

## **ESTUDO DE SAR PARA QUINOXALINAS ATIVAS FRENTE AO *TRYPANOSOMA BRUCEI***

## **SAR STUDY FOR QUINOXALINES ACTIVE AGAINST *TRYPANOSOMA BRUCEI***

## **ESTUDIO SAR PARA QUINOXALINAS ACTIVAS FRENTE A *TRYPANOSOMA BRUCEI***

Fernanda Landim Lopes<sup>1</sup>  
Diego Pereira Sangi<sup>2</sup>  
Julliane Yoneda<sup>3</sup>

**Resumo:** A Doença do Sono é causada pelo parasita *T. brucei* e é considerada uma doença tropical negligenciada. Os tratamentos disponíveis para estas doenças são limitados e insuficientes, além de apresentarem baixa eficácia, elevada toxicidade. Derivados de quinoxalina apresentam importantes propriedades biológicas. Neste trabalho, realizou-se estudos de Relação Estrutura-Atividade com uma série destes derivados, ativos frente ao *T. brucei*, para avaliar que propriedades físico-químicas contribuem para a atividade biológica observada. Foram propostos 6 compostos a partir de modificações estruturais nos derivados estudados, e 2 foram selecionados como candidatos em potencial a agentes anti *T. brucei*.

**Palavras-chave:** Doença do sono. *Trypanosoma Brucei*. Modelagem Molecular. Derivados de quinoxalinas. Relação estrutura-atividade.

**Abstract:** Sleeping sickness is caused by the *T. brucei* parasite and is considered a neglected tropical disease. The treatments available for these diseases are limited and insufficient, in addition to having low efficacy and high toxicity. Quinoxaline derivatives have important biological properties. In this work, Structure-Activity Relationship studies were carried out with a series of these derivatives, active against *T. brucei*, to evaluate which physical-chemical properties contribute to the observed biological activity. Six compounds were proposed based on structural changes in the studied derivatives, and two were selected as potential candidates for anti-*T. brucei* agents.

**Keywords:** Sleeping sickness. *Trypanosoma Brucei*. Molecular Modeling. Quinoxaline derivatives. Structure-activity relationship.

<sup>1</sup> Bacharel em Química Tecnológica. Instituto de Ciências Exatas/Universidade Federal Fluminense. ORCID: 0000-0002-2754-7837. E-mail: fernandalandim@id.uff.br

<sup>2</sup> Doutor em Química Orgânica. Instituto de Ciências Exatas/Universidade Federal Fluminense. ORCID: 0000-0003-0388-5409. E-mail: dpsangi@id.uff.br

<sup>3</sup> Doutora em Química Orgânica. Instituto de Ciências Exatas/Universidade Federal Fluminense. ORCID:0000-0001-7978-8686. E-mail: jullianeyoneda@id.uff.br.

**Resumen:** La enfermedad del sueño es causada por el parásito *T. brucei* y es una enfermedad tropical desatendida. Los tratamientos disponibles para estas enfermedades son limitados e insuficientes, además de tener baja eficacia y alta toxicidad. Los derivados de la quinoxalina tienen importantes propiedades biológicas. En este trabajo se realizaron estudios de Relación Estructura-Actividad con una serie de estos derivados, activos frente a *T. brucei*, para evaluar qué propiedades físico-químicas contribuyen a la actividad biológica. Se propusieron seis compuestos basados en cambios estructurales, y dos fueron seleccionados como candidatos potenciales para agentes anti-*T. brucei*.

**Palabras-clave:** Enfermedad del sueño. *Trypanosoma brucei*. Modelado Molecular. Derivados de quinoxalina. Relación estructura-actividad.

Submetido 13/12/2022

Aceito 10/07/2023

Publicado 24/07/2023

## Introdução

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são enfermidades prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais e afetam mais de um bilhão de pessoas, principalmente populações mais pobres e marginalizadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Com isso, proporcionando altos índices de morbimortalidade e gerando impactos sociais, econômicos e psicológicos (MALAFAIA, 2009). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu metas globais para 2030 a fim de prevenir, controlar, eliminar e erradicar, atualmente, as 20 doenças que são classificadas como DTNs, dentre elas a Leshmaniose, Doença de Chagas e Doença do Sono (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Uma das DTNs é a Doença do Sono, ou Tripanossomíase Africana Humana (HAT). Trata-se de uma enfermidade endêmica causada pelo protozoário da espécie *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*). A transmissão aos humanos é por meio da picada de várias espécies de dípteros infectados do gênero *Glossina spp* (mosca Tsé-tsé). A transmissão pode também ocorrer por transmissão vertical, contato com sangue contaminado, transfusão sanguínea, transplante de órgãos e contato sexual. Após a picada da mosca Tsé-tsé pode ocorrer uma lesão edematosa vermelha na pele no local da picada (DIAS, 2014).

A HAT apresenta duas etapas: a primeira corresponde à fase hemolinfática e a segunda à meningoencefálica. A hemolinfática surge semanas a meses após a picada e aparecem diversos sintomas tais como febre, fadiga, anemia, perda de peso, dor articular, muscular e de cabeça e inchaço dos gânglios linfáticos. A meningoencefálica surge quando o parasita invade o sistema nervoso central, sendo esta a etapa mais grave e fatal. É nesta fase neurológica que surgem os sinais mais indicativos da doença tais como mudança de comportamento, alteração da personalidade, alteração do ciclo do sono, distúrbios sensoriais, alterações na coordenação, convulsão, coma e se não for tratada adequadamente, é geralmente fatal (DIAS, 2014).

A situação dos tratamentos disponíveis atualmente para as DTNs é preocupante, principalmente para doenças causadas por protozoários da família *Trypanosomatidae*, como é o caso da doença do sono. Um fármaco utilizado para a HAT é a pentamidina, que pode causar cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e desconforto no local de aplicação da infusão (DA CONCEIÇÃO, 2021).

O tratamento utiliza cinco medicamentos diferentes, dependendo da fase da doença e da subespécie envolvida. Os fármacos pentamidina e suramina são usados na primeira fase.

Melarsoprol e a terapia combinada nifurtimox-eflornitina são usados na segunda fase (VAHEKENI et al., 2020). Este último foi aprovado em 2009 e exige que os pacientes sejam internados para a administração do medicamento e recebam uma punção na lombar para saber qual o estágio da doença, visto que ele é indicado apenas para a segunda fase. Além disso, o tratamento se torna mais complexo e incômodo visto que a população-alvo se localiza em regiões distantes, politicamente instáveis e com escassez de recursos (DA CONCEIÇÃO, 2021).

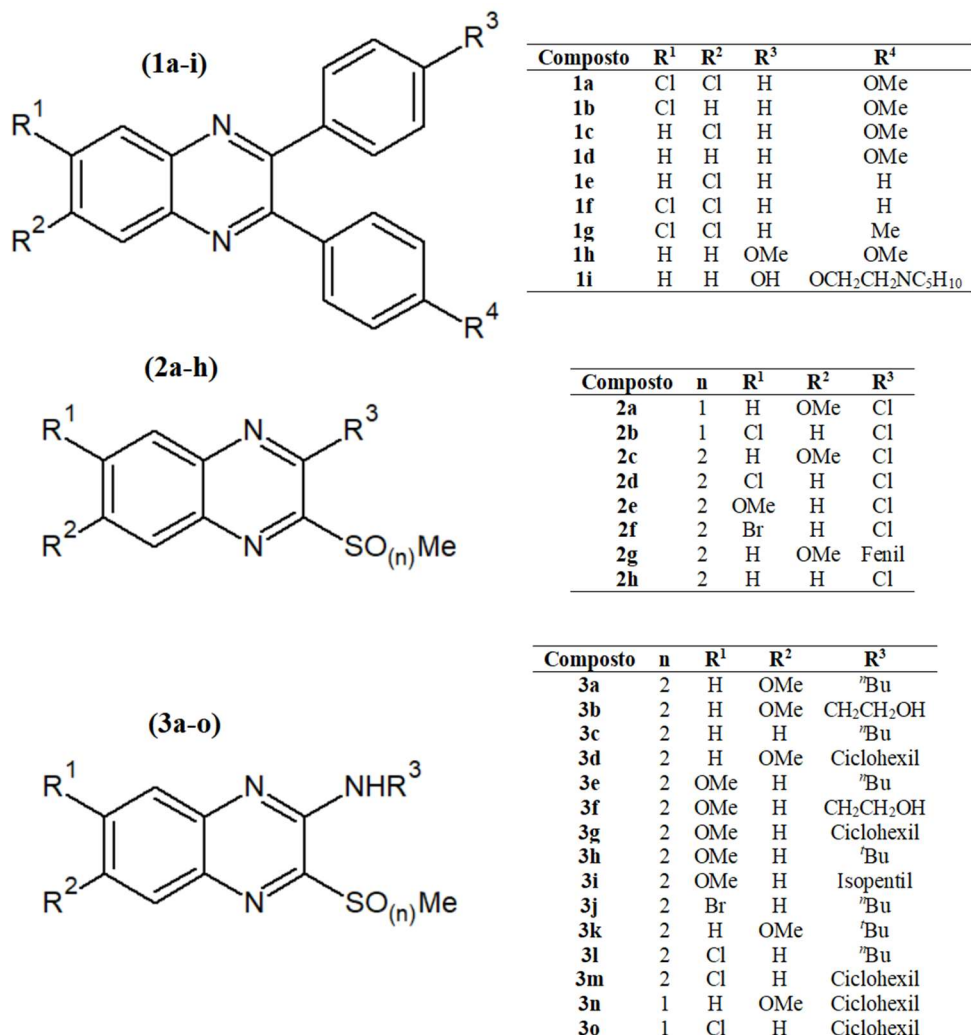
A Química Computacional vem sendo desenvolvida desde a década de 1970 e é indispensável no processo de descoberta de novos candidatos a fármacos (HE et al., 2021) e tem contribuído para o desenvolvimento da Química Medicinal, reduzindo tempo e recursos que seriam gastos em estudos experimentais. Assim, o termo “Relação Estrutura-Atividade” (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationship*) compreende o estudo dos efeitos que a estrutura química de um composto (ligante) pode causar durante a sua interação com o receptor biológico e com base nisso, é possível se propor modificações que o tornem um potencial candidato à fármaco (BARREIRO; FRAGA, 2015).

