

Plan Overview

A Data Management Plan created using DMPTool

Title: Síntese e avaliação de novos derivados nitroimidazoxazina planejados para atuar contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente à fármacos

Creator: Andressa francielli Bonjorno

Affiliation: São Paulo State University (unesp.br)

Project Administrator: Jean Leandro dos Santos

Funder: São Paulo Research Foundation (fapesp.br)

Funding opportunity number: 2021/14973-7

Grant: 2021/14973-7

Template: Digital Curation Centre (português)

Project abstract:

Apesar do tratamento da tuberculose (TB) ter tido um avanço notável nos últimos anos, ainda é possível notar que há grandes desafios relacionados ao surgimento de cepas resistentes, o que torna o cumprimento das metas de eliminação da doença muito difícil. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, cerca de 10 milhões de novos casos foram diagnosticados, com 1,2 milhões de mortes causadas pela doença. Sendo que, desses novos casos, 484 mil pacientes apresentavam TB multirresistente a fármacos (MDR-TB) ou TB extensivamente resistente a fármacos (XDR-TB) tornando o tratamento ainda mais dificultoso e desafiador. Neste contexto, intensos esforços vem sendo realizados pelo nosso grupo de pesquisa, nos últimos 11 anos, que permitiram, por meio de uma rede de investigação nacional e internacional, a descoberta de protótipos com potente atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* (MTB), inclusive contra cepas MDR-TB e XDR-TB. Dos compostos, destaca-se o benzofuroxano denominado BZ8, inibidor de síntese de proteínas, que durante o tratamento de animais infectados com o bacilo reduziu a zero as unidades formadoras de colônias no pulmão dos animais, efeito que não havia sido observado para nenhum dos fármacos atualmente disponíveis. A partir disso, foram realizados estudos de relação estrutura-atividade, que concederam a possibilidade de identificar padrões estruturais importantes

para a atividade anti-MTB. Neste projeto, propomos a obtenção de derivados nitroimidazooxazina inéditos, planejados por meio de estratégias de modificação molecular, como candidatos a fármacos contra MDR-TB e XDR-TB. Ademais, os compostos planejados serão sintetizados e caracterizados por métodos analíticos e a avaliação dos derivados por meio de triagem fenotípica serão avaliados contra cepas de MTB H37Rv e isolados clínicos MDR-TB e XDR-TB caracterizados fenotipicamente e genotipicamente. Além disso, ensaios para avaliar a mutagenicidade e a genotoxicidade serão conduzidos. Por fim, espera-se que neste estudo sejam identificados novos candidatos a fármacos que possam atuar como uma alternativa ao tratamento de TB multirresistente ou até mesmo que possam melhorar o tratamento atual.

Start date: 05-01-2022

End date: 07-31-2024

Last modified: 08-06-2024

Síntese e avaliação de novos derivados nitroimidazoxazina planejados para atuar contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente à fármacos

Coleta de Dados

Que dados serão coletados ou criados?

Serão obtidos dados da síntese orgânica e caracterização dos novos compostos sintetizados. Para a síntese, as informações decorrentes dos procedimentos experimentais serão registradas em cadernos de laboratório e posteriormente digitalizadas contendo as informações a respeito dos procedimentos experimentais. Quanto a caracterização dos novos compostos usando os métodos analíticos, os dados serão armazenados digitalmente por meio dos arquivos dos espectros de ressonância magnética nuclear, e os espectros de massas e CLAE. Todas essas informações serão armazenadas no computador de uso pessoal, HD externo bem como na 'nuvem'. Além disso, estes dados brutos devem estar apresentados nos relatórios científicos apresentados e no material suplementar dos artigos publicados, uma vez a maioria das revistas da área da Química Medicinal solicitam esses dados para a publicação.

Caracterização estrutural por métodos analíticos

1.1 Cromatografia em Camada Delgada (C.C.D.): Utilizar-se-á cromatografia em camada delgada para o acompanhamento das reações e avaliação dos produtos sintetizados.

1.2 Faixa de Fusão: As faixas de fusão dos compostos serão determinadas, sem correção, em aparelho de ponto de fusão capilar Melting Point Apparatus SMP3, Stuart Scientific®.

1.3 Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV): Os espectros de absorção no IV, na região de 4.000 a 400 cm⁻¹, serão obtidos em pastilhas de KBr em um espectrofotômetro IR Prestige21, Shimadzu®.

