



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

MARIA VERÔNICA DE BARROS NASCIMENTO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE DERIVADOS DA MEPACRINA COM
POTENCIAL AÇÃO ANTIMALÁRICA**

**CAMPINA GRANDE
2025**

MARIA VERÔNICA DE BARROS NASCIMENTO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE DERIVADOS DA MEPACRINA COM
POTENCIAL AÇÃO ANTIMALÁRICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia
da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Química
Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo
Olimpio de Moura

Coorientadora: Ma. Karla Joane
Menezes

**CAMPINA GRANDE
2025**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

N244p Nascimento, Maria Veronica de Barros.

Planejamento e síntese de derivados da mepacrina com potencial ação antimalárica [manuscrito] / Maria Veronica de Barros Nascimento. - 2025.

59 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. Ricardo Olimpio de Moura, Departamento de Farmácia - CCBS".

"Coorientação: Prof. Ma. Karla Joane da Silva Menezes, Farmácia".

1. Malária. 2. Acridina. 3. Mepacrina. 4. Estudos in silico. 5. Antimalárica. I. Título

21. ed. CDD 615.19

MARIA VERÔNICA DE BARROS NASCIMENTO

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE DERIVADOS DA MEPACRINA COM
POTENCIAL AÇÃO ANTIMALÁRICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia
Graduação da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Área de concentração: Química
Farmacêutica.

Aprovada em: 04/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **RICARDO OLÍMPIO DE MOURA**
Data: 16/06/2025 16:50:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Documento assinado digitalmente
 **KARLA JOANE DA SILVA MENEZES**
Data: 13/06/2025 11:18:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Karla Joane Menezes (Coorientadora)
Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente
 **IVANA MARIA FECHINE**
Data: 13/06/2025 12:14:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Ivana Maria Fechine
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Documento assinado digitalmente
 **SONALY LIMA ALBINO**
Data: 13/06/2025 14:55:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Sonaly Lima Albino
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

À Deus, pois “todas as coisas foram feitas por ele, e sem ele nada do que foi feito se fez.” (João 1:3), DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ser minha força e luz durante todo o percurso da minha jornada acadêmica. A Ele dedico tudo o que sou e conquistei. Agradeço a Nossa Senhora por sua intercessão em minha vida. Senti a proteção de seu manto sagrado em cada momento dessa graduação.

Agradeço a minha família, a minha mãe Maria Aparecida e ao meu pai, José Roberto, pelo companheirismo, amor incondicional e sacrifícios feitos para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Amo vocês.

Expresso minha gratidão às minhas irmãs, Bárbara, por ser minha rede de apoio e auxílio nos momentos difíceis, sua determinação é uma inspiração constante para mim. A minha irmã gêmea, Maria Vitória, por ser meu porto seguro e abraço acolhedor nos momentos que mais precisei e por ter sido uma das pessoas que mais me apoiou na escolha do curso de Farmácia. Seu apoio foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Agradeço, ainda, a toda minha família por toda a ajuda e amor, sou eternamente grata por tê-los na minha vida. De modo especial, agradeço a minha tia Mércia, Lurdinha, Corrinha, Guia e meu tio Afonso e as minhas primas Ana Clara e Kiara. Dedico também cada conquista minha aos meus avós Eunice e Francisco de Assis (*in memoriam*) por terem ensinado o verdadeiro amor e o cuidado com o próximo.

Agradeço profundamente às minhas amigas de infância, Maria Camila, Nathalia Letícia e Ana Beatriz, pela amizade verdadeira e cumplicidade ao longo de toda a minha trajetória. As minhas amigas de universidade, Alanna, Ana, Jayanne, Laura e Clara por terem tornado essa jornada acadêmica mais leve e divertida. Espero que nossa amizade continue.

Ao pessoal do LDSF, de modo particular a Misael, Karla, Arthur, Wallyson e Fernanda pela paciência e ensinamentos durante esse período. Obrigada por todo o conhecimento compartilhado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Olímpio, meu sincero agradecimento pelo acolhimento e ensinamentos. Seu apoio foi fundamental para o meu crescimento. Agradeço à Prof. Dra. Ivana Maria Fachine por suas aulas inspiradoras, mesmo na pandemia, que despertaram meu interesse pela farmacologia e me levaram a ser monitora da disciplina. A Prof. Dra Sonaly Lima Albino por ter aceitado fazer parte da minha banca e por ter contribuído com minha formação acadêmica.

Agradeço ainda à UEPB pelo apoio e oportunidade de aprendizado e ao CNPq.

“Os Farmacêuticos são uma mão próxima e estendida, que não se limita a distribuir medicamentos, mas transmite coragem e proximidade. Obrigado a todos os farmacêuticos, sua profissão não é apenas um trabalho, é uma missão.”

Papa Francisco

RESUMO

A malária consiste em uma doença tropical e subtropical causada pelos protozoários pertencentes ao gênero *Plasmodium* spp, transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*. A Mepacrina foi um dos primeiros derivados da acridina utilizado na terapia antimalárica. Entretanto, estudos demonstram indução de aumento nos níveis das enzimas séricas. Devido ao aumento da resistência aos medicamentos atuais na clínica e a relevância do núcleo acridínico para o desenho de novos compostos contra a malária, este trabalho visou explorar derivados acridínicos com potencial atividade antimalárica. Para isso, foi realizado o planejamento por meio de estudos *in silico* como o *docking* molecular em diferentes alvos da malária, incluindo a NMT (PDB ID:4A95) a DHODH (PDB ID: 4CQ8), a FP2 (PDB ID: 3BPF) e a Topoisomerase II (PDB ID: 6AC8) pelo programa Gold 5.8.1. As interações foram analisadas no Discovery Studio. Dos compostos que passaram por triagem virtual, os que foram sintetizados incluíram os intermediários MV e MVH e o composto final MVB-02. Este último apresentou resultados promissores em todos os alvos testados, com valores de *fitness score* de 90,8295 no NMT e 88,3807 na DHODH. Além disso, também apresentou resultados significativos nos alvos FP2 e Topoisomerase II, com valores de *fitness score* de 64,0272 e 53,1557, respectivamente. Após a síntese dos compostos foi realizada a caracterização físico-química que apresentou pontos de fusão acima de 310 °C. Em seguida, foram realizadas técnicas de caracterização estrutural com a espectroscopia de infravermelho que revelou a presença de estiramento de C-O de éster na faixa de 1148 cm⁻¹ do composto MV, estiramento de amina primária do MVH em 3330 cm⁻¹ e banda de dobramento C-H de anel aromático *para* dissubstituído em 826 cm⁻¹ do MVB-02. Em seguida, foram avaliadas pelo perfil farmacocinético *in silico* que mostrou, que dentre os compostos sintetizados, o MVH e o MVB-2 apresentam absorção pelo trato gastrointestinal e o MV apresenta permeação da barreira hematoencefálica. Os estudos *in silico* foram promissores em todos os alvos testados, sugerindo que o composto possui um perfil interessante para atuar em várias etapas do ciclo do parasita.

Palavras-Chave: malária; acridina; mepacrina; estudos *in silico*; antimalárica.

ABSTRACT

Malaria is a tropical and subtropical disease caused by protozoa belonging to the genus *Plasmodium* spp, transmitted by mosquitoes of the genus *Anopheles*. Mepacrine was one of the first acridine derivatives used in antimalarial therapy. However, studies have demonstrated the induction of increased serum enzyme levels. Due to the increase in resistance to current drugs in the clinic and the relevance of the acridine nucleus for the design of new compounds against malaria, this work aims to explore acridine derivatives with potential antimalarial activity. For this purpose, molecular design was carried out through *in silico* studies such as molecular *docking* in different malaria targets, including NMT (PDB ID: 4A95), DHODH (PDB ID: 4CQ8), FP2 (PDB ID: 3BPF) and Topoisomerase II (PDB ID: 6AC8) by the Gold 5.8.1 program. The interactions were analyzed in Discovery Studio. Of the compounds that underwent virtual screening, those that were synthesized included the intermediates MV and MVH and the final compound MVB-02. The latter showed promising results in all tested targets, with fitness scores of 90.8295 in NMT and 88.3807 in DHODH. In addition, it also showed significant results in the targets FP2 and Topoisomerase II, with fitness scores of 64.0272 and 53.1557, respectively. After the synthesis of the compounds, physicochemical characterization was performed, which showed melting points above 310 °C. Then, structural characterization techniques were performed with infrared spectroscopy, which revealed the presence of ester C-O stretching in the range of 1148 cm⁻¹ of compound MV, primary amine stretching of MVH at 3330 cm⁻¹ and C-H bending band of aromatic ring to disubstituted at 826 cm⁻¹ of MVB-02. Then, they were evaluated by the *in silico* pharmacokinetic profile, which showed that, among the synthesized compounds, MVH and MVB-2 present absorption by the gastrointestinal tract and MV presents permeation of the blood-brain barrier. The *in silico* studies were promising in all tested targets, suggesting that the compound has an interesting profile to act in several stages of the parasite cycle.

Keywords: malaria; acridine; mepacrine; *in silico* studies; antimalarial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i> spp.....	20
Figura 2 –	Medicamentos antimaláricos.....	21
Figura 3 –	Núcleo acridínico.....	22
Figura 4 –	Derivados acridínicos.....	23
Figura 5 –	Exemplos de Bioisósteros clássicos e não clássicos.....	24
Figura 6 –	Planejamento para obtenção dos derivados a partir da Mepacrina.....	28
Figura 7 –	Esquema reacional geral para obtenção dos derivados.....	29
Figura 8 –	Complexos da NMT(ID:4A95) com a) ligante, b) Mepacrina c) MVH e d) MV	34
Figura 9 –	Complexos da NMT (ID:4A95) a) MVB-01 b) MVB-02 e c) MVB-05.....	35
Figura 10 –	Complexos da DHODH (ID:4CQ8) com a) Genz-669178, b) MVB-05 e c) MVB-02.....	37
Figura 11 –	Complexos da DHODH (ID:4CQ8) com a) Mepacrina b) MVB-01 c) MV e d) MVH.....	38
Figura 12 –	Complexos da FP2 (ID:3BPF) com a) E-64, b) Mepacrina, c) MVB-05, d) MVB-02, e e) MVB-01.....	39
Figura 13 –	Complexos da FP2 (ID:3BPF) a) MVH e b) MV.....	41
Figura 14 –	Complexos da Topoisomerase II (ID: 6AC8) a) Etoposídeo, b) Mepacrina, c) MVB-01, d) MVB-02 e e) MVB-05.....	42
Figura 15 –	Complexos da Topoisomerase II (ID: 6AC8) a) MVH e b) MV.....	43
Figura 16 –	Mecanismo reacional de MV.....	44
Figura 17 –	Mecanismo reacional de MVH	45
Figura 18 –	Mecanismo reacional de MVB-02.....	46
Figura 19 –	Espectro de infravermelho de MV.....	48
Figura 20 –	Espectro de infravermelho de MVH	49

Figura 21 – Espectro de infravermelho de MVB-02	49
Figura 22 – Modelo <i>Boiled-Egg</i> dos compostos MV, MVH e MVB-02	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados do <i>redocking</i> dos ligantes co-cristalizados.....	32
Tabela 2 – Valores de <i>fitcore</i> dos derivados frente aos alvos do <i>Plasmodium</i> ..	33
Tabela 3 – Propriedades físico-químicas dos compostos	46
Tabela 4 – Solubilidade aparente dos compostos sintetizados	47
Tabela 5 – Valores de absorção obtidos pelo IV	47
Tabela 6 – Propriedades farmacocinéticas dos compostos sintetizados	51
Tabela 7 – Inibição dos compostos com as isoformas do CYP450.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTs	Terapias combinadas à base de Artemisinina
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
BHE	Barreira hematoencefálica
CADD	<i>Computer-aided drug design</i>
CCD	Cromatografia de camada delgada
DHOH	Diidroorotato desidrogenase
DMF	Dimetilformamida
eq.	Equivalente
f.f.	Faixa de fusão
FMN	Mononucleotídeo de flavina
FP2	Falcipaina-2
Pgp	Glicoproteína P
IV	Infravermelho
LogP	Coeficiente de partição teórico
LogS	Solubilidade aquosa
NMT	<i>N</i> -miristoiltransferase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
R _f	Fator de retenção
RMSD	Desvio Quadrático Médio
SNC	Sistema Nervoso Central
T.A.	Temperatura ambiente
TGI	Trato gastrointestinal
TPSA	Área de Superfície Polar Topológica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	Doenças Tropicais	18
3.2	Malária	18
3.2.1	<i>Ciclo de vida e Transmissão</i>	19
3.3	Quimioterapia e resistência	20
3.4	Derivados acridínicos	22
3.5	Estratégias de Planejamento	23
3.5.1	<i>Bioisosterismo</i>	24
3.5.2	<i>Ferramentas <u>in silico</u></i>	25
3.6	Possíveis alvos terapêuticos para a malária	25
3.6.1	<i>N-miristoiltransferase</i>	25
3.6.2	<i>Diidroorotato desidrogenase</i>	26
3.6.3	<i>Falcipaina-2</i>	26
3.6.4	<i>Topoisomerase II</i>	27
4	METODOLOGIA	28
4.1	Delineamento da pesquisa	28
4.2	<i>Docking</i> molecular	28
4.3	Síntese dos compostos	29
4.3.1	<i>Síntese do MV</i>	30
4.3.2	<i>Síntese do MVH</i>	30
4.3.3	<i>Síntese do MVB</i>	30
4.4	Caracterização físico-química	30
4.5	Caracterização estrutural	31
4.6	Perfil farmacocinético	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
25.1	<i>Docking</i> molecular	32
5.2	Síntese e Mecanismos reacionais	44

5.2.1	<i>Síntese do MV</i>	44
5.2.2	<i>Síntese do MVH</i>	44
5.2.3	<i>Síntese do MVB-02</i>	45
5.3	Caracterização físico-química	46
5.4	Caracterização estrutural	47
5.4.1	<i>Espectroscopia de infravermelho</i>	47
5.5	Predição farmacocinética <i>in silico</i>	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
7	PERSPECTIVAS FUTURAS	54
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença típica de regiões tropicais e subtropicais, causada pelos protozoários pertencentes ao gênero *Plasmodium* spp. cuja transmissão ocorre através da picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles* portadoras do parasito. A morbidade causada por essa enfermidade ocorre devido à invasão de parasitos aos eritrócitos, o que ocasiona a hemólise e, nos casos de infecção por *P. falciparum*, observa-se sequestro de glóbulos vermelhos infectados na microvasculatura dos órgãos vitais, levando a diversos sintomas, sendo o principal a febre terçã e, em episódios mais graves, a morte (Arora *et al.*, 2023). No Brasil, cerca de 99% dos casos de infecção por *Plasmodium* spp. ocorre na região da Amazônia Legal (Ministério da Saúde, 2020).

Na tentativa de combater a malária, a Organização Mundial da Saúde implantou diferentes tipos de tratamentos quimioterápicos, sendo a cloroquina um fármaco considerado, durante muitos anos, terapia padrão. Apesar do seu perfil de segurança, foi relatada resistência a esse medicamento, seguida por casos de mortalidade nos países africanos nos anos 1980-1990, com aumento em 2004 devido ao seu uso indiscriminado. Associado à resistência, a administração prolongada de cloroquina pode ocasionar toxicidade grave, incluindo retinopatia, neuropatia, cardiomiopatia e supressão da medula óssea (Coban, 2020; Njiro *et al.*, 2022).

Diante do exposto, é possível notar o difícil tratamento da malária. Assim, torna-se necessário criar formas de tratamento mais eficazes, o que poderia, conseqüentemente, diminuir o número de casos desta doença em todo o mundo. Dentro dessa proposta, destacam-se os derivados acridínicos, que são eficazes enquanto quimioterápicos, como também são bastante aceitos por não apresentarem efeitos tóxicos severos. O núcleo acridínico possui um gama de atividades bem descritas na literatura, tais como: antitumoral, antialzheimer, antileishmania e antimalárica (Fontes *et al.*, 2021).

A mepacrina, uma 9-aminoacridina, é um fármaco antimalárico descoberto na década de 1920, utilizado na terapia e prevenção da malária, principalmente durante a Segunda Guerra Mundial. Contudo, seu uso foi interrompido devido alguns efeitos adversos, estando associados ao desenvolvimento de radicais livres, desenvolvimento de resistência medicamentosa e baixa biodisponibilidade (Oien *et*

al., 2021). Diante disso, é possível, através do planejamento molecular, criar moléculas sintéticas derivadas da mepacrina, que possam ser utilizadas como novos agentes terapêuticos mais eficazes e com menos efeitos adversos.