O planejamento racional de compostos bioativos baseado na estrutura e mecanismo de ação de um fármaco, é o melhor método para o desenvolvimento destes. Este planejamento pode ser auxiliado por computador e contribui na investigação das interações químicas de um ligante com o seu receptor e na exploração dos fatores estruturais relacionados ao efeito biológico.

Em geral, candidatos à fármacos possuem estruturas ditas privilegiadas, ou seja, estruturas que costumam exibir propriedades físico-químicas que permitem que uma única classe de moléculas providencie ligantes potentes e seletivos para diferentes alvos biológicos (JIANG et al., 2022). As quinoxalinas fazem parte desta classe de compostos, se destacando por terem bioatividade promissora e variadas aplicações, especialmente na indústria farmacêutica (JIANG et al., 2022).

Derivados de quinoxalina apresentam interessantes propriedades biológicas (anti-infecciosa, citotóxica, anti-candida, anti-protozoário), além de possuir uma rota sintética simples. Como esta classe de compostos possui um importante foco de investigação, novos derivados quinoxalinas foram sintetizados e avaliados frente ao *T. brucei* (Figura 1) (MORENO-VIGURI; PEREZ-SILANES, 2013; COGO et al., 2018).

Figura 1 – Estrutura geral dos derivados de quinoxalina com atividade frente ao *T. brucei* que foram avaliadas computacionalmente neste trabalho.



Fonte – Os autores, 2022.

Os derivados apresentados na Figura 1 se mostraram ativos frente ao *T. brucei*, conforme pode se verificar na Tabela 1 (COGO et al., 2018).

Tabela 1 – Valores de IC<sub>50</sub> para os compostos (1a–i), (2a–h) e (3a–o) frente ao *T. brucei*.

Composto	IC <sub>50</sub> (μM)	Composto	*IC <sub>50</sub> (μM)
1a	25,12	2h	10,00
1b	25,12	3a	25,12
1c	25,12	3b	39,81
1d	25,12	3c	25,12

<b>1e</b>	25,12	<b>3d</b>	15,85
<b>1f</b>	39,81	<b>3e</b>	25,12
<b>1g</b>	19,95	<b>3f</b>	39,81
<b>1h</b>	31,62	<b>3g</b>	25,12
<b>1i</b>	25,12	<b>3h</b>	31,62
<b>2a</b>	3,98	<b>3i</b>	25,12
<b>2b</b>	0,63	<b>3j</b>	6,31
<b>2c</b>	19,95	<b>3k</b>	25,12
<b>2d</b>	2,51	<b>3l</b>	6,31
<b>2e</b>	10,00	<b>3m</b>	2,51
<b>2f</b>	1,26	<b>3n</b>	19,95
<b>2g</b>	31,62	<b>3o</b>	6,31

\*IC<sub>50</sub> é a concentração do composto necessária para se inibir a atividade em 50%.

Fonte: COGO et al., 2018.

Este trabalho tem por objetivo realizar estudos de relação estrutura-atividade (SAR) com a série de compostos derivados de quinoxalina (Figura 1), que apresentaram atividade frente ao *T. brucei*, a fim de avaliar que propriedades físico-químicas estão contribuindo para a atividade biológica observada (Tabela 1), além de propor novos compostos que sejam potenciais candidatos a agentes anti-*T. brucei*.

## Metodologia

O programa *Spartan'10* foi utilizado para construir a estrutura tridimensional de cada composto derivado de quinoxalina (Figura 1). Em seguida, estes foram submetidos a um estudo de análise conformacional com o método MMFF.

O confôrmero mais estável obtido pela análise conformacional foi submetido à otimização geométrica com o método semiempírico AM1, e em seguida, fez-se um cálculo de energia com o método DFT - B3LYP utilizando a base 6-31G\*\* no vácuo.

Após os cálculos, avaliou-se várias propriedades físico-químicas para os derivados de quinoxalina a fim de obter parâmetros para o estudo de relação estrutura-atividade. As propriedades avaliadas foram: energias HOMO (Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia) e LUMO (Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia), gap HOMO-LUMO, momento de dipolo, log P, HBD (doadores de ligação de hidrogênio), HBA (aceptores de ligação de hidrogênio), área, massa molar (MM), volume, PSA (área de superfície polar) e polarizabilidade.

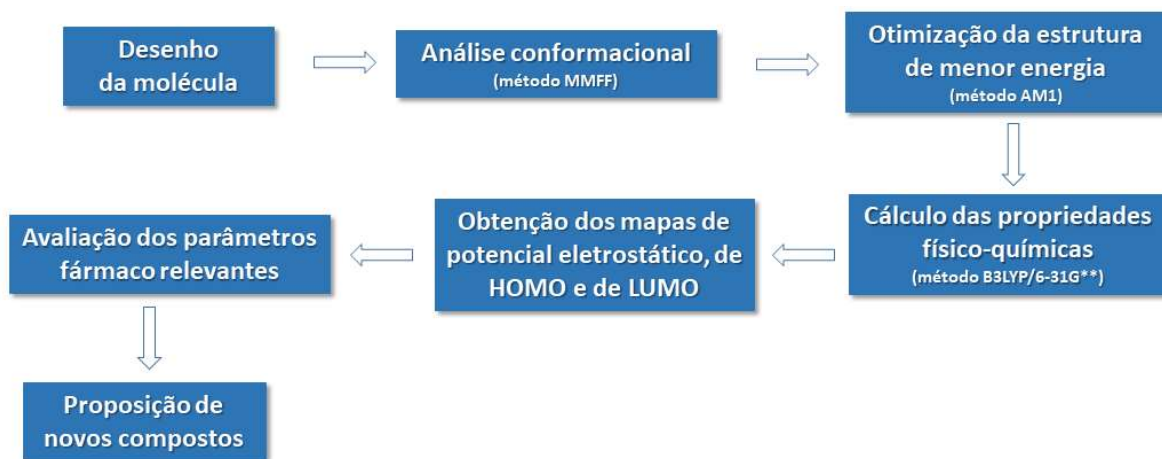
Além disso, também foram obtidas as superfícies tridimensionais dos mapas de potenciais eletrostáticos moleculares (MEPs), de HOMO e de LUMO. Os MEPs foram gerados na faixa de energia de -166.000 kJ/mol a +116.000 kJ/mol.

A avaliação de possíveis riscos de toxicidade, como efeitos mutagênicos, tumorigênicos, irritantes (podem causar irritação na pele e olhos) e no sistema reprodutor, além dos valores de *druglikeness* e *drugscore* foi feita no programa *Osiris® Property Explorer*.

Esta análise é realizada por meio da comparação com estruturas do banco de dados do programa. Assim, é possível saber quais fragmentos estão sendo responsáveis por parâmetros desejáveis, como um alto valor de *druglikeness* e, também por parâmetros indesejáveis, como um risco mutagênico. Sendo assim, foram feitas modificações estruturais a fim de obter propostas com maior potencial de se tornarem fármacos em comparação aos compostos em estudo. Estes compostos propostos foram submetidos à mesma metodologia aplicada aos derivados de quinoxalina, ou seja, análise conformacional, otimização e avaliação das propriedades.

Um esquema com todas as etapas realizadas se encontra na Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma com a metodologia empregada neste trabalho.



## Resultados e Discussão

Um conjunto de propriedades moleculares podem ser utilizadas para descrever os tipos de interações dos ligantes com sistemas biológicos, visto que a ação terapêutica do fármaco é

resultante dessas interações e dependente de fatores relacionados à sua estrutura química e suas propriedades físico-químicas (BARREIRO; FRAGA, 2015).

