



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS V
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SOCIAIS APLICADAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

RICARDO EDUARDO PEREIRA COUTINHO

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E BIOAVALIAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-
LEISHMANIA BASEADOS EM PROTÓTIPOS 2-AMINOTIOFENOS**

**JOÃO PESSOA
2025**

RICARDO EDUARDO PEREIRA COUTINHO

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E BIOAVALIAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-
LEISHMANIA BASEADOS EM PROTÓTIPOS 2-AMINOTIOFENOS**

Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Élquio Eleamen Oliveira

**JOÃO PESSOA
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.

C871p Coutinho, Ricardo Eduardo Pereira.

Planejamento, síntese e bioavaliação de fármacos anti-leishmania baseados em protótipos 2-aminotiofenos [manuscrito] / Ricardo Eduardo Pereira Coutinho. - 2025.

75 f. : il. color.

Digitado.

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

"Orientação : Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira, Coordenação do Curso de Ciências Biológicas - CCBSA".

1. 2-Amino-selenofenos. 2. Química medicinal. 3. Leishmanioses. 4. Bioisosterismo. I. Título

21. ed. CDD 615.19

RICARDO EDUARDO PEREIRA COUTINHO

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E BIOAVALIAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-
LEISHMANIA BASEADOS EM PROTÓTIPOS 2-AMINOTIOFENOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Ciências Biológicas da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Ciências Biológicas

Aprovada em: 06/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Rodrigo Santos Aquino de Araújo** (***.537.154-**), em **14/08/2025 16:07:05** com chave **de5e262c794111f0bcac2618257239a1**.
- **Ricardo Olimpio de Moura** (***.632.134-**), em **14/08/2025 15:59:49** com chave **da42a14a794011f0bda81a1c3150b54b**.
- **Elquio Eleamen Oliveira** (***.661.862-**), em **14/08/2025 15:13:18** com chave **5ab7db1c793a11f0b55d1a1c3150b54b**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Folha de Aprovação do Projeto Final

Data da Emissão: 14/08/2025

Código de Autenticação: 3f3908



AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda, benção e encorajamento para enfrentar as diversas crises pelo caminho até aqui.

A minha família, Ricardo, Renuzia, Raissa, Dayanne, Wagner, Yalle, Gabriel, entre outros, por sempre terem me apoiado e não medido esforços para me ajudar a concluir esta etapa da minha carreira, mesmo com toda minha ausência nas demais reuniões familiares. Por todos os dias que cheguei com a cabeça cheia e com os pensamentos gritantes. A eles por todos os dias ansiosos e preocupantes e todo o apoio surreal envolvido.

A amigos e parceiros, tanto de vida pessoal, como de vida acadêmica e profissional, em especial aos companheiros do laboratório do LSVM e aos meus colegas da academia, ao qual fizeram com que as jornadas cotidianas fossem espelhadas em momentos descontraídos e leves, fazendo com que a vida fosse menos preocupante.

Aos servidores e corpo docente da UEPB, que foram compreensíveis e me ajudaram no que podiam, tanto no meu dia a dia de viagens como em toda compreensão e assistência, vocês tiveram um papel muito importante na minha trajetória.

Agradeço as agências de fomento (CNPq) e aos laboratórios parceiros pela assistência na pesquisa, UFDPAr, UFPB, UFPE, UFMA.

RESUMO

As leishmanioses compreendem um conjunto de doenças negligenciadas e potencialmente fatais, com tratamentos atuais limitados por alta toxicidade e resistência parasitária, o que evidencia a necessidade de obtenção de novos fármacos. A química medicinal tem papel essencial nesse contexto, e os derivados 2-amino-tiofênicos destacam-se como candidatos promissores devido a sua versatilidade sintética e as diversas atividades biológicas e atividades anti-*Leishmania* já comprovadas. Com o objetivo de desenvolver novos fármacos mais seguros e eficazes, esta pesquisa propôs a síntese, caracterização e avaliação biológica de sete derivados 2-amino-selenofênicos, obtidos via modificação bioisostérica do enxofre por selênio em derivados 2-amino-tiofênicos a partir da condensação do aducto de Gewald (7CNSe) com benzaldeídos substituídos. Os compostos foram sintetizados em meio etanólico, obtidos na forma de sólidos amorfos com bons rendimentos. Suas propriedades físico-químicas foram avaliadas e caracterizadas por Rf, ponto de fusão, IV e RMN¹H. Além disso, foram testados *in vitro* contra quatro espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* e *L. donovani*), bem como quanto à citotoxicidade em macrófagos RAW 264.7. Quatro compostos (7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12 e 7CNSe-16) demonstraram atividade promissora contra formas promastigotas ($CI_{50} < 10 \mu M$) com baixa toxicidade. Destacam-se os compostos 7CNSe-11 e 7CNSe-16, que também apresentaram atividade contra formas amastigotas, especialmente frente a *L. braziliensis* e *L. infantum*. Todos os compostos exibiram índices de seletividade acima de 30, superior ao da anfotericina B, indicando um bom perfil de segurança. As análises *in silico* revelaram que os compostos atendem à Regra dos 5 de Lipinski, com boa absorção oral prevista, mesmo apresentando baixa similaridade estrutural com fármacos comerciais. Os resultados confirmam que a substituição bioisostérica do enxofre por selênio contribuiu positivamente para o desenvolvimento de novos compostos com atividades biológicas, oferecendo uma base sólida para futuros estudos de otimização e desenvolvimento terapêutico frente às formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania*.

Palavras-chave: 2-Amino-selenofenos; Química Medicinal; Leishmanioses; Bioisosterismo.

ABSTRACT

Leishmaniasis comprises a group of neglected and potentially fatal diseases, with current treatments limited by high toxicity and parasitic resistance, highlighting the urgent need for new drug development. Medicinal chemistry plays a fundamental role in this context, and 2-amino-thiophene derivatives have emerged as promising candidates due to their synthetic versatility and their previously demonstrated anti-Leishmania and other biological activities. Aiming to develop safer and more effective drugs, this study proposed the synthesis, characterization, and biological evaluation of seven 2-amino-selenophene derivatives, obtained through the bioisosteric replacement of sulfur with selenium in 2-amino-thiophene derivatives, by condensing the Gewald adduct (7CNSe) with substituted benzaldehydes. The compounds were synthesized in ethanolic medium and obtained as amorphous solids with good yields. Their physicochemical properties were assessed and characterized by R_f , melting point, FT-IR, and ^1H NMR spectroscopy. Furthermore, they were tested *in vitro* against four Leishmania species (*L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum*, and *L. donovani*), as well as for cytotoxicity in RAW 264.7 macrophages. Four compounds (7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12, and 7CNSe-16) showed promising activity against promastigote forms ($\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$) with low toxicity. Compounds 7CNSe-11 and 7CNSe-16 stood out for also exhibiting activity against amastigote forms, particularly against *L. braziliensis* and *L. infantum*. All compounds displayed selectivity indices above 30, exceeding that of amphotericin B, indicating a favorable safety profile. *In silico* analysis revealed that the compounds comply with Lipinski's Rule of Five, with predicted good oral absorption, despite their low structural similarity to commercial drugs. The results confirm that the bioisosteric substitution of sulfur with selenium positively contributed to the development of new compounds with biological activity, providing a solid foundation for future optimization and therapeutic development studies against both promastigote and amastigote forms of Leishmania.

Keywords: 2-Amino-selenophenes; Medicinal Chemistry; Leishmaniasis; Bioisosterism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ciclo de vida digenético do protozoário <i>Leishmania</i> spp.....	15
Figura 2 – Distribuição de casos de Leishmaniose visceral por Estado.....	16
Figura 3 – Fórmula química estrutural da anfotericina B.....	20
Figura 4 – Fórmula química estrutural da paramonicina.....	20
Figura 5 – Fórmula química estrutural da Pentamidina.....	21
Figura 6 – Fórmula química estrutural da Miltefosina.....	22
Figura 7 – Esquema reacional para obtenção dos compostos 2-amino-selenofênicos finais.....	34
Figura 8 – Espectro FTIR do composto 7CNSe-02.....	35
Figura 9 – Espectro RMN ¹ H do composto 7CNSe-02.....	35
Figura 10 – (7CNSe-01)	36
Figura 11 – (7CNSe-02)	36
Figura 12 – (7CNSe-06)	37
Figura 13 – (7CNSe-10)	37
Figura 14 – (7CNSe-11)	38
Figura 15 – (7CNSe-12)	38
Figura 16 – (7CNSe-16)	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultado Teste Anti- <i>Leishmania</i> em Promastigotas e Citotoxicidade.....	40
Tabela 2 – Índice de Seletividade dos compostos.....	41
Tabela 3 – Resultado Teste Anti- <i>Leishmania</i> em Amastigotas.....	42
Tabela 3 – Resultado Teste Anti- <i>Leishmania</i> em Amastigotas.....	42
Tabela 4 – Predição de Parâmetros Farmacocinéticos.....	44
Tabela 5 – Predição de Toxicidade.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. %ABS – Percentual de Absorção Oral
2. 2-AT – 2-aminotiofeno
3. ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
4. ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
5. ALH – Átomos Aceptores de Ligação de Hidrogênio
6. ATR – Attenuated total reflection (Reflectância Total Atenuada)
7. BHE – Barreira Hematoencefálica
8. CCD – Cromatografia em Camada Delgada
9. CC₅₀ – Concentração citotóxica capaz de reduzir em 50% a viabilidade celular
10. CDCl₃ – Clorofórmio deuterado
11. CI₅₀ – Concentração inibitória capaz de reduzir em 50% a atividade do parasita
12. cLogP – Coeficiente de Lipofilicidade
13. CM AC-QuimBio – Central Multiusuário de Análise e Caracterização Químico-Biológica
14. DLH – Átomos Doadores de Ligação de Hidrogênio
15. DMSO – Dimetilsulfóxido
16. DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado
17. DNDi – Drugs for Neglected Diseases initiative
18. Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz
19. FT-IR – Fourier transform infrared spectroscopy (Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier)
20. GOV – Governo Federal do Brasil
21. IV – Infravermelho
22. LogS – Logaritmo da Solubilidade Aquosa
23. LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana
24. MTT – 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-brometo de difeniltetrazolina
25. OMS – Organização Mundial da Saúde
26. OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
27. P.M. – Peso Molecular
28. ppm – Partes por milhão
29. RAW 264.7 – Linha celular de macrófagos de camundongo (*Mus musculus*)
30. R_f – Fator de retenção em cromatografia
31. RMN – Ressonância Magnética Nuclear
32. RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
33. SDS – Secretaria de Estado da Saúde
34. SDS-PR – Secretaria de Estado da Saúde do Paraná
35. TG – Trato Gastrointestinal
36. TPSA – *Topological Polar Surface Area* (Área de Superfície Polar Topológica)
37. UEPB – Universidade Estadual da Paraíba
38. UFDPa – Universidade Federal do Delta do Parnaíba
39. UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Doenças Negligenciadas	10
2.2 Leishmanioses	11
2.2.1 Formas Clínicas da Leishmaniose.....	13
2.2.1.1 <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	13
2.2.1.2 <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	14
2.2.1.3 <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	14
2.2.1.4 <i>Leishmania (Leishmania) infantum</i>	15
2.2.1.5 <i>Leishmania (Leishmania) donovani</i>	15
2.3 Potenciais tratamentos das leishmanioses	16
2.4 A importância e função da química medicinal na descoberta de novas moléculas bioativas	19
2.5 Novos potenciais bioativos envolvendo moléculas derivadas de 2-amino-tiofeno, especialmente atividade anti-Leishmania.....	20
2.6 Importância de ferramentas de testes in silico no desenvolvimento de novas moléculas	23
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4 METODOLOGIA	27
4.1 Síntese e Caracterização dos compostos.....	27
4.1.1 <i>Procedimento geral dos derivados 2-amino-selenofenos</i>	28
4.2 Ensaios biológicos.....	28
4.2.1 <i>Cultura dos parasitos e macrófagos</i>	28
4.2.2 <i>Preparo das amostras</i>	29
4.2.3 <i>Teste de atividade em relação a promastigotas e amastigotas axênicas</i>	29
4.2.4 <i>Toxicidade celular em macrófagos</i>	30
4.2.5 <i>Avaliação estatística</i>	30
4.3 Testes in silico.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 Síntese e Caracterização dos derivados 2-amino-selenofenos	32
5.1.1. <i>Comprovação estrutural, características físico-químicas e rendimentos</i>	35
5.2. Avaliação da atividade anti-Leishmania e citotoxicidade.....	38
5.3 Avaliação in silico dos parâmetros farmacocinéticos	42

6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	48
ANEXO A – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-01.....	58
ANEXO B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-02.....	59
ANEXO C – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-06.....	60
ANEXO D – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-10.....	61
ANEXO E – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-11.....	62
ANEXO F – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-12	63
ANEXO G – ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-16.....	64
ANEXO H – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe01.....	65
ANEXO I – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe02.....	66
ANEXO J – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe06.....	67
ANEXO K – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe10.....	68
ANEXO L – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe11.....	69
ANEXO M – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe12.....	70
ANEXO N – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe16.....	71

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica as doenças negligenciadas como aquelas relacionadas à precariedade da saúde e da vida que ainda não possuem o menor ou nenhum foco das indústrias farmacêuticas, de criação ou elaboração de remédios e combatentes com alto grau de sucesso de tratamento. A OMS classifica as doenças em 3 graus, doenças do tipo I (globais), tipo II (negligenciadas) e tipo III (mais negligenciadas), esta última, relacionada e quase exclusiva de países com uma menor estrutura sanitária, mais empobrecidos, que não despertam nenhum interesse das industriais farmacêuticas (Mendonça Júnior; Aquino, 2015).

Dentre as classificações, as leishmanioses apresentam-se como um conjunto de doenças infecciosas não contagiosas (Mendonça Júnior; Aquino, 2015; Lopes, 2023) pertencentes ao grupo III, de doenças mais negligenciadas, que podem afetar a pele, mucosas e vísceras. A partir do local atingido, possui três formas clínicas: a cutânea, mucocutânea e visceral (Ribeiro, 2021). O agente etiológico da leishmaniose pertence ao gênero *Leishmania*, um protozoário que infecta e se multiplica no interior das células do hospedeiro, especialmente nos macrófagos, os quais desempenham um papel essencial na resposta imunológica do organismo (Mendonça Júnior; Aquino, 2015).

Sem investimento, as alternativas medicinais têm sido as mesmas em torno de 50 anos, baseando-se em antimoniais pentavalentes, com toxicidade já identificada, tratamento de alto custo e muitas vezes incômodos que estimulam a desistência dos pacientes (Mendonça Júnior; Aquino, 2015). Com a longa duração dos tratamentos disponíveis, o parasita desenvolveu resistência, levando à seleção de cepas mais adaptadas (Corman, 2023), com isso, medicamentos com mais eficácia, menor toxicidade e menor agressividade precisam ser desenvolvidos. A química medicinal se faz presente cotidianamente com o seu fornecimento de novas ferramentas para o planejamento racional e sintético de novos fármacos, como exemplo temos o bioisosterismo, que representa a substituição de átomos ou grupos moleculares por outros de propriedades e características semelhantes, visando o fortalecimento e aprimoramento de efeitos farmacológicos (Araújo, 2025). Nos campos mais estudados da química medicinal, para as buscas por inovações de fármacos bioativos, os compostos heterocíclicos possuem destaque por seus potenciais biológicos, e podem ser utilizados como pontos de partida para desenvolvimento de

novas alternativas terapêuticas (Duvauchelle, 2023). Considerando tais potenciais, os compostos tiofênicos são exemplos, os quais são constituídos por um heterociclo aromático de cinco membros, contendo enxofre (Sousa, 2023) possuindo, dentre outras, aplicações anti-*Leishmania* (Araújo, 2025).

Derivados 2-amino-tiofênicos têm sido objeto de estudo de nosso grupo de pesquisa a partir de suas promissoras atividades anti-*Leishmania*, como demonstrado em várias publicações recentes (Rodrigues *et. al.*, 2018; Félix *et. al.*, 2020; Tibúrcio, 2022; Duvauchelle *et. al.*, 2023; Luna *et. al.*, 2023; Moura *et. al.*, 2023; Sousa *et. al.*, 2023; Araújo *et. al.*, 2025). Tais estudos mostraram importância e alto potencial anti-*Leishmania* do esqueleto químico 2-amino-tiofênico, evidenciando que estas são estruturas privilegiadas que podem continuar sendo utilizadas como protótipos para modificações estruturais na busca em melhorar seus parâmetros farmacológicos e/ou farmacocinéticos. Dentre essas modificações possíveis, a substituição do átomo de enxofre pelo de selênio surge como estratégia bioisostérica, com o foco obtenção de novas estruturas que possam se mostrar promissoras (Souza, 2018; Araújo, 2025). Derivados 2-amino-tiofênicos, portanto, serviram como base para obtenção de um heterociclo 2-amino-selenofênico, sintetizado via adaptações da reação de Gewald (Puterová, 2009). A partir disto, objetivou-se a condensação da sua função 2-amino com uma variedade de benzaldeídos substituídos, os quais foram destinados à avaliação do efeito na modulação de suas atividades anti-*Leishmania*.

Considerando os ensaios experimentais como critério utilizado para otimização experimental, abordagens *in silico* vêm se consolidando como ferramentas essenciais no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Por meio dessas análises, é possível prever características estruturais, propriedades farmacocinéticas, toxicidade e parâmetros como *drug-likeness* e *drug-score*, otimizando a seleção de candidatos promissores ainda nas fases iniciais da pesquisa. Tais metodologias permitem uma triagem mais racional e eficiente, reduzindo custos e tempo no desenvolvimento de compostos bioativos, como aqueles direcionados ao combate das leishmanioses.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças Negligenciadas

As doenças negligenciadas são responsáveis por cerca de 12% da carga global de doenças no mundo, onde ocorre a morte de aproximadamente 150.000 pessoas por ano em países tropicais e subtropicais, relacionadas a essas enfermidades. Considerando os contextos de desenvolvimento político, econômico e social, as doenças podem ser classificadas em três principais grupos: doenças globais (tipo I), como hepatites e diabetes tipo I, que afetam populações em diferentes níveis de desenvolvimento; doenças negligenciadas (tipo II), como tuberculose e malária, ainda comuns em países em desenvolvimento; e doenças mais negligenciadas (tipo III), como leishmaniose, doença de Chagas e dengue, que afetam principalmente populações marginalizadas e estão associadas a países de baixa e média renda (Mendonça Júnior, 2015; Halder, 2020).

As doenças negligenciadas possuem uma ligação direta com populações pobres ou países pobres, referem-se a um grupo de condições médicas que afetam predominantemente populações em países em desenvolvimento ou em situação de pobreza. Essas doenças muitas vezes recebem pouca atenção por parte da indústria farmacêutica, comunidade de pesquisa e dos sistemas públicos de saúde, resultando em recursos limitados tanto para prevenção, como para diagnóstico e tratamento (Halder, 2020; Hotez, 2020).

No passado, a leishmaniose era conhecida como doenças tropicais, isto é, arremetidas a localização geográfica que era encontrada. Contudo, pela falta de precisão na designação do entendimento, houve a mudança de “doenças tropicais” para “doenças tropicais negligenciadas”. As doenças negligenciadas acometem pessoas ao redor do mundo, pelos quais não possuem tratamento efetivo e medicação apropriada (Hotez, 2020; Casulli, 2023). Doenças são consideradas negligenciadas quando não há formas de tratamento adequadas, por questões de preço, eficácia e segurança.

A presença dessas doenças muitas vezes perpetua o ciclo de pobreza, já que indivíduos afetados podem ficar incapacitados, enfrentar discriminação social e ter sua produtividade prejudicada. Alguns exemplos destas doenças são: Esquistossomose, uma infecção parasitária transmitida por caramujos de água doce, comum em áreas com falta de saneamento adequado. Leishmaniose, transmitida por picadas de

flebotomíneos fêmeas infectadas, essa doença afeta áreas tropicais e subtropicais, causando lesões cutâneas ou viscerais. A falta de interesse lucrativo leva à baixa prioridade na pesquisa, o que limita significativamente as opções de diagnóstico e tratamento disponíveis para essas doenças (Santos, 2020; Horez, 2023).

2.2 Leishmanioses

As leishmanioses representam um conjunto de doenças animais e humanas. Ela é classificada como uma das principais doenças negligenciadas existentes, possui como agente etiológico o protozoário do gênero *Leishmania* pertencente à família *Trypanosomatidae*. São protozoários unicelulares e digênicos, ou seja, possuem dois hospedeiros, um vertebrado e um invertebrado. São protozoários flagelados de reprodução assexuada em ambos os hospedeiros e que, ao longo de seu ciclo evolutivo, apresentam-se em duas formas morfológicas distintas: amastigota e promastigota. Os parasitas passam por um desenvolvimento distinto nos seus estágios de desenvolvimento, por se tratar de um protozoário com ciclo de vida digenético, no inseto vetor e no hospedeiro vertebrado. (Mendonça Júnior; Aquino, 2015; Vergara, 2023).