A química medicinal é fundamental nesse processo, pois auxilia através de ferramentas *in silico*, o desenho de moléculas direcionadas a alvos terapêuticos já conhecidos ou para novos alvos. Através de métodos computacionais, como o *docking* molecular, estruturas privilegiadas são selecionadas como compostos mais promissores ou potenciais *hits*, o que possibilita compreender o modo de interação entre o ligante e o alvo, bem como seu possível mecanismo de ação, sendo essenciais no processo de otimização para obtenção de novos fármacos (Cavasotto; Aucar, 2020).

Tendo em vista o potencial antimalárico da mepacrina, seus efeitos adversos, bem como as atividades já relatadas de moléculas similares na literatura, esse trabalho propõe desenvolver possíveis candidatos a fármacos utilizando esse núcleo já conhecido, por meio de *docking* molecular, seguido da síntese dos derivados mais promissores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Planejar e avaliar *in silico* novos compostos acridínicos derivados da Mepacrina com potencial atividade antimalárica, como possíveis candidatos a fármacos e sintetizar os derivados mais promissores.

2.2 Objetivos Específicos

- a) planejar novos derivados acridínicos a partir do *scaffold* da mepacrina.
- b) realizar estudos *in silico* de *docking* molecular.
- c) sintetizar os derivados acridínicos mais promissores.
- d) caracterizar os compostos sintetizados físico-química e estruturalmente, com a espectroscopia de infravermelho.
- e) realizar predição farmacocinética.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doenças tropicais

As doenças tropicais (DT) são um grupo de doenças infecciosas que afetam milhares de pessoas em todo o mundo, especialmente em áreas tropicais e subtropicais. Essas regiões oferecem condições ambientais propícias para a proliferação de agentes etiológicos como vírus, bactérias e protozoários. Reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde, essas doenças representam uma grande ameaça a saúde pública atingindo, principalmente, as populações mais vulneráveis que vivem em condições socioeconômicas precárias e sem acesso a saneamento básico (Hotez *et al.*, 2020; Nascimento; Cavalcanti, Moura, 2023).

As DT apresentam diversos impactos sociais, ambientais e econômicos significativos e sua epidemiologia está frequentemente associada ao desenvolvimento do país. Essas doenças são mais prevalentes na África e na Ásia, mas também são encontradas na Europa e no Sudeste Asiático. Estima-se que mais de 1,7 bilhão de pessoas são afetadas por essas doenças, com aproximadamente 40% delas residindo no continente africano (Semahegn *et al.*, 2023).

A malária, leishmaniose e tripanossomíases (doença de Chagas e doença do sono) são exemplos de doenças tropicais que afetam principalmente populações em situação de pobreza, resultando em consequências grave para a saúde humana. A maioria dessas doenças são causadas por parasitas transmitidos por vetores, como mosquitos, e envolve um ciclo de transmissão complexo que inclui um hospedeiro (Makau-Barasa *et al.*, 2025).

3.2 Malária

A malária é conhecida como impaludismo, paludismo, febre terçã, além de nomes populares como sezão, batedeira ou febre (Mioto; Galhardi; Amarante, 2012). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 247 milhões de casos de malária foram registrados em 2021 no continente africano. No Brasil, a região amazônica é considerada área endêmica para malária no país, registrando mais de 99% dos casos autóctones. A região engloba os estados do Acre,

Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão (Brasil, 2024), sendo a transmissão dessa doença nesses estados dependentes de fatores econômicos, ambientais e socioculturais (Valadares *et al.*, 2024).

3.2.1 Ciclo de vida e Transmissão

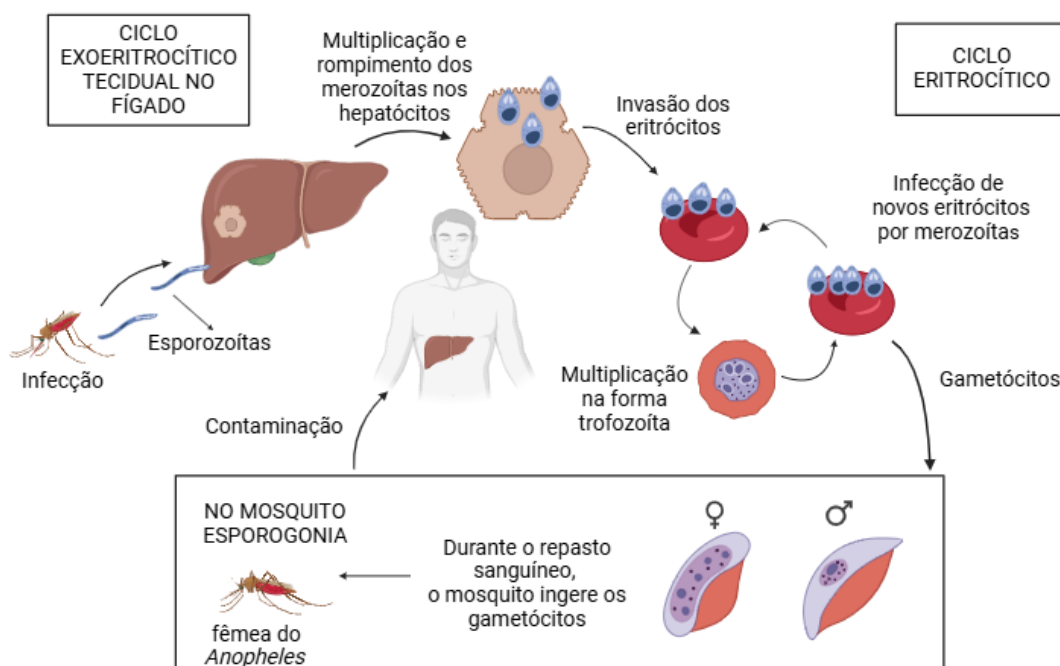
Considerada um problema de saúde pública, a malária é causada por protozoários pertencentes ao filo *Apicomplexa*, classe *Sporozoea*, ordem *Eucoccidia*, família *Plasmodiidae*, sendo as espécies *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* as que mais comumente parasitam o homem. No Brasil, a malária humana está relacionada principalmente com as espécies *P. vivax* e *P. falciparum* (Gomes *et al.*, 2018). Todos esses gêneros de *Plasmodium* spp. têm como principal vetor a fêmea do mosquito *Anopheles*, que inocula o hospedeiro através da picada. Entretanto, como ressalta Neves (2016), a infecção malárica pode ser transmitida acidentalmente, como resultado de transfusão sanguínea e até infecção congênita, embora raramente descrita. Essas formas de transmissão servem como meios de propagação do esporozoítio, a forma infecciosa do parasito no hospedeiro vertebrado.

O *Plasmodium* spp. possui um ciclo de vida dividido entre duas formas de reprodução: a fase sexuada, também chamada de esporogonia, que acontece no inseto vetor, e uma fase assexuada ou esquizonte, que acontece no hospedeiro vertebrado (figura 1). A infecção malárica inicia com a picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, a qual inocula na pele a forma infectante, o esporozoítio, por meio da saliva. Na fase exoeritrocítica tecidual, os esporozoítos infectam as células do fígado, se multiplicando por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais que se diferenciam em milhares de merozoítos.

Posteriormente, os merozoítos são liberados durante a ruptura de cada hepatócito, onde invadem os eritrócitos e se transformam na forma trofozoíta por meio de uma reprodução assexuada, também denominada de esquizogonia, o que caracteriza o ciclo eritrocítico. No interior da hemácia, alguns merozoítos se diferenciam em formas sexuadas, chamadas gamétocitos, sendo macrogameta a forma feminina e microgameta a forma masculina. Esses gametócitos são ingeridos

pelo mosquito durante o repasto sanguíneo. No intestino delgado do mosquito ocorre a esporogonia, isto é, a fecundação desses gametócitos formando novos esporozoítas por reprodução sexuada, os quais migram até a glândula salivar do mosquito, pronto para infectar novos humanos e completar o ciclo de transmissão (Ferreira *et al.*, 2022; Walker; Rogerson, 2023).

Figura 1 – Ciclo de vida do *Plasmodium* spp.



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

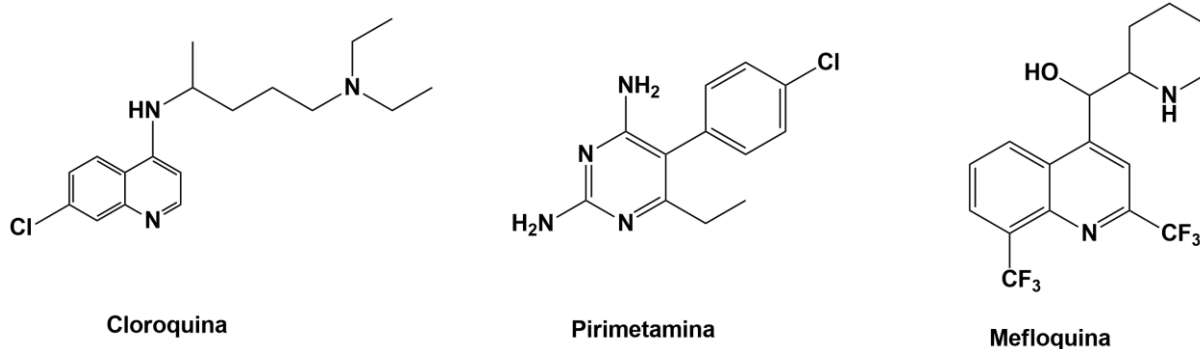
O conhecimento do ciclo de vida do parasito é fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos, pois auxilia na investigação de novos alvos envolvidos na reprodução dos mesmos, com também direcionam o desenho de novas moléculas mais específicas. Entretanto, a prevenção e controle da malária são essenciais para reduzir o risco de infecção. Desse modo, as principais medidas ainda consistem em combater o vetor por meio de telas e inseticidas (Littmann *et al.*, 2024).

3.3 Quimioterapia e resistência

O tratamento da malária é a ferramenta mais importante para o controle da doença, pois reduz a morbimortalidade, além de evitar a transmissão do parasito em outros indivíduos. Os diferentes estágios do ciclo de vida do parasito no ser humano são caracterizados por diferentes aspectos, o que significa, em algumas situações, um único medicamento não consegue atuar em todos os estágios. Portanto, os medicamentos antimaláricos são classificados de acordo com a fase do ciclo de vida do parasita que atuam (Neves, 2016).

Dentre as classes de antimaláricos pode-se destacar os gametocidas que atuam nos gametócitos femininos e masculinos dos parasitas na fase sanguínea do ciclo, como a cloroquina. Outra classe consiste nos fármacos profiláticos, como pirimetamina, utilizado para prevenir a infecção por malária em pessoas que viajam para áreas endêmicas. Já os esquizotônicos, como a mefloquina, são medicamentos que agem diretamente na forma assexuada do parasito reduzindo as primeiras manifestações clínicas da doença. Apesar do uso dessas drogas, a quimioterapia antimalária vem enfrentando um grande obstáculo, a resistência do parasito aos medicamentos utilizados (Alven; Aderibigbe, 2019; Tripathi *et al.*, 2023). Os medicamentos estão apresentados na figura 2.

Figura 2 – Medicamentos antimaláricos



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

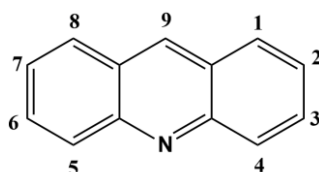
A resistência está relacionada com a capacidade de sobrevivência ou multiplicação de uma espécie, independente da administração e absorção de um determinado medicamento em cada paciente. Em relação às espécies que causam a malária, o *P. falciparum* apresenta diferentes graus de resistência aos antimaláricos. Já em relação ao *P. vivax*, há relatos a respeito de resistência à cloroquina (Coban 2020; Who, 2024). Dentre os medicamentos cuja resistência é conhecida, a

cloroquina é a que possui história mais difundida. Segundo Ippolito *et al.* (2021), os motivos da resistência são decorrentes de fatores ligados ao parasita, como mutação gênica, que produz uma cepa resistente, ao hospedeiro, como não adesão ao tratamento, condições socioeconômicas, como a falta de saneamento básico e o uso abusivo dos medicamentos, incluindo duração insuficiente do tratamento. Fato esse, que justifica a busca por novos fármacos que possam superar os mecanismos de resistência além de apresentarem segurança e eficácia.

3.4 Derivados acridínicos

A acridina é uma classe descoberta desde o século XIX, quando alguns de seus primeiros derivados eram utilizados como corantes e pigmentos. Quimicamente, é um composto aromático com estrutura planar contido em um sistema policíclico, com um heteroátomo de nitrogênio no anel central. Conhecida como dibenzopiridina, 10-azaaantraceno, entre outras denominações, o núcleo acridínico é considerado um agente quimioterápico promissor (Figura 3) (Schmidt; Liu, 2015).

Figura 3 – Núcleo acridínico



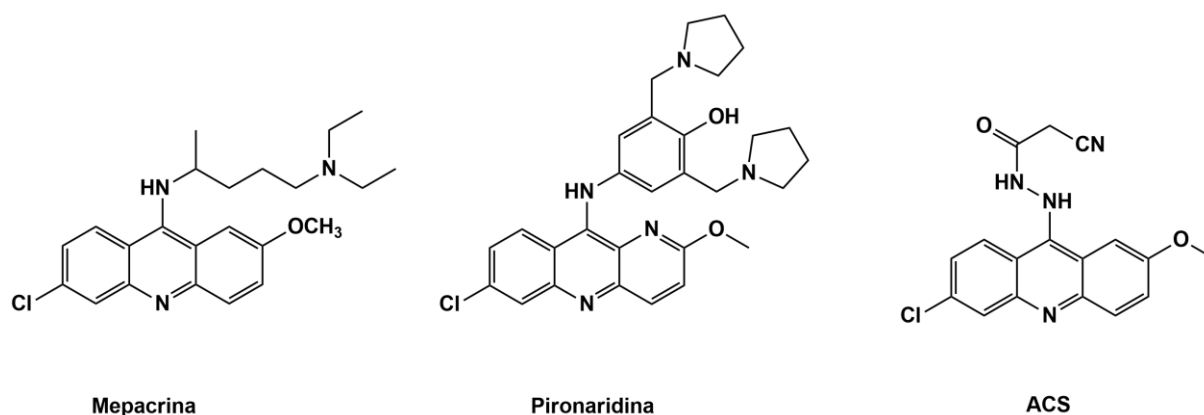
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Os derivados acridínicos apresentam uma ampla variedade de atividades farmacológicas descritas na literatura, dentre elas, pode-se citar atividades antifúngica, antimicrobiana, antitumoral e antimalárica (Fontes *et al.*, 2021). A Mepacrina, por exemplo, foi um dos primeiros derivados da acridina utilizados na terapia e prevenção da malária, pertencendo à classe dos esquizotônicos. Embora seu mecanismo de ação não esteja completamente elucidado acredita-se que a mepacrina atue na fase eritrocítica do ciclo do parasita interferindo na replicação do material genético, possivelmente por meio da inibição da topoisomerase II. Todavia, estudos demonstram que esse fármaco foi reconhecido como causador de um amarelamento da pele, além de possuir alguns efeitos adversos, como elevações de

enzimas séricas durante a terapia, associada a casos raros de lesão hepática aguda (Namas; Marquardat 2015).

A Pironaridina é um derivado acridínico que atua como esquizotocida sanguíneo, provavelmente interferindo na detoxificação da heme resultante da degradação da hemoglobina, sendo empregada como agente antimalárico em monoterapia desde a década de 1970. Atualmente, foi empregado em terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) para tratar a malária por *P. falciparum*, embora, ainda há incertezas sobre sua farmacocinética clínica em diferentes populações. Além disso, derivados acridínicos, como os compostos ACS, demonstram potencial atividade antimalárica, cujo mecanismo de ação pode estar relacionado à intercalação com o DNA, ligação ao grupo heme e inibição da enzima topoisomerase II (Chu; Dorlo 2023; Silva *et al.*, 2018). Isso evidencia a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos a partir do núcleo acridínico. A ilustração dos derivados acridínicos é mostrado na figura 4.

