

A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos.

Importance of quinoline nucleus and its derivatives in drug discovery

Pinheiro, A. C.; Bispo, M. L. F.,
*Souza, M. V. N.

Departamento de Síntese Orgânica,
Instituto de Tecnologia em Fármacos,
Fundação Oswaldo Cruz, Rua Sizenando
Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

No campo da descoberta de fármacos, o núcleo quinolínico é uma importante classe de compostos heterocíclicos, visto que está presente em muitos produtos naturais e sintéticos, os quais possuem um amplo espectro de atividades biológicas. Portanto, derivados quinolínicos têm sido explorados com muito êxito, principalmente, na descoberta de novos agentes tuberculostáticos, o que pode ser exemplificado pelas promissoras perspectivas apresentadas pela substância TMC 207, atualmente em fase II de testes clínicos. Sendo assim, o objetivo deste artigo é analisar a importância do núcleo quinolínico no desenvolvimento de fármacos.

Abstract

In drug discovery, the quinoline nucleus is an important class of heterocyclic compounds, because it is present in many natural and synthetic products, which display a wide range of biological activities. Therefore, quinoline derivatives have been successfully explored, mainly in TB drug discovery that can be exemplified by the promising perspectives of TMC 207, which is recently in phase II of clinical trials. Considering that, the aim of this article is to highlight the importance of the quinoline nucleus in drug discovery.

Introdução

Derivados quinolínicos obtidos a partir de fontes naturais

A pesquisa de produtos naturais é uma importante ferramenta no desenvolvimento de novos padrões moleculares bioativos, servindo como modelo para criação de novos análogos sintéticos ou semi-sintéticos. Nesse contexto, o núcleo quinolínico e seus derivados constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas, estando presente em diversos produtos naturais com diferentes aplicações terapêuticas. Dentre os fármacos derivados do núcleo quinolínico, obtidos a partir de fontes naturais, podem ser citados a papaverina, a estreptonigrina, a criptolepina, a camptotecina e a quinina (Figura 1). A papaverina, alcalóide isoquinolínico descoberto em 1948, como um constituinte do ópio, é obtido a partir de extratos da papoula (*Papaver*

*Correspondência:

E-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br

Unitermos: Produtos Naturais, Núcleo Quinolínico, Novos Fármacos, Tuberculose, TMC 207.

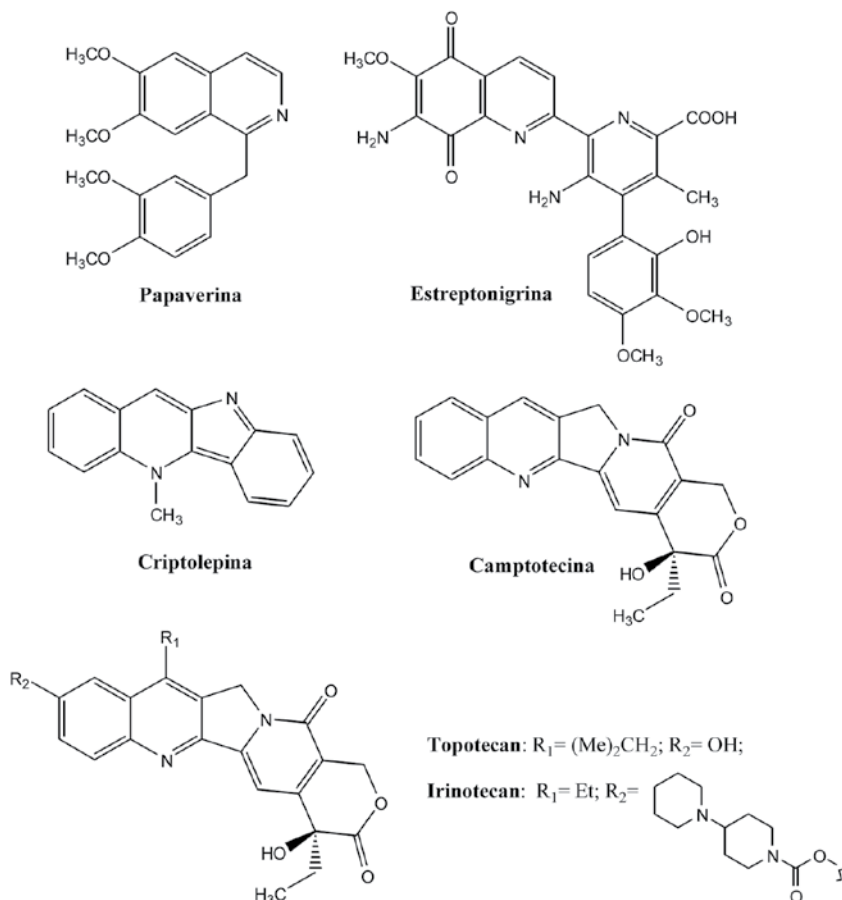
Key Words: Natural Products, Quinoline Nucleus, New Drugs, Tuberculosis, TMC 207.

somniferum L.). Esse alcalóide é um relaxante de ação direta na musculatura lisa, sendo utilizado no tratamento da disfunção erétil e como vasodilatador, especialmente para a vasodilatação cerebral (HAN et al., 2010). O antibiótico e antineoplásico estreptonigrina, isolado da bactéria *Streptomyces flocculus*, apresenta atividade antitumoral contra linfomas, melanomas e câncer de mama e cervical. Em função de seus efeitos colaterais, como o desenvolvimento de leucopenia, seu uso é restrito a carcinomas avançados. Como esse alcalóide apresenta também uma ampla atividade biológica contra bactérias, fungos e vírus, as modificações em sua estrutura são alvo de pesquisas visando obter substâncias análogas, com menores taxas de citotoxicidade (ANDERBERG et al., 2004).

