



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

JÚLIA VICTÓRIA DIANA COSTA DIAS

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE
DERIVADOS PIRIDÍNICO - IMIDAZOLÍNICOS

UBERLÂNDIA

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

JÚLIA VICTÓRIA DIANA COSTA DIAS

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA
DE DERIVADOS PIRIDÍNICO-IMIDAZOLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito do Curso
de Química Industrial da
Universidade Federal de Uberlândia,
para a obtenção do grau de
Bacharelado em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientação: Prof^a. Dr^a. Amanda Danuello
Pivatto

Coorientação: Dr^a. Gáveni Barbosa Valério

UBERLÂNDIA

2025

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE DERIVADOS PIRIDÍNICO- IMIDAZOLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito do Curso de
Química Industrial da Universidade
Federal de Uberlândia, para a obtenção
do grau de Bacharelado em Química.

UBERLÂNDIA, 03 de dezembro de 2025

Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto

Profa. Dra. Raquel Maria Ferreira de Sousa

Dra. Íngrede Ferreira Silva



ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Química Industrial				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - GQB056				
Data:	03/12/2025	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	15:40
Matrícula do Discente:	11911QID010				
Nome do Discente:	Júlia Victória Diana Costa Dias				
Título do Trabalho:	Síntese e avaliação da atividade antileishmania de derivados piridínico-imidazolínicos				
A carga horária curricular foi cumprida integralmente?		(x) Sim () Não			

Reuniu-se na sala 208 do bloco3Q no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Coordenador do Curso de Graduação em Química Industrial, assim composta: Prof.^a Dr.^a Amanda Danuello Pivatto - **Orientadora**; Prof.^a Dr.^a Raquel Maria Ferreira de Sousa - Titular; Dr.^a Íngrede Ferreira Silva - Titular e Doutoranda Isabela Lopes e Cytrângolo - Suplente.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Dr.^a Amanda Danuello Pivatto, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

(X) Aprovada Nota: 96 pontos
() Reprovado(a)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Danuello Pivatto**, Professor(a) do Magistério Superior, em 08/12/2025, às 18:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Maria Ferreira de Sousa, Professor(a) do Magistério Superior**, em 08/12/2025, às 19:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ingrede Ferreira Silva, Usuário Externo**, em 09/12/2025, às 13:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6924141** e o código CRC **F29DFA26**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Luzia Cândida Costa, por ser minha rocha, minha maior sustentação e inspiração profissional. Mãe, obrigada por ter feito de mim quem eu sou hoje, por me ensinar a observar e confiar nos meus instintos, a ter força para perseguir o que quero e, principalmente, por nunca me deixar desistir. Obrigada por todas as vezes em que preparou um café quentinho durante as longas noites de estudo, quando eu já me encontrava exausta entre o trabalho e a faculdade, e pensei em desistir. Obrigada por ter me escolhido no mundo.

Agradeço ao meu pai, Antônio Carlos Diaz da Silva, por sempre me incentivar a continuar trilhando minha formação acadêmica e despertar em mim a curiosidade de explorar diferentes áreas do conhecimento, mesmo aquelas das quais eu não tinha domínio.

Aos meus melhores amigos, Mayara Teixeira Silva e Daniel Sena, por terem me sustentado nas minhas piores fases e crises existenciais. Mayara, você é uma irmã que ganhei na vida — obrigada pelas conversas sem fim, por me ajudar a enxergar diferentes perspectivas quando eu me fixava em apenas uma, e por ser o “agente do caos” quando era necessário lutar pelo que se quer. Daniel, obrigada por me trazer tantas vezes de volta ao presente e me lembrar de que ainda sou jovem — que há um equilíbrio entre viver a minha idade e me esforçar para construir o futuro.

Agradeço a Deus, por me conceder a capacidade de compreender, ainda que em parte, Sua manifestação na natureza e a regência perfeita das transformações — visíveis ou microscópicas. Obrigada, Senhor, pela beleza da ciência e pela resiliência necessária para seguir nos estudos.

Às minhas orientadoras, Dra. Amanda Danuello Pivatto e Dra. Gáveni Valério, expresso minha sincera gratidão pelo processo de aprendizado, pela

orientação cuidadosa e pela confiança depositada em mim. Agradeço por todo o apoio, paciência e incentivo ao longo do desenvolvimento deste trabalho, bem como pela oportunidade de fazer parte do Núcleo de Pesquisas em Compostos Bioativos (NPCBio), onde adquiri experiências valiosas para minha formação científica e pessoal.

Estendo meus agradecimentos a todos os colegas de graduação e pós-graduação do NPCBio, que contribuíram com auxílio nas práticas laboratoriais, na resolução de dúvidas teóricas e na convivência diária durante essa jornada acadêmica.

Agradeço também aos órgãos de fomento FAPEMIG, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro ao desenvolvimento desta pesquisa durante a graduação.

Por quem ficou, mesmo depois do final e me ensinou que o amor também é uma forma de aprendizado.

À minha vira-lata caramelo Gia, meu anjo da guarda na terra.

“A única forma do homem chegar em algum lugar, é deixando algo para trás”

Interestelar

RESUMO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) permanecem um grande desafio de saúde pública mundial, especialmente a leishmaniose, cuja alta incidência e toxicidade dos tratamentos disponíveis demandam novas alternativas terapêuticas. Neste trabalho foram planejados, sintetizados e avaliados nove compostos híbridos obtidos por reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre núcleos piridínicos e heterociclos sulfurados (benzimidazol, benzoxazol e benzotiazol). A estratégia de hibridação molecular e bioisosterismo foi empregada visando à obtenção de derivados com maior potencial antiparasitário e melhor perfil farmacocinético. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de RMN (¹H e ¹³C) e avaliados quanto à atividade leishmanicida frente às formas amastigotas intracelulares de *Leishmania infantum* e à citotoxicidade em macrófagos humanos (THP-1). O derivado **5** apresentou melhor desempenho biológico, com IC₅₀ = 1,17 µM e índice de seletividade superior a 50, indicando alta eficácia e baixa toxicidade. As análises *in silico* (SwissADME) confirmaram propriedades adequadas de lipofilicidade e biodisponibilidade oral. Os resultados demonstram que a hibridação molecular entre núcleos piridínico e heterocíclicos sulfurados constitui uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos agentes antileishmaniose.

Palavras-chave: Leishmaniose; Química Medicinal; Hibridação Molecular; Bioisosterismo; Derivados Piridínicos.

ABSTRACT

Neglected Tropical Diseases (NTDs) remain a major global public health challenge, particularly leishmaniasis, whose high incidence and toxicity of current therapies demand new therapeutic alternatives. In this study, nine hybrid compounds were designed, synthesized, and evaluated through aromatic nucleophilic substitution (S_NAr) reactions between pyridinic nuclei and sulfur-containing heterocycles (benzimidazole, benzoxazole, and benzothiazole). Molecular hybridization and bioisosterism strategies were applied to obtain derivatives with enhanced antiparasitic potential and improved pharmacokinetic profiles. The compounds were characterized by NMR spectroscopy (¹H and ¹³C) and assessed for leishmanicidal activity against intracellular amastigotes of *Leishmania infantum* and cytotoxicity on human macrophages (THP-1). Compound **5** exhibited the best biological performance (IC₅₀ = 1.17 μM; Selectivity Index > 50), indicating high potency and low toxicity. *In silico* SwissADME analysis confirmed favorable lipophilicity and oral bioavailability. Overall, the molecular hybridization between pyridinic and sulfur heterocyclic cores proved to be a promising strategy for the development of new antileishmanial agents.

Keywords: Leishmaniasis; Medicinal Chemistry; Molecular Hybridization; Bioisosterism; Pyridinic Derivatives.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo epidemiológico da Leishmaniose visceral	19
Figura 2. Estruturas químicas dos compostos heterociclos sulfurados. Da esquerda para direita: a) benzoxazol, b) benzoimidazol, c) benzotiazol.....	24
Figura 3. Reação de acoplamento entre os núcleos piridínicos e bases imidazolínicas	27
Figura 4. Sistema reacional utilizado para a condução das reações de substituição aromática entre núcleos nitro-piridínicos e os heterociclos sulfurados.....	28
Figura 5. Planejamento por hibridação molecular e bioisosterismo	33
Figura 6. Proposta de mecanismo para a obtenção do produto 1	34
Figura 7. Estrutura do produto 1	34
Figura 8. Espectro de RMN ^1H do produto 1 (400MHz, CDCl_3).....	35
Figura 9. Espectro de RMN ^1H do produto 1 ampliado.....	36
Figura 10. Espectro de RMN do produto ^{13}C de 1 (150MHz, CDCl_3)	37
Figura 11. Estrutura do produto 2	38
Figura 12. Espectro de RMN ^1H do produto 2 (400MHz, CDCl_3).....	38
Figura 13. Espectro de RMN ^1H ampliado do produto 2 (400MHz, CDCl_3)	39
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do produto 2 (150MHz, CDCl_3)	40
Figura 15. Estrutura do produto 3	41

Figura 16. Espectro de RMN ^1H do produto 3 (400MHz, CDCl_3)	41
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do produto 3 ampliado (400MHz, CDCl_3)	42
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do produto 3 (150MHz, CDCl_3)	43
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de 4 (400MHz, CDCl_3)	53
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de 4 (150MHz, CDCl_3)	53
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de 5 (400MHz, CDCl_3)	53
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C de 5 (150MHz, CDCl_3)	54
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de 6 (400MHz, CDCl_3)	55
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de 6 (150HZ, CDCl_3).....	55
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de 8 (400MHz, CDCl_3).....	56
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de 8 (150MHz, CDCl_3).....	57
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H de 9 (400MHz, CDCl_3).....	57
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C de 9 (150MHz, CDCl_3).....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. DTNs enlencadas pela OMS e seus respectivos causadores.....	17
Tabela 2. Dados quantitativos e propriedades físicas dos compostos sintetizados	29
Tabela 3. Dados de RMN de 1 (400Hz, 150Hz CDCl ₃)	37
Tabela 4. Dados de RMN de 2 (400Hz, 150Hz CDCl ₃).....	40
Tabela 5. Dados de RMN de 3 (400Hz, CDCl ₃)	43
Tabela 6. Dados de RMN do produto 4 (400Hz,150Hz, CDCl ₃).....	44
Tabela 7. Dados de RMN do produto 5 (400Hz, 150Hz, CDCl ₃).....	44
Tabela 8. Dados de RMN do produto 6 (400Hz, 150Hz, CDCl ₃).....	45
Tabela 9. Dados de RMN do produto 8 (400Hz, 150Hz, CDCl ₃).....	45
Tabela 10. Dados de RMN do produto 9 (400Hz, 150Hz, CDCl ₃).....	46
Tabela 11. Atividade leishmanicida contra amastigotas intracelulares de <i>L. infantum</i> , e citotoxicidade para macrófagos humanos (THP-1)	47
Tabela 12. Propriedades ADME previstas para os compostos sintetizados 1 - 9	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CC₅₀ – Concentração Citotóxica para 50% das células

DMEM – *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (Meio de Cultura de Eagle Modificado por Dulbecco)

DMF – Dimetilformamida

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DNDi – *Drugs for Neglected Diseases initiative* (Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas)

DOX – Doxorrubicina

DTNs – Doenças Tropicais Negligenciadas

FBS – *Fetal Bovine Serum* (Soro Fetal Bovino)

GSK – GlaxoSmithKline

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HFF-1 – Linhagem de fibroblastos humanos

IC₅₀ – Concentração Inibitória para 50% da população

IS – Índice de Seletividade (*Selectivity Index*, SI)

LC – Leishmaniose Cutânea

LM – Leishmaniose Mucosa

logP – Coeficiente de partição octanol/água

logS – Coeficiente de solubilidade

LV – Leishmaniose Visceral

MIL – Miltefosina

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

ODS – Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

pKa – Constante de dissociação ácida

PM – Peso Molecular

PMA – Forbol 12-miristato 13-acetato

PTR1 – Pteridina Redutase 1

RF – Fator de Retenção

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RPMI – *Roswell Park Memorial Institute Medium* (Meio de Cultura RPMI)

SOD-Fe – Superóxido Dismutase dependente de Ferro

SNAr – Substituição Nucleofílica Aromática

TPSA – *Topological Polar Surface Area* (Área de Superfície Polar Topológica)

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS	16
1.2 LEISHMANIOSE	18
1.3 A QUÍMICA MEDICINAL E SUAS FERRAMENTAS	21
1.4 BIOISOSTERISMO.....	22
1.5 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR.....	24
2. OBJETIVOS.....	26
3. MATERIAIS	26
3.1 REAGENTES E SOLVENTES	26
3.2 EQUIPAMENTOS	26
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	27
4.1 SÍNTESE DE ACOPLAMENTO DOS COMPOSTOS PIRIDÍNICOS	27
4.2 PROCEDIMENTO ENSAIOS IN VITRO	30
4.2.1 Cultura celular.....	30
4.2.2 Cultura parasitológica <i>L. infantum</i>	30
4.2.3 Citotoxicidade na linhagem celular THP-1.....	31
4.3 DETERMINAÇÃO IN SILICO DAS PROPRIEDADES ADME	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
6. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE.....	52

1. INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) compreendem um grupo de enfermidades predominantes em regiões de clima tropical e subtropical, especialmente em países em desenvolvimento da África, Ásia e América Latina. Essas doenças são mais frequentes em áreas marcadas pela ineficácia das políticas públicas e pela carência de serviços essenciais, como saneamento básico, acesso à água potável e assistência médica adequada (PAHO, 2024). As DTNs representam um desafio relevante à saúde pública, pois contribuem para o aumento dos índices de morbimortalidade e para a perpetuação do estigma social e da discriminação nas comunidades afetadas (Fonseca; Albuquerque; Zicker, 2020).

Dados de 149 países indicam que cerca de um bilhão de pessoas são acometidas pelas DTNs, resultando em mais de 35.000 óbitos registrados por dia (PAHO, 2024). No Brasil, estima-se que cerca de 100 milhões de pessoas estão suscetíveis a contrair uma ou mais dessas doenças, sendo o país reconhecido como endêmico para diversas DTNs, com destaque nos elevados números de casos de hanseníase, esquistossomose, tracoma e leishmaniose visceral, além de ser notório a alta incidência de dengue, doença de Chagas, leishmaniose cutânea e infecções por helmintos transmitidos pelo solo (Brito *et al.*, 2022).

O estudo *Global Burden of Disease* (2019) apresentou dados anuais sobre a incidência das DTNs (Lin *et al.*, 2022), revelando um aumento expressivo no número de casos ao longo das últimas décadas (de 33,69 milhões em 1990 para 57,99 milhões).

Enquanto isso, por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), pesquisas nacionais no período entre 2001 e 2018 registraram no estado do Piauí 49.832 internações hospitalares por DTNs. As principais enfermidades registradas foram dengue (78,2%), leishmanioses (8,6%) e hanseníase (6,4%) (de Sousa Brito *et al.*, 2022).

A ausência de políticas públicas eficazes e, conseqüentemente, o aumento da proliferação de DTNs, resultam em gastos excessivos e sobrecarga do sistema público de saúde, devido ao aumento de internações e reinternações hospitalares. Além disso, as DTNs não se definem apenas por fatores geográficos, mas também pela negligência

histórica de instituições de saúde e da indústria farmacêutica, que frequentemente destinam poucos recursos à pesquisa e ao desenvolvimento de terapias voltadas a essas enfermidades, apesar de seu impacto significativo na morbidade global(Akhoury *et al.*, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que mais de 20 DTNs presentes nas américas, são responsáveis por cerca de 500 mil a 1 milhão de óbitos por ano. Dentre as vinte DTNs elencadas, doze delas são causadas por parasitas, quatro por bactérias, duas por vírus, uma por fungo e a última é relativa à picada de cobras (Tabela 1) (PAHO, 2024).

Tabela 1. DTNs elencadas pela OMS e seus respectivos causadores.

Patologia (s)	Agente causador
Úlcera de Buruli	Bactéria
Doença de Chagas	Parasita
Dengue e Chikungunya	Vírus
Dracunculíase	Parasita
Equinococose	Parasita
Infecções por trematódeos	Parasita
Tripanossomíase Africana	Parasita
Leishmaniose	Parasita
Lepra	Bactéria
Filariase linfática	Parasita
Micetoma e outras micoses	Fungo
Oncocercose	Parasita
Raiva	Vírus
Piolhos e outros ectoparasitas	Parasita
Esquistossomose	Parasita
Helmintíases	Parasita
Envenenamento por cobras	Cobra
Teníase e cisticercose	Parasita
Tracoma	Bactéria
Treponematose	Treponematose

Fonte: OMS, 2022.