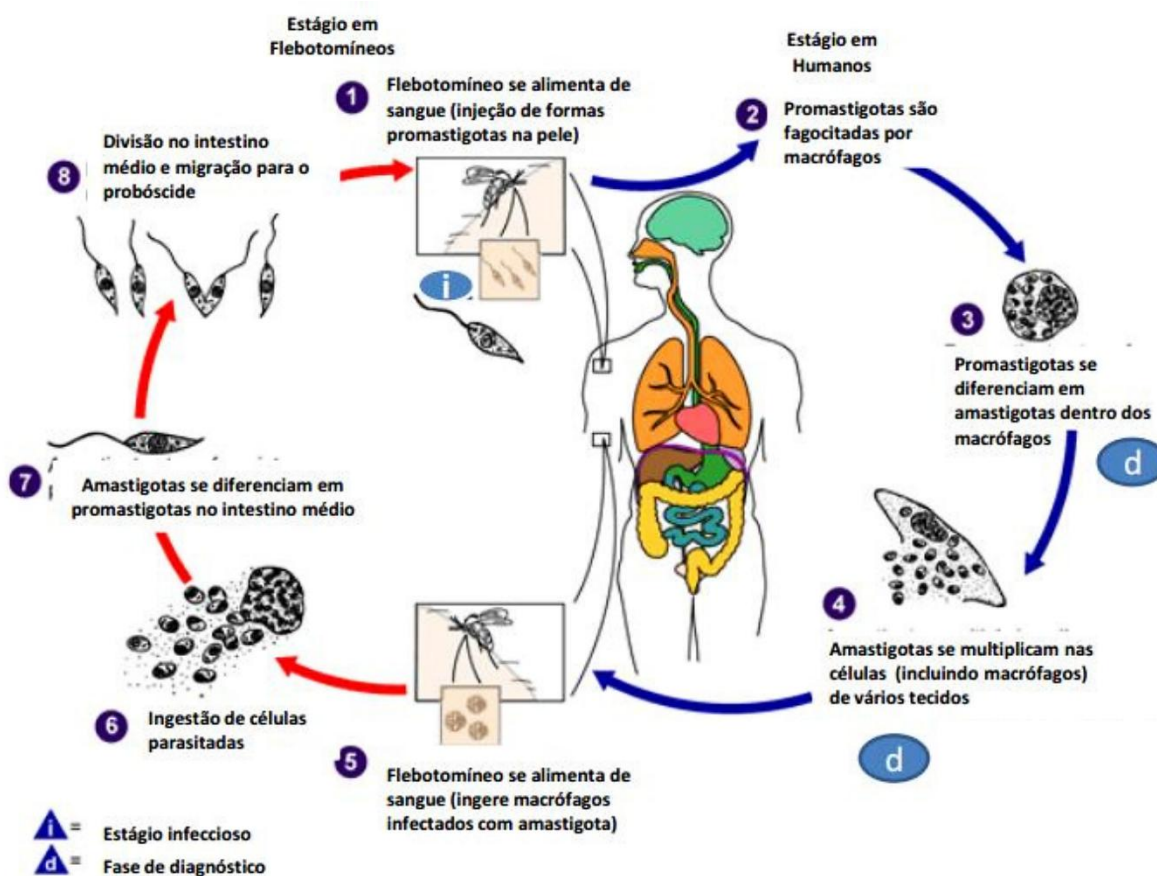
A forma amastigota é intracelular, encontradas em células do sistema mononuclear fagocitário do hospedeiro vertebrado, principalmente os macrófagos, consegue dividir-se rapidamente para começar a se espalhar para células vizinhas. Sua forma promastigota vive na extremidade celular das vísceras das fêmeas flebotomíneas, sua morfologia é mais desenvolvida e seu flagelo possui mais de uma função, tanto fixação ou propulsão (Mendonça Júnior & Aquino, 2015; Bachur, 2021).

A doença é caracterizada por um complexo de antroponoses, logo, doenças infecciosas, porém não contagiosas. Sua evolução e forma de crescimento é variada, possui a capacidade de acometer, as vísceras, mucosas e a superfície corporal. Sua ampliação ocorre por meio da multiplicação no interior de células que fazem parte do sistema imunológico dos hospedeiros, principalmente dos macrófagos (Mendonça Júnior; Aquino, 2015; Tibúrcio, 2022).

Sua transmissão ocorre por flebotomíneos fêmeas infectadas, acomete o tegumento e as mucosas, as formas amastigotas residem predominantemente no hospedeiro vertebrado, enquanto o inseto vetor abriga principalmente as formas promastigotas (Gontijo, 2003; Tibúrcio, 2022; Vergara, 2023; MASNE, 2024).

Após o flebotomíneo fêmea ser infectado pelo repasto sanguíneo de animais já contaminados, em seu trato digestório anterior, as células infectadas se rompem, liberando a forma amastigota. Em seguida, a partir da reprodução por divisão binária, as formas amastigotas diferenciam-se em promastigotas. Sua locomoção auxiliada por flagelos, são responsáveis por fixarem-se no epitélio do esôfago e na faringe do vetor, diferenciando-se nas formas infectantes, as promastigotas metacíclicas. Durante o processo de hematofagia, o inseto vetor introduz promastigotas infectantes em um hospedeiro vertebrado suscetível. No interior do organismo, os parasitas são fagocitados por células do sistema imunológico, especialmente os macrófagos, onde se transformam em amastigotas e passam a se multiplicar por divisão simples no interior dessas células fagocíticas. Esta infecção continua acontecendo em outras células fagocíticas após amastigotas romperem as células infectadas, proliferando de forma rápida e ativa (Gontijo, 2003; Vergara, 2023; Masne *et. al.*, 2024) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – Ciclo de vida digenético do protozoário *Leishmania spp.*

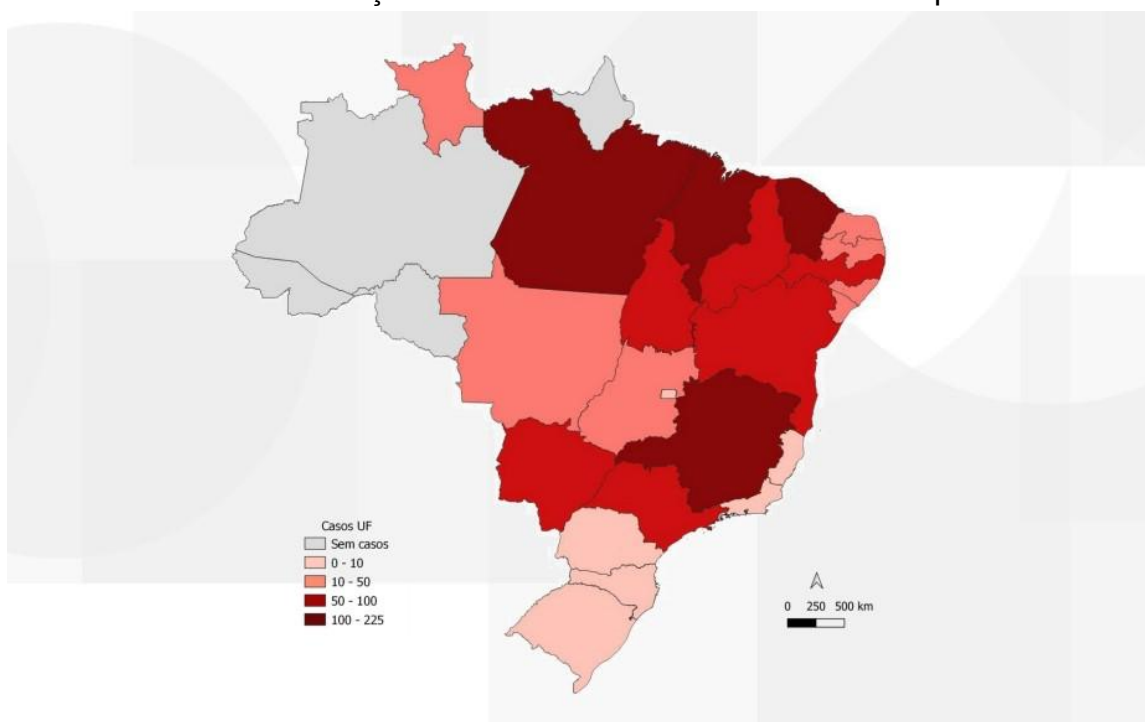


Fonte: Santos L. P. S. (2018)

2.2.1 Formas Clínicas da Leishmaniose

As leishmanioses podem ser classificadas em três formas principais: cutânea, mucocutânea e visceral. A forma visceral é a mais grave, podendo ser fatal sem tratamento. Diferentes espécies de *Leishmania*, condições imunológicas do hospedeiro e fatores ambientais, resultam em manifestações clínicas distintas. No Brasil, as doenças negligenciadas são de notificação compulsória, tendo transmissão manifestada em todos os estados brasileiros, a leishmaniose por sua vez, de todos os casos indicados de leishmaniose visceral humana na América Latina, 90% é designado somente ao Brasil (FIGURA 2). No Brasil, a espécie *Leishmania (Leishmania) infantum* é a principal causadora da leishmaniose visceral, no caso da LTA (Leishmaniose Tegumentar Americana) foram identificadas 7 espécies, sendo as mais comuns, a *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

FIGURA 2 - Distribuição de casos de Leishmaniose visceral por Estado



Fonte: gov.br (2022)

2.2.1.1 *Leishmania (Viannia) braziliensis*

É um dos agentes etiológicos mais comuns da leishmaniose cutânea na América Latina, foi a primeira espécie de *Leishmania* indentificada como agente. Esta espécie é conhecida por causar uma forma particularmente grave da doença, chamada

leishmaniose mucocutânea. A infecção geralmente começa com lesões cutâneas que, se não tratadas, podem evoluir para destruição de tecidos mucosos, principalmente no nariz e na boca. A transmissão ocorre através da picada de flebotomíneos fêmeas infectadas, também conhecidos como mosquitos-palha (Ampuero, 2006; OPAS, 2024).

Leishmania (Viannia) braziliensis é endêmica em regiões como Brasil, Peru, Colômbia e Bolívia, onde a doença representa um sério problema de saúde pública devido à sua capacidade de causar deformidades e complicações graves (Ampuero, 2006; SDS Paraná, 2024).

2.2.1.2 *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

É predominante na região amazônica, afetando principalmente países como o Brasil, Venezuela e Guiana. Sua principal e distinguida característica é a possibilidade de causar a leishmaniose cutânea difusa, uma forma mais rara e grave da leishmaniose cutânea. Esta condição é caracterizada pela disseminação de lesões nodulares e placas pelo corpo do paciente. Diferente da forma cutânea comum, onde as lesões são geralmente localizadas e limitadas a um ou poucos pontos, a leishmaniose cutânea difusa resulta em múltiplas lesões que se espalham amplamente pela pele, lembrando a lepra nodular (Ministério da Saúde, 2007; GOV, 2024).

Historicamente, a forma difusa requer maior tempo de tratamento e possui menor eficácia na resposta imunológica (com os tratamentos existentes) do que sua forma normal. Distribuída pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia legal (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e Maranhão) (Ministério da Saúde, 2007; GOV, 2024).

2.2.1.3 *Leishmania (Viannia) guyanensis*

Espécie descrita por Hervé-Alexandre Floch, em 1954. Sua forma mucocutânea também é presente, porém em menor escala em comparação com a *L. braziliensis*, as lesões cutâneas causadas por esta espécie tendem a ser menos agressivas, mas ainda assim representam um problema significativo de saúde. Seu ciclo de transmissão é recorrente no Norte do Brasil, pelas regiões do Acre, Amapá, Amazonas, Roraima e Pará, estendendo-se até a Guiana, encontrada em florestas com pouco sinal de enchentes/alagamentos. A doença costuma atingir indivíduos do sexo masculino, jovens e adultos, desta forma, relaciona-se tal possibilidade de

infecção à ocorrência ocupacional do gênero nas frentes de trabalho associadas ao desflorestamento, penetração em áreas de florestas virgens, e exercícios militares (Sousa, 2015; Almeida, 2018).

2.2.1.4 *Leishmania (Leishmania) infantum*

Predominante nas Américas, é um dos responsáveis pela leishmaniose visceral (LV), mais precisamente em sua forma zoonótica, onde possui os cães como principal reservatório. Está presente em cerca de 12 países das Américas, com aproximadamente 96% dos casos sendo noticiados somente no Brasil. Possui uma taxa de incidência de 2/100.000 habitantes, com a margem de letalidade chegando a aproximadamente 7%. O primeiro caso epidêmico da LV foi em Teresina (Piauí), entre a década de 80 e 90, expandindo-se com o passar dos anos por outros estados e regiões, tendo epidemias acontecendo em grandes cidades, como Belo Horizonte, Campo Grande, Natal e outras. Clinicamente, a LV é caracterizada por febre prolongada, perda de peso, hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), esplenomegalia (aumento do tamanho do baço), hipergamaglobulinemia (aumento dos níveis de imunoglobulinas), entre outros sintomas (algumas vezes possuindo infecções assintomáticas), sua infecção geralmente é fatal em mais de 95% dos casos, se não for tratada adequadamente (Romero, 2010; Lévêque, 2020; Cruz, 2021).

2.2.1.5 *Leishmania (Leishmania) donovani*

A leishmaniose visceral à nível global em sua forma antroponótica, é mais comum que a sua forma zoonótica, sendo o seu agente etiológico a *Leishmania L. donovani*, que prevalece em regiões como a África Oriental, Bangladesh, Nepal e Índia. Clinicamente, a LV em sua forma antroponótica possui o mesmo alcance e influência parasitológica de sua forma zoonótica, sendo caracterizado por febre, perda de peso, aumento do fígado, aumento do baço, aumento dos níveis de imunoglobulinas e etc. Mesmo quando o tratamento leva a cura de um paciente com LV, um subconjunto de interferências desenvolve sequelas, ao qual são associadas diretamente com o ressurgimento de parasitas, como é o caso da leishmaniose dérmica pós-kala-azar (PKDL) apresentada geralmente com manifestação coletiva de lesões ou erupções cutâneas hipopigmentadas, ao qual torna imprescindível a interrupção dessa transmissão com remoção de reservatórios e uso de estratégias

para minimizar essas sequelas (Van Griensven, 2012; Duthie, 2019; Lévêque, 2020; Zijlstra, 2021).

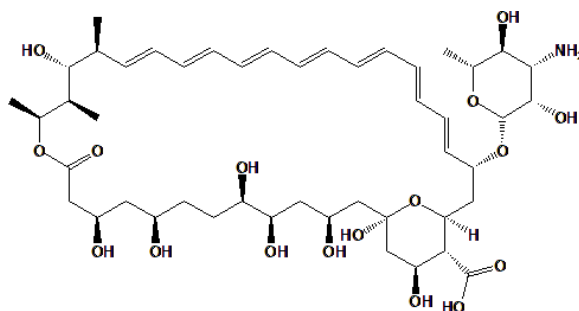
2.3 Potenciais tratamentos das leishmanioses

A eficiência do tratamento relaciona-se com um menor tempo para diagnóstico, elevando suas chances de sucesso, também por reduzir o contato do organismo hospedeiro com o vetor (Alvar *et. al.*; 2012). O tratamento das leishmanioses geralmente envolve o uso de medicamentos leishmanicidas, que visam eliminar o parasita *Leishmania* do organismo. A escolha do medicamento e a duração do tratamento podem variar com base na forma clínica da doença, na espécie de *Leishmania* envolvida e na resposta individual do paciente (Alvar *et. al.*; 2012).

Considerando que o tratamento nos dias atuais são os mesmos que prevalecem a mais de 50 anos, é nítida a necessidade da intervenção da química medicinal e dos pesquisadores para a contribuição e criação de novos candidatos a fármacos anti-*Leishmania*. Durante esse tempo, nenhum ou pouquíssimos candidatos apresentaram aplicabilidade para serem utilizados como primeira linha nos tratamentos (Hailu, 2010).

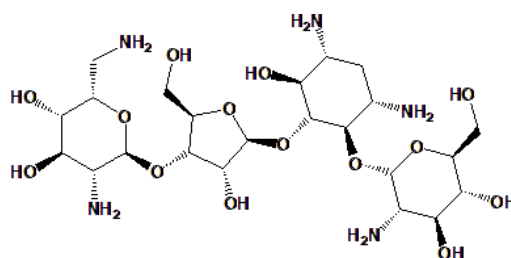
Os medicamentos usados e recomendados são a base de antimoniais pentavalentes. No geral, os tratamentos apresentam bastante efeitos colaterais pois possuem uma alta toxicidade, requerendo internação hospitalar durante o uso para um monitoramento seguro, principalmente dando atenção à função renal e hepática (Félix, 2016; Tibúrcio, 2022). Problemas como reações adversas a exemplo de cardiotoxicidade, febre, disfunção renal, náuseas, dor abdominal, hepatotoxicidade e morte, bem como casos de resistência por parte dos protozoários frente às drogas antimoniais são relatados, mesmo embora tais fármacos sejam indispensáveis para o tratamento (Pereira, 2019).

Anfotericina B (FIGURA 3) (com dois modos de usos presentes, o que está diretamente ligado aos recém nascidos (desoxicolato) e a forma ligada as infecções do sistema nervoso central (lipossomal)). Embora sua eficácia, pela forma que interage com a membrana do parasito, tendo como mecanismo de ação a ligação ao ergosterol, formando canais na membrana do patógeno e consequentemente levando a morte celular, a anfotericina B possui uma toxicidade já conhecida, como reações alérgicas, febre, calafrios, flebite, nefrotoxicidade e entre outros (Friocruz, 2013; Kanzaki, 2019; Tibúrcio, 2022).

FIGURA 3 - Estrutura química da anfotericina B

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

Paromomicina (FIGURA 4), um antibiótico aminoglicosídeo extraído de culturas do *Streptomyces rimosus* var. *paromomicinus* e desenvolvido pela Fiocruz, tem sido utilizada como medicamento de eleição para o tratamento de Leishmaniose cutânea devido à sua ação leishmanicida conhecida e aprovada. No entanto, sua falta de permeabilidade impede que atravesse a pele, limitando sua efetividade variável. Para contornar essa limitação, cremes, loções, pomadas, entre outros, têm sido desenvolvidos e testados contra diferentes espécies de *Leishmania* causadoras da forma cutânea. A via tópica é considerada uma forma de administração não invasiva, permitindo a entrega sistêmica de fármacos (sistema transdérmico) com menor agressividade na aplicação (Santos, 2008; Pinto, 2016; Tibúrcio, 2022).

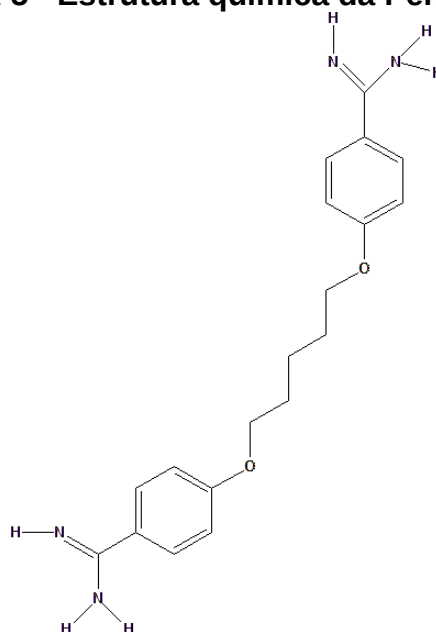
FIGURA 4 - Estrutura química da paromomicina

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

Pentamidina (FIGURA 5), este medicamento teve relato como os de ADAMS (1941) tratando uma criança portadora da leishmaniose visceral (calazar). A pentamidina faz parte do grupo das diamidinas aromáticas. No eixo do mecanismo de ação, no tratamento da *Leishmania tropica* em testes *in vitro* foi comprovado que a pentamidina altera morfológicamente o cinetoplasto, a mitocôndria e os ribossomos, enquanto que na *Leishmania amazonensis* com testes também *in vitro* percebeu-se uma extensa ruptura mitocondrial com fragmentação da membrana e crista. Como

necessidade de acompanhamento é necessário a observação clínica, tendo internamento do paciente, são vistos alguns efeitos colaterais, de leves a mais graves, como de um simples mal estar e náuseas até problemas como taquicardia ventricular. A injeção intravenosa ainda possui efeitos mais rápidos e altamente visíveis como apneia, tontura, desmaio e taquicardia, ligam estas reações em cadeia com a ideia da possível baixa pressão sanguínea após sua administração (Costa, 1993; Tibúrcio, 2022).

FIGURA 5 - Estrutura química da Pentamidina

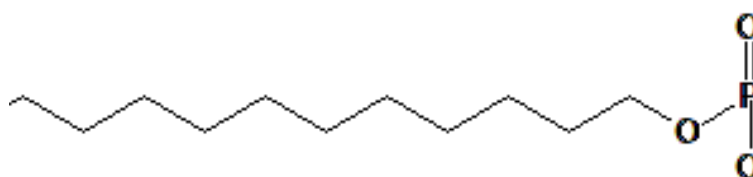


Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

Miltefosina (FIGURA 6), foi o primeiro medicamento administrado via oral e potencialmente seguro, considerado um avanço significativo no controle das leishmanioses, possui eficácia contra as formas cutânea, mucocutânea e visceral da doença. Introduzida pela primeira vez na Índia, por volta de 2002 para tratar a LV causada por *L. donovani*, apresentou cura clínica de cerca de 94% (Carnielli, 2022). Com pesquisas recentes, descobriu-se que a miltefosina é capaz de maximizar respostas de citocinas Th1, impulsionando o tratamento dos pacientes pelas respostas imunes contra infecções intracelulares e patogêneses. (Cambiaghi, 2023). A hexadecilfosfocolina foi incluído como tratamento de primeira linha para LV por volta de 2005, apesar de custo relativamente alto, longa escala de tratamento (por volta de 28 dias de acompanhamento) e baixo sucesso de tratamento após alguns anos de circulação do medicamento, este último, por causa da resistência desenvolvida por parte dos parasitas, indicando declínio gradual e provavelmente irreversível na

eficácia da miltefosina. (Duthie, 2019) No Brasil, o baixo desempenho da miltefosina relacionada a LV teve relação direta com o parasita *L. infantum*, tal fato, devido a exposição variável ao medicamento, onde a dosagem linear teve que ser substituída para dosagem alométrica (dosagem com base na necessidade do indivíduo), tendo uma exposição menos variável e mais eficiente. (Cambiaghi, 2023). Outra forma de combate com o uso da hexadecilfosfocolina, é administração com associação a medicamentos como anfotericina B ou paromomicina, dependendo da gravidade e tipo de infecção. Alguns efeitos adversos com a administração via oral do medicamento são percebidos, como efeitos gastrointestinais adversos (diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, epigastria, diminuição do apetite), efeitos no sistema nervoso central (tonturas, dor de cabeça, sonolência), diminuição da função renal (esses efeitos adversos podem ter diminuição ao administrar o medicamento junto com refeições) (Duthie, 2019; Carnielli, 2022; Cambiaghi, 2023).