As propriedades físico-químicas de maior importância são as que envolvem aspectos eletrônicos, estereoquímicos, hidrofóbicos/hidrofílicos e relacionados a características básicas e ácidas. Essas propriedades são chamadas de descritores moleculares e servem principalmente para comparar estruturas, buscando similaridade entre elas (BARREIRO; FRAGA, 2015).

A Tabela 2 apresenta as propriedades físico-químicas calculadas para os compostos em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas calculadas com o método DFT - B3LYP/6-31G\*\* para os compostos **1a-i**, **2a-h** e **3a-o** em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.

(continua)

Composto	Energia (au)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Gap (eV)	Dipolo (D)	PSA (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )
<b>2b</b>	-1849,81	-6,15	-2,85	3,30	4,43	31,45	209,95
<b>2f</b>	-4038,69	-7,24	-2,88	4,36	5,30	46,79	220,52
<b>2d</b>	-1925,01	-7,27	-2,86	4,41	5,39	46,78	215,89
<b>3m</b>	-1755,48	-6,10	-2,37	3,73	2,67	52,73	311,91
<b>2a</b>	-1504,74	-5,97	-2,54	3,43	5,84	38,62	224,05
<b>3j</b>	-3791,74	-6,18	-2,43	3,75	2,78	53,34	293,04
<b>3l</b>	-1678,05	-6,17	-2,40	3,77	2,84	53,32	288,42
<b>3o</b>	-1680,29	-6,01	-2,13	3,88	1,40	36,81	306,33
<b>2h</b>	-1465,42	-7,17	-2,68	4,49	6,35	46,79	202,62
<b>2e</b>	-1579,94	-6,74	-2,49	4,25	6,59	53,90	229,97
<b>3d</b>	-1410,41	-5,61	-2,12	3,49	3,80	59,98	326,03
<b>1g</b>	-1838,59	-6,21	-2,19	4,02	4,05	14,50	350,48
<b>2c</b>	-1579,94	-6,61	-2,54	4,07	7,32	53,91	230,01
<b>3n</b>	-1335,22	-5,55	-1,87	3,68	2,85	44,13	320,44
<b>1a</b>	-1913,79	-5,94	-2,16	3,78	4,24	21,64	359,56
<b>1b</b>	-1454,21	-5,84	-2,00	3,84	3,51	21,64	346,44
<b>1c</b>	-1454,21	-5,88	-1,99	3,89	2,87	21,64	346,42
<b>1d</b>	-994,62	-5,76	-1,81	3,95	1,83	21,65	333,16
<b>1e</b>	-1339,68	-6,28	-2,07	4,21	2,47	14,52	319,20
<b>1i</b>	-1359,85	-5,74	-1,80	3,94	1,05	45,07	458,14
<b>3a</b>	-1332,98	-5,67	-2,14	3,53	4,09	60,56	302,54
<b>3c</b>	-1218,46	-5,99	-2,22	3,77	3,80	53,38	275,14
<b>3e</b>	-1332,99	-5,90	-2,03	3,87	4,66	60,38	302,47
<b>3g</b>	-1410,42	-5,85	-2,01	3,84	4,46	59,81	325,97



<b>3i</b>	-1372,30	-5,90	-2,03	3,87	4,55	60,39	320,51
<b>3k</b>	-1332,98	-5,69	-2,15	3,54	4,20	60,01	302,28
<b>1h</b>	-1109,14	-5,60	-1,75	3,85	2,37	28,79	360,45
<b>2g</b>	-1351,41	-6,31	-2,27	4,04	5,26	51,08	299,99
<b>3h</b>	-1332,99	-5,92	-2,04	3,88	4,71	59,90	302,22
<b>1f</b>	-1799,27	-6,36	-2,24	4,12	3,59	14,52	332,33
<b>3b</b>	-1329,56	-5,78	-2,17	3,61	3,31	80,99	273,44
<b>3f</b>	-1329,56	-6,01	-2,07	3,94	4,04	80,81	273,35

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas calculadas com o método DFT - B3LYP/6-31G\*\* para os compostos **1a-i**, **2a-h** e **3a-o** em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.

(conclusão)

Composto	MM (amu)	LogP	HBD	HBA	Polarizabilidade	Área (Å <sup>2</sup> )
<b>2b</b>	261,13	2,56	0	4	57,62	232,38
<b>2f</b>	321,58	2,88	0	5	58,23	243,84
<b>2d</b>	277,13	2,61	0	5	57,84	239,04
<b>3m</b>	339,85	3,47	1	6	65,80	335,55
<b>2a</b>	256,71	1,88	0	5	58,74	247,30
<b>3j</b>	358,26	3,43	1	6	64,26	323,38
<b>3l</b>	313,81	3,16	1	6	63,88	318,58
<b>3o</b>	323,85	3,42	1	5	65,30	328,61
<b>2h</b>	242,69	2,05	0	5	56,75	224,01
<b>2e</b>	272,71	1,92	0	6	59,02	253,92
<b>3d</b>	335,43	2,78	1	7	67,00	350,48
<b>1g</b>	365,26	7,01	0	2	68,85	361,15
<b>2c</b>	272,71	1,92	0	6	59,07	253,98
<b>3n</b>	319,43	2,73	1	6	66,50	343,52
<b>1a</b>	381,26	6,39	0	3	69,65	370,13
<b>1b</b>	346,82	5,83	0	3	68,57	356,26
<b>1c</b>	346,82	5,83	0	3	68,56	356,03
<b>1d</b>	312,37	5,28	0	3	67,46	341,21
<b>1e</b>	316,79	5,96	0	2	66,27	327,40
<b>1i</b>	425,53	6,02	1	5	77,61	474,06
<b>3a</b>	309,39	2,48	1	7	65,08	333,49
<b>3c</b>	279,36	2,60	1	6	62,80	303,53
<b>3e</b>	309,39	2,48	1	7	64,99	333,40
<b>3g</b>	335,43	2,78	1	7	66,91	350,38
<b>3i</b>	323,42	2,81	1	7	66,46	351,17

<b>3k</b>	309,39	2,46	1	7	65,06	331,71
<b>1h</b>	342,40	5,15	0	4	69,70	371,49
<b>2g</b>	314,36	3,12	0	6	64,75	316,41
<b>3h</b>	309,39	2,46	1	7	64,97	331,73
<b>1f</b>	351,24	6,52	0	2	67,36	341,44
<b>3b</b>	297,34	0,72	2	8	62,70	302,84
<b>3f</b>	297,34	0,72	2	8	62,62	302,76

Fonte – Os autores, 2022.

De acordo com a Tabela 2, os compostos **2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a** que possuem IC<sub>50</sub> menor que 5 µM apresentaram energia de HOMO na faixa entre -5,95 eV e -7,30 eV. Sendo que os compostos **2f** e **2d**, o segundo e o terceiro mais ativos, respectivamente, apresentaram as duas energias de HOMO mais negativas (-7,24 e -7,27 eV, respectivamente).

Em relação à energia de LUMO, os cinco compostos mais ativos apresentaram valores entre -2,35 e -2,90 eV, dos quais os compostos **2b**, **2f** e **2d**, os mais ativos, apresentaram as energias de LUMO mais negativas (-2,85, -2,88 e -2,86 eV, respectivamente).

O composto mais ativo **2b** apresentou o menor gap HOMO-LUMO (3,30 eV), e os compostos **2f** e **2d** apresentaram o terceiro e segundo maiores gaps (4,36 e 4,41 eV). Devido a essas diferenças entre os mais ativos não se pode afirmar que exista relação entre o gap HOMO/LUMO e a atividade biológica.

Para que um fármaco seja absorvido pela membrana plasmática, ele não pode possuir caráter extremamente hidrofílico e nem extremamente hidrofóbico, pois a membrana possui ambas as características. O log P é um parâmetro que contribui para a compreensão do comportamento farmacocinético de candidatos à fármacos, visto que ele informa como determinada substância pode distribuir-se entre as estruturas apolares (membranas celulares) e as soluções aquosas (plasma sanguíneo, linfa, fluidos intracelulares), quando ela já se encontra no organismo humano. Para que haja uma boa absorção, o valor de log P não pode ser maior que 5,0 (MELO, 2014).

A polaridade de determinada substância é inversamente proporcional ao log P. Por exemplo, a adição de um heteroátomo em uma cadeia carbônica cíclica aumenta a polaridade em comparação à mesma cadeia apenas com carbonos, devido à maior eletronegatividade dos heteroátomos em relação ao átomo de carbono. Esse aumento da polaridade também reflete no aumento da solubilidade em água, visto que os heteroátomos realizam interações dipolo-dipolo

e ligações de hidrogênio. Estas, por sua vez, estão relacionadas com o número de sítios aceptores ou doadores de ligação de hidrogênio (HBA e HBD, respectivamente). Sendo assim, quando mais polar for um composto, mais solúvel em água e menor o coeficiente de partição (BARREIRO; FRAGA, 2015).