De tal forma, para diminuir os efeitos causados pela proliferação das DTNs, a OMS elaborou um roteiro para combater essas doenças até 2030, no qual estabelece metas e marcos globais voltados à prevenção, controle, e/ou erradicação das vinte doenças listadas. O documento também define metas transversais alinhadas com o 13º Programa Geral de Trabalho da OMS, 2019-2023, e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), além de apresentar estratégias para atingir essas metas durante a próxima década (World Health Organization, 2020).

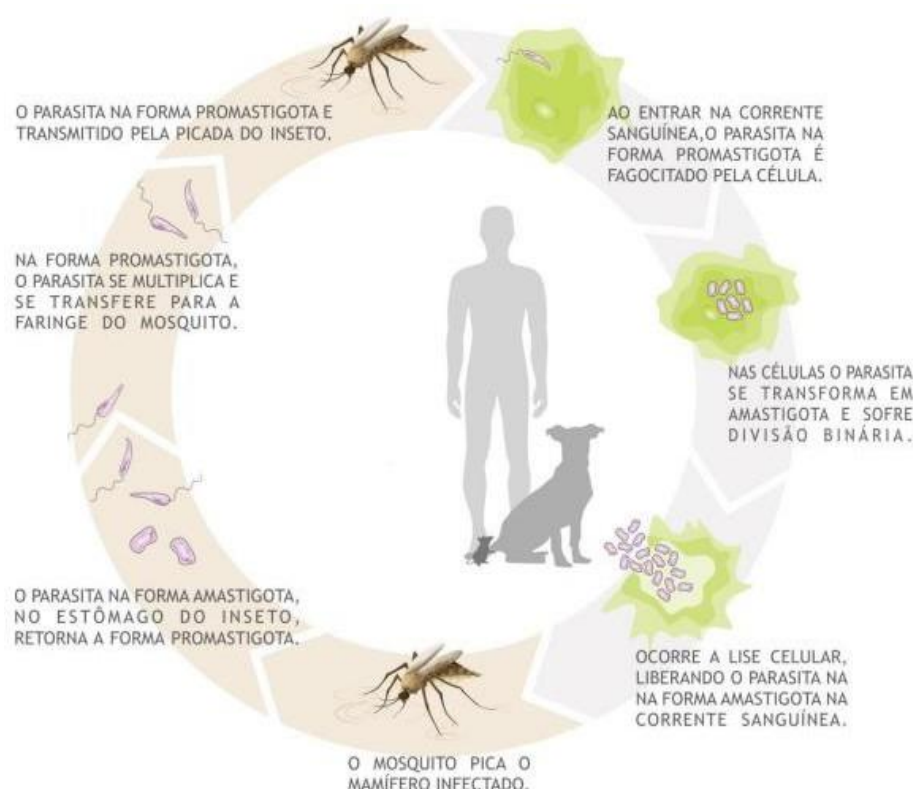
Dentre as DTNs destacadas, encontra-se a Leishmaniose, cujo ciclo de transmissão, dinâmica de proliferação e desafios terapêuticos representam um impacto significativo, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade social e econômica. Além do entrave científico para o desenvolvimento de novos fármacos de ação menos invasivas.

1.2. LEISHMANIOSE

A Leishmaniose é uma doença parasitária, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, e transmitida a humanos e outros vertebrados através da picada de insetos flebotomíneos, conhecido popularmente como mosquito-palha ou birigui. Essa doença pode se manifestar de três formas clínicas diferentes: leishmaniose cutânea (LC), mucosa (LM) e visceral (LV). No Brasil, os agentes patológicos mais comuns responsáveis pela doença são: *Leishmania braziliensis* (leishmaniose mucosa ou tegumentar), *Leishmania amazonensis* (leishmaniose cutânea) e *Leishmania infantum* (leishmaniose visceral), (Herrera *et al.*, 2020).

O ciclo de reprodução parasitária (Figura 1) confere duas principais etapas: a infecção de um hospedeiro invertebrado (o flebotomíneo) e em um hospedeiro vertebrado (demais mamíferos e humanos) (Peña, 2022). A transmissão ocorre quando o flebotomíneo fêmea infectada, (comumente do gênero *Lutzomyia* na América Latina) pica o hospedeiro vertebrado durante a alimentação sanguínea, inoculando as formas metacíclicas do parasita. Em seguida, inicia-se o desenvolvimento intracelular do protozoário a partir da infecção de macrófagos após estes fagocitarem as formas metacíclicas do patógeno, que se diferenciam em amastigotas (estrutura não flagelada do protozoário).

Figura 1. Ciclo epidemiológico da Leishmaniose visceral



Fonte: Blanco, Nascimento (2017)

No interior dos macrófagos, as formas amastigotas do parasita multiplicam-se intensamente até provocar a lise completa da célula hospedeira. Os protozoários liberados seguem infectando novos macrófagos, perpetuando o ciclo até serem novamente ingeridos por flebotomíneos. No trato digestivo do vetor, o protozoário evolui para sua forma flagelada (promastigota), que posteriormente são inoculadas na corrente sanguínea de um novo hospedeiro mamífero durante a alimentação do inseto. Os principais sintomas manifestados são febres recorrentes, hepatomegalia e esplenomegalia, quadro anêmico com alterações plaquetárias e desnutrição, fadiga e dispneia (falta de ar) para LV, e lesões nas mucosas das vias aéreas e na epiderme para a LC e LM (WHO, 2023).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) trouxe atualizações do plano de ação para o controle das leishmanioses nas Américas (2017-2022) para o período de 2023-2030. Neste documento mostra o aumento considerável nos casos de LC em 2021 na Guatemala (35%), Honduras (41%), Nicarágua (94%) e México (146%). Do mesmo modo, Argentina, Brasil e Paraguai apresentam um padrão de transmissão em expansão. Um banco de dados quanto a identificação e distribuição de *Leishmania* considera que

Brasil, Colômbia e Peru concentram mais de 60% dos registros. O Brasil apresentou o maior número de espécies (15 no total), seguido por Equador e Peru (11 espécies cada) (PAHO, 2023).

Os índices referentes à leishmaniose visceral (LV) são preocupantes, pois estima-se a ocorrência de 50 a 90 mil novos casos anuais, sendo aproximadamente metade deles em crianças (DNDi América Latina, 2022). Essa enfermidade apresenta risco particularmente elevado entre indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que possuem probabilidade até cem vezes maior de desenvolver a forma ativa da doença. Nesses casos, o diagnóstico é frequentemente dificultado por sintomas atípicos e pela baixa sensibilidade das ferramentas prognósticas disponíveis, o que contribui para menores taxas de sucesso terapêutico e maior toxicidade associada aos fármacos atualmente utilizados (Cloots *et al.*, 2021).

A alta toxicidade dos medicamentos utilizados, que são associados a efeitos colaterais como náuseas e vômitos, e o longo período de tratamento dificultam o controle efetivo da doença levando a altos índices de casos recorrentes. Uma das principais alternativas terapêuticas para tratamento da LV é a Miltefosina®, administrada por via oral duas vezes ao dia durante 28 dias (DNDi América Latina, 2022). No entanto, a disponibilidade limitada desse fármaco em diversos países compromete a adesão e a continuidade terapêutica, agravando o impacto clínico e epidemiológico da enfermidade.

No mercado europeu, por exemplo, em compras diretas por instituições privadas, o preço chega a € 3.000 – 12.000 por curso de tratamento (28 dias, 56 cápsulas). Enquanto nos EUA, cada ciclo terapêutico custa entre US\$ 17.000 e US\$ 57.600, dependendo da dosagem e da quantidade de cápsulas (84 cápsulas para tratamentos prolongados), (Sunyoto; Potet; Boelaert, 2018). Já no Brasil, estima-se que o custo direto com miltefosina seja US\$ 259,92 por paciente, incluindo outros componentes do tratamento (Carvalho *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, a maioria dos enfermos não possui condições financeiras para arcar com terapias onerosas (Tessema *et al.*, 2024). O grande intervalo de tratamento impossibilita a realização de atividades cotidianas, como o exercício do trabalho e atividades escolares, sendo uma implicação socioeconômica para a população. Além disso, a interrupção e não finalização dos tratamentos geram deformidades visíveis e incapacidade física, causando sofrimento e discriminação (Sunyoto *et al.*, 2024). Dessa forma, torna-se extremamente relevante o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com potencial antiparasitário, fundamentado em abordagens da química

medicinal para que haja maior equidade no acesso ao tratamento para o controle da leishmaniose.

1.3. A QUÍMICA MEDICINAL E SUAS FERRAMENTAS

A química medicinal é uma ciência fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos fundamentada no estudo da relação entre a estrutura química das substâncias bioativas e suas respectivas ações moleculares. O termo *fármaco* refere-se a uma substância empregada no tratamento, prevenção ou cura de doenças em seres humanos e animais, atuando como o princípio ativo do medicamento responsável pelo efeito terapêutico desejado (Lima; Barreiro, 2005).

Em outras palavras, o fármaco pode ser definido como um composto capaz de interagir com sistemas biológicos, desencadeando uma resposta fisiológica específica. Atualmente, a química medicinal demanda constante aprimoramento, exigindo uma compreensão aprofundada das características das substâncias ativas, de suas propriedades químicas e dos efeitos que produzem no organismo, incluindo o local e o tempo de ação, bem como a relação entre dose administrada e resposta obtida (Patrick, 2013).

Dessa forma, os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica são fundamentais na química medicinal, pois descrevem, respectivamente, como o organismo absorve, distribui, metaboliza e elimina o fármaco, e como este exerce sua ação no corpo. A farmacocinética, em especial, analisa as quatro fases envolvidas no trajeto do fármaco pelo organismo: absorção, distribuição, metabolismo e excreção, conhecidas pela sigla ADME, que representam os processos de captação, transporte, transformação e eliminação dessas substâncias. Nesse contexto, fatores como peso molecular (PM) e lipofilicidade (logP) são determinantes para a absorção, uma vez que influenciam diretamente a permeabilidade seletiva das membranas biológicas (Pirie *et al.*, 2024).

As propriedades farmacodinâmicas referem-se aos efeitos que os fármacos produzem no organismo e ao seu respectivo mecanismo de ação, isto é, a forma pela qual exercem seus efeitos biológicos. Assim, é analisada a interação das substâncias com seus alvos moleculares, geralmente receptores específicos, aos quais se ligam com diferentes graus de afinidade. A relação entre o fármaco e o receptor é frequentemente comparada a um sistema de “chave e fechadura”, no qual a compatibilidade entre ambos determina a intensidade e a eficácia da resposta terapêutica (Jambhekar; Breen, 2025).

O coeficiente de ionização (pKa) por exemplo, possui papel significativo tanto na fase farmacocinética quanto na farmacodinâmica, pois determina a proporção entre suas formas ionizadas e não ionizadas em diferentes pH, influenciando diretamente sua ação no organismo (Pirie *et al.*, 2023). Na fase farmacocinética, as formas não ionizadas, por serem mais lipofílicas, atravessam com mais facilidade as biomembranas por transporte passivo, enquanto as formas ionizadas, mais polares e solvatadas por moléculas de água, têm mais dificuldade nesse processo, embora favoreçam a dissolução do princípio ativo nos fluidos do trato gastrointestinal. Já na fase farmacodinâmica, a ionização é relevante porque permite a formação de interações eletrostáticas entre o fármaco e o sítio ativo do alvo biológico, como ligações iônicas ou interações do tipo íon-dipolo, influenciando a eficácia terapêutica (Barreiro *et al.*, 2015)

Essas interações eletrostáticas são relevantes para o reconhecimento molecular e a afinidade do fármaco pelo biorreceptor. Em suma, as propriedades essenciais citadas para um fármaco oralmente ativo só são possíveis com o desenvolvimento de estratégias capazes de projetar moléculas complexas que atendam a esses pré-requisitos (Graham L. Patrick, 2013). Entre essas estratégias, destaca-se o bioisosterismo, que consiste na substituição de grupos químicos por outros com características físico-químicas semelhantes, preservando a atividade biológica e favorecendo o design racional de fármacos.

1.4. BIOISOSTERISMO

Os bioisósteros são moléculas que apresentam propriedades físico-químicas semelhantes e interagem com o mesmo alvo farmacológico, podendo atuar como agonistas ou antagonistas e produzir uma resposta biológica equivalente. Esse princípio fundamenta o conceito de bioisosterismo, uma importante estratégia da química medicinal empregada no design racional de novos fármacos. O processo consiste na identificação de fragmentos moleculares intercambiáveis, permitindo a substituição de porções da molécula original sem comprometer sua eficácia. Essa abordagem é amplamente utilizada na modificação estrutural de compostos líderes (*lead compounds* – LC), com o objetivo de otimizar suas propriedades terapêuticas (Lima & Barreiro, 2005).

O bioisosterismo constitui um recurso amplamente utilizado no planejamento estratégico de fármacos, sendo fundamental para potencializar a ação terapêutica e eliminar características indesejáveis. Essa estratégia contribui para o aperfeiçoamento do perfil farmacocinético e para o aumento da especificidade em relação ao alvo biológico. Um exemplo representativo é o uso de anéis aromáticos, estruturas essenciais em moléculas bioativas que permitem substituições químicas controladas, possibilitando a modificação da composição molecular e, consequentemente, a otimização da atividade farmacológica (Lima & Barreiro, 2005).

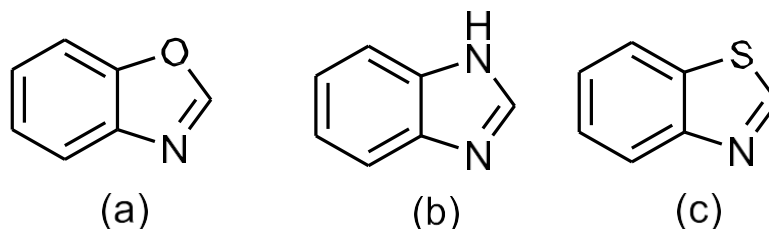
A importância desse conceito se evidencia ao analisar bancos de dados de empresas como Pfizer, AstraZeneca e GlaxoSmithKline (GSK®), onde aproximadamente 99% de seus produtos comercializados apresentam pelo menos um anel aromático em sua composição (Polêto *et al.*, 2018). A introdução de um átomo de nitrogênio ou de outro heteroátomo nesses anéis resulta em aumento da polaridade e redução da densidade eletrônica, fatores que podem alterar significativamente a reatividade molecular. Essa modificação também promove melhor solubilidade em água, influenciando a ligação do composto às proteínas plasmáticas e, consequentemente, sua distribuição no organismo (Cambridge MedChem, 2023). Entre os anéis heterocíclicos mais empregados, destaca-se a piridina, considerada a segunda estrutura aromática mais utilizada na indústria farmacêutica, ficando atrás apenas do anel fenil (Subbaiah; Meanwell, 2021).

Na busca por novos fármacos anti-leishmaniose, o benzimidazol (figura 2) tem se destacado como uma estrutura promissora devido ao seu reconhecido potencial antiparasitário. Trata-se de um composto aromático anfótero, de natureza heterocíclica e bicíclica, formado pela fusão de um anel imidazólico a um anel benzênico, contendo dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. Já avaliado em diferentes contextos biológicos, o benzimidazol apresenta ampla versatilidade farmacológica, incluindo atividades anticancerígenas, anti-HIV, antimaláricas e antiparasitárias (Thatikayala, 2022).

Devido à semelhança estrutural entre o núcleo benzimidazólico e certas biomoléculas naturais, como a purina, esses compostos apresentam elevada capacidade de interagir com alvos biológicos em sistemas vivos. Tal característica torna o benzimidazol um esqueleto molecular valioso no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos (Ajani *et al.*, 2016). De forma análoga, os bioisómeros benzotiazol e benzoxazol (figura 2) também demonstraram atividade antiparasitária relevante. A síntese de derivados 6-amino-benzotiazóis, contendo substituições na posição 2 e seus

respectivos ácidos antranílicos, revelou dois mecanismos de ação principais: a inibição da fagocitose de macrófagos e a morte de amastigotas intracelulares, decorrente do aumento da produção de óxido nítrico (NO) (Delmas *et al.*, 2002).

Figura 2. Estruturas químicas dos compostos heterociclos sulfurados. Da esquerda para direita: a) benzoxazol, b) benzoimidazol, c) benzotiazol



Fonte: A autora

Compostos derivados de benzoxazol, contendo fragmentos de tiossemicarbazidas e quinolina, demonstraram forte atividade antileishmanicida, atribuída à inibição da enzima pteridina redutase (PTR1) do protozoário. Essa enzima desempenha papel essencial na redução do ácido fólico a folato, etapa indispensável para a síntese de purinas e pirimidinas, bases nitrogenadas fundamentais na formação do DNA (Zhang; Zhao; Zhou, 2018). Tanto os derivados de benzotiazol quanto os de benzoxazol mencionados apresentaram modificações estruturais adicionais incorporadas aos seus núcleos bioisostéricos, com o objetivo de aumentar a eficácia farmacológica, estratégia conhecida como hibridação molecular.