Figura 4 – Derivados acridínicos



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

3.5 Estratégia de planejamento

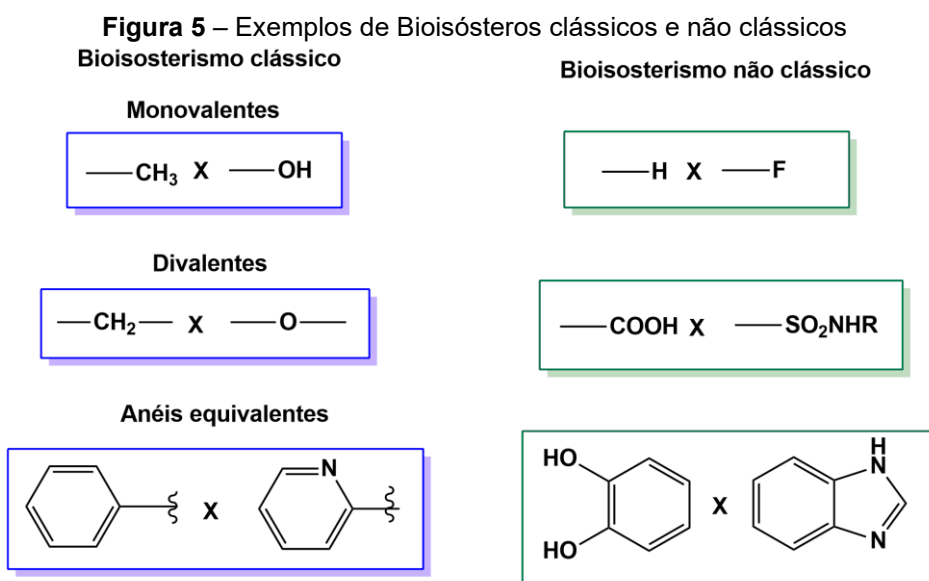
Existem diversas estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos, entre eles os métodos modernos, que são aqueles auxiliados por computador, o CADD (*computer-aided drug design*) e os métodos clássicos, que incluem técnicas como hibridação molecular, homologação, simplificação e bioisosterismo. Esse

último vem sendo aplicado há algumas décadas no processo de planejamento e modificação molecular e continua sendo uma metodologia útil atualmente.

3.5.1 Bioisosterismo

O bioisosterismo é uma estratégia de modificação molecular utilizada pela Química Medicinal no desenho racional para obtenção de novos fármacos. A estratégia consiste na substituição ou intercambialidade de fragmentos moleculares que podem ser átomos, grupos funcionais ou subunidades. Esse fragmento substituído pode apresentar volume molecular, forma, distribuição eletrônica e propriedades físico-químicas semelhantes sem causar danos significativos na atividade biológica. Sendo assim, o bioisosterismo tem como objetivo melhorar os perfis farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos, obtendo um composto mais seletivo ou potente no organismo (Ferreira *et al.*, 2022; Jayashree *et al.*, 2022).

Em 1970, Alfred Burger subdividiu o bioisosterismo em duas categorias: bioisosterismo clássico e não clássico (Figura 5). Os bioisósteros clássicos foram classificados de acordo com a camada de valência de átomos, grupamentos ou radicais e estão distribuídos em átomos ou grupos mono, di, tri ou tetravalentes, sendo também contemplados nesta categoria os anéis aromáticos ou não, equivalentes. Já os não clássicos os elementos estruturais não atendem as regras eletrônicas e estéricas dos clássicos, mas produzem atividade biológica similar (Lima; Barreiro, 2017).



Fonte: Adaptado de Ferreira *et al.*, 2022; Jayashree *et al.*, 2022.

3.5.2 Ferramentas in silico

Um dos principais objetivos da Química Medicinal é o processo de descoberta, otimização e desenvolvimento de novos compostos ativos. Nos últimos anos, os métodos computacionais têm contribuído de maneira promissora no planejamento racional de fármacos, reduzindo o custo e o tempo envolvidos nesse processo. Nesse âmbito, destacam-se os estudos *in silico*, como o *docking* molecular, uma ferramenta de extrema importância na química medicinal para o desenho de fármacos assistido por computador (CADD, *computer-aided drug design*), o qual permite simular o comportamento de moléculas no sítio de ligação de um alvo específico, representando a interação fármaco-receptor. O *docking*, além de facilitar a previsão da orientação mais provável de interação do ligante dentro do sítio para formar um complexo estável, permite compreender, através de funções de pontuação ou *score*, a força ou afinidade de ligação entre o ligante e o alvo (Nascimento *et al.*, 2022; Rognan, 2017).

Os métodos *in silico* também são utilizados para prever propriedades farmacocinéticas, tais como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) e toxicológicas, no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Esses métodos são de extrema importância para excluir compostos inadequados e minimizar falhas associadas à farmacocinética durante os estágios iniciais de otimização de novos agentes terapêuticos. Dessa forma, as previsões *in silico* de ADME auxiliam na redução dos custos da pesquisa, permitindo um desempenho melhor na seleção e descoberta de novos medicamentos (Xiong *et al.*, 2021).

3.6 Possíveis alvos terapêuticos para a malária

3.6.1 *N-miristoiltransferase*

A *N-miristoiltransferase* (NMT) é uma enzima presente em células eucarióticas que catalisa a transferência de um grupo miristato de ácido graxo a substratos proteicos (*N-miristoilação*). No *Plasmodium* spp. essa enzima desempenha papel vital nos processos metabólicos e seus substratos são responsáveis pela modificação de proteínas parasitárias importantes no desenvolvimento e sobrevivência do parasito dentro do hospedeiro, principalmente

durante a esquizogonia no estágio assexuado intraeritrocítico (Cavalcanti *et al.*, 2024; Schlott; Holder; Tate, 2018).

A NMT atua em vários processos fisiológicos, incluindo o transporte e homeostase de proteínas, secreção, regulação de canais iônicos, motilidade do parasito. Sendo assim, torna-se um alvo promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos, pois inibidores específicos dessa enzima podem interferir na capacidade de sobrevivência e replicação do parasito dentro do hospedeiro humano (Wright *et al.*, 2014).

3.6.2 Diidroorotato desidrogenase

A Diidroorotato desidrogenase (DHODH) é uma enzima envolvida na quarta etapa na via de síntese *de novo* das pirimidinas, que são necessárias para a biossíntese de DNA, RNA, glicoproteínas e fosfolipídios. Ao contrário das células humanas que são capazes de utilizar a via de recuperação para obter pirimidinas, o *Plasmodium* depende inteiramente da síntese *de novo* para acessar esses compostos (Alzain *et al.*, 2022; Pippione *et al.*, 2019).

A enzima DHODH é de suma importância para a sobrevivência, pois atua na síntese de nucleotídeos que são essenciais para a replicação do parasita. Logo, é um alvo explorado para medicamentos antimaláricos na medida que potenciais inibidores seletivos dessa enzima afetam o metabolismo e crescimento celular do patógeno (Nie *et al.*, 2025).

3.6.3 Falcipaina-2

As falcipainas constituem uma grande família de proteases de cisteína relacionadas ao ciclo de vida do *Plasmodium* spp. Essa família inclui várias enzimas como a falcipaina-1, falcipaina-2 e falcipaina-3, que desempenham papéis importantes no desenvolvimento do patógeno. A falcipaina-2 (FP-2) é uma protease de cisteína localizada no vacúolo alimentar, onde exerce papel crucial na proliferação do parasito. Particularmente, a FP-02 está envolvida na degradação da hemoglobina do hospedeiro, um processo que leva a liberação de aminoácidos essenciais para o metabolismo e sobrevivência do parasita no ciclo eritrocítico (Aratikatla *et al.*, 2021; Rahman *et al.*, 2024).

A falcipaina-2 destaca-se como um alvo promissor para a descoberta de novos medicamentos antimaláricos. Segundo Pandey, Kennedy e Raghav (2025), essa enzima é mais estudada e apresenta maior concentração em trofozoítos em comparação com a falcipaina-3. Portanto, compostos capazes de inibir a falcipaina-2 podem ser eficazes no tratamento da malária.

3.6.4 Topoisomerase II

As Topoisomerases (Topo) são enzimas cruciais na replicação cromossômica, pois promovem o relaxamento da fita de DNA, diminuindo a tensão e permitindo a progressão desse processo. Ademais, essas enzimas também estão envolvidas na recombinação genética, que é importante para a divisão celular do parasito. Durante a esquizogonia, as topoisomerases desempenham papel importante para as múltiplas replicações do DNA do *P. falciparum*, garantindo a proliferação do mesmo (Attasart *et al.*, 2016; Dar *et al.*, 2024).

Dentre as isoformas das topoisomerases, a topoisomerase II promove a quebra da fita dupla do DNA utilizando o íon Mg^{+2} como cofator, além de ATP como fonte de energia. Essa enzima atua no desenrolamento da estrutura do DNA, por meio de uma ligação covalente com o resíduo de tirosina permitindo, assim, o relaxamento da dupla hélice. Logo, a topoisomerase II é essencial para garantir a estabilidade genômica do parasito (Dar *et al.*, 2024).

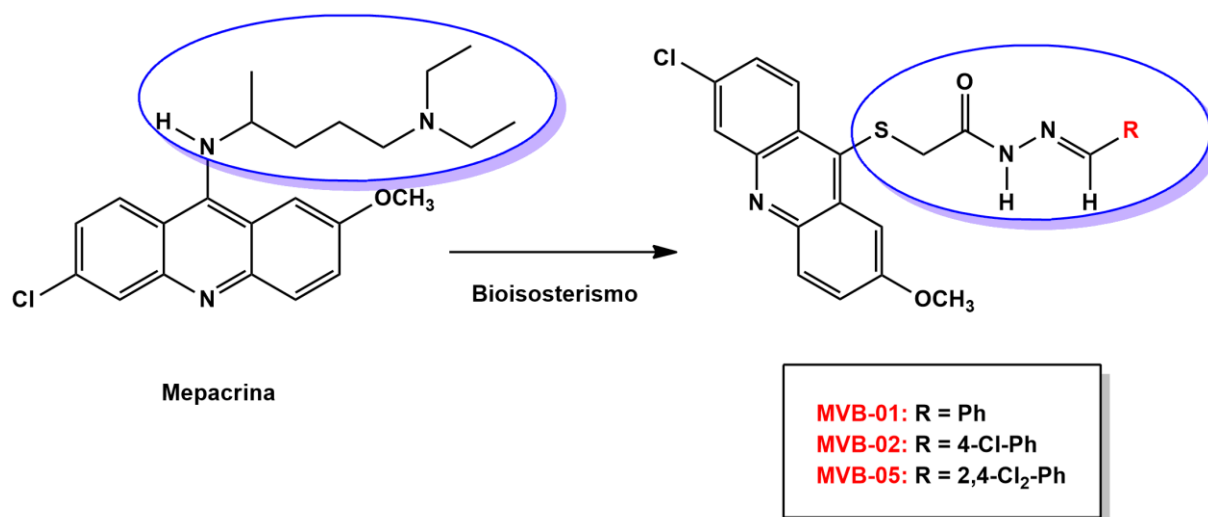
Devido à relevância das topoisomerases, especialmente da topoisomerase II, no ciclo de vida do *P. falciparum*, essas enzimas são consideradas alvos potenciais para o desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos. Assim, inibidores específicos podem interferir na replicação do DNA atingindo a sobrevivência do parasita (Lamba; Roy, 2022).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da pesquisa

O presente estudo trata-se de uma pesquisa experimental com foco em síntese química e desenvolvimento de fármacos a partir de métodos computacionais como o CADD, ferramenta essencial na etapa pré-clínica, pois permite a identificação e otimização de moléculas promissoras. As moléculas foram planejadas com base no núcleo acridínico, presente no medicamento Mepacrina. Como observado na figura 6, foi realizado o bioisosterismo não clássico, como estratégia de modificação molecular com a troca do nitrogênio pelo enxofre.

Figura 6 – Planejamento para obtenção dos derivados a partir Mepacrina



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

4.2 Docking molecular

As moléculas foram desenhadas no programa MarvinSketch 23.17 e otimizadas com o ArgusLab 4.0.1 para minimizar a energia conformacional por meio do método semiempírico PM3. O *docking* molecular foi realizado no programa Gold 5.8.1. A validação do método ocorreu a partir do *redocking*, utilizando a função ChemPLP, no qual selecionou-se as conformações dos ligantes co-cristalizados com o menor valor de Desvio Quadrático Médio (RMSD) das distâncias entre os átomos sendo abaixo de 2,0 Å (Bell; Zhang, 2019). A Topoisomerase II foi validada com

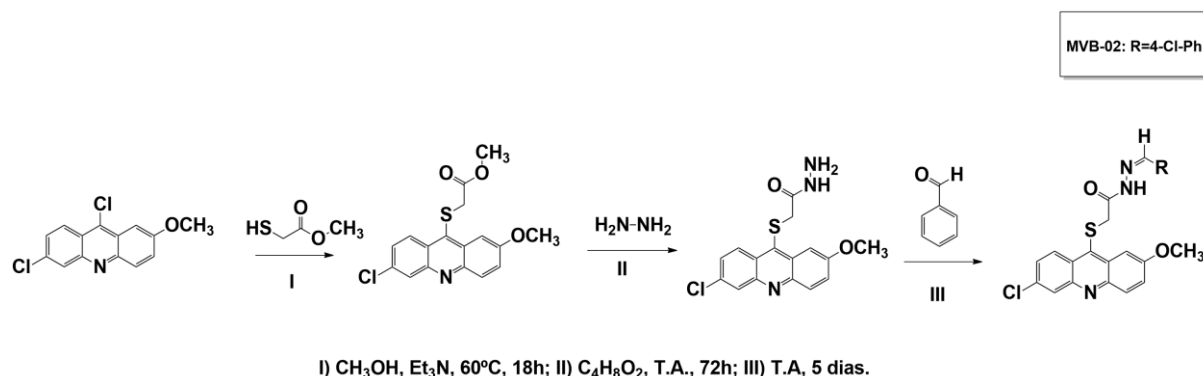
base no perfil de interação do inibidor Etoposídeo com os resíduos catalíticos do sítio ativo, conforme descrito na literatura. Isso foi necessário devido à ausência de um ligante co-cristalizado na enzima (Dar *et al.*, 2024).

As estruturas dos alvos relevantes para a malária como o diidroorotato desidrogenase do *Plasmodium falciparum* DHODH (ID: 4CQ8), o *N*-miristoiltransferase do *Plasmodium vivax* (NMT) (ID: 4A95), a Falcipaina-2 (ID:3BPF) e a Topoisomerase II do *Plasmodium falciparum* (ID: 6CA8) foram obtidas do *Protein Data Bank* (PDB) e submetidas ao Gold. Por fim, foram selecionadas as conformações das moléculas com maior valor de *fitscore*, para análise de regiões de ligação com os alvos, tipos de interação e aminoácidos do sítio ativo que participam das ligações, utilizando o *software* Discovery Studio 2024 Client.

4.3 Síntese dos compostos

A síntese foi realizada no LDSF/UEPB, que dispõe dos reagentes e equipamentos necessários. Nesse sentido, foi executada uma via sintética plena e linear, com 3 etapas, sendo aplicadas rotas sintéticas conhecidas e de fácil execução, que se iniciam com substituição nucleofílica aromática, em meio básico, na qual ocorre um ataque do enxofre do tioglicolato de metila na posição 9 da 6,9-dicloro-2-metoxiacridina (Colmenarez *et al.*, 2020). Posteriormente, ocorre uma reação de hidrazinação, seguida de condensação com diferentes aldeídos substituídos. No que diz respeito aos compostos MVB foi sintetizado o MVB-02 devido aos resultados promissores nos estudos de *docking* com os alvos testados e à disponibilidade de reagentes no laboratório. A síntese está descrita na figura 7.

Figura 7 – Esquema reacional geral para obtenção dos derivados acridínicos



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

4.3.1 Síntese do MV

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 0,15 mL de tioglicolato de metila em 11 mL de metanol. Manteve-se sob agitação constante a temperatura ambiente (T.A.) e, após completa solubilização do MV, foram adicionadas 2 gotas do catalisador básico trietilamina. Em seguida, adicionou-se 0,4665 g (466,5 mg) do reagente 6,9 dicloro-2-metoxiacridina ao meio reacional, mantendo agitação e refluxo (60°C). O consumo dos reagentes e a formação do MV foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD). Houve formação de precipitado, que foi finalizado por meio de filtração e lavagem com metanol em temperatura ambiente, ficando retido no filtro.

