



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102019023824-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/11/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 03/03/2022

(54) Título: UTILIZAÇÃO DE 3-[2,4-BIS((3S)-3-METHYLMORPHOLIN-4-YL)PYRIDO[5,6-E]PYRIMIDIN-7-YL]- N-METHYLBENZAMIDE E 8-(6-METHOXPYRIDIN-3-YL)-3-METHYL-1-[4-(PIPERAZIN-1-YL)-3- TRIFLUOROMETHYLPHENYL]-1,3-DIHYDROIMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONE COMO INIBIDOR DO CRESCIMENTO DE PARACOCCIDIODES SPP. NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIODOMICOSE

(51) Int. Cl.: A61K 31/4745; A61K 31/4985; A61P 31/10.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS.

(72) Inventor(es): AMANDA ALVES DE OLIVEIRA; LÍVIA DO CARMO SILVA; BRUNO JUNIOR NEVES; CAROLINA HORTA ANDRADE; MARISTELA PEREIRA; CÉLIA MARIA DE ALMEIDA SOARES.

(57) Resumo: UTILIZAÇÃO DE 3-[2,4-BIS((3S)-3-METHYLMORPHOLIN-4-YL)PYRIDO[5,6-E]PYRIMIDIN-7-YL]- N-METHYLBENZAMIDE E 8-(6-METHOXPYRIDIN-3-YL)-3-METHYL-1-[4-(PIPERAZIN-1-YL)-3- TRIFLUOROMETHYLPHENYL]-1,3-DIHYDROIMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONE COMO INIBIDOR DO CRESCIMENTO DE PARACOCCIDIODES SPP. NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIODOMICOSE. Refere-se à descoberta de novos fármacos para o tratamento da paracoccidioidomicose utilizando a metodologia de reposicionamento de fármacos. As proteínas ortólogas de Paracoccidioides spp. Pb01, Pb03 e Pb18 foram selecionadas a partir da comparação das proteínas dos três isolados, e comparadas posteriormente, com proteínas dos bancos de dados DrugBank e Therapeutic Target Database (TTD), visando a identificação de fármacos que tivessem essas proteínas como alvo. Os critérios de inclusão e exclusão foram: seleção de medicamentos a partir da fase II; identidade das sequências =30% das proteínas de Paracoccidioides spp. com as proteínas dos bancos de fármacos. A essencialidade dos alvos previstos foi investigada usando como modelo Saccharomyces cerevisiae. As proteínas foram submetidas à modelagem por homologia e ancoragem molecular para predição de estrutura tridimensional do complexo proteína-fármaco e avaliação de energia de ligação dos complexos formados. Os 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one foram testados in vitro, os quais apresentaram alta (...).

Utilização de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one como inibidor do crescimento de *Paracoccidioides* spp. no tratamento da Paracoccidioidomicose

Relatório descritivo

Campo da invenção

[001] A presente invenção está relacionada à área farmacêutica, com indicações para o tratamento da paracoccidioidomicose e apresenta fármacos com atividade anti-*Paracoccidioides* spp. que foram reposicionados. Além da principal utilização como antifúngico, as estruturas poderão ser protótipos para estudos de otimização de atividade.

Problemas que a invenção se propõe a resolver

[002] Tendo em vista a relevância e a prevalência da PCM nos países da América Latina, o longo tempo de tratamento e as sequelas causadas, o reposicionamento de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one para PCM é uma alternativa viável na busca de fármacos com maior eficácia e mais seguros para o tratamento da PCM.

[003] Os estudos computacionais são úteis para reduzir o custo operacional e tempo necessários para realização dos ensaios biológicos, *in vitro* e *in vivo*, importantes para investigação da atividade contra PCM. Os fármacos, 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one, identificados e proposto para o tratamento da PCM também poderão servir como *scaffolds* para o planejamento e síntese de análogos estruturais com maior potência e seletividade.

