

Niurka Mollineda-Diogo^{a*}, Claudia Sissely Chaviano-Montes de Oca^a, Sergio Sifontes-Rodríguez^{a(1)}, Aliuska Morales-Helguera^a, Lianet Monzote-Fidalgo^b, Alfredo Meneses-Marcel^a, Frank Manuel Wilford Gonzalez^a, Vicente Arán Redó^c, José Antonio Escario García-Trevijano^d, Teresa Espinosa-Buitrago^d, María Magdalena Aguirre García^e,

^a Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, Centro de Bioactivos Químicos, Villa Clara, Cuba.

^b Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), Departamento de Parasitología, La Habana, Cuba.

^c Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Química Médica (CSIC), Madrid, España.

^d Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Parasitología. Madrid, España

^e Unidad de Investigación UNAM-INC, División de Investigación, Facultad de Medicina, Instituto de Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México, México.

INTRODUCCIÓN

Leishmaniosis:

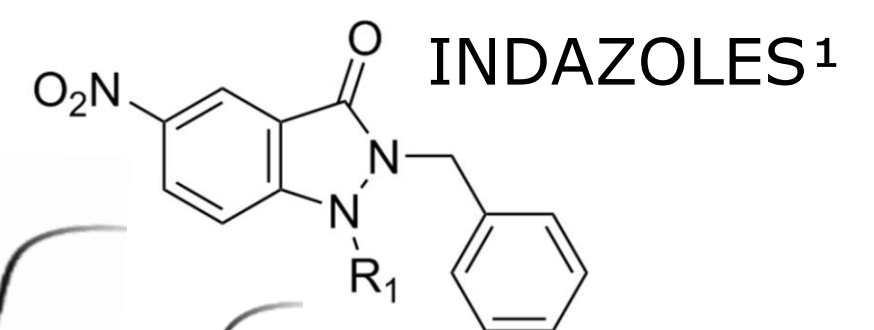
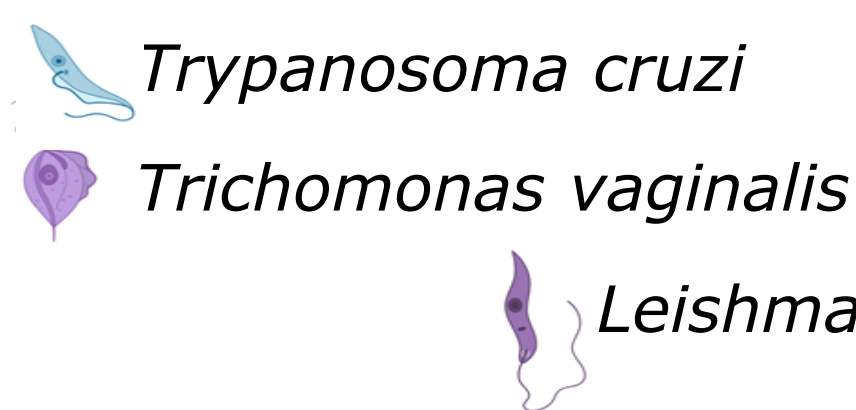
- Enfermedad crónica causada por protozoos parásitos del género *Leishmania*.
- Afecta a las regiones más pobres del planeta.
- Alta incidencia, prevalencia, letalidad y efecto deshabilitante.
- Cerca de 12 millones de personas padecen alguna forma de leishmaniosis.
- Cada año muere entre 20 y 40 mil personas por leishmaniosis visceral.

Problemática actual:

- No existe vacuna eficaz
- Toxicidad de fármacos
- Alto costo de producción
- Supervisión hospitalaria
- Baja eficacia (resistencia)
- Búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas

Estrategias

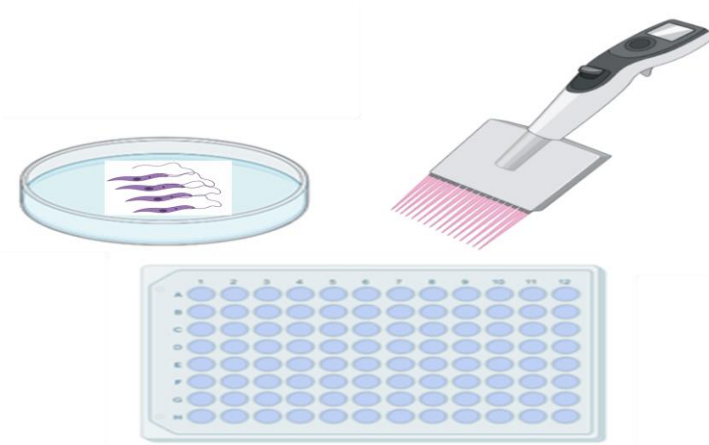
- Reposicionamiento de Fármacos.
- Descubrimiento de Fármacos asistidos por computadoras.
- Síntesis de nuevos compuestos



