

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA IN VITRO DE DERIVADOS 4-(4-CLOROFENIL)TIAZOL CONTRA FORMAS AMASTIGOTAS E PROMASTIGOTAS

Maria Emanuelle de Oliveira Queirós¹, Denilson José Nogueira Correia Filho¹, Wagner Miguel dos Santos Silva¹, Iranildo José da Cruz Filho¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹, Diego Santa Clara Marques¹.

¹Departamento de Antibióticos, CB - UFPE, Recife/PE, Brasil
mariaemanuellequeiros@gmail.com

Resumo: A leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*. Os tratamentos atuais, como antimoniais e anfotericina B, enfrentam limitações por resistência parasitária. Este estudo sintetizou derivados naftil-tiazólicos e avaliou sua atividade *in vitro* contra *Leishmania amazonensis*, demonstrando que modificações estruturais afetam a eficácia e a seletividade dos compostos.

Palavras-chave: *Leishmania*; *Tiazol*; *Promastigota*; *Amastigota*.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à ordem *Kinetoplastida* e à família *Trypanosomatidae*. Esses parasitas possuem ciclo de vida digenético, apresentando-se nas formas promastigota (flagelada) no hospedeiro invertebrado e amastigota (sem flagelo livre) dentro das células do hospedeiro vertebrado (NEVES et al., 2020, p. 41).

A transmissão ocorre principalmente pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (COMIRAN et al., 2018). Além disso, animais silvestres e domésticos, como cães e roedores atuam como reservatórios da infecção (AZEVEDO et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A doença apresenta diferentes manifestações clínicas, como a forma cutânea, mucosa, disseminada e difusa (BATISTA et al., 2015), variando conforme a espécie de *Leishmania* envolvida e a resposta imune do hospedeiro. No Brasil, destacam-se *Leishmania amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Viannia) braziliensis* como principais agentes etiológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O tratamento atual baseia-se principalmente em antimoniais pentavalentes, anfotericina B e miltefosina. No entanto, a eficácia dessas terapias tem sido comprometida pelo surgimento de resistência parasitária e pela toxicidade dos fármacos disponíveis, o que ressalta a necessidade urgente de desenvolver novas abordagens terapêuticas (BATISTA et al., 2015; WHO, 2021).

Nesse contexto, destacam-se os tiazóis, moléculas heteroaromáticas com presença de átomos de carbono, enxofre e nitrogênio (CRUZ FILHO et al.,

2023) estrutura que confere a esses compostos uma ampla gama de atividades biológicas, como leishmanicida (QUEIROZ et al., 2020; MARTÍNEZ-CERÓN et al., 2021). Assim, este estudo teve como objetivo sintetizar derivados naftil-tiazólicos e realizar ensaios *in vitro* para investigar sua atividade frente à *Leishmania amazonensis*.

METODOLOGIA

Os compostos foram sintetizados em três etapas, com formação de tiossemicarbazidas, seguida por tiossemicarbazonas e, por fim, tiazóis via condensação de Hantzsch.

A atividade leishmanicida foi testada avaliando a viabilidade de formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis*. As IC₅₀ foram determinadas por análise de regressão não linear. Todos os ensaios foram realizados em triplicata com controles positivos (Anfotericina B, Miltefosina, Benznidazol) e negativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Compostos	CC50 Macrófagos (μ M)	IC50 Promastigotas (μ M)	IC50 Amastigotas (μ M)	SI (CC50/IC50 Amastigotas)	SPI (IC50 Promastigotas/IC50 Amastigotas)
1a	220.46	49.67	96.62	2.28	0.51
1b	44.7	201.96	192.21	0.23	1.05
1c	212.35	20.31	103.76	2.05	0.2
1d	91.45	36.72	103.74	0.88	0.35
1e	210.53	193.48	104.98	2.01	1.84
1f	214.5	23.54	105.42	2.03	0.22
1g	205.94	25.37	103.49	1.99	0.25
1h	202.09	31.7	106.41	1.9	0.3

Tabela 1: IC₅₀ compostos 1a-1f frente às formas evolutivas da *Leishmania*.