FIGURA 6 - Estrutura química da Miltefosina



Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

2.4 A importância e função da química medicinal na descoberta de novas moléculas bioativas

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a química medicinal é uma disciplina baseada na química, que também integra aspectos biológicos, médicos e farmacêuticos em suas abordagens. O olhar direcionado à química medicinal proporciona caminhos para intervenções, descobertas, identificação e preparação de compostos com atividade biológica. O uso dessa área conecta à antiguidade, período em que plantas e minerais com propriedades terapêuticas já eram empregados. A partir do século XIX, observou-se uma expansão significativa da farmacopeia herbácea, impulsionada por marcos como a síntese do ácido acético por Kolbe, em 1845, e do metano por Berthelot, em 1856, eventos que alavancaram o surgimento da química orgânica. A purificação e o isolamento de substâncias naturais marcaram um ponto de virada, permitindo o uso de compostos puros como agentes terapêuticos. Como resultado desses avanços, a indústria

farmacêutica começou a se consolidar no final do século XIX (Wermuth, 1998; Lemke, 2008; Fernandes, 2018).

A química medicinal é peça-chave na descoberta e no aprimoramento de técnicas voltadas à modificação de parâmetros farmacológicos e farmacocinéticos de uma substância, com foco na melhoria do seu mecanismo de ação em nível molecular, na construção de relações estrutura-atividade e, principalmente, no estudo do metabolismo. Dentre essas técnicas, destaca-se o bioisosterismo, uma ferramenta crucial, amplamente utilizada por químicos medicinais. É uma das ferramentas de modificação molecular de fármacos amplamente aplicada no campo do design racional, visando amplificar a atividade desejada e eliminar propriedades indesejáveis por meio da substituição de um grupo funcional, ou átomo, por outro com propriedades físico-químicas semelhantes, desta forma, tendo uma substituição bioisostérica e uma aplicação bem-sucedida, pode-se otimizar o perfil farmacocinético do composto, aumentar sua seletividade ao alvo, melhorar características como permeabilidade e resistência ao efluxo, além de reduzir problemas de toxicidade e instabilidade metabólica. Dessa forma, compostos candidatos podem se tornar fármacos mais seguros, eficazes, acessíveis e promissores do ponto de vista terapêutico (Elias, 2018; Jayashree, 2022; Chatzopoulou, 2024).

2.5 Novos potenciais bioativos envolvendo moléculas derivadas de 2-amino-tiofeno, especialmente atividade anti-*Leishmania*

Os compostos heterocíclicos são visados com significativa atenção da comunidade científica devido à sua vasta importância para a vida e aplicações em diversas áreas, principalmente abrangendo o avanço da química medicinal. Tais substâncias constituem uma classe de “compostos essenciais”, representando mais da metade de todos conhecidos, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos encontrados em plantas e organismos. A busca crescente por novos compostos com propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico tem impulsionado o avanço da na obtenção de novos heterociclos (Melo, 2006; Ramos, 2021).

Os compostos heterocíclicos, especialmente aqueles formados por cinco ou seis membros contendo átomos de carbono e um heteroátomo, são amplamente reconhecidos e utilizados, sobretudo na química medicinal. Nessa área essencial para a saúde global e para a descoberta de novos fármacos, esses compostos atuam como

andaimes fundamentais no desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores. Os heteroátomos mais usados geralmente são enxofre, nitrogênio ou oxigênio. Em heterociclos aromáticos, é necessário que o heteroátomo seja capaz de formar ligações sigma com os carbonos e possua um par de elétrons em um orbital não híbrido, de modo que possa participar do sistema π aromático. Como mencionado anteriormente, esses compostos são fundamentais e importantes em diversas moléculas que compõem vários produtos químicos usados diariamente por uma grande parte da população, independentemente do tipo de produto final, seja hormônio, antibiótico, composto ativo, etc (Cesad, 2012; Fogaça, 2024).

O tiofeno é um dos seus principais representantes de cinco membros, tendo como heteroátomo o enxofre, o enxofre possui um par de elétrons não ligantes em um orbital π e um par de elétrons não ligantes em um orbital sp^2 , a eletronegatividade do átomo de enxofre faz com que a molécula tenha uma maior energia de ressonância, ou seja, há maior facilidade de deslocamento de elétrons ao longo de uma cadeia carbônica provocado pela diferença de eletronegatividade entre os átomos ligantes na estrutura, dessa forma, fica evidente que a ressonância é um dos principais provedores da criação de polos (positivo e negativo) na estrutura, podendo os elétrons serem deslocados para dentro ou para fora da cadeia, um dos fatores necessários para a ocorrência de reações orgânicas de oxidação, adição ou substituição em compostos que contém o anel de tiofeno (Cesad, 2012; Hilário, 2016).

A presença do enxofre no anel de tiofeno confere à molécula características eletrônicas únicas, que influenciam suas propriedades químicas e biológicas. A elevada densidade eletrônica do anel de tiofeno torna-o suscetível a reações de substituição eletrofílica aromática, um comportamento análogo ao do benzeno, embora com algumas diferenças devido à presença do heteroátomo de enxofre. A capacidade do tiofeno de interagir com diversos alvos biológicos, como enzimas, receptores e ácidos nucleicos, torna-o um componente valioso no design de novos medicamentos, mostrando versatilidade e atividades biológicas incríveis (Melo, 2006; Cesad, 2012; Hilário, 2016).

Na química medicinal, os compostos tiofênicos têm se destacado como uma classe promissora, devido à ampla variedade de atividades biológicas associadas a essa estrutura heterocíclica. Essas moléculas vêm ganhando relevância no contexto do crescente desenvolvimento de compostos heterocíclicos e representam uma das principais linhas de estudo do nosso grupo de pesquisa. Os derivados tiofênicos são

blocos de construção versáteis na síntese de fármacos, apresentando propriedades farmacológicas diversas, como atividade antimitótica, antimicrobiana, anti-inflamatória, anticonvulsivante, antipsicótica, antiarrítmica, ansiolítica, antifúngica e antioxidante (Moura, 2014; Borsari et al., 2019; Bigot et al., 2023; Chawla et al., 2023; Luna, 2023).

A molécula 2-aminotiofeno tem sido muito referenciada (Puterová, 2009; Rodrigues, 2015 *et. al.*; Rodrigues, 2018 *et. al.*; Tibúrcio, 2022; Duvauchelle *et. al.*, 2023; Luna *et. al.*, 2023; Moura *et. al.*, 2023; Sousa *et. al.*, 2023; Araújo *et. al.*, 2025) na criação e aperfeiçoamento de novas drogas, principalmente após ter sido inovada em rotas sintéticas como as reações de Gewald (Puterová, Krutosiková & Végh, 2009), a partir deste método criado por Karl-Gewald, criam-se importantes intermediários, servindo para síntese de promissores compostos farmacologicamente ativos (Moura, 2014; Pereira, 2019). Outras características dos compostos 2-aminotiofênicos (2-AT) são as facilidades de síntese, altos rendimentos e baixo custo de produção em comparação com outros fármacos comercialmente disponíveis.

Compostos 2-AT apresentam um amplo potencial terapêutico, tendo com ênfase neste estudo, sua atividade contra o parasita *Leishmania spp.* (Melo, 2006; Luna *et. al.*, 2023; Moura *et. al.*, 2023; Sousa *et. al.*, 2023; Araújo *et. al.*, 2025). Alguns dos nossos trabalhos desenvolvidos tendo a molécula 2-aminotiofeno como protótipo, relataram atividades anti-*Leishmania* contra *L. amazonensis*, tanto em sua forma promastigota como em amastigota, tendo compostos como: “SB-44”, “SB-83” e “SB-200” (Rodrigues *et. al.*, 2015), destacando-se com valores de IC₅₀ de 7,37, 3,37 e 3,65 µM contra promastigotas e EC₅₀ de 15,82, 18,5 e 20,09 µM contra amastigotas, exemplos estes, que foram mais eficazes que o fármaco de referência do trabalho, o antimoniato de meglumina (antimoniato pentavalente). Outro trabalho muito importante para a prevalência do uso de derivados 2-aminotiofenos na química medicinal, foi o trabalho desenvolvido com cerca de aproximadamente 32 híbridos de 2-aminotiofeno-indol (Félix *et. al.*, 2016), onde mais da metade desses compostos sintetizados (18) possuem atividade antipromastigota com valores de IC₅₀ abaixo de 15,0 µM, sendo mais ativos e menos tóxicos em comparação a fármacos de referência como os antimoniais tri e pentavalentes, aos quais possuem valores de IC₅₀ de 12,7 e 87,7 µM, respectivamente. As moléculas como “TN8-7”, “TN6-1” e “TN7” tiveram boa atividade contra cepas resistentes e sensíveis da *L. amazonensis*, com valores de IC₅₀

de 5,8, 7,2 e 10,0 μM , respectivamente (Rodrigues *et. al.*, 2015; Félix *et. al.*, 2016; Sousa *et. al.*, 2023; Araújo *et. al.*, 2025).

Devido à complexidade e à diversidade estrutural que os compostos 2-AT podem assumir, torna-se necessário a descoberta de novos compostos que possuam reagentes versáteis e metodologias sintéticas cada vez mais eficientes. Nesse cenário, o desenvolvimento de sistemas catalíticos que possuam eficiência, viabilidade econômica e sustentabilidade é fundamental.

2.6 Importância de ferramentas de testes *in silico* no desenvolvimento de novas moléculas

O cenário da química medicinal e o desenvolvimento de novas drogas envolve etapas laborais, como testes *in vitro*, testes *in vivo*, avaliação das propriedades e características farmacocinéticas e farmacológicas. Dessa maneira, o uso de ferramentas *in silico* tem se mostrado necessário e essencial para o desenvolvimento e resolução de variados obstáculos e pesquisas, diminuindo o tempo, o custo, e desgaste com o processo de desenvolvimento e aumento da taxa de sucesso clínico. Boa parte dos testes *in silico* são os responsáveis pela grande maioria dos desenvolvimentos prósperos da química medicinal contemporânea, sendo uma tendência crescente na adoção dessas metodologias atualmente, isso porque sua predição computacional da atividade farmacológica ou farmacocinética permite a seleção de compostos promissores ainda no começo da pesquisa científica (Da Silva Miranda, 2023). Neste quesito, o termo *in silico* tem relação direta com a realização de simulações computacionais de processos naturais ou laboratoriais, operando por meio de cruzamento de dados estruturais e banco de dados informacionais, tendo como resultado, previsões de processos ADMET, atividades biológicas, toxicidade e ademais informações. O princípio por trás dessas predições *in silico* parte da ideia de que substâncias com estruturas químicas semelhantes tendem a ter comportamentos semelhantes, logo, após o desenvolvimento crescente e aprimoramento dessas ferramentas, muitas são usuais como ferramentas preditivas para o *design* de fármacos, avaliação de riscos ambientais e até análises toxicológicas, fazendo analogia a compostos já previamente utilizados (Costa, 2022; Alves, 2023; Da Silva Miranda, 2023; Silva, 2023).

Dentro da modelagem *in silico*, há diferentes abordagens metodológicas, dentre elas, destacam-se a relação estrutura-atividade quantitativa (QSAR), a formação de

categorias (*category formation*), predições ADMET, docking molecular, métodos de extrapolação e interpolação (*read-across* e *trend analysis*), redes neurais (*neural networking modelling*) e árvores de decisão (*decision trees*) (Alves, 2023).

O desenvolvimento de fármacos envolve a análise de parâmetros farmacocinéticos, abrangendo os processos da ADMET – absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, que indicam o que o organismo faz com o fármaco, e análise da farmacodinâmica, que prevê a interação do fármaco com seu alvo biológico, como receptores, enzimas, entre outros. A previsão precoce das propriedades ADMET é essencial para reduzir falhas nas fases clínicas, que em sua integridade geram perdas de tempo e investimento. A absorção depende de fatores como via de administração e características químicas, enquanto a distribuição envolve o transporte do fármaco entre compartimentos do organismo, influenciado pelas membranas biológicas. O metabolismo relaciona o conjunto de relações enzimáticas que convertem os fármacos administrados em metabólitos, onde afrente do processo, possam ser excretados pela urina e impedidos de ficar tempo indeterminado na urina, essencial para fármacos que possuam uma elevada toxicidade (Costa, 2022; Silva, 2023).

Tais descritores permitem correlacionar a estrutura química com propriedades biológicas, como toxicidade, mutagenicidade ou carcinogenicidade. Há modelos *in silico* já consolidados para uma ampla variedade de fenômenos toxicológicos, entre os quais mutagenicidade e carcinogenicidade são os mais estudados, apesar de sua complexidade. Outro fator bastante consolidado são padrões farmacocinéticos seguidos, suas funções são de orientar a seleção de compostos com potencial de *drogabilidade*, como por exemplo, a regra dos 5 de Lipinski, um dos principais filtros da química medicinal para prever a viabilidade de administração oral, auxiliando na triagem de compostos com boa biodisponibilidade, considerando critérios como peso molecular, cLogP, número de DLH e ALH. A análise desses parâmetros, juntamente com TPSA, LogS, perfil de druglikeness, drug-score e toxicidade, pode ser realizada por softwares como o Osiris Property Explorer, auxiliando na triagem de candidatos promissores (Golan, 2009; Silva, 2023).

Assim, com o uso correto e a aplicação de metodologias promissoras, torna-se possível selecionar moléculas com maior potencial terapêutico, além de estudar populações específicas, o que contribui em economia de tempo e custos no processo de desenvolvimento (Costa, 2022; Silva, 2023).

Considerando as confirmações anteriores, o presente trabalho concentra-se na síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de derivados de 2-aminotiofenos com potencial ação anti-*Leishmania*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial anti-*Leishmania*, *in vitro* e *in silico*, frente a diferentes espécies de *Leishmania spp.*, e a citotoxicidade em macrófagos, de novos derivados 2- aminoselenofenos bioisósteros de 2-aminotiofênicos.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar uma série de derivados 2-amino-5,6,7,8,9-pentaidro-5H ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila, acoplada à benzaldeídos por uma ligação imina.
- Caracterizar, e comprovar estruturalmente a partir de técnicas espectroscópicas, todos os novos derivados obtidos;
- Avaliar o potencial anti-*Leishmania* dos compostos sintetizados através de ensaios *in vitro* frente formas promastigotas e amastigotas de 4 espécies de *Leishmania*: *Leishmania amazonensis*, *L. brasiliensis*, *L. donovani*, e *L. infantum*;
- Avaliar a citotoxicidade *in vitro* dos derivados em macrófagos;
- Realizar a predição dos parâmetros farmacocinéticos dos compostos obtidos, através do uso de ferramentas *in silico*.
- Avaliar os efeitos na atividade anti-*leishmania* da substituição bioisostérica do enxofre (S) pelo Selênio (Se).

4 METODOLOGIA

4.1 Síntese e Caracterização dos compostos

As etapas de síntese foram realizadas no Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas no campus V da Universidade Estadual da Paraíba em João Pessoa. Estas foram coordenadas pelo Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior, e pelo Dr. Rodrigo Santos Aquino de Araújo.

Todos os reagentes e catalisadores utilizados foram adquiridos das empresas Sigma-Aldrich® (St. Louis, MO, EUA) e NEON (Leblon, RJ, Brasil). A maioria dos solventes foi obtida das marcas Dinâmica Química® (Indaiatuba, SP, Brasil) e Cinética (Itapevi, SP, Brasil), sendo os etanóis fornecidos por essas empresas. Todos os solventes foram utilizados sem purificação adicional. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de alumínio revestidas com sílica gel (sílica gel 60 GF254, Sigma-Aldrich, Alemanha), reveladas sob luz ultravioleta (254 ou 365 nm).

Os pontos de fusão foram mensurados a partir de Fusiômetro Fisatom® modelo 431D (Fisatom, Brasil).

Os espectros de ^1H RMN e I.V. foram realizados na Central Multiusuário de Análise e Caracterização Químico-Biológica (CM AC-QuimBio) do Campus V da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H foram registrados em espectrômetro de RMN Bruker Fourier 80 MHz em solução de DMSO ou CDCl_3 deuterados. Os sinais de deslocamento químico (δ) foram registrados em partes por milhão (ppm) e calibrados em campo baixo para tetrametilsilano ($\delta = 0$). As multiplicidades dos sinais de prótons foram reportadas como s: singlete, sl: singlete largo, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, dd: duplo dublete, dt: duplo tripleto, dq: duplo quintuplete e m: multiplete.

Os espectros de infravermelho (I.V.), foram obtidos a partir de equipamento Shimadzu IRSpirit-T. Os espectros foram realizados por método de Reflectância Total Atenuada (ATR) e registrados em Transmitância, com 100 scans de leitura e faixa de registro de 400 cm^{-1} a 4700 cm^{-1} .

4.1.1 Procedimento geral dos derivados 2-amino-selenofenos

O aducto de Gewald 2-amino-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (1 eq., 0,418 mmol) foi adicionado ao balão reacional, juntamente com os respectivos benzaldeídos substituídos (1 eq., 0,418 mmol), os quais foram solubilizados em etanol (4 mL), seguido da adição de 10 gotas do catalisador ácido acético. As reações foram mantidas, sob agitação magnética, em temperatura ambiente, por cerca de 48h. As reações foram monitoradas por CCD e, na maioria dos casos, houve formação de precipitado, permitindo purificação por filtração e lavagem com etanol gelado, levando para a secagem em estufa. Para purificação do composto **7CNSe-16**, a solução foi concentrada a pressão reduzida (rota-evaporador), em seguida, adicionou-se 1 mL de metanol, seguido de gotejamento de água destilada, até o turvamento da solução. A solução foi levada ao ultrassom para forçar a precipitação. Finalmente, realizou-se filtração, lavando o sólido com água destilada, e finalizando a secagem em estufa.

Todos os compostos finais foram caracterizados de acordo com suas propriedades físico-químicas, assim como tiveram suas estruturas químicas confirmadas por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e de infravermelho (IV).

4.2 Ensaios biológicos

Os novos compostos obtidos foram enviados para ensaio anti-*Leishmania* e citotoxicidade em macrófagos de linhagem RAW 264,7 *in vitro*, pelo método MTT, no Laboratório de Doenças Infecciosas na Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr), que possui como responsável o Prof. Dr. Klinger Antônio de Franca Rodrigues.

4.2.1 Cultura dos parasitos e macrófagos

Parasitas das espécies *Leishmania amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8), *Leishmania donovani* (MHOM/BR/1976/JOF), *Leishmania infantum* (HOM/BR/1975/M2903) e *Leishmania braziliensis* (MHOM/BR/1975/M2903) foram mantidos *in vitro* em sua forma promastigota em meio Schneider suplementado [20% de soro fetal bovino (SFB) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina] (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), a pH 7, a 26 ± 1 °C em

uma incubadora de Demanda Bioquímica de Oxigênio (BOD) (Eletrolab EL202, São Paulo, Brasil), com replicações semanais.

A linhagem celular de macrófagos murinos RAW 264,7 foi mantida em frascos de cultura celular de 750 cm² (Corning Glass Works – New York – EUA) em meio Eagle's Minimal Essential Medium (DMEM) suplementado [10% de SFB, 1% de antibióticos – 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina] (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), a pH 7, a 37 °C, em ambiente com 5% de CO₂ e 80% de umidade. As subculturas foram realizadas assim que as células atingiram a confluência, caracterizada pela formação de uma monocamada, o que ocorreu aproximadamente de 48 a 72 horas após o acondicionamento.

4.2.2 Preparo das amostras

Para os testes *in vitro*, foram feitas soluções de estoque das substâncias na concentração de 40 mg/mL em dimetilsulfóxido (DMSO) (Mallinckrodt Chemicals, St. Louis, EUA). Em cada experimento, essa solução de estoque foi diluída nos meios de cultura apropriados até se atingir as concentrações finais desejadas.

4.2.3 Teste de atividade em relação a promastigotas e amastigotas axênicas

A inibição do crescimento das formas promastigotas foi avaliada de acordo com Nunes et al. (2021). Formas promastigotas em fase logarítmica de crescimento foram cultivadas em placas de 96 poços (1x10⁶ parasitas por poço) contendo 100 µL de meio Schneider suplementado, em triplicata, com concentrações seriadas das substâncias testadas e do controle positivo (Anfotericina B) de 10 a 0,15 µM. As placas foram incubadas em câmaras BOD a 26 °C por 72 horas. Após o tratamento, 10 µL de MTT (5 mg/mL) foram adicionados a cada poço para permitir a avaliação colorimétrica da inibição do crescimento.

Em seguida, as placas foram incubadas por mais 4 horas, recebendo então 50 µL de solução de dodecil sulfato de sódio (SDS) a 10% (p/v em água destilada) para a solubilização dos cristais de formazan. A absorbância será medida em um espectrofotômetro de microplacas a 540 nm (modelo Biosystems Elx800, Curitiba, PR, Brasil). O controle negativo foi realizado com meio Schneider suplementado contendo 0,2% de DMSO, considerado como 100% de viabilidade das leishmanias.

