



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS
BIOATIVOS



Síntese, elucidação estrutural e estudos *in silico* de novos compostos 2-amino-tiofênicos imídicos candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e antitumorais.

Orientado: Ana Ligia da Costa Pereira
Orientador: Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior

ANA LIGIA DA COSTA PEREIRA

**Síntese, elucidação estrutural e estudos in silico de novos compostos 2-amino-tiofênicos imídicos
candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e antitumorais.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento aos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, com área de concentração em Farmacoquímica

Orientador: Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior

João Pessoa-PB

P436s Pereira, Ana Ligia da Costa.

Síntese, elucidação estrutural e estudos in sílico de novos compostos 2-amino-tiofênicos imídicos candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e antitumorais. / Ana Ligia da Costa Pereira. - João Pessoa, 2019.

164 f.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. síntese, 2-amino-tiofenos, imidas, hibridação. 2. in sílico. I. Título

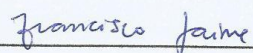
UFPB/BC

ANA LIGIA DA COSTA PEREIRA

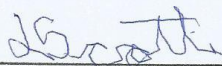
**Síntese, elucidação estrutural e estudos in silico de novos compostos 2-amino-
tiofênicos imídicos candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmanicida e
antitumorais**

Aprovado em: 18 / 02 / 2019

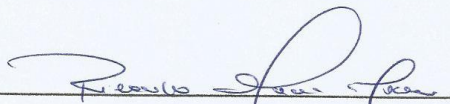
COMISSÃO EXAMINADORA



Profº. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior
(ORIENTADOR)



Profª. Drª. Lucciana Scotti
(EXAMINADORA INTERNA)



Profº. Dr. Ricardo Olímpio de Moura
(EXAMINADOR EXTERNO)

Dedico

À minha família: mãe, irmã e gata pelo apoio, carinho e compreensão em todos os momentos da minha vida.

Agradecimentos

À minha mãe, a pessoa que eu mais admiro nesse mundo, por todo amor, esforço, compreensão e puxões de orelha durante todos esses anos. A senhora sempre esteve comigo em todos os momentos e nunca deixou de me apoiar e me ensinar sempre a perseverar.

À minha irmã, pelo amor, amizade, brincadeiras e empatia, os poucos momentos de conversa e lazer melhoravam o meu dia. Digo, que tanto para você e para mãe 6 linhas são pouco para expressar meus agradecimentos, mas vejam essas poucas palavras como os meus mais singelos sentimentos

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr Francisco Jaime Mendonça Júnior, não apenas por ter me aceitado como sua aluna, mas também por sua orientação, incentivo, paciência e inovação qualidade essas as quais me deram diversas oportunidades de aprendizados ao longo desse percurso e que contribuíram de forma inestimável para a minha formação e para esse trabalho.

À Prof^a. Dra ErnestineNkwengoua e Prof. Dr Rodrigo Santos pela companhia, paciência e disposição em sempre querer ajudar principalmente em momentos digamos “inusitados”. A todos os meus colegas de laboratório Malu, Camila, Marine, Felipe e Michelle pelas conversas que me divertiam bastante, principalmente durante as colunas.

Aos professores do Laboratório de quimioinformática da UFPB, Prof. Dr. Marcus Tullius e Luciana Scott por permitir os estudos de *docking*, mas também à Jéssika Viana, por sempre me receber e estar sempre disposta a me ajudar seja no laboratório ou em sala de aula.

Ao LMCA, sobretudo, o Lucas Abrel, por ter feitos os espectros de massa, bem como me ensinado um pouco mais sobre essa técnica. Ao Prof. Dr Thiago Mendonça de Aquino, da UFAL, pela parceria que me rendeu boa parte da elucidação estrutural presente no trabalho.

A CAPES, UFPB, PGPNSB e LSVM pelo suporte financeiro para a realização desse trabalho. Aos meus colegas do PGPNSB que dividiram as salas de aula durante as disciplinas.

Por fim, a todos os autores de mangás, livros e animes que eu li e assisti. Apesar de não serem sobre estudos, as suas obras foram mais do que entretenimento em minha vida, me ajudaram a aliviar momento de tensão, bem como contribuíram para reformular, em muitos momentos, a minha visão de mundo, ter um pouco mais de empatia e às vezes inspiração.

“Saber algo que ninguém mais sabe também é uma forma de magia”

Terry Pratchett

RESUMO

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.** 164 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

Criptococose, leishmaniose e adenocarcinoma cervical são doenças desafiadoras para a química medicinal. Com o intuito de trazer novos tratamentos para essas enfermidades os estudos *in silico* (ADMET e *docking* molecular) e síntese orgânica vêm sendo empregados para validar novos alvos moleculares e desenvolver novos fármacos. Tendo em mente que os 2-amino-tiofeno e as imidas cíclicas se mostram como farmacóforos atraentes para essas 3 doenças, o objetivo desse trabalho foi sintetizar novos híbridos 2-amino-tiofênicos-imídicos e realizar estudos *in silico* ADMET e de *docking* molecular para novos alvos moleculares chaves para o crescimento e metabolismo dos microrganismo *Cryptococcus neoformans* e leishmania e células tumorais de adenocarcinoma cervical, visando a predição dos compostos potencialmente mais ativos para esses alvos, para condução futura de testes biológicos. Primeiramente, foram testadas diversas metodologias sintéticas, dentre as quais o método de reação sem solvente a 150°C foi o escolhido para obtenção dos diferentes derivados híbridos. Foram sintetizados 18 híbridos tiofenos-imídicos que tiveram suas características físico-químicas determinadas e estruturas comprovadas através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e difratometria de raios X (para **CNF-08** e **ESF-07**). Os softwares SwissADME e Osiris Property Explore foram utilizados nos estudos *in silico* ADMET, onde se observou que os híbridos contendo maleimidas e ftalimidas apresentaram melhores perfis de biodisponibilidade e absorção gastrointestinal destacando-se os compostos **CNMA-06** e **ESMA-06** que mostraram o melhor valor de *drugscore*. A maioria dos compostos não tem potencial de interação com as isoformas CYP2D6, CYP3A4 do citocromo CYP450, nem com P-gp, especialmente os híbridos *bis*-indolinas (a exemplo de **ESDP-06** e **IPDP-06**). Somente **IPDP-06** e todas as *bis*-indolinas podem apresentar efeitos tóxicos. Os estudos de *docking* molecular foram conduzidos com auxílio do software Molegro Virtual docking 6.0, usando de 3 a 4 alvos moleculares para cada uma das doenças. Todas as moléculas apresentaram valores negativos de energia de interação, indicando grande potencial de se ligar com estabilidade e afinidade às macromoléculas selecionadas. Os melhores ligantes para os alvos foram os híbridos *iso*-indolínicos e, principalmente, *bis*-indolínicos, que possuem radical -COOEt na posição C-3 do núcleo tiofênico. Relacionando os resultados *in silico* ADMET e *docking* molecular, notou-se que o composto **ESFA-06** apresentou perfil ideal para biodisponibilidade e interação com as macromoléculas estudadas. Além disso, em sua maioria, as *bis*-imidas, sobretudo **IPBT-06**, apresenta perfil *multi-target*, para Criptococose, Leishmania e adenocarcinoma cervical o que sugere um grande potencial terapêutico estimulando a realização dos ensaios para comprovação das atividades biológicas.

Palavras-chave: síntese, 2-amino-tiofenos, imidas, hibridação, *in silico*

ABSTRACT

PEREIRA, A.L.C. **Synthesis, structural elucidation and in silico studies of novel 2-amino-thiopheneic compounds candidates for antifungal, antileishmanicidal and antitumor drugs.** 164 p. Dissertation (Masters Course). Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2019.

Cryptococcosis, leishmaniasis, and cervical adenocarcinoma are challenging diseases for medical chemistry. In order to bring new treatments for these diseases, the in silico studies (ADMET and molecular docking) and organic synthesis have been used to validate new molecular targets and to develop new drugs. Bearing in mind that 2-amino-thiophene and cyclic imides are shown as attractive pharmacophores for these 3 diseases, the aim of this work was to synthesize 2-amino-thiophene-imidic hybrids and perform in silico ADMET and molecular docking studies for new targets key molecules for growth and metabolism microorganisms *Cryptococcus neoformans* and leishmania and tumor cells like cervical adenocarcinoma, aiming the prediction of compounds potentially more active for these targets, for future conduction of biological tests. Firstly, several synthetic methodologies were tested, among which the solvent-free reaction method at 150°C was chosen to obtain the different hybrid derivatives. Thiophene-imidic hybrids were synthesized with determined physicochemical characteristics and confirmed structures through ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction (for **CNF-08** and **ESF-07**). SwissADME and Osiris Property Explore software were used in the in silico ADMET studies, where it was observed that hybrids containing maleimides and phthalimides presented better bioavailability and gastrointestinal absorption profiles, with the **CNMA-06** and **ESMA-06** compounds showing the best value of drugscore. Most compounds have no potential for interaction with cytochrome CYP450 CYP2D6, CYP3A4, or P-gp isoforms, especially *bis*-indolyl hybrids (for example **ESDP-06** and **IPDP-06**). Only **IPDP-06** and all *bis*-indolines may exhibit toxic effects. Molecular docking studies were conducted using Molegro Virtual docking 6.0 software, using 3 to 4 molecular targets for each disease. All molecules presented negative values of interaction energy, indicating great potential to bind with stability and affinity to the selected macromolecules. The best ligands for the targets were the *iso*-indolinesic hybrids, especially *bis*-indolinic ones, which have -COOEt radical at the C-3 position of the thiophene nucleus. Relating the results in silico ADMET and molecular docking, it was observed that the compound **ESFA-06** presented ideal profile for bioavailability and interaction with the macromolecules studied. In addition, bisimides, mainly **IPBT-06**, have a multi-target profile, for Cryptococcosis, Leishmania and cervical adenocarcinoma, which suggests a great therapeutic potential by stimulating the tests to confirm biological activities.

Palavras-chave: synthesis, 2-amino-thiophenes, imides, hybridization, in silico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fármacos antineoplásicos como diferentes mecanismos de ação.....	25
Figura 2: mecanismos que podem acarretar a resistência contra medicamentos	26
Figura 3: Medicamentos utilizados para o tratamento de diferentes micoses	28
Figura 4: Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> sp.....	29
Figura 5: Fármacos comerciais antileishmania	30
Figura 6: Via linear (a) e via convergente (b)	32
Figura 7: Interdisciplinaridade da síntese orgânica	33
Figura 8: Esquema da obtenção de moléculas filhas a partir das moléculas mães	36
Figura 9: Processo do <i>docking</i> molecular.....	41
Figura 10: Drogas comerciais com fragmentos de 2-AT.....	43
Figura 11: Atividade biológica de 2-AT e seus derivados.....	43
Figura 12: Derivados tiofênicos contra <i>Candida krusei</i> (a) e <i>Cryptococcus neoformans</i> (b)	44
Figura 13: Derivados tiofênicos com atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> (a) e <i>Leishmania amazonensis</i> (b)	44
Figura 14: 2-amino-3-ciano-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil] com atividade anticâncer	45
Figura 15: 6CN14 (a) e 7CN09 (b) ativos contra célula de linhagem de adeno carcinoma cervical (HeLa)	45
Figura 16: Diferentes classes de imidas cíclicas	45
Figura 17: Imidas cíclicas e sua participação em diversos tipos de reação	46
Figura 18: Núcleo imídico e suas atividades relatadas na literatura.....	48
Figura 19: Derivados maleimidas (a e b) e ftalimida (c) com atividade antifúngica	48
Figura 20: Derivados maleimidas (a) e ftalimidas (b) com atividade antineoplásica	49
Figura 21: Maleimida como inibidor do GSK-3 β	49
Figura 22: Derivados maleimidas (a) e ftalimidas (b) com atividade contra <i>P. falciparum</i> e <i>Leishmania infantum</i> respectivamente	49
Figura 23: Derivados ftalmídicos (a) e (b) com atividade antimicrobiana	50
Figura 24: Piromeltilimidas com atividade antibacteriana	50
Figura 25: Derivados bis-imidas como agentes antiarrítmicos	51
Figura 26: Bis-imidas como polímero de membrana Kepton ®	51
Figura 27: Bioavailability Radar- gráfico de perfil ideal de biodisponibilidade (área rosa)	62
Figura 28: Gráfico BOILED-Egg	63
Figura 29: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre: (A): CNBT-07 e CYP51A1 (PDB id: 1EA1); (B): ESBT-06 e FTAs (PDB id: 3SFX); (C): ESDP-06 e Acetil-CoA sintetase- (PDB id: 5U29) e (D) ESBT-07 e TS (PDB id: 2AAZ)	83

Figura 30: Representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para antifúngicos.....	84
Figura 31: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre (A): IPBT-06 e NMT (PDB id: 2WUU); (B): IPBT-06 e DHODH (PDB id: 3C61); (C): ESDP-07 e GLOII (PDB id: 6ER5)	88
Figura 32: Representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para Leishmania.....	88
Figura 33: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre A): ESBT-06 e TOPO I (PDB id: : 1K4T); (B): ESBT-06 e receptor cinase EGFR(PDB id: 4WKQ); (C): IPDP-06 e mTOR (PDB id: 2NUP).....	92
Figura 34: representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para câncer.....	93
Figura 35: Espectro de RMN ^1H da molécula ESMA-07.....	102
Figura 36: Espectro de RMN ^1H do composto ESF-07.....	103
Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto IPDP-06	104
Figura 38: Espectro de RMN ^1H do composto ESBT-07	105
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C do composto CNMA-06.....	106
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto CNF-08.....	107
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto ESDP-07.....	108
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto CNBT-07	109
Figura 43: Difractometria de raios X de CNF-08	111
Figura 44: Difractometria de raios X de ESF-07.....	111

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Obtenção dos 2-amino-tiofênicos por meio da síntese de Gewald	42
Esquema 2: Obtenção de derivados imídicos cíclicos pelo método de Hangreaves	47
Esquema 3: Obtenção de derivados imídicos cíclicos pelo método de ácido acético.	47
Esquema 4: Metodologia de obtenção de derivados 2-amino-tiofênicos acilados	54
Esquema 5: Metodologia de obtenção de novos derivados 2- aminotiofênicos com base em Santos (2018)	56
Esquema 6: Metodologia de obtenção do composto CNDP-08	60
Esquema 7: Delineamento da pesquisa.....	66
Esquema 8: Metodologias utilizadas para obtenção de híbridos 2-AT.....	95
Esquema 9: Metodologia usada para obtenção dos derivados 2-AT	97
Esquema 10: Mecanismo reacional para obtenção do núcleo imídico	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Grupos e átomos utilizados no bioisosterismo clássico	34
Tabela 2: Reagentes utilizados para síntese de novos híbridos 2-AT	53
Tabela 3: Procedimentos metodológicos para a obtenção dos híbridos 2-AT	57
Tabela 4: Macromoléculas selecionadas para o docking molecular	64
Tabela 5: Análise in silico das características moleculares dos novos 2-AT	68
Tabela 6: Predição do comportamento farmacocinético dos derivados 2-AT para absorção, interação com P-gp e isoformas de CYP450	77
Tabela 7: Predição de efeitos tóxicos de novos derivados 2-AT	80
Tabela 8: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos antifúngicos	81
Tabela 9: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos antileishmanicidas	87
Tabela 10: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos anticâncer	91
Tabela 11: Resumo dos procedimentos reacionais testados para obtenção dos híbridos 2-AT imídicos	98
Tabela 12: Características físico-químicas dos compostos sintetizados	99
Tabela 13: Valores dos íons moleculares dos espectros de massas dos derivados 2-AT	110

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT acilados..... 74

Gráfico 2: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT ftalimídicos..... 74

Gráfico 3: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT *iso*-indolina 75

Gráfico 4: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT *bis*-indolina 75

Gráfico 5: Gráfico *BOILED-Egg* para os derivados 2-AT 78

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS MOLECULARES

2-AT	2-amino-tiofênicos
Acetil-CoA	Acetil-CoA Sintetase
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALH	Aceptores de ligação de hidrogênio
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CLogP	Coeficiente de partição <i>n</i> -octanol/ água
CLogS	Coeficiente de solubilidade em meio aquoso
CN	Radical Nitrila
COOEt	Éster etílico
COOIPr	Éster <i>iso</i> -propílico
CYP450	Citocromo P450
CYP51	14- α -demetilase
DHODH	Dihidrorotato-dehidrogenase
DLH	Doadores de ligação hidrogênio
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleotídeo
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidermal
F.F	Faixa de fusão
FTAs	Farnesil transferase

GA	Algoritmo genérico
GLOII	Glioxalase II
HM	Hibridação molecular
HTS	<i>High-throughput screening</i>
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	Infravermelho
K₃PO₄	Fosfato de potássio
LBDD	Design de drogas baseado no ligante
MA	Dinâmica Molecular
MC	Monte Carlo
mRNA	Ácido Ribonucleotídeo mensageiro
MS	Espectrometria de Massa
mTOR	Receptor de rapamicina em mamíferos
Na₂CO₃	Carbonato de sódio
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NMT	<i>N</i> -miristoil-transferase
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
P-gp	Glicoproteína P
R_f	Fator de Retenção
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SBDD	Design de drogas baseado na estrutura
SM	Simplificação molecular
TOPO I	Topoisomerase I
TPSA	Área de superfície polar topológica
TS	Timidilato Sintatase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
2.1 Câncer: do aparecimento ao tratamento	23
2.2 Doenças Fúngicas e as complicações para o seu tratamento	26
2.3 Doença tropicais negligenciadas: Leishmaniose	28
2.4 Química Medicinal e a Síntese orgânica: um breve histórico de desenvolvimento	31
2.5 Estratégias para obtenção de novos compostos	33
2.6 Estudos <i>in silico</i> no planejamento de novos fármacos	37
2.7 Estudos <i>in silico</i>:Docking molecular	39
2.8 A importância dos derivados tiofênicos para a química medicinal	41
2.9 As imidas cíclicas na química medicinal	45
3. OBJETIVOS	52
3.1 Objetivo Geral	52
3.2 Objetivos Específicos	52
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
4.1 Procedimentos sintéticos	53
4.1.1 Síntese para obtenção do composto ESMA-06 e ESMA-07	54
4.1.2 Síntese dos compostos 2-AT imídicos	55
4.1.3 Reação para obtenção do composto CNDP-08	59
4.1.4 Cromatografia.....	60
4.1.5 Caracterização físico-química	60
4.1.6 Nomenclatura das moléculas	60
4.2 Elucidação Estrutural	60
4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	60
4.2.2 Espectrometria de Massa de alta resolução.....	61
4.2.3 Difractometria de raios X.....	61

4.3 Estudos <i>in silico</i>	62
4.3.1 Determinação do perfil ADMET	62
4.3.2 Obtenção das macromoléculas	63
4.3.3 Preparação dos ligantes.....	64
4.3.4 Docking molecular	64
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
5.1 Estudos <i>in silico</i>	67
5.1.1 Estudo <i>in silico</i> ADMET	67
5.1.2 Análise do gráfico de biodisponibilidade	73
5.1.3 Interações <i>in silico</i> dos derivados 2-amino-tiofênicos com proteínas e enzimas.....	76
5.1.4 Previsão de risco de toxicidade	79
5.1.5 Estudo <i>in silico</i> :Docking Molecular	80
5.1.5.1 Dockingmolecular em alvos do fungo <i>Cryptococcus neoformans</i>	81
5.1.5.2 Docking em alvos da Leishmaniose	86
5.1.5.3 Docking em alvos do câncer (adenocarcinoma cervical).....	90
5.2 Estudos experimentais para obtenção dos compostos híbridos	95
5.2.1 Procedimentos sintéticos visando a obtenção dos compostos híbridos.....	95
5.3 Caracterização físico-química dos derivados 2-aminotiofenos	99
5.4 Elucidação estrutural	101
5.4.1 Espectroscopia de RMN ¹ H.....	101
5.4.2 Espectroscopia de RMN ¹³ C.....	105
5.4.3 Espectrometria de massas	110
5.4.4 Difratometria de raiosX.....	111
6. CONCLUSÕES	112
DADOS FÍSICO-QUÍMICOS E ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.	114
REFERENCIAS.....	147

1. INTRODUÇÃO

Diante de tantas desigualdades e incertezas do mundo, apenas duas coisas são certas: a convicção da morte e a susceptibilidade em contrair ou desenvolver alguma doença ao longo da vida. As doenças afligem a vida de milhares de pessoas a centenas de anos. Porém, no século XXI, três doenças vêm ganhando destaque, tanto pelos altos índices epidemiológicos, quanto pelas complicações associadas ao seu tratamento, sendo elas as micoses, as doenças negligenciadas (DN), como a Leishmaniose, e o câncer.

Se por um lado, elas apresentam diferentes etiologias e quadros clínicos, por outro, fatores como: elevados índices de mortalidade, alta toxicidade das drogas disponíveis para o tratamento; resistência dos micro-organismos e/ou das células cancerígenas aos quimioterápicos e o longo tempo para o desenvolvimento de novas drogas unem essas três doenças (KERRU et al., 2017; PERLIN, 2017; REMESH, 2012).

Sabendo disso, uma das ciências que possui o papel chave para o desenvolvimento de novos compostos protótipo para essas patologias é a química medicinal. Conhecida por seu papel multidisciplinar, a química medicinal, envolve a união de várias áreas que busca entre outras, entender a ação biológica, a farmacocinética e a farmacologia de moléculas de modo a se obter novas drogas (BARREIRO et al., 2009).

Com esse intuito, umas das áreas da química medicinal que vem contribuindo, desde metade do século XX, para essa tarefa é a síntese orgânica. Responsável pela criação e/ou a transformação de compostos orgânicos, a síntese de novas moléculas, busca a promoção de alterações químicas lógicas, racionais e sequenciais em uma determinada molécula de partida escolhida, com o intuito de se obter novas moléculas bioativas ou fármacos (ROCHA, FERREIRA, SANTOS, 2008).

Dentre os métodos racionais usados pela síntese para a criação de novos fármacos, diversas estratégias de modificação molecular como a hibridação molecular, que objetiva a fusão de dois núcleos farmacofóricos numa única nova molécula híbrida com eficácia superior dos farmacóforos utilizados, pode ser empregada (PEDROZA et al., 2017; BROWN, 2014; YANG, 2015).

Contudo, a dificuldade no desenvolvimento de um novo fármaco não se remete apenas na sua criação, mas também aos estudos ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), visto que, entre 30 a 50% dos novos fármacos testados são reprovados em alguma dessas fases, apresentando características de baixa biodisponibilidade, efeitos tóxicos e colaterais acarretando perda de tempo e de milhões de reais para as indústrias farmacêuticas (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Logo, como alternativas para resolver ou pelo menos minimizar tais problemas, os estudos *in silico* nas áreas de ADMET e *docking* molecular (modelagem molecular) apresentam-se como alternativas

satisfatórias, uma vez que proporcionam redução nos gastos de tempo e investimentos em ensaios biológicos, por exemplo, fornecendo, assim, fármacos com maior probabilidade de se tornarem drogas mais específicas e seguras (TYZACK; KIRCHMAIR, 2018).

Dentre as classes de compostos que são de grande valia para química medicinal e síntese orgânica, destacam-se os compostos heterocíclicos, e dentre eles nos detemos mais especificamente sob os derivados 2-amino-tiofênicos (2-AT). Os 2-AT são *scaffolds* que quimicamente se caracterizam por ser uma espécie aromática heterocíclica pentagonal, onde um dos carbonos metilênicos é substituído por um átomo de enxofre (BOZOROV et al., 2017; GRONOWITZ, 1985; SAKER; NAHAR, 2009).

Devido a sua facilidade de produzir novos derivados, os tiofenos são encontrados em vários produtos farmacêuticos e industriais, rendendo a esses compostos o título de *building blocks* (MONTEIRO, 2013).

Outra classe de *building blocks* que também se mostram promissores são os núcleos imídicos. Conhecidos por otimizar diversos derivados, os núcleos imídicos são representados pela estrutura geral $R'-CO-N(R)-CO-$, e se mostram de grande valia, visto que apresentam diversidade sintética, reacional e biológica (KAVITHA et al., 2016).

Ambos os núcleos, tiofenos e imídicos, apresentam ampla gama de atividades biológicas, que também englobam ação antifúngica, antitumoral, antimalárica, antileishmanicida, analgésica, anti-inflamatória e antiviral o que encoraja muitos pesquisadores a trabalharem não apenas com os seus derivados, mas também com os híbridos desses dois farmacóforos (ELEAMEN et al., 2017; SINHA et al., 2017; BACH et al., 2017; GONZÁLEZ et al., 2014; SORTINO et al., 2011).

Sendo assim, e diante de todas as informações iniciadas, o presente trabalho se propôs realizar o planejamento racional auxiliado por computador e a síntese de novos híbridos 2-amino-tiofênicos associados a diferentes imidas cíclicas, valendo-se de ferramentas *in silico* ADMET e *docking* molecular para traçar perfis preditivos de novos fármacos com propriedades moleculares desejáveis para biodisponibilidade, bem como predizer potenciais candidatos a fármacos antifúngicos para *Cryptococcus neoformans*, anti-leishmania e anticancerígenos voltados para adenocarcinoma cervical.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Câncer: do aparecimento ao tratamento

Derivada da palavra grega *karinos* (caranguejo), o câncer, assim batizado pelo médico grego Hipócrates, é um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que ocasionam a formação de tumores malignos, e que por vezes, podem invadir outros tecidos causando a chamada metástase (AVENDANOS; MENENDEZ, 2008).

Estima-se que esse conjunto de doença, atingiu, só em 2018, 18,1 milhões de pessoas no mundo, causando 9,6 milhões de mortes e espera-se que aproximadamente um quinto da população mundial venha desenvolver algum tipo de câncer nos próximos anos (BRAY et al., 2018). Só no Brasil, são registrados 600 mil novos casos por ano, demonstrando o alto impacto social dessa doença que pode ser considerada um problema de saúde pública (INCA, 2017).

A oncogênese, nome dado para o desenvolvimento do câncer, se deve a causas multifatoriais, ou seja, genética e ambiental que estão correlacionadas. O ambiente externo ligado a maus hábitos e substâncias químicas ambientais presentes no cotidiano, têm grande influência no desenvolvimento de mutações genéticas que levam às células cancerígenas. Vírus, bactérias e radiação são outros fatores carcinogênicos, compreendendo aproximadamente 7% de todos os cânceres (HASSANPOUR; DEHGHANI, 2017).

Essas mutações genéticas levam a perturbação das relações celulares resultando na disfunção de genes vitais, ciclo celular e, por fim, na proliferação anormal das células. Os principais tipos de genes, que quando mutados desencadeiam o processo de oncogênese são os protooncogenes e os supressores tumorais.

Os protooncogenes são genes responsáveis por ativar o ciclo celular, e quando mutados sofre ganho de função, enquanto que os genes supressores tumorais cabem a inibição da divisão celular e reparação do DNA, sofrendo mutação de perda de função (LEE; MULLER, 2010).

Entretanto, é necessário que mais de um gene seja mutado, para o desenvolvimento de um tumor maligno, posto que, cada gene contribui de uma maneira considerável para o crescimento do câncer estimulando, por exemplo, angiogênese, crescimento celular e inibição da apoptose (ALBERT, 2010).

Os tumores dessa doença apresentam variação tecidual e são classificados de acordo com tecido ou o tipo celular de origem, podendo ser: carcinomas, quando derivados de células epiteliais; sarcomas, proveniente de tecido conectivo ou células musculares; e leucemias e linfomas, provenientes de células brancas e hematopoiéticas (ALBERTS, 2010).

Dentro dessa classificação os tipos de tumores com maior incidência são de próstata, bexiga urinária e melanoma para homens e mamas, útero e tireoides para mulheres, sendo pulmões e colorretal os mais comuns para ambos os sexos (CRONIN et al., 2018).

Ainda outro tipo de câncer que vem preocupado, sobretudo as mulheres, é o adenocarcinoma cervical, sendo responsável por quase 25% de todos os tumores malignos, atingindo principalmente mulheres jovens (TAKEUCHI, 2016).

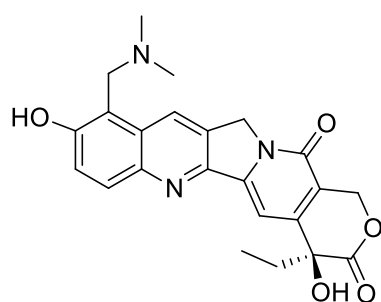
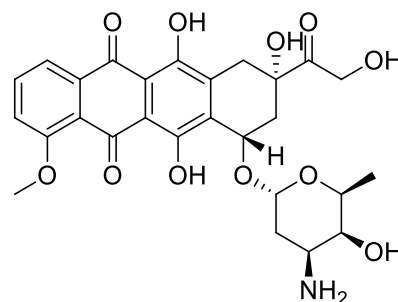
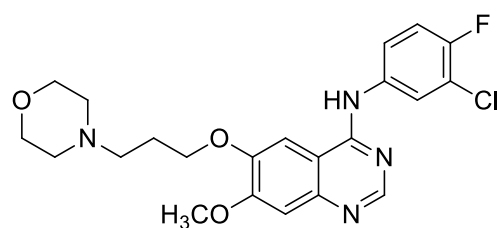
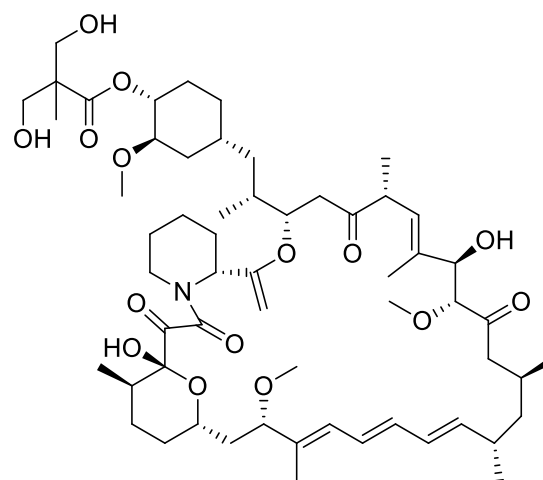
Esse tipo de câncer se mostra peculiar tendo em vista que a sua etiologia está relacionada ao vírus HPV e sua patogenicidade associadas a oncogêneses que envolve a via dos receptores cinase EGFR (receptor de fator de crescimento epidermal) e supressores tumorais tais como receptor mTOR (receptor de rapamicina em mamíferos da via da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (MAPK) (TAKEUCHI, 2016; HILDESHEIM; GONZÁLES, 2006).

O tratamento do câncer é de caráter multimodal e várias estratégias como cirurgia, radioterapia e quimioterapia são empregadas de forma separadas ou em conjunto, como no caso cirurgia e radioterapia, para intervenções regionais; e quimioterapia sistêmica para eliminação de células tumorais por meio da inibição de alguns mecanismos implicados na divisão celular (AVENDAÑO; MENÉNDEZ, 2007).

A quimioterapia anticâncer inclui diversas drogas com diversos mecanismos de ação e, por consequência, toxicidade. Os chamados quimioterápicos clássicos agem diretamente no DNA. Já os antitumorais contemporâneos são drogas orientadas para agir em enzimas específicas que são expressas em células cancerígenas (KERRUR et al., 2017).

As drogas antitumorais utilizadas abrangem um grande espectro de mecanismos moleculares que, proporcionam promissores alvos para o desenvolvimento de novos fármacos. Dentre essas merecem destaque os agentes inibidores de topoisomerase I e II, tais como topotecan (**figura 1a**) e doxorubicina (**figura 1b**), que agem respectivamente nesses dois tipos de topoisomerase (NUSSBAUMER et al., 2012).

Além dessas, outras vias de sinalização são utilizadas por outras drogas antineoplásicas principalmente, para o tratamento de adenocarcinoma cervical. O receptor de tirosina cinase EGFR, uma via de sinalização que estimula a divisão celular, e mTOR, importante proteína de transdução de vários fatores de crescimento ao nível de mRNA e ribossomo constituem como alvos moleculares para as drogas comerciais como gefitinib (**figura 1c**) e temsirolimus (**figura 1d**), respectivamente, utilizadas para o tratamento de adenocarcinoma cervical (TSUDA; WATARI; USHIJIMA, 2016; LI; KIM; BLENIS, 2014).

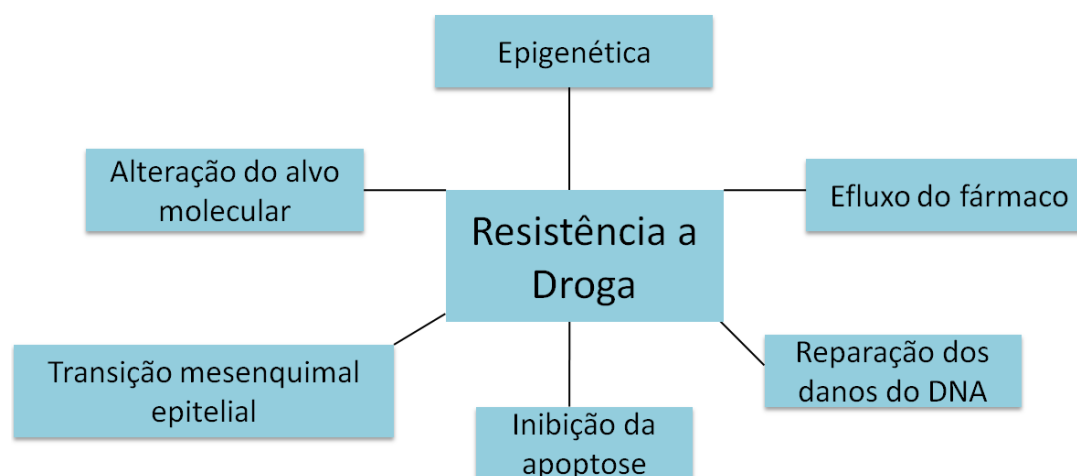
Figura 1: Fármacos antineoplásicos como diferentes mecanismos de ação**(a)****(b)****(c)****(d)**

Embora, a quimioterapia seja um componente importante para o tratamento do câncer, a maioria dos anticancerígenos possui índices terapêuticos limitados, causando frequentes casos de toxicidade de curto ou longo prazo, que contribui para a morbidade e mortalidade do paciente (REMESH, 2012). Quadros sintomático como perda de cabelo, anemia, problemas gastrointestinais, pulmonares e anormalidades metabólicas são apenas algumas consequências decorrentes do uso desses quimioterápicos (PEARCE et al., 2017).

Além disso, os mecanismos de resistência às drogas utilizadas (**figura 2**) se consolidam como outro problema. Os mecanismos de resistência, que são ocasionados por mutações no DNA e mudanças metabólicas, promovem a inibição e degradação da droga e vêm tornando os tratamentos cada vez mais ineficientes, estando tal problemática presente em células tumorais e diversos tipos de microrganismos como fungos e protozoários (MANSOORI et al., 2017; HOUSEMAN et al., 2014).

Figura 2: mecanismos que podem acarretar a resistência contra medicamentos

Fonte: Adaptado de HOUSEMAN et al., 2014.



2.2 Doenças Fúngicas e as complicações para o seu tratamento

Conhecidos por serem organismos protistas eucariontes, ausentes de clorofila e com presença de parede celular rígida com quitina, os fungos acompanham a humanidade desde as primeiras sociedades.

Até hoje, esses micro-organismo são utilizados não apenas no setor alimentício, mas também nas áreas biotecnológicas e medicinais. No entanto, de 100 mil espécies de fungos conhecidas, cerca de 300 são nocivas para a espécie humana, causando as chamadas micoses (TRUJILLO; GONZÁLEZ; ARAIZA, 2012).

De acordo com dados globais, cerca de 1 bilhão de pessoas, dentre as quais 3,8 milhões se encontram no Brasil, são afligidas por algum fungo patogênico e dentre essas 25 milhões correm alto risco de morte ou de morbidade (CORNELLY et al., 2017; GIACOMAZZI et al., 2016).

Embora os números sejam alarmantes, a maioria dessas infecções raramente pode atingir pessoas saudáveis, atingindo mais comumente indivíduos com o sistema imunológico frágil (acometidos por câncer, HIV e pacientes recém-transplantados), sendo, portanto, patógenos oportunistas (KÖHLER JR; CASADEVALL; PERFECT, 2015).

Os principais gêneros de fungos responsáveis pela maioria dos casos e consequentemente por 90% das mortes relatadas por essa infecção são: *Candida*, *Pneucystis*, *Aspergillus* e *Cryptococcus* (SHARMA; CHOWDHARY, 2017). Sendo o último gênero, principalmente o da espécie *Cryptococcus neoformans*, conhecido por sua alta patogenicidade, posto que um mecanismo de reprodução pouco elucidado, presença de cápsula de polissacarídeos, resistência a temperatura de 37°C e produção de melanina são fatores relevantes para sua virulência, sendo considerada uma infecção fúngica de alto

risco para 95% dos pacientes imunodeprimidos (SLOAN; PARRIS, 2014; KOZUBOWSKI; HEITMAN 2012).

Segundo a clínica médica, as infecções provocadas por fungos podem ser classificadas em: 1) micoses superficiais, quando atingem as camadas mais superficiais da pele ou dos pelos; 2) dermatomicoses, localizada na pele, pelo e unhas; 3) subcutâneas encontradas em pelo e pele subcutânea; e 4) micoses sistêmicas, responsável por incidir em órgãos e vísceras (RAMOS-E-SILVA; CASTRO, 2009; SOMENZI; RIBEIRO; MENEZES, 2006).

As drogas antimicóticas mais conhecidos para o tratamento de infecções fúngicas são polienos, tais como a anfotericina B (**figura 3a**), que é considerada desde 1968 como a “droga de ouro” para o tratamento da maioria de fungos; derivados azólicos como o flucanazol (**figura 3b**), e equinocandinas tais como a caspofungina (PIANALTO; ALSPAUGH, 2016).

Cada classe desses fármacos age por meio de mecanismos de inibição de enzimas específicas que estão relacionados a diversas rotas biosintéticas que envolve a via do ergosterol, através da 14- α -demetilase (CYP51) e a síntese da parede celular e de ácidos nucleicos (CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006).

Além dessas, outros alvos moleculares com mecanismos de ações variáveis vêm sendo estudados. Alguns desses é a Farnesil transferase (FTAs), uma prenil-transferase responsável por ativar a sinalização da *Ras1* e conseqüentemente o crescimento e patogenicidade de *Cryptococcus neoformans* e a Acetil-CoA sintetase (acetil-CoA), um metabolito crucial para energia e rotas biosintéticas dos fungos (MCCARTHY et al., 2017; VALLIM et al., 2004).

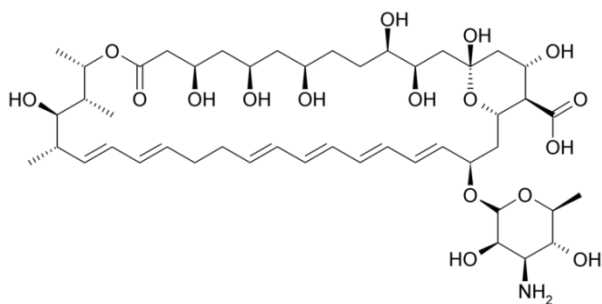
Outro alvo que também vem merecendo destaque é a Timidilato Sintetase (TS), importante para desintoxicação e síntese de bases purinas, a TS vem se mostrando como alternativa promissora para o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos antifúngicos tais como 5-Fluorouracil (MCCARTHY et al., 2017; PIANALTO; ALSPAUGH, 2016;).

Entretanto, o problema para o tratamento de infecções fúngicas transcendem a questão da quantidade de alternativas terapêuticas. Além da falta de precisão e lentidão do diagnóstico, muitos dos medicamentos utilizados apresentam baixo índice terapêutico e efeitos adversos proveniente de problemas farmacocinéticos, fazendo com que esses fármacos sejam administrados com bastante cautela (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016; PAUW, 2011).

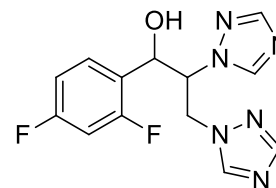
Ainda, a falta de resposta terapêutica, bem como a exposição prolongada aos medicamentos utilizados pelos pacientes está contribuindo para o desenvolvimento dos mecanismos de resistência contra as drogas utilizadas por diversos fungos limitando, assim, as principais alternativas terapêuticas (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

Tal tendência vem apresentando aumentos consideráveis sendo registrados diversos casos de resistência aos azóis entre *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*; resistência à equinocandinas em *Candida glabrata*. E resistência microbiológica a todos os antifúngicos clinicamente utilizados para *Lomentos poraprolificans* e *Fusarium solani* (WIEDERHOLD, 2017).

Figura 3: Medicamentos utilizados para o tratamento de diferentes micoses



(a)



(b)

2.3 Doença tropicais negligenciadas: Leishmaniose

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um conjunto de diversas doenças transmissíveis presente em regiões tropicais e subtropicais que atingem 149 países (SERAFIG, 2016). Essas doenças são assim chamadas devido ao pouco retorno que recebem da pesquisa, seja para elaboração de diagnóstico, elaboração de novos medicamentos e profilaxia (WERNECK, HASSELMANN, GOUVÊA, 2010).

De acordo com a Organização Mundial Saúde (OMS), existem 17 tipos de DTNs tais como dengue, doença de Chagas, doença do sono, leishmaniose, esquistossomose e helmintíases transmitidas (DIAS et al., 2013).

Entretanto, dentro desse grupo de DNTs, uma das que merece destaque é a leishmaniose. Essa DNT ocupa o segundo lugar de maior doença tropical do mundo, sendo um sério problema que permanece em ascensão, sobretudo nos setores mais pobres da sociedade (SANGSHETTI et al., 2015).

Essa zoonose é causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, e geralmente sua transmissão se deve a picada do seu vetor, o mosquito do gênero *Phelebotomus* sp. e *Lutzomyia* sp., afetando aproximadamente 12 a 15 milhões de pessoas e causando cerca de até 70.000 mortes por ano (TORRES-GUERREIRO et al., 2017).

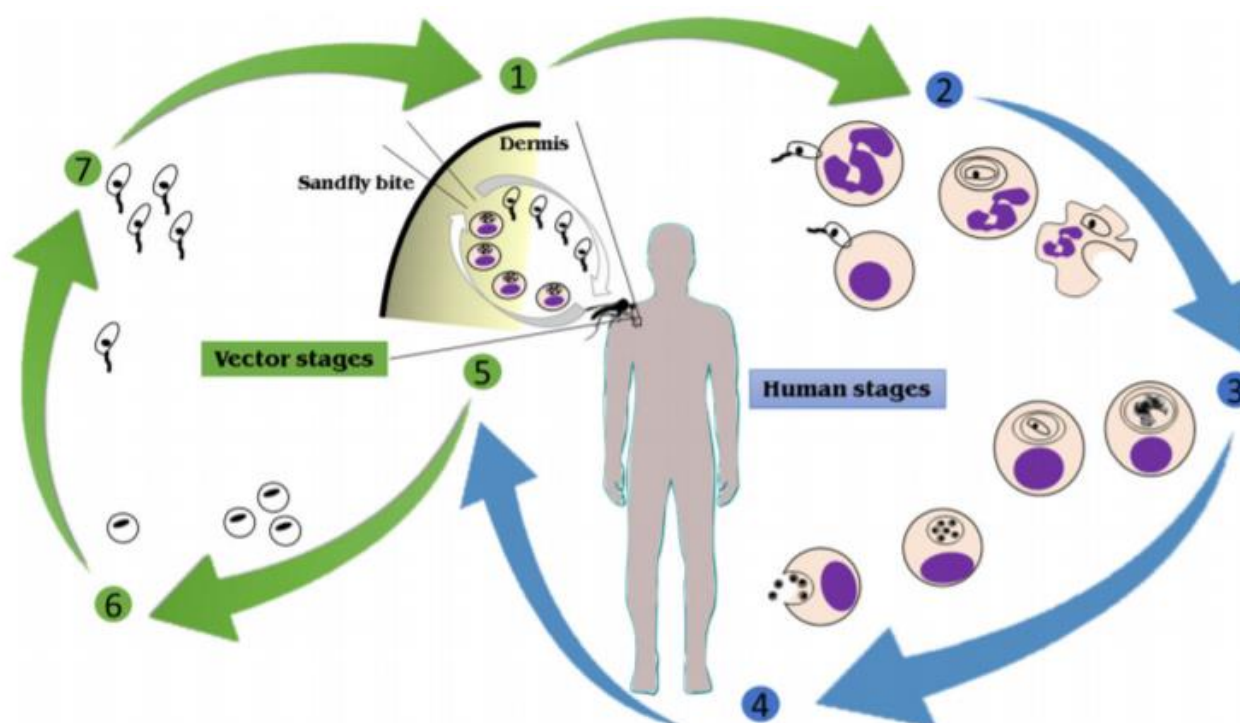
Dentre os países da América, 96% dos casos, principalmente de leishmaniose visceral (LV), ocorrem no Brasil sendo documentados, desde 1990 a 2016, 772.702 casos dessa doença (BEZERRA et al., 2018).

As principais espécies responsáveis por essa patologia são *L. aethiopica*, *L. major*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. infantum* e *L. donovani*, onde a última é considerada um parasita antroponótico (ALEMAYEHU; ALEMAYEHU, 2017).

