



**Matheus Barbosa Guimarães**

**Síntese de quinazolinonas e avaliação da atividade antiparasitária**

**MACAÉ, RJ**

**2022**

Matheus Barbosa Guimarães

**Síntese de quinazolinonas e avaliação da atividade antiparasitária**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima

**MACAÉ, RJ**

**2022**

### CIP - Catalogação na Publicação

G963

Guimarães, Matheus Barbosa

Síntese de quinazolinonas e avaliação da atividade antiparasitária / Matheus Guimarães Barbosa - Macaé, 2022.

52 f.

Orientador(a): Evanoel Crizanto de Lima.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Quinazolinonaa. 2. Hidrazida. 3. Leishmania Amazonensis. .  
I. Lima, Evanoel Crizanto de orient. II. Título.

CDD 615

Matheus Barbosa Guimarães

**Síntese de quinazolinonas e avaliação da atividade antiparasitária**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 13 de dezembro de 2022

Comissão avaliadora:

Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima (Presidente da Banca)  
CM UFRJ-Macaé

<http://lattes.cnpq.br/3217533236910632>

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Nelilma Correia Romeiro  
CM UFRJ-Macaé

<http://lattes.cnpq.br/5103876509322346>

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela de Luna Martins  
IQ-UFF

<http://lattes.cnpq.br/7211566541475026>

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para enfrentar todas as adversidades e por ter me permitido chegar até aqui, porque sem ele nada seria possível.

Agradeço aos meus pais e familiares, por estarem ao meu lado, não somente nesta etapa, mas em todos os momentos da minha vida, me dando amor e suporte sempre que preciso, sempre prezando pela minha educação e lutando por mim.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima, por todo conhecimento e orientações passados, pela paciência, dedicação e por todo o suporte fornecido, que foram essenciais durante os momentos mais importantes da minha caminhada acadêmica.

Agradeço ao meu melhor amigo Vinícius, por todo o apoio e companheirismo durante esses longos anos da nossa amizade. Obrigado por cada conversa, conselho e por todos os momentos que compartilhamos. Só tenho a agradecer pela sua amizade.

Agradeço a todos os meus amigos do laboratório, principalmente ao Patrick, à Thuany e ao Tiago, por toda ajuda e motivação durante a realização deste projeto, obrigado por tudo.

Agradeço aos meus amigos da faculdade que sempre estiveram comigo, me ajudando durante a minha jornada na universidade, principalmente a Mara, por ter me auxiliado e motivado durante essa reta final da faculdade, muito obrigado.

Agradeço à banca examinadora desse trabalho de conclusão de curso, obrigado pelo compromisso e por terem aceito o convite.

Agradeço à Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao corpo docente, pelo compartilhamento de conhecimentos, dedicação, pela alta qualidade de ensino, sendo dessa maneira essencial na minha formação.

Agradeço ao órgão de fomento, Faperj, por fornecer suporte financeiro ao projeto.

Por fim, agradeço a todos que direta e indiretamente contribuíram para a minha formação.

*“Todavia não é nossa função controlar todas as marés do mundo, mas sim fazer o que pudermos para socorrer os tempos em que estamos inseridos, erradicando o mal dos campos que conhecemos, para que aqueles que viverem depois tenham terra limpa para cultivar. Que tempo encontrarão não é nossa função determinar.”*

*(J.R.R. Tolkien)*

## RESUMO

**Introdução:** O processo de busca e desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos se configura como uma atividade de elevada complexidade para as indústrias farmacêuticas, principalmente pelo alto custo despendido nas diversas etapas clínicas e pela baixa taxa de sucesso no descobrimento de novos fármacos. As leishmanioses são uma classe de doenças negligenciadas que assolam diversos países subdesenvolvidos, porém poucos fármacos foram desenvolvidos para tratar essa enfermidade e os fármacos disponíveis no mercado apresentam diversos efeitos tóxicos. Dessa maneira se torna de fundamental importância a síntese de novos compostos biologicamente ativos que apresentem atividade frente a esse alvo biológico. Dentre esses compostos destacam-se derivados de quinazolinonas com potencial atividade leishmanicida. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo a síntese de derivados de quinazolinonas, que tiveram suas estruturas baseadas em hidrazidas previamente preparadas em nosso grupo, que apresentaram atividade leishmanicida. **Materiais e métodos:** As moléculas de quinazolinonas-alvo foram preparadas a partir da reação de ciclização de intermediários fenil hidrazidas *para* substituídas com cloreto de acetila, e estes intermediários foram obtidos através da abertura do anidrido isatoico com diferentes fenil hidrazinas empregadas como nucleófilos. **Resultados e discussão:** Através desta síntese pode-se preparar as moléculas-alvo em duas etapas, sendo assim interessante do ponto de vista industrial para uma futura descoberta de novos fármacos, devido à redução dos custos de produção. Inicialmente, foram preparadas as hidrazidas intermediárias com bons rendimentos, empregando fenil hidrazinas como nucleófilo e anidrido isatoico como material de partida. De posse destes intermediários, foi realizada a ciclização para obtenção das quinazolinonas, empregando duas metodologias diferentes, com anidrido acético e com cloreto de acetila. Esta última mostrou-se mais eficiente, ocorrendo em menores tempos reacionais e sem a necessidade de aquecimento. Após isolamento e purificação, as quinazolinonas obtidas tiveram suas estruturas caracterizadas e foram enviadas para as análises biológicas. Em uma triagem de culturas de promastigotas de *Leishmania amazonensis* em uma concentração de 10  $\mu$ M, as moléculas de fenil hidrazidas apresentaram uma inibição satisfatória, entretanto suas respectivas quinazolinonas não apresentaram atividade leishmanicida. **Conclusão:** Foi possível sintetizar 4 quinazolinonas com rendimentos satisfatórios. A perda da atividade leishmanicida das quinazolinonas pode ser associada à restrição conformacional molecular e ausência do grupo  $\text{NH}_2$  livre, presente nas fenil hidrazidas, que foi perdida após a ciclização.

**Palavras-chave:** Hidrazida, Quinazolinona, *Leishmania amazonensis*.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema geral dos estágios de desenvolvimento de um novo fármaco ...	15
<b>Figura 2.</b> Ciclo de vida <i>Leishmania</i> .....	20
<b>Figura 3.</b> Leishmaniose cutânea.....	21
<b>Figura 4.</b> Leishmaniose cutânea difusa .....	22
<b>Figura 5.</b> Leishmaniose muco-cutânea.....	22
<b>Figura 6.</b> Leishmaniose visceral em paciente infantil (A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil feminino com leishmaniose visceral e (B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia devido à leishmaniose visceral .....	23
<b>Figura 7.</b> Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose.....	24
<b>Figura 8.</b> Esqueletos moleculares da quinazolinonas e da quinazolinodionas .....	28
<b>Figura 9.</b> Estrutura molecular da vasicinona e deoxyvasicinona .....	29
<b>Figura 10.</b> Estrutura molecular da febrifugina .....	29
<b>Figura 11.</b> Estrutura molecular da metaqualona.....	30
<b>Figura 12.</b> Estruturas moleculares de novos derivados de quinazolinonas descritos na literatura com atividade anti-inflamatória, antimalárica e leishmanicida .....	31
<b>Figura 13.</b> Quinazolinona planejada por restrição conformacional de hidrazida com ação leishmanicida .....	33
<b>Figura 14.</b> Derivados de quinazolinonas.....	34
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>12b</b> .....	40
<b>Figura 16.</b> Espectro de CG-EM do composto <b>13b</b> .....	43
<b>Figura 17.</b> Derivados das fenil hidrazidas ( <b>12a-d</b> ) e suas respectivas quinazolinonas ( <b>13a-d</b> ).....	47



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Fenil hidrazidas obtidas <b>12a-d</b> .....	39
<b>Tabela 2.</b> Quinazolinonas obtidas <b>13a-d</b> .....	42
<b>Tabela 3.</b> Triagem das séries de fenil hidrazidas e quinazolinonas a 10 $\mu$ M e comparação dos valores de IC <sub>50</sub> dos compostos que apresentaram inibição do crescimento de promastigotas maior que 50% a 10 $\mu$ M.....	45

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Metodologia para obtenção das hidrazidas <i>para</i> substituídas .....	36
<b>Esquema 2.</b> Obtenção das quinazolinonas substituídas .....	37
<b>Esquema 3.</b> Fenil hidrazidas <i>para</i> substituídas .....	38
<b>Esquema 4.</b> Mecanismo proposto de reação para formação das fenil hidrazidas....	41
<b>Esquema 5.</b> Síntese das quinazolinonas utilizando cloreto de acetila.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>μm</b>	Micromolar
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>CCF</b>	Cromatografia em Camada Fina
<b>CG-EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
<b>COX</b>	Ciclooxigenase
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração Inibitória Média
<b>mL</b>	Mililitro
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>NaOH</b>	Hidróxido de Sódio
<b>QSAR</b>	Quantitative Structure-Activity Relationship
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>UV</b>	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1. Química medicinal .....	13
1.2 Doenças tropicais negligenciadas .....	16
1.3 Leishmaniose .....	17
1.3.1 Ciclo biológico .....	18
1.3.2 Manifestações clínicas .....	20
1.3.3 Medicamentos utilizados no tratamento de leishmanioses.....	23
1.4 Classe das quinazolinonas.....	28
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	32
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	34
3.1 Objetivo geral .....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	35
4.1 Materiais e equipamentos .....	35
4.2 Metodologia para obtenção das hidrazidas substituídas .....	35
4.3 Metodologia para obtenção das quinazolinonas substituídas .....	36
4.4 Testes <i>in vitro</i> em <i>Leishmania amazonensis</i> .....	37
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
5.1 Síntese das fenil hidrazidas.....	38
5.2 Mecanismo reacional da síntese das fenil hidrazidas.....	40
5.3 Síntese das quinazolinonas.....	41
5.4 Mecanismo reacional da síntese das quinazolinonas.....	43
5.5 Resultados das análises biológicas.....	45
<b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	47
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	49

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Química medicinal

Desde os primórdios da humanidade, diferentes culturas utilizavam diversas variedades de plantas medicinais e produtos naturais como alternativas terapêuticas para o tratamento das enfermidades que assolavam as suas comunidades. Entretanto, só a partir do século XVIII que a Química adquiriu o caráter de uma ciência experimental, através do desenvolvimento de metodologias científicas de alta precisão, tornando-se dessa forma uma ciência exata e afastando assim o misticismo que as antigas civilizações acreditavam estar envolvido no processo de cura de diferentes doenças (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Os químicos inicialmente se dedicavam a estudar as plantas medicinais popularmente utilizadas para fins terapêuticos, estando elas geralmente incorporadas às farmacopéias daquela época (VIEGAS JR *et al.*, 2006). Estes profissionais atuavam isolando e determinando as estruturas dessas substâncias ativas presentes nesses produtos naturais, porém a complexidade estrutural desses compostos isolados somados com uma variedade de impurezas, dificultavam uma análise precisa dos resultados (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

A descoberta dos salicilatos obtidos através de uma árvore conhecida como salgueiro branco, denominado cientificamente como *Salix alba*, se tornou um dos marcos mais importantes para o desenvolvimento dos fármacos a partir de produtos naturais (VIEGAS JR *et al.*, 2006). Os extratos preparados a partir das folhas e cascas deste salgueiro, já eram utilizados desde a Antiguidade, tendo seus efeitos analgésicos e antipiréticos mencionados, de forma empírica, pelo pensador grego Hipócrates (MENEGATTI *et al.*, 2001).

No ano de 1828, no Instituto de Farmacologia de Munique o cientista Johann A. Büchner isolou uma pequena quantidade de salicina presente nos extratos desta planta medicinal. Este fato motivou diversos cientistas a buscarem novas maneiras de melhorar os rendimentos e a qualidade da salicina obtida através do extrato natural. Posteriormente o cientista Hermann Kolbe, juntamente com seus alunos, sintetizaram o ácido salicílico e seu sal sódico, a partir do fenol (WEISSMANN, 1991; VIEGAS JR *et al.*, 2006).

