

## Respuesta antileishmanial de ligantes de coordinación de azoderivados y su posible mecanismo de acción

M. en C. Cristoper Emanuel Ramírez-Sandoval, Dra. Maria Elena Campos-Aldrete. Instituto

Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Departamento de Química Orgánica. CDMX. CP: 11350. [christunning1@gmail.com](mailto:christunning1@gmail.com), [comesol22@gmail.com](mailto:comesol22@gmail.com)

Palabras clave: química farmacéutica, imidazo[1,2-a]piridina, *Leishmania mexicana*

**Introducción.** La leishmaniosis es una enfermedad parasitaria de transmisión vectorial con amplio espectro clínico y de importante diversidad epidemiológica, endémica en 98 países *World Health Organization*. (2002)., causada por la picadura del mosquito *Phlebotomus* (Viejo Mundo) o *Lutzomyia* (Nuevo Mundo). Este trabajo nos acerca a las posibles interacciones de ligantes azoderivados sobre el blanco farmacológico de *Leishmania mexicana*.

**Metodología.** El presente trabajo se inició con el análisis de vías de señalización para proponer un posible modo de acción basado en estrés oxidativo. Considerando la iNOS se realizó el análisis de acoplamiento molecular de la serie análoga de imidazopiridinas propuesta frente al blanco terapéutico. Con base en la afinidad y el modo de acoplamiento se seleccionaron y realizó la síntesis de los compuestos que resultaron con un mejor perfil de respuesta y afinidad molecular. Para completar el estudio con ensayos *in vitro* en promastigotes de *Leishmania mexicana*, y así corroborar la respuesta esperada.

### Resultados.

En la siguiente figura se presenta el acoplamiento ligante-proteína del set de cuatro ligantes y el fármaco de referencia.

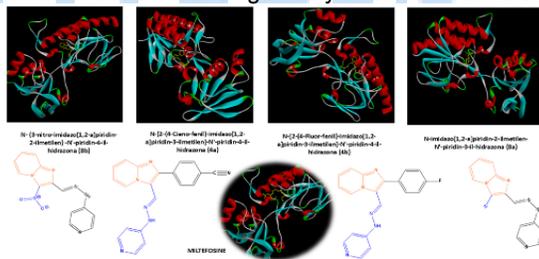


Fig. 1. Acoplamiento ligante-proteína en 3D de la serie de compuestos obtenidos sobre la proteína 4CBQ

Con base a los resultados obtenidos del acoplamiento molecular se presentan los resultados en la siguiente tabla.

Tabla 1. Resultados del docking dirigido de los ligantes sintetizados

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ligante	*K <sub>a</sub> (kcal/mol <sup>-2</sup> )	Interacción con aminoácidos
L	NO <sub>2</sub>	N-(3-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetileno)-N'-piridin-4-il-hidrazona	-14.19	ALA293, LEU47, PRO14, ALA296, ALA15, ASP284, VAL41, <b>GLN46</b>
p-PhCN	L	N-[2-(4-ciano-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetileno]-N'-piridin-4-il-hidrazona	-13.96	ALA293, LEU47, ASP284, PRO14, ALA296, ALA16, GLY13, ALA116, ALA15, VAL41, <b>GLN46</b> , GLY45
p-PhF	L	N-[2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetileno]-N'-piridin-4-il-hidrazona	-13.77	VAL41, ASN251, ALA119, <b>GLN46</b> , GLY118, ALA15, ALA296, PRO14, ALA116, LEU47
L	H	N-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetileno-N'-piridin-3-il-hidrazona	-13.65	VAL41, ASN251, ALA119, <b>GLN46</b> , GLY118, ALA15, ALA296, PRO14, ALA116, LEU47
p-PhOMe	L	N-[2-(4-Metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetileno]-N'-piridin-4-il-hidrazona	-13.55	GLY13, PRO14, ALA38, <b>SER12</b> , ILE88, ILE10
p-PhCl	L	N-[2-(4-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetileno]-N'-piridin-4-il-hidrazona	-13.06	LEU47, ALA293, <b>GLN46</b> , ASP284, ARG291, HIS248, PRO14, GLY13
		MILTEFOSINE (Referencia)	-12,68	<b>SER12</b> , <b>GLN46</b> , <b>GLN46</b>

\*K<sub>a</sub>= constante de afinidad

A partir de la afinidad estimada, se estableció que los compuestos imidazoderivados son más afines a los receptores de la proteína, y poseen una mejor constante de inhibición. A partir de la respuesta antileishmanial determinada *in vitro* presenta la CI<sub>50</sub>.

Tabla 2. CI<sub>50</sub> de las series de compuestos sintetizados

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	CI <sub>50</sub> (mg/ml)	EMI (mg/ml)
[Ni]CN		5c	0.00047	0.006
[Ni]F		5f	0.0011	0.006
[Co]NO <sub>2</sub>		9e	0.0013	0.003
[Cu]CN		5a	0.00147	<0.025
[Ni]COOEt		9c	0.0016	<0.003
[Cu]NO <sub>2</sub>		9d	0.0021	<0.003
[Ni]NO <sub>2</sub>		9f	0.0024	0.0125
[Co]CN		5b	0.0037	0.006
L	NO <sub>2</sub>	8b	0.0054	0.050
[Co]COOEt		9b	0.0058	0.003
[Cu]F		5d	0.0062	0.006
---		*MILTEFOSINE	0.007	---
[Cu]COOEt		9a	0.013	0.003
[Co]CN		5b	0.037	0.006
p-PhCN	L	4a	0.045	0.003
p-PhF	L	4b	0.11	0.003
L	H	8a	2.49	0.003

### Conclusiones.

- Los ligantes (4ab y 8ab) presentan mayor afinidad a los receptores en la proteína 4CBQ, en comparación al ligante imidazólico reportado (Wani, 2016).
- El uso del sistema de imidazo[1,2-a]piridina como elemento base de complejos de coordinación, permitió obtener una buena respuesta antileishmanial en función de su variación estructural (Reynoso, 2018).
- El análisis bioinformático sugiere que los complejos de coordinación con imidazo[1,2-a]piridinas actúan sobre la proteína 4CBQ, inhibiendo a la TrxR favoreciendo la actividad antileishmanial.

**Agradecimiento.** Se agradece el apoyo financiero de Proyectos SIP 20202133 y 20220780; y CONACYT beca de posgrado 1078559.

### Bibliografía.

- Reynoso Lara, J. E., Salgado-Zamora, H., Bazin, M.-A., Campos-Aldrete, M. E., & Marchand, P. (2018). Design and Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines with Carboxamide Group Substitution and *In Silico* Evaluation of their Interaction with a LuxR-type Quorum Sensing Receptor. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(5), 1101–1111. doi:10.1002/jhet.3140
- Wani, M. Y., Bhat, A. R., Azam, A., Athar, F., & Sobral, A. J. F. N. (2016). New transition metal complexes containing imidazole rings endowed with potential antiameobic activity. *MedChemComm*, 7(5), 982–989.
- World Health Organization. (2002). The world health report. Geneva: WHO; 2002. Annex 3: Burden of disease in DALYs by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2001; pp: 192-7.