A *Leishmania* possui um complexo ciclo de vida, como demonstrado na **figura 4**, com dois hospedeiros sendo a fêmea do mosquito flebotomíneo o hospedeiro reservatório e os vertebrados (que incluem uma grande variedade de mamíferos, dentre os quais se encontram o homem) os hospedeiros permanentes (BORGHI et al., 2016).

Figura 4: Ciclo de vida de *Leishmania* sp

Fonte: BORGHI et al., 2016

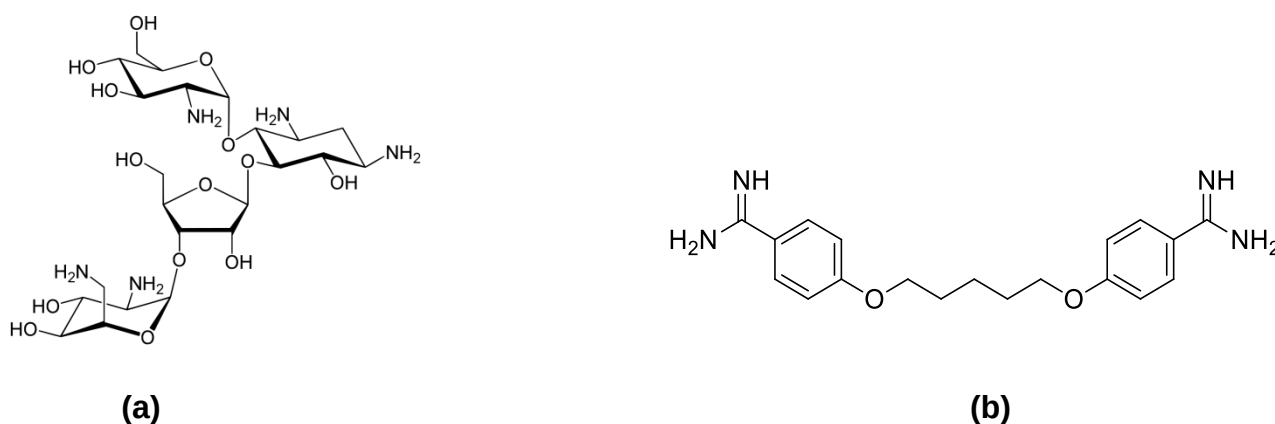


(1) O ciclo de vida inicia durante a refeição da fêmea flebotomíneo nas áreas expostas do corpo humano, onde durante a picada o mosquito vetor injeta promastigotas em seu estágio infeccioso na pele. (2) Então, os parasitas são capturados por fagócitos no tecido dérmico, inicialmente por neutrófilos de vida curta e em seguida por macrófagos. (3) Além dos parasitas fagocitados, os macrófagos também fagocitam os neutrófilos apoptóticos infectados. (4) Dentro dos macrófagos, os promastigotas estabelecem uma residência intracelular e se transformam em amastigotas aflagelados, onde se multiplicam, e são liberados na lise celular, resultando em reinfecção de outras células. (5) O ciclo é completado quando outros flebótomos ingerem fagócitos infectados durante a refeição de sangue e (6) dentro dos vetores, os amastigotas são convertidos em promastigotas no intestino grosso/intestino médio. (7) Neste local, os parasitas proliferam e se diferenciam em promastigotas infecciosos e migram para as glândulas salivares do flebótomo e perpetuam seu ciclo de vida.

As características sintomáticas dessa doença dependem do parasita e da resposta imunológica frente ao hospedeiro, sendo, de acordo com a clínica dividida em: 1) cutânea, que pode ser localizada ou disseminada, 2) muco-cutânea, se dissemina em pele e mucosa; e 3) visceral ou kala-azar, que acomete a vísceras do paciente (TORRES-GUERREIRO et al., 2017).

Dentre os fármacos mais utilizados para o tratamento, estão os derivados do antimônio, como antimoniato de meglumina, Anfotericina B, paromomicina (**figura 5a**) e pentamidina (**figura 5b**) (utilizado principalmente em países da América do Sul e África) (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017; SANGSHETTI et al., 2015).

Figura 5: Fármacos comerciais antileishmania



Embora, os fármacos comerciais sejam indispensáveis para o tratamento, problemas como reações adversas como cardiotoxicidade, febre, disfunção renal, náuseas, dor abdominal, hepatotoxicidade e morte, bem como casos de resistência desse protista frente às drogas antimoniais são relatados (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2017; SUNDAR; SINGH, 2016).

Diante disso, novas alternativas terapêuticas devem ser buscadas para remediar tais problemas. Uma delas é a enzima *N*-miristoil-transferase (NMT) responsável pela ligação pós-transcricional do miristato (14:0) a um glicina *N*-terminal, sendo esse processo de grande importância para estabilidade e interação das proteínas e consequentemente para a viabilidade celular de *Leishmania sp*, sendo, portanto, um alvo em potencial (GALLO et al., 2018; SCOTTI et al., 2015, PRICE et al., 2003).

Além desse, a flavoenzima Dihidrororato-desidrogenase (DHODH), um dos catalizadores da via biossintética da pirimidina, e a Glioxalase II (GLOII), um dos principais para a desintoxicação do metilglioxal para o parasita; também se constituem como alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas drogas, menos tóxicas e mais específicas (CHIBLI et al., 2018; REIS et al., 2017; SCOTTI, et al., 2015, LAGES et al., 2007, PADMANABHAN et al., 2005).

Sendo assim, diante das limitações terapêuticas apresentadas, se faz necessário à busca de novas alternativas terapêuticas, que apresentem especificidade, efeitos colaterais mínimos, e farmacocinética adequada para as doenças retratadas, ficando a cargo da química medicinal e da síntese orgânica a busca por esses novos compostos.

2.4 Química Medicinal e a Síntese orgânica: um breve histórico de desenvolvimento

Desde os primeiros registros da humanidade, sabe-se que as patologias acompanharam e sempre acompanharão o ser humano, porém; uma das grandes aliadas para a sobrevivência da espécie humana é a química medicinal.

Definida pela IUPAC como uma disciplina de grande abrangência, a química medicinal, envolve aspectos médicos, biológicos, químicos e farmacêuticos, preocupando-se principalmente com a invenção, descoberta, *design*, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos (BARREIRO et al., 2009).

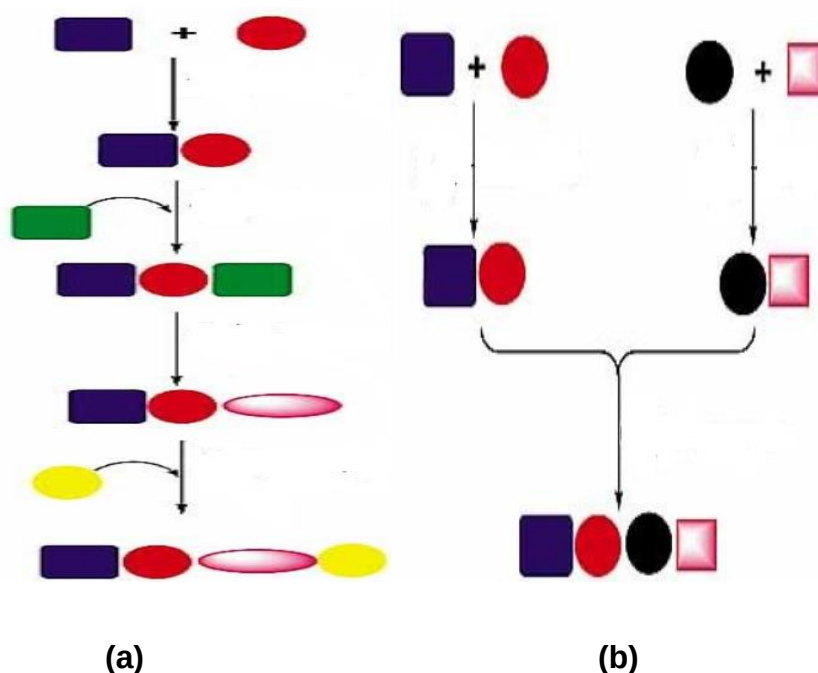
Juntamente com a química medicinal a síntese orgânica trabalha para a criação e identificação de novos compostos, que poderão ser usados como princípio ativo de medicamentos mais seguros (TIMERMMAN, 2013). Essa área corresponde ao ramo da química que estuda a criação e/ou a transformação de substâncias orgânicas, através de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato (ROCHA, FERREIRA, SANTOS, 2008).

Para o desenvolvimento de um programa sintético bem-sucedido seguem-se três fases: concepção, *design* e execução. A fase de “concepção” realiza a seleção do alvo molecular para decidir as funções pretendidas dos fármacos a serem sintetizado (síntese orientada para função). Já a fase de *design* elabora a rota sintética; e a fase de execução realiza o trabalho experimental (CHEN, 2018).

Vale destacar, que a síntese orgânica é um processo logístico que procura assegurar rendimento e pureza dos produtos. Nesse contexto, duas rotas principais podem ser utilizadas: a via linear (**figura 6a**) e a via convergente (**figura 6b**), sendo a última, em algumas situações a mais conveniente de ser empregada, pois geralmente resulta em composto finais com melhor rendimento (MACHADO et al., 2011).

Figura 6: Via linear (a) e via convergente (b)

Fonte: LEY; BEXANDELE (2002)

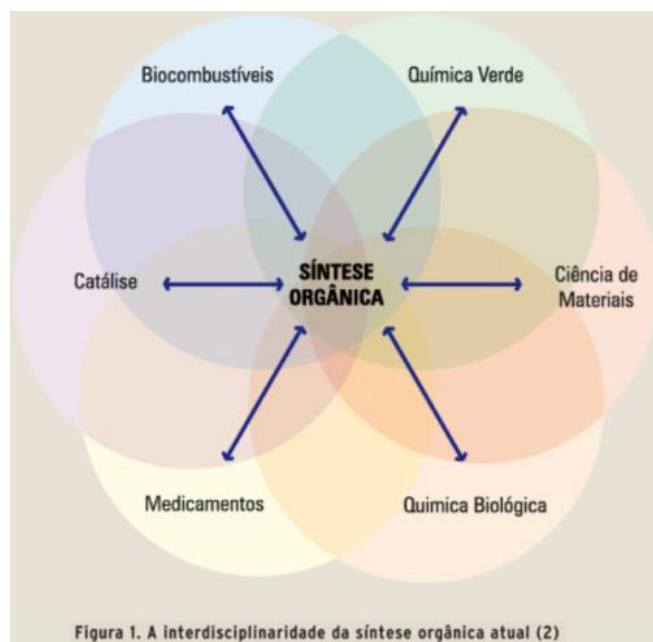


A síntese de moléculas bioativas teve sua origem com a síntese acidental da ureia, por Wöhler em 1828, desde então essa área foi ganhando maior espaço atingindo um de seus ápices a partir da metade do século XX onde as novas descobertas químicas e moleculares proporcionaram o desenvolvimento de moléculas e sínteses mais complexas, bem como novas drogas mais específicas para os alvos biológicos (CORREIA, COSTA, FERREIRA, 2002).

Se antes as atividades do químico orgânico sintético consistiam em: elucidação estrutural, investigação de reações básicas e preparações de novos compostos hoje, após a revolução das técnicas de elucidação estrutural, a síntese orgânica ganhou um perfil interdisciplinar (**figura 7**) devido ao estreitamento das relações dessa área com biologia, medicina e ciências ambientais (CORREIA, OLIVEIRA, 2011).

Mais do que a demanda de um perfil interdisciplinar a síntese orgânica atual, bem como, diversas empresas farmacêuticas vem se preocupando com o meio ambiente procurando desenvolver cada vez mais a chamada “síntese limpa”.

Essa nova visão da química medicinal procura diminuir os impactos dos produtos e subprodutos, gerados nas etapas sintéticas, na natureza por meio de sínteses mais eficientes que priorizem economia atômica, menos etapas reacionais, solventes pouco tóxicos ou a não utilização de solventes, alto rendimento e pureza dos compostos desejados (HAFAZ et al., 2013; DELIGEORGIEV et al., 2010).

Figura 7: Interdisciplinaridade da síntese orgânica**Fonte:** CORREIA; OLIVEIRA (2011).

Além da necessidade da química limpa a criação de novos fármacos também vem demandando cada vez mais eficácia e rapidez tornando essa área cada vez mais desafiadora. Diante disso, diversas ferramentas como a química combinatória, *High-throughput screening* (HTS), ferramentas computacionais analíticas e as tecnologias de informação (TI) estão começando a ter um impacto significativo nos programas de desenvolvimento da síntese de novas moléculas servindo como grandes auxiliadoras para o desenvolvimento de novos fármacos (CHEN LEY; BAXENDALE, 2002).

Essa relação, entre a computação e a química sintética, está proporcionando imensos benefícios mútuos nos últimos anos com os chamados estudos *in silico*, visto que, a acessibilidade, por meio de *softwares* online e gratuitos, e a facilidade operacional de novos métodos computacionais vem popularizando a inclusão de estudos teóricos em um número crescente de trabalhos sintéticos proporcionando avanços não apenas nos laboratórios, mas também no meio ambiente e indústria (CHEN, 2018).

2.5 Estratégias para obtenção de novos compostos

A identificação das funções biológicas, isolamento e determinação estrutural de muitas macromoléculas e de seus ligantes naturais vem contribuindo constantemente para criação de estratégias que viabilizem cada vez mais o planejamento racional de novos fármacos sintéticos (SANGI, 2016).

Dentre as estratégias existentes, a criação de novos ligantes/análogos-ativos pode ser realizado, a partir de técnicas como *design* de drogas baseado no ligante (SBDD), onde novos protótipos de fármacos são desenvolvidos a partir de um alvo terapêutico selecionado; e *design* de drogas baseado na estrutura (LBDD) utilizado quando o alvo terapêutico não é conhecido, dando-se o planejamento do candidato a fármaco com base nos ligantes conhecidos (BUENO, 2013; ANDRICOPULO; SALUMLAND; ABRAHAM; 2009; BARREIRO, 2008).

Entretanto, a obtenção de fármacos, ainda que mediante essas abordagens, podem apresentar problemas de toxicidade, biodisponibilidade e, em algumas situações, eficácia abaixo do esperado (BARREIRO, 2002). Táticas de modificação molecular como bioisosterismo, simplificação e hibridação molecular são uma das alternativas para solucionar tais problemas (BARREIRO et al., 2016).

O bioisosterismo partiu do conceito de isosterismo de Lagmuir (1919) e pode ser definida como a substituição de uma das partes das moléculas bioativas por outra sub-estrutura que é similar em tamanho e propriedades físicas e químicas da substituída, sendo utilizadas para otimização de candidatos a drogas bem como para melhorar a seletividade, farmacocinética e diminuir a toxicidade (BROWN, 2014; LANGDON; ERTL; BROWN, 2010).

Atualmente, na aplicação da química medicinal, são utilizados 8 parâmetros para a identificação de pares de bioisosteros sendo eles: 1) peso molecular, 2) ângulos de ligação e estados de hibridização; 3) distribuição eletrônica, 4) solubilidade em lipídios, 5) solubilidade em água, 6) pKa, 7) reatividade química e 8) capacidade de ligação de hidrogênio (PAPADTOS; BROWN, 2013).

No que tange a classificação, os bioisósteros podem ser divididos em clássicos e não clássicos. O primeiro baseia sua semelhança em função da valência do átomo, do grupamento e dos radicais (**tabela 1**), podendo incluir os anéis aromáticos equivalentes e não equivalentes. O método não clássico corresponde aos demais que não se enquadram na classe anterior (BARREIRO, 2005).

Tabela 1: Grupos e átomos utilizados no bioisosterismo clássico

Monovalentes	Divalentes	Trivalentes	Tetravalentes
-OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-F -Cl, -Br, - I, -SH, -PH ₂ ,	-O-	=N-	=Si=
-Si ₃ , -SR	-S-	=P-	=N+=
	-Se-	=As-	=P+=
	-Te-	=Sb-	=As+=
			=Sb+=

Outra forma de obtenção de novos compostos é a simplificação molecular (SM). Essa estratégia é útil para o desenho e modificação molecular, tendo em vista que introduz modificações estruturais planejadas, em um determinado composto-protótipo, resultando em uma estrutura mais simples por meio da diminuição do peso molecular, retirada de determinados grupos funcionais e diminuição de grupos esterogênicos (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Também chamado de “domesticador de produtos naturais” a SM é bastante utilizada para síntese de novos análogos a partir de produtos naturais originando importantes fármacos, de diversas categorias terapêuticas, tendo como um dos principais exemplos a produção de fármacos analgésicos da classe 4-fenil-piridinas a partir da simplificação molecular da morfina (BARREIRO, 2002).

Quando empregada, a SM pode reduzir rotas sintéticas complexas, além de promover a produção de análogos com atividade biológica igual ou superior ao seu protótipo (YANG, 2015). Atualmente, novos estudos de relação entre atividade biológica/estrutura química e banco de dados vêm auxiliando para que esse método deixe de ser empírico e passe a ser empregado de forma mais racional visando a melhoria da atividade biológica.

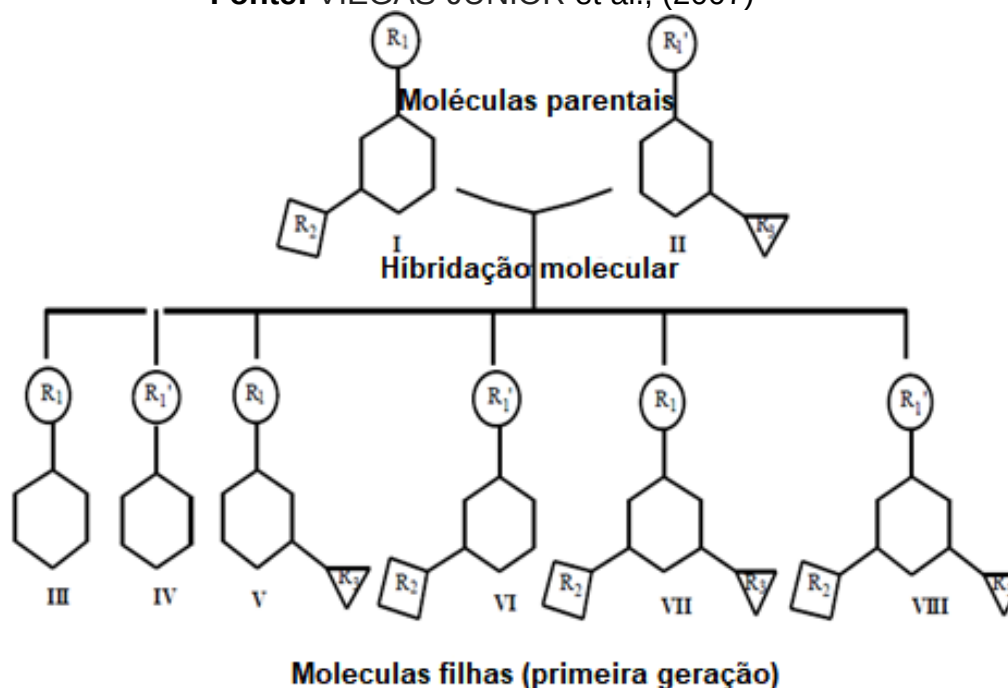
Por fim, a hibridação molecular (HM) também se mostra uma alternativa atraente para obtenção de novos fármacos. Essa estratégia de *design* de novos ligantes se baseia na organização de subunidades farmacofóricas de duas ou mais estruturas moleculares bioativas, que através da fusão adequada dessas subunidades leva ao desenvolvimento da arquitetura de um novo híbrido com características pré-selecionadas do modelo inicial e com afinidade e eficácia superiores aos compostos de origem (PEDROZA et al., 2016).

A hibridação de novas drogas é uma estratégia utilizada principalmente para criação de fármacos multialvos (*multi-target*) com atividade biológica, anticâncer; anti-inflamatória, antimicrobiana, antileishmanicida, antimalárica e antiesquitomicida e utilizado juntamente como nanomateriais biocompatíveis como os nanocubos de proteína-ouro para vetorização de fármacos (PEDROZA et al., 2017; BÉRUBÉ, 2016).

A principal fonte de inspiração para essa tática é da Teoria da Evolução de Charles Darwin, no qual se obtém uma infinidade de moléculas filhas, a partir de moléculas mãe (**figura 8**), estando às primeiras sujeitas a diferentes melhorias principalmente com relação atividade farmacológica e potência (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007), além de permitir a ampliação de bibliotecas terapêuticas com uma enorme variedade de moléculas híbridadas.

Figura 8: Esquema da obtenção de moléculas filhas a partir das moléculas mães

Fonte: VIEGAS-JUNIOR et al., (2007)



A formação de um composto *dual* (ou híbrido) ocorre por meio de ligação direta, no qual duas subunidades são ligadas através de ligações hidrolisáveis, sendo recorrente em monoéster, amida, carbamatos e fosfatos; e híbridos ligados por espaçadores, podendo ser classificados em: híbridos cliváveis, onde os dois farmacóforos unidos irão agir, quando *in vivo*, em sítios alvos diferentes e híbridos não cliváveis, quando espaçador da molécula híbrida é enzimaticamente estável e não hidrolisável atuando em apenas um sítio alvo (PEDROSA et al., 2017; BARREIRO; FRAGA, 2014).

Os compostos híbridos podem ser classificados de acordo com o seu tipo de ação podendo ser (ARAUJO et al., 2015):

1) híbrido de ação sinérgica, realizado quando se une dois fármacos, por ligação covalente, e que exibem a mesma atividade farmacológica, variando somente o alvo bioquímico, tendo como objetivo principal incrementar uma atividade farmacológica por diferentes caminhos;

2) híbrido de dupla ação, são fármacos unidos covalentemente que possuem diferentes ações farmacológicas, porém agem sobre a mesma patologia, sendo chamado de agente simbiótico, age na causa e nos sintomas da doença;

3) híbrido modulador são compostos formados a partir da união entre um fármaco, que possui um efeito indesejado, a uma segunda estrutura que irá atenuar ou anular o efeito indesejado provocado pelo primeiro.

A obtenção de compostos híbridos possui diversas vantagens dentre as quais estão: redução do risco de resistência às drogas, devido à proteção dos grupos farmacofóricos, solubilidade favorável, melhores sinergismos, propriedades farmacocinéticas favoráveis, estabilidade, incorporação de aductos e vantagens comerciais com bons rendimentos e melhor adesão do paciente (AGARWAL, GUPTA, AWASTHIA, 2017).

2.6 Estudos *in silico* no planejamento de novos fármacos

Para que um fármaco venha virar uma droga comercial é necessário que esse possa estar de acordo com três fases para a ação biológica efetiva: 1) farmacêutica, 2) farmacocinética e 3) farmacodinâmica (PEREIRA, 2007). Entretanto, das três fases apresentadas a farmacocinética, onde são realizados os estudos de ADMET, é a responsável por mais de 30% das falhas durante o processo de desenvolvimento de um novo fármaco.

Diante desse problema, diversas propriedades físico-químicas dos fármacos devem ser estudadas para se obter um bom perfil farmacocinético e consequentemente de biodisponibilidade, uma vez que essas dependem de múltiplos fatores biológicos e químicos como dissolução do trato gastrointestinal, permeação de membranas biológicas e metabolismo de primeira passagem (EL DIN, 2017; GOODMAN, 2012).

Dentre a os parâmetros ADMET, que devem ser estudados para se traçar um bom perfil farmacocinéticos estão a absorção e distribuição, para alcançar o órgão alvo em uma concentração apropriada; metabolismo, onde ocorre a inativação/modificação do fármaco e excreção em que o fármaco é liberado do corpo para que o mesmo não venha provocar toxicidade (RANG et al., 2016; GOLAN et al., 2009).

A etapa de absorção é caracterizada pela passagem da droga do seu local de administração para o plasma, sendo essa etapa importante para maioria das vias de administração, sobretudo as vias orais/enterais que se valem de falhas em barreiras biológicas para a absorção do fármaco (RANGLE; DALE, 2016, GOLAN, 2009). A distribuição, por sua vez, foca em dirigir o fármaco ao seu local de ação, através do sistema circulatório e linfático, levando em conta a atenção na taxa de acumulação da droga em compartimentos periféricos (DOOGUE, POLASEK, 2013, GOLAN, 2009).

Embora a absorção e a distribuição sejam de grande importância para a eficácia de um fármaco, a fase do metabolismo se mostra imprescindível para a biodisponibilidade de drogas orais e para ativação de pró-drogas (DOOGUE, POLASEK, 2013).

O metabolismo de drogas pode ser definido como a modificação bioquímica de um substrato para formação de outros produtos, através de enzimas (TAXAK; BHARATAM, 2014). Essa fase da farmacocinética que possui duas etapas (Metabolismo de primeira passagem e metabolismo de segunda

passagem) é realizada por diversas enzimas dentre as quais a citocromo 450 (CYP450) e suas isoformas são responsáveis pelo metabolismo das maiorias das drogas utilizadas na medicina (FOTI; DALVIE, 2016).

O metabolismo de fármacos realizados pela superfamília CYP450 resulta em diversas consequências dentre as quais estão inativação farmacológica, efeitos toxicológicos e ativação ou mudança farmacológica da droga (TAXAK; BHARATAM, 2014).

Outra proteína que possui grande importância para o metabolismo, absorção e distribuição é glicoproteína P (P-gp). A P-gp pertence à família de transportadores ABC, que atua como barreira fisiológica, expulsando toxinas e xenobióticos para o exterior das células sendo, portanto, de grande importância para biodisponibilidade e ação de fármacos (NANAYAKKARA et al., 2018, AZEREDO; UCHÔA; COSTA, 2009).

Por fim, após os processos de administração, absorção e metabolismo o fármaco deve ser eliminado para evitar, em algumas situações, efeitos tóxicos, ficando a cargo da excreção esse papel (GOLAN, 2009). Entretanto, a fase de excreção vai além da eliminação de um fármaco, e pode ser definida como a perda de um composto quimicamente alterado de forma irreversível, no qual a maioria dos metabólitos são eliminados através da excreção renal e biliar (GOODMAN; GILMAN, 2015; (DOOGUE, POLASEK, 2013)

Sabendo da dificuldade para avaliar as fases descritas, recentes estratégias vêm sendo utilizadas para auxiliar nos estudos ADMET dentre os quais os estudos *in silico* (computacionais) vem sendo de grande valia. Tais métodos preditivos têm como principais vantagens a redução de gastos, tempo e investimentos em ensaios biológicos de derivados com alta probabilidade de problemas farmacocinéticos e tóxicos no futuro (DAINA et al., 2017; MITEVA; VILLOUTREX, 2017).

O papel dos estudos *in silico* ADMET na avaliação farmacológica pré-clínica, clínica e a toxicidade de novos fármacos no desenvolvimento e revisão regulatória vem sendo bem reconhecidos (VALERIO JR, 2009), podendo se valer de diversas abordagens tais como o QSAR (relação quantitativa de estrutura-atividade) e banco de dados, por exemplo (YAMASHITA; HASHITA, 2004).

Dentre os parâmetros mais utilizados nos estudos *in silico* para a previsão de um bom perfil ADMET de um fármaco é a “Regra dos 5 de *Lipinski*”. Segundo essa regra, os seguintes fatores se dão grande importância para identificar moléculas promissoras:

1. Massa molecular inferior a 500g/mol
2. Número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) inferior ou igual a 10
3. Número de doadores de ligação hidrogênio (DLH) menor ou igual a 5
4. cLogP (coeficiente de partição *n*-octanol/ água) inferior ou igual a 5

Além desse cânone, diversos outros descritores estão se tornando cada vez mais sofisticados. Dentre esses a área de superfície topológica polar (TPSA), no qual avalia a absorção tanto da barreira hemotocefálica como intestinal; e cLogS (coeficiente de solubilidade em meio aquoso) estão se tornando cada vez mais comuns na literatura (PRASANNA; DOERKSEN, 2009).

Outra preocupação que vem sendo analisada pelos estudos *in silico* se diz respeito às características químicas versus propriedades biológicas, a relação dessas duas são utilizadas para a obtenção do composto *drug-likeness*. Compostos *drug-likeness* são moléculas que contêm grupos funcionais e/ou propriedades físicas semelhantes com a maioria dos fármacos conhecidos podendo ser inferidos como compostos que podem ser biologicamente ativos ou podem apresentar potencial terapêutico (KADAM; ROY, 2007).

Esse algoritmo leva em conta facilidade sintética, estabilidade, disponibilidade oral, propriedades farmacocinéticas, falta de toxicidade e potencial mínimo de dependência para eleger o *drug-likeness*, sendo tal ferramenta de grande importância quando aplicada a triagem para seleção de compostos, bibliotecas de design combinatórias e virtual *screening* de banco de dados químicos (DAINA; MICHIELIN; ZOETTE; KADAM; ROY, 2007).

Junto com o *drug-likeness* o *drug-score* é outro parâmetro avaliativo preditivo para analisar o valor global para cada composto como potencial candidato a fármaco, se valendo da combinação de parâmetros de *drug-likeness*, lipofilicidade, solubilidade e peso molecular.

Logo, levando em consideração que uma boa biodisponibilidade permite a redução de doses e da frequência de administração do medicamento, de modo a proporcionar melhor adesão do paciente ao tratamento, os estudos *in silico* se mostram como uma alternativa promissora para a triagem de novas moléculas candidatos a fármacos com perfis ideais de biodisponibilidade e ADMET.

2.7 Estudos *in silico*: *Docking* molecular

A indústria farmacêutica, bem como diversos pesquisadores vem empenhando cada vez mais esforços em métodos modernos e rápidos para identificação de drogas com bom perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

Dentro desse panorama duas estratégias são utilizadas para a obtenção de fármacos com características desejáveis: a LBDD e SBDD (BUENO, 2013; ANDRICOPULO; SALUMLAND; ABRAHAM; 2009; BARREIRO, 2008). O SBDD é um processo cíclico que consiste na aquisição de conhecimento e para isso são utilizados estudos *in silico* para identificar possíveis ligandos e dentre esses estudos uma das ferramentas mais utilizada é o *docking* molecular.

O *docking* molecular, ou modelagem molecular, é uma abordagem *in silico* (computacional) baseada em um processo natural celular, envolvendo ligantes (pequenas moléculas) em configurações

apropriadas para interagir com um receptor para a formação de um complexo estável, sendo tal abordagem de grande interesse para o ponto de vista medicinal (SUPRIYA et al., 2016).

Essa metodologia vem se tornando cada vez mais popular entre diversos pesquisadores da química medicinal, posto que, se mostra um método fácil, barato, eficaz e que viabiliza a economia de tempo e material superando, por vezes, abordagens como HTS (SALMASO; MORO, 2018; SUPRIYA et al., 2016).

O *docking* molecular (**figura 9**) prediz o melhor modo de ligação entre um ligante e uma determinada macromolécula (receptor). Para isso, esse método gera diversas conformações (poses) possíveis de uma molécula dentro do sítio de ligação da proteína selecionada. Logo, a disponibilidade da estrutura tridimensional do alvo molecular é uma condição necessária; podendo ser proveniente de cristalografia de raios X ou RMN ou uma estrutura obtida por técnicas computacionais (como modelagem de homologia) (SALMASO et al., 2018).

O resultado do *docking* molecular consiste primeiramente no algoritmo de busca, que visa identificar a conformação e orientação energeticamente favorável de um ligando (pose de ligante) no sítio ativo; e a função de pontuação, usada para avaliar a energia do ligante no receptor e, assim, prever a afinidade da molécula ao receptor, com base na teoria de baixa energia de ligação entre ligante e receptor (BAZIGIER et al., 2016).

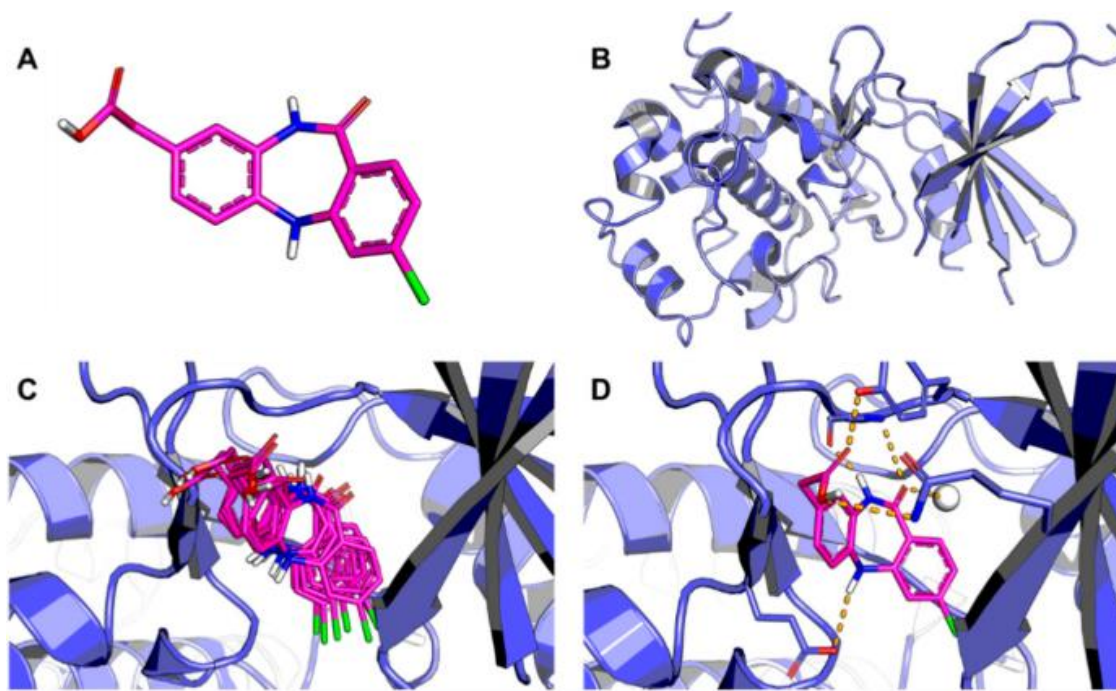
O algoritmo é a parte mais importante para a interpretação e predição correta. Diversos algoritmos são propostos para aumentar o desempenho e promover uma busca computacional rápida e de maior precisão para ancoragem molecular dentre os quais os mais populares são: algoritmo de correspondência (MATCHIN ALGORITHMS- MA-) construção incremental (Incremental construction- IC), Monte Carlo (MC), algoritmo genérico (GA) e dinâmica molecular (MA) e Moldock (MENG et al., 2011; THOMSEN; CHRISTENSEN, 2006).

O *docking* molecular utiliza duas abordagens principais: 1) abordagem de simulação, onde o ligante e o alvo são separados por uma distância física e aos poucos vão se aproximando após “tempos definidos de movimentos” em seus espaços conformacionais; 2) abordagem de complementaridade da forma, onde a energia de interação molecular se dá através das características estruturais superficiais do alvo e do ligante (DAR; MIR, 2017).

Essa estratégia computacional possui diversas aplicações, dentre elas está o desenvolvimento de novas drogas, identificação de *Hits*, otimização de um composto *Lead*, biorremediação, busca de *multi-targets* e interações proteína-proteína (MANI et al., 2016). Além disso, dados dessa ferramenta *in silico* pode ajudar no entendimento mecanismos de ação de candidatos a novas drogas bem como validar previsões de QSAR (SCOTTI et al., 2017) sendo, portanto, uma ferramenta de grande importância para orientação de obtenção de novos fármacos.

Figura 9: Processo do *docking* molecular

Fonte: FERREIRA et al., (2015)



Legenda: (A) estrutura tridimensional do ligando; (B) estrutura tridimensional do receptor; (C) O ligando é encaixado na cavidade de ligação do receptor e as conformações putativas são exploradas; (D) A conformação de ligação mais provável e as interações intermoleculares correspondentes são identificadas.

2.8 A importância dos derivados tiofênicos para a química medicinal

Há mais de um século os compostos heterocíclicos ocupam um papel destaque na química medicinal exercendo grande impacto na síntese orgânica. Essas estruturas, que são amplamente encontrados na natureza, são os constituintes principais de muitos componentes biológicos, como os carboidratos e o DNA, que apresentam notáveis mudanças no caráter cíclico devido à presença de heteroátomos, podendo vir a ser poderosos *scaffolds* com atividades biológicas inestimáveis (KERI et al., 2017).

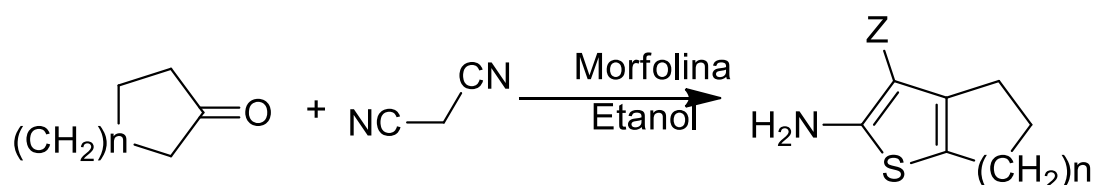
Dentro dessa classe de moléculas tão abrangente, deve-se destacar o conjunto de estruturas nomeadas de núcleo tiofênico. Os tiofenos são caracterizados por ser uma molécula heterocíclica insaturada de cinco membros contendo o enxofre como heteroátomo. Sua natureza aromática se deve ao par de elétrons livre do enxofre encontrados no orbital 3s que possui menor capacidade de interagir com os elétrons π da ligação dupla (SAKER; NAHAR, 2009).

O núcleo tiofeno foi descoberto e isolado em 1883 por Meyer, como contaminante do benzeno, no alcatrão (JHA et al., 2012). Entretanto, foi somente em 1950 que os tiofenos começaram a levantar maior

interesse dos cientistas devido uma série de características vantajosas para o design de drogas. Dentre essas características estão bioisosterismo dessa molécula, devido aos seis elétrons π ; núcleo eletronicamente e estericamente semelhante ao benzeno e presença do heteroátomo de enxofre (GRONOWITZ, 1985). Logo, o conjunto dessas características torna o núcleo tiofênico bastante utilizado na química medicinal e na indústria, sendo os 2-amino-tiofênicos (2-AT) e seus derivados uma das estruturas de grande notoriedade.

Diversas metodologias podem ser empregadas para a síntese do *scaffold* 2-AT, entretanto, a mais conhecida é a síntese de Gewald. Karl-Gewald foi um químico que inovou a síntese de 2-amino-tiofênicos. Este criou um método de síntese de 2-AT, através da reação entre compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas), nitrila ativada e enxofre na presença de amina secundária em temperatura ambiente (**esquema 1**) que produz bons rendimentos (CRUZ, 2011).

Esquema 1: Obtenção dos 2-amino-tiofênicos por meio da síntese de Gewald

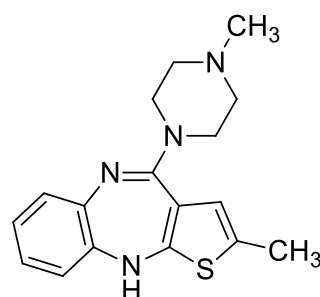


Devido à grande utilidade dos 2-AT, não apenas na síntese orgânica, mas também em outros campos, são registradas 15 variações do método de Gewald explorando condições de reação com substratos de diferentes grupos funcionais e substituintes tais como alquila, arila e heteroarila e uso de base inorgânica (Na_2CO_3 , NaOH , NaHCO_3 , K_3PO_4) no lugar das orgânicas (PUTEROVÁ, KRUTOŠÍKOVÁ, VÉGH, 2010).

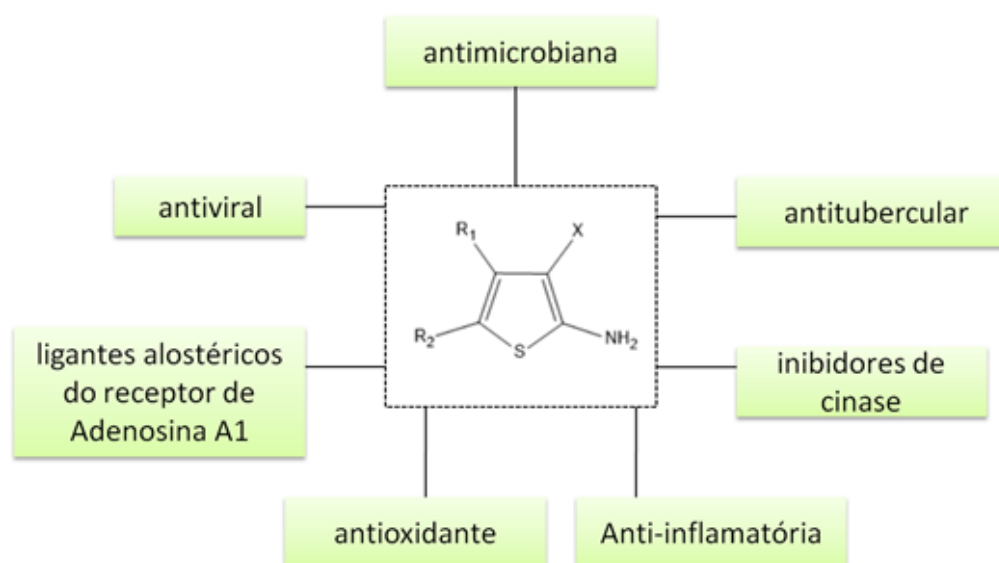
Os 2-AT, bem como os seus derivados, também podem ser obtidos respeitando o princípio da filosofia da síntese verde através de reações com uso de ultrassom e sem solventes apresentando rendimentos semelhantes ao método de Gewald (SANTOS et al., 2011) ou por meio da utilização de reator de micro-ondas como demonstrando no trabalho de Luna (2018).

Os 2-amino-tiofênicos são utilizados como *building blocks* e *synthons* em síntese orgânica, ganhado atenção especial devido a sua diversidade biológica e farmacológica, sendo também considerado um *scaffold* para a química medicinal (BOZOROV et al., 2017).

Várias drogas comerciais contendo enxofre tais como Zyprexa® (**figura 10**), (usado para o tratamento de esquizofrenia), Clotiazepam® (para tratamento de insônia e ansiedade) e Surgam® (utilizado como anti-inflamatório não esteroideal AINES) contêm fragmento 2-AT como o núcleo principal (BHALLA; SAINI; BARI, 2017).

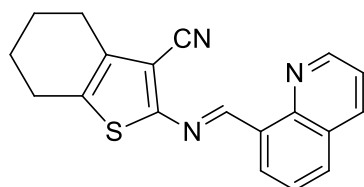
Figura 10: Drogas comerciais com fragmentos de 2-AT**Zyprexa**

Além das atividades dos fármacos comerciais os derivados 2-AT possuem outras atividades biológicas e atributos farmacológicos (**figura 11**) sendo conhecidos por apresentar atividade antiviral, antimicrobiana, antitubercular, bem como podem se ligantes alostéricos do receptor de Adenosina A1, inibidores de cinase e antioxidante (BOZOROV et al., 2017; VITAL et al., 2009).

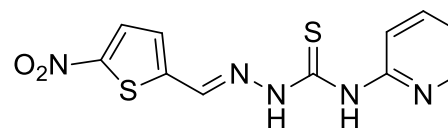
Figura 11:Atividade biológica de 2-AT e seus derivados

Os derivados 2-AT, também possuem atividade antifúngica descrita para *Candida krusei* como o composto da **figura 12a**, que possui um anel quinolínico acoplado (SOUZA et al., 2012) e excelente atividade contra *Cryptococcus neoformans*, sobretudo para o composto nomeado de **L10 (Figura 12b)**, como demonstrado no trabalho de Araújo Neto et al., (2017).

Figura 12: Derivados tiofênicos contra *Candida krusei* (a) e *Cryptococcus neoformans* (b)



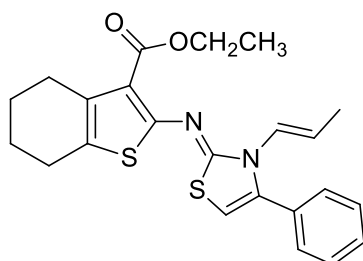
(a)



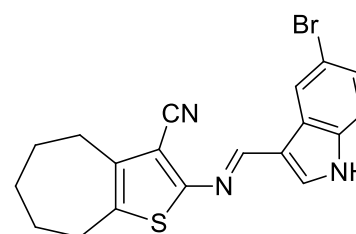
(b)

Além da atividade antifúngica, os derivados 2-ATs mostram ser eficazes contra diversas DNs. O trabalho de Silva-Júnior e colaboradores (2016) relata atividade biológica do híbrido de tiofênicos-tioúreia, mostrado na **figura 13a**, contra amastigotas de *Trypanosoma cruzi*, com possíveis mecanismos de ação por inibição da enzima cruzaina dessa espécie de parasita. Já Rodriguez et al., (2015) demonstram em seu trabalho atividade antileishmaniscida para promastigotas de *L. amazonensis*, sendo o composto da **figura 13b** destaque por agir contra os macrófagos infectados e por modular a resposta imune.

Figura 13: Derivados tiofênicos com atividade contra *Trypanosoma cruzi* (a) e *Leishmania amazonensis* (b)



(a)



(b)

No que tange a atividade antitumoral, os derivados como o 2-amino-3-ciano-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil] (**figura 14**), do trabalho de ROMAGNOLI et al., (2014), que age contra diversas linhagens cancerígenas, e os compostos **6CN14** (**figura 15a**) e **7CN09** (**figura 15b**), provenientes dos resultados de Aguiar et al., (2016), que possuem atividade contra célula de linhagem de adenocarcinoma cervical (HeLa) demonstram ser moléculas anticâncer promissoras, visto suas excelentes atividades diante de diferentes tipos de câncer.