A próxima descoberta inovadora foi feita por Felix Hofmann no ano de 1898, através de pesquisas para a cura da artrite que afligia seu pai, pois ele era sensível aos efeitos colaterais do salicilato de sódio. Desta forma, este cientista sintetizou o ácido acetilsalicílico (AAS), sendo este o primeiro fármaco sintético empregado na terapêutica (MENEGATTI *et al.*, 2001). Este composto apresentou menos efeitos adversos do que o ácido salicílico, porém ainda mantendo a propriedade analgésica desejada para o tratamento. Os laboratórios de pesquisa da Bayer introduziram no ano de 1897 o AAS como um novo fármaco no mercado para competir com os salicilatos naturais. Este novo medicamento recebeu o nome comercial de Aspirina® (VIEGAS JR *et al.*, 2006) e se transformou em um dos analgésicos mais consumidos e vendidos no mundo (MENEGATTI *et al.*, 2001).

A IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) define a Química Medicinal como uma ciência multidisciplinar que envolve os aspectos das ciências biológica, médica e farmacêutica, tendo como objetivo o planejamento racional de novas substâncias bioativas, envolvendo dessa maneira a síntese ou a modificação molecular desses compostos; o isolamento e identificação dos princípios ativos naturais, o estudo do metabolismo, a interpretação do mecanismo de ação a nível molecular de processos bioquímicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos, e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (LIMA, 2007).

Diferentes estratégias podem ser utilizadas na busca por novos compostos bioativos. Por exemplo, ao se escolher um alvo terapêutico para o tratamento de uma determinada enfermidade, pode-se planejar moléculas ligantes ao receptor biológico utilizando técnicas de modificação molecular como o bioisosterismo, homologação, simplificação e hibridação molecular (LIMA, 2007).

O avanço tecnológico permitiu a utilização de técnicas computacionais como a modelagem molecular e o estudo das relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica (QSAR). Dessa maneira, os processos de planejamento e identificação desses compostos foram otimizados, facilitando assim a compreensão da relação estrutural com a atividade farmacológica dessas moléculas (ARROIO *et al.*, 2010; MONTANARI, 1995).

A otimização do composto pode ser realizada através de modificações planejadas em sua estrutura química, aumentando dessa forma a contribuição do grupo farmacofórico, buscando um melhor reconhecimento molecular deste

composto pelo alvo biológico selecionado. Essas modificações são testadas *in vitro* e *in vivo*, visando aumentar a potência e a seletividade do composto, diminuindo sua toxicidade e melhorando o perfil farmacocinético (LIMA, 2007).

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é considerado uma atividade complexa para as indústrias farmacêuticas, pois demanda de uma enorme quantidade financeira, de tempo e de profissionais para se realizar todos os testes pré-clínicos e clínicos (Figura 1). Apesar de todos esses investimentos realizados pela indústria, podemos observar que a produtividade final é inversamente proporcional aos gastos despendidos, pois são introduzidos no mercado poucos compostos bioativos inéditos. A grande maioria das moléculas estudadas não cumprem os critérios clínicos desejados. Dessa forma, essas empresas gastam uma enorme quantidade de recursos por pouco retorno financeiro (GUIDO *et al.*, 2010).



**Figura 1.** Esquema geral dos estágios de desenvolvimento de um novo fármaco (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2009)

Devido a este fato, muitas empresas preferem realizar modificações incrementais na estrutura de fármacos conhecidos, dessa maneira elas asseguram lucro e competitividade no mercado. Os resultados dessas modificações dão origem aos chamados fármacos “me-too” ou cópias terapêuticas, apresentando dessa forma pequenas diferenças farmacoterapêuticas em relação aos fármacos de origem (BARREIRO e FRAGA, 2005).

Essa falta de inovação terapêutica somada ao elevado custo envolvido no processo de descoberta de novos fármacos, acarreta no cenário atual onde se tem pouquíssimas novidades terapêuticas disponíveis no mercado para o tratamento de doenças negligenciadas que assolam principalmente os países subdesenvolvidos (GUIDO *et al.*, 2010; TROUILLER *et al.*, 2002).

## 1.2 Doenças tropicais negligenciadas

Segundo a OMS, as doenças tropicais negligenciadas são definidas como um grupo diversificado contendo mais de 20 doenças infecciosas que ocorrem, principalmente, em regiões climáticas tropicais e subtropicais, devido às condições climáticas quentes e úmidas desses locais. Elas apresentam um caráter endêmico em diversos países subdesenvolvidos, sendo predominantes na África, Ásia e América Latina (WHO, 2022; ENGELS e ZHOU, 2020).

Essas doenças afligem, principalmente, as populações mais pobres dessas regiões, ocorrendo majoritariamente em áreas rurais e áreas urbanas pobres de baixa e média renda, onde se tem pouco ou nenhum acesso ao saneamento básico adequado, faltando até água tratada para o consumo. Os quadros epidemiológicos dessas doenças são desafiadores para os sistemas públicos de saúde desses locais, pois muitas delas envolvem vetores de transmissão com ciclo de vida bastante complexo, onde animais são considerados reservatórios (ZICKER *et al.*, 2019; SOUZA, 2010).

As doenças que fazem parte desse grupo são: dengue, raiva, tracoma, úlcera de Buruli (infecção por *Mycobacterium ulcerans*), treponematoses endêmicas, hanseníase (doença de Hansen), doença de Chagas (tripanosomíase americana), doença do sono (tripanosomíase africana), leishmaniose, malária, cisticercose, dracunculíase (infecção pelo verme da guiné), equinococose, infecções por trematódeos causadas por alimentos, filariose linfática, oncocercose (cegueira dos rios), esquistossomose (bilharziose), helmintíases transmitidas pelo solo, micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas; sarna e envenenamento por cobra (DIAS *et al.*, 2013; SOUZA, 2010).

Os pacientes infectados por essas enfermidades apresentam um quadro clínico bastante debilitante devido a sua forma de evolução crônica, gerando dessa maneira graves consequências sociais, econômicas e psicológicas para milhões de homens, mulheres e crianças ao redor do mundo. A Organização Mundial da Saúde estima que 1 bilhão de pessoas em 149 países são afetadas por, pelo menos, uma dessas enfermidades, sendo a grande maioria no continente Africano (ZICKER *et al.*, 2019).

Considerando o número de casos nos países da América Latina e do Caribe, uma proporção elevada desses casos está concentrada no Brasil. As populações de



maior risco no país são aquelas vivendo nas áreas empobrecidas do Nordeste, da região Amazônica, e as populações indígenas. A estimativa é de que 26 milhões de pessoas estejam vivendo nessas áreas endêmicas no Brasil (ZICKER *et al.*, 2019).

Os fármacos utilizados na terapia dessas enfermidades apresentam uma série de problemas, tais como baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes ao tratamento (TROUILLER *et al.*, 2002; SINGH e SIVAKUMAR, 2004). Dessa forma, é de fundamental importância a concentração de esforços globais de diversos governos, universidades e das grandes indústrias farmacêuticas para a criação e manutenção de programas de pesquisa e desenvolvimento, visando a descoberta de novas alternativas terapêuticas para o controle e tratamento dessas doenças (ZICKER *et al.*, 2019; GUIDO *et al.*, 2010).

A OMS classifica a leishmaniose como uma das principais doenças tropicais negligenciadas no mundo, apresentando uma estimativa de ocorrência anual de 0,9 a 1,3 milhões de novos casos e de 20 a 30 mil mortes (DOMINGUEZ, 2022). Atualmente, mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose correndo o risco de serem infectadas (WHO, 2022).

### 1.3 Leishmaniose

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por parasitas protozoários que fazem parte da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania spp.* Atualmente, são conhecidas mais de 20 espécies de *Leishmania spp.* Esta doença acomete humanos e animais através da picada de um inseto flebotomíneo fêmea infectado com o parasita. No Brasil esses insetos vetores são conhecidos por diversos nomes como, birigui, mosquito palha, asa dura, entre outros. (MANN *et al.*, 2021; DOMINGUEZ, 2022).

Este parasita é endêmico em 98 países, sendo encontrado principalmente em regiões tropicais espalhadas pelo mundo que ainda estão em processo de desenvolvimento, como por exemplo na Ásia, África, Oriente Médio e América Central e do Sul (WHO, 2022).

As manifestações clínicas da doença podem ser cutâneas, muco-cutâneas e viscerais. A leishmaniose cutânea é a forma mais comum da doença, apresentando uma incidência de 700.000 a 1,2 milhões de casos por ano, com aproximadamente 95% dos casos ocorrendo nas Américas, Mediterrâneo e na Ásia Central.

Atualmente, as estimativas de incidência da forma clínica visceral são inferiores a 100.000 casos por ano, com aproximadamente 95% dos casos mundiais ocorrendo nos seguintes países: Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália e Sudão (MANN *et al.*, 2021; HELLMANN *et al.*, 2018).

Em décadas anteriores, a leishmaniose era considerada uma enfermidade de zona rural, entretanto o crescimento urbano exacerbado em áreas silvestres, desencadeou um aumento significativo na incidência de novos casos em populações que, outrora, não estavam expostas a essa doença. No Brasil, a doença avança na região centro-oeste e já se encontra na periferia das grandes cidades do Nordeste e do Centro-Oeste, representando assim uma preocupação sanitária para as populações locais (ANVERSA *et al.*, 2018; SOUZA, 2010).

### 1.3.1 Ciclo biológico

No ciclo de vida dos protozoários causadores da Leishmaniose, são necessários dois tipos de hospedeiros: um invertebrado, denominado vetor e outro, vertebrado, denominado reservatório. Os hospedeiros vertebrados incluem uma grande variedade de espécies de mamíferos como roedores, caninos, marsupiais, primatas e, entre estes, os seres humanos. Já os vetores são as fêmeas dos insetos chamados flebotomíneos, pertencentes à ordem Diptera, da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, podendo ser classificada no gênero *Phlebotomus* ou *Lutzomyia* (ANVERSA *et al.*, 2018; Barros, 2019).

A transmissão da doença aos hospedeiros vertebrados ocorre no momento do repasto sanguíneo das fêmeas dos insetos flebotomíneos que estão infectadas. No entanto, no caso da leishmaniose visceral, outras possíveis vias de transmissão também foram relatadas, como transmissão congênita, transfusão de sangue e compartilhamento de seringas entre usuários de drogas (MANN *et al.*, 2021; ANVERSA *et al.*, 2018).

Os protozoários do gênero *Leishmania* sp. alternam entre duas principais formas morfológicas durante seu ciclo de vida, sendo uma forma denominada de amastigota, que é encontrada em hospedeiros vertebrados e a outra forma denominada promastigota, encontrada em vetores flebotomíneos (GUERRERO *et al.*, 2017; MANN *et al.*, 2021).

A forma amastigota possui uma morfologia oval medindo de 2,5 a 5,0  $\mu\text{m}$  de diâmetro, possui também um cinetoplasto localizado próximo ao núcleo e não apresenta um flagelo aparente, sendo esta forma responsável pelo desenvolvimento da doença, pois ela utiliza o sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado para se multiplicar (ANVERSA *et al.*, 2018).

As fêmeas dos flebotomíneos são infectadas durante o repasto sanguíneo, através de um hospedeiro vertebrado infectado com os protozoários na sua forma amastigota, dando assim início ao ciclo biológico do vetor (MANN *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2017).

No trato digestivo do vetor, as amastigotas diferenciam-se em formas promastigotas. Nesse estágio, o protozoário apresenta uma forma alongada, flagelada e móvel com cerca de 5-15  $\mu\text{m}$  de comprimento. Ainda no trato digestivo do vetor, as formas promastigotas passam por etapas de diferenciação, transformando-se em promastigotas procíclicas. A última etapa de diferenciação é denominada de promastigotas metacíclicas, sendo essa a forma infecciosa para o hospedeiro vertebrado no próximo repasto sanguíneo (ANVERSA *et al.*, 2018).

Dentro do hospedeiro vertebrado, as promastigotas são internalizadas pelos macrófagos e devido à mudança de pH e temperatura dentro do vacúolo fagocitário dessas células, ocorre um processo de diferenciação no qual as promastigotas são transformadas em amastigotas, que se replicam intensamente até o rompimento da célula de defesa parasitada. Por fim, as amastigotas liberadas infectam outros macrófagos, recomeçando assim o ciclo (Figura 2) (ANVERSA *et al.*, 2018; BRANDÃO, 2009).

