

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos

Área de Insumos Farmacêuticos

Estudo da síntese de pró-fármacos autoimolativos como plataforma potencial para o transporte de fármacos contra doenças negligenciadas

Rodrigo Vieira Gonzaga

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa. Titular Dra. Elizabeth Igne Ferreira

SÃO PAULO

2023

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos

Área de Insumos Farmacêuticos

Estudo da síntese de pró-fármacos autoimolativos como plataforma potencial para o transporte de fármacos contra doenças negligenciadas

Rodrigo Vieira Gonzaga

Versão corrigida da Dissertação/Tese conforme resolução CoPGr 6018.

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa. Titular Dra. Elizabeth Igne Ferreira

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

G642e Gonzaga, Rodrigo Vieira
Estudo da síntese de pró-fármacos auto-imolativos como plataforma potencial para o transporte de fármacos contra doenças negligenciadas / Rodrigo Vieira Gonzaga. - São Paulo, 2023.
159 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.
Orientador: Ferreira, Elizabeth Igne

1. Fármaco. 2. Planejamento: Química Farmacêutica. 3. Dendrímeros. 4. Doenças Negligenciadas. 5. Pró-fármacos auto-imolativos. I. T. II. Ferreira, Elizabeth Igne , orientador.

Rodrigo Vieira Gonzaga

Estudo da síntese de pró-fármacos auto-imolativos como plataforma potencial para o transporte de fármacos contra doenças negligenciadas

Comissão Julgadora da Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Prof. Dra. Elizabeth Igne Ferreira
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2023.

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente à Deus. Este ciclo de cinco anos não foi fácil, o qual engloba uma pandemia que ainda não terminou, onde perdemos inúmeras pessoas queridas e chegar ao final dele vivo e com saúde já são motivos suficientes para ser grato. Obrigado meu Deus por ter me guiado até aqui!

**“És o dono dos meus dias
Sempre comigo, todo tempo
És o centro da minha vida
Que seja Teu o meu pensamento**

**E se eu me desviar
Fala comigo Senhor
Com todo o Teu amor
Não me importa à hora ou lugar
Que toda vida em mim seja pra Te adorar”**

Daniela Araújo

**“Hoje acordei com a intenção
De te falar tudo que eu vi
E percebi você fazendo a mim
Sem merecer me dando de melhor
A tempestade se passou
Quando eu ouvia só trovões
Brilhou o sol tão lindo e me aqueceu
Depois da chuva que me encharcou
Eu te agradeço
Eu só te agradeço”**

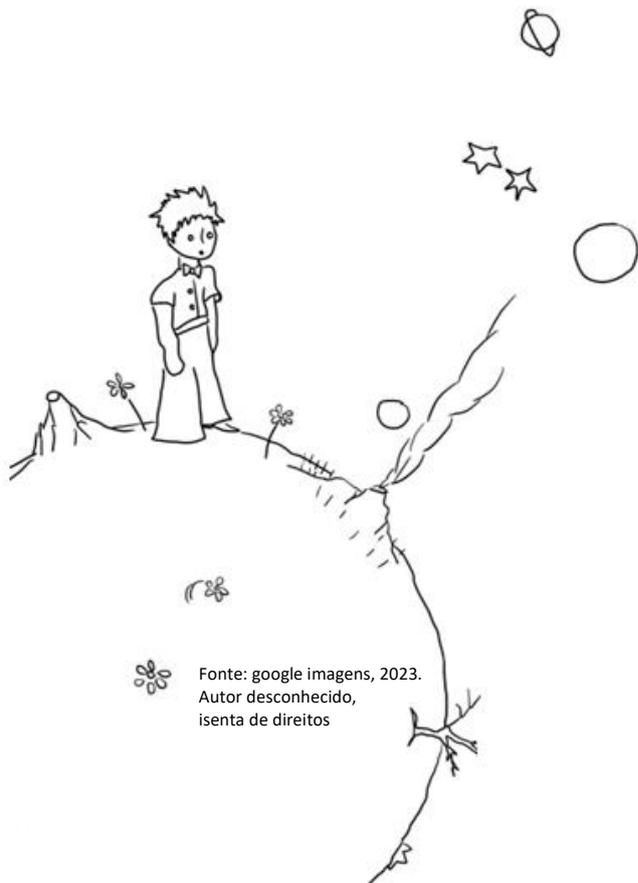
Nilson Wesley Dos Santos Alberto

Dedico esse trabalho aos meus pais (*in memoriam*) Sebastião Vieira Gonzaga e Dalva Gonçalves Gonzaga, minhas estrelinhas que estão no céu a brilhar.

Gostaria muito que vocês pudessem estar comigo fisicamente nesse momento, mas a vida tinha outros planos e sei que estão aqui junto de mim. Mas não poderia deixar de honrar a vocês que deram o seu melhor por mim e se cheguei até aqui é graças ao amor e dedicação de vocês. Obrigado! Minha eterna gratidão e amor à vocês!

“Enxugue esse rosto
E venha aqui fora como de costume
Vamos conversar
Pra te alegrar tem até vaga-lumes
Tem dia que vai piorar
Saudade vai apertar
Até que 'cê 'tá indo bem
Faz falta aqui pra mim também
Lembra de quando
Eu ficava acordado até tarde esperando
Só pra ganhar
Um beijo de boa noite antes de dormir
Daqui não é diferente”
Enxugue esse rosto
E venha aqui fora como de costume
Vamos conversar
Pra te alegrar tem até vaga-lumes
Tem dia que vai piorar
Saudade vai apertar
Até que 'cê 'tá indo bem
Faz falta aqui pra mim também
Lembra de quando
Eu ficava acordado até tarde esperando
Só pra ganhar
Um beijo de boa noite antes de dormir
Daqui não é diferente
Te beijo mas você não sente
Quando bater a saudade
Olhe aqui pra cima
Sabe lá no céu aquela estrelinha
Que eu muitas vezes mostrei pra você
Hoje é minha morada
A minha casinha
Mesmo que de longe tão pequenininha
Ela brilha mais toda vez que te vê”

Te beijo mas você não sente
Quando bater a saudade
Olhe aqui pra cima
Sabe lá no céu aquela estrelinha
Que eu muitas vezes mostrei pra você
Hoje é minha morada
A minha casinha
Mesmo que de longe tão pequenininha
Ela brilha mais toda vez que te vê”



Fonte: google imagens, 2023.
Autor desconhecido,
isenta de direitos

À minha orientadora, professora Titular Elizabeth Igne Ferreira. Obrigado por essa longa jornada de quase 10 anos, porém não é o fim, apenas um ciclo se encerrando para começarmos outro. Sou muito grato por tudo que aprendi e estou aprendendo com a senhora. Continuo a admirar a pessoa tão sonhadora que você é e que nos leva a sonhar junto. Carrego comigo a certeza que evolui muito como ser humano e profissional neste tempo. A minha eterna gratidão, admiração e orgulho por ter sido seu aluno. Obrigado por acreditar em mim, pela amizade e pelas oportunidades!

À minha família, meus irmãos, sobrinhos, cunhados e meus sogros, e em especial à minha irmã.

Dedico ao meu companheiro de vida Carlos Henrique Silva Souza, a pessoa que torna meus dias leves e cheios de amor. Obrigado por ser tão especial e pela paciência que tem comigo, te amo! Você é realmente um presente de Deus para mim, pois tudo fica mais fácil ao seu lado. E não poderia esquecer dos meus gatinhos Nala, Rio e Simon, nossa família que mantiveram a minha sanidade em meio ao isolamento social durante o início da pandemia com todo companheirismo e amor sem igual.

**“Refletiu nos meus olhos, adeus, solidão
Duas histórias que se cruzam sem intenção
Combustível pra alma, minha inspiração
Povoando minha existência e imaginação”**

Tales Mello De Polli

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”

Antoine de Saint-Exupéry



Agradecimentos

Ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo auxílio financeiro. A presente tese foi realizada com apoio da CAPES - código de financiamento 001.

Aos professores Dr. Alcindo Aparecido dos Santos e Dra. Carlota de Oliveira Rangel Yagui, pelos ensinamentos, discussões e valiosas contribuições no exame de qualificação.

À Dra. Soraya da Silva Santos, minha querida amiga. Obrigado por tantos momentos bons, pela amizade e força. Você é pessoa importante em toda essa jornada.

À Dra. Mônica Franco Zannini Junqueira Toledo a quem posso chamar de amiga. Obrigado por todos os momentos de descontração, discussões sintéticas e ajuda. Gratidão pelo ser humano incrível que você é. Você está sempre disposta a ajudar a todos com excelência, muito obrigado por tudo!

Ao Charles de Lima Brito pela amizade e todo o suporte técnico nesses quase 10 anos de LAPEN, muito obrigado!

À Elisabete Antunes pela amizade e todo o suporte técnico, muito obrigado!

Aos amigos! João Vitor, Bruna e Débora. Nossa amizade ultrapassaram os muros da USP, eu sou muito grato por ter vocês e por cada momento que compartilhamos! São sempre os melhores! E agora temos nossa pequena “Lolo” Heloisa!

Aos colegas do LAPEN! Aos que passaram e que ainda estão por aqui! Meu muito obrigado! Cada um contribuiu de alguma forma para minha formação! Bruna Araújo, Débora Savino, Filipe Gomes, Fredson Silva, Guilherme Dutra, João Vítor da Silva, Lorena Paes, Marina Primi, Marco Aurélio Graça Arribas (in memoriam), Natanael Segretti, Ricardo Serafim, Gabriel Greco, Luccas Missfeldt e Lucas Nascimento. Aos amigos do bloco 13, Evelin Fornari, Renan Augusto, Raisal Calil, Vitor Navarouskas, Mariana Darbem, Karoline Waitman, Lara Gimenez, Valeria e em especial minha amiga Karinne Prado.

Aos amigos da Universidade Anhembi Morumbi, Centro Universitário São Camilo, Universidade Santo Amaro e Faculdade das Américas.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram em tudo! Em especial minha amiga Débora Godoy nos momentos mais difíceis e felizes ela estava presente. À Silene, Vanessa e Patricia, muito obrigado. Aos meus amigos Diego, Camila e Eliana, obrigado por todos os momentos alegres que vocês me proporcionam. Aos meus amigos, André, Cleber, Rodrigo Robusti, Walber, Rodrigo Faragoni, Carlos Henrique, Tamara, Tatiane e Wesley, obrigado por todos os momentos felizes de descontração e muitas conversas.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, em especial o David por todo o suporte.

À Maria Inês de Almeida Gonçalves, pelo auxílio nas análises de Ressonância Magnética Nuclear.

RESUMO

GONZAGA, R. V. **Estudo da síntese de pró-fármacos auto-imolativos como plataforma potencial para o transporte intracelular de compostos bioativos em doenças negligenciadas**, 2023, p155. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Várias estratégias têm sido utilizadas para melhorar os candidatos a fármacos e até mesmo fármacos que já estão na terapêutica. A latenciação é uma dessas estratégias. Nesse contexto, a engenharia de nanoestruturas poliméricas, como polímeros dendríticos, dendrímeros, dendrons e micelas, tem se destacado devido à variedade de propriedades e ao grande potencial para liberação de fármacos. Transportadores inteligentes auto-imolativos, responsivos a estímulos, capazes de desencadear a liberação de agentes bioativos do transportador, como fármacos, genes e proteínas, em resposta a sinais celulares específicos, vêm sendo explorados na atualidade com vistas ao aprimoramento de fármacos/compostos bioativos. Por outro lado, as Doenças Negligenciadas representam grande desafio à terapêutica e novos quimioterápicos são necessários para a maior parte delas, hoje consideradas como doenças de países pobres. Face a essas considerações e com o objetivo de se buscar o aprimoramento de fármacos já existentes ou de compostos bioativos candidatos a fármacos, este trabalho teve o objetivo de apresentar os estudos sobre a síntese de novos sistemas de liberação de fármacos, potencialmente sensíveis à glutatona redutase/tripanonotona redutase (GSH/TR), com o intuito de aprimorar as propriedades farmacocinéticas de novos candidatos a fármacos contra doenças negligenciadas, utilizando-se, ademais, o processo de reposicionamento. Primaquina, fármaco originalmente antimalárico, investigado no reposicionamento para a doença de Chagas, e o ibuprofeno, antiinflamatório clássico, ensaiado para tuberculose (TB) foram, então, empregados. A niclosamida, originalmente, um anti-helmíntico, e uma flavona, a 3-hidroxi-flavona, com diversas atividades, apresentam ação tripanomicida potencial e foram, também, utilizados, mas sem resultados satisfatórios. Vale ressaltar que doença de Chagas, malária e TB se constituem em doenças de populações negligenciadas, que representam problemas graves de saúde pública e, dessa forma, seriam alternativas importantes como modelos para uma plataforma de sistemas inteligentes com esse objetivo. Obtiveram-se dendrons, comoderivado triazólico de trometamol e o derivado de *Bis*-MPA, ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)propiónico. Os compostos sintetizados foram analisados por RMN de ^1H e de ^{13}C , infravermelho e, apenas um deles, por espectrometria de massas. A síntese do dendron triazólico derivado do trometamol mostrou-se relativamente promissora, e aquela correspondente ao dendron derivado de *Bis*-MP foi bem-sucedida. O acoplamento do ibuprofeno à cistamina gerou o respectivo pró-fármaco. Além disso, a primaquina foi funcionalizada com sucesso, um passo que antecede sua ligação à cistamina e obtenção do pró-fármaco correspondente. Como perspectivas, os pró-fármacos serão

dendronizados e estes e os intermediários serão submetidos aos testes biológicos *in vitro*, para se avaliar a atividade contra malária, Chagas, para os derivados de primaquina, e a atividade tuberculostática, para o derivado de ibuprofeno. Adicionalmente, testes de liberação deverão ser utilizados para se comprovar o efeito auto-imolativo proposto.

Palavras-chaves: latenciação; pró-fármacos auto-imolativos; nanotransportadores; dendrímeros; dendrons; doenças negligenciadas.

ABSTRACT

GONZAGA, R. V. **Studying the synthesis of self-immolative prodrugs as a potential platform for the intracellular delivery of bioactive compounds in neglected diseases**, 2023. 155p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Many strategies have been used to improve the drug candidates and, even, drugs that are in the therapeutics. Prodrug design is one of these strategies. In this context, the polymer nanostructure engineering, as dendritic polymers, dendrimers, dendrons and micelles, has been emphasized due to the diversity of properties and to the great potential for drug delivery. Smart carriers, self-immolative ones, responsive to stimuli, able to trigger the release of bioactive agents from the carrier, as drugs, genes, and proteins, in response to the specific cell signals, have been presently explored aiming to the improvement of drugs/bioactive compounds. On the other hand, the Neglected Diseases represent a great challenge to the therapeutics and new chemotherapeutic agents are needed for most of them, presently considered as poor population diseases. Considering these facts and with the objective of searching for either the improvement of drugs already available or bioactive compounds as drug candidates, this work had the objective to present the studies about the synthesis of new drug delivery systems, potentially responsive to glutathione reductase/trypanothione reductase (GSH/TR), with the proposal of improving the pharmacokinetics properties of new drug candidates against neglected diseases, using, in addition the repurposing process. Primaquine, originally an antimalarial drug, investigated in the repurposing for Chagas disease, and ibuprofen, a classical anti-inflammatory drug, tested against tuberculosis (TB) were then used. Niclosamide, originally an anthelmintic drug, and a flavone, the 2-hydroxyflavone, with many activities, are potentially tripanomicide and were also used in the synthesis, with no satisfactory results, though. It is worth noting that Chagas disease, malaria and TB are neglected population diseases, which represent serious problems of public health, and would be important alternatives as models to a platform of smart systems with this goal. Dendrons, as triazole derivative of trometamol, and the 2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid, *Bis*-MPA, were obtained. The synthesized compounds were analyzed by ^1H and ^{13}C NMR, infrared and mass spectrometry in only one case. The synthesis of trometamol triazole dendron showed to be relatively promising, and that corresponding to the dendron derived from *Bis*-MPA was well-succeeded. The coupling of ibuprofen to cystamine led to the respective prodrug. Besides that, primaquine functionalization was well succeeded and this is a previous reaction to the coupling with cystamine and further obtention of the respective prodrug. As perspectives, the prodrugs will be dendronized and those compounds as well as the intermediaries will be submitted to the *in vitro* biological tests to evaluate their activities against malaria, and Chagas disease, for primaquine derivatives, and the antituberculosis activity to the ibuprofen derivative. Additionally, drug release tests will be used to confirm the proposed self-immolative effect.

Keywords: prodrug design; self-immolative prodrugs; nanocarriers; dendrimers; dendrons; neglected diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS

(CD ₃) ₂ CO	acetona deuterada
Ac ₂ O	anidrido acético
BIS-MPA	ácido 2,2- <i>bis</i> (hidroximetil)propiónico
Bis-MPAP	ácido 2,2- <i>bis</i> (hidroximetil)propiónico protegido
BOC ₂ O	di- <i>terc</i> -butil-carbonato
CAM	molibdato cérico de amônio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DCC	dicicloexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DCU	dicicloexilureia
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilfulfóxido
DMSO-d6	DMSO deuterado
DN	Doenças Negligenciadas
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
FDA	US Food and Drug Administration
G	Geração
GSH	enzima glutationa redutase
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
IUdR	idoxuridina
IV	Espectrofotometria no Infravermelho
KOH	Hidróxido de potássio
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
NP	nanopartículas poliméricas
PEG	polietilenoglicol
PVP	polivinilpirrolidona
RMN	Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear
TB	tuberculose
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoracético
TfN3	ácido trifílico
THF	tetraidrofurano
TR	triptofano redutase

Tris-BOC Trometamol protegido
TsOH ácido *p*-toluenossulfônico

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Avanços e desafios na introdução de um novo fármaco na terapêutica.....	17
1.2 Estratégias Aplicadas no Planejamento de Novos Fármacos.....	19
1.2.1 Latenciação.....	20
1.3 <i>Click Chemistry</i>	29
1.5 Doenças Negligenciadas.....	31
2. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA.....	36
3. MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1 Material	40
3.1.1 Reagentes e solventes.....	40
3.2 Métodos	41
3.2.1 Síntese	41
3.2.2 Métodos de análise	41
3.2.1.3 Bloco C– Funcionalização do fármaco ou composto bioativo e acoplamento do grupo	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
4.1 Bloco A – síntese do dendron triazólico.....	58
4.4 Bloco B – Síntese do nanotransportador dendrimérico derivado de BisMPA: Método Divergente.....	64
4.3 Bloco C– Funcionalização do fármaco ou composto bioativo e acoplamento do grupo de ligação cruzada dissulfeto	74
4.2.2 Funcionalização da 3-OH-flavona – intermediário [9a]	75
4.2.4 Funcionalização da niclosamida	77
4.2.5 Funcionalização da primaquina.....	79
4.5 Bloco D – Síntese de pró-fármacos autoimolativos derivados de primaquina e ibuprofeno	81
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	91
6. REFERÊNCIAS.....	96
APÊNDICE	105
Espectros dos intermediários.....	105
Espectros dos Materiais de partida.....	131
ANEXOS	146
Encarte com as estruturas químicas contidas nos blocos A, B, C e D	159

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Avanços e desafios na introdução de um novo fármaco na terapêutica

A descoberta de novos fármacos e o desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes são desafios que exigem empenho multidisciplinar por meio da pesquisa científica, tendo por finalidade resolver problemas relacionados à saúde humana, chegando à cura ou ao alívio de doenças (Aver, Kreutz e Suyenaga, 2015; Lima et al., 2021; Ferreira et al., 2023).

Este processo de descoberta, desenvolvimento e introdução de um novo fármaco é altamente complexo, longo e oneroso. A inovação científica e tecnológica e os progressos da Química e da Biologia, certamente, fomentaram a elucidação de vias bioquímicas, novos alvos moleculares e a fisiopatologia das doenças. Tais avanços elevaram a outro patamar a pesquisa e desenvolvimento (P&D), proporcionando relevantes descobertas e inovações terapêuticas, permitindo melhor qualidade de vida e promoção à saúde das populações (Guido, Andricopulo e Oliva, 2010). Entretanto, há um *gap* entre os recursos atualmente investidos e o retorno esperado. Pois, apesar do aumento expressivo dos investimentos em P&D de novos compostos bioativos, onde custa bilhões de dólares, a descoberta de novos candidatos não se mostrou proporcional a esses investimentos, levando a uma crise de inovação (Munos, 2009).

De 1950 a 2008, aprovaram-se 1.222 novas entidades moleculares pelo FDA (*Food and Drug Administration*), órgão dos EUA responsável por toda parte regulatória de: alimentos (tanto humano quanto animal), suplementos alimentares, medicamentos (humano e animal), cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue

humano. Já na década de 2010 a 2019, aprovaram-se, pelo FDA, 378 fármacos, em média, 38 por ano, sendo 48 só em 2019 (FDA, 2020).

Houve um constante aumento dos investimentos em P&D e grande expectativa gerada com projeto genoma humano. Embora muitas e relevantes tecnologias tenham sido aplicadas à descoberta de novas moléculas bioativas, é evidente o enfraquecimento na produtividade e capacidade da indústria farmacêutica em introduzir novos fármacos nos últimos anos. Diversos fatores são responsáveis pela crise de inovação da indústria farmacêutica, sendo um dos mais importantes o “lima da morte” (Lima, 2007; Adams, 2012; Barbosa, 2015). Trata-se das falhas dos compostos líderes, normalmente devidas à toxicidade e à farmacocinética, o que reduz a possibilidade de se atingir a fase translacional e continuar, portanto, da fase pré-clínica para a fase clínica do desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, a aprovação de uma molécula por uma agência reguladora é cada vez mais burocrática devido aos avanços tecnológicos que nos permitem exigir cada vez mais o maior e melhor perfil de segurança e eficácia.

A busca incansável por novas moléculas nem sempre nos proporciona entidades moleculares com excelentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, pelo contrário, temos inúmeras moléculas no mercado com perfis que deixam a desejar, porém cumprem o papel mínimo de um fármaco, que é segurança e eficácia. Exemplo importante é o estudo realizado por Takagi e colaboradores (2006) com os 200 fármacos top de mercado nos Estados Unidos, Japão, Espanha e Grã-Bretanha. Este estudo mostrou que cerca de 40% dos fármacos são considerados muito pouco solúveis segundo as definições de solubilidade da Farmacopeia Americana, apresentando solubilidade abaixo de 0,1 mg/mL. Mais de 70% do catálogo de fármacos atualmente disponíveis nas indústrias farmacêuticas é de fármacos praticamente insolúveis em água (Sanchez e Ferreira, 2019).

O efeito terapêutico de um fármaco depende de sua biodisponibilidade, que é dependente de sua solubilidade, parâmetro de extrema relevância para a dissolução do fármaco nos fluidos biológicos e absorção. No entanto, apenas cerca de 8% dos novos fármacos apresentam solubilidade e permeabilidade adequadas (Streubel, Siepmann e Bodmeier, 2006; Almeida, 2009; Sanches e Ferreira, 2019).

A baixa solubilidade de compostos bioativos é um grande obstáculo na fase de desenvolvimento de um novo fármaco por via oral ou parenteral. Mesmo com as ferramentas computacionais disponíveis para se prever a fase farmacocinética, ou ADME, que compreende Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção, não raramente os compostos bioativos apresentam propriedades inadequadas após sua descoberta, que podem interferir nas fases pré-clínica, clínica e em sua formulação (Jornada et al., 2016; Sanches e Ferreira, 2019).

1.2 Estratégias Aplicadas no Planejamento de Novos Fármacos

A descoberta de novas moléculas potencialmente bioativas caracteriza-se pela complexidade dos diversos fatores presentes no planejamento molecular de unidades com estruturas que exerçam efeitos desejados, com farmacocinética e farmacodinâmica adequadas para uso na terapêutica, com biodisponibilidade satisfatória, proporcionando segurança e conforto aos pacientes (Barreiro, 2002; Ferreira e Barreiro, 2022).

É papel da Química Farmacêutica Medicinal conduzir a descoberta, desenvolvimento e introdução de uma nova entidade química, área multidisciplinar, que envolve aspectos das ciências biológicas, médicas, farmacêuticas, computacionais, entre outras. Segundo a definição da IUPAC (do inglês: *International Union of Pure and Applied Chemistry*), essa área é responsável pelo planejamento, descoberta, invenção, identificação e

preparação de compostos biologicamente ativos (protótipos), o estudo do metabolismo, a interpretação do mecanismo de ação ao nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (IUPAC, 1998; Guido, Andricopulo, Oliva, 2010).

Diversas estratégias são usadas na pesquisa de novos compostos líderes e, após a sua descoberta, a modificação molecular é amplamente utilizada com vistas à sua otimização. A modificação molecular permite, pois, que compostos utilizados anteriormente e dotados de características inapropriadas, como alta toxicidade e problemas farmacocinéticos, sejam otimizados (Aver, Kreutz e Suyenaga, 2015).

A latenciação é um processo de modificação molecular muito utilizado no aprimoramento da atividade de compostos líderes, de candidatos a fármacos e, mesmo, de fármacos já lançados na terapêutica (Chung et al., 2005; Silva et al., 2005; Lima, 2007; Rautio et al., 2008; Parise Filho et al., 2010; Aver, Kreutz e Suyenaga, 2015; Sanches e Ferreira, 2019; Sanches, Ferreira, 2020; Giarolla, 2022).

1.2.1 Latenciação

A latenciação é uma estratégia importante dentro do processo de modificação molecular. Consiste na transformação de molécula bioativa ou fármaco em forma de transporte inativo (pró-fármaco, entre outros), que, por processos biológicos, mediados por enzimas, ou por processos químicos, libera o composto ativo para exercer sua ação (Figura 1) (Chung et al., 2005; Silva et al., 2005; Rautio et al., 2008; Testa, 2009; Choi-Sledeski, Wermuth, 2015; Sanches, Ferreira, 2019, 2020; Giarolla, 2022). Este processo permite que as características farmacêuticas, farmacocinéticas e, também, indiretamente, as farmacodinâmicas, embora indiretamente, sejam aprimoradas em relação à molécula precursora.

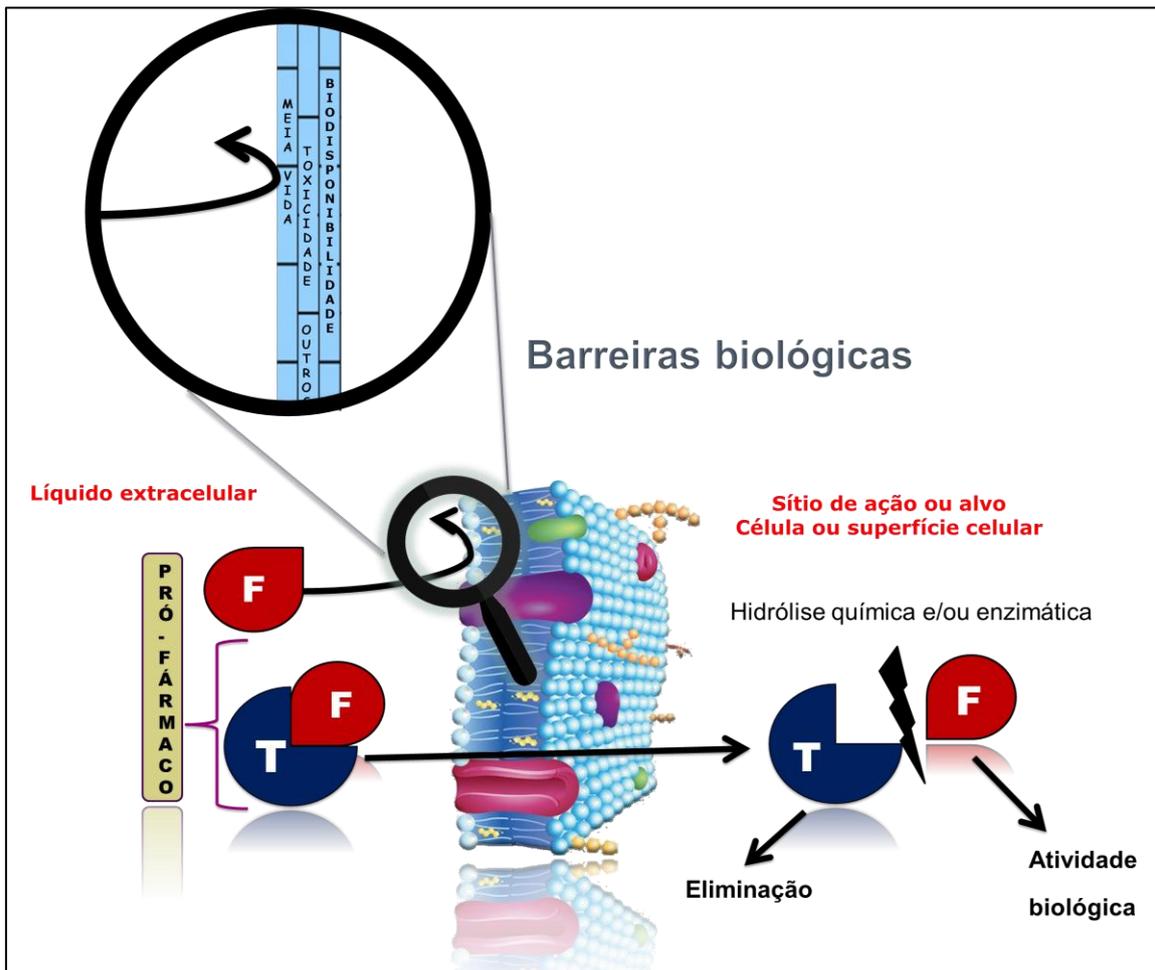


Figura 1. Representação esquemática do processo de latênciação.

O planejamento e o desenvolvimento de pró-fármacos são essenciais para superação de incompatibilidades físico-químicas, que podem limitar ou impedir o uso de um fármaco (Teixeira et al., 2013). Entre elas, destacam-se baixa solubilidade (Sanches e Ferreira, 2019) (hidrofilicidade ou lipofilicidade), permeabilidade inadequada pela barreira hematoencefálica, baixa biodisponibilidade por via oral, amplo metabolismo pré-sistêmico, alta toxicidade, irritação e dor no local de administração, baixa seletividade, além de odor e/ou sabor desagradável. O fármaco latente é semelhante ao “cavalo de Tróia”, uma vez que burla as barreiras biológicas, porém, diferente deste, não tem a finalidade de destruí-lo, mas um objetivo de promover melhor ação

(Chung et al., 2005; Silva et al., 2005; Rautio et al., 2008; Testa, 2009; Giarolla, 2022).

As formas latentes, obtidas pela latenciação, foram classificadas por Wermuth, em 1984, e subdivididas em:

- *Pró-fármacos clássicos*, obtidos por meio da ligação do fármaco/composto bioativo protótipo a um transportador, tornando-o inativo ou menos ativo e que, por reações químicas e/ou enzimáticas, sofrem hidrólise liberando o fármaco.

- *Bioprecursores*, diferentemente dos clássicos, não possuem um transportador ligado ao fármaco/composto bioativo, mas, somente após biotransformação, em geral pelo sistema redox (reações de oxirredução), geram o metabólito ativo.

- *Pró-fármacos mistos*, que apresentam características de pró-fármacos clássicos e bioprecursores. Nestes, o transportador é metabolizado, o que é necessário para o transporte do fármaco ao lugar de ação, onde posteriormente sofre nova biotransformação para liberar o fármaco.

- *Pró-fármacos recíprocos*, ao contrário dos pró-fármacos clássicos em que o transportador não possui atividade terapêutica, são formas latentes, nas quais o grupo transportador também possui atividade biológica, permitindo que se obtenha efeito sinérgico, pela atuação por mecanismos iguais ou diferentes.

- *Fármacos dirigidos*, que correspondem a fármacos/compostos bioativos ligados a transportadores específicos capazes de transportar o fármaco a células, tecido ou órgãos de forma seletiva, com o objetivo de reduzir efeitos adversos e toxicidade por ação inespecífica em outros alvos (Chung et al., 2005; Dias et al., 2005; Redasani, e Bari, 2015; Giarolla, 2022).

1.2.1.1 Transportadores de fármacos

As nanoestruturas têm sido amplamente investigadas e aplicadas ao transporte de fármacos. A nanotecnologia é cada vez mais presente nas ciências dos biomateriais voltados à saúde e tem crescido de forma exponencial. Trata-se de área de grande importância, que integra química, física e biologia. Segundo Bawarski e colaboradores (2008), a nanotecnologia pode ser definida como *design* (planejamento), caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas que podem ser controlados através de manipulações em escala nanométrica (nm). Nanômetro é uma unidade de medida que corresponde à bilionésima parte de um metro. Na área médica, os nanossistemas são desenvolvidos principalmente para novas técnicas e dispositivos de diagnósticos e tratamentos mais efetivos.

Na área farmacêutica, a nanotecnologia tem sido usada em larga escala para o planejamento de nanossistemas para transporte de fármacos e no desenvolvimento de tratamentos para uma variedade de doenças e distúrbios. Neste contexto, a engenharia de nanoestruturas poliméricas, como polímeros dendríticos, dendrímeros e micelas, tem se destacado devido ao grande crescimento da área de ciências dos biomateriais contemporâneos, devido às suas propriedades únicas e ao grande potencial para o transporte de fármacos (Bawarski et al., 2008; Safari e Zarnegar, 2014; Jahangirian et al., 2017).

As nanopartículas poliméricas (NPs) apresentam tamanho <1000 nm e são compostas por polímeros e copolímeros biodegradáveis ou bioestáveis. As moléculas de fármaco podem ser (i) aprisionadas ou encapsuladas dentro da partícula; (ii) absorvidas fisicamente na superfície ou cavidade interna, ou (iii) ligadas quimicamente à superfície da partícula (Safari e Zarnegar, 2014).

As NPs possuem uma estrutura núcleo-invólucro que pode sofrer alterações dependendo da composição de blocos hidrofóbicos e hidrofílicos nas cadeias do polímero. O núcleo consiste em matriz polimérica densa e

hidrofóbica, na qual um fármaco hidrofóbico pode ser encapsulado ou acoplado covalentemente. O invólucro é composto por blocos poliméricos mais hidrofílicos, tais como PEG, PVP ou polissacarídeos, que servem para conferir propriedades estáticas de estabilidade e de ocultação às partículas por administração intravenosa. Parte destas estruturas corresponde a boas candidatas para aplicações no transporte de fármacos (Schaffazick et al., 2003; Safari e Zarnegar, 2014; Jahangirian et al., 2017).

1.2.1.1.1 Dendrímeros

Entre os polímeros pode-se destacar uma classe especial e diferenciada, a dos dendrímeros, macromoléculas poliméricas sintéticas, altamente ramificadas, de tamanho regular e diferenciadas por possuírem forma globular, que diverge dos outros polímeros, geralmente lineares (Bhattacharya et al., 2013; Santos et al., 2017; Gonzaga et al., 2018).

A primeira molécula dendrímica foi sintetizada, em 1978, por Vöglet e colaboradores, e denominada “Molécula em Cascata”. Em 1985, surgiu o termo *arborols* que vem do latim e significa árvore, porém o termo “Dendrímero” consolidou-se, quando foi exposto por Tomalia et al., em 1985 (Nanjwade et al., 2009).

O termo dendrímero deriva das palavras gregas *dendron* e *mero*, que significam ramificação e parte, respectivamente. Portanto, é um termo pertinente, tendo em vista que estes são compostos com inúmeras ramificações e sua estrutura comumente é semiglobular ou globular (Nanjwade et al., 2009; Bhattacharya et al., 2013, Dias et al., 2019, Pedro-Hernández, Ramirez-Ápan, Martínez-García, 2022).

A malha dendrímica é constituída por partes elementares: um núcleo, ramificações constantes de unidade monoméricas ou de dendrons, que formam a camada intrínseca, e uma parte extrínseca com grupos funcionalizados disponíveis. O foco central, geralmente é denominado

Geração 0 (G0) e, a cada camada de monômeros inserida, tem-se uma nova geração (G1, G2...) (Figura 2). Contudo, deve-se ressaltar que não há normatização quanto à nomenclatura e classificação de dendrímeros. O dendrímero de primeira geração apresenta estrutura planar, porém, quando novas gerações são inseridas, gradualmente, adquire forma globular. A adição de gerações poderá ser limitada pelo impedimento estérico entre as ramificações (Abbasi et al., 2014; Gonzaga et al., 2018; Dias et al., 2019).

As estruturas dendriméricas podem ser obtidas por dois métodos de síntese tradicionais: divergente e convergente.

Na técnica de síntese divergente, o crescimento do dendron ocorre a partir do foco central. As ramificações são unidas respectivamente à molécula central e a camada monomérica ligada ao foco central forma o dendrímero de primeira geração. A cada nova camada uma nova geração é obtida. Entretanto, quanto maior for o número de gerações inseridas, começam a aparecer falhas causadas por reações incompletas, levando a imperfeições e diferenças entre as massas da malha dendrimérica (Dias et al., 2019).

O método de síntese convergente ocorre da parte externa para a interna, iniciando com a construção do dendron, no qual são adicionados novos monômeros, até obter a estrutura com o número de ramificações desejadas, ligado ao foco central multifuncional. O grande avanço desse método é que a cada geração adicionada é possível purificar o produto e, assim, diminuir o aparecimento de imperfeições (Liu e Fréchet, 1999; Boas, Heegaard, 2004; Svenson e Tomalia, 2012; Dias et al., 2019).

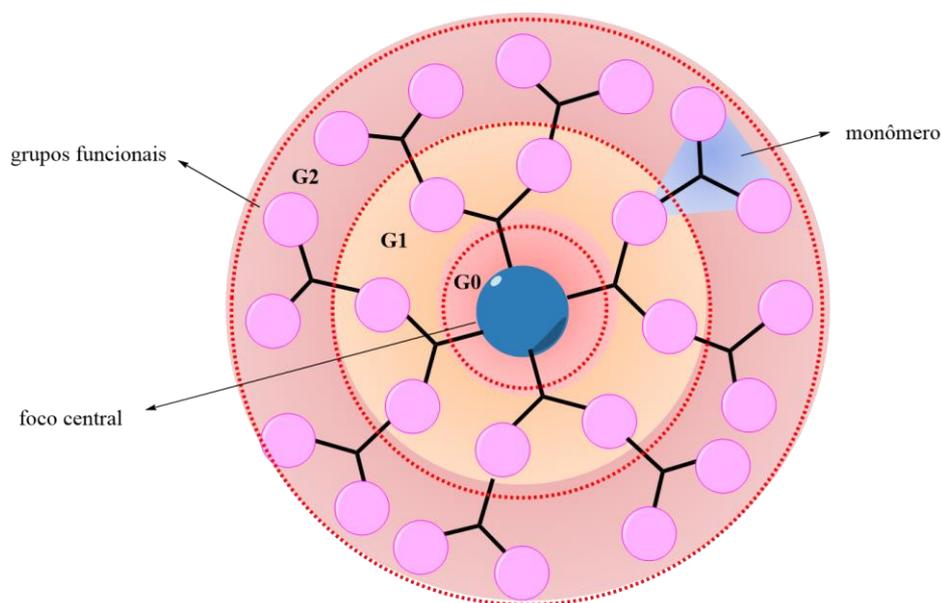


Figura 2. Representação esquemática de um dendrímero e suas gerações (G0, G1 e G2), camadas de repetições monoméricas.

1.2.1.1.2 Aplicações de dendrímeros

Os dendrímeros estão sendo amplamente empregados em diversos ramos da ciência, tais como: ciências biomédicas, nanotecnologia, biologia molecular, engenharia, química farmacêutica, entre outras. Entre as inúmeras aplicações dos dendrímeros, pode-se destacar a solubilidade. Trata-se de característica muito relevante a fármacos, pois muitos deles apresentam problemas farmacocinéticos, em grande parte, devido à falta de solubilidade em meio fisiológico. Neste contexto, os dendrímeros são potenciais transportadores de fármacos e compostos bioativos com o objetivo de aprimorar a farmacocinética dos mesmos (Svenson, 2009; Svenson e Tomalia, 2012; Patel e Patel, 2013; Abbasi et al., 2014; Santos et al., 2017; Dias et al., 2019). Um dos exemplos é o do DEP® docetaxel, versão dendrímica do docetaxel (Taxotere®). Estudos clínicos de fase II demonstraram redução significativa de efeitos colaterais importantes com o uso DEP®, como redução da: toxicidade da medula óssea, anafilaxia, edema

e queda de cabelo. DEP® docetaxel é amplamente utilizado para câncer de mama, pulmão e próstata (Starpharma, 2019).

1.2.1.1.3 Transportadores inteligentes

Diversas plataformas para o transporte de fármacos têm sido desenvolvidas, principalmente, para melhorar a eficácia e seletividade dos fármacos e compostos bioativos, com muitas abordagens diferentes, incluindo desenvolvimento de pró-fármacos. Polímeros inteligentes (*smart polymers*) ou biomateriais poliméricos suscetíveis a estímulos estão sendo aplicados a fármacos auto-imolativos, classe de sistema inteligente de transporte de fármacos, que necessita de um gatilho, estímulo, para liberar o fármaco/composto bioativo. Em geral, o número de pesquisas empregando transportadores auto-imolativos é crescente, refletindo o interesse nestes tipos de sistemas inteligentes. Entre os gatilhos mais utilizados estão: enzimáticos, pH, sistema redox, 1,4-, 1,6- e 1,8-eliminação, fotodegradação, entre outros (Alouane et al., 2015; Gillies, 2019; Wells et al., 2019, Gonzaga et al., 2020, Gavriel et al, 2022).

Os recentes avanços da Química têm permitido explorar novas técnicas para desenvolvimento de nanotransportadores inteligentes “*stimuli-responsive*” e “*self-immolative*”, que podem desencadear a liberação de agentes bioativos do transportador, tais como: fármacos, genes e proteínas, em resposta a sinais celulares específicos (Koo et al., 2008; Riber, Smith e Zelikin, 2015; Gonzaga et al., 2020).

A redução de ligações dissulfídicas tem sido explorada no desenvolvimento de novos transportadores de fármacos, visto que estas podem sofrer a ação da enzima glutathione reductase (GSH). A GSH contém tripeptídeo-tiol, que reduz ligações dissulfetos formadas no citoplasma. (Liu et al., 2014).

Outro ponto importante é a concentração intracelular da GSH (~10 mM), que é, consideravelmente, mais alta que a concentração encontrada no meio extracelular (~2 μ M). Essa expressiva diferença permite o desenvolvimento de transportadores de fármacos de liberação intracelular específica, responsiva a GSH. Deste modo, a inserção de um *crosslinker* (espaçante) contendo ligações dissulfeto cliváveis por GSH, acoplado ao fármaco/composto bioativo e ao dendron, permite a concepção de um novo nanotransportador intracelular de fármacos (Koo et al., 2008; Kostova et al., 2015).

Entre os tripanossomatídeos (*Leishmania* sp., *Trypanosoma* sp. e *Crithidia fasciculata*), existe a tripanotiona redutase (TR), que exerce função semelhante à GSH/TR e é responsável pela remoção de peróxidos tóxicos e pela correção do nível de tiol intracelular, que, geralmente, é o único mecanismo de defesa desses parasitos ao estresse oxidativo, tornando-se um alvo promissor para o desenvolvimento de novos quimioterápicos (Pita e Pascutti, 2011).

A GSH é super expressa em células tumorais, alcançando níveis 1000 vezes superiores ao do plasma sanguíneo. Com base nessa expressiva diferença, El Aissi e colaboradores (2015) conjugaram um grupo diretor para melanomas (ICF01012) com um espaçante “self-immolative” dissulfeto e idoxuridina (Figura 3). A idoxuridina (IUdR) foi liberada do pró-fármaco sob redução do grupo dissulfeto. Estes dados indicam o potencial de ativação de pró-fármacos por GSH em células tumorais, usando um *crosslinker* dissulfeto, aumentando a seletividade e, conseqüentemente, reduzindo a toxicidade dos quimioterápicos antineoplásicos, frequentemente dotados de baixa seletividade por células neoplásicas e alta toxicidade para células normais (Machado et al., 2016).

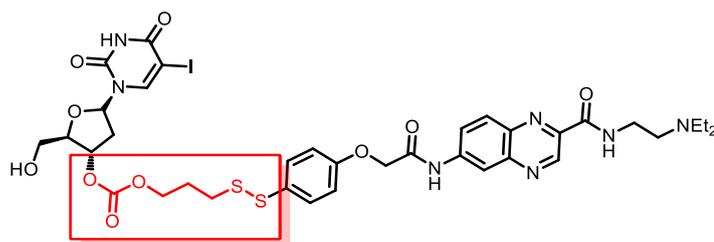


Figura 3. Estrutura do pró-fármaco com ligação cruzada (*cross linker*) dissulfeto IUdR-SS-MT.

No caso de tripanomicidas (*Leishmania* sp., *Trypanosoma* sp. e *Crithidia fasciculata*), existe a tripanotiona redutase (TR), que exerce função semelhante à GSH/TR e é responsável pela remoção de peróxidos tóxicos e pela correção do nível de tiol intracelular, que, geralmente, é o único mecanismo de defesa desses parasitos ao estresse oxidativo, tornando-se um alvo promissor para o desenvolvimento de novos quimioterápicos (Pita e Pascutti, 2011).

1.3 Click Chemistry

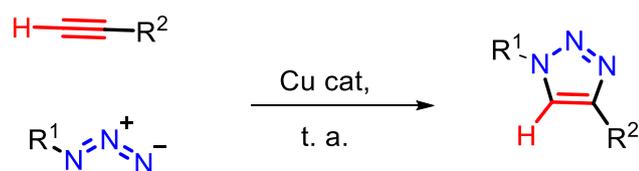
Diversas estratégias sintéticas podem ser aplicadas no desenvolvimento de nanoestruturas, entre elas a “Click Chemistry”. Esse termo foi introduzido por Sharpless, Hartmuth e Finn, em 2001, para descrever reações de alto rendimento, de ampla utilidade e alcance e que geram poucos e inócuos subprodutos, que podem ser facilmente removidos por métodos não cromatográficos. Estas reações são estereoespecíficas (não necessariamente enantiosseletivas), termodinamicamente favorecidas, com energia maior que 20 kcal.mol^{-1} , o que facilita a formação de um único produto.