Figura 14: 2-amino-3-ciano-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil] com atividade anticâncer

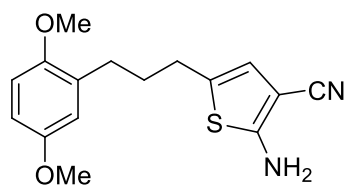
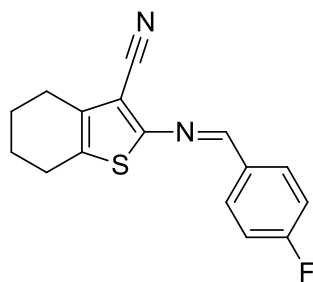
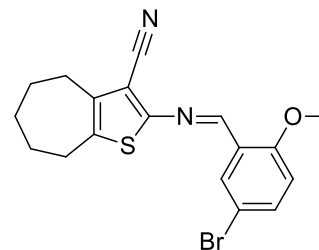


Figura 15: 6CN14 (a) e 7CN09 (b) ativos contra célula de linhagem de adenocarcinoma cervical (HeLa)



(a)



(b)

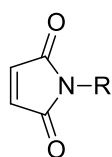
Logo, diante de suas características, nota-se que os núcleos tiofênicos são moléculas da química medicinal com boa empregabilidade, tanto pelo seu potencial de formar novos derivados, por meio de hibridação e bioisosterismo, quanto pela sua diversidade em ensaios biológicos, sendo esta, portanto, de grande interesse para síntese orgânica e farmacologia.

2.9 As imidas cíclicas na química medicinal

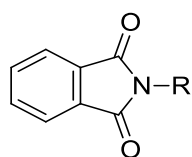
Outra classe moléculas bioativas que vem contribuindo para síntese de produtos naturais, drogas e polímeros são as imidas cíclicas. Essas estruturas e seus *N*-derivados contêm ligações *bis*-amidas, com a estrutura geral [-CO-N(R)-CO-], que as torna bastante atraentes, posto que possibilita diversidade sintética e estrutural (KAVITHA et al., 2016).

Essas moléculas são nomeadas a partir do anidrido que lhe deu origem e podem ser divididas em diversas classes como maleimidas (**figura 16a**), ftalimidas (**figura 16b**), succinimidas, naftalimidas, glutarimidas e diversas *bis*-imidas como pirometilimidas (**figura 16c**) e bifenil-tetracarboxilimida (**figura 16d**).

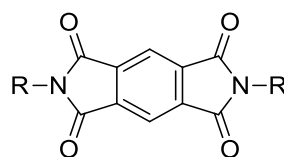
Figura 16: Diferentes classes de imidas cíclicas



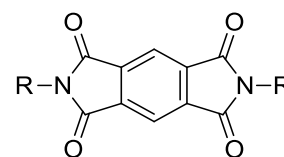
(a)



(b)



(c)



(d)

Estudos de relação estrutura-atividade (*structure-activity-relationship- SAR*) de derivados maleimidas demonstram que a presença de um grupo aceptor de elétrons terciário e substituições na alquilaminas são os responsáveis pelo seu caráter hidrofóbico e neutro, podendo entrar facilmente em membranas biológicas e consequentemente apresentar melhorias na atividade biológica de muitos compostos que contém essa estrutura (PATIL et al., 2014; GREWAL; SOBHIA, 2012).

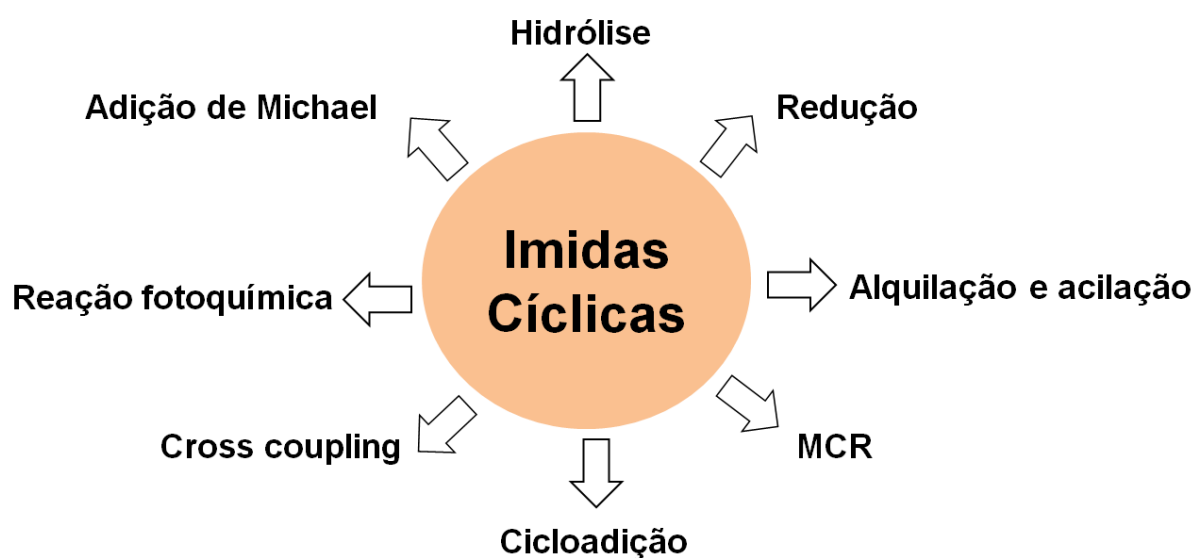
Ainda, a existência de átomos de oxigênio e nitrogênio como sítios doadores pode coordenar esses ligantes com o sistema biológico e causar alguns efeitos farmacológicos sendo esses efeitos atribuídos ao tamanho e características eletrofílicas dos grupos substituintes no anel imida (HASSANZADEH, JAFARI, 2018).

Devido à sua facilidade de formar diferentes derivados, os núcleos imídicos, sobretudo as maleimidas, são encontradas em diversos produtos naturais como a himanimida, sendo os produtos naturais derivados dessa estrutura classificados principalmente em nonadrides, tautomicina, tautomicetina e anidrido chaetomólicos (CHEN, ZHENG, SHEN, 2007). Esse núcleo também é identificado em diversos componentes biológicos tais como nas bases nitrogenadas timina e uracila (AGUIAR, 2008).

Os núcleos imídicos podem fazer parte de diversos tipos de reações químicas, além de várias outras reações clássicas (**figura 17**) como: cicloadição, MCR, acoplamento cruzado e adição Michael ou Diels-Alder (KAVITHA et al., 2016, KAUR, 2013).

Figura 17: Imidas cíclicas e sua participação em diversos tipos de reação

Fonte: KAVITHA et al., (2016)



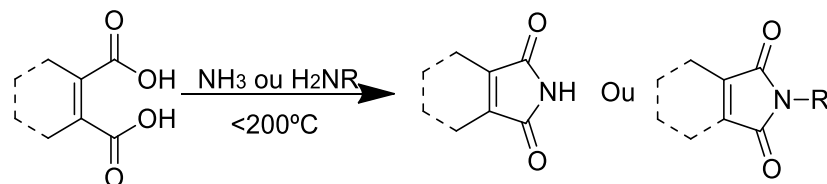
Diante dessa diversidade reacional, vários métodos sintéticos são utilizados para obtenção de diferentes imidas alifáticas simples, entretanto, no que se refere às imidas aromáticas e cíclicas se faz necessário o uso de métodos específicos para a obtenção dessas moléculas. (HARGREAVES, 1970).

Um dos métodos mais utilizados, demonstrado no **esquema 2**, consiste no emprego de ácidos dicarboxílicos, como material de partida, com aquecimento a temperaturas menores que 200°C, na presença de uma quantidade equimolar de amônia ou de aminas substituídas (DOLCI et al., 2016; HARGREAVES, 1970).

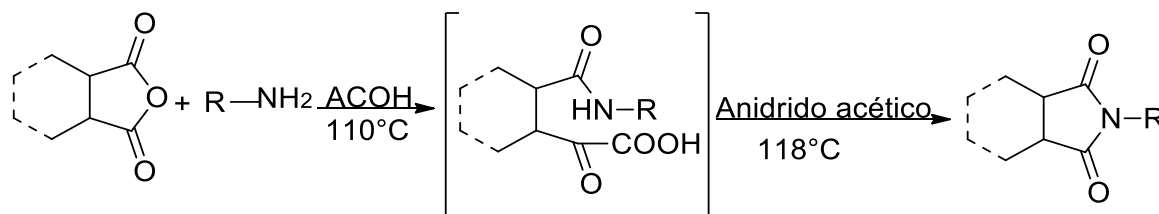
Outra metodologia bastante popular para obtenção dos núcleos imídicos se dá em duas etapas (**esquema 3**) onde a primeira envolve a presença do anidrido e quantidades equimolares de aminas substituídas em ácido acético quente, para obtenção do intermediário que posteriormente será ciclizado através do anidrido acético a quente (AMR et al., 2010).

Metodologias que envolvem a utilização de microondas, síntese assimétrica organocatalítica, síntese sólida, utilizando resinas de hidroximetilpoliestireno, e reações com variações de solventes e catalisadores também são descritas para obtenção dos derivados imídicos (ALI, 2016; HENDSBEE et al., 2014; CHAUHAN et al., 2013; BARN; MORPHY, 1998).

Esquema 2: Obtenção de derivados imídicos cíclicos pelo método de Hangreaves



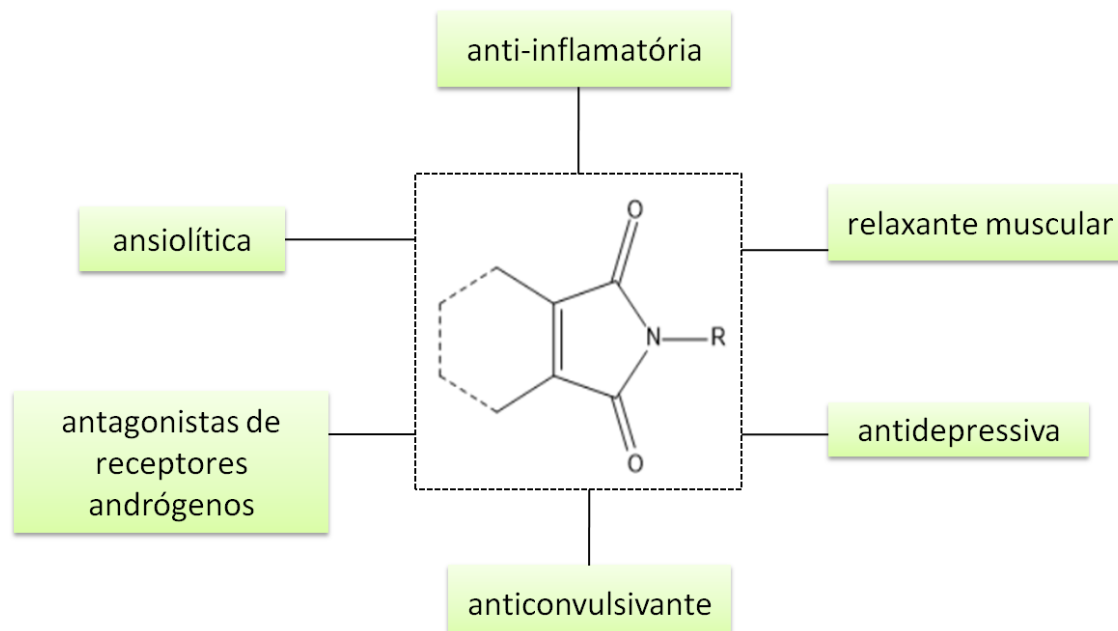
Esquema 3: Obtenção de derivados imídicos cíclicos pelo método de ácido acético.



As imidas cíclicas se mostram de grande interesse por apresentar diversas comprovações de atividades biológicas distintas (**figura 18**) que vão desde doenças negligenciadas a patologias de países desenvolvidos, funcionando como *building blocks*, responsáveis por melhorar a atividade das moléculas

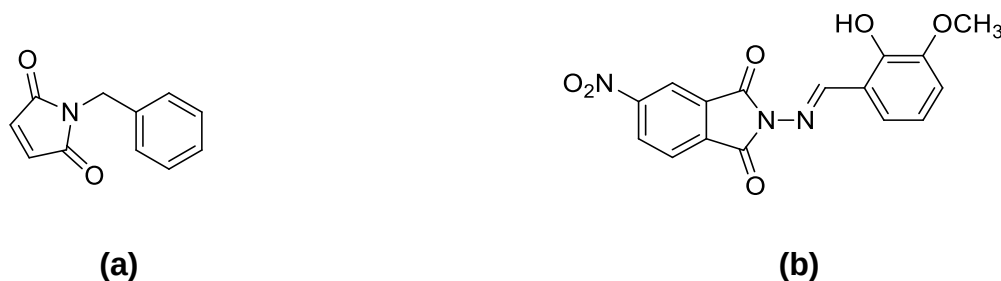
e produzir novos compostos com perfis farmacocinéticos e segurança desejável (HASSANZADEH, JAFARI, 2018; GOMES et al., 2016; KUSHWAHA, KAUSHIK, 2016).

Figura 18: Núcleo imídico e suas atividades relatadas na literatura



Além das atividades já demonstradas essas moléculas bioativas podem ser efetivas frente a diversas espécies de fungos. Dentre os exemplos, estão as representadas na **figura 19a** do trabalho de Sortino et al., (2011) e **figura 19b** de Sinha et al., (2017) que são ativas contra diferentes espécies de fungos como *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus flavus* e *Chalara corda*.

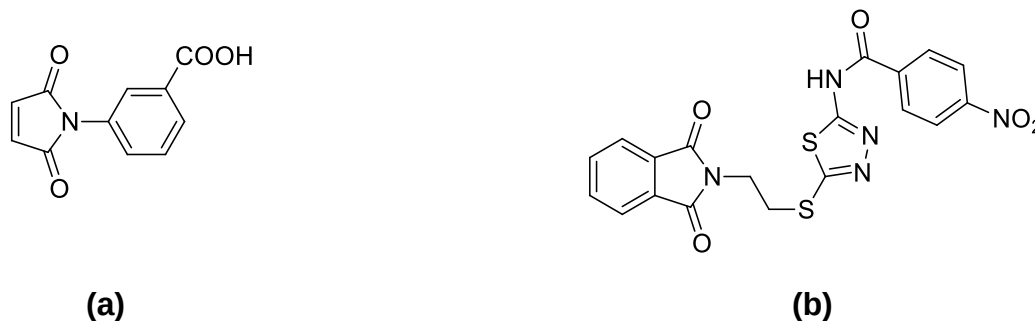
Figura 19: Derivados maleimidas (a e b) e ftalimida (c) com atividade antifúngica



Com relação a doenças de primeiro mundo, como o câncer, os núcleos maleimidas, bem como ftalimidas também são efetivos. Os aril-maleimidas, como representado na **figura 20a**, por exemplo, são citotóxicos e induzem apoptose em células leucêmicas murinas do tipo L5178-Y (ANDRADE-JORGE et

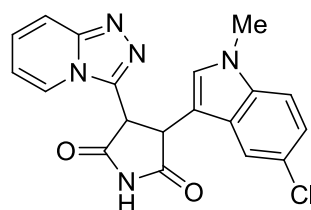
al., 2016) e o derivado ftalimida (**figura 20b**) se mostra efetivos contra células de câncer de colon (HT-29) e de mama adenocarcinoma (MCF-07) (REZAEI et al., 2017).

Figura 20: Derivados maleimidados (a) e ftalimidados (b) com atividade antineoplásica



Derivados híbridos de maleimidados com anéis triazólico, como a molécula **7f** (**figura 21**), se mostram um seletivo inibidor do receptor GSK-3 β , sendo consequentemente um potente agente preventivo contra a isquemia cerebral (YE et al., 2017).

Figura 21: Maleimida como inibidor do GSK-3 β



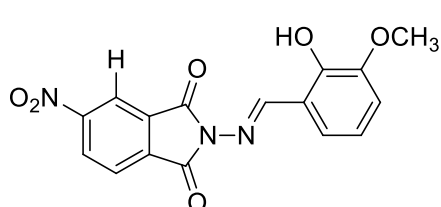
Ademais, com relação à atividade antiparasitária, derivados híbridos ftalimidados, como o análogo da **figura 22a**, possuem boa citotoxicidade e alta seletividade contra cepas de malária da espécie *P. falciparum* (GONZÁLEZ et al., 2014) e baixa toxicidade juntamente com excelente atividade contra *Leishmania infantum* (**figura 22b**)(dos SANTOS ALIANÇA et al., 2017).

Figura 22: Derivados maleimidados (a) e ftalimidados (b) com atividade contra *P. falciparum* e *Leishmania infantum* respectivamente

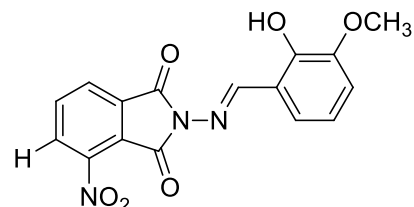


No que tange a atividade microbiana, as imidas cíclicas também se mostram interessantes, visto que, Sinha et al., (2017) obtiveram derivados ftalimídicos condensados com diferentes aldeídos aromáticos substituídos, tais como os mostrados na figura **23a** e **23b**, que possuem atividade antimicrobiana contra *E. coli*.

Figura 23: Derivados ftalimídicos (a) e (b) com atividade antimicrobiana



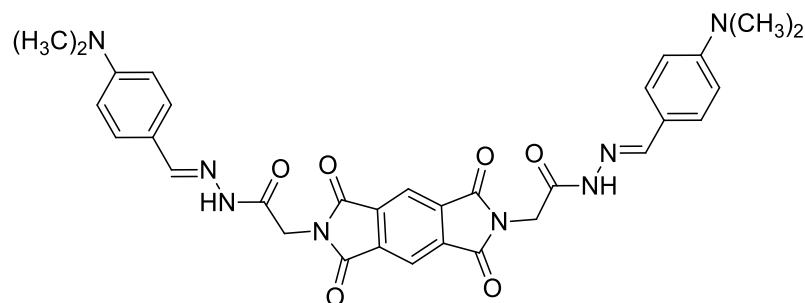
(a)



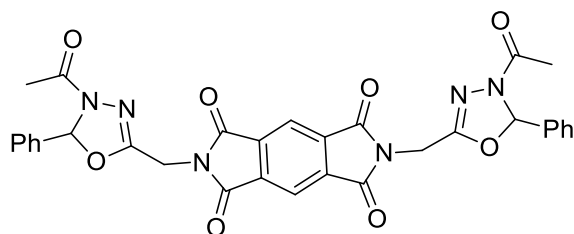
(b)

Também, foi relatado nos trabalhos de Azzawi e Al-Obiadi (2016) excelente atividade antimicrobiana de imidas bicíclicas a partir do dianidrido piromelítico e uma base de Schiff para todas as bactérias testadas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Cryptococcus albidus* (**figura 24a e 24b**).

Figura 24: Piromelitimidas com atividade antibacteriana



(a)



(b)

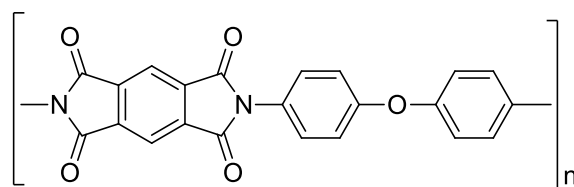
Diferentes derivados imídicos tais como as *bis*-imidas (**figura 25a e 25b**) do trabalho de Assy et al., (2013) demonstram ser bons agentes antiarrítmicos apresentados resultados melhores que drogas comerciais como a Lidocaína e Procaína.

Figura 25: Derivados *bis*-imidas como agentes antiarrítmicos



Ainda, com relação às *bis*-imidas o seu uso não se limita apenas à terapêutica. A aplicação dessas moléculas abrange diversos setores funcionando como polímeros de membrana, como a Kepton® (**figura 26**), sendo usados na eletrônica molecular, sistemas fotossintéticos supramoleculares e artificiais e por vezes associadas à nanotubos de carbonos (TSAI, CHEN, 2014; VANHERCK, et al., 2013; DELOZIER et al., 2006).

Figura 26: *Bis*-imidas como polímero de membrana Kepton ®



Diante do demonstrado e da necessidade da busca de novos fármacos com ação antifúngica, antileishmanicida e anticancerígena, nota-se que os núcleos tiofenos e imídicos aparentam ser uma alternativa atraente para o desenvolvimento de novos fármacos com características promissoras abrindo margem para estudos que visem não somente a atividade biológica como também a farmacocinética desses compostos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho objetiva o planejamento e a síntese de novos derivados híbridos contendo 2-amino-tiofênicos acoplados com diferentes núcleos imídicos como potenciais candidatos a fármacos antifúngicos, antileishmania e antitumorais.

3.2 Objetivos Específicos

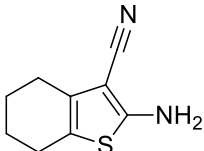
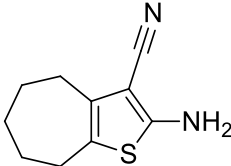
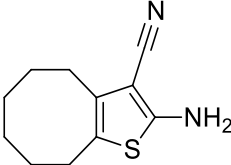
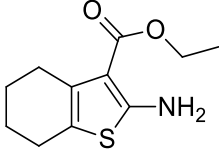
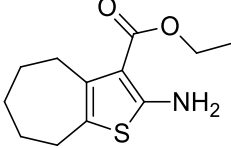
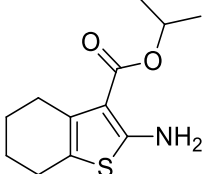
- Sintetizar, caracterizar e comprovar as estruturas químicas de uma nova classe de derivados híbridos através do acoplamento de 2-amino-tiofênicos com anidrido maléico; anidrido ftálico; dianidrido piromelítico (PMDA) e 3,3',4,4'-bifenil dianidrido de ácido tetracarboxílico (BPDA);
- Analisar, por meio de estudos *in silico*, o perfil ADMET dos derivados obtido e planejados através do uso dos softwares Osiris Property Explorer e SwissADME a fim de identificar estruturas mais promissoras, e/ou com características mais adequadas;
- Promover estudo de *docking* molecular dos derivados híbridos sintetizados em alvos biológicos chave para o metabolismo e crescimento do fungo *Cryptococcus neoformans*, do protozoário *Leishmania. sp.* e do câncer adenocarcinoma cervical a fim de se sugerir possíveis mecanismos de ação e identificar compostos com melhor potencial para estudos futuros;

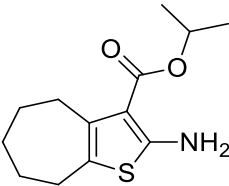
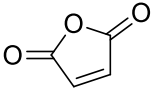
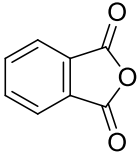
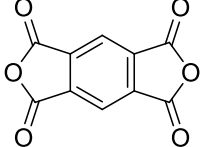
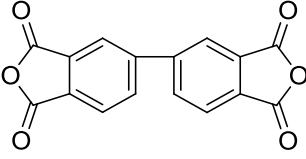
4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Procedimentos sintéticos

A principal metodologia sintética para a obtenção dos novos derivados 2-amino-tiofênicos (2-AT) foi baseada na síntese linear do trabalho de Santos (2018) (**esquema 5**). Essa síntese permitiu a condensação de diferentes 2-AT (**tabela 3**), que foram previamente sintetizados e purificados pelo Laboratório de Síntese de Vetorização de Moléculas (LSVM) da UEPB, com diferentes núcleos imídicos (**tabela 3**), de procedência comercial, para a obtenção dos derivados proposto nesse trabalho.

Tabela 2: Reagentes utilizados para síntese de novos híbridos 2-AT

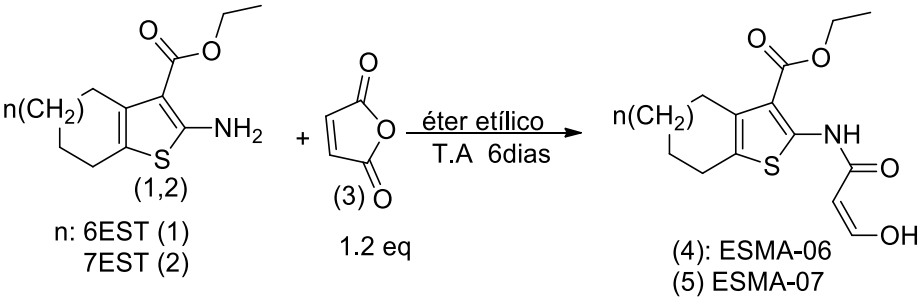
Reagentes Núcleos tiofenos	Nomenclatura
 6CN	2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>b</i>]tiofen-3-carbonitrila
 7CN	2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[<i>b</i>]tiofen-3-carbonitrila
 8CN	2-amino-4,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloocta[<i>b</i>]tiofen-3-carbonitrila
 6EST	etil 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>b</i>]tiofen-3-carboxilato
 7EST	etil 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[<i>b</i>]tiofen-3-carboxilato
 Isopropil 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>b</i>]tiofen-3-carboxilato	Isopropil 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>b</i>]tiofen-3-carboxilato

6iPr	
	isopropil 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]tiofen-3-carboxilato
7iPr	
Anidridos	Nomenclatura
	furan-2,5-dione
Anidrido maléico	
	isobenzofuran-1,3-dione
Anidrido ftálico	
	benzo[1,2- <i>c</i> :4,5- <i>c'</i>]difuran-1,3,5,7-tetraona
Anidridopiromelitílico co (PMDA)	
	[5,5'-biisobenzofuran]-1,1',3,3'-tetraona
BPDA	

4.1.1 Síntese para obtenção do composto ESMA-06 e ESMA-07

Seguindo o trabalho ALI et al., (2010) (**esquema 4**) uma solução de Etil 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato (0,3 mmol, 0,100 g) (**2**) e 1,2 equivalente de anidrido maléico (0,035 g) em 15 mL de éter etílico foram agitados sob temperatura ambiente por 6 dias e acompanhada por CCD utilizando o sistema 1:1 hexano/acetato de etila.

Esquema 4: Metodologia de obtenção de derivados 2-amino-tiofênicos acilados



Após a constatação do consumo dos produtos de partida, a reação foi filtrada e o sólido resultante recristalizado em éter etílico obtendo o produto acilado **ESMA-06(4)** cromatograficamente puro. Para o acilado **ESMA-07(5)** a mesma quantidade dos reagentes e protocolo metodológico foi seguido, entretanto, os produtos de partida (Etil 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofen-3-carboxilato e anidrido maléico) (**2**) foram solubilizados 15 mL de clorofórmio e o composto obtido foi recristalizado em éter etílico.

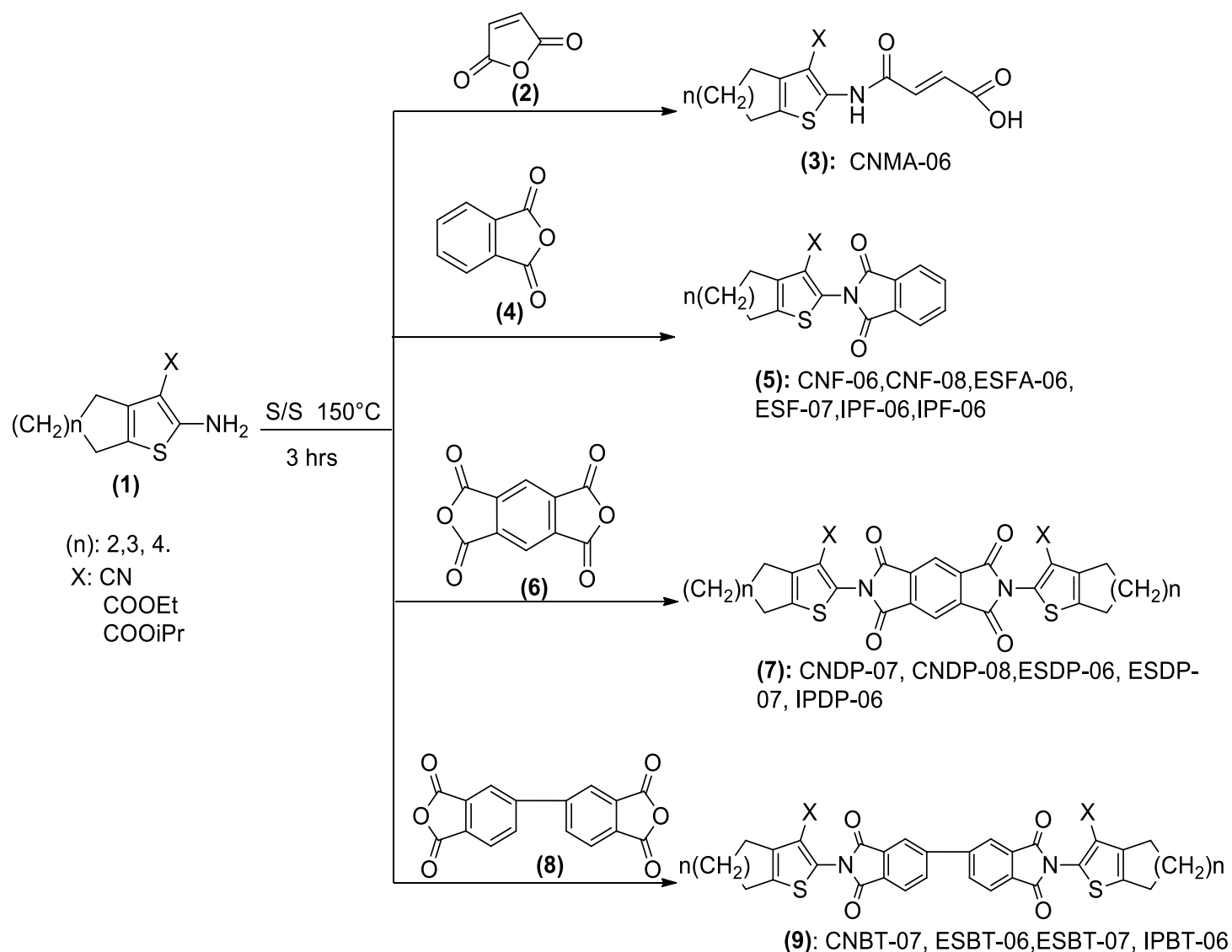
4.1.2 Síntese dos compostos 2-AT imídicos

A síntese dos novos derivados tiofênicos foi elaborada de acordo com o trabalho de Santos (2018). Tal procedimento (**esquema 5**) foi executado da seguinte maneira para os anidridos maléicos e ftálicos: diferentes 2AT (0,3 mmol, 0,100 g) (**1**) juntamente com 2 eq de diferentes imidas cíclicas- anidrido maléico (0,098 g) (**2**) ou anidrido ftálico (0,088 g) (**4**) foram macerados com o cadinho e pistilo. Após a maceração, os reagentes foram colocados em um balão de fundo redondo sem solvente (S/S) e aquecidos a 150°C por 3 horas.

A reação foi acompanhada por CCD em sistema 7:3 hexano/acetato de etila e ao longo do procedimento foi observado o desprendimento de gases, bem como a formação de água nas paredes do balão de fundo redondo utilizado. Constando-se o término da reação e a inexistência de subprodutos de reação, os produtos finais (**3**) e (**5**) foram coletados e purificados de acordo com o solvente apropriado, tal como demonstra a **tabela 3**.

Vale ressaltar, que as reações com dianidrido piromelítico (PMDA) (**6**) e 3,3',4,4'-bifenil dianidrido de ácido tetracarboxílico (BPDA) (**8**) apresentaram algumas variações. Nessa situação, utilizou-se 0,055 g dos dianidridos, e 2 a 3 equivalentes dos 2-AT, estando esse valor de acordo com o tipo de 2-AT. A outra variação se diz respeito ao processo de purificação no quais os produtos (**7**) e (**9**) eram lavados com bastante etanol (**tabela 3**). Ademais, não ocorreu nenhuma outra diferença de metodologia para a preparação dessas moléculas e todas se mostraram cromatograficamente puras.

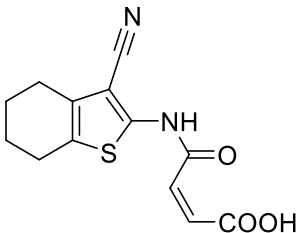
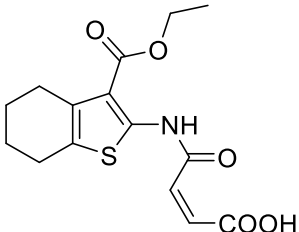
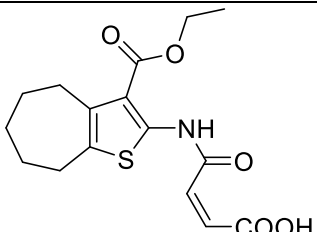
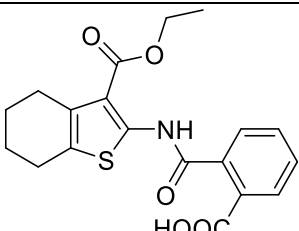
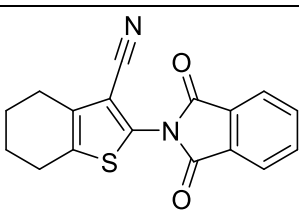
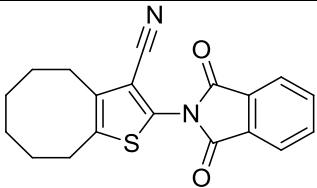
Esquema 5: Metodologia de obtenção de novos derivados 2- aminotiofênicos com base em Santos (2018)

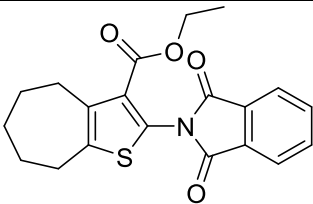
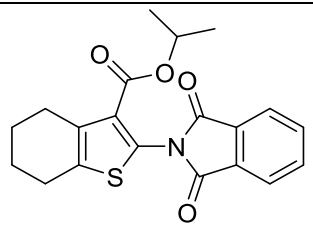
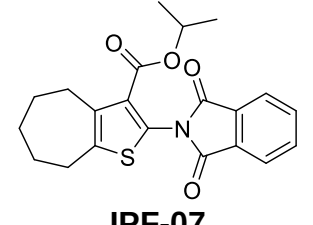
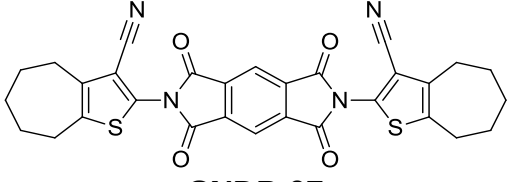
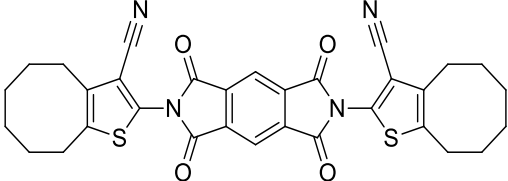
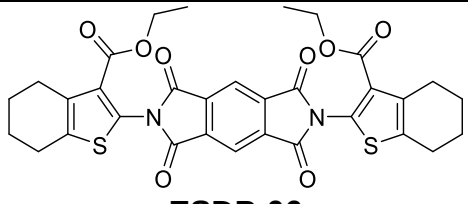
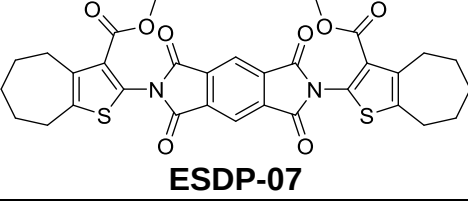


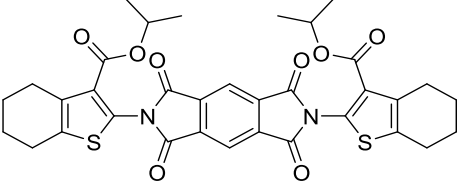
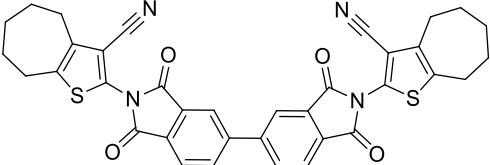
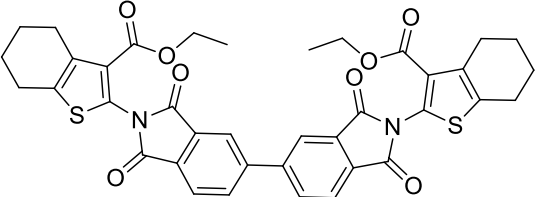
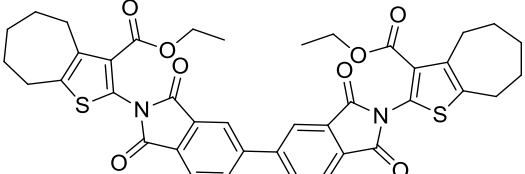
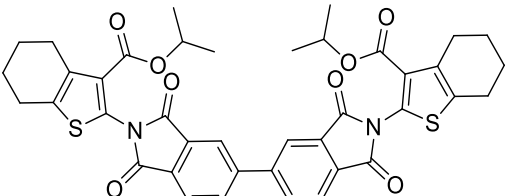
CNMA-06: X=CN	(n)=2	IPF-07: X=COOiPr	(n)=3	CNBT-07: X=CN	(n)=3
CNF-06: X=CN	(n)=2	CNDP-07: X=CN	(n)=3	ESBT-06: X=COOEt	(n)=2
CNF-08: X=CN	(n)=4	CNDP-08: X=CN	(n)=4	ESBT-07: X=COOEt	(n)=3
ESFA-06: X= COOEt	(n)=2	ESDP-06: X=COOEt	(n)=2	IPBT-06: X=COOiPr	(n)=2
ESF-07: X=COOEt	(n)=3	ESDP-07: X=COOEt	(n)=3		
IPF-06: X=COOiPr	(n)=2	IPDP-06: X=COOiPr	(n)=2		

Legenda: S/S (sem solvente)

Tabela 3: Procedimentos metodológicos para a obtenção dos híbridos 2-AT

Compostos	Reagentes	Condições Reacionais	Purificação
 CNMA-06	6CN (100mg) e 2eq de anidrido maléico	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em água destilada
 ESMA-6	6EST (100mg) e 1,2 eq de anidrido maléico	Com éter etílico, T.A, por 6 dias	Recristalização em éter etílico
 ESMA-07	7EST (100mg) e 1,2 eq de anidrido maléico	Com clorofórmio, T.A, por 6 dias	Recristalização em éter etílico
 ESFA-06	6EST (200mg) e 2eq de anidrido ftálico	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em acetato de etila
 CNF-06	6CN (100mg) e 1eq de anidrido ftálico	S/S, 150°C por 3 horas	Solubilização em acetona e refrigeração
 CNF-08	8CN (100mg) e 1eq de anidrido ftálico	S/S, 150°C por 3 horas	Solubilização em acetona e refrigeração

 ESF-07	7EST (100mg) e 2eq de anidrido ftálico	1 etapa: S/S, 150°C por 3 horas; 2 etapa: AC ₂ O, 80°C por 3 horas	Recristalização em água destilada
 IPF-06	6iPr (300mg) e 1eq de anidrido ftálico	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização com solução de 10% de NaOH e água destilada
 IPF-07	7iPr (300mg) e 2eq de anidrido ftálico	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização com solução de 10% de NaOH e água destilada
 CNDP-07	PMDA (55mg) e 2eq de 7CN	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 CNDP-08	PMDA (30mg) e 3eq de 8CN	ACOH, 110°C, por 6 horas	Recristalização em etanol
 ESDP-06	PMDA (40mg) e 3eq de 6EST	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 ESDP-07	PMDA (55mg) e 2eq de 7EST	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol

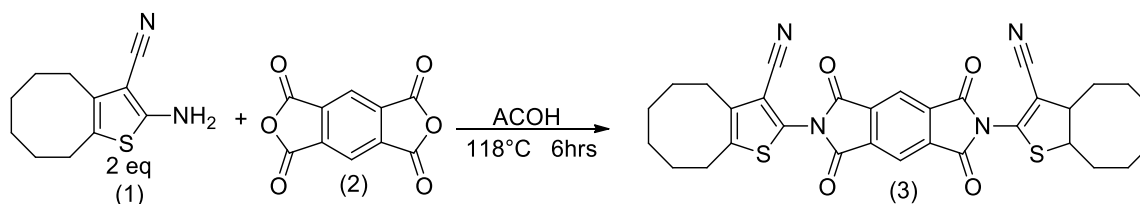
 IPDP-06	PMDA (40mg) e 3eq de 6iPr	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 CNBT-07	BPDA (55mg) e 2,5 eq de 7CN	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 ESBT-06	BPDA (30mg) e 3 eq de 6EST	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 ESBT-07	BPDA (55mg) e 2,5eq de 7EST	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol
 IPBT-06	BPDA (40mg) e 3eq de 6iPr	S/S, 150°C por 3 horas	Recristalização em etanol

Legenda: eq (equivalentes); S/S (sem solvente), AC₂O (anidrido acético), ACOH (ácido acético)

4.1.3 Reação para obtenção do composto CNDP-08

Seguindo a metodologia de Assey et al., (2013) (**esquema 6**) 0,030 g (0,13 mmol) de dianidrido piromelítico (**2**) e 2 eq. do 2-aminotiofeno 8CN (**1**) foram solubilizados em 6 ml de ácido acético. A reação aconteceu sob agitação, refluxo de 118°C e foi acompanhada por CCD em sistema de eluição 7:3 hexano/acetato de etila. Após 6 horas, foi constatado o consumo dos reagentes e a reação foi filtrada e lavada diversas vezes com álcool etílico (**tabela 3**) obtendo um produto final (**3**) cromatograficamente puro.

Esquema 6: Metodologia de obtenção do composto **CNDP-08**



4.1.4 Cromatografia

Para essa etapa foi utilizada cromatografia de camada delgada (CCD) de placa Fluka sílica gel 60 F 254 sobre folha de alumínio, de 0,20mm de espessura utilizando o sistema de eluição adequado para cada reação. As placas foram reveladas sob luz ultravioleta (254 ou 365 nm).

Para a cromatografia em placa preparativa foram utilizadas placas de vidro 20 x 20 cm, impregnadas com 0,2 mm de Sílica Gel P/UV254 com CaSO₄, Macherey-Nagel (Duren-Alemanha).

4.1.5 Caracterização físico-química

Após a síntese, realizou-se a caracterização dos compostos no qual foram avaliados: aparência; cálculo de fator de retenção (R_f); faixa de fusão (F.F), utilizando o aparelho MA 381 Marconi Equipamentos para Laboratórios, sendo indicados sem correções; e o rendimento (%) verificado pela fórmula abaixo:

$$R = \frac{\text{Massa esperada (g)} \times 100}{\text{Massa obtida (g)}}$$

4.1.6 Nomenclatura das moléculas

O nome químico dos compostos foi gerado pelo programa *ChemDraw Ultra* 12.0 da Cambridge Software, levando em consideração as regras propostas pela IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

4.2 Elucidação Estrutural

4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As moléculas obtidas tiveram suas estruturas comprovadas por meio de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H) e Carbono (¹³C), através do espectrofotômetro Varian Modelo Plus de 400 ou 600 MHz com transformada de Fourier. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz). Para o RMN H¹ as multiplicidades são

dadas como: s (singleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete). Os solventes utilizados foram dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) e clorofórmio deuterado (CDCl₃) utilizando o pico residual do TMS desses solventes como referência.

4.2.2 Espectrometria de Massa de alta resolução

Para determinação dos fragmentos de massas das moléculas obtidas foi utilizado os espectrômetros de massa micrOTOF Q II ESITOF da Bruker Daltonics® (Billerica, EUA), equipado com analisador de massas do tipo quadrupolo – tempo de voo (QTOF), com auxílio da bomba de infusão vazão de 300µl/h. A voltagem do capilar e do end plate foram 3500 V e 500 V (modo positivo de ionização) e 3500 e V 500 V (modo negativo de ionização), temperatura do gás de secagem (nitrogênio) 180°C, vazão de 4 L/min. Para calibração interna utilizou-se solução de ácido, trifluoro acético sodiado (NaTFA), com concentração de 10mg/ml.

4.2.3 Difractometria de raios X

Os dados cristalografados das moléculas **CNF-08** e **ESF-07** foram coletados pelo difratômetro da Bruker e analisado por meio do *software* APEX2 (Bruker, 2009). Para o refinamento celular e redução de dados foi utilizado o SAINT (Bruker, 2009). O programa usado para resolver estrutura foi SHELXTL (Sheldrick, 2008) e para refiná-las foi o *software* SHELXL2014/7 (Sheldrick, 2015). Para os gráficos moleculares foi utilizado o programa DIAMOND (Crystal Impact, 2014) e o *software* empregado para preparar material para publicação foi publCIF (Westrip, 2010).

4.3 Estudos *in silico*

4.3.1 Determinação do perfil ADMET

Sabendo que os estudos *in silico* são grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos, foram previstas as propriedades físico-químicas bem como o perfil ADMET das moléculas estudadas.

