

ABORDAGENS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIMIDINA CONTRA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Nathalia Alves de Aguiar¹

Daniel Gedder Silva¹, An Matheussen², Guy Caljon²

Faculdade de Ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo ¹; Laboratório de Microbiologia, Parasitologia e Higiene, Universidade de Antuérpia.²

nathaliaalvesdeaguiar@usp.br, danielgedder@usp.br

Objetivos

O objetivo da presente pesquisa é validar o método de Síntese Paralela em Microescala (MPS) combinado à triagem de compostos não purificados em células infectadas pelos parasitas *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania infantum*, para verificar se os resultados biológicos são comparáveis com a síntese tradicional.

Métodos e Procedimentos

A biblioteca de compostos foi planejada com base nos princípios fundamentais da química medicinal, com o objetivo da criação de uma ampla diversidade de estruturas químicas com potencial terapêutico. Nesse aspecto, os compostos sintetizados até o momento têm como base estrutural derivados de imidazopirimidina, com porções amida ou ureia. A escolha dessas estruturas é estratégica, pois esta estrutura possui propriedades biológicas já caracterizadas anteriormente, [1,2] alta potência contra *T. cruzi* e *T. brucei*, além da capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que os tornam promissores para o tratamento do segundo estágio da doença do sono.

Para a síntese dos compostos, foram empregados tanto o método em microescala

quanto o método tradicional, permitindo a comparação entre os resultados obtidos. A seleção dos compostos para a síntese em escala tradicional foi baseada em reações previamente realizadas em microescala, conforme ilustrado na Figura 1, levando em conta critérios como a taxa de conversão dos reagentes em produtos.

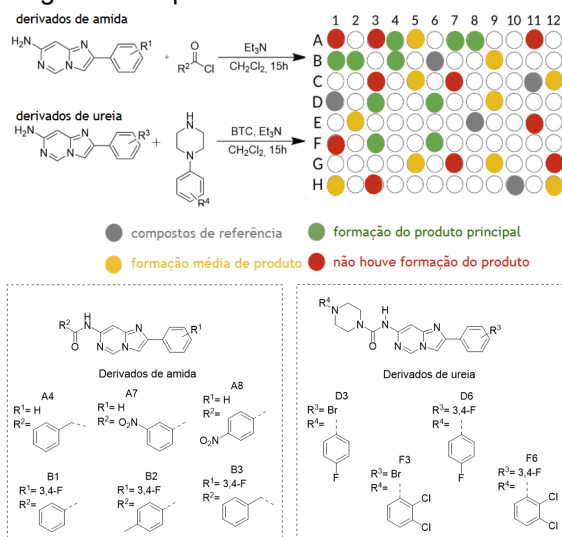
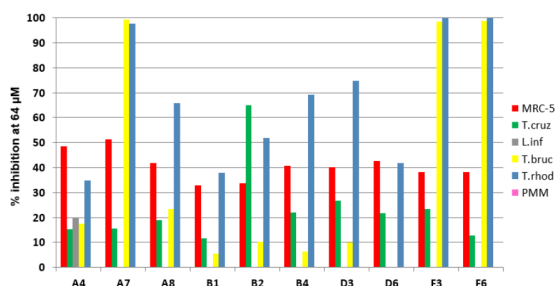


Figura 1: Síntese paralela em microescala em placa de 96 poços

Resultados

As misturas reacionais e os compostos purificados obtidos por síntese convencional foram submetidos à ensaios biológicos fenotípicos frente a um painel de protozoários parasitários,, incluindo *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania infantum*, *Trypanosoma brucei* e *T. b. rhodesiense*, além de testes de citotoxicidade em células MRC-5 e PMM. Os resultados apresentados na Figura 2a evidenciam a porcentagem de inibição a 64 μ M para as misturas reacionais, ao passo que a Figura 2b apresenta a tabela com os valores de IC₅₀ determinados para os compostos purificados.

a) Ensaio fenotípico contra um painel parasitário (%) das misturas reacionais



b) ensaio fenotípico contra um painel parasitário (IC₅₀) para compostos purificados

	<i>T.b.rhod</i>	<i>T.brucei</i>	<i>T.cruzi</i>	<i>L.Inf</i>	<i>MRC5</i>	<i>PMM</i>
D3	>64.00	>64.00	>64.00	>64.00	>64.00	>64.00
F3	24.05	>64.00	27.16	>64.0	30,72	>64.00
D6	5,90	>64.00	>64.00	>64.00	>64.00	>64.00
A4	27.43	>64.00	>64.00	>64.00	12.13	>64.00
A7	1.30	>64.00	>64.00	>64.00	36.00	>64.00

Figura 2: Resultados do ensaio fenotípico contra o painel parasitário

A implementação e validação do método sintético MPS demonstraram que grandes bibliotecas de compostos podem ser produzidas sem uma etapa de purificação para uma triagem biológica inicial rápida. Um exemplo disso é a mistura de reação D6, que apresentou 40% de inibição contra *T. b. rhodesiense*. Posteriormente, o composto foi resintetizado da maneira convencional,

purificado e reavaliado, obtendo um IC₅₀ de 5,9 μ M contra *T. b. rhodesiense*, sem que se observasse citotoxicidade.

Conclusões

Desta forma, os resultados obtidos demonstram que a abordagem de síntese paralela em microescala (MPS), constitui uma estratégia eficiente para a identificação inicial de compostos bioativos contra protozoários. A síntese e posterior purificação de compostos selecionados confirmaram os resultados observados nas misturas reacionais, reforçando o potencial da metodologia em acelerar a descoberta de candidatos a fármacos.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro [números do processos: #2024/09350-9 (NADA); #2024/08271-8 (DGS); #2023/11804-5 (DGS)].

Referências

- [1] SILVA, Daniel G.; *et al.* Nova classe de agentes antitripanossômicos baseados em imidazopiridinas. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 8, n. 7, p. 766-770, jul. 2017. (13/18009-4, 13/01128-0, 16/10362-5).
- [2] SILVA, DANIEL G. *et al.* Desenvolvimento de novos compostos baseados em isoindolona contra *Trypanosoma brucei rhodesiense* CHEMISTRYOPEN, v. 10, n. 9, p. 922-927, SEP 2021. (17/22001-0, 17/21146-4)