Esse processo envolve reações relativamente fáceis de serem executadas e que permitem o uso de solventes, prontamente extraíveis e menos nocivos. Considerando que novas arquiteturas moleculares estão

sendo utilizadas para constituição de dendrímeros, a reação por *click chemistry* vem sendo amplamente utilizada, em especial a cicloadição de azida e alcino, catalisada por cobre (CuAAC) para a formação de triazóis, método inspirado na biossíntese da natureza, em que pequenos fragmentos moleculares se unem para formar moléculas mais complexas (Sharpless, Hartmuth e Finn, 2001; Thirumurugan, Matosiuk e Jozwiak, 2013).

As reações *click chemistry* possuem grande variabilidade e podem ser classificadas, segundo sua natureza, em: cicloadições, reações de espécies insaturadas; reações de substituições nucleofílicas, especialmente abertura de anéis heterocíclicos, carbonil, reações não aldólicas, (ureias, tioureias, heterocíclicos aromáticos, éteres, hidrazonas e amidas), e adições, que são formadas pela introdução de um átomo ou grupo de átomos em ligações duplas ou triplas de carbono-carbono, levando à formação de epóxidos (Thirumurugan, Matosiuk e Jozwiak, 2013).

A formação de triazóis está incluída em reações de cicloadições, conhecidas como cicloadições térmicas 1,3-dipolar de Huisgen, reação clássica para a formação de 1,2,3-triazol, reagindo uma azida com um alcino (Esquema 1). Os heterocíclicos nitrogenados de cinco membros, como os 1,2,3-triazóis e os seus derivados despertam interesse devido à vasta gama de atividade biológica que apresentam, entre elas, anti-HIV, antialérgica, antifúngica, antiviral e antibacteriana. Estas reações são importantes em aplicações farmacêuticas, considerando a sua estabilidade à luz, umidade, oxigênio e à biotransformação. Além disso, estes grupos são amplamente aplicados como fotossensibilizadores e corantes e utilizados comercialmente como agentes anticorrosivos na indústria (Agalave, Maujan e Pore, 2011; Wang et al., 2012).



Esquema 1

1.5 Doenças Negligenciadas

As doenças negligenciadas (DN) são conhecidas como doenças promotoras da pobreza, uma vez que são originadas e, ao mesmo tempo, promovidas pelas desigualdades socioeconômicas. São causadas por agentes infecciosos como vírus, bactérias, protozoários e helmintos e são mais prevalentes em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Ainda que o cenário tenha sido ligeiramente modificado, as DN não despertam interesse suficiente da indústria farmacêutica global por estarem associadas à pobreza (Silva-Pires et al., 2017; WHO, 2020; Engels, Zhou, 2020) e representarem pouco ou nenhum retorno dos investimentos para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos

O termo DN foi proposto pelo programa “the Great Neglected Diseases” da Fundação Rockefeller, na década de 1970, e coordenado por Kenneth Warren (Hotez et al., 2006; Silva-Pires et al., 2017).

Na América Latina, no período de 2008 a 2014, o Brasil registrou maior prevalência de doenças relacionadas à pobreza, sendo considerado o principal responsável pelos casos de dengue (40%), doença de Chagas (25%), esquistossomose (96%), hanseníase (86%), helmintíases intestinais (24%), leishmaniose cutânea (39%), leishmaniose visceral (93%), leptospirose (92%) e malária (36%) (Silva-Pires et al., 2017).

1.5.1 *Quimioterapia das DN*

Em geral, os fármacos disponíveis para o tratamento de doenças negligenciadas são escassos, ou apresentam problemas como toxicidade elevada e/ou resistência dos agentes causadores aos fármacos correntemente utilizados. Resulta importante, portanto, a busca por novas alternativas terapêuticas, melhores que as disponíveis.

Assim é com a doença de Chagas, cujo arsenal terapêutico é constituído de apenas dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, com pouca ou nenhuma atividade na fase crônica, o maior desafio dessa endemia (Bosquesi et al., 2022). No caso da malária, há fármacos disponíveis, como cloroquina, primaquina, mefloquina, artemisinina, entre outros, mas que apresentam resistência elevada por parte dos agentes etiológicos da malária (Santos, 2022a). Outro exemplo a ser citado é o da tuberculose (TB), que conta com quimioterápicos importantes, em esquemas terapêuticos indicados pela Organização Mundial da Saúde (Santos, 2022b). Isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifampicina são alguns dos fármacos utilizados no tratamento, que têm, no entanto, a eficácia comprometida, devido à multi- e a extrema resistência do *Mycobacterium tuberculosis*.

Há vários métodos de descoberta e desenvolvimento de fármacos que vêm sendo utilizados na busca por quimioterápicos para as doenças mencionadas anteriormente. Entre eles, vale ressaltar o método de reposicionamento.

1.5.2 Reposicionamento

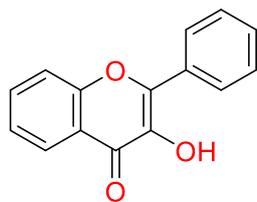
1.5.2.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno (IBP) é exemplo de antiinflamatório não-esteróide, reposicionado para a utilização em TB (Santos, 2022b). Esse fármaco apresenta alvos em humanos diferentes daqueles observados no *M.*

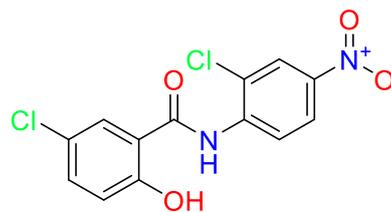
tuberculosis, o que é fundamental para que se identifique a respectiva atividade anti-TB. Guzman e colaboradores (2013) realizaram estudos com esse fármaco, identificando a estrutura-alvo nos humanos, a RHO-GTPase, que possui homologia na micobactéria, denominada Rv2839c. Esta pode ser classificada como componente essencial da iniciação da síntese proteica. Neste estudo, o IBP inibiu completamente o crescimento de cepas Mtb H₃₇RV de *M. tuberculosis in vitro*.

Em outro estudo, Byrne, Denkin e Zhang, em 2007, administraram IBP, monoterapia, e associado à isoniazida e à pirazinamida, em roedores infectados, por meio de aerossóis, com *M. tuberculosis*. O IBP sozinho não foi capaz de diminuir a contagem bacteriana, mas, associado à isoniazida e à pirazinamida, os resultados foram superiores a cada um dos fármacos em monoterapia. Por outro lado, Vilaplana e colaboradores (2013) observaram, em ensaios *in vivo*, que o IBP foi capaz de reduzir tanto as lesões pulmonares dos animais quanto a carga viral. Ademais, houve aumento do tempo de sobrevivência, quando se administrou o IBP. Mortensen e colaboradores (2019) acreditam que a divergência entre os resultados de ambos os grupos esteja relacionada à rota de infecção dos roedores, ou seja, aerossol (Byrne et al., 2007) vs intravenoso (Vilaplana et al., 2013), uma vez que se verificou que nos roedores infectados através de aerossóis a contagem bacteriana aumenta, ao passo que o oposto é verificado quando a via de infecção dos roedores é feita através da via intravenosa.

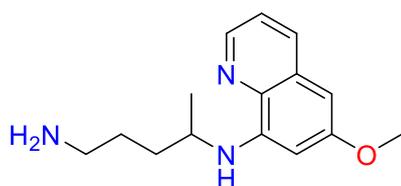
A Figura 4 apresenta a estrutura química da 3-hidroxi-flavona, niclosamida, primaquina e ibuprofeno.



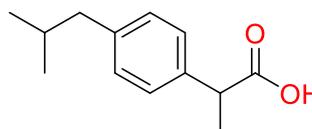
3-hidroxi flavona



niclosamida



primaquina



ibuprofeno

Figura 4 – Estrutura química de 3-hidroxi flavona, niclosamida, primaquina e ibuprofeno.

2. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

2. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

Sistemas de transportes de fármacos são estratégias promissoras para otimizar características inadequadas que moléculas apresentam durante o seu desenvolvimento, e até mesmo após estarem no mercado.

Face ao grande desafio no tratamento de DN e à grande necessidade e urgência de novos fármacos na terapêutica, este projeto teve por objetivo desenvolver uma plataforma de transporte de fármacos de liberação intracelular sensível à GSH/TR, capaz de aprimorar propriedades farmacocinéticas de novos candidatos a fármaco. Além disso, o mesmo poderá ser aplicado a fármacos que já estão no mercado, mas que, no entanto, apresentam propriedades farmacocinéticas inadequadas (Pita e Pascutti, 2011; Machado et al., 2016; Zhang et al., 2019).

Os dendrímeros apresentam arquitetura molecular de caráter promissor no transporte de fármacos. O uso de dendrons tem se tornado uma alternativa mais viável, quando comparado ao emprego de dendrímeros, posto que sinteticamente são, teoricamente, menos complexos de serem produzidos. Ademais, a estrutura molecular de um dendron proporciona duas extremidades que podem apresentar grupos funcionais diferentes, característica interessante no planejamento de fármacos dirigidos e sistema de transporte de fármacos, podendo estes ser acoplados em uma das extremidades, tendo o grupo diretor em outra (Dias et al., 2019; Wang et al., 2022).

O emprego de triazóis no planejamento da arquitetura molecular pode ser uma alternativa interessante, pois são moléculas relativamente estáveis à biotransformação e tal estabilidade é importante na construção do dendron proposto, visto que o mesmo deverá ser resistente à biotransformação inespecífica e ser liberado mediante a ação das enzimas GSH e TR (Massarotti et al, 2014).

Dendrons derivados de *BisMPA* podem ser aplicados no planejamento da arquitetura molecular, embora, não tenham a mesma estabilidade que triazóis, ainda sim podem resistir a biotransformação e liberar o fármaco mediante a ação enzimática específica, além disso, esses derivados têm mostrado excelente biocompatibilidade.

Dessa forma, planejaram-se pró-fármacos autoimolativos como plataforma potencial para o transporte de fármacos contra doenças negligenciadas, através de um nanotransportador inteligente, constituído por um espaçante de ligação cruzada dissulfeto, acoplado ao fármaco e ao dendron (dendron triazólico ou dendron de *BisMPA*). Propôs-se que a liberação do fármaco ou composto bioativo ocorra mediante ação da GSH/TR sobre o espaçante dissulfeto, promovendo a auto liberação, seletiva e em cascata do fármaco /composto conforme mostra a Figura 5.

Como modelos para o estudo das reações sintéticas, utilizaram-se a 3-hidroxi-flavona, a niclosamida, a primaquina e o ibuprofeno. Esses fármacos/composto bioativo foram propostos por reposicionamento ao planejamento de tripanomicidas (doença de Chagas) – 3-hidroxi-flavona, primaquina, niclosamida – malária e TB – primaquina e ibuprofeno, respectivamente.

Vale ressaltar que doença de Chagas, malária e TB se constituem em doenças que representam problemas graves de saúde pública e, dessa forma, seriam alternativas importantes como modelo para uma plataforma.

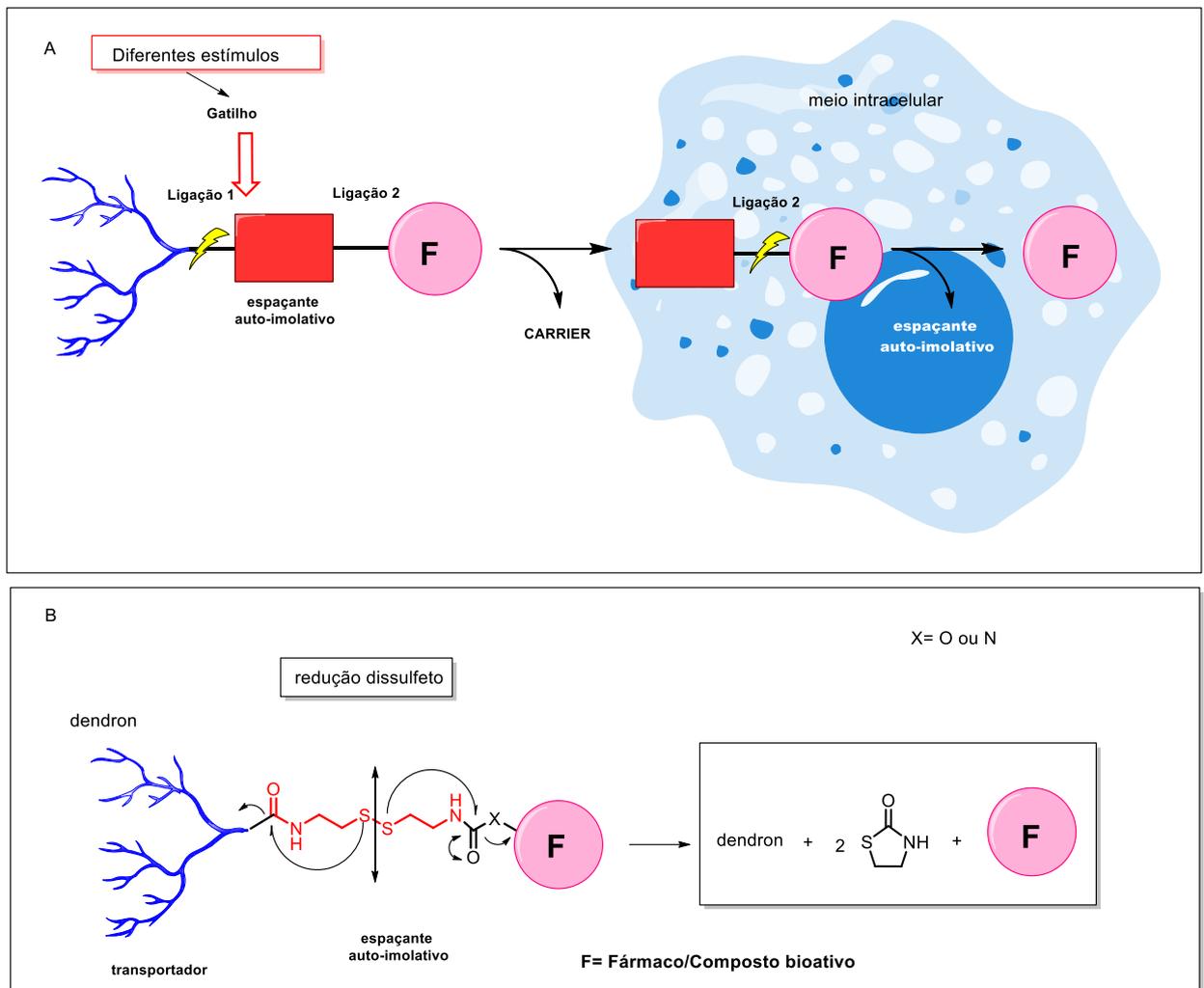


Figura 5. A: Estrutura do nanotransportador dendrimérico de liberação intracelular. **B:** Esquema de liberação via redução dissulfeto e auto-imolação do fármaco/composto bioativo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Reagentes e solventes

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme Perrin e Armarego, (1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado antes do uso. Diclorometano e dimetilformamida foram tratados sobre hidreto de cálcio e agitação magnética por 2 horas, e em seguida destilados sob pressão reduzida e armazenados em peneira molecular. Metanol foi refluxado sobre magnésio/iodo e em seguida destilado e armazenado em peneira molecular 4A.

3-Hidroxi flavona; niclosamida; 4-dimetilaminopiridina (DMAP); ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)propiónico (*Bis*MPA); ácido clorídrico; ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH); anidrido succínico; bicarbonato de sódio; bissulfito de sódio; cloreto de sódio; dicitcloexilcarbodiimida (DCC); diclorometano (DCM); dimetilacetal benzaldeído; sulfato de sódio anidro; tetraidrofurano (THF); cloroformato de 4-nitrofenila; anidrido trifluorometanossulfônico; azida de sódio; bicarbonato de sódio; brometo de propargila; cistamina; cloreto de amônio; di-*terc*-butil-carbonato (BOC₂O); trietilamina (Et₃N); trometamol; cloreto de zinco (ZnCl₂), anidrido acético (Ac₂O); metóxido de sódio, iodeto de cobre; imidazol, difosfato de primaquina, ibuprofeno, *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida (DIC), *N,N'*-Diisopropiletilamina (DIPEA), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

3.2 Métodos

3.2.1 Síntese

Síntese nos esquemas 2,3 e 4.

3.2.2 Métodos de análise

3.2.1.1 Ponto de fusão

O ponto de fusão foi determinado em aparelho capilar Büchi, disponível no LAPEN, FCF-USP

3.2.1.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A RMN dos produtos formados foi realizada em Espectrômetro Bruker 300 MHz, modelo Advanced DPX-300, disponível na FCF-USP.

3.2.1.3 Espectrometria de massas de baixa resolução

Foi realizada em Espectrômetro Shimadzu LC-MS 8030 acoplado a cromatografia líquida. Instituto de Química – USP.

3.2.1.3 Espectrofotometria no Infravermelho (IV)

A análise no IV foi realizada em espectrofotômetro FTIR, Central Analítica do Departamento de Farmácia, FCF-USP.

3.2.1.4 Análise Cromatográfica

3.2.1.4.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

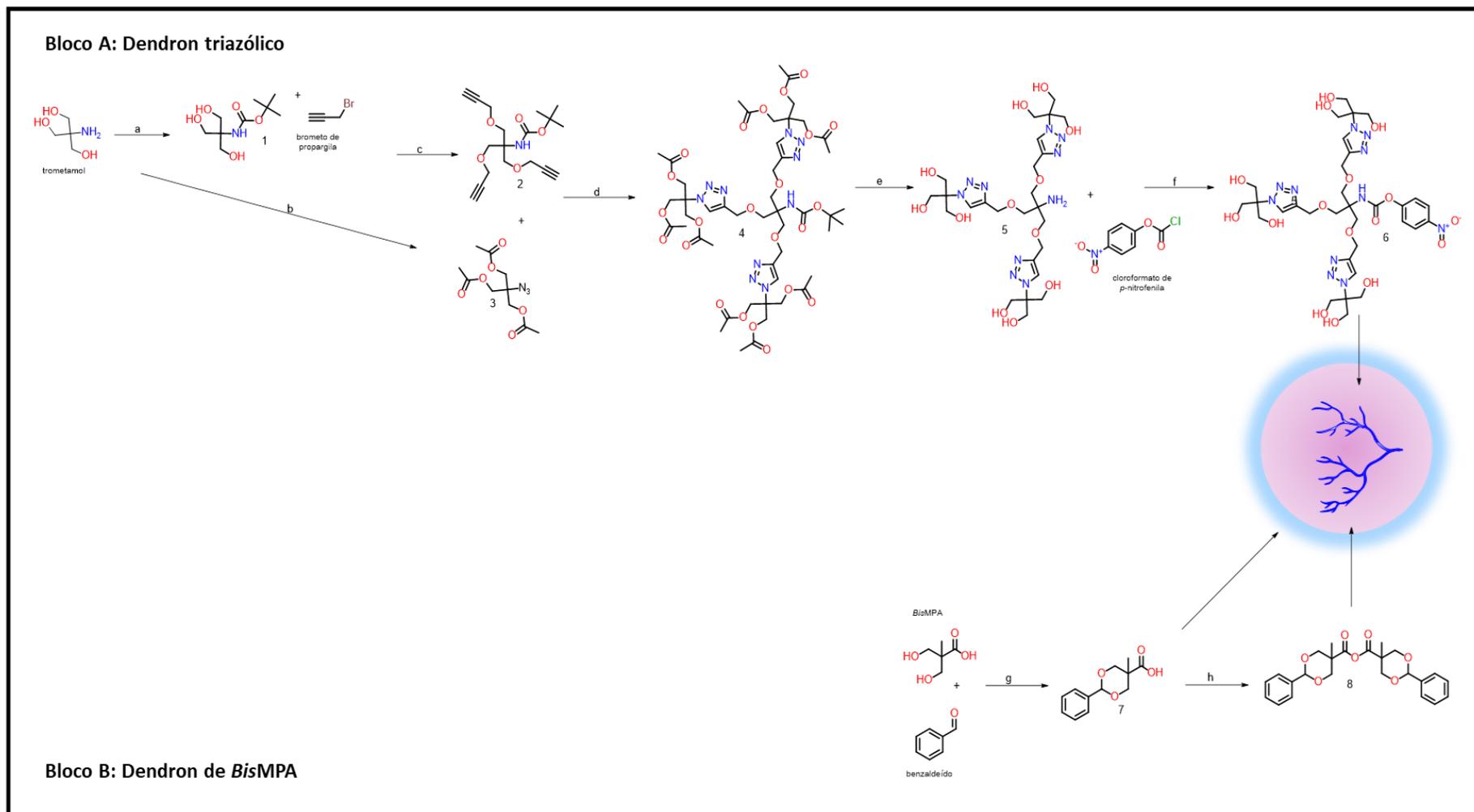
A análise cromatográfica em camada delgada foi realizada com cromatoplasmas de sílica-gel com fases móveis adequadas.

3.2.1.4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

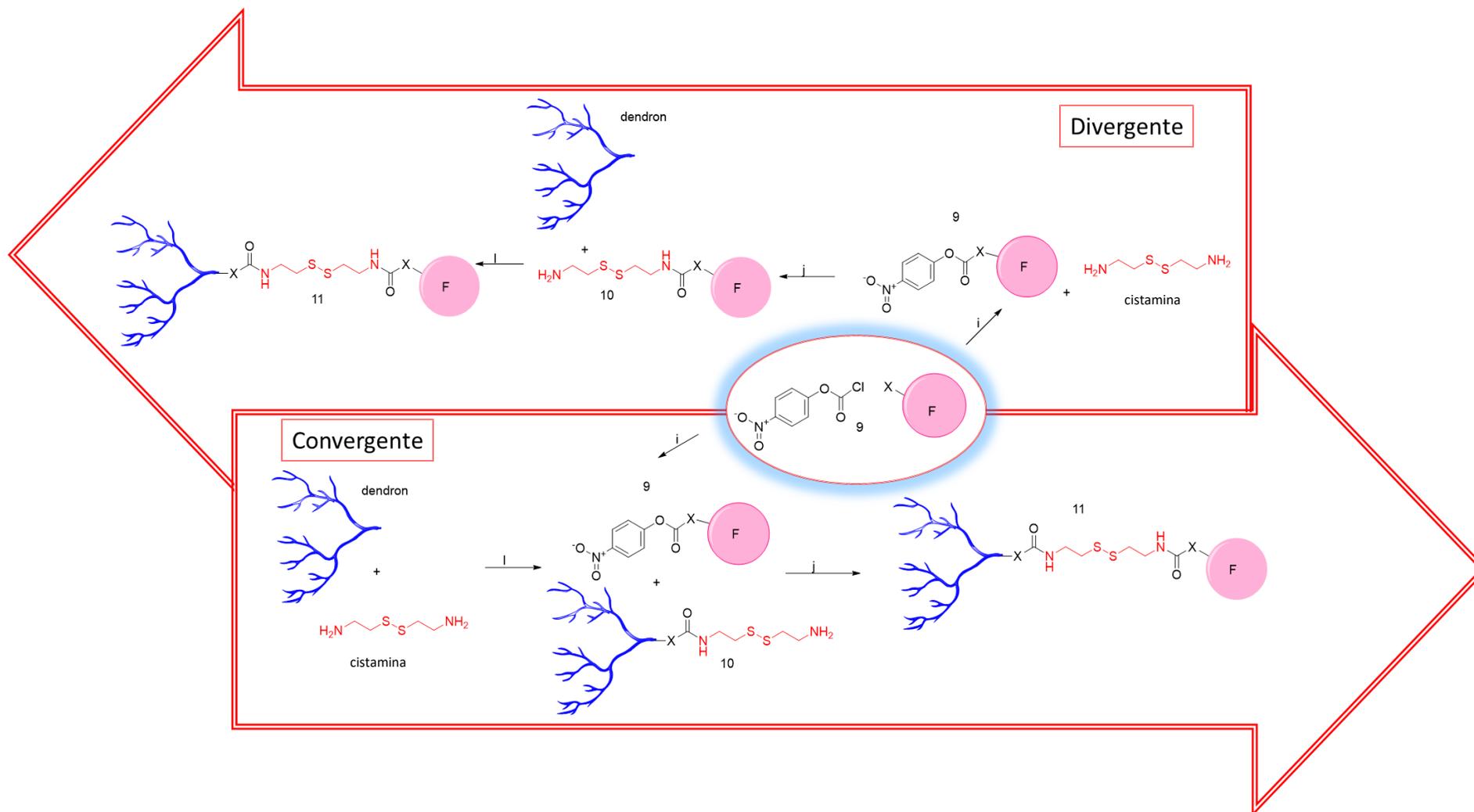
A CLAE será realizada em equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Shimadzu, disponível na Central Analítica do Departamento de Farmácia, FCF-USP.

3.2.1.4.3 Cromatografia flash Isolera Prime, Biotage

A purificação por cromatografia foi realizada no equipamento Isolera Prime Biotage, disponível na Central Analítica do Departamento de Farmácia, FCF-USP.

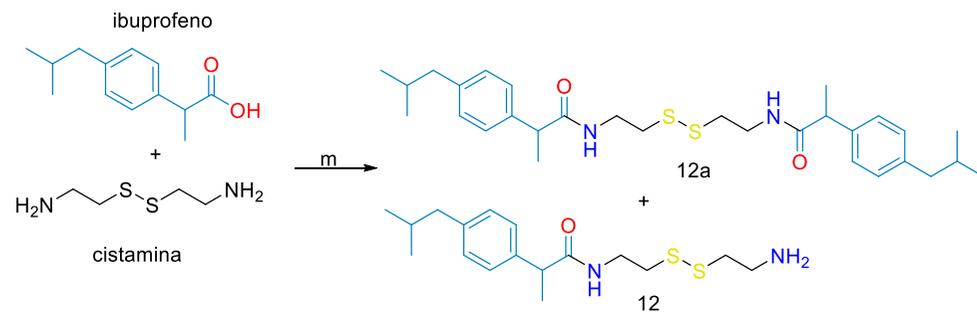


Esquema 2. Bloco A: Síntese de dendron triazólico; **Bloco B:** Síntese do dendron de BisMPA. **a)** BOC_2O , MeOH: *t*-butanol; **b)** 1. TfN_3 , ZnCl_2 , TEA, DCM, 2. Ac_2O , 60 °C; **c)** KOH, DCM, 35 °C; **d)** THF:H₂O, CuI, TEA, 100 °C, 100 W; **e)** TFA, t. a. DCM, **f)** TEA, t. a., DCM; **g)** TsOH, t. a., $(\text{CH}_3)_2\text{O}$; **h)** DCC, DCM, DMAP, t. a.

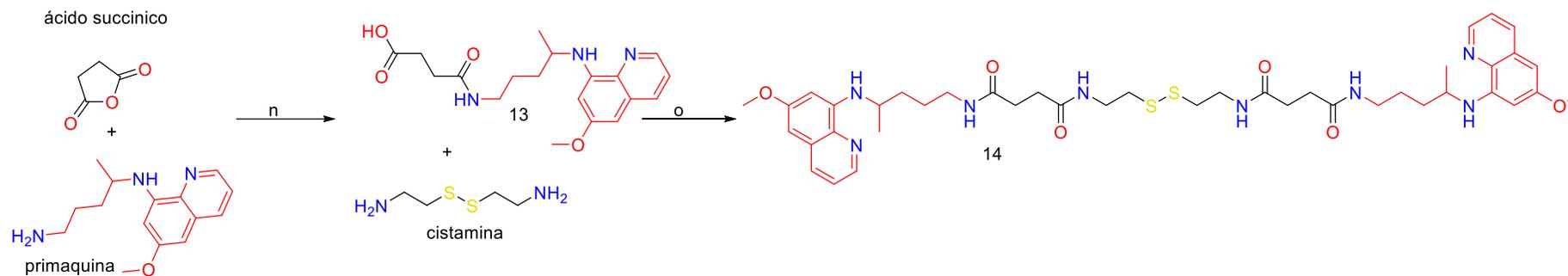


Esquema 3. Esquema geral de síntese do nanotransportador dendrímérico de liberação intracelular: pró-fármaco auto-imolativo. **j)** DCM, TEA, t. a. 12h; **l)** DIC, DIPEA, HOBt, 8h, t. a.

I: Pró-fármaco de ibuprofeno

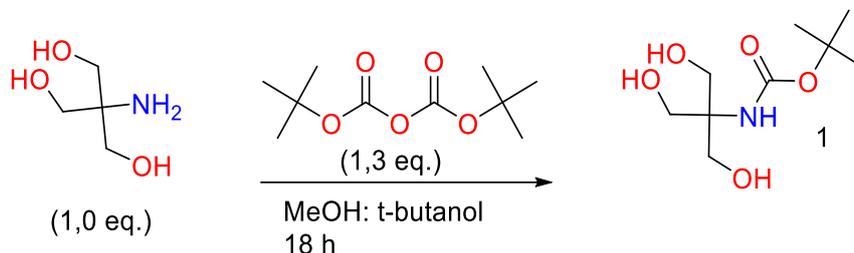


II: Pró-fármaco de primaquina



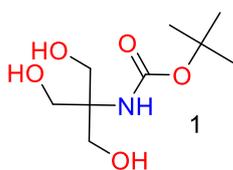
Esquema 4. Esquema geral de síntese dos pró-fármacos derivados de ibuprofeno e primaquina. **m)** DIC, DIPEA, HOBt, 8h, t. a.; **n)** CHCl₃, 5h, t. a.; **o)** CH₂Cl₂, EDC, DMAP, 24h, t. a.

3.2.1.1.1 Proteção do trometamol (intermediário 1) (CHABRE et al., 2008)



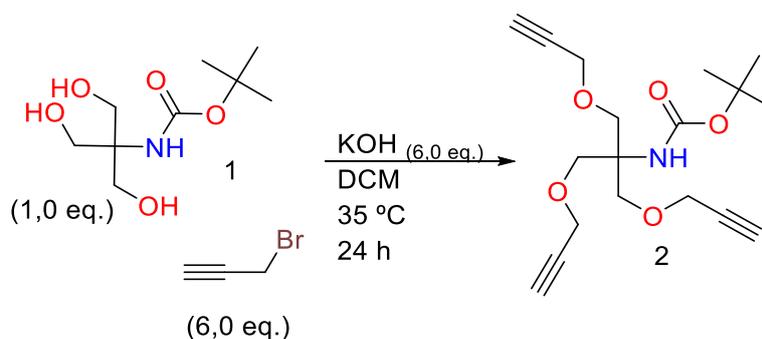
Em um balão de 100 mL contendo di-*tert*-butil-carbonato (BOC_2O) (10,7 mmol, 2,33 g, 1,3 eq.) em 10 mL de *tert*-butanol adicionada à suspensão de trometamol (8,20 mmol, 0,99 g, 1,0 eq.) em mistura de metanol e *tert*-butanol 1:1 (15 mL), sob agitação por 18 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, purificou-se o resíduo obtido por precipitação em acetato de etila gelado e filtrou-se sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um pó amorfo branco, com o rendimento de 70%.

Trometamol protegido [1]



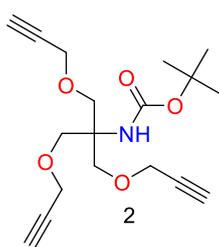
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): δ 5,74 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H), 3,53 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H), 1,39 (s, 9H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 155,02, 77,83; 60,51 (3C); 60,19; 28,19 (3C); p. f.: 142 – 143 °C.

3.2.1.1.2 Síntese intermediário 2 (CHABRE et al., 2008)



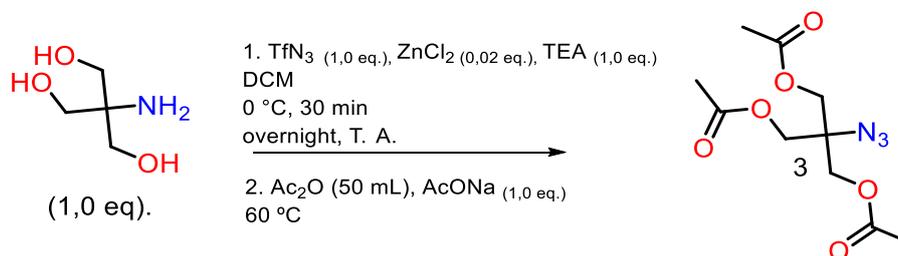
O trometamol protegido (1) (2,26 mmol; 0,50 g; 1,0 eq.) foi adicionado em um balão de 50 mL, em 5 mL de DMF anidro a 0 °C e, posteriormente, adicionaram-se porções de KOH (13,6 mmol, 0,951 g, 6,00 eq.). Em seguida, o brometo de propargila (80 wt% em tolueno; 13,60 mmol; 1,46 mL; 6,00 eq.) foi acrescentado, gota a gota e a reação permaneceu durante 15 min a 0 °C. Aqueceu-se a 35 °C e a reação foi mantida por 24 h, sob atmosfera inerte. A reação foi acompanhada por CCD com fase eluente acetato de etila:hexano 1:1. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl (3x30 mL) e água (3x30 mL). A fase orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gradiente de concentração acetato de etila/hexano 0-80%/100-20%, respectivamente. O produto foi obtido como um óleo castanho, com o rendimento de 28%.

Trometamol protegido *O*-propargilado [2]



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,19 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,09 (s, 6H), 3,72 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), -0,00 (s, TMS). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 153,77; 78,62; 78,30; 76,43; 76,00; 75,58; 73,51; 67,95; 57,65; 57,10; 27,34.

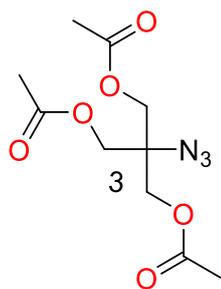
3.2.1.1.3 Síntese da azida de trometamol (intermediário 3) (RAZGULIN; MECOZZI, 2015)



Primeira etapa: Em um balão 50 mL dissolveu-se a azida sódica (41,80 mmol, 2,70 g, 2,0 eq.), em 10 mL de diclorometano e 10 mL de água, adicionou-se o anidrido trifluorometanossulfônico (20,80 mmol, 3,48 mL, 1 eq.), gota a gota, sob banho de gelo a 0 °C, mantendo sob agitação magnética nessas condições por 2 horas. Após este período, a fase orgânica foi separada e extraiu-se a fase aquosa com pequenas porções de diclorometano.

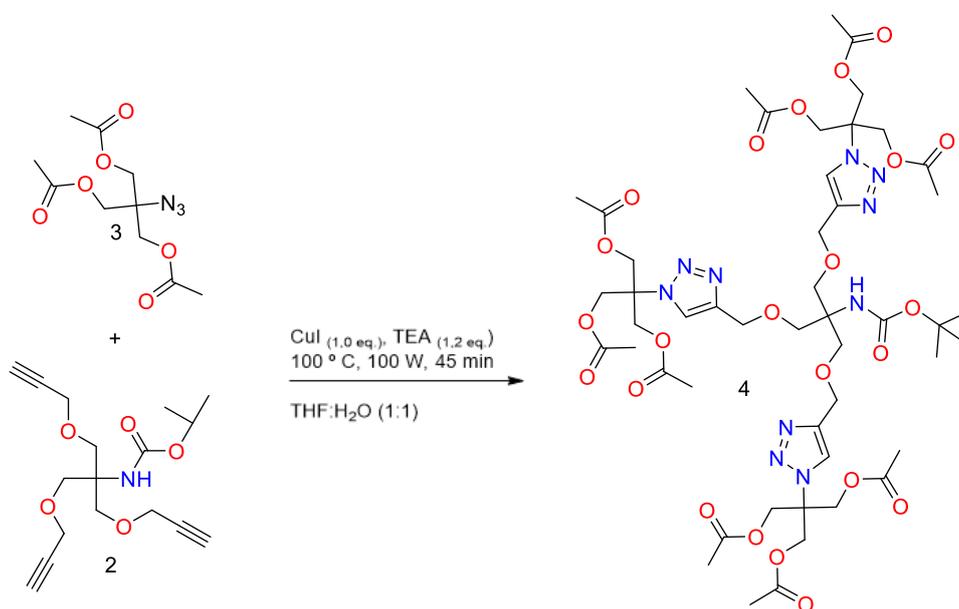
Segunda etapa: Em um segundo balão de 100 mL adicionou-se trometamol (8,62 mmol, 0,99 g, 0,41 eq), trietilamina (21,5 mmol, 3,0 mL, 1,02 eq.) e cloreto de zinco (0,403 mmol, 55 mg, 0,02 eq.) em 65 mL de mistura de diclorometano:metanol:água, 3:10:3, respectivamente. Após 2 horas, a solução da azida formada a partir do anidrido trifluorometanossulfônico na primeira etapa foi adicionada a esta mistura contida no segundo balão, manteve-se sob agitação *overnight* e concentrou-se, posteriormente. Ao concentrado, adicionaram-se 50 mL de anidrido acético e acetato de sódio (28,9 mmol). A reação foi, então, aquecida de modo a atingir o ponto de ebulição do solvente (Ac₂O) e depois esfriada. Removeu-se o excesso do solvente sob pressão reduzida e ao resíduo acrescentaram-se 100 mL de diclorometano e extraiu-se com solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica recolhida e secada com sulfato de sódio foi, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um óleo claro, pouco viscoso, com o rendimento de 90%.

Azida de trometamol [3]



ATR, $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2109, 1735, 1376, 1218.

3.2.1.1.4 Síntese do intermediário 4 (dendron) (CHABRE *et al.*, 2008).

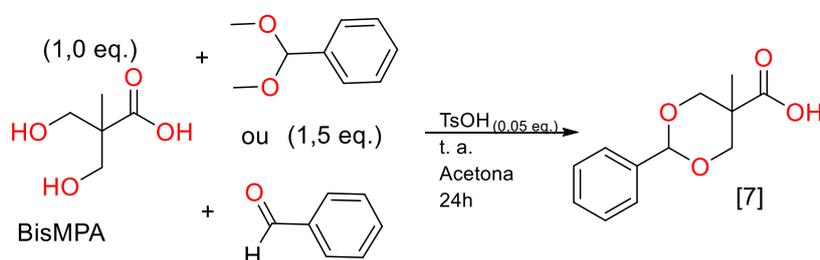


Em um balão de 50 ml, uma boca, adicionou-se solução do composto **2** (0,010 mmol, 1,0 eq.) em água e tetraidrofurano 1:1 (3,0 mL) e, em seguida, acrescentou-se o composto **3** (0,040 mmol, 4 eq.), iodeto de cobre (0,010 mmol, 1,0 eq.) e, lentamente, trietilamina (0,012 mol, 1,2 eq.). Submeteu-se a mistura ao microondas, por 45 minutos, a 100 W de potência e aquecimento até 100 °C. Ao término da reação, adicionou-se acetato de etila (15 mL) e a solução foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio aquoso (2 x 10 mL), água (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (5 mL). A fase orgânica foi recolhida, secada com sulfato de sódio e,

então, concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido apresentou-se como um olho castanho.

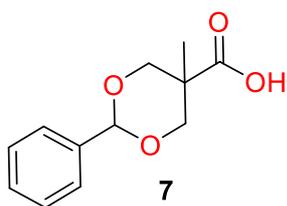
3.2.1.2 **Bloco B** – Síntese do nanotransportador de *BisMPA* (adaptado de IHRE et al., 2001; GILLIES; FRÉCHET, 2002).

3.2.1.2.1 *Proteção do ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (BisMPAP).*



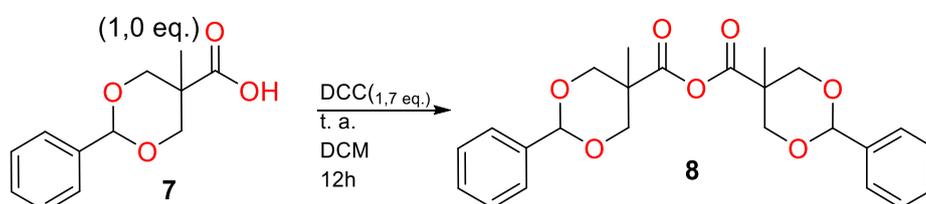
Em um balão de 250 mL, ao ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)propiónico (74 mmol; 10,04 g, 1,0 eq.) adicionou-se o dimetilacetal benzaldeído (110 mmol; 17 mL, 1,5 eq.) ou benzaldeído (110 mmol; 11,2 mL, 1,5 eq.) e 75 mL de acetona. Em seguida, acrescentou-se o ácido *p*-toluenossulfônico (3,66 mmol, 0,63 g, 0,05 eq.). A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente *overnight*. Após este período, o conteúdo foi armazenado sob refrigeração *overnight*. No dia seguinte, a suspensão foi filtrada e lavada com acetona gelada e os cristais foram coletados. O produto foi obtido como um pó amorfo de cor branca com o rendimento de 68%, quando se empregou o dimetilacetal benzaldeído e 70%, quando se empregou benzaldeído.

Ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico protegido (intermediário 7)



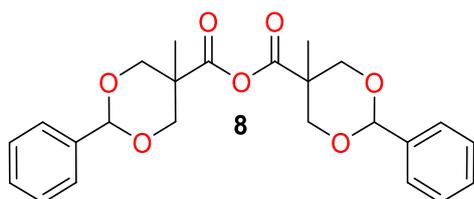
RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz) δ (ppm): 1,04 (s, 3H); 3,73 (d, $J=11,16$ Hz, 2H), 4,56 (d, $J=11,04$ Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H). RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 75 MHz) δ (ppm): 175,58; 139,85; 129,35; 128,69 (2C), 127,14 (2C), 102,07; 74,00; 42,62; 18,15, p. f.: 187,7 – 189,7 °C.

3.2.1.2.2 Síntese do anidrido do BisMPAP (intermediário 8)



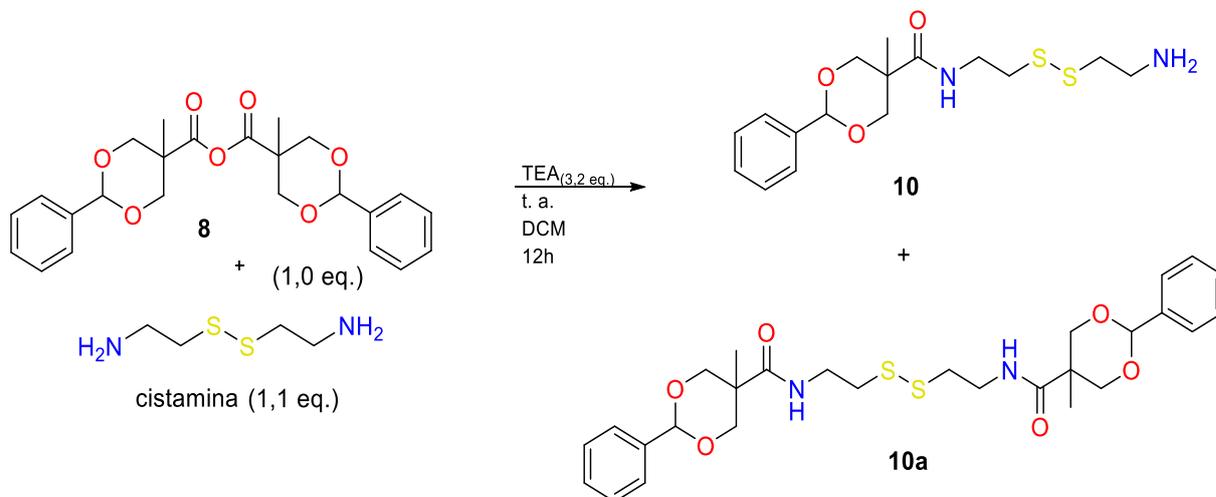
Em um balão de 100 mL, o BisMPAP (9,0 mmol; 2,0 g, 1,0 eq.) foi dissolvido em 20 mL de DCM. Em seguida, adicionou-se DCC (5,23 mmol; 1,08 g, 1,7 eq.), dissolvido em 5 mL de diclorometano. A agitação foi mantida em temperatura ambiente *overnight*. Após este período, filtrou-se a mistura reacional. O filtrado foi gotejado em 100 mL de hexano gelado para precipitação do produto. O conteúdo foi armazenado sob refrigeração por 12 horas e subsequentemente filtrado. O produto foi obtido como um pó amorfo branco, com o rendimento de 50%.

Anidrido do ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico protegido [8]



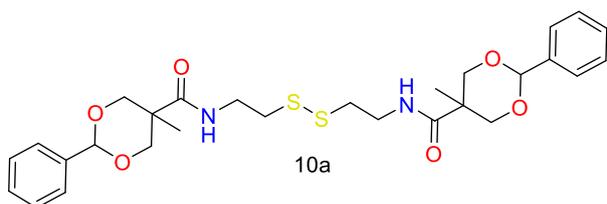
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,11 (s, 3H), 3,66 (d, $J=11,28$ Hz, 2H), 4,67 (d, $J=11,28$ Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 3H), 7,45 – 7,46 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 169,2; 137,7; 129,1; 128,3 (2C); 126,4

3.2.1.2.3 Dendronização da cistamina (intermediário 10)



Anidrido do *Bis*MPAP [12] (4,7 mmol; 2,0g, 1,0 eq.) foi dissolvido em 7 mL de diclorometano anidro. Posteriormente, adicionou-se gota a gota à solução de cistamina (5,0 mmol, 1,12g, 1,1 eq.) com TEA 15 mmol, 0,7mL, 3,2 eq.). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera inerte à temperatura ambiente *overnight*. No dia seguinte, o solvente foi removido sob pressão reduzida, a 40°C. O produto foi suspenso em acetato de etila 50 mL. Extrai-se a camada orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3x50 mL cada), e depois secou-se com sulfato de magnésio. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo então, purificado em coluna cromatográfica em gradiente de concentração acetato de etila/hexano 0-80%/100-20%, respectivamente.