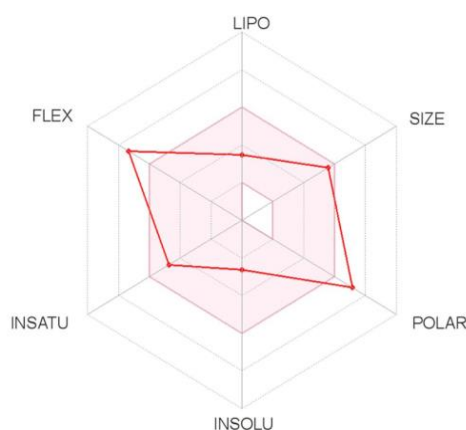
Os parâmetros da área de superfície topológica polar (TPSA), solubilidade em água (LogS), toxicidade, coeficiente de partição octanol/água (LogP), massa molécula (g/mol), número de grupos aceptores e doadores de ligação hidrogênio (regra de Lipinski) foram avaliados através dos *software* livres: Osiris Property Explorer (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) e SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>).

Além desses a partir da TPSA foi calculado a porcentagem de absorção parcial gastrointestinal pela fórmula (ZAHO et al., 2000):

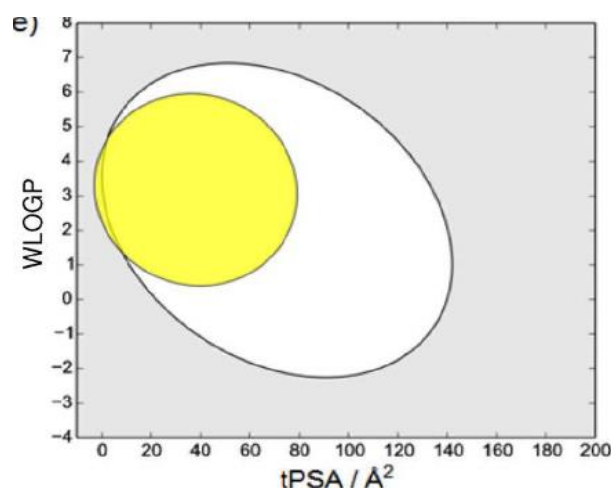
$$\%ABS: 109-[0,345 \times TPSA]$$

O programa SwissADME também permitiu a apresentação de dados na forma do gráfico de *Bioavailability Radar* (responsável por apresentar um conjunto de propriedades favoráveis para uma excelente biodisponibilidade, bem como o perfil de *drug-likeness*) baseado em 6 propriedades: lipofilicidade, tamanho, polaridade, solubilidade, flexibilidade e saturação (DAINA, MICHIELIN, ZOET, 2017) (**figura 27**).

Figura 27: Bioavailability Radar- gráfico de perfil ideal de biodisponibilidade (área rosa)



Ainda, com o *software* SwissADME foi possível a obtenção do gráfico *BOILED-Egg* (**figura 28**) para se avaliar a absorção gastrointestinal passiva (HIA) (área correspondente ao elipsoide branco) e a permeabilidade da barreira hematoencefálica (representado pelo círculo amarelo), além de avaliar a possibilidade dos híbridos 2-AT serem substratos da P-gp (glicoproteína P) (DAINA; ZOETTE, 2016).

Figura 28: Gráfico BOILED-Egg

Legenda: círculo amarelo- moléculas que podem atravessar a barreira hematoencefálica, elipse branca- moléculas que apresentam possíveis características para absorção gastrointestinal passiva, região cinza- moléculas com perfil farmacocinético indesejável.

Para o perfil de *drug-likeness*, responsável por avaliar novos fármacos a partir da presença de grupos funcionais e/ou propriedades física consistentes com a maioria dos fármacos para um potencial terapêutico (KANDAN; ROY, 2007), foi utilizado predominantemente Osiris Property Explorer sendo o valor desse parâmetro baseado em uma lista de cerca de 5.300 fragmentos de subestruturas distintas com escores *drug-likeness* associados.

O mesmo programa também foi utilizado para analisar os valores do *drug-score*, valor esse obtido a partir da combinação do *drug-likeness*, cLogP, logS, peso molecular e toxicidade em um valor útil que pode ser usado para avaliar o potencial geral de um determinado composto para se qualificar para um medicamento.

Por fim, sabendo que a família das isoenzimas citocromo P450 (CYP-450) bem como a glicoproteína P (P-gp) são de grande importância não apenas para biodisponibilidade de um fármaco, mas também para previsão de efeitos tóxicos e interações medicamentosas foi realizada, por meio do programa SwissADME, a previsão das moléculas estudadas serem substratos das 5 maiores isoformas de P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C9, CYP3A4) e da P-gp.

4.3.2 Obtenção das macromoléculas

Para esse trabalho foram selecionadas diversas proteínas para três alvos biológicos: *Cryptococcus neoformans*, *Leishmania sp* e adenocarcinoma cervical, uma vez que a literatura indica potencial biológico dos 2-amino-tiofênicos para essas doenças. As estruturas cristalográficas, demonstradas na **tabela 4**,

foram obtidas pelo banco de dados de proteínas *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>).

Tabela 4:Macromoléculas selecionadas para o docking molecular

Alvo	Macromolécula	Código PDB id	Resolução	Referência
<i>Cryptococcus Neoformans</i>	Lanosterol 14 α -dimetilase (CYP51A1)	1EA1	2.21 Å	PODUST et al., 2000
	Farnesil transferase (FTAs)	3SFX	2 Å	HAAST; BEESE, 2011
	Acetil-CoA Sintetase	5U29	2.5 Å	POTTS; TAYLOR, 2016
	Timidilate Sintetase (TS)	2AAZ	2.8 Å	FINNER-MORE et al, 2005
<i>Leishmania sp</i>	N-miristoil-transferase (NMT)	2WUU	1.42 Å	BRANNIGAN et al., 2009
	Dihidrorotato-desidrogenase (DHODH)	3C61	1.8 Å	ARAKAKI et al., 2008
	Glioxalase II	6ER5	1.8 Å	TRINCAO et al., 2007
Adenocarcinoma cervical	Topoisomerase I	1K4T	2.1 Å	STAKER et al., 2002
	Receptor cinase de fator de crescimento epidermal (ERGF)	4WKQ	1.85 Å	YOSAATMADJA et al., 2014
	Receptor de rapamicina em mamíferos (mTOR)	2NPU	Solução de RMN	VEVERKA et al., 2008

4.3.3 Preparação dos ligantes

Em um primeiro momento os 18 derivados 2-ATs obtidos tiveram suas estruturas 2D desenhadas no programa ChemDraw Ultra 12.0, salvas em formato .mol e exportadas para o programa Hyperchem 8.0. Nesse programa as moléculas tiveram suas energias minimizadas e otimizadas pelo método *molecular mechanic* (MM+) (ALLINGER, 1997; COHEN,1996) e *Austin Model 1*(AM1) (LEACH, 2001; COHEN, 1996; DEWAR et al 1985), respectivamente, sendo todos os arquivos salvos no formato .mol.

4.3.4 Docking molecular

A obtenção do *docking* dos derivados 2-amino-tiofênicos se deu através do programa *Molegro Virtual Docking* 6.0 (MVD), usando todos os parâmetros padrão desse *software*. Para a criação do modelo,

foi realizado a otimização dos receptores com a retirada da água e cofatores e foram selecionados os sítios ativos de ligação com base nas coordenadas dos ligantes provenientes das estruturas cristalográficas.

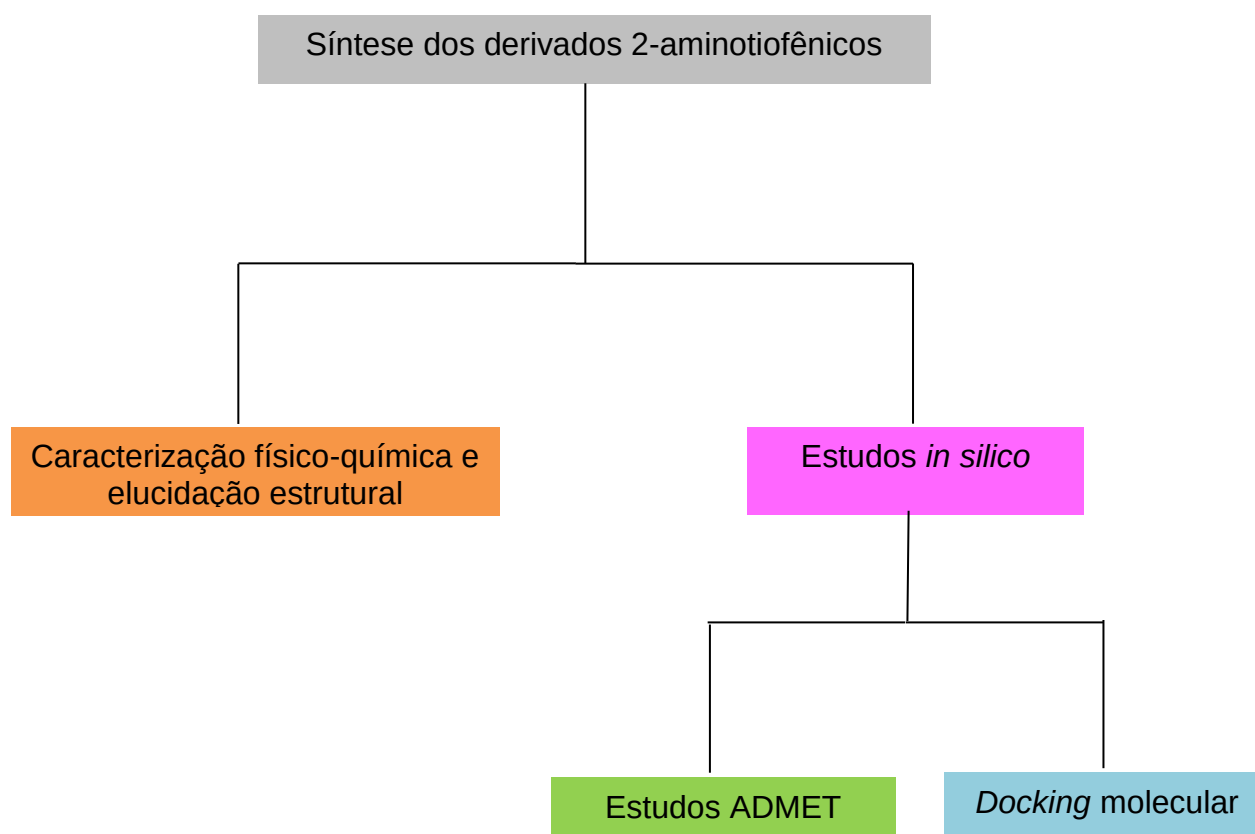
Foram selecionados os confôrmeros de menor energia para a realização do *docking molecular* no sítio de ligação das proteínas abordadas. Para a avaliação da energia de ligação das macromoléculas e ligantes foi utilizado o *Maldockscore* (THOMSEN; CHRISTENSEN, 2006). Além dos valores de *Maldock Score*, foram avaliadas por meio do mapa do ligante 2D, as interações intermoleculares do complexo ligante-proteína, por meio de ligações de hidrogênio (tracejado em azul) e interações estéricas (tracejado em vermelho) e eletrostáticas (tracejado verde), bem como a posição 3D dos ligantes e compostos sintetizados no sítio ativo das macromoléculas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho teve por intuito, com base na filosofia da química medicinal, a obtenção de novos derivados 2-AT com base na estratégia de hibridação molecular, de modo a proporcionar não somente compostos passíveis de serem obtidos através de uma metodologia fácil, limpa e viável, mas também, derivados com propriedades moleculares desejáveis e, assim, novas drogas com perfis de baixa toxicidade, boa biodisponibilidade e especificidade terapêutica.

O primeiro passo para o desenvolvimento desse trabalho, demonstrado no **esquema 7**, foi a obtenção dos compostos híbridos, onde foram utilizados diferentes núcleos 2-AT e anidridos para a obtenção de 18 compostos. Após a obtenção dos compostos e validação da síntese, todas as moléculas tiveram suas características físico-químicas determinadas e as estruturas comprovadas por meio de técnicas de elucidação estrutural. Em paralelo foram realizados estudos *in silico* ADMET e *docking* molecular dos 18 compostos frente a diferentes alvos biológicos.

Esquema 7: Delineamento da pesquisa



5.1 Estudos *in silico*

O planejamento racional de fármaco se baseia num complexo conjunto de técnicas, que engloba estudos *in silico* e experimentais através da síntese e obtenção dos compostos, visando obter novas moléculas potencialmente ativas.

Os tópicos a seguir irão explorar dois estudos de predição *in silico* sendo eles o ADMET e ancoragem molecular (*docking* molecular) com diversos alvos para as seguintes doenças: Criptococose (causada por *Cryptococcus neoformans*), Leishmaniose (causada por *Leishmania. sp*) e Câncer (causada por adenocarcinoma cervical) a fim de se obter resultados preditivos de perfis farmacocinético, de biodisponibilidade, toxicidade e possíveis mecanismos de ação das novas moléculas obtidas para estudos posteriores.

5.1.1 Estudo *in silico* ADMET

Sabendo que um dos focos da descoberta de medicamentos se baseia na busca de propriedades favoráveis no que tange a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (GOODMAN, 2015) foram realizados estudos *in silico* ADMET com todos derivados 2-amino-tiofênicos (2-ATs) planejados e obtidos, de modo a prever algumas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas.

De acordo com os resultados obtidos a partir da abordagem *in silico* (**tabela 5**) é possível observar que dos 18 derivados tiofênicos avaliados, 9 possuem propriedades moleculares desejáveis quando relacionamos aspectos ligados à absorção e permeabilidade em membranas biológicas, posto que esses obedeceram à regra dos 5 de *Lipinski*, ou seja, peso molecular $\leq 500\text{g/mol}$; número de aceptores de hidrogênio (ALH) ≤ 10 , número de doadores de hidrogênio (DLH) ≤ 5 e coeficiente de lipofilicidade (cLogP) ≤ 5 (LIPINSKI et al., 1997).

Para que um fármaco venha ser bem sucedido ele deve ser capaz de atravessar as barreiras fisiológicas e ser absorvido (GOLAN, 2009). Sabendo disso os compostos foram analisados segundo os resultados *in silico* do coeficiente de partição octanol água (cLogP) para avaliar o perfil de lipofilicidade teórico das drogas propostas.

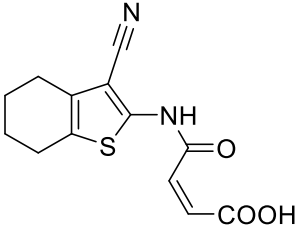
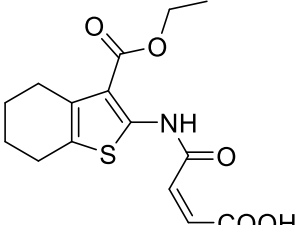
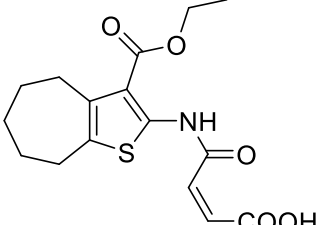
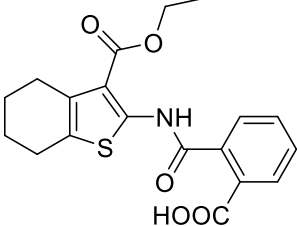
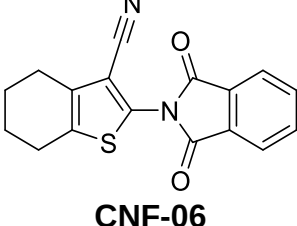
Como mostrado na **tabela 5**, essa nova série apresenta valores de cLogP entre 1,79 e 8,76, dentre os quais 9 apresentam valores de cLogP menores que 5 (cLogP ≤ 5) o que sugere boa permeabilidade em membranas biológicas e absorção (LIPINSKI, 2001).

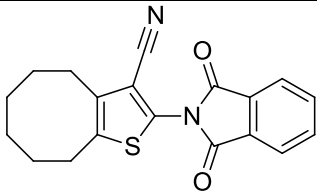
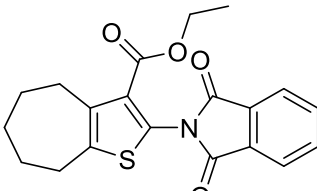
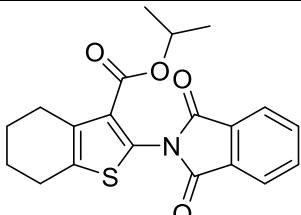
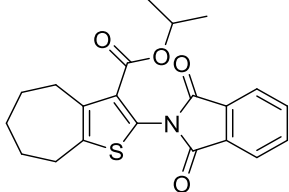
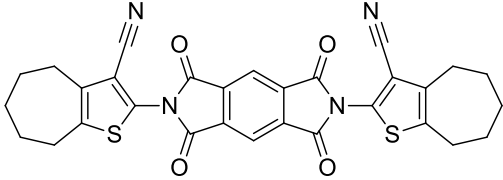
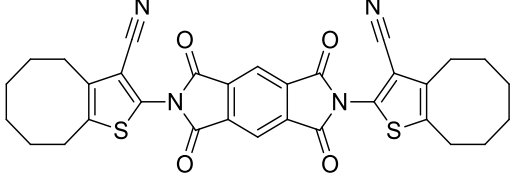
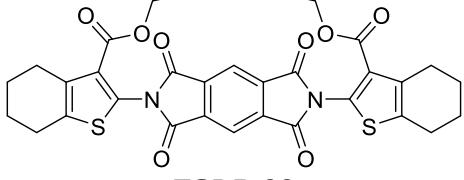
O composto acilado **CNMA-06**, apresentando um valor de cLogP = 1,79, foi a molécula com maior hidrofília (cLogP ≤ 5) e o *bis*-indólico **IPBT-06**, com valor de 8,76, apresentou maior lipofilicidade. Ainda, é possível notar que o incremento de tamanho e peso molecular dos núcleos imídicos pode proporcionar a diminuição da lipofilicidade dos derivados 2-amino-tiofênicos, visto que os híbridos com o mesmo núcleo

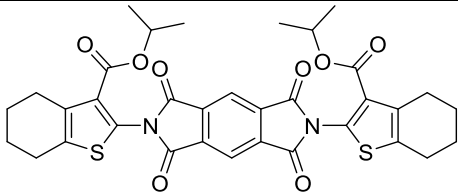
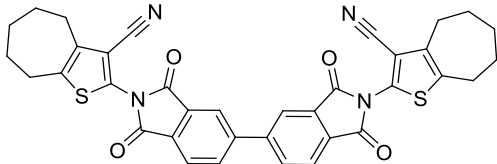
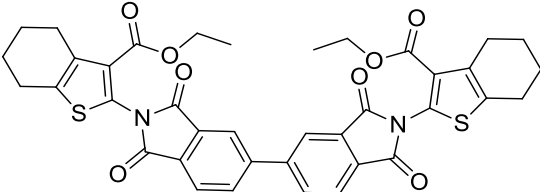
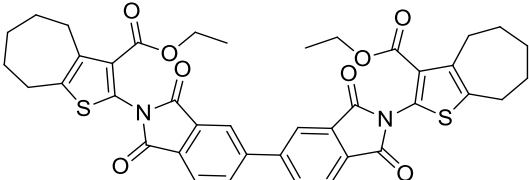
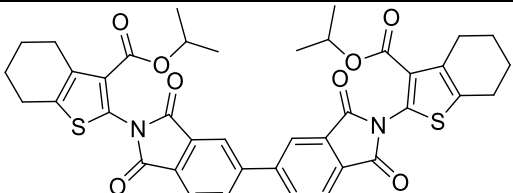
tiofeno, como **ESMA-06** (2,27), **ESFA-06** (3,82), **ESDP-06** (6,38) e **ESBT-06** (8,04) apresentam aumento de cLogP à medida que se adiciona mais núcleo imídicos, tais como *iso*-indolinas e *bis*-indolinas.

Também, é possível constatar, que a variação do substituinte na posição 3 do núcleo tiofênico também afeta o cLogP das moléculas, como pode ser observado pelas variações: **ESDP-06** (cLogP= 6,38) (éter etílico (COOEt) em C-3) e **IPDP-06** (cLogP= 7,10) (éter *iso*-propílico (COOiPr) em C-3).

Tabela 5: Análise in silico das características moleculares dos novos 2-AT

Compostos	Parâmetros <i>in silico</i> ADMET
 CNMA-06	PM: 276, 30; ALD: 5; DLH: 2; cLogP: 1,79; TPSA (A°)²: 118,43; %ABS: 68,14; Log S: -3,77; Drug-likeness: -6,41; Drug-score: 42
 ESMA-06	PM: 323,38; ALD: 6; DLH: 2; cLogP: 2,27; TPSA(A°)²: 120,94; %ABS: 67,27; LogS: -3,43; Drug-likeness: -5,26; Drug-score: 42
 ESMA-07	PM: 337,39; ALD: 6; DLH: 2; cLogP: 2,61; TPSA(A°)²: 120,94; %ABS: 67,27; LogS: -3,70; Drug-likeness: -5,26; Drug-score: 40
 ESFA-06	PM: 373,10; ALD: 6; DLH: 2; cLogP: 3,82; TPSA(A°)²: 120,94; %ABS: 67,27; LogS: -4,83; Drug-likeness: -5,30; Drug-score: 31
 CNF-06	PM: 308,36; ALD: 4; DLH: 0; cLogP: 3,53; TPSA(A°)²: 89,41; %ABS: 78,15; LogS: -5,49; Drug-likeness: -5,92; Drug-score: 29

 CNF-08	PM: 336,41; ALD: 4; cLogP: 4,74; TPSA(A°)²: 89,41; %ABS: 78,15; LogS: -6,03; Drug-likeness: -5,92; Drug-score: 23
 ESF-07	PM: 369,10; ALD: 5; DLH: 0; TPSA(A°)²: 91,92; %ABS: 77,28; LogS: -5,43; Drug-likeness: -4,91; Drug-Score: 26
 IPF-06	PM: 369,10; ALD: 5; DLH: 0; cLogP: 4,38; TPSA(A°)²: 91,92; %ABS: 77,28; LogS: -5,54; Drug-likeness: -3,83; Drug-Score: 26
 IPF-07	PM: 383,12; ALD: 5; DLH: 0; cLogP: 4,27; TPSA(A°)²: 91,92; %ABS: 77,28; LogS: -5,81; Drug-likeness: -3,83; Drug-Score: 23
 CNDP-07	PM: 566,11; ALD: 8; DLH: 0; cLogP: 6,09; TPSA(A°)²: 182,20; %ABS: 46,15; LogS: -9,91; Drug-likeness: -5,92; Drug-Score: 10
 CNDP-08	PM: 594,14; ALD: 8; DLH: 0; cLogP: 7,82 TPSA(A°)²: 182,20; %ABS: 46,15; LogS: -10,45; Drug-likeness: -5,92; Drug-Score: 8
 ESDP-06	PM: 632,13; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 6,38; TPSA(A°)²: 187,22; %ABS: 44,41; LogS: -8,71; Drug-likeness: -4,91; Drug-Score: 9
 ESDP-07	PM: 660,16; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 7,06; TPSA(A°)²: 187,22; %ABS: 44,41; LogS: -9,25; Drug-likeness: -4,91; Drug-Score: 8

 IPDP-06	PM: 660,16; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 7,10; TPSA(A°)²: 187,22; %ABS: 44,41; LogS: -9,46; Drug-likeness: -3,83; Drug-Score: 8
 CNBT-07	PM: 642,14; ALD: 8; DLH: 0; cLoP: 7,75; TPSA(A°)²: 178,82; %ABS: 47,30; LogS: -12,00; Drug-likeness: -5,92; Drug-Score: 3
 ESBT-06	PM: 708,16; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 8,04; TPSA(A°)²: 183,84; %ABS: 45,57; LogS: -10,79; Drug-likeness: -4,91; Drug-Score: 3
 ESBT-07	PM: 736,19; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 8,72; TPSA(A°)²: 183,84; %ABS: 45,57; LogS: -11,33; Drug-likeness: -4,91; Drug-Score: 3
 IPBT-06	PM: 736,19; ALD: 10; DLH: 0; cLogP: 8,76; TPSA(A°)²: 183,84; %ABS: 45,57; LogS: -11,55; Drug-likeness: -3,83; Drug-Score: 3

Legenda: PM: peso molecular ≤ 500g/mol; ALD: número de aceptores de hidrogênio ≤ 10, DLH: número de doadores de hidrogênio ≤ 5, cLogP: coeficiente de lipofilicidade; TPSA: área de superfície topológica polar; %ABS: porcentagem de absorção, Log S: solubilidade em meio aquoso

A baixa solubilidade de diferentes drogas em meio aquoso é um dos grandes problemas não somente para o desenvolvimento de formulações para diferentes entidades químicas, mas também para absorção, haja vista, que para um medicamento seja absorvido é necessário que esse seja parte de uma solução aquosa (SHARMA et al., 2009). Logo, sabendo de sua importância os compostos tiveram o perfil de solubilidade em meio aquoso (LogS) avaliado.

Os valores de LogS representam solubilidade de acordo com a seguinte escala: insolúvel <-10 < pouco solúvel <-6 < moderado <-4 < solúvel <-2 < muito solúvel <0 < altamente solúvel (BORGES, 2018). Logo, de acordo com a **tabela 5**, os compostos possuem valores de LogS entre -3,43 e -12,00. Dentre os 18 compostos analisados, três têm valores de LogS compreendidos entre -3,43 e -3,77, dentre esses os

intermediários acilados, são teoricamente solúveis em fluidos biológicos, visto que, esses apresentam valores de LogS maior que -5,00 (ALI et al., 2012).

Enquanto isso, os híbridos 2-AT ftalimídicos demonstram solubilidade moderada (-4,83 e -6,03), ou seja, LogS menor que -5,00; enquanto que os derivados *bis*-indolina (-9,91e-10,45) e *iso*-indolina (-11,33 e -12,00), mostraram valores menores que -9,00, indicando um perfil de baixa solubilidade a insolubilidade em meio aquoso (ALI et al., 2012).

É notável, que à medida que se aumenta os núcleos imídicos se tem compostos com menor perfil de solubilidade em fluidos biológicos, tal como demonstrado para a molécula com melhor perfil de solubilidade em meio aquoso, **CNMA-06**, que possui apenas um núcleo imídico e LogS = -3.43, e **CNBT-07**, um derivado *bis*-indolina com valor de Log S igual a -12,00, que indica possível insolubilidade em fluidos biológicos.

O processo de absorção é de grande importância para o planejamento de novos fármacos, uma vez que essa etapa interfere na biodisponibilidade e consequentemente nas vias de administração de uma droga. Logo, sabendo que a absorção via gastrointestinal é um processo indolor, de baixo custo e bastante conveniente para os pacientes (GOLAN, 2009), foi avaliado o perfil preditivo de absorção gastrointestinal (%ABS), valor esse que depende, por sua vez, dos dados do TPSA.

O TPSA é um parâmetro relacionado com o transporte molecular passivo através das membranas e permite a predição da absorção intestinal humana e passagem na barreira hematoencefálica, no qual valores de $TPSA < 140(A^\circ)^2$ são considerados desejáveis para indicar boa absorção gastrointestinal e passagem na barreira hematoencefálica (BORGES, 2018).

Em análise teórica, é possível notar (**tabela 5**) que os compostos apresentam valor de %ABS entre 44% e 78,15% e TPSA entre $89,41(A^\circ)^2$ e $183,84(A^\circ)^2$. Das 18 moléculas híbridas as que apresentaram melhor perfil de %ABS, foram **CNF-06** e **CNF-08**, com %ABS igual a 78,15% já as com menor absorção, igual 44,41%; foram **ESDP-06**, **ESDP-07** e **IPDP-06**.

É possível notar, que as moléculas que possuem os núcleos maleimídicos e ftalimídicos, possuem TPSA abaixo de $140(A^\circ)^2$ e %ABS entre 67,27% (**ESMA-06** e **ESMA-07**) e 78,15% (**CNF-06** e **CNF-08**), indicando, assim, a possibilidade de boa absorção gastrointestinal (ROMERO; ROMERO, 2014). Além disso, é possível observar que a presença do aromático no núcleo ftalimídico pode aumentar de forma moderada a %ABS em comparação ao grupamento -COOH dos intermediários acilados.

Os resultados menos expressivos foram dos 2-AT com o núcleo *iso*-indolina, com %ABS variando entre 44,41% (**ESDP-06**, **ESDP-07** e **IPDP-06**) e 46,15% (**CNDP-07** e **CNDP-08**) e $TPSA > 187,22(A^\circ)^2$ e *bis*-indolina com %ABS entre 45,57% (**ESBT-06**, **ESBT-07** e **IPBT-06**) a 47,30% (**CNBT-07**) e $TPSA > 178,82(A^\circ)^2$, indicando que a presença desses núcleos pode proporcionar a essas moléculas uma absorção gastrointestinal menos eficiente.

Outro parâmetro relevante é o *Drug-likeness*. Esse algoritmo é responsável por mostrar a comparação de compostos pretendidos com os fragmentos e propriedades físicas de fármacos já comerciais, onde os valores positivos representam a semelhança de candidatos a fármacos aos *building blocks* existentes ao passo que os negativos demonstram pouca semelhança (SIRISHA et al., 2014).

Tal como visto na **tabela 5**, o valor de *Drug-likeness* varia entre -6,41 e -3,83 sendo o menor e maior valor pertencente à **CNMA-06** e **IPF-06**, **IPF-07**, **IPDP-06** e **IPBT-06**, respectivamente, sendo tais valores indicativos de que os novos derivados não possuem semelhança estrutural com outros fármacos comerciais.

Entretanto, deve-se enfatizar que tal resultado pode estar sujeito ao predomínio de apenas uma característica que favorece ou não o *score* de um determinado candidato ao fármaco, o que não desqualifica, portanto, a mesma de vir a ser uma boa alternativa terapêutica.

Também, é possível notar, no *Drug-likeness*, novamente a influência de determinados grupos ligados aos núcleos tiofênicos. Como demonstrado na **tabela 5**, observa-se que a presença de grupos -COOEt e -COOiPr são responsáveis por aproximar o *Drug-likeness* dessas moléculas de um valor mais positivo os tornando mais semelhante aos *building blocks* em comparação aquele que possui o grupo -CN. Tal análise é visível quando se compara principalmente os derivados **CNF-06** com *Drug-likeness* de -5,92, **ESFA-06** (-5,30) e **IPF-06** (-3,83), que possuem os grupos CN, COOEt e COOiPr ligado a posição 3 do núcleo tiofeno, respectivamente.

O valor de *Drug-score*, que avalia o potencial global de um composto como candidato a novo fármaco através da combinação entre parâmetros de Lipinski, *Drug-likeness* e toxicidade, oferece um único valor numérico preditivo a partir de uma escala que varia entre 1% (menor potencial) e 100% (maior potencial) de novas moléculas para atuarem como novo fármaco (DAINA; MICHEIELIN; ZOETE, 2017).

A partir do que consta a **tabela 5**, as moléculas apresentam um valor de *Drug-score* entre 3% a 42%. As moléculas **CNMA-06** e **ESMA-06**, com valor de 42%, foram as moléculas com maior probabilidade potencial para atuar como novos fármacos. Já as moléculas com valores menos expressivos, de 3%; foram **CNBT-07**, **ESBT-06**, **ESBT-07** e **IPBT-06**. É possível perceber que a presença de núcleo *iso*-indólicos e *bis*-indólico podem desfavorece o *Drug-score*, posto que seus valores indicam potencial de menos de 10% desses derivados se tornarem novos fármacos podendo tal resultado ser decorrente das características químicas dessa molecular que podem acarretar efeitos tóxicos ou violação de parâmetros como cLogS e cLogP.

Por outro lado, a presença do ácido maléico, presente no intermediário acilados, e do ftalimídico, podem melhorar o valor desse parâmetro, posto que como já visto na **tabela 5**, todos os compostos dessa classe respeitam diversos descritores como *Lipinski*, *Drug-likeness* e toxicidade colaborando para os valores acima de 23% desses compostos.

Desse modo, diante dos descritores analisados, a classe dos novos híbridos 2-AT que possui características moleculares desejáveis para futura droga são os dos derivados maleimídicos e ftalimídicos e mais especificamente os compostos **CNMA-06** e **ESMA-06** por conta de seus *drug-score*. Além disso, verificou-se que a presença de grupos COOEt e COOiPr na posição 3 dos núcleos tiofênicos, bem como a presença dos diferentes núcleos imídicos, podem interferir, ainda que de forma moderada em algumas propriedades e algoritmos como cLogP, %ABS, TPSA, LogS, *Drug-likeness* e *Drugscore*.

5.1.2 Análise do gráfico de biodisponibilidade

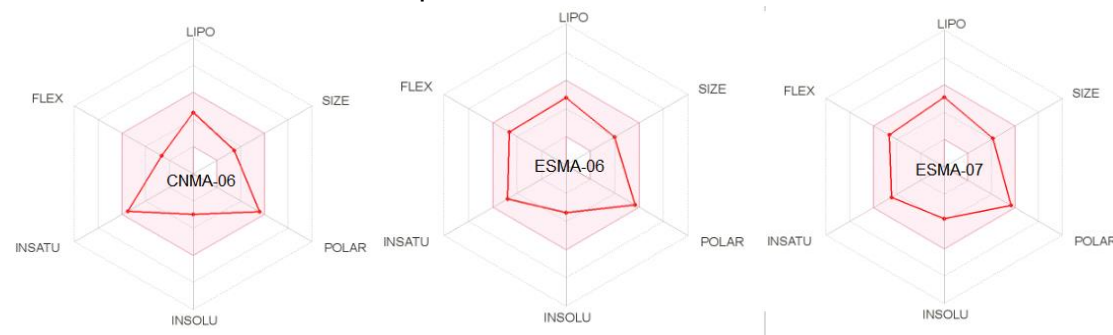
Os novos derivados 2-amino-tiofênicos também foram analisados segundo o gráfico *Bioavailability Radar* (**gráfico 1**) do programa SwissADME, que correlaciona tamanho da molécula, flexibilidade, solubilidade, lipofilicidades, saturação e polaridade. Tendo a área marcada de cor rosa o papel de delimitar condições ideais de biodisponibilidade para a administração de um fármaco via oral (DAINA; MICHEIELIN; ZOETE, 2017).

Como pode ser visto nos **gráficos 1-2**, a maioria dos compostos parece apresentar excelência para biodisponibilidade oral, uma vez que, todos os parâmetros avaliados estão dentro da área rosada, que corresponde de padrões ideais de biodisponibilidade.

No que tange a comparação entre as moléculas, nota-se que os derivados tiofenos que contém o ácido maléico (**gráfico 1**) e ftalimídicos (**gráfico 2**) atendem teoricamente uma excelente biodisponibilidade, uma vez que, todas as moléculas se encontram dentro dos parâmetros físico-químicos ideais para essa predição.

Em contrapartida, pode-se observar que o aumento do número de núcleos imídicos, tais como visto nas moléculas diméricas *iso*-indolina e *bis*-indolina vai de encontro ao perfil de boa biodisponibilidade, haja vista que tamanho, insolubilidade, polaridade e lipofilicidade encontram-se superestimadas, ou seja, fora da área de um perfil desejável como pode ser visto nos **gráficos 3-4**, sendo **ESDP-07** e **ESBT-07** as moléculas com o perfil de disponibilidade menos atraente.

Sendo assim, os compostos com o perfil mais desejável para biodisponibilidade são o **ESMA-06** e **ESF-07**, ambas com radical etil éster ligado ao carbono 3 do núcleo tiofênico.

Gráfico 1: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT acilados.

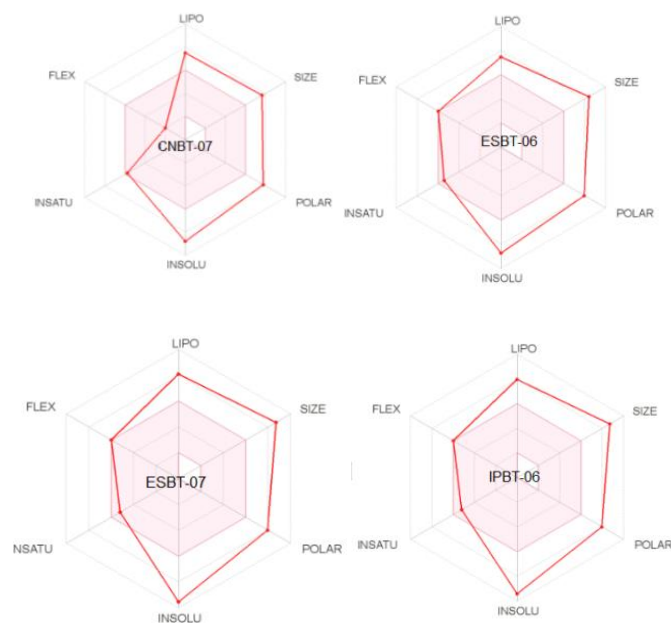
Legenda: LIPO (lipofilicidade)= XLOGP3 entre -0.7 e +0.5, SIZE (tamanho da molécula)= entre 150 e 500 g/mol, POLAR (polaridade)= TPSA entre 20 e 130Å², INSOLU (insolubilidade)= LOG S < 6, INSATU (saturação)= fração de carbonos em sp³ ≥ 0.25, FLEX (flexibilidade) ≤ 9 grupos rotáveis.

Gráfico 2: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT ftalimídicos

Legenda: LIPO (lipofilicidade)= XLOGP3 entre -0.7 e +0.5; SIZE (tamanho da molécula)= entre 150 e 500 g/mol; POLAR (polaridade)= TPSA entre 20 e 130Å²; INSOLU (insolubilidade)= LOG S < 6; INSATU (saturação)= fração de carbonos em sp³ ≥ 0.25; FLEX(flexibilidade) ≤ 9 grupos rotáveis.

Gráfico 3: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT *iso*-indolina

Legenda: LIPO (lipofilicidade)= XLOGP3 entre -0.7 e +0.5; SIZE (tamanho da molécula)= entre 150 e 500 g/mol; POLAR (polaridade)= TPSA entre 20 e 130Å²; INSOLU (insolubilidade)= LOG S< 6; INSATU (saturação)= fração de carbonos em sp³ ≥0.25; FLEX(flexibilidade) ≤9 grupos rotáveis.

Gráfico 4: Radar de biodisponibilidade dos derivados 2-AT *bis*-indolina

Legenda: LIPO (lipofilicidade)= XLOGP3 entre -0.7 e +0.5; SIZE (tamanho da molécula)= entre 150 e 500 g/mol; POLAR (polaridade)= TPSA entre 20 e 130Å²; INSOLU (insolubilidade)= LOG S< 6; INSATU (saturação)= fração de carbonos em sp³ ≥0.25; FLEX(flexibilidade) ≤9 grupos rotáveis.

5.1.3 Interações *in silico* dos derivados 2-amino-tiofênicos com proteínas e enzimas

A administração por via oral de um fármaco é uma das vias mais simples de administração visto que essa tem menor tendência do que outras a induzir infecções sistêmicas, sendo, portanto, um meio eficaz e seguro para a administração de um fármaco (GOLAN, 2009).

Sabendo disso as moléculas obtidas foram avaliadas quanto à predição de absorção gastrointestinal passiva (TGI). De acordo com a **tabela 6** todos os derivados que contém o núcleo maleimídico e ftalimídico possuem boas possibilidades de sofrer absorção gastrointestinal.

Entretanto, o mesmo não é observado para as moléculas diméricas (**tabela 6**), posto que o tamanho e hidrofobicidade, por exemplo, interfere no processo de absorção de determinados fármacos (GOLAN, 2009).

Além da absorção o metabolismo de fármacos e as enzimas específicas envolvidas nesse processo podem auxiliar no planejamento de novos fármacos, bem indicar probabilidade de efeitos colaterais e interações medicamentosas (GOODMAN; GILMAN, 2015).

Dentre as enzimas de grande importância para o metabolismo de diversos fármacos estão as diversas isoformas do citocromo P-450, também identificadas como CYP, que são conhecidas pelo metabolismo de diversas drogas e xenobióticos (ESTABROOK, 2003). Sabendo disso, foram realizados estudos *in silico* com as isoformas CYP1A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

Como demonstra a **tabela 6**, mesmo que a maioria dos compostos estudados possa inibir a maioria das isoformas de CYP450, nenhuma das moléculas avaliadas aparenta inibir a isoenzima CYP2D6, bem como, 10 dos 18 compostos não interagem com a isoforma CYP3A4. A ausência dessas interações é importante, visto que essas duas isoformas são responsáveis por mais 70% do metabolismo hepático de fármacos realizados pela CYP450, dando indicativo de um perfil pouco tóxico e com menores chances de interação medicamentosa, sendo tal característica de grande importância para diversas terapias como o câncer (LEPPERT, 2011).

Além disso, todos derivados 2-amino-tiofênicos diméricos interage com apenas duas das 5 isoformas destacando-se, os compostos **ESDP-07**, **IPDP-06** e **ESBT-06** que possivelmente não interagem com nenhuma das isoformas estudadas, sendo este um resultado satisfatório, visto que 50 a 90% do metabolismo de fármacos se dá através dessas isoenzimas e por vezes a interação com essas isoenzimas pode potencializar determinados efeitos farmacológicos como também aumentar toxicidade seja pela produção de metabólitos secundários ou interações medicamentosas (DAINA; MICHEIELIN; ZOETE, 2017; Di, 2014; MCDONNELL; DANG, 2013; GOLAN, 2009).

Embora, as moléculas **ESDP-07**, **IPDP-06** e **ESBT-06** venham apresentar bons resultados preditivos para interação com as isoformas CYP450, esses híbridos tiofênicos diméricos apresentam

resultados preditivos que indicam baixa biodisponibilidade e perfil ADMET pouco atraente (**tabela 5**), contudo, tais problemas podem ser contornados valendo-se do uso de futuras formulações farmacêuticas que possa melhorar o perfil farmacocinético dessas moléculas.

Tabela 6: Predição do comportamento farmacocinético dos derivados 2-AT para absorção, interação com P-gp e isoformasde CYP450

Comp	TGI	P-gp	CYP 1A4	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4
CNMA-06	Alta	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
ESMA-06	Alta	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
ESMA-07	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
ESFA-06	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
CNF-06	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
CNF-08	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
ESF-07	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
IPF-06	Alta	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
IPF-07	Alta	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
CNDP-07	Baixa	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
CNDP-08	Baixa	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
ESDP-06	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
ESDP-07	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
IPDP-06	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
CNBT-07	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
ESBT-06	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
ESBT-07	Baixa	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
IPBT-06	Baixa	Sim	Não	Não	Não	Não	Não

Legenda:TGI: trato gastrointestinal, P-gp: glicoproteína P (a molécula se associa com o substrato), CYP: Isoformas da enzima citocromo P-450 oxidase (Sim: inibidor da enzima/ Não: Não é inibidor da enzima)

Outra proteína que deve ser levada em consideração para o planejamento de fármacos e estudos ADMET é a glicoproteína P(P-gp). Essa proteína é membro da bomba de efluxo ATP-dependente (ABC) que age como barreira fisiológica para expulsar toxinas e xenobióticos para fora das células (AMIN, 2013).

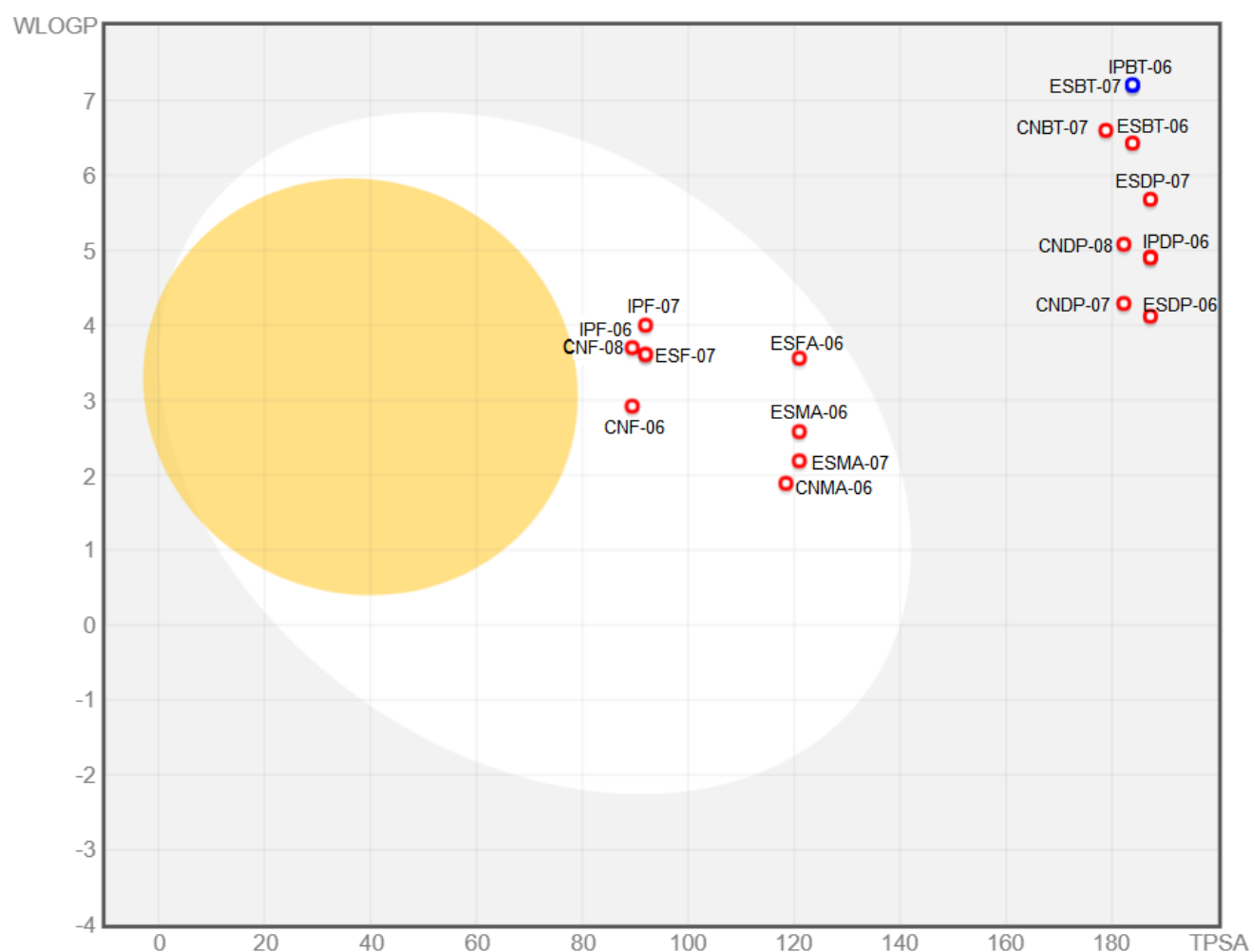
A P-gp está envolvida na absorção intestinal, metabolismo e penetração na barreira hematoencefálica da maioria das drogas e sua inibição ou indução pode alterar drasticamente a biodisponiblidade oral de determinada droga e diminuir a retenção do tempo de diversas drogas (ALQAHTANI, 2017).