1.5. HIBRIDAÇÃO MOLECULAR

A hibridação molecular é uma técnica amplamente explorada na química medicinal, visando a combinação de duas moléculas (ou partes delas) em uma única estrutura química. Recentemente, essa abordagem tem sido reconhecida como uma estratégia eficaz para projetar ligantes capazes de interagir com diversos alvos biológicos. A síntese de compostos híbridos pode ser realizada por meio da conexão através de um espaçador ou pela integração de estruturas a partir da incorporação dos fragmentos moleculares (Viegas-junior *et al.*, 2007)

O acoplamento de heterociclos de nitrogênio em novas moléculas bioativas tem se mostrado uma estratégia promissora no desenvolvimento de compostos com atividade antileishmanial, sobretudo quando aplicado em processos de hibridação molecular entre fragmentos pirazolínicos e imidazólicos. O esqueleto heterocíclico formado pela fusão de desses anéis apresenta atividade significativa contra *Leishmania amazonensis*. Essa classe de compostos caracteriza-se por boa permeabilidade através das membranas dos macrófagos e do vacúolo parasitóforo, atributo relacionado à sua lipofilicidade moderada e à afinidade seletiva por alvos moleculares específicos (Martín-Montes et al., 2021).

A capacidade das moléculas híbridas de interagir com múltiplos alvos biológicos constitui uma grande vantagem, especialmente no tratamento de doenças complexas ou multifatoriais, como o câncer, doenças neurodegenerativas e infecções. Esses medicamentos híbridos, por sua ação *multitarget* (também denominada como multialvo), modulam diversas vias relacionadas às doenças simultaneamente, aumentando a eficácia terapêutica e, potencialmente, reduzindo a probabilidade de resistência (Lembo; Bottegoni, 2024)

O emprego de núcleos piridínicos no contexto da hibridação molecular aplicada a doenças parasitárias tem se mostrado uma abordagem promissora, conforme demonstram estudos que avaliam a atividade de compostos sobre o metabolismo de *Leishmania donovani*, *L. braziliensis* e *L. infantum*. Os derivados de piridina apresentam eficácia tanto na inibição de processos metabólicos do parasita quanto na modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Essa ação envolve, entre outros fatores, a redução da captação de glicose, o que provoca privação de nutrientes ao protozoário, e a inibição da enzima superóxido dismutase de ferro (SOD-Fe), responsável pela conversão do radical livre superóxido em espécies menos reativas (Martín-Montes et al., 2023).

Nesse contexto, a hibridação molecular apresenta, além de sua reconhecida característica *multitarget*, a vantagem de aprimorar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de compostos bioativos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivos o planejamento, por meio das estratégias de bioisosterismo e hibridação molecular, a síntese e a avaliação da atividade biológica de compostos frente aos parasitas *Leishmania infantum*, incluindo análises de viabilidade celular e perfil farmacocinético *in silico*.

2. OBJETIVOS

- Planejar novos compostos com potencial ação antiparasitária;
- Sintetizar compostos planejados;
- Avaliar a atividade antiparasitária contra *L. Infantum* e citotóxica dos compostos sintetizados;
- Avaliar as propriedades ADME *in silico*.

3. MATERIAIS

3.1 REAGENTES E SOLVENTES

- 2-cloro-3-nitropiridina (CAS 5470-18-8) - Sigma Aldrich.
- 2-cloro-5-nitropiridina (CAS 4548-45-2) - Sigma Aldrich.
- 2, 6-dicloro-3-nitropiridina (CAS 16013-85-7) - Sigma Aldrich.
- 2-mercaptobenzotiazol (CAS 149-30-4) - Sigma Aldrich.
- 2-mercaptobenzimidazol (CAS 583-39-1) - Sigma Aldrich.
- 2-mercaptobenzoxazol (CAS 2382-96-9) - Sigma Aldrich.
- Dimetilformamida (CAS 68-12-2) – Sigma Aldrich.
- Carbonato de Potássio (CAS 584-08-7) - Vetec.
- Acetato de etila (CAS 141-78-6) - Vetec.
- Metanol (CAS 67-56-1) - Vetec.
- Hexano (CAS 110-54-3) - Vetec.

3.2 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica - Shimadzu, modelo Ax200.
- Câmara de luz ultravioleta com irradiação de luz no comprimento de onda de 254 e 365 nm.
- Bomba a vácuo.

- Agitador magnético com aquecimento, modelo AA2050 Gehaka[®].
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (RMN) Bruker AscendTM 400 avance III HD (9,2 Tesla) do laboratório multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), operando em frequências de 400 MHz para os núcleos de hidrogênio e 100 MHz para o carbono. Utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente.

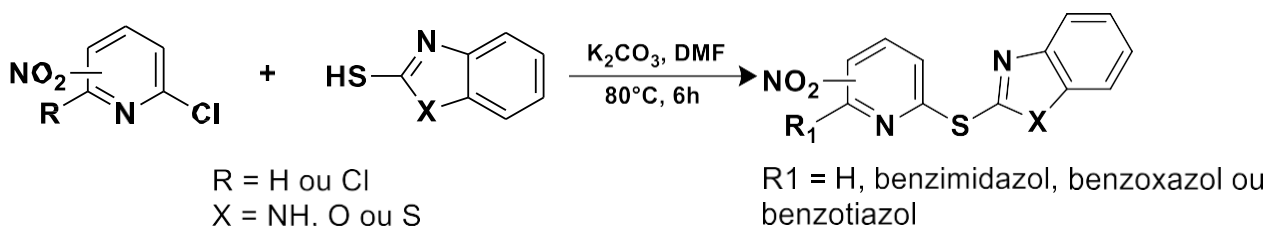
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 SÍNTESE DE ACOPLAMENTO DOS COMPOSTOS PIRIDÍNICOS

Em um balão reacional de 100 mL, foram adicionados 100 mg do derivado piridínico (0,63 mmol) dissolvidos em 3 mL de dimetilformamida (DMF). Em seguida, adicionou-se 0,43 g de 2-mercaptobenzimidazol (2,52 mmol), previamente solubilizado em 3 mL de DMF, e 0,35 g de carbonato de potássio (2,52 mmol) à mistura reacional. O sistema foi mantido sob agitação e aquecimento (80 °C) por 6 horas (figura 2). O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), empregando fase móvel hexano:acetato de etila (7:3) e detecção sob câmara de UV (λ 254 nm). Ao término do processo, o meio reacional (figura 3) foi resfriado à temperatura ambiente e, posteriormente, submetido a banho de gelo, sendo então adicionados 54 mL de água destilada gelada, o que resultou na precipitação do produto. O sólido obtido foi filtrado sob pressão reduzida, apresentando coloração amarelada a alaranjada.

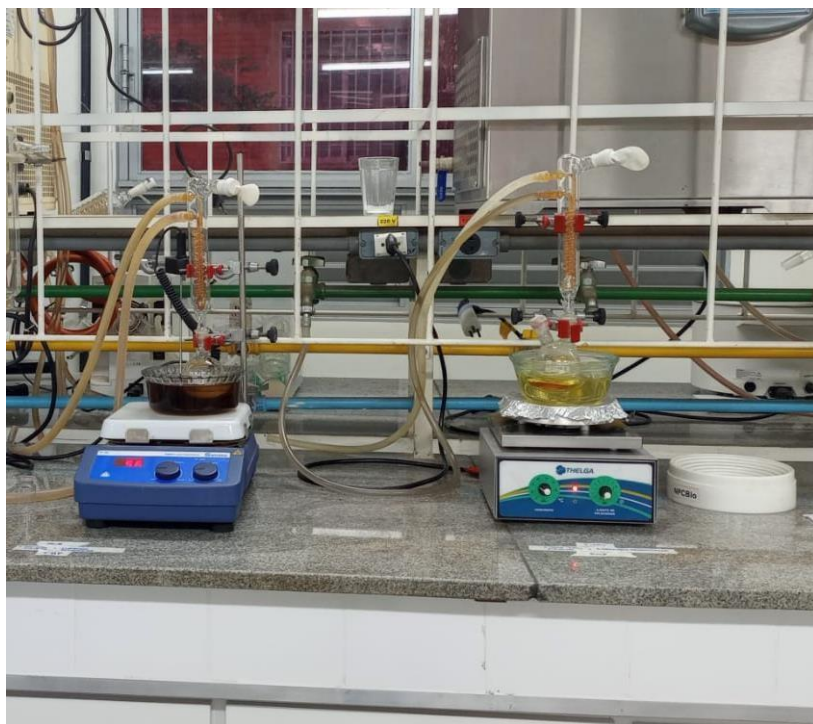
Todos os nove compostos sintetizados seguiram a mesma metodologia experimental, suas estruturas químicas estão organizadas no Quadro 1, e suas propriedades macroscópicas e demais dados quantitativos como massa molar, temperatura de fusão e rendimento do produto final são apresentados na tabela 2.

Figura 3. Reação de acoplamento entre os núcleos piridínicos e bases imidazolinicas.



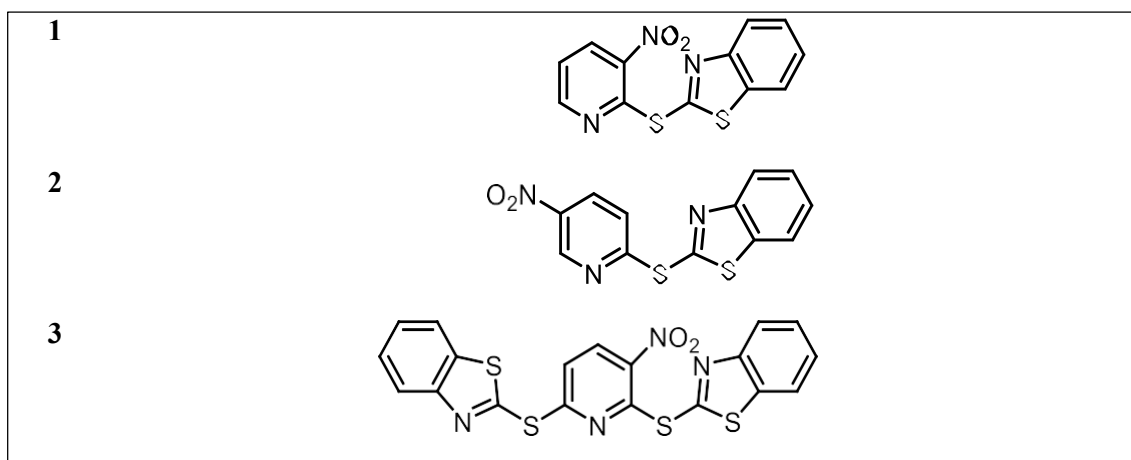
Fonte: A autora

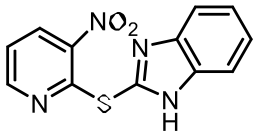
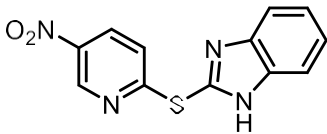
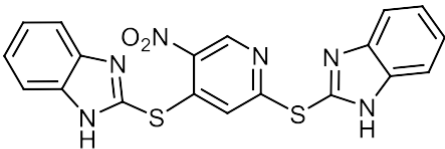
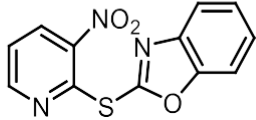
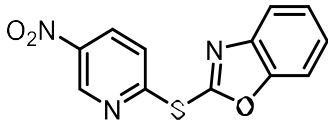
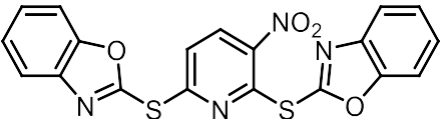
Figura 4. Sistema reacional utilizado para a condução das reações de substituição aromática entre núcleos nitro-piridínicos e os heterociclos sulfurados.



Fonte: A autora

Quadro 1. Compostos obtidos.



4	
5	
6	
7	
8	
9	

Fonte: A autora

Tabela 2. Dados quantitativos e propriedades físicas dos compostos sintetizados.

Produto	Aspc. Físico	R (%)	T.F(°C)	m(g)	MM (g.mol-1)
1	Sól. Amarelado	51,4	137,8-145,8	0,09384	289,327
2	Sól. Alaranjado	49,3	139,8-150,2	0,08969	289,331
3	Sól. Amarelado	54,5	198,9-203,6	0,12849	454,573
4	Sól. Amarelado	52,3	164,4-170,0	0,08988	272,280
5	Sól. Alaranjado	46,8	158,8-169,1	0,07998	272,280

6	Sól.	45,7	205,3-210,5	0,0995	420,465
	Amarelado				
7	Sól.	45,4	137,7-151,5	0,07827	273,266
	Marrom				
8	Sól.	46,8	138,6-148,5	0,08018	273,266
	Marrom				
9	Sól.	43,0	198,5-207,8	0,09405	422,433
	Marrom				

A seguir, os ensaios biológicos de cultura celular e de parasitologia com *L. infantum*, bem como os estudos de citotoxicidade e a avaliação de propriedades farmacocinéticas, foram realizados no Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC), integrante do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Descoberta de Fármacos (CIBFar), no Instituto de Física de São Carlos (IFSC), Universidade de São Paulo (USP). As análises foram conduzidas pela Dr.^a Marília Valli, sob supervisão do Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo.

4.2 PROCEDIMENTO ENSAIOS IN VITRO

4.2.1 Cultura celular

Células HFF-1 (fibroblastos humanos) foram cultivadas em meio DMEM sem vermelho de fenol, suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de penicilina e estreptomicina (pen/strep) a 37°C sob 5% de CO₂. Células THP-1 (linhagem celular de monócitos humanos) foram cultivadas em meio RPMI, suplementado com 10% de FBS e 1% de pen/strep, a 37°C sob 5% de CO₂.

4.2.2 Cultura parasitológica *L. infantum*

As formas promastigotas da cepa de *L. infantum* (MHOM/MA/67/ITMAP-263) foram mantidas regularmente em meio Schneider para insetos (pH 7,4), suplementado com 10% de FBS, 0,2% de hemina, 0,1% de biotina, 1% de adenina e 1% de penicilina e

estreptomicina (pen/strep), sendo cultivadas em culturas axênicas a 28°C. 4.2.3 Ensaios de amastigotas intracelulares de *L. infantum*.

A avaliação dos compostos foi realizada de acordo com os estudos descritos por Ortega et al. (2019) e Fernandes et al. (2020). Em placas de cultura de 96 poços, células THP-1 foram semeadas a uma densidade de 2×10^4 células/poço em 100 µL de meio RPMI e diferenciadas em macrófagos com forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) a 20 ng/mL. Após incubação por 72 h (37°C, 5% CO₂), o meio foi aspirado, e promastigotas em estágio tardio de *L. infantum* foram adicionadas (2×10^5 células/poço, 100 µL).

Após 24 h de incubação, o meio foi aspirado para remover parasitas extracelulares, e 100 µL de meio fresco foi adicionado a cada poço. Os compostos de teste e a miltefosina (MIL), usada como controle positivo, foram adicionados em diluições seriadas (diluição 1:2) para obter concentrações finais entre 64-0,12 µM. As placas incluíram controles negativos (crescimento de 100%).

Após 120 h de incubação, o meio foi removido, e as células foram fixadas em metanol (15 min) e coradas com Giemsa (10 min). O número médio de amastigotas intracelulares por célula THP-1 foi determinado utilizando um microscópio invertido. A inibição do crescimento foi expressa como a porcentagem do número de amastigotas por célula em relação aos controles negativos. Os valores de IC₅₀ foram obtidos usando o software GraphPad Prism versão 8.0 (San Diego, CA, EUA). Cada concentração de composto foi avaliada em duplicata.

4.2.3 Citotoxicidade na linhagem celular THP-1

Células THP-1 foram semeadas a uma densidade de 2×10^4 células/poço em placas de cultura de 96 poços com meio RPMI e incubadas durante a noite (37°C, 5% CO₂). Os compostos foram adicionados em diluições seriadas (diluição 1:2) nas concentrações de 64-0,12 µM, e as placas foram incubadas conforme descrito anteriormente.

Todas as placas incluíram doxorrubicina (DOX) como controle positivo (6,4-0,01 µM) e poços não tratados como controle negativo (crescimento de 100%). A viabilidade celular foi avaliada por fluorimetria após 4 h da adição de 20 µL de resazurina (Valli et al., 2022). Resumidamente, a fluorescência foi medida a 536 e 588 nm em um leitor automático de microplacas SpectraMax Gemini.

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0 (San Diego, CA, EUA) para o cálculo do valor de CC_{50} , e a porcentagem de células não viáveis foi determinada e comparada aos poços controle negativo. Cada concentração de composto foi avaliada em duplicata.