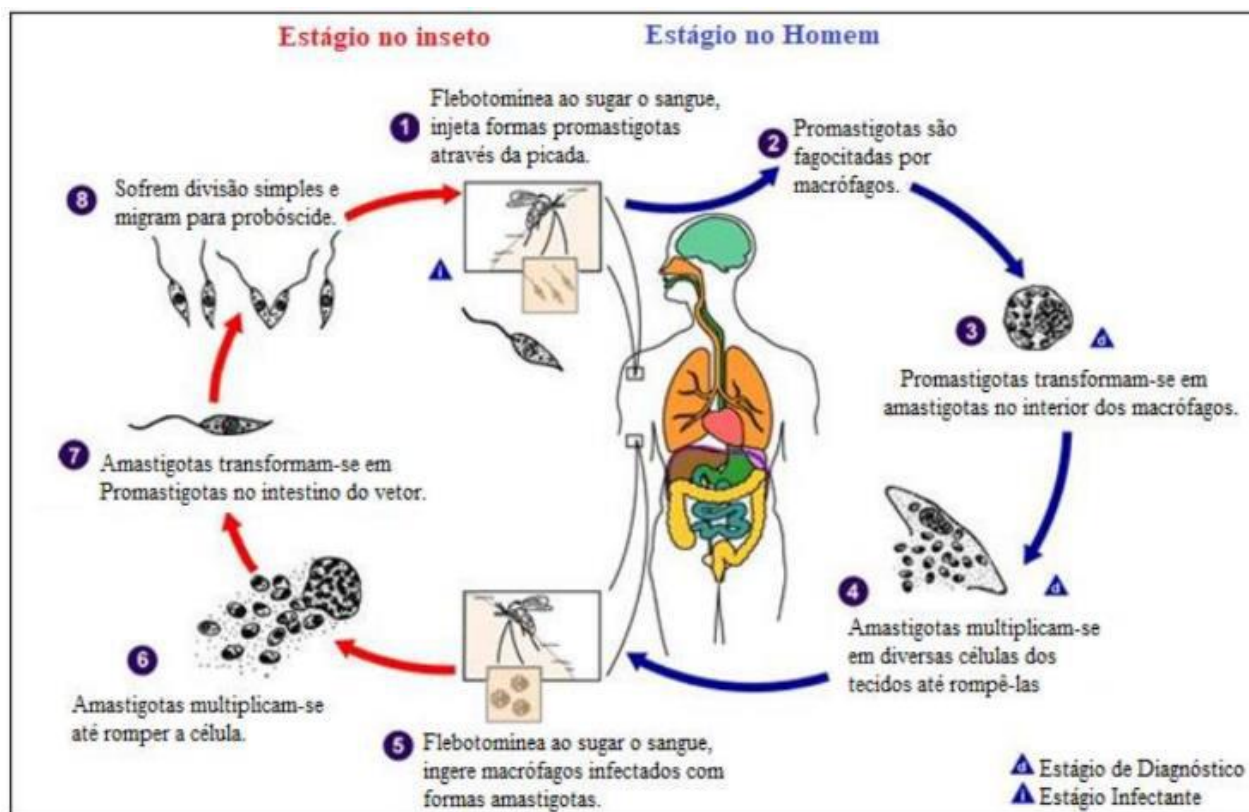


Figura 2. Ciclo de vida do protozoário do gênero *Leishmania* (DOMINGUEZ, 2022)

### 1.3.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas desta doença dependem de diversos fatores, como por exemplo, as condições fisiológicas e imunológicas do paciente, além do grau de virulência das diferentes espécies do parasita, desencadeando, desta maneira, diferentes respostas clínicas, histopatológicas e imunopatológicas. Esta doença pode ser classificada de três maneiras distintas: cutânea (podendo ser localizada ou difusa pelo corpo), muco-cutânea e visceral ou Calazar (MANSUETO *et al.*, 2014; HELLMANN *et al.*, 2018).

A leishmaniose cutânea foi descrita pela primeira vez no ano de 1876. As principais espécies causadoras dessa doença são: *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. amazonensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. peruviana* e *L. braziliensis*. Esta é a manifestação clínica mais comum da doença, ocorrendo principalmente em áreas expostas do corpo à picada do mosquito palha, como no rosto, braços e pernas. O período de incubação pode variar de 1 a 4 semanas (MANSUETO *et al.*, 2014; GUERRERO *et al.*, 2017).

Essa forma clínica é representada por um aumento da temperatura no local da picada, causando assim inchaço e posteriormente lesões na pele, resultando dessa maneira em úlceras indolores para o paciente caso não haja infecção no local (Figura 3) (GUERRERO *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2009).



**Figura 3.** Leishmaniose cutânea (MANN *et al.*, 2021)

A leishmaniose cutânea difusa pode ser contraída na América Central, Venezuela, República Dominicana, Etiópia, Quênia e no Brasil, principalmente na região da Amazônia. As espécies responsáveis por transmitir essa doença são: *L. pifanoi* na Venezuela e a *L. amazonensis* e *L. braziliensis*, no Brasil (BRANDÃO, 2009).

Esta manifestação clínica é caracterizada pela falta de resposta imune do organismo do paciente frente aos antígenos do parasita, dessa maneira ocorre a disseminação da doença pelas vias linfáticas e sanguíneas, além de ocorrer o desenvolvimento de lesões na maior parte da pele, abrangendo até as mucosas em alguns casos, podendo nesta situação evoluir para quadros graves caso ocorra a obstrução das vias aéreas, devido ao aparecimento de lesões e nódulos nas mucosas da orofaringe e nasofaringe (Figura 4).

Esta forma clínica se configura como uma das mais raras de se manifestar, apresentando uma enorme gravidade para o paciente, devido às poucas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento (ANVERSA *et al.*, 2018; GUERRERO *et al.*, 2017).



**Figura 4.** Leishmaniose cutânea difusa (GUERRERO *et al.*, 2017)

A leishmaniose muco-cutânea representa 90% dos casos da doença no Brasil, Peru e Bolívia, as principais espécies responsáveis por desencadear essa forma clínica são: *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. panamensis*. As manifestações clínicas dessa doença ocorrem de maneira lenta e progressiva, pois em determinadas situações as lesões iniciais passam despercebidas pelo paciente, desencadeando apenas um leve prurido e inchaço no local. As lesões ulcerosas que se iniciam na mucosa nasal, começam a se espalhar para a mucosa oral, para a faringe, laringe, pele do nariz e lábios, podendo em casos extremos levar a morte do paciente (Figura 5) (MANN *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2017).



**Figura 5.** Leishmaniose muco-cutânea (MANN *et al.*, 2021)

A leishmaniose visceral ou Calazar apresenta maior gravidade para o paciente comparada às outras formas clínicas da doença citadas anteriormente. As espécies responsáveis por desencadear essa manifestação clínica são *L. chagasi*, *L. amazonensis* e *L. tropica* na América do Sul, *L. donovani* na Índia e África Oriental e *L. infantum*, no Mediterrâneo. O período de incubação pode variar de 3 a 8 meses (GUERRERO *et al.*, 2017).

As populações de risco para esta doença englobam principalmente as crianças que apresentam um quadro de desnutrição e pacientes imunossuprimidos. Observa-se um aumento de casos desta enfermidade em usuários que utilizam drogas intravenosas, sugerindo desta maneira, uma forma alternativa de transmissão por meio de seringas contaminadas que são compartilhadas por esses indivíduos (BRANDÃO, 2009; MANSUETO *et al.*, 2014).

Esta doença é caracterizada por apresentar quadros assintomáticos em alguns pacientes. Os principais sintomas desencadeados por essa forma clínica são picos irregulares de febre, anemia, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, causando assim um aumento de tamanho na região abdominal, podendo desta maneira levar o paciente a óbito, caso não ocorra uma intervenção terapêutica adequada (Figura 6) (ANVERSA *et al.*, 2018; GUERRERO *et al.*, 2017).

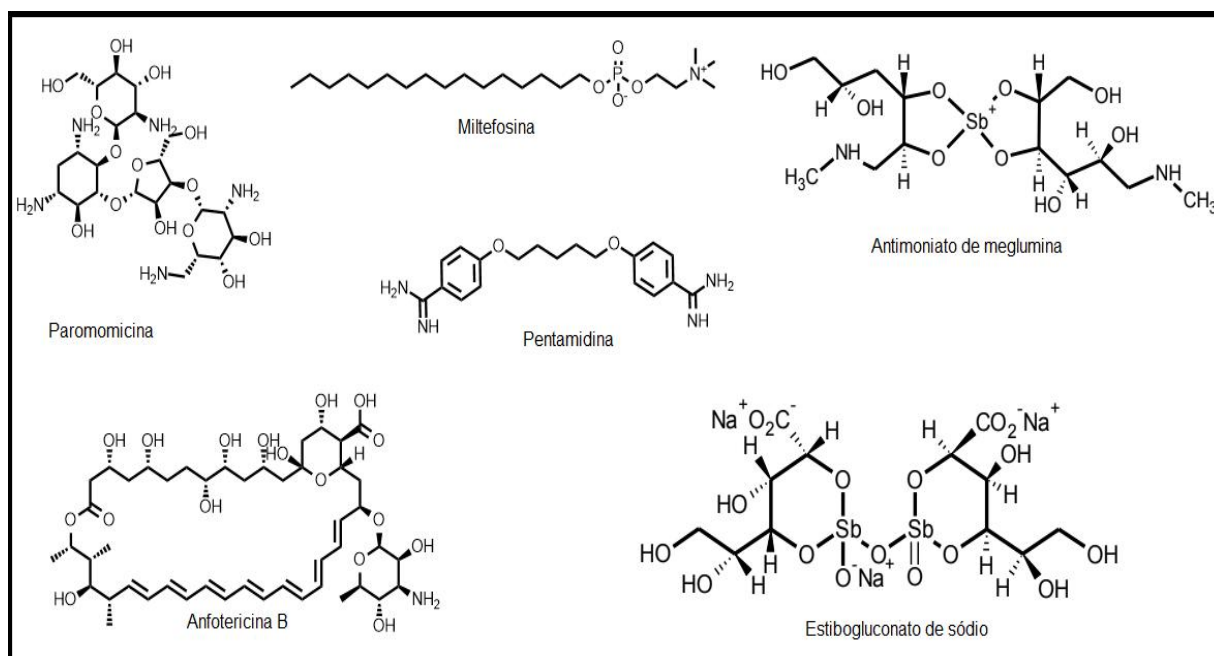


**Figura 6.** Leishmaniose visceral em paciente infantil (A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil feminino com leishmaniose visceral e (B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia devido à leishmaniose visceral (CHIARADIA, 2006)

### 1.3.3 Medicamentos utilizados no tratamento de leishmanioses

Atualmente, a terapia farmacológica contra a leishmaniose se baseia na utilização de cinco fármacos: os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B e a sua formulação lipossomal, a miltefosina, a paromomicina e a pentamidina (Figura 7).

Combinações terapêuticas entre esses medicamentos apresentam mais vantagens para o paciente em comparação a monoterapia (SANTIAGO *et al.*, 2021; BASTOS *et al.*, 2016). Essas combinações acarretam na redução do tempo de tratamento, resultando na minimização dos efeitos tóxicos, na melhoria da adesão do paciente à terapia, na diminuição dos custos diretos e indiretos para o sistema de saúde e na atenuação do desenvolvimento de resistência do parasito. Dentre estas combinações terapêuticas estão: antimoniato de meglumina e paromomicina, estibogluconato de sódio e paromomicina, miltefosina e paromomicina, anfotericina B e miltefosina e, por fim, anfotericina B e paromomicina (BASTOS *et al.*, 2016).



**Figura 7.** Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose (Adaptação do autor utilizando o programa ChemDraw® de BELLO, 2010)

Os antimoniais pentavalentes foram os primeiros fármacos disponíveis para o tratamento de leishmanioses, sendo utilizados como tratamento de primeira escolha para leishmaniose visceral desde 1945. As formulações utilizadas atualmente são o antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®). O Ministério da Saúde disponibiliza o antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime®) como fármaco de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose (BASTOS *et al.*, 2016; BARROS, 2019). Apesar de serem utilizados por muitos anos, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado (BASTOS *et al.*, 2016).



