

Synthesis of new oral antimicrobials to the treatment of pathologies caused by the ESKAPE pathogens

Edilma E. Silva (PG)¹, Patrícia A. Pereira (IC)¹, Natasha Londero (PG)², Juliano B. Azeredo (PQ)², Antônio L. Braga (PQ)², Gustavo P. Silveira (PQ)^{1*}

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br / edilmaelayne@gmail.com

¹Departamento de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS, 90040-060, Porto Alegre-RS, Brasil.

²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina UFSC, 88040-900, Florianópolis-SC, Brasil.

Palavras Chave: antimicrobianos, Indol, patógenos ESKAPE

Abstract

A library of indoles-chalcogenides was screened against the ESKAPE panel and showed promising Gram-positive MICs. A new set of sulfur-containing indoles is proposed based on the scaffold identified to obtain better hits for further pharmacokinetic studies.

Introdução

Resistência bacteriana frente a antimicrobianos gera grandes transtornos a saúde pública¹. A agência norte-americana de doenças infecciosas agrupou os patógenos *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. species* (ESKAPE) como microrganismos capazes de escapar da ação biocida de antibióticos². Estima-se que apenas na Europa ocorram 25 mil mortes/ano relacionadas a estes patógenos³. Assim, apresentamos os resultados de prospecção de uma biblioteca de indóis-calcogenetos frente aos patógenos ESKAPE. E ainda, propomos a síntese de uma nova biblioteca baseada no scaffold identificado **1** visando melhorar propriedades farmacocinéticas (hidrofobicidade – CLogP < 4 e estabilidade metabólica) objetivando o desenvolvimento de novos fármacos orais.

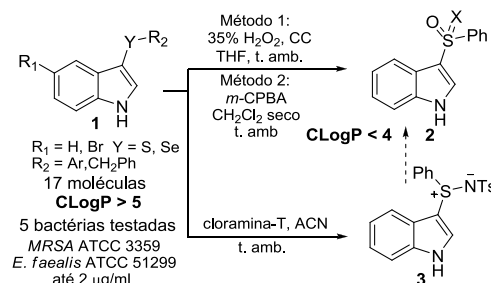
Resultados e Discussão

Prospecção da biblioteca de 17 calcogeno-indóis **1** frente a 5 bactérias do painel ESKAPE mostrou que estruturas substituídas na posição três do anel indólico por grupos aril, ou benzil, ligado a um calcogênio (S e Se) possuem efeito bacteriostático frente a *MRSA* ATCC 3359 e *E. Faecalis* ATCC 51299 de até 2 µg/ml, respectivamente. Já as bactérias Gram negativas *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC700603 mostraram-se sensíveis a coleção de moléculas (Esquema).

Entretanto os *hits* identificados apresentam alta hidrofobicidade (CLog P > 5). Portanto, a preparação de uma nova biblioteca baseada no scaffold identificado **1**, porém contendo menor hidrofobicidade (CLog P < 4), é de grande apelo para o desenvolvimento de fármacos orais (Esquema).

Fenil sulfóxido-indol (X=O) e sulfona-indol **2** (X=S) foram preparados por duas metodologias distintas

para identificar o método mais eficiente para síntese dos demais compostos da coleção. Assim, tratamento do 3-(feniltio)-1*H*-indol (**1**) com cloreto cianúrico (CC) e peróxido de hidrogênio levou ao sulfóxido (63%) e sulfona (68%). Por sua vez, utilização de *m*-CPBA forneceu o sulfóxido e sulfona em 89% e 77%, respectivamente. Já a preparação da tosil-sulfilimina **3** foi realizada pela reação entre o 3-(feniltio)-1*H*-indol (**1**) e cloramina-T em acetonitrila a temperatura ambiente (82%). A sulfilimina **3** será utilizada para preparar as sulfoximinas (X=NTs) **2**.



Esquema: Rota sintética proposta para obtenção na nova biblioteca de derivados de indóis

Esta nova biblioteca será avaliada frente aos patógenos ESKAPE em nosso grupo e posteriormente submetida a ensaios farmacocinéticos.

Conclusões

17 calcogenetos indólicos apresentaram boas atividade inibitórias frente cepas Gram-positivas do painel ESKAPE. Todavia, devido a alta hidrofobicidade desta biblioteca, propomos a síntese de uma nova série baseada no scaffold identificado, porém apresentado menor hidrofobicidade (ClogP < 4) e maior estabilidade metabólica, visando a obtenção do antimicrobianos de via oral.

Agradecimentos

UFSC, UFRGS, CAPES (PVE 096/2013 e UdelaR 049/2013), INCT-Catálise

¹ Silveira, G.P.; Gesser, J.C.; Sá, M.M.; Terenzi, H. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 844.

² Hicks, R.P.; Abercrombi, J.J.; Wong, R.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *12*, 205.

³ Pendleton, J.N.; Gorman, S.P.; Gilmore, B.F. *Rev. Anti. Infect. Ther.* **2013**, *11*, 297.