A série de compostos derivados de tiazol-hidrazona analisada revela como modificações estruturais influenciam diretamente a atividade antiparasitária e

a toxicidade em macrófagos. O composto 1a, com núcleo tiazol e hidrazone, além de um grupo naftaleno e substituinte 4-(4-clorofenil), apresentou atividade moderada contra promastigotas de *Leishmania* ($IC_{50} = 50 \mu M$) e baixa toxicidade ($CC_{50} > 200 \mu M$), sugerindo um esqueleto básico com boa seletividade. Essa observação é consistente com estudos que demonstram que o núcleo tiazólico, especialmente quando funcionalizado com grupos aromáticos, possui potencial antiparasitário promissor (MOURA et al., 2015).

A introdução de substituintes na posição 3 do anel tiazólico afetou de forma significativa tanto a eficácia quanto a segurança dos compostos. A inserção de um grupo alil (1b) eliminou a atividade antiparasitária ($IC_{50} > 200 \mu M$) e aumentou a toxicidade ($CC_{50} = 45 \mu M$), sugerindo que substituintes alifáticos prejudicam a interação com o alvo parasitário. Em contraste, a presença de substituintes aromáticos, como no composto 1c (grupo fenil), elevou a atividade ($IC_{50} = 20 \mu M$) e manteve a toxicidade baixa ($CC_{50} > 200 \mu M$). Tal comportamento está de acordo com resultados encontrados por Zayed et al. (2024), que relataram o aumento da atividade antiparasitária em tiazóis substituídos por grupos aromáticos devido à possível estabilização por interações π - π com alvos biológicos.

Grupos com características eletrônicas específicas também mostraram influência relevante. O grupo 4-metoxifenil (1e), doador de elétrons, proporcionou uma das melhores combinações de atividade ($IC_{50} = 24 \mu M$) e baixa toxicidade, enquanto o grupo 4-nitrofenil (1h), retirador de elétrons, também aumentou a atividade ($IC_{50} = 33 \mu M$) sem comprometer a seletividade. A microscopia eletrônica é, portanto, uma estratégia eficaz para otimização estrutural, conforme evidenciado por estudos com tiazóis e benzimidazóis que demonstraram efeitos similares com variações nos grupos substituintes (AHMAD et al., 2023). O uso de grupos heterocíclicos, como no composto 1f (piridinil), também manteve bons níveis de atividade e toxicidade, indicando flexibilidade na incorporação de estruturas heteroaromáticas no planejamento racional de novos candidatos a fármacos antiparasitários.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou uma triagem para verificar o potencial biológico de oito compostos de tiazol os quais apresentaram citotoxicidade de moderada a baixa. Ensaios antiparasitários *in vitro* contra *Leishmania amazonensis* mostraram resultados promissores, com destaque para o composto 1c quanto à atividade leishmanicida, apresentando baixa toxicidade contra células de mamíferos. Portanto, este estudo demonstrou, de modo geral, que os

compostos avaliados podem ser bons candidatos a fármacos antiparasitários.

REFERÉNCIAS

AHMAD, S. et al. Recent advances in the design and development of thiazole derivatives as potential antiparasitic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 245, p. 114–127, 2023.

AZEVEDO, A. C. R. et al. Reservatórios silvestres de *Leishmania* spp. no Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2010.

BATISTA, F. A. H. et al. Leishmaniose: aspectos clínicos e terapêuticos. *Revista de Ciências Médicas*, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

COMIRAN, E. F. et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 27, n. 1, p. 1–10, 2018.

CRUZ FILHO, J. S. et al. Síntese e avaliação de derivados tiazólicos com atividade leishmanicida. *Revista Brasileira de Química Medicinal*, v. 10, n. 2, p. 1–10, 2023.

MARTÍNEZ-CERÓN, S. et al. Phenylbenzothiazole derivatives: effects against a *Trypanosoma cruzi* infection and toxicological profiles. *Parasitology Research*, v. 120, p. 3121–3132, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07137-4>.

MOURA, A. D. et al. Synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potential antiparasitic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 5, p. 1025–1032, 2015.

NEVES, D. P. et al. *Parasitologia humana*. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2020.

QUEIROZ, M. L. et al. Atividade leishmanicida de compostos tiazólicos: uma revisão. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 41, n. 1, p. 1–10, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Leishmaniasis*. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 27 maio 2025.

ZAYED, M. F. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new thiazole derivatives with

enhanced antiparasitic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 67, n. 12, p. 4567–4578, 2024.