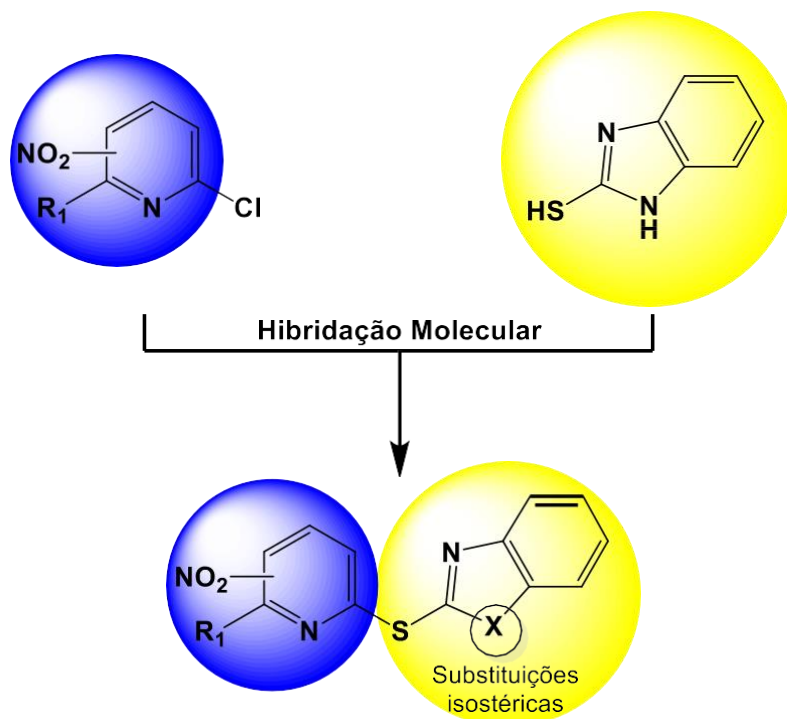
4.3 DETERMINAÇÃO IN SILICO DAS PROPRIEDADES ADME

As propriedades farmacocinéticas *in silico* foram calculadas utilizando a ferramenta online Swiss ADME, considerando os seguintes parâmetros: $\log P$ de consenso, peso molecular, polaridade (Área de Superfície Polar Topológica), insaturação (fração de Csp³), flexibilidade (nRotb), solubilidade ($\log S$) e a Regra dos 5 de Lipinski (swissADME, [s. d.]; Daina, 2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

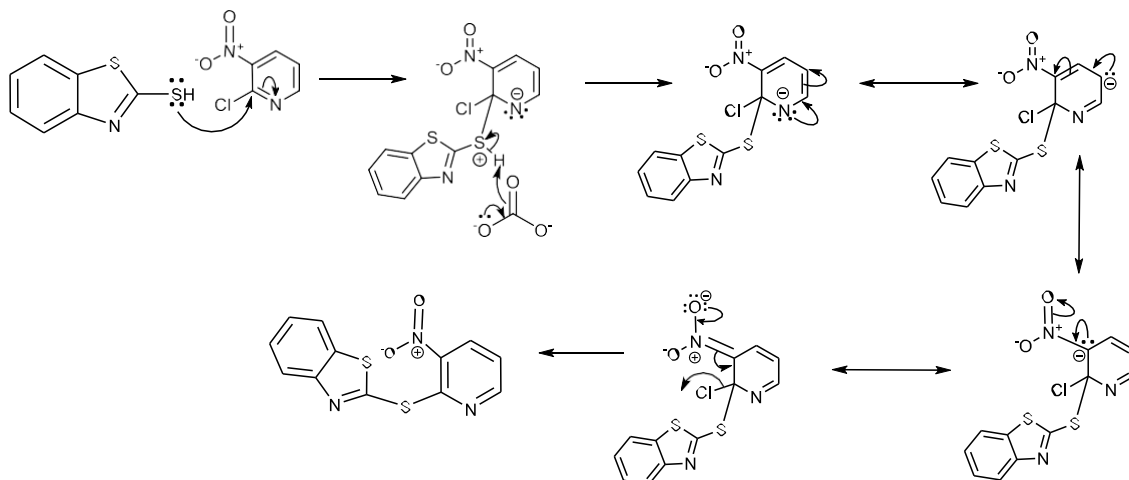
Considerando o reconhecido potencial antileishmaniose associado aos núcleos piridínico e benzimidazolínico, a primeira etapa do trabalho consistiu no planejamento de novos compostos utilizando a estratégia de hibridação molecular entre esses dois sistemas heterocíclicos, visando à obtenção de novas entidades químicas com possível atividade biológica aprimorada (Figura 5). A combinação desses núcleos busca explorar sinergias estruturais e eletrônicas capazes de potencializar a interação com alvos moleculares envolvidos na fisiopatologia da leishmaniose. Além disso, foi empregado o princípio do bioisosterismo clássico, promovendo a substituição isostérica entre os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre no núcleo benzimidazolínico (Figura 5), com o intuito de avaliar os efeitos dessas modificações sobre propriedades físico-químicas, estabilidade conformacional e perfil de interação molecular. Essa abordagem racional visa contribuir para o delineamento de novos protótipos com potencial farmacológico relevante no combate à leishmaniose.

Figura 5. Planejamento por hibridação molecular e bioisosterismo



Nove compostos foram obtidos por meio de reações de acoplamento entre derivados cloronitropiridínicos e diferentes heterociclos sulfurados, especificamente os núcleos mercapto-benzimidazol, mercapto-benzoxazol e mercapto-benzotiazol. As reações ocorreram segundo o mecanismo clássico de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), favorecido pela presença do grupo nitro, um substituinte fortemente eletro-atraente, em posições orto e para em relação aos grupos abandonadores (cloretos localizados nas posições C-2 e C-6 do anel piridínico). Essa ativação eletrônica aumenta a suscetibilidade do anel à substituição nucleofílica. O grupo nitro atua como o principal ativador nesse tipo de reação, devido à sua elevada capacidade de estabilizar o intermediário aniônico formado durante o processo. O grupo tiol dos heterociclos exerce o papel de nucleófilo, enquanto o carbonato de potássio é responsável por abstrair o próton ácido gerado após o ataque nucleofílico, favorecendo a formação do produto desejado. O solvente utilizado (DMF), mostrou-se adequado para este tipo de reação por ser um meio polar aprótico, capaz de solubilizar eficientemente os reagentes e favorecer o mecanismo de substituição nucleofílica (Figura 5).

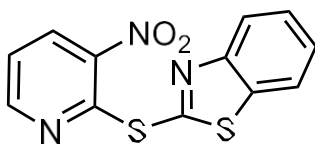
Figura 6. Proposta de mecanismo para a obtenção do produto 1.



Fonte: A autora

Os 9 compostos obtidos através das reações de S_NAr foram confirmados através das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) dos núcleos de hidrogênio 1H e carbono ^{13}C . O produto **1** foi selecionado como exemplo para discutir a elucidação estrutural dos compostos **1**, **4** e **7**, tendo em vista que estes três são isômeros e apresentam alta similaridade estrutural e, conseqüentemente, apresentaram resultados muito semelhantes nas análises espectroscópicas.

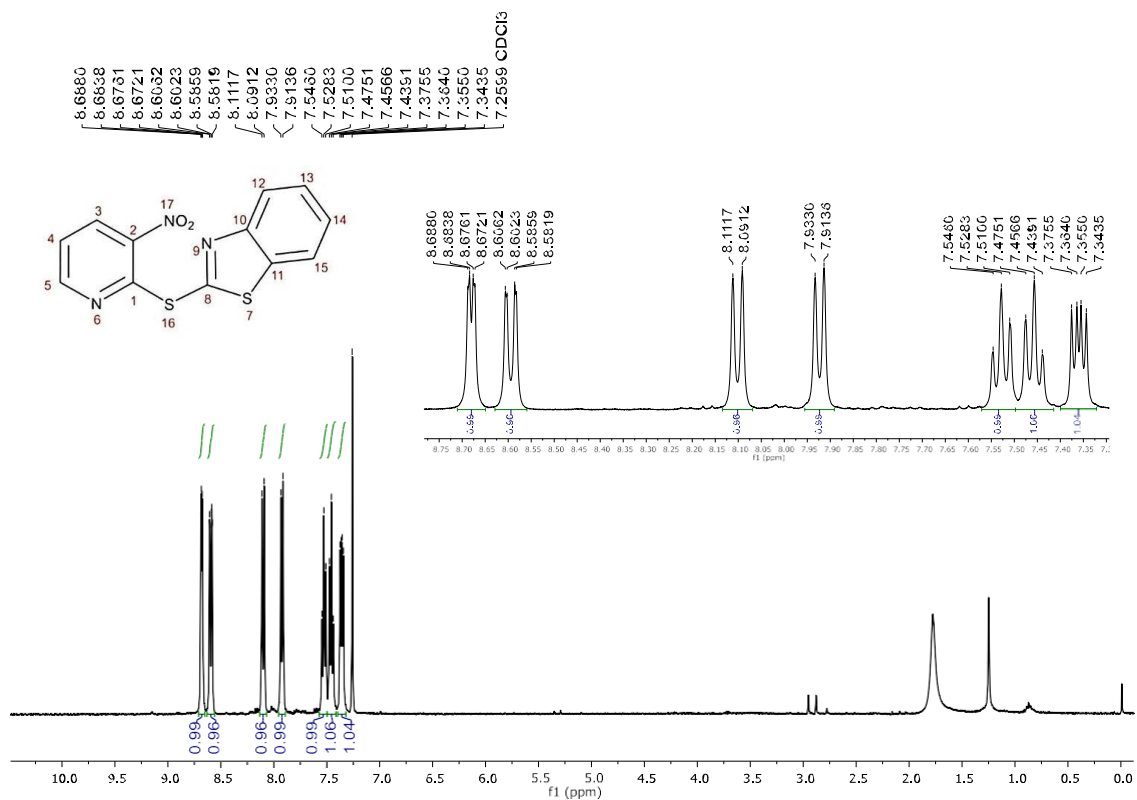
Figura 7. Estrutura do produto **1**.



Fonte: A autora, 2025

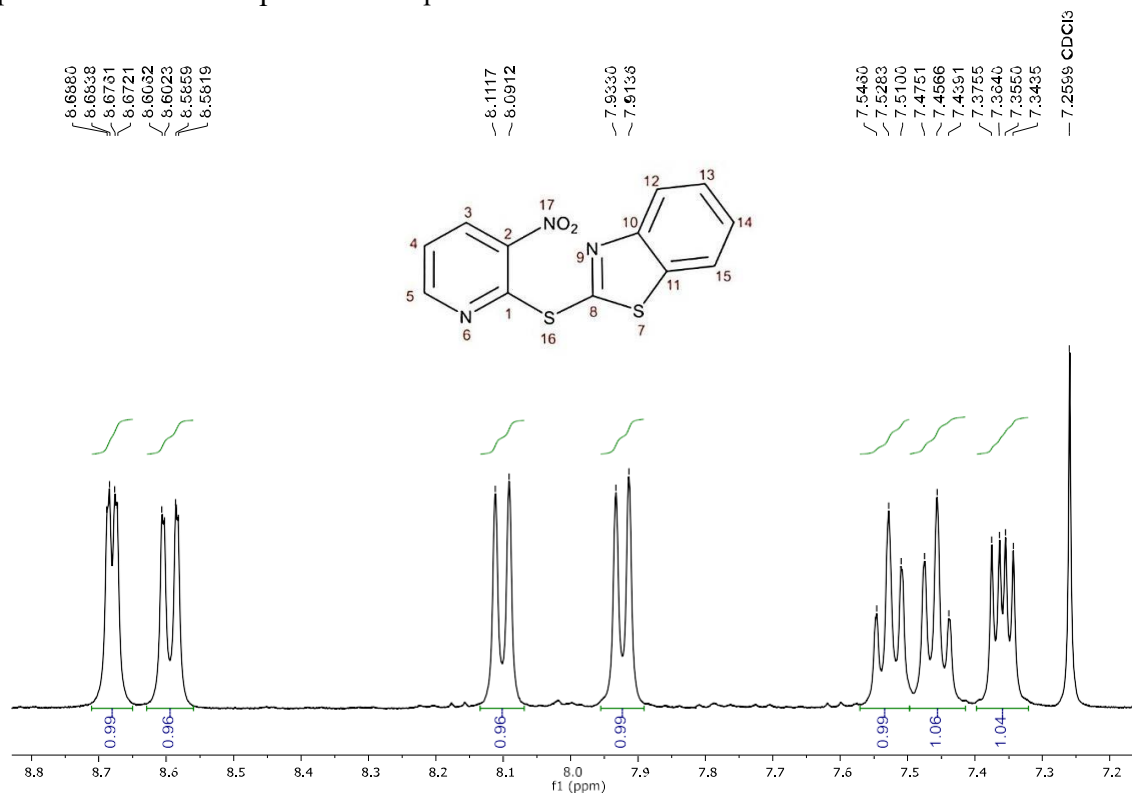
O produto **1** foi obtido como sólido amarelo com ponto de fusão compreendido na faixa de 137,8-145,8°C. As análises dos espectros de RMN 1H e RMN de ^{13}C foram fundamentais para elucidação estrutural do produto obtido e confirmação da obtenção da nitropiridina substituída. No espectro de RMN 1H (Figura 8) foi possível observar sinais de hidrogênios na região de deslocamento químico entre δ 7 e 9 ppm.

Figura 8. Espectro de RMN ^1H do produto **1** (400MHz, CDCl_3)



No espectro RMN ^1H ampliado (Figura 9) foi possível observar o duplo duplete em δ 8,68 ppm correspondentes ao hidrogênio H-5 (1H, $J_{2-3} = 4,7$ Hz, $J_{2-4} = 1,6$ Hz) de maior deslocamento químico, o duplo duplete em δ 8,59 ppm (1H, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz). Foi possível observar também os seguintes sinais: duplete (1H, $J = 8,2$ Hz), duplete em δ 8,10 (1H, $J = 8,2$ Hz), duplete em δ 7,92 (1H, $J = 7,8$ Hz) e duplo duplete em δ 7,36 (1H, $J = 8,24$ Hz, 4,6 Hz), esses sinais correspondem aos hidrogênios H-3, H-12, H-15, e H-4 (Tabela 3).

Figura 9. Espectro de RMN ^1H do produto **1** ampliado.



A análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 10) apresentou cinco sinais quaternários, sendo referente aos carbonos, C-1, C-2, C-8, C-10 e C-11 com δ 154,8, 141,3, 159,7, 152,4, e 137,5 ppm respectivamente.

Figura 10. Espectro de RMN do produto ^{13}C de **1** (150MHz, CDCl_3).

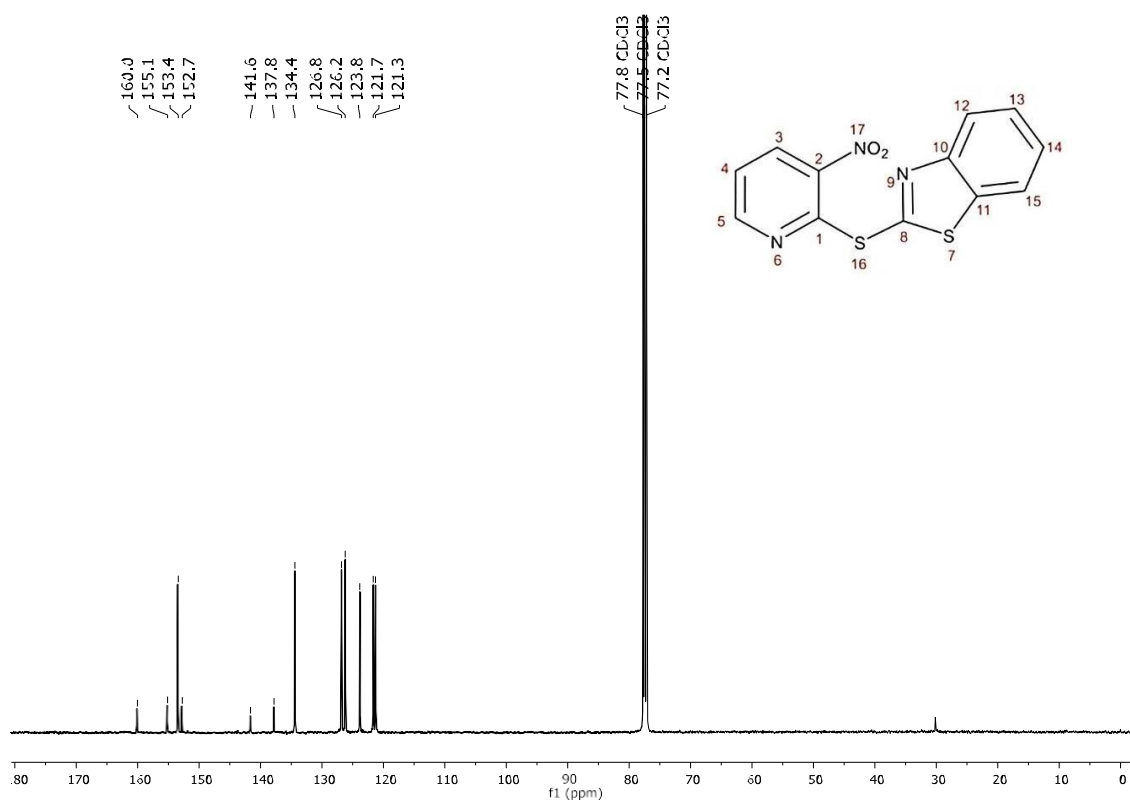
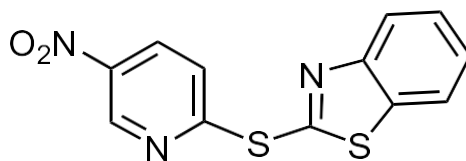


Tabela 3. Dados de RMN do produto **1** (400Hz, 150Hz, CDCl_3).