4.3.2 Síntese do MVH

Em um balão redondo de 250 mL foi adicionado 200 mg de MV e 7 mL de dioxano. Adicionalmente, 10 gotas de dimetilformamida (DMF) foram adicionadas para completa solubilização. Após isso, foram adicionados 8 equivalentes (eq.) de hidrazina, mantendo a reação sob agitação em T.A. A finalização foi realizada por meio de filtração e lavagem com água, na qual o precipitado desejado ficou retido no filtro.

4.3.3 Síntese do MVB

Para sintetizar o composto MVB-02, foram adicionados 100 mg de MV e 2 mL de dimetilformamida em um balão de fundo redondo de 250 mL. Após solubilização, foi adicionado 0,4050 g do 4-cloro benzaldeído. A reação foi agitada à T.A. por 5 dias, resultando na presença residual do reagente benzaldeído. A finalização ocorreu por precipitação forçada utilizando água em gelo, seguida de filtração, no qual o precipitado ficou retido no filtro. Para purificar o composto, realizou-se uma trituração em éter, visando obter o produto mais puro.

4.4 Caracterização físico-química

Após a síntese, os compostos foram caracterizados quanto ao seu coeficiente de partição teórico (LogP), faixa de fusão, cor, aspecto, rendimento, fator de retenção (Rf) e solubilidade em diferentes solventes.

4.5 Caracterização estrutural

A caracterização estrutural foi realizada na Central Multiusuário de Análise e Caracterização Químico-Biológica, localizada no Campus V da UEPB, por espectroscopia de infravermelho (IV), com a utilização do equipamento Shimadzu IRSpirit-T. Os espectros foram obtidos por meio do método de Reflectância Total Atenuada (ATR) e registrados em Transmitância, com 100 scans de leitura e faixa de registro do 400 cm^{-1} a 4700 cm^{-1} .

4.6 Perfil farmacocinético

A determinação do perfil farmacocinético *in silico* foi realizada utilizando-se o serviço web gratuito SwissADME (Daina; Michielin; Zoete, 2017). Assim, foram avaliadas propriedades como absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade. Desse modo, foi possível observar propriedades de lipofilicidade, solubilidade aquosa, absorção intestinal, capacidade de permeabilidade através da barreira hematoencefálica (BHE) e metabolismo por CYP450. Além disso, os compostos foram analisados quanto ao cumprimento dos critérios de *druglikeness* estabelecidos por Lipinski com a “regra dos 5”.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 *Docking* molecular

A validação da metodologia foi realizada a partir do *redocking* molecular, selecionando as conformações dos ligantes co-cristalizados, com um RMSD ≤ 2.0 Å. Os alvos foram validados utilizando a função ChemPLP, que é a função de pontuação padrão do Gold. No caso da Topoisomerase II (PDB ID: 6CA8), devido à falta de um ligante co-cristalizado, o sítio ativo da enzima foi identificado com base em informações previamente publicadas na literatura sobre os resíduos catalíticos da enzima (Dar *et al.*, 2024). Na Tabela 1 estão os resultados do *redocking* molecular.

Tabela 1 – Resultados do *redocking* dos ligantes co-cristalizados

Alvo (PDB)	Ligante	RMSD (≤ 2.0 Å)	<i>Fitness score</i>
NMT (4A95)	3-(3-butil-6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il) sulfanilpropanenitrila)	0,6697	88.5172
DHODH (4CQ8)	Genz-669178	0,3800	86.1189
Falcipaina 2 (3BPF)	E64	1.1160	54.6316

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Os compostos apresentaram resultados promissores em alvos relevantes ao *Plasmodium falciparum*, incluindo Diidroorotato Desidrogenase, Falcipaina-2 e Topoisomerase II. Além disso, também foi observada atividade significativa no alvo do *P. vivax*, a *N*-miristoiltransferase. Na Tabela 2 estão os resultados de *docking* dos compostos e da Mepacrina. O objetivo do *docking* molecular é avaliar a interação das moléculas em um sítio específico de um alvo de interesse, identificando as conformações com melhor encaixe (*fitness*), que são aquelas que formam complexos mais estáveis com o alvo (Xiao *et al.*, 2024).

Tabela 2 – Valores de *fitscore* dos derivados aos alvos do *Plasmodium*

Compostos	NMT ^a	DHODH ^b	FP2 ^c	Topo II ^d
MVB-01	91.5507	86.0531	64.0272	58.9559
MVB-02	90.8295	88.3807	64.7972	53.1557
MVB-05	94.3518	90.9432	66.6720	54.9425
MVH	82.1151	65.3874	48.6169	46.8924
MV	81.8830	72.7978	45.2022	44.4660
Mepacrina	78.8050	81.8735	56.4804	56.5718
9MT	88.5172			
Genz-669178		86.1189		
E64			54.6316	
Etoposídeo				50.7700

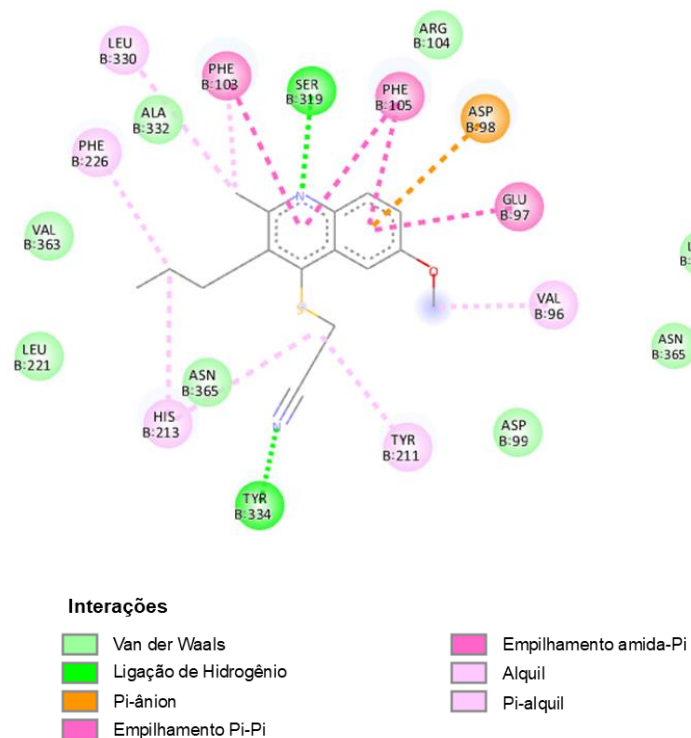
Fonte: Elaborada pela autora, 2025. Legenda: ^aNMT de *P. Vivax* (ID: 4A95); ^bDHODH de *P. falciparum* (ID: 4CQ8); ^cFalcipaina-2 (ID: 3BPF) de *P. falciparum*; ^dTopo II de *Plasmodium falciparum* (ID: 6CA8).

No que diz respeito ao alvo *N*-miristoiltransferase (NMT), o complexo com a Mepacrina e os intermediários MVH e MV apresentaram menor valor de *fitscore* comparado com o ligante e as demais moléculas. Isso pode estar relacionado ao menor número de interações π -alquila. As ligações π -alquila, apesar de serem interações fracas entre o sistema π e o grupo alquila, são importantes para a estabilidade e especificidade de complexos moleculares (Fokoue *et al.*, 2020). Além disso, a Mepacrina não interage com o Phe¹⁰³ e Tyr³³⁴, resíduos importantes para atividade da enzima. (Cavalcanti *et al.*, 2024). Essas interações podem ser visualizadas na figura 8.

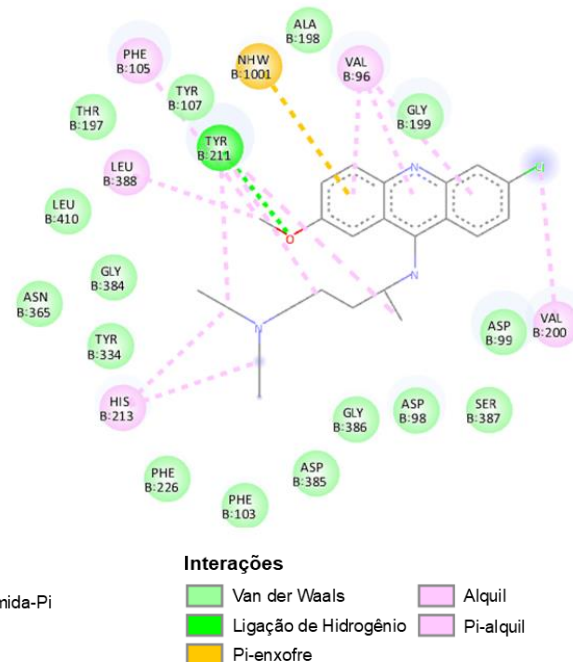
As moléculas MVB-01, MVB-02 e MVB-05 demonstraram forte afinidade pela enzima em relação ao ligante co-cristalizado e a Mepacrina, com valores de *fitscore* de 91,55, 90,83 e 94,35, respectivamente. Isso pode ser atribuído a um maior número de interações do tipo π -alquila com os aminoácidos essenciais Val⁹⁶, Phe¹⁰³ e Phe²²⁶ no sítio ativo da enzima, bem como a prevalência da ligação de hidrogênio com o resíduo de Tyr²¹¹, tendo em vista a importância desse aminoácido na transferência de miristato (Cavalcanti *et al.*, 2024; Gonçalves *et al.*, 2017). Além disso, vale ressaltar que a expansão molecular com a condensação dos aldeídos à função hidrazina potencializou as interações, o que pode contribuir positivamente para atividade antimalárica desses compostos.

Figura 8 – Complexos da NMT (ID: 4A95) com a) ligante, b) Mepacrina, c) MVH e d) MV

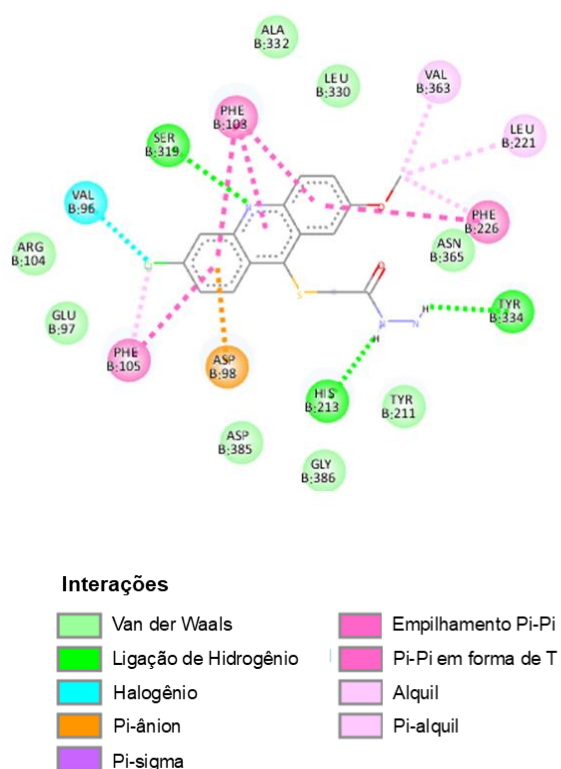
a)



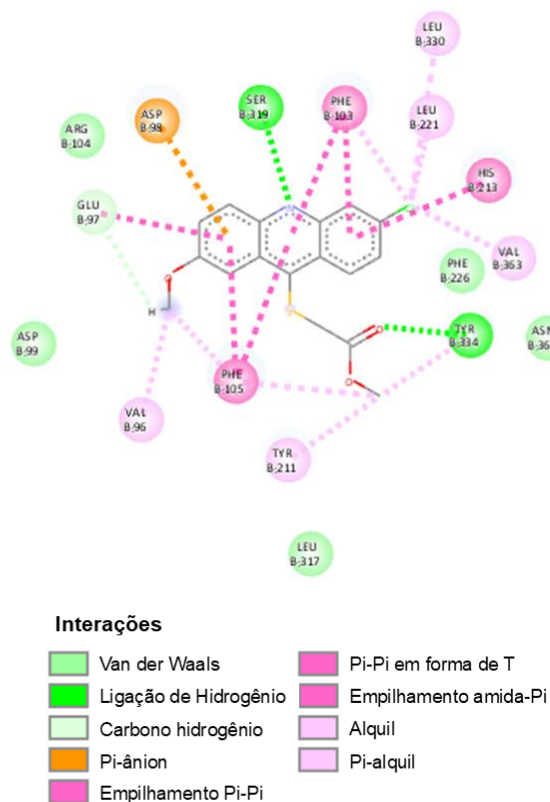
b)



c)



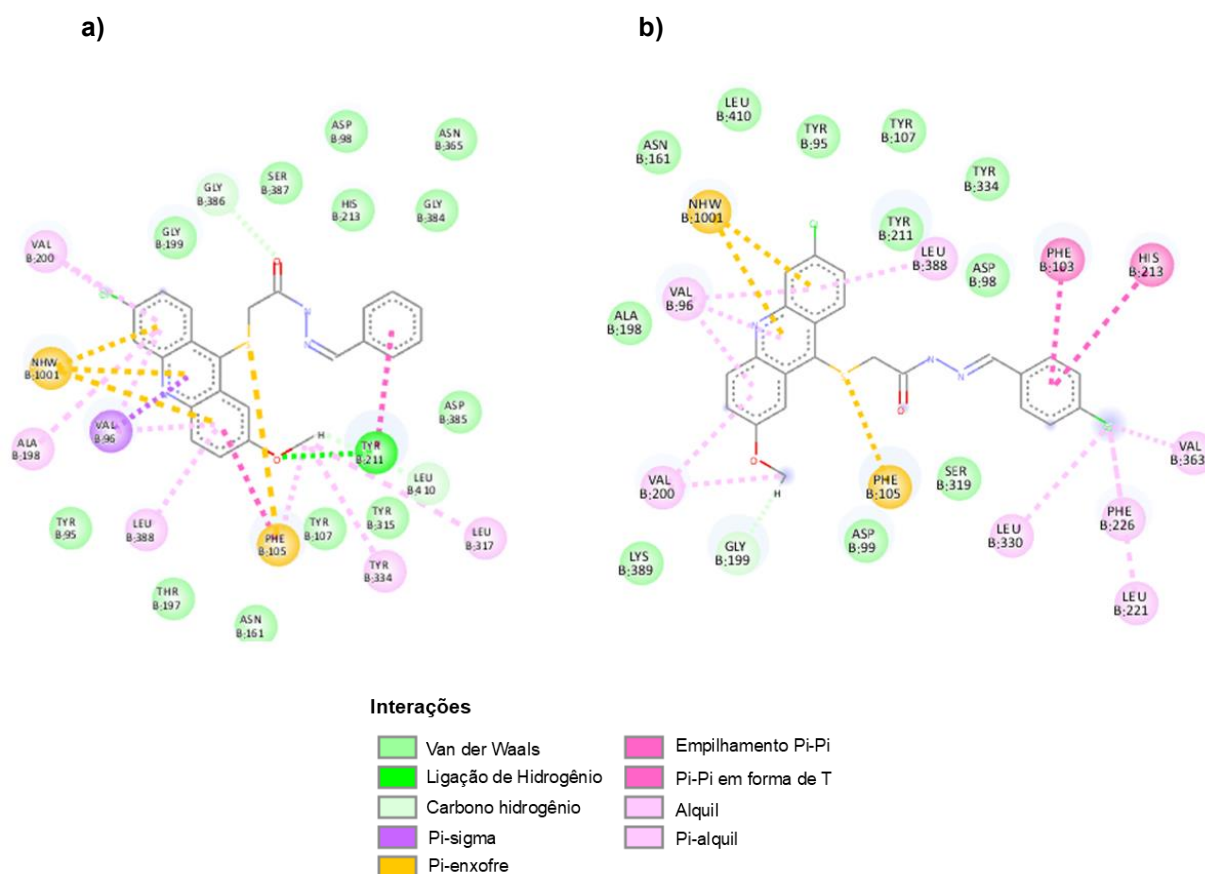
d)



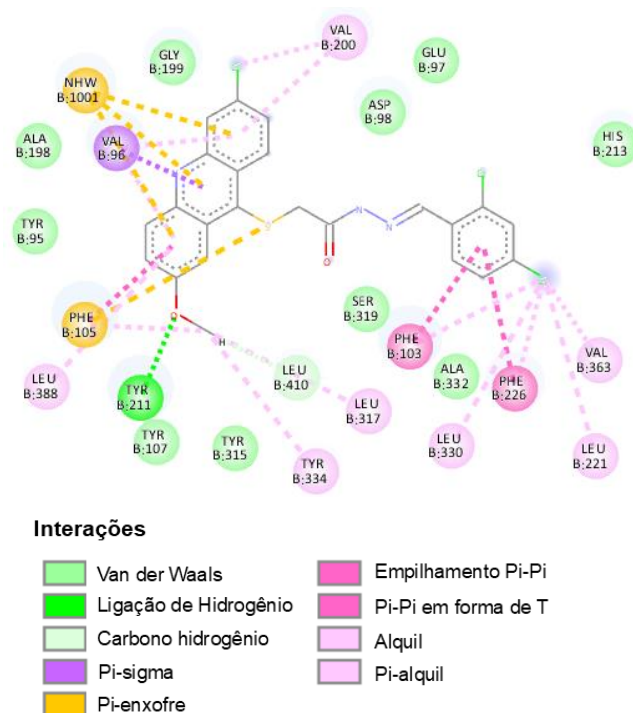
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Ademais, é válido ressaltar que a maioria dos derivados finais interagiram com resíduos importantes, como Phe¹⁰⁵, His²¹³ e Tyr³³⁴ no sítio ativo da enzima do *P. vivax*, como ilustra na figura 9. Desse modo, como afirma Nascimento, Cavalcanti e Moura (2023) esses resíduos são fundamentais para o planejamento de novos inibidores com potencial atividade antimalárica. A adição do cloro na posição orto pode explicar a maior afinidade do MVB-05 em relação aos demais, devido à sua natureza lipofílica e ao maior número de interações hidrofóbicas. A análise *in silico* sugere que os derivados planejados indicam possível atividade inibitória da enzima NMT do *P. vivax*.