Estudos indicam que esses fármacos são absorvidos pelas células de defesa do sistema imune do paciente, desencadeando assim uma interferência no processo bioenergético nas formas amastigotas do parasita, através da inibição da atividade glicolítica e da via oxidativa dos ácidos graxos, reduzindo dessa maneira a síntese de ATP e a biossíntese macromolecular. Esses fatores irão gerar uma diminuição dos níveis de ATP intracelular do parasita, reduzindo posteriormente a carga parasitaria do paciente (ANVERSA *et al.*, 2018; BARROS, 2019).

Apesar desses fármacos apresentarem uma elevada eficácia para o tratamento desta doença, os efeitos colaterais desencadeados durante a terapia ainda são um fator limitante para muitos pacientes, pois esses medicamentos apresentam elevada toxicidade nos sistemas cardíaco, renal e hepático (MANSUETO *et al.*, 2014).

Os efeitos colaterais frequentemente descritos são irritação local, náuseas, vômitos, mialgia, cefaleia e febre. Este fármaco é contraindicado para gestantes, pois ele é capaz de atravessar a barreira placentária, afetando assim o tecido nervoso do feto (ANVERSA *et al.*, 2018). Um dos principais efeitos tóxicos desse fármaco ocorre a nível cardiovascular, devido a um distúrbio na repolarização ventricular, com inversão ou achatamento da onda T e aumento do espaço QT no eletrocardiograma. Essas alterações podem acarretar em cardiotoxicidade como, por exemplo, arritmias para o paciente. Caso estas alterações ocorram, o tratamento deve ser interrompido e somente poderá ser reiniciado após a reavaliação médica, podendo assim ser mantida a mesma opção farmacológica ou se buscar novas alternativas terapêuticas (KATO, 2008).

A anfotericina B é um antibiótico poliênico administrado por via intravenosa, que apresenta atividade antifúngica e leishmanicida, sendo dessa forma o fármaco de segunda escolha utilizado para o tratamento desta doença. Este fármaco interage seletivamente nas formas amastigotas e promastigotas do parasita. Seu mecanismo de ação ocorre através de um aumento da permeabilidade do ergosterol presente na membrana plasmática do agente etiológico, resultando na saída de íons e, como consequência, a morte celular do parasita (SANTIAGO *et al.*, 2021; BASTOS *et al.*, 2016).

Os efeitos colaterais desse fármaco ocorrem com bastante frequência, incluindo febre, cefaleia, náuseas, anemia, leucopenia, hipotensão, hipocalcemia, alterações cardiovasculares e complicações renais. Devido a essa variedade de

efeitos colaterais desencadeados durante o tratamento, este medicamento só pode ser administrado em ambiente hospitalar com o quadro clínico do paciente devidamente acompanhado pelos profissionais responsáveis (BARROS, 2019; SINGH e SIVAKUMAR, 2004).

No ano de 1997, uma nova formulação de anfotericina B foi desenvolvida visando uma diminuição nos efeitos colaterais durante o tratamento. Esta nova formulação foi denominada de anfotericina B lipossomal (AmBisome®). Essa formulação consiste na incorporação do fármaco da anfotericina B em uma bicamada de lipossomas, resultando assim em uma redução significativa da toxicidade renal relacionada à infusão do medicamento (ANVERSA *et al.*, 2018; SANTIAGO *et al.*, 2021).

Este fármaco é administrado pela via intravenosa e quando utilizado na dose de 2 a 3 mg/kg/dia durante 20 dias, apresenta baixo risco de induzir quadros de nefrotoxicidade ao paciente, devido às baixas concentrações do fármaco no sistema renal (BRITO, 2012). Entretanto, este tratamento apresenta um custo elevado, tornando, assim, praticamente inviável esta alternativa terapêutica ser adotada em países mais pobres (SANTIAGO *et al.*, 2021).

Além da anfotericina B, a pentamidina também pode ser uma alternativa farmacológica, sendo assim utilizada como fármaco de segunda escolha para o tratamento desta doença. Este fármaco é uma diamina aromática que apresenta atividade antimicrobiana, tendo sido empregada pela primeira vez no tratamento de leishmaniose visceral no ano de 1940. Existem dois sais de pentamidina, o mesilato de pentamidina e isotionato de pentamidina, sendo este último disponível atualmente no Brasil (PAULA *et al.*, 2003; BASTOS *et al.*, 2016).

Em relação ao mecanismo de ação, sabe-se que esta molécula interfere com o transporte de aminoácidos, competindo com poliaminas pelos ácidos nucleicos, se ligando preferencialmente ao DNA do cinetoplasto, causando dessa maneira uma alteração na sua morfologia e como consequência gerando a fragmentação da membrana mitocondrial do parasita (PAULA *et al.*, 2003).

Os efeitos colaterais relacionados ao uso deste medicamento são cefaleia, náusea, dor abdominal, hipoglicemia, taquicardia, insuficiência renal e pancreatite que pode levar ao aparecimento de diabetes insulino-dependente. Dessa maneira, este medicamento é contra indicado em casos de gravidez, *diabetes mellitus*,

insuficiência renal, insuficiência hepática, doença cardíaca e para crianças com peso inferior a 8 kg (ANVERSA *et al.*, 2018; BRITO, 2012).

A paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo produzido por bactérias do gênero *Streptomyces*. Este fármaco foi inicialmente utilizado na Índia para o tratamento de leishmaniose visceral, tornando-se assim uma possível alternativa para os casos de resistência do parasita aos fármacos utilizados como primeira escolha no tratamento da doença. Porém, este medicamento não vem sendo muito utilizado na terapêutica devido à sua baixa absorção no organismo e pela necessidade de ser administrado por via intramuscular (BASTOS *et al.*, 2016; ANVERSA *et al.*, 2018; TIWARI *et al.*, 2018).

Uma das vantagens do uso da paromomicina para o tratamento da leishmaniose é o seu baixo custo. Entretanto, a necessidade de administração parenteral dificulta a utilização desse medicamento em países subdesenvolvidos (BASTOS *et al.*, 2016; ANVERSA *et al.*, 2018; SANTIAGO *et al.*, 2021).

Este fármaco atua inibindo a síntese de proteínas do protozoário, interferindo dessa forma na atividade mitocondrial, desencadeando assim a morte celular. Os efeitos colaterais relacionados à utilização deste medicamento são nefrotoxicidade, ototoxicidade e disfunção hepática (SANTIAGO *et al.*, 2021).

A miltefosina foi desenvolvida primeiramente como um agente antineoplásico, entretanto na década de 1980 foram publicados estudos sobre a atividade antiprotozoária deste composto contra espécies de *Leishmania donovani* (BASTOS *et al.*, 2016). Este medicamento vem sendo utilizado como alternativa terapêutica para o tratamento de leishmaniose visceral desde 2002 na Índia (ANVERSA *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação da miltefosina ainda não está totalmente esclarecido, uma das hipóteses sugeridas é a de que esse fármaco altere as vias de sinalização celular mediada por lipídeos, induzindo dessa maneira o parasita à apoptose (BASTOS *et al.*, 2016; SANTIAGO *et al.*, 2021).

Uma das vantagens da utilização deste medicamento no tratamento se dá pela sua via de administração oral, facilitando assim o acesso e a adesão do paciente, pois o mesmo poderá ser tratado em sua própria residência assim que o medicamento for dispensado após o diagnóstico da doença (SANTOS *et al.* 2021; BRANDÃO, 2009).

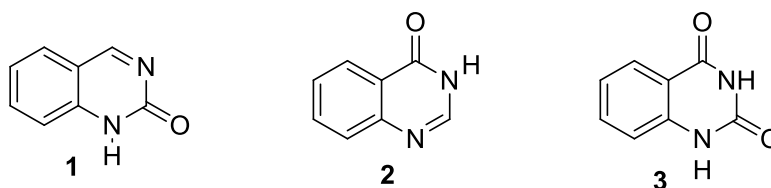
Alguns efeitos colaterais relatados são náuseas, vômitos, diarreia, elevação do nível de creatina, elevação de transaminases hepáticas. Gestantes não devem ser submetidas a esse tratamento devido à ação teratogênica deste composto, já as mulheres em idade fértil devem realizar um tratamento contraceptivo durante a terapia e por mais três meses após o seu término (ANVERSA *et al.*, 2018; BASTOS *et al.*, 2016).

De maneira geral os fármacos empregados atualmente na terapia das diferentes formas de leishmaniose apresentam vários empecilhos para os pacientes acometidos pela doença, como por exemplo, o elevado custo financeiro, o longo período do tratamento que somados a diversos efeitos colaterais dificultam a adesão do paciente no decorrer da terapia, além do aparecimento de cepas resistentes aos fármacos disponíveis no mercado (PRINSLOO *et al.*, 2020).

Desta forma se torna de fundamental importância a busca por novas alternativas terapêuticas sintéticas, visando assim contornar esses problemas. Dentre esses novos compostos sintéticos que estão sendo testados atualmente, destacam-se diferentes derivados de quinazolinonas, cuja atividade leishmanicida vem sendo descrita em artigos da literatura (PRINSLOO *et al.*, 2020; WAHAN *et al.*, 2020).

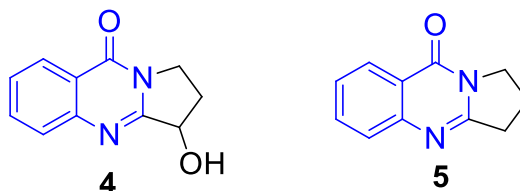
#### 1.4 Classe das quinazolinonas

As quinazolinonas são uma classe de compostos heterocíclicos encontrados em diversos produtos naturais, apresentando uma ampla variedade de propriedades biológicas. Seus esqueletos moleculares são formados pela fusão do anel benzênico com o anel 2-pirimidinona (**1**), 4-pirimidinona (**2**) ou 2,4-pirimidinadiona (**3**) (Figura 8) (RADWAN e ALANAZI, 2020).



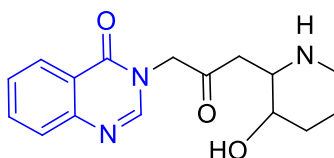
**Figura 8.** Esqueletos moleculares de quinazolinonas e da quinazolinodionas (Adaptação de RADWAN e ALANAZI, 2020)

A vasicinona (**4**) foi a primeira molécula de quinazolinona isolada da natureza, no ano de 1888, sendo este composto biossintetizado pela planta medicinal indiana conhecida como *Adhatoda vasica*. Posteriormente, foi isolada desta mesma planta a molécula de deoxyvasicinona (**5**) (Figura 9) (RAKESH *et al.*, 2017).



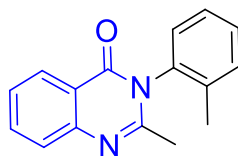
**Figura 9.** Estrutura molecular da vasicinona e deoxyvasicinona (Adaptação do autor utilizando o programa ChemDraw® de RAKESH *et al.*, 2017)

O interesse pelas propriedades medicinais dos derivados de quinazolinonas começaram no início dos anos 1950, através da elucidação estrutural de um alcaloide natural conhecido como febrifugina, presente em uma planta asiática denominada *Dichroa febrífuga* (Figura 10). Este alcaloide apresenta atividade contra malária, sendo empregada pelas populações locais para o tratamento da febre causada pelo parasita. Entretanto, quando este composto foi submetido aos testes clínicos, foram relatados diversos efeitos tóxicos como, por exemplo, hepatotoxicidade, náuseas e vômitos (PRINSLOO, 2020; MHASKE e ARGADE, 2006).