Intermediário [10a]



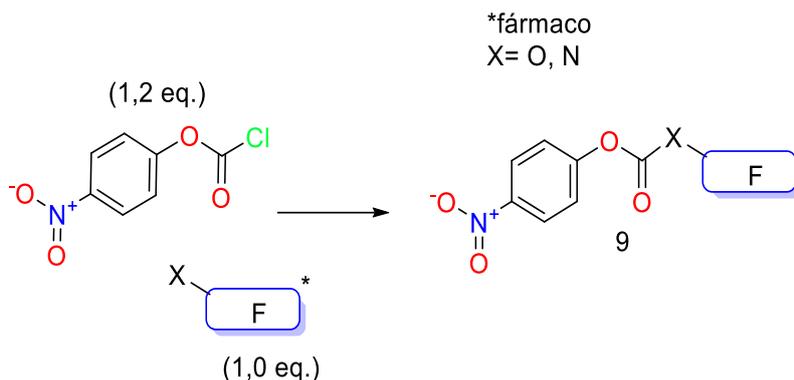
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm):

7,93 (s, 1H), 7,58 – 7,25 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,94 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz) δ (ppm): 174,07; 138,69; 129,24 (2C); 128,45; 126,75 (2C); 101,29; 73,17; 41,56; 38,93; 37,71; 18,56.

3.2.1.3 Bloco C– Funcionalização do fármaco ou composto bioativo e acoplamento do grupo de ligação cruzada dissulfeto

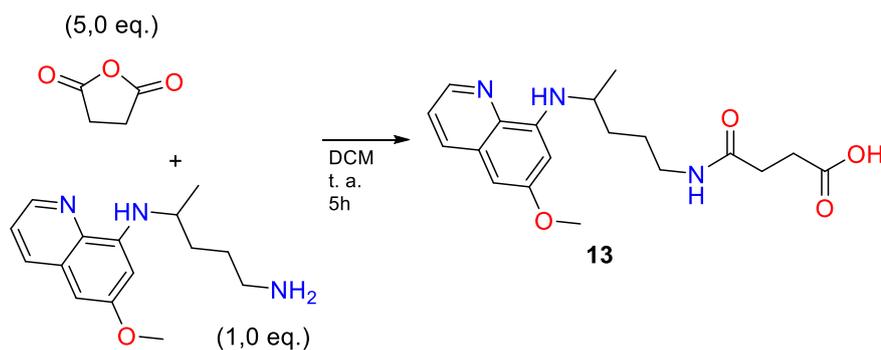
3.2.1.3.1 Síntese do intermediário [9] (adaptado de KOSTOVA et al., 2015)

Método geral para a formação dos intermediários carbamatos



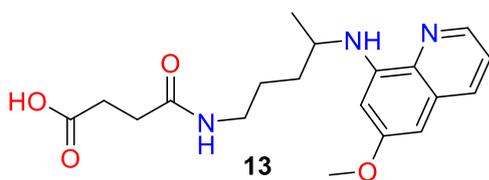
Em um balão de 50 mL, uma boca, adicionou-se à solução de cloroformato de *p*-nitrofenila (1,0 g, 5 mmol, 1,2 eq.), em solvente adequado de acordo com a solubilidade dos reagentes (cerca de 5 mL), a solução do composto bioativo (4 mmol, 1,0 eq.) e base (5 mmol, 1,2 eq.). Manteve-se sob agitação magnética até o término da reação, que foi monitorada por CCD. Após esse período, filtrou-se o precipitado formado e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi suspenso em solvente adequado (50 mL) e água. A camada orgânica foi extraída com água e solução saturada de cloreto de sódio (3x 50 mL cada), depois secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna em gradiente de concentração com os solventes mais adequados para cada produto.

3.2.1.3.2 Síntese do intermediário [13] – hemisuccinato de primaquina



Em um balão de reação de 50 mL, adicionaram-se anidrido succínico (0,500 g; 5,0 mmol; 5,0 eq.), primaquina (0,259 g; 1,0 mmol, 1,0 eq.) e 15 mL de clorofórmio. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação constante por 5 horas. Após esse período, o solvente foi removido, sob pressão reduzida, e, então, purificado por recristalização em acetona. O produto obtido apresentou-se como pó amorfo amarelado com o rendimento de 59%.

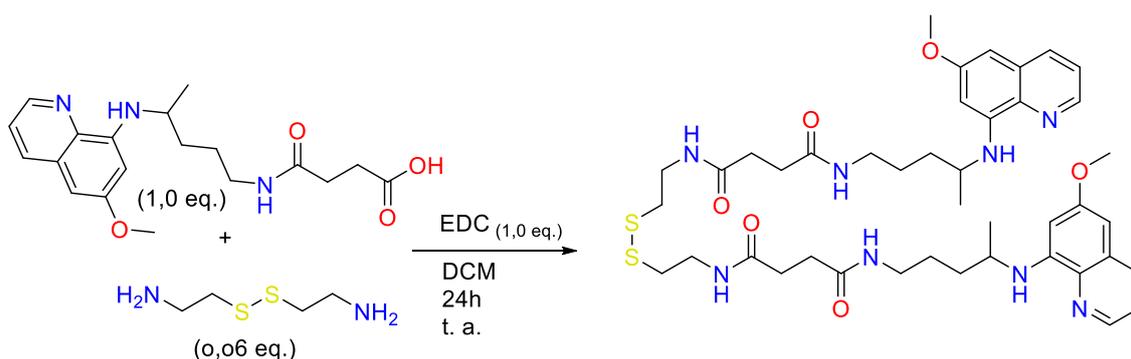
Succinil primaquina 13



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,34 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 3,33 (d, J = 1,4 Hz, 6H); 3,23 (s, 2H); 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 2,46 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,69 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 173,77; 170,70; 159,00; 144,62; 144,20; 134,75; 129,55; 122,04; 96,09; 91,62; 54,95; 47,00; 38,47; 33,38; 30,04; 29,19; 25,92; 20,17.

3.2.1.4 Bloco D – Síntese dos pró-fármacos potencialmente autoimolativos

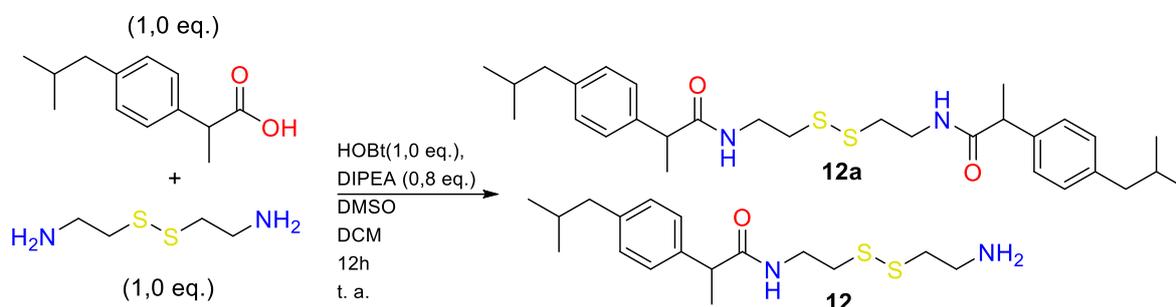
3.2.1.4.1 Derivado de succinil primaquina



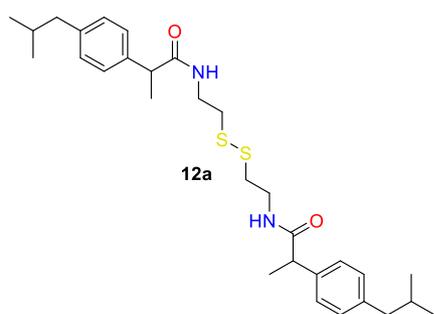
Em um balão de reação de 50 mL, adicionaram-se hemisuccinato de primaquina (0,538 g, 2,5 mmol, 1,0 eq.), e EDC (0,479 g, 2,5 mmol, 1,0 eq.) e 20 mL de clorofórmio. Após 5 minutos, adicionou-se DMAP (0,018 g, 0,15 mmol, 0,06 eq.). Após cerca de 30 minutos, colocou-se cistamina (0,200g, 1,0 mmol, 0,4 eq.). Manteve-se a reação sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD fase móvel acetato de etila:metanol 9,5/0,5.

Derivado de ibuprofeno

Método 1

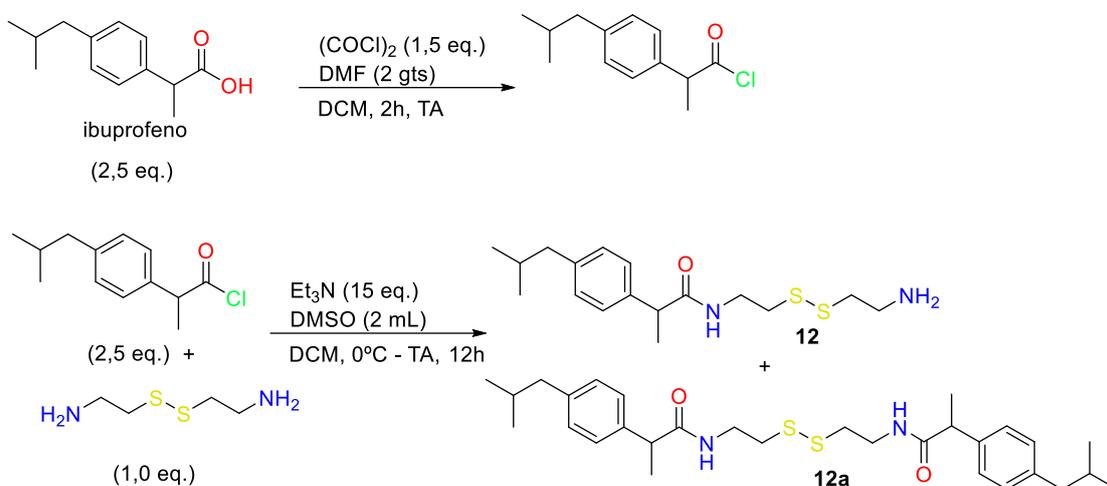


Em um balão de 100 mL, dissolveu-se o ibuprofeno (0,515g, 2,5 mmol, 1,0 eq.) em 10 mL de DCM. Adicionaram-se HOBT (0,337g, 2,5 mmol, 1,0 eq.) e DIC (0,315g, 2,5 mmol, 1,0 eq.). Em seguida, solução de cistamina (0,180g, 0,8 mmol, 0,35 eq.) contendo 7 mL de DMSO anidro e DIPEA (0,280g (330 μ L) 2,0 mmol, 0,8 eq.) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera inerte à temperatura ambiente, durante 8 h. O acompanhamento da reação foi feito através de CCD (hexano:acetato de etila, 7:3 como eluente) foi possível observar 2 manchas distintas do material de partida. O resíduo foi suspenso em 50 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi extraída com água e solução saturada de cloreto de sódio. O resíduo foi purificado com auxílio do Cromatógrafo automático flash Isolera™ Prime, Biotage, com gradiente de concentração de acetato de etila/hexano 0%/100% - 30%/70%. Apenas uma das manchas foi isolada, o pó amorfo de coloração amarelada com 23,6% de rendimento.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 6,05 (s, 1H); 3,58 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,51 – 3,40 (m, 2H); 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,86 (td, $J = 13,3, 6,6$ Hz, 1H); 1,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm):** 174,93; 140,70; 138,44; 129,58; 127,35; 46,58; 45,02; 38,55; 37,67; 30,15; 22,37; 18,44.

Método 2



Em um balão de fundo redondo de 250 mL de uma boca foram introduzidos ibuprofeno (5) (5 mmol; 1,03 g; 2,5 eq), seguido de 5 mL de DCM. Adicionou-se gota a gota, cloreto de oxalila (COCl)(7,5 mmol; 0,64 mL; 1,5 eq) seguido de 2 gotas de DMF. Manteve-se a reação sob agitação em temperatura ambiente por 2 horas. Os solventes e reagentes remanescentes foram removidos sob pressão reduzida. Em seguida, reduziu-se a temperatura da reação para 0°C e adicionou-se gota a gota a solução de Bis-MPAP (**12**) (1 eq.; 2 mmol; 0,45 g) em 5 mL de DCM. Por último, também gota a gota, adicionou-se Et_3N (2 eq.; 10 mmol; 1,4 mL) e o banho de gelo foi removido, mantendo-se a reação sob agitação à TA por 12 horas. A reação foi acompanhada por CCD (R_f 0,8 hexano:acetato de etila, 7:3). Após o término da reação o conteúdo do balão (suspensão) foi diluído em DCM. Essa solução foi submetida a filtração através de uma pequena coluna de sílica- gel. O conteúdo filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia *flash* , utilizando como eluente hexano:acetato de etila, 7:3. Após a purificação, o produto (16) foi obtido como líquido viscoso incolor com rendimento de 40,5%

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espaçantes com ligações dissulfídicas são considerados como plataforma universal para a liberação intracelular de fármacos (Tian, Tirrell e LaBelle, 2022). As ligações dissulfeto são estáveis à oxidação e redução na circulação sanguínea humana, principalmente quando comparadas ao meio intracelular, que possui um potencial redutor muito maior devido à presença de uma alta concentração de GSH. A fim de desenvolver um sistema de liberação de fármacos autoimolativo planejaram-se algumas rotas sintéticas para se obter um nanotransportador, cuja estrutura compreendesse em suas duas extremidades uma porção dendrimérica e na outra o fármaco/composto bioativo, e na parte central o espaçante potencialmente responsivo a um estímulo enzimático, neste caso, um espaçante dissulfídico.

Os resultados de síntese do nanotransportador dendrimérico, estão separados em dois blocos, A e B. Em contrapartida, o bloco C contém o resultados da funcionalização de fármacos, que permitiram a obtenção de pró-fármacos não dendriméricos, que serão usados (bloco D), posteriormente, como modelos para obtenção de dados de liberação e avaliação biológica.

4.1 Bloco A - síntese do dendron triazólico

Na porção dendrimérica do nanotransportador, uma das propostas foi a síntese de um dendron triazólico constituído basicamente por unidades derivadas de trometamol, sendo uma *O*-propargilada e outra unidade um derivado azídico, para então se obter o dendron triazólico através da ciclização destes.

O trometamol é uma molécula multifuncional e foi escolhida devido a essa característica, pois é desejável que um monômero usado na construção de dendrons ou dendrímeros tenha grupos funcionais distintos, pois viabilizam trabalhar com condições distintas e impedir a formação de subprodutos. Diante desta multifuncionalidade, dois intermediários diferentes foram planejados, o intermediário **2** e o **3**, um *O*-propargilado e o outro uma azida.

Realizou-se a proteção do grupo amina do trometamol conforme a metodologia proposta por Chabre e colaboradores (2008), descrita no item 3.2.1.1.1, utilizando BOC₂O, como grupo protetor, a partir da reação do di-*tert*-butildicarbonato,

A obtenção do intermediário **2** ocorre mediante uma substituição nucleofílica, porém além das hidroxilas presentes no trometamol há um grupo amino, que pode agir como nucleófilo também, bem como as hidroxilas, promovendo ataque ao carbono ligado ao bromo presente na estrutura do brometo de propargila. Então, optou-se por proteger anteriormente este grupo, visto que poderia gerar subprodutos, como mencionado no parágrafo anterior. A título de exemplo, segue o mecanismo simplificado da reação (Figura 6).

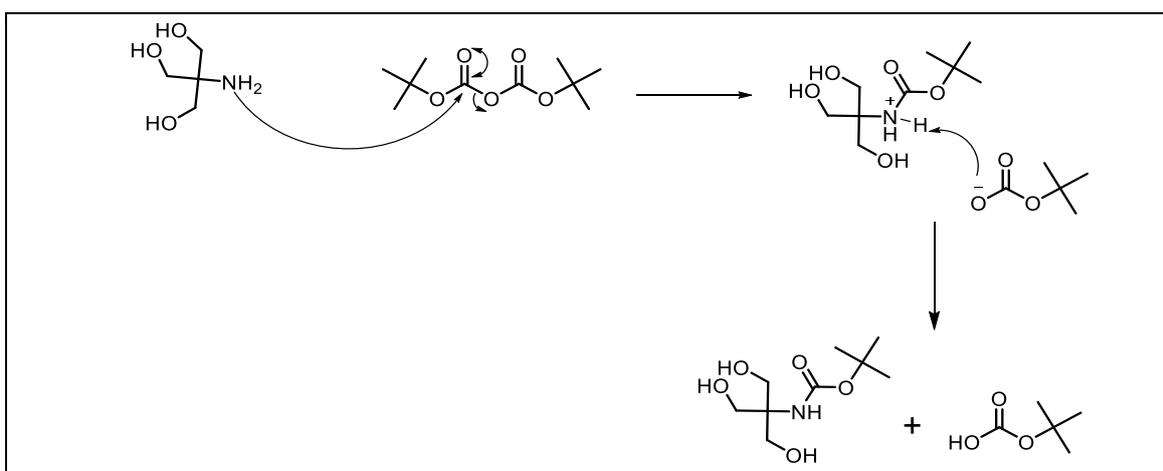


Figura 6. Mecanismo de reação do di-*tert*-butil-carbonato na proteção do grupo amina do trometamol.

Após 3 horas de reação, observou-se a formação de precipitado branco. Não foi possível monitorar a reação, pois nenhum dos reveladores disponíveis foi capaz de revelar o material de partida, tampouco o produto gerado. Purificou-se por precipitação em acetato de etila gelado, adicionado gota a gota, e o produto obtido da reação foi dissolvido anteriormente em metanol em quantidade mínima necessária para total solubilização (1:9 metanol:acetato de etila). O precipitado obtido foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C .

As análises de RMN ^1H e ^{13}C do material de partida e do composto obtido, intermediário **2**, estão apresentadas na Tabela 4 (em apêndice). Os sinais evidenciaram a formação do produto. Através dos sinais de ^1H é possível observar um simpleto em 1,39 ppm, característico do grupo *tert*-butil do grupo protetor BOC e o simpleto em 5,74 ppm relativo ao hidrogênio do grupo carbamato formado, dado que o grupo anterior a esse era uma amina primária e os sinais relativos a esse grupo apareciam em 1,26 ppm. Os grupos metilênico (CH_2) e hidroxilas (OH) sofreram um deslocamento para campo mais baixo e estão, portanto, mais desblindados, comparativamente aos hidrogênios do material de partida, possivelmente por estarem próximos à carbonila e sofrerem influência da mesma.

Em adição aos sinais de hidrogênio, a análise de ^{13}C (Tabela 4, apêndice) mostrou sinais de três carbonos diferentes em relação ao material de partida. Um em 155,02 ppm, referente à carbonila do grupo carbamato, outro em 77,83 ppm, correspondente ao carbono quaternário do grupo *tert*-butil, e o último sinal em 28,19 ppm, referente às metilas.

Após obtenção do intermediário **1**, reagiu-se com brometo de propargila para formação de ligações éteres, a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (Figura 7), originando o intermediário **2** com três substituições do grupo propargil (tripropargilado), seguindo os

procedimentos da metodologia descrita no item 3.2.1.1.2. A Figura 7 apresenta o mecanismo simplificado da reação.

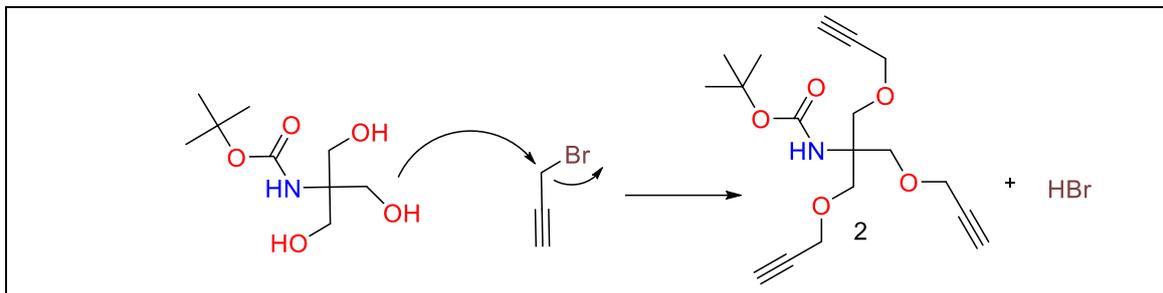


Figura 7. Mecanismo de reação da propargilação do trometamol protegido.

A reação foi acompanhada por CCD e foi possível observar a formação de 4 manchas com R_f distintos, sem alterações significativas após 18 horas de reação, sendo a reação monitorada por 48 horas, no total. O resíduo obtido após as etapas de extrações foi purificado por cromatografia *flash*. As quatro manchas foram isoladas com sucesso e, após análise por ¹H RMN, foi possível confirmar que a substância de R_f 0,92 é o intermediário **2**, com três substituições, confirmado pelas integrais e sinais de H característicos do grupo propargila, em adição aos sinais do intermediário [1] (*Tris*-BOC).

Os dados apresentados nos espectros 11, 12 e na Tabela 7 (Apêndice) evidenciam a obtenção do intermediário **2**, visto que há ausência dos sinais dos hidrogênios das hidroxilas presentes no material de partida e o deslocamento dos sinais dos CH₂ para o campo mais baixo, 3,72 ppm que, anteriormente, apareciam em 3,53 ppm.

A síntese da azida do trometamol (intermediário **3**, esquema 7) foi realizada conforme metodologia descrita no item 3.2.1.1.3. A primeira etapa da síntese consiste na formação do trifluorometanossufonil azida, reagente de diazotransferência, que contém um bom grupo de saída (trifluormetanossulfonil) ligado a ela. Este, então, é capaz de fazer uma

substituição, a partir do grupo amino primário do trometamol, promovendo a formação da respectiva azida (Figura 8).

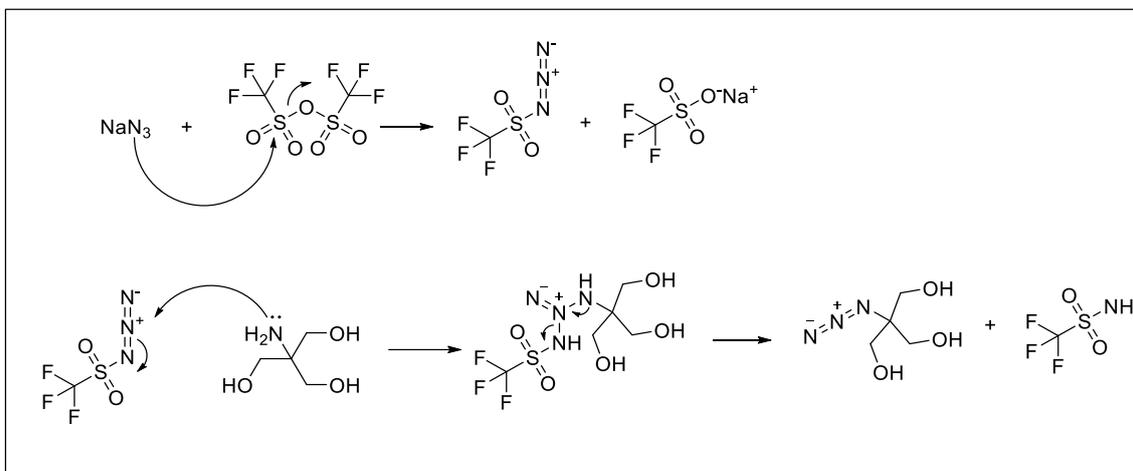
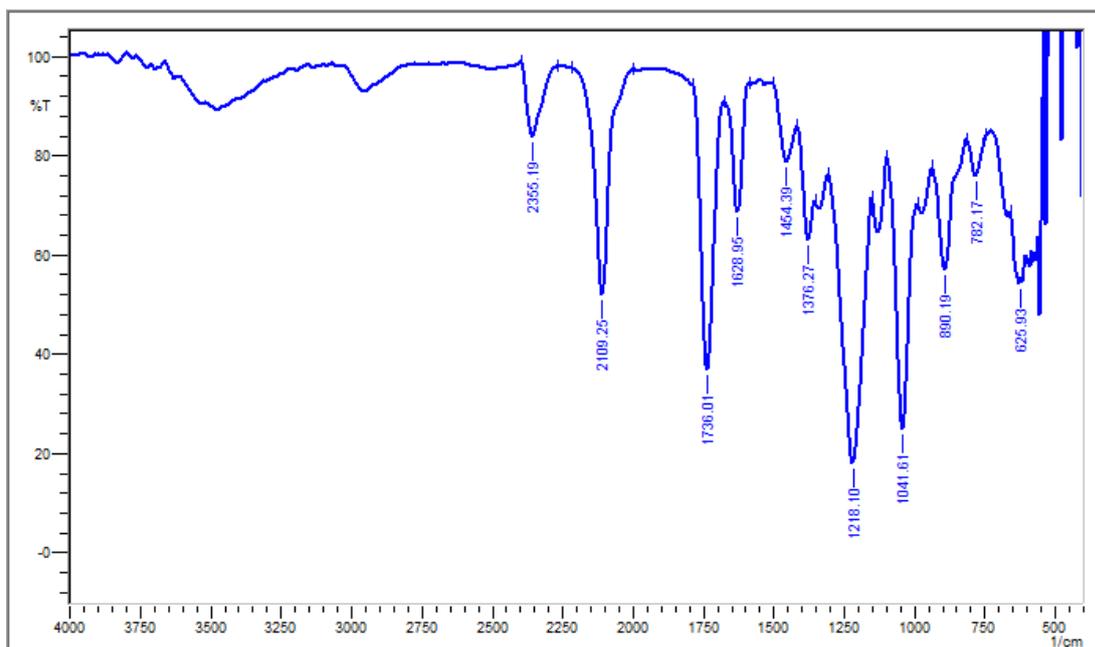


Figura 8. Mecanismo de reação da formação do trifluorometanossufonil azida (reagente de diazotransferência) e obtenção da azida de trometamol.

Na próxima etapa, realizou-se reação *one-pot* para acetilar as hidroxilas presentes na estrutura do intermediário para aumentar a lipofilicidade da molécula, forçando-a migrar para a fase orgânica. A formação da azida foi confirmada por análise em IV (espectro 1) e utilizada imediatamente devido à instabilidade. Na análise no infravermelho da azida obtida, observou-se banda de estiramento ao redor de 2170 cm^{-1} , característico do grupo azida; é possível identificar, também, a ausência bandas de estiramento do grupo amina, entre 3000 e 3300 cm^{-1} . Esta etapa apresentou rendimento de 90%.



Espectro 1. Análise no infravermelho (ν , ATR, cm^{-1}) da azida obtida a partir do trometamol – intermediário **3**: 2109 (ν N_3 , azida), 1735 (ν $\text{C}=\text{O}$ éster), 1376 (δ CH_3 angular assimétrica, 1218 (ν $\text{C}-\text{O}$ de ésteres).

O dendron, que é composto por derivado do trometamol, obtido nas etapas anteriores, pôde ser, então, sintetizado através de uma reação de *click chemistry*. Nela, a azida do trometamol e o trometamol propargilado são colocados em mistura de THF e água (1:1), em presença de um sal de cobre. Realizou-se a reação em microondas, por ser um método mais rápido. O mecanismo desta reação, proposto por Sharpless et al. (2002), se encontra na Figura 9. Apesar das evidências da formação de anéis triazólicos (espectro 13 no Apêndice), não foi possível isolar o produto obtido devido ao baixo rendimento da reação, sendo necessária a revisão do método, ou até mesmo, utilizar outro.

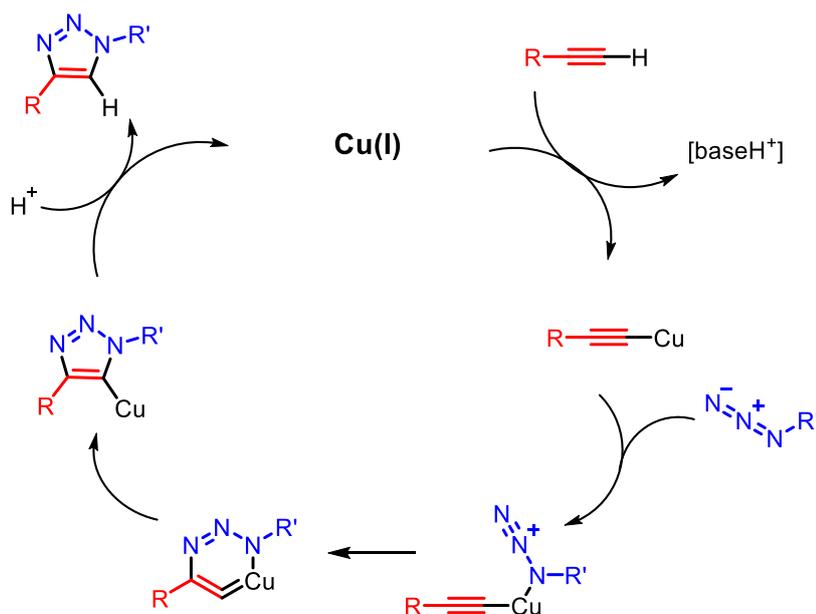


Figura 9. Ciclo catalítico da reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre (Sharpless et al., 2002; Meldal et al., 2002).

4.4 Bloco B – Síntese do nanotransportador dendrimérico derivado de BisMPA: Método Divergente

Considerando-se que não se obteve o dendron de trometamina, decidiu-sesintetizar um dendron derivado de BisMPA, tendo-se em vista de se trata de síntese amplamente conhecida em nosso grupo do LAPEN – Laboratório de Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Potencialmente Ativos em Doenças Negligenciadas.

O LAPEN vem utilizando esse derivado em muitos projetos e, portanto, tem-se um histórico de uso do mesmo. Assim como o trometamol, o ácido 2,2-bis(hidroximetil) propiônico possui grupos funcionais que podem reagir e formar subprodutos. Protegeram-se as hidroxilas do BisMPA para se evitar formação de produtos indesejáveis nas etapas seguintes.

Por essa razão, utilizou-se uma reação bem estabelecida pela literatura científica, na qual se emprega o ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador

(Ihre et al., 2001; Gillies, Fréchet, 2002). Este catalisa a formação do intermediário aldeídico, que, posteriormente, sofre ataque pela hidroxila do *Bis*MPA e, conseqüentemente, ocorre a proteção. O mecanismo simplificado da reação é apresentado à Figura 10.

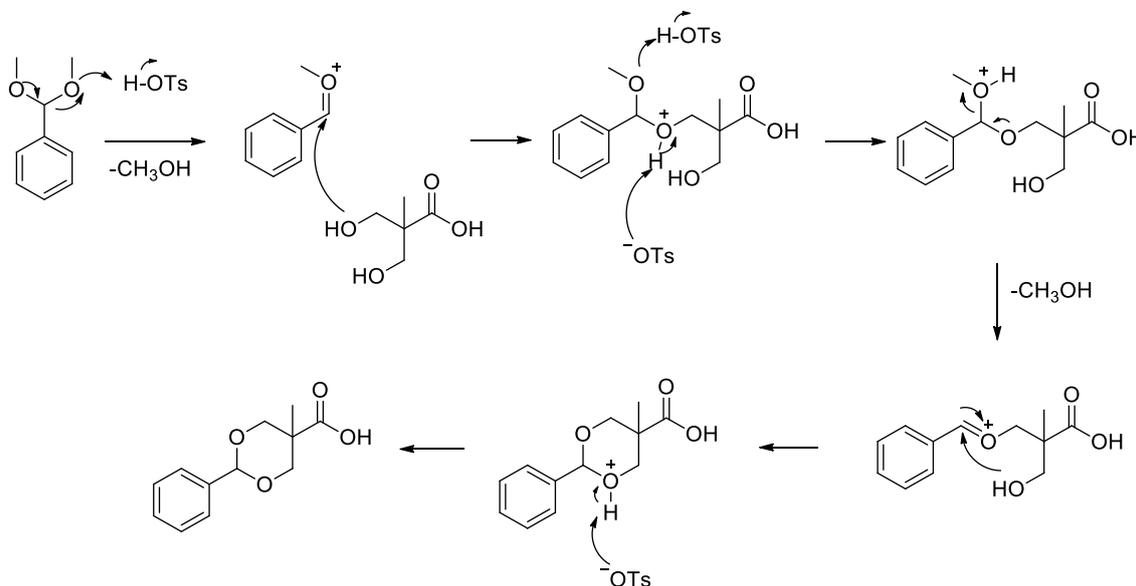


Figura 10: Mecanismo simplificado proteção do *Bis*MPA.

Para esta proteção, utilizaram-se dois métodos diferentes nos quais a única mudança foi o reagente empregado para proteger as hidroxilas do *Bis*MPA. No primeiro, utilizou-se o dimetilacetal benzaldeído e, no seguinte, utilizou-se o benzaldeído. Os resultados foram bastante similares, inclusive os rendimentos, com diferença de apenas 2%. A vantagem em utilizar o benzaldeído é o baixo custo desse reagente em comparação ao dimetilacetal benzaldeído.

Apresentam-se à Tabela 8 (Apêndice), os resultados obtidos a partir de RMN ^1H e de RMN ^{13}C do *Bis*MPA protegido (espectros 15 e 16, apêndice). Observam-se os sinais relativos aos hidrogênios do anel aromático do grupo protetor como multipletos em 7,43-7,30 ppm e integração para 5 hidrogênios. Além disso, observa-se simpleto em 5,51

ppm, referente ao hidrogênio do carbono na posição 7, relativo ao grupo protetor.

No espectro de RMN ^{13}C (16, apêndice), observam-se os sinais dos carbonos aromáticos 8, 9, 10 e 11 do grupo protetor em 129,35, 128,69 (2C), 127,14 (2C) ppm. Também é possível observar o sinal que caracteriza a carbonila do ácido carboxílico na posição 2, em 175,68 ppm, e o sinal do CH na posição 7, em 102,07 ppm. Assim, pode-se afirmar que o produto desejado foi obtido com sucesso e a purificação foi bem sucedida.

Após a obtenção do *Bis*MPA protegido, partiu-se para a próxima etapa da rota sintética, a síntese do anidrido, com o objetivo de aumentar a reatividade do substrato em comparação à função ácido do *Bis*MPAP, uma vez que a carbonila de anidrido é mais reativa que a de ácido carboxílico. Assim, a reação posterior com a cistamina é favorecida, podendo ocorrer em condições mais brandas e com tempo reacional mais curto.

A reação foi realizada empregando o DCC, carbodiimida utilizada como agente condensante. O mecanismo geral da reação é apresentado à Figura 11.

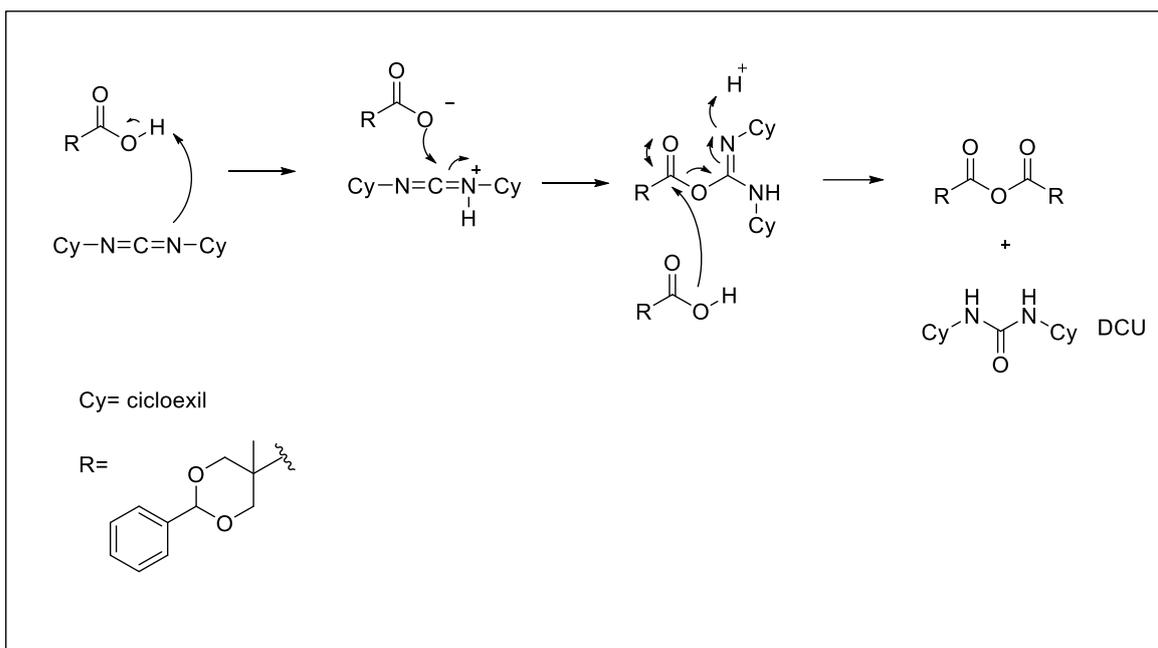


Figura 11: Mecanismo simplificado síntese do anidrido *BisMPAP*. Cy- cicloexil. R-cadeia do *BisMPA*.

O conjunto de dados de RMN ^1H e ^{13}C (17 e 18, apêndice) está apresentado na Tabela 9 (Apêndice). Observam-se sinais de hidrogênios aromáticos representados pelos números 8, 9, 10 e 11, como um multipletto entre 7,46 e 7,26 ppm. Em 5,47 ppm é possível observar um simpleto relativo ao hidrogênio do carbono na posição 7. Ademais, em 1,11 ppm estão presentes os hidrogênios do carbono metílico (CH_3) e os hidrogênios dos carbonos na posição 4 (CH_2) estão apresentados como dubletos, em 4,67 e 3,66 ppm. As impurezas que poderiam aparecer na região alifática, provavelmente decorrentes da *N,N'*-dicicloexilureia (DCU), que se forma em reações com a DCC, foram eliminadas com sucesso, sendo o produto obtido com rendimento médio de 50%. Realizou-se a integração considerando a simetria da molécula.

Mediante a análise de ^{13}C (espectro 18, apêndice), foi possível confirmar a formação do produto desejado a partir do deslocamento químico obtido da carbonila do anidrido do *BisMPAP* em 169,26 ppm, mais blindada

que a carbonila do ácido carboxílico do *Bis*MPAP (material de partida), que tem o sinal em 175,68 ppm e banda de estiramento de carbonila de anidrido no IV em 1816 cm^{-1} (Espectro 19, Apêndice).

Na etapa de dendronização da cistamina, empregada na forma de de sal, realiza-se a amidação dessa amina, empregando-se trietilamina como base para captura HCl, precipitando no meio reacional como cloridrato de trietilamina. A trietilamina permitiu, portanto, que a cistamina reagisse na forma molecular. Esta, após reagir com os íons cloreto, deixa o par de elétrons da amina livre para o ataque à carbonila do anidrido do *Bis*MPAP, favorecendo a reação e, conseqüentemente, levando à formação do intermediário **10a** (Espectros 2 e 3). O mecanismo geral simplificado da reação encontra-se à Figura 12.

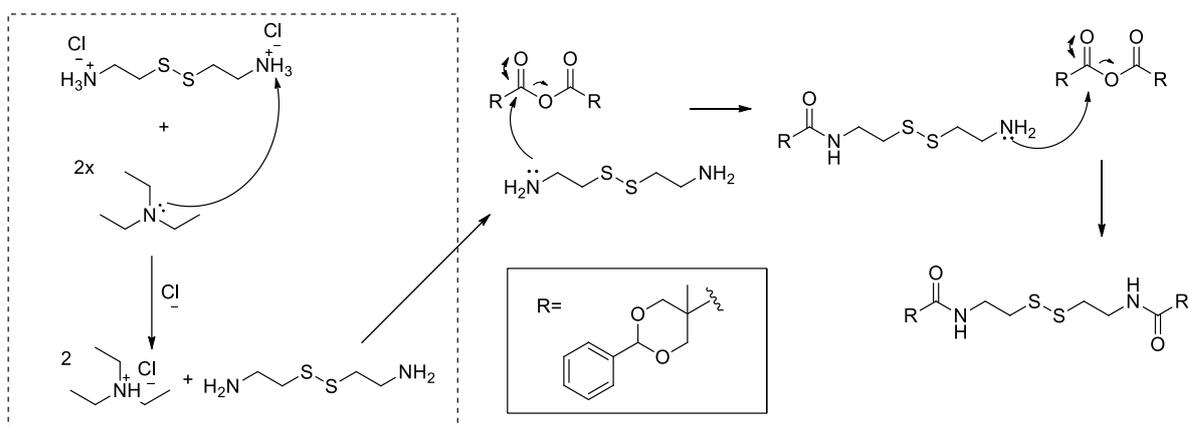
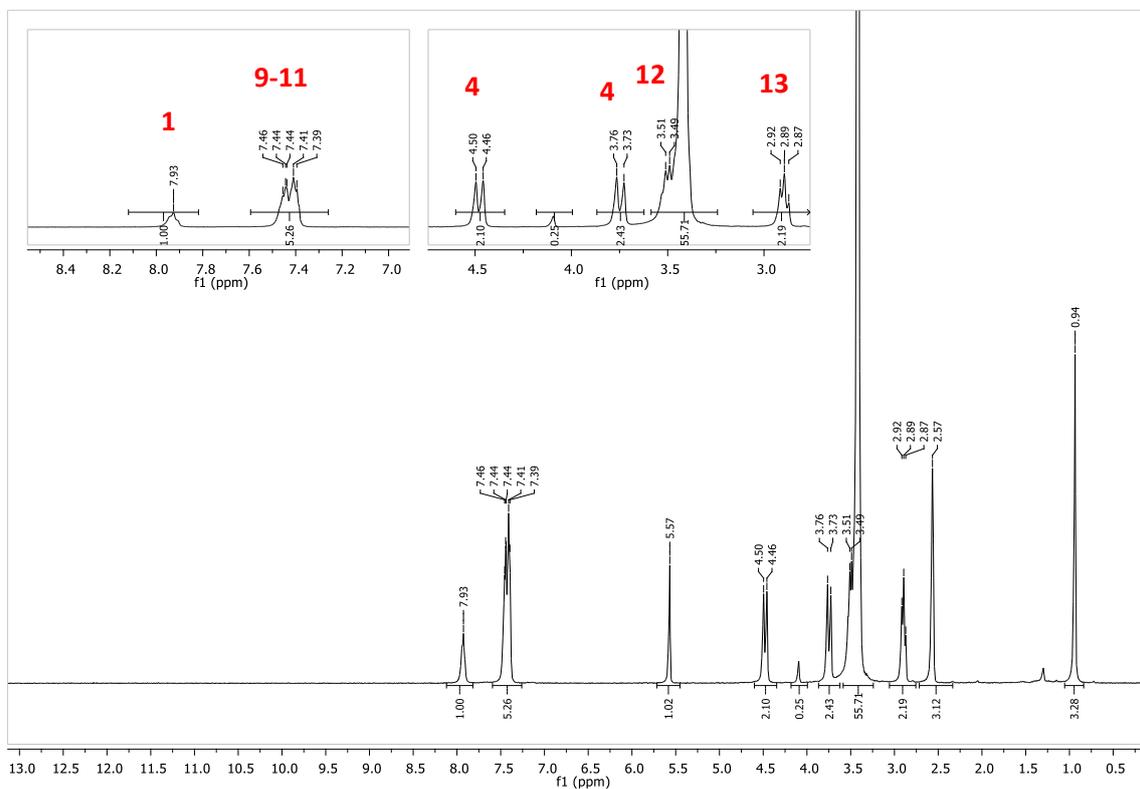
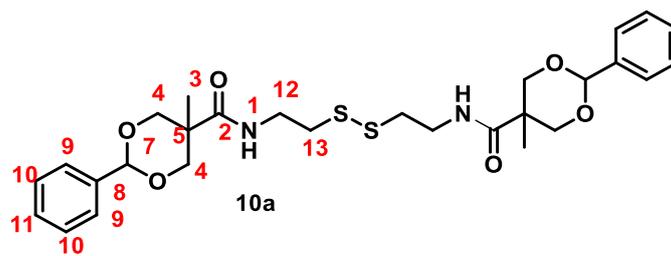
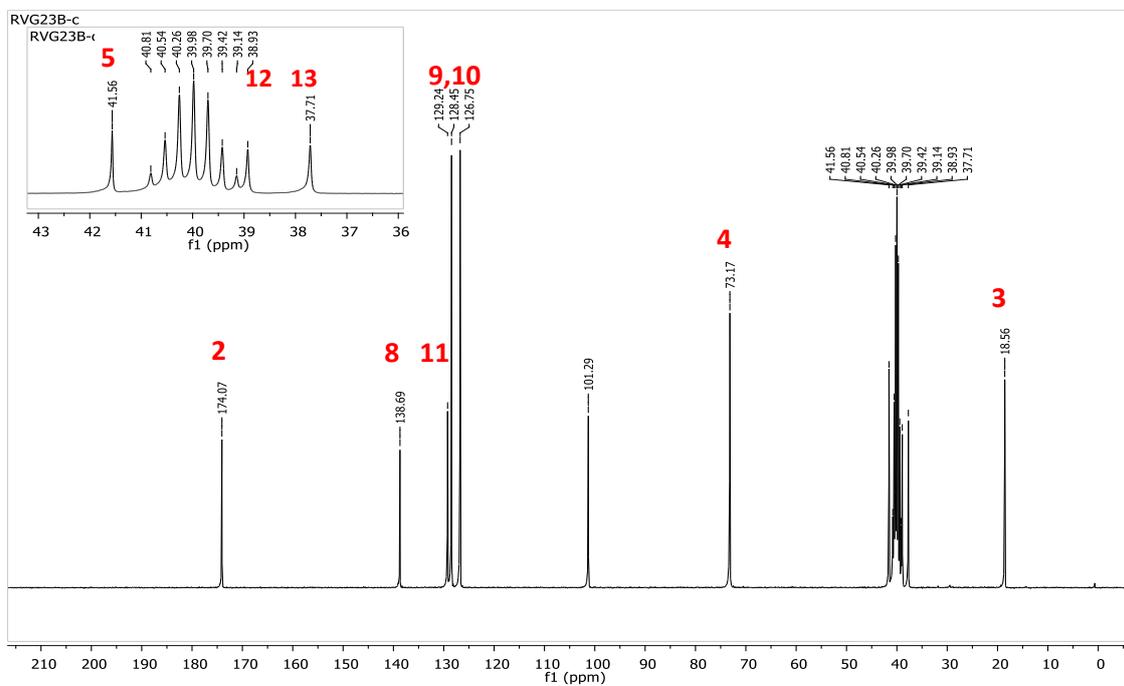
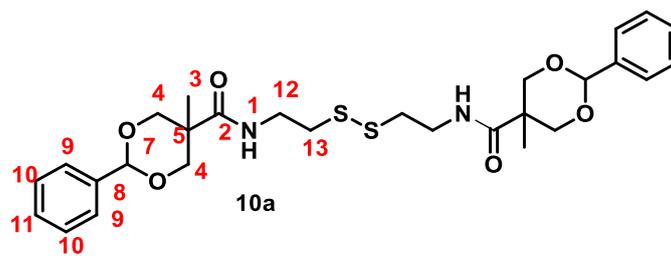


Figura 12: Mecanismo simplificado síntese do intermediário [10].