Posição	δ_{H} , multiplicidade, J (Hz)	δ_{C}
1	-	154,8
2	-	141,3
3	8,59 (dd, $J=8,2; 1,6$ Hz)	134,1
4	7,36 (dd, $J=8,2; 4,7$ Hz)	121,0
5	8,68 (dd, $J=4,7; 16$ Hz)	153,1
8	-	159,7
10	-	152,4
11	-	137,5
12	8,10 (d, $J=8,2$ Hz)	121,3
13	7,53 (t)	125,9
14	7,46 (t)	126,5
15	7,92 (d, $J=7,8$ Hz)	123,5

Figura 11. Estrutura do produto **2**.



Fonte: A autora, 2025

O produto **2** foi obtido como sólido amarelo. O ponto de fusão para o produto foi compreendido na faixa de 139,8-150,2°C. Para a caracterização do produto **2**, utiliza-se das mesmas análises feitas no produto **1**, visto que as duas estruturas são isômeros. A presença do duplete em δ 9,33 ppm referente ao H-3 ($J = 2,6$ Hz) (Figura 12 e Tabela 4). Foram observados também os sinais: duplo duplete de δ 8,39 (1H, J_{2-4} 2,6 Hz, J_{3-4} 8,8 Hz), o duplete δ 7,65 (1 H, $J = 8,8$ Hz), o duplete em δ 8,08 (1 H, $J = 8,2$ Hz) e em δ 7,92 ppm (1H, $J = 8,0$ Hz) referente respectivamente aos hidrogênios H-5, H-6, H-15 e H-18 (Figura 13).

Figura 12. Espectro de RMN ^1H do produto **2** (400MHz, CDCl_3)

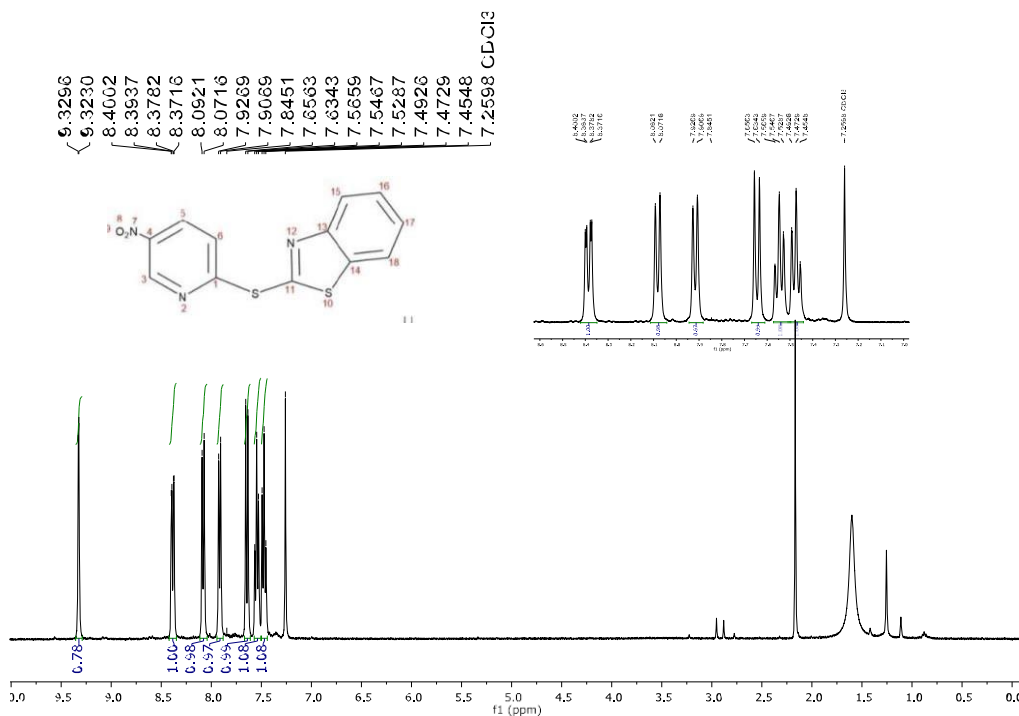
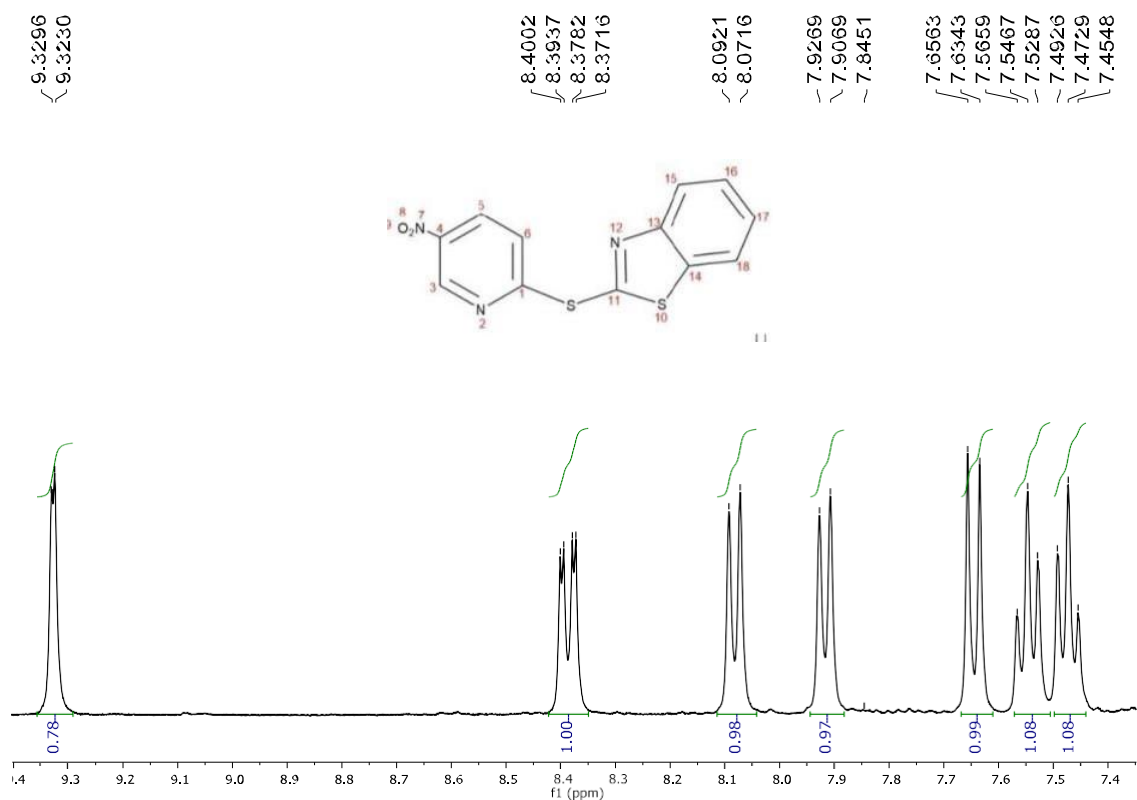


Figura 13. Espectro de RMN ^1H ampliado do produto **2** (400MHz, CDCl_3)



Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C , o produto **2** mostrou comportamento semelhante ao ilustrado ao espectro de ^{13}C obtido para o produto **1**. Onde foi possível observar a presença de cinco sinais referentes aos carbonos quaternários C-1, C-4, C-11, C-13 e C-14 com os respectivos δ 157,3, 141,8, 163,3, 152,2 e 136,3 ppm (Figura 14).

Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do produto **2** (150MHz, CDCl_3)

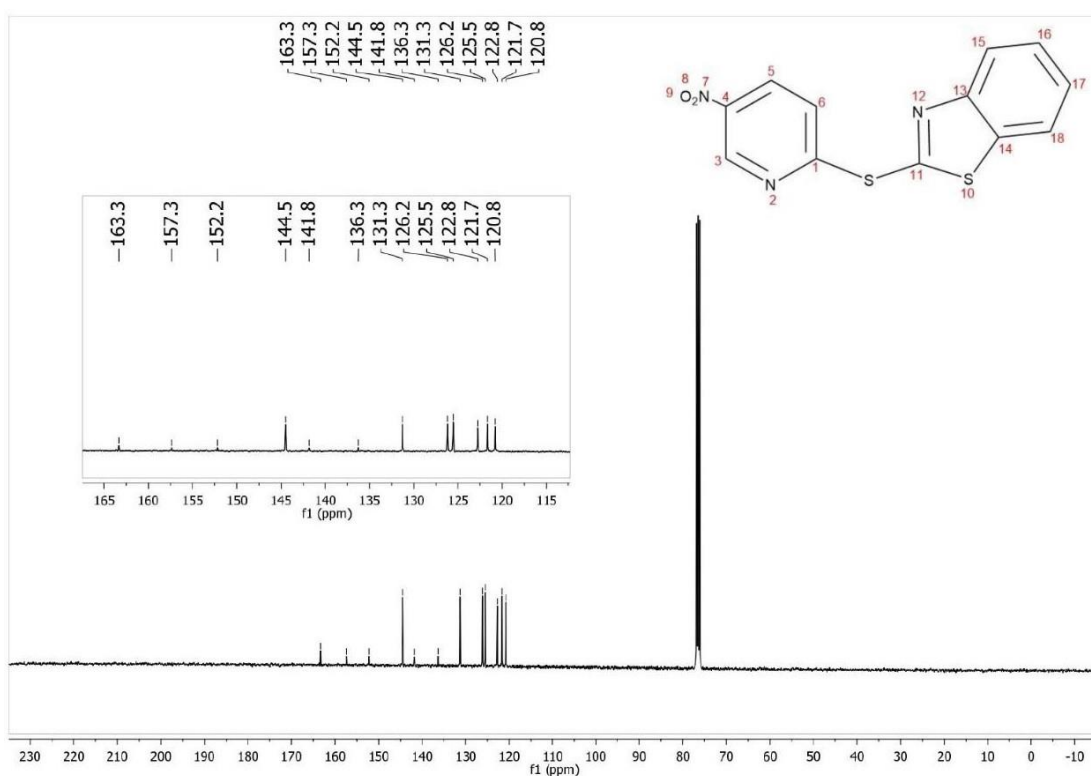
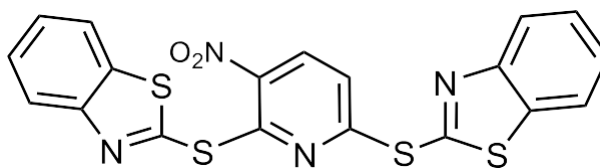


Tabela 4. Dados de RMN do produto **2** (400Hz, 150Hz, CDCl_3).

Posição	δ_{H} , multiplicidade, J (Hz)	δ_{C}
1	-	157,3
3	9,33 (d, $J=2,6$ Hz)	144,5
4	-	141,8
5	8,39 (dd, $J=8,8$; 2,6 Hz)	131,3
6	7,65 (d, $J=8,8$ Hz)	120,8
11	-	163,3
13	-	152,2
14	-	136,3
15	8,08 (d, $J=8,2$ Hz)	121,7
16	7,47 (t)	126,2
17	7,55 (t)	125,5
18	7,92 (d, $J=8,0$ Hz)	122,8

Com base nas estruturas previamente elucidadas dos produtos **1** e **2**, passa-se agora à caracterização estrutural do produto **3**. Este composto foi obtido a partir de uma reação de dupla substituição nucleofílica aromática ocorrida no anel de piridina.

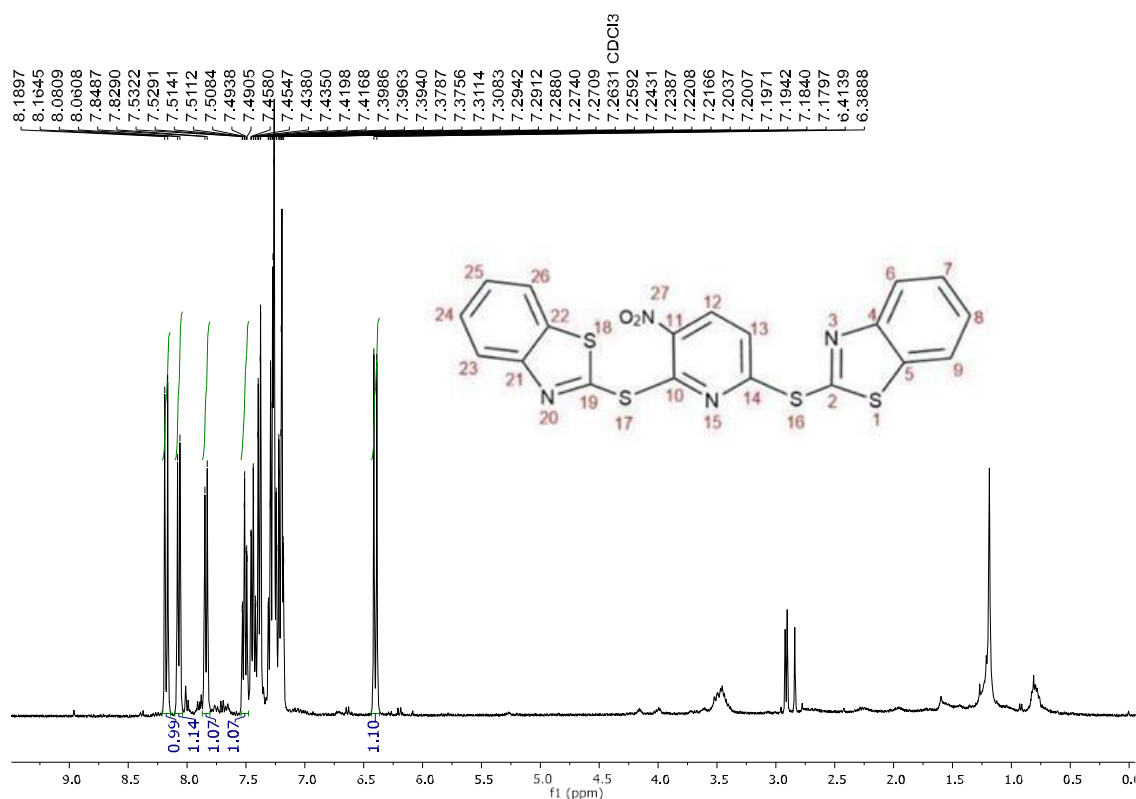
Figura 15. Estrutura do produto **3**.