1.4 Espectrometria de RMN 1H e RMN 13C: Os espectros de RMN 13C e 1H serão realizados no Instituto de Química (UNESP-Araraquara), utilizando-se um espectrômetro de 300 MHz (1H) e 75 MHz (13C) (7.0 Tesla; 1H e 13C) Fourier com Dual probe 13C/1H – Bruker.

1.5 Espectrometria de massas: Os espectros de massas dos compostos serão obtidos no Instituto de Química (UNESP-Araraquara), utilizando-se um espectrômetro de massas Q-TOF Maxis Impact – Bruker.

1.6 Determinação da configuração dos produtos finais: Os espectros de dicroísmo circular serão obtidos no Instituto de Química (UNESP-Araraquara) usando o espectrômetro Jasco 815 (Great Dunmow, Inglaterra). As análises serão obtidas na faixa de 195 a 260 nm em cubetas de quartzo (1 mm). Os compostos serão preparados na concentração de 0,5 mg.mL⁻¹ e serão registrados como uma média de 15 scans e normalizados a elipticidade usando a seguinte equação: $[\Theta]_{\text{mrw}} = \text{deg.} \times \text{cm}^2 / \text{dmol}$

$\times 10^{-3}$. A atividade óptica também será avaliada por polarimetria usando o polarímetro Digital Automatico - (Quimis Brasil; modelo Q760M2) usando diferentes solventes orgânicos em concentrações na ordem de mg/mL. sendo possível obter o cristal, a determinação da configuração absoluta será realizada por cristalografia de raios X em colaboração com grupo do grupo professor Dr. Javier Alcides Elena do Instituto de Física de São Carlos (IFSC-USP).

A determinação do coeficiente de partição é parâmetro importante na avaliação de compostos contra MTB. Devido a espessa camada lipídica da membrana do MTB torna-se necessário que os compostos apresentem valores logP adequados para atravessar a membrana da MTB (FERNANDES et al., 2015). O método utilizado para determinação do coeficiente de partição será o estabelecido pelo OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method (OECD, 2004). Para este ensaio, será utilizado um cromatógrafo líquido de alta eficiência da Shimadzu® com um detector UV-VIS. A análise será realizada em triplicata e os resultados serão expressos como as médias das análises ($\pm$ EPM).

Como os dados serão coletados ou criados?

A metodologia sintética será registrada juntamente com os compostos resultantes da pesquisa.

Documentação e Metadados

Que documentação e metadados acompanharão os dados?

Os dados serão disponibilizados no repositório da instituição sede da pesquisa, UNESP:
<https://repositorio.unesp.br/>

Ética e Conformidade Legal

Como você administrará qualquer questão ética?

Os estudos envolvendo animais serão submetidos ao Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) local para aprovação dos experimentos a serem realizados.

Como você vai gerenciar os direitos autorais e os direitos de propriedade intelectual (IP / IPR)?

Os dados não serão apresentados frente a indícios de inovação tecnológica até que seja depositado o pedido de patente (proteção intelectual).

Armazenamento e Backup

Como os dados serão armazenados e terão backup durante a pesquisa?

Os dados serão armazenados digitalmente por meio dos fids dos espectros de ressonância magnética nuclear, e os espectros de massas e CLAE. Todas essas informações serão armazenadas no computador de uso pessoal, HD externo bem como na 'nuvem'. Além disso, estes dados brutos devem estar apresentados nos relatórios científicos apresentados e no material suplementar dos artigos publicados, uma vez a maioria das revistas da área da Química Medicinal solicitam esses dados para a publicação.

Como você vai gerenciar o acesso e a segurança?

Computador pessoal, HD externo e *pen drive* de uso pessoal, nuvem eletrônica.

Seleção e Preservação

Quais dados são de valor a longo prazo e devem ser mantidos, compartilhados e / ou preservados?

Todos os dados serão arquivados pelo período de 5 anos.

Qual é o plano de preservação a longo prazo do conjunto de dados?

Não se aplica.

Compartilhamento de Dados

Como você vai compartilhar os dados?

O plano de gestão de dados está disponibilizado no repositório institucional da UNESP:
<https://repositorio.unesp.br/>

Existem restrições ao compartilhamento de dados requeridos?

Não. Os dados gerados deste experimento estarão disponibilizados nos relatórios disponíveis no site do repositório institucional e no banco de dados local. Caso haja interesse em todos os dados brutos, estes poderão ser solicitados a qualquer momento ao investigador principal, conforme apresentado no plano de gestão dos dados.

Responsabilidades e Recursos

Quem será responsável pelo gerenciamento de dados?

PI e bolsista

Quais recursos você precisará para entregar seu plano?

Não se aplica