**Figura 10.** Estrutura molecular da febrifugina (Adaptação do autor utilizando o programa ChemDraw® de RAKESH *et al.*, 2017)

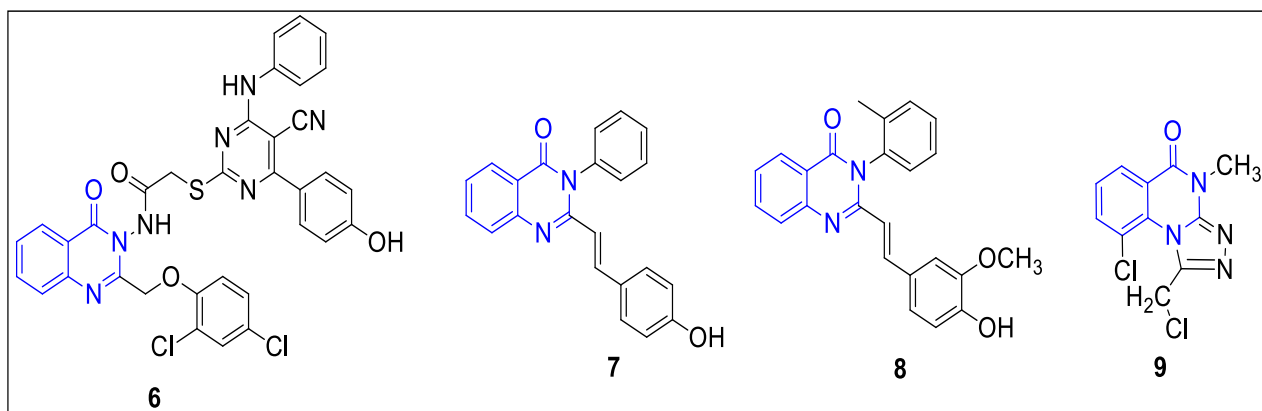
No ano de 1951 foi sintetizada pela primeira vez a molécula da metaqualona, sendo este o primeiro fármaco pertencente a classe das quinazolinonas (Figura 11). Este fármaco apresentou um potente efeito sedativo e hipnótico. Essa descoberta desencadeou um maior interesse dos grupos de pesquisa sobre as propriedades farmacológicas das quinazolinonas, levando assim à síntese e ao isolamento de novos compostos derivados com o intuito de serem introduzidos no mercado como possíveis novos fármacos. (RAKESH *et al.*, 2017; MHASKE e ARGADE, 2006).



**Figura 11.** Estrutura molecular da metaqualona (Adaptação do autor utilizando o programa ChemDraw® de RAKESH *et al.*, 2017)

Diversos estudos na literatura destacam o amplo espectro de ação dessa classe frente a diferentes alvos biológicos, se configurando assim como uma estrutura privilegiada para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Derivados de quinazolinonas demonstraram atividade antibacteriana, antifúngicas, anticonvulsivantes, antiviral, anticancerígenas, analgésicas, leishmanicida e anti-inflamatórias (RAKESH *et al.*, 2017; WAHAN *et al.*, 2021).

Entre esses derivados de quinazolinonas descritos na literatura (Figura 12), podemos citar como exemplo a descoberta recente de uma molécula que apresentou atividade anti-inflamatória pelo grupo de pesquisa de Abbas *et al.* Esse novo composto é um híbrido quinazolinona-pirimidina (**6**) que demonstrou uma maior atividade e menor ulcerogenicidade em comparação ao fármaco diclofenaco, apresentando também uma seletividade duas vezes maior para a inibição da COX-2 em relação a COX-1 (RADWAN e ALANAZI, 2020). O grupo de pesquisa de Birhan *et al.* sintetizou novos derivados de 3-aryl-2-(estiril substituído)-4(3*H*)-quinazolinona (**7** e **8**) como potentes alternativas para novos fármacos antimaláricos (BIRHAN *et al.*, 2015). Ram *et al.* sintetizaram um novo composto de 9-cloro-1-(clorometil)-4-metil-[1,2,4]triazol[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)nona (**9**), o qual apresentou uma elevada atividade leishmanicida ao ser testada frente as formas promastigotas *in vitro* de *Leishmania donovani* (WAHAN *et al.*, 2021).



**Figura 12.** Estruturas moleculares de novos derivados de quinazolinonas descritos na literatura com atividade anti-inflamatória, antimalárica e leishmanicida (Adaptação de RADWAN e ALANAZI, 2020; BIRHAN *et al.*, 2015 e WAHAN *et al.*, 2021)

## 2. JUSTIFICATIVA

O processo de busca e desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos se configura como uma atividade de elevada complexidade para as indústrias farmacêuticas mundiais, principalmente pelo alto custo despendido nas diversas etapas clínicas e pela baixa taxa de sucesso no descobrimento de novos fármacos. Esses fatores geram uma falta de iniciativas dessas empresas em se buscar novas alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas que assolam os países subdesenvolvidos (GUIDO *et al.*, 2010; TROUILLER *et al.*, 2002).

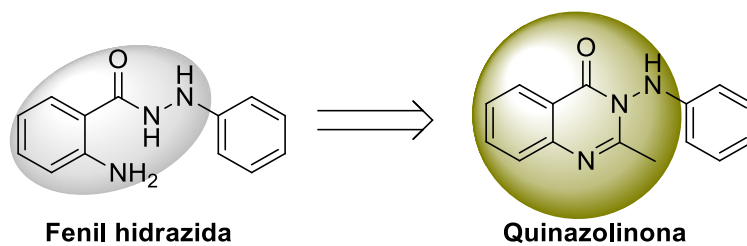
A leishmaniose está inclusa nesse grupo abrangente de doenças negligenciadas. Esta enfermidade possui caráter endêmico em mais de 70 países, assolando diversas regiões subdesenvolvidas espalhadas pelo mundo. Estima-se anualmente cerca de 1,5 milhões de novos casos de leishmaniose cutânea e 500.000 novos casos da forma clínica visceral (MARTÍNEZ *et al.*, 2015).

Os fármacos utilizados atualmente na terapêutica para tratar esta enfermidade, apresentam elevada toxicidade e um alto custo financeiro para o sistema público de saúde e para os pacientes. Esses empecilhos somados ao longo período de tratamento da doença resultam em uma baixa adesão do paciente pela terapia clínica (SINGH e SIVAKUMAR, 2004; MARTÍNEZ *et al.*, 2015).

Dessa maneira torna-se de fundamental importância a síntese de novos compostos biologicamente ativos que apresentem atividade frente a esse alvo biológico. Dentre esses compostos destacam-se derivados de quinazolinonas com potencial atividade leishmanicida.

Estas substâncias foram desenhadas baseando-se na atividade leishmanicida de hidrazidas previamente preparadas em nosso grupo (Guimarães, 2021). Através da ciclização para formação das quinazolinonas, poderão ser avaliadas as relações de estrutura atividade através da restrição conformacional destes compostos (Figura 13) e da inexistência de um grupo amino que pode realizar ligação de hidrogênio com um possível alvo biológico.





**Figura 13.** Quinazolinona planejada por restrição conformacional de hidrazida com ação leishmanicida (Estruturas desenhadas pelo autor utilizando o programa ChemDraw®)

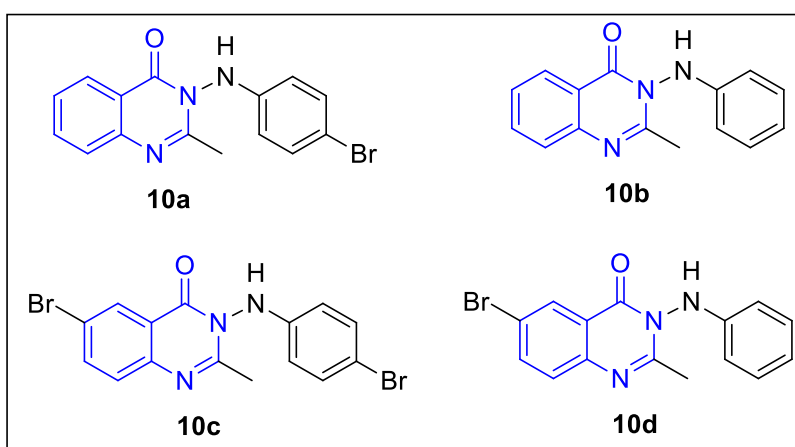
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos derivados de quinazolinonas inéditos na literatura. Posteriormente, será testada a atividade leishmanicida dessas novas moléculas, visando assim a busca por novos agentes terapêuticos.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar os derivados de fenil hidrazidas, sendo estes os intermediários-chave para a síntese das quinazolinonas;
- Sintetizar e caracterizar os derivados de quinazolinonas através da reação de ciclização de fenil hidrazidas (Figura 14);



**Figura 14.** Derivados de quinazolinonas (Estruturas desenhadas pelo autor utilizando o programa ChemDraw®).

- Enviar as amostras das quinazolinonas obtidas para o grupo do prof. Edson R. da Silva, da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (USP), visando avaliar a atividade leishmanicida dos derivados.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Materiais e equipamentos

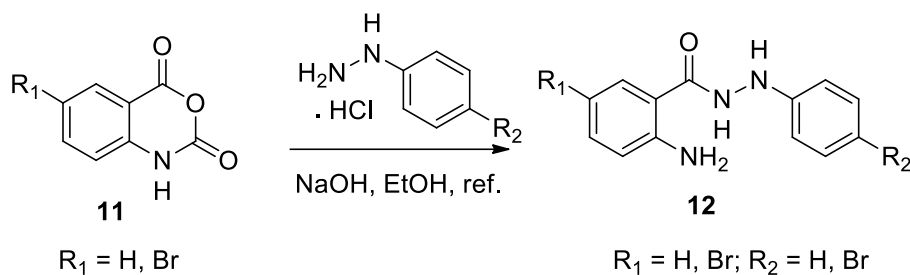
As reações foram realizadas em balões de fundo redondo, sob refluxo em uma placa de aquecimento modelo IKA HS-7. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando cromatoplasmas de alumínio com sílica gel, com visualização em luz ultravioleta (UV) nos comprimentos de onda de 254 nm ou 365 nm. As marcas comerciais dos reagentes utilizados nesse trabalho foram: Start BioScience, TCI e Aldrich, já as marcas dos solventes utilizados foram: Tedia, Vetec e Êxodo Científica.

### 4.2 Metodologia para obtenção das hidrazidas substituídas

A obtenção dos compostos consistiu na utilização dos anidridos isatoicos (**11**) (1-6mmol) e as respectivas fenil hidrazinas comercialmente disponíveis (1-6mmol) (Esquema 1), utilizando etanol como solvente (0,25M), sob refluxo. As fenil hidrazinas atuam como nucleófilos para a abertura-descarboxilação dos anidridos, fornecendo assim as hidrazidas desejadas (**12**).

Para as fenil hidrazinas substituídas, que se apresentam na forma de cloridrato, deve-se realizar os cálculos para descobrir a massa de hidróxido de sódio necessária para se desprotonar o grupo  $\text{NH}_3^+$  e deixar a base livre para ocorrer a reação, na quantidade estequiométrica de 1:1. Após os cálculos terem sido realizados, foram pesados, separadamente, os reagentes em uma balança analítica calibrada.

Ao final dessa etapa de pesagem, transferiu-se o conteúdo para um balão de fundo redondo, utilizando o etanol (0,25 M) como solvente da reação, adicionando uma barra magnética ao balão para realizar a agitação.



**Esquema 1.** Metodologia para obtenção das hidrazidas *para* substituídas.

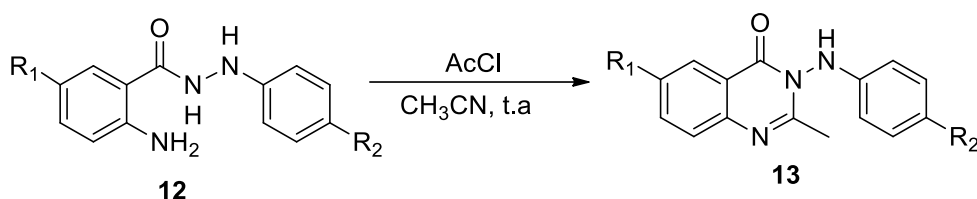
O balão foi colocado sob refluxo em uma placa de aquecimento com agitação constante, sendo necessário observar possíveis alterações durante a reação como por exemplo, as mudanças de cores e a liberação de gás. O acompanhamento da reação foi realizado utilizando a técnica de cromatografia em camada fina, e tendo como eluente acetato de etila/hexano 30-50%. Posteriormente as cromatoplasmas foram submetidas à revelação em luz ultravioleta (UV) nos comprimentos de onda de 254 nm ou 365 nm.

Após a reação ter sido finalizada, o balão foi colocado na geladeira para que assim o sólido precipitasse no fundo. Posteriormente esse sólido formado foi filtrado e, por fim, enviado para a análise de caracterização.

### 4.3 Metodologia para obtenção das quinazolinonas substituídas

As fenil hidrazidas (**12**) obtidas anteriormente foram ciclizadas empregando-se duas metodologias diferentes, com anidrido acético e com cloreto de acetila. A reação com anidrido acético foi realizada empregando refluxo com excesso do anidrido (15 equivalentes), fornecendo como produto final a molécula de quinazolinona após 8 horas de reação.