Fonte: A autora, 2025

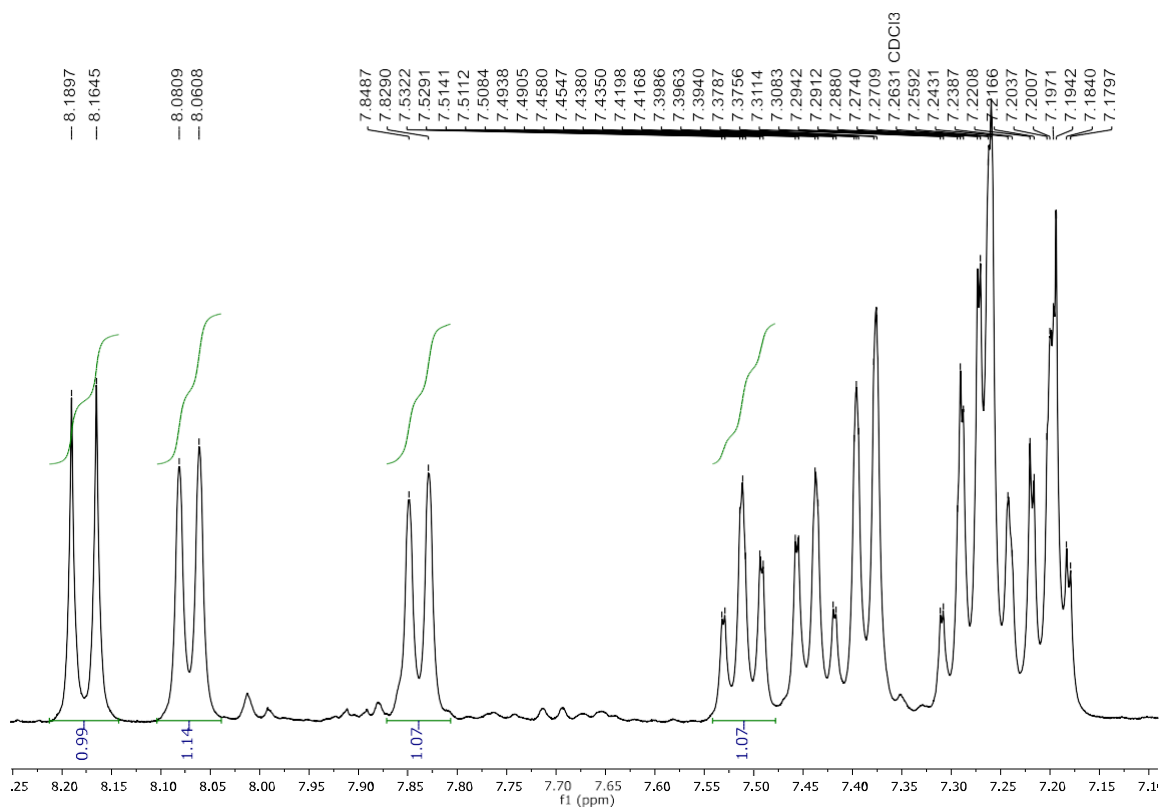
O produto **3** foi obtido como sólido amarelado. O ponto de fusão para o produto foi compreendido na faixa de 198,9-203,6°C. Adiante, analisa-se o espectro de RMN ^1H do produto (Figura 16).

Figura 16. Espectro de RMN ^1H do produto **3** (400MHz, CDCl_3)



Devida à predominância das estruturas aromáticas, há uma concentração de sinais na faixa δ 6,38 até 8,18 ppm. Esse, por último, corresponde ao hidrogênio H-12 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), e consecutivamente o duplete em δ 6,40 ppm, é respectivo ao sinal de H-13 (1H, d, $J = 10,1$ Hz) (Figura 16, Tabela 5). Os sinais correspondentes aos hidrogênios H-7, H-8, H-9, H-23, H-24, H-25 e H-26 foram atribuídos com base em dados teóricos obtidos pelos programas ChemDraw 16.0 e MestreNova.

Figura 17. Espectro de RMN ^1H do produto **3** ampliado (400MHz, CDCl_3)



Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C , o produto **3** apresentou dezoito sinais, compreendendo δ 112,3 a 191,1 ppm (Figura 18 e Tabela 5). Sendo nove desses sinais, referentes a carbonos quaternários C-2, C-4, C-5, C-10, C-11, C-14, C-19, C-21 e C-22, com os respectivos δ 191,1, 149,1, 135,8, 162,1, 140,4, 162,0, 191,1, 151,5, e 140,4 ppm.

Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **3** (150MHz, CDCl_3).

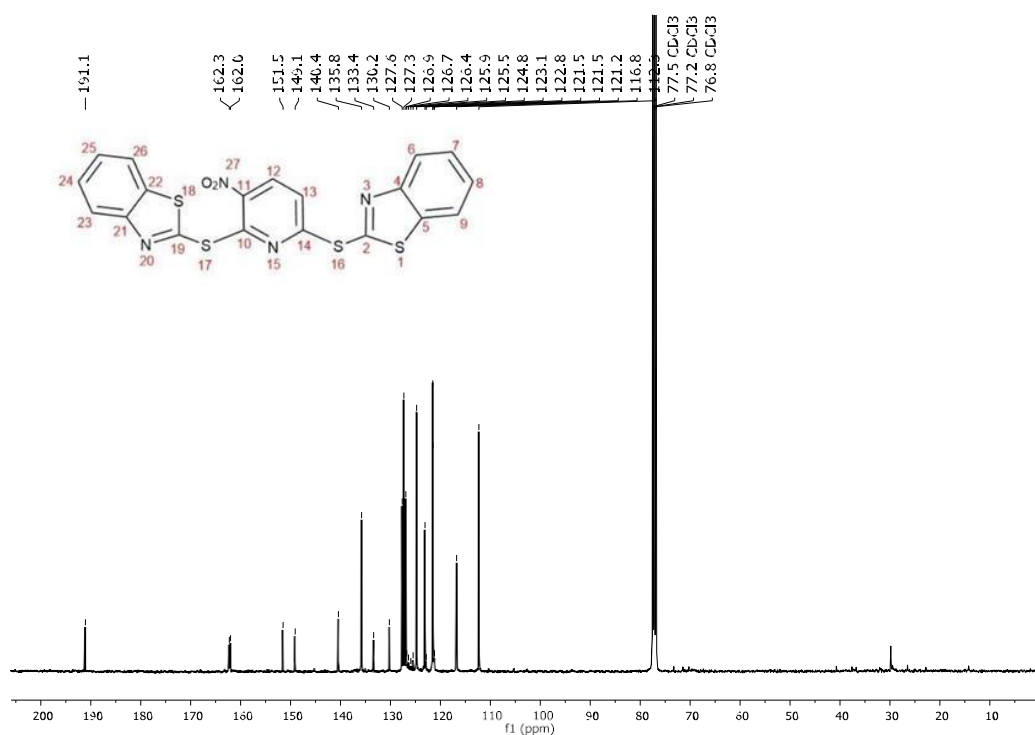


Tabela 5. Dados de RMN do produto **3** (400Hz, 150Hz, CDCl_3)

Posição	δ_{H} , multiplicidade, J (Hz)	δ_{C}
2	-	191,1
4	-	149,1
5	-	135,8
6	8,07 (d, $J=8,0$ Hz)	116,8
7	7,24-7,18	127,7
8	7,31-7,27	124,8
9	7,53-7,49	121,5
10	-	162,1
11	-	140,4
12	8,17 (d, $J=10,1$ Hz)	133,4
13	6,40 (d, $J=10,1$ Hz)	112,3
14	-	162,0
19	-	191,1
21	-	151,5
22	-	140,4
23	7,84	121,5
24	7,31-7,27	130,2
25	7,24-7,18	126,9
26	7,45-7,42	123,1

Os três produtos apresentados anteriormente foram selecionados para exemplificar o processo de elucidação estrutural adotado neste estudo, abrangendo a

interpretação dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C . Os demais produtos sintetizados foram caracterizados de maneira análoga, seguindo os mesmos critérios de avaliação. Os respectivos espectros encontram-se reunidos no Apêndice (Figura 19-28). E a seguir, as tabelas 6, 7, 8, 9 e 10 atribuem os dados de deslocamentos químicos, desdobramento e multiplicidade de sinais referentes aos compostos 4, 5, 6, 8 e 9 respectivamente, com base em dados teóricos obtidos pelos programas ChemDraw 16.0 e MestreNova.

Tabela 6. Dados de RMN do produto **4** (400Hz, 150Hz, CDCl_3).

Posição	δ_{H} , multiplicidade, J (Hz)	δ_{C}
1	-	154,2
2	-	142,4
3	8,56 (dd, $J=7,5;1,5$ Hz)	132,8
4	7,51 - 7,49	120,8
5	8,63 (dd, $J=7,5;1,6$ Hz)	152,9
8	-	-
10	-	-
11	-	152,1
12	-	-
13	-	142,1
14	-	138,4
15	13,0	-
16	7,78 – 7,76	118,9
17	7,14 – 7,16	122,9
18	7,11	125,9

Tabela 7. Dados de RMN do produto **5** (400Hz, 150Hz, CDCl_3).

Posição	δ_{H} , multiplicidade, J (Hz)	δ_{C}
1	-	153,3
3	-	142,1
4	-	138,5
5	13,0	-
6	7,79-7,74	118,9
7	7,14 – 7,08	122,8
8	7,11 – 7,13	125,9
9	7,52 – 7,46	111,1
11	9,16 (d, $J = 1.4$ Hz)	144,8
12	-	143,0
13	8,40 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz)	131,3
14	7,65 (d, $J = 7.5$ Hz)	122,1
15	-	160,7

Tabela 8. Dados de RMN do produto **6** (400Hz, 150Hz, CDCl₃).

Posição	δ_H , multiplicidade, J (Hz)	δ_C
1	-	152,9
3	-	142,5
4	-	138,5
5	13,0 (s)	-
6	7,77-7,82	117,6
7	7,12-7,22	121,9
8	7,12-7,22	124,3
9	7,48-7,56	110,9
11	-	159,07
12	7,43(s)	119,4
13	-	148,6
14	-	144,8
15	8.87 (s)	148,0
17	-	152,2
19	-	142,5
20	-	138,5
21	13,40(s)	-
22	7,77-7,82	117,8
23	7,12-7,22	121,9
24	7,12-7,22	124,4
25	7,48-7,56	111,0

Tabela 9. Dados de RMN do produto **8** (400Hz, 150Hz, CDCl₃).

Posição	δ_H , multiplicidade, J (Hz)	δ_C
1	-	158,2
2	7.67 (d, J = 7.5 Hz)	121,8
3	8.40 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz)	131,3
4	-	142,8
5	9.16 (d, J = 1.5 Hz)	144,4
11	-	161,9
13	-	140,2
14	-	150,7
15	7,58-7,65	119,3
16	7,28-7,37	124,8
17	7,28-7,37	125,2
18	7,49-7,57	110,4

Tabela 10. Dados de RMN do produto **9** (400Hz, 150Hz, CDCl₃).

Posição	δ_H , multiplicidade, J (Hz)	δ_C
2	-	161,0
4	-	140,1
5	-	150,9
6	7,65-7,67	120,4
7	7,31-7,42	124,6
8	7,31-7,42	125,6
9	7,51-7,54	110,4
11	-	152,6
12	-	140,1
13	8.27 (d, $J = 7.3$ Hz)	132,1
14	7.91 (d, $J = 7.5$ Hz)	117,1
15	-	157,6
21	-	161,3
23	-	140,1
24	-	150,8
25	7.68 (ddd, $J = 7.1, 5.2, 1.8$ Hz)	120,5
26	7,31-7,42	124,6
27	7,31-7,42	125,6
28	7.56 (ddd, $J = 9.0, 7.3, 1.6$ Hz)	110,3

5.1 ENSAIOS BIOLÓGICOS

A avaliação das propriedades leishmanicidas e da citotoxicidade dos compostos **1** a **9**, bem como a determinação do índice de seletividade (IS), estão apresentadas na Tabela 3. Para fins comparativos, foram empregados como fármacos de referência o benzonidazol e a miltefosina, ambos amplamente reconhecidos pelo uso terapêutico no tratamento de doenças parasitárias. Os ensaios biológicos *in vitro* revelaram que todos os compostos, exceto **3**, exibiram atividade significativa na faixa de 1–30 μ M frente às formas amastigotas intracelulares de *Leishmania infantum*, demonstrando que as modificações estruturais introduzidas foram eficientes na manutenção ou potencialização da atividade antileishmaniose. Dentre os compostos avaliados, o derivado **5** destacou-se por apresentar a melhor relação entre potência e seletividade, com valor de IC₅₀ de 1,17 μ M e Índice de Seletividade (IS) superior a 50, o que sugere uma elevada afinidade pelo alvo parasitário associada a baixa toxicidade celular. A citotoxicidade foi avaliada em macrófagos hospedeiros e fibroblastos, conforme demonstrado na Tabela 6, com o intuito de estimar a segurança dos compostos frente a células não infectadas. De modo geral, os resultados indicaram que os derivados sintetizados apresentaram baixa toxicidade em

células humanas THP-1, reforçando o potencial desses híbridos heterocíclicos como protótipos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antileishmaniose.

Tabela 11. Atividade leishmanicida contra amastigotas intracelulares de *L. infantum*, e citotoxicidade para macrófagos humanos (THP-1).

Composto	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI ²
1	5,72±2,40	>64	>1,18
2	48,8±2,79	49,10±0,54	10,06
3	>64	>64	—
4	4,27±3,16	>64	>14,98
5	1,17±0,54	>64	>54,70
6	2,26±0,93	37,88±2,21	16,76
7	2,45±1,67	>64	>26,12
8	2,53±0,28	>64	>25,29
9	5,25±3,16	19,20±1,20	3,65
MIL	0,84±0,62	-	-
DOX	-	0,01±0,001	-

Nota: MIL – Miltefosina, DOX - Doxorubicina

5.2 DETERMINAÇÃO IN SILICO DAS PROPRIEDADES ADME

Os parâmetros de biodisponibilidade oral previstos para os compostos 1-9 estão apresentados na Tabela 7. As propriedades calculadas (massa molecular, lipofilicidade, solubilidade, área de superfície polar topológica, fração de carbonos sp³ e número de ligações rotacionais) são úteis para estimar se um composto será biodisponível por via oral ou não.

Os compostos com um padrão de monossustituição (Grupo A: **1, 2, 4, 5, 7 e 8**) apresentaram valores de lipofilicidade (Log*P*) e solubilidade (Log*S*) consideravelmente distintos em relação aos compostos com um padrão de dissustituição (Grupo B: **3, 6 e 9**). As previsões indicaram que os compostos do Grupo A possuem solubilidade variando

de boa a moderada, com $\text{Log}P$ dentro do intervalo esperado para compostos *lead-like* ($\text{Log}P < 3$). Em contrapartida, os compostos do Grupo B foram previstos como tendo solubilidade reduzida ou insuficiente e um $\text{Log}P$ mais elevado ($\text{Log}P > 3$), embora ainda dentro dos limites aceitáveis para compostos *drug-like* ($\text{Log}P < 5$). Nos ensaios celulares experimentais, nenhum dos compostos apresentou problemas de solubilidade.

Todos os compostos dos Grupos A e B atenderam à regra de Lipinski, sem apresentar violações. No entanto, os compostos do Grupo A exibiram menos limitações nos parâmetros de biodisponibilidade oral em comparação aos do Grupo B. Os principais fatores que restringiram a biodisponibilidade dos compostos do Grupo B foram o alto $\text{Log}P^*$ e a extensa Área de Superfície Polar Topológica (TPSA) (Egan; Merz; Baldwin, 2000; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Muegge; Heald; Brittelli, 2001; Veber *et al.*, 2002).

Todos os compostos apresentaram valores apropriados de massa molecular e número de ligações rotacionais ($n\text{Rotb}$), compatíveis com a biodisponibilidade oral. Além disso, foram caracterizados como altamente insaturados, devido à baixa fração de carbonos sp^3 ($Csp^3 < 0,25$), o que os torna moléculas predominantemente planas. A análise das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) nas etapas iniciais do desenvolvimento de fármacos contribui para aumentar as chances de sucesso nas fases clínicas posteriores.

Tabela 12. Propriedades ADME previstas para os compostos sintetizados 1 - 9.

	Peso molecular (g/mol)	Fração de Csp^3	Número de ligações rotacionais	TPSA (Å ²)	$\text{Log}P$ (Consenso)	$\text{Log}S^a$ (ESOL)
1	289,33	0	3	125,14	2,76	- 4,46 (M.S)
2	289,33	0	3	125,14	2,76	- 4,46 (M.S)
3	454,57	0	5	191,57	5,00	- 7,39 (P.S)
4	272,28	0	3	112,69	2,01	- 3,79 (S)

5	272,28	0	3	112,69	2,03	– 3,79 (S)
6	420,47	0	5	166,67	3,42	– 6,06 (P.S)
7	273,27	0	3	110,04	2,20	– 3,97 (S)
8	273,27	0	3	110,04	2,23	– 3,97 (S)
9	422,44	0	3	161,37	3,87	– 6,42 (P.S)

Nota: M.S – Moderadamente solúvel, P.S – Pouco solúvel, S - Solúvel

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram planejados, sintetizados e avaliados nove compostos híbridos obtidos a partir da hibridação molecular entre os núcleos piridínico e benzimidazolinico, benzoxazólico ou benzotiazólico, utilizando a reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) como principal rota sintética. Essa abordagem, fundamentada em princípios de bioisosterismo e hibridação molecular, teve como objetivo explorar a combinação de dois sistemas heterocíclicos reconhecidamente bioativos para o desenvolvimento de novos protótipos com potencial atividade antileishmaniose.

Os ensaios biológicos *in vitro* revelaram que a maioria dos compostos apresentou atividade leishmanicida relevante frente às formas amastigotas intracelulares de *Leishmania infantum*, com valores de IC₅₀ variando de 1 a 30 µM. Entre os derivados sintetizados, o composto **5** destacou-se por apresentar a melhor combinação de potência e seletividade, com IC₅₀ de 1,17 µM e Índice de Seletividade (IS) superior a 50, além de baixa toxicidade em macrófagos e fibroblastos humanos. Esses resultados sugerem que pequenas modificações estruturais no anel piridínico e nos heterociclos sulfurados podem exercer influência significativa sobre a atividade biológica e o perfil de segurança dos compostos.