De acordo com a Tabela 2, não foi possível correlacionar os valores de log P e a atividade biológica para a série de compostos em estudo. Entretanto, a maioria dos compostos apresentaram log P abaixo de 5,0, indicando que possuem uma boa absorção. Algumas observações podem ser feitas em relação aos compostos da série 1, onde todos apresentaram log P acima de 5,0. Uma possível explicação deve-se ao fato da estrutura desses compostos possuírem dois anéis benzênicos a mais do que as estruturas das séries 2 e 3. Estes anéis contribuem para a hidrofobicidade e, conseqüentemente, para a menor solubilidade em água, aumentando o valor de log P.

Em contrapartida, dois compostos da série 3 (**3b** e **3f**) apresentaram os menores valores de log P (0,72) e, provavelmente, deve-se ao substituinte em R<sup>3</sup> que é mais polar em comparação aos radicais dos demais compostos dessa série. Essa polaridade contribui para a maior solubilidade em água e, portanto, menor valor de log P. Além disso, eles também apresentaram os maiores valores de HBA e HBD (8 e 2, respectivamente).

A polarizabilidade é a facilidade com que as nuvens eletrônicas das moléculas podem ser deformadas. A interação entre moléculas apolares é chamada de dipolo instantâneo-dipolo induzido. Uma molécula apolar possui uma nuvem eletrônica simétrica, entretanto, devido ao movimento dos elétrons, a nuvem se torna assimétrica formando um dipolo instantâneo. Assim, este dipolo irá induzir a formação de um dipolo instantâneo em outra molécula apolar. Os dois dipolos induzidos são atraídos mutuamente, e a intensidade desse tipo de interação depende da polarizabilidade e da massa molar das moléculas (ATKINS, JONES e LAVERMAN, 2018).

De acordo com a Tabela 2, pode-se correlacionar a polarizabilidade com a atividade biológica e com a área e o volume. Os três compostos mais ativos **2b**, **2f** e **2d** e o **2a**, quinto mais ativo, além de todos os compostos da série 2, exceto o **2g**, apresentaram polarizabilidade menor do que 60,00. Provavelmente, o que justifica esta exceção é o fato do **2g** ser o único a apresentar o grupo fenila. A presença deste grupo aumenta a polarizabilidade devido ao aumento de volume e conseqüentemente da intensidade das forças de dipolo-instantâneo-dipolo induzido que o fenila introduz. Além disso, o **2g** é o menos ativo da série 2 e um dos menos

ativos dentre todos os estudados e, talvez, a presença do grupo fenila seja responsável pela diminuição da atividade deste composto, assim como observado para os compostos da série 1.

Este mesmo comportamento foi observado para a área. Todos da série 2, exceto o **2g**, apresentaram área menor que  $300 \text{ \AA}^2$ . O grupo fenila também é o responsável pelo aumento da área no composto **2g**. Em relação ao volume, todos da série 2 e alguns da série 3 apresentaram volume menor que  $300 \text{ \AA}^3$ .

Entretanto, o composto **3m**, que apresenta o mesmo valor de  $IC_{50}$  que o **2d**, apresentou polarizabilidade acima de 60,00, área maior que  $300 \text{ \AA}^2$  e volume maior que  $300 \text{ \AA}^3$ . Estes valores se devem ao substituinte ciclo hexano, que é volumoso, na posição  $R^3$ . Mesmo assim, não se observou diminuição na atividade como no caso do composto **2g**. Desta forma, um ligante volumoso em  $R^3$  não indica que não haja uma possível atividade, porém ele altera as propriedades se comparadas com outros compostos que possuem ligantes menores. De modo geral, pode-se estabelecer que os cinco compostos mais ativos apresentaram polarizabilidade entre 57 e 66, área entre 230 e  $340 \text{ \AA}^2$  e volume entre 205 e  $315 \text{ \AA}^3$ .

O momento de dipolo fornece informações sobre a polaridade da molécula já que ele representa a somatória dos vetores das forças de polarização exercida por cada grupo funcional. É uma propriedade muito importante para analisar e quantificar os efeitos da polaridade visto que a interação fármaco-receptor acontece devido à diferença de cargas opostas (ATKINS, JONES e LAVERMAN, 2018). De acordo com a Tabela 2, não foi observada nenhuma correlação entre o momento de dipolo e a atividade biológica.

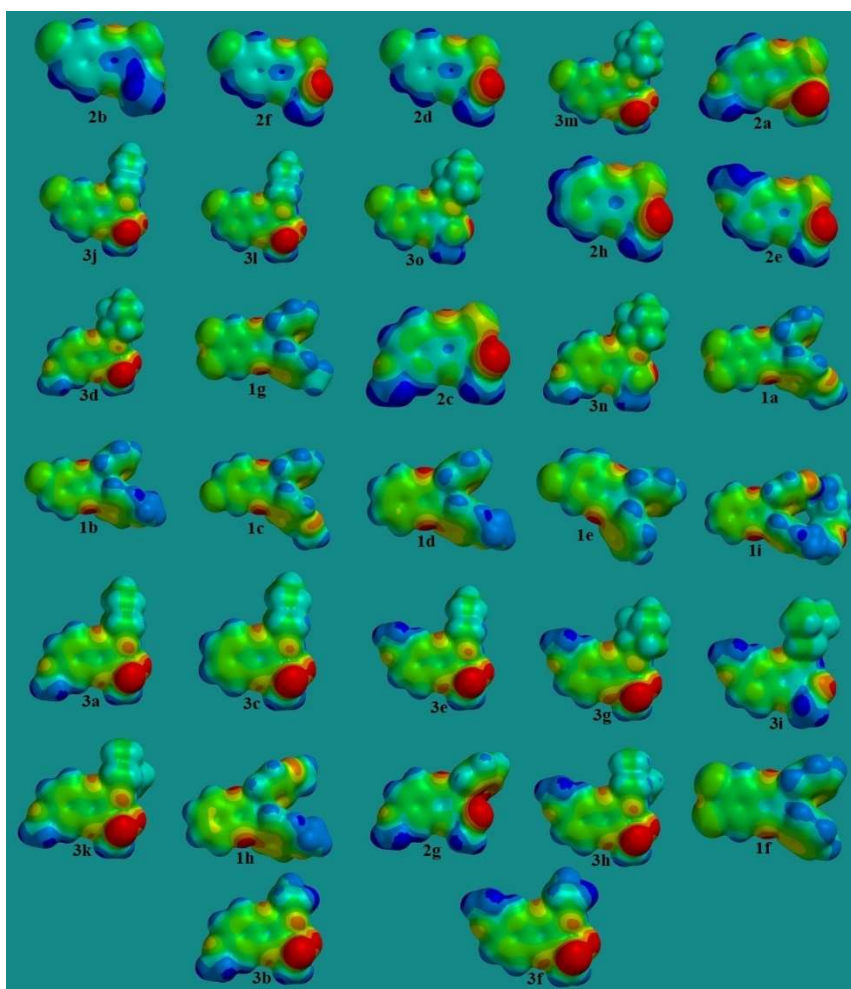
A área de superfície polar (PSA) é um parâmetro importante para a previsão das propriedades de transporte de fármacos. Ela é definida como a soma das áreas de superfícies dos átomos polares (geralmente oxigênio e nitrogênio). Está relacionada à avaliação da permeabilidade celular, ou seja, com a capacidade da molécula de atravessar ou danificar irreversivelmente a membrana plasmática, assim como com a biodisponibilidade *in vivo* de um fármaco (ALVARENGA et al., 2019). De acordo com a Tabela 2, pode-se observar que os cinco compostos mais ativos (**2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a**) possuem PSA na faixa entre 30 e  $53 \text{ \AA}^2$ .

Os parâmetros eletrônicos são um dos principais fatores que regem a interação fármaco-receptor. Com isso, os mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO auxiliam na visualização e interpretação das propriedades moleculares (MELO, 2014). A partir dos cálculos

foi possível gerar os mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO a fim de relacionar a contribuição eletrônica para a atividade.

Nos mapas de potencial eletrostático, a cor vermelha indica uma alta densidade eletrônica, ou seja, um alto valor de potencial negativo. O azul indica uma baixa densidade eletrônica, ou seja, um alto valor de potencial positivo. As cores laranja, amarela e verde indicam valores de potencial intermediário. A Figura 3 apresenta os mapas de potencial eletrostático para os compostos frente ao *T. brucei*.

Figura 3– Mapas de potencial eletrostático para os compostos na faixa de energia entre -166.000 kJ/mol e +116.000 kJ/mol em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.



Fonte – Os autores, 2022.

Pode-se observar que os mapas de potencial eletrostático dos derivados de quinoxalina mostram uma tendência comum para os compostos das séries 2 e 3 que é a concentração de densidade de carga negativa na lateral inferior direita de suas estruturas. No mapa de alguns

compostos como o **2b**, **3n** e **3o** a coloração vermelha na imagem da Figura 3, se encontra na parte de trás da molécula. Essa característica deve-se a presença do oxigênio nos grupos sulfóxido e sulfona e parece ser uma característica eletrônica importante para favorecer a interação com o receptor. Como os compostos da série 1 não possuem estes grupos funcionais em suas estruturas, não foi observada a concentração de densidade de carga negativa nesta região, e esta foi a série na qual os compostos apresentaram menor atividade biológica, de maneira geral.