Fundamentos da invenção e estado da técnica

[004] Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose restrita à América Latina, de grande repercussão socioeconômica devido a altas taxas de mortes prematuras e incapacidade para o trabalho (1). Os agentes etiológicos da PCM são fungos pertencentes ao gênero *Paracoccidioides*, o qual compreendem cinco espécies com ocorrência restrita às áreas geográficas da Argentina, Brasil, Peru, Paraguai e Venezuela: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides venezuelensis*, *Paracoccidioides restrepiensis* e *Paracoccidioides lutzii* (2).

[005] Apesar de não ser uma micose de notificação compulsória, a incidência anual, mesmo estimada, é preocupante. Para as 3.583 mortes devido a micoses sistêmicas ocorridas nos anos de 1996 a 2006, a PCM foi a micose com maior prevalência, apresentando uma média anual de 171 óbitos (3). De 1980 a 1999 foram descritos 422 casos no estado de Mato Grosso do Sul (4).

[006] No Paraná, de 1980 a 1998, foram reportadas 551 mortes por PCM, e 102 casos de 2008 a 2009 (5, 6). Em São Paulo, 1000 casos foram descritos de 1960 a 1999 (7). Em Goiás, no período de 2000 a 2006 foram diagnosticados, através do estudo realizado em um hospital universitário, 77 casos de PCM (8). No Amazonas, região norte do Brasil, de 1997 a 2012, 2163 casos foram relatados (9).

[007] O tratamento da PCM consiste em duas fases: controle imediato da infecção (fase de ataque), como redução da carga fúngica e sintomas da doença e terapêutica de manutenção, realizada até a obtenção dos critérios de cura. A erradicação do fungo nos tecidos é lenta, sendo necessária a avaliação periódica dos pacientes quanto aos sintomas e desaparecimento das lesões ativas para evitar recidivas (10).

[008] A escolha de uma terapia eficiente para a PCM se faz avaliando o grau da lesão, a severidade da doença, capacidade imunológica do paciente, reação de hipersensibilidade e contra-indicação dos antifúngicos. Além dos antifúngicos, o suporte nutricional, tratamento de eventuais sequelas e a prevenção de doenças oportunistas são consideradas no paciente (10).

[009] Comumente é administrado anfotericina B em desoxicolato ou em formulação lipídica (complexo lipossomal ou lipídico), a associação de sulfametoxazol-trimetoprim

(co-trimoxazol) e antifúngicos da classe dos azólicos, como itraconazol.

[010] Em adição à toxicidade, a problemática da terapêutica da PCM aumenta devido ao tempo prolongado da administração dos agentes antifúngicos, o que interfere na adesão ao tratamento pelos pacientes. Além disso, apesar da existência de potentes agentes antifúngicos, a atenção a isolados resistentes é imprescindível. Em *Paracoccidioides* spp., foram encontrados homólogos para os genes relacionados a degeneração cerebelar (CDR1, CDR2), resistência multi-droga (MDR1) de *Candida albicans*, resistência a droga pleiotrópica (PDR5) de *Saccharomyces cerevisiae* e os genes transportadores ABC (AtrF) de *Aspergillus* spp., todos eles relacionados com a resistência a azóis (11). Assim, como o tratamento atual para PCM utiliza principalmente derivados azólicos, esses genes podem desempenhar um papel similar em *Paracoccidioides* spp. com possibilidade de surgimento de isolados resistentes. De fato, a resistência *in vitro* de *Paracoccidioides* spp. tem sido evidenciada para derivados azólicos (12) demonstrando a importância da pesquisa por novos antifúngicos.

[011] O desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo, complexo, arriscado, que exige muita pesquisa e dedicação, assim, poucas indústrias farmacêuticas estão dispostas a realizar esse investimento financeiro (13).

[012] Uma alternativa mais acessível é o reposicionamento de fármacos, a utilização de fármacos já existentes e comercializados para o tratamento diferentes dos quais foram inicialmente desenvolvidos. Devido aos fármacos comercializados possuírem dados de toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica estabelecidos, o processo de reposicionamento torna-se vantajoso, já que obter estas informações é geralmente demorado e oneroso (14).