Outros derivados que são encontrados em um grande número de produtos naturais são compostos baseados no sistema indol-quinolínico, podendo-se destacar os alcalóides tipo criptolepina (indolo[2,3-b]quinolina) e camptotecina (indolo[2,3-c]quinolina). A criptolepina é

um raro exemplo de um produto natural que teve sua síntese reportada antes de sua descoberta na natureza. Obtida a partir das raízes da espécie *Cryptolepsis sanguinolenta*, já foi clinicamente utilizada na África para tratamento da malária, tendo também uma grande variedade de efeitos farmacológicos, incluindo propriedades anti-hipertensiva, antifúngica, antiinflamatória, antibacteriana e anticancerígena (OLAJIDE et al., 2009). Extraída da árvore chinesa *Camptotheca acuminata*, a camptotecina se apresenta como um poderoso agente anticancerígeno, especialmente ativo contra câncer de cólon, mama, pulmão, ovário e estômago. Embora não tenha se mostrado adequada no desenvolvimento farmacêutico, principalmente em função de sua reduzida solubilidade, a camptotecina levou ao desenvolvimento dos seus análogos irinotecan e topotecan. Esses derivados foram capazes de contornar os problemas de solubilidade relacionados à camptotecina e são hoje fármacos utilizados no tratamento de, respectivamente, câncer de cólon e de ovário (VENDITTO et al., 2010).

Figura 1 – Derivados do núcleo quinolínico obtidos a partir de fontes naturais utilizados como medicamentos



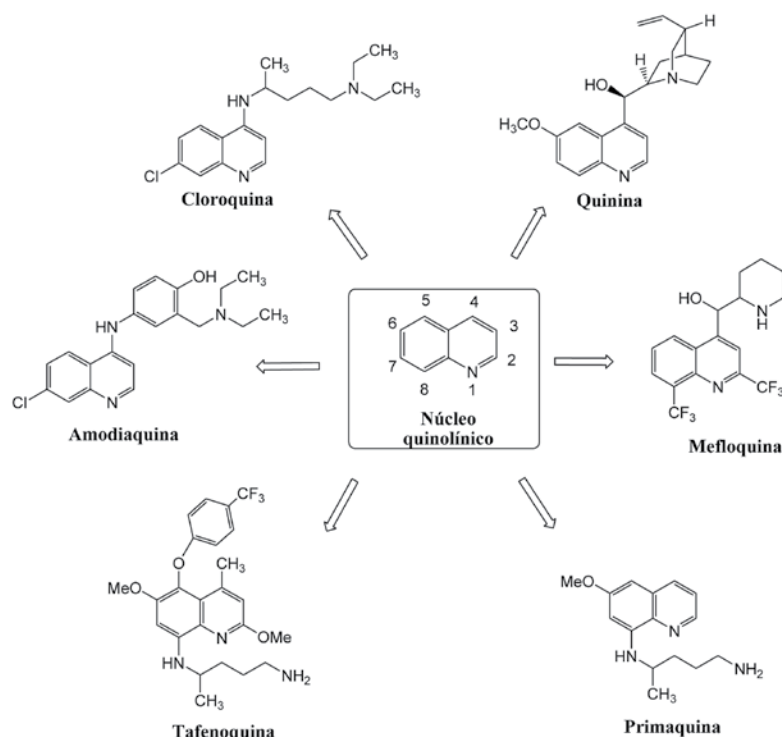
Neste contexto, destaca-se a importância dos derivados quinolínicos no desenvolvimento de fármacos antimaláricos. A quinina (Figura 2), um alcalóide isolado pela primeira vez a partir da casca da árvore de nome científico *Cinchona sp.*, foi o primeiro tratamento eficaz contra a malária. As propriedades medicinais dessa planta (antipirética, analgésica, antimalárico e anti-inflamatória) foram originalmente descobertas por comunidades indígenas no Peru. Porém, no século dezessete, durante o período de colonização das Américas, os jesuítas foram os primeiros a levar a *Cinchona* para a Europa (FRANÇA et al., 2008). A quinina permaneceu como principal medicamento antimalárico até os anos 1940, mas em função de sua toxicidade, gosto desagradável e efeitos colaterais como náuseas e problemas de audição, esse fármaco foi gradativamente substituído por outros derivados quinolínicos, os quais apresentavam melhor perfil farmacológico. Foram desenvolvidos para o tratamento da malária os derivados 4-amino-quinolínicos cloroquina e a amodiaquina, o derivado piperidínico mefloquina e os derivados 8-aminoquinolínicos primaquina e a tafenoquina (Figura 2) (CUNICO et al., 2008). Os mecanismos de ação dos fármacos quinolínicos que apresentam atividade antimalárica não são totalmente esclarecidos, mas a hipótese mais comumente aceita baseia-se na inibição da biocristalização da hemozoína, o que con-

duz à liberação do grupo heme, que é tóxico ao parasito devido à sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (MURALEEDHARAN et al., 2006).