Amastigotas axênicas foram inoculadas em placas de cultura de 96 poços (1x10⁶ parasitas por poço) na presença e na ausência de diferentes concentrações dos

derivados de 2-amino-selenofenos e medicamentos de referência, a 32 °C por 24 horas. A viabilidade foi determinada pela adição de 10 µL de MTT (5 mg/mL). Após 4 horas de incubação, o SDS a 10% foi adicionado para dissolver os cristais de formazan, e a absorbância foi avaliada em um espectrofotômetro (Biosystems modelo ELx800, Curitiba, PR, Brasil) a 540 nm.

4.2.4 Toxicidade celular em macrófagos

Em uma placa de 96 poços, foram adicionados 100 µL de meio *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) suplementado e 1×10^5 macrófagos RAW 264.7 por poço. Após 4 horas de incubação a 37 °C com 5% de CO₂ para promover a adesão celular, foram realizadas três lavagens com Tampão de Fosfato (PBS) estéril. Em seguida, foi adicionado 100 µL de meio DMEM suplementado com diferentes concentrações das substâncias (de 400 a 1,56 µM) e incubados por 72 horas.

Ao final desse período, foram adicionados 10 µL de MTT (5 mg/mL) e incubados por mais 4 horas. Após isso, o sobrenadante foi removido e 100 µL de DMSO foram adicionados a todos os poços. Após 30 minutos de agitação, a absorbância foi medida a 540 nm em um leitor de placas. O meio DMEM suplementado com 0,5% de DMSO foi utilizado como controle negativo, sendo considerado como tendo 100% de viabilidade dos macrófagos (Rodrigues *et al.* 2015).

4.2.5 Avaliação estatística

As diferentes concentrações médias para formas promastigotas (CI₅₀), amastigotas (EC₅₀) e macrófagos (CC₅₀) foram determinadas por meio de regressão não linear. Para comparações entre os grupos, foram realizadas análises de variância ANOVA, seguidas do teste de Tukey, utilizando um software estatístico, considerando um valor de $p < 0,05$ como o limite máximo para significância estatística.

4.3 Testes *in silico*

A predição *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos (ADMET) dos compostos foi realizada por meio dos softwares gratuitos *Osiris Property Explorer* e *SwissADME*. O *SwissADME* permitiu a avaliação de propriedades como lipofilicidade, tamanho, polaridade, solubilidade em água (LogS), área de superfície topológica polar (TPSA), flexibilidade, saturação, absorção gastrointestinal passiva (HIA) e permeabilidade da barreira hematoencefálica. Já o *Osiris Property Explorer* avaliou a presença de grupos

funcionais dos derivados sintetizados, suas propriedades físicas e o perfil druglikeness, estimando ainda os valores de cLogP, LogS, peso molecular e toxicidade. A partir desses dados, o software gera o *drug-score*, que indica o potencial geral do composto em ser qualificado como um candidato a fármaco. Todas as propriedades farmacocinéticas analisadas consideraram os critérios estabelecidos pela regra dos 5 de Lipinski.

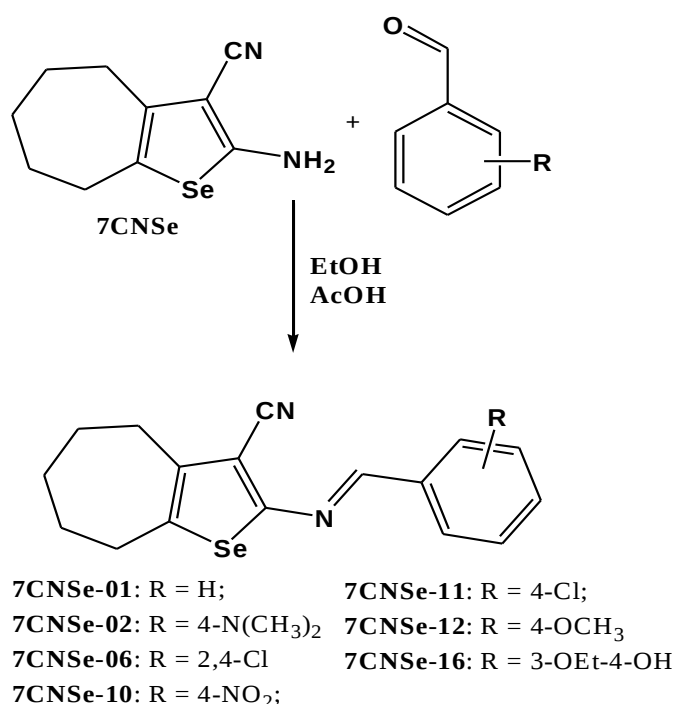
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese e Caracterização dos derivados 2-amino-selenofenos

O presente trabalho teve como objetivo, fundamentado com o desenvolvimento da química medicinal, a obtenção de 7 novos derivados 2-amino-selenofenos condensados à benzaldeídos substituídos, utilizando a estratégia de bioisosterismo clássico, substituindo o enxofre pelo selênio. Esta abordagem visou não apenas o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos anti-*Leishmania*, mas também a implementação de metodologias que fossem vantajosas nos aspectos já mencionados. O intuito foi criar novas moléculas que apresentassem baixa toxicidade, alta atividade terapêutica, ou seja moléculas eficazes e seguras (Esquema 1).

Os novos derivados 2-aminoselenofenos candidatos a fármacos para tratamento das leishmanioses, foram sintetizados através da metodologia sintética baseada na reação de Gewald (Puterová, Krutosikiva, Végh, 2010), para obter os precursores 2-aminoselenofenos de maneira rápida, eficiente e em grande escala. A condensação da função 2-amino desses intermediários com derivados benzaldeídos substituídos, permitiu obter os novos candidatos a fármacos anti-*Leishmania* planejados.

Esquema 1 – Esquema reacional para obtenção dos compostos 2-amino-selenofênicos finais



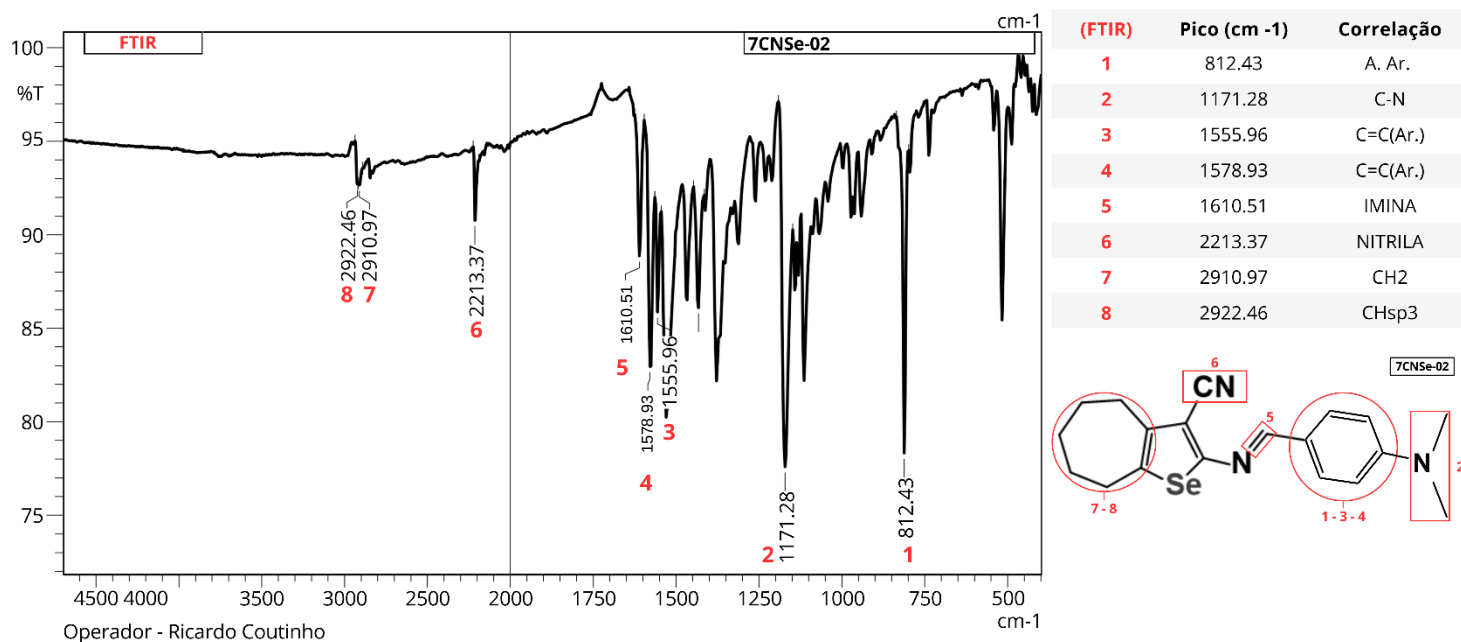
Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

Sete derivados 2-amino-selenofenos foram sintetizados com sucesso, apresentando rendimentos moderados a bons, variando entre 47% e 66%. Esses compostos foram obtidos na forma de sólidos amorfos, com colorações que variaram do amarelo ao vermelho. As propriedades físico-químicas dos derivados, como valores de R_f e pontos de fusão, foram determinadas para caracterizar adequadamente cada composto (descritas no tópico 5.2).

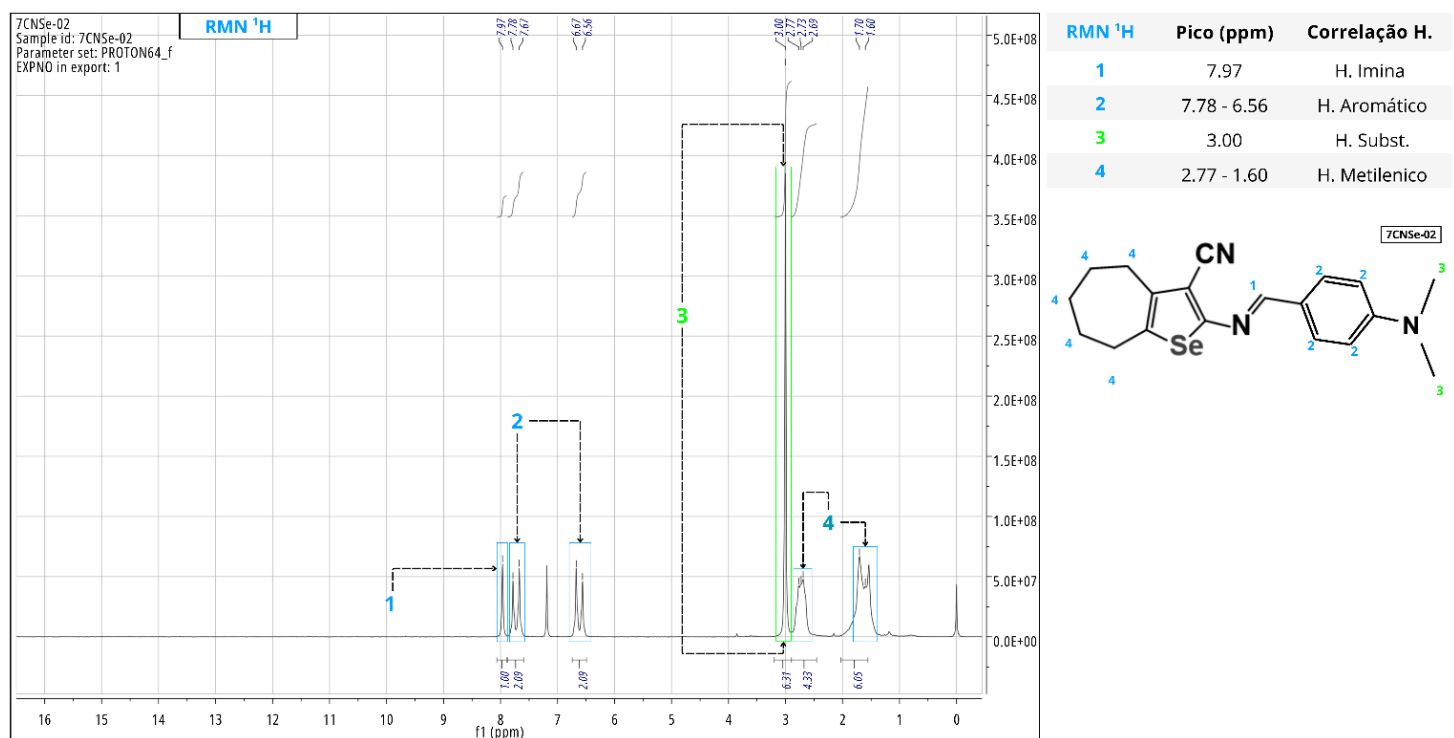
As estruturas químicas dos compostos foram confirmadas através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN-¹H) e espectroscopia de infravermelho (FT-IR).

Utilizando a molécula 7CNSe-02 como estrutura modelo para exemplificação dos sinais característicos, temos na análise espectroscópica de FT-IR, alguns sinais diagnósticos para a obtenção do composto final, como as regiões aromáticas em torno de 700 cm⁻¹ e 1000 cm⁻¹, o estiramento da imina (C=N) em torno de 1610 cm⁻¹, o estiramento da nitrila (CN) próximo a 2213 cm⁻¹ e os grupos metila em torno de 2922 cm⁻¹ e 2910 cm⁻¹ (FIGURA 7). No RMN-¹H, os deslocamentos químicos característicos para os hidrogênios imínicos foram observados 1 singleto em torno de δ 7.97 ppm, enquanto os deslocamentos nas regiões dos hidrogênios aromáticos tivemos 2 dupletos que estavam entre δ 7.97 e 6.56 ppm, os hidrogênios do substituinte foram destacados com um singleto por volta de δ 3.0 ppm e por final, os hidrogênios metilênicos com 2 multipletos entre δ 2.77 e 1.60 ppm (FIGURA 8). Todos os compostos tiveram suas estruturas finais confirmadas e caracterizadas (espectros em anexo).

FIGURA 7 – Espectro FTIR do composto 7CNSe-02



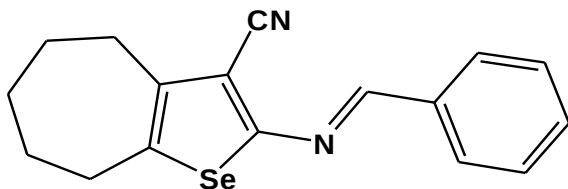
Legenda: Espectro de FTIR com a tabela ao lado tendo a relação dos picos e suas correlações, sendo representada por respectivos números de 1-8. A representação acontece tanto no espectro quanto na figura da estrutura molecular do composto 7CNSe-02 exemplificado. Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

FIGURA 8 – Espectro RMN¹H do composto 7CNSe-02

Legenda: Espectro de RMN¹H com a tabela ao lado tendo a relação dos picos e suas correlações, sendo representada por respectivos números de 1-4. A representação acontece tanto no espectro quanto na figura da estrutura molecular do composto 7CNSe-02 exemplificado. Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.1.1. Comprovação estrutural, características físico-químicas e rendimentos

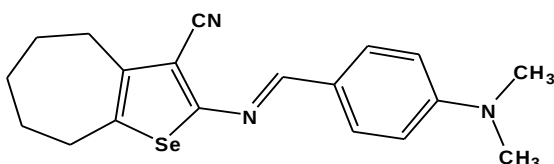
FIGURA 9 - 2-(((benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-01)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{16}N_2Se$. Peso Molecular: 327,28 g/mol. Rf: 0,51 (8:2 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Amarelo. Ponto de Fusão: 160,4 - 163,1°C. Rendimento: 47,2%. I.V. (cm^{-1}): 688,99 e 725,15 (=C-H Aromático); 1199,99 (C-N); 1441,13 (-CH₂-); 1544,48 e 1558,84 (C=C Aromático); 1596,16 (Imina); 2216,24 (Nitrila); 2842,08 e 2913,85 (C-H sp³); 3028,68 (C-H sp²). RMN ¹H (80 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (s, 1H, H_{imina}), 8,01-7,92 (dd, 2H, H_{Ar}), 7,60-7,47 (t, 3H, H_{Ar}), 2,97-2,68 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,73-1,62 (m, 6H, H_{metilênicos}).

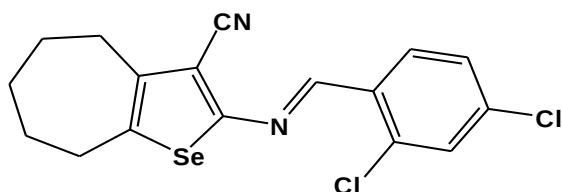
FIGURA 10 - 2-(((4'-dimetilamino-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-02)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{21}N_3Se$. Peso Molecular: 370,35 g/mol. Rf: 0,6 (7:3 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Vermelho. Ponto de Fusão: 189 - 189,9°C. Rendimento: 65,94%. I.V. (cm^{-1}): 812,43 (=C-H Aromático); 1171,28 (C-N); 1432,52 (-CH₂-); 1555,96 e 1578,93 (C=C Aromático); 1610,51 (Imina); 2213,37 (Nitrila); 2910,97 e 2922,46 (C-H sp³). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (s, 1H, H_{imina}), 7,78-7,67 (d, 2H, H_{Ar}), 6,67-6,56 (d, 2H, H_{Ar}), 3,00 (sl, 6H, CH₃), 2,77-2,69 (t, 4H, H_{metilênicos}), 1,70-1,60 (d, 6H, H_{metilênicos}).

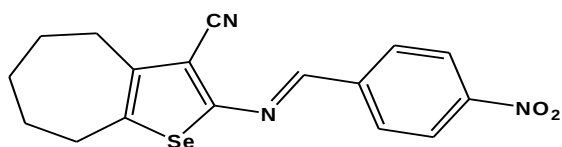
FIGURA 11 - 2-(((2',4'-dicloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-06)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{14}N_2Cl_2Se$. Peso Molecular: 396,17 g/mol. Rf: 0,8 (8:2 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Amarelo. Ponto de Fusão: 192,3 - 193,7°C. Rendimento: 64%. I.V. (cm^{-1}): 556,93 (C-Cl); 775,11 e 821,04 (=C-H Aromático); 1096,64 (C-N); 1458,36 (-CH₂-); 1550,22 (C=C Aromático); 1578,93 (Imina); 2221,99 (Nitrila); 2913,85 (C-H sp³); 3068,87 e 3088,96 (C-H sp²). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 1H, H_{imina}), 8,28-8,18 (d, 1H, H_{Ar}), 7,37-7,35 (d, 1H, H_{Ar}), 7,19 (s, 1H, H_{Ar}), 2,86-2,69 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,73-1,67 (m, 6H, H_{metilênicos}).

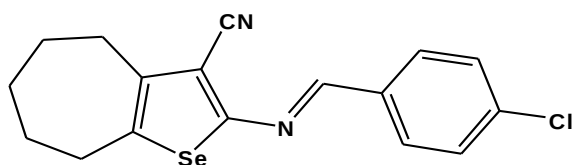
FIGURA 12 - 2-(((4'-nitro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-10)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{15}N_3O_2Se$. Peso Molecular: 372,28 g/mol. Rf: 0,48 (7:3 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Vermelho. Ponto de Fusão: 179 - 181,4°C. Rendimento: 59,75%. I.V. (cm^{-1}): 746,40 (=C-H Aromático); 1133,96 (C-N); 1343,53 e 1518,64 (NO₂); 1444,00 (-CH₂-); 1596,16 (Imina); 2219,12 (Nitrila); 2844,95 e 2919,59 (C-H sp³). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H, H_{imina}), 8,19-8,17 (d, 2H, H_{Ar}), 8,06-7,95 (d, 2H, H_{Ar}), 2,88-2,71 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,74-1,64 (m, 6H, H_{metilênicos}).

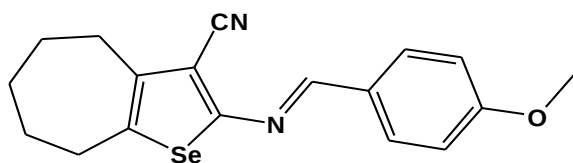
FIGURA 13 - 2-(((4'-cloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-11)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{15}N_2SeCl$. Peso Molecular: 361,73 g/mol. Rf: 0,73 (7:3 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Amarelo. Ponto de Fusão: 150,3 - 153,1°C. Rendimento: 50,95%. I.V. (cm^{-1}): 508,13 (C-Cl); 821,04 (=C-H Aromático); 1085,16 (C-N); 1403,81 (-CH₂-); 1550,22 (C=C Aromático); 1587,54 (Imina); 2219,12 (Nitrila); 2847,82 e 2919,59 (C-H sp³). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H, H_{imina}), 7,96-7,75 (d, 2H, H_{Ar}), 7,41-7,30 (d, 2H, H_{Ar}), 2,85-2,69 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,72-1,62 (m, 6H, H_{metilênicos}).

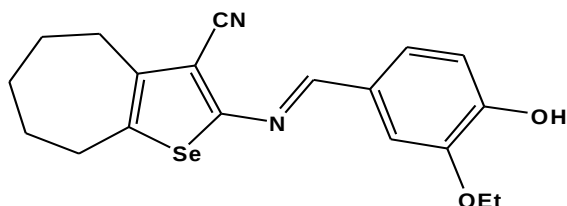
FIGURA 14 - 2-(((4'-metoxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-12)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{18}N_2SeO$. Peso Molecular: 357,31 g/mol. Rf: 0,54 (8:2 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Amarelo. Ponto de Fusão: 119,2 - 120,5°C. Rendimento: 47, 32%. I.V. (cm^{-1}): 829,66 (=C-H Aromático); 1162,67 e 1251,66 (C-O); 1438,26 (-CH₂-); 1512,90 e 1555,96 (C=C Aromático); 1596,16 (Imina); 2213,37 (Nitrila); 2836,33 e 2913,85 (C-H sp³); 3002,84 (C-H sp²). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H, H_{imina}), 7,87-7,76 (d, 2H, H_{Ar}), 6,95-6,84 (d, 2H, H_{Ar}), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,79-2,71 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,71 (m, 6H, H_{metilênicos}).