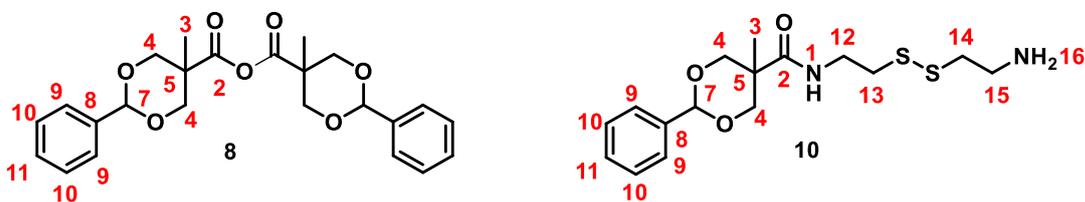


Espectro 2, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ =ppm) do intermediário **10**.



Espectros 3, RMN de ^{13}C 75 MHz, DMSO- d_6 , δ =ppm), do intermediário 10.

Tabela 1 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H do anidrido do BisMPAP protegido [8] (BisMPAP) e do intermediário [10].



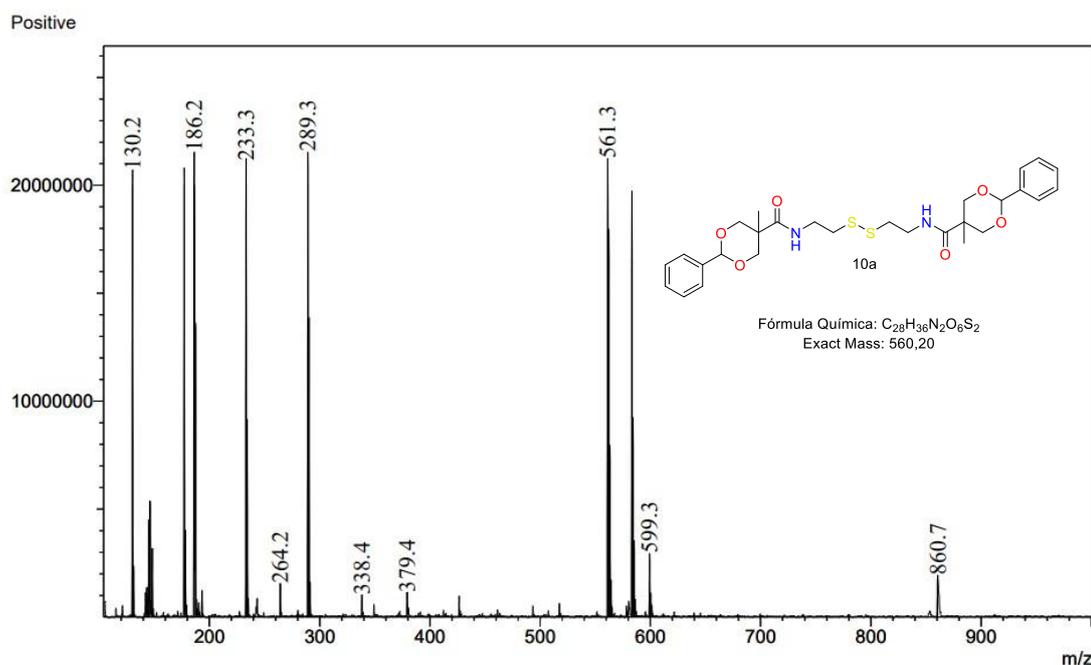
Nº do átomo	Sinal do RMN de [8]			Sinal do RMN de [10]		
	^{13}C CDCl_3 , MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H CDCl_3 , MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidade J (Hz)	^{13}C CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$	^1H CD MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidade J (Hz)
1		-	-		7,93	S
2	169,16	-	-	174,07	-	-
3	16,88	1,11	s	18,56	0,94	S
4	73,99	3,66 4,67	d, 11,3 11,3	73,17	3,76 4,48	d, 11,2 11,2
5	44,20	-	-	41,56	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7		5,47	s	101,17	5,57	S
8	137,64	-	-	138,69	-	-
9	126,31	7,26-7,34	m	126,75	7,25-7,58	M
10	128,23	7,26-7,34	m	128,45	7,25-7,58	M
11	129,10	7,26-7,34	m	129,24	7,25-7,58	M
12	-	-	-	38,93	3,49	d, 6,2
13	-	-	-	37,71	2,89	t, 6,7
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-

Após síntese e purificação do intermediário **10**, analisaram-se os resultados obtidos por RMN. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 1 Na análise de RMN ^1H (espectro 2) observam-se sinais relativos aos hidrogênios do anel aromático do grupo protetor (multipletos) 8, 9, 10 e 11 (7,26 a 7,32 ppm), correspondentes ao BisMPAP os dubletos em 3,76 e 4,48 ppm, relativos aos dois grupos metilênicos (CH_2) do BisMPAP, apresentados na posição 4, e o singlete em 5,57 ppm, referente ao CH na posição 7. Além disso, existe um tripleto em 2,89 ppm e um dubleto em 3,49 ppm. Tais sinais

são correspondentes aos grupos metilênicos (CH₂) da cistamina na posição 12 e 13. Ademais, com sinais de RMN ¹³C (Espectro 3) é possível observar o sinal em 174,07 ppm relativo à carbonila do grupo amida, dado que a carbonila do anidrido apresentava-se em 169,16 ppm. Portanto, conclui-se que houve a amidação, porém, observaram-se apenas dois carbonos relativos à cistamina em 37,71 ppm e 38,93 ppm, quando deveria haver quatro sinais nessa região pertencentes aos carbonos metilênicos da cistamina, 12, 13, 14 e 15. Tal fato indica que houve a formação do dímero, sendo necessária a revisão do método afim de favorecer a formação do intermediário monossustituído, ou até mesmo, utilizar outra rota sintética.

Além do anidrido utilizado para dendronização da cistamina (**10**), exploraram-se vários agentes de condensação, na tentativa de ligar a cistamina diretamente ao *Bis*MPA e promover uma monossustituição. O resultado mais promissor foi utilizando *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), que é uma carbodiimida classicamente utilizado na síntese de peptídeos associada ao HOBt e DIPEA (Chen et al., 2017). Contudo, mesmo trabalhando com excesso significativo de cistamina houve também a formação do dímero (composto **10a**). A síntese do intermediário **10** é uma etapa importante, pois o dissulfeto é o gatilho que iniciará a reação em cascata e liberará o fármaco pela ação do GSH/TR. Assim como no método utilizando anidrido, pode-se observa um carbono em 177,07 ppm, deslocamento característico de grupo amida, considerando-se que a carboxila do *Bis*MPAP era de 175,68 ppm. Portanto, concluiu-se que houve amidação, entretanto, o produto isolado corresponde ao derivado dissustituído de acordo o espectro de massas, m/z 561 (espectro 4). Além disso, como no método anterior, no produto isolado só foi possível observar dois carbonos pertencentes à cistamina em 38,93 e 37,71 ppm, tendo em vista que a cistamina é molécula simétrica e possui 4 carbonos. O derivado monossustituído apresentaria os sinais característicos desses quatro

carbonos, pois todos estariam em ambientes químicos diferentes, em contrapartida o derivado dissustituído mantém a molécula simétrica com apenas dois ambientes químicos diferentes, corroborando para a confirmação do derivado duplicado. Todos os métodos até aqui explorados levaram à formação do intermediário duplicado, o que é devido a alta reatividade da cistamina. Outra hipótese é a alta polaridade do derivado monossustituído, o que inviabilizou seu isolamento com as metodologias aplicadas, dado que na CCD, aparece mancha distinta da isolada e muito mais polar. Porém, até o momento não possível isolar o produto monossustituído.



Espectros 4. Análise de massas (positivo) obtido por injeção direta.

4.3 Bloco C- Funcionalização do fármaco ou composto bioativo e acoplamento do grupo de ligação cruzada dissulfeto

A funcionalização do composto bioativo consiste numa etapa crucial no planejamento da síntese do nanotransportador proposto, planejaram-se os intermediários: carbonato de 3-hidroxi-flavona, carbonato de niclosamida e carbamato de primaquina, **9a**, **9b** e **9c**, respectivamente (Figura 13). A função carbamato ou carbonato permite o acoplamento com o espaçante.

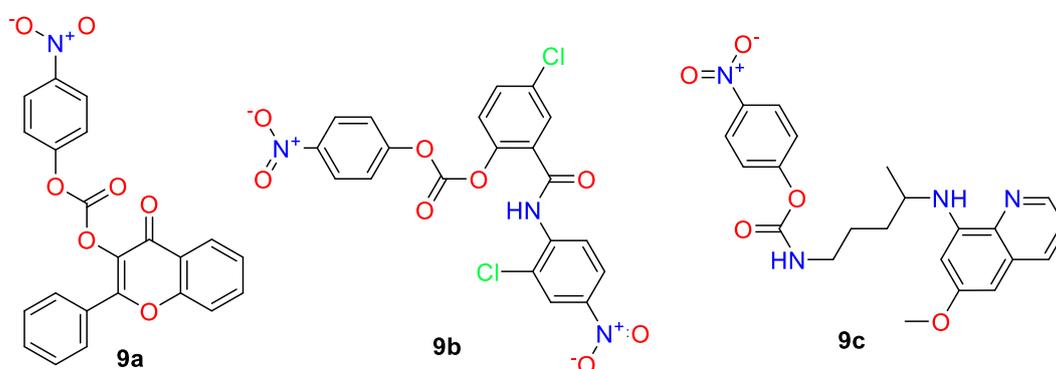


Figura 13. estrutura química dos fármacos funcionalizados com cloroformato de *p*-nitrofenila.

4.2.2 Funcionalização da 3-OH-flavona – intermediário [9a]

A 3-OH-flavona é funcionalizada com o cloroformato de *p*-nitrofenila. Essa reação é necessária para aumentar a reatividade da OH conjugada da 3-hidroxi-flavona. O cloroformato sofre ataque nucleofílico, promovido pela hidroxila fenólica presente na estrutura da 3-OH-flavona, ocorrendo reação de adição à carbonila, formando um éster carbonato entre o reagente e o composto bioativo. O mecanismo simplificado da reação é apresentado à Figura 14.

Empregou-se a metodologia adotada por Kostova e colaboradores (2015), utilizando-se o a trietilamina como acceptor de próton. Apesar de ter ocorrido a formação de mancha distinta dos materiais de partida, após purificação por coluna cromatográfica, observou-se que esta não correspondia ao intermediário **9a**. O espectro de RMN de ¹H apresentou apenas os sinais característicos da 3-OH-flavona e nenhum sinal característico do anel *p*-nitrofenila (espectro 14, apêndice). A conjugação da hidroxila em 3 favorece a formação do tautômero, o que dificulta a reação com a OH.

Outras estratégias foram empregadas na tentativa de obtenção do intermediário **9a**, como a mudança de base (Tabela 2), responsável pela captação do próton. Todos os reagentes e os solventes foram tratados para manter a reação a mais anidra possível, trabalhando-se com excesso de 3 equivalentes do cloroformato de *p*-nitrofenila. Apesar disso, nenhuma das mudanças no método empregado foi satisfatória na obtenção deste intermediário.

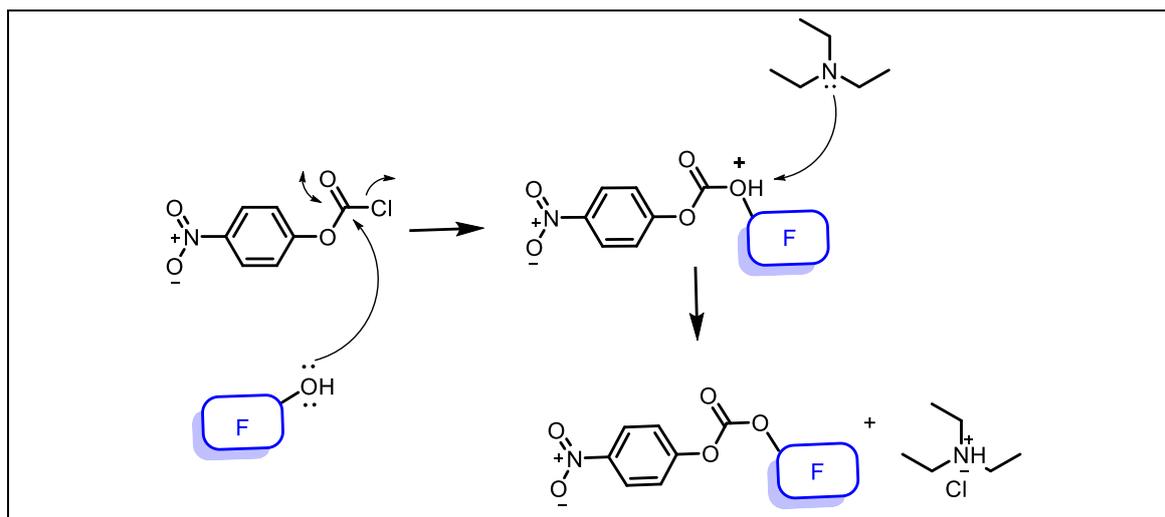


Figura 14. Mecanismo proposto para a formação de éster carbonato com o fármaco (F) ou composto bioativo.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para obtenção do intermediário **9a**.

Experimento	Reagentes / solventes *	Conversão
1	TEA (1,0 eq), DCM 5 mL	0
2	TEA (2,0 eq), DCM 5 mL	0
3	TEA (3,0 eq), DCM 5 mL	traços
4	piridina (3,0 eq) DMF 5 mL	traços
5	Imidazol (3,0 eq), DCM 5 mL	0

* todas as reações foram realizadas por 24 h à temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio

Pelo exposto, não foi possível obter o derivado funcionalizado de 3-hidroxiflavona, apesar da realização de 5 experimentos (Tabela 1), com mudança de base. Dessa forma, decidiu-se utilizar outros fármacos como modelo para ligação no dendron de *bis*-MPA, uma vez que não foi possível obter o dendron de trometamol.

4.2.4 Funcionalização da niclosamida

A niclosamida como relatado anteriormente é um fármaco anti-helmíntico e com potencial atividade tripanomicida. Um dos grandes obstáculos encontrado no processo de funcionalização da niclosamida foi sua baixa solubilidade, visto que é um fármaco classificado como classe II no sistema de classificação biofarmacêutica (Amidon et al., 2014; Lodagekar et al, 2019). Apesar disso, diversos solventes e bases foram tratados e testados para funcionalizar a niclosamida, como proposto (Tabela 3).

Entretanto, na tentativa de se obter o derivado funcionalizado da niclosamida, inicialmente empregou-se a metodologia conforme descrita por Kostova e colaboradores (2015). A reação foi acompanhada por CCD e notou-se a formação de mancha distinta dos materiais de partida, porém apresentava R_f semelhante a esses reagentes. No entanto, puderam ser diferenciados com o auxílio do revelador molibdato cérico de amônio (CAM), visto que o produto formado não era revelado por este, diferente dos materiais de partida, que coravam em azul. O excesso de niclosamida foi removido por recristalização em acetato de etila e o produto, então, foi purificado por cromatografia *flash* em coluna.

O conjunto de sinais apresentados não evidenciaram a formação do intermediário **9b**. Embora, apareçam sinais relativos aos hidrogênios do anel *p*-nitrofenila (HA e HB) as integrais de hidrogênio não estão na mesma proporção aos hidrogênios dos sinais da niclosamida, indicando que pode ser apenas mistura do material de partida com niclosamida (espectro 20, apêndice).

Outras estratégias foram empregadas na tentativa de obtenção do intermediário **9b**, como a mudança de base (Tabela 3), responsável pela captação do próton. Todos os reagentes e os solventes foram tratados para manter a reação a mais anidra possível, trabalhando-se com excesso de 3

equivalentes do cloroformato de *p*-nitrofenila. Apesar disso, nenhuma das mudanças no método empregado foi satisfatória na obtenção deste intermediário.

Além desse obstáculo, no anel aromático o substituinte na posição *orto* em relação à hidroxila, grupo que se pretendia funcionalizar-se, é um grupo retirador de elétrons (carbonila), o que tende a diminuir reatividade do OH. Adicionalmente, na posição *para* tem-se o cloro, que, apesar de também ser retirador de elétrons, no geral favoreceria essa reação. Assim, tem-se dois substituintes influenciando a reatividade, como mostra o mapa eletrostático da niclosamida, à Figura 15 onde é possível observar uma baixa densidade eletrônica, portanto, a hidroxila a qual pretendia-se funcionalizar é bastante eletrofílica o que diminui a possibilidade de reagir-la, em adição à baixa solubilidade (Bhushan et al, 2015; Lodagekar et al, 2019).

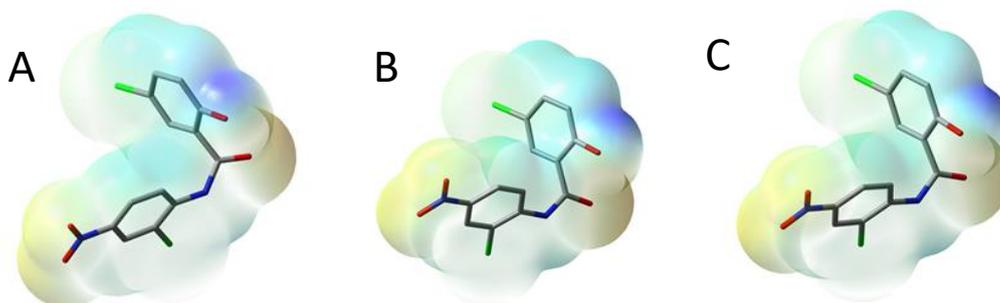


Figura 15. Mapa do potencial eletrostático (MEP) geradas que demonstram as regiões com alta densidade eletrônica (potencial eletrostático negativo) que tendem para o vermelho, e as regiões baixa densidade eletrônica (potencial eletrostático positivo) tendendo para o azul. **A:** MEP simulado em meio aquoso. **B:** MEP Simulado em Diclorometano. **C:** MEP simulado no vácuo. Software: Chem3D v. 11, no módulo Gaussian, utilizando método de Hatree-Fock (6-31G).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para obtenção do intermediário **9b**.

Experimento	Reagentes / solventes *	Conversão
1	Na(CH ₃ O) (0,092 eq), DCM 5 mL	0
2	Na(CH ₃ O) (0,092 eq), THF 5 mL	0
3	Na(CH ₃ O) (0,092 eq), DMF 5 mL	0
4	Imidazol (3,0 eq), DCM 5 mL	0
5	Imidazol (3,0 eq), THF 5 mL	0
6	Imidazol (3,0 eq), DMF 5 mL	0
7	TEA (1,0 eq), DCM 5 mL	0
8	TEA (1,2 eq), DCM 5 mL	0
9	TEA (3,0 eq), DCM 5 mL	0
10	piridina (1,2 eq) DCM 5 mL	0
11	piridina (3,0 eq) DCM 5 mL	0
12	piridina (3,0 eq) DMF 5 mL	0

*todas as reações foram conduzidas à temperatura ambiente, por 24 h, e sob atmosfera de nitrogênio.

4.2.5 Funcionalização da primaquina

O espectro 20 (apêndice) não comprovou a obtenção do derivado de niclosamida funcionalizado. Dessa forma, decidiu-se partir para outro derivado, como modelo, qual seja a primaquina, que consiste em antimalárico, de ação comprovada, e tripanomicida, como reposicionamento.

Passo importante na rota sintética é a funcionalização da primaquina com o cloroformato de *p*-nitrofenila, utilizando-se a metodologia proposta por Chen e colaboradores (2017). Esta emprega piridina como base acceptora de próton, promovendo uma acilação do grupo amino livre e transformando-o em carbamato. Através da análise RMN de C¹³ (espectro 22, apêndice), pode-se observar deslocamento característico de carbonila de grupos carbamatos em 154,93 ppm. Ademais, pode-se identificar no espectro de ¹H RMN (espectro 21, apêndice) sinais característicos da primaquina em adição aos do anel *p*-nitrofenila, sinais em 6,88 e 7,87 ppm que pertencem ao produto de degradação deste sistema anelar, por outro lado os dubletos em 7,26 ppm e 8,20 ppm são indicativos da ligação do cloroformato com a

primaquina, pois há um deslocamento químico em relação ao material de partida. Um ponto importante a destacar é a instabilidade do mesmo, sendo necessária uma rápida purificação e imediata sequência na rota sintética, pois rapidamente é visto através da CCD a degradação regenerando a primaquina e grupo *p*-nitrofenilado. O espectro 21 (apêndice) mostra sinais de impureza e, portanto, será necessário utilizar métodos cromatográficos para a sua purificação. O intermediário **9c** é muito importante e será usado na última etapa para formação de uma ligação ureia com o intermediário **10** e assim originar o nanotransportador dendrimérico de primeira geração (molécula **11**). O grupo funcional ureia foi utilizado no planejamento de diversos fármacos. As ureias são grupos funcionais altamente hidrofílicos, estáveis e geralmente apresentam baixa toxicidade e podem melhorar o perfil farmacocinético (Dhananjay Jagtap et al, 2017).

Diante da instabilidade do intermediário **9c** optou-se por uma reação *one-pot*. Reações do tipo *one-pot* são reações que apresentam vantagens e desvantagens, pois nesse tipo de reação não há a necessidade de realizar separações de produtos a cada etapa e nem de purificação, porém ao final podemos observar subprodutos indesejados.

Como o intermediário **9c** mostrou-se instável decidimos fazer uma reação *one-pot*. Na primeira etapa da reação é formado o carbamato da primaquina **9c**, seguindo da formação da uréia adicionado se a meio reacional a cistamina. A uréia é formada a partir do ataque nucleofílico do grupo amino da cistamina à carbonila do intermediário **9c** que está ligada ao anel *p*-nitrofenila que é um excelente grupo de saída em reações de adição a carbonila, e portanto, formando o intermediário **10**.

A reação foi acompanhada por CDD fase móvel acetato de etila:hexano 3:1, onde podemos observar 3 manchas diferentes. Para a purificação utilizamos o cromatógrafo automático Isolera Prime. Os

produtos foram isolados com sucesso, onde podemos observar os sinais do anel *p*-nitrofenila, no espectro 28 (apêndice), no espectro 27 (apêndice) os sinais relativos ao intermediário **9c**. No espectro 27 (apêndice) há somente os sinais da primaquina, portanto, não houve a formação do produto de interesse, contudo, podemos observar no espectro de ¹³C RMN (espectro 26, apêndice) um sinal em 175 ppm que pode estar relacionado com degradação do intermediário **9c** com a saída do anel *p*-nitrofenila deixando o hidroxila livre um resíduo livre de ácido do carbamato formada com a amina livre da primaquina.

Diante do exposto, uma das possibilidades da não formação pode estar atrelada ao uso da cistamina na sua forma de cloridrato que apesar do uso de TEA talvez não tenha sido o suficiente para deixar a base em sua forma livre. Apesar de não ter havido sucesso, acreditamos que uma reação *one-pot* seja um método adequado, posto que o intermediário **9c** é instável, portanto, será necessário otimizá-lo.

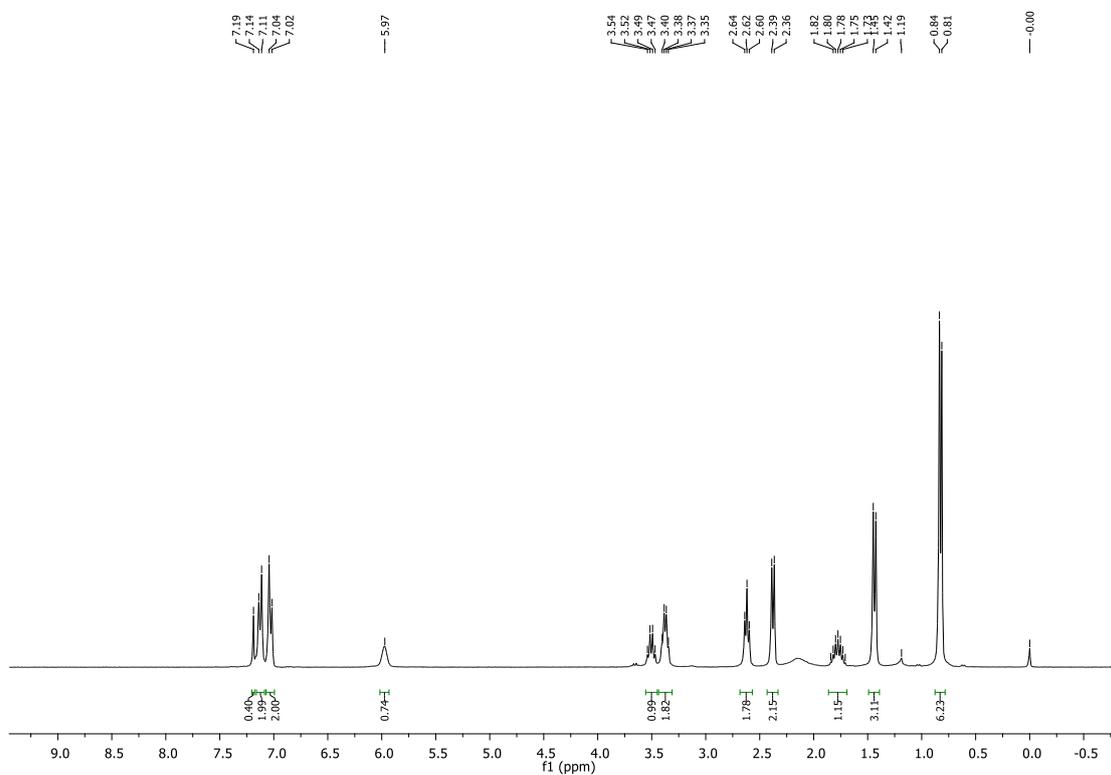
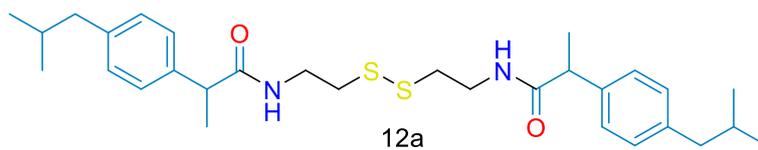
4.5 Bloco D – Síntese de pró-fármacos autoimolativos derivados de primaquina e ibuprofeno

Derivados de Ibuprofeno

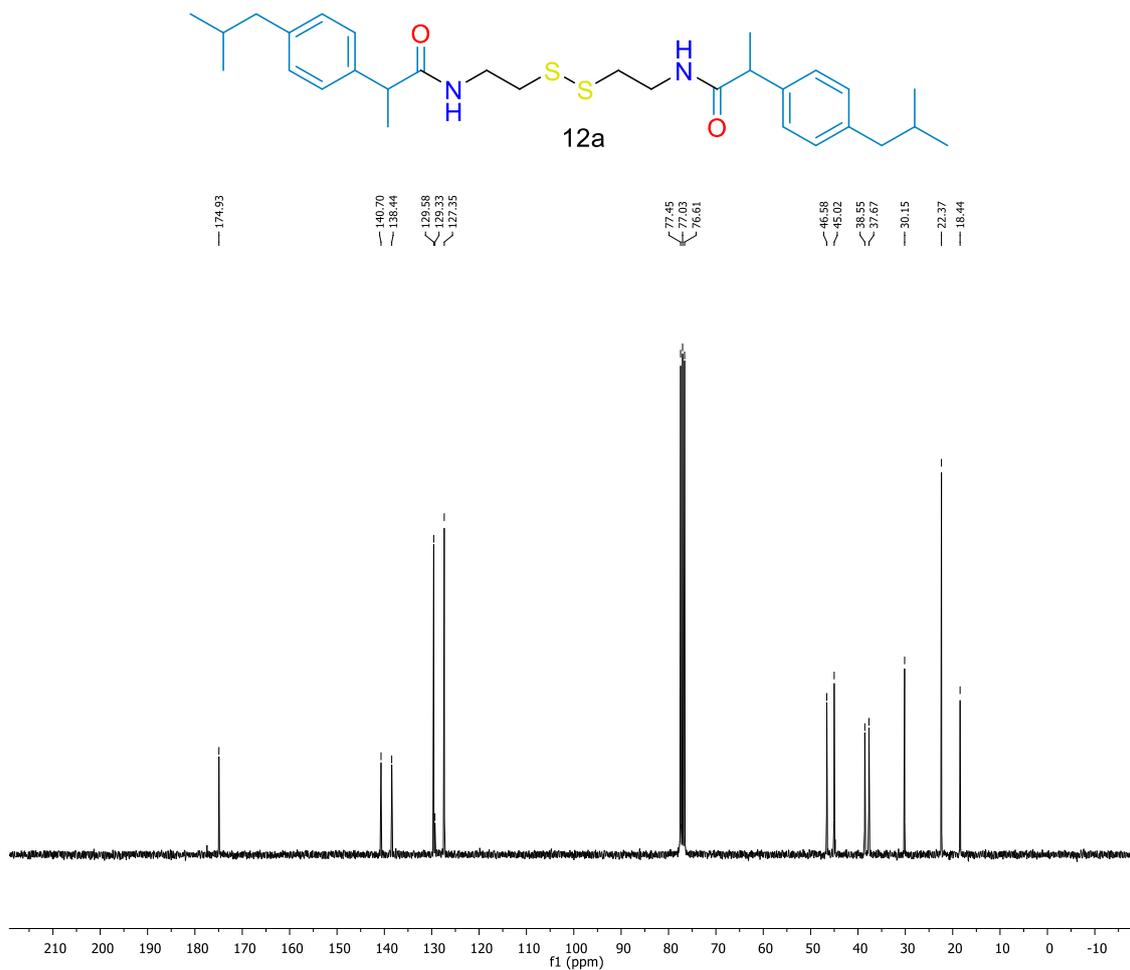
Os pró-fármacos derivados de ibuprofeno foram obtidos através da amidação que ocorre entre o ácido carboxílico do ibuprofeno e o grupo amino da cistamina. Considerando-se que a cistamina tem dois grupos aminas, é possível obter dois derivados diferentes, o mono e o dissustituído. O dissustituído, assim como o monossustituído, serão usados futuramente, como modelos para avaliação da liberação química e enzimática e para atividade biológica para averiguar o potencial tuberculostático. O derivado monossustituído será utilizado como intermediário para obtenção de derivado dendrimérico através da dendronização do grupo amino livre

restante com *BisMPA* dando origem a um dos nanotransportadores planejados inicialmente.

Dois métodos distintos foram utilizados, um com DIC e o outro utilizando o cloreto de ácido do ibuprofeno formado a partir do cloreto de oxalila. O método utilizando carbodiimida como agente condensante favorece a formação do derivado dissustituído onde podemos observar os sinais no espectro de ^1H RMN (espectro 5) característicos do ibuprofeno em adição aos sinais da cistamina um quarteto em 3,34 ppm e um tripleto em 2,59 ppm apresentados a tabela 4. Além disso, como mencionado anteriormente o produto monossustituído apresentaria 4 sinais diferentes relativos aos grupos metilênicos da cistamina, tanto no espectro de hidrogênio quanto no de carbono, porém vimos apenas sinais. No espectro de ^{13}C RMN há apenas 2 carbonos (37,67 e 38,55 ppm) que evidenciam a obtenção do dímero (espectro 6).

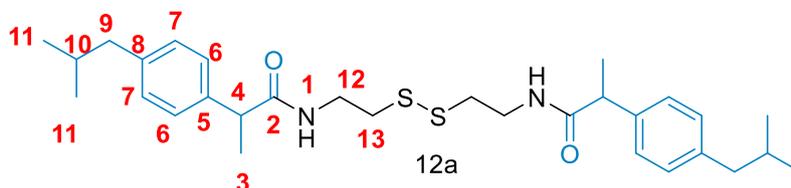


Espectro 5. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ =ppm). Pró-fármaco derivado de ibuprofeno intermediário **12a**.



Espectro 6. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm). Pró-fármaco derivado de ibuprofeno intermediário **12a**.

Tabela 4– Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H ibuprofeno e o intermediário **12a**.



Nº do átomo	Sinal do RMN de [8]			Sinal do RMN de [10]		
	^{13}C CDCl_3 , 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H CDCl_3 , 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidade J (Hz)	^{13}C CDCl_3 , 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H CDCl_3 , 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidade J (Hz)
1	-	-	-	6,5	-	s
2	-	180,87	-	-	175,48	-
3	18,25	1,51	d, 7,1	1,51	18,99	d, 7,1
4	45,10	3,72	q, 7,1	3,58	45,58	q, 7,1
5	137,16	-	-	-	139,00	-
6	-	7,23	d, 7,8	7,20	127,91	d, 7,7
7	129,54	7,11	d, 7,9	7,10	130,13	d, 7,7
8	127,44	141,00	-	-	141,25	-
9	45,20	2,46	d, 7,1	2,45	47,14	d, 7,1
10	30,29	1,86	sept, 6,7	1,75 – 1,94	30,70	m
11	22,54	0,90	d, 6,5	0,90	22,93	d, 6,5
12	-	-	-	3,45	39,11	dd, 11,8; 5,9
13	-	-	-	2,69	38,22	t, 6,3

O método utilizando o cloreto oxalila para a formação do cloreto de ácido do ibuprofeno, mecanismo apresentado à Figura 16 gerou um subproduto onde é possível observar no espectro de ^1H RMN (espectro 29, apêndice) um simpleto em 5,11 ppm que de acordo com a integral é relativo a dois H (CH_2) que aparece no campo mais baixo do espectro, mostrando que esses hidrogênicos estão mais desblindados e outro simpleto em 2,07 ppm relativo a três H (CH_3) possivelmente uma metila em adição aos sinais do ibuprofeno. No ^{13}C RMN (espectro 30, apêndice) podemos observar dois

carbonos que não pertencem a estrutura do ibuprofeno em 22,44 e 68,34 ppm. Portanto, serão necessárias análises adicionais para elucidação da estrutura molecular desse subproduto.

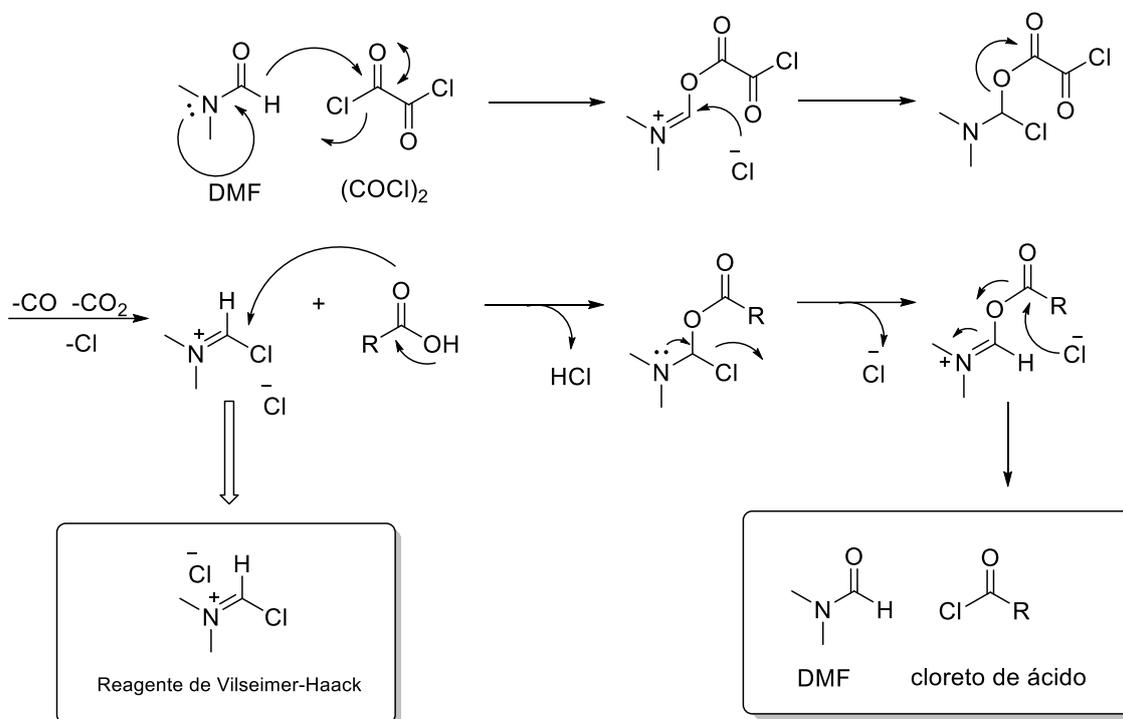


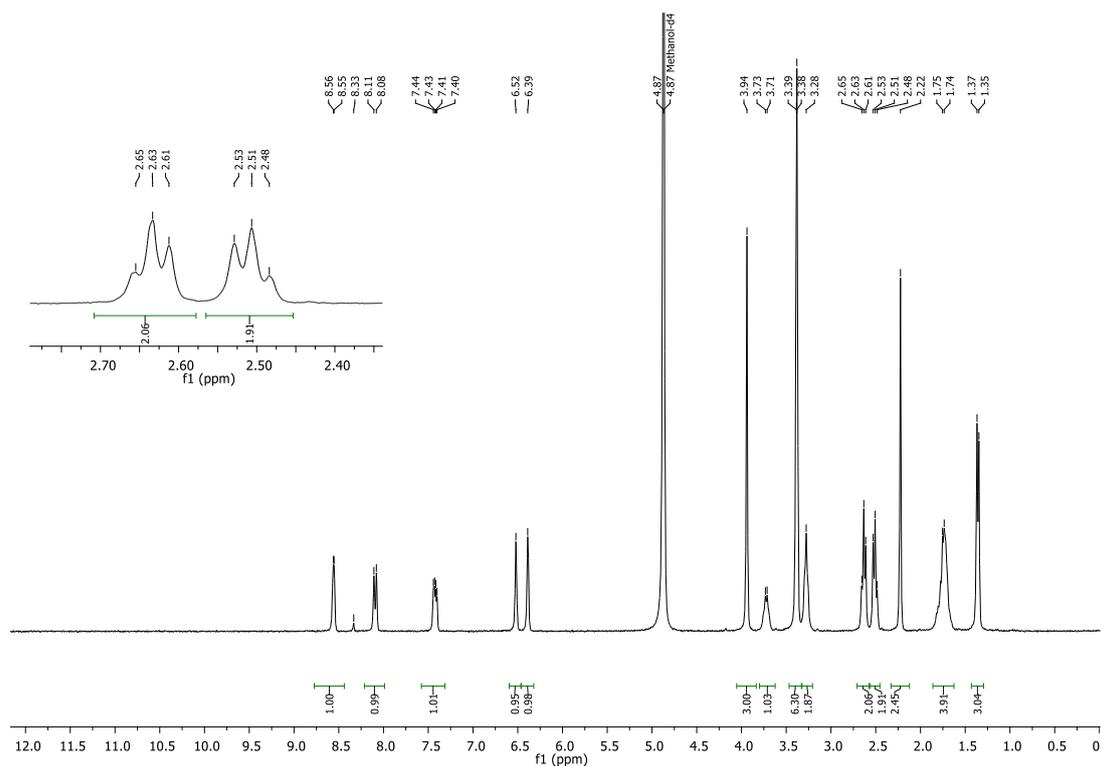
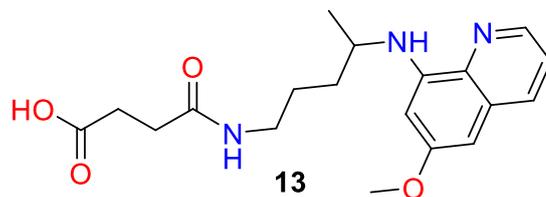
Figura 16. Mecanismo de formação do cloreto de ácido do ibuprofeno

Derivado de Primaquina

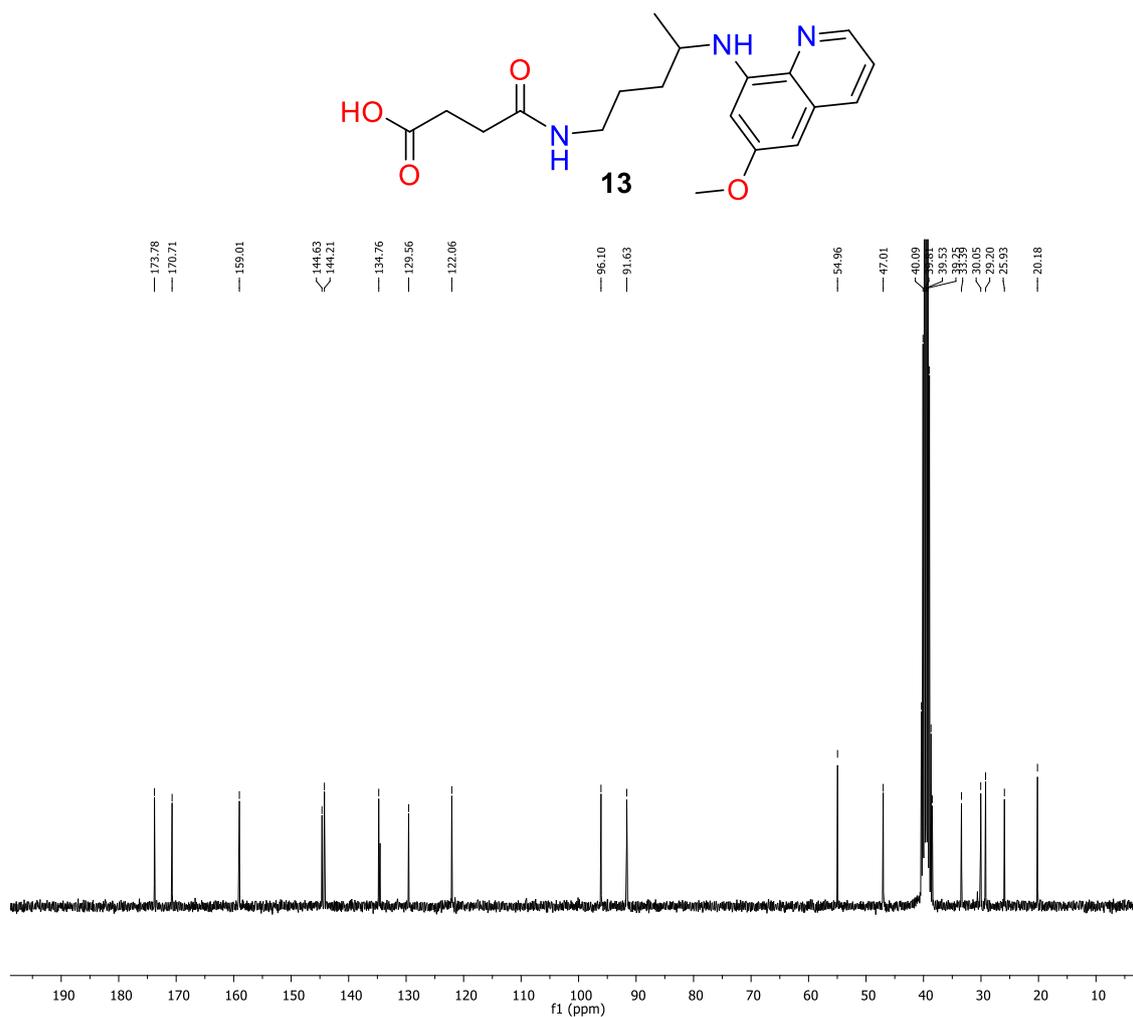
Devido à instabilidade do intermediário **9c**, optou-se pela funcionalização da primaquina com ácido succínico. A síntese da succinilprimaquina, foi realizada sem uso de catalisadores, dado que a primaquina tem um grupo amino primário bastante reativo, além disso utilizamos o anidrido succínico que também é bastante reativo. O intermediário de interesse pode ser confirmado através de algumas mudanças nos deslocamentos nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (7 e 8, respectivamente)

que podemos observar na tabela 5 a comparação entre a primaquina e a molécula **13**.

Houve o deslocamento dos hidrogênios da primaquina, os sinais relativos à amina primária desapareceram de 1,5 ppm. O sinal do grupo metilênico vizinho a amina primária também deslocou-se para um campo mais baixo do espectro de 2,79 ppm para 3,28 ppm quando comparados com o fármaco livre (Espectro 41, apêndice), indicaram a formação do produto de interesse. Na análise de carbono observamos que o sinal do carbono ligado à amina primária desloca de 42 ppm para 39 ppm após a formação da amida. Os sinais do ácido succínico também sugeriram a formação do derivado. O espectro de RMN de ^1H (espectro 7), evidencia a ligação entre a primaquina e o anidrido succinico, dado que há dois tripletos em 2,48 e 2,61 ppm referente aos hidrogênios CH_2 do ácido succinico. No RMN de ^{13}C , os sinais em 174,95 ppm e 170,58 ppm são referentes as carbonilas, o que sugerem o acoplamento do anidrido, com formação do ácido carboxílico e da amida. Ademais, os sinais em 29,67 e 31,75 ppm pertencem ao ácido succinico.