Como visto na **tabela 6**, apenas os compostos **ESBT-07** e **IPBT-06** mostram interação com a P-gp, estando o restante livre dessa interação indicando, assim, fármacos com excelente biodisponibilidade

gastrointestinal, como já reforça os dados de absorção gastrointestinal (TGI) também na **tabela 6** (FORTUNA et al., 2011).

Logo, todos os novos derivados 2-AT aparentam possuir baixa probabilidade para o desenvolvimento de efeitos tóxicos e interações medicamentosas, posto que, a maioria não inibiu as isoformas CYP2D6 e CYP3A4, bem como não interagiram com P-gp. Entretanto, as moléculas possuidoras do núcleo *iso*-indólico, como **ESDP-07** e **IPDP-06** e *bis*-indólicos, como **ESBT-06**, merecem ser destacadas, haja vista, que as moléculas dessas classes possivelmente não interagem com grande parte das isoformas bem como com a P-gp estudadas, sendo, indícios interessantes no que tange ao metabolismo de fármacos realizados pela superfamília CYP450.

Gráfico 5: Gráfico *BOILED-Egg* para os derivados 2-AT



Legenda: Círculo amarelo- moléculas que apresentam capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica; Elipsoide Branco- moléculas com características para serem absorvidas passivamente pelo trato gastrointestinal; área branca- moléculas

com propriedade farmacocinéticas desfavoráveis; Pontos vermelhos- não-substrato para P-gp, pontos azuis: substrato de P-gp.

Com relação ao *BOILED-Egg* (**gráfico5**) que correlaciona a área superficial topológica polar (TPSA) com lipofilicidade (WLogP), nota-se que nenhum dos compostos pode apresentar capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) representada pelo círculo amarelo. Entretanto, tal habilidade só se faz interessante quando o alvo clínico está localizado no sistema nervoso central (SNC), caso contrário, o medicamento poderá acarretar efeitos colaterais como cefaleia, sonolência entre outros (BORGES, 2018; GOODMAN, 2012).

Também, é possível perceber que somente os derivados tiofênicos que possuem o núcleo maleimida e ftalimidas encontram-se dentro do limite de absorção gastrointestinal (elipsoide branco) e somente **ESBT- 07** e **IPBT-06** interagem com a P-gp (ponto em azul).

5.1.4 Previsão de risco de toxicidade

A toxicidade de uma droga se refere a um efeito indesejado em todo organismo, um órgão ou subestrutura de um organismo, que por vezes, culmina na retirada de diversos medicamentos do mercado (THARWAT et al., 2016). Logo, o potencial de toxicidade de uma droga deve ser identificado e brevemente relatado para evitar falhas no desenvolvimento pré-clínico tardio ou até mesmo em ensaios clínicos.

Sabendo disso, foram avaliados os perfis de toxicidade dos novos derivados 2-AT (**tabela 7**). Nesse caso, para parâmetros de toxicidade tais como efeitos mutagênicos, irritantes, tumorigênicos e reprodutivos, apenas o composto **IPDP-06** apresentou baixo efeito, ou seja, efeito 1, para todas essas propriedades. Por outro lado **CNBT-07**, **ESBT-06**, **ESBT-07** e **IPBT-06** (todas as *bis*-indolinas), apresentam alto risco (risco 3) de efeitos mutagênicos e médio risco (risco 2) tumorigênicos.

Ademais, deve-se destacar que a presença do núcleo *bis*-indolina, possa contribuir para o efeito tóxico dessas moléculas, haja vista, que todos os compostos híbridos com o essa *bis*-imida (**CNBT-07**, **ESBT-06**, **ESBT-07** e **IPBT-06**) possuem efeitos mutagênico e tumorigênico. Tais efeitos podem se ocasionados pelo potencial de fragmentação dos núcleos *bis*-imídicos, posto que, esses são derivados de monômeros imídicos podendo ser capaz de reagir com outros grupos radicais (AROSI, 2013).

Tal dedução ainda é mais evidente quando se compara os dois híbridos que contém o grupo COO⁻iPr (**IPDP-06** e **IPBT-06**), uma vez que, a presença do grupo *bis*-indolina, presente em **IPBT-06** pode levar a efeitos tóxicos de maior intensidade quando comparados ao **IPDP-06**, possuidor do *iso*-indolina.

Em contrapartida, como demonstra a **tabela 7** os híbridos 2-AT maleimidicos, ftalimidas e *iso*-indolinas, com exceção de **IPDP-06**, indicam não possuir potenciais efeitos tóxicos (risco 0), indicando que a presença desses núcleos imídicos se mostram seguro tal como demonstra o trabalho de Reynolds

et al., (1994). Ademais, nota-se que os híbridos maleimídicos e ftalimídicos além de teoricamente não possuírem efeitos tóxicos também, como demonstra a **tabela 5**, podem apresentar perfis ideais de parâmetros ADMET (absorção gastrointestinal, cLogP e cLogS) e biodisponibilidade, sendo, portanto, resultados animadores.

Logo, a maioria dos compostos 2-AT obtidos, sobretudo para os derivados acilados e ftalimídicos, mostra-se, de acordo com os resultados *in silico*, incapazes de produzir efeitos tóxicos de curto e longo prazo apresentando nessas primeiras análises, características que podem refletir segurança e viabilidade para futuros testes pré-clínicos e clínicos como. Quanto aos compostos **IPDP-06** e *bis*-indolinas as características físico-químicas desses compostos podem apresentar efeitos mutagênicos, tumorigênicos e reprodutivos

Tabela 7: Predição de efeitos tóxicos de novos derivados 2-AT

Subst	Irritantes	Mutagênicos	Tumorigênicos	Reprodutivos
CNMA-06	0	0	0	0
ESMA-06	0	0	0	0
ESMA-07	0	0	0	0
ESFA-06	0	0	0	0
CNF-06	0	0	0	0
CNF-08	0	0	0	0
ESF-07	0	0	0	0
IPF-06	0	0	0	0
IPF-07	0	0	0	0
CNDP-07	0	0	0	0
CNDP-08	0	0	0	0
ESDP-06	0	0	0	0
ESDP-07	0	0	0	0
IPDP-06	1	1	1	1
CNBT-07	0	3	2	0
ESBT-06	0	3	2	0
ESBT-07	0	3	2	0
IPBT-06	0	3	2	0

Legenda: 0: nenhum risco, 1: baixo risco, 2: médio risco,3: alto risco

5.1.5 Estudo *in silico*:Docking Molecular

O *docking* molecular é uma ferramenta de simulação computacional que prediz a orientação preferencial da molécula candidata ao sítio ativo de determinado receptor para a formação de um complexo estável. Essa análise revela os vizinhos mais próximos da molécula ligante, ligações

intermoleculares, energia de ligação e afinidade pelo sítio ativo (ŚLEDŹ; AMEDEO, 2018, PARAMESWARI, RAJALAKHISM, KUMARADHAS, 2014).

Tal método, que vem sendo empregado desde 1980, vem sendo necessário e essencial à elucidação das interações responsáveis pelo reconhecimento molecular da micromolécula pelo sítio receptor e útil na etapa de modificação estrutural correspondente à sua otimização para o sucesso do desenvolvimento de novas drogas (BARREIRO, 2015).

Logo, sabendo da importância da busca de novos fármacos para doenças como a Leishmaniose, micoses e câncer foi realizado o *docking* molecular para diversos alvos moleculares dessas patologias.

5.1.5.1 *Docking* molecular em alvos do fungo *Cryptococcus neoformans*

A Lanosterol 14 α -demetilase (CYP51A1) é uma enzima de extrema importância para síntese do esterol, sendo este esteroide responsável por alterar a permeabilidade e a rigidez das membranas principalmente em espécies de fungos como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* sendo, portanto, um alvo de fundamental importância para os estudos que visam a criação de novas drogas antifúngicas (KHAN et al., 2018).

Tabela 8: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos antifúngicos

Compostos	Energia de ligação (Kcal/mol)			
	CYP51A1	FTAs	Acetil-Coa sintetase	TS
CNMA-06	-90,63	-79,82	-126,97	-83,79
ESMA-06	-107,16	-78,23	-148,16	-103,30
ESMA-07	-106,13	-81,10	-142,21	-106,13
ESFA-06	-125,72	-87,43	-155,04	-124,63
CNF-06	-96,29	-59,65	-133,95	-87,40
CNF-08	-82,94	-77,46	-141,07	-97,60
ESF-07	-113,81	-79,80	-142,73	-106,31
IPF-06	-119,87	-74,25	-154,90	-108,76
IPF-07	-120,15	-78,27	-149,50	-109,23
CNDP 07	-139,83	-138,96	-186,67	-137,83
CNDP 08	-131,66	-143,61	-194,15	-146,26
ESDP-06	-135,26	-153,65	-224,92	-165,65
ESDP-07	-140,20	-136,83	-197,68	-161,45
IPDP-06	-141,11	-151,12	-219,20	-180,56
CNBT 07	-154,24	-171,69	-166,55	-153,26
ESBT-06	-142,86	-184,02	-179,35	-192,84
ESBT-07	-137,06	-175,20	-185,52	-197,05
IPBT 06	-128,1	-162,06	-182,74	-180,00
Anfotericina	-25,68	-65,20	-77,83	-96,29
Fluconazol	-90,98	-56,20	-125,56	-102,18

Legenda: 14 α -demetilase (CYP51A1); Farnesil transferase (FTAs); Acetil-CoA Sintetase e Thimidilate Sintatase (TS)

Sabendo disso, foi realizado o *docking* molecular de CYP51A1 (PDB id: 1EA1) com os derivados 2-AT obtidos. Como visto na **tabela 8**, todos os derivados 2-AT, quando complexados (ligados) com a CYP51A1, apresentam energia de interação negativa (energia perdida pelas moléculas quando ocorre o acoplamento), variando entre -82,94 e -154,24 kcal/mol, indicando que as ligações dessas moléculas com a proteína alvo são passíveis de ocorrer de forma estável e com afinidade.

Além disso, tais compostos mostram-se mais promissores contra *C.neoformans*, posto que, a maioria apresenta energias de interação inferiores às drogas referências: anfotericina B (-25,68 kcal/mol) e derivados azólicos, como o fluconazol (-90,98 kcal/mol), sendo essas últimas as principais drogas utilizadas para o tratamento contra esse fungo (COELHO; CASADAVEL, 2016).

Para o mapa do ligante 2D do composto de melhor resultado, **CNBT-07** (-154,24 kcal/mol), observa-se que a estabilização do complexo desse híbrido com CYP51A1 se dá através de interações estéricas (tracejado vermelho) com Leu100, Val395, Arg96, Pro320, His259, Ile322, Ile323, Met433, Val434 e Phe255 Val e ligação de hidrogênio (tracejado azul), com Gln72, como demonstra a **figura 29A**. Dentre esses, o resíduo Leu100, é de grande importância no sítio ativo da proteína estudada, visto que esse é responsável por estabilizar esse complexo (KHAN et al., 2018).

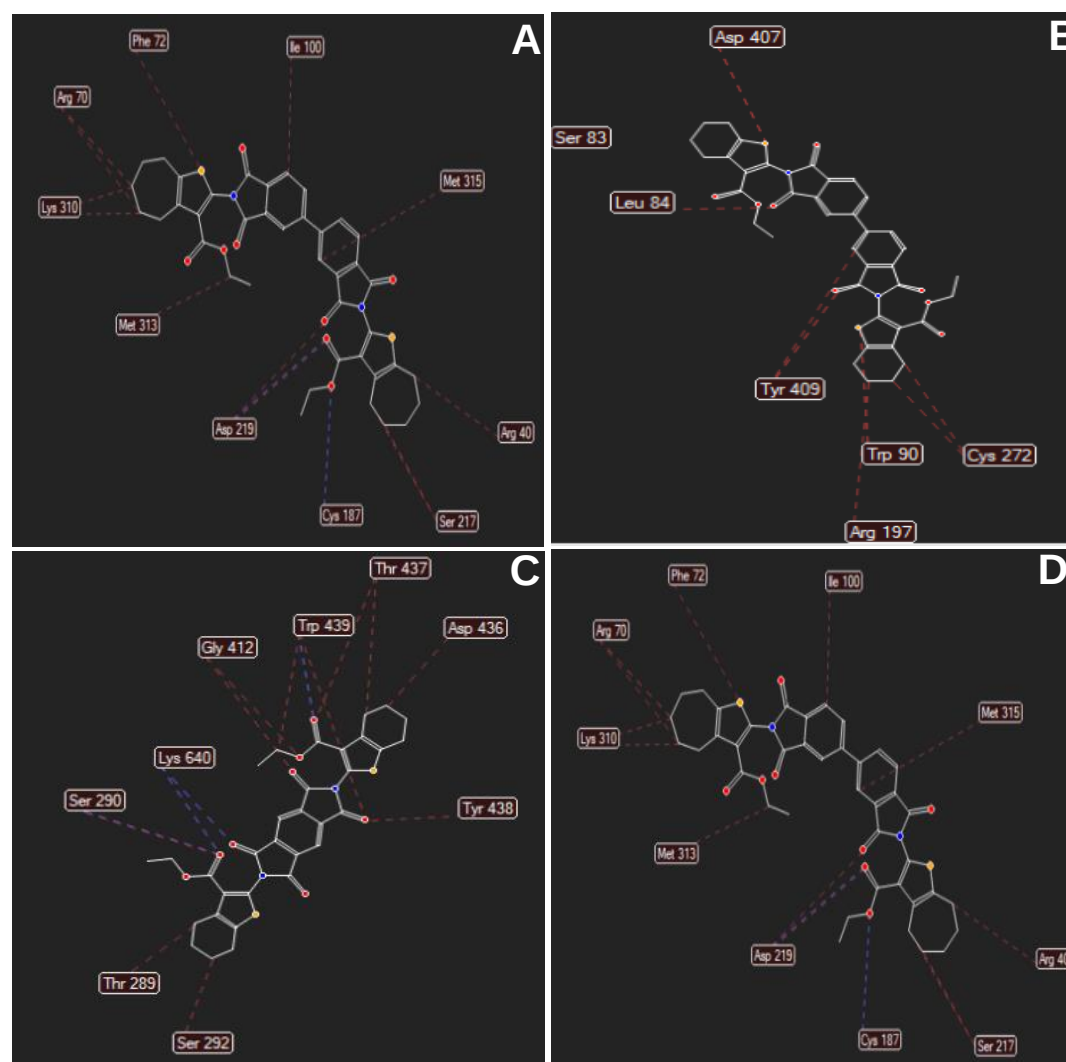
Como mostrado na **tabela 8**, todas as moléculas obtidas complexadas com FTAs (PDB id: 2WUU), Acetil-CoA-sintetase (PDB id: 5U29) e TS (PDB id: 2AAZ), apresentaram baixa energia de ligação que variaram entre -59,65 kcal/mol (**CNF-06**) e -184,02 kcal/mol (**ESBT-06**) para o complexo com FTAs; -126,97 kcal/mol (**CNMA-06**) e -224,92 kcal/mol (**ESDP-06**) para Acetil-CoA-sintetase e -83,79 kcal/mol (**CNMA-06**) e -197,05 kcal/mol (**ESBT-07**) para TS. Vale enfatizar, que todos os derivados 2-AT, complexados com FTAs, Acetil-CoA-sintetase e TS, apresentaram energia de interação inferior às drogas padrões, sendo, portanto, um indicativo de moléculas promissoras para atividade biológica contra *C. neoformans*.

Por sua vez, os derivados 2-AT estudados podem apresentar especificidade enzimática por esses receptores, visto que, todos os compostos propostos, especialmente os com melhores resultados de energia de ligação (**figura 29**), interagem com diversos sítios de aminoácidos dessas macromoléculas e foram estabilizados através de ligação de hidrogênio (tracejado em azul) e interações estéricas (THAKKAR et al., 2017).

A macromolécula FTAs o complexo mais estável, ou seja, entre **ESBT-07 (figura 29B)** e FTAs foi estabilizado por meio de interações estéricas com os seguintes resíduos de aminoácidos: Asp407, Ser83, Leu84, Tyr409, Arg197, Trp90, Cys272. Por outro lado, o composto **ESDP-6 (figura 29C)** e a macromolécula Acetil-CoA-sintetase interagiram por meio de interações estéricas com Thr437, Asp436, Tyr438, Ser292, Thr289 e Gly421 e ligação de hidrogênio com Ser290, Lys640, Trp439.

Já para o mapa do ligante 2D entre **ESBT-06** e TS, complexo de menor energia, observa-se na **figura 29D**, há interação com os resíduos de aminoácido Ile100, Met315, Arg140, Ser217, Met313, Lys310, Arg70 e Phe72 por meio de interações estéricas e ligação de hidrogênio para os resíduos Ser290, Lys640, Trp439.

Figura 29: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre: (A): **CNBT-07** e CYP51A1 (PDB id: 1EA1); (B): **ESBT-06** e FTAs (PDB id: 3SFX); (C): **ESDP-06** e Acetil-CoAsintetase- (PDB id: 5U29) e (D) **ESBT-07** e TS (PDB id: 2AAZ)



Legenda: ligação de hidrogênio (tracejado azul) e interações estéricas (tracejado em vermelho).

Como pode se observar na **figura 30** todos os ligantes em suas respectivas conformações de baixa energia, bem como os ligantes co-cristalizados de todas as macromoléculas (CYP51A1, FTAs, Acetil-CoA-sintetase e TS) apresentam sobreposição, sendo esse um indicativo animador, posto que esses se ligam no sítio ativo das enzimas estudadas.

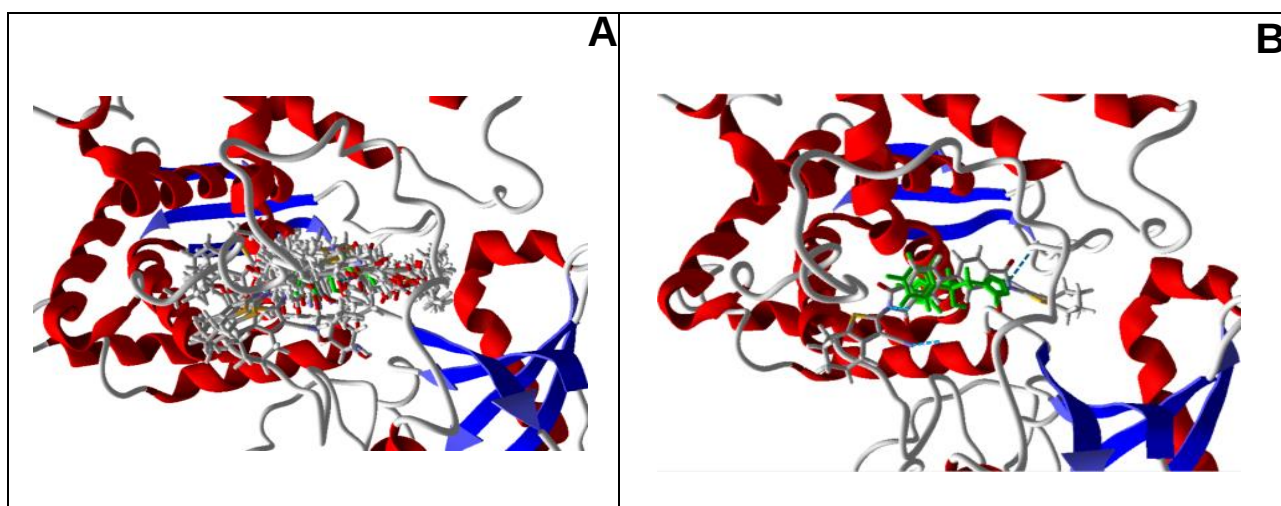
Sendo assim, diante dos resultados obtidos, nota-se que os compostos **CNBT-07** (-154,24 kcal/mol), **ESBT-06** (-184,02 kcal/mol), **ESDP-06** (-224,92 kcal/mol) e **ESBT-07** (-197,05 kcal/mol), são, para as macromoléculas CYP51A1, FTAs, Acetil-CoA-sintetase e TS, respectivamente os mais promissores para o desenvolvimento de novas drogas voltadas para Criptococose.

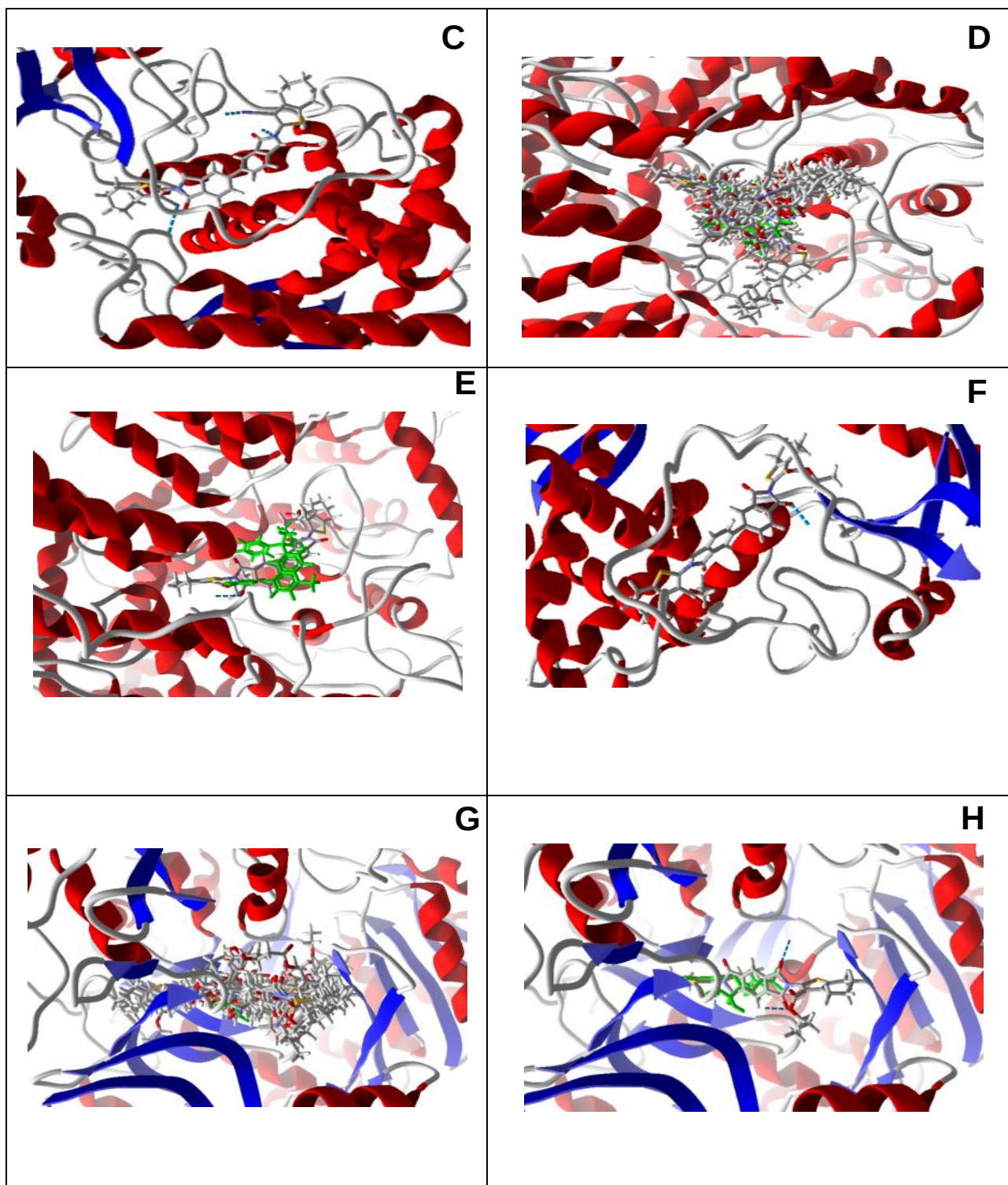
Diante disso, como sugerem as energias de ligação presentes na **tabela 8**, dos quatro núcleos imídicos, os *bis*-indolinas favorecem a formação de complexos mais estáveis com os alvos estudados, visto que as moléculas com as menores energias de interação (**CNBT-07**, **ESBT-06** e **ESBT-07**) pertencem principalmente a essa série, podendo a elevada lipofilicidade e volume molecular, proveniente da imida cíclica desses híbridos, serem as características responsáveis por tais resultados (QIAN et al., 2018).

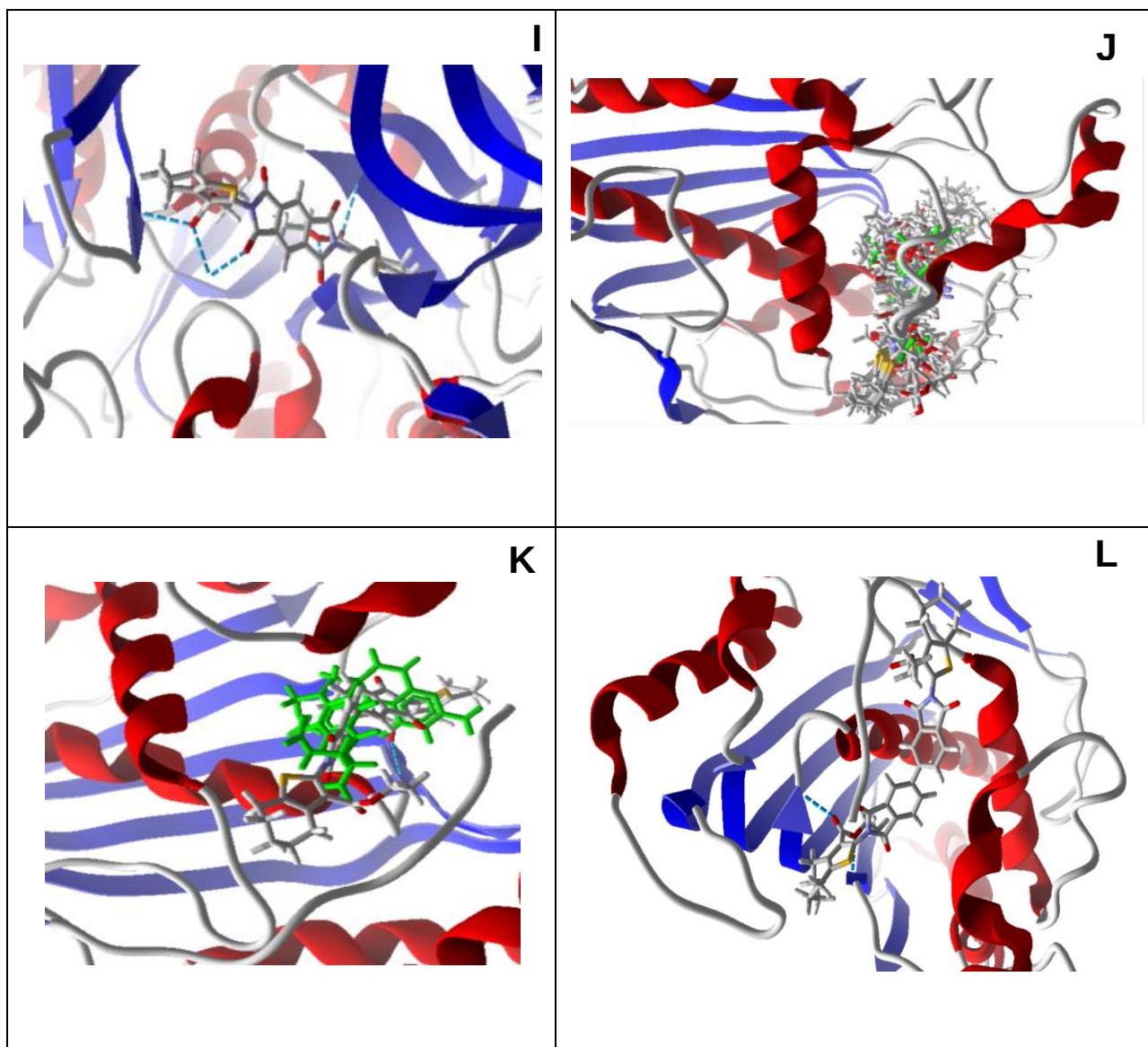
Ainda, analisando a correlação entre as estruturas e os resultados obtidos (**tabela 8**) a presença do anel ciclohexano, bem como a do grupo COOEt no carbono C-3 do anel tiofeno, podem influenciar de forma positiva as energias de ligação, uma vez que os compostos com melhores resultados apresentam tais grupamentos químicos.

Por fim, observa-se que os **IPDP-06**, **CNBT-07** e **ESBT-07** que interagem de forma eficiente em pelo menos dois dos alvos moleculares estudados, e o composto **ESBT-06** que se liga as quatro macromoléculas estudadas, podem funcionar como *multi-target* (diversos alvos moleculares), sendo, portanto, alternativas atraentes visto que drogas *multi-target* podem proporcionar mais eficácia e segurança quando comparado a drogas *single-target* (apenas um alvo molecular) (RAMSAY et al., 2018).

Figura 30: Representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para antifúngicos.







Legenda: representação em 3D de CYP51A1 (PDB id: 1EA1) e todos derivados 2-AT com os ligantes co-cristalizados para (A), **CNBT-07** com o ligante co-cristalizado (B) e **CNBT-07** no sítio de ligação do CYP51A1 (C); FTAs (PDB id: 3SFX) e todos derivados 2-AT com o ligantes co-cristalizados (D), **ESBT-06** com o ligante co-cristalizado de FTAs (E) e **ESBT-06** no sítio de ligação FTAs (F); Acetil-CoA- sintetase (PDB id: 5U29) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados (G), **ESDP-6** com o ligante co-cristalizado de Acetil-CoA- sintetase (H) e **ESDP-06** no sítio de ligação Acetil-CoA- sintetase (I); TS (PDB id: 2AAZ) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados para (J), **ESBT-07** com o ligante co-cristalizado de TS (K) e **ESBT-07** no sítio de ligação TS (PDB id: 2AAZ).

5.1.5.2 Docking em alvos da Leishmaniose

Sabendo que os diversos derivados 2-AT possuem atividade biológica comprovada frente a parasitas causadores da Leishmaniose (RODRIGUES et al., 2018; SERAFIM et al., 2018) foi proposto a realização do *docking* molecular entre os 2-AT obtidos nesse trabalho e as proteína *N*-miristoil-transferase (NMT) (PDB id: 2WUU), Dihidrorotato-desidrogenase (DHODH) (PDB id: 3C61) e Glioxalase II (GLOII) (PDB id: 6ER5), que se mostram alvos em potencial para o desenvolvimento de novas drogas contra essa doença (RACKHAM et al., 2015, REIS et al., 2016, PRASAD et al., 2005; PRICE et al., 2003).

Como visto na **tabela 9**, todos derivados 2-AT quando complexados com os alvos estudados demonstram valor de interação negativa, indicando que a ligação dessas micromoléculas com essas proteínas é favorável e estável.

Tabela 9: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos antileishmanicidas

Comp	Energia de ligação (kcal/mol)		
	NMT	DHODH	GLOII
CNMA-06	-72,29	-101,17	-97,24
ESMA-06	-91,78	-121,78	-93,84
ESMA-07	-101,87	-122,97	-92,65
ESFA-06	-122,60	-128,01	-105,24
CNF-06	-83,46	-114,75	-64,04
CNF-08	-94,98	-128,29	-96,53
ESF-07	-81,87	-128,01	-91,85
IPF-07	-90,58	-142,46	-93,51
IPF-06	-96,64	-128,46	-96,79
CNDP-07	-152,91	-144,16	-89,21
CNDP-08	-148,80	-147,21	-69,25
ESDP-06	-171,95	-175,66	-153,60
ESDP-07	-152,91	-147,04	-161,28
IPDP-06	-163,60	-176,00	-148,58
CNBT-07	-157,14	-108,62	-113,96
ESBT-06	-180,65	-149,88	-131,49
ESBT-07	-182,40	-138,53	-97,17
IPBT-06	-189,50	-180,63	-104,09
Anfotericina	-121,59	139,57	-71,75
Paromicina	-91,17	-118,21	-58,28
Pentamidina	-105,59	-96,99	-99,69

Legenda: N-miristoil-transferase (NMT), Dihidrorotato-desidrogenase (DHODH) e Glioxalase II (GLOII).

Ainda na **tabela 9**, percebe-se que os compostos obtidos quando complexados com os alvos (NMT, DHODH e GLOII) possuem energia de interação menor que drogas comerciais utilizadas para o tratamento de leishmania tais como anfotericina B, paromicina e pentamidina (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017).

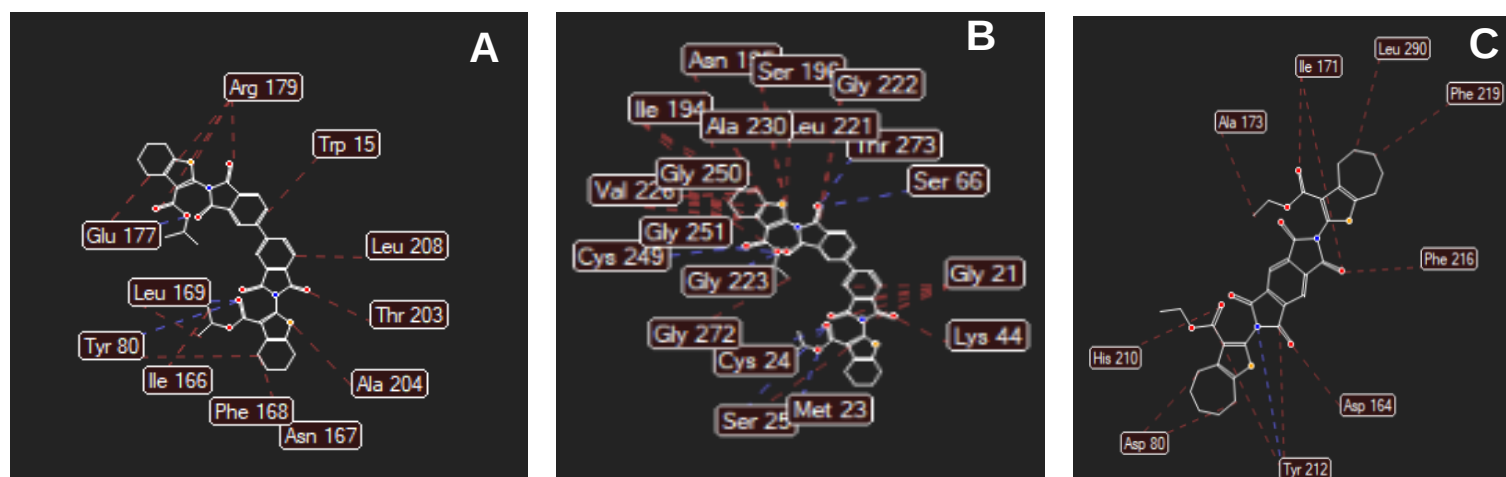
Vale ressaltar, que o composto que pode apresentar melhor afinidade para o NMT é o **IPBT-06** (-189,50 kcal/mol), para o DHODH é a **IPBT-06** (-180,63 kcal/mol) e o complexo de menor energia para a GLOII foi com **ESDP-07**(-161,28 kcal/mol).

Todas as moléculas interagiram com diversos resíduos de aminoácidos por meio de ligação de hidrogênio e interações estéricas (**figura 31**). Para o complexo de menor energia, **IPBT-06**, e NMT (**figura 31A**) nota-se interações estéricas com Arg179, Trp15, Leu208, Thr203, Ala204, Asn167, Phe268, Ile166 e Glu177 e ligação de hidrogênio com Tyr180 e Leu169.

No que diz respeito à ligação entre **IPBT-06** e a proteína DHODH (**figura 31B**), nota-se interações por meio de ligação de hidrogênio com Thr273, Cys24, Cys249 e Met25 e interações estéricas com Asn189, Ile194, Gly250, Ala230, Val226, Gly251, Gly251, Gly223, Gly272, Ser25, Lys44, Gly21, Leu221 e Gly222 sendo resíduos comuns também nas drogas comerciais utilizadas para comparação.

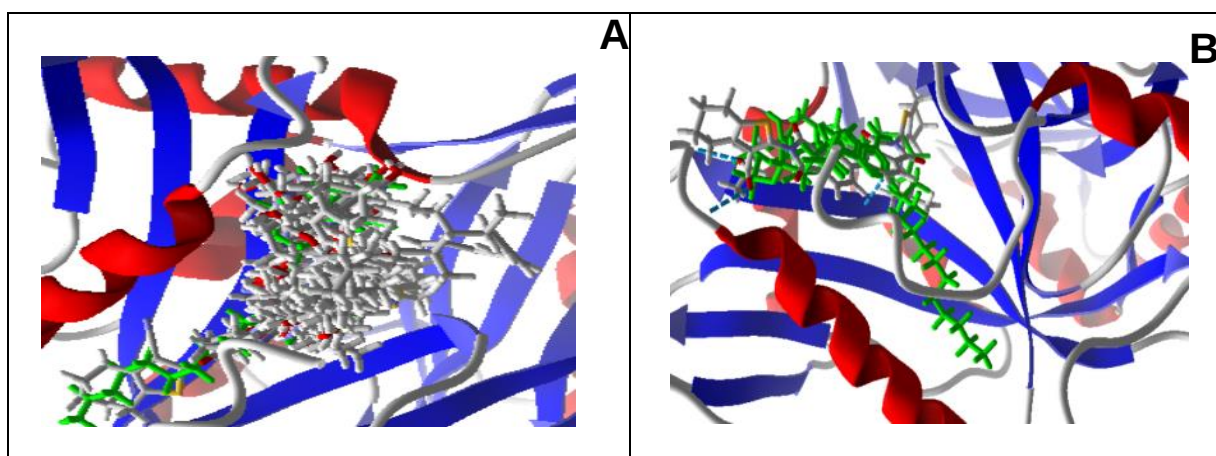
Por fim, para GLOII os resíduos de aminoácido comuns para a formação do complexo com o derivado de menor energia de interação, **ESDP-07**, e essa proteína foram: Ala173, Asp164, Asp80, His220, Leu290, Ile171, Phe216 e Phe219, por meio de interações estéricas e ligação de hidrogênio com Tyr212 (**figura 31C**), no qual vários desses resíduos aparecem em anfotericina B, paromicina e pentamidina sugerindo mecanismos de ação semelhante aos medicamentos comerciais utilizados.

Figura 31: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre (A): **IPBT-06** e NMT (PDB id: 2WUU); (B): **IPBT-06** e DHODH (PDB id: 3C61); (C): **ESDP-07** e GLOII (PDB id: 6ER5)

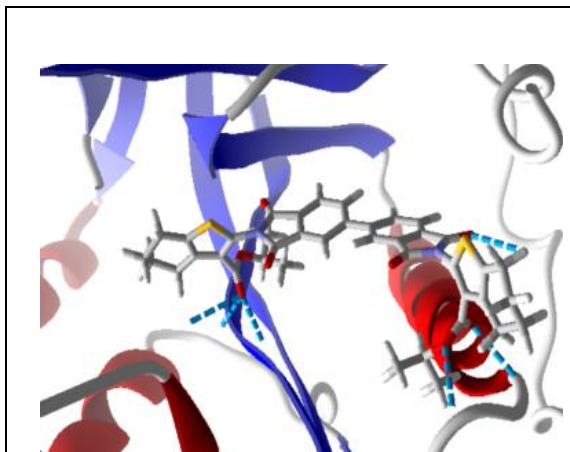


Legenda: interações de ligação de hidrogênio (tracejado azul) e interação de *van der Waals* (tracejado em vermelho).

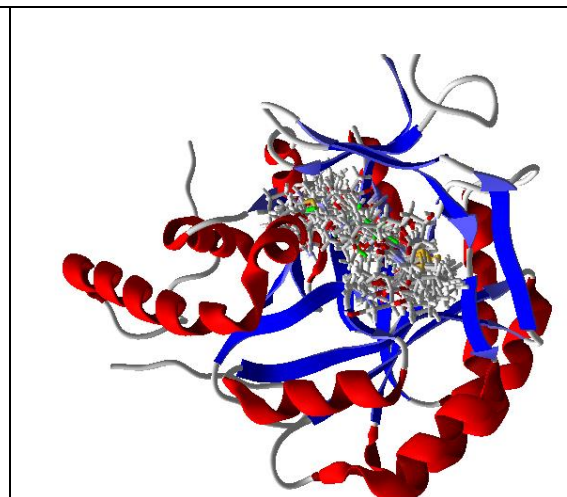
Figura 32: Representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para Leishmania



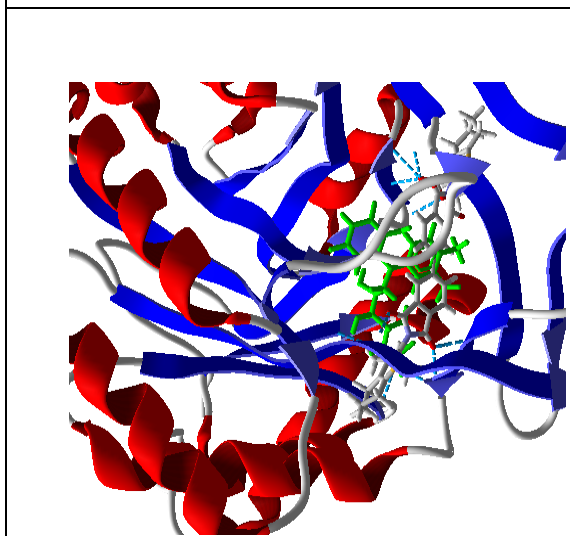
C



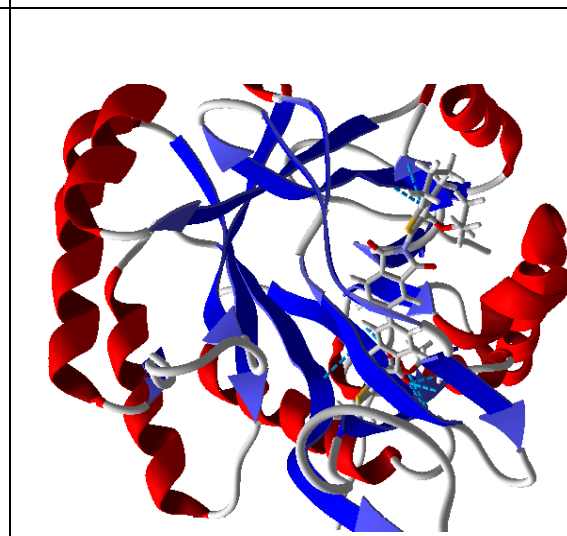
D



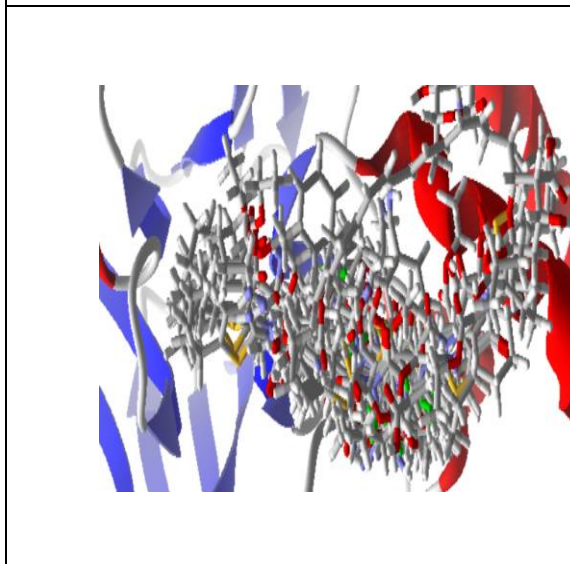
E



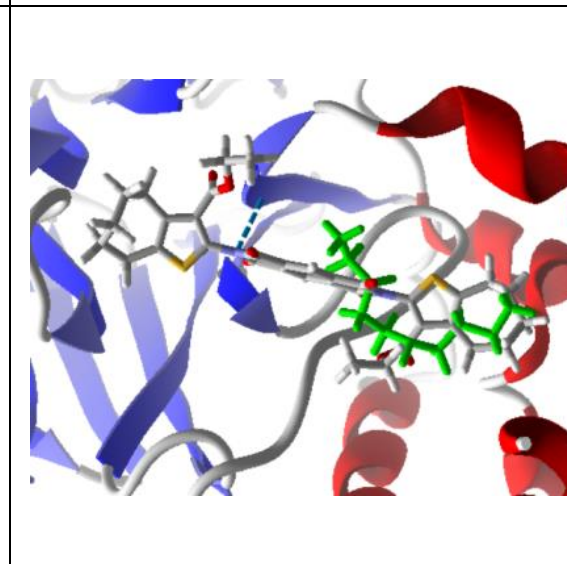
F

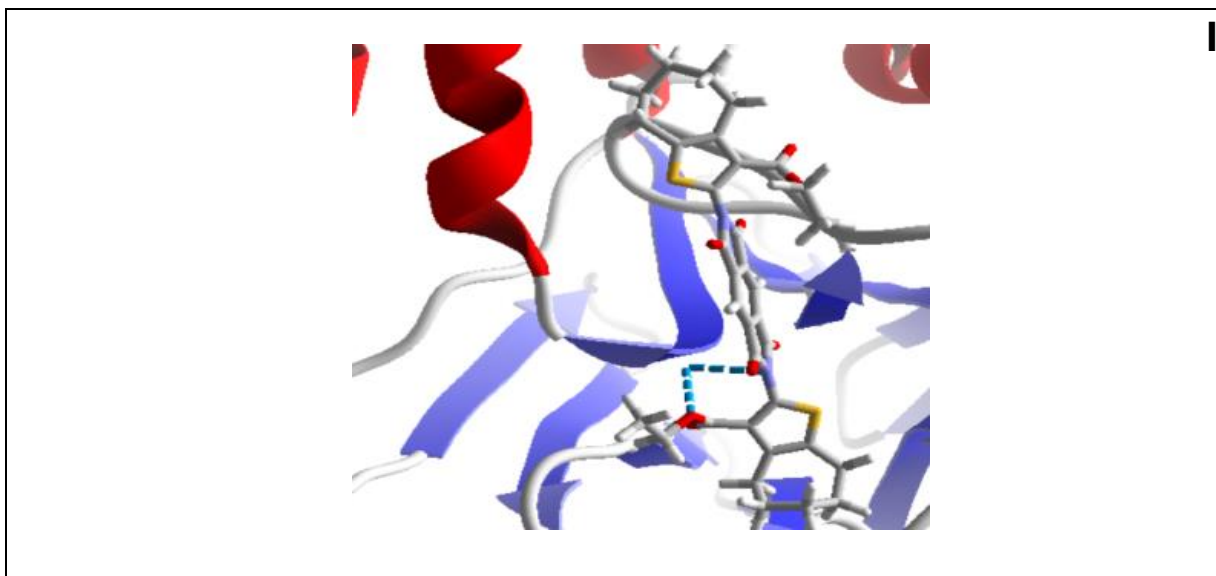


G



H





Legenda: Representação 3D da macromolécula NMT (PDB id: 2WUU) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados (A), **IPBT-06** com o ligante co-cristalizado (B) e **IPBT-06** no sítio de ligação de NMT (C); DHODH (PDB id: 3C61) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados para (D), **IPBT-06** com o ligante co-cristalizado do DHODH (E) e **IPBT-06** no sítio de ligação DHODH (F); GLOII (PDB id: 6ER5) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados (G), **ESDP-07** com o ligante co-cristalizado (H) e **ESDP-07** no sítio de ligação GLOII (I).