Fármacos quinolínicos obtidos por via sintética

A importância do núcleo quinolínico pode ser também evidenciada pelo grande número de fármacos, obtidos por via sintética, comercialmente disponíveis que contem esse núcleo em sua estrutura (Figura 3). Dentre esses fármacos, podem-se destacar os derivados cloroquina, fármaco utilizado em diversas infecções fúngicas cutâneas (MAO et al., 2008) e o cloroquinaidol, antisséptico que apresenta atividade antibacteriana e antifúngica. Outros fármacos disponíveis para uso clínico são o montelucaste de sódio, que é o único anti-inflamatório indicado hoje para o tratamento simultâneo da asma crônica e rinite alérgica (KNORR et al., 2001); o nitroxoline, antibacteriano utilizado no tratamento das infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli* (MEDIĆ-ŠARIĆ et al., 1980) e o brequinar sódico; este um medicamento inicialmente desenvolvido para o tratamento do câncer, que é hoje utilizado como agente imunossupressor no controle da rejeição de órgãos transplantados (XU et al., 1998).

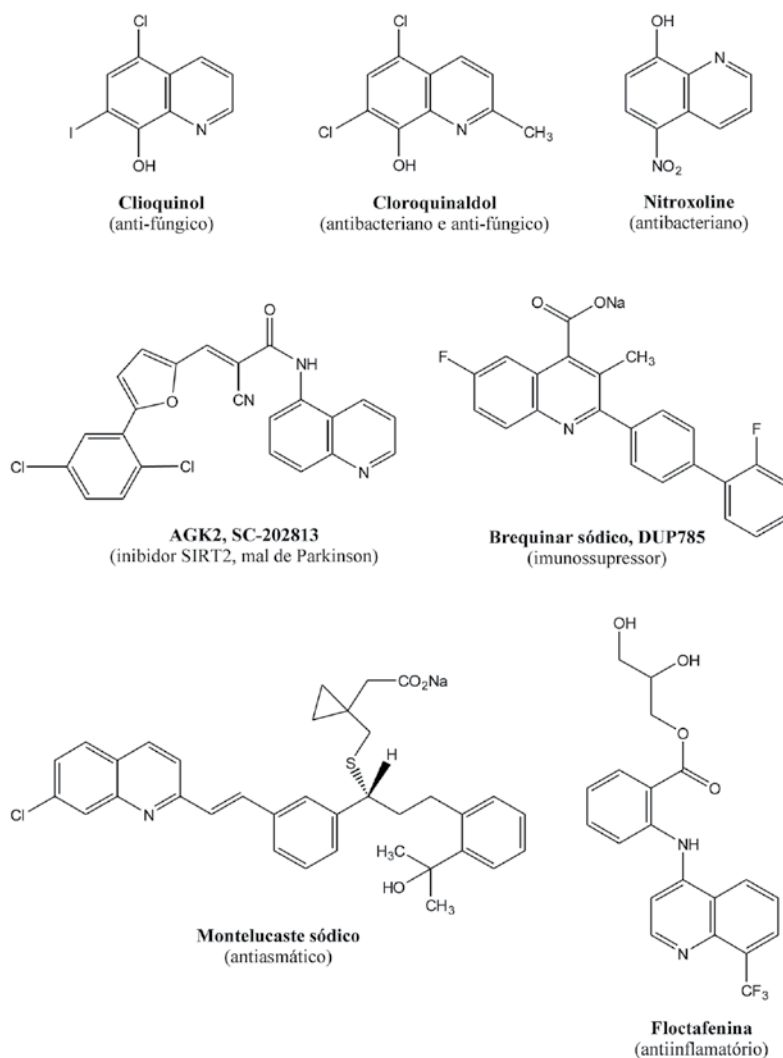
Figura 2 – Fármacos antimaláricos derivados do núcleo quinolínico



Além desses, pode-se citar dentre os derivados quinolínicos utilizados em uso clínico a floctafenina, antiinflamatório não-esteroidal com propriedades analgésicas, indicada no tratamento de dores agudas e crônicas de

diversas etiologias, tais como dores reumáticas ou de origem neoplásica (HEGAZY et al., 2005), e o AGK2, responsável por inibir a ação da enzima SIRT2, retardando a progressão do mal de Parkinson (OUTEIRO et al., 2007).

Figura 3 – Diferentes atividades biológicas relacionadas ao núcleo quinolínico



Metodologias sintéticas para obtenção do núcleo quinolínico

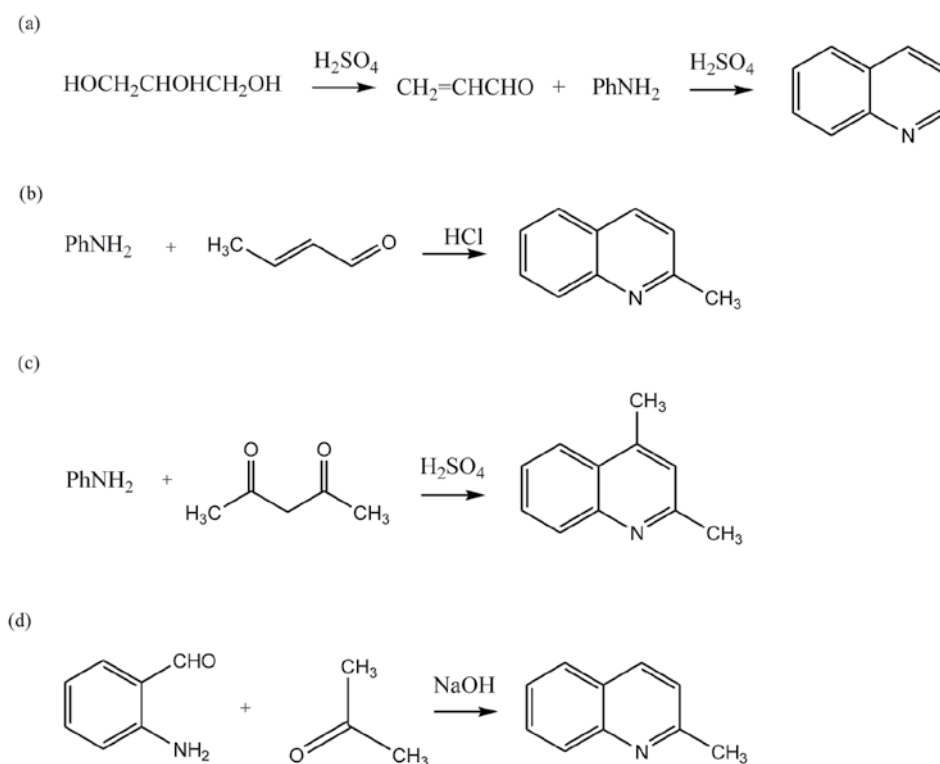
Existem diversos métodos para a construção do núcleo quinolínico (GILCHRIST, 1997). De modo geral, os métodos clássicos envolvem processos de ciclização, nos quais anéis benzênicos substituídos são os mate-