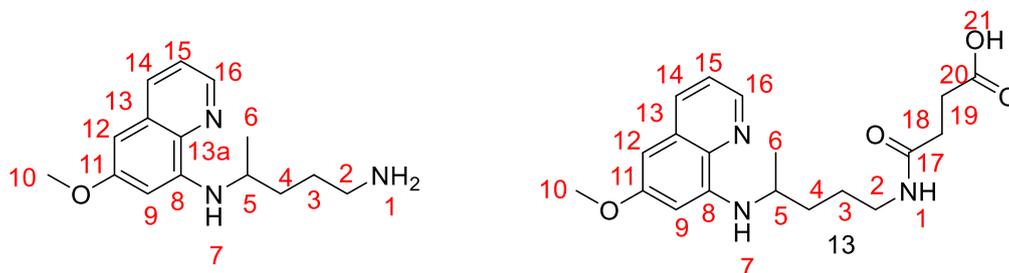


Espectro 7. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ =ppm). Funcionalização da primaquina intermediário **13**.



Espectro 8. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm). Funcionalização da primaquina intermediário **13**.

Tabela 5 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H primaquina e o intermediário **13**.



Nº do átomo	Sinal do RMN de [7]			Sinal do RMN de [8]		
	DMSO-d6 ^{13}C , 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H DMSO-d6 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidad e J (Hz)	^{13}C CD_3OD , 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H DMSO-d6 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	Multiplicidad e J (Hz)
1		-	-		5,99	s
2	38,41	2,79	m	38,47	3,23	s
3	23,98	1,68	m	25,92	1,69	d, 5,6
4	32,86	1,68	m	33,08	1,69	d, 5,6
5	46,88	3,66	m	47,00	3,67	d, 5,9
6	20,15	1,23	s	20,17	1,31	d, 6,3
7		6,15	s		5,20	s
8	144,24	-	-	144,20		
9	96,22	6,49	s	96,09	6,47	s
10	55,80	3,88	s	54,95	3,89	s
11	159,20	-	-	159,00		
12	91,78	6,30	s	91,62	6,34	s
13	129,57	-	-	129,55		
13a	134,80	-	-	134,75		
14	134,52	8,22	m	135,98	8,04	d, 8,2
15	122,09	7,43	dd, 8,2; 4,2	122,04	7,37	dd, 8,2; 4,1
16	144,59	8,45	d, 4,0	144,62	8,51	d, 2,5
17				172,58		
18		7,36	d, 9,0	29,19	2,46	t, 6,7
19		8,26	d, 9,0	30,04	2,58	t, 6,4
20				174,95		
21						

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese dos derivados de trometamol apresentou-se adequada, levando aos intermediários desejados com sucesso. Na etapa de ciclização, apesar dos indícios da formação de anéis triazólicos, não houve obtenção de produto suficiente para purificação e isolamento, sendo necessária a revisão do método, ou até mesmo, utilizar outra rota sintética.

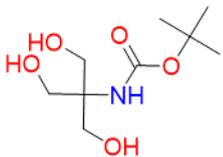
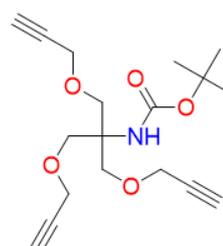
A síntese dos derivados de *Bis*MPAP apresentou-se promissora, levando aos intermediários chave no planejamento, porém dentro dos métodos explorados há dificuldade na obtenção e isolamento do intermediário **10**, sem que ocorra a diss substituição.

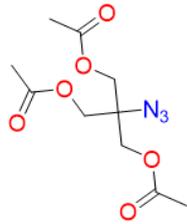
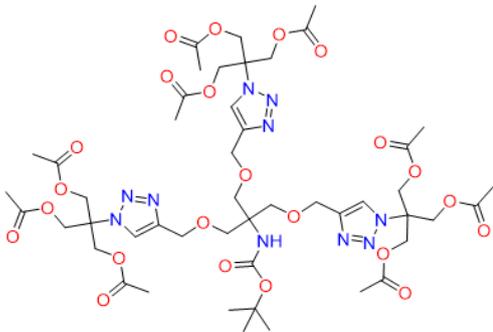
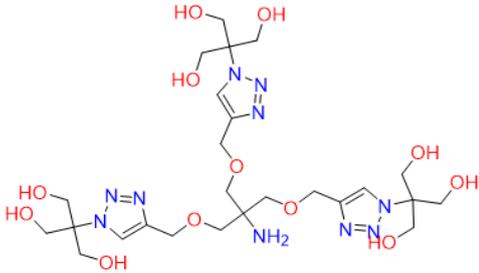
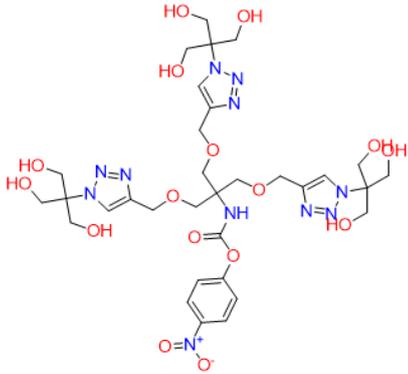
A etapa de funcionalização dos compostos bioativos como a 3-OH-flavona e os fármacos, niclosamida e primaquina, intermediários **9a**, **9b** e **9c**, respectivamente (Figura 11), não foi bem-sucedida, empregando-se o cloroformato de *p*-nitrofenila, para a formação dos intermediários desejados. No entanto, obteve-se a funcionalização da primaquina, que, embora se tenham evidências da sua formação, mostrou-se bastante instável. Como alternativa outro método explorado na funcionalização da primaquina foi a succinoilação, que foi bem sucedida. Esta será ligada à cistamina para obtenção dos pró-fármacos **14** e **11**.

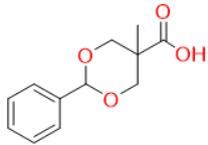
As reações com ibuprofeno foram promissoras. A reação empregando DIC culminou na obtenção do pró-fármaco **12a** que será utilizado nos ensaios biológicos e estudo de liberação e estabilidade, contudo, até o momento não conseguimos isolar o derivado monoss substituído que será utilizada para obtenção do pró-fármaco dendrimérico **11**. Por outro lado, a formação do cloreto de ácido do ibuprofeno levou a formação de um subproduto que precisa ser investigado.

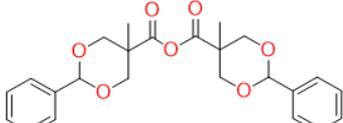
Pretende-se continuar o trabalho, com vistas à otimização das reações e obtenção dos derivados propostos. Os estágios da síntese estão apresentados no quadro 1. Ademais, uma vez obtidos os pró-fármacos dendriméricos e não dendriméricos, pretende-se realizar estudo de estabilidade química e enzimática desses compostos, com vistas a predizer a liberação dos fármacos em meios que simulem os compartimentos do organismo, bem como a clivagem dos intermediários por meio de esterases inespecíficas e a capacidade auto-imolativa do espaçante dissulfeto frente à glutathione redutase e à tripanotona redutase. Adicionalmente, uma vez obtidos e plenamente caracterizados, os pró-fármacos e os intermediários serão submetidos aos testes biológicos *in vitro*, para se avaliar a atividade contra malária, Chagas para os derivados de primaquina, e a atividade tuberculostática, para derivados de ibuprofeno.

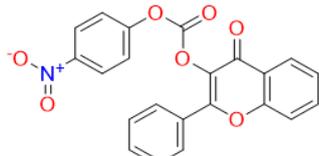
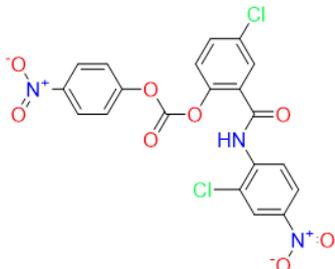
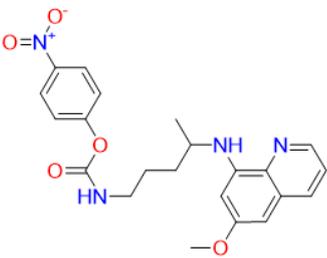
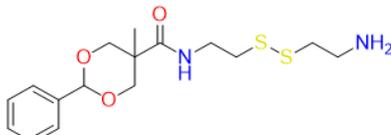
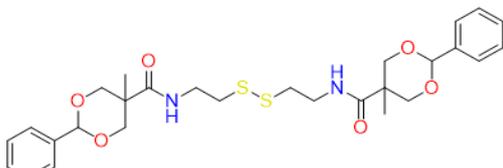
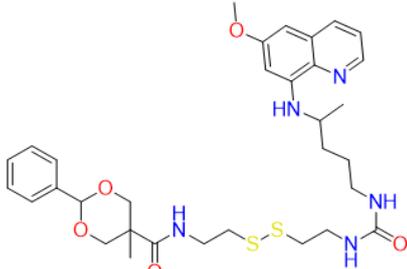
Quadro 1. Estágios da síntese.

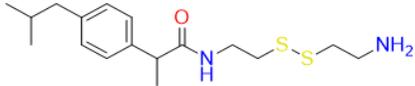
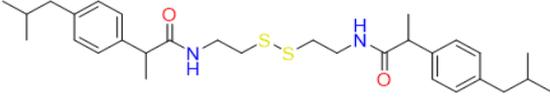
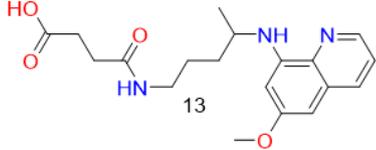
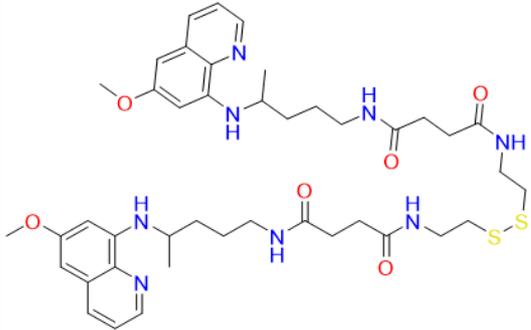
Bloco A					
Molécula		Concluída	Impura	Sem conversão	Não realizada
1		X			
2		X			

3		X			
4			X		
5					X
6					X

Bloco B					
Molécula		Concluída	Impura	Sem conversão	Não realizada
7		X			

8		X			
---	---	---	--	--	--

Bloco C					
Molécula		Concluída	Impura	Sem conversão	Não realizada
9a				X	
9b				X	
9c		X			
10			X		
10a		X			
11					X

Bloco D					
Molécula		Concluída	Impura	Sem conversão	Não realizada
12			X		
12a		X			
13		X			
14			X		

6. REFERÊNCIAS

- ABBASI, E.; AVAL, S. F.; AKBARZADEH, A.; MILANI, M.; NASRABADI, H. T.; JOO, S. W.; HANIFEHPOUR, Y.; NEJATI-KOSHKI, K.; PASHAEI-ASL, R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. **Nanoscale Research Letters**, v. 9, p. 247-255, 2014.
- ADAMS, D. J. The Valley of Death in anticancer drug development: a reassessment. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 33, n. 4, p. 173-180, 2012.
- ALMEIDA, H. **Métodos para o incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis (BCS – Classe II)**, 2009. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Lisboa – Portugal, 2009.
- AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Chemistry- an Asian Journal**, v. 6, p. 2696–2718, 2011.
- ALOUANE, A., LABRUÈRE, R., LE SAUX, T., SCHMIDT, F., JULLIEN, L. Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure–property relationships, and applications. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54(26), p. 7492-7509, 2015.
- AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **AAPS Journal**, v.16, p. 894–898, 2014.
- ANIGHORO, A.; BAJORATH, J.; RASTELLI, G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 7874–7887, 2014.
- AVER, G. M.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. Métodos de obtenção de fármacos sob a óptica da Química Medicinal. **Revista Conhecimento Online**, v. 2, p. 63-73, 2015.
- BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planeamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo, **Química Nova**, v. 25, p. 1172–1180, 2002.
- BARBOSA, M. L. C. Doenças multifatoriais e os desafios no planeamento de fármacos multialvos: a contribuição do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas - LASSBio®. **Revista Virtual Química**, v. 7, p. 576-593, 2015.
- BAWARSKI, W. E.; CHIDLOWSKY, E.; BHARALI, D. J.; MOUSA, S. A. Emerging nanopharmaceuticals. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 4, p. 273-282, 2008.

BHATTACHARYA, P.; GEITNER, N. K.; SARUPRIA, S.; KE, P. C. Exploiting the physicochemical properties of dendritic polymers for environmental and biological applications. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, p. 4477–90, 2013.

BHUSHAN, B., DUBEY, P., KUMAR, S. U., SACHDEV, A., MATAI, I., & GOPINATH, P. Bionanotherapeutics: niclosamide encapsulated albumin nanoparticles as a novel drug delivery system for cancer therapy. **RSC Advances**, v. 5(16), p. 12078–12086, 2015.

BOAS, U.; HEEGAARD, P. M. H. Dendrimers in drug research. **Chemical Society Reviews**, v. 33, p. 43–63, 2004.

BOSQUESI, P. L.; SCARIM, C. B.; SANTOS, J. L.; CHUNG, M. C. Antichagásicos. In: FERREIRA, E. I.; BARREIRO, E. J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. Santana do Parnaíba: Manole, 2022. p.565-575.

BYRNE, S. T.; DENKIN, S. M.; ZHANG, Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, p. 313–316, 2007.

CHABRE, Y. M.; CONTINO-PEPIN, C.; PLACIDE, V.; SHIAO, T. C.; ROY, R. Expeditive synthesis of glycodendrimer scaffolds based on versatile TRIS and mannoside derivatives. **Journal of Organic Chemistry**; v. 73, n. 14, p. 5602-5605, 2008.

CHEN, Y.-Y.; CHANG, L.-T.; CHEN, H.-W.; YANG, C.-Y.; HSIN, L.-W. Fast and facile Synthesis of 4-nitrophenyl 2-azidoethylcarbamate derivatives from *N*-Fmoc-protected α -amino acids as activated building blocks for urea moiety-containing compound library. **ACS Combinatorial Science**, v. 19, n. 3, p. 131–136, 2017

CHOI-SLEDESKI, Y. M.; WERMUTH, C. G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: WERMUTH, C. G.; ALDOUS, D.; RABOISSIM, P.; ROGNAN, D. (Eds.). **The practice of medicinal chemistry**. San Diego: Elsevier, 4 ed., 2015. p. 657-692.

CHUNG, M.; TÁVORA, A.; SILVA, D. A. et al. Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 155–179, 2005.

DHANANJAY JAGTAP, A., BHARATRAO KONDEKAR, N., A SADANI, A., & CHERN, J. W. Ureas: applications in drug design. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, 622-651, 2017.

DIAS, A. P.; DA SILVA SANTOS, S.; DA SILVA, J. V.; PARISE FILHO, R., FERREIRA, E. I.; EL SEOUD, O.; GIAROLLA, J. Dendrimers in the context of nanomedicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 573, p.118814, 2019.

EL AISSI, R.; CHEZAL, J. M.; TARRIT, S.; CHAVIGNON, O.; MOREAU, E.; Melanomatargeted delivery system (part 1): design, synthesis and evaluation of releasable

disulfide drug by glutathione. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 668-680, 2015.

FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J. Desenvolvimento de fármacos. In: FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. Santana do Parnaíba: Manole, 2022. p. 122-130.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, FDA. Advanced health through innovation. New drug therapy approvals 2019, January 2020. Disponível em: www.fda.gov. Acesso: 2 fev.2020.

GAVRIEL, A., SAMBROOK, M., RUSSELL, A. T., & HAYES, W. Recent advances in self-immolative linkers and their applications in polymeric reporting systems. **Polymer Chemistry**, v. 13, p. 3188–3269, 2022.

GIAROLLA, J. Modificação molecular: simplificação molecular, restrição conformacional, e latenciação. In: FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. Santana do Parnaíba: Manole, 2022. p. 190-207.

GILLIES, E. R. Reflections on the evolution of smart polymers. **Israel Journal of Chemistry**. v. 59, p. 1-12, 2019.

GONZAGA, R. V.; SANTOS, S. S.; SILVA, J. V.; PRIETO, D. C.; SAVINO, D. F.; GIAROLLA, J.; FERREIRA, E. I. Targeting groups employed in selective dendrons and dendrimers. **Pharmaceutics**, v. 10, p. 219, 2018.

GONZAGA, R.V.; NASCIMENTO, L.A.; SANTOS, S. S.; MACHADO, B.A.; GIAROLLA, J.; FERREIRA, E.I. Perspectives about self-immolative drug delivery systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.109, p.2362-3281, 2020.

GOPINATH, R.; PATEL, B. Tetrabutylammonium tribromide (TBATB)-MeOH: An efficient chemoselective reagent for the cleavage of *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) ethers. **Organic Letters**; v. 2, p. 4177–4180, 2000.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, p. 81-98 2010.

GUZMAN, J. et al. Antitubercular specific activity of ibuprofen and the other 2-arylpropanoic acids using the HTSPOTi whole-cell phenotypic assay. **British Medicinal Journal**, v. 3, e002672, 2013.

HACHEMI, K.; LAMBOURNE, O. A.; MEHELLOU, Y. Niclosamide, a drug with many (re) purposes. **ChemMedChem**, v. 13, p. 1088-1091, 2018.

HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A.; OTTESEN, E.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. **PLoS medicine**, v. 3, p. 102, 2006.

IHRE, H.; JESÚS, O. L. P.; FRÉCHET, J. M. J. Fast and convenient divergent synthesis of aliphatic ester dendrimers by anhydride coupling. **Journal of American Chemical Society**, v. 123, p. 5908-5917, 2001.

IUPAC - WERMUTH, C. G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A. (1998). Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1997). **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, v. 33, p. 385-395, 1998.

JAHANGIRIAN, H., LEMRASKI, E. G., WEBSTER, T. J., RAFIEE-MOGHADDAM, R.; ABDOLLAHI, Y. A review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: green nanomedicine. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 2957-2978, 2017.

JORNADA, D. H.; FERNANDES, G. F. S.; CHIBA, D. E.; MELO, T. R. F.; SANTOS, J. L.; CHUNG, M. C. The Prodrug approach: a successful tool for improving drug solubility. **Molecules**, v. 21, n. 1, p. 42, 2015.

KOO, A. N.; LEE, H. J.; KIM, S. E.; CHANG, J. H.; PARK, C.; KIM, C.; PARK, J. H.; LEE, S. C. Disulfide-cross-linked PEG-poly(amino acid)s copolymer micelles for glutathione-mediated intracellular drug delivery. **Chemical Communications**, v. 48, p. 6570–6572, 2008.

KOSTOVA, V.; DRANSART, E.; AZOULAY, M.; BRULLE, L.; BAI, S.; FLORENT, J. C.; JOHANNES, L.; SCHMIDT, F. Targeted Shiga toxin–drug conjugates prepared via Cu-free click chemistry. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 7150–7157, 2015.

LIMA, L. M. Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, p.1456-1468, 2007.

LIMA, E. J., GOMES, R. A., FORNARI, E., DA SILVA EMERY, F.; TROSSINI, G. H. G. Insights into newly approved drugs from a medicinal chemistry perspective. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 2227-2248, 2021.

LIU, M.; FRÉCHET, M. J. Designing dendrimers for ocular drug delivery. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 2, p. 393–401, 1999.

LIU, X.; HE, J.; HU, D.; NIU, Y.; XIA, X.; LU, Y. Facile synthesis of a reduction-responsive amphiphilic triblock polymer via a selective thiol-disulfide exchange reaction. **The Royal Society of Chemistry**, v. 4, p. 48897–48900, 2014.

LODAGEKAR, A., BORKAR, R. M., THATIKONDA, S., CHAVAN, R. B., NAIDU, V. G. M., SHASTRI, N. R., CHELLA, N. Formulation and evaluation of cyclodextrin complexes for improved anticancer activity of repurposed drug: Niclosamide. **Carbohydrate Polymers**, v. 212, p. 252-259, 2019.

MACHADO, M. G. M.; YAMASAKI, P. R.; SANTOS, J. L.; CHIN, C. M. Targeted prodrug design for the treatment of malignant melanoma. **Dermatology Research and Therapy**, v. 2, p. 1-8, 2016.

MASSAROTTI, A., APRILE, S., MERCALLI, V., DEL GROSSO, E., GROSA, G., SORBA, G., TRON, G. C. Are 1, 4-and 1, 5-Disubstituted 1, 2, 3-Triazoles Good Pharmacophoric Groups?. **ChemMedChem**, v. 9(11), p. 2497-2508, 2014.

MORTENSEN, R et al. Cyclooxygenase inhibitors impair CD4 T cell immunity and exacerbate Mycobacterium tuberculosis infection in aerosol-challenged mice. **Communication in Biology**, v. 2, p. 288 – 297, 2019.

MUNOS, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, p. 959-966, 2009.

NANJWADE, B. K.; BECHRA, H. M.; DERKAR, G. K.; MANVI, F. V; NANJWADE, V. K. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, p. 185–96, 2009.

NOVAC, N. Challenges and opportunities of drug repositioning. **Trends in Pharmacology Science**, v.34, p.267- 72, 2013.

OPREA, T.I.; BAUMAN, J.E.; BOLOGA, C.G.; BURANDA, T.; CHIGAEV, A.; EDWARDS, B. S. Drug repurposing from an academic perspective. **Drug Discovery Today Therapeutic Strategy**, v.8, n.3-4, p.61-69, 2011.

PATEL, H. N.; PATEL, P. M. Dendrimer applications—a review. **International Journal of Pharma and Biosciences**, v. 4, p. 454-463, 2013.

PARISE FILHO, R.; POLLI, M. C.; FILHO, S. B.; GARCIA, M.; FERREIRA, E. I. Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, p. 393–420, 2010.

PEDRO-HERNÁNDEZ, L. D., RAMIREZ-ÁPAN, T., & MARTÍNEZ-GARCÍA, M. Synthesis of Bifunctional Tris-Dendrimers Conjugated with Ibuprofen and Naproxen. **ChemistrySelect**, v. 7, p. e202201335, 2022.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Pergamon Press: Oxford, 1980.

PILLAIYAR, T.; MEENAKSHISUNDARAM, S.; MANICKAM, M; SANKARANARAYANAN, M. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.195, 112275, 2020.

PITA, S. S. DA R.; PASCUTTI, P. G. Alvos terapêuticos na doença de Chagas: a tripanotona redutase como foco. **Revista Virtual de Química**; v. 3; n. 4; p. 307-324; 2011.

RAZGULIN, A. V.; MECOZZI, S. Synthesis, emulsification and self-assembly properties of sugar-containing semifluorinated amphiphiles. **Carbohydrate Research**, v. 406, p. 10-18; 2015.

- RAUTIO, J.; KUMPULAINEN, H.; HEIMBACH, T. et al. Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews. Drug discovery**, v. 7, p. 255–70, 2008.
- REDASANI, V. K.; BARI, S. B. **Prodrug Design: Perspectives, Approaches and Applications in Medicinal Chemistry.**, 1st ed.; Academic Press: London, UK, 2015.
- RIBER, C. F.; SMITH, A. A. A.; ZELIKIN, A. N. Self-immolative linkers literally bridge disulfide chemistry and the realm of thiol-free drugs. **Advanced Healthcare Materials**, v. 4, p. 1887–1890, 2015.
- SANCHES, B. M.; FERREIRA, E. I. Is prodrug design an approach to increase water solubility? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 568, 118498, 2019.
- SANCHES, B. M. A.; FERREIRA, E. I. Prodrug design to Enhance bioavailability and systemic delivery. In: LAI, W.-F. (ed.). **Systemic delivery technologies in anti-aging medicine: methods and applications.** [s.l.] Springer, 2020. p. 123–154.
- SANTOS, S.S.; GONZAGA, R. V.; SILVA, J.V.; SAVINO, D.F.; PRIETO, PRIETO, SHIKAY, J.M.; SILVA, R.S.; PAULO, L.H.A.; FERREIRA, E.I.; GIAROLLA, J.. Peptide dendrimers: drug/gene delivery and other approaches. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 95, p. 907-916, 2017.
- SANTOS, S.S. Antimaláricos. In: FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal.** Santana do Parnaíba: Manole, 2022. p.550-564.
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; DE LUCCA FREITAS, L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.
- SAFARI, J.; ZARNEGAR, Z. Advanced drug delivery systems: nanotechnology of health design. A review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, p. 85-99; 2014.
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; DE LUCCA FREITAS, L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.
- SHARPLESS, K. B.; HARTMUTH, C. K.; FINN, M. G. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Tetrahedron**, v. 40; p. 2004-2021; 2001.
- SILVA, A. T. D. A.; CHUNG, M. C.; CASTRO, L. F.; GÚIDO, R. V. C.; FERREIRA, E. I. Advances in prodrug design. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 5, p. 893–914, 2005.
- STARPHARMA, 2019. DEP™ docetaxel. Summary and commercial opportunity. https://starpharma.com/drug_delivery/dep_docetaxel. Acesso: 18.01.23.

STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 6, p. 501-508, 2006.

SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 445–62, 2009.

SVENSON, S.; TOMALIA, D. A. Dendrimers in biomedical applications—reflections on the field. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 102–115, 2012.

TAKAGI, T., RAMACHANDRAN, C., BERMEJO, M., YAMASHITA, S., YU, L. X., E AMIDON, G. L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, p. 631-643, 2006.

TEIXEIRA, M. B.; CARNEIRO, M.; PARISE FILHO, R. P. Perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e os seus fármacos precursores. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, p. 223–228, 2013.

TESTA, B. Prodrugs: bridging pharmacodynamic/pharmacokinetic gaps. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 13, p. 338–344, 2009.

TIAN, Y., TIRRELL, M. V., LABELLE, J. L. Harnessing the Therapeutic Potential of Biomacromolecules through Intracellular Delivery of Nucleic Acids, Peptides, and Proteins. **Advanced Healthcare Materials**, v. 11, p. 2102600, 2022.

THIRUMURUGAN, P.; MATOSIUK, D.; JOZWIAK, K. Click chemistry for drug development and diverse chemical– biology applications. **Chemical Reviews**; v. 113, p. 4905–4979; 2013.

TOMALIA, D.A.; BAKER, H.; DEWALD, J.; HALL, M.; KALLOS, G.; MARTIN, S. et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, v.17, 117-132, 1985.

VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P. Primaquine revisited six decades after its discovery. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 3, p. 937–953, 2009.

VILAPLANA, C.; MARZO, E.; TAPIA, G.; DIAZ, J.; GARCIA, V.; CARDONA, P..J. Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis. **Journal of Infectious Diseases**, v.208, p.199-202, 2013.

WANG, T.; HU, X.; HUANG, X.; LI, X.; XIE, J. Efficient synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles by catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of nitroalkenes with sodium azide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, p. 1119-1123, 2012.

WANG, J., LI, B., QIU, L., QIAO, X., & YANG, H.. Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments. **Journal of Biological Engineering**, v. 16, p. 1-12, 2022.

WELLS, C. M., HARRIS, M., CHOI, L., MURALI, V. P., GUERRA, F. D., JENNINGS, J. A. Stimuli-responsive drug release from smart polymers. **Journal of functional biomaterials**, v. 10(3), p. 34, 2019.

WERMUTH, C.G. **Designing prodrugs and bioprecursors**. In: JOLLE, G., WOOLDRIGE, K.R.M.(Eds.) *Drug design: fact or fantasy?* London: Academic Press, 1984. p. 47-72.

WHO - Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization, 2017. 270p. January 2020:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255011/9789241565448-eng.pdf?sequence=1> Acesso: 03.02.20.

YOO, E. J.; AHLQUIST, M.; KIM, S. H.; BAE, I.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; CHANG, S. Copper-catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles: controlling selectivity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 1730-1733, 2007.

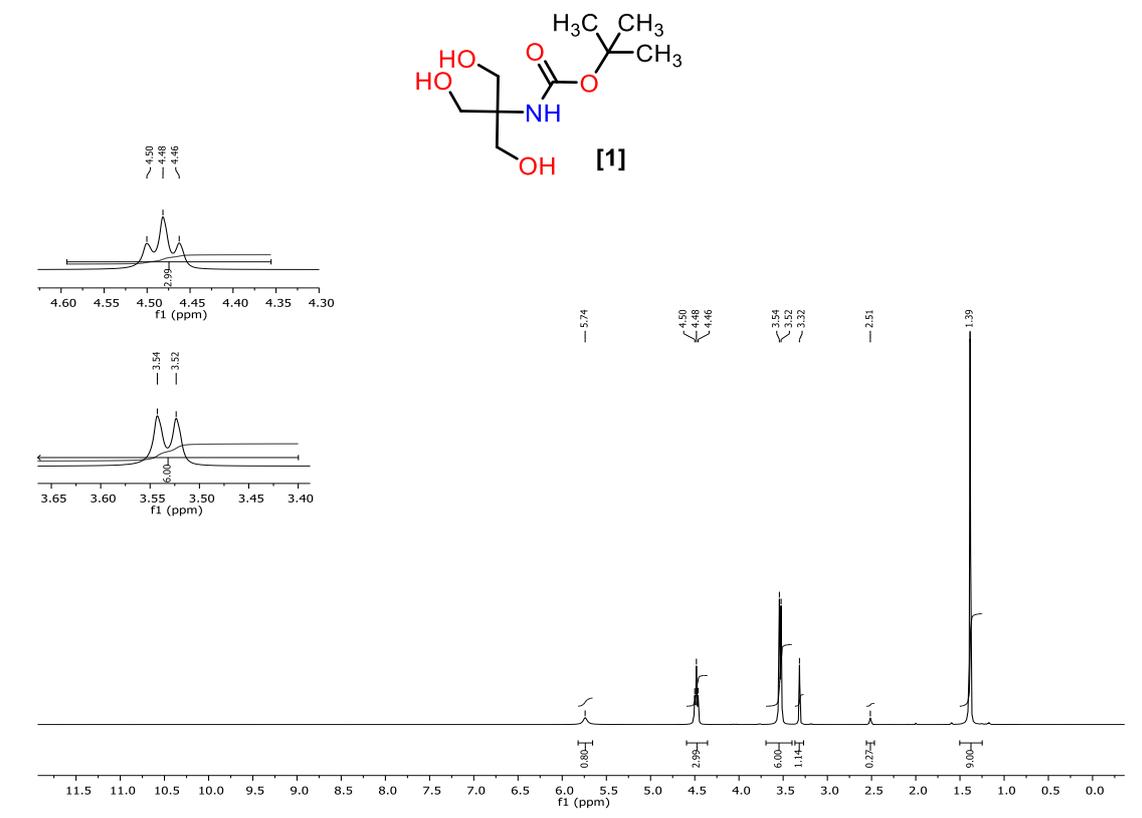
YOUNIS, W.; THANGAMANI, S.; SELEEM, M.N. Repurposing Non-Antimicrobial Drugs and Clinical Molecules to Treat Bacterial Infections. **Current Pharmaceutical Design**, v.21, p.4106-11, 2015.

ZHANG, D., LI, L., JI, X., GAO, Y. Intracellular GSH-responsive camptothecin delivery systems. **New Journal of Chemistry**, v. 43(47), p. 18673-18684, 2019.

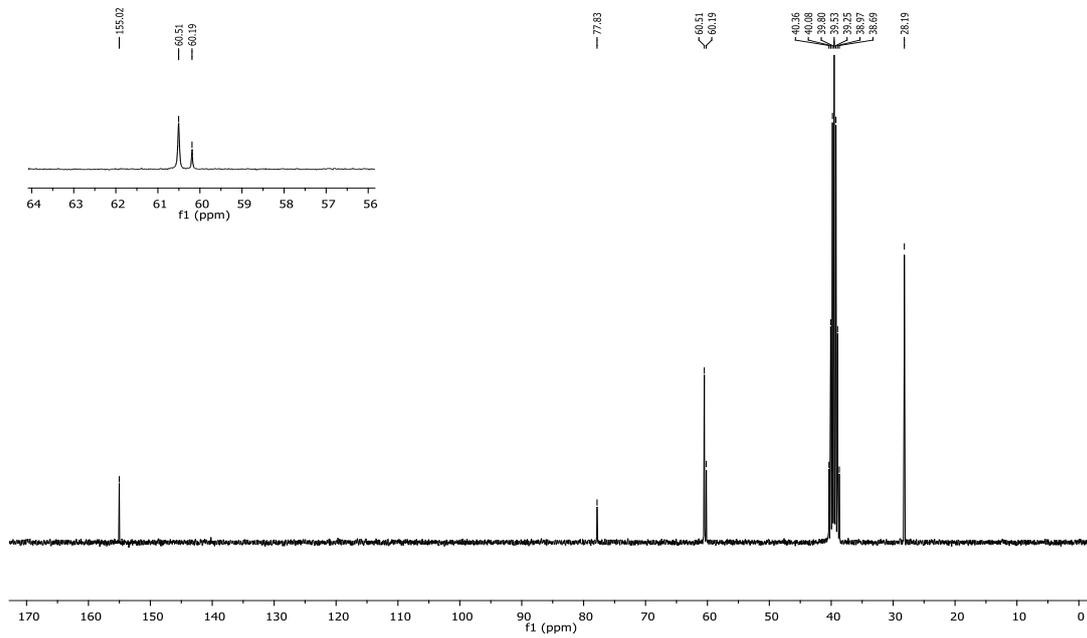
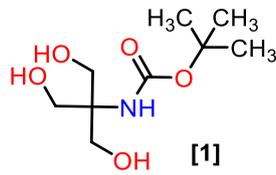
APÊNDICE

APÊNDICE

Espectros dos intermediários

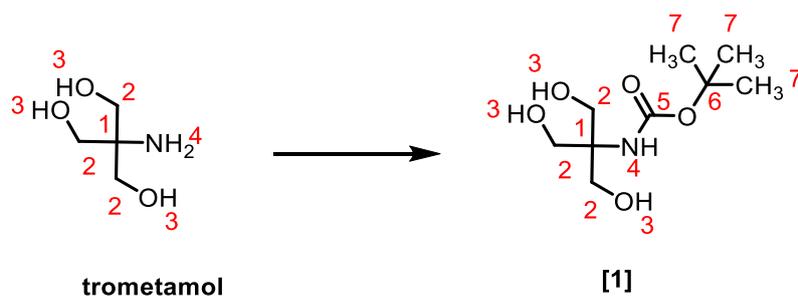


Espectros 9. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ =ppm) do trometamol protegido **1**.

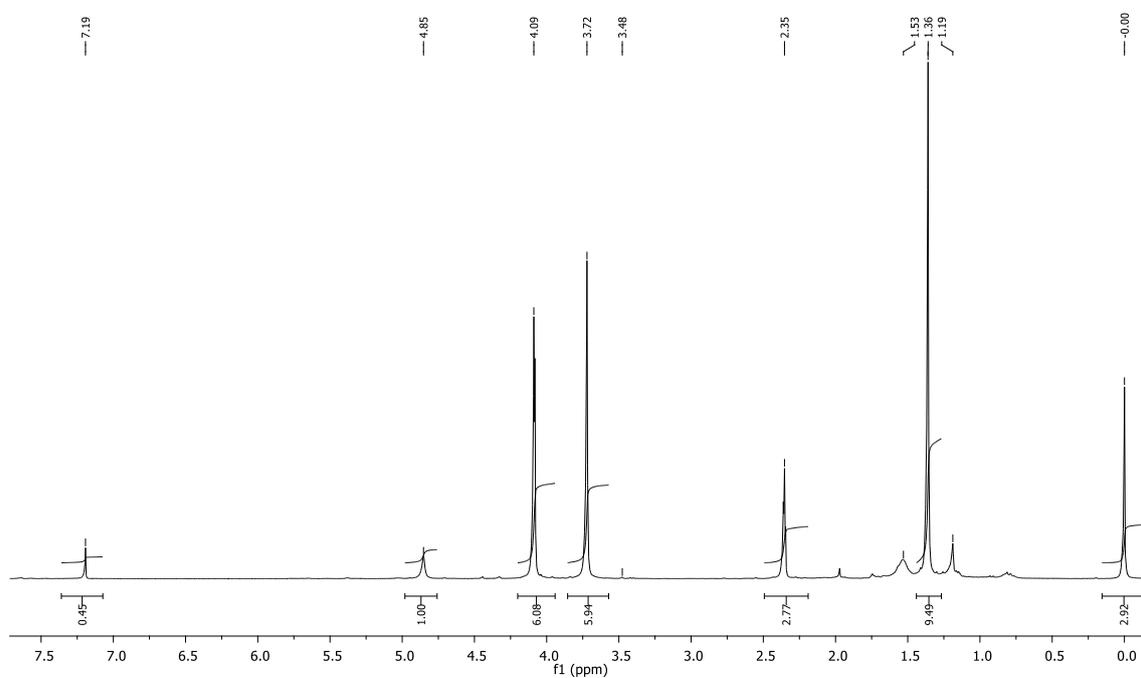
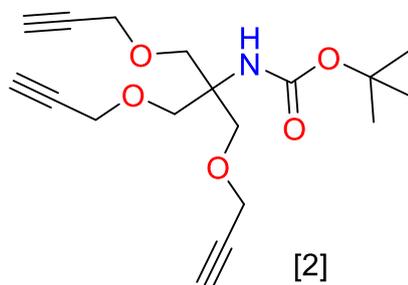


Espectro 10. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) do trometamol protegido **1**.

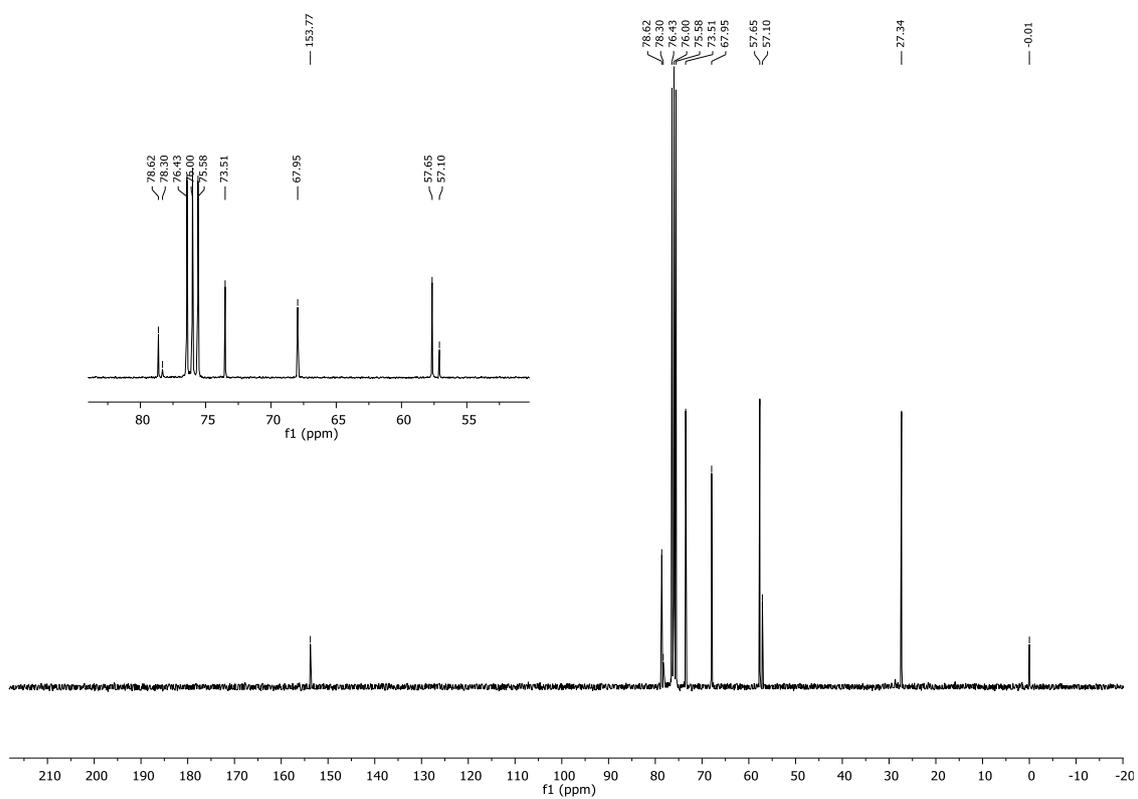
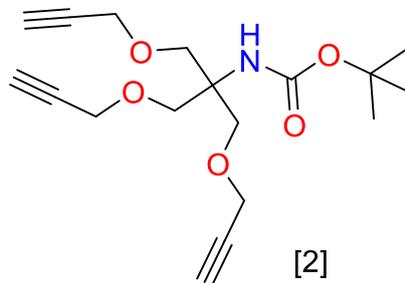
Tabela 6 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H do material de partida (A – trometamol) e do produto obtido (B – intermediário 1: trometamol protegido).



Nº do átomo	Sinal do RMN de trometamol			Sinal do RMN de [1]		
	^{13}C (DMSO-d6), 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H (DMSO-d6), 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	<i>Multiplicidade</i> <i>J</i> (Hz)	^{13}C (DMSO-d6), 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	^1H (DMSO-d6), 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	<i>Multiplicidade</i> <i>J</i> (Hz)
	1	56,61	-	-	60,20	-
2	63,51	3,24	s	60,52	3,53	d, 5,7
3	-	4,30	s	-	4,48	t, 5,6
4	-	1,26	s	-	5,74	s
5	-	-	-	155,04	-	-
6	-	-	-	77,84	-	-
7	-	-	-	28,20	1,39	s

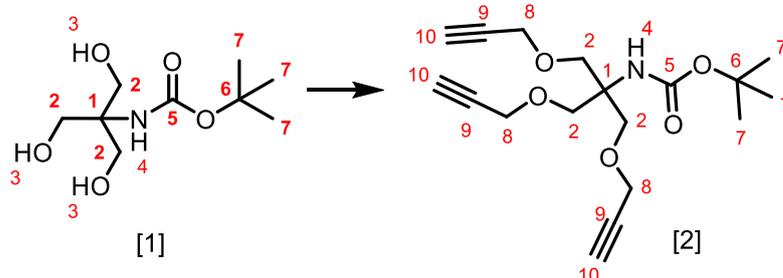


Espectros 11. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do trometamol protegido propargilado **2**.

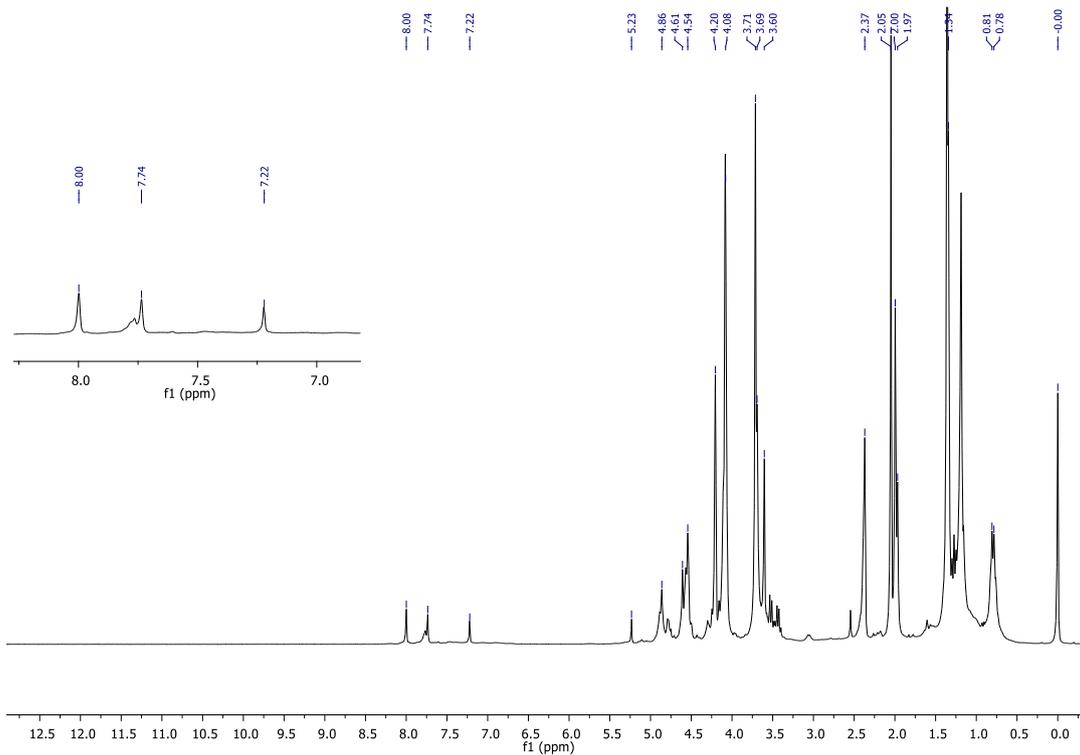
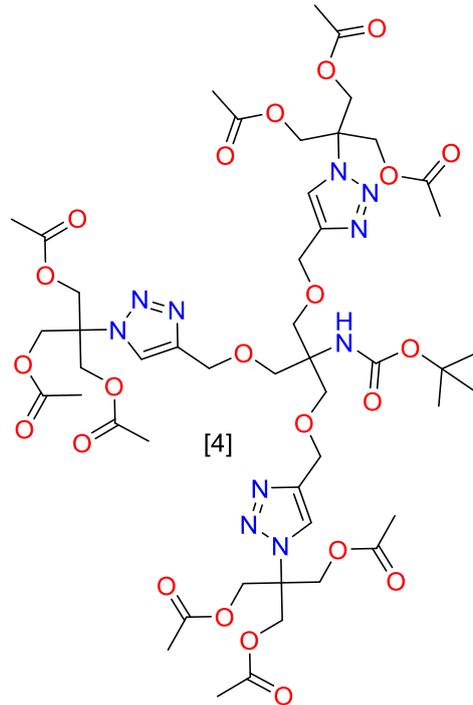


Espectro 12. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do trometamol protegido propargilado **2**.