[013] Na farmacologia, *softwares* que usam diferentes fontes de informações biológicas e médicas vêm sendo utilizados para criação de modelos computacionais, sugerindo hipóteses e proporcionando descobertas de potenciais fármacos (15). Além disso, para facilitar o acesso de informações sobre alvos terapêuticos, bases de dados públicas acessíveis, como *DrugBank* (16) e *Therapeutic Target Database* (TTD) (17), as quais possuem várias informações de compostos e seus alvos, têm sido desenvolvida.

Descrição da invenção

[014] O reposicionamento foi realizado computacionalmente e validado experimentalmente. A Mineração de dados do genoma de *Paracoccidioides* spp.: Inicialmente, compilamos uma lista de todas as proteínas *P. lutzii* (Pb01), *P. americana* (Pb03) e *P. brasiliensis* (Pb18) disponível no Broad Institute. Em seguida, a identificação de proteínas ortólogas entre os três isolados do genoma foi realizada utilizando o servidor OrthoVenn. As semelhanças entre as sequências proteicas foram calculadas com um valor de expectativa (e-valor) de 10^{-20} .

[015] Os fármacos anti-PCM preditos foram rastreados usando a suposição subjacente de que as proteínas homólogas têm maior probabilidade de compartilhar os mesmos ligantes. Assim, foi realizada uma pesquisa baseada em similaridade das sequências entre as proteínas Pb01 e todos os alvos farmacológicos disponíveis no DrugBank e no Therapeutic Targets Database (TTD). Estas bases de dados publicamente disponibilizadas proporcionam informação sobre os alvos proteicos e de ácidos nucleicos terapêuticos conhecidos e explorados, a doença alvo, a informação da via e os fármacos correspondentes que interagem com cada um destes alvos. Apenas proteínas homólogas com valores de saída e $\leq 10^{-20}$ foram consideradas para análise posterior.

[016] Genes essenciais, cujos ausência resultam em inviabilidade ou letalidade celular, são cruciais para o estudo da robustez do sistema biológico e identificação eficaz de alvos de drogas. Um conjunto de genes essenciais de *S. cerevisiae* (organismo modelo) foi baixado do banco de dados de genes essenciais e comparado com alvos priorizados de Pb01 usando OrthoVenn. Posteriormente, a essencialidade das proteínas priorizadas foi inferida pela seleção de alvos Pb01 ortólogos (e-value $\leq 10^{-20}$) as proteínas de *S. cerevisiae*.

[017] As estruturas 3D dos alvos de Pb01 preditos foram construídas usando o servidor SWISS-MODEL. Modelos de homologia foram construídos usando quatro etapas principais: (a) identificação de modelos estruturais em banco de dados de proteínas (PDB); (b) alinhamento de sequências proteicas e estruturas modelo; c) construção de modelos; e (d) análise da qualidade geométrica e estereoquímica das estruturas. Os melhores modelos de homologia foram estruturalmente otimizados usando o servidor

KoBaMIN, que refina uma única estrutura proteica ou um conjunto de proteínas subjacentes ao potencial baseado no conhecimento derivado de estruturas depositadas no PDB. As estruturas 3D foram então importadas para o servidor H⁺⁺ e os estados de protonação de seus resíduos foram estimados em pH neutro ($7,4 \pm 1,0$). Por fim, a confiabilidade da estrutura dos modelos foi avaliada usando MolProbity.

[018] Os fármacos preditos foram cuidadosamente padronizados de acordo com o protocolo proposto por Fourches e colaboradores. Após a padronização da estrutura, 2.000 conformações foram geradas para cada fármaco usando o software OMEGA v.3.0.0.1, enquanto os estados de protonação em pH neutro ($7,4 \pm 1,0$) e cargas AM1-BCC foram estimados usando QUACPAC v.1.0.0.2.

[019] As proteínas preparadas foram então submetidas ao protocolo de geração de redes usando uma sonda molecular disponível no OEDocking suite v.3.2.0 para a detecção de bolsas de ligação ao redor da proteína. Finalmente, os cálculos de docking molecular foram realizados usando o protocolo de alta resolução do programa FRED com a função ChemGauss4 score.