riais de partida e o núcleo heteroaromático é sintetizado. O processo de ciclização mais importante é conhecido como síntese de Skraup, que consiste na reação entre uma anilina e glicerol sob condições térmicas, utilizando ácido sulfúrico como catalisador, submetido à ciclização e em seguida oxidado e desidratado para formar o núcleo quinolínico (Figura 4a). Uma variação

dessa reação é o método denominado Doebner-von Miller, na qual o glicerol é substituído por aldeídos α,β -insaturados. Embora os detalhes da seqüência reacional não tenham sido completamente elucidados, o mecanismo mais aceito envolve a desidratação do glicerol e obtenção da acroleína. Essa pode então reagir com a anilina por adição conjugada, apresentando uma maior variação no possível padrão de substituição do anel quinolínico. Esse método é exemplificado pela reação da anilina com o aldeído insaturado crotonaldeído (Figura 4b). Outro processo utilizado consiste na síntese de Combes, na qual a anilina reage com uma

1,3-dicetona em meio ácido (Figura 4c). Nos métodos anteriormente descritos, a utilização de anilinas meta-substituídas resulta em duas posições *orto* disponíveis para ciclização e, freqüentemente, ambos os isômeros possíveis são formados. Para contornar esse problema, a síntese de Friedländer utiliza um anel benzênico *orto* dissubstituído como base para a construção do anel quinolínico. Essa reação pode ser exemplificada pela ciclização do 2-aminobenzaldeído através da utilização de uma cetona α -metilênica em presença de base (Figura 4d).

Figura 4 – Métodos de obtenção do núcleo quinolínico: a) Síntese de Skrap; b) Síntese de Doebner-von Miller; c) Síntese de Combes; d) Síntese de Friedländer



O núcleo quinolínico e o desenvolvimento de novos agentes tuberculostáticos

A despeito da importância do núcleo quinolínico no tratamento da malária e outras doenças, os derivados quinolínicos também apresentam promissoras perspectivas contra a tuberculose. A tuberculose (TB) é uma

doença contagiosa grave, que nos últimos anos se tornou um grande problema de saúde pública mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008; 2009), cerca de um terço da população mundial, aproximadamente 2,2 bilhões de pessoas, está infectado com o bacilo que provoca a tuberculose. Um importante indício do potencial do núcleo quinolínico como grupo

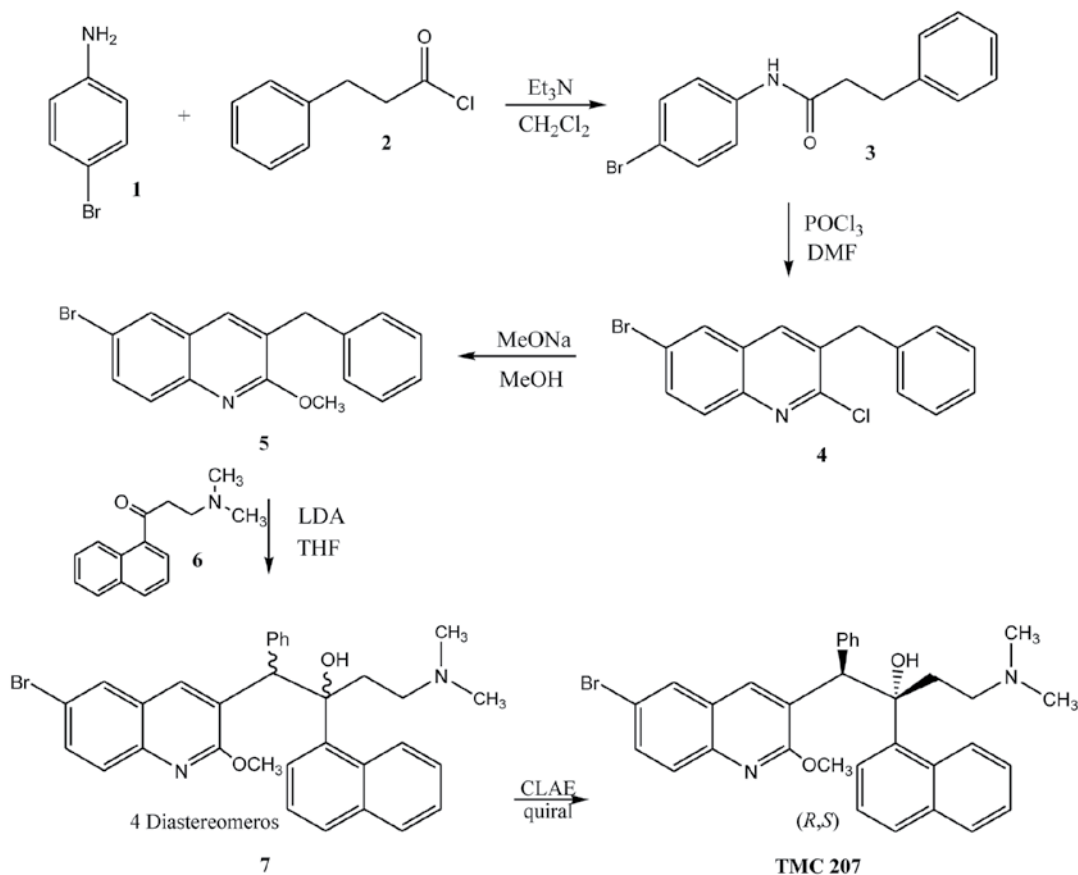
farmacofórico no desenvolvimento de novas moléculas ativas contra o *M. tuberculosis* é a descoberta do derivado diarilquinolínico TMC 207 (Figura 5), desenvolvido pela Johnson & Johnson e Tibotec e se encontra em fase II de testes clínicos. Algumas propriedades químicas e farmacológicas do TMC 207 serão discutidas na próxima seção.