Tabela 7 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H do material de partida ([1] – trometamol protegido) e do produto obtido ([2] – intermediário 2: trometamol protegido propargilado).

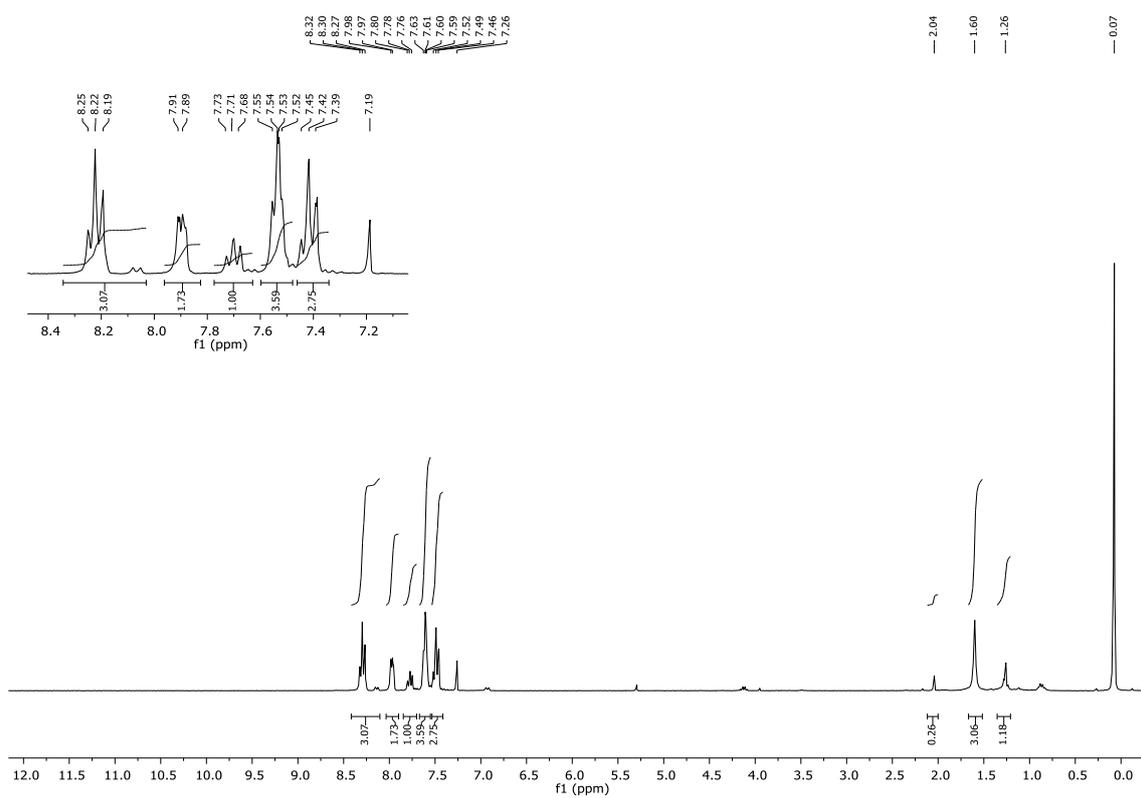
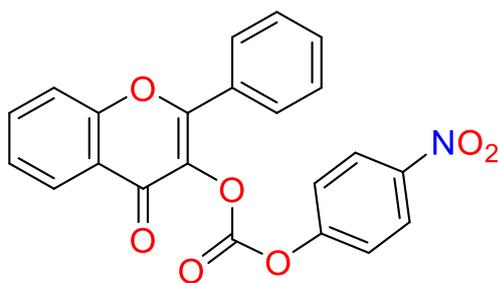


Nº do átomo	Sinal do RMN de [1]			Sinal do RMN de [2]		
	^{13}C (DMSO- d_6), 75 MHz, δ = ppm	^1H (DMSO- d_6), 300 MHz, δ = ppm	Multiplicidade J (Hz)	^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm	^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm	Multiplicidade J (Hz)
1	60,19	-	-	67,96	-	-
2	60,61	3,53	5,7	73,52	3,72	s
3	-	4,48	5,6	-	-	-
4	-	5,74	s	-	4,85	s
5	155,02	-	-	153,79	-	-
6	77,83	-	-	78,63	-	-
7	28,19	1,39	-	27,35	1,36	s
8	-	-	-	57,66	4,09	s
9	-	-	-	76,44	-	-
10	-	-	-	75,59	2,35	t, 2,3

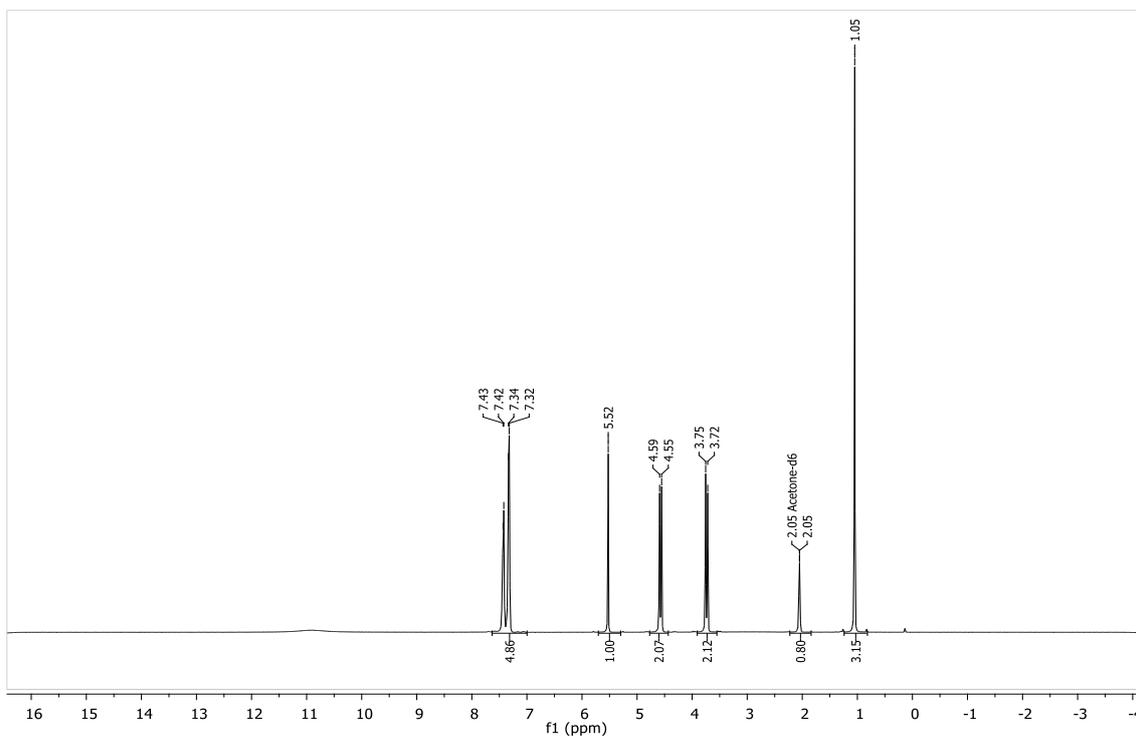
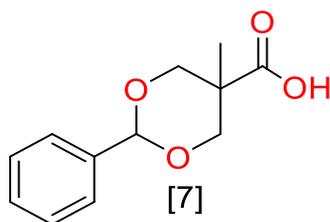


Espectro 13. Análise de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3 , δ =ppm) da síntese do dendron **4** (impuro)

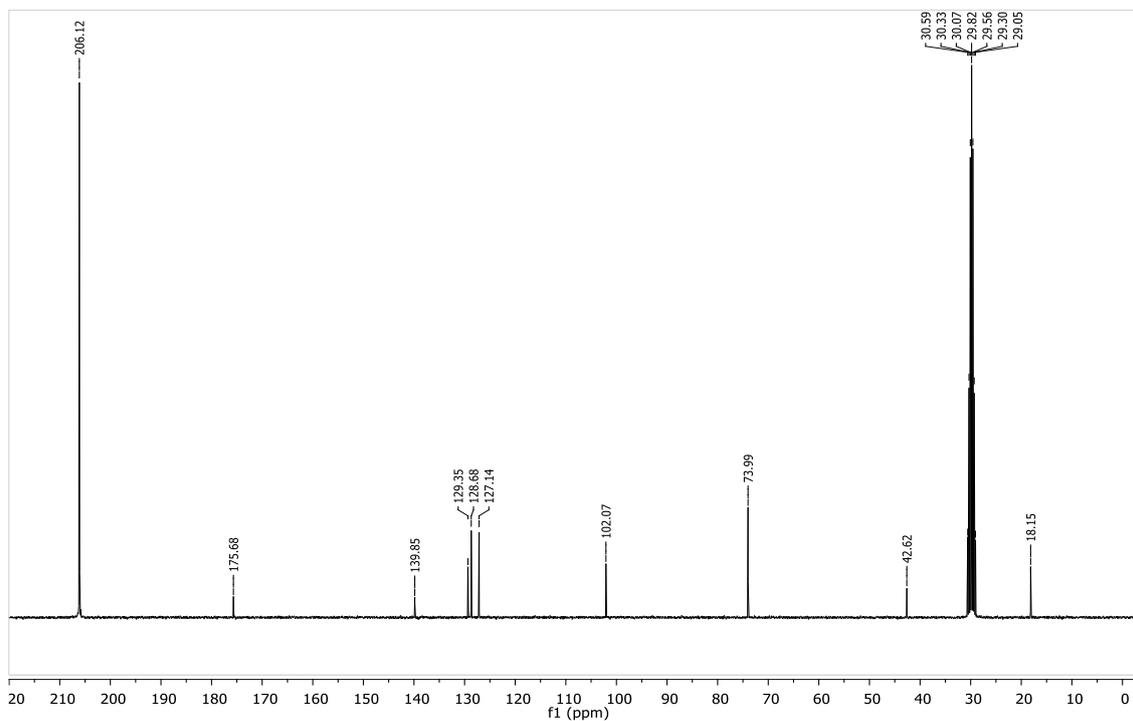
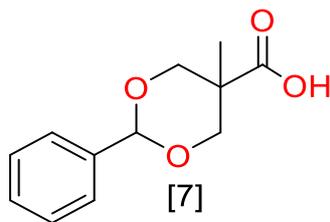
]



Espectro 14. Análise de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3 , δ =ppm) do intermediário **9a** / 3-OH-flavona funcionalizada.

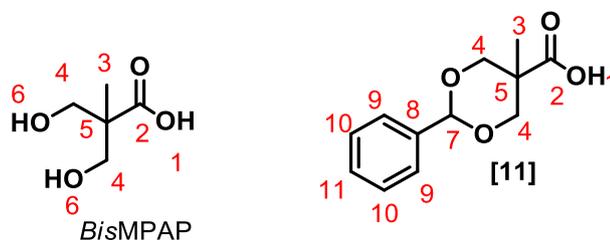


Espectro 15. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $\delta=\text{ppm}$) do ácido 2,2-bis(oximetil)propionico protegido **7** (*BisMPAP*).

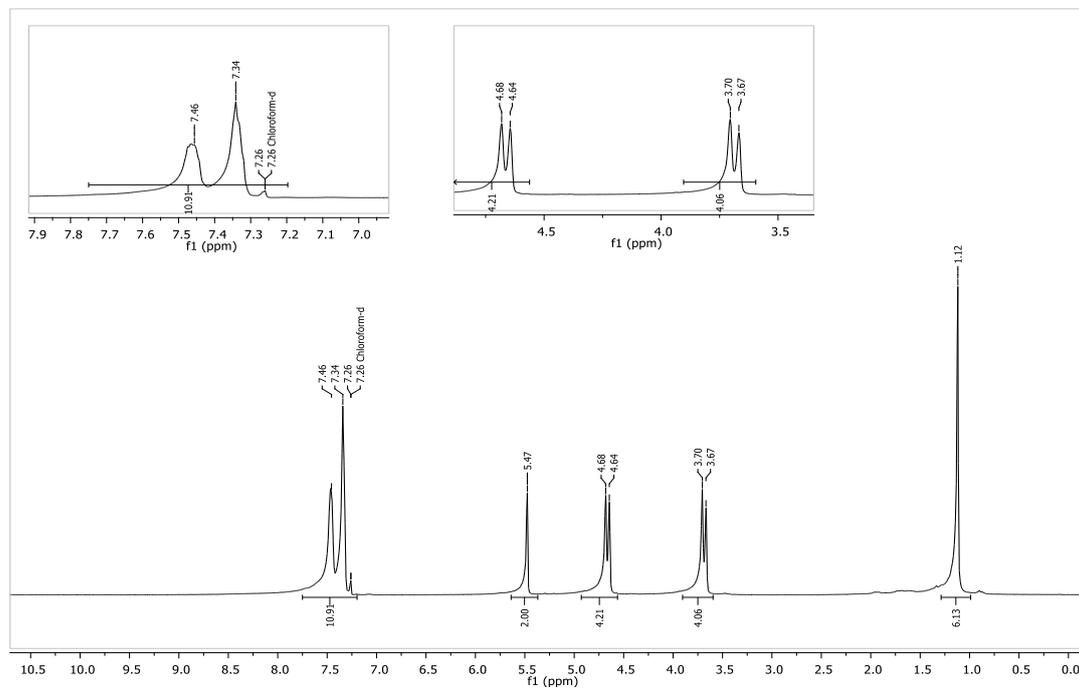
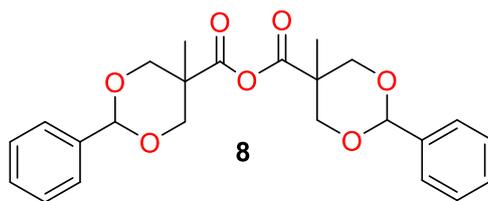


Espectros 16. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ =ppm) do ácido 2,2-bis(oximetil)propionico protegido **7** (*BisMPAP*).

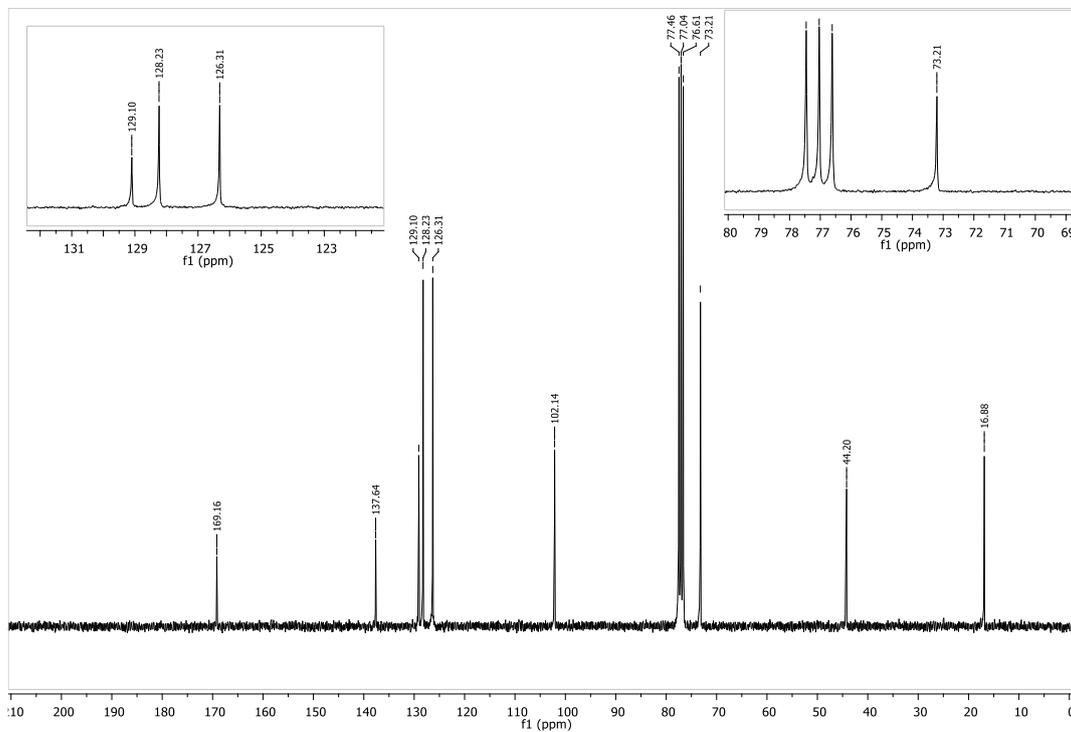
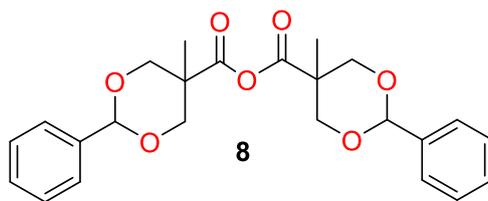
Tabela 8 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H do material de partida (BisMPA) e do produto obtido (intermediário [11]: BisMPA protegido).



Nº do átomo	Sinal do RMN de BisMPA			Sinal do RMN de [11]		
	^{13}C	^1H	Multiplicidade <i>J</i> (Hz)	^{13}C	^1H	Multiplicidade <i>J</i> (Hz)
	(CD_3OD), 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	(CD_3OD), 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$		($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), 75 MHz, $\delta = \text{ppm}$	($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), 300 MHz, $\delta = \text{ppm}$	
1	-	-	-	-	-	-
2	178,88	-	-	175,68	-	-
3	17,49	1,16	s	18,15	1,04	s
4	65,92	3,68	s	73,99	3,73; 4,56	d, 11,04; 11,16
5	50,91	-	-	42,62	-	-
6	-	-	s	-	-	-
7					5,51	s
8				139,95	-	-
9				127,14	7,30-7,32	m
10				128,69	7,30-7,32	m
11				129,35	7,30-7,32	m

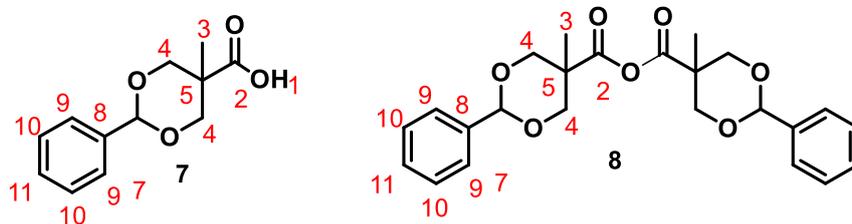


Espectro 17. Análise de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3 , δ =ppm) do anidrido do BisMPAP **8**.

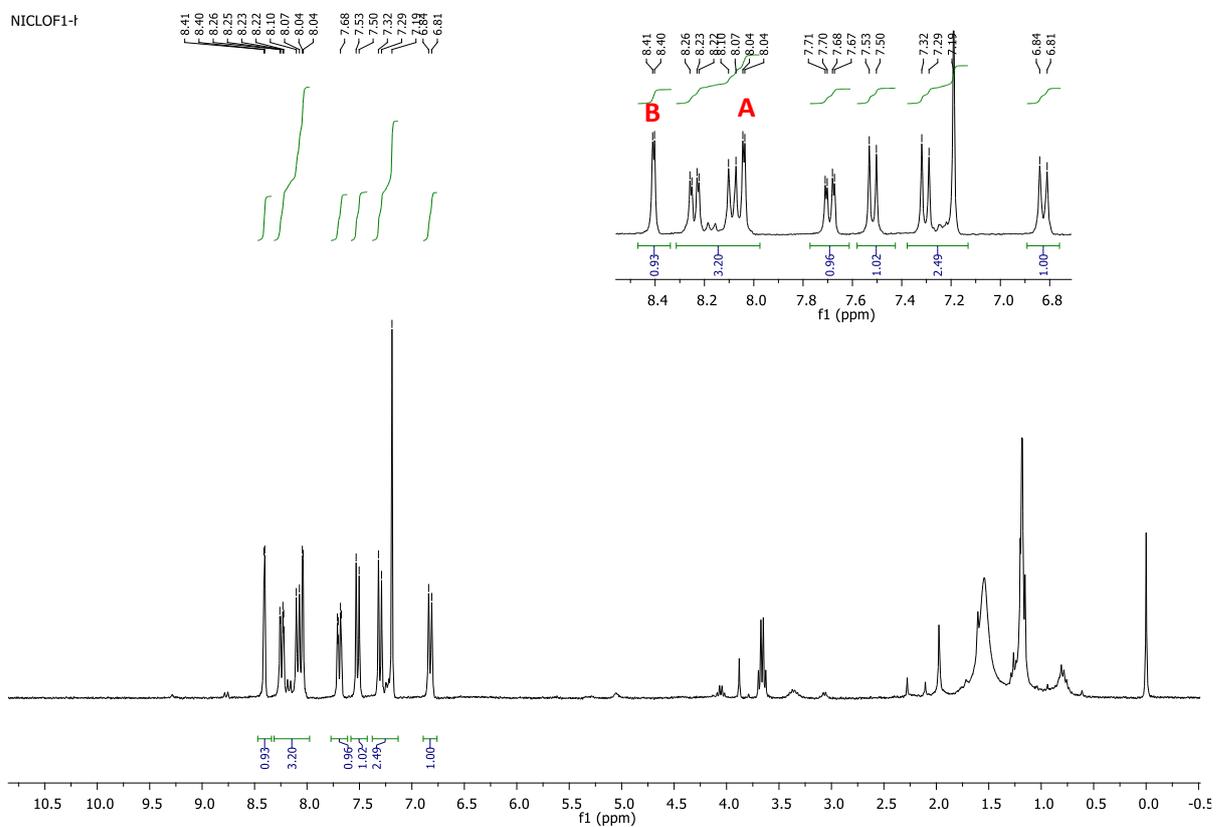
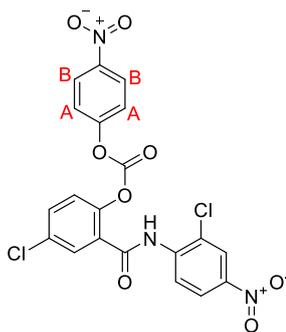


Espectro 18. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do anidrido do BisMPAP **8**.

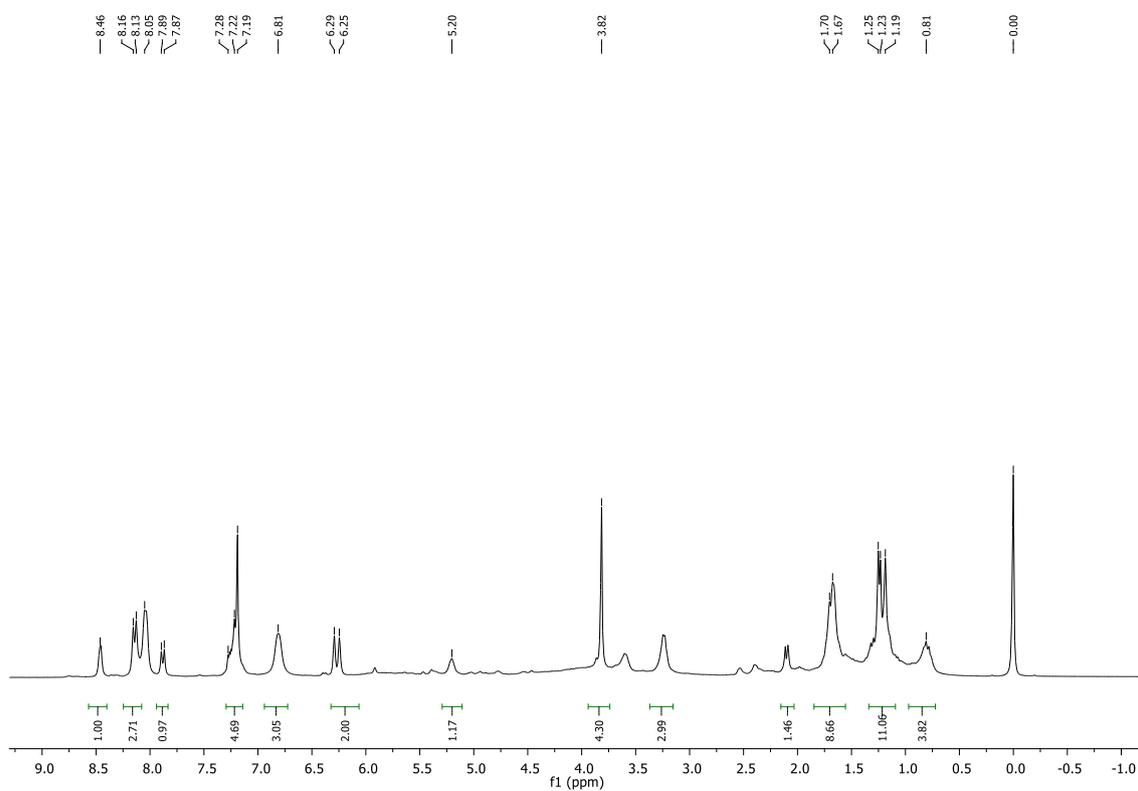
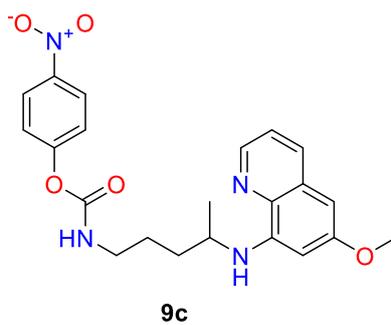
Tabela 9 – Comparação dos sinais obtidos por RMN de ^{13}C e ^1H do *Bis*MPA protegido **7** (*Bis*MPAP) e do anidrido do *Bis*MPAP **8**.



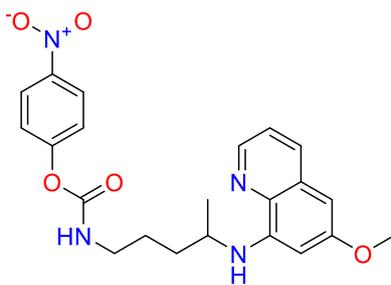
Nº do átomo	Sinal do RMN de [7]			Sinal do RMN de [8]		
	^{13}C ((CD_3) $_2\text{CO}$, 75 MHz, δ = ppm	^1H ((CD_3) $_2\text{CO}$, 300 MHz, δ = ppm	Multiplicidade <i>J</i> (Hz)	^{13}C CDCl_3 , 75 MHz, δ = ppm	^1H CDCl_3 , 300 MHz, δ = ppm	Multiplicidade <i>e</i> <i>J</i> (Hz)
1		-	-		-	-
2	175,68	-	-	169,16	-	-
3	18,15	1,04	s	16,88	1,11	s
4	73,99	3,73; 4,56	d, 11,04; 11,16	73,99	3,66; 4,67	d, 11,28;
5	42,62	-	-	44,20	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7		5,51	s	101,29	5,47	s
8	139,95	-	-	137,64	-	-
9	127,14	7,30-7,32	m	126,31	7,26-7,34	m
10	128,69	7,30-7,32	m	128,23	7,26-7,34	m
11	129,35	7,30-7,32	m	129,10	7,26-7,34	m



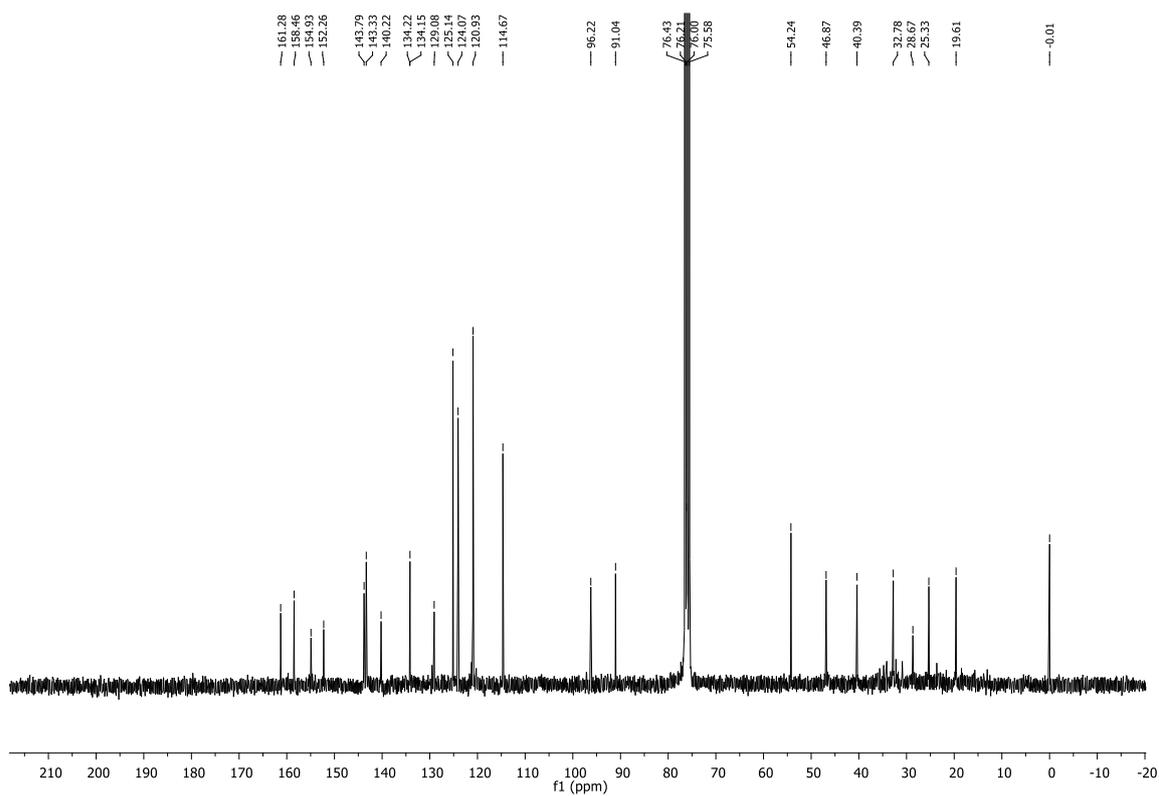
Espectro 20. Análise RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = \text{ppm}$) do produto de síntese do intermediário [9b], niclosamida funcionalizada.



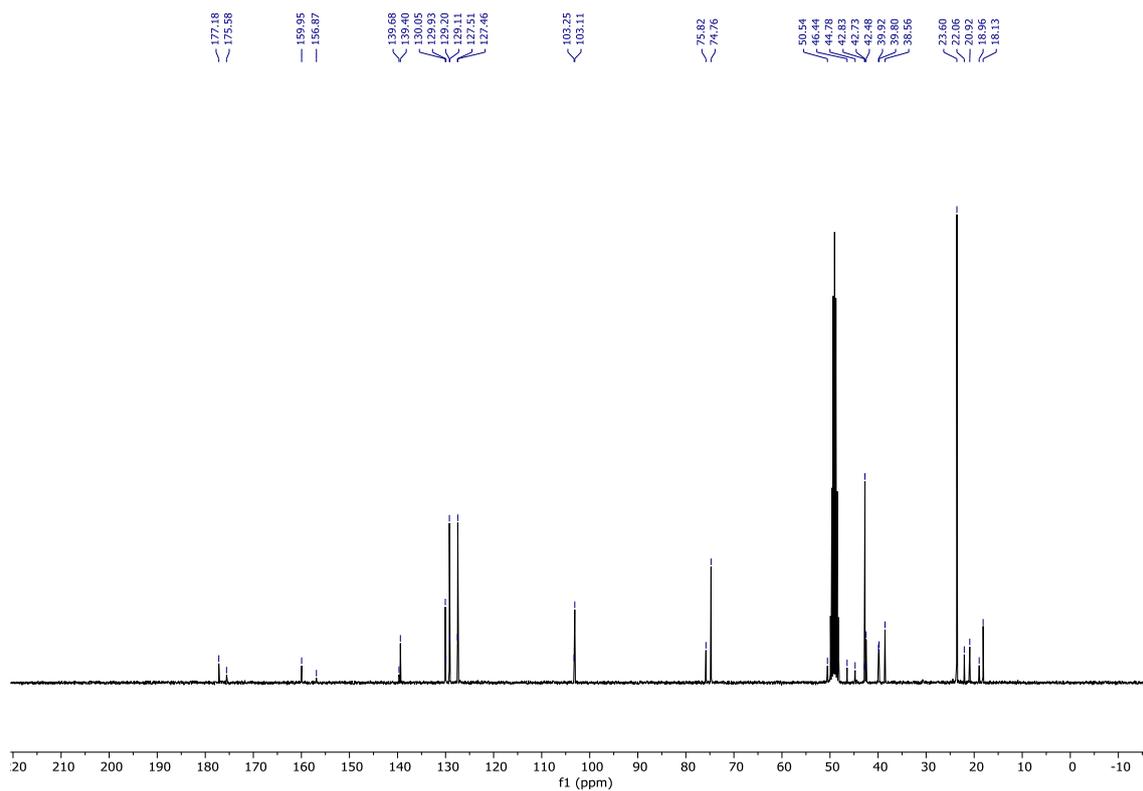
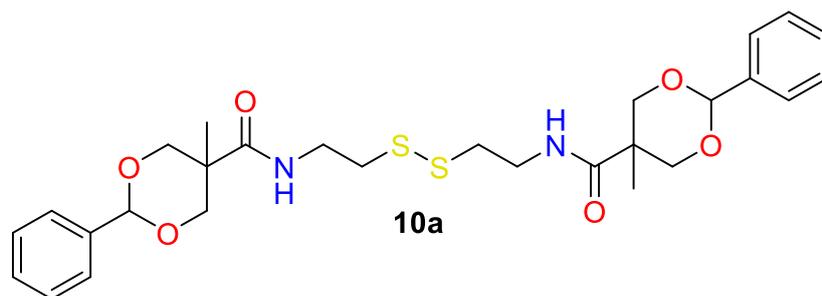
Espectro 21. Análise RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$) do produto de síntese do intermediário **9c**, primaquina funcionalizada



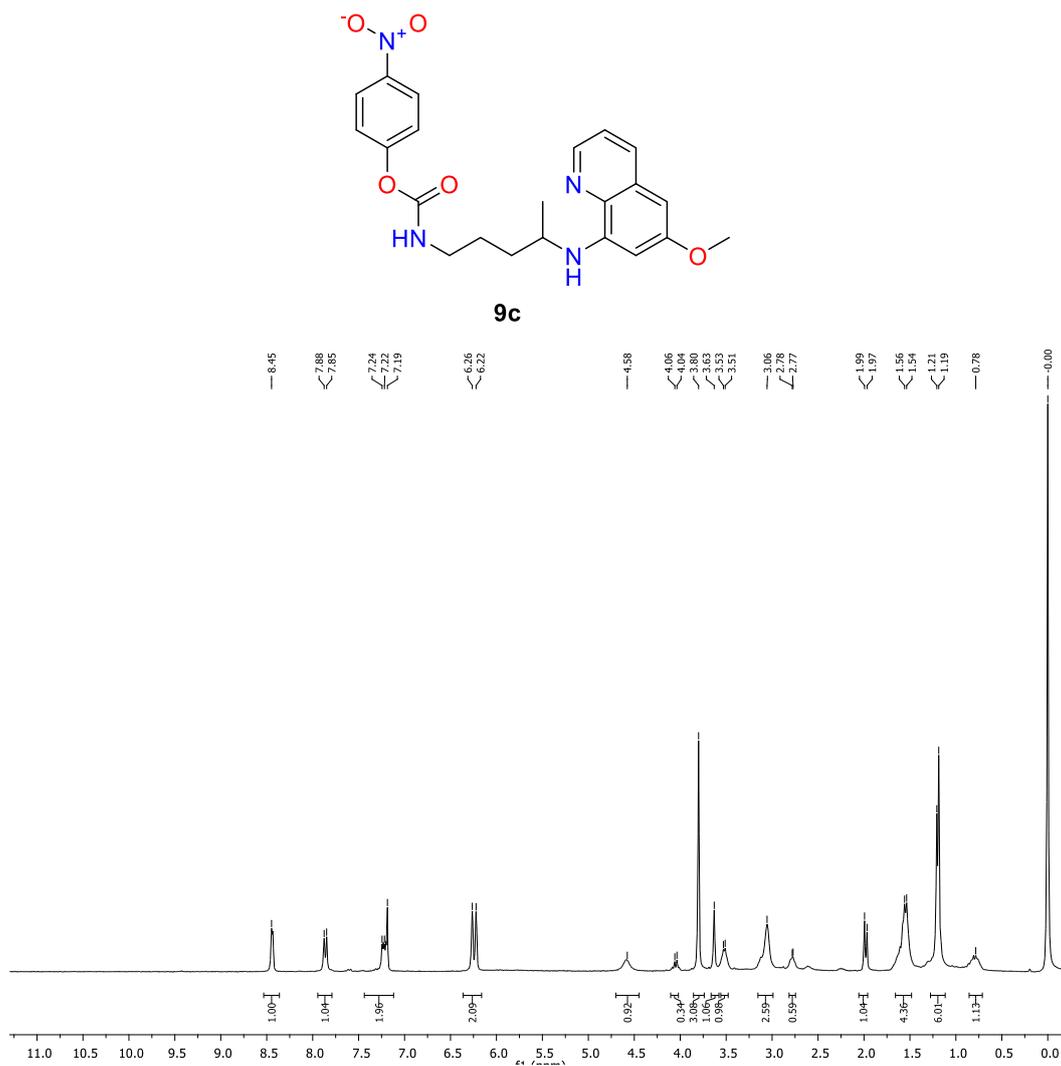
9c



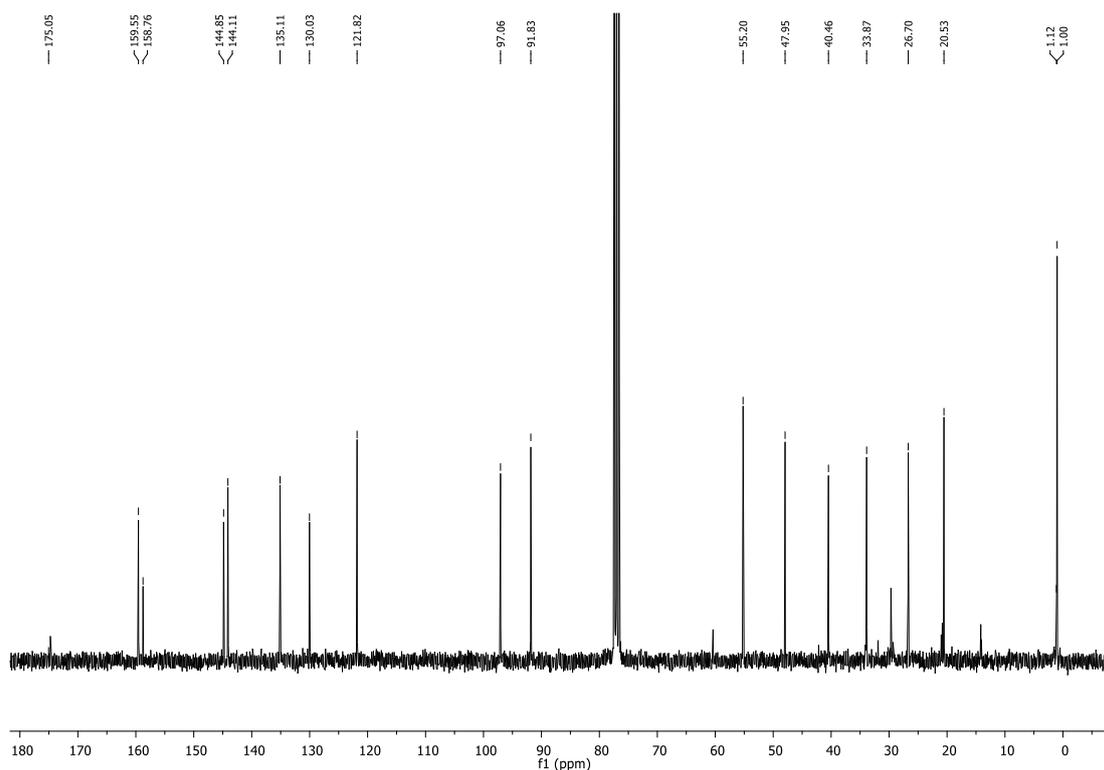
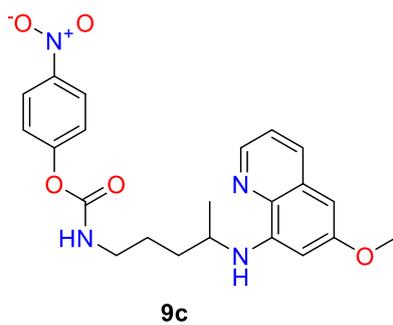
Espectro 22. Análise RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$) do produto de síntese do intermediário **9c**, primaquina funcionalizada



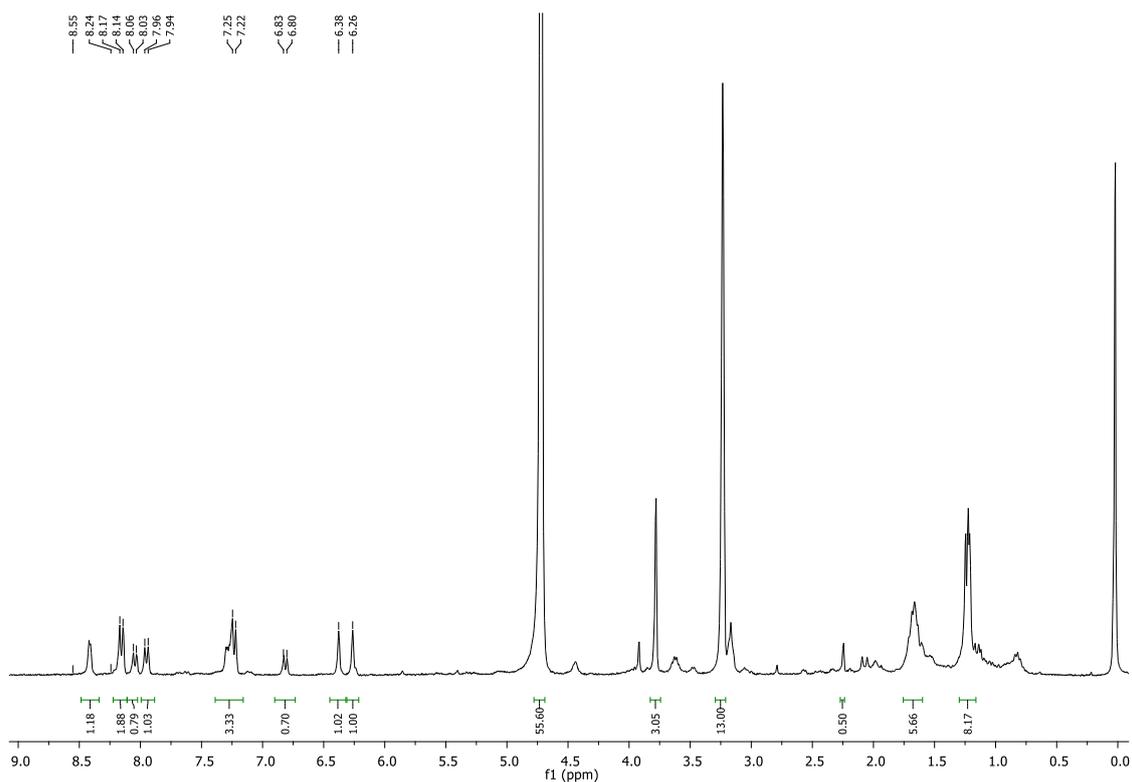
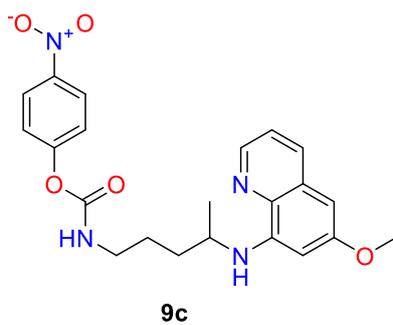
Espectro 23. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , $\delta=\text{ppm}$) e ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , $\delta=\text{ppm}$) intermediário 10a.



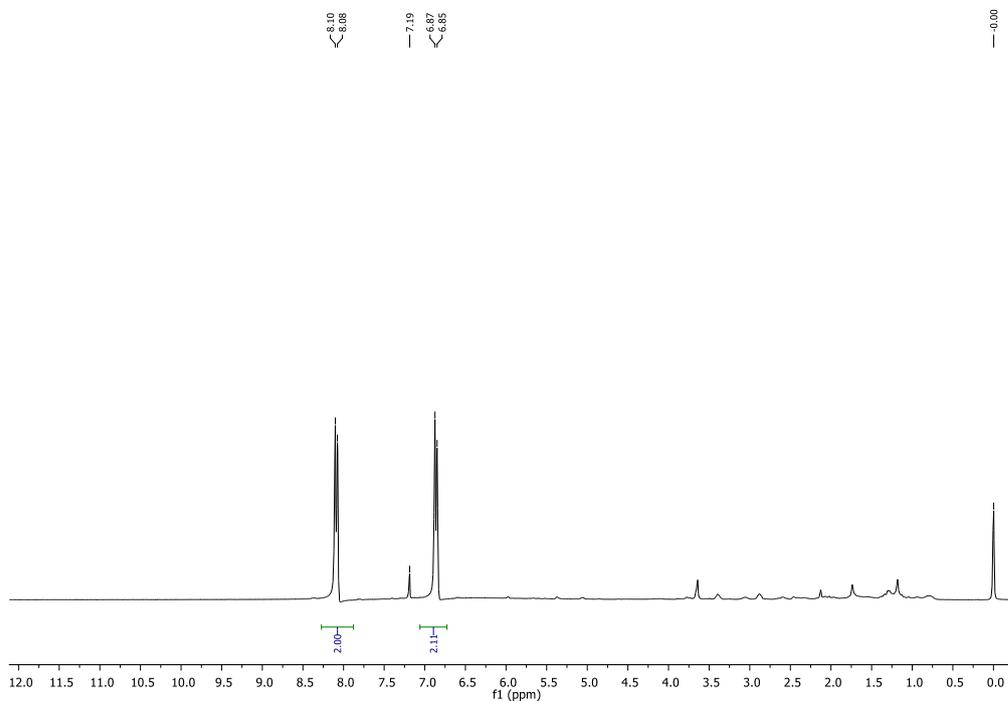
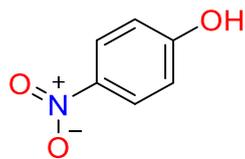
Espectro 25. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ =ppm). Produto isolado da reação *one-pot* para funcionalização da primaquina e obtenção do intermediário **11**.