A metodologia com o cloreto de acetila mostrou-se mais eficiente, ocorrendo em menores tempos reacionais e sem a necessidade de aquecimento. Esta reação foi realizada em temperatura ambiente com agitação constante por 4 horas, utilizando acetonitrila como solvente, gerando assim como produto final a molécula de quinazolinona (**13**), como detalhado no esquema 2. O produto foi filtrado após adição de água para reagir com o cloreto de acetila em excesso.



**Esquema 2.** Obtenção das quinazolinonas substituídas

O acompanhamento das reações foi realizado utilizando a técnica de cromatografia em camada fina, utilizando como eluente acetato de etila/hexano 30-50%. Posteriormente as cromatoplasmas foram submetidas à revelação em luz UV, nos comprimentos de onda de 254 nm ou 365 nm.

Após a reação ter sido finalizada, o balão foi colocado na geladeira para que o sólido precipitasse, sendo filtrado e por fim enviado para a análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Após caracterização, as quinazolinonas foram enviadas para os testes biológicos, visando assim investigar a atividade leishmanicida dos compostos.

#### 4.4 Testes *in vitro* em *Leishmania amazonensis*

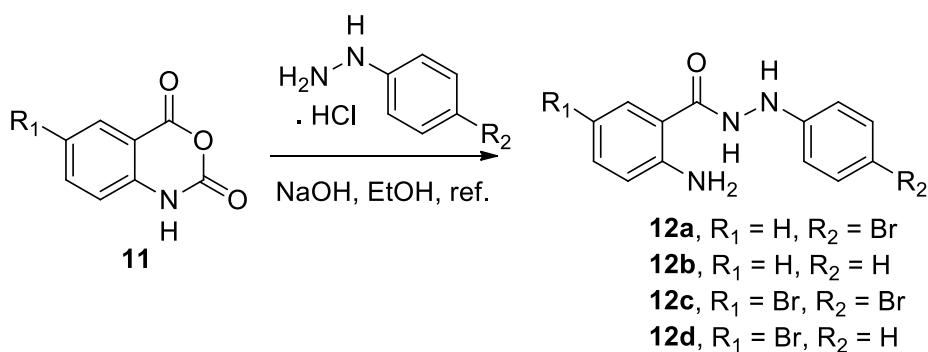
Os ensaios para a atividade leishmanicida dos compostos preparados foram realizados pelo grupo do prof. Edson R. da Silva, da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (USP). Na avaliação da atividade dos compostos em leishmania foram utilizadas culturas de promastigotas de *L. amazonensis*, realizando-se uma triagem inicial para avaliar o nível de inibição dos compostos.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese das fenil hidrazidas

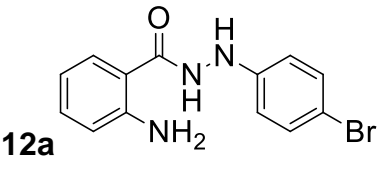
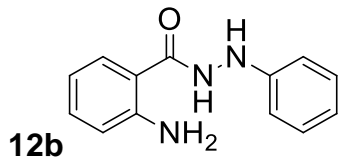
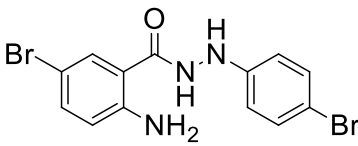
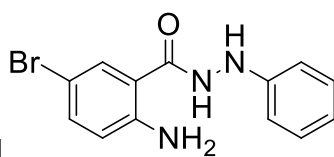
As fenil hidrazidas são os intermediários-chave para a síntese das quinazolinonas em duas etapas, sendo desta maneira interessante do ponto de vista industrial para a descoberta de novos fármacos, devido à redução dos custos de produção.

Essas fenil hidrazidas alvo (**12a-d**) foram sintetizadas a partir dos diferentes cloridratos de fenil hidrazinas disponíveis comercialmente, substituídos na posição *para* (Esquema 3), em meio básico contendo hidróxido de sódio (NaOH) para desprotonação e obtenção de nucleófilos livres que irão reagir com o anidrido isatoico.

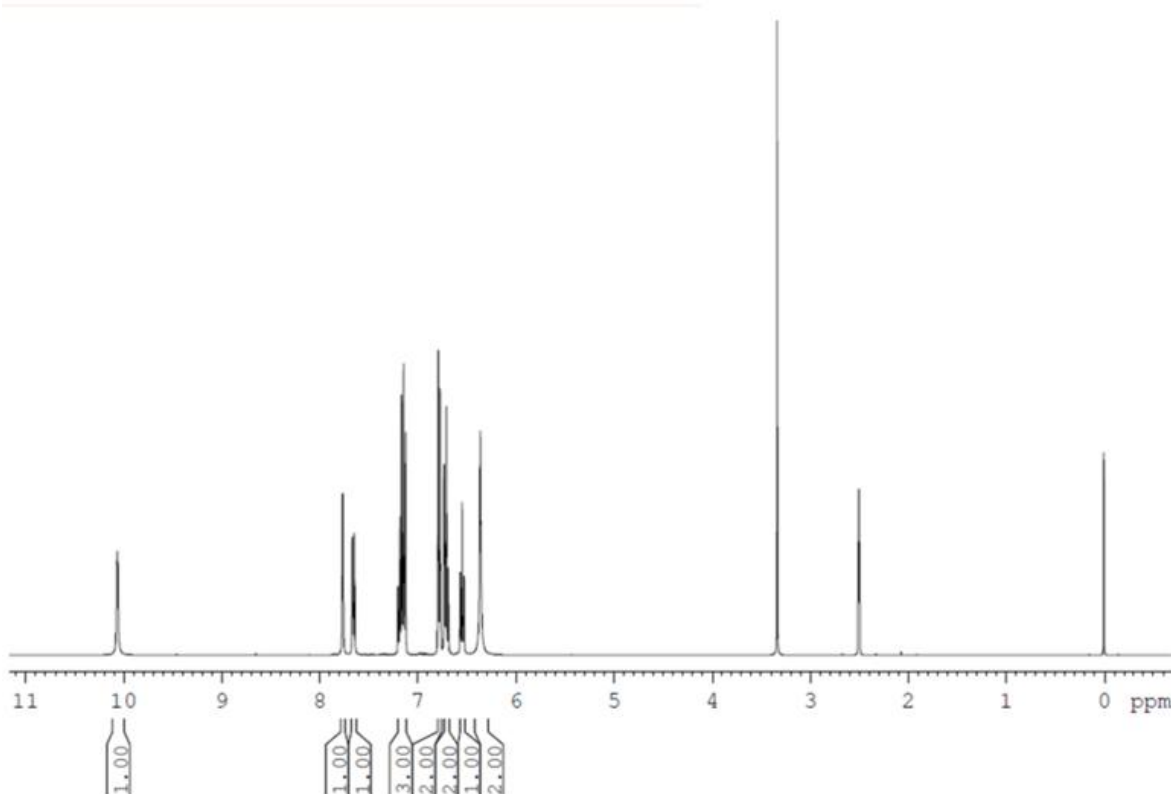


**Esquema 3.** Fenil hidrazidas *para* substituídas

Durante o processo de síntese, foi utilizada a técnica de cromatografia em camada fina para acompanhar o tempo reacional, utilizando como fase móvel misturas de acetato de etila/hexano 30-50%. O acompanhamento da reação foi realizado a cada hora. Após o tempo de 8 horas, foi verificada a obtenção do produto, com consumo total do material de partida. Os produtos obtidos (Tabela 1) foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) (Figura 15) e CG-EM, para confirmação da obtenção das fenil hidrazidas **12a-d**.

Tabela 1. Fenil hidrazidas obtidas 12a-d		
Entrada	Produto	Rendimento
1	 12a	52%
2	 12b	63%
3	 12c	62%
4	 12d	35%

A análise realizada por CG-EM, também indicou a presença de um único produto, com valor do tempo de retenção igual a 22,94 minutos, apresentando uma pureza de 100%. O composto apresentou um íon molecular no pico de  $m/z = 227$ , que equivale ao peso molecular da fenil hidrazida **12b**, confirmando a presença do produto esperado.

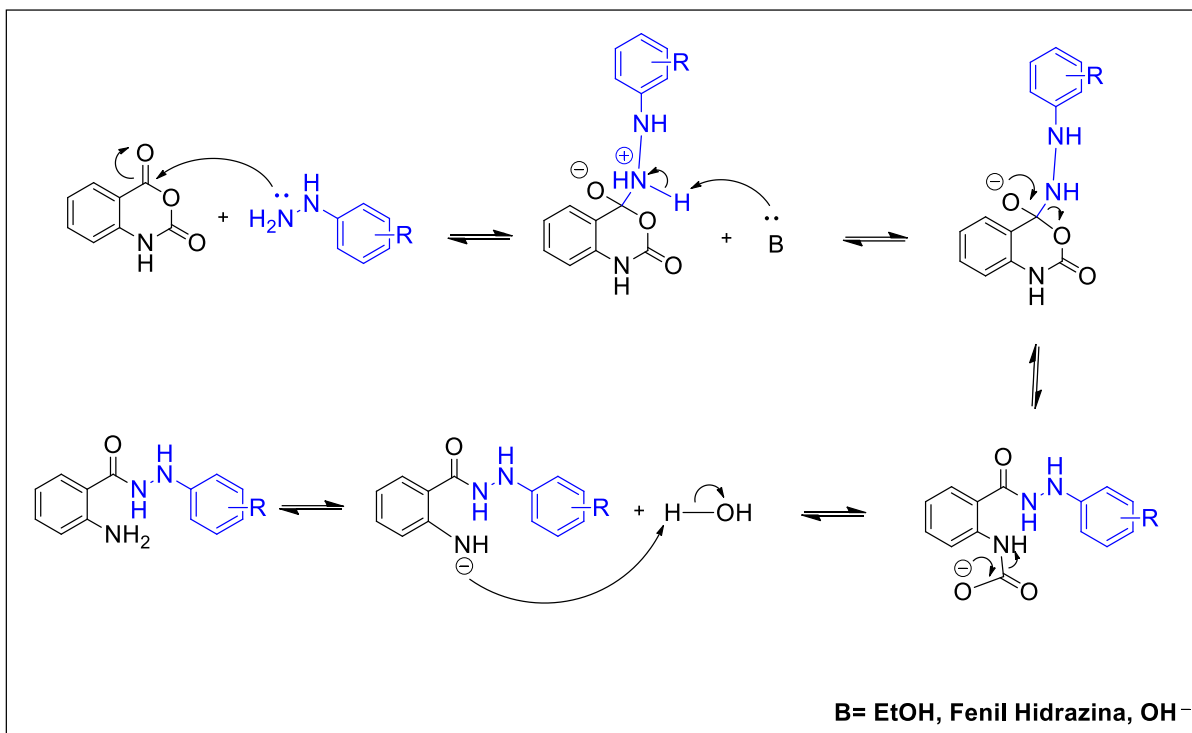


**Figura 15.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12b**

## 5.2 Mecanismo reacional da síntese das fenil hidrazidas

Para melhor compreensão da reação de formação das fenil hidrazidas, foi proposto um mecanismo no Esquema 4. Primeiramente, o grupo  $\text{NH}_2$  das fenil hidrazinas irá realizar um ataque nucleofílico ao anidrido isatóico na carbonila ligada ao anel aromático. O par de elétrons da dupla ligação irá se deslocar para o oxigênio que irá apresentar uma carga negativa. Uma base no meio reacional irá abstrair um hidrogênio do grupo amino que apresenta carga positiva. No momento em que o oxigênio com carga negativa regenerar a dupla ligação, irá ocasionar na expulsão do outro oxigênio, com carga negativa. Este oxigênio irá formar uma dupla ligação com o carbono da carbonila, levando à descarboxilação da molécula. Na etapa seguinte, o nitrogênio com carga negativa irá reagir com o hidrogênio da molécula de água, formando uma anilina e resultando assim no produto desejado.