Diarilquinolina TMC-207

Síntese: A diarilquinolina TMC 207 (Esquema 2) foi desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Koen Andries da Johnson & Johnson, apresentando valores de CIM entre 0.03 e 0.12 µg/mL (ANDRIES et al., 2005). Essa substância é um derivado quinolínico, que possui em sua estrutura dois centros estereogênicos (*R,S*). A síntese dessa substância foi realizada em quatro etapas, sendo obtida uma

mistura de 4 diastereoisômeros. Inicialmente, o reagente 4-bromo anilina **1** foi condensado com cloreto de 3-fenilpropanoíla **2** na presença de trietilamina em diclorometano. O produto obtido **3** foi submetido a uma formilação do tipo Vilsmeier-Haack, seguida por uma ciclização utilizando POCl_3 em DMF para sintetizar a quinolina **4**. Em seguida, o grupo metóxi foi introduzido através da reação com MeONa em MeOH para formar o intermediário **5**. A próxima etapa consiste na reação de acoplamento entre **5** e **6** com diisopropilamida de lítio (LDA) para obter a substância **7** (TMC 207) sob a forma de uma mistura diastereoisomérica. Após ser purificada por cromatografia em coluna, foram obtidas duas frações, as dos enantiômeros *R,R* e *S,S* e a dos *R,S* e *S,R*, que foram separadas posteriormente por HPLC quiral. (Figura 5) (GUILLEMONT et al., 2004).

Figura 5 – Rota sintética para a preparação da diarilquinolina TMC 207





Mecanismo de ação: Para determinar o mecanismo de ação do TMC 207, Andries e cols. (2005) conduziram uma análise genômica comparativa de mutantes de *M. tuberculosis* e *M. smegmatis* resistentes à TMC 207. Esse estudo demonstrou que o único gene afetado nos mutantes codifica aptE, sugerindo que TMC 207 inibe a subunidade c da ATP sintetase micobacteriana. Esse mecanismo de ação é inédito, sendo assim essa substância poderá se tornar o primeiro fármaco contra a TB com um novo mecanismo de ação a ser introduzido no mercado nos últimos 40 anos. Organismos mais desenvolvidos também utilizam essa enzima para a produção de ATP, que ocorre na mitocôndria de células eucarióticas. Assim, a avaliação da seletividade de TMC 207 em relação à ATP sintetase micobacteriana em comparação com a ATP sintetase mitocondrial é de grande importância para a investigação da toxicidade dessa substância. A ausência de seletividade conduz à toxicidade mitocondrial, que está relacionada ao desenvolvimento de diversos efeitos adversos promovidos pelos fármacos, como pancreatite, neuropatia periférica e miopatias. Assim, Haagsma e colaboradores estudaram essa seletividade e concluíram que TMC 207 inibe especificamente a ATP sintetase mitocondrial. Adicionalmente, eles mostraram que a ATP sintetase mitocondrial humana apresenta menor sensibilidade ao TMC 207 que a enzima micobacteriana, indicando que essa substância é bastante específica, e pouco susceptível, a induzir toxicidade em células de mamíferos (HAAGSMA, 2009). Outra característica importante do TMC 207 consiste na sua capacidade de promover um distúrbio na homeostase de ATP em micobactérias latentes. Koul e colaboradores demonstraram que a bactéria, mesmo em estado latente, possui atividade enzimática atribuída à ATP sintetase residual. Essa atividade é bloqueada por baixas concentrações de TMC 207, levando a diminuição dos níveis de ATP, o que causa um significativo efeito bactericida. Eles também verificaram um aumento da susceptibilidade ao TMC 207 de micobactérias latentes quando comparadas com bactérias em crescimento. Esses re-

sultados sugerem que a ATP sintetase é um excelente alvo para se tratar a infecção latente de tuberculose e o TMC 207 poderia ser um bom candidato a fármaco com esse objetivo (KOUL, 2008). Estudos indicam que não há diferenças entre as CIM do TMC 207 frente a cepas suscetíveis e cepas resistentes aos fármacos utilizados hoje na terapia padrão. Essa substância também apresenta promissores resultados contra infecções causadas pelo *M. avium* (CIMs $\leq 0,25\mu\text{g/mL}$), e dessa forma pode ser considerado um bom candidato no tratamento de outras infecções micobacterianas (HUITRIC et al., 2007).