Espectro 26. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ =ppm) Produto isolado da reação one-pot para funcionalização da primaquina e obtenção do intermediário **11**.

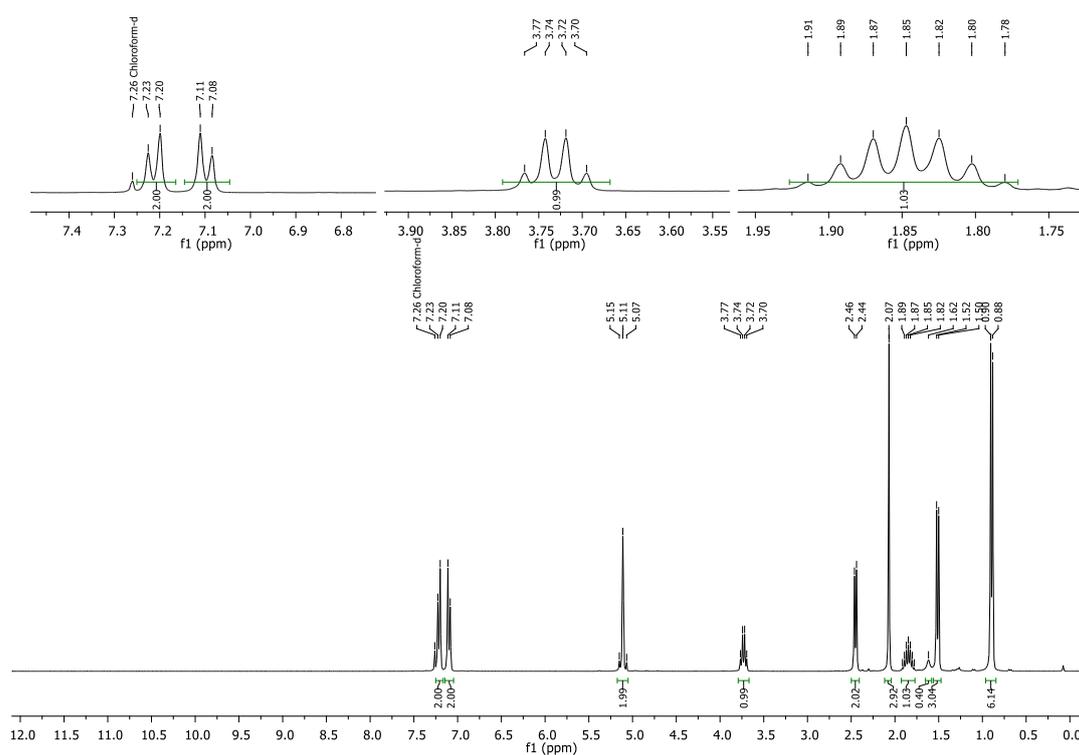
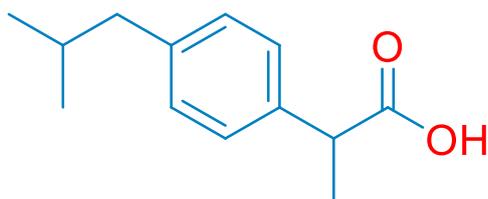


Espectro 27. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , $\delta=\text{ppm}$). Produto isolado da reação *one-pot* para funcionalização da primaquina e obtenção do intermediário **11**.



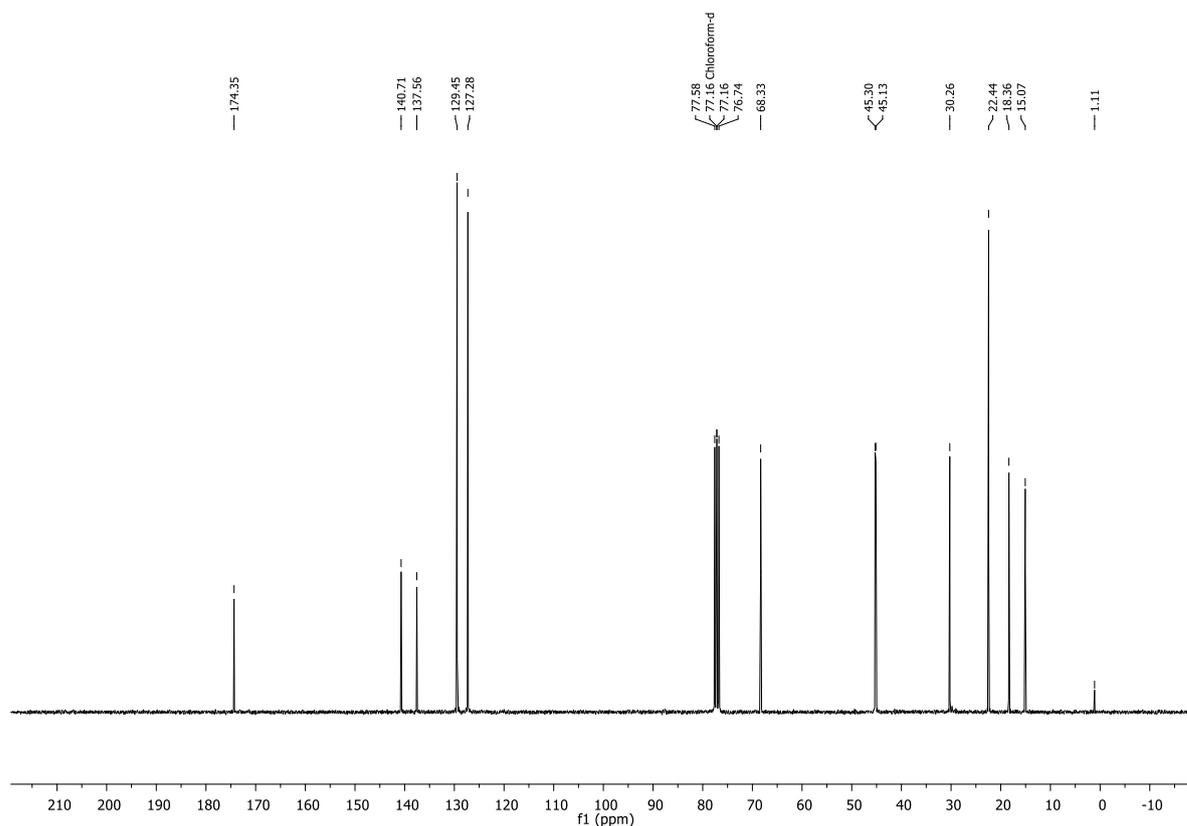
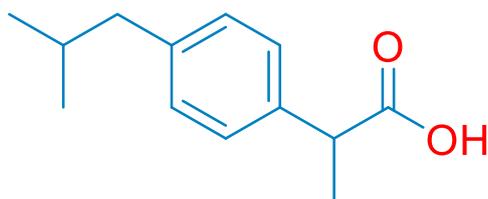
Espectro 28. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , $\delta=\text{ppm}$). Produto isolado da reação *one-pot* para funcionalização da primaquina e obtenção do intermediário **11**.

ibuprofeno



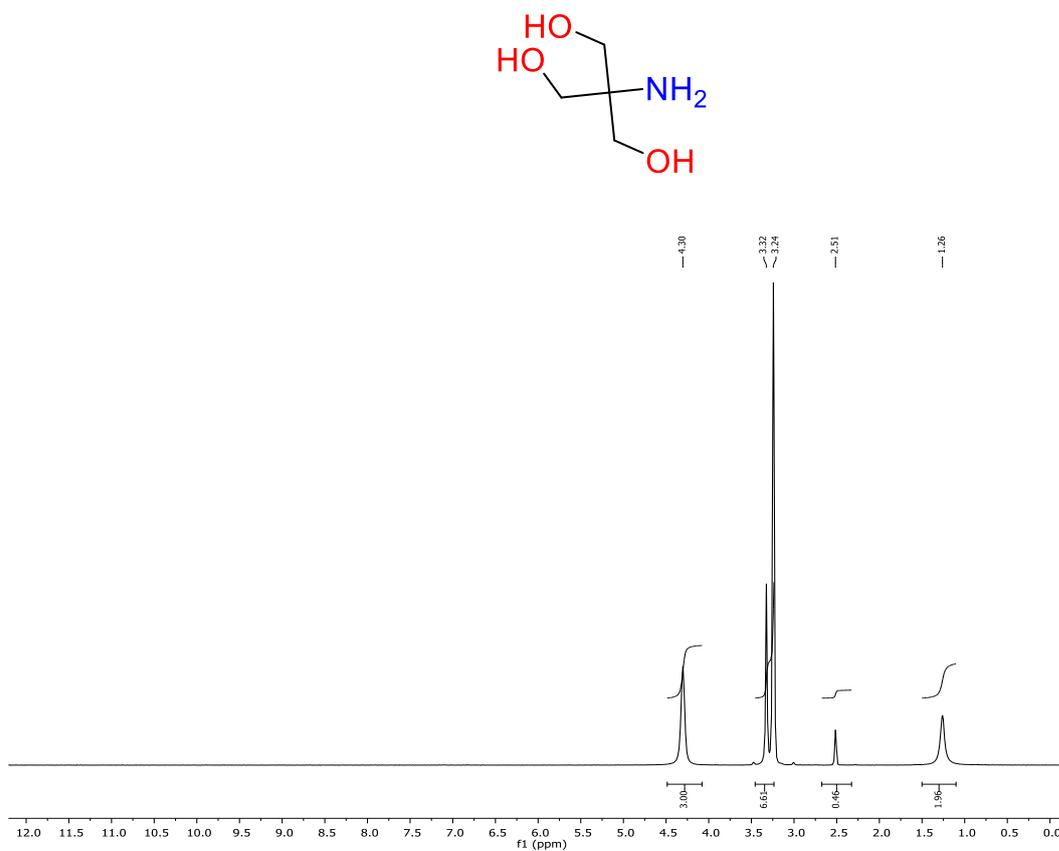
Espectro 29. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ =ppm). Produto isolado da reação para funcionalização da cistamina com o cloreto de ácido do ibuprofeno.

ibuprofeno

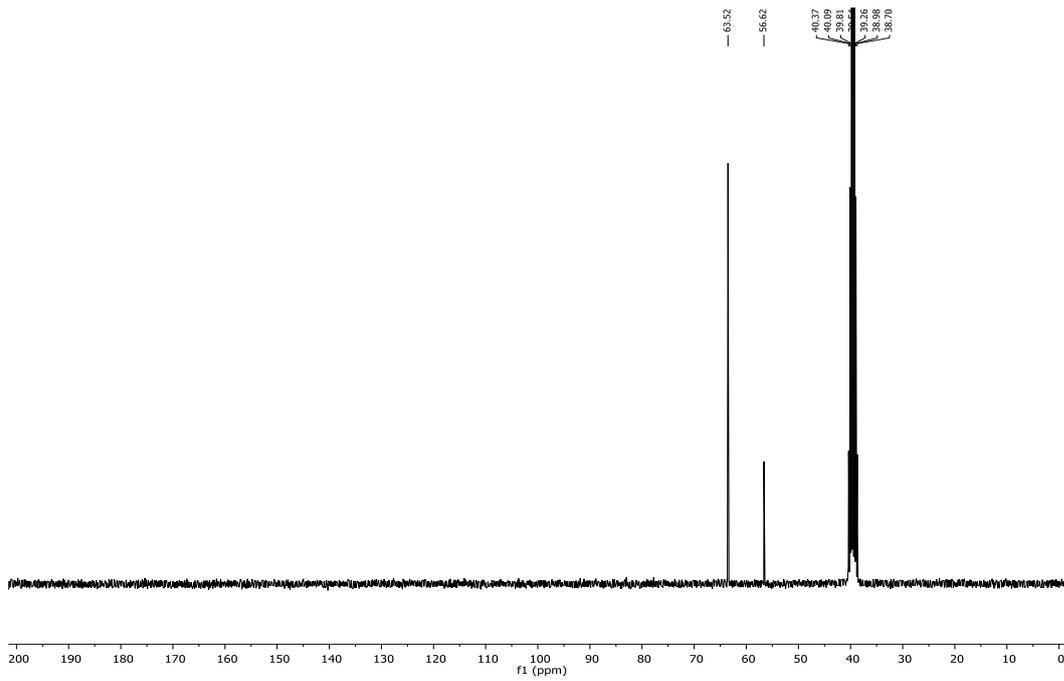
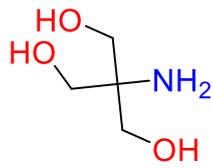


Espectro 30. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm). Produto isolado da reação para funcionalização da cistamina com o cloreto de ácido do ibuprofeno.

Espectros dos Materiais de partida



Espectro 31. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) do trometamol.



Espectro 32. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) do trometamol.

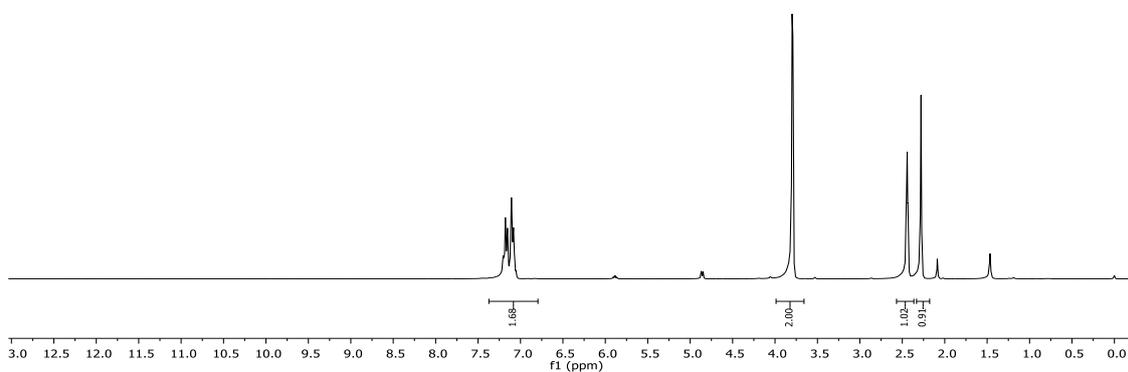


7.20
7.18
7.15
7.13
7.08
7.05

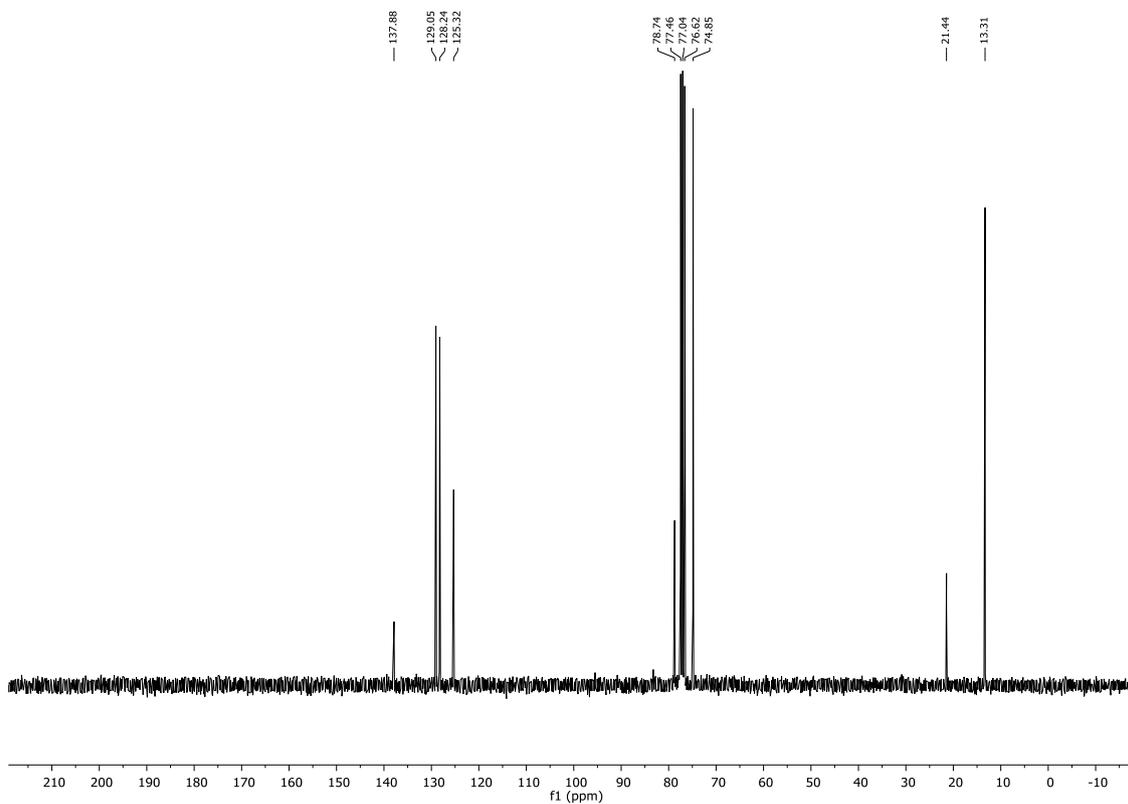
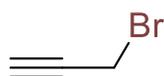
3.80
3.79

2.45
2.44
2.43
2.28
2.09

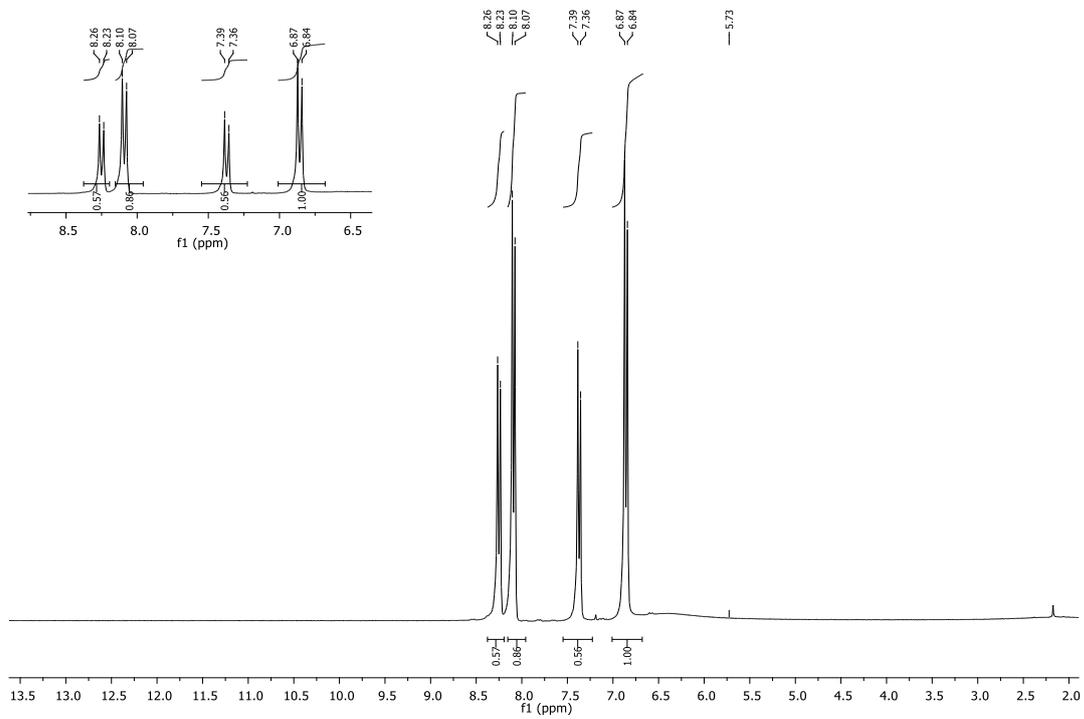
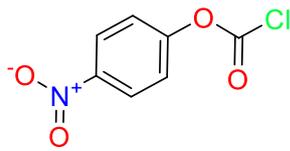
— 1.47



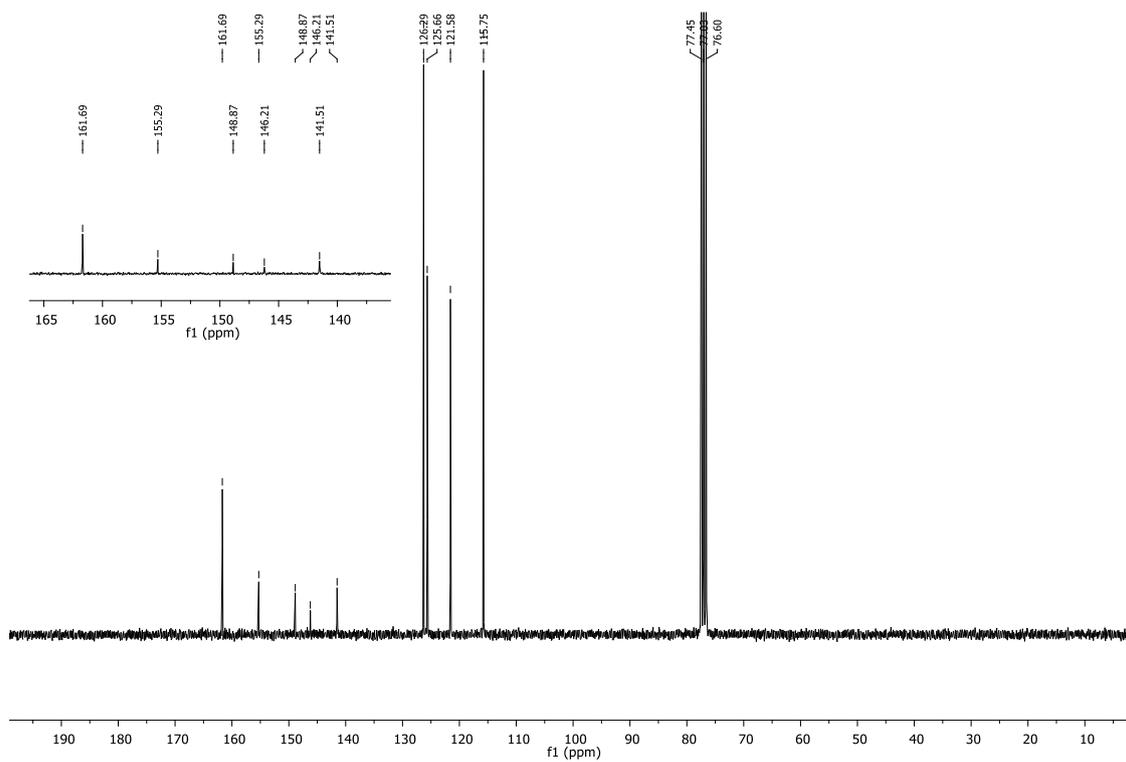
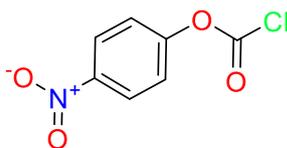
Espectro 33. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do brometo de propargila em tolueno 80%.



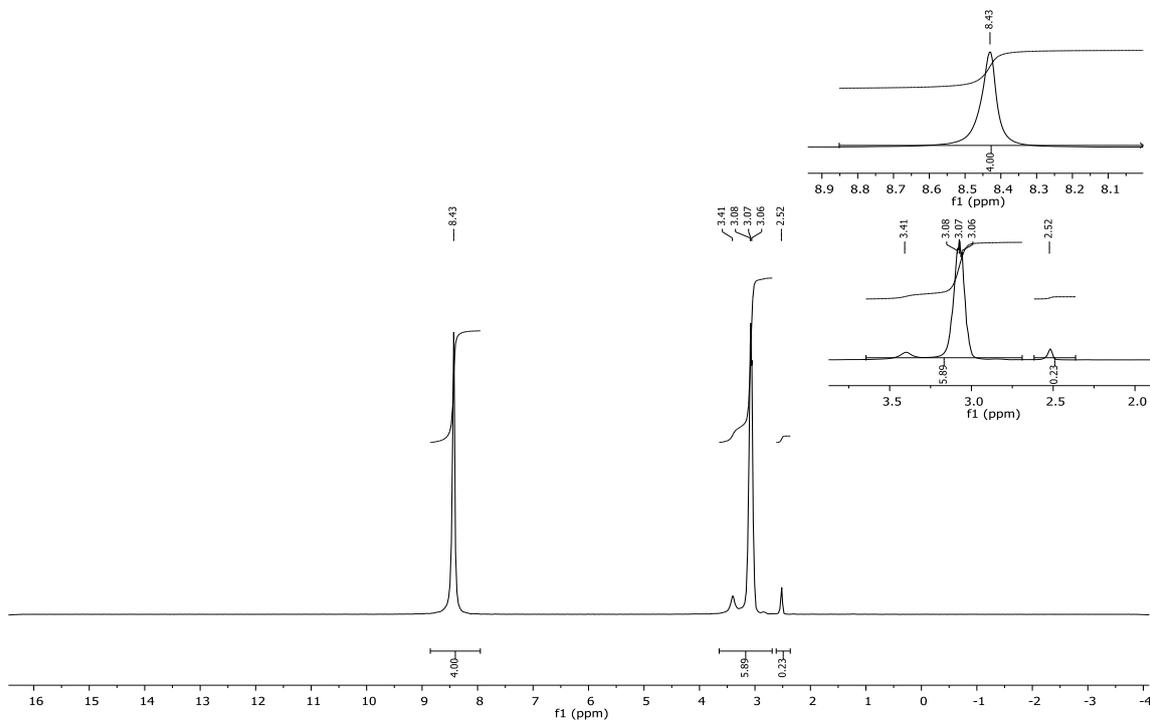
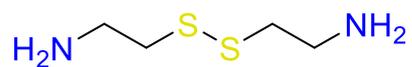
Espectro 34. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do brometo de propargila em tolueno 80%.



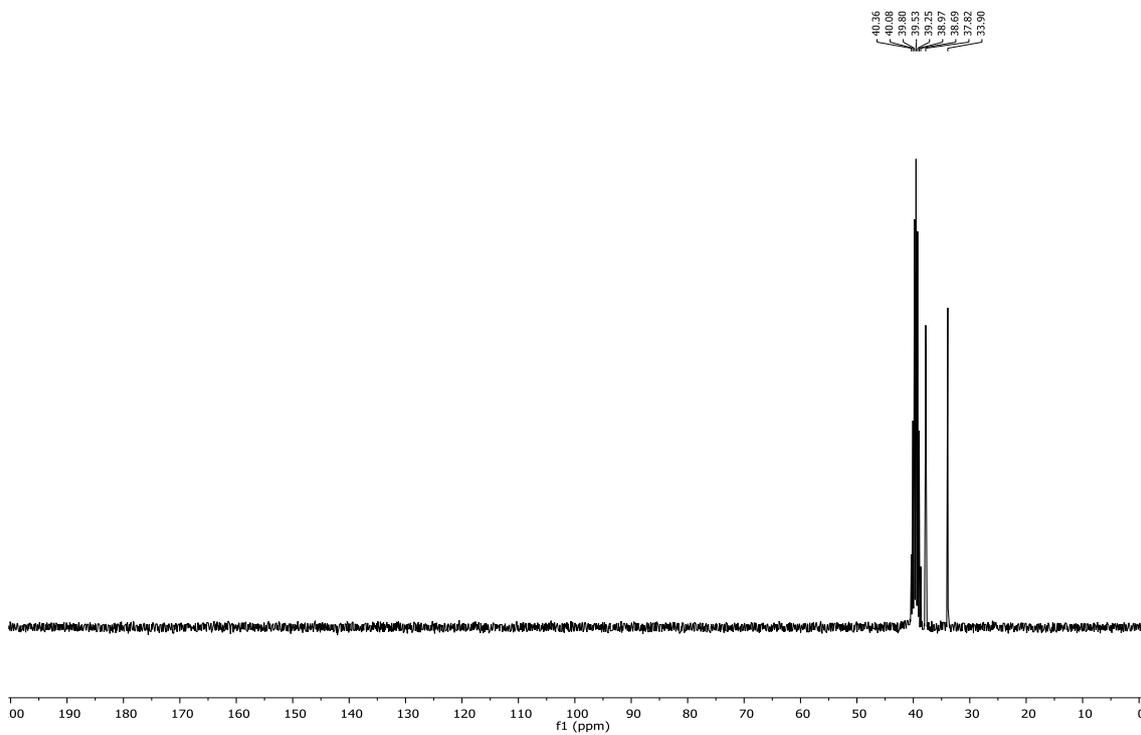
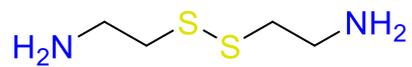
Espectro 35. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do *p*-nitrofenila cloroformato.



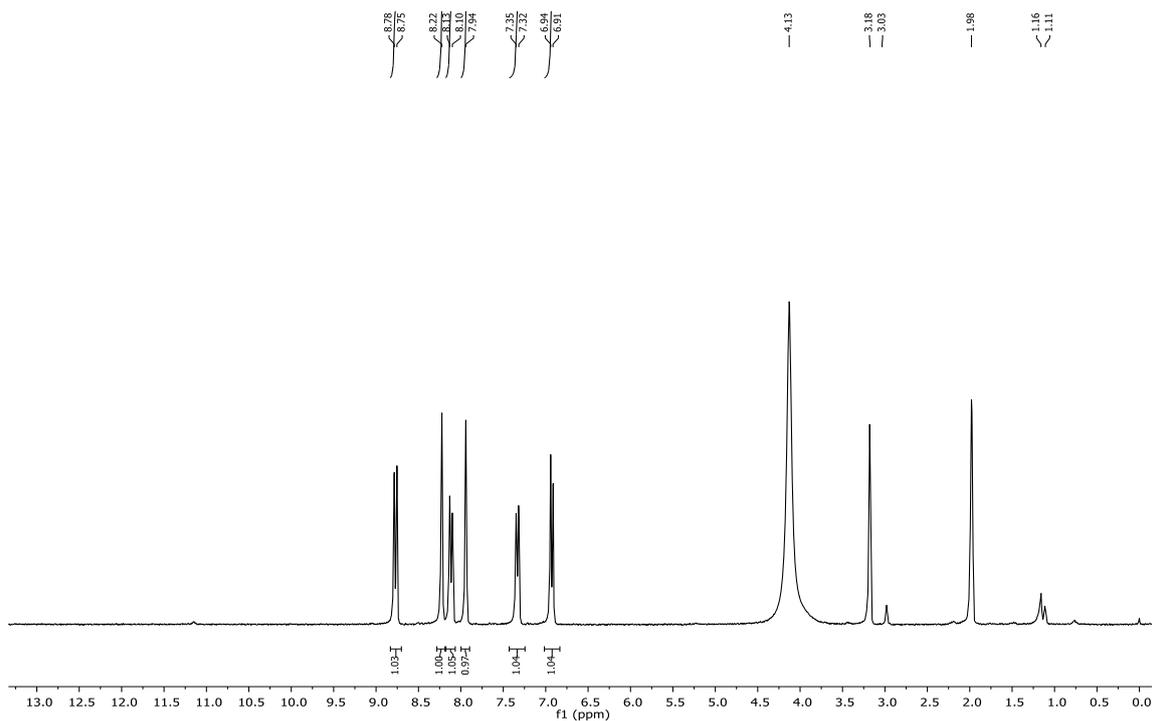
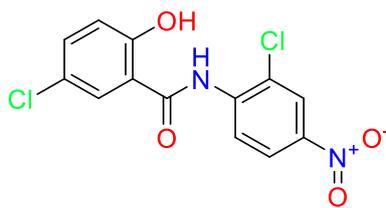
Espectro 36. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do *p*-nitrofenila cloroformato.



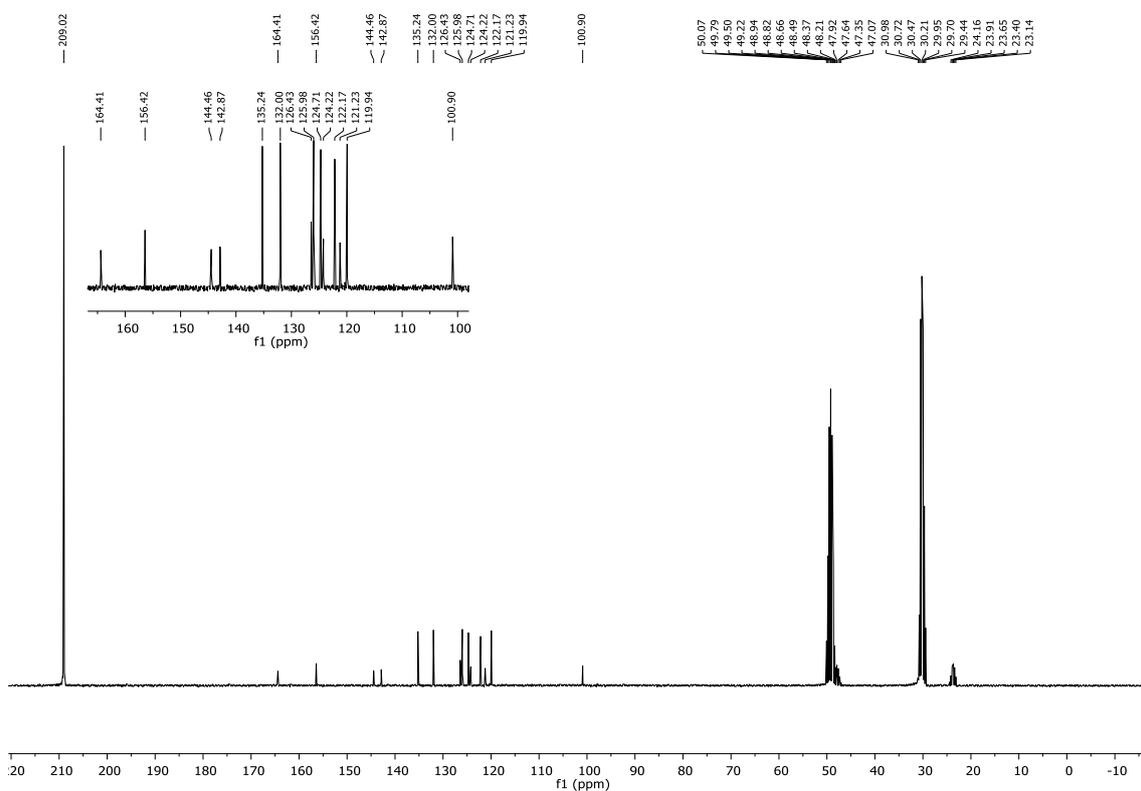
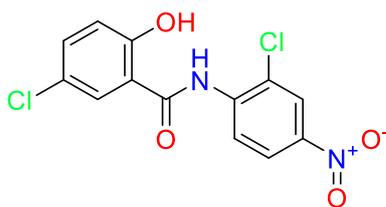
Espectro 37. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , δ =ppm) da cistamina.



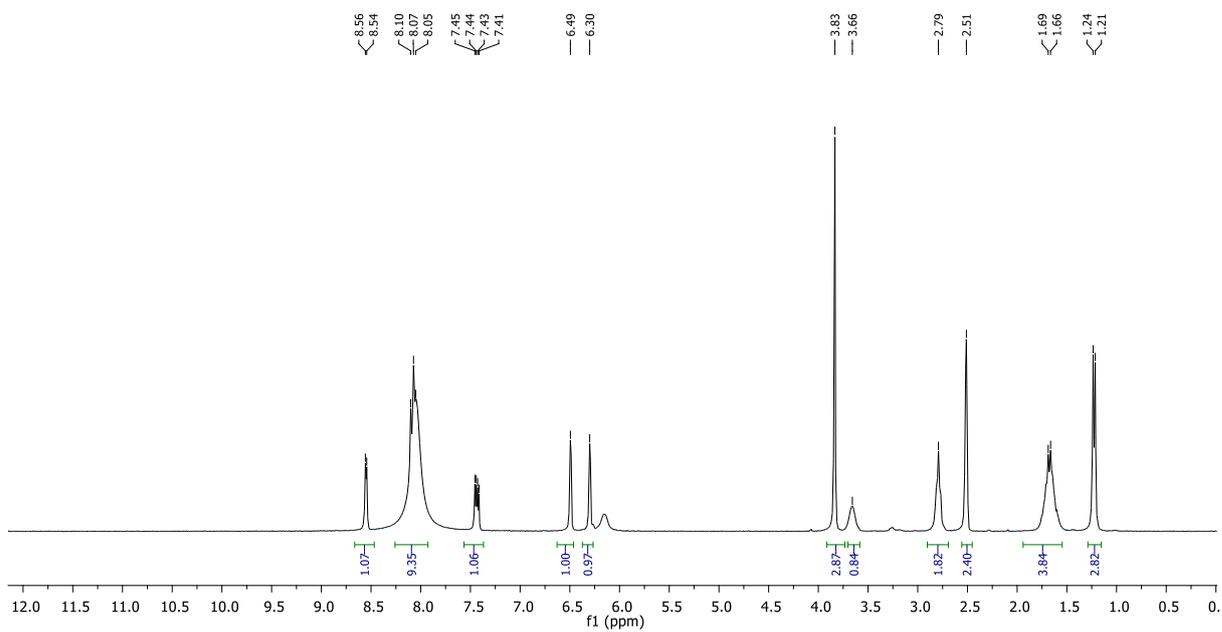
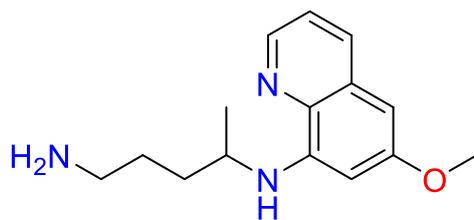
Espectro 38. Análise de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) da cistamina.



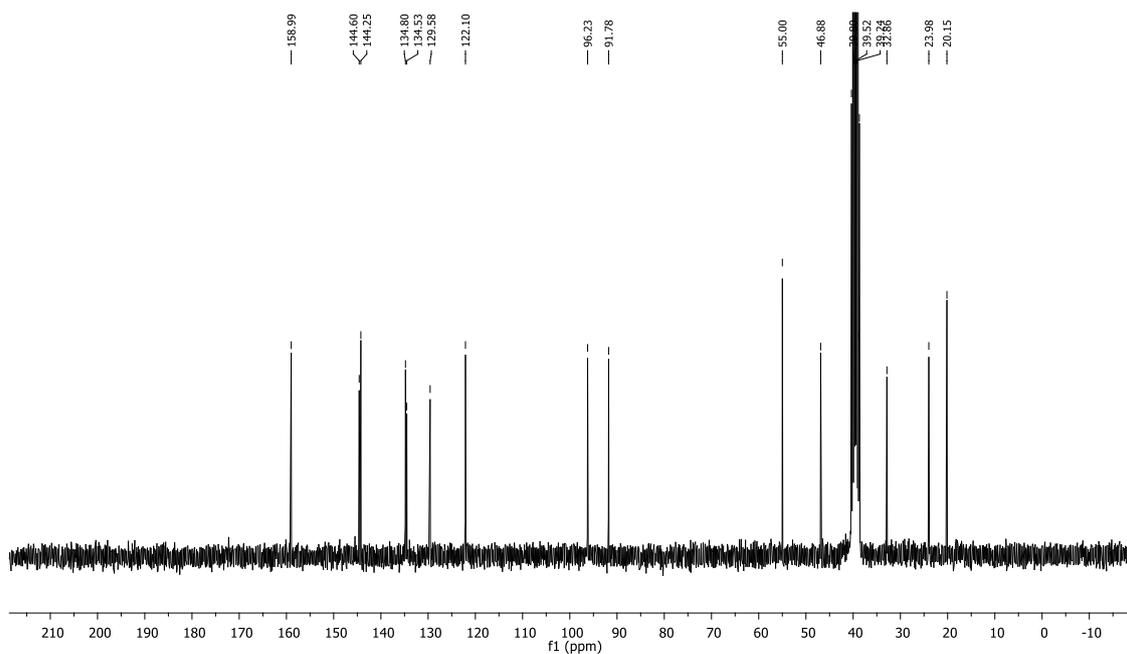
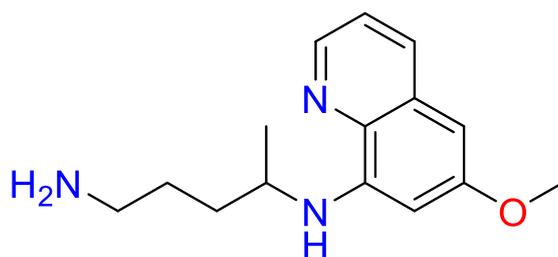
Espectro 39. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD e $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $\delta=\text{ppm}$) a niclosamida.



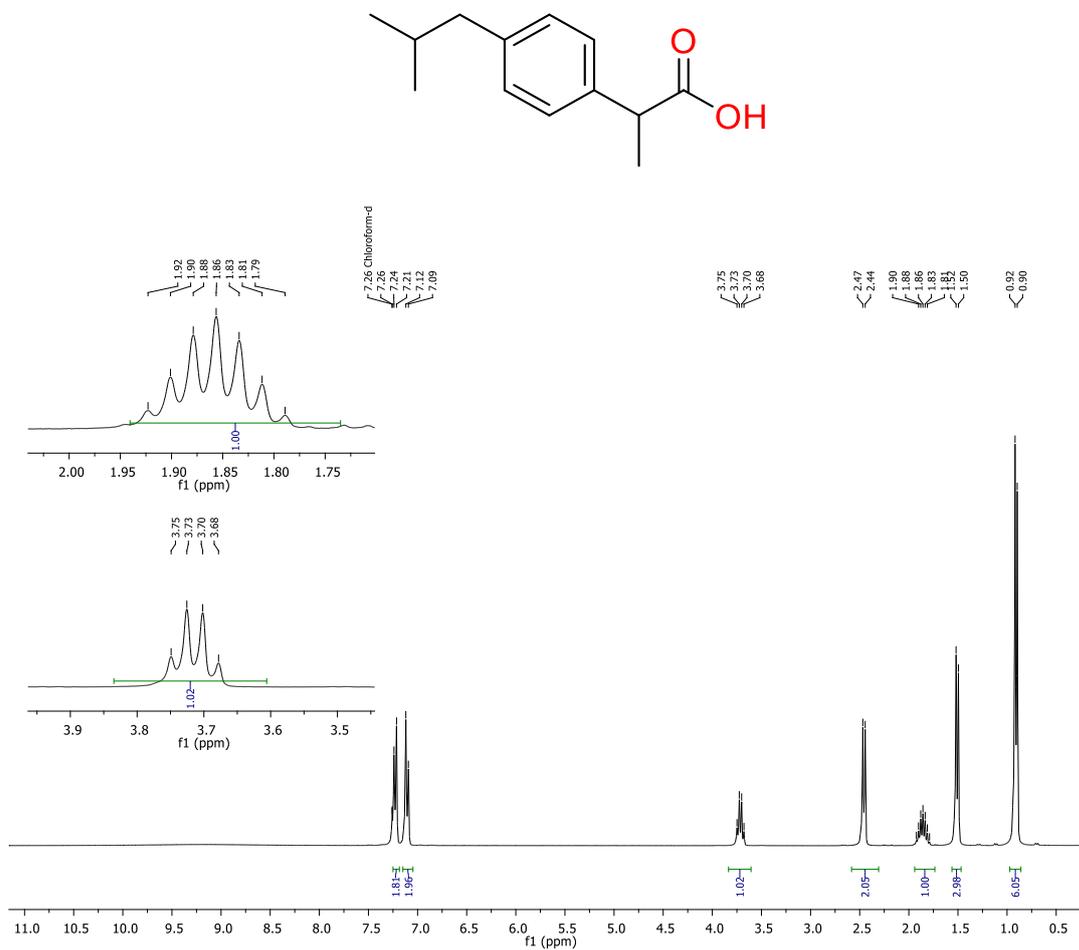
Espectro 40. Análise de RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD e (CD₃)₂CO, δ=ppm) da niclosamida.



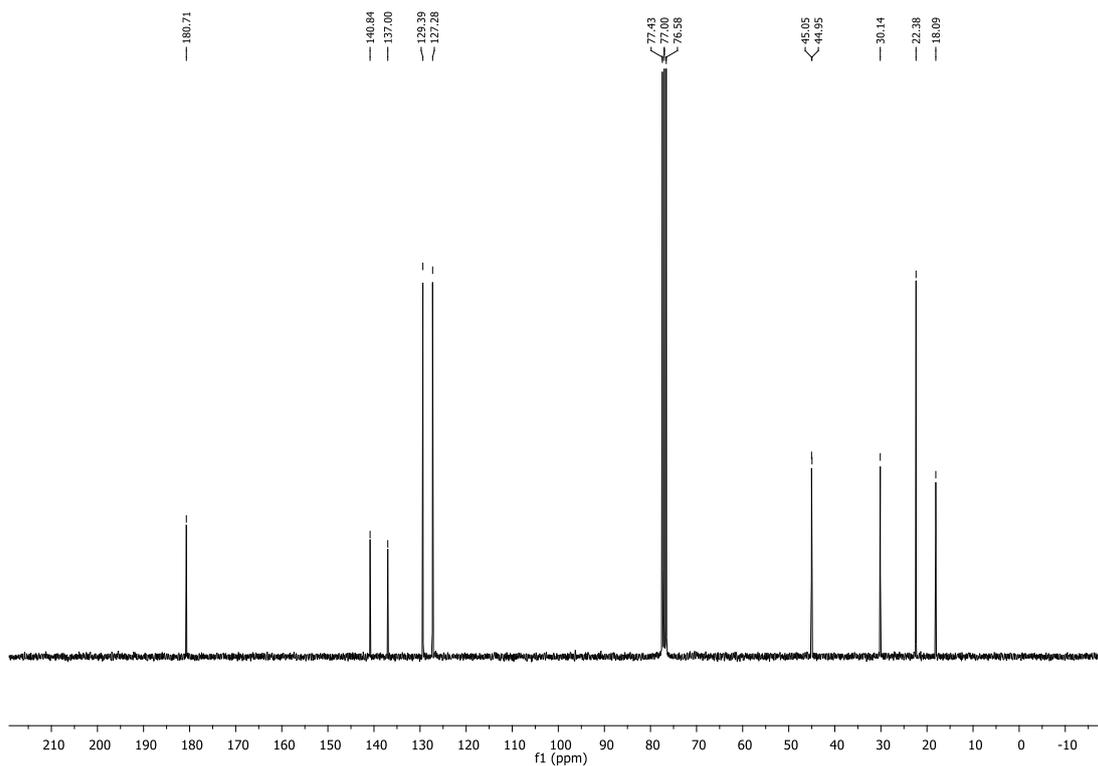
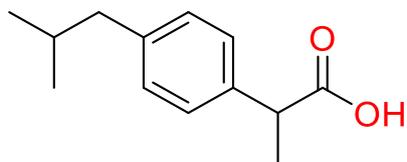
Espectro 41. Análise de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) da primaquina.



