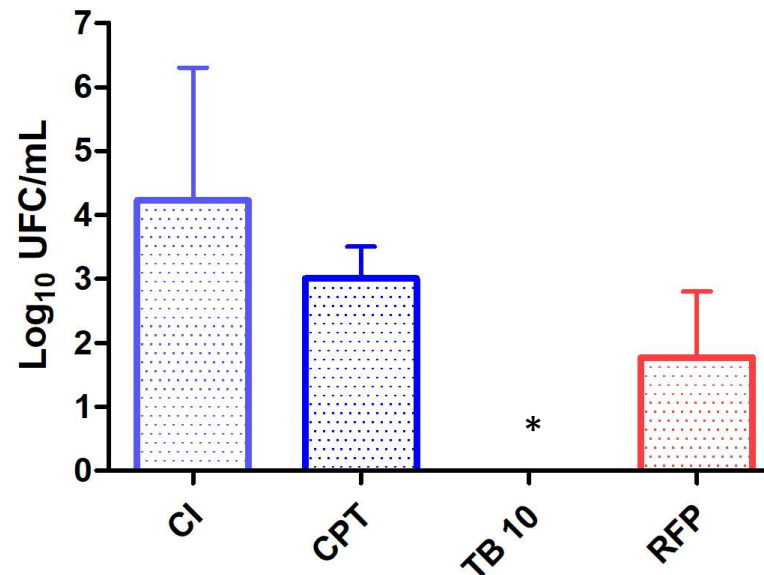
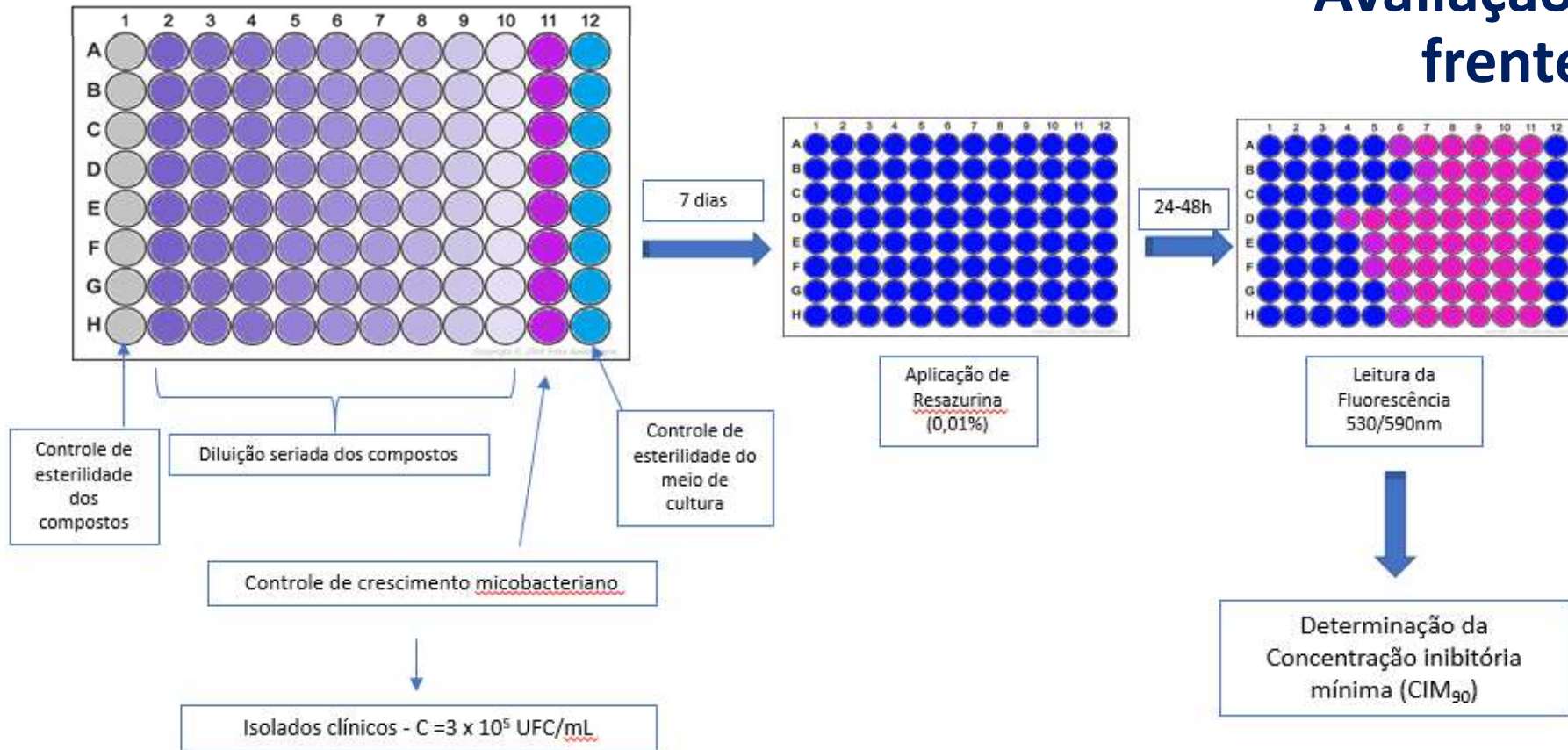