Estudos clínicos: Estudos pré-clínicos aprovaram a administração de TMC 207 em humanos. Andries e colaboradores realizaram estudos sobre a farmacocinética, segurança e tolerabilidade de TMC 207 em homens adultos saudáveis. Os resultados indicaram que essa substância apresenta boa absorção por via oral e longo período de meia-vida no plasma sanguíneo, importantes características no tratamento de infecções crônicas. Além disso, foi também demonstrado que o TMC 207 é bem tolerado e seus efeitos adversos podem ser considerados leves ou moderados. Após esse estudo, Rustomjee e colaboradores apresentaram os resultados da fase II de testes clínicos, em que foram verificados parâmetros farmacocinéticos, segurança e tolerabilidade de três doses diárias orais diferentes (25, 100 e 400 mg) de TMC 207. Estas doses foram administradas em pacientes com primo-infecção e baciloscopia positiva, sob a forma de monoterapia em um período de tratamento de 7 dias. A administração de 400 mg TMC 207 promoveu uma atividade bactericida relevante a partir do quarto dia de tratamento, sendo comparável à isoniazida e à rifampicina no mesmo período (RUSTOMJEE, 2008).

Combinações com outros fármacos: A combinação do TMC 207 com outros fármacos tuberculostáticos tem sido estudada por diversos grupos de pesquisa. Os principais resultados de testes *in vivo* obtidos a partir dessas combinações estão apresentados na Tabela 1.



Tabela 1 – Estudos *in vivo* do TMC 207 em combinação com outros fármacos tuberculostáticos

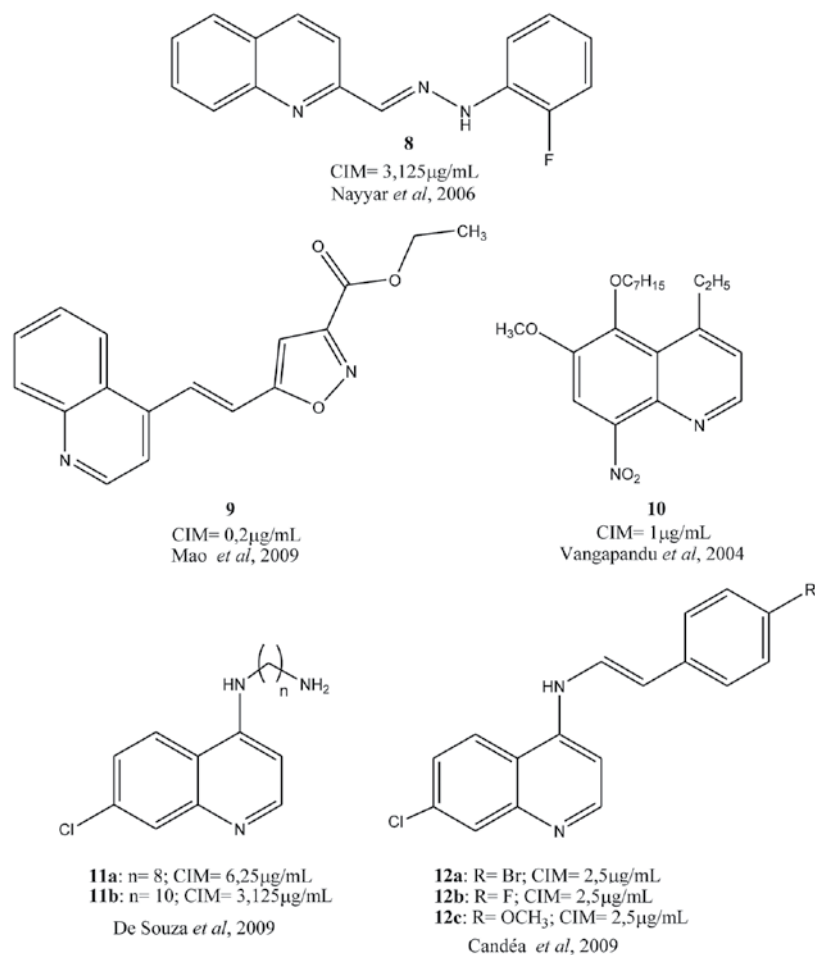
Fármacos	Resultados
TMC 207+RIF-INH-PZA	Efeito bactericida mais acentuado nos pulmões (ANDRIES et al., 2005)
TMC 207+INH- RIF, TMC 207+INH-PZA e TMC 207+ RIF - PZA	Os pulmões de todos os animais analisados apresentaram cultura negativa e não houve diferenças significantes nas atividades bactericidas das combinações testadas (ANDRIES et al., 2005).
TMC 207-INH- PZA e TMC 207- RIF - PZA	Efeito comparável às combinações RIF-INH-PYZ após 2 meses de terapia (ANDRIES et al., 2005).
TMC 207 + PZA	Observada interação sinérgica importante em modelo murino (IBRAHIM et al., 2007).
TMC 207- PZA + RIF, INH ou MXF	Regimes não promoveram aumento da atividade após 2 meses de tratamento (IBRAHIM et al., 2007).
TMC 207 + RIF	Observada interação medicamentosa entre o TMC 207 e RIF, quando o mesmo foi adicionado ao tratamento padrão (RIF-INH-PYZ) (LOUNIS et al., 2008)
TMC 207 + AMK, PZA, MXF ou EMB	Após 1 mês de terapia, todos os regimes contendo o TMC 207 foram significativamente mais ativos do que regimes que não continham essa substância (LOUNIS et al., 2006).