MATERIALES Y MÉTODOS

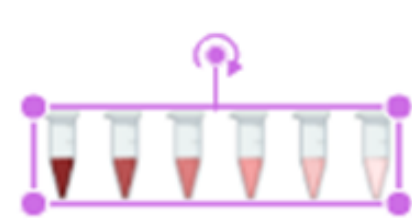
INDICADORES DE LA ACTIVIDAD IN VITRO

Frente a promastigotes



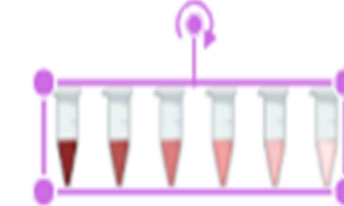
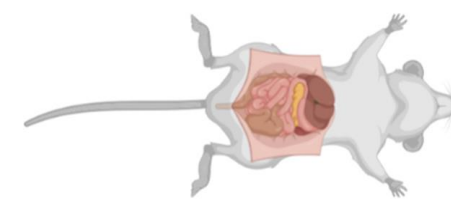
CI50 < 1 μM

Citotoxicidad en macrófagos peritoneales

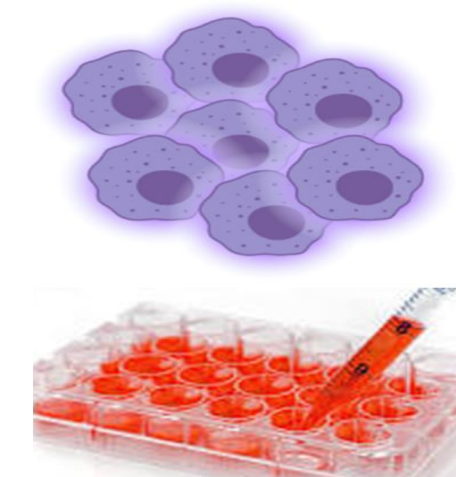


CC50 > 10 μM

Frente a amastigotes intracelulares



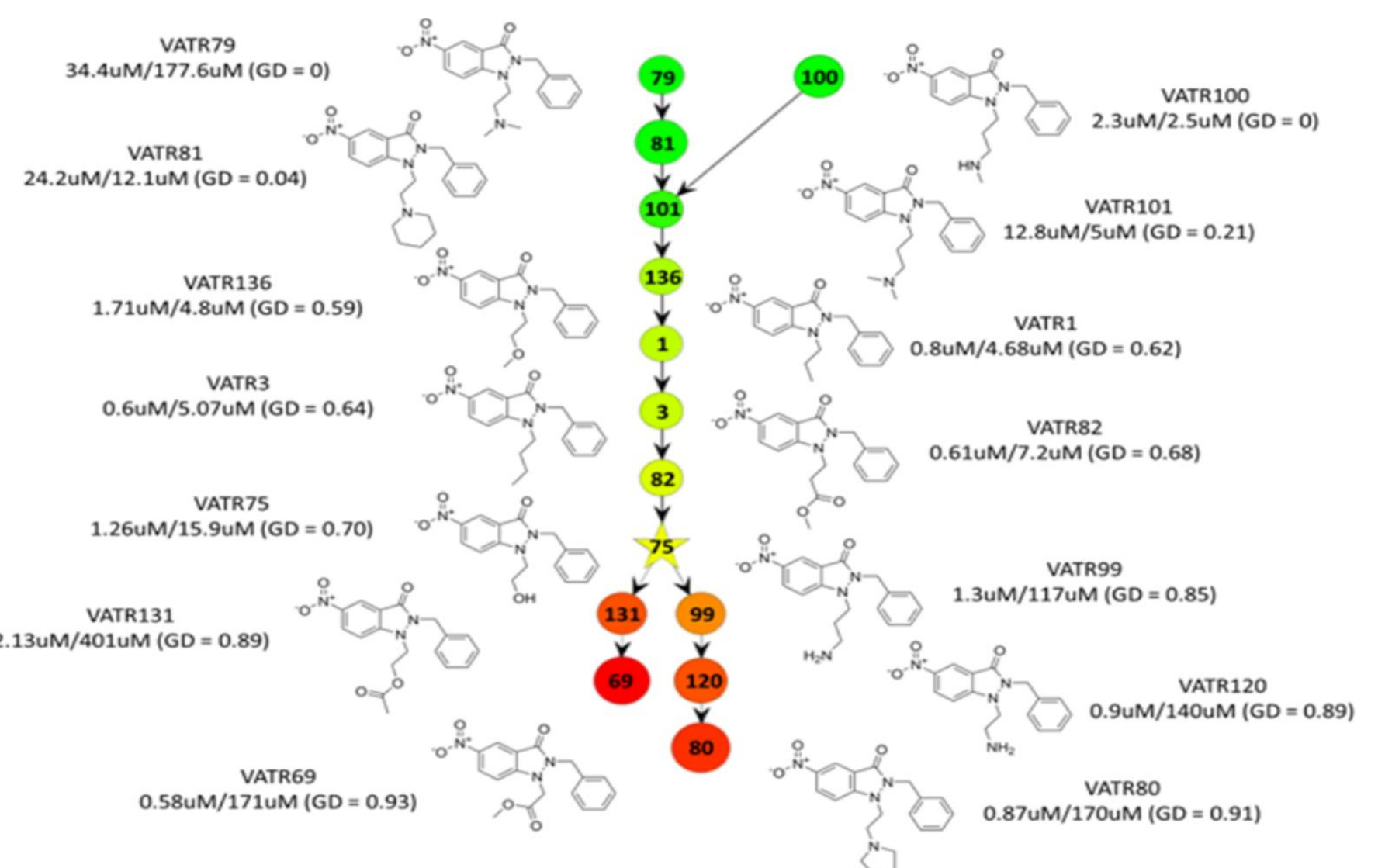
IS > 10



CE50 < 5 μM

RESULTADOS

Products	CC50 + SD (μM)	Promastigotes IC ₅₀ + SD (μM)	SI ^a	Amastigotes IC ₅₀ + SD (μM)	SI ^b
VATR69	171,0 ± 22,1	0,6 ± 0,3	295	> 10	<17
VATR80	169,9 ± 21,3	0,87 ± 0,6	195	6,3 ± 0,3	19
VATR99	117,3 ± 5,6	1,3 ± 0,2	90	8,0 ± 2,9	15
VATR120	139,5 ± 16,2	0,9 ± 0,2	155	8,5 ± 2,1	16
VATR131 <i>L. amazonensis</i>	402,6 ± 137,4	2,1 ± 0,9	189	0,46 ± 0,01	881
VATR131 <i>L. major</i>	—	3,03 ± 0,24	133	—	—
VATR131 <i>L. mexicana</i>	—	1,97 ± 0,31	204	—	—
Amph B	5,8 ± 0,5	0,04 ± 0,014	193	0,31 ± 0,006	172



SSR Tree generated for the 20 2-benzyl-5-nitroindazolin-3-ones

1. Fonseca-Berzal, C., Ibáñez-Escribano, A., Vela, N., Cumella, J., Nogal-Ruiz, J. J., Escario, J. A., Arán, V. J. (2018). Antichagasic, Leishmanicidal, and Trichomonacidal Activity of 2-Benzyl-5-nitroindazole-Derived Amines. CHEMMEDCHEM, 13, 1246-1259. doi:10.1002/cmdc.201800084.

2. Koko, W. S., Jentzsch, J., Kalie, H., Schobert, R., Ersfeld, K., Al Nasr, I. S., Biersack, B. (2020). Evaluation of the antiparasitic activities of imidazol-2-ylidene-gold(I) complexes. Arch Pharm (Weinheim), 353, e1900363. doi:10.1002/ardp.201900363.

3. SARANEA: A Freely Available Program To Mine Structure–Activity and Structure–Selectivity Relationship Information in Compound Data Sets