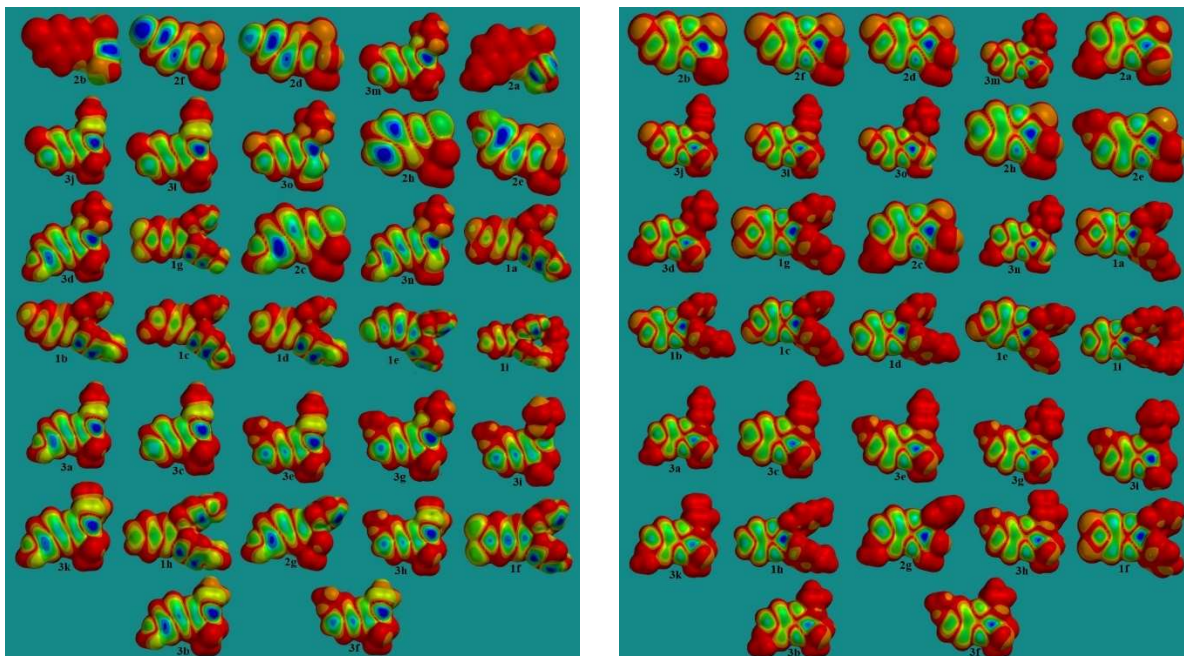
O azul intenso na lateral esquerda do anel aromático também é comum entre os cinco mais ativos. Entretanto, essa tendência também é observada para os menos ativos, como o **3b** e **3f**.

Nos mapas de HOMO (Figura 4), as cores vermelha e azul indicam, respectivamente, uma baixa e uma alta densidade HOMO. Uma vez que o HOMO corresponde ao espaço ocupado por um par de elétrons, quanto mais intensa for a coloração azul, maior a suscetibilidade da região da molécula ao ataque eletrofílico.

Nos mapas de LUMO, cores próximas ao azul indicam alta concentração de LUMO, enquanto as cores próximas ao vermelho indicam baixa concentração de LUMO. Uma vez que o LUMO corresponde ao espaço disponível para um par de elétrons, quanto mais intensa for a coloração azul, aquela região da molécula será mais suscetível ao ataque nucleofílico.

A Figura 4 apresenta os mapas LUMO para os compostos ativos frente ao *T. brucei*.

Figura 4 – Mapas de densidade HOMO e LUMO respectivamente, para os compostos em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.



Fonte – Os autores, 2022.

Por meio dos mapas de densidade HOMO não foi possível correlacionar altas e baixas densidades eletrônicas com a atividade do composto. Por exemplo, pode-se observar que dentre os cinco mais ativos (**2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a**) os compostos **2f** e **2d** apresentaram uma maior concentração de densidade eletrônica HOMO localizada sobre o anel aromático e o N-heterociclo. Entretanto, os compostos **2b** e **2a** apresentaram uma baixa concentração de densidade HOMO sobre estas mesmas regiões.

Nos mapas de LUMO, a baixa densidade eletrônica sobre o N-heterociclo foi comum entre os 5 compostos mais ativos, especialmente para os compostos **2b**, **2f** e **2d**, os quais apresentaram uma coloração azul mais intensa. Porém, esta característica não deve ser determinante para explicar a atividade dos mesmos, uma vez que os compostos menos ativos da série apresentaram mapas similares.

Durante o processo de desenvolvimento de fármacos o composto com atividade farmacológica necessita de melhoramento por intermédio de modificações químicas até adquirirem propriedades farmacológicas aceitáveis, tais como maior potência e seletividade, e menor toxicidade. Durante este processo, muitas vezes, algumas características físico-químicas

são drasticamente alteradas, gerando um comportamento farmacocinético indesejado. Em 1997, Lipinski e colaboradores observaram que algumas propriedades físico-químicas eram necessárias para que as drogas apresentassem boa solubilidade em água e permeabilidade intestinal, características essenciais para a disponibilidade oral (SANTOS, GONSALVES e ARAÚJO, 2018). Os resultados deste estudo liderado por Lipinski gerou a chamada Regra dos Cinco de Lipinski.

A Regra dos Cinco de Lipinski propõe que a má absorção ou permeabilidade celular ocorre quando a molécula apresenta mais de uma das seguintes propriedades: há mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio, mais que 10 aceptores de ligação de hidrogênio, massa molar maior do que 500 daltons e log P maior do que 5 (LIPINSKI, 2004).

Por meio das propriedades físico-químicas calculadas pelo *Spartan'10* foi possível verificar se os compostos satisfazem os critérios da Regra de Lipinski. A continuação da Tabela 2 apresenta os valores de massa molar, logP, HBD e HBA para os compostos em ordem decrescente de atividade frente ao *T. brucei*.

As propriedades analisadas para os 32 compostos em estudo, permitem concluir que apenas **1a-1i** não obedecem a regra de log P ser menor que 5. Sendo assim, eles provavelmente irão apresentar uma menor disponibilidade oral quando comparados com os outros compostos. Importante ressaltar que estes compostos não foram os mais ativos frente ao *T. brucei*.

Além da Regra de Lipinski, segundo Veber e colaboradores (2002), para uma boa disponibilidade oral, o valor de PSA deve ser menor ou igual a  $140 \text{ \AA}^2$ . De acordo com a Tabela 2, pode-se observar que os cinco compostos mais ativos (**2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a**) possuem PSA na faixa entre 30 e  $53 \text{ \AA}^2$ , estando de acordo com a análise de Veber e colaboradores.

Em relação aos riscos de toxicidade, alguns compostos apresentaram apenas efeitos médios ou altos de mutagenicidade. Os efeitos tumorigênicos, irritantes e no sistema reprodutor não apresentaram riscos para todos os compostos. Os compostos **1a**, **1b**, **1c**, **1e**, **1f** e **1g** apresentaram risco médio de mutagenicidade. Os demais compostos da série 1 apresentaram risco alto de mutagenicidade. Todos os compostos da série 2 (inclusive os três mais ativos) não apresentaram risco, exceto o **2h** que apresentou risco médio de mutagenicidade. Todos os compostos da série 3 também não apresentaram risco, exceto o **3c** que apresentou risco médio.

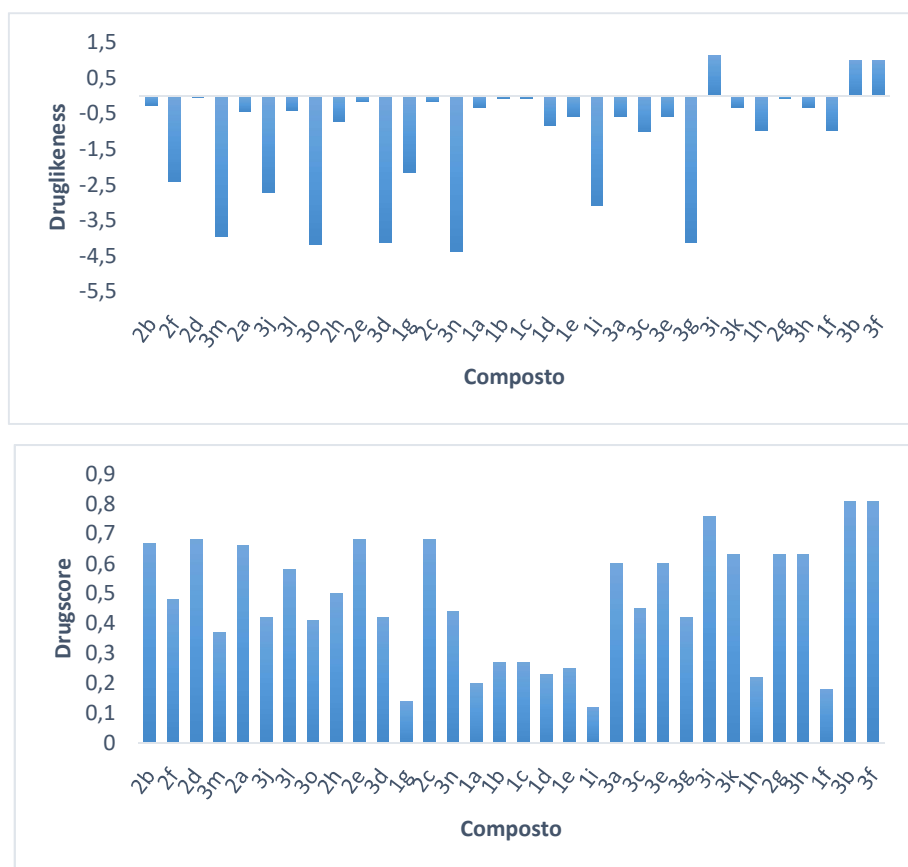
A avaliação de *druglikeness* mostra a similaridade de um composto com a maioria dos fármacos do mercado. Pelos dados obtidos (Figura 5), observa-se que os cinco compostos mais