RIF: rifampicina; INH: isoniazida; PZA: pirazinamida; MXF: moxifloxacino; AMK: amicacina; EMB: etambutol.

Outros derivados quinolínicos com promissoras atividades frente ao *M. tuberculosis*

Devido às relevantes perspectivas do TMC 207 no desenvolvimento de fármacos para o tratamento da tuberculose, vários grupos de pesquisa têm estudado o núcleo quinolínico, visando à identificação de novos protótipos ativos contra essa doença. Algumas dessas substâncias sintetizadas são apresentadas na Figura 6. O derivado fluorado **8** inibiu o crescimento do *M. tuberculosis* H₃₇Rv em 99%, na concentração mais baixa (3.12 µg/mL) testada (NAYYAR et al., 2006). Outro protótipo promissor é o derivado **9**, que possui um CIM de 0,2 µg/mL contra cepas replicantes e 2,6 µg/mL contra cepas não-replicantes do bacilo (MAO et al., 2009). Além disso,

pode-se destacar o derivado **10** que apresenta CIMs de 1 µg/mL e 6,25 µg/mL frente a cepas sensíveis e resistentes aos fármacos utilizados na terapia padrão da tuberculose (etambutol, rifampicina e isoniazida), respectivamente. (VANGAPANDU et al., 2004). Podem-se destacar também alguns dos derivados quinolínicos sintetizados por nosso grupo de pesquisa. Os derivados **11a** e **11b** se mostraram os mais ativos (CIM = 6,25 e 3,12 µg/mL, respectivamente) dentre uma série de compostos diaminados sintetizados (SOUZA et al., 2009). Já os derivados hidrazônicos **12a**, **12b** e **12c** apresentaram CIMs de 2,5 µg/mL, comparáveis a fármacos de primeira escolha como etambutol (CIM 3,12 µg/mL) e rifampicina (2,0 µg/mL) e não se mostraram citotóxicos nas concentrações capazes de inibir o crescimento do *M. tuberculosis* (CANDÉA et al., 2009).

Figura 6 – Derivados quinolínicos com promissora atividade ação *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*

Conclusão

Tendo em vista o amplo espectro de atividades biológicas apresentado pelos derivados quinolínicos, estes podem ser considerados uma classe de substâncias extremamente importante no desenvolvimento de novos fármacos. Este potencial é relevante, inclusive no combate a TB, o que pode ser exemplificado pelas promissoras perspectivas apresentadas pela substância TMC 207, atualmente em fase II de testes clínicos.

Referências

ANDERBERG, P.I.; HARDING, M.M.; LAY, P.A. The effect of metal ions on the electrochemistry of the antitumor an-

tibiotic streptonigrin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v.98, p.720-726, 2004.

ANDRIES, K.; VERHASSELT, P.; GUILLEMONT, J.; GÖHLMANN, H.W.H.; NEEFS, J.; WINKLER, H.; GESTEL, J.V.; TIMMERMAN, P.; ZHU, M.; LEE, E.; WILLIAMS, P.; CHAFFOY, D.; HUITRIC, E.; HOFFNER, S.; CAMBAU, E.; TRUFFOT-PERNOT, C.; LOUNIS, N.; JARLIER, V. A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, v.307, p.223-227, 2005.

CANDÉA, A.L.P.; FERREIRA, M.L.; PAIS, K.C.; CARDOSO, L.N.F.; KAISER, C.R.; HENRIQUES, M.G.M.O.; LOURENÇO, M.C.S.; BEZERRA, F.A.F.M.; SOUZA, M.V.N. Synthesis and antitubercular activity of 7-chloro-4-quinolinylhydra-

zones derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.19, n.22, p.6272-6274, 2009.

CUNICO, W.; CARVALHO, S.A.; GOMES, C.R.B.; MARQUES, G.H. Fármacos antimalariais - história e perspectivas. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.89, n.1, p.49-55, 2008.

FRANÇA, T.C.C.; SANTOS, M.G.; FIGUEROA-VILLAR, J.D. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. *Química Nova*, v.31, n.5, p.1271-1278, 2008.

GILCHRIST, T.L. *Heterocyclic chemistry*. Londres: Prentice Hall, 1997.

GUILLEMONT, J. E. G.; VAN GESTEL, J. F. E. & VENET, M. G. 2004. Preparation of quinoline derivatives and their use as mycobacterial inhibitors. *PCT Int. Appl. WO 2004011436*.

Haagsma, A.C.; Abdillahi-Ibrahim, R.; Wagner, M.J.; KRAB, K.; VERGAUWEN, K.; GUILLEMONT, J.; ANDRIES, K.; LILL, H.; KOUL, A.; BALD, D. Selectivity of TMC207 towards Mycobacterial ATP Synthase Compared with That towards the Eukaryotic Homologue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.53, n.3, p.1290-1292, 2009.

HAN, X.; LAMshöft, M.; GROBE, N.; REN, X.; FIST, A.J.; KUTCHAN, T.M.; SPITELLER, M.; ZENK, M.H. The biosynthesis of papaverine proceeds via (S)-reticuline. *Phytochemistry*, v.71, p.1305-1312, 2010.

HEGAZY, G.H.; TAHER, A.; EL-ZAHER, A.A. Synthesis of Some Floctafenine Derivatives of Expected Anti-inflammatory/Analgesic Activity. *Archives der Pharmazie*, v.338, n.8, p.378-384, 2005.