FIGURA 15 - 2-(((3'-etoxi-4'-hidroxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-16)



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{20}O_2N_2Se$. Peso Molecular: 387,33 g/mol. Rf: 0,68 (7:3 – Hexano/Acetato de Etila). Aparência: Sólido Amorfo Amarelo. Ponto de Fusão: 159,4 - 161,3°C. Rendimento: 61,02%. I.V. (cm^{-1}): 625,83 (=C-H Aromático); 1125,35 (C-N); 1174,15 e 1291,85 (C-O); 1438,26 (-CH₂-); 1469,84 e 1512,90 (C=C Aromático); 1581,80 (Imina); 2216,24 (Nitrila); 2919,59 e 2979,87 (C-H sp³); 3370,30 (OH). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H, H_{imina}), 7,56-7,54 (d, 1H, H_{Ar}), 7,26-7,14 (dd, 1H, H_{Ar}), 6,94-6,84 (d, 1H, H_{Ar}), 6,07 (sl, 1H, OH), 4,29-4,03 (q, 2H, OCH₂CH₃), 2,79-2,71 (m, 4H, H_{metilênicos}), 1,82-1,72 (m, 6H, H_{metilênicos}), 1,50-1,33 (t, 3H, OCH₂CH₃).

5.2. Avaliação da atividade anti-*Leishmania* e citotoxicidade

Todos os sete compostos foram avaliados quanto seus potenciais anti-*Leishmania* e de citotoxicidade, seguindo o protocolo experimental definido, que em suma, foi a avaliação da atividade anti-promastigota, seguindo pela avaliação da citotoxicidade e da atividade anti-amastigota realizada apenas para os compostos que apresentaram inicialmente atividade anti-promastigota inferior a 10,0 µM.

As avaliações do potencial anti-*Leishmania* foram feitas frente as duas formas evolutivas: promastigotas e amastigotas de 4 espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* e *L. donovani*), onde foi determinada a CI₅₀ e EC₅₀ em µM. Como forma de controle e referência, foi usado a Anfotericina B, medicamento usado comumente nas diferentes formas de tratamento da leishmaniose. A partir destes resultados, podemos comparar o valor da atividade dos compostos 2-aminoselenofenos sintetizados.

Para citotoxicidade, apenas os compostos que se mostraram ativos foram avaliados. A avaliação foi feita em cima da CC₅₀ (concentração capaz de inibir 50% da viabilidade dos macrófagos RAW 264.7) (Tabela 1).

TABELA 1 – Resultado do Teste Anti-*Leishmania* em Promastigotas e de Citotoxicidade. Valores em μM .

Composto	CI_{50}				CC_{50}
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. donovani</i>	Macrófagos RAW 264.7
7CNSe-01	>10,0	>10,0	>10,0	>10,0	-
7CNSe-02	>10,0	>10,0	>10,0	>10,0	-
7CNSe-06	>10,0	>10,0	>10,0	>10,0	-
7CNSe-10	>10,0	9,37	9,83	>10,0	374,37
7CNSe-11	7,84	6,72	6,25	6,72	362,52
7CNSe-12	>10,0	9,3	>10,0	>10,0	311,56
7CNSe-16	8,92	4,84	4,65	4,11	273,47
Anfotericina B	0,84	0,32	0,40	0,31	0,83

Legenda: CI_{50} : Concentração Inibitória de 50% da cepa; CC_{50} : Concentração Citotóxica de 50% da viabilidade do macrófago; RAW 264.7: Linhagem Celular.

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

De acordo com a tabela 1, os compostos 7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12 e 7CNSe-16 foram confirmados como bons candidatos a fármacos com atividade anti-promastigota, com resultados positivos em pelo menos uma das quatro espécies de *Leishmania* avaliadas.

Os derivados que mais se destacaram foram: 7CNSe-10 com atividade contra *L. braziliensis* e *L. infantum* com valores de CI_{50} = 9,37 e 9,83 μM , respectivamente. 7CNSe-11 com atividade contra as 4 espécies de *Leishmania* com valores de CI_{50} entre 6,25 e 7,84 μM . 7CNSe-12 com atividade apenas frente a *L. braziliensis*, com valor de CI_{50} de 9,3 μM . E 7CNSe-16 com atividade contra as 4 espécies de *Leishmania* com valores de CI_{50} entre 4,11 e 8,92 μM . Ao comparar os valores de CI_{50} dos compostos sintetizados com o fármaco de referência, a anfotericina B, observa-se que esta apresenta os menores valores de CI_{50} para todas as espécies de *Leishmania*, evidenciando sua elevada atividade leishmanicida. Em contrapartida, destaca-se o composto 7CNSe-16, com valores de CI_{50} entre 4,11 e 8,92 μM , aproximando-se mais da eficácia da anfotericina B. A espécie *L. braziliensis* foi a mais sensível aos compostos, com valores de CI_{50} abaixo de 10 μM . Assim, o composto

7CNSe-16 demonstrou o melhor desempenho, sendo o mais promissor dentre os derivados sintetizados considerando a atividade anti-promastigota.

A anfotericina B representa os menores valores de CI_{50} , entretanto mostra uma baixa CC_{50} (0,83 μ M), o que indica alta toxicidade celular, de tal maneira, os compostos sintetizados apresentaram todas as concentrações citotóxicas acima de 270 μ M. Para o 7CNSe-10 tivemos uma CC_{50} de 374,37, para o 7CNSe-11 362,52, o 7CNSe-12 teve seu CC_{50} em 311,56 e por último, não menos importante, o composto 7CNSe-16 foi o que apresentou a menor concentração citotóxica dos derivados 2-AS, sendo 273,47, demonstrando que os compostos são seguros para as células hospedeiras.

Para termos valores concretos do quão positivo é a administração desses compostos para a atividade anti-promastigota em comparação com o fármaco de referência, conseguimos calcular o índice de seletividade (IS) (Tabela 2), fator esse que mede a razão entre a citotoxicidade e a atividade anti-*leishmania* indicando quão específico o composto é para o seu alvo terapêutico, portanto, quanto maior o IS, maior o potencial para ser benéfico sem causar efeitos colaterais excessivos em células normais.

TABELA 2 – Índice de Seletividade dos compostos

Composto	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. donovani</i>
7CNSe-10	-	39,95	38,08	-
7CNSe-11	46,24	53,95	58,00	53,95
7CNSe-12	-	33,50	-	-
7CNSe-16	30,66	56,50	58,81	66,54
Anfotericina B	0,98	2,59	2,07	2,67

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

O índice de seletividade mostra que se o composto tem uma CC_{50} baixa, ele é considerado mais tóxico para as células, um CC_{50} mais alto indica menor citotoxicidade e, logicamente, maior segurança para tratamento. Um composto com uma alta CC_{50} e uma baixa CI_{50} , ou seja, com um elevado índice de seletividade, seria considerado um excelente candidato para um possível desenvolvimento farmacêutico, como é o caso dos compostos sintetizados 7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12, 7CNSe-16.

No teste de avaliação do potencial anti-amastigota (Tabela 3), percebe-se que a Anfotericina B, utilizada como fármaco de referência, apresentou os menores valores de CI_{50} para todas as espécies testadas (*L. amazonensis*: 0,6 μ M; *L. braziliensis*: 0,24 μ M; *L. infantum*: 0,25 μ M; *L. donovani*: 0,63 μ M), já entre os compostos testados, o 7CNSe-11 foi o derivado que demonstrou o resultado mais promissor, tendo atividade contra todas as espécies testadas. Os valores de CI_{50} variaram entre 4,06 e 8,11 μ M, sendo mais ativo frente a *L. infantum* (4,06 μ M) e *L. braziliensis* (4,59 μ M). O composto 7CNSe-16 demonstrou atividade relevante contra todas as espécies, com CI_{50} entre 5,71 e 9,72 μ M, destacando-se individualmente frente a cepas da *L. braziliensis* e *L. infantum*.

TABELA 3 – Resultado Teste Anti-*Leishmania* em Amastigotas. Valores de atividade em μ M.

Composto	CI_{50}			
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. donovani</i>
7CNSe-10	>10,0	>10,0	>10,0	>10,0
7CNSe-11	8,11	4,59	4,06	7,2
7CNSe-12	>10,0	>10,0	>10,0	>10,0
7CNSe-16	9,72	5,71	6,16	6,7
Anfotericina B	0,6	0,24	0,25	0,63

Legenda: $CI_{50}\mu$ M: Concentração Inibitória de 50% da cepa.

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

Os compostos 7CNSe-10 e 7CNSe-12 não tiveram atividade anti-amastigota contra as espécies testadas, até a concentração máxima avaliada ($CI_{50} > 10,0 \mu$ M).

Embora a potência e concentração inibitória da anfotericina B seja mais eficiente contra as formas amastigotas, seu uso clínico ainda é limitado por apresentar elevada toxicidade, inclusive em meio intracelular, como nos macrófagos. Apesar da disparidade entre as atividades anti-amastigota, os derivados 7CNSe-11 e 7CNSe-16 demonstraram atividade promissora como anti-amastigota frente a diferentes espécies de *Leishmania*, indicando seu potencial como candidatos para o desenvolvimento de novos fármacos anti-*Leishmania*. Esses compostos se destacaram funcionalmente contra a *L. braziliensis* e *L. infantum*, indicando que os fármacos podem ser efetivos frente as formas cutâneas e visceral, oferecendo novas alternativas terapêuticas que podem associar eficácia junto com menor toxicidade.

Essas avaliações foram cruciais para determinar a eficácia dos novos derivados, que podem demonstrar que a modificação bioisostérica do enxofre pelo selênio pode contribuir positivamente para o desenvolvimento de novos compostos com atividades biológicas positivas em anti-*Leishmania* promastigota em quatro dos sete derivados sintetizados (7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12 e 7CNSe-16). Além disso, foi observada atividade significativa contra formas amastigotas em dois desses derivados (7CNSe-11 e 7CNSe-16). Esses resultados não apenas evidenciam o potencial dos compostos como candidatos terapêuticos, mas também validam a estratégia de modificação estrutural adotada, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de derivados mais eficazes em projetos futuros.

5.3 Avaliação *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos

A avaliação de parâmetros farmacocinéticos com base na ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) é a base do planejamento de candidatos a novos fármacos. Através dessa predição de *drogabilidade*, buscamos perfis de interesses para esse planejamento, principalmente compostos que possuem avaliações dentro de regras que auxiliem esse desenvolvimento e essa potencialização, como é o caso da regra dos 5 de *Lipinski*.

A regra dos 5 é responsável por determinar quando um composto se aproxima de um possível perfil para um medicamento comercial, desta forma, parâmetros como peso molecular ≤ 500 g/mol, número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) ≤ 10 , número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (DLH) ≤ 5 e coeficiente de lipofilicidade (cLogP) ≤ 5 , são responsáveis por essas predições (Lipinski et al., 1997). O coeficiente cLogP auxilia, também, no entendimento da capacidade de absorção do composto avaliado (Golan, 2009).

Através do software *Osiris Property Explorer* concluímos a avaliação dos parâmetros de TPSA ($\text{\AA}^2$) (área da superfície polar topológica), cLogP, LogS, ALH e DLH, além do possível perfil de *druglikeness*, *drug-score* e de toxicidade.

TABELA 4 – Predição de Parâmetros Farmacocinéticos

Compostos	Parâmetros ADMET								
	P.M. (g/mol):	TPSA (Å ²)	cLogP	LogS	<i>druglikeness</i>	<i>drug-score</i>	ALH	DLH	%ABS
7CNSe-01	328,0	36,15	4,11	-3,79	-12,34	0,36	2	0	96,52
7CNSe-02	371,0	39,39	4,01	-3,82	-12,96	0,21	3	0	95,41
7CNSe-06	362,0	36,15	4,71	-4,52	-11,16	0,29	2	0	96,52
7CNSe-10	375,0	79,85	3,51	-4,42	-12,56	0,12	5	0	81,45
7CNSe-11	367,0	51,94	4,15	-4,31	-11,1	0,32	3	0	93,34
7CNSe-12	358,0	45,38	4,04	-3,81	-11,97	0,35	3	0	93,34
7CNSe-16	388,0	65,61	4,1	-3,81	-14,2	0,34	4	1	86,36

Legenda: P.M.: Peso Molecular; TPSA (Å²): *Topological Polar Surface Area*; cLogP: Calculated LogP (medida de lipofilidade); LogS: solubilidade do composto em ambiente aquoso; *druglikeness*: comparação das propriedades físico-químicas de estruturas de drogas já existentes comercialmente; *drug-score*: avalia o potencial da molécula ser um fármaco; ALH: Aceptores de Ligação de Hidrogênio; DLH: Doadores de Ligação de Hidrogênio; %ABS: percentual de absorção oral teórico.

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

Seguindo os perfis/padrões farmacocinéticos e ADMET, podemos prever os principais efeitos de um medicamento no organismo, efeitos esses, cruciais para a avaliação de um possível candidato a fármacos. A regra dos 5 de Lipinski é um dos principais filtros existentes dentro da química medicinal, por meio de parâmetros que ajudam a prever se uma molécula poderá ter administração via oral, ela contribui para um desenvolvimento mais pertinente e otimizado, descartando candidatos sem as características de absorção ideais (biodisponibilidade oral), sendo assim, todos os compostos sintetizados deste trabalho estão dentro da regra dos 5 de Lipinski, possuindo pesos moleculares inferiores a 500 g/mol, cLogP abaixo de 5,0, e os parâmetros como ALH e DLH estão abaixo da faixa intrínseca na regra, sugerindo uma boa permeabilidade e absorção (Lipinski, 2001; Rodrigues, 2021; Dwarakanath, 2025; Noreen, 2025).

Outros parâmetros são de importante predição no julgamento de fármacos, como o caso do LogS, relacionado a solubilidade do composto orgânico em ambiente aquoso, tais compostos são julgados a partir de uma escala, sendo, valor de solubilidade 0 ou maior são altamente solúveis, faixa de 0 a -2 são solúveis, na faixa de -2 a -4 são ligeiramente solúveis, moderados se forem menores que -4 e pouco solúveis menores que -6. Os compostos variaram entre -3,79 a -4,52, logo apresentam-se entre as faixas de ligeiramente solúveis a moderados, demonstrando uma possível dificuldade de solubilização em meio aquoso para a maioria dos compostos (Daina, 2017; Sorkun, 2019; Medeiros, 2020; Rodrigues, 2021).

A partir do software *Osiris Property Explorer*, também foram determinados os perfis de *druglikeness* e *drug-score* das moléculas. O *druglikeness* representa uma comparação das propriedades físico-químicas das moléculas testadas com aquelas de fármacos já comercializados, sendo que valores positivos indicam maior similaridade estrutural com esses fármacos. Já o *drug-score* integra os parâmetros da Regra de Lipinski, *druglikeness* e toxicidade, fornecendo uma estimativa do potencial da molécula ser desenvolvida como fármaco. Seus valores variam de 0,01 (1%, indicando baixo potencial) a 1 (100%, indicando alto potencial). Logo, levando em consideração as moléculas apresentadas no decorrer deste trabalho, observou-se que todas as moléculas derivadas dos 2-aminoselenofênicos apresentaram valores de *druglikeness* inferiores a -10, indicando que não compartilham padrões estruturais com fármacos conhecidos. Os valores de *drug-score* variaram entre 0,12 (12%) e 0,36 (36%), sendo o composto 7CNSe-10 o que apresentou o menor valor (0,12) e o

7CNSe-01 o maior (0,36). Os resultados acabaram sugerindo que a introdução de um grupo fortemente retirador de elétrons na posição PARA do anel benzênico pode ter impactado negativamente o perfil da molécula 7CNSe-10, fornecendo informações importantes para os próximos desenvolvimentos (Hameed, 2020; Medeiros, 2020; Noreen, 2025).

A TPSA, *Topological Polar Surface Area*, é um parâmetro ao qual prediz a absorção do fármaco em meio intestinal (TG – Trato Intestinal) e a biodisponibilidade e permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE). O parâmetro TPSA, tem influência direta na membrana biológica (juntamente com o peso molecular), com valores acima de 140 Å indicando uma difícil passagem através das membranas, logo, baixo peso molecular e baixo valor de TPSA, indica uma boa probabilidade de permeabilidade em membranas biológicas. Os valores de TPSA obtidos podem ser utilizados para cálculo de percentual de absorção oral teórico (%ABS) em TG e BHE, onde neste sentido, todas as moléculas apresentaram absorção oral acima de 81%, confirmando juntamente com a regra dos 5 de Lipinski uma boa disponibilidade pela administração oral (Daina, 2017; Medeiros, 2020; Rodrigues, 2021).

Na Tabela 5 são apresentados valores de predição com base no perfil toxicológico das moléculas. Considerando esses parâmetros observa-se um baixo potencial citotóxico das moléculas, sendo a única exceção, a molécula 7CNSe-02 contendo o radical dimetilamina, que indicou possível risco tumorigênico (Hameed, 2020).

TABELA 5 – Predição de toxicidade

Compostos	Risco Mutagênico	Risco Tumorigênico	Irritante	Risco Reprodutivo
7CNSe-01	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7CNSe-02	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
7CNSe-06	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7CNSe-10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7CNSe-11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7CNSe-12	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7CNSe-16	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

Fonte: Elaborado pelo autor. (2025)

6 CONCLUSÃO

A síntese dos novos derivados mostrou-se eficiente, permitindo a obtenção dos compostos em rendimentos de moderados a bons, cujas estruturas químicas foram identificadas por métodos espectroscópicos de FT-IR e RMN ^1H . Todos estes compostos tiveram, também, suas características físico-químicas determinadas.

A avaliação de suas potencialidades anti-*Leishmania* promastigota e amastigota, além do teste de citotoxicidade, foram cruciais para determinar a eficácia dos novos derivados, demonstrando que a modificação bioisostérica do enxofre pelo selênio parece contribuir positivamente para o desenvolvimento de novos compostos com atividades biológicas em anti-*Leishmania* promastigota e contra formas amastigotas.

Nos testes *in vitro* foi demonstrado que mais da metade dos compostos (4 de 7) apresentam potencial de inibição contra diversas espécies de *Leishmania*, com concentrações inibitórias (CI_{50}) abaixo de 10 μM para *L. braziliensis*, *L. infantum*, *L. donovani* e *L. amazonenses*. Estes compostos também apresentaram baixa citotoxicidade em macrófagos RAW 264.7, indicando potencial para desenvolvimento como fármacos anti-*Leishmania* com maior segurança e eficácia. O composto 7CNSe-10 apresentou atividade contra *L. braziliensis* e *L. infantum*, o 7CNSe-11 apresentou atividade contra as 4 espécies de *Leishmania* com valores de CI_{50} abaixo de 7,84 μM , 7CNSe-16 apresentou atividade contra as 4 espécies de *Leishmania* com valores de CI_{50} abaixo de 8,92 μM , sendo o menor valor 4,11, já o composto 7CNSe-12 apresentou atividade apenas frente a *L. braziliensis*. Esses resultados reforçam o potencial dos compostos 7CNSe-10, 7CNSe-11, 7CNSe-12 e 7CNSe-16 como candidatos promissores no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, uma vez que índices de seletividade elevados, como os obtidos (superiores a 30), indicam uma maior eficácia contra o alvo parasitário com menor toxicidade às células hospedeiras, superando inclusive o perfil da anfotericina B, fármaco de referência.

No teste anti-amastigota apenas 2 dos 4 fármacos ativos no anti-promastigota tiveram resultados consideráveis, o 7CNSe-11 foi o derivado que demonstrou o resultado mais promissor, tendo atividade contra todas as espécies testadas. Os valores de CI_{50} variaram entre 4,06 e 8,11 μM , sendo mais ativo frente a *L. infantum* (4,06 μM) e *L. braziliensis* (4,59 μM). O composto 7CNSe-16 mostrou atividade relevante contra todas as espécies, destacando-se individualmente frente a cepas da

L. braziliensis e *L. infantum*, demonstrando a importância do potencial desses fármacos para as formas cutâneas e viscerais de leishmanioses.

Na avaliação *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos (ADMET: absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), todos os compostos sintetizados atenderam à regra dos 5 de Lipinski, sugerindo perfil favorável de permeabilidade e potencial absorção oral. Os resultados de *druglikeness* e *drug-score* indicam que as moléculas exibem esqueletos estruturais pouco representados entre fármacos já conhecidos, apontando para originalidade química e potencial de desenvolvimento. As predições de toxicidade foram em sua maioria benignas, com grande parte dos compostos classificada como não tóxica, com exceção da molécula 7CNSe-02, que apresentou possível risco tumorigênico.

Os valores de *drug-score* obtidos para os compostos sintetizados variaram entre 0,12 (12%) e 0,36 (36%), sendo o composto 7CNSe-10 o que apresentou o menor valor (0,12), enquanto o 7CNSe-01 apresentou o maior (0,36). Esses resultados indicam que a presença de um substituinte fortemente eletronegativo na posição *para* do anel benzênico pode ter influenciado negativamente o perfil do composto 7CNSe-10, comprometendo seu potencial como candidato a fármaco. Essa observação fornece informações relevantes para o planejamento racional de novas modificações estruturais em futuras sínteses.