ativos (**2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a**) apresentaram valores negativos de *druglikeness*, o que indica uma baixa similaridade com os fármacos existentes. O maior valor de *druglikeness* (1,13) foi do composto **3i** que se mostrou menos ativo do que a maioria dos compostos da série estudada. Além do **3i**, apenas os compostos **3b** e **3f**, os dois menos ativos, apresentaram valores positivos (1,00), indicando que estes compostos contêm predominantemente fragmentos que estão muitas vezes presentes na maioria dos fármacos usados.

A avaliação de *drugscore* combina os valores de logP, solubilidade, *druglikeness*, massa molar e toxicologia teórica para avaliar se determinado composto tem potencial para se tornar um fármaco. Quanto mais próximo o valor for de um, maior é a probabilidade teórica de sucesso.

Figura 5 – Resultados de *druglikeness* e de *drugscore* para os compostos em ordem decrescente de atividade (da esquerda para direita) frente ao *T. brucei*.



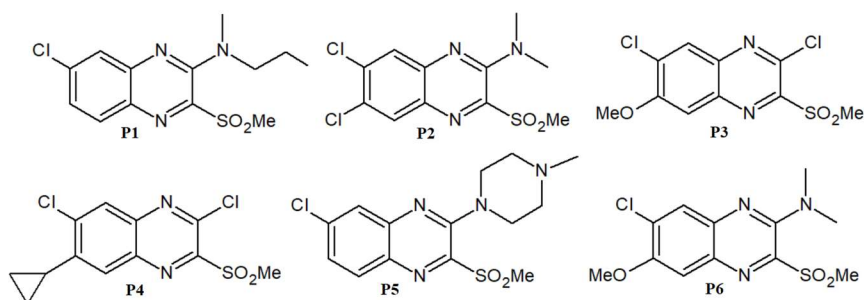
Fonte – Os autores, 2022.

Pelos dados obtidos, observa-se que três dentre os cinco compostos mais ativos (**2b**, **2d** e **2a**) apresentaram valores de *drugscore*, 0,67, 0,68 e 0,66, respectivamente. Estes valores podem ser considerados bons levando em conta que a partir de 0,70 o *Osiris*® apresenta coloração verde para o parâmetro de *drugscore*, indicando que a estrutura tem potencial para se tornar um fármaco. Entretanto, o maior valor (0,81) foi dos compostos **3b** e **3f**, os menos ativos. Observou-se também que os compostos (**1a-i**) foram os que obtiveram menores valores de *drugscore*, indicando que possuem baixa probabilidade de se tornarem fármacos.

Ferramentas computacionais foram utilizadas para propor novos candidatos a fármacos por meio da otimização dos derivados de quinoxalina visando obter resultados semelhantes ou superiores aos observados para os compostos mais ativos. Dessa forma, os candidatos propostos como agentes anti-*T. brucei* devem seguir a Regra dos cinco de Lipinski e apresentar as propriedades físico-químicas que contribuíram para a atividade biológica segundo o estado de SAR, além de possuir maiores valores de *druglikeness* e *drugscore*.

As modificações estruturais dos derivados de quinoxalina se basearam nas relações entre estrutura e atividade avaliadas a partir dos mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO, além das propriedades físico-químicas dos compostos **2a**, **2b**, **2d**, **2f** e **3m** que foram os mais ativos dentre os avaliados, e os compostos **3b** e **3f** que apresentaram o maior valor de *drugscore* e o segundo maior valor de *druglikeness* dentre todos os compostos estudados. Sendo assim, foram propostas modificações utilizando os compostos das séries 2 e 3 como estrutura base. No total foram propostos 6 compostos, denominados como **P1**, **P2**, **P3**, **P4**, **P5** e **P6** (Figura 6).

Figura 6 – Compostos propostos como candidatos a agentes anti- *T. brucei* a partir de estudos de SAR.



Fonte – Os autores, 2022.

A fim de manter a concentração de densidade de carga negativa no lado inferior direito das estruturas, que foi uma propriedade relevante para a atividade observada nos mapas de potencial eletrostático, manteve-se o grupo sulfona em todos os compostos propostos. Para fins de comparação, fez-se todos os cálculos e analisou-se todas as propriedades e mapas para esses mesmos compostos com a presença do grupo sulfóxido. No geral, observou-se uma diminuição do *druglikeness* e um pequeno aumento do *drugscore*. Além disso, todos os mapas de potencial eletrostático perderam a característica do azul intenso na lateral do anel aromático. Em relação às propriedades físico-químicas houve um aumento no valor das energias de HOMO e LUMO (sendo que três compostos não permaneceram dentro da faixa de HOMO e um composto da faixa de LUMO) e uma diminuição da polarizabilidade (mas ainda se manteve acima de 60,00). Área, volume e PSA se mantiveram dentro da faixa observada para os mais ativos. Sendo assim, os resultados obtidos para o grupo sulfona foram mais satisfatórios e, por isso, optou-se por utilizá-lo nas proposições.

Nos compostos propostos, em geral, foram utilizados os substituintes cloro e metóxi visando obter a baixa densidade eletrônica no anel aromático observada nos três compostos mais ativos, visto que eles são eletronegativos e retiram a densidade de elétrons do anel quinoxalina.

A adição de grupos metila (**P1**, **P2** e **P6**) e do anel metil piperazina (**P5**) no substituinte em R<sup>3</sup> visou avaliar o comportamento dos mapas e das propriedades físico-químicas com a variação das dimensões da molécula e a lipofilicidade.

No composto **P4** também adicionou-se um anel (ciclo propil) presente em alguns medicamentos comerciais a fim de aumentar o *druglikeness* e *drugscore*. Além disso, ele contribui para o aumento da lipofilicidade sem grandes alterações de volume como no caso do composto **P5**.

Sendo assim, foram analisadas as propriedades físico-químicas, os mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO e os parâmetros de *druglikeness* e *drugscore* para os seis compostos propostos (Tabela 3) e avaliou-se quais seriam candidatos em potencial a agentes anti - *T. brucei*.

Tabela 3 – Propriedades físico-químicas calculadas pelo *Spartan'10* a partir do método DFT - B3LYP/6-31G\*\* para os seis compostos propostos.

Composto	Energia (au)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Gap (eV)	Dipolo (D)	PSA (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )
<b>P1</b>	-1678,02	-6,08	-2,54	3,54	3,28	46,31	289,55
<b>P2</b>	-2058,98	-6,30	-2,72	3,58	2,04	46,73	265,99
<b>P3</b>	-2039,52	-6,84	-2,76	4,08	4,67	54,59	242,91
<b>P4</b>	-2041,71	-7,06	-2,73	4,33	6,51	46,80	263,40
<b>P5</b>	-1771,46	-5,13	-2,54	2,59	3,13	48,66	308,76
<b>P6</b>	-1713,91	-6,09	-2,42	3,67	4,54	53,52	280,19

Composto	MM (amu)	LogP	HBD	HBA	Polarizabilidade	Área (Å <sup>2</sup> )
<b>P1</b>	313,81	3,53	0	6	64,02	315,62
<b>P2</b>	320,20	3,27	0	6	62,10	291,17
<b>P3</b>	307,16	2,48	0	6	60,11	266,46
<b>P4</b>	317,20	3,34	0	5	61,72	286,04
<b>P5</b>	340,84	2,46	0	7	65,81	329,48
<b>P6</b>	315,78	2,58	0	7	63,24	306,69

Fonte – Os autores, 2022.