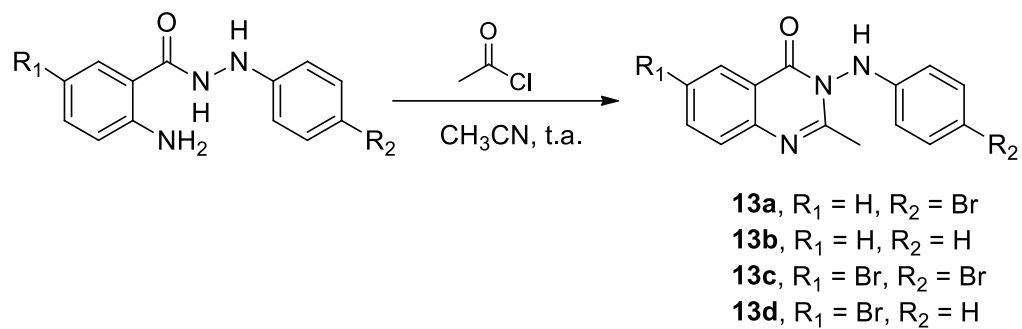


**Esquema 4.** Mecanismo proposto de reação para formação das fenil hidrazidas

### 5.3 Síntese das quinazolinonas

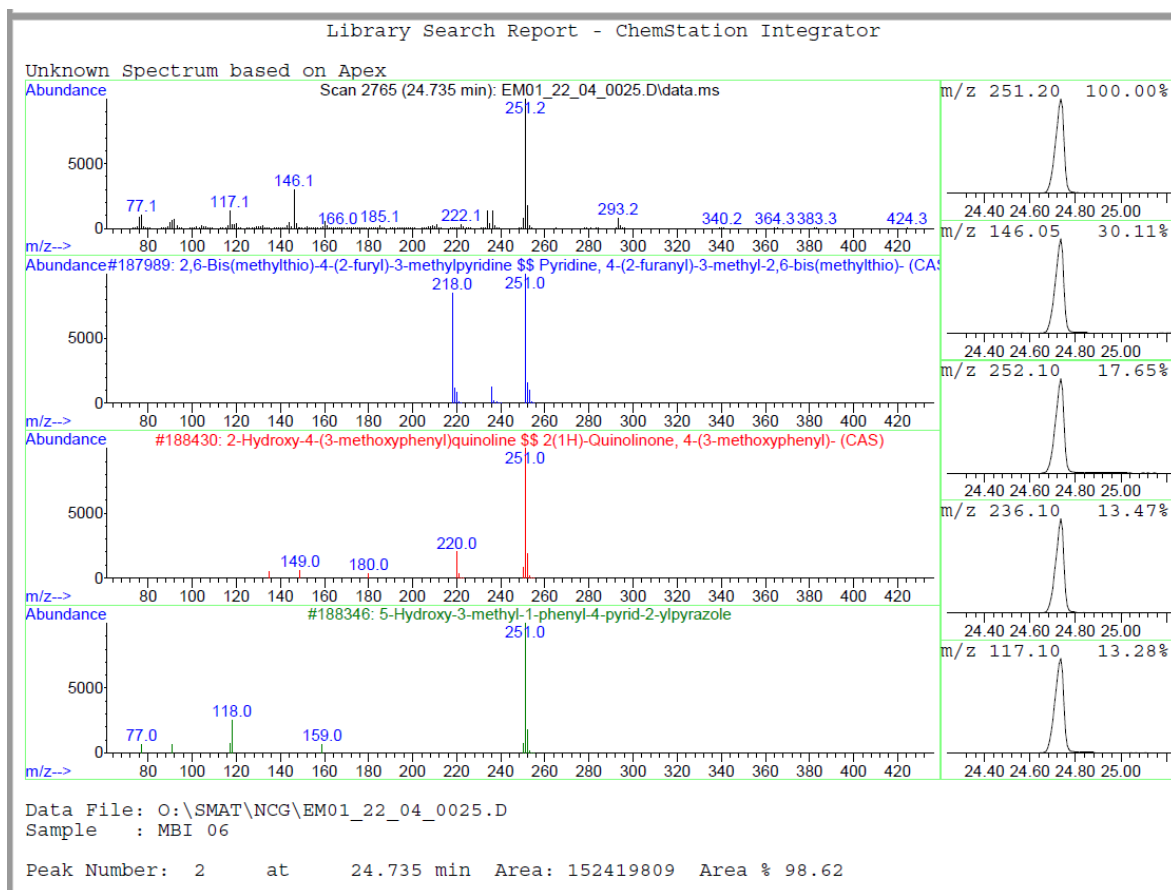
A síntese das quinazolinonas foi realizada por meio da reação de ciclização das fenil hidrazidas previamente sintetizadas com o cloreto de acetila, pois esta metodologia se mostrou mais eficiente em comparação a metodologia de ciclização com anidrido acético. A reação de ciclização com o anidrido acético foi realizada empregando refluxo com excesso do anidrido (15 equivalentes), fornecendo como produto final a molécula de quinazolinona após 8 horas de reação.

A metodologia de ciclização com o cloreto de acetila foi realizada empregando agitação constante em temperatura ambiente, utilizando 6 equivalentes de cloreto de acetila. Durante o processo de síntese, foi utilizada a técnica de cromatografia em camada fina para acompanhar o tempo reacional, utilizando como fase móvel misturas de acetato de etila/hexano 30-50%. O acompanhamento da reação foi realizado de duas em duas horas. Após 4 horas de reação foi verificada a obtenção do produto (**13a-d**), com consumo total do material de partida. Os produtos obtidos (Esquema 5, Tabela 2), foram caracterizados por RMN <sup>1</sup>H e CG-EM (Figura 16), para confirmação da obtenção do produto-alvo.



**Esquema 5.** Síntese das quinazolinonas utilizando cloreto de acetila

Tabela 2. Quinazolinonas obtidas 13a-d		
Entrada	Produto	Rendimento
1	 13a	78%
2	 13b	56%
3	 13c	60%
4	 13d	47%



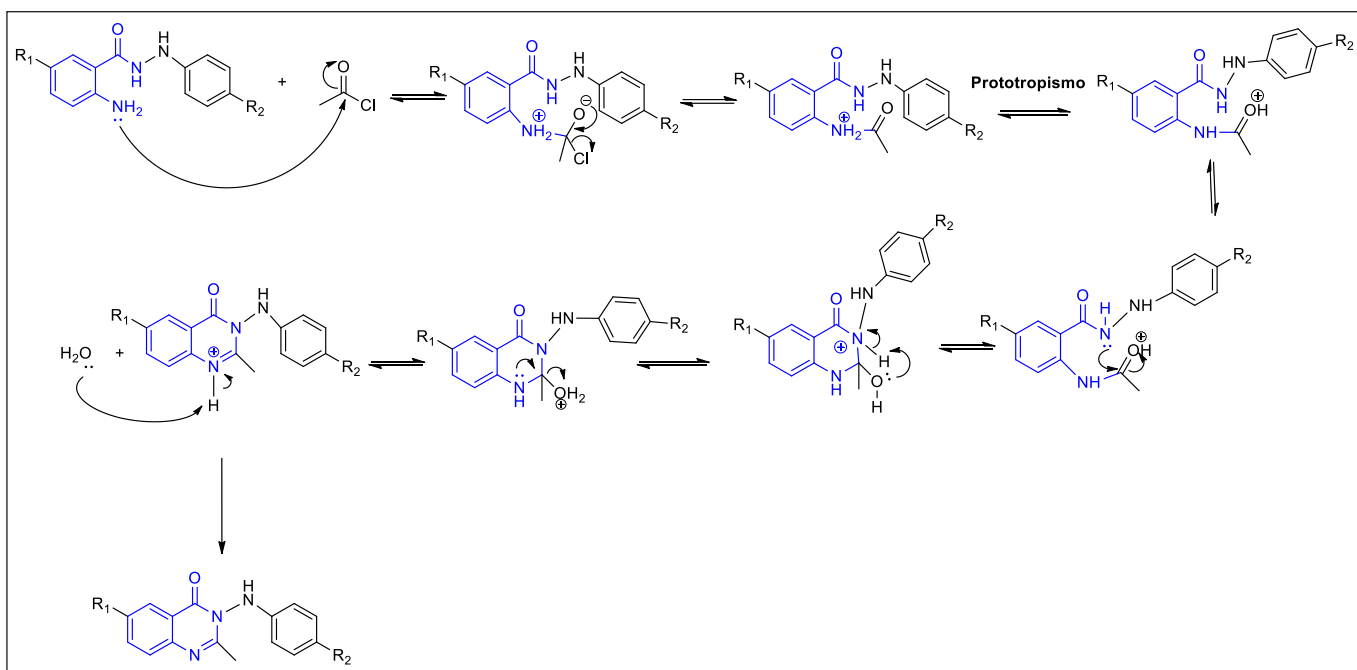
**Figura 16.** Espectro de CG-EM do composto **13b**

Na análise realizada por CG-EM, pode-se observar a presença de um produto, com tempo de retenção igual a 24,73 minutos, apresentando uma pureza de 98,6%. O composto apresentou um íon molecular no pico de  $m/z = 251$ , que equivale ao peso molecular da quinazolinona **13b**, confirmando a presença do produto esperado.

#### 5.4 Mecanismo reacional da síntese das quinazolinonas

Para melhor compreensão da reação de formação das quinazolinonas, foi proposto um mecanismo no esquema 6. Primeiramente o radical amino das fenil hidrazidas irá realizar um ataque nucleofílico na carbonila do cloreto de acetila. O par de elétrons da dupla ligação irá se deslocar para o oxigênio, que, ao regenerar a dupla ligação, ocasiona a expulsão íon cloreto. Na próxima etapa ocorre um prototropismo, no qual um dos hidrogênios ligados ao íon amônio, irá se deslocar para o oxigênio da carbonila. Esse fator irá gerar um aumento na reatividade desse

grupo, pois será gerado um carbocátion em uma das formas de ressonância. O par de elétrons livres do nitrogênio da hidrazida irá realizar um ataque nucleofílico na carbonila, ciclizando assim a molécula. Dessa maneira o par de elétrons da dupla ligação da carbonila irá se deslocar para o oxigênio, que posteriormente, irá abstrair um hidrogênio da hidrazida, gerando outro prototropismo. Os pares de elétrons livres da amina irão formar a dupla ligação, ocorrendo a expulsão da molécula de água. Finalmente, uma base livre no meio reacional, como no caso à molécula de água, irá abstrair um hidrogênio do íon amino, resultando no produto final desejado.



**Esquema 6.** Mecanismo proposto de reação para formação das quinazolinonas

## 5.5 Resultados das análises biológicas

As quinazolinonas sintetizadas como potenciais agentes leishmanicidas passaram por uma triagem em culturas de promastigotas de *L. amazonensis*, como havia sido realizado com as suas respectivas fenil hidrazidas na etapa anterior à ciclização da molécula (Tabela 3). As quinazolinonas **13a** e **13b** não apresentaram atividade inibitória a uma concentração de 10  $\mu\text{M}$ .

Entretanto, as suas respectivas fenil hidrazidas (**12a-b**), apresentaram uma atividade máxima inibitória a uma concentração de 10  $\mu\text{M}$  de 55,2% para o composto **12a** e 41,3% para o composto **12b**. Na avaliação do  $\text{IC}_{50}$ , o composto **12b** apresentou um  $\text{IC}_{50}$  de 5,3  $\mu\text{M}$ , já o composto **12a**, apresentou um  $\text{IC}_{50}$  superior a 10  $\mu\text{M}$ . O controle positivo de tratamento com anfotericina resultou em  $\text{IC}_{50} = 0,02 \mu\text{M}$ . A comparação das  $\text{IC}_{50}$  em cultura de promastigotas permite inferir que a halogenação com bromo na posição *para* fenil em  $\text{R}_2$  confere uma potência superior ao composto **12b** sem substituintes.

**Tabela 3.** Triagem das séries de fenil hidrazidas e quinazolinonas a 10  $\mu\text{M}$  e comparação dos valores de  $\text{IC}_{50}$  dos compostos que apresentaram inibição do crescimento de promastigotas maior que 50% a 10  $\mu\text{M}$ .