Figura 9 – Complexos da NMT (ID: 4A95) com a) MVB-01, b) MVB-02 e c) MVB-05



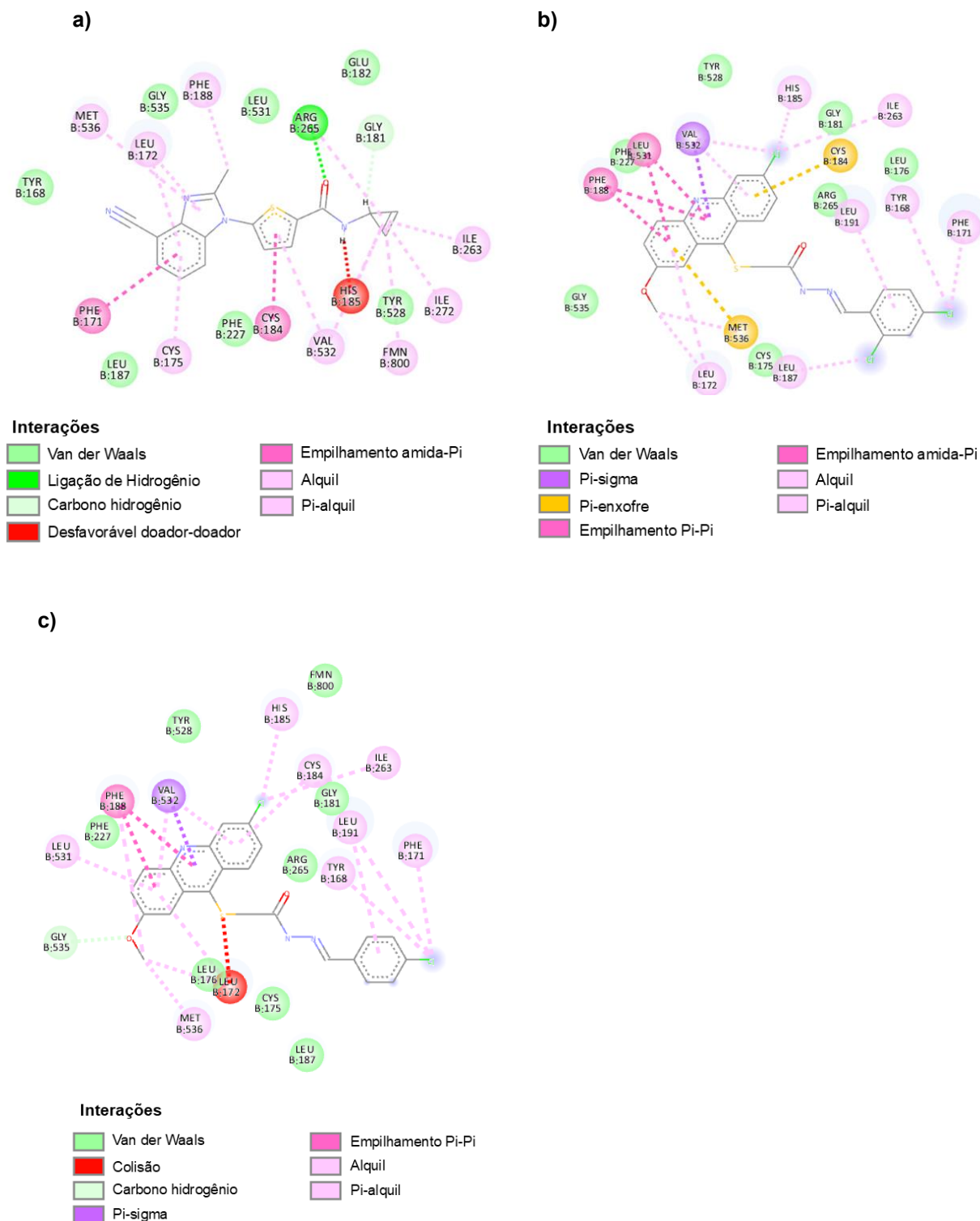
c)



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Conforme disposto na tabela 2, os resultados do *docking* no alvo DHODH mostraram que os compostos MVB-05, MVB-02 apresentaram valores de *fitscore* superiores ao do ligante Genz-669178, com valores de 90,9432 e 88,3807, respectivamente, enquanto o ligante obteve um *fitscore* de 86,1138. A maior afinidade desses compostos pela enzima pode ser justificada pelo maior número de interações hidrofóbicas com resíduos importantes para a inibição da síntese de pirimidinas, via DHODH, como o aminoácido aromático Phe¹⁸⁸, além de interagir com a bolsa hidrofílica incluindo o resíduo de Hist¹⁸⁵ (Ross *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2024). Essas interações não ocorrem nas enzimas de mamíferos, devido à diferença no modo de ligação (Deng *et al.*, 2014). Essas interações estão ilustradas na figura 10.

Figura 10 – Complexos da DHODH (ID: 4CQ8) com a) Genz-669178, b) MVB-05 e c) MVB-02

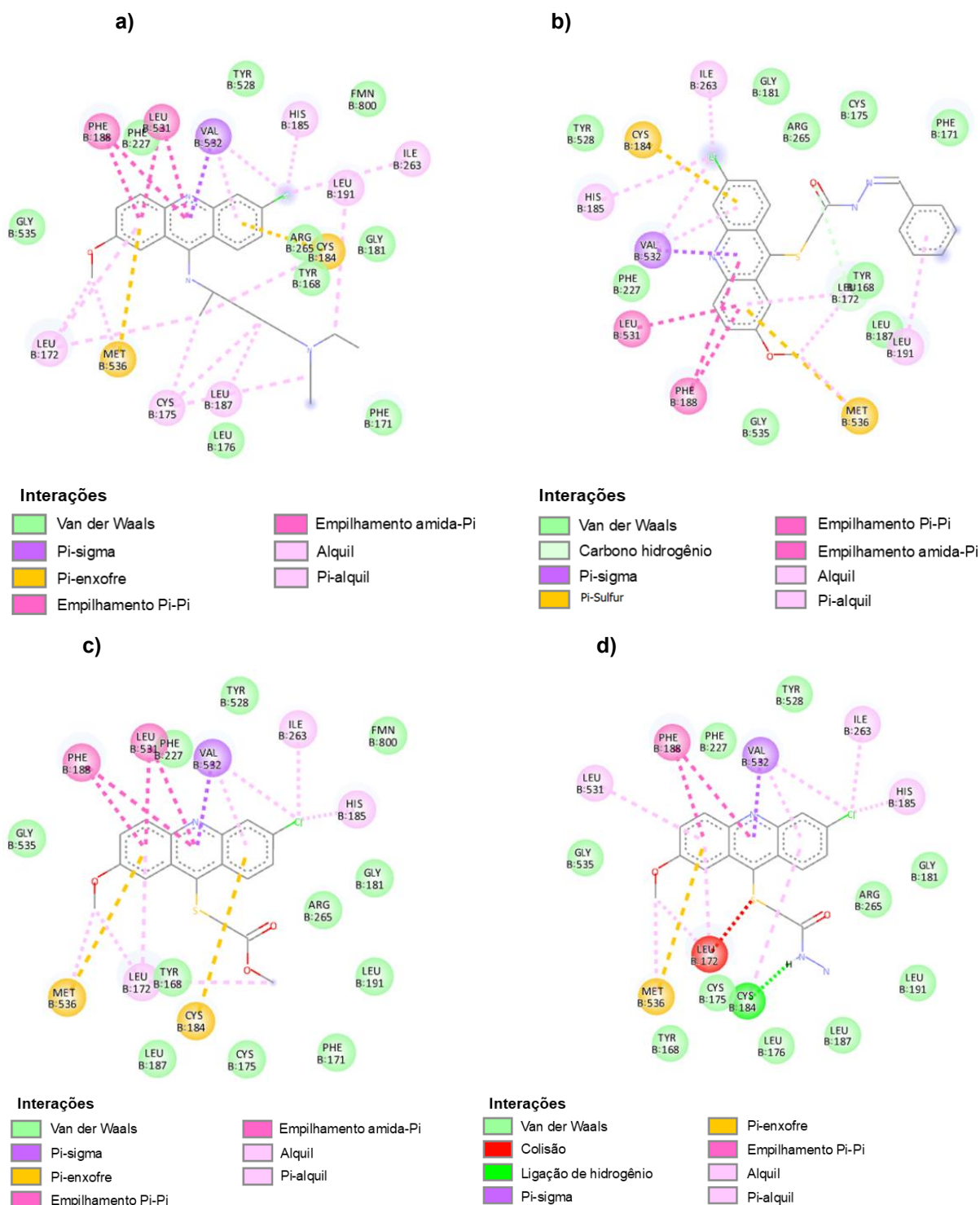


Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

É importante destacar que todos os compostos interagiram com o pequeno canal hidrofóbico que leva ao cofator FMN (mononucleotídeo de flavina) (Hurt; Widom, Clardy, 2006). Todavia, a Mepacrina, o MVB-01 e o MV apresentaram um

menor número de interações hidrofóbica, enquanto o MVH apresentou uma ligação desfavorável do tipo colisão com o resíduo Leu¹⁹², como mostra a figura 11.

Figura 11 – Complexos da DHODH (ID: 4CQ8) com a) Mepacrina, b) MVB-01 c) MV e d) MVH

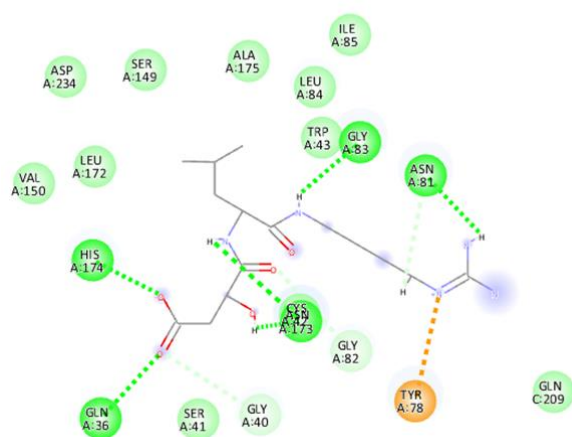


Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Ao analisar os resultados obtidos dos complexos com a Falcipaina-2 (FP2) observa-se que os derivados MVB apresentaram resultados mais promissores, sendo o MVB-05, o composto com maior valor de *fistcore* (66.6720) seguido do MVB-02 (64.7972) e MVB-01 (64.0272) em comparação com o ligante E64 (54.6316) e a Mepacrina (56.4804), que apresentou uma ligação desfavorável com o resíduo Gly³⁸. A maior afinidade da série dos MVB pode ser atribuída à sua capacidade de interagir com os aminoácidos essenciais do sítio ativo da enzima como Gln³⁶, Cys⁴², Leu⁸⁴, Ala¹⁷⁵ por interações de ponte de hidrogênio e Hist¹⁷⁴, sendo essa última interação feita por ligação π -amida (Kerr *et al.*, 2009; Rahman *et al.*, 2024). Essas interações podem ser visualizadas na figura 12.

Figura 12 – Complexos da FP2 (ID: 3BPF) com a) E64, b) Mepacrina, c) MVB-05, d) MVB-02 e e) MVB-01

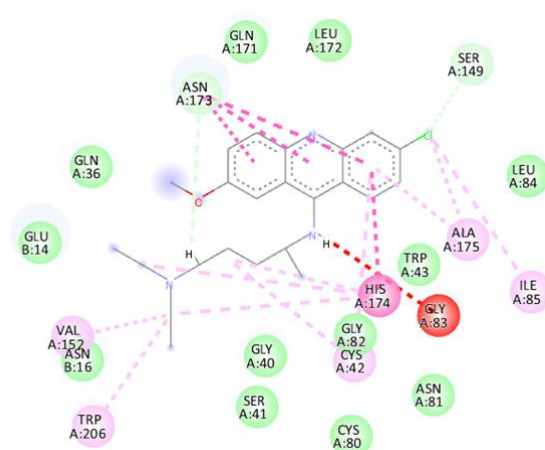
a)



Interações

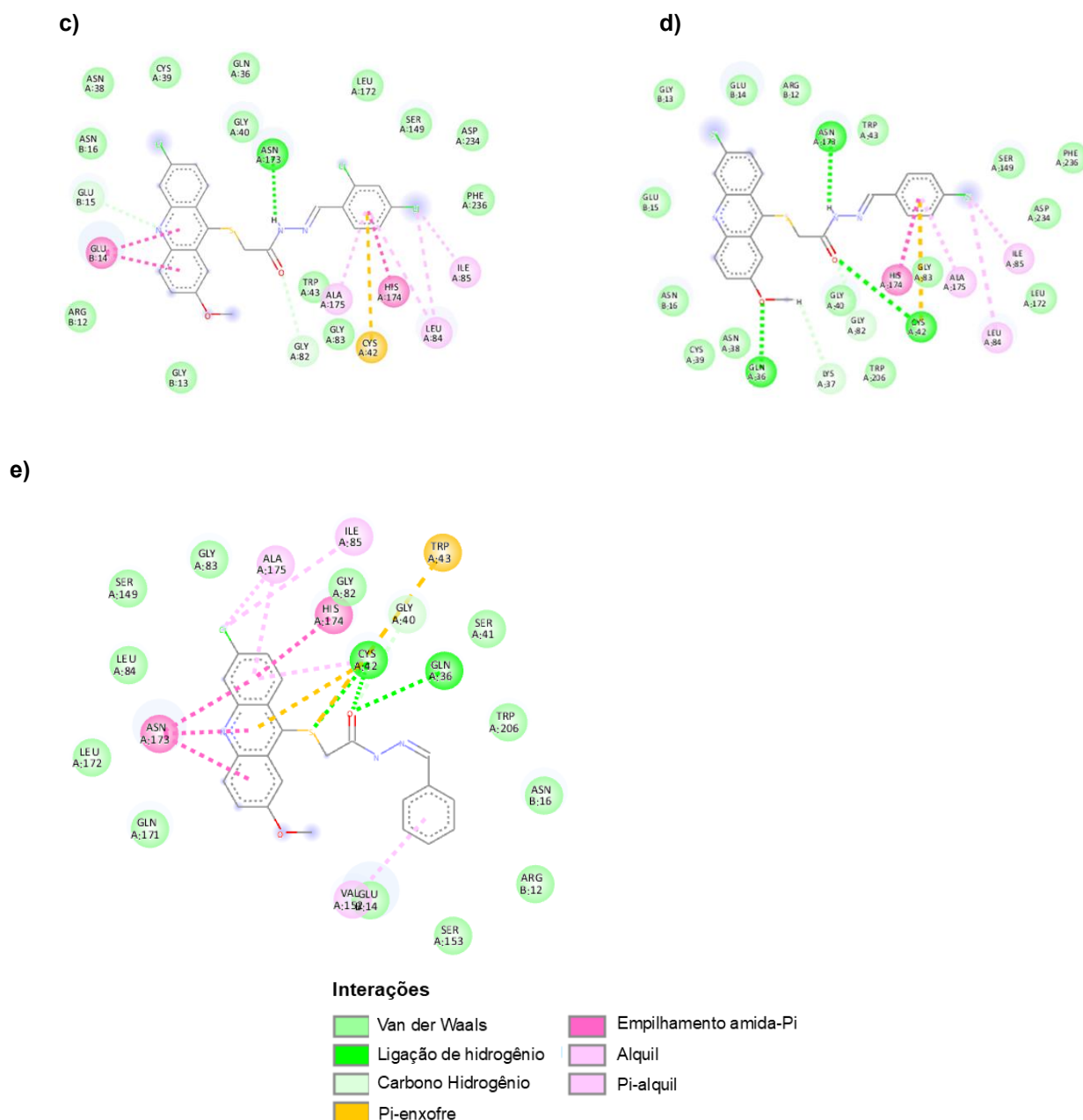
■ Van der Waals	■ Carbono Hidrogênio
■ Ligação de hidrogênio	■ Pi-cation

b)