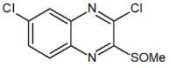
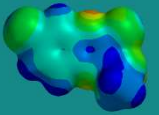
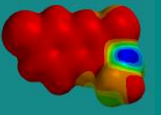
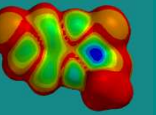
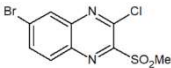
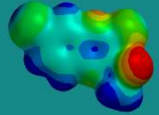
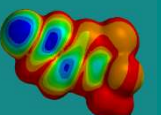
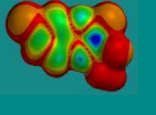
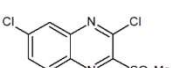
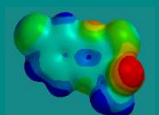
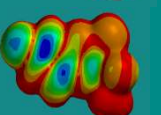
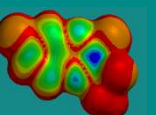
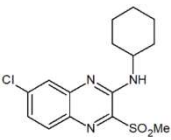
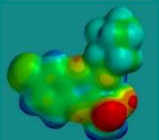
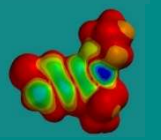
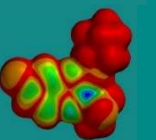
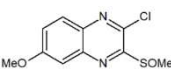
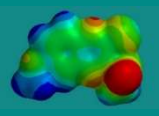
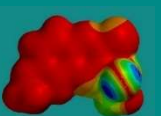
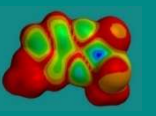
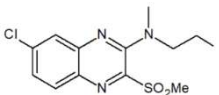
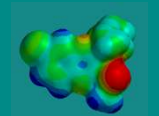
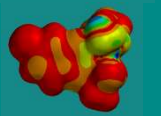
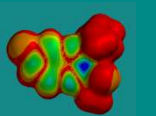
Dentre os compostos propostos apenas o **P5** não possui energia de HOMO dentro da faixa observada para os cinco compostos mais ativos, que foi entre -5,95 eV e -7,30 eV. Além disso, o composto **P4** foi o que mais se aproximou das energias mais negativas observadas para os compostos **2f** e **2d**. Em relação à energia de LUMO, todos os compostos propostos apresentaram energia dentro da faixa observada para os cinco mais ativos (entre -2,35 e -2,90 eV), sendo o **P3** o composto que apresentou a energia mais negativa dentre os propostos.

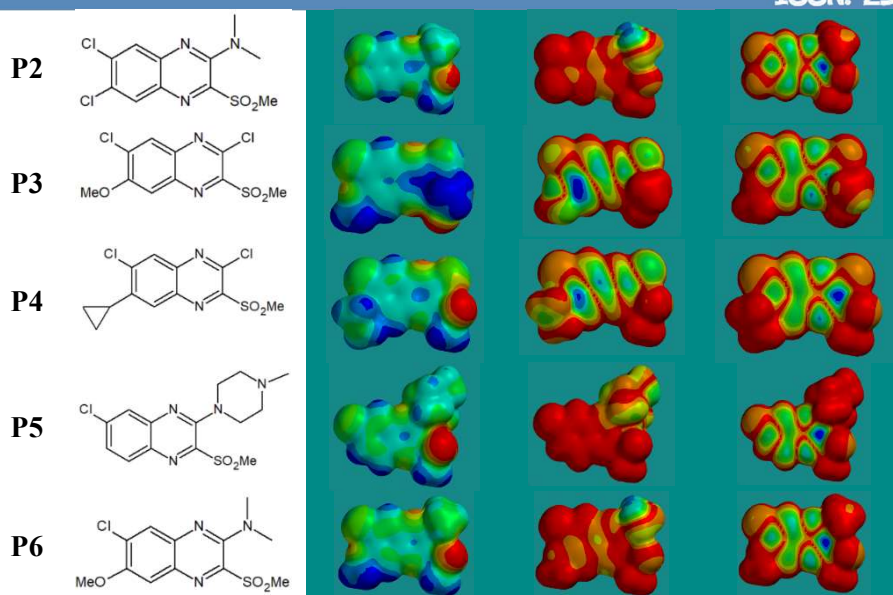
Em relação à polarizabilidade, os quatro dos cinco compostos mais ativos da série estudada (Tabela 2) apresentaram um valor menor que 60,00. Entretanto, todos os compostos propostos apresentaram um valor acima de 60,00. Apenas o **P3** se aproximou mais, possuindo polarizabilidade igual a 60,11. Isso se deve ao fato de os substituintes dos compostos propostos serem mais volumosos, especialmente o **P5**, em comparação aos compostos **2b**, **2f**, **2d** e **2a** que apresentaram polarizabilidade menor que 60,00. Logo, estas propostas se aproximam do **3m**, que apresentou polarizabilidade maior que 60,00. Considerando a faixa (57-66) observada para os cinco mais ativos, todos os seis compostos propostos apresentaram polarizabilidade dentro da mesma.

Ao analisar os valores de PSA calculados para os compostos propostos, apenas os compostos **P3** e **P6** não apresentaram valores dentro da faixa dos compostos mais ativos da série estudada. Todos os demais apresentaram valores entre 30 e 53 Å<sup>2</sup>. Além disso, vale destacar que todos os compostos propostos obedeceram à Regra dos Cinco de Lipinski.

A Tabela 4 apresenta uma comparação entre os mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO para os seis compostos propostos e para os cinco mais ativos da série estudada. Ao avaliar estes mapas, pode-se perceber que com relação aos mapas de potencial eletrostático dos compostos propostos, as características observadas para a série de derivados estudada foram mantidas. Todos apresentaram a densidade de carga negativa concentrada na lateral inferior direita devido à presença do oxigênio do grupo sulfona. Também foi observado a coloração azul intensa na lateral do anel aromático em todos os compostos propostos, exceto o **P2**.

Tabela 4 – Comparação dos mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO para os compostos **2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a** e os compostos propostos.

	Estrutura	MEP	HOMO	LUMO
<b>2b</b>				
<b>2f</b>				
<b>2d</b>				
<b>3m</b>				
<b>2a</b>				
<b>P1</b>				



Fonte – Os autores, 2022.

Analisando as semelhanças entre os propostos e os cinco mais ativos, pode-se destacar os compostos **P1** e **P5**. O **P1** se assemelha aos compostos **2f** e **2d** e, por possuir um substituinte em R<sup>3</sup> mais volumoso, também se assemelha ao composto **3m**. O **P5** apresenta um anel no substituinte R<sup>3</sup>, assim como o **3m** e, portanto, possuem um MEP semelhante.

A lateral esquerda do composto **P2** não foi similar a nenhum dos cinco compostos e a lateral inferior esquerda do composto **P6** apresentou semelhança com a do composto **2a**, enquanto a do **P4** não foi semelhante a nenhum dos outros compostos.

Em relação aos mapas de HOMO houve bastante diferença entre os compostos propostos, sendo o **P5** o que mais se aproximou dos compostos **2b** e **2a** por apresentar baixa densidade eletrônica no N-heterociclo, enquanto a parte inferior direita apresentou diferenças. Entretanto, como não foi observada nenhuma relação entre os mapas de HOMO no estudo de SAR, não é possível obter conclusões a partir deles.

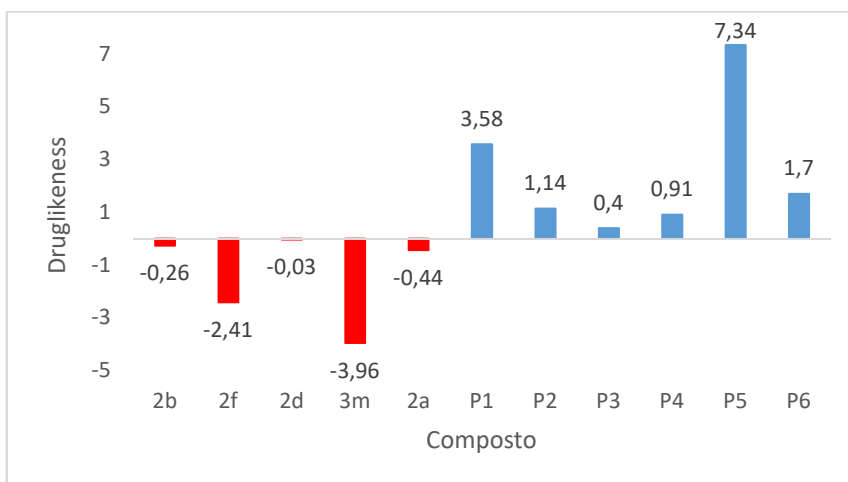
Em relação aos mapas de LUMO também não foi possível correlacionar com a atividade biológica no estudo de SAR. Entretanto, a baixa densidade eletrônica sobre o N-heterocíclico foi observada entre os compostos propostos, exceto o **P3** que apresentou uma menor intensidade. Além disso, o composto **P1** apresentou um mapa semelhante aos dos três compostos mais ativos e o **P5** foi semelhante ao do **3m**.

Ao submeter os compostos propostos ao programa *Osiris® Property Explorer* não foi verificado risco de toxicidade.