Logo, diante dos resultados obtidos nota-se que os compostos **ESDP-07** (-161,28 kcal/mol) complexados com GLO II e **IPBT-06** quando ligado a NMT e DHODH, com energia de interação -189,50 kcal/mol e -180,63 kcal/mol, respectivamente, são os compostos com melhor resultado para as macromoléculas estudadas. Dessa forma, o resultado demonstrado na **tabela 9** sugere que os compostos que podem apresentar melhores resultados para atividade antileishmanicida possuem o núcleo *bis*-indolina e a presença de COOEt no C-3 do núcleo tiofeno, visto que os compostos com melhores resultados possuem tais grupos em suas estruturas.

Ainda, sabendo que o perfil *multi-target* ocasiona o sinergismo responsável por antileishmanicidas estáveis e de baixa toxicidade (CAVALI; BOLOGNESI, 2009) observa-se que as *iso*-indolinas **ESDP-06** e **IPDP-06** e a *bis*-indolina **IPBT-06** podem ter essa característica, visto que esses apresentam interação com diversos sítios de aminoácidos e menores valores de energia de ligação quando complexados com alvos NMT, DHODH e GLO II sendo assim, moléculas promissoras para o desenvolvimento de drogas contra leishmaniose.

5.1.5.3 Docking em alvos do câncer (adenocarcinoma cervical)

Por último, na ciência que os derivados 2-amino-tiofênicos possuem atividade biológica promissora contra adenocarcinoma cervical (AGUIAR et al., 2016) foi realizado o *docking* molecular das moléculas obtidas com os seguintes receptores e comparação com as seguintes drogas específica padrão para o tratamento desse tipo de câncer: topoisomerase I (PDB id: 1K4T), receptor cinase de fator de crescimento epidermal (PDB id: 4WKQ) e receptor de rapamicina em mamíferos (mTOR) (PDB id: 2NPU).

Como visto na **tabela 10** todos os compostos planejados, quando complexados com as macromoléculas estudadas tiveram energia de ligação negativa, indicando estabilidade para formação dos complexos

Tabela 10: Energias de ligação entre os híbridos 2-AT e os alvos anticâncer

Comp.	Energia de ligação (kcal/mol)		
	TOPO I	EGFRcinase	mTor
CNMA-06	-55,23	-99,56	-90,26
ESMA-06	-47,85	-103,68	-91,13
ESMA-07	-48,91	-112,87	-82,50
ESFA-06	-33,77	-127,68	-99,94
CNF-06	-23,22	-102,58	-81,39
CNF-08	-29,99	-106,89	-73,18
ESF-07	-30,68	-118,15	-76,56
IPF-06	-25,58	-119,08	-87,12
IPF-07	-37,71	-118,65	-80,75
CNDP-07	-72,58	-139,11	-139,15
CNDP-08	-99,66	-133,00	-148,50
ESDP-06	-107,70	-161,21	-148,85
ESDP-07	-71,97	-140,83	-150,74
IPDP-06	-108,75	-167,41	-152,14
CNBT-07	-105,05	-107,11	-155,58
ESBT-06	-126,5	-171,69	-167,10
ESBT-07	-134,16	-140,69	-174,46
IPBT-06	-113,16	-158,80	-178,14
Topotecan	-9,14	-103,68	-68,44
Gefitinibi	-22,09	-102,57	-70,57
Temsirolimus	-106,31	-110,20	-137,92

Legenda: topoisomerase (TOPO I); receptor cinase fator de crescimento epidermal (EGFR); receptor de rapamicina em mamíferos (mTOR)

Como demonstrado na **tabela 10** os compostos complexados com TOPO I, apresentam energias de interação que variaram entre -23,22 kcal/mol (**CNF-06**) e -134,16 kcal/mol (**ESBT-07**). Os 18 compostos sintetizados apresentaram energia de interação inferior ao medicamento Topotecan (-9,14 kcal/mol), responsável por inibir topoisomerase I para o tratamento desse tipo de câncer.

Já para as moléculas complexada com o receptor cinase de EGFR (**tabela 10**) observou-se valores entre -99,56 kcal/mol (**CNMA-06**) e -171,69 kcal/mol (**ESBT-06**), no qual apenas **CNMA-06**, possui energia de interação superior ao medicamento comercial gefitinibi (-102,57 kcal/mol). Enquanto que com o receptor mTOR as moléculas apresentam energia de interação entre -73,18 e -178,14 kcal/mol, sendo pertencentes aos compostos **CNF-08** e **IPBT-06**, respectivamente. Vale ressaltar que somente os

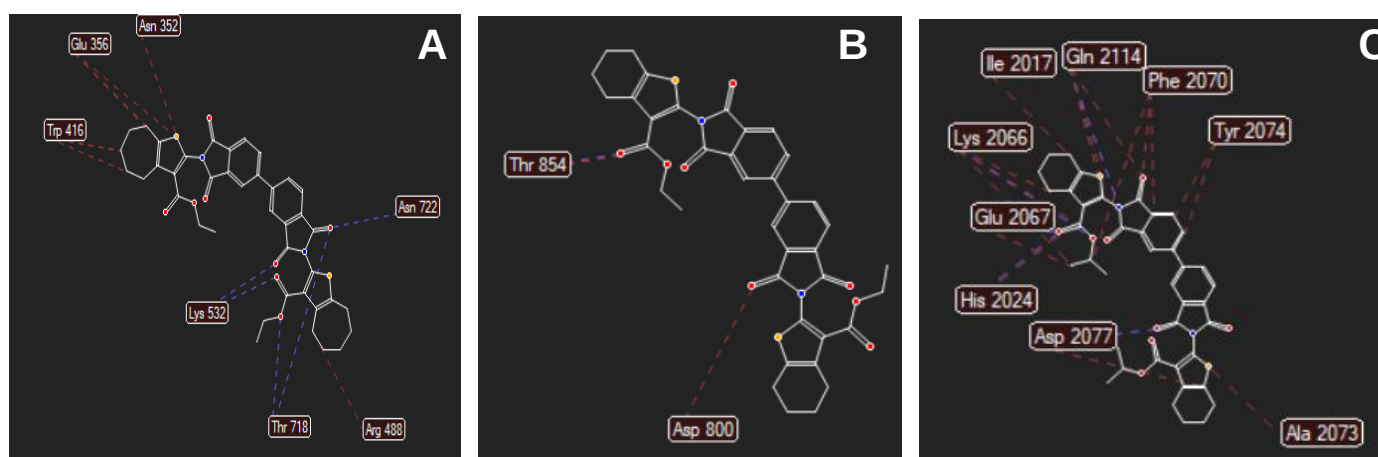
derivados híbridos *bis*-imídicos apresentaram valores inferiores quando comparados ao quimioterápico Temsirolimus (-137,92 kcal/mol).

Com relação ao mapa de ligante 2D das moléculas complexadas com TOPO I, nota-se, principalmente para **ESBT-07 (figura 33A)**, molécula com melhor resultado para essa macromolécula, que a interação desse composto com a TOPO I se dá por meio de ligação de hidrogênio com Lys532 e Thr718 e interações estéricas com os resíduos de aminoácido: Glu356, Arg488, Asn722, Asn352 e Trp418, sendo as interações com Thr718, Lys532 e Glu356 também comuns principalmente ao fármaco comercial topotecan de modo que essa similaridade proporciona maior confiabilidade para o *docking* molecular, bem como sugere mecanismos de ação semelhantes a essa droga (DRWAL et al., 2011).

Quanto ao mapa 2D dos complexos entre os novos 2-AT e ERGF cinase, nota-se, sobretudo para **ESBT-06 (figura 33B)**, composto com melhor resultado, que o complexo foi estabilizado por meio de interações estéricas com Asp800 e ligação de hidrogênio com Thr854 sendo esse último igualmente presente nas interações do receptor cinase ERGF e gefitinibe.

Para mTOR observa-se, principalmente para a molécula com resultado mais promissor, **IPBT-06 (figura 33C)**, que essa estabiliza o complexo por meio de diversas ligações de hidrogênio com os resíduos de aminoácido Asp2077, His2014, Gys2066 e Gln2114e através de interações estéricas com os resíduos Ala2073 Glu2067, Tyr2074, sendo Ile2017, Gln2114 E Phe207 também presente na interação do complexo Temsirolimus e mTOR.

Figura 33: Representação 2D das interações dos resíduos de aminoácidos entre A): **ESBT-06** e TOPO I (PDB id: : 1K4T); (B): **ESBT-06** e receptor cinase EGFR(PDB id: 4WKQ); (C): **IPDP-06** e mTOR (PDB id: 2NUP)

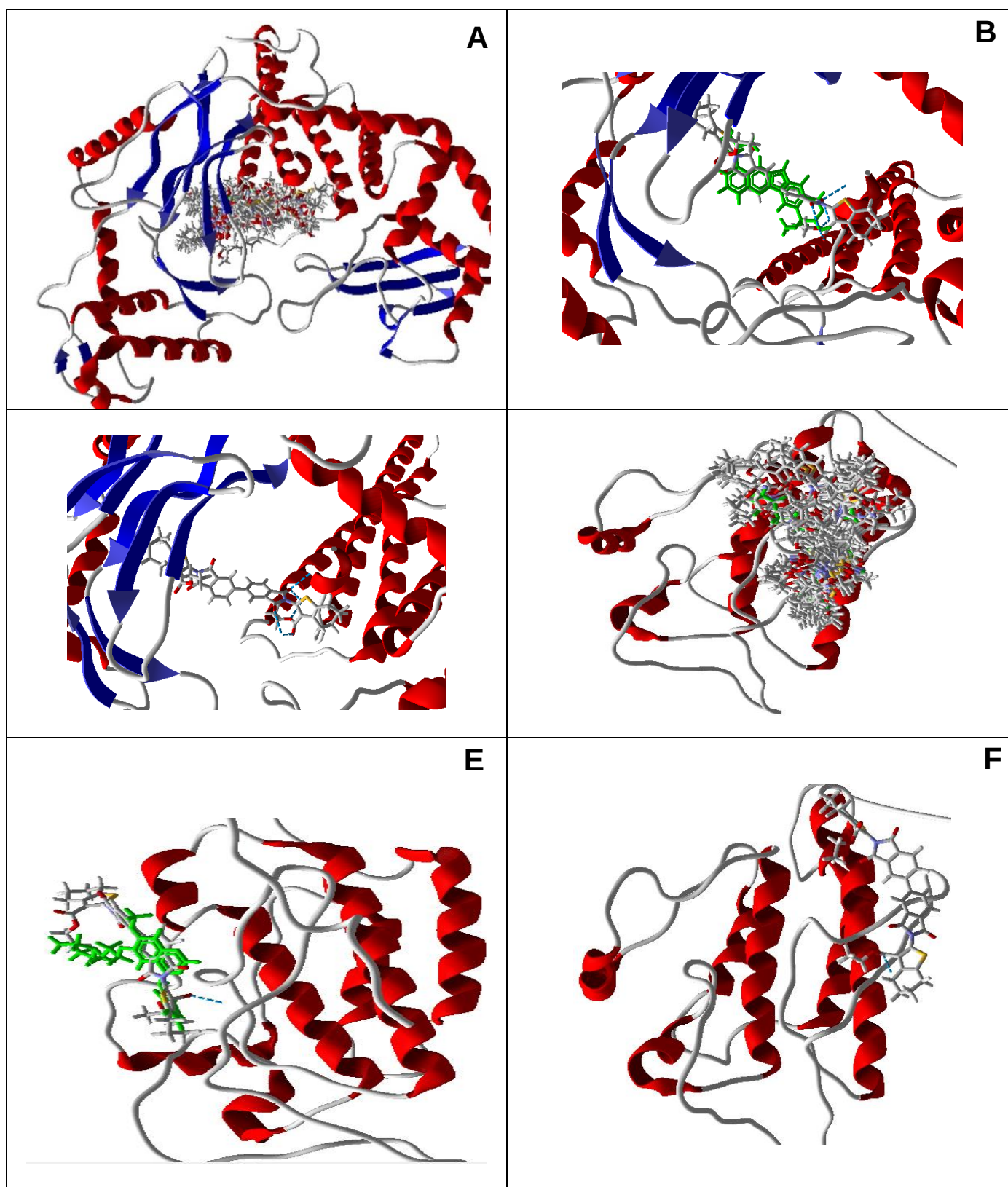


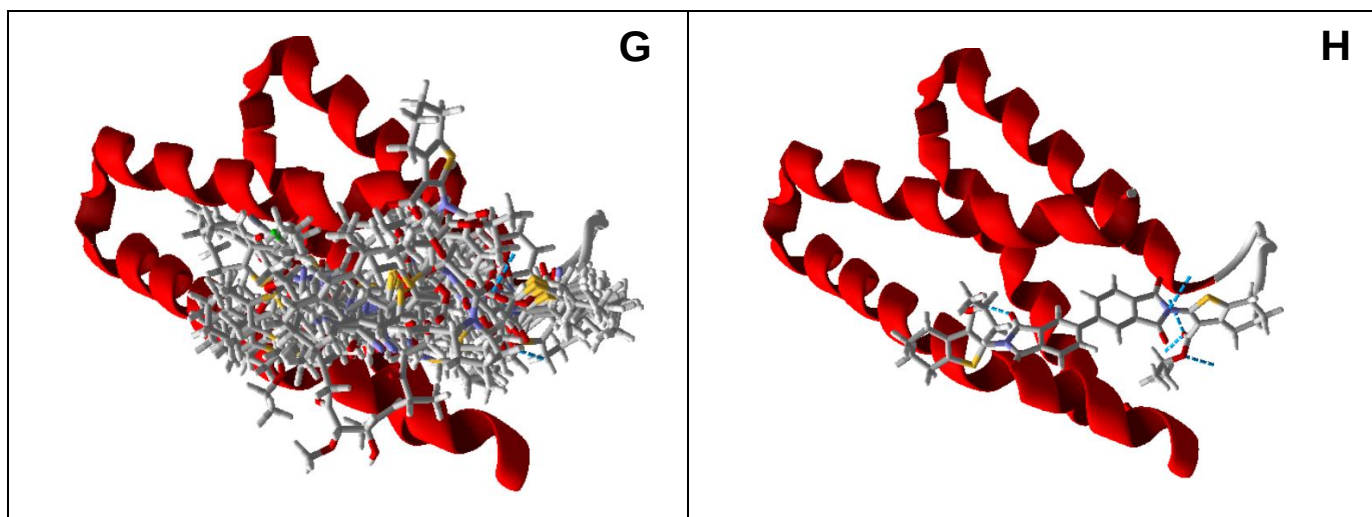
Legenda: interações de ligação de hidrogênio (tracejado azul) e interação de *van der Waals* (tracejado em vermelho)

Analisando a representação em 3D do complexo das moléculas planejadas com as macromoléculas TOPO I, receptor cinase de EGFR e mTOR (**figura 34**) nota-se que todas as moléculas planejadas podem

se ligar no sítio ativo das enzimas estudadas, visto que todas se encontram e interagem com os resíduos de aminoácido na cavidade selecionada.

Figura 34: representação 3D dos derivados 2-AT e os alvos moleculares para câncer





Legenda: Representação 3D da macromolécula TOPO I (PDB id: 1K4T) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados (A), **ESBT-07** com o ligante co-cristalizado (B) e **ESBT-07** no sítio de ligação de TOPO I (C); receptor cinase EGFR (PDB id: 4WKQ) e todos derivados 2-AT com o ligante co-cristalizados; (D) **ESBT-06** com o ligante co-cristalizado do receptor cinase EGFR (E) e **ESBT-06** no sítio de ligação receptor cinase EGFR (F); mTOR (PDB id: 2NUP) e todos derivados 2-AT com o ligantes co-cristalizados (G), **IPBT-06** no sítio de ligação mTOR (H).

Logo, diante do estudo realizado para adenocarcinoma cervical, os resultados da **tabela 10** sugerem que os compostos com melhor afinidade para as proteínas estudadas TOPO I, cinase EGFR e mTOR foram **ESBT-07**, **ESBT-06** e **IPBT-06** respectivamente, no qual esses também apresentaram interações, através de ligação de hidrogênio e interações estéricas com diversos resíduos de aminoácidos também presentes nas drogas comerciais utilizadas, sendo assim, um indicativo de que derivados 2-AT podem apresentar mecanismos de ação similares às drogas comparadas.

No que tange a comparação entre as estruturas e energia de interação, os resultados evidenciam que dos híbridos 2-AT obtidos os que possuem o núcleo *bis*-indólico junto com o anel ciclohexanano e o grupamento COOEt no C-3 do núcleo tiofeno tender a apresentar melhor perfil para futuros fármacos voltados para o tratamento de adenocarcinoma cervical, visto que os compostos com melhores resultados demonstrados na **tabela 10** apresentam tais grupamentos químicos.

Em adição, pode-se observar que os híbridos **ESBT-07** e **IPBT-06**, que se complexam de forma estável com TOPO I e mTOR e **ESBT-06**, que além desses forma complexo estável com cinase de EGFR, podem torna-se futuros quimioterápicos *multi-targets*, sendo tal característica vantajosa, visto que esse derivados podem ser utilizados não apenas para o tratamento de adenocarcinoma cervical, mas também em múltiplos cânceres, sobretudo os de linhagem resistente (ZHENG et al., 2017)

5.2 Estudos experimentais para obtenção dos compostos híbridos

O planejamento de fármacos se baseia no conjunto teórico, com estudos *in silico*, e experimental, síntese e obtenção dos compostos. Logo, sendo concluídos os estudos *in silico*, os próximos tópicos irão abordar os estudos químicos sintéticos realizados durante o trabalho para obtenção dos derivados 2-AT.

A priori, será mostrada a fase de estudo e execução de diversas metodologias até a escolha de um procedimento reacional viável para obtenção dos novos compostos. Em seguida serão abordados os resultados obtidos da caracterização das propriedades físico-química e a comprovação estrutural das moléculas através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H), Carbono (RMN ^{13}C), espectrometria de massa (MS), e difratometria de raios X.

5.2.1 Procedimentos sintéticos visando a obtenção dos compostos híbridos

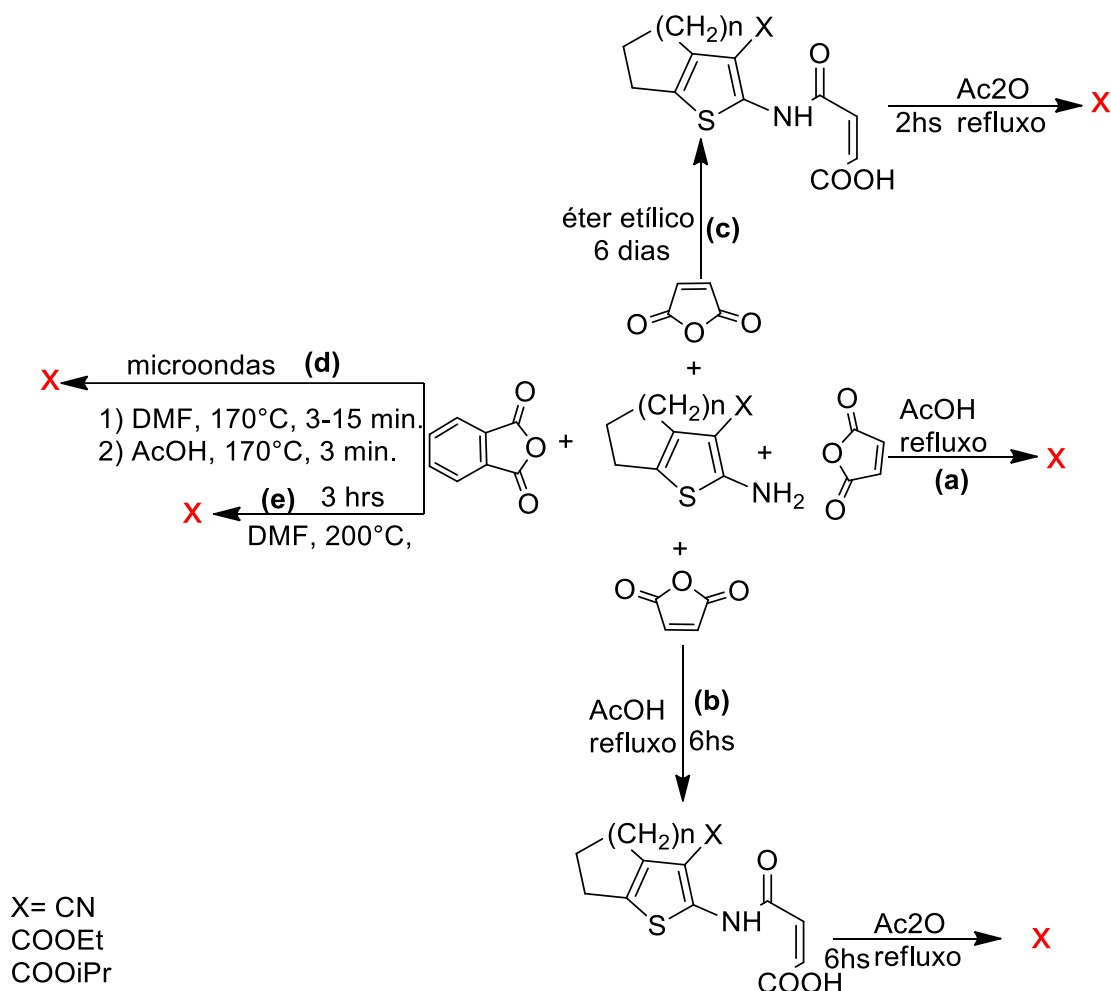
O presente trabalho teve por intuito a obtenção de novos derivados híbridos 2-amino-tiofenos através da hibridação entre diferentes derivados 2-AT e anidridos. Para isso, foram estudadas e executadas diversas metodologias até se chegar a uma que fosse viável em tempo e rendimento.

Vários métodos são conhecidos para a preparação da maioria das imidas alifáticas simples (ALI, 2016). Desse modo, diversas metodologias foram testadas com base na literatura até se chegar a uma resolução final para obtenção de novos derivados 2-AT com núcleo imídico apresentados nesse trabalho (**esquema 8, tabela 11**).

A primeira tentativa baseou-se no trabalho de Assey et al., (2013) (**esquema 8a, tabela 11**), no qual quantidades equimolares de 2-amino-tiofenos e anidrido maléico eram solubilizados em ácido acético, sob refluxo de 125 °C por 3 horas. Em um primeiro momento, após 15 min, observou-se a precipitação de um produto amarelo, entretanto, com o andamento da reação foi observada a formação de diversos subprodutos de difícil separação e purificação.

Após isso, optou-se pela síntese de núcleos imídicos em duas etapas (**esquema 8b**). Na primeira etapa quantidades equimolares de 2-amino-tiofenos e anidrido maléico eram solubilizados em ácido acético, sob refluxo de 115 °C por 6 horas (**tabela 11**), lavando com o solvente indicado pela metodologia ou extração com hexano para a obtenção de um suposto produto acilado.

Em seguida, o que foi obtido do processo da extração foi rotaevaporado, solubilizado em anidrido acético e aquecido a refluxo (120 °C) por 6 horas (**esquema 8, tabela 11**) (AMR et al., 2010) e purificado por coluna cromatográfica. Entretanto, tal tentativa também foi mal sucedida culminando tanto na falta de sucesso da obtenção do produto final quanto do intermediário acilado.

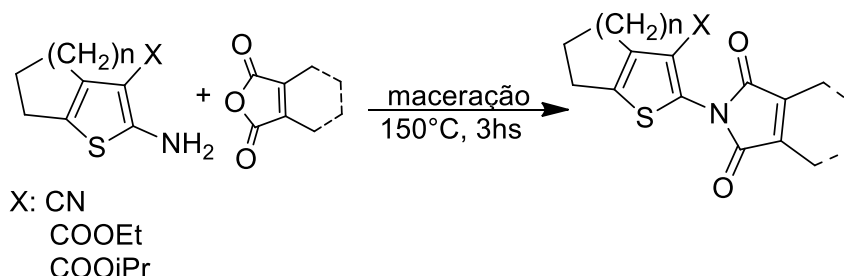
Esquema 8: Metodologias utilizadas para obtenção de híbridos 2-AT.

O procedimento reacional foi continuado programando no equipamento para os seguintes tempos e temperaturas: 5 min a 170 °C e 15 min a 180 °C (**tabela 11**). Contudo, nenhuma mudança significativa foi observada. Acreditando, que tal produto pudesse ser o acilado foi adicionado 3 gotas de ácido acético onde a reação foi programada por 3 min a 170 °C. Com a finalização do procedimento foi realizado CCD e observou-se o mesmo padrão de formação de subprodutos obtidos nos experimentos anteriores.

Sendo assim, a metodologia empregada de forma predominante nesse trabalho foi baseada em SANTOS (2018), no qual diferentes 2-amino-tiofenos e anidridos foram macerados, utilizando cadinho e pistilo, e fusionados sem solvente por 3 horas em banho de óleo e sob temperatura de 150 °C (**esquema 9, tabela 11**). Nessa metodologia foram empregados quatro tipos de anidrido, sendo eles: o anidrido maléico e o anidrido ftálico, para os testes iniciais de obtenção dos compostos, e o dianidrido piromelítico (PMDA) e o 3,3',4,4'-bifenil dianidrido de ácido tetracarboxílico (BPDA) para validar a empregabilidade dessa metodologia para a obtenção dos novos híbridos.

A purificação dos compostos obtidos por meio dessa metodologia diferiu quanto à presença do núcleo imídico. No caso dos intermediários acilados e híbridos 2-AT ftalímidas utilizou-se água para a recristalização e purificação dessas moléculas, já para as *bis*-imidas foi utilizado etanol.

Esquema 9: Metodologia usada para obtenção dos derivados 2-AT



Embora essa metodologia seja de grande facilidade, vale destacar algumas dificuldades para a obtenção de alguns derivados 2-AT com núcleo imídico. Um dos obstáculos foi o isolamento da estrutura cíclica do núcleo maleímidas, observando uma notória preferência pelo produto acilado nessa metodologia. Ainda que esse intermediário fosse submetido a uma reação de desidratação (para a suposta obtenção do cíclico imídico) em solução de anidrido acético foi observado a obtenção de produtos com *R_f* de difícil separação e purificação mesmo utilizando métodos como coluna cromatográfica e placa preparativa.

É bom ressaltar, que os resultados provenientes do uso do anidrido maléico podem estar sob influência de diversos fatores dentre os quais o pH, a temperatura do meio reacional e o baixo peso molecular do intermediário acilado podem produzir *iso*-maleimida e acetamida instáveis em vez da maleimida esperada. (DOLCI et al., 2016; WU et al., 2003).

Outro problema envolveu os 2-AT com o grupo nitrila em C-3 (como 6CN e 8CN) e anidrido ftálico, posto que, diferente do previsto foi obtido produtos com *R_f* muito próximos e de difícil separação. Todavia, a solubilização desses híbridos em acetona seguido da refrigeração da solução levou a formação de precipitados puros sob forma de cristais, sendo, portanto, o método empregado para a purificação desses híbridos 2-AT ftalímidas.

Por fim, visto que o dianidrido piromelítico (PMDA) e o e 3,3',4,4'-bifenil dianidrido de ácido tetracarboxílico (BPDA) são anidrido mais estáveis que o anidrido maléico, uma vez que esses apresentam anéis aromáticos e consequentemente maior estabilidade devido a ressonância, foi testada novamente a metodologia de Assey et al., (2013). Nesse caso, para cada reação, foram utilizados 55 mg dos *bis*-anidridos e 2 equivalente do 2-amino-tiofênico 8CN que foram solubilizados em ácido acético sob agitação e temperatura de 110 °C por 6 horas. Tal metodologia se mostrou favorável somente para os derivados

que continha o núcleo dianidrido piromelítico, no qual foi obtido o produto puro e com bom rendimento (tabela 11).

Tabela 11: Resumo dos procedimentos reacionais testados para obtenção dos híbridos 2-AT imídicos

Metodologia	Condições reacionais	Produtos
Assey et al., (2013)	2-AT com 1eq de anidrido maléico com solubilizados em ACOH, sob refluxo de 125°C por 3 horas	Subprodutos de difícil separação
Assey et al., (2013)	PMDA com 2eq de 8CN solubilizados em ACOH, sob refluxo de 125°C por 6 horas	Obtenção dos compostos
Assey et al., (2013)	BPDA com 2eq de 8CN solubilizados em ACOH, sob refluxo de 125°C por 6 horas	Subprodutos de difícil separação
Amr et al., 2010	1) etapa obtenção do intermediário acilado: 2-AT e 2eq de anidrido maléico solubilizados ACOH, 115°C por 6 horas; 2) etapa obtenção do produto cíclico: intermediário acilado em AC2O, 120°C por 6 horas	Subprodutos de difícil separação
ALI et al., (2010)	1) Etapa: 2-AT s e 1,2eq de anidrido maléico em éter etílico/CH ₃ Cl, T.A, por 6 dias; 2) Etapa: produto acilado em anidrido acético, sob refluxo de 120°C por 2 horas	Obtenção somente do intermediário acilado
OLIVEIRA (2018).	6CN e 1eq de anidrido ftálico solubilizados em 5mL de DMF, 200°C, por 3 horas	Subprodutos de difícil separação
Vidal et al., (2000)	1) etapa: 2-ATs e 0,7eq de anidrido ftálico solubilizados em 3,5 ml de DMF, 200W, 170°C, por 3min-15 min. 2) etapa: adição de ácido acético, 3 min a 170°C.	Subprodutos de difícil separação
SANTOS (2018)	2AT e diferentes anidridos (anidrido maléico, anidrido ftálico, PMDA e BPDA fusionados S/S, 3horas a 150°C	Obtenção dos compostos

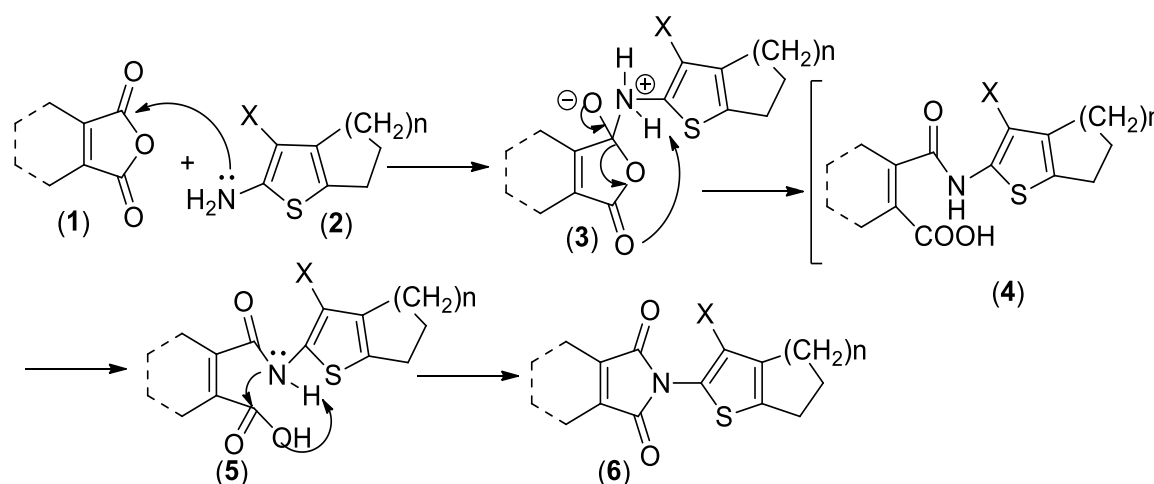
Legenda: AC2O: anidrido acético ACOH: ácido acético; CH₃Cl: Clorofórmio BPDA: 3,3',4,4'-bifenil dianidrido de ácido tetracarboxílico; DMF: dimetilformamida; PMDA: dianidrido piromelítico, S/S: sem solvente

A obtenção de derivados 2-amino-tiofenos com núcleos imídicos desse trabalho possui um mecanismo reacional, demonstrado no **esquema 10**. Semelhante ao previsto na literatura, no qual o primeiro passo consiste na abertura do anel maléico, obtendo um intermediário acilado, seguido de uma ciclização (DOLCI et al., 2016).

Os dois passos para a obtenção dos núcleos imídicos ocorrem quase que simultaneamente. Em um primeiro momento os pares de elétrons livres da amina primária do 2-amino-tiofeno (**2**) realizam ataque nucleofílico na carbonila do anidrido (**1**) que se encontra bastante eletrofílica devido à ressonância da carbonila.

Após a entrada do nucleófilo (3) ocorre a deslocalização de elétrons e os pares de elétrons livres da carbonila negativa formam uma dupla ligação, por sua vez, a carbonila, próxima a amina, retira um próton da amina, formando o grupamento de ácido carboxílico e conseqüentemente a formação do intermediário acilado (ácido maleímico) (4). Após a formação do intermediário, inicia-se a etapa de esterificação onde novamente o nucleófilo (pares de elétrons livres da amina) ataca a carbonila do ácido ocasionando as sucessivas deslocalizações de elétrons, ciclização do intermediário acilado (5) e perda de uma molécula de água para o estabelecimento do núcleo imídico (6).

Esquema 10: Mecanismo reacional para obtenção do núcleo imídico



5.3 Caracterização físico-química dos derivados 2-aminotiofenos

Foram obtidos 18 derivados 2-aminotiofenos dentre os quais 15 são inéditos, sendo 3 intermediários acilados, 6 ftalimídicos, 5 *iso*-idólico e 4 *bis*-indólico.

Vale ressaltar que os compostos **CNMA-06**, **ESMA-06** e **ESDP-06** já foram relatados por outros autores. Dentre as metodologias utilizadas, deve-se enfatizar que os compostos **ESMA-06** e **ESMA-07** foram obtidas com base nos estudos de Ali et al., (2010) e **CNDP-08** a partir de Assey et al., (2013). Sendo assim, 15 novos compostos foram obtidos a partir da metodologia de Santos (2018), sendo essa metodologia padrão utilizada para a obtenção dos compostos desejados, visto que essa se mostrou rápida, eficaz, de fácil purificação e aplicável para todos os anidridos e tiofenos utilizados.

Como demonstra a **tabela 12**, a maioria dos compostos, exceto por **ESF-07** e **CNF-08**; foram obtidos na forma de pó amorfo, predominando para os maleimidas as cores amarelo e laranja; e para os ftalimidas, *iso*-indolinas e *bis*-indolinas as cores branco, amarelo, preto, marrom, laranja e bege, posto que

a presença de anéis aromáticos e consequentemente a ressonância nessas últimas viabiliza o aparecimento de um maior espectro de cores.

Tabela 12: Características físico-químicas dos compostos sintetizados

Comp	FM	Aparência	Ren (%)	F.F (°C)	Rf
CNMA-06	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	amorfo amarelo	81,29	220-227	0,38
ESMA-06*	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ S	amorfo amarelo	13,79	185-189	0,45
ESMA-07*	C ₁₆ H ₁₉ NO ₅ S	amorfo amarelo	88,65	127-131	0,50
ESFA-06	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅ S	amorfo branco	7,25	174-177	0,33
CNF-06	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	cristal amarelo	35,89	220-225	0,64
CNF-08	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	amorfo preto	39,26	169-170	0,69
ESF-07	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S	cristal marrom	26,3	179-180	0,73
IPF-07	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S	amorfo preto	29,13	*129-133	0,88
IPF-06	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S	amorfo bege	6,20	126-127	0,72
CNDP-07	C ₃₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	amorfo laranja	11,26	336-344	0,63
CNDP-08*	C ₃₂ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	amorfo laranja	62,96	350-356	0,76
ESDP-06	C ₃₂ H ₂₈ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo amarelo	43,10	*242-248	0,74
ESDP-07	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo marrom	28,91	*227-233	0,61
IPDP-06	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo amarelo	5,83	247-254	0,80
CNBT-07	C ₃₆ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	amorfo amarelo	43,33	247-250	0,73
ESBT-06	C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo bege	8,19	325-330	0,70
ESBT-07	CH ₄₀ H ₃₆ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo preto	46,71	311-315	0,87
IPBT-06	C ₄₀ H ₃₆ N ₂ O ₈ S ₂	amorfo amarelo	23,76	292-295	0,75

Legenda:Comp: compostos, FM: fórmula molecular, Rend (%): rendimento, F.F (°C): faixa de fusão, Rf: fator de retenção utilizando o sistema 7:3 hexano/acetato de etila, *: carbonizou

Como demonstrado na **tabela 12**, os rendimentos dos compostos obtidos variaram entre 5,83% e 88,65% sendo **IPDP-06** o de menor e **ESMA-07** o de maior rendimento. Vale ressaltar que a metodologia, o meio reacional, estabilidade dos reagentes, bem como, os procedimentos para purificação dos compostos interferem na variação dos rendimentos das diversas moléculas.

O fator de retenção (Rf) para esses compostos orgânicos, quando utilizado o sistema 7:3 hexano/acetato de etila, estão entre 0,33 e 0,88 sendo **ESFA-06** e **IPF-07** os compostos, na devida ordem, com menor e maior valor para essa característica.

Além disso, como mostra a **tabela 12**, as faixas de fusão (início ao fim da fusão) dos novos derivados tiveram variação de até 8°C, visto no composto **CNDP-07** (336-344 °C). A menor temperatura de faixa de fusão pertenceu ao composto **IPF-06** (126-127°C) e a maior pertenceu a **CNDP-08** (350-356°C).

Cabe ressaltar, que as temperaturas de faixas de fusão das séries possuem intervalos bem determinados, servindo como forma de classificação dos compostos, visto que os derivados que possuem os núcleos maleimídicos e ftalimídicos possuem temperaturas de faixas de fusão que não ultrapassam 220°C, enquanto que para as moléculas diméricas, ou seja, *iso*-indólicos e *bis*-indólico, são observados valores de temperatura de faixa de fusão superiores a 227°C, estando as últimas de acordo com a literatura de Assy et al., (2013).

5.4 Elucidação estrutural

Além da determinação do perfil físico-químico as moléculas obtidas tiveram suas estruturas químicas comprovadas, por meio de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono (RMN ^{13}C), além de espectrometria de massa (MS) e difratometria de raios X.