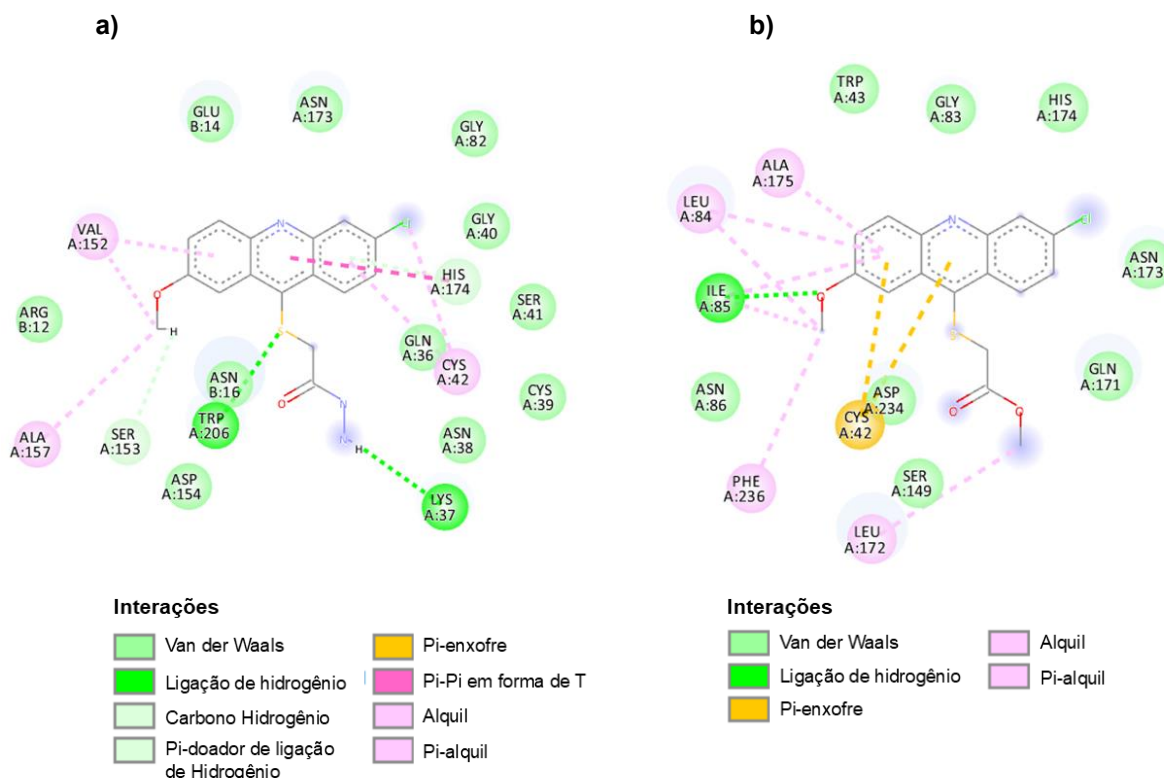
Interações

■ Van der Waals	■ Empilhamento amida-Pi
■ Ligação de hidrogênio	■ Alquil
■ Pi-cation	■ Pi-alquil
■ Carbono Hidrogênio	
■ Desfavorável doador-doador	



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

A menor afinidade dos complexos dos intermediários MVH e MV com a falcipaina-2 pode ser devido à ausência de interações com os resíduos chaves para a inibição enzimática, bem como à falta de ligação π -amida (figura 13). Esse tipo de ligação envolve uma interação entre um sistema π (como um anel aromático) e um grupo amida, o qual são consideradas importantes para a estabilidade e especificidade de muitas interações biomoleculares (Fokoue *et al.*, 2020). Isso destaca a importância da condensação com aldeídos aromáticos para potencializar a atividade inibitória.

Figura 13 – Complexos da FP2 (ID: 3BPF) com a) MVH e b) MV

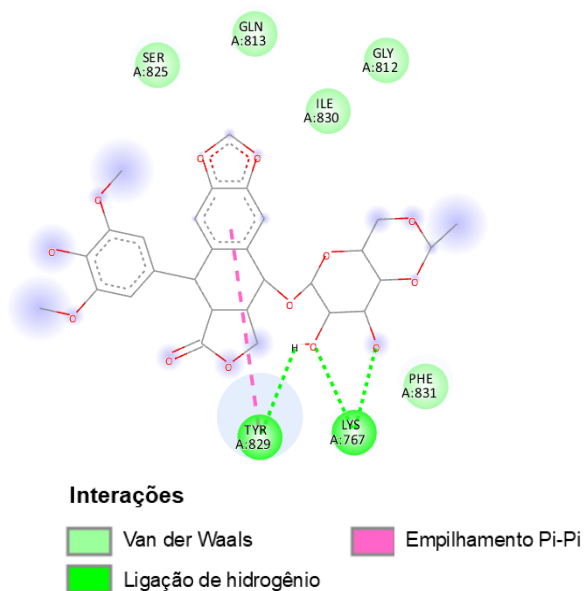
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Levando em consideração os resultados do *docking* na Toposoimerase II, é possível destacar que o protótipo, MVB-01, foi o mais promissor, com um valor de *fitcore* de 58.9559 superior ao inibidor-padrão Etoposídeo (50,7700) e à Mepacrina (56,5718). Isso mostra que a ausência de substituições no composto apresentou a maior afinidade com o alvo, sugerindo que os efeitos retiradores de elétrons, como o cloro, podem ter sido desfavoráveis à interação com a enzima.

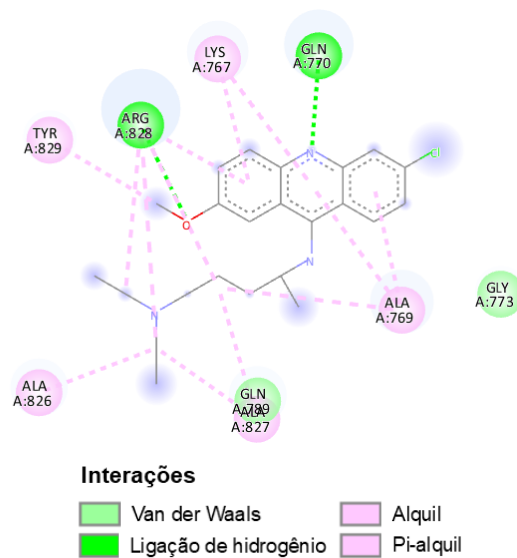
A maior afinidade do protótipo pela enzima Toposoimerase II pode ser atribuída ao maior número de interações π -alquila com aminoácidos essenciais para a inibição enzimática, como Lys⁷⁶⁷, Ala⁸²⁶ e Ala⁸²⁷, as quais estão envolvidos na rede de interações de inibidores conhecidos, como o Etoposídeo e a Mepacrina, que atua por meio de intercalação no DNA (Dar *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2018). Ademais, a interação com o resíduo catalítico de Tyr⁸²⁹ pode justificar a maior afinidade pela enzima em comparação com o MVB-02 e o MVB-05, como é ilustrado na figura 14.

Figura 14 – Complexos da Topoisomerase II (ID: 6CA8) com a) Etoposídeo, b) Mepacrina, c) MVB-01 d) MVB-02 e e) MVB-05

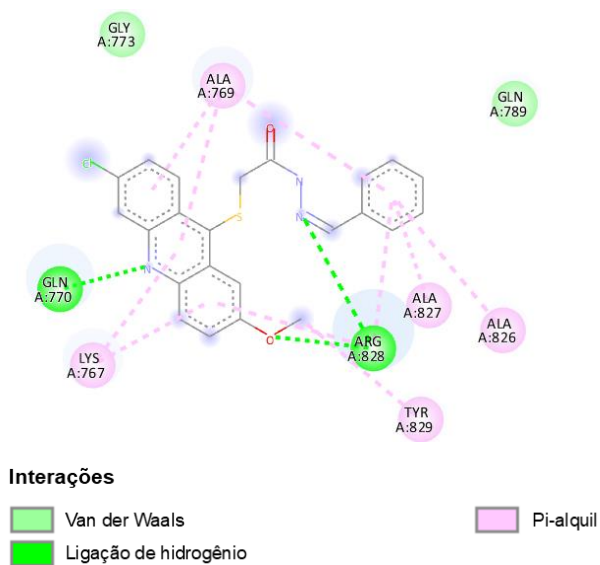
a)



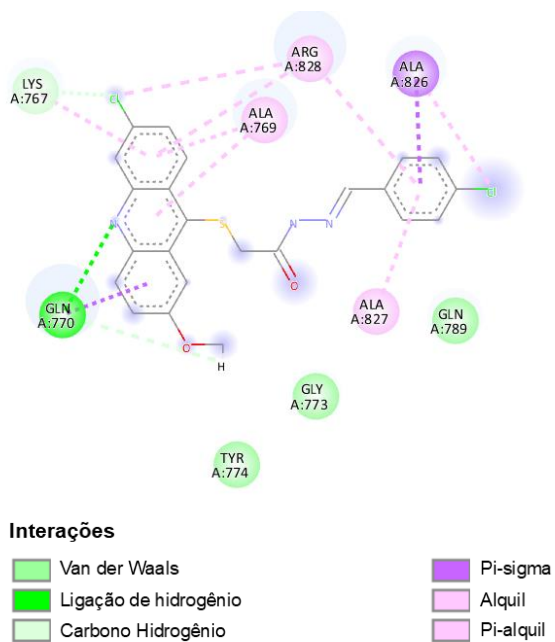
b)



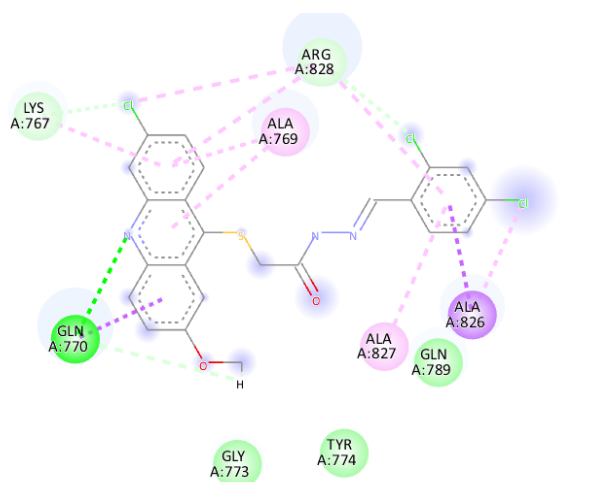
c)



d)



e)

**Interações**

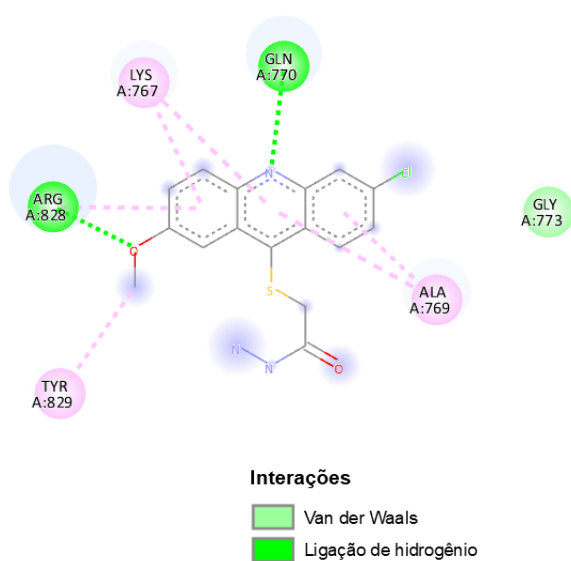
— Van der Waals	— Pi-sigma
— Ligação de hidrogênio	— Alquil
— Carbono Hidrogênio	— Pi-alkil

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

No que se refere aos intermediários MVH e MV, observa-se uma menor afinidade com a enzima devido, sobretudo, a pouca formação de interações hidrofóbicas do tipo π -alquila, além da ausência de interação com os resíduos-chave da enzima, como Ala⁸²⁶ e Ala⁸²⁷ (figura 15).

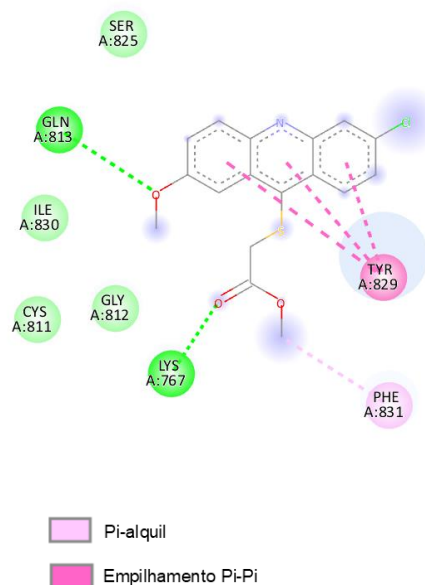
Figura 15 – Complexos da Topoisomerase II (ID: 6CA8) com a) MVH e b) MV

a)

**Interações**

— Van der Waals
— Ligação de hidrogênio

b)



— Pi-alkil
— Empilhamento Pi-Pi

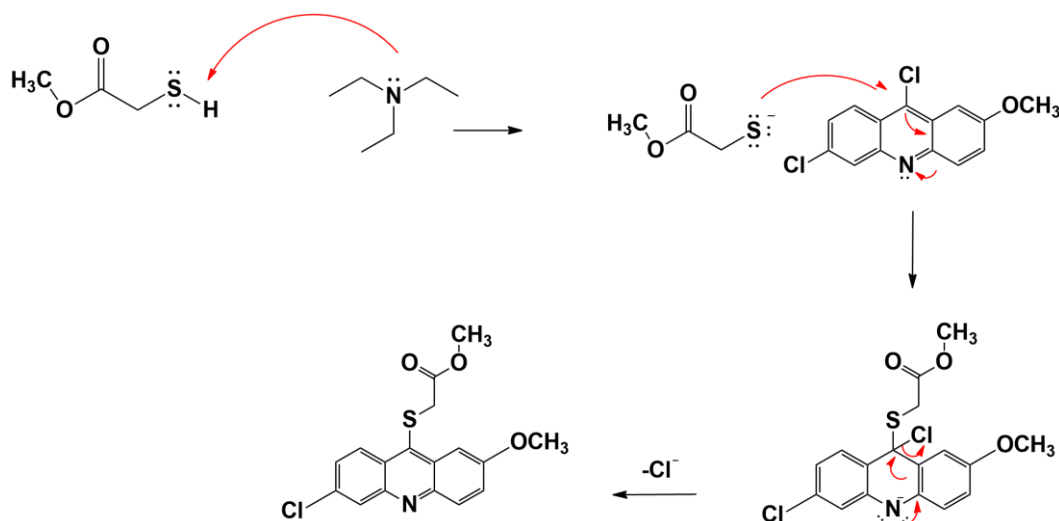
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

5.2 Síntese e Mecanismos reacionais

5.2.1 Síntese do MV

A primeira etapa para obtenção desses compostos consiste em uma substituição nucleofílica aromática, que envolve adição seguida de eliminação. Primeiramente, a trietilamina (base) captura um próton do tioglicolato de metila, gerando um nucleófilo de enxofre com carga negativa que ataca a 6,9-dicloro-2-metoxiacridina na posição 9. O intermediário aniônico formado é estabilizado pelo nitrogênio negativo do núcleo acridínico e pela ressonância. Esse intermediário tetraédrico elimina o grupo de saída, regenerando o sistema aromático mais estável e formando, então, o intermediário MV, que será utilizado nas próximas reações. O mecanismo reacional detalhado está ilustrado na figura 16.