A comparação dos valores de *druglikeness* e *drugscore* obtidos para os cinco compostos mais ativos e os seis compostos propostos se encontram na Figura 7.

Todos os compostos propostos apresentaram valores de *druglikeness* e *drugscore* maiores que os mais ativos. O composto **P5** foi o que apresentou os maiores valores, seguido do composto **P1**. Comparando os compostos **3b** e **3f** que apresentaram o maior valor de *drugscore* (0,81) e o segundo maior valor de *druglikeness* (1,00), temos que dos seis compostos propostos, apenas o **P3** e **P4** obtiveram valores de *druglikeness* menores (0,40 e 0,91, respectivamente). Em relação ao *drugscore*, os compostos **P2**, **P3** e **P4** apresentaram valores abaixo de 0,81 (0,74, 0,71 e 0,69, respectivamente).

Figura 7 – Gráficos comparativos de *druglikeness* e *drugscore*, respectivamente, para os seis compostos propostos (azul) e os cinco mais ativos da série estudada (vermelho e laranja).





Fonte – Os autores, 2022.

Todos os compostos propostos obedeceram à Regra dos Cinco de Lipinski, apresentaram valores de *druglikeness* e *drugscore* maiores que os mais ativos e que não apresentaram risco de toxicidade. Desta forma, analisou-se quais possuíram energia de HOMO e LUMO, polarizabilidade, área, volume e PSA dentro da faixa observada para os cinco mais ativos, além de quais tiveram semelhanças com os mapas de potencial eletrostático, e maior valor de *druglikeness* e *drugscore*. A Tabela 5 mostra a pontuação de cada composto proposto de acordo com as propriedades avaliadas no estudo de SAR.

Tabela 5 – Pontuação de cada composto proposto de acordo com propriedades relevantes para a atividade frente ao *T. brucei* de acordo com o estudo de SAR.

Composto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Polarizabilidade	Área (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	MEP	Maior <i>druglikeness</i> e <i>drugscore</i>	Total
<b>P1</b>	X	X	X	X	X	X	X		7
<b>P2</b>	X	X	X	X	X	X			6
<b>P3</b>	X	X	X	X	X				5
<b>P4</b>	X	X	X	X	X	X			6
<b>P5</b>		X	X	X	X	X	X	X	7
<b>P6</b>	X	X	X	X	X				5

Fonte – Os autores, 2022.



Importante ressaltar que dentre os outros compostos estudados, desconsiderando os cinco mais ativos, nenhum apresentou todas as propriedades consideradas importantes para a atividade de acordo com o estudo de SAR.

Sendo assim, todos os compostos propostos obtiveram resultados melhores em comparação aos outros compostos da série estudada, especialmente os propostos **P1** e **P5**, que apresentaram, inclusive, os melhores valores de *druglikeness* e *drugscore*. Dessa forma, seleciona-se os compostos **P1** e **P5** como potenciais candidatos a agentes anti-*T. brucei*.

### Considerações Finais

Realizou-se um estudo de relação estrutura-atividade com uma série de derivados de quinoxalina (Figura 1), onde buscou-se relacionar a atividade anti-*T. brucei* com propriedades físico-químicas calculadas, mapas de potencial eletrostático, de HOMO e de LUMO. Também foi verificado se os compostos em estudo obedeciam à Regra dos Cinco de Lipinski, além de avaliar os riscos toxicológicos e os parâmetros de *druglikeness* e *drugscore* para os mesmos.

Os cinco compostos mais ativos apresentaram energia de HOMO entre -5,95 eV e -7,30 eV, e de LUMO entre -2,35 eV e -2,90 eV. Os compostos **2b**, **2f**, **2d** e **2a** apresentaram polarizabilidade menor que 60,00, área menor que 300 Å<sup>2</sup> e volume menor que 300 Å<sup>3</sup>, enquanto o **3m** devido à presença de um substituinte volumoso, apresentou estas propriedades um pouco acima destes valores. Sendo assim, os cinco compostos mais ativos apresentaram, de modo geral, polarizabilidade entre 57 e 66, área entre 230 e 340 Å<sup>2</sup> e volume entre 205 e 315 Å<sup>3</sup>, além de PSA entre 30 e 53 Å<sup>2</sup>. Nos mapas de potencial eletrostático foi possível fazer uma correlação com a atividade biológica, onde observou-se uma densidade de carga negativa concentrada no lado inferior direito nos compostos que possuem os grupos sulfona e sulfóxido em sua estrutura, além da presença de um azul intenso na lateral esquerda do anel aromático dos mais ativos.

A partir dos resultados obtidos por este estudo e usando como estrutura base os compostos mais ativos (**2b**, **2f**, **2d**, **3m** e **2a**) e os que apresentaram melhores valores de *druglikeness* e *drugscore* (**3b** e **3f**), foram feitas modificações estruturais, e propôs-se seis candidatos à agentes anti-*T. brucei* (**P1** – **P6**). As estruturas destes compostos foram avaliadas computacionalmente utilizando a mesma metodologia empregada para a série de derivados de quinoxalina.

Os resultados obtidos para os seis candidatos foram melhores do que os derivados em estudo em relação aos valores de *druglikeness* e *drugscore* e riscos toxicológicos, além de obedecerem à Regra dos Cinco de Lipinski. Todos apresentaram energia de LUMO, polarizabilidade, área e volume dentro da faixa observada para os cinco mais ativos, além de possuírem a densidade de carga negativa concentrada no lado inferior direito e o azul intenso na lateral esquerda do anel aromático no mapa de potencial eletrostático (exceto o **P2**). Em relação a energia de HOMO, apenas o **P5** não está dentro da faixa, assim como os compostos **P3** e **P6** em relação ao PSA. Apenas os compostos **P1** e **P5** apresentaram semelhanças com o MEP dos compostos mais ativos. Sendo assim, os resultados obtidos neste trabalho, levam à proposição dos compostos **P1** e **P5** como potenciais candidatos a agente anti - *T. brucei*.

### Agradecimentos

Ao PIBIC pela bolsa de Iniciação Científica e à FAPERJ pelo auxílio financeiro.

### Referências

- ALVARENGA, E. S. et al. Synthesis of novel amides, characterization by spectrometric methods, cytotoxic activity and theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1191, p. 6-16, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286019304168?via%3Dihub>. Acesso em: 27 set. 2022.
- ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 7. ed. Porto Alegre: Bookman, 2018.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- COGO, J. et al. Quinoxaline derivatives as potential antitrypanosomal and antileishmanial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 14, p. 4065-4072, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089618305856>. Acesso em: 6 jan. 2022.
- DA CONCEIÇÃO, J. R. **Doenças negligenciadas e racismo institucional: dos aspectos socioeconômicos ao desenvolvimento de novos fármacos**. 2021. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/item/003066761>. Acesso em: 26 set. 2022.
- DIAS, S. P. R. **Inibidores das DNA Topoisomerasas como novos alvos terapêuticos para o Trypanosoma Brucei (Doença do Sono)**. 2014. 33 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/81357>. Acesso em: 15 dez. 2021.

JIANG, X.; WU, K.; BAI, R.; ZHANG, P.; ZHANG, Y. Functionalized Quinocalinones as Privileged Structures with Broad-Ranging Pharmacological Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 229, p. 1-52, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S022352342100934X?via%3Dihub>

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1740674904000551>. Acesso em: 10 jan. 2022.

MALAFAIA, G. A importância do encorajamento de estudos sobre as doenças tropicais negligenciadas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 609-610, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/QjQMpqmV3ZNDSDW6PjR4dsC/?lang=pt>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MELO, A. D. Da F. **Avaliação de propriedades químico-estruturais de fármacos benzodiazepínicos por modelagem computacional**. 2014. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2014. Disponível em: <https://www.repositorio.ufal.br/jspui/handle/riufal/1454>. Acesso em: 17 set. 2022.

MORENO-VIGURI, E.; PEREZ-SILANES, S. Quinoxaline 1,4-di-N-oxide Derivatives: Interest in the Treatment of Chagas Disease. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 6, p. 1101-1119, 2013. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/271199091\\_Quinoxaline\\_14-di-N\\_oxide\\_Derivatives\\_Interest\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Chagas\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/271199091_Quinoxaline_14-di-N_oxide_Derivatives_Interest_in_the_Treatment_of_Chagas_Disease). Acesso em: 9 jan. 2022.

**OSIRIS PROPERTY EXPLORER**, Thomas Sander, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Switzerland, 2001. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. **Química Nova**, v. 41, n. 1, p. 110-115, 2018. Disponível em: [http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=6687](http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6687). Acesso em: 10 jan. 2022.

SPARTAN'10, *Wavefunction Inc.* Irvine, CA 92612, U.S.A., 2011.

VAHEKENI, N. et al. Use of herbal remedies in the management of sleeping sickness in four northern provinces of Angola. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 256, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119324705?via%3Dihub>. Acesso em: 25 set. 2022.

VEBER, D. F. et al. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm020017n>. Acesso em: 07 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/ending-ntds-together-towards-2030>. Acesso em: 25 set. 2022.