Figura 1. Gráfico em barras da contagem de unidades formadoras de colônia após 4 semanas de tratamento. Material plaqueado: macerado dos pulmões dos camundongos após infecção e tratamento.

CI: controle inicial (14 dias após infecção); CPT: controle de veículo (42 dias após infecção); Tratamentos TB 10, TB 13 e RFP (rifampicina) Dados obtidos após 28 dias de tratamento e eutanásia após 42 dias da infecção. Análise de Variância ANOVA, com pós-teste de Newman-Keuls. *diferença estatística significativa em relação à todos outros tratamentos e controles.

Avaliação da CIM₉₀ frente isolados clínicos



(Palomino *et al.* 2002)



Avaliação da CIM₉₀ frente isolados clínicos

Tabela 1. Valores de concentração inibitória mínima (CIM₉₀) dos compostos benzofuroxanos frente cepas clínicas de *M. tuberculosis* em µM.

Isolados clínicos e classificação	IC 1	IC 2	IC 3	IC 4	IC 5
	INH-R	INH-R	MDR-TB	MDR-TB	Pré-XDR-TB
TB 10	4,71 ± 3,11	0,96 ± 1,04	22,38 ± 9,37	> 57,26	1,68 ± 1,32
Rifampicina	< 0,12	< 0,12	> 30,38	> 30,38	> 30,38
Isoniazida	> 182,30	> 182,30	> 182,30	> 182,30	> 182,30
Moxi/Gatifloxacina	0,24 ± 0,02	0,61 ± 0,07	3,11 ± 0,36	0,25 ± 0,01	41,60 ± 35,81
Amicacina	1,48 ± 1,12	0,24 ± 0,01	12,27 ± 6,77	7,54 ± 11,48	19,52 ± 12,55
Linezolida	N. D.	N. D.	33,88 ± 1,27	4,15 ± 0,52	0,47 ± 0,32

Valores de CIM₉₀ indicativos de resistência: Rifampicina: 2,4 µM; Isoniazida: 3,6 µM; Moxi (moxifloxacina) e Gatifloxacina: 4,9 µM; Amicacina: 6,8 µM; Linezolida: 2,96 µM.

*INH-R: isoniazida resistente; MDR-TB: multidrogas resistentes; Pré-XDR-TB: Pré-extensivamente resistente aos medicamentos; IC: isolado clínico.



Conclusões parciais

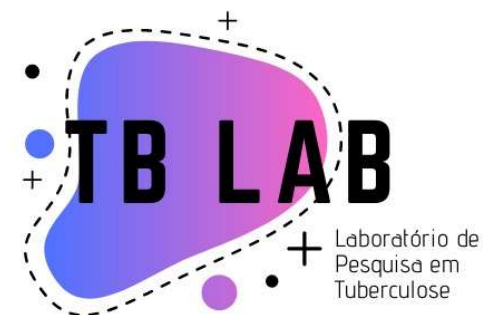
- O composto TB 10 é biologicamente estável e biodisponível e muito potente na inibição do crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* H₂₇Rv *in vivo*;
- E o composto TB 10 apresenta forte potencial na inibição de isolados clínicos com diferentes perfis de resistência.
- Próximos passos: avaliar possível mecanismo de ação por meio do sequenciamento de mutante resistente.



Agradecimentos



Processo n. 2018/21778-3



Débora Leite Campos
E-mail: debora.leite@unesp.br





FINANCIAMENTO



OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