Figura 16 – Mecanismo reacional de MV



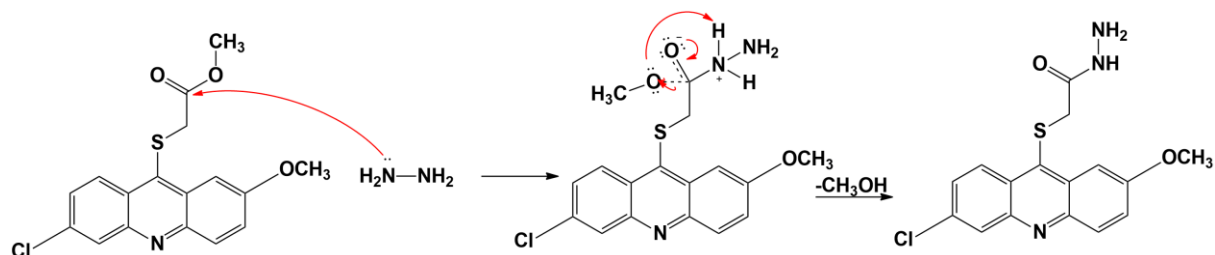
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

5.2.2 Síntese do MVH

A próxima síntese envolve uma reação de amidação com substituição nucleofílica acíclica. Inicialmente, a hidrazina (nucleófilo) ataca o grupo carbonila do MV, formando um intermediário tetraédrico. Em seguida, ocorre um ataque

intramolecular, no qual o oxigênio da metoxila captura um próton do nitrogênio e sai como metanol, enquanto a carbonila é restabelecida em um mecanismo concertado, resultando no intermediário MVH. O mecanismo está apresentado na figura 17.

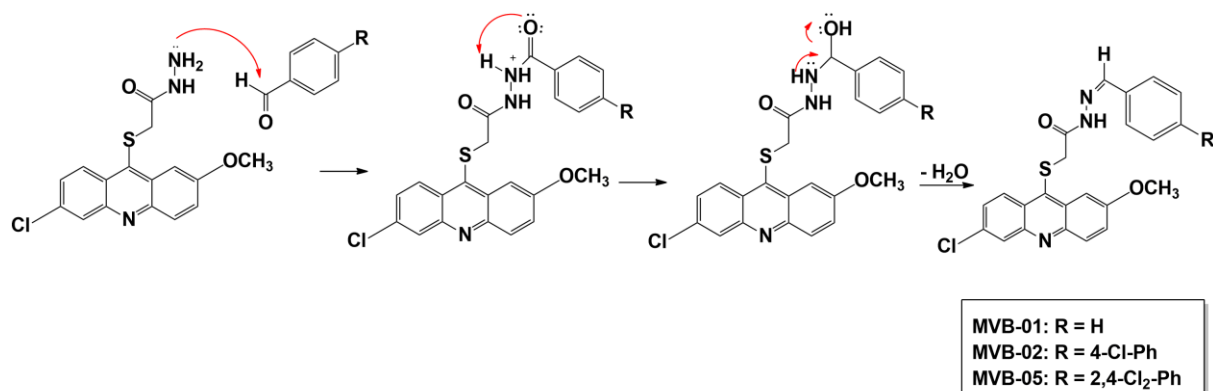
Figura 17 – Mecanismo reacional de MVH



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

5.2.3 Síntese do MVB

A síntese dos compostos finais caracteriza-se como uma reação de condensação, que ocorre por meio de um mecanismo de substituição nucleofílica acíclica ou adição-eliminação. Inicialmente, ocorre um ataque nucleofílico do nitrogênio na carbonila do benzaldeído. Assim, pela quebra da ligação π o oxigênio captura um próton da porção da hidrazina. Com isso, é formado um intermediário hemiaminal, no qual, devido ao prototropismo, ocorre transferência de próton do nitrogênio para a hidroxila. A molécula de água formada nesse processo é eliminada e, assim, é gerado um intermediário carbocátion, que é estabilizado pelo anel aromático e pode abstrair o par de elétrons livres do nitrogênio. Por fim, foram obtidos compostos não substituídos como o (MVB-01) e substituídos como o 4-cloro (MVB-02) e o 2,4-dicloro (MVB-05). O mecanismo está apresentado na figura 18.

Figura 18 – Mecanismo reacional de MVB

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

5.3 Caracterização físico-química

As propriedades físico-químicas dos intermediários e do composto final sintetizados estão apresentadas na tabela 3. Todas as moléculas foram obtidas na forma de pó. O fator de retenção foi determinado usando o sistema hexano/acetato de etila 7:3 na CCD. Quanto aos rendimentos, o intermediário MV apresentou rendimento superior a 50%, enquanto o MVH teve um rendimento de 84,95%. Apenas o MVB-02 obteve rendimento abaixo de 50%, o que pode ser justificado devido ao longo tempo de reação (5 dias), que resultou na presença residual do reagente 4-cloro benzaldeído, bem como pela instabilidade dos reagentes.

Tabela 3 – Propriedades físico-químicas dos compostos

Compostos	Cor	Rend%	f.f.(°C)	Rf
MV	Amarela	52,77%	↑310	0,52
MVH	Marrom	84,95%	↑310	0,55
MVB-02	Marrom	8%	↑310	0,65

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Abreviaturas: Rend%, rendimento (%); f.f., faixa de fusão; Rf, fator de retenção.

Adicionalmente foi avaliada a solubilidade aparente dos compostos em solventes orgânicos de diferentes polaridades. Os solventes utilizados foram acetato de etila, dimetilsulfóxido, clorofórmio, tolueno, propanol, diclorometano, etanol, metanol, acetonitrila, acetona, dioxano e água. Os resultados da solubilidade estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Solubilidade aparente dos compostos sintetizados

Solventes	MV	MVH	MVB-02
Acetato de etila	I	I	PS
Dimetilsulfóxido	I	I	PS
Clorofórmio	I	I	I
Tolueno	I	I	PS
Propanol	PS	I	PS
Diclorometano	I	I	I
Etanol	I	I	PS
Metanol	I	I	PS
Acetonitrila	I	I	PS
Acetona	I	PS	PS
Dioxano	I	PS	PS
Água	I	I	I

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Abreviaturas: S, solúvel; I, insolúvel; PS, parcialmente solúvel.

5.4 Caracterização estrutural

5.4.1 Espectroscopia de infravermelho

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica que permite detectar grupamentos funcionais em compostos orgânicos por meio da absorção de radiação infravermelha (Silverstein; Webster; Kiemle, 2015). Desse modo, foi realizado o infravermelho das moléculas sintetizadas. Os resultados estão mostrados na tabela, a seguir.

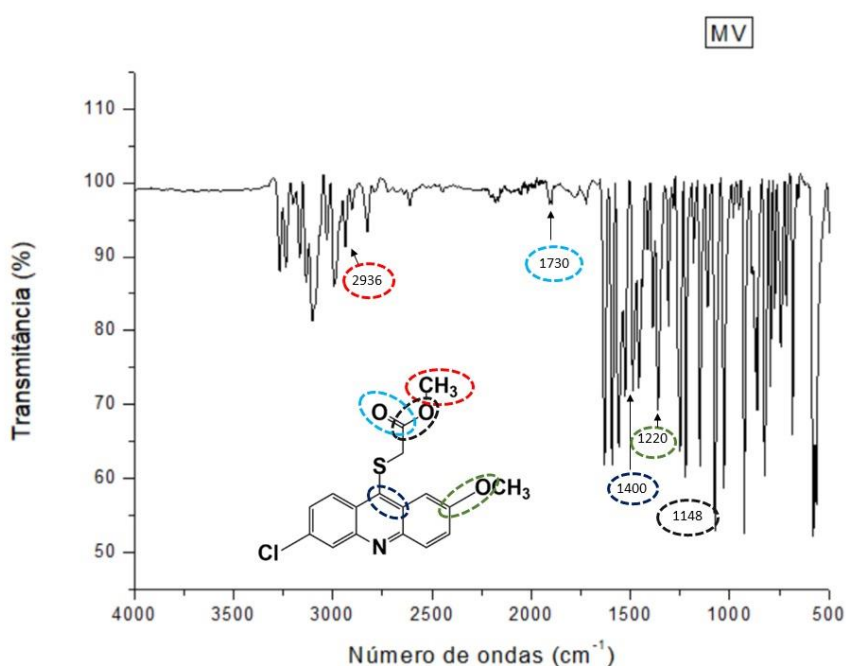
Tabela 5 – Valores de absorção obtidos pelo IV

Compostos	IV cm^{-1}
MV	1148-1000 (bandas de estiramento de C-O éster); 1220-1040 (duas bandas de éter arílico); 1400 (estiramento C=C de anel aromático); 1730 (estiramento de carbonila de éster alifático); 2936 (estiramento C-H de carbono sp^3).
MVH	2997 (estiramento C-H de carbono sp^3); 3330 (estiramento N-H de amina primária); 1720 (estiramento de cetona).
MVB-02	826 (banda de dobramento C-H de anel aromático <i>para</i> -dissubstituído), 1400 (estiramento C=C de anel); 2991 (estiramento C-H de carbono sp^3);

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

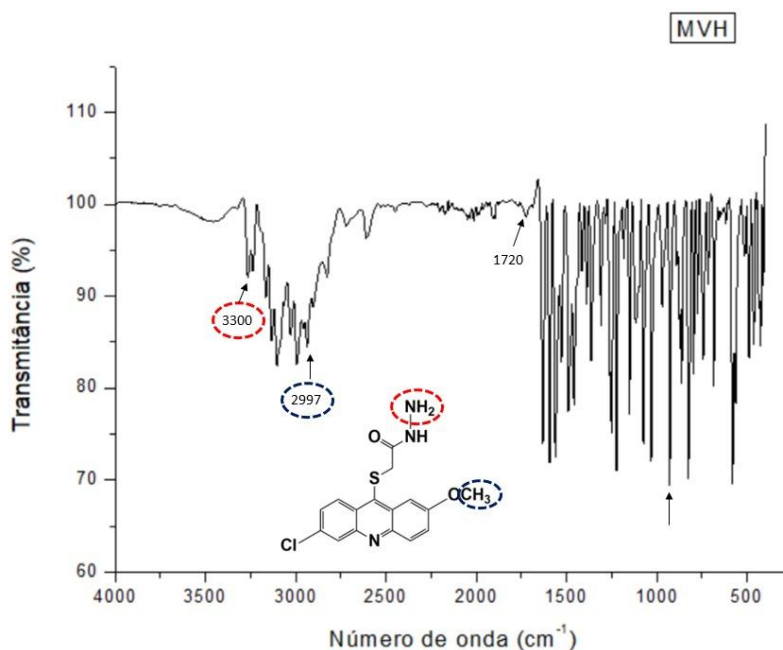
A tabela 5 apresenta os estiramentos de alguns grupamentos químicos presentes nas moléculas sintetizadas, como alcanos e aminas. No espectro do primeiro intermediário MV, é possível observar o estiramento de carbonila de éster alifático na faixa de 1730 cm^{-1} . Também foram verificadas a presença de estiramento de C-O de éster na faixa de 1148 cm^{-1} , além de bandas sugestivas de estiramento C=C de anel aromático, correspondendo ao núcleo acridínico. O espectro de IV do MV é apresentado na figura 19.

Figura 19 – Espectro de infravermelho de MV



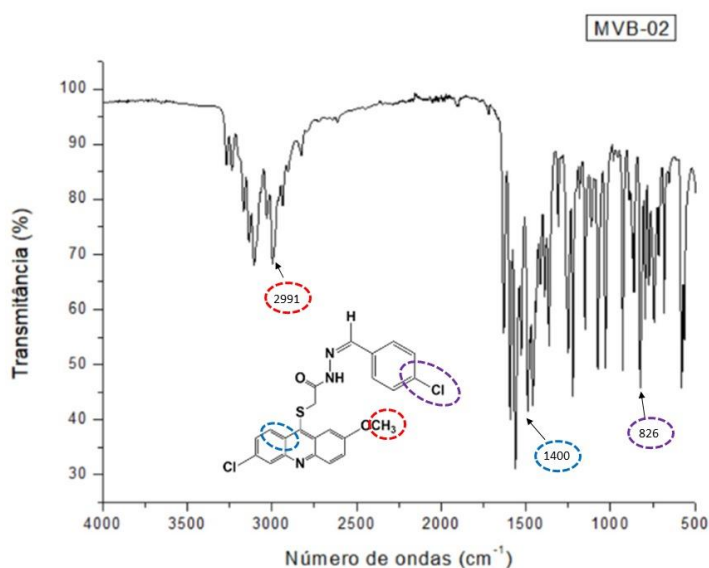
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Em relação a amida, Pavia e colaboradores (2020) afirma que os estiramentos de grupamentos aminas (NH_2) gera duas bandas próximas entre as regiões de 3500 a 3300 cm^{-1} , enquanto a amina secundária apresenta uma banda. O composto MVH o qual foi sintetizado a partir da hidrazina apresentou duas bandas próximas de 3300 cm^{-1} (figura 20). Além disso, foi possível observar o estiramento de cetona na faixa de 1720 - 1708 cm^{-1} , o que pode indicar que acridina clorada pode ter resquício de acridona.

Figura 20 – Espectro de infravermelho de MVH

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Enquanto o MVB-02 (figura 21) não apresentou o grupamento amida secundária esperado, possivelmente devido a dificuldades na rota sintética que durou 5 dias e não permitiu obter um composto puro, uma vez que ainda havia resquícios do reagente benzaldeído, mas apresentou uma banda de dobramento C-H de anel aromático para-dissubstituído na região de 826 cm⁻¹.

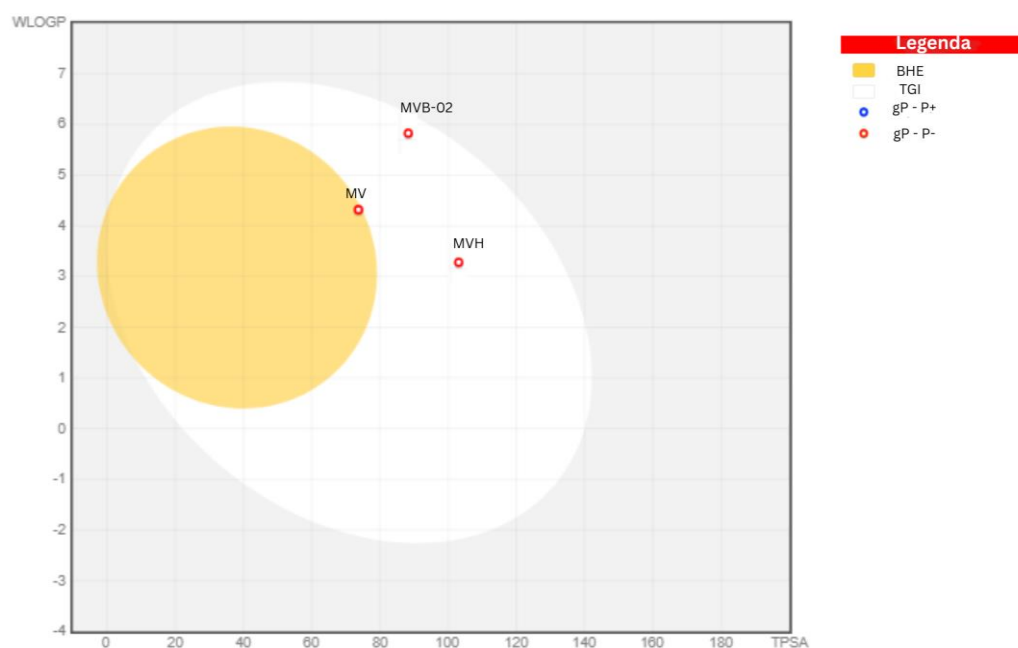
Figura 21 – Espectro de infravermelho de MVB-02

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

5.5 Predição farmacocinética *in silico*

As predições farmacocinéticas *in silico* são de extrema importância na pesquisa e no desenvolvimento de fármacos, pois permitem prever os perfis de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de compostos promissores, identificando potenciais fármacos (Xiong *et al.*, 2021). Dessa maneira, os compostos sintetizados foram avaliados pelo método de *Boiled-Egg*, um modelo que avalia a capacidade de permeação através do trato gastrointestinal (TGI) e da barreira hematoencefálica (BHE). Este gráfico compara os parâmetros farmacocinéticos com base nos valores de LogP e a Área de Superfície Polar Topológica (TPSA) (Daina; Michielin; Zoete, 2017). O modelo obtido para os compostos sintetizados está ilustrado na figura 22.