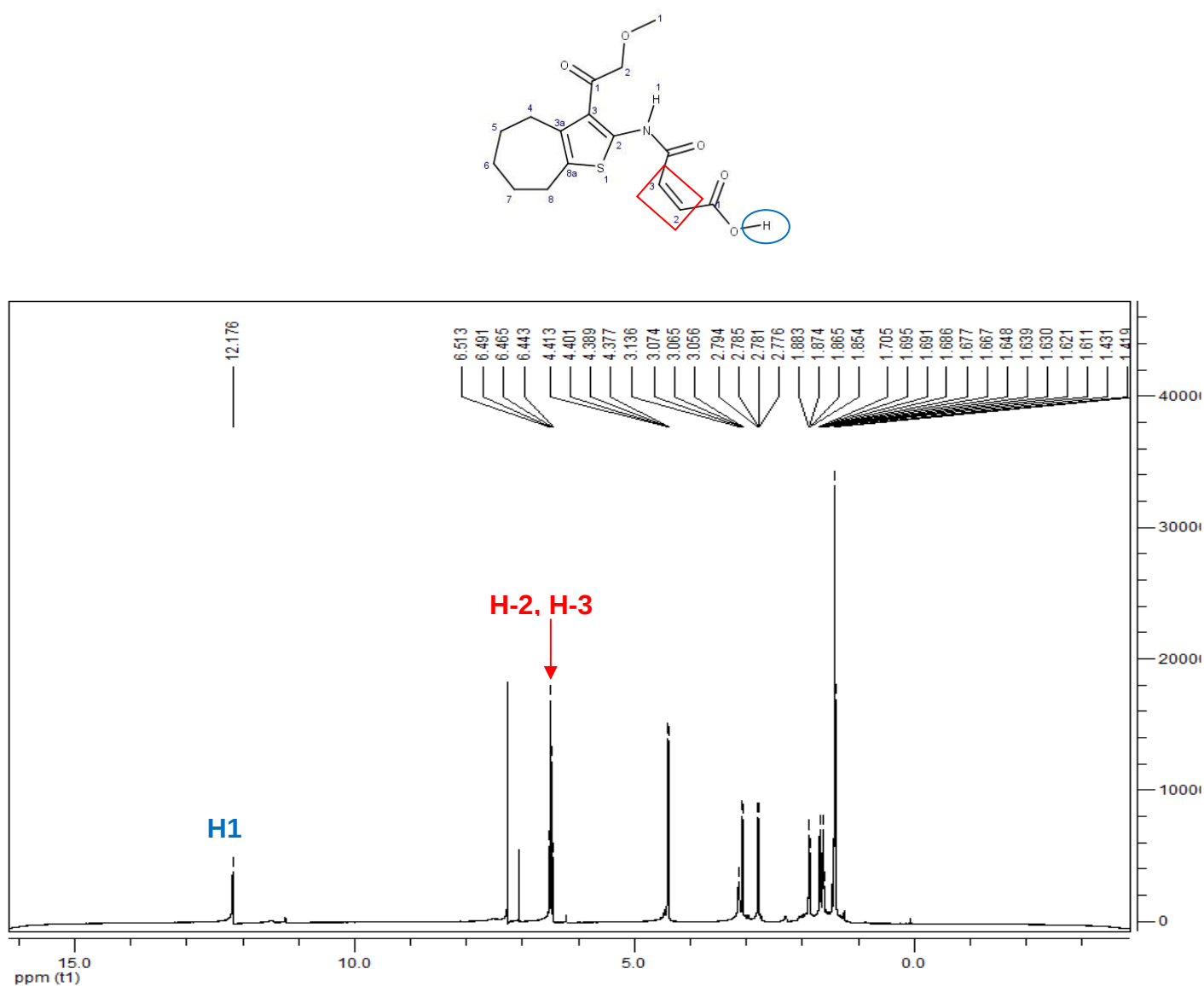
5.4.1 Espectroscopia de RMN ^1H

Nos espectros de RMN ^1H para a molécula **ESMA-07** (figura 35), foi observado a presença de um singlete integrando para 1H em δ 12,71 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila do ácido carboxílico. Entretanto, não foi possível averiguar a presença do sinal químico do próton da amida, visto que o deslocamento desse hidrogênio depende de condições de temperatura, concentração e solvente (PAVIA et al., 2015)

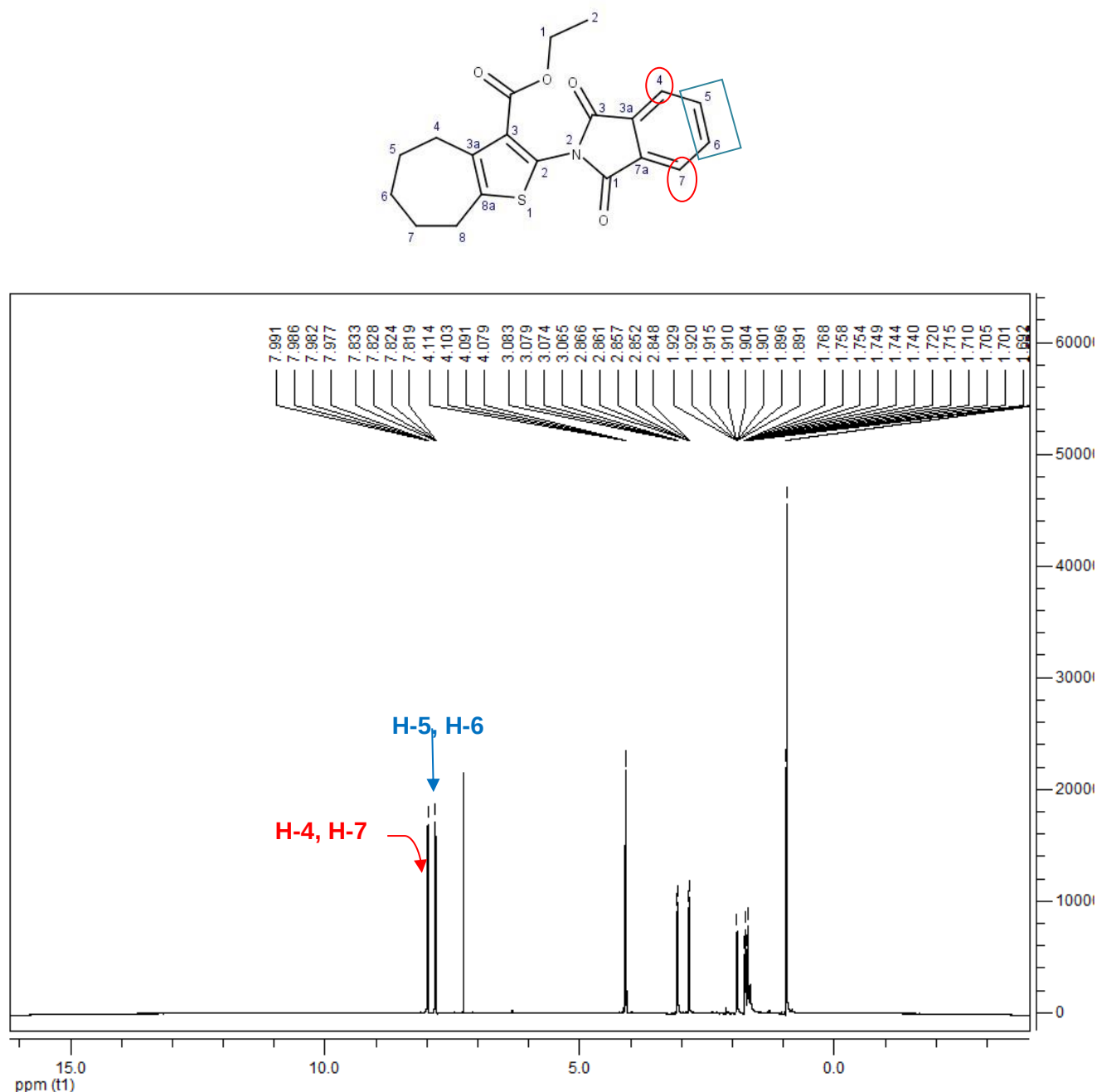
Nota-se também dois dupletos integrados para 1H cada em δ 6,49 e 6,46 ppm, ambos com $J=13,2\text{Hz}$, sendo esses pertencentes aos prótons oleofínico H-2 e H-3, respectivamente. Vale enfatizar que o $J=13,2\text{ Hz}$, é um indicativo de que essa estrutura se encontra sob isomeria *cis* e sistema AB, posto que o acoplamento dos hidrogênios (J) olefínicos dessa estrutura são inferiores a 16 Hz (PAVIA et al., 2015; FELMMAN, GEVERTZ, CORDIER, 2006).).

Ainda, é visto um quarteto integrado para 2H em δ 4,40 ppm com $J=7,2\text{ Hz}$ e um tripleto em δ 1,41 ppm integrado para 3H com $J=7,2\text{Hz}$ sendo esses sinais, pertencentes, seguidamente, aos prótons H-2 e H-1 da porção etil ester dessa molécula.

Ademais, nota-se dois multipletos integrados para 2H em δ 3,06 e 2,78 ppm, que aludem ao H-4 e H-8 do anel cicloheptano respectivamente. Por fim, os três multipletos integrados para 2H cada em δ 1,87; 1,69 e 1,63 ppm fazem alusão aos hidrogênios H-6, H-5 e H-7 do anel cicloheptano da estrutura **ESMA-07**.

Figura 35: Espectro de RMN ^1H da molécula **ESMA-07**

Quanto ao RMN ^1H da **ESF-07** (**figura 36**), que assim como a **ESMA-07** contém o 2-aminotiofeno 7EST, deve-se destacar em seu espectro, dois duplos dupletos, integrando 2H cada em δ 7,98 e 7,82 ppm e ambos com de $J=5,4$ e $J= 3,0$ Hz (PAVIA et al., 2015). Tais sinais são condizentes, respectivamente, com H-4,7 e H-5,6 presentes no núcleo ftalimida, sendo deslocamentos fundamentais que comprovam a formação dessas estruturas cíclicas.

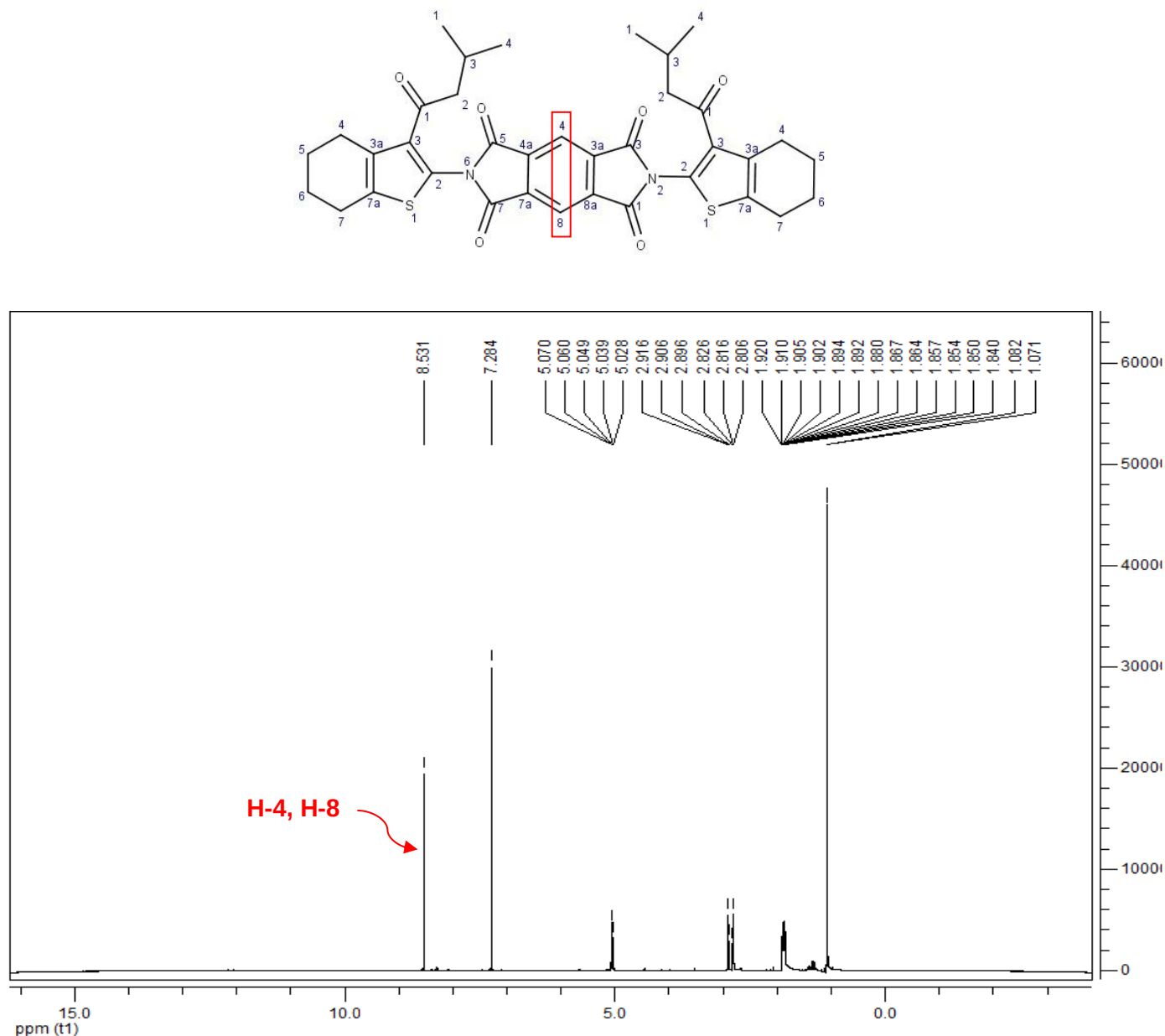
Figura 36: Espectro de RMN1H do composto **ESF-07**

Para a molécula dimérica **IPDP-06** (**figura 37**), deve-se, sobretudo, enfatizar o singlete integrando para 2H em δ 8,53 ppm referentes aos hidrogênios H-4 H-8 do aromático *iso*-indolina presente nessa estrutura, sendo esses sinais determinantes para o reconhecimento dessa estrutura química.

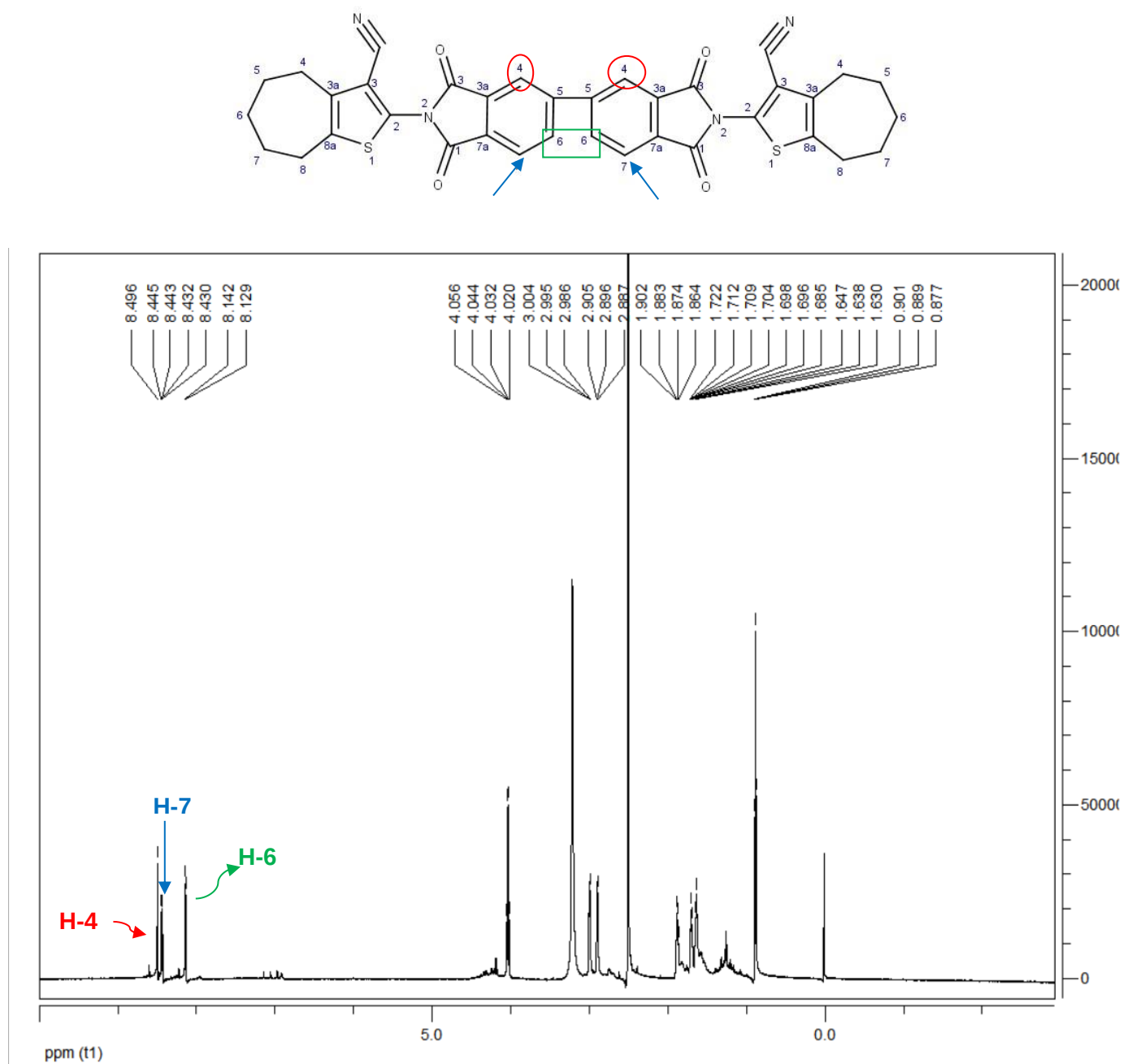
Ademais, constam-se todos os sinais que aludem ao núcleo tiofeno, tais como: quinteto integrando para 2H em δ 5,04 ppm com $J = 6,6$ Hz condizentes com os hidrogênios da posição H-3 e um duplete integrando 12H em δ 1,08 ppm e $J = 6,6$ Hz referentes à H-1 e H-4 da porção *iso*-propil ester do **IPDP-06**, respectivamente. Além disso, observa-se dois multipletos integrando para 4H cada em δ 2,81 e 2,90 ppm

pertencentes aos hidrogênios da posição H-4 e H-7, bem como, o mutiplete integrado para 8H em δ 1,88 ppm condizente com os hidrogênios na posição H-5 e H-6 do anel ciclohexano do tiofeno.

Figura 37: Espectro de RMN¹H do composto **IPDP-06**



Por fim, no que diz respeito ao dímero **ESBT-07 (figura 38)**, obtida a partir da condensação entre o 7EST e o BPDA, além dos sinais correspondentes aos núcleos tiofenos, observa-se os sinais comprovadores dessas estruturas. Nota-se um singleto integrando para 2H em δ 8,49 ppm pertencente à H-4 na posição *orto*, um duplo dubleto integrandos para 2H em δ 8,44 ppm e um dubleto em 8,14 ppm, ambos, com $J=7,8\text{Hz}$, pertencentes aos hidrogênios H-7 (*para*) e H-6 (*meta*) do núcleo *bis*-indolina sendo tais sinais condizentes com o trabalho de YANG & SU (2005).

Figura 38: Espectro de RMN¹H do composto **ESBT-07**

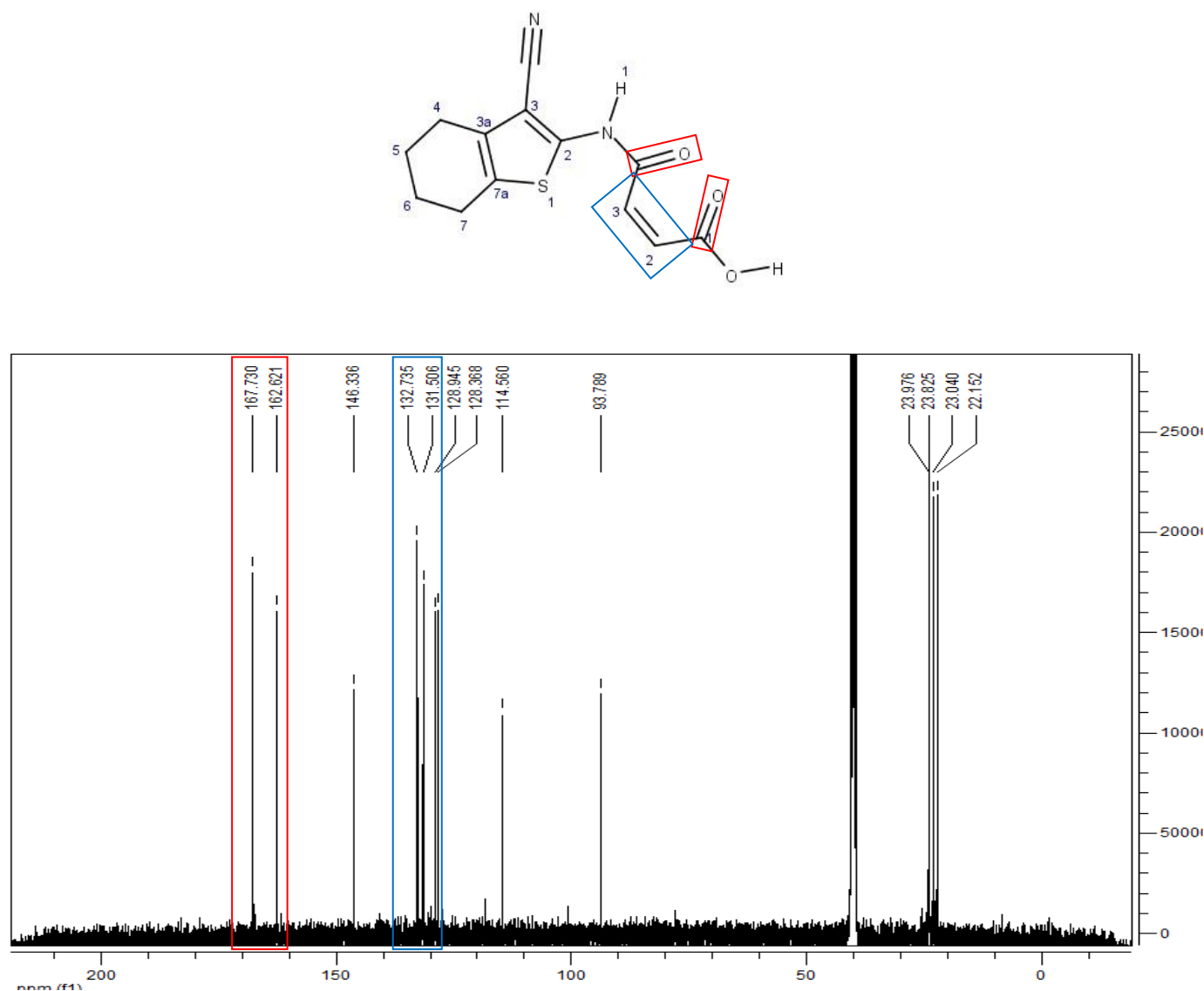
5.4.2 Espectroscopia de RMN¹³C

Sabendo da importância dos espectros de RMN¹³C para oferecer informações sobre o esqueleto carbônico da estrutura química, bem como, os tipos de átomos de carbonos e aqueles não equivalentes (PAVIA et al., 2015) foram realizados os espectros de todos os novos derivados tiofenos. Diante dos resultados pode-se confirmar que a quantidade de carbono presentes condiz com o esperado, sendo esses resultados dependentes da presença de carbonos homotópicos.

Para os RMN ^{13}C dos compostos 2-aminotiofenos condensado com o anidrido maléico consta-se, como mostrado no espectro do composto **CNMA-06** (figura 39), 16 picos de deslocamento químico de carbonos condizentes com o número de carbonos presentes nessa molécula. Tal como demonstra a **figura 39** observou-se deslocamentos típicos do anel ciclohexano do tiofeno pertencentes a **CNMA-06** na faixa de deslocamento entre δ 23,97 e 22,15 ppm. Além disso, os deslocamentos químicos correspondentes a 146,33; 128,94; 128,36; 114,56 e 93,78 são deslocamentos químicos diagnósticos do núcleo tiofeno.

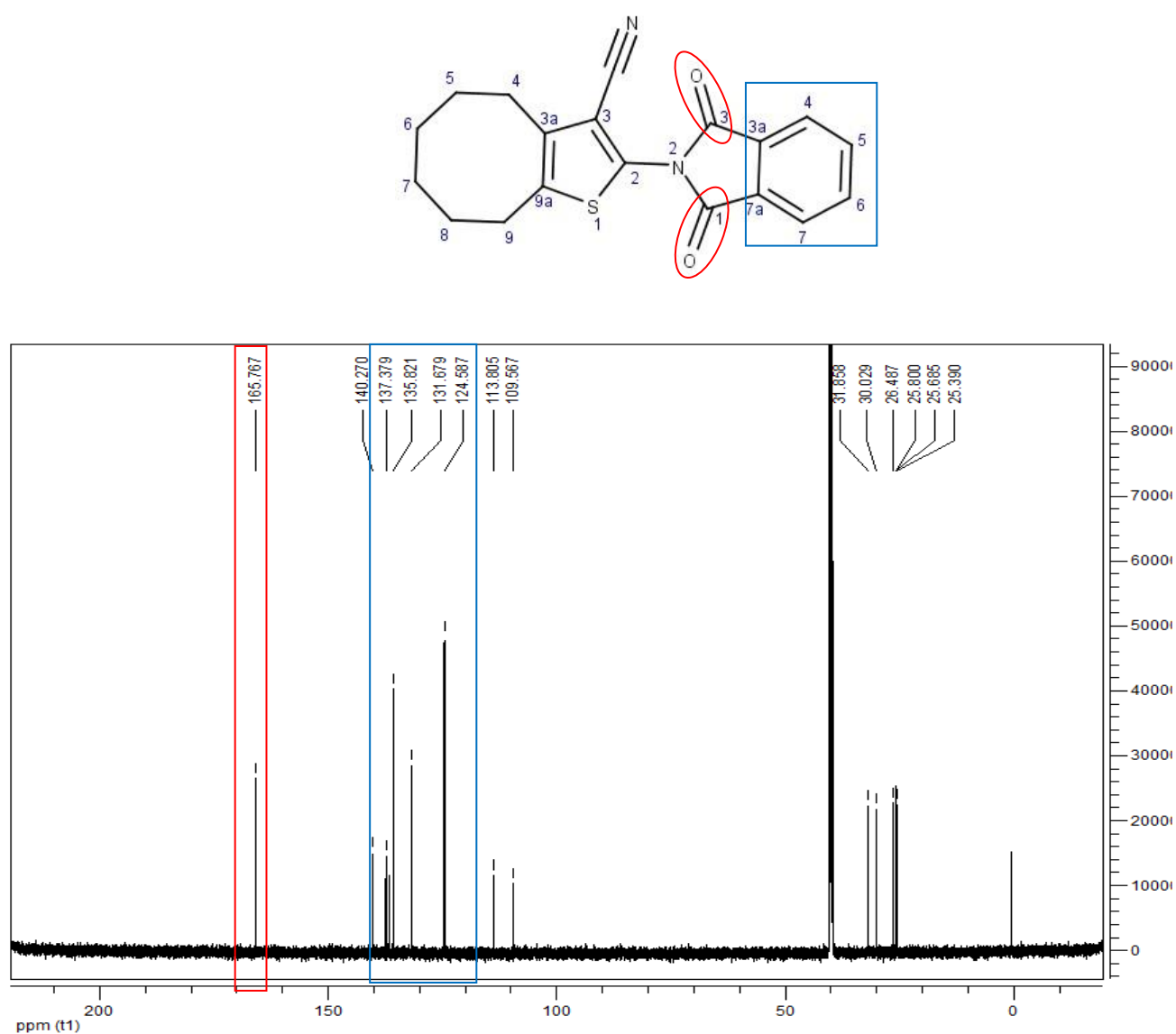
Entretanto, o deslocamento determinante para enfatizar a comprovação desses derivados se deve os deslocamentos dos seguintes carbonos: δ 167,73 e 162,62 ppm, referentes às carbonilas do composto acilado, e δ 132,73 e 131,50 ppm condizentes com os carbonos olefínicos presente nessa estrutura.

Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C do composto **CNMA-06**



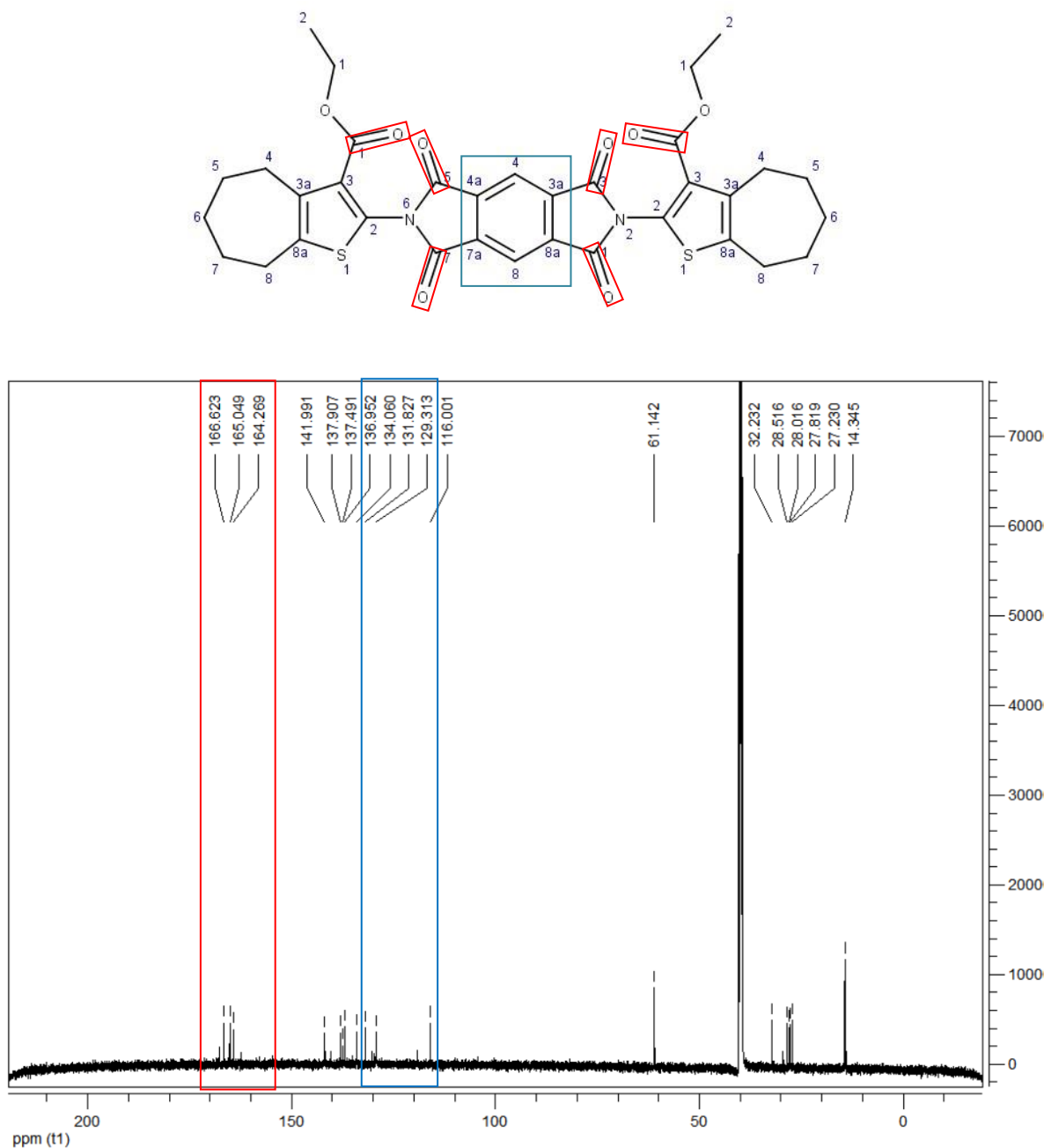
Para os derivados tiofenos contendo o núcleo ftálico observar-se nos deslocamentos do composto **CNF-08** (figura 40) a presença de deslocamentos típicos do anel ciclooctano entre 31,85 e 25,39, bem como os deslocamentos de 140,27; 137,37; 113,80; 109,56 são correspondentes aos carbonos do núcleo tiofeno. Deve-se enfatizar que os sinais diagnósticos para a identificação do composto **CNF-08** correspondem aos deslocamentos dos carbonos imídico em δ 165,76 ppm e os deslocamentos entre δ 137,37 e 124,58 ppm que aludem os carbonos aromáticos do núcleo ftalimida.

Figura 40: Espectro de RMN¹³C do composto **CNF-08**



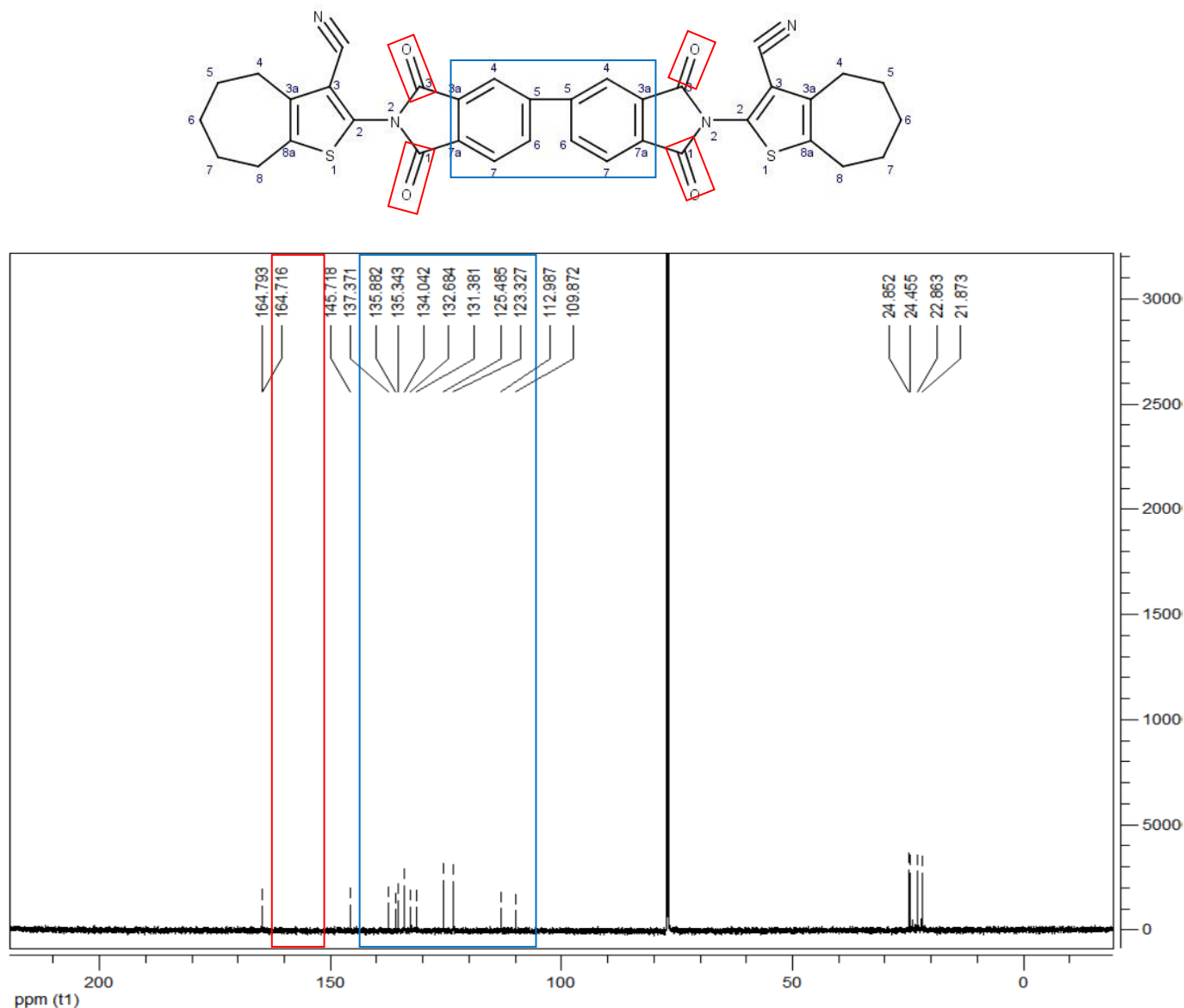
Para as moléculas diméricas, que possuem o aromático *iso*-indolina, como a **ESDP-07** (**figura 41**), devem-se enfatizar principalmente os seguintes deslocamentos: entre δ 61,14 a 13,34 ppm nota-se carbonos homotópicos da porção éter etílico e cicloheptano presentes nesse composto, já os deslocamentos entre δ 141,99 e 116,00 ppm correspondem aos carbonos do núcleo tiofeno. Ainda, os deslocamentos químicos entre δ 166,62 e 164,26 ppm são pertencentes as carbonilas dos núcleos imídicos e das porções etil ester. Já os valores entre δ 136,95 e 129,31 ppm são referentes aos carbonos aromáticos do núcleo *iso*-indólico (O'DONNELL; WHITAKKE, 1984).

Figura 41: Espectro de RMN¹³C do composto **ESDP-07**



Por fim, para os derivados 2-AT condensados com BPDA, como o **CNBT-07**(figura 42), percebe-se os deslocamentos correspondentes aos carbonos do anel cicloheptano estão entre δ 24,85 e 21,87. Os valores entre δ 145,18 e 109,87 ppm são sinais de deslocamentos referentes aos carbonos pertencentes ao núcleo tiofênico. Para as carbonilas dos núcleos imídicos podem ser observados deslocamentos entre δ 164,78 e 164,17 ppm bem como os sinais entre δ 137,37e 123,32 ppm que aludem aos carbonos aromáticos do composto **CNBT-07** (YANG; SU, 2005).

Figura 42: Espectro de RMN¹³C do composto **CNBT-07**



5.4.3 Espectrometria de massas

Sabendo da importância da determinação da massa exata para a comprovação estrutural de compostos orgânicos, foram obtidos espectros de massa dos compostos por meio espectrômetro de massa de alta resolução por ionização química.

Os valores dos sinais dos íons moleculares encontrados $[M+Na]^+$, demonstrados na **tabela 13** resultaram em valores de m/z variando entre 299,0471 (composto **CNMA-06**) e 759,1787 (composto **ESBT-07**). Tais valores foram condizentes com os pesos moleculares esperados (calculado) somados a massa do íon sódio (Na^+), para todos compostos, posto que as diferenças entre as massas calculadas e encontradas foram inferiores a 0,0375 (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Tabela 13: Valores dos íons moleculares dos espectros de massas dos derivados 2-AT

Compostos	Massa encontrada $[M+Na]^+$	Massa calculada $[M+Na]^+$
CNMA-06	299,0471	299,0569
ESMA-06	346,0726	346,0827
ESMA-07	360,0868	360,0984
ESFA-06	396,0884	396,0984
CNF-06	331,0521	331,0878
CNF-08	NR	359,0932
ESF-07	392,0924	392,1035
IPF-06	392,0919	392,1035
IPF-07	406,1081	406,1191
CNDP-07	NR	589,1082
CNDP-08	617,1323	617,1395
ESDP-06	655,1181	655,1283
ESDP-07	683,1741	683,1600
IPDP-06	683,1483	683,1600
CNBT-07	NR	665,1395
ESBT-06	731,1470	731,1600
ESBT-07	759,1787	759,1913
IPBT-06	NR	759,1913

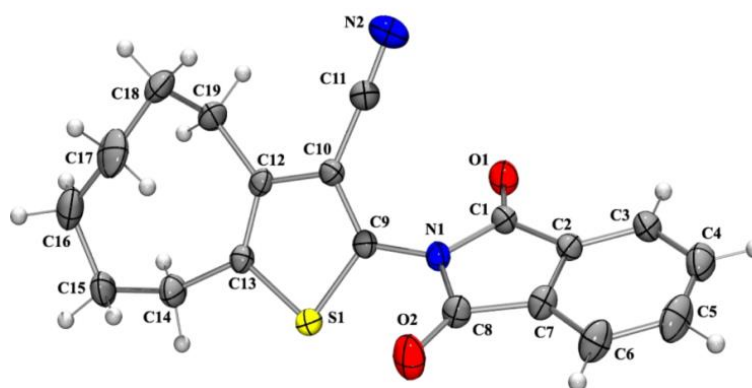
Legenda: NR (Não realizado)

5.4.4 Difractometria de raios X

Através dos processos de purificação em acetona para o composto **CNF-08** e a reação em duas etapas utilizadas para a obtenção do composto **ESF-07** (tabela 3), foi possível obter monocristais desses dois compostos. Esses cristais foram submetidos à difratometria de raios X, visto que esse é um método que aliado a espectrometria de massas, RMN ^{13}C e RMN ^1H é utilizado para a caracterização de compostos orgânicos (FILHO, LOPES, 2014).

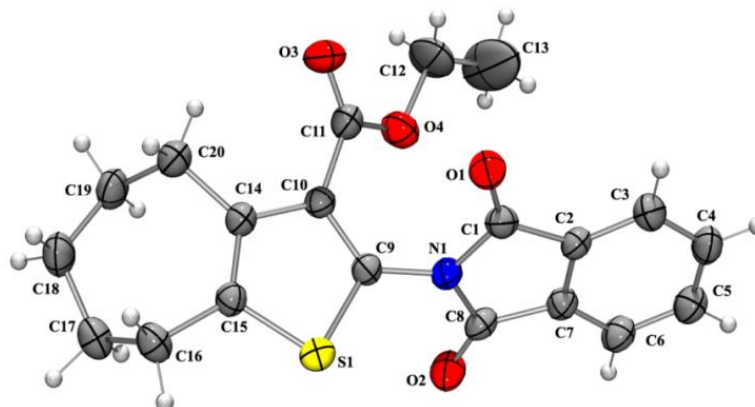
As figuras 43 e figura 44 os monocristais de **CNF-08** e **ESF-07** demonstram a estrutura tridimensional das moléculas, onde cada elipsoide representa 50% da probabilidade dos átomos ocuparem os espaços mostrados. As figuras permitem também analisar a estereoquímica e a conformação espacial de cada um dos átomos na molécula.

Figura 43: Difractometria de raios X de **CNF-08**



Legenda: Representação dos átomos de acordo com a cor: cinza (carbono); amarelo: (enxofre); azul (nitrogênio), vermelho (oxigênio).

Figura 44: Difractometria de raios X de **ESF-07**



Legenda: Representação dos átomos de acordo com a cor: cinza (carbono); amarelo: (enxofre); azul (nitrogênio), vermelho (oxigênio).

6. CONCLUSÕES

Diante do exposto, foram estudadas e executadas diversas metodologias para a obtenção de novos híbridos 2-AT imídicos, a partir de diferentes núcleos tiofênicos e imidas cíclicas, dentre as quais a metodologia sem uso de solvente (fusão dos reagentes a 150°C) foi a mais viável e aplicável para a obtenção dos diferentes híbridos 2-AT imídicos.

Foram sintetizados no total 18 híbridos 2-amino-tiofenos imídicos, nos quais 15 são inéditos, com rendimentos variando entre 5,83% e 88,65% e faixas de fusão inferiores 8°C.

Todos os compostos tiveram suas estruturas elucidadas e comprovadas por meio de técnicas de RMN ^1H , ^{13}C , espectrometria de massas e para os compostos **CNF-08** e **ESF-07** foram feitas adicionalmente a difratometria de raios X, sendo observados em todas as estruturas os sinais químicos determinantes e característicos para a identificação de cada composto.

Quanto aos estudos *in silico* ADMET, observou-se características farmacocinéticas, absorção gastrointestinal passiva e biodisponibilidades desejáveis principalmente para os 2-AT maleímidas e ftalímidas, sobretudo para os compostos **CNMA-06** e **ESMA-06**, visto que esses respeitaram a regra da cinco de *Lipinski* e estão dentro dos padrões desejáveis para descritores de como TPSA, %ABS, cLogP, *Drug-likeness* e *drug-score*.

Ainda é possível observar que a maioria dos compostos, principalmente *iso*-indólicos e *bis*-indólico como **ESDP-06**, **ESDP-07** e **IPDP-06** podem não exibir interação com as 5 isoformas de CYP450, sobretudo com as isoformas CYP2D6 e CYP3A4, bem como a P-gp, podendo se indicativos de fármacos com baixa probabilidade de apresentam efeitos adversos e interações medicamentosas.

Para efeitos de toxicidade somente o composto **IPDP-06** e as *bis*-indolinas podem apresentar riscos de efeitos tóxicos de curto e longo prazo como tumorigênicos, mutagênicos, irritantes e reprodutivos.

Os resultados do *docking* molecular demonstraram que todos os compostos, principalmente os *bis*-indólicos com o grupamento COOEt na posição C-3 do núcleo tiofeno, podem apresentar interações favoráveis e estáveis quando complexados com todas as macromoléculas selecionadas para *Cryptococcus neoformans*, *Leishmania sp.*, e adenocarcinoma cervical, visto que todos demonstram interações estéricas e ligação de hidrogênio com diversos resíduos de aminoácidos, bem como apresentaram energia de interação negativa, que por vezes, se mostraram inferiores aos valores de energia das drogas comerciais usadas como referência, sendo esse também um indicativos de mecanismos de ação semelhantes às drogas comerciais.

A energia de interação do *docking* molecular para os alvos contra Criptococose sugere que os complexos **CNBT-07** e CYP51A1, **ESBT-06** e FTAs, **ESDP-06** e Acetil-CoA e **ESBT-07** com TS, são os

mais estáveis e, portanto, os compostos com maior probabilidade de apresentar atividade biológica promissora contra esse fungo.

Para leishmania, os valores do *docking* molecular indicam que os híbridos **IPBT-06** com NMT, DHODH e **IPBT-06** e GLO II com **ESDP-07** são os compostos com menor energia e afinidade por essas macromoléculas.

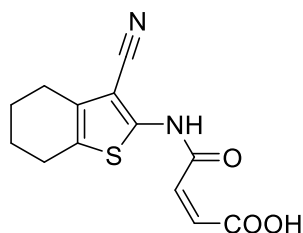
Já para o estudo de adenocarcinoma cervical **ESBT-07** complexado com TOPO I, **ESBT-06** com a cinase de ERGEF e **IPBT-06** com receptor mTOR, são as micromoléculas mais promissoras para o estudo de desenvolvimento de fármaco para essa doença.

Ademais, nota-se que os híbridos *iso*-indolinas e *bis*-indolinas apresentam perfil *multi-target* para *Cryptococcus neoformans*, leishmaniose e adenocarcinoma cervical no qual a molécula **IPBT-06** demonstra um perfil *multi-target* com boas perspectivas sobretudo para as duas últimas patologias. No que tange a intersecção entre os estudos *in silico* ADMET e *docking* molecular, o composto que apresentou perfil ideal satisfazendo, em teoria, os resultados ideais de cLogP, cLogS, %ABS e TPSA, bem o *docking* molécula, apresentando energia de interação negativa indicando afinidade e estabilidade para os alvos estudados foi o composto **ESFA-06**.

Logo, diante dos resultados, os novos híbridos 2-AT imídicos podem ser futuros fármacos com grande especificidade para as patologias selecionadas, bem como, podem apresentar segurança, boa biodisponibilidade e um perfil farmacocinético desejável, sendo compostos em potencial para investimentos de testes biológicos e farmacocinéticos que os validem como fármacos para futuros desenvolvimentos comerciais.