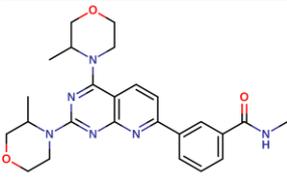
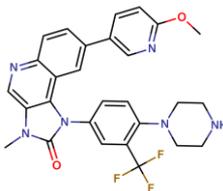
[020] Experimentalmente, Pb01, Pb03 e Pb18 foram incubados em meio líquido Fava-Netto (0,3% protease peptona, 1% peptona, 0,5% (p / v) extrato de carne, 0,5% (p / v) extrato de levedura, 1% infusão de cérebro, 4% de glicose, 0,5% de NaCl, 5 µg/mL de gentamicina), pH 7,2, por 48 horas a 37 ° C, com agitação. Em seguida, as células foram centrifugadas e lavadas com solução salina tamponada com fosfato (Na₂HPO₄ a 0,09%, KH₂PO₄ a 0,02%, NaCl a 0,8%, KCl a 0,02%, pH 7,2). Finalmente, as células foram transferidas para meio RPMI 1640 quimicamente definido (Sigma-Aldrich) e incubadas durante 16 h a 37 enquanto se agitavam para permitir a adaptação das células fúngicas.

[021] A determinação da CIM foi realizada seguindo recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2008) e adaptadas de acordo com Silva e colegas (18). Em cada poço da microplaca, diluições dos compostos foram adicionadas, com a adição da suspensão fúngica para uma concentração final de 1×10^5 células / mL. Para determinar o crescimento fúngico máximo (controle positivo), as células foram colocadas na presença de apenas meio RPMI 1640. As placas foram mantidas a 36 ° C sob agitação durante 48 h. Posteriormente, 20 µL da solução de resazurina 0,02% foram adicionados

e incubados por 24 h sob as mesmas condições de ensaio. A MIC foi determinada pela leitura da absorbância usando comprimentos de onda de 640 nm e 530 nm.

[022] Para cada poço, uma subcultura foi realizada transferindo-se 20 µL do material do MIC correspondente para uma placa de Petri contendo meio sólido Fava-Netto. Como controle para o crescimento fúngico, uma alíquota do controle positivo também foi plaqueada. As placas foram incubadas a 37 ° C durante 7 dias, com subsequente leitura da absorbância. A concentração fungicida foi definida como a menor concentração em que o crescimento fúngico não foi visualizado.

[023] **Tabela 1. Fármacos reposicionados e atividade *in vitro* anti-*Paracoccidioides* spp.**

Drug	Alvo predito para Paracoccidioides	Identidade da sequência	Docking score	CIM (µM)			CFM (µM)		
				Pb0 1	Pb0 3	Pb1 8	Pb0 1	Pb0 3	Pb18
 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide	Phosphatidylinositol 3-kinase TOR2	46%	-13.22	1.0	1.0	4.2	1.0	1.0	4.2
 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one	Phosphatidylinositol 3-kinase TOR2	46%	-13.03	3.6	3.6	7.3	7.3	7.3	14.5

[024] CFM: Concentração fungicida mínima, CIM: concentração inibitória mínima

Referências

- [025] Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F de, Kono ASG, Paniago AMM, Nathan A, Valle ACF do, Bagagli E, Benard G, Ferreira MS, Teixeira M de M, Silva-Vergara ML, Pereira RM, Cavalcante R de S, Hahn R, Durlacher RR, Khoury Z, Camargo ZP de, Moretti ML, Martinez R. 2017. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 50:715–740.
- [026] Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. 2017. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. *Fungal Genetics and Biology* 106:9–25.
- [027] Prado M, Silva MB da, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. 2009. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 104:513–521.
- [028] Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV da, Pereira GR de OL, Londero AT, Wanke B. 2003. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36:455–459.
- [029] Bittencourt JIM, Oliveira RM de, Coutinho ZF. 2005. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. *Cadernos de Saúde Pública* 21:1856–1864.
- [030] Loth EA, Castro SV de, Silva JR da, Gandra RF. 2011. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44:636–637.
- [031] Martinez R, Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA. 2011. Paracoccidioidomycosis Epidemiological Features of a 1,000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast of Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 85:546–550.