Figura 22 – Modelo *Boiled-Egg* dos compostos MV, MVH e MVB-02



Fonte: Adaptado de SwissADME, 2025.

De acordo com a figura, é possível inferir que os compostos MVH e MVB-02 apresentam uma alta probabilidade de serem absorvidos pelo TGI, pois os pontos ficaram localizados na área branca do gráfico, enquanto o composto MV possui probabilidade de permear a BHE, uma vez que ficou mais próximo da área amarela, o que pode ser favorável para o tratamento de malária causada por *P. falciparum* que afeta o sistema nervoso central (SNC) (Wassmer *et al.*, 2025). Além

disso, os compostos sintetizados não são substratos da glicoproteína P (Pgp), uma proteína que atua como bomba de efluxo de xenobióticos protegendo o organismo através de barreiras biológicas, como da parede gastrointestinal ou do cérebro para o lúmen (Kido *et al.*, 2024).

Outra característica farmacocinética avaliada para os compostos foi o LogP, um parâmetro importante nas regras de Lipinski que define os critérios adequados *druglikeness*, incluindo: peso molecular ≤ 500 ; MLogP $\leq 4,15$; aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 ; doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 . A tabela a seguir apresenta as propriedades farmacocinéticas previstas *in silico* para os compostos sintetizados.

Tabela 6 – Propriedades farmacocinéticas dos compostos sintetizados

Propriedades	MV	MVH	MVB-02
Peso Molecular	347,82 g/mol	347,82 g/mol	470,37 g/mol
M LogP	3,20	2,53	4,29
Log S	- 4,99	- 4,16	- 6,51
Violação Das Regras De Lipinski	0	0	1

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Conforme mostrado na tabela 6, o maior valor de M LogP foi de 4,29 (MVB-02) e o menor foi de 2,53 (MVH), sendo que apenas o MVB-02 ultrapassou o limite proposto por Lipinski de M LogP $\leq 4,15$.

Além disso, foi analisado a metabolização pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450), principal sistema enzimático responsável pelo metabolismo oxidativo de Fase I de fármacos (Zhang *et al.*, 2020). Assim, por meio de serviços web, como o SwissADME, foi possível verificar a inibição dos compostos sintetizados com as principais isoformas do CYP representada como “sim” ou “não”.

Tabela 7 – Inibição das isoformas da CYP450 pelos compostos

Composto	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
MV	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
MVH	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
MVB-02	Não	Sim	Sim	Não	Sim

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

De acordo com a tabela 7, todos os compostos são inibidores das isoformas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. No entanto, o composto MV e o MVB-02 não inibem a isoforma CYP2D6. Além disso, o MVB-02 também não inibe a isoforma CYP1A2. Vale destacar que o CYP3A4 é a isoforma envolvida na metabolização de 50% de todos os fármacos prescritos clinicamente. Portanto, os compostos sintetizados podem apresentar uma limitação, pois podem interferir na metabolização desses fármacos. Além disso, há relatos de polimorfismo nas enzimas pertencentes ao CYP450 que é responsável pela metabolização de 90% dos medicamentos antimaláricos como cloroquina e primaquina, o que compromete o tratamento terapêutico. Esses polimorfismos foram encontrados nos genes CYP3A4 em indivíduos infectados por *P. falciparum* e no gene CYP2D6 em casos de infecção por *P. vivax* (Filho-Cerilo *et al.*, 2024)

Por fim, é notável que os compostos planejados, com destaque para os compostos MVB, apresentaram resultados promissores nos estudos *in silico* em todos os alvos testados, sendo eles NMT, DHODH, FP2 e a Topoisomerase II. Essa característica multialvo é particularmente vantajosa, pois sugere que os compostos podem atuar em várias etapas importantes do ciclo de vida do *Plasmodium* spp. No que se refere ao perfil farmacocinético, o MVH e MVB-02 apresentam alta probabilidade de absorção no trato gastrointestinal, apesar do MVB-02 ter violado uma das regras de Lipinski. Já o MV apresenta permeação na barreira hematoencefálica, o que pode ser vantajoso em casos graves de malária cerebral. Contudo, mais estudos são necessários para confirmar a viabilidade desses compostos para o desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos, é possível concluir que o planejamento dos compostos derivados da Mepacrina, incluindo os intermediários MV e MVH e o composto final MVB-02, ocorreu de forma que obedeceu às técnicas da Química Medicinal. Apesar do rendimento das reações ter sido baixo, foi possível verificar resultado significativos nos estudos *in silico*. Dos compostos sintetizados, o MVB-02 mostrou potencial nos ensaios de *docking* molecular nos alvos avaliados. Embora não tenham sido sintetizadas todas as moléculas da série dos MVB, a triagem virtual foi bem-sucedida, pois mostrou resultados significativos nos alvos testados sugerindo possível atuação em várias etapas importantes do ciclo de vida do *Plasmodium* spp. Isso mostra a importância da expansão molecular com a condensação dos aldeídos, que ajudou na melhor interação com os alvos. Foram realizadas a caracterização físico-química e técnicas de caracterização estrutural com a espectroscopia de infravermelho dos intermediários MV e MVH e do composto MVB-02. Em seguida, os compostos sintetizados foram avaliados pelo perfil farmacocinético que mostrou, dentre os derivados planejados, o MV apresentou permeação na barreira hematoencefálica, o que pode ser vantajoso nos casos de malária no SNC, enquanto o MVH e o MVB-02 demonstraram absorção pelo trato gastrointestinal. Todavia, são necessários estudos posteriores de caracterização estrutural como RMN, além de otimizar as rotas sintéticas para garantir melhor rendimento e realiza testes *in vitro* para validar os resultados.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

- a) Otimizar novas rotas sintéticas e dar continuidade a síntese dos MVB;
- b) Explorar novos alvos para a malária;
- c) Finalizar a caracterização estrutural das moléculas, por meio de estudos de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C ;
- d) Realizar testes *in vitro*;
- e) Realizar estudos *in silico* mais avançados, como a dinâmica molecular;
- f) Publicar artigos científicos.

REFERÊNCIAS

- ALVEN, S.; ADERIBIGBE, B. Combination therapy strategies for the treatment of malaria. **Molecules**, Basel, v. 24, n. 19, p. 3601, 2019.
- ALZAIN, A. A. *et al.* Identification of novel Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors for malaria using in silico studies. **Scientific African**, v. 16, p. e01214, 2022.
- ARATIKATLA, E. K. *et al.* Combating multi-drug resistant malaria parasite by inhibiting falcipain-2 and heme-polymerization: Artemisinin-peptidyl vinyl phosphonate hybrid molecules as new antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 220, 2021.
- ARORA, G. *et al.* Malaria: influence of Anopheles mosquito saliva on Plasmodium infection. **Trends in Immunology**, v. 44, p. 256-265, 2023.
- ATTASART, P. *et al.* Inhibition of Plasmodium falciparum proliferation in vitro by double-stranded RNA nanoparticle against malaria topoisomerase II. **Experimental Parasitology**, v. 164, p. 84-90, 2016.
- BELL, E. W.; ZHANG, Y. DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. **Journal of Cheminformatics**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico: Dia da Malária nas Américas - um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-01/#:~:text=Casos%20de%20mal%C3%A1ria,-No%20ano%20de&text=vivax%2C%20outros%2013%2C9%25,red%C3%A7%C3%A3o%20de%2067%2C9%25>. Acesso em: 16 jan. 2025.
- CAVALCANTI, M.A.T. *et al.* Current trends to design antimalarial drugs targeting N-myristoyltransferase. **Future Microbiology**, v.19, n. 18, p. 1601-1618, 2024.
- CAVASOTTO, C. N.; AUCAR, M. G. High-throughput docking using quantum mechanical scoring. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 246, 2020.
- CHU, W. Y.; DORLO, T. P. C. Pyronaridine: a review of its clinical pharmacology in the treatment of malária. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 78, n. 10, p. 2406-2418, 2023.
- COBAN, C. The host targeting effect of chloroquine in malaria. **Current Opinion in Immunology**, [s.l.], v. 66, p. 98-107, 2020.
- COLMENAREZ, C. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of (S)-methyl-(7-chloroquinolin-4-ylthio) acetamidoalquilate derivatives. **Journal of Chemical Research**, [s.l.], v. 44, n. 3-4, p. 161-166, 2020.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, Berlin, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.

DAR, A. *et al.* Plasmodium falciparum topoisomerases: Emerging targets for anti-malarial therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Issyles-Moulineaux, v. 265, p. 116056, 2024.

DENG, X. *et al.* Fluorine Modulates Species Selectivity in the Triazolopyrimidine Class of Plasmodium falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5381-5394, 2014.

ENGELS, D; Zhou, N. X. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. *Infectious Diseases of Poverty*

FERREIRA, E. I. *et al.* Fundamentos da Química Farmacêutica Medicinal. 1 ed. São Paulo: **Manole**, 2022.

FILHO-CERILO. M. *et al.* Polymorphisms in the CYP-450 gene and malaria: a genotypic and phenotypic relationship with therapeutic failure. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 28, p. 104400, 2024.

FONTE, M. *et al.* Acridine-Based Antimalarials—From the Very First Synthetic Antimalarial to Recent Developments. **Molecules**, v. 26, n. 3, p.1-18, 2021.

FOKOUÉ, H.; PINHEIRO, P.; FRAGA, C.; SANT'ANNA, C. Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal? **Química Nova**, São Paulo, v. 43, p. 78–89, 2020.

GONÇALVES, V. *et al.* Structure-guided optimization of quinoline inhibitors of Plasmodium N-myristoyltransferase. **MedChemComm**, v. 8, n. 1, p. 191-197, 2017.

GOMES, A. P. *et al.* A infecção pelo gênero Plasmodium: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil. **Vitalle - Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, p. 47-58, 2018.

HOTEZ, P. J. *et al.* World neglected tropical diseases day. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.14, n. 1, p. e0007999, 2020.

HURT, D.; WIDOM, J.; CLARDY, J.; Structure of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase with a bound inhibitor. **Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography**, v. 62, n. 3, p. 312-323, 2006.

IPPOLITO, M. M. *et al.* Antimalarial Drug Resistance and Implications for the WHO Global Technical Strategy. **Current Epidemiology Reports** v.8, p. 46-62, 2021.

JAYASHREE, B. S.; NIKHIL, P. S.; PAUL, S. Bioisosterism in Drug Discovery and Development - An Overview. **Medicinal chemistry**, v.18, n. 9, p. 915–925, 2022.

KERR, I. D. *et al.* Structures of falcipain-2 and falcipain-3 bound to small molecule inhibitors: implications for substrate specificity. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 52, n. 3, p. 852–857, 2009.

KIDO, Y. *et al.* Prediction of drug-drug interaction risk of P-glycoprotein substrate in drug Discovery. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 56, p. 101008, 2024.

LAMBA, S.; ROY, A. DNA topoisomerases in the unicellular protozoan parasites: Unwinding the Mystery. **Biochemical Pharmacology**, v. 203, p. 115158, 2022.

LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J. Beyond bioisosterism: new concepts in drug discovery. **Comprehensive Medicinal Chemistry III**, v.1, n.3, p. 186-210, 2017.

LITTMANN, J. *et al.* Making the most of malaria chemoprevention. **Malaria Journal**, v. 23, n. 1, p. 1-8, 2024.

MAKAU-BARASA, L. K. *et al.* Systems thinking in the prevention, control, and elimination of neglected tropical diseases (NTDs). **International Journal of Infectious Diseases**, v. 152, p. 107810, 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020.

MIOTO, L. D.; GALHARDI, L. C. F.; AMARANTE, M. K.; Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. **Biosaúde**, v. 14, n. 1, p. 42-45, 2012.

NAMAS, R.; MARQUARDT, A. Case Report and Literature Review: Quinacrine-induced Cholestatic Hepatitis in Undifferentiated Connective Tissue Disease. **The Journal of Rheumatology** v. 42, n. 7, p. 1354-1355, 2015.

NASCIMENTO, I.; AQUINO, T.; SILVA-JÚNIOR, E. The New Era of Drug Discovery: The Power of Computer-aided Drug Design (CADD). **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 19, 2022.

NASCIMENTO, I. J. D. S.; CAVALCANTI, M. A. T.; MOURA, R. O. Exploring Nmyristoyltransferase as a promising drug target against parasitic neglected tropical diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Issy-les-Moulineaux, v. 258, p. 115550, 2023.

NEVES, D. P. *Parasitologia Humana*. Atheneu. 13 ed. São Paulo, 2016.

NIE, Z. *et al.* Structure-Based Discovery and Development of Highly Potent Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors for Malaria Chemoprevention. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 68, n. 1, p. 590-637, 2025.

NJIRO, B. J. *et al.* Molecular surveillance of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan African countries after withdrawal of chloroquine for treatment of uncomplicated malaria: A systematic review. **Journal of Infection and Public Health**, v.15, n.5, p. 550-557, 2022.

OIEN, D. B. *et al.* Repurposing quinacrine for treatment refractory cancer. **Seminars in Cancer Biology**, [s.l.], v. 68, p. 21-30, 2021.

PANDEY, V.; KENNEDY, JF.; RAGHAV, N. Falcipain-2: A review on structurally diverse non-peptide inhibitors. **International Journal of Biological Macromolecules**, v 309, p. 142817, 2025.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2020.

PIPPIONE, C. A. *et al.* Hydroxyazole scaffold-based Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.163, p. 266-280, 2019.

RAHMAN, A. *et al.* Sulfonamide based pyrimidine derivatives combating Plasmodium parasite by inhibiting falcipains-2 and falcipains-3 as antimalarial agentes. **RSC Advances**, v. 14, n. 34, p. 24725-24740, 2024.

ROGNAN, D. The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidates. **Pharmacology and Therapeutics**, v.175, p. 47–66, 2017.

ROSS, L. S. *et al.* In Vitro Resistance Selections for Plasmodium falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors Give Mutants with Multiple Point Mutations in the Drug-binding Site and Altered Growth. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 26, p. 17980-17995, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, LTC, 2015. 490 p.

SCHLOTT, A, C.; HOLDER, A. A.; TATE, E. W. N-Myristoylation as a Drug Target in Malaria: Exploring the Role of N-Myristoyltransferase Substrates in the Inhibitor Mode of Action. **ACS Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, p. 449-457, 2018.

SCHMIDT, A.; LIU, M. Chapter Four-Recent Advances in the Chemistry of Acridines. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, New York, v. 115, p. 287-353, 2015.

SEMAHEGN, A *et al.* Burden of neglected tropical diseases and access to medicine and diagnostics in Ethiopia: a scoping review. **Systematic Reviews**, v. 12, n. 1, p. 140, 2023.

SHARMA, M. *et al.* A comprehensive review of synthetic strategies and SAR studies for the discovery of PfDHODH inhibitors as antimalarial agents. Part 1: triazolopyrimidine, isoxazolopyrimidine and pyrrole-based (DSM) compounds. **Bioorganic Chemistry**, v. 146, p. 107249, 2024.

SILVA, M. M. *et al.* Correlation between DNA/HSA-Interactions and Antimalarial Activity of Acridine Derivatives: Proposing a Possible Mechanism of Action. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 189, p. 165–175, 2018.

TRIPATHI, H. *et al.* Malaria therapeutics: are we close enough? **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, p. 1-26, 2023.

VALADARES, M. M. G. *et al.* Malária - uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 4, p. 01-15, 2024.

WALKER, I. S.; ROGERSON, S. J. Pathogenicity and virulence of malaria: Sticky problems and tricky solutions. **Virulence**, v. 14, n. 1, 2023.

WASSMER, S.C. *et al.* Cerebral manifestations of falciparum malaria in adults: more than meets the eye. **Trends in Parasitology**, v. 41, n. 4, p. 271-279, 2025.

WHO, World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. **Geneva**: World Health Organization; 2024.

WRIGHT, M., *et al.* Validation of N-myristoyltransferase as an antimalarial drug target using an integrated chemical biology approach. **Nature Chem** v.6, n.2 p.112–121, 2014.

XIAO, H. *et al.* Multidimensional criteria for virtual screening of PqsR inhibitors based on pharmacophore, docking, and molecular dynamics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, 2024.

XIONG, G. *et al.* ADMETlab 2.0: An Integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions of ADMET Properties. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 2021.

ZHANG, L. *et al.* Review: Effects of Macrolides on CYP450 Enzymes. **Current drug metabolism**, v. 21, n. 12, p. 928–937, 2020.