Esses resultados fornecem uma base sólida para futuros estudos de otimização e desenvolvimento desses compostos como novos agentes terapêuticos para o tratamento da leishmaniose.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. N. F. Almeida, A. N. F. de, Nascimento, L. de C. S. do, Sousa, E. S. M. de M., Oliveira, A. J. D. de, Sena, M. G. de, Resende, B. M. de, Chaves, R. C. G., & Garcez, L. M. Vigilancia de la leishmaniasis cutánea en muestras clínicas: distribución de la Leishmania guyanensis en el estado de Amapá, Brasil, 2018. Epidemiol. Serv. Saúde. 2020, vol.29, n.1, e2018504. Epub 05-Fev-2020. ISSN 1679-4974. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000100007>>

ALVES, M. S.; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. M. Utilização de modelos *in silico* para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. *Química Nova*, v. 46, n. 9, p. 881-889, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20230062>>

AMPUERO, J. MACÊDO, V. MARSDEN, P. Clinical findings of tegumentary leishmaniasis in children under five years of age in an endemic area of Leishmania (Viannia) braziliensis. Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília. Distrito Federal. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/hqDsRkPqcwJvYMzJQcWzrWk/?format=pdf&lang=pt>>

ARAUJO, K. F. Estudo in vitro das atividades citotóxica e anti-leishmania da fraxetina frente espécie de leishmania (L.) Infantum e potenciais mecanismos moleculares. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2023. Disponível em: <https://sigaa.ufpe.br/sigaa/public/programa/noticias_desc.jsf?lc=fr_FR&id=840¬icia=2907653>

ARAÚJO, R. S. A. de; BERNARDO, V. G.; TIBÚRCIO, R. D. S.; BEDOR, D. C. G.; CAMPOS, M. L.; PONTAROLO, R.; SOUSA, J. M. S. de; RODRIGUES, K. A. D. F.; SCOTTI, M. T.; NAYARISSERI, A.; MARCHAND, P.; MENDONÇA-JUNIOR, F. J. B. 2-Aminothiophene derivatives—new drug candidates against leishmaniasis: drug design, synthesis, pharmacomodulation, and antileishmanial activity. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 18, n. 1, p. 125, 17 jan. 2025. DOI: 10.3390/ph18010125. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/18/1/125>>

BACHUR, T. P. R.; ROCHA, A. K. A.; VIANA, T. S. Parasitologia humana básica: resumos, mapas mentais e atividades. Amplla Editora, 2021. ISBN 978-65-88332-46-7. DOI: 10.51859/amplla.phb467.1121-021-0. Disponível em: <<https://ampllaeditora.com.br/books/2021/06/ParasitologiaHumana.pdf>>

BARBOSA, T. P. SOUSA S.C., Amorim F.M., Rodrigues Y.K., de Assis P.A., Caldas J.P., Oliveira M.R., Vasconcellos M.L.. Design, Synthesis and Antileishmanial In Vitro Activity of New Series of Chalcones-Like Compounds: A Molecular Hybridization Approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 19, n. 14, p. 4250-4256, 2011. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089611004184?via%3Dihub> >

BIGOT, S.; LEPROHON, P.; VASQUEZ, A.; BHADORIA, R.; SKOUTA, R.; OUELLETTE, M. Thiophene derivatives activity against the protozoan parasite Leishmania infantum. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug*

Resistance, v. 21, p. 13-20, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2022.11.004. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9772499/#bib6>>

BORSARI, C.; JIMÉNEZ-ANTÓN, M. D.; EICK, J.; BIFELD, E.; TORRADO, J. J.; OLÍAS-MOLERO, A. I.; CORRAL, M. J.; SANTAREM, N.; BAPTISTA, C.; SEVERI, L.; GUL, S.; WOLF, M.; KUZIKOV, M.; ELLINGER, B.; REINSHAGEN, J.; WITT, G.; LINCiano, P.; TAIT, A.; COSTANTINO, L.; LUCIANI, R.; TEJERA NEVADO, P.; ZANDER-DINSE, D.; FRANCO, C. H.; FERRARI, S.; MORAES, C. B.; CORDEIRO-DASILVA, A.; PONTERINI, G.; CLOS, J.; ALUNDA, J. M.; COSTI, M. P. Discovery of a benzothiophene-flavonol halting miltefosine and antimonial drug resistance in Leishmania parasites through the application of medicinal chemistry, screening and genomics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 183, p. 111676, 1 dez. 2019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111676. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542713/>>

CAMBIAGHI, A. S.; LEÃO, R. B. F. *Imunologia da fertilidade nos tratamentos de fertilização: medidas extremas em medicina reprodutiva*. São Paulo: IPGO, [s.d.]. e-book. Disponível em: <<https://ipgo.com.br/imunologia-da-fertilidade/>>

CASULLI A., ANTINORI S., BARTOLONI A., D'AMELIO S., GABRIELLI AF., GAZZOLI G., RINALDI L., BRUSCHI F.; IN-NTD NETWORK. Neglected Tropical Diseases in Italy: introducing IN-NTD, the Italian network for NTDs. *Parasitology*, v. 150, n. 12, p. 1082–1088, out. 2023. DOI: 10.1017/S0031182023000422.

CESAD. Portal Público. Compostos Heterocíclicos. Aula 10. Química Orgânica II. Universidade Federal de Sergipe, Sergipe. 2012. Disponível em: <https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/15232911102012Quimica_Organica_II_Aula_10.pdf>

CHATZOPOULOU, M. Bioisosterism in drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 108, 117758, 2024. DOI: 10.1016/j.bmc.2024.117758. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808962400172X?via%3Dihub>>

CHAWLA, S.; SHARMA, S.; KASHID, S.; VERMA, P. K.; SAPRA, A. Therapeutic potential of thiophene compounds: a mini-review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, jan. 2023. DOI: 10.2174/1389557523666230206104257. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/129294>>

CONSULTA REMÉDIOS. Anfoterecina B. 2020. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/anfotericina-b/bula>>

CORMAN, H. N.; McNAMARA, C. W.; BAKOWSKI, M. A. Drug discovery for cutaneous leishmaniasis: a review of developments in the past 15 years. *Microorganisms*, v. 11, n. 12, art. 2845, 23 nov. 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11122845. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10745741/>>

COSTA, M. F.. *Análise dos métodos in silico frente à estudos in vivo: uma revisão integrativa*. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, RJ, 2022. Disponível em: <<https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/20649/1/MFCosta.pdf>>

CROFT, S. L.; SEIFERT, K.; DUCHÊNE, M. Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 126, n. 2, p. 165-172, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(02\)00283-9](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(02)00283-9). Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166685102002839?via%3Dihub>>

CRUZ, C. da S. S.; BARBOSA, D. S.; OLIVEIRA, V. C.; CARDOSO, D. T.; GUIMARÃES, N. S.; CARNEIRO, M. Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review. *Parasitology*, v. 148, n. 6, p. 639-647, 2021. DOI: 10.1017/S0031182021000019. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11010180/>>

DA S. MIRANDA, C. C.; CARDOSO, S. V. A.; GOMES, C. A. Predição *in silico* da atividade antiviral e avaliação de características farmacocinéticas e toxicológicas de compostos presentes no óleo essencial de *Petiveria alliacea* L. *Revista de Casos e Consultoria*, v. 13, n. 1, p. e30705, 2023. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30705>>

DAINA, A. MICHELIN, O. ZOETE, V.. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, v. 7, art. 42717, 03 mar. 2017. DOI: 10.1038/srep42717

DE INFECTOLOGIA/DISAH/CATES/SAIS/SES-DF, Á. . R. T. D. Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B. 2018. Disponível em: <[DIAS, D. L. Ressonância \(efeito mesomérico\). Reações Orgânicas. Mundo Educação. 2024. Disponível em: <<https://mundoeducacao.uol.com.br/quimica/ressonancia-efeito-mesomerico.htm>>](https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Protocolo+Cl%C3%ADnico+para+Uso+da+Anfotericina+B.pdf/f863efb9-bc1e-45d2-bb14-f72be18e626f?t=1648646567972#:~:text=1)%20Anfotericina%20B%20desoxicolato%3A%20preferencialmente,f%C3%BAngica%20invasiva%20e%20candid%3%ADa se%20disseminada.>></p>
</div>
<div data-bbox=)

DUTHIE, M. S.; GOTO, Y.; GHOSH, P.; MONDAL, D. Impact of sequelae of visceral leishmaniasis and their contribution to ongoing transmission of *Leishmania donovani*. *Pathogens and Disease*, v. 77, n. 6, p. ftz057, 2019. DOI: 10.1093/femspd/ftz057. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6830496/>>

DUVAUCHELLE, V.; MEFFRE, P.; BENFODDA, Z. Green methodologies for the synthesis of 2-aminothiophene. *Environmental Chemistry Letters*, v. 21, p. 597–621, fev. 2023. DOI: 10.1007/s10311-022-01482-1. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10311-022-01482-1#citeas>>

DWARAKANATH, D., NAYAK, YN, KULAL, A. *et. al.* Synthesis, characterization and *in silico* studies of novel multifunctional imidazole-thiazole hybrids with potent antimicrobial and anticancer properties. *Nature. Sci Rep* 15, 9809 (2025). Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-025-93249-1>>

ELIAS, T. C.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; DA SILVEIRA, N. J. F. MB-Isoster: a software for bioisosterism simulation. *Journal of Computational Chemistry*, v. 39, n. 29, p. 2481–

2487, 2018. DOI: 10.1002/jcc.25581. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318630/>>

FÉLIX, M. B. Desenvolvimento e avaliação biológica de novos derivados 2- amino tiofênicos indólicos como possíveis agentes anti-*Leishmania*. Dissertação. Repositório UFPB. João Pessoa. 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/9464/2/arquivototal.pdf>>

FÉLIX, M. B.; DE ARAÚJO, R. S. A.; BARROS, R. P. C.; DE SIMONE, C. A.; RODRIGUES, R. R. L.; DE LIMA NUNES, T. A.; DA FRANCA RODRIGUES, K. A.; JUNIOR, F. J. B. M.; MURATOV, E.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M. T. Computer-assisted design thiophene-indole hybrids as a leishmanial agents. *Curr. Top. Med. Chem.* v. 20, n. 19, p. 1704-1719, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543360/>>

FÉLIX, M. B.; DE SOUZA, E. R.; DE LIMA, M. D. C. A.; FRADE, D. K. G.; SERAFIM, V. L.; RODRIGUES, K. A. D. F.; NÉRIS, P. L. D. N.; RIBEIRO, F. F.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M. T.; DE AQUINO, T. M.; MENDONÇA JUNIOR, F. J. B.; DE OLIVEIRA, M. R. Antileishmanial activity of new thiophene-indole hybrids: Design, synthesis, biological and cytotoxic evaluation, and chemometric studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 24, n. 18, p. 3972–3977, 15 set. 2016. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.04.057. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27515718/>>

FERNANDES, J. P. S. The importance of medicinal chemistry knowledge in the clinical pharmacist's education. *American Journal of Pharmaceutical Education*, v. 82, n. 2, p. 6083, 2018. DOI: 10.5688/ajpe6083. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5869745/>>

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C.; Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006 Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/C48LSPy5KcjSFDMygv6L6Mb/?format=pdf>>

FOGAÇA, J. R. V. Efeito ressonante no anel benzênico. Efeito ressonante - Mundo Educação. 2024. Disponível em: <<https://mundoeducacao.uol.com.br/quimica/efeito-ressonante-no-anel-benzenico.htm>>

FOGAÇA, J. R. V. Ressonância nos compostos químicos. Brasil Escola. 2024. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/quimica/ressonancia-compostosquimicos.htm>>

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. de L. R. de. Leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 1, p. 71-80, jan./fev. 2003.

GOV.br. Leishmaniose Tegumentar (LT). Acesso em: 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt>>

HAFEZ. S. H. A. Heterocíclicos contendo selênio. Síntese e reações de 2- amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzoselenofeno-3-carbonitrila com atividade biológica antecipada. Departamento de Química. Universidade de Assiut, Assiut. 2005.

HAILU, A. *et al.* Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: a multicentre, open-label, randomized trial. *PLoS neglected tropical diseases*. [s.l.], v. 4, n. 10, p. 7-9, 2010.

HALDER, A. K.; CORDEIRO, M. N. D. S. Advanced in silico methods for the development of anti-leishmaniasis and anti-trypanosomiasis agents. *Current Medicinal Chemistry*, v. 27, n. 5, p. 697–718, 2020. DOI: 10.2174/0929867325666181031093702. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378482/>>

HAMEED, S. A. VARKEY, J.; NAIR, J. P.. Molecular designing and docking studies on some novel 5-aryl 1,3,4-thiadiazole derivatives as insulysin inhibitors. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2020. DOI: 10.20959/wjpps20205-16155.

HILÁRIO, F. F. Compostos heterocíclicos: estrutura, síntese e reatividade. Aula 6. Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais. 2016. Disponível em: <http://professor.ufop.br/sites/default/files/flaviane/files/aula_6_2.pdf>

HOTEZ, P. J.; AKSOY, S.; BRINDLEY, P. J.; KAMHAWI, S. World neglected tropical diseases day. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 1, p. e0007999, 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007999.

HOTEZ, P. J.; BOTTAZZI, M. E.; KAYE, P. M.; LEE, B. Y.; PUCHNER, K. P. Neglected tropical disease vaccines: hookworm, leishmaniasis, and schistosomiasis. *Vaccine*, v. 41, supl. 2, p. S176–S179, 3 nov. 2023. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.04.025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38407985/>>

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. DOI: 10.2174/1573406418666220127124228. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086456/>>

KANZAKI, N. Uso de análises histológicas como forma de avaliar formulações de anfotericina b inovadoras. Monografia. Biblioteca Central – Universidade de Brasília. 2019. Disponível em: <<https://bdm.unb.br/handle/10483/28590>>

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A.; ROCHE, V. F.; ZITO, S. W. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6. ed. *Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*, 2008. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=R0W1ErpsQpkC&oi=fnd&pg=PA417&ots=oFPre71_rx&sig=UaFsljJNHcd-w31XMxmRS3RsQo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false>

LÉVÊQUE, M. F.; LACHAUD, L.; SIMON, L.; BATTERY, E.; MARTY, P.; POMARES, C. Place of serology in the diagnosis of zoonotic leishmaniasis with a focus on visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, p. 67, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00067. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7052174/>>

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 1 mar. 2001. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0

LOPES, S. B.; ALEIXO, R. V.; SILVA, J. M.; CRUZ, G.; FERREIRA, E.; RABADÃO, E. Recurrent mucosal leishmaniasis of the epiglottis in an immunosuppressed patient. *IDCases*, v. 33, e01860, 25 jul. 2023. DOI: 10.1016/j.idcr.2023.e01860. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10404986/>>

LUNA, I. S. Desenho racional de fármacos auxiliado por computador de novos derivados 2-amino-tiofeno como agente anti-*Leishmania* e antifúngico. Tese de Doutorado. Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2023. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/29845>>

MASNE T., KUMAR D., BANSODE D.. A review of leishmaniasis: current knowledge and future directions of heterocyclic molecules. *Explor Drug Sci.* 2024;2:508–39. <https://doi.org/10.37349/eds.2024.00059>

MATOS, A. Fiocruz desenvolve novo medicamento contra leishmaniose cutânea. Agência Fiocruz de Notícias. 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-desenvolve-novo-medicamento-contraleishmaniose-cut%C3%A2nea>>

MEDEIROS, H. I. R. de; CAIANA, R. R. A.; FERNANDES, N. D.; MEDEIROS JÚNIOR, F. C. de.; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L.; FREITAS, J. C. R. de. Rational planning of a drug candidate: in silico studies, synthesis and structural elucidation. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e77391110605, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10605

MENDONÇA, F. J. J.; AQUINO, T. M. Doenças Negligenciadas - Sob A Ótica Da Química Medicinal – 1a Ed. Editora CRV. p. 11 - 26 / 203 - 207. ISBN: 978- 85-444-0508-6. Curitiba, PR. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gráfico e mapas dos casos de Leishmaniose Visceral. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-graficos-e-mapas.pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Editora MS, Brasília, DF. 2º Edição. 2007. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_2ed.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>>.

MOSMANN, T. J. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Immunol. Methods*. P. 55-63, 1983.

MOURA, W. C. S., et. al. Desenvolvimento através da síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica de derivados 2-amino-tiofênicos-substituídos como potenciais fármacos antifúngicos. *BIOFARM - Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 2023, 10(2), 17–25. Disponível: <<https://revista.uepb.edu.br/BIOFARM/article/view/2019>>

NOREEN, F. ULLAH, S. MALI, S. N. *et al.* Synthesis, in vitro, and in silico studies of 7-fluorochromone based thiosemicarbazones as α -glucosidase inhibitors. *Scientific Reports*, v. 15, art. 9816, 21 mar. 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-90156-3

OPAS. Leishmaniose cutânea e mucosa. Leishmaniose. Organização Pan-Americana da Saúde. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. 2024. Disponível em: <[https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-cutanea-e-](https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-cutanea-e-mucosa#:~:text=As%20leishmanioses%20cut%C3%A2nea%20(LC)%20e,s%C3%A3o%20end%C3%AAmicas%20em%2089%20pa%C3%ADses)

mucosa#:~:text=As%20leishmanioses%20cut%C3%A2nea%20(LC)%20e,s%C3%A3o%20end%C3%AAmicas%20em%2089%20pa%C3%ADses>

PEREIRA, A. L. C. Síntese, elucidação estrutural e estudos in silico de novos compostos 2-amino-tiofênicos imídicos candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e antitumorais. Dissertação. Repositório UFPB. João Pessoa. 2019. Disponível em:

<<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/15841/1/Arquivototal.pdf>>

PINTO, S. M. L. Desenvolvimento de uma nanoformulação com Alumínio-Cloro-Ftalocianina e Paromomicina para tratamento da Leishmaniose. Tese Pós-Graduação (Nanociência e Nanobiotecnologia) - Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, Brasília. 2016. Disponível em: <http://www.realp.unb.br/jspui/bitstream/10482/23103/1/2016_SandraMilenaLealPinto.pdf>

PUTEROVÁ, Z.; KRUTOŠÍKOVÁ, A.; VÉGH, D. Applications Substituted 2-Aminothiophenes in Drug Design. *Nova Biotechnologica*. [S.l.], v.9, n.2, p. 167-173, 2009.

RIBEIRO, G. M. Leishmaniose: Tegumentar e Visceral. UNICEPLAC. Gama, DF. 58 p. 2021. Disponível em: <[https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/1226/1/Leishmaniose%20-](https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/1226/1/Leishmaniose%20-%20tegumentar%20e%20visceral.pdf)

ROCHA, J. C. Investigação da atividade biológicas dos adutos de Morita-Baylis-Hillman sobre *Leishmania* spp.. Tese de Doutorado. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/13654?locale=pt_BR>

RODRIGUES, Gabriela dos Santos *et al.* O uso de softwares livres em aula prática sobre filtros moleculares de biodisponibilidade oral de fármacos. *Química Nova*, v. 44, n. 8, p. 1036-1044, 2021. DOI: 10.21577/0100-4042.20170739

RODRIGUES, K. A. F.; DIAS, C. N. S.; NÉRIS, P. L. N.; ROCHA, J. C.; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L.; MASCARENHAS, S. R.; VERAS, R. C.; MEDEIROS, I. A.; KEESSEN, T. S. L.; OLIVEIRA, T. B.; LIMA, M. C. A.; BALLIANO, T. L.; AQUINO, T. M.; MOURA, R. O.; MENDONÇA JUNIOR, F. J. B.; OLIVEIRA, M. R. 2-Amino-thiophene derivatives present antileishmanial activity mediated by apoptosis and immunomodulation in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 106, p. 1–14, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.10.011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523415302968>>

RODRIGUES, K. A. F.; SILVA, D. K. F.; SERAFIM, V. L.; ANDRADE, P. N.; ALVES, A. F.; TAFURI, W. L.; BATISTA, T. M.; MANGUEIRA, V. M.; SOBRAL, M. V.; MOURA, R. O.; MENDONÇA JUNIOR, F. J. B.; OLIVEIRA, M. R. *SB-83, a 2-Amino-thiophene derivative orally bioavailable candidate for the leishmaniasis treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 108, p. 1670–1678, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218351734>>

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America-a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 1, p. e584, 2010. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000584. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2808217/#pntd.0000584-Ashford1>>

SANTOS, A. M. Efeito de uma formulação hidrofílica de paromomicina tópica na leishmaniose cutânea em pacientes com contra-indicações de tratamento com antimonial pentavalente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Brasília – Distrito Federal. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/PwyBWFrVBZSsY74mSgC5yCR/?format=pdf&lang=pt>>

SANTOS, L. P. S. Perfil de citocinas na resposta imune *in situ* na leishmaniose cutânea disseminada. 2018. 51 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/43753/1/2018_dis_lpssantos.pdf>

SANTOS, S. S.; ARAÚJO, R. V. de; GIAROLLA, J.; SEOUD, O. E.; FERREIRA, E. I. Searching for drugs for Chagas disease, leishmaniasis and schistosomiasis: a review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 55, n. 4, p. 105906, abr. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105906. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987883/>>

SDS PARANÁ. Leishmaniose Visceral – CID10: B55.0. Leishmanioses. Secretária de Saúde. Governo do Estado do Paraná. Acesso em: 2024. Disponível em: <<https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Leishmanioses>>

ŠIBOR, J.; PAZDERA, P. Syntheses of some new five-membered heterocycles containing selenium and tellurium. Department of Organic Chemistry. Universidade Masaryk, Tchech Republic. 1997. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/225644350_Syntheses_of_Some_New_Five-Membered_Heterocycles_Containing_Selenium_and_Tellurium>

SIGMA ALDRICH. Protocolo do ensaio de MTT para viabilidade e proliferação celular. Acesso em: 2024. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-counting-and-health-analysis/cell-proliferation-kit-i-mtt>>

SILVA, D. F. PADILHA, I. Q. de M.. In silico evaluation of pharmacokinetic properties of antileukemic compounds published by scientific journals. *Archives of Health Sciences*, v. 30, 2023. DOI: 10.17696/2318-3691.30.1.2023.172. Disponível em: <<https://ahs.famerp.br/index.php/ahs/article/view/172>>

SORKUN, M. C. KHETAN, ER, S.. AqSolDB, a curated reference set of aqueous solubility and 2D descriptors for a diverse set of compounds. *Scientific Data*, v. 6, art. 143, 08 ago. 2019. Disponível em: DOI: 10.1038/s41597-019-0151-1

Sousa J.P.A. Sousa J.M.S. Rodrigues R.R.L. Nunes T.A.L. Machado Y.A.A. Araujo A.C. da Silva I.G.M. Barros-Cordeiro K.B. Bão S.N. Alves M.M.M. Mendonça-Junior F.J.B. Rodrigues K.A.D.F. Antileishmanial activity of 2-amino-thiophene derivative SB-200. *International Immunopharmacology*, v. 123, p. 110750, out. 2023. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110750. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576923010755?via%3Dihub>>

SOUSA, C. S. Comparative analysis of *Leishmania guyanensis* strains showing distinct profiles of susceptibility to antimony: biological characterization and gene expression. Tese de Doutorado. LILACS. Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-774207>>

SOUZA, H. D. S. Selenoglicolicamidas: Síntese, Caracterização e Avaliações das Atividades Antimicrobiana, Leishmanicida e Citotóxica em Células Tumoriais. Tese de Doutorado – Programa de Pós- graduação em Química, UFPB. 2018.