- [032] Ferreira S. 2012. Prevalência da Paracoccidioidomicose em pacientes diagnosticados no Hospital Araújo Jorge em Goiânia-Goiás, Brasil. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde* 10:167–177
- [033] Martinez R. 2015. Epidemiology of Paracoccidioidomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 57:11–20.
- [034] Shikanai-Yasuda MA. 2015. Paracoccidioidomycosis treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 57:31–37.
- [035] Costa C da S, Albuquerque FC, Andrade RV, Oliveira GC de, Almeida MF de, Brigido M de M, Maranhão AQ. 2005. Transporters in the *Paracoccidioides brasiliensis* transcriptome: insights on drug resistance. *Genet Mol Res* 4:390–408.
- [036] Hahn RC, Morato Conceição YT, Santos NL, Ferreira JF, Hamdan JS. 2003. Disseminated paracoccidioidomycosis: correlation between clinical and in vitro resistance to ketoconazole and trimethoprim sulphamethoxazole. *Mycoses* 46:342–347.
- [037] Lombardino JG, Lowe JA. 2004. The role of the medicinal chemist in drug discovery — then and now. *Nat Rev Drug Discov* 3:853–862.
- [038] Ashburn TT, Thor KB. 2004. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3:673–683.
- [039] Ekins S, Williams AJ, Krasowski MD, Freundlich JS. 2011. In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases. *Drug Discovery Today* 16:298–310.
- [040] Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J. 2006. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res* 34:D668-672.
- [041] Qin C, Zhang C, Zhu F, Xu F, Chen SY, Zhang P, Li YH, Yang SY, Wei YQ, Tao L, Chen YZ. 2014. Therapeutic target database update 2014: a resource for targeted therapeutics. *Nucleic Acids Research* 42:D1118–D1123.

[042] Silva LC, Neves BJ, Gomes MN, Melo-Filho CC, Soares CM, Andrade CH, Pereira M. 2018. Computer-aided identification of novel anti-paracoccidioidomycosis compounds. *Future Microbiology* 13:1523–1535.

Utilização de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one como inibidor do crescimento de *Paracoccidioides* spp. no tratamento da Paracoccidioidomicose

Reivindicações

1. Utilização de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one no tratamento de Paracoccidioidomicose **caracterizada por** ser candidato a protótipo de antifúngico com base na sua capacidade inibitória de *Paracoccidioides* spp e concentração fungicida (Tabela 1).
2. Utilização de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one no tratamento de Paracoccidioidomicose em combinação com antifúngicos como anfotericina B, itraconazol e co-trimoxazol **caracterizada por** atuar em proteínas alvos diferentes (Tabela 1).

Utilização de 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one como inibidor do crescimento de *Paracoccidioides* spp. no tratamento da Paracoccidioidomicose

Resumo

Refere-se à descoberta de novos fármacos para o tratamento da paracoccidioidomicose utilizando a metodologia de reposicionamento de fármacos. As proteínas ortólogas de *Paracoccidioides* spp. *Pb01*, *Pb03* e *Pb18* foram selecionadas a partir da comparação das proteínas dos três isolados, e comparadas posteriormente, com proteínas dos bancos de dados *DrugBank* e *Therapeutic Target Database* (TTD), visando a identificação de fármacos que tivessem essas proteínas como alvo. Os critérios de inclusão e exclusão foram: seleção de medicamentos a partir da fase II; identidade das sequências $\geq 30\%$ das proteínas de *Paracoccidioides* spp. com as proteínas dos bancos de fármacos. A essencialidade dos alvos previstos foi investigada usando como modelo *Saccharomyces cerevisiae*. As proteínas foram submetidas à modelagem por homologia e ancoragem molecular para predição de estrutura tridimensional do complexo proteína-fármaco e avaliação de energia de ligação dos complexos formados. Os 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one foram testados *in vitro*, os quais apresentaram alta capacidade inibitória do crescimento de *Paracoccidioides* spp., e efeito fungicida. Essa nova descoberta, aliada ao fato de que 3-[2,4-Bis((3S)-3-methylmorpholin-4-yl)pyrido[5,6-e]pyrimidin-7-yl]-N-methylbenzamide e 8-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-trifluoromethylphenyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-2-one são fármacos validados pode acelerar o processo de liberação de um novo antifúngico.