Espectro 42. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆, δ =ppm) da primaquina.



Espectro 43. Análise de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ=ppm) do ibuprofeno.



Espectro 44. Análise de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ =ppm) do ibuprofeno.

ANEXOS

ANEXOS

Ficha do Aluno

24/07/22, 13:02

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FICHA DO ALUNO

9138 - 8499791/2 - Rodrigo Vieira Gonzaga

Email: rodrigo.gonzaga@usp.br
Data de Nascimento: 30/12/1986
Cédula de Identidade: RG - 40.583.187-0 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharel em Farmácia e Bioquímica - Universidade Nove de Julho - São Paulo - Brasil - 2013
Mestrado: Mestre em Ciências - Área: Insumos Farmacêuticos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2017

Curso: Doutorado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Insumos Farmacêuticos
Data de Matrícula: 01/02/2018
Início da Contagem de Prazo: 01/02/2018
Data Limite para o Depósito: 27/01/2023
Orientador: Prof(a). Dr(a). Elizabeth Igne Ferreira - 01/02/2018 até o presente. Email: hajudan@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, 01/02/2018
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 09/03/2020
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 01/02/2018

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor de 20/04/2013 até 28/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022

Impresso em: 24/07/2022 13:02:21



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FICHA DO ALUNO

9138 - 8499791/2 - Rodrigo Vieira Gonzaga

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5734-8/1	Mecanismos de Ação dos Fármacos aos Níveis Molecular e Eletrônico	20/02/2018	05/06/2018	90	6	100	A	N	Concluída
FBF5833-1/1	Qualidade por Design Analítica (AQbD) Aplicado às Análises Farmacêuticas	19/03/2019	27/05/2019	90	6	100	A	N	Concluída
FCF5001-1/1	Seminários Gerais em Ciências Farmacêuticas	01/09/2020	14/12/2020	30	2	85	A	N	Concluída
FBF5800-2/3	Patentes em Fármaco e Medicamentos	02/09/2020	03/11/2020	45	3	100	A	N	Concluída
FBT5700-4/2	Preparo de Artigos Científicos na Área de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica	05/04/2021	06/06/2021	90	0	-	-	N	Matrícula cancelada
FBT5700-4/3	Preparo de Artigos Científicos na Área de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica	05/04/2022	06/06/2022	90	6	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	0	20	23
Estágios:			
Total:	0	20	23

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022

Impresso em: 24/07/2022 13:02:21

Curriculum lattes



Rodrigo Vieira Gonzaga

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4847341007334257>

ID Lattes: **4847341007334257**

Última atualização do currículo em 10/11/2022

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Nove de Julho (2012). Atualmente, é pós-graduando no programa de fármacos e medicamentos área de concentração insumos farmacêuticos pela Universidade de São Paulo (USP) com ênfase nos seguintes temas: Planejamento de Fármacos, Latência, Modificações Moleculares, Síntese Orgânica. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Farmacognosia, atuando principalmente nos seguintes temas: avaliação farmacognóstica e fitoquímica, atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antiúlcera e toxicologia de plantas medicinais. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Rodrigo Vieira Gonzaga 
Nome em citações bibliográficas	GONZAGA, R. V.; GONZAGA, RODRIGO VIEIRA; VIEIRA GONZAGA, RODRIGO; GONZAGA, RODRIGO V.
Lattes ID	 http://lattes.cnpq.br/4847341007334257
Orcid ID	 https://orcid.org/0000-0002-2815-1383

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2018	Doutorado em andamento em Programa de Pós-Graduação em fármaco e Medicamentos. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Síntese de nanotransportadores dendrímeros de fármacos e compostos bioativos de liberação intracelular: Pró-fármacos dendrímeros tripanomicidas Orientador:  Elizabeth Igne Ferreira. Palavras-chave: pró-fármacos; Neglected Diseases; dendron. Grande área: Ciências da Saúde
2015 - 2017	Mestrado em Fármacos e Medicamentos (Conceito CAPES 4). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Pró-fármacos dendrímeros potencialmente cardiovasculares derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos respectivos dendrons  , Ano de Obtenção: 2017. Orientador:  Elizabeth Igne Ferreira. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Palavras-chave: Dendrímeros; pró-fármacos; Cardiovascular. Grande área: Ciências da Saúde
2022	Especialização em andamento em Práticas pedagógicas e Inovação na Educação Superior. Centro Universitário São Camilo, USC, Brasil.
2009 - 2012	Graduação em Farmácia e Bioquímica. Universidade Nove de Julho, UNINOVE, Brasil. Título: TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DA ERVA BOA MÃE (Cissus gongyloides (Baker) Planch.), EM CAMUNDONGOS. Orientador: Nilsa Sumie Yamashita Wadt.
1994 - 2004	Ensino Médio (2º grau). Escola Estadual Vereador José Storopoli, SP, Brasil.

Formação Complementar

2022 - 2022	a Oficina: Mapa conceitual como ferramenta de avaliação de aprendizagem I. (Carga horária: 2h). Centro Universitário São Camilo, USC, Brasil.
2018 - 2019	Faculty and Academic Leadership Development Program da Escola de Ciências. (Carga horária: 18h). Laureate International Universities, LIU, Brasil.
2012 - 2012	SISCOZ - SISTEMA DE CONTROLE DE ZOOSE - AEDES. (Carga horária: 3h). Empresa de Tecnologia da Informação e Comunicação do Município de São Paulo, PRODAM, Brasil.
2009 - 2011	Extensão universitária em Formação Específica em Práticas Laboratoriais. (Carga horária: 300h). Universidade Nove de Julho, UNINOVE, Brasil.
2010 - 2010	Entomologia Forense. (Carga horária: 8h). Universidade de Guarulhos, UNG, Brasil.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional
2013 - 2013 Vínculo: Prática Profissionalizante, Enquadramento Funcional: Aluno, Carga horária: 20

Hiperfarmac, HFM, Brasil.

Vínculo institucional
2012 - 2012 Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Aluno, Carga horária: 20
Outras informações Estágio em Manipulação de Medicamentos.

Universidade Nove de Julho, UNINOVE, Brasil.

Vínculo institucional
2011 - 2012 Vínculo: Aluno, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 10
Outras informações Iniciação Científica

Droga Alfa, DA, Brasil.

Vínculo institucional
2011 - 2011 Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Aluno, Carga horária: 20
Outras informações Estágio em drogaria, dispensação de medicamentos e atenção farmacêutica.

Prefeitura Municipal de São Paulo, PMSP, Brasil.

Vínculo institucional
2007 - 2015 Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Agente de Saúde Nível I, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.

Universidade Anhembi Morumbi, UAM, Brasil.

Vínculo institucional
2018 - 2021 Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 12

Centro Universitário São Camilo, USC, Brasil.

Vínculo institucional
2021 - Atual Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Docente, Carga horária: 4
Vínculo institucional
2019 - 2020 Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Docente, Carga horária: 3
Outras informações Professor de Classe especial para alunos de DP em Química Farmacêutica.

Projetos de pesquisa

2018 - Atual Síntese de nanotransportadores dendrímeros de fármacos e compostos bioativos de ação de liberação intracelular. Pró-fármacos dendrímeros tripanomicidas

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.
Alunos envolvidos: Graduação: (1) / Doutorado: (1) .

2015 - Atual

Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga - Integrante / Elizabeth Igne Ferreira - Coordenador.
Pró-fármacos dendrímeros potencialmente cardiovasculares derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos respectivos dendrons
Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.
Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico: (1) Doutorado: (1) .

2013 - 2013

Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga - Integrante / Elizabeth Igne Ferreira - Coordenador.
ANTICHAGÁSICOS POTENCIAIS: SÍNTESE DE DERIVADOS BIOISOTÉRICOS 5-NITRO--HETEROCÍCLICOS INIBIDORES DE BIOSÍNTESE DE ESTERÓIS
Descrição: O objetivo deste projeto é a síntese de bioisómeros clássicos do NFOH, tais compostos deverão conter as estruturas de Triazóis ou Imidazóis e cadeia lateral com variações de derivados contendo oxigênio, enxofre e nitrogênio (semicarbazona). Desta forma, os protótipos são bloqueadores potenciais da via de síntese de ergosterol, além de possíveis inibidores da cruzaina, conforme já descrito em trabalhos teóricos de modelagem molecular, além de possuírem ação na formação de peróxido de hidrogênio, dificilmente neutralizado pelo parasita..
Situação: Desativado; Natureza: Pesquisa.

2011 - 2012

Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga - Integrante / MARCIO HENRIQUE ZAIM - Coordenador.
TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DA ERVA BOA MÃE (Cissus gongyloides (Baker) Planch.), EM CAMUNDONGOS.
Descrição: Triagem Fitoquímica e Ensaio Toxicológicos.
Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga - Integrante / Nilsa Sumie Yamashita Wadt - Coordenador.

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Orgânica/Especialidade: Síntese Orgânica.
2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia.
3. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia / Subárea: Farmacognosia.

Idiomas

Inglês Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

Prêmios e títulos

- | | |
|------|---|
| 2022 | Professor Homenageado da Turma de Formandos do curso de Farmácia do primeiro semestre de 2022, Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo-SP. |
| 2020 | Menção Honrosa melhor Apresentação de TCC do curso de graduação em Farmácia, Universidade Anhembi Morumbi. |
| 2020 | Menção Honrosa segundo melhor artigo publicado pelo curso de graduação em Farmácia, Universidade Anhembi Morumbi. |
| 2020 | Professor Homenageado da Turma de Formandos do curso de Farmácia do segundo semestre de 2020, Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo-SP. |

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1. SANTOS, SORAYA S. ; **GONZAGA, RODRIGO V.** ; SCARIM, CAUÊ B. ; GIAROLLA, JEANINE ; PRIMI, MARINA C. ; CHIN, CHUNG M. ; FERREIRA, ELIZABETH I. . Drug/Lead Compound Hydroxymethylation as a Simple Approach to Enhance

Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties. *Frontiers in Chemistry* **JCR**, v. 9, p. 1-19, 2022.

Citações: WEB OF SCIENCE™ 1

2. COSTA, T.; LIMA, G.; ANTUNES, A. A.; **GONZAGA, R. V.** . 'Uso concomitante de ansiolíticos e plantas medicinais: Será que há risco?. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 11, p. e59711730219, 2022.
 3. ★ MARTINS, ALEXANDER C.; OSHIRO, MARIANA Y.; ALBERICIO, FERNANDO; DE LA TORRE, BEATRIZ G.; PEREIRA, GUSTAVO JOSÉ V.; **GONZAGA, RODRIGO V.** . Trends and Perspectives of Biological Drug Approvals by the FDA: A Review from 2015 to 2021. *Biomedicine* **JCR**, v. 10, p. 2325, 2022.
 4. MORAES, G. V.; JORGE, G. M.; **GONZAGA, R. V.**; SANTOS, D. A. . Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 11, p. e238111436225, 2022.
 5. ARAUJO, ANDRESSA MARTINS; BASTOS, ELIS REGINA BARBERI; ROMAGNOLO, GABRIELE DE ALMEIDA; MOTA, INGRID HELENA; BERTOLUCI, RAQUEL SILVEIRA; **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA** . Avaliação da atividade e eficácia do óleo vegetal de rosa mosqueta como agente despigmentante: um estudo de revisão. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 11, p. e385111436674, 2022.
 6. TROMBINI FALCÃO, LAURA; MENEGATTI TEIXEIRA, GIOVANNA; ALEXANDRINO ANTUNES, ALINE; **VIEIRA GONZAGA, RODRIGO** . ENDOPLEURA UCHI: UM BREVE RESUMO SOBRE SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E A IMPORTÂNCIA DAS PLANTAS MEDICINAIS PARA A SOCIEDADE CONTEMPORANEA. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*, v. 3, p. e3112142, 2022.
 7. SOUZA, AMANDA APARECIDA FERNANDES DE; SILVA, ANDREZA FRANCISCA MENDES DA; ABREU, LETICIA ROSSI DE; SILVA, THAÍS FERREIRA DA; GRECO, GABRIEL; SANTOS, SORAYA DA SILVA; **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA** . Medicinal uses of Cannabis sp.. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e58010716930, 2021.
 8. BORBA, CASSIA APARECIDA; FERNANDES, GABRIELA VIDAL; CAMPOS, JAQUELINE CAMPOS; SILVA, THAIS BUENO DA; **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA** . Potential action on the central nervous system of neroli oil extracted from Citrus aurantium. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e418101321447, 2021.
 9. VALMIRO, D. J.; PINTO, L. M.; BARBOSA, L. N.; ARAUJO, L. B. C.; **GONZAGA, R. V.** . Drug interactions between herbal medicines and oral contraceptives. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e372101321331, 2021.
 10. VIANA, L. S.; SILVA, T. A.; ANTUNES, V. M. S.; **GONZAGA, R. V.** . Efeito do óleo de Canabidiol (CBD) sobre a acne. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e306101422075, 2021.
 11. MENICHELLI, L. G.; FREITAS, L. R.; **GONZAGA, R. V.** . Consumo de psicoativos lícitos durante a pandemia de Covid-19. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 2, p. e0442021 1-8, 2021.
 12. ★ **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA**; DO NASCIMENTO, LUCAS ADRIANO; SANTOS, SORAYA SILVA; MACHADO SANCHES, BRUNA ARAUJO; GIAROLLA, JEANINE; FERREIRA, ELIZABETH IGNE . Perspectives About Self-Immolative Drug Delivery Systems. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* **JCR**, v. 109, p. 3262-3281, 2020.
- Citações:** WEB OF SCIENCE™ 16
13. SILVA, A. L. S.; COCOLETE, A. A.; FERREIRA, E. C.; ANTUNES, A. A.; **GONZAGA, R. V.** . Uso de plantas medicinais no tratamento de ansiedade no ambiente acadêmico. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 3, p. 458, 2020.
 14. ★ **VIEIRA GONZAGA, RODRIGO**; DA SILVA SANTOS, SORAYA; DA SILVA, JOAO; CAMPOS PRIETO, DIEGO; FELICIANO SAVINO, DEBORA; GIAROLLA, JEANINE; IGNE FERREIRA, ELIZABETH . Targeting Groups Employed in Selective Dendrons and Dendrimers. *PHARMACEUTICS* **JCR**, v. 10, p. 219, 2018.
- Citações:** WEB OF SCIENCE™ 8
15. SANTOS, SORAYA SILVA; **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA**; SILVA, JOÃO VITOR; SAVINO, DÉBORA FELICIANO; PRIETO, DIEGO CAMPOS; SHIKAY, JENNIFER MIDORI; SILVA, RENAN SOUSA; PAULO, LUCAS HENRIQUE DE ALMEIDA; FERREIRA, ELIZABETH IGNE; VARGAS, JEANINE GIAROLLA . Peptide dendrimers: drug/gene delivery and other approaches. *CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY* **JCR**, v. 95, p. 909-916, 2017.
- Citações:** WEB OF SCIENCE™ 20

Capítulos de livros publicados

1. ★ PRIMI, M. C.; **GONZAGA, R. V.** . Capítulo 18 - Cardiotônicos. In: Elizabeth Igne Ferreira; Eliezer J. Barreiro; Jeanine Giarolla; Roberto Parise Filho. (Org.). *Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal*. 1ed.São Paulo: Manole, 2022, v. 1, p. 300-315.
2. Costa, Elizabete Lourenço da; **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA**; Magalhães, Ana Carolina Lambert . ANÁLISE DA QUALIDADE DE ÓLEO UTILIZADO PARA FRITURA EM COMÉRCIO INFORMAL. In: Carlos Alberto Martins Cordeiro. (Org.). *Tecnologia de Alimentos Tópicos Físicos, Químicos e Biológicos - Volume 3*. 1ed.Editora Científica Digital; , 2020, v. 3, p. 72-83.

Textos em jornais de notícias/revistas

1. **GONZAGA, R. V.**. Para que serve o própolis? Veja indicações de uso da substância. *Viva Bem - Uol*, <http://www.superacessoinfo.com>, 10 dez. 2021.

Resumos publicados em anais de congressos

1. **GONZAGA, R. V.**; FERREIRA, E. I. . Synthesis of stimuli-responsive functional dendron as a nanomedicine platform. In: 10TH BRAZMEDCHEM PROCEEDINGS, 2022, Poços de Caldas. *Anais eletrônicos*, 2022, v. 1.
2. **GONZAGA, RODRIGO VIEIRA**; NASCIMENTO, L. A.; FERREIRA, E. I. . Synthesis of Niclosamide dendron of intracellular release. In: IDS11 - 11th International Dendrimers Symposium, 2019, Funchal, Madeira Island. *Abstract Book IDS11 - 11th International Dendrimers Symposium*, 2019, p. i-144.

3. SILVA, L. F. ; PINI, C. L. ; ROCHA, G. V. C. ; CARVALHO, A. I. ; SANTOS, J. C. G. ; SIQUEIRA, B. S. ; GARCIA, D. M. ; **GONZAGA, R. V.** . Cytotoxic effect of acetogenins from grávida peel extract (*Annona muricata* L.) to decrease in carcinogenicity of leukemic cell HL-60. In: XX Pharmaceutical Congress of São Paulo XII - Internacional Seminar of Pharmaceutical Sciences - Expofar 2019, 2019, São Paulo. XX Pharmaceutical Congress of São Paulo XII Internacional Seminar of Pharmaceutical Sciences Expofar 2019, 2019. p. 1-212.
4. NASCIMENTO, L. A. ; **GONZAGA, R. V.** ; FERREIRA, E. I. . Antichagasic drug candidates: design and synthesis of intracellular releasing dendron nanocarrier and bioactive compounds. In: Pharmaceutical Science and Technology Meeting of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, 2018, São Paulo. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. v. 54. p. 64.
5. **GONZAGA, R. V.**; NASCIMENTO, L. A. ; FERREIRA, E. I. . Synthesis of dendrimeric nanocarrier of intracellular release: tripanomicidal dendrimer prodrug containing 3- hydroxyflavone. In: Pharmaceutical Science and Technology Meeting of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, 2018, São Paulo. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. v. 54. p. 63.
6. **GONZAGA, R. V.**; SANTOS, S. S. ; VARGAS, J. G. ; FERREIRA, E. I. . Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: core Pentaerythritol. In: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017, São Paulo. Medicinal Chemistry, 2017.
7. **GONZAGA, R. V.**; FERREIRA, E. I. . DENDRIMER PRODRUG DERIVATIVE OF ACETYLSALICYLIC ACID AND ROSUVASTATIN: CONVERGENT SYNTHESIS OF THE RESPECTIVE DENDRON. In: XXII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2017, São Paulo. XXII SEMANA FARMACÊUTICA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - LII Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica, 2017.
8. **GONZAGA, R. V.**; FERREIRA, E. I. . Synthesis of dendrimer prodrug of acetylsalicylic acid and rosuvastatin for cardiovascular diseases. In: 5th International Symposium on Biomedical Applications of Dendrimers, 2016, Copenhagen. 5th International Symposium on Biomedical Applications of Dendrimers, 2016.
9. **GONZAGA, R. V.**; FERREIRA, E. I. . Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: convergent synthesis. In: 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry - BrazMedChem, 2016, Búzios - RJ. Synthesis of Bioactive Products, 2016, v. SBC010, p. 1-19.
10. **GONZAGA, R. V.**; FERREIRA, E. I. . Synthesis of dendrimer prodrug of acetylsalicylic acid and rosuvastatin for cardiovascular diseases. In: XXI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2016, São Paulo. XXI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2016.
11. WADT, N. S. Y. ; **GONZAGA, R. V.** ; OLIVEIRA, E. H. ; FERNANDES, V. M. ; SILVA, V. T. R. W. ; REBELLO, B. M. F. ; OKAMOTO, M. K. H. ; BACH, E. E. . Toxicidade aguda do extrato hidroetanólico da erva Boa mãe (*Cissampelos gongyloides* (Baker) Planch) em camundongos. In: IX Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, 2013, Goiania. Toxicidade aguda do extrato hidroetanólico da erva Boa Mãe (*Cissampelos gongyloides* (Baker) Planch) em camundongos. Goiania: UFG, 2013. v. 1. p. C38.
12. SILVA, J. L. S. ; TEIXEIRA, R. S. ; **GONZAGA, R. V.** ; MIOTTA, G. Q. A. O. ; OKAMOTO, M. K. H. ; WADT, N. S. Y. . Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato hidroetanólico de *Eugenia uniflora* L.. In: IX Encontro de Iniciação Científica, 2012, São Paulo. A internacionalização da pesquisa acadêmica. São Paulo: Gráfica UNINOVE, 2012. v. I. p. 65-65.

Apresentações de Trabalho

1. **GONZAGA, R. V.**. Latenciação no Aprimoramento de Fármacos e Compostos Bioativos: o uso de dendrímeros como transportadores. 2017. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
2. **GONZAGA, R. V.**. Bolsas no Brasil e no Exterior e Agências de Fomento. 2017. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
3. SILVA, J. L. S. ; TEIXEIRA, R. S. ; **GONZAGA, R. V.** ; MIOTTA, G. Q. A. O. ; OKAMOTO, M. K. H. ; WADT, N. S. Y. . Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato hidroetanólico de *Eugenia uniflora* L. 2012. (Apresentação de Trabalho/Outra).

Produção técnica

Entrevistas, mesas redondas, programas e comentários na mídia

1. **GONZAGA, R. V.**; ANTUNES, A. A. . ?Caminhos da Profissão Farmacêutica?. 2020. (Programa de rádio ou TV/Mesa redonda).

Demais tipos de produção técnica

Bancas

Participação em bancas de trabalhos de conclusão

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Sabrina Silva Ramos.LIPOSSOMA: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS INOVADOR PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário São Camilo.
- 2.

- GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Estefanny de Paula Nunes , Paulo Roberto Palma Urbano.Comparação do desenvolvimento de embriões humanos cultivados por incubadora com Sistema Time Lapse ou Convencional, avaliando taxa de sucesso por marcador clínico. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
3. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Giovana Ribeiro De Nardi, Vivian Olmo Lelis.Efeitos do jejum intermitente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
4. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Gabriel do Nascimento, Giovanni Bezerra Bon, Renata Pimenta.Estudo da intoxicação ocupacional e contaminação ambiental por cádmio e chumbo. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
5. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Larissa Falcari e Daniel Moreno Garcia.Avaliação in vitro do potencial antitumoral do extrato hidroalcoólico de Piper aleyreanum frente à linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
6. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Alison Moreira Santos , Camile Franceschini e Ana Carolina.A utilização de imunoterapia com células CAR-T no tratamento tumoral maligno.. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
7. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de Daniely Janaina Pereira da Silva, Letícia Valéria da Silva.A radioterapia no tratamento do câncer de colo de útero e os seus efeitos a longo prazo. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
8. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de LAÍS DA CONCEIÇÃO CALDAS,.Atividade antifúngica do óleo essencial da pimenta Pseudocaryophyllus landrum. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi.
9. **GONZAGA, R. V.**. Participação em banca de DANIELA DUARTE DOS SANTOS.Novos tratamentos em estudo para esderose múltipla. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi.
10. **GONZAGA, R. V.**; BRUNO, V.; SILVA, J. P. E.. Participação em banca de Mônica Miyuki Takahashi e Brunna Hattenberger,.Toxicologia in silico na Avaliação do Risco Associado à Exposição a Compostos Químicos do Narguilê. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário São Camilo.
11. **GONZAGA, R. V.**; ARGERI, R.. Participação em banca de DEBORA QUEILA BRANDÃO DIAS,.Impacto dos medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra câncer de mama no Brasil. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
12. **GONZAGA, R. V.**; ARGERI, R.. Participação em banca de BRUNA DI NIZO,Levantamento de prontuários e identificação de possíveis interações medicamentosas em pacientes atendidos pela cardiologia em um centro integrado de saúde.. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Anhembi Morumbi.
13. **GONZAGA, R. V.**; BEPPLER, J.; GARCIA, D. M.. Participação em banca de A. Marques, Marina M. Moriya, Thainá A. Simão.Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi.
14. **GONZAGA, R. V.**; GARCIA, D. M.; BEPPLER, J.. Participação em banca de Amanda A. F. de Souza, Andreza F. M da Silva e Thais F. da S.Cannabis sativa ? uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi.
15. **GONZAGA, R. V.**; BARSOTTI, N.; OLIVEIRA, C. R.. Participação em banca de Nathália Alves Bizelli.Eficácia e efeitos adversos dos antidepressivos multimodais Vortioxetina e Vilazodona. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly. Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: core Pentaerythritol. 2017. (Congresso).
2. II Workshop de Jovens Pesquisadores em Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos. 2017. (Simpósio).
3. XI Seminário Internacional de Direito Sanitário - Regulação de Medicamentos no Mundo Globalizado. 2014. (Seminário).
4. III Simpósio de Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos para Doenças Negligenciada - FCF/USPs. 2013. (Outra).
5. O Uso da Nanotecnologia para Detecção de Doenças - FCF/USP. 2013. (Seminário).
6. II Conferência Internacional de Epidemiologia. 2012. (Simpósio).
7. 1º Ciclo de palestras em Ciências Farmacêuticas - Atuação do Farmacêutico no Programa. 2011. (Seminário).
8. 1º Ciclo de palestras em Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Forense. 2011. (Seminário).
9. Simpósio de Vigilância em Saúde da Cidade de São Paulo. 2011. (Simpósio).
10. V Congresso da Sociedade Paulista de Parasitologia. 2010. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1. SANTOS, S. S. ; SILVA, J. V. ; FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J. G. ; PARISE FILHO, R. ; **GONZAGA, R. V.** . V SYMPOSIUM ON DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT FOR NEGLECTED DISEASES. 2018. (Congresso).
2. SOUZA, A. ; FERNANDES, T. B. ; SILVA, JOÃO VITOR ; **GONZAGA, R. V.** ; HUBNER, A. . III Escola de Verão: Pesquisa e Inovação em Fármacos e Medicamentos. 2017. (Outro).
- 3.

- VARGAS, J. G. ; PARISI FILHO, R. ; PRIMI, M. C. ; **GONZAGA, R. V.** ; TAVARES, M. T. ; SILVA, N. A. T. F. ; SILVA, J. V. ; SAVINO, D. F. ; ARAUJO, B. S. ; PEREIRA, G. J. V. ; SOUZA, A. ; PERNICHELE, F. G. ; SHIKAY, J. M. ; FERNANDES, T. B. . Symposium on advances in medicinal chemistry. 2017. (Outro).
4. **GONZAGA, R. V.**; HUBNER, A. ; WROBLEWSKA, K. B. ; CUNHA, M. ; BARBOSA, E. J. ; SOUZA, A. . II Escola de Inverno: Pesquisa e Inovação em Fármacos e Medicamentos - EPIFAR. 2016. (Outro).
5. ★ PRIMI, M. C. ; BRITO, C. L. ; SANTOS, S. S. ; **GONZAGA, R. V.** ; PERNICHELE, F. G. ; FONSECA, G. D. M. M. ; PEREIRA, G. J. V. ; SHIKAY, J. M. ; TAVARES, M. T. ; CUNHA, M. R. ; SILVA, N. A. T. F. ; SERAFIM, R. A. M. ; YANG, R. ; FERNANDES, T. B. . IV Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases. 2015. (Congresso).
6. PRIMI, M. C. ; BRITO, C. L. ; SANTOS, S. S. ; **GONZAGA, R. V.** ; PERNICHELE, F. G. ; FONSECA, G. D. M. M. ; PEREIRA, G. J. V. ; SHIKAY, J. M. ; TAVARES, M. T. ; CUNHA, M. R. ; SILVA, N. A. T. F. ; SERAFIM, R. A. M. ; YANG, R. ; FERNANDES, T. B. . XIII National Meeting of Medicinal Chemistry Professors. 2015. (Congresso).
7. GOMES, R. M. F. ; SILVA, S. B. ; VIEIRA, A. M. L. ; FREITAS, S. A. M. ; **GONZAGA, R. V.** ; PARISI, S. G. . I Seminário Acumulação Compulsiva: Desconstruindo Preconceitos e Construindo Políticas Públicas de Saúde. 2014. (Outro).

Orientações

Orientações e supervisões em andamento

Trabalho de conclusão de curso de graduação

1. Isaque Arlido de Melo. Medicamentos fitoterápicos para o tratamento da sinusite. Início: 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. (Orientador).

Orientações e supervisões concluídas

Trabalho de conclusão de curso de graduação

1. Letícia Santos Viana, Tiago Aires Silva. EFEITOS DO ÓLEO CBD SOBRE O CONTROLE BIOLÓGICO DA PELE E A ACNE. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
2. Valmiro, D.J. , Barbosa, L.N, Pinto, L.M. Araujo, L.B.C.. Interações medicamentosas entre fitoterápicos e contraceptivos orais. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
3. Gabriela Vidal, Jaqueline Campos Pereira e Thais Bueno. Uso medicinal dos óleos essenciais da espécie Citrus Aurantium. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
4. Letícia Galloni e Lucas Rodrigueiro. Consumo de psicoativos ilícitos durante a pandemia de Covid-19. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
5. Giovana Trevinho Lima e Tamiris Gonçalves Costa. O uso de benzodiazepínicos e possíveis interações medicamentosas com fitoterápicos.. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
6. Silva, A. L. S.; Cocolite, A. A.; Ferreira, E. C.. Uso de plantas medicinais no tratamento de ansiedade no ambiente acadêmico. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
7. Amanda A.F.S, Andreza F.M.S, Letícia R.A., Thais F.S.. Visão geral das características fitoquímicas e terapêuticas da Cannabis sp. no sistema nervoso central. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
8. Bruna S.M., Laíse S. S., Marina M. S.. Potencial Abortivo de Plantas Medicinais. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.
9. Aline I., Bruna S., Camila P., Gabriela R. Jennifer G.,. Efeito antioxidante da acetogenina da casca da graviola como diminuição da carcinogenicidade da célula leucêmica HL- 60. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Anhembi Morumbi. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.

Iniciação científica

1. Lucas Adriano do Nascimento. Nanotransportadores dendrímeros de fármacos e compostos bioativos de liberação intracelular. Síntese do respectivo dendron. 2018. Iniciação Científica. (Graduando em Farmácia e Bioquímica) - Universidade de São Paulo. Orientador: Rodrigo Vieira Gonzaga.

Educação e Popularização de C & T

Textos em jornais de notícias/revistas

1. **GONZAGA, R. V.** Para que serve o própolis? Veja indicações de uso da substância. Viva Bem - Uol, <http://www.superacessoinfo.com>, 10 dez. 2021.

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 21/11/2022 às 15:01:25

Imprimir currículo



Review

Targeting Groups Employed in Selective Dendrons and Dendrimers

Rodrigo Vieira Gonzaga, Soraya da Silva Santos, Joao Vitor da Silva, Diego Campos Prieto, Debora Feliciano Savino, Jeanine Giarella and Elizabeth Igne Ferreira *

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo 05508-000, Brazil; gonzaga.rodrigo.v@gmail.com (R.V.G.); soraya.santos@yahoo.com.br (S.d.S.S.); vitorjvs@liva.com (J.V.d.S.); diego.campos.prieto@gmail.com (D.C.P.); deborasavino@gmail.com (D.F.S.); jeanineg@usp.br (J.G.)

* Correspondence: elizabeth.igne@gmail.com

Received: 4 September 2018; Accepted: 24 October 2018; Published: 8 November 2018



Abstract: The design of compounds with directed action to a defined organ or tissue is a very promising approach, since it can decrease considerably the toxicity of the drug/bioactive compound. For this reason, this kind of strategy has been greatly important in the scientific community. Dendrimers, on the other hand, comprise extremely organized macromolecules with many peripheral functionalities, stepwise controlled synthesis, and defined size. These nanocomposites present several biological applications, demonstrating their efficiency to act in the pharmaceutical field. Considering that, the main purpose of this review was describing the potential of dendrons and dendrimers as drug targeting, applying different targeting groups. This application has been demonstrated through interesting examples from the literature considering the last ten years of publications.

Keywords: dendrons; dendrimers; targeting groups; biomedical application

1. Introduction

The drug targeting of cells, tissues or specific diseases is a powerful tool in the treatment of pathological disorders, since it may increase the chemotherapeutic effect and decrease the toxicity in normal tissues [1]. Dendrimers, on the other hand, have been extensively applied in this field, once drugs can be encapsulated inside them or conjugated in their surfaces through covalent bonds [1–3].

Dendrimers represent an emerging class of low polydispersity hyperbranched macromolecules, which confer unique features such as: significant control over the molecular size, high branching density, nanoscale size and great surface functionality [4–6]. Those structures are composed of multifunctional core, which allows branches coupling, repeated branches layers from core named as dendrons and functional surface groups [4,10,11] (Figure 1). The first unity containing a core substituted with dendrons results in the first dendrimer generation. According to the increase of branches number in the dendrimer structure, higher dendrimer generations can be obtained. Therefore, the second layer of repeated units leads to the second dendrimer generation and thus subsequently [12]. Regarding to the dendrimer synthesis, these compounds can be, mainly, synthesized by convergent or divergent approaches [3].

Dendrimers present a great structural chemical diversity, as, for example: PAMAM (poly(amideamine)), PPI (poly(propyleneimine)), PLL (poly(Lysine)), polyester, and PEHAM (poly(etherhydroxylamine)) dendrimers [7,12–15], among others.

Two features contribute to the dendrimer complexity, as generation number and surface terminal groups. In relation to generations, there are dendrimers from the first up to the tenth generation, although in the seventh-generation steric hindrance between the branches occurs, decreasing the synthetic yield of these compounds. Also, high generations may have influence in dendrimer toxicity [4,16,17].



Review

Perspectives About Self-Immolative Drug Delivery Systems



Rodrigo Vieira Gonzaga, Lucas Adriano do Nascimento, Soraya Silva Santos, Bruna Araujo Machado Sanches, Jeanine Giarolla, Elizabeth Igne Ferreira*

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Sao Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – Bl 13 – 2C 05580-000, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 April 2020

Revised 27 July 2020

Accepted 17 August 2020

Available online 27 August 2020

Keywords:

Drug delivery systems

Prodrug design

Trigger classes

Self-immolative linkers

ABSTRACT

Self-immolative drug delivery system is one of the delivery systems, which have drawn attention, in recent research, highlighting the improvement they generate in drug selectivity and efficacy. Self-immolative linkers, or spacers, are covalent groups, which have the role of cleaving two bonds between a protector group and a drug, in the case of drug delivery systems, after a stimuli. The cascade of reactions allows to control the release of the drug. The choice of the adequate self-immolative linker is essential and depend on many variables and goals as well. Many approaches can be explored when designing a system adequate for achieving these goals, especially prodrugs. Some of the most used stimuli-responses for self-immolative drugs – enzyme triggers, chemical triggers, as pH, redox system, 1,4-, 1,6-, 1,8-eliminations, photodegradable triggers, multiple triggers, among others – are described in this ten-year review, along with their application as theranostic agents. We intend that the examples presented in this review inspire researchers working on drug delivery systems to further explore their application.

© 2020 American Pharmacists Association®. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Self-immolative systems (SIS), including polymer systems, have been employed in diverse fields, such as drug delivery, supramolecular chemistry, signal amplification, chemical materials, and diagnostic probe design. When activated by a specific stimulus, these molecules undergo spontaneous intramolecular disassembling, in which they are broken down to their building blocks, and the compound of interest attached to them is released. Self-immolative linker displays an important role in the cascade mechanism of release of the compound linked.¹ It is defined as a covalent groups, which have the role of cleaving two bonds between a protector group and a drug, in the case of drug delivery systems, after a stimuli. Then, this allows to control the release of the drug and the adequate choice of its nature is very important for the success of the system.

SIS draw attention as potential drug delivery systems (SIDD) as they can be tailored to provide programmable drug release by exploiting particular features found in diseased tissues, such as a different pH, reductive conditions, or even enzyme expression.^{2–5}

These SIS are considered stimuli-responsive polymeric biomaterial, also known as smart polymers,^{6,7} which are defined as

compounds that respond to many changes in the environment such as pH, temperature, light, electrical or magnetic changes and mechanical forces. Both internal and external stimuli can be used to trigger the self-immolation.^{8,9}

Fig. 1 shows a general structure of SIDD and its mechanism of drug release.

Increasing research of SIS in the last few decades highlights their potential in the drug delivery field, especially in noncommunicable chronic diseases. Their features, such as changed chemical environment and modified metabolism, pose an interesting means for drug delivery as they can potentially be exploited to achieve higher drug activity and lower systemic toxicity by preferential accumulation at the drug's active site.^{2–5}

As stated, SIS are compounds which undergo cascade reactions for disintegrating via end-to-end decomposition or cyclization mechanisms by a stimulus that is able to trigger the sequential release of their small constituent molecules. These cascade reactions are based on carbamate fragments, elimination reaction, cyclization of an amine-terminated spacer to a five membered urea ring, or cyclization of a trimethyl lock linker to the lactone portion.¹⁰ In the presence of a specific stimulus, the trigger is broken, creating an unstable intermediate that self-immolates to release the output derivative.^{2–5} Upon stimulation, these systems suffer head-to-tail disassembly, triggered by a single cleavage at a focal point, which initiates a sequential fragmentation into the substance's building blocks, releasing multiple end-groups from

* Corresponding author.

E-mail address: hajudan@usp.br (E.I. Ferreira).

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.014>

0022-3549/© 2020 American Pharmacists Association®. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



Drug/Lead Compound Hydroxymethylation as a Simple Approach to Enhance Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties

Soraya S. Santos¹, Rodrigo V. Gonzaga¹, Cauê B. Scarim², Jeanine Giarolla¹, Marina C. Primi³, Chung M. Chin^{2,4} and Elizabeth I. Ferreira^{1*}

¹Laboratório de Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Potencialmente Ativos Em Doenças Negligenciadas (LAPEN), Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, Brazil, ²Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (LAPDEF), Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, Brazil, ³The Scripps Research Institute, Jupiter, FL, United States, ⁴Centro de Pesquisa Avançada Em Medicina (CEPAM), Faculdade de Medicina, União Das Faculdades Dos Grande Lagos (UNLAGO), São José Do Rio Preto, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:

Florião Pass Silva-Jr,
Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz),
Brazil

Reviewed by:

Guillermo R. Labadie,
National University of Rosario,
Argentina
David Rodrigues Da Rocha,
Fluminense Federal University, Brazil
Monica Bastos,
Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz),
Brazil

*Correspondence:

Elizabeth I. Ferreira
hejudan@usp.br

Specialty section:

This article was submitted to
Medicinal and Pharmaceutical
Chemistry,
a section of the journal
Frontiers in Chemistry

Received: 01 July 2021

Accepted: 20 October 2021

Published: 14 February 2022

Citation:

Santos SS, Gonzaga RV, Scarim CB,
Giarolla J, Primi MC, Chin CM and
Ferreira EI (2022) Drug/Lead
Compound Hydroxymethylation as a
Simple Approach to Enhance
Pharmacodynamic and
Pharmacokinetic Properties.
Front. Chem. 9:734983.
doi: 10.3389/fchem.2021.734983

Hydroxymethylation is a simple chemical reaction, in which the introduction of the hydroxymethyl group can lead to physical–chemical property changes and offer several therapeutic advantages, contributing to the improved biological activity of drugs. There are many examples in the literature of the pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic benefits, which the hydroxymethyl group can confer to drugs, prodrugs, drug metabolites, and other therapeutic compounds. It is worth noting that this group can enhance the drug's interaction with the active site, and it can be employed as an intermediary in synthesizing other therapeutic agents. In addition, the hydroxymethyl derivative can result in more active compounds than the parent drug as well as increase the water solubility of poorly soluble drugs. Taking this into consideration, this review aims to discuss different applications of hydroxymethyl derived from biological agents and its influence on the pharmacological effects of drugs, prodrugs, active metabolites, and compounds of natural origin. Finally, we report a successful compound synthesized by our research group and used for the treatment of neglected diseases, which is created from the hydroxymethylation of its parent drug.

Keywords: hydroxymethylation, hydroxymethyl compounds, hydroxymethyl drug, prodrug design, hydroxymethylnitrofurazone

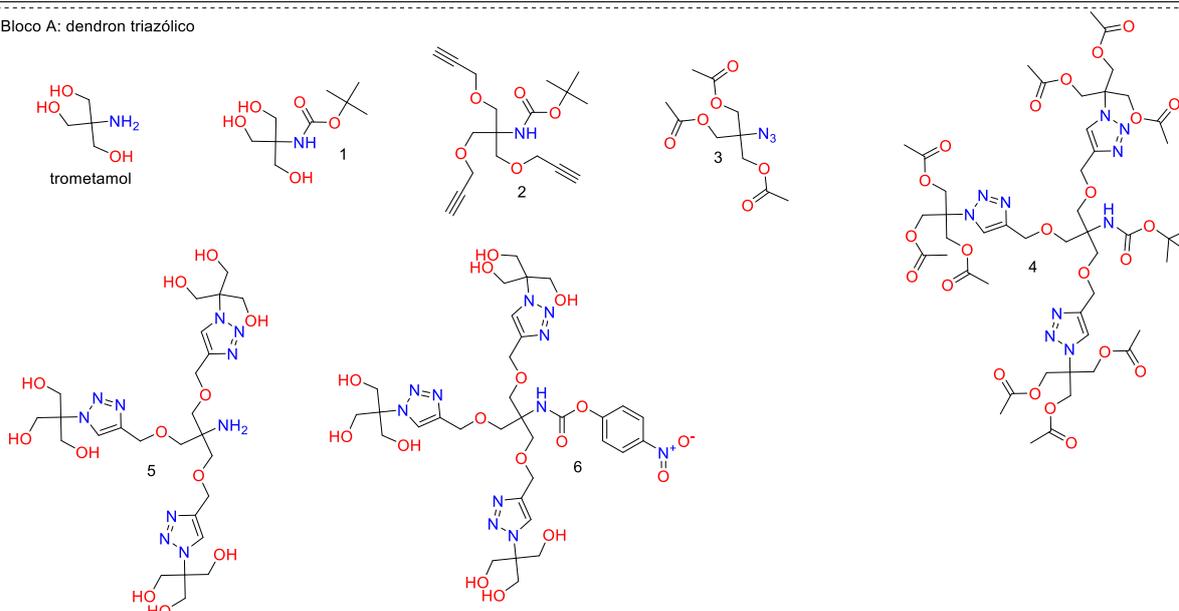
INTRODUCTION

Hydroxymethylation is, in general, a simple chemical reaction that allows the addition of the $-CH_2OH$ group to some starting materials, such as alkanes and aromatic acidic compounds, which is carried out by employing normally aqueous formaldehyde (37–41%) in a basic medium. In addition, there are some hydroxymethylation reactions that use metal catalysts and paraformaldehyde (Lia and Wu, 2015) and others employing an interesting quadruple relay catalyst (Tang et al., 2020).

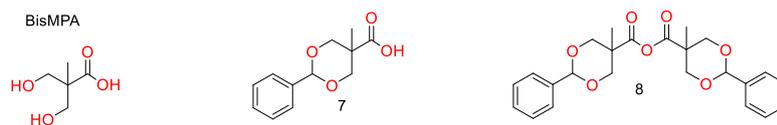
Hydroxymethylation is also reported in biosynthetic pathways, for example, in the biosynthesis of plant secondary metabolites, as observed in alkaloids and coumarins. Often, the introduction of the

Encarte com as estruturas químicas contidas nos blocos A, B, C e D

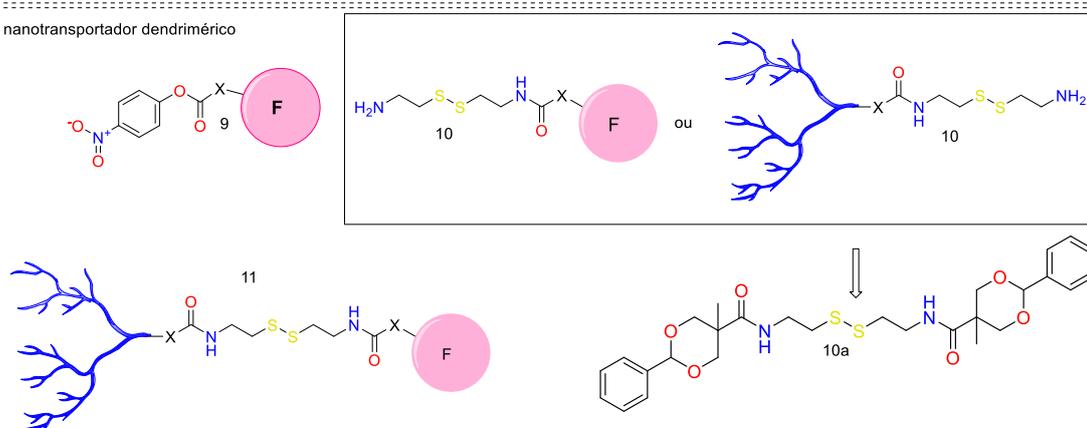
Bloco A: dendron triazólico



Bloco B: dendron derivado de BisMPA



Bloco C: nanotransportador dendrímérico



Pro-fármacos derivados de ibuprofeno e primaquina