SOUZA, V. V. A. Imunologia aplicada ao desenvolvimento de novas estratégias de controle para a leishmaniose visceral. Dissertação de Mestrado. Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2021. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53389>>

TIBÚRCIO, R. S. Planejamento, síntese e avaliação do potencial de novos 2-aminoselenofenos como candidatos a fármacos leishmanicidas. Dissertação de Mestrado. Repositório UFPB. João Pessoa. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/23555/1/RobertDaSilvaTib%c3%barcio_Dissert.pdf>

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 26, n. 2, p. 309-322, 2012. DOI: 10.1016/j.idc.2012.03.005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632641/>>

VERGARA, A. C. de S.. Atualização das abordagens terapêuticas à leishmaniose visceral canina. 2023. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF, 2023. Orientador: Lucas Edel Donato.

WEBSIGHT SOLUTION GROUP. As Leishmanioses - FIOCRUZ. 1997. Disponível em: <<http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/pentamidinas.htm>>

WERMUTH, C. G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*, v. 70, n. 5, p. 1129–1143, 1998. DOI: 10.1351/pac199870051129. Disponível em: <<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1351/pac199870051129/html>>

ZIJLSTRA, E. E. Precision medicine in control of visceral leishmaniasis caused by *L. donovani*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 707619, 2021. DOI:

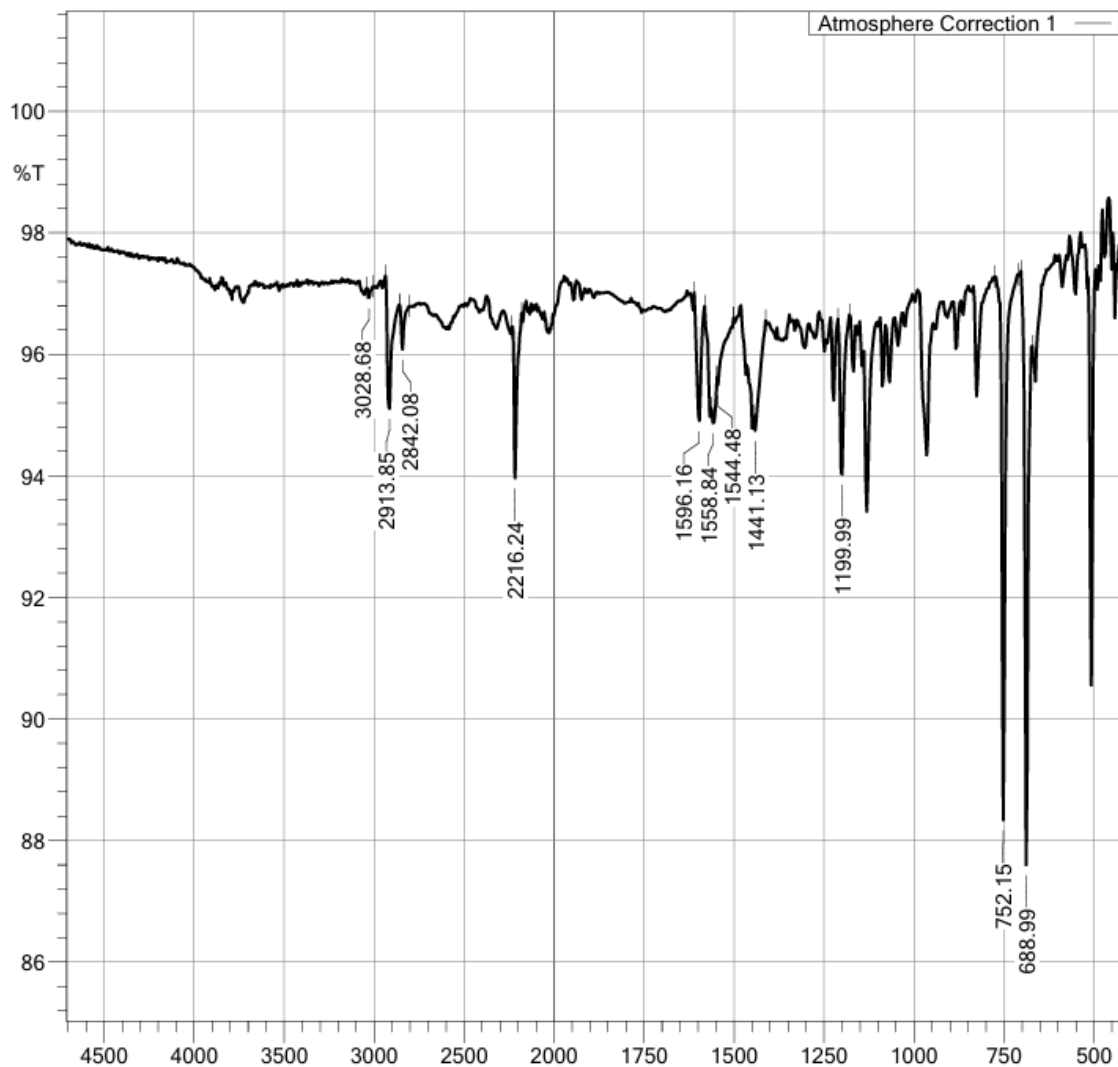
10.3389/fcimb.2021.707619. Disponível
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8630745/>>

em:

<

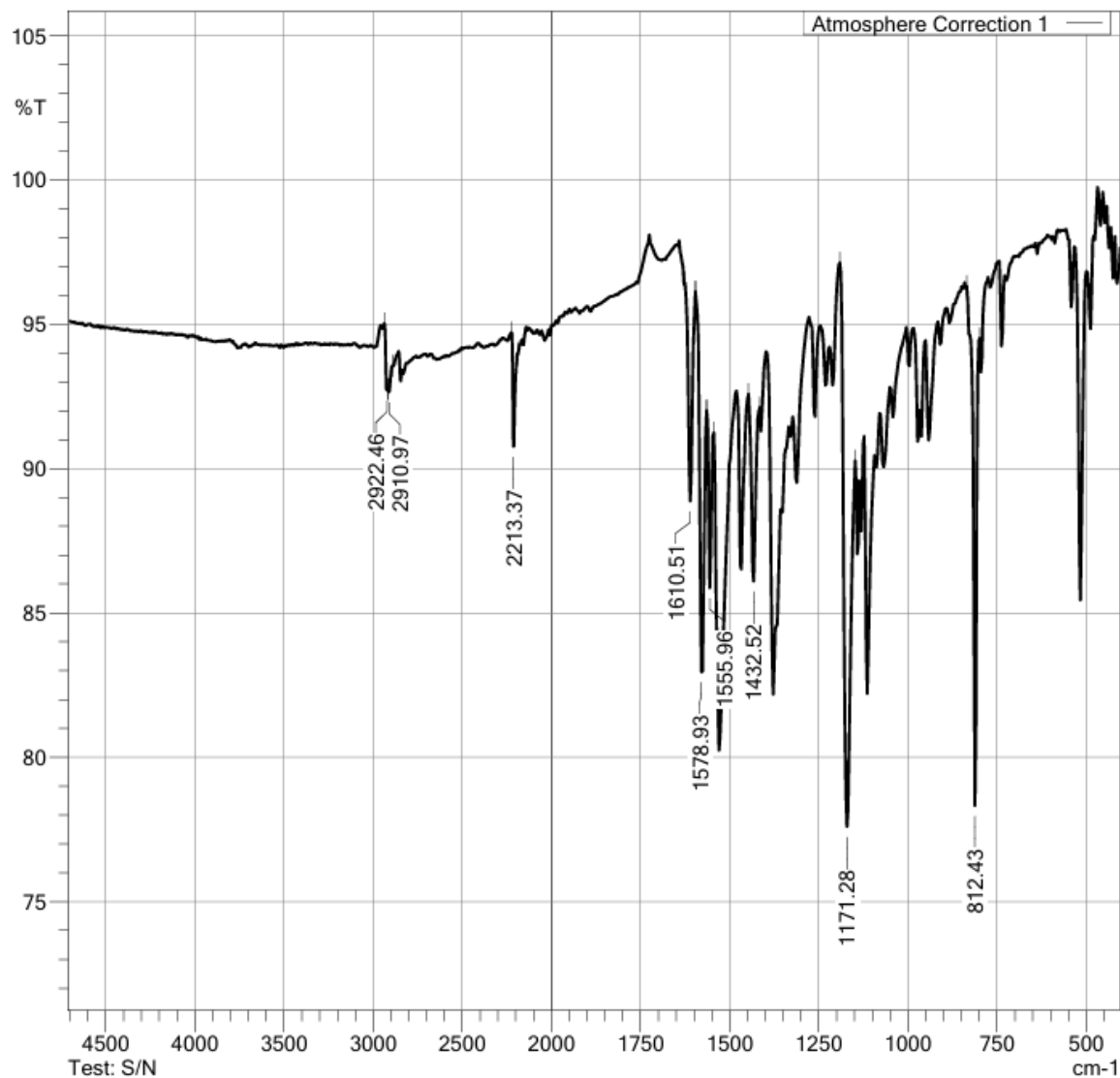
ANEXO A – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-01

2-(((benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-01)



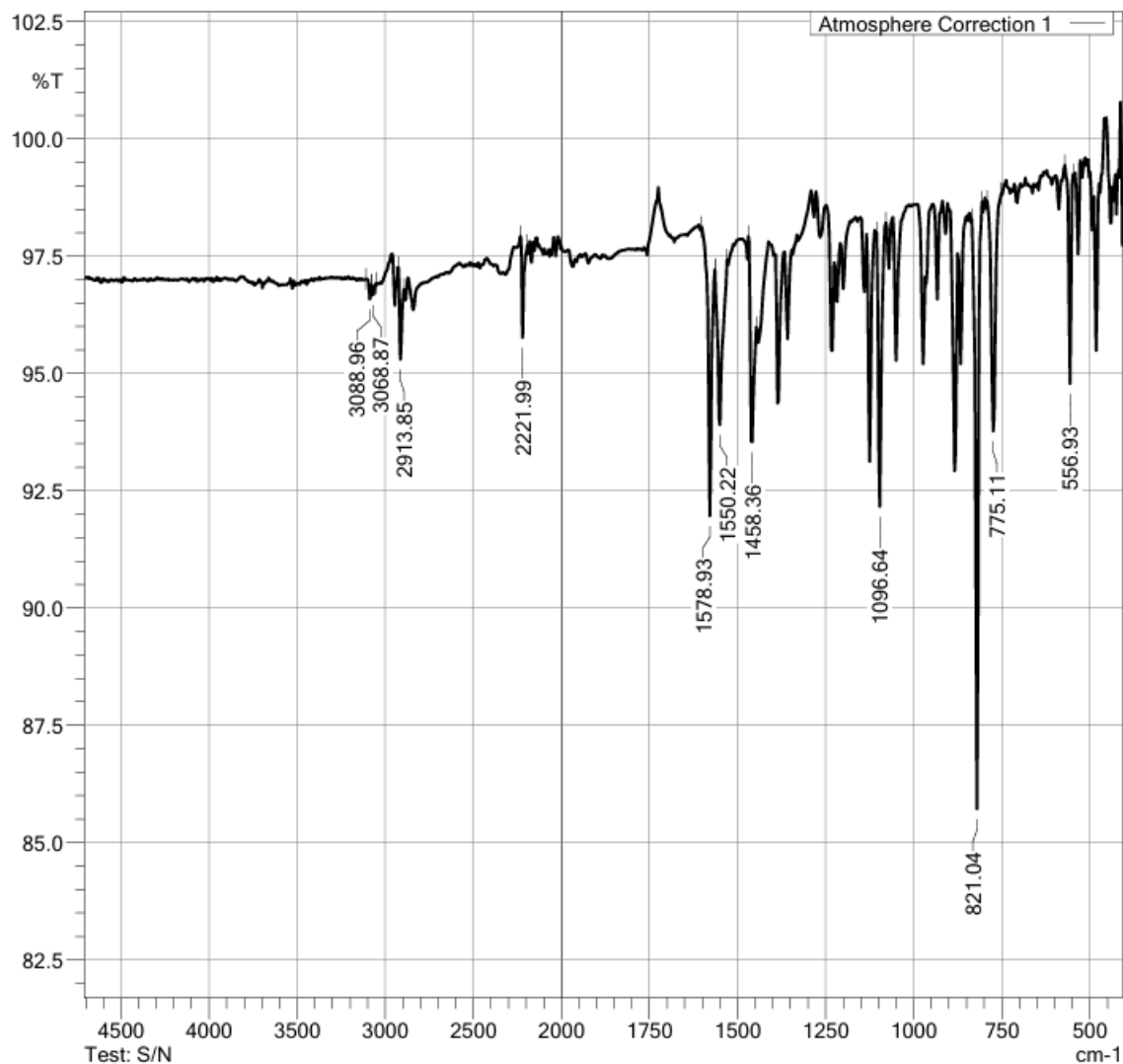
ANEXO B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-02

2-(((4'-dimetilamino-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-02)



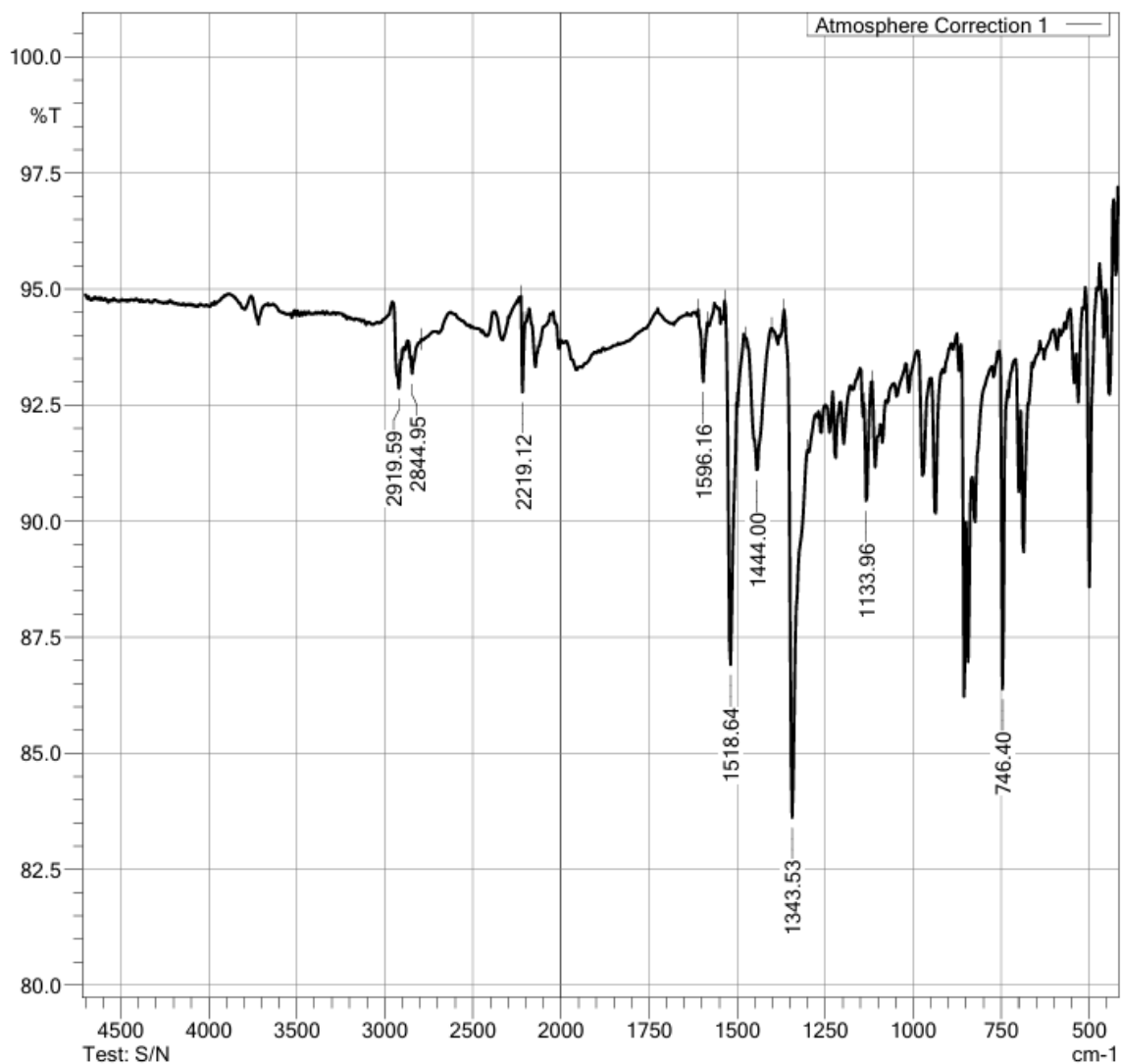
ANEXO C – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-06

2-(((2',4'-dicloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-06)



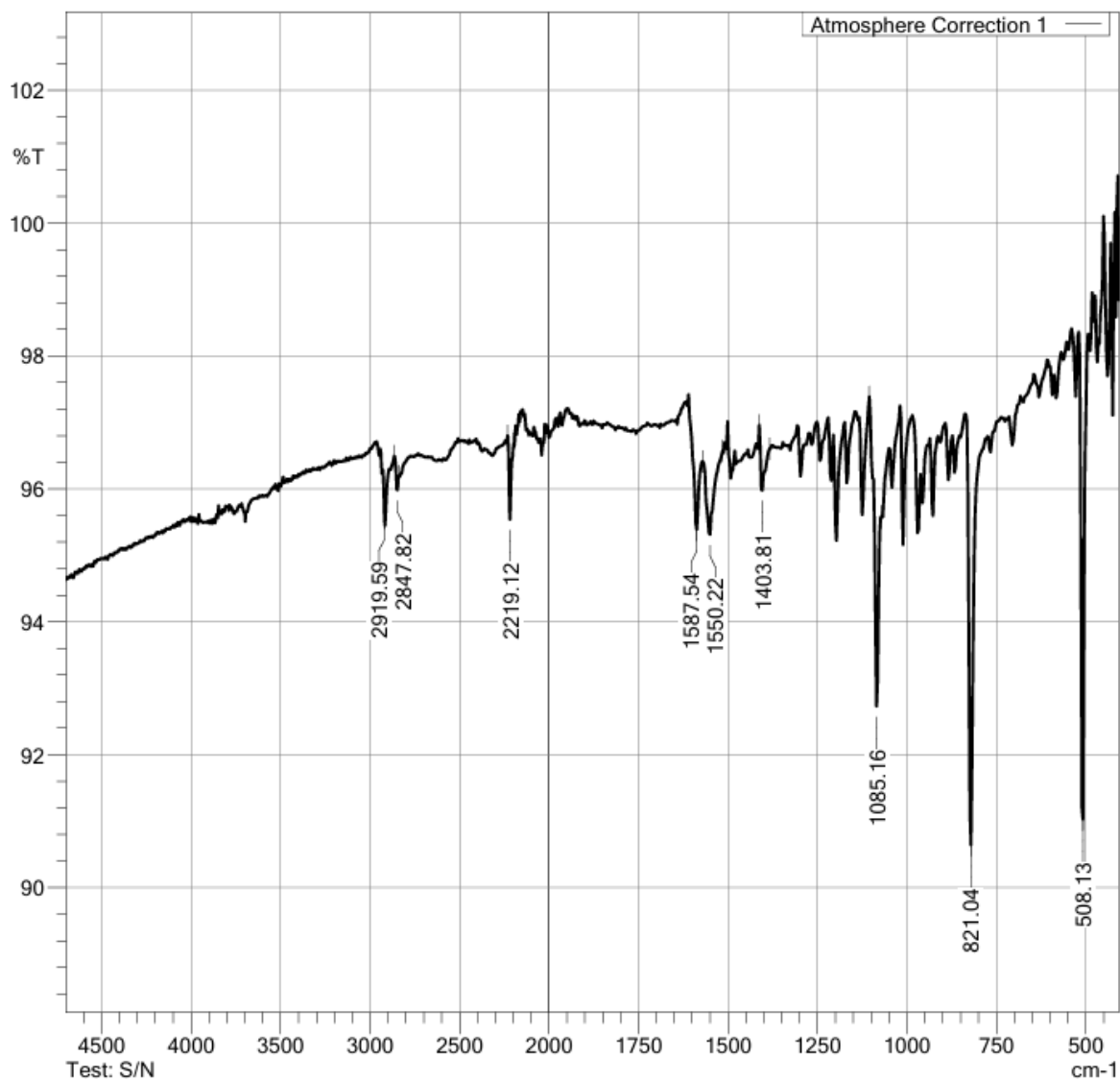
ANEXO D – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-10