DADOS FÍSICO-QUÍMICOS E ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

CNMA-06



Ácido (Z)-4-((3-ciano-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il)amino)-4-oxo-but-2-enóico

Fórmula molecular: C₁₅H₁₇NO₅S

Massa Molecular: 276,30

Ponto de Fusão: 220-227°C

Rf: 0,38(7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo amarelo

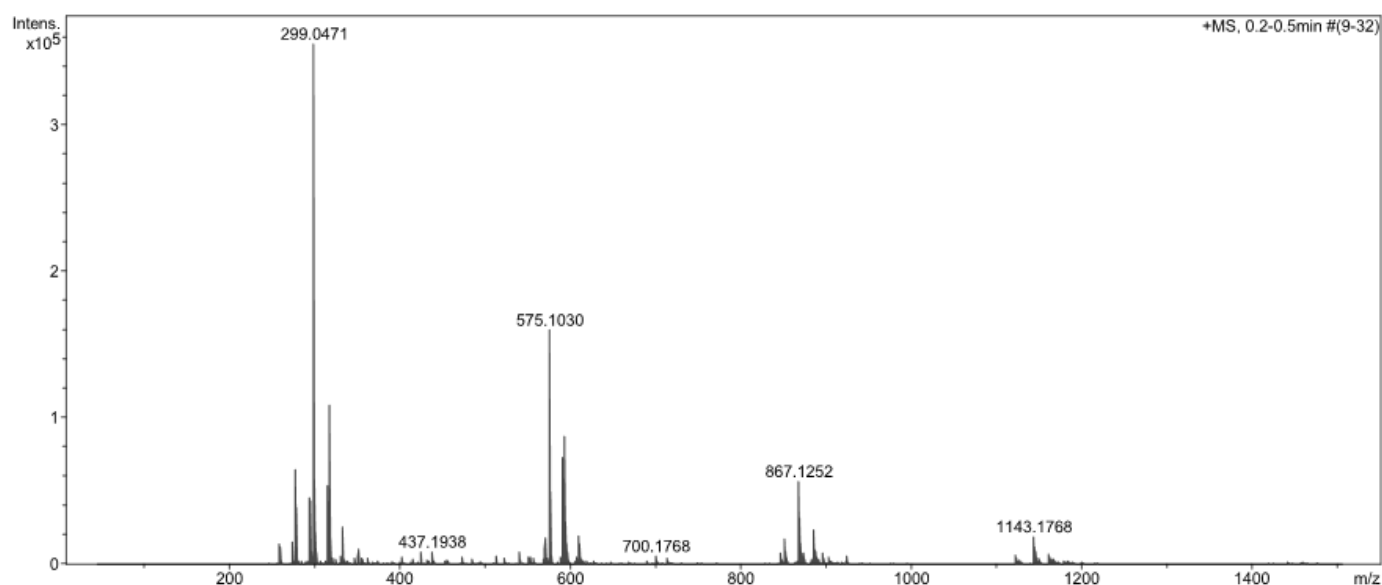
Rendimento: 81,29 %

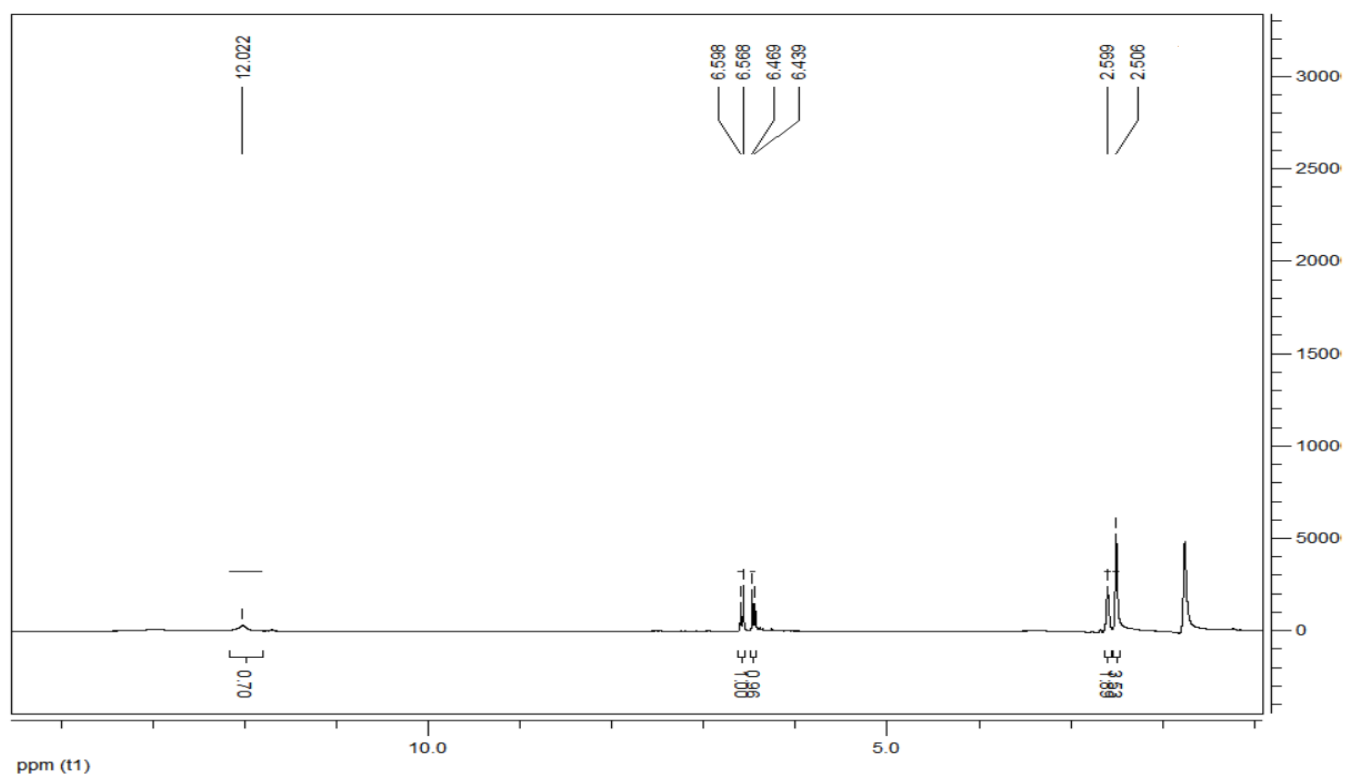
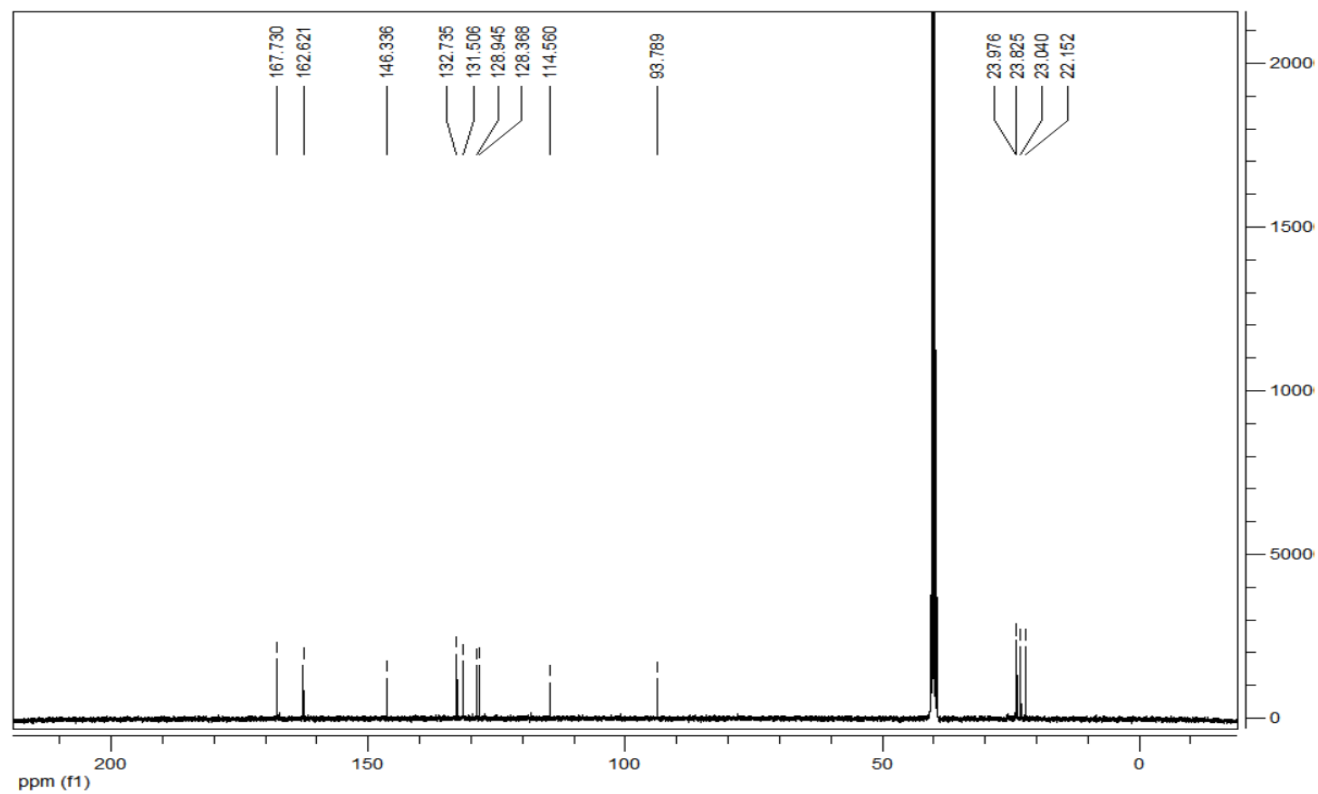
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 12,02 (s, OH); 6,59 (d, 1H, CH=, J=12 Hz), 6,46 (d, 1H, CH=, J=12 Hz); 2,59 (s, 2H, CH₂); 2,50 (s, 2H, CH₂); 1,75 (s, 4H, CH₂)

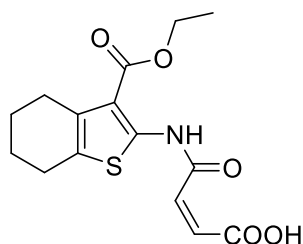
RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 167,73; 162,62; 146,33; 132,73; 131,50; 128,94; 128,36; 114,56; 93,78; 23,97, 23,82; 23,04; 22,15.

MS: Calculado para [C₁₅H₁₇NO₅S + Na]⁺ = 299,0569; encontrado [M + Na⁺]⁺ = 299,0471

Espectro de Massas, referente à CNMA-06



Espectro de RMN de ^1H , referente à CNMA-06Espectro de RMN de ^{13}C , referente à CNMA-06

ESMA-06

Ácido (Z)-4-((3-(etoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il)amino)-4-oxo-but-2- enóico

Fórmula molecular: C₁₅H₁₇NO₅S

Massa Molecular:323,38

Ponto de Fusão:185-189 °C

Rf: 0,45 (7:3 Hexano/AcOEt)

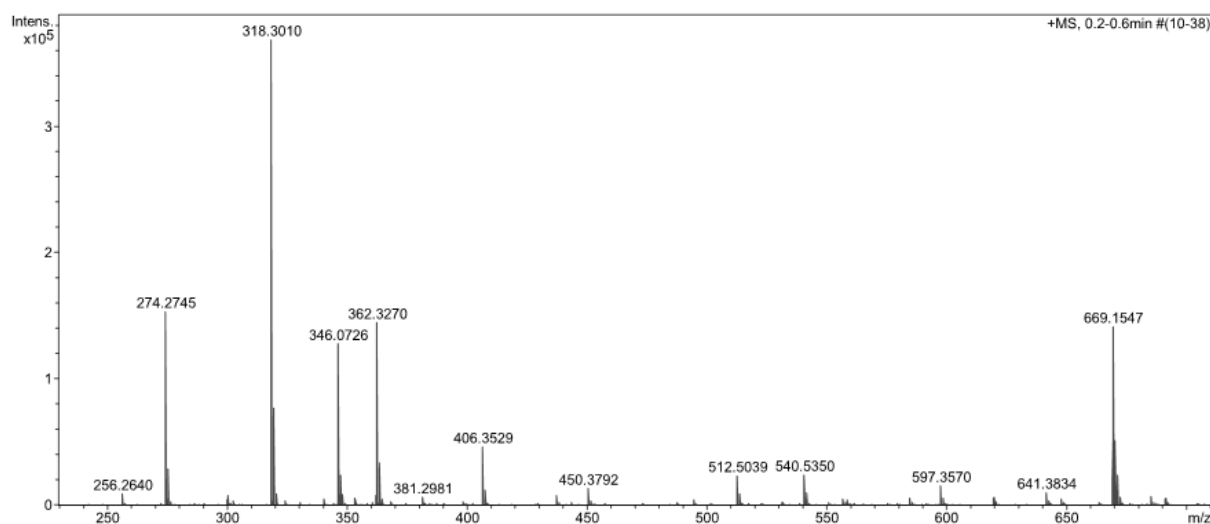
Aparência: amorfo amarelo

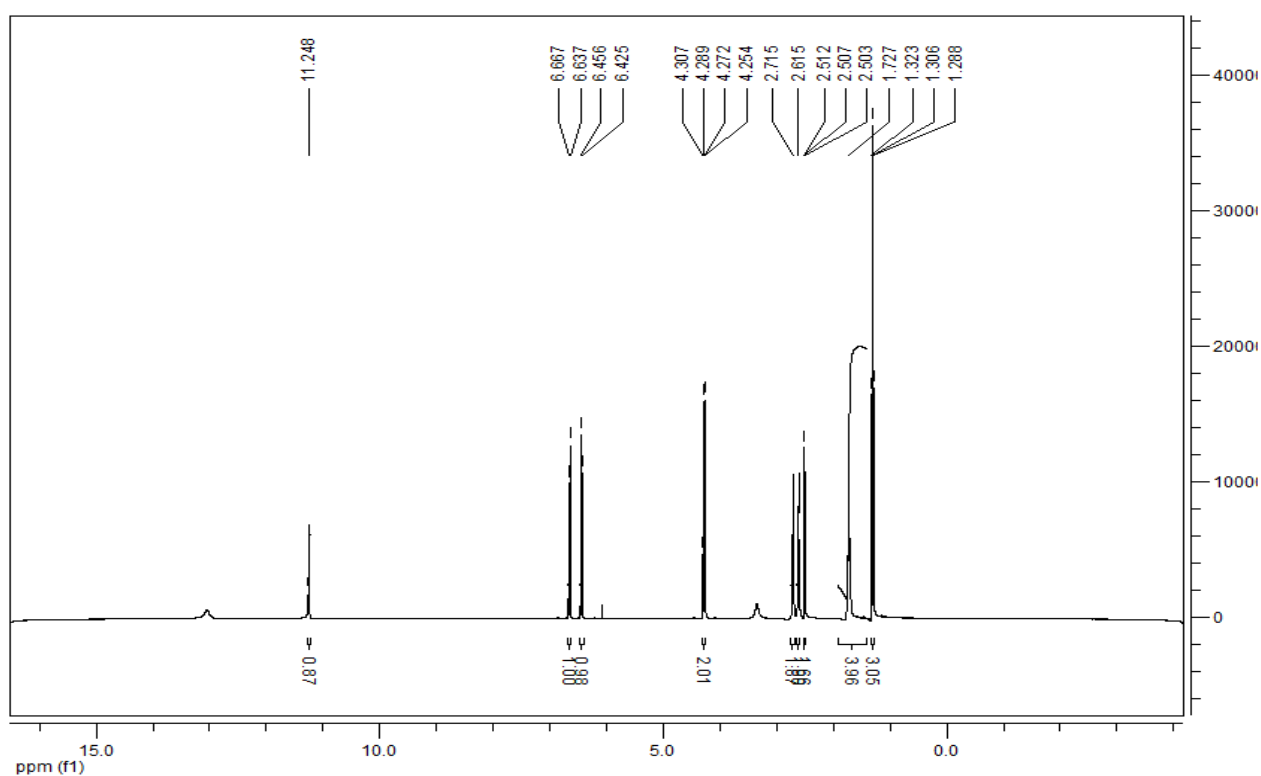
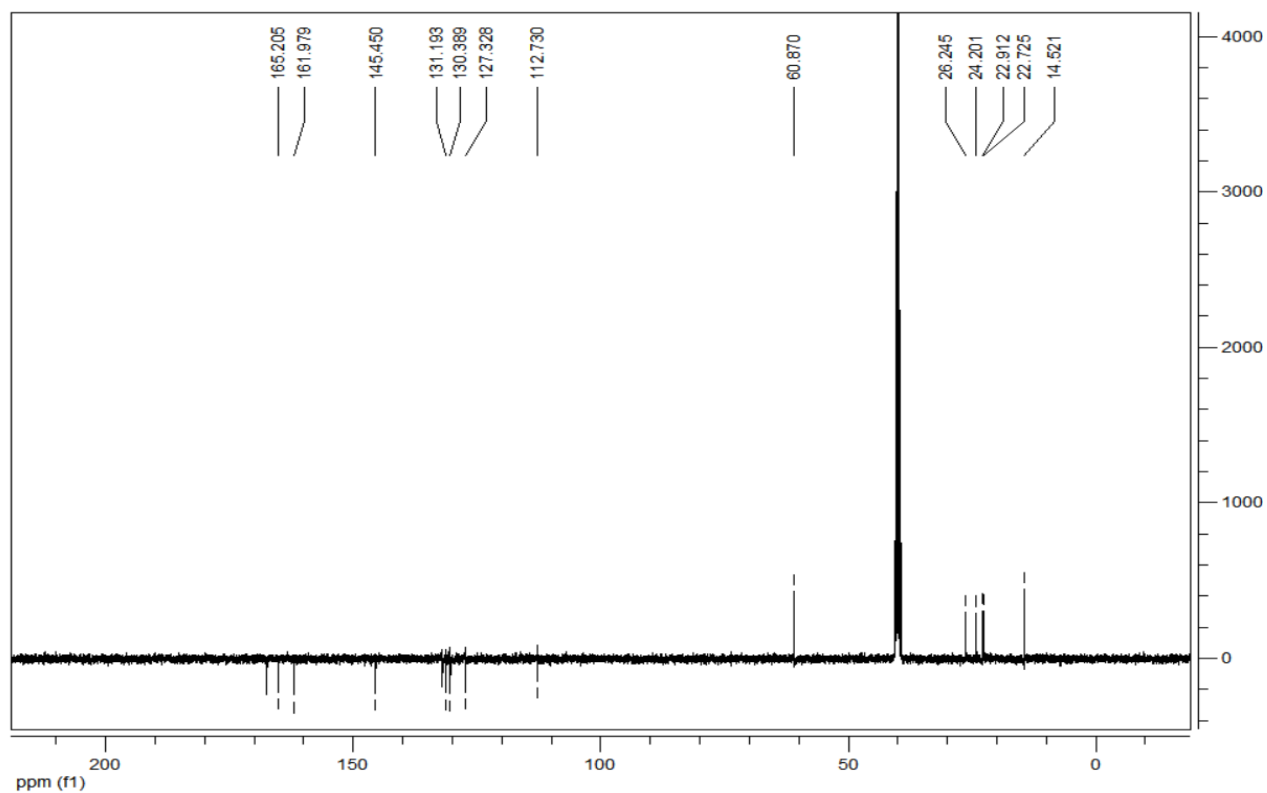
Rendimento:13,79 %

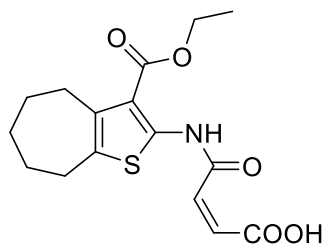
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 11,24 (s, 1H, COOH); 6,66 (d, 1H, CH=, J=12 Hz), 6,45 (d, 1H, CH=, J=12,4 Hz); 4,30 (q, 2H,CH₂, J=6,8 Hz); 2,71 (s, 2H, CH₂); 2,61 (s, 2H, CH₂); 1,72 (s, 4H, CH₂); 1,32 (t, 3H, CH₃, J=6,8 Hz)

RMN 13 C (CDCl₃ d₆, 100 MHz): δ 167,38; 165,20; 161,67; 145,45; 131,19; 130,38; 127,32; 112,27; 60,87; 26,45; 24, 20; 22,91; 22, 72, 1452

MS: Calculado para [C₁₅H₁₇NO₅S + Na]⁺= 346,0827; encontrado [M + Na]⁺ = 346,0726.

Espectro de Massas, referente à ESMA-06

Espectro de RMN de ^1H , referente à ESMA-06**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESMA-06**

ESMA-07

Ácido (Z)-4-((3-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il)amino)-4-oxo-but-2-enóico

Fórmula molecular: C₁₆H₁₉NO₅S

Massa Molecular: 337,39

Ponto de Fusão: 127-131°C

Rf: 0,50 (7:3 Hexano/AcOEt)

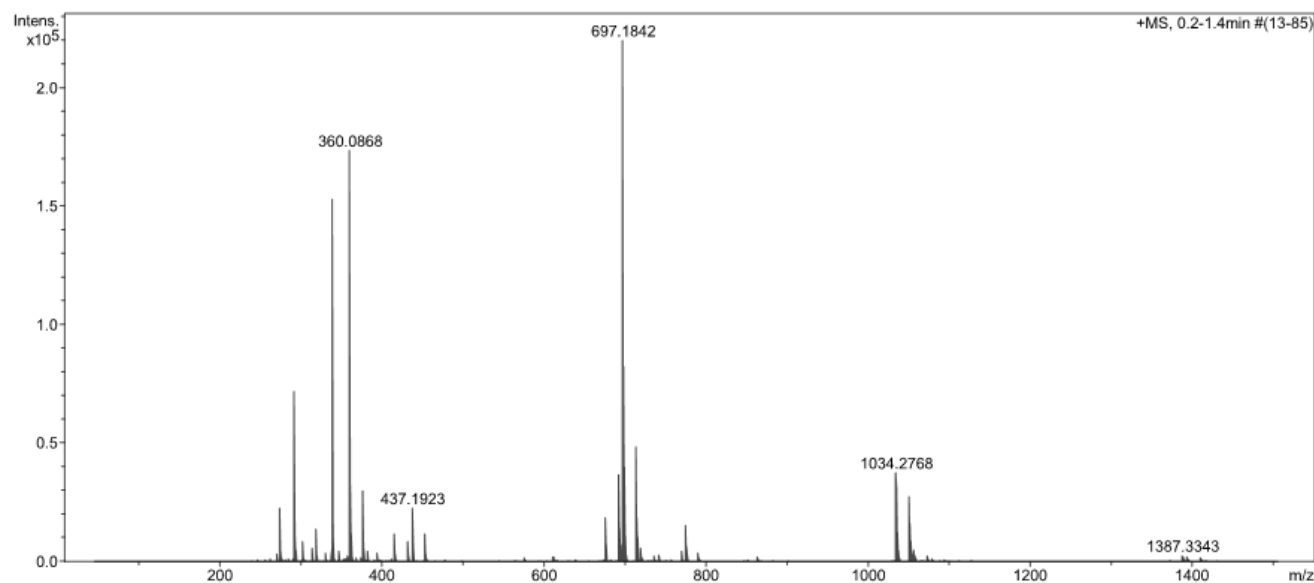
Aparência: amorfo amarelo

Rendimento: 88,65%

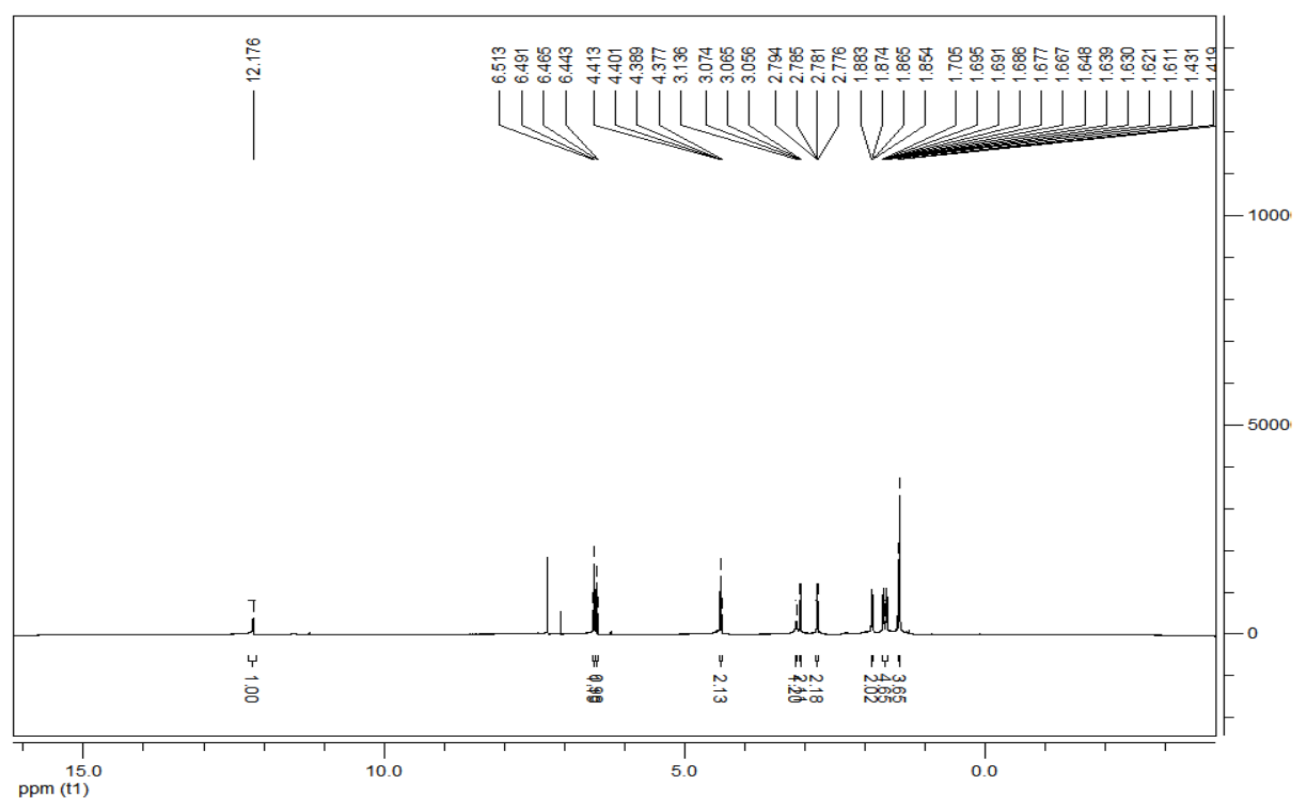
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 12,17 (s, 1H, COOH); 6,51 (d, 1H, CH=, J= 13,2 Hz); 6,465 (d, 1H, CH=, J= 13,2Hz); 4,41 (q, 2H, CH₂, J= 7,2Hz); 3,13 (s, 1H, NH); 3,30 (m, 2H, CH₂); 2,79 (m, 2H, CH₂); 1,87 (m, 2H, CH₂); 1,70 (m, 4H, CH₂); 1,43 (t, 3H, CH₃, J= 7,2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 166,89; 164,22; 161,82; 141,99; 137,60; 135,21; 129,93; 116,15, 61,54; 46,06; 32,13; 28,88; 28,24; 27,65, 26,79; 14,17.

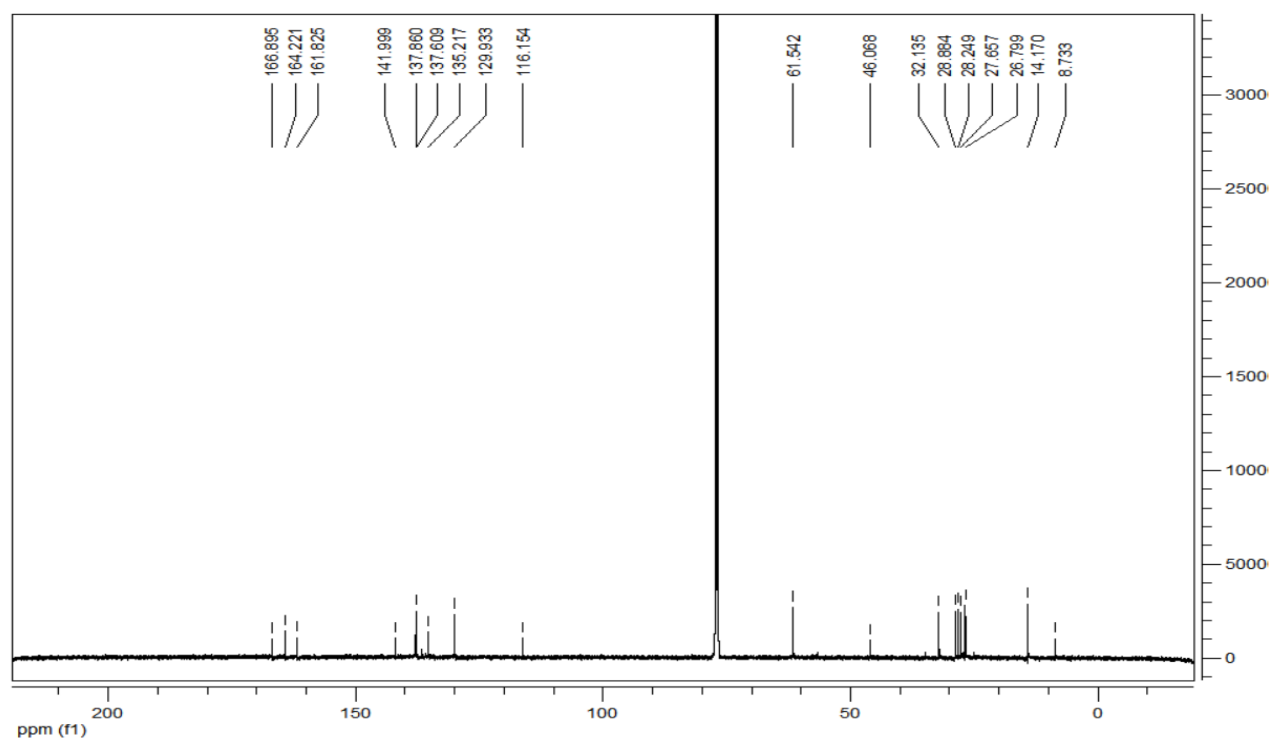
MS: Calculado para [C₁₆H₁₉NO₅S + Na]⁺ = 360,0984; encontrado [M + Na]⁺ = 360.0868

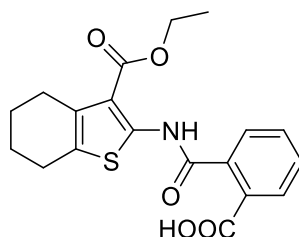
Espectro de Massas, referente à ESMA-07

Espectro de RMN de ^1H , referente à ESMA-07



Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESMA-07



ESFA-06

Ácido 2-((3-(etoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofen-2-il)carbamoil) benzóico

Fórmula molecular: C₁₉H₁₉NO₅S

Massa Molecular: 373,10

Ponto de Fusão: 174-177°C

Rf: 0,33(7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo branco

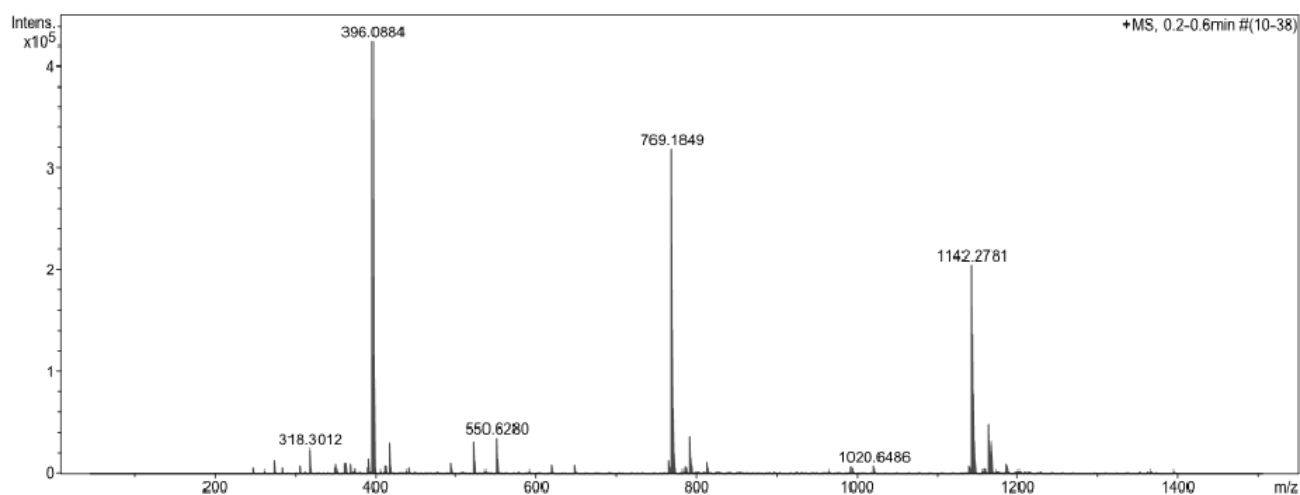
Rendimento: 7,25%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 11,34 (s, 1H, COOH); 7,90 (dd, 1H, CH=, *J*=1,8Hz *J*= 8,8 Hz); 7,70 (dd, 1H, CH=, *J*= 1,6 Hz, *J*=4,2 Hz); 7,68 (dd, 1H, CH=, *J*= 1,6 Hz; *J*= 6,8 Hz); 7,65 (dd, 1H, CH=, *J*= 1,6, *J*= 6,4 Hz); 3,33 (s, 1H, NH); 4,25 (q, 2H, CH₂, *J*= 7,2 Hz); 2,73 (m, 2H, CH₂); 2,65 (m, 2H, CH₂); 1,75 (m, 4H, CH₂), 1,28 (t, 3H, CH₃, *J*= 7,2Hz)

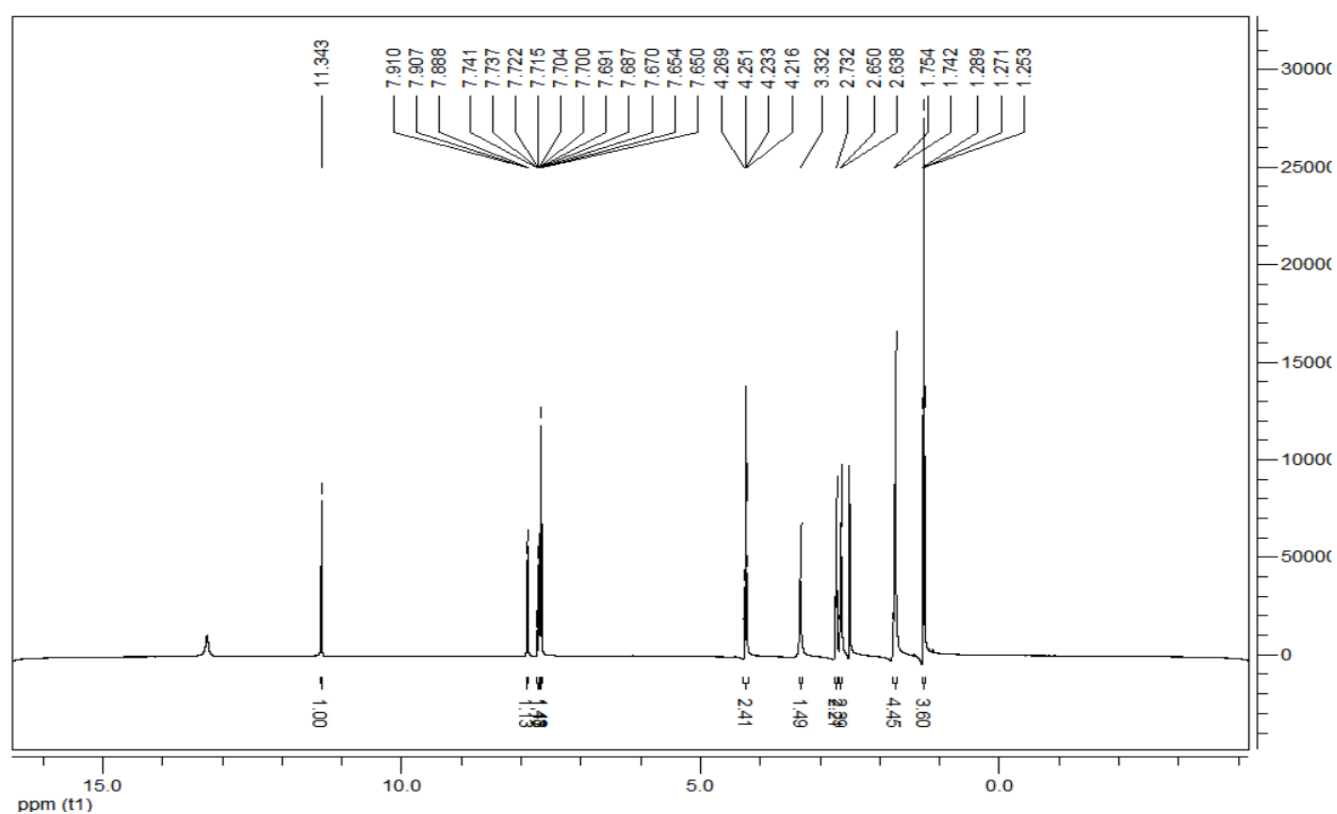
RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 167,81; 165,80; 165,55; 146,64; 136,23; 132,50; 131,28; 131,28; 131,08; 130,30; 127,97; 126,91; 112,30; 60,65; 26,28; 24,26; 22, 98; 22,76; 14,46

MS: Calculado para [C₁₉H₁₉NO₅S + Na]⁺= 396,0984; encontrado [M + Na]⁺=396,0884

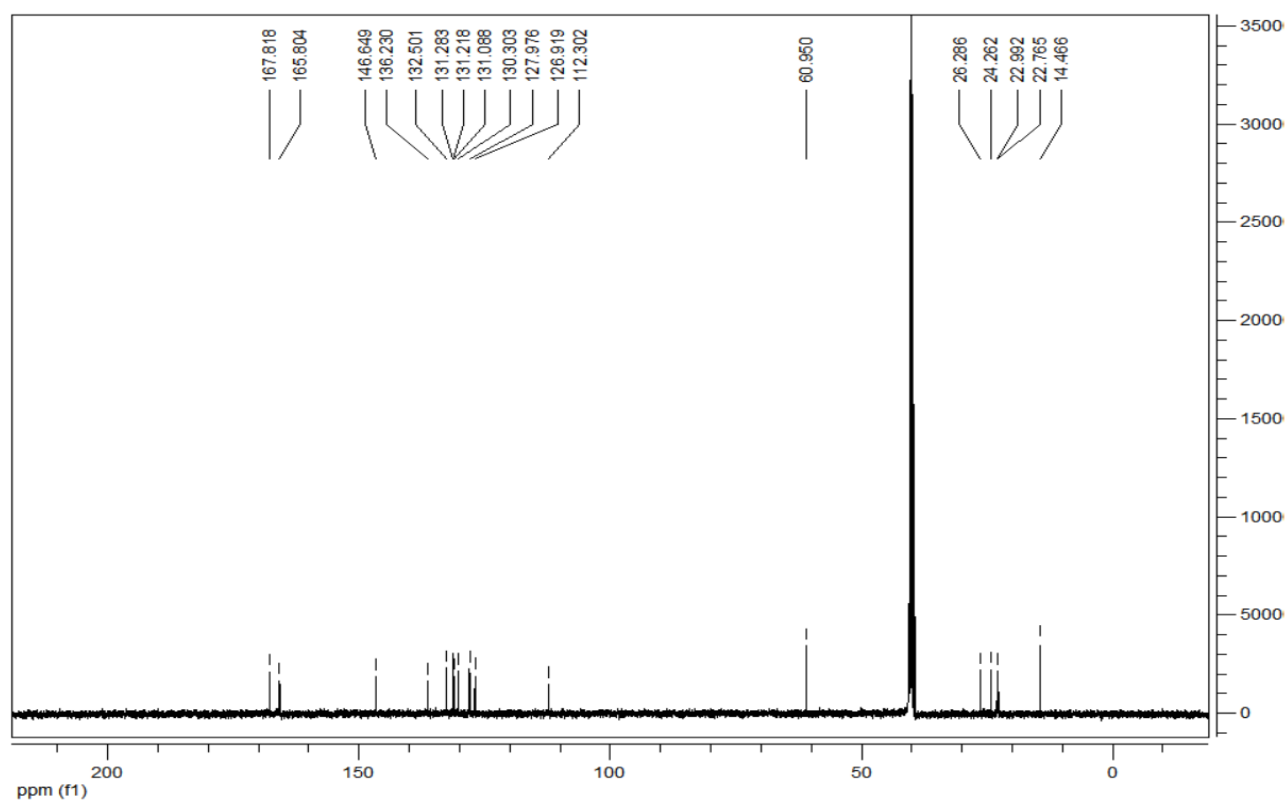
Espectro de Massas, referente à ESFA-06

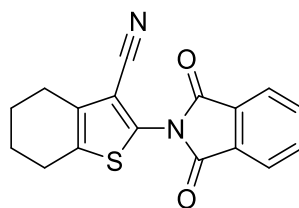


Espectro de RMN de ^1H , referente à ESFA-06



Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESFA-06



CNF-06

2-(1,3-dioxo-*iso*-indolin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila

Fórmula molecular: C₁₇H₁₂N₂O₂S

Massa Molecular: 308,36

Ponto de Fusão: 220-225°C

R_f: 0,64 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: cristal amarelo

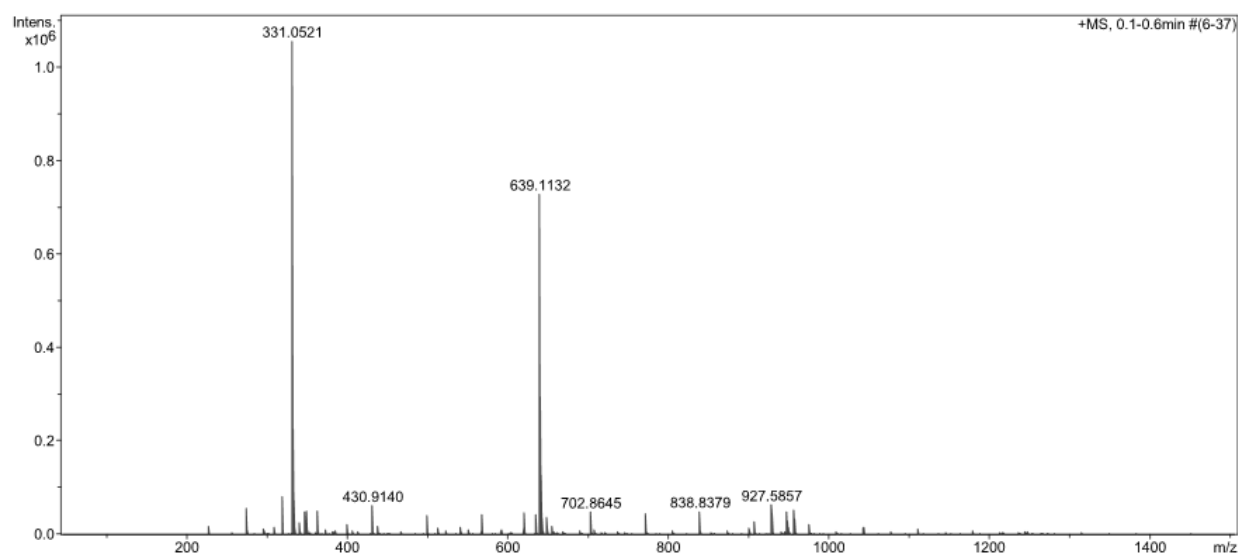
Rendimento: 35,89%

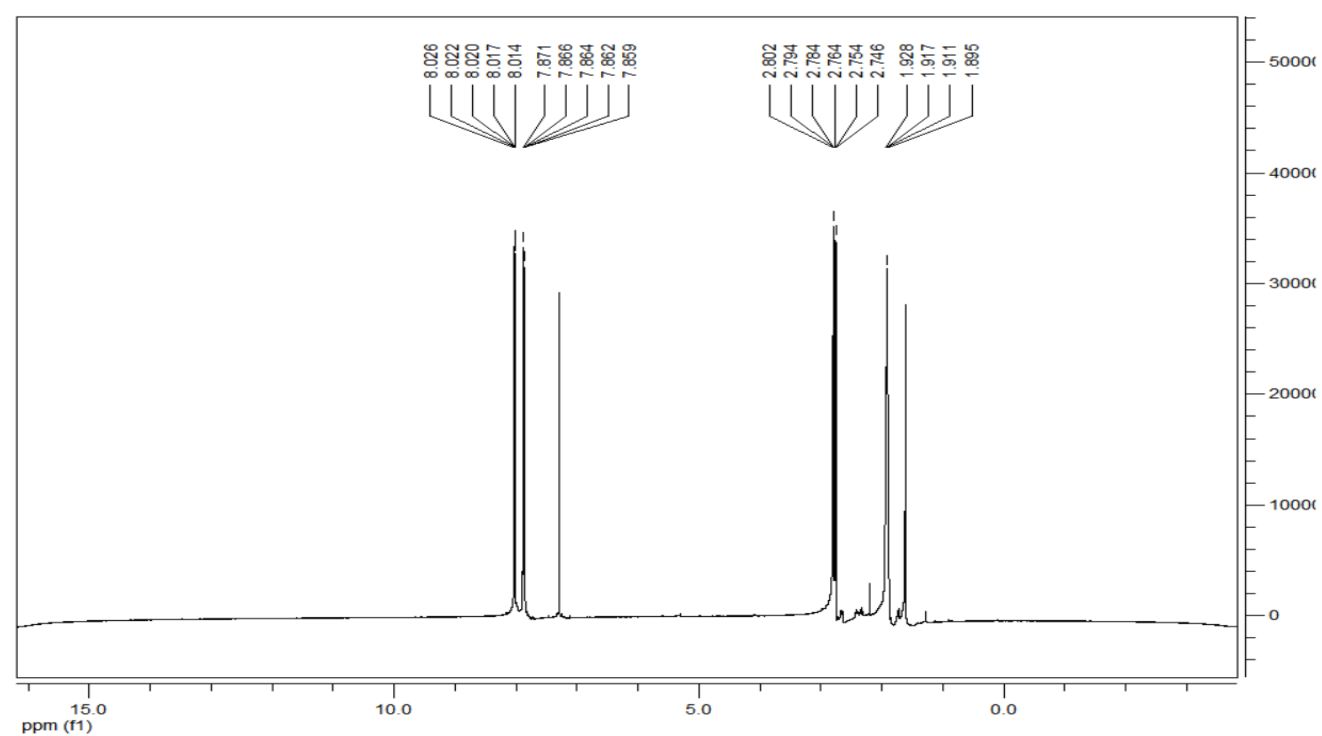