As análises *in silico* corroboraram os achados experimentais, demonstrando que o composto **5** apresenta propriedades moleculares favoráveis à interação com alvos enzimáticos envolvidos no metabolismo do parasita, bem como perfil farmacocinético adequado às características de um candidato promissor a fármaco.

De modo geral, os resultados obtidos confirmam a eficiência da estratégia de hibridação molecular entre núcleos piridínico e heterocíclicos sulfurados como abordagem racional para o desenvolvimento de novos agentes antileishmaniose. O composto **5**, em particular, reuniu características altamente favoráveis com elevada potência, seletividade, boa previsão de biodisponibilidade e propriedades ADME equilibradas, consolidando-se como o principal candidato para estudos subsequentes.

A integração entre abordagens experimentais e computacionais, demonstrada neste trabalho, reforça o potencial da química medicinal baseada em planejamento racional como ferramenta promissora na descoberta de novos agentes antiparasitários.

REFERÊNCIAS

- AJANI, Olayinka O. *et al.* Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. **Archiv der Pharmazie**, [s. l.], p. 475–506, 2016.
- AKHOURY, Ambika *et al.* An overview of neglected tropical diseases: global perspective. **Applied Medical Research**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 2023, 2023.
- BARREIRO, Eliezer J. *et al.* **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora S.A, 2015.
- CARVALHO, Janaína de Pina *et al.* Estimating direct costs of the treatment for mucosal leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 54, p. 1–9, 2021.
- CLOOTS, Kristien *et al.* Visceral Leishmaniasis-HIV Coinfection as a Predictor of Increased Leishmania Transmission at the Village Level in Bihar, India. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 1–7, 2021.
- DE SOUSA BRITO, Sheila Paloma *et al.* Hospital admissions due to neglected tropical diseases in Piauí, in the Northeast region of Brazil: costs, time trends, and spatial patterns, 2001-2018. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 38, n. 8, p. 1–19, 2022.
- DELMAS, Florence *et al.* In vitro activities of position 2 substitution-bearing 6-nitro- and 6-amino-benzothiazoles and their corresponding anthranilic acid derivatives against *Leishmania infantum* and *Trichomonas vaginalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 46, n. 8, p. 2588–2594, 2002.
- EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 2000.
- FONSECA, Bruna de Paula; ALBUQUERQUE, Priscila Costa; ZICKER, Fabio. Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output. **Tropical Medicine and International Health**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 1373–1384, 2020.
- GHOSE, Arup K.; VISWANADHAN, Vellarkad N.; WENDOLOSKI, John J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.
- GRAHAM L. Patrick. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- HERRERA, Giovanni *et al.* An interactive database of *Leishmania* species distribution in the Americas. **Scientific data**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–7, 2020.
- JAMBHEKAR, Sunil S.; BREEN, Philip J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships. **Pharmaceutical Press**, [S. l.], 2025.

- LEMBO, Vittorio; BOTTEGONI, Giovanni. Systematic Investigation of Dual-Target-Directed Ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 67, n. 12, p. 10374–10385, 2024.
- LIMA, Lúcia Moreira; BARREIRO, Eliezer J. Bioisosterism : A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. [s. l.], p. 23–49, 2005.
- LIN, Yushi *et al.* Global burden and trends of neglected tropical diseases from 1990 to 2019. **Journal of Travel Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 1–11, 2022.
- THATIKAYALA, Mahender; KUMAR GARIGE Anil; GADEGONI Hemalatha. Benzimidazole: Pharmacological Profile. **Intech**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 162, 2022.
- MARTÍN-MONTES, Álvaro *et al.* The Bioactivity of Xylene, Pyridine, and Pyrazole Aza Macrocycles against Three Representative Leishmania Species. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 1–16, 2023.
- MUEGGE, I.; HEALD, S. L.; BRITTELLI, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 44, n. 12, p. 1841–1846, 2001.
- Organização Pan Americana da Saúde. **Doenças Tropicais Negligenciadas: dia mundial chama a atenção para o fortalecimento de ações intersetoriais para melhorar a qualidade de vida das comunidades**. [s. l.], PAHO, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/30-1-2024-doencas-tropicais-negligenciadas-dia-mundial-chama-atencao-para-fortalecimento>. Acesso em: 24 fev. 2025.
- Organizaçã Pan Americana da Saúde. **Neglected tropical diseases**. [s. l.], PAHO., 2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 24 fev. 2025.
- Pan American Health Organization. **Informe epidemiológico das Américas**. [s. l.], PAHO, 2023. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59170>. Acesso em: 24 fev. 2025.
- PEÑA, Aris Verdecia. **Tópicos nas ciências da saúde: Volume X**. [s. l.], Pantanal editora, 2022.
- PIRIE, Rachael *et al.* Physicochemical Property Determinants of Oral Absorption for PROTAC Protein Degraders. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 66, n. 12, p. 8281–8287, 2023.
- POLÊTO, Marcelo D *et al.* Aromatic Rings Commonly Used in Medicinal Chemistry : Force Fields Comparison and Interactions With Water Toward the Design of New Chemical Entities. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1–20, 2018.
- SUBBAIAH, Murugaiah A. M.; MEANWELL, Nicholas A. Bioisosteres of the Phenyl Ring : Recent Strategic Applications in Lead Optimization and Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 64, p. 14046 – 14128, 2021.
- SUNYOTO, Temmy; BOELAERT, Marleen; MEHEUS, Filip; Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. **Expert review of anti-infective therapy**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 57–59, 2024.
- SUNYOTO, Temmy; POTET, Julien; BOELAERT, Marleen. Why miltefosine - A life-saving drug for leishmaniasis is unavailable to people who need it the most. **BMJ Global Health**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 1–10, 2018.
- Cambridge MedChem Consulting; **Bioisosteric Replacements Aromatic Bioisosteres**. [s. l.] CMC, 2013. Disponível em: https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/bioisoteres/aromatic_bioisosteres.html. Acesso em: 24 fev. 2025.
- SWISSADME. [s. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://www.swissadme.ch/>. Acesso em: 10 mar. 2025.
- TESSEMA, Shewaye Belay *et al.* The economic burden of visceral leishmaniasis and barriers to accessing healthcare in Tigray, North Ethiopia: A field based study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. [2–19], 2024.
- VEBER, Daniel F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.
- VIEGAS-JUNIOR, Cláudio *et al.* Molecular Hybridization: A useful tool in the design of new drug prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], n. 17, v. 14, p. [1829–1852], 2007.
- WHO.INT. **Leishmaniasis**. [s. l.], World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>. Acesso em: 24 fev. 2025.
- ZHANG, Hui Zhen; ZHAO, Zhi Long; ZHOU, Cheng He. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 144, p. 444–492, 2018.

APÊNDICE

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de **4** (400MHZ, CDCl_3)

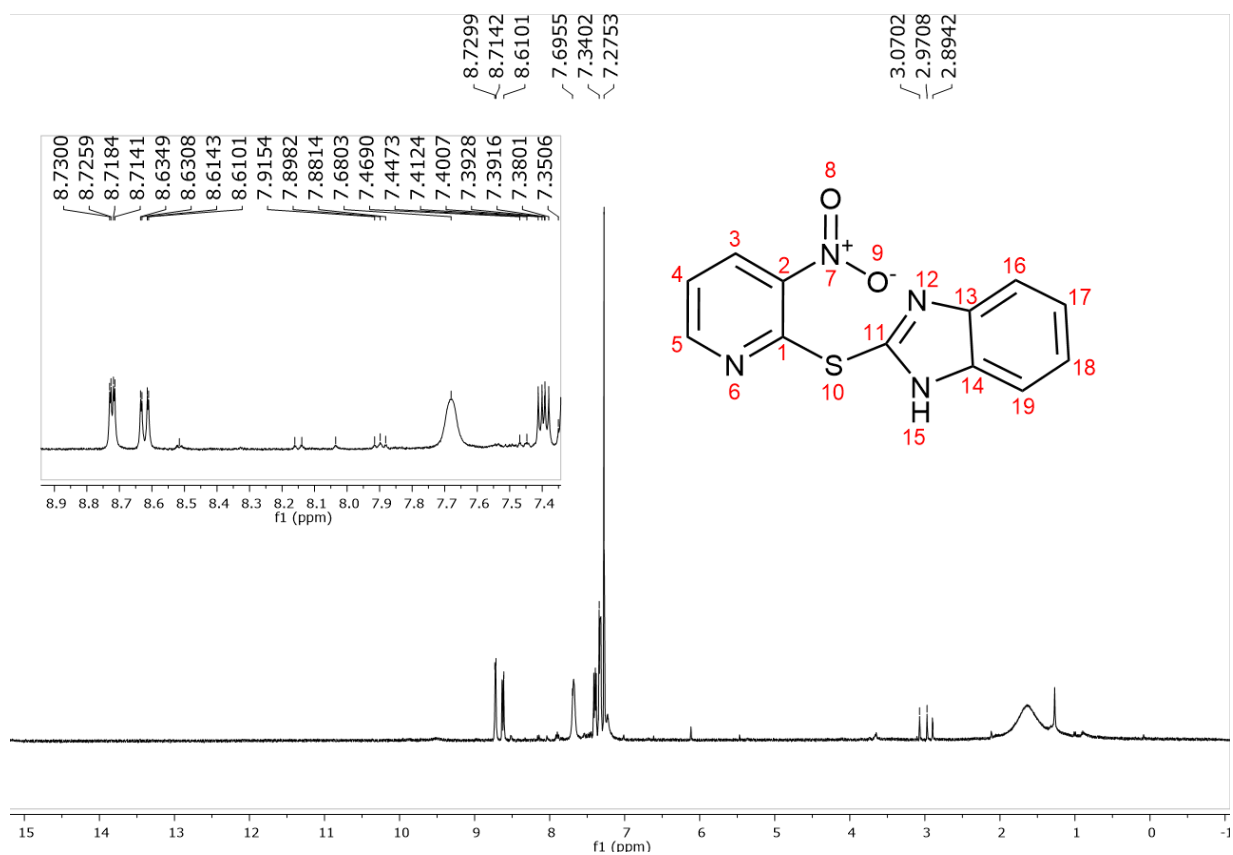


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de **4** (150MHz, CDCl_3)

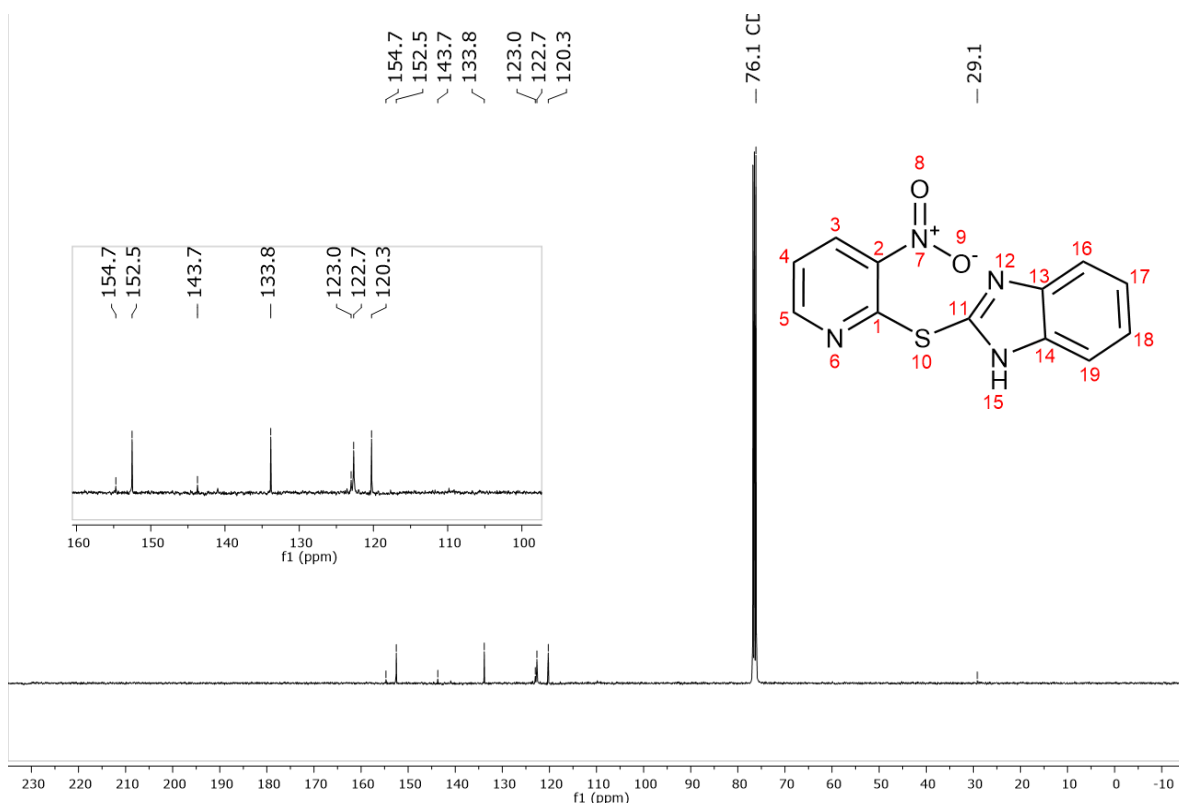


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **5** (400MHz, CDCl_3)

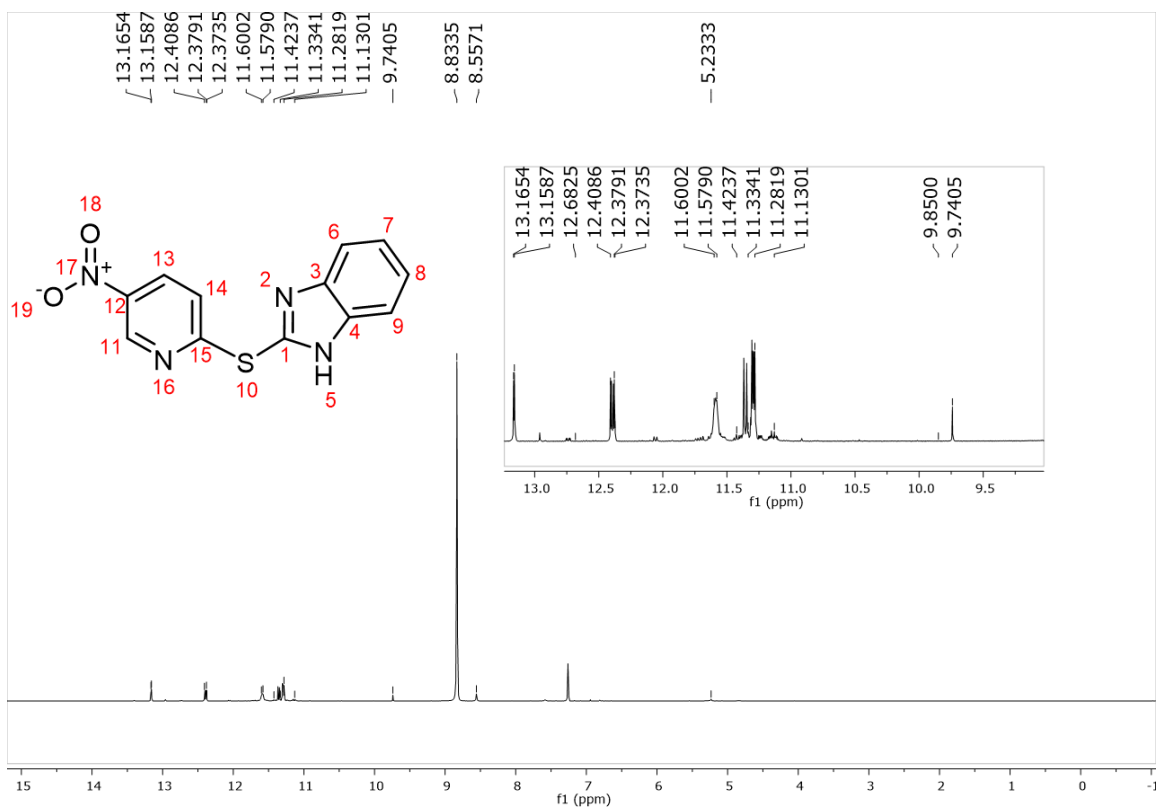


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C de **5** (150MHZ, CDCl_3)