HUITRIC, E. ; VERHASSELT, P. ; ANDRIES, K. ; HOFFNER, S.E. *In Vitro* Antimycobacterial Spectrum of a Diarylquinoline ATP Synthase Inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.51, n.11, p.4202-4204, 2007.

Ibrahim, M.; Andries, K. ; Lounis, N. ; chauffour, a. ; truffot-pernot, c. ; jarlier, v. ; veziris, n. Synergistic Activity of R207910 Combined with Pyrazinamide against Murine Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.51, n.3, p.1011-1015, 2007.

Koul, A.; Vranckx, L.; Dendouga, N.; BALEMANS, W.; WYNGAERT, I.V.; VERGAUWEN, K.; GÖHLMANN, H.W.H.; WILLEBRORDS, R.; PONCELET, A.; GUILLEMONT, J.; BALD, D.; ANDRIES, K. Diarylquinolines Are Bactericidal for Dormant Mycobacteria as a Result of Disturbed ATP Homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*, v.283, n.37, p.25273-25280, 2008.

KNORR, B.; HOLLAND, S.; SCHWARTZ, J.; ROGERS, J.D.; REISS, T.F. Clinical pharmacology of montelukast. *Clinical and Experimental Allergy Reviews*, v.1, n.3, p.254-260, 2001.

LOUNIS, N.; GEVERS, T.; VAN DEN BERG, J.; ANDRIES, K. Impact of the Interaction of R207910 with Rifampin on the Treatment of Tuberculosis Studied in the Mouse Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.52, n.10, p.3568-3572, 2008.

LOUNIS, N.; VEZIRIS, N.; CHAUFFOUR, A.; TRUFFOT-PERNOT, C.; ANDRIES, K. ; JARLIER, V. Combinations of R207910 with Drugs Used To Treat Multidrug-Resistant Tuberculosis Have the Potential To Shorten Treatment Duration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.50, n.11, p.3543-3547, 2006.

MAO, J.; YUAN, H.; WANG, Y.; WAN, B.; PIERONI, M.; HUANG, Q.; BREEMEN, R.B.; KOZIKOWSKI, A.P.; FRANZBLAU, S.G. From serendipity to rational antituberculosis drug discovery of mefloquine-isoxazole carboxylic acid esters. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.52, n.22, p.6966-6978, 2009.

MAO, X.; SCHIMMER, A.D. The toxicology of Clioquinol. *Toxicology Letters*, v.182, n.1, p.1-6, 2008.

MEDIĆ-ŠARIĆ, M.; MAYSINGER, D.; MOVRIN, M.; DVORŽAK, I. Antibacterial and Antifungal Activities of Nitroxoline Mannich Bases. *Chemotherapy*, v.26, n.4, p.263-267, 1980.

MURALEEDHARAN, K.M.; AVERY, M.A. Advances in the Discovery of New Antimalarics. In: TAYLOR, J. B.; TRIGGLE, D. J. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Londres: Elsevier Science, p. 765-814, 2006.



NAYYAR, A.; MALDE, A.; COUTINHO, E.; JAIN, R. Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of ring-substituted-2/4-quinolinecarbaldehyde derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* v.14, n.21, p.7302-7310, 2006.

OLAJIDE, O.A.; AJAYI, A.M.; WRIGHT, C.W. Anti-inflammatory Properties of Cryptolepine. *Phytotherapy Research*, v.23, p.1421-1425, 2009.

OUTEIRO, T.F.; KONTOPOULOS, E.; ALTMANN, S.M.; KUFAREVA, I.; STRATHEARN, K.E.; AMORE, A.M.; VOLK, C.B.; MAXWELL, M.M.; ROCHET, J.; MCLEAN, P.J.; YOUNG, A.B.; ABAGYAN, R.; FEANY, M.B.; HYMAN, B.T.; KAZANTSEV, A.G. Sirtuin 2 Inhibitors Rescue α -Synuclein-Mediated Toxicity in Models of Parkinson's Disease. *Science*, v.317, p.516-519, 2007.

RUSTOMJEE, R.; DIACON, A.H.; ALLEN, J.; VENTER, A.; REDDY, C.; PATIENTIA, R.F.; MTHIYANE, T.C.P.; DE MAREZ, T.; HEESWIJK, R.; KERSTENS, R.; KOUL, A.; DE BEULE, K.; DONALD, P.R.; MCNEELEY, D.F. Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.52, n.8, p.2831-2835, 2008.

SOUZA, M.V.N.; PAIS, K.C.; KAISER, C.R. ; PERALTA, M.A.; FERREIRA, M.L.; LOURENÇO, M.C.S. Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivati-

ves. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.17, n.4, p.1474-1480, 2009.

VANGAPANDU, S.; JAIN, M.; JAIN, R.; KAUR, S.; SINGH, P.P. Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.12, n.10, p.2501-2508, 2004.

VENDITTO, V.J.; SIMANEK, E.E. Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review of the *in vivo* Literature. *Molecular Pharmaceutics*, v.7, n.2, p.307-349, 2010.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. March 2008. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance/en/index.html. Acesso: 25/05/2010.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. March 2009. 48p. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html. Acesso: 25/05/2010.

XU, X.; WILLIAMS, J.W.; SHEN, J.; GONG, H.; YIN, D.; BLINDER, L.; ELDER, R.T.; SANKARY, H.; FINNEGAN, A.; CHONG, A.S.F. In Vitro and In Vivo Mechanisms of Action of the Antiproliferative and Immunosuppressive Agent, Brequinar Sodium. *The Journal of Immunology*, v.160, p.846-853, 1998.