Composto	R1	R2	Atividade máxima inibitória a 10 $\mu\text{M}$ (%)	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) (Intervalo de confiança de 95%)
<b>12a</b>	H	Br	55,2	5,3
<b>12b</b>	H	H	41,3	>10
<b>13a</b>	H	Br	Inativo	-
<b>13b</b>	H	H	Inativo	-
Anfotericina	-	-	-	0,02

Os resultados dos testes em cultura de promastigotas demonstraram que as quinazolinonas perderam a sua atividade leishmanicida em comparação com as suas respectivas fenil hidrazidas de origem. Esse fator pode ter sido gerado em decorrência da etapa de ciclização a que as quinazolinonas foram submetidas. Indicando dessa maneira o papel fundamental do grupo  $\text{NH}_2$  livre para a atividade leishmanicida, que foi perdido após a ciclização das fenil hidrazidas.

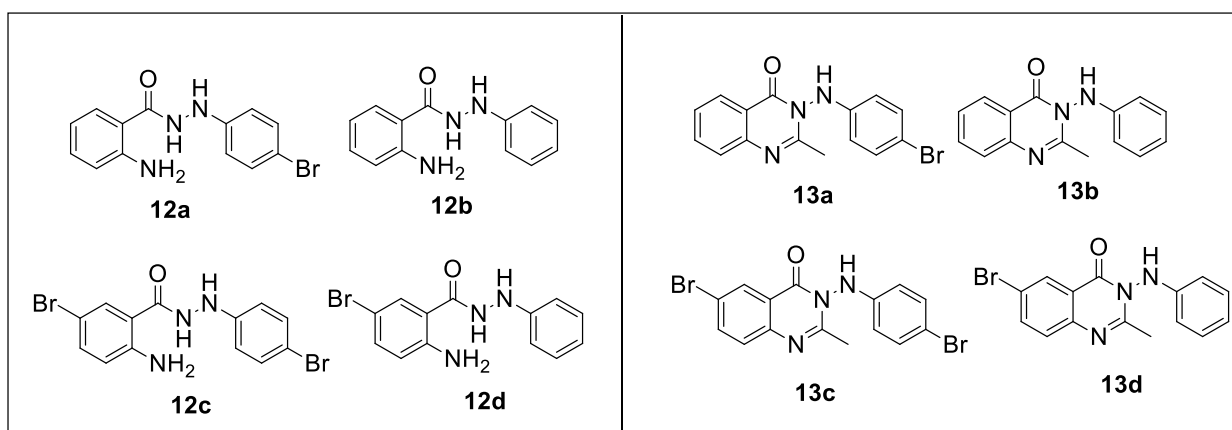
A presença do grupo  $\text{NH}_2$  nesse sitio da molécula permite uma gama maior de possibilidades para a realização de interações moleculares com o alvo biológico, como por exemplo, as interações dipolo-dipolo, íon-dipolo, ligações de hidrogênio, devido a esse grupo funcionar como um aceptor e doador de ligações de hidrogênio.

A restrição conformacional molecular pode ser outro fator responsável pela perda da atividade das moléculas de quinazolinonas, pois a introdução de um ciclo na estrutura do composto, acarreta em uma rigidez conformacional em um determinado arranjo molecular, podendo assim diminuir a afinidade, seletividade e a flexibilidade destas moléculas frente ao alvo biológico.

Esses dois fatores indicam que esse é um grupo farmacofórico importante para desencadear a atividade leishmanicida. Devido a essas observações, não foram realizados os testes biológicos para os compostos **13c** e **13d**.

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese das fenil hidrazidas **12a-d**, sendo estes intermediários chaves para a síntese das quinazolinonas, foi realizada com sucesso, resultando em rendimentos satisfatórios (35-63%). As reações de ciclização dessas moléculas também foram realizadas com sucesso, com rendimentos de moderados a bons (47-78%), resultando assim na obtenção das respectivas quinazolinonas **13a-d** como produto final (Figura 17). Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM).



**Figura 17.** Derivados das fenil hidrazidas (**12a-d**) e suas respectivas quinazolinonas (**13a-d**) (Estruturas desenhadas pelo autor utilizando o programa ChemDraw®)

Os ensaios de avaliação biológica realizados pelo grupo do prof. Edson Silva demonstraram uma perda da atividade leishmanicida das quinazolinonas em comparação com as suas respectivas fenil hidrazidas, não ciclizadas.

Esse desempenho foi associado à restrição conformacional molecular e ausência do grupo  $\text{NH}_2$  livre, presente nas fenil hidrazidas, indicando esse sítio da molécula como um grupo farmacofórico importante para desencadear a atividade leishmanicida.

Como perspectivas para este projeto, espera-se:

- Sintetizar novos derivados de fenil hidrazidas;
- Sintetizar novos derivados de quinazolinonas através da reação de ciclização das fenil hidrazidas;

- c) Submeter os derivados planejados à avaliação de suas atividades anti-inflamatória e antiviral, conforme se observa na literatura, e cujas colaborações estão em andamento com grupos de pesquisa da Fiocruz.



## 7. REFERÊNCIAS

- ANVERSA, L; TIBURCIO, M. G. S; PEREIRA, V. B. R; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. **Rev Assoc Med Bras**, v. 64, n. 3, p. 281-289, 2018.
- ARROIO, A; HONÓRIO, K. M; SILVA, A. B. F. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.
- BARREIRO, E. J; FRAGA, C. A. M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do Programa Nacional de Fármacos (PRONFAR). **Química Nova**, v. 28, Suplementos, S56-S63, 2005.
- BARROS, D. C. S. **Síntese e avaliação da atividade leishmanicida de novos compostos 4-aminoquinolínicos**. 2019. 114 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019).
- BASTOS, M. M; HOELZ, L. V. B; BOECHAT, N; OLIVEIRA, A. P. Quimioterapia antileishmania: uma revisão da literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 2072-2104, 2016.
- BELLO, M. L. **Derivados sintéticos de chalcona inibidores de crescimento de *leishmania braziliensis*: modelagem molecular para o estudo da relação estrutura atividade (SAR) e avaliação do perfil físico-químico e toxicológico (in silico)**. 2010. 90 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- BIRHAN, Y. S; BEKHIT, A. A; HYMETE, A. In vivo antimalarial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives. **BMC Res Notes**, v. 8, n. 589, p. 1-6, 2015.
- BRANDÃO, T. C. S. C. **Avaliação biológica de chalconas e escandenina sobre promastigotas de *Leishmania (L.) amazonenses***. 2009. 82 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa– Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz, Salvador, 2009).
- BRITO, D. M. S. **Ecoepidemiologia e vigilância da leishmaniose tegumentar americana no município de Prainha, Estado do Pará**. 2012. 76 p. Dissertação (Mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias da Amazônia- Universidade Federal do Pará/ Universidade Federal do Amazonas/ FIOCRUZ, Belém, 2012).
- CHIARADIA, L. D. **Obtenção de chalconas sintéticas com potencial atividade biológica**. 2006. 199 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- COSTA, J. M. L; SALDANHA, A. C. R; NASCIMENTO, D; SAMPAIO, G; CARNEIRO, F; LISBOA, E; SILVA, L. M; BARRAL, A. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, Supl. 3, p. 70-83, 2009.

COSTA-LOTUFO, L. V; WILKE, D. V; JIMENEZ, P. C. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 703-716, 2009.

DIAS, L. C; DESSOY, M. A; GUIDO, R. V. C; OLIVA, G; ANDRICOPULO, A. D. Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1552-1556, 2013.

DOMINGUEZ, M. F. R. **Ligantes multialvos-dirigidos como estratégia no combate à leishmaniose. Síntese de derivados híbridos triazina-chalconas.** 2022. 77 p. Monografia (Graduação em Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022).

ENGELS, D; ZHOU, X. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 10, p. 1-9, 2020.

GUERRERO, E. T; CEDILLO, M. R. Q; ESMENJAUD, J. R; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, 6(F1000 Faculty Rev):750, 2017.

GUIDO, R. V. C; ANDRICOPULO, A. D; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GUIMARÃES, M. B; PIMENTEL, P. P; BRANCO, L. O. P; MAQUIAVELI, C. C; SILVA, E. R; TEIXEIRA, G. P; FARIA, R. X; DE LIMA, E. C. Síntese de quinazolinonas com potencial atividade antiparasitária e anti-inflamatória. **Jornada de Pesquisa e Extensão UFRJ**, 2021.

HELLMANN, M. A; MARCHESAN, E. D; VELASQUEZ, L. G. Leishmaniose e plantas medicinais: uma revisão. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, v. 22, n. 3, p. 217-231, 2018.

KATO, K. C. **Avaliação da toxicidade do antimoniato de meglumina.** 2008. 101 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2008).

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

MANN, S; FRASCA, K; SCHERRER, S; MARTÍNEZ, A. F. H; NEWMAN, S; RAMANAN, P; SUAREZ, J. A. A review of leishmaniasis: current knowledge and future directions. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 8, p. 121-132, 2021.

MANSUETO, P; SEIDITA, A; VITALE, G; C, A. Leishmaniasis in travelers: A literature review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 12, n. 6, p. 563-581, 2014.

MARTÍNEZ, C. M.; SEVILLA, N. G; BASURTO, J. C.; SALDIVAR, V. M. U.; DELGADO, R. G. R.; PINEDA, J. H.; MOTA, C. P.; ALAMO, M. F.; LUIS, F. H. Antileishmanial activity of quinazoline derivatives: synthesis, docking screens,

molecular dynamic simulations and electrochemical studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 314-331, 2015.

MENEGATTI, R; FRAGA, C. A. M; BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 16-22, 2001.

MHASKE, S. B; ARGADE, N. P. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. **Tetrahedron**, v. 62, p. 9787–9826, 2006.

MONTANARI, C. A. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 56-64, 1995.

NOGUEIRA, L. J; MONTANARI, C. A; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Rev. Virtual Quim.**, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009.

PAULA, C. D. R; SAMPAIO, J. H. D; CARDOSO, D. R; SAMPAIO, R. N. R. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/ dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 365-371, 2003.

PRINSLOO, I. F; ZUMA, N. H; AUCAMP, J; N'Da, D. D. Synthesis and in vitro antileishmanial efficacy of novel quinazolinone derivatives. **Chemical Biology Drug Design**, v. 97, n. 2, p. 383-39, 2020.

RADWAN, A. A; ALANAZI, F. K. Biological Activity of Quinazolinones. **IntechOpen**, v. 2, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/70910>. Acessado em 15 de agosto de 2022.

RAKESH, K.P; DARSHINI, N; SHUBHAVATHI, T; MALLESHA, N. Biological applications of quinazolinone analogues: a review. **Organic and Medicinal Chemistry International Journal**, v. 2, n. 2, p. 1-5, 2017.

SANTIAGO, A. S; PITA, S. S. R; GUIMARÃES, E. T. Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. 1-11, 2021.

SANTOS, K. M; DONATO, L. E; GOMES, M. L. S. O processo de implementação da miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Boletim informativo da redeLEISH**, v. 5, p. 13-16, 2021.

SINGH, S; SIVAKUMAR, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, p. 307-315, 2004. SOUZA, W. **Doenças Negligenciadas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências. 2010. Disponível em: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-199.pdf>. Acessado em 14 de agosto de 2022.

TIWARI, N; GEDDA, M. R; TIWARI, V. K; SINGH, S. P; SINGH, R. K. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, 2018.

TROUILLER, P; OLLIARO, P; TORRELLE, E; ORBINSKI, J; LAING, R; FORD, N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, v. 359, p. 2188-2194, 2002.

VIEGAS JÚNIOR, C; BOLZANI, V. S; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

WAHAN, S. K; SHARMA, B; CHAWLA, P. A. Medicinal perspective of quinazolinone derivatives: Recent developments and structure–activity relationship studies. **Journal of Heterocyclic Chemistry**; v. 59, n. 2; p. 239–257, 2021.

WEISSMANN, G. **Scientific American**, V. 58; 1991.

WHO. **Leishmaniasis**. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1). Acessado em 14 de agosto de 2022.

WHO. **Neglected tropical diseases**. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1). Acessado em 13 de agosto de 2022.

ZICKER, F; ALBUQUERQUE, P. C; FONSECA, B. P. F. Doenças tropicais negligenciadas: uma agenda inacabada. **Saúde Amanhã**, Texto para discussão n. 35, p. 45, 2019. Disponível em: [http://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/PJSSaudeAmanha\\_Texto0035\\_V03.pdf](http://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/PJSSaudeAmanha_Texto0035_V03.pdf). Acessado em 13 de agosto de 2022.