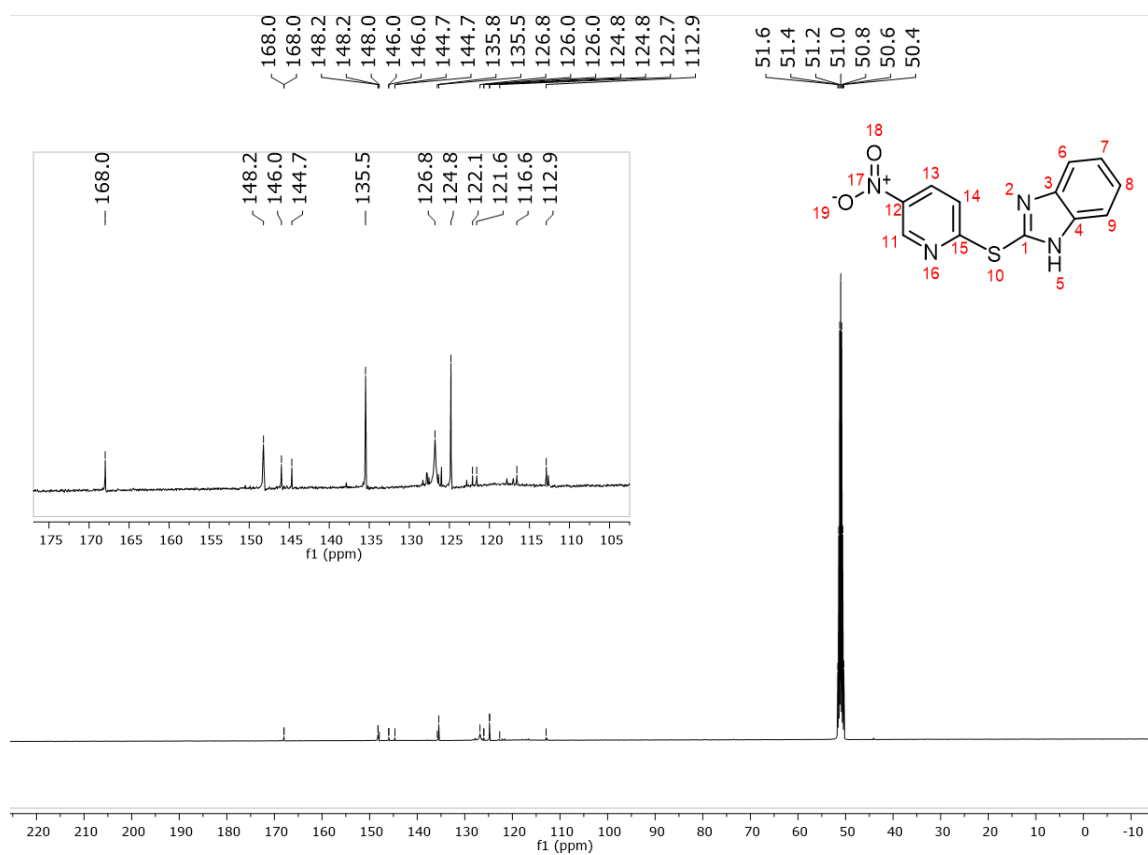


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de **6** (400MHZ, CDCl_3)

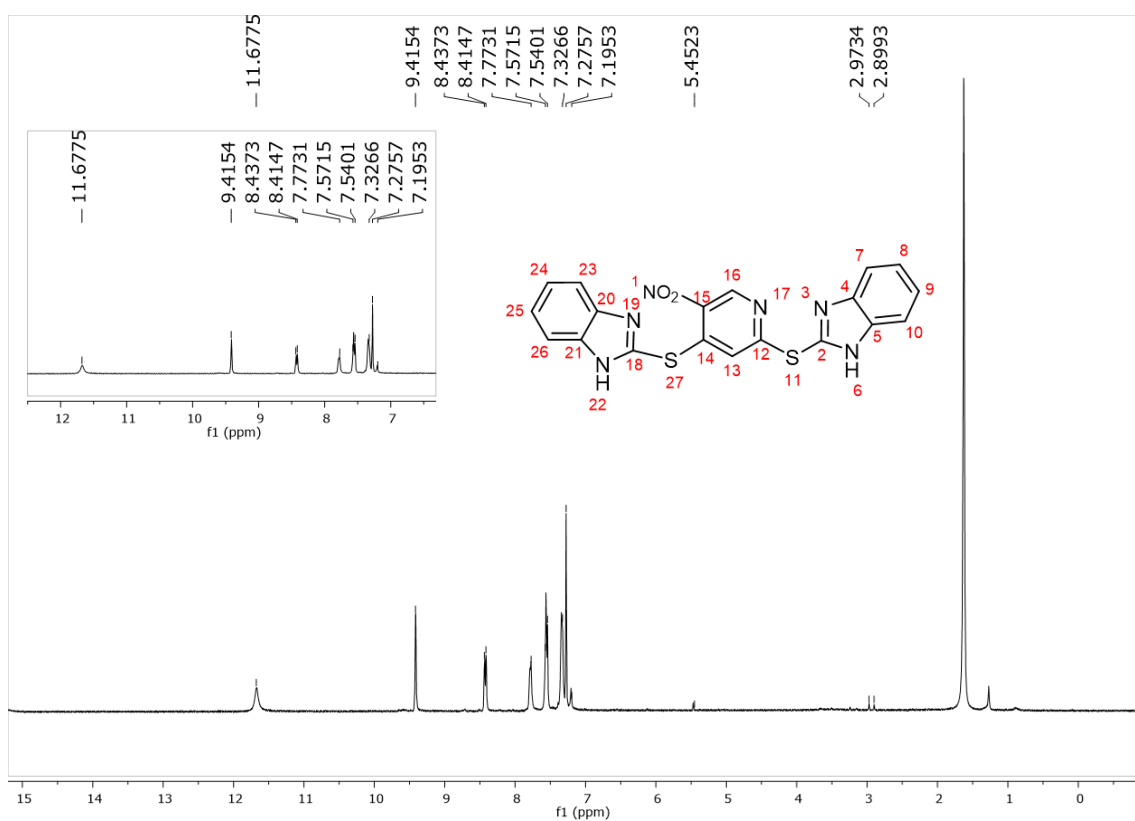


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de **6** (150HZ, CDCl_3)

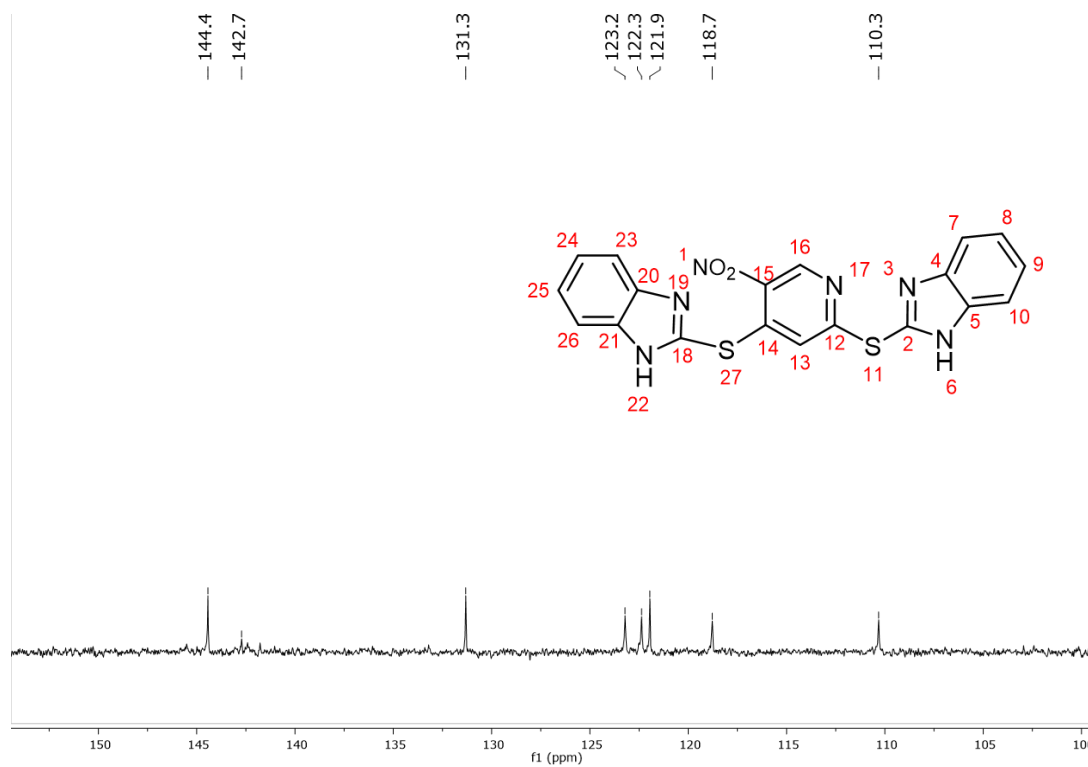


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de **8** (400MHz, CDCl_3)

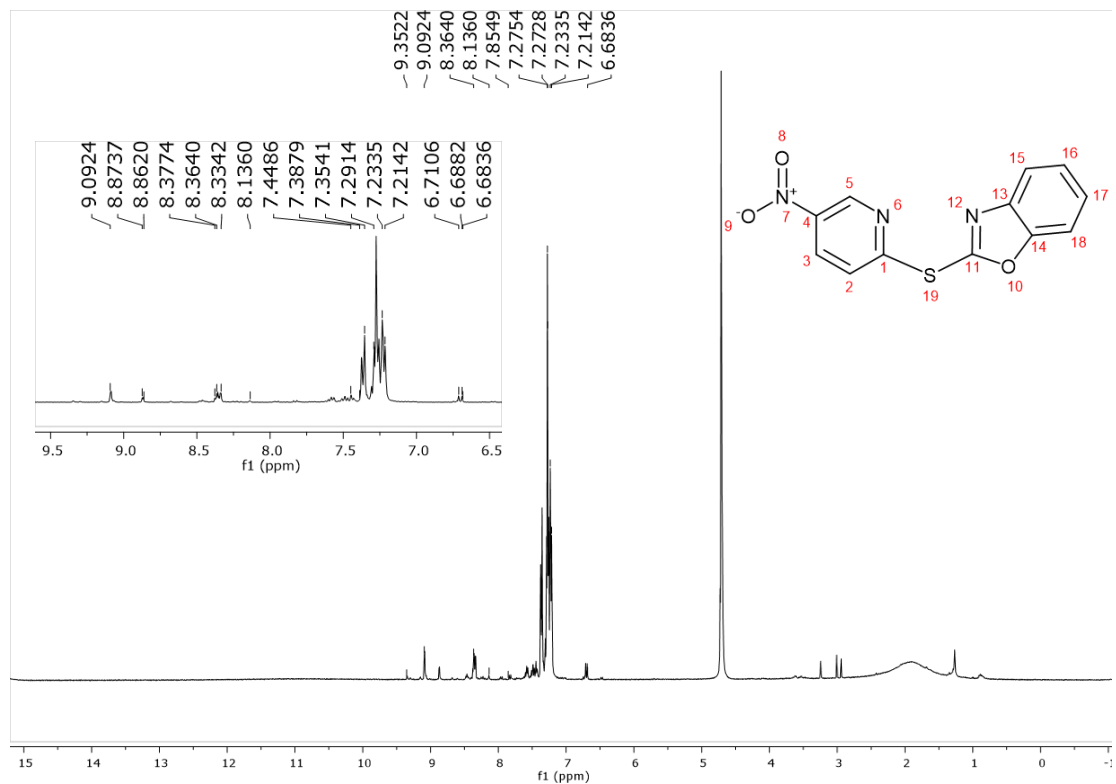


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de **8** (150MHz, CDCl_3)

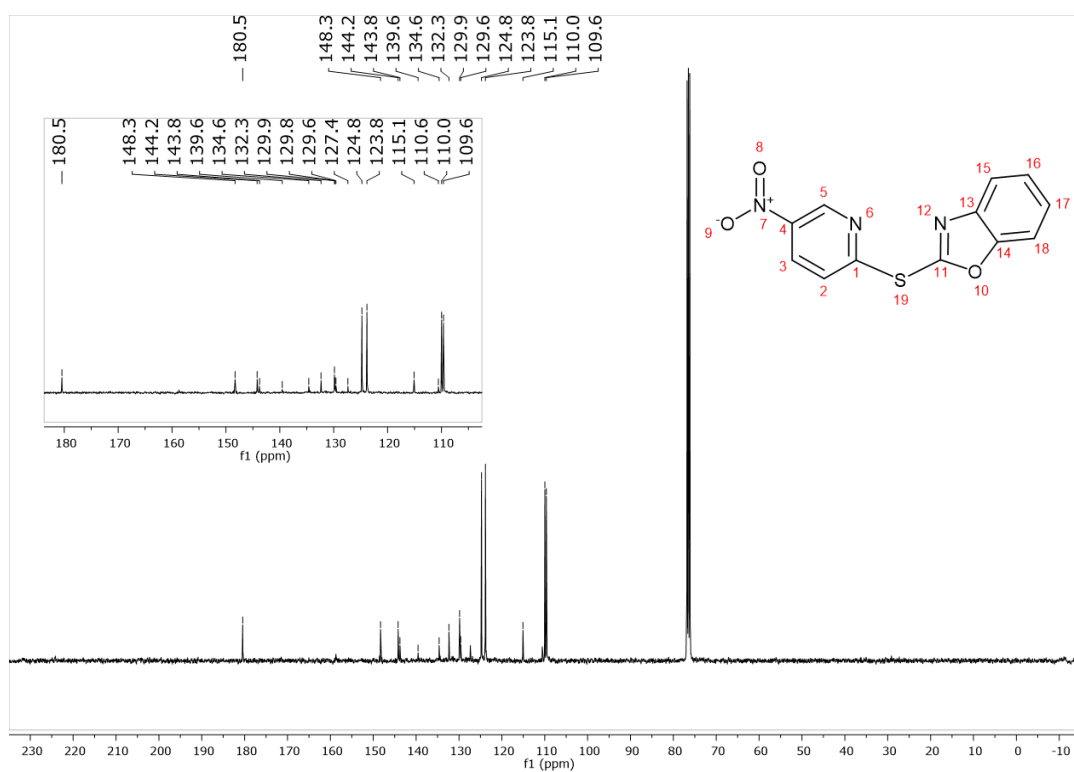


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H de **9** (400MHz, CDCl_3)

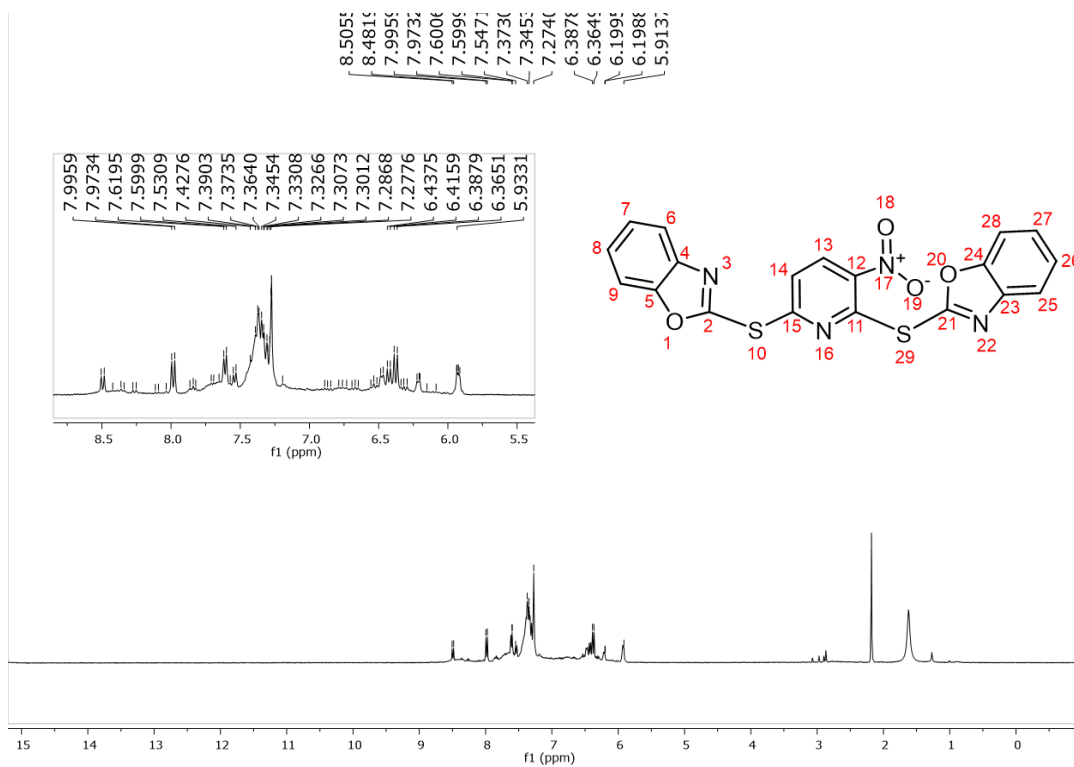


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C de **9** (150MHz, CDCl_3)