2-(((4'-nitro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-10)



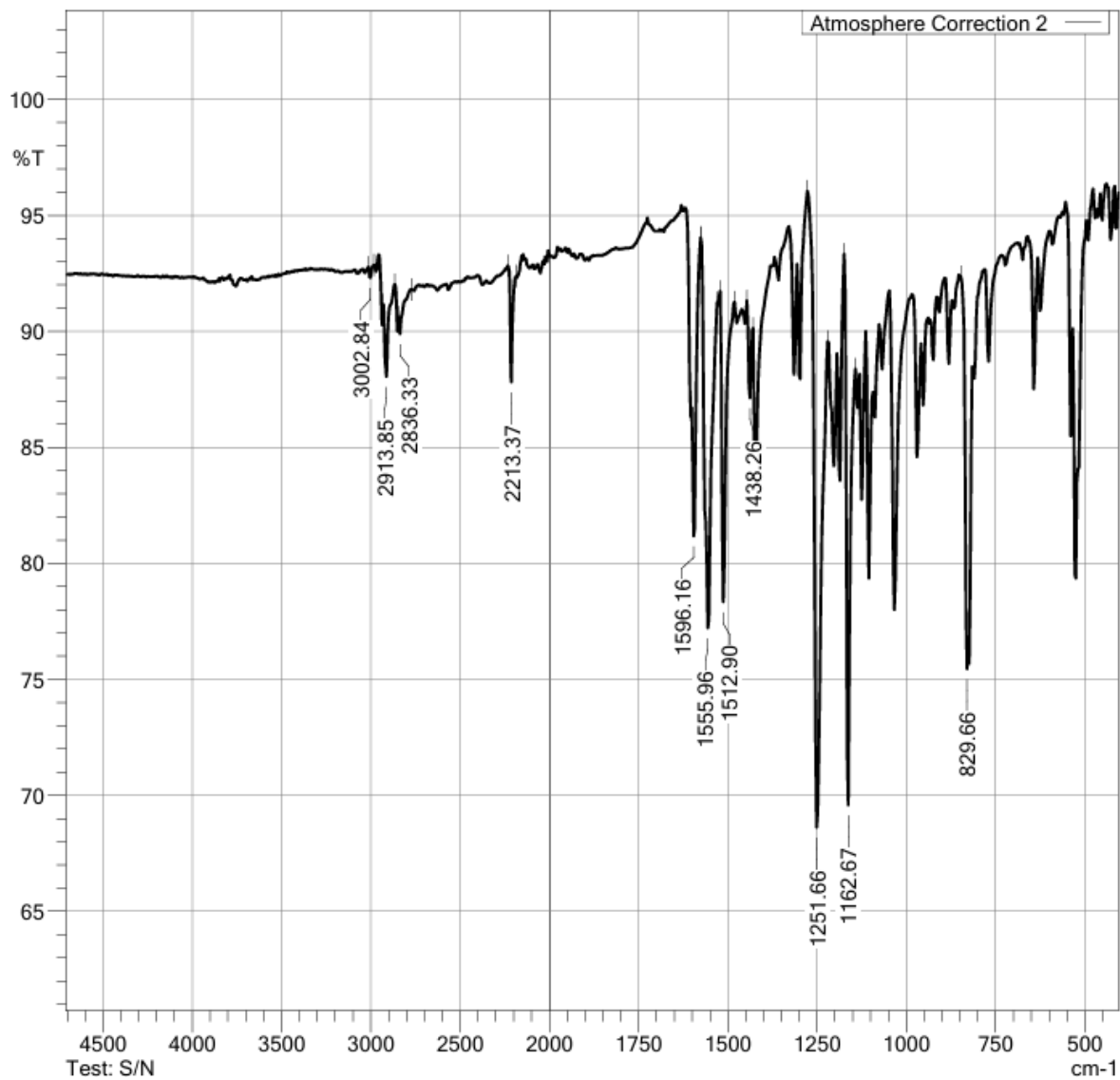
ANEXO E – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-11

2-(((4'-cloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-11)



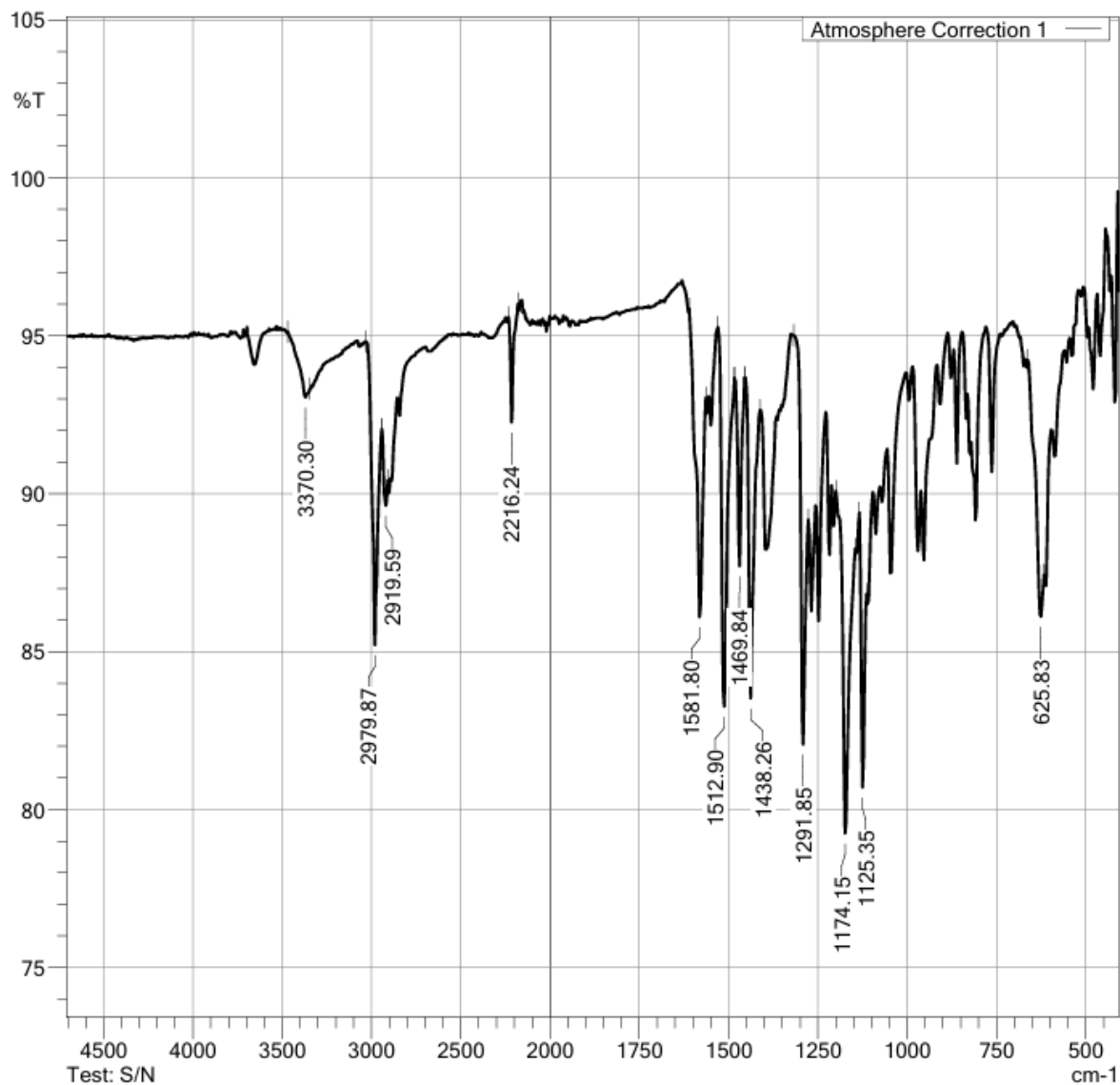
ANEXO F – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-12

2-(((4'-metoxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-12)



ANEXO G – ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DO 7CNSe-16

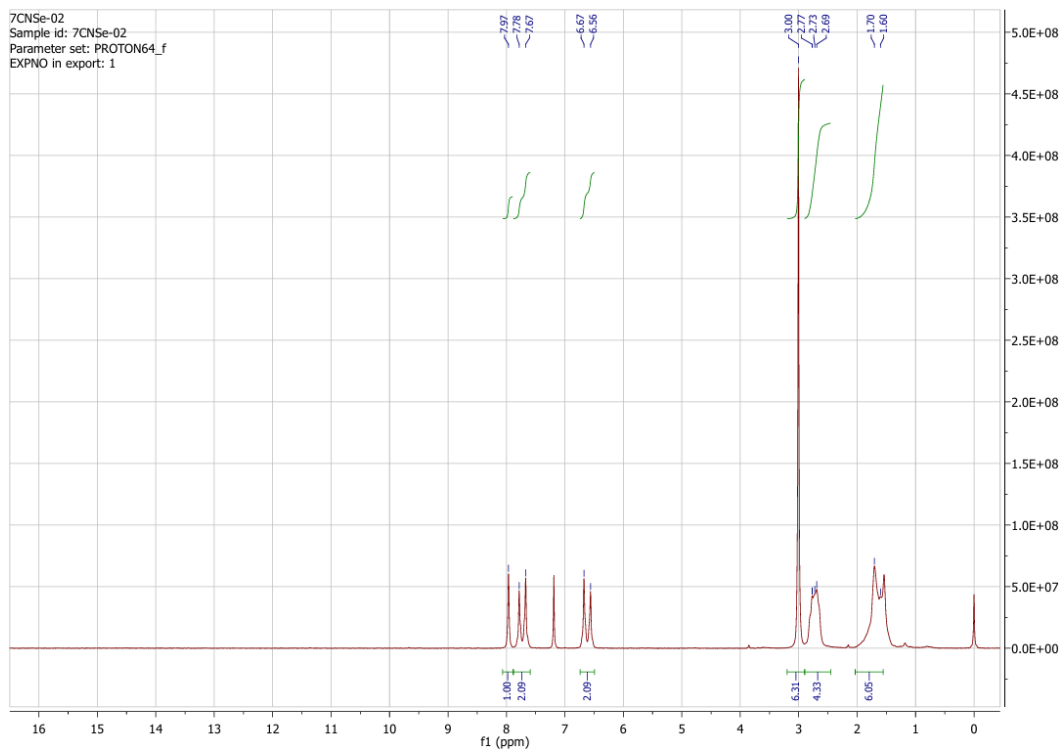
2-(((3'-etoxi-4'-hidroxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-16)





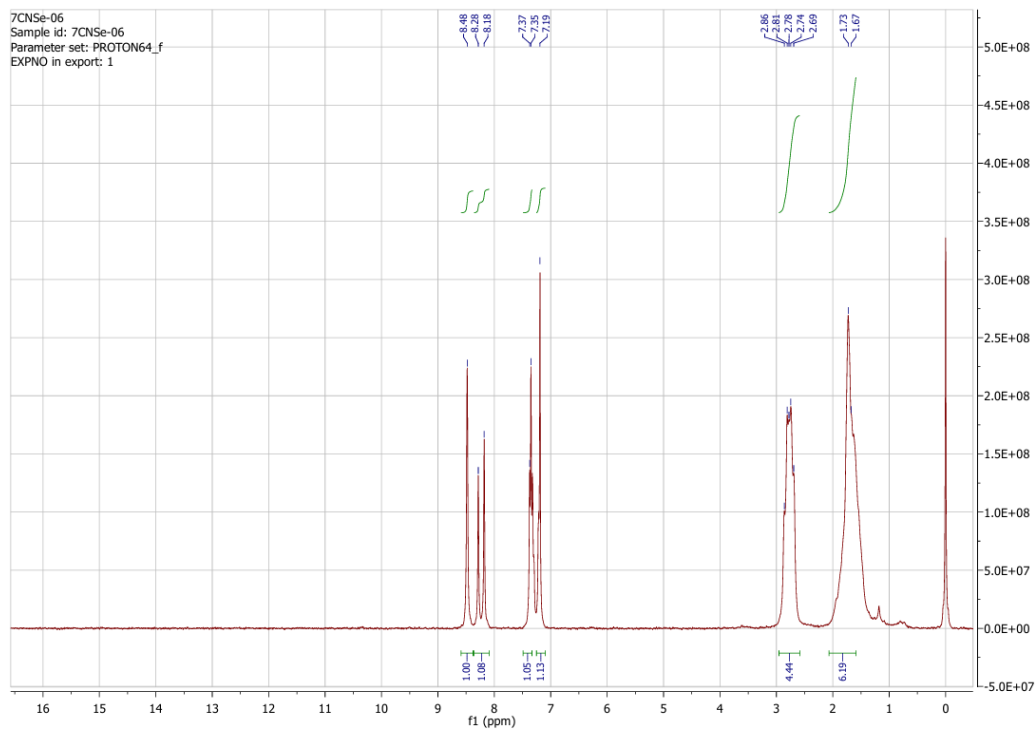
**ANEXO I – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO
7CNSe02**

**2-(((4'-dimetilamino-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-
ciclohepta[b]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-02)**



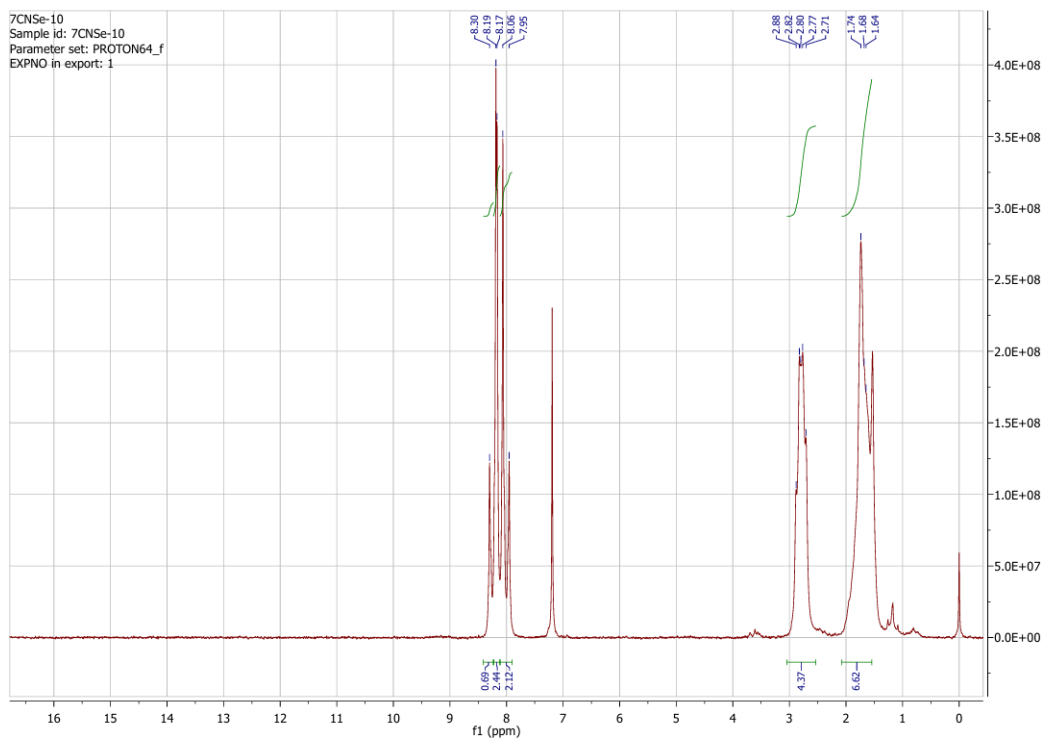
ANEXO J – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe06

2-(((2',4'-dicloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5*H*-
ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-06)



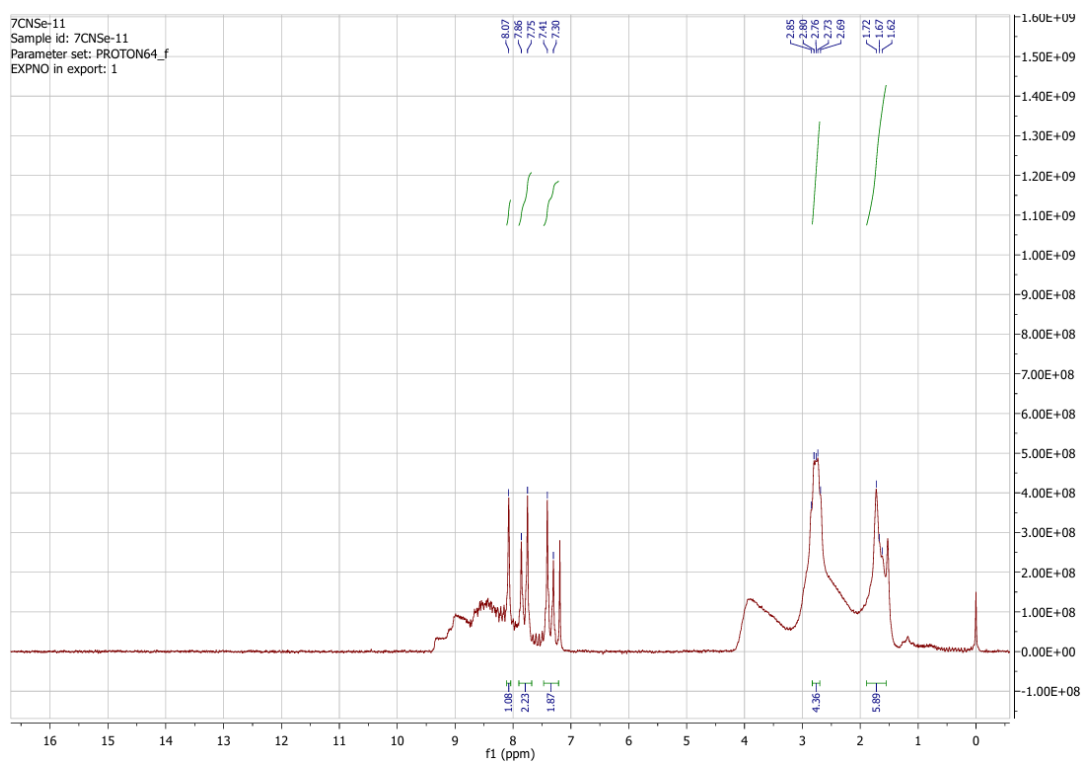
ANEXO K – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe10

2-(((4'-nitro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-
ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-10)



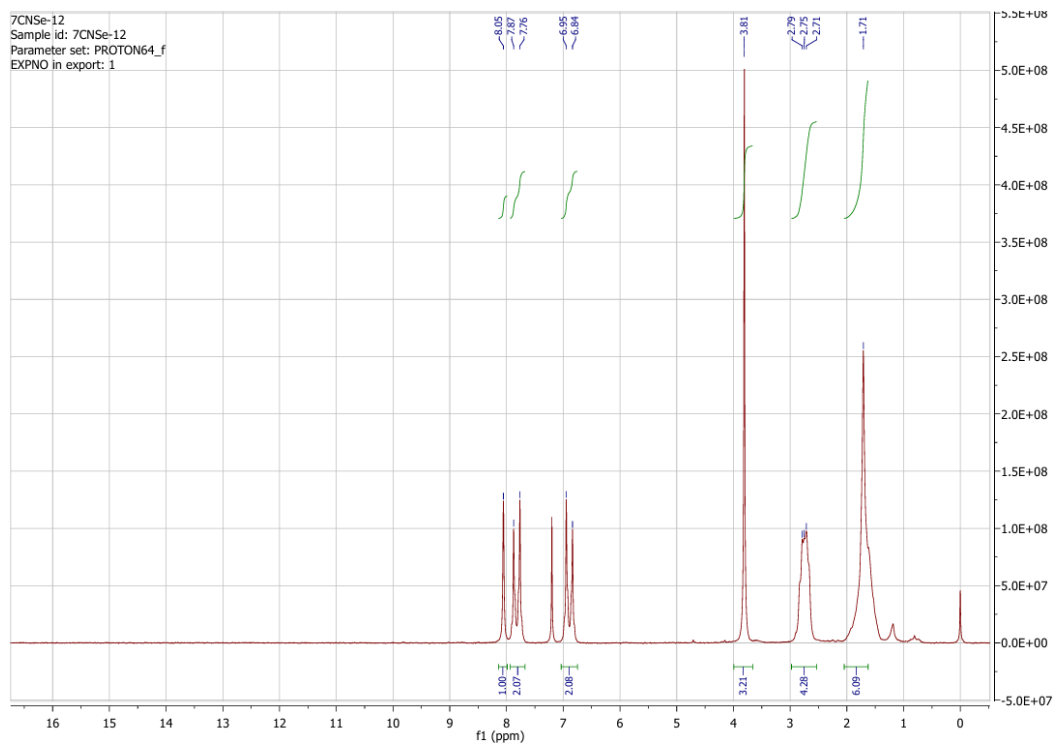
ANEXO L – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe11

2-(((4'-cloro-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-
ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-11)



ANEXO M – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe12

2-(((4'-metoxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5H-ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-12)



ANEXO N – ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR H¹ DO 7CNSe16

2-(((3'-etoxi-4'-hidroxi-benzenil)metileno)amino)-5,6,7,8,9-pentaidro-5*H*-
ciclohepta[*b*]selenofeno-3-carbonitrila (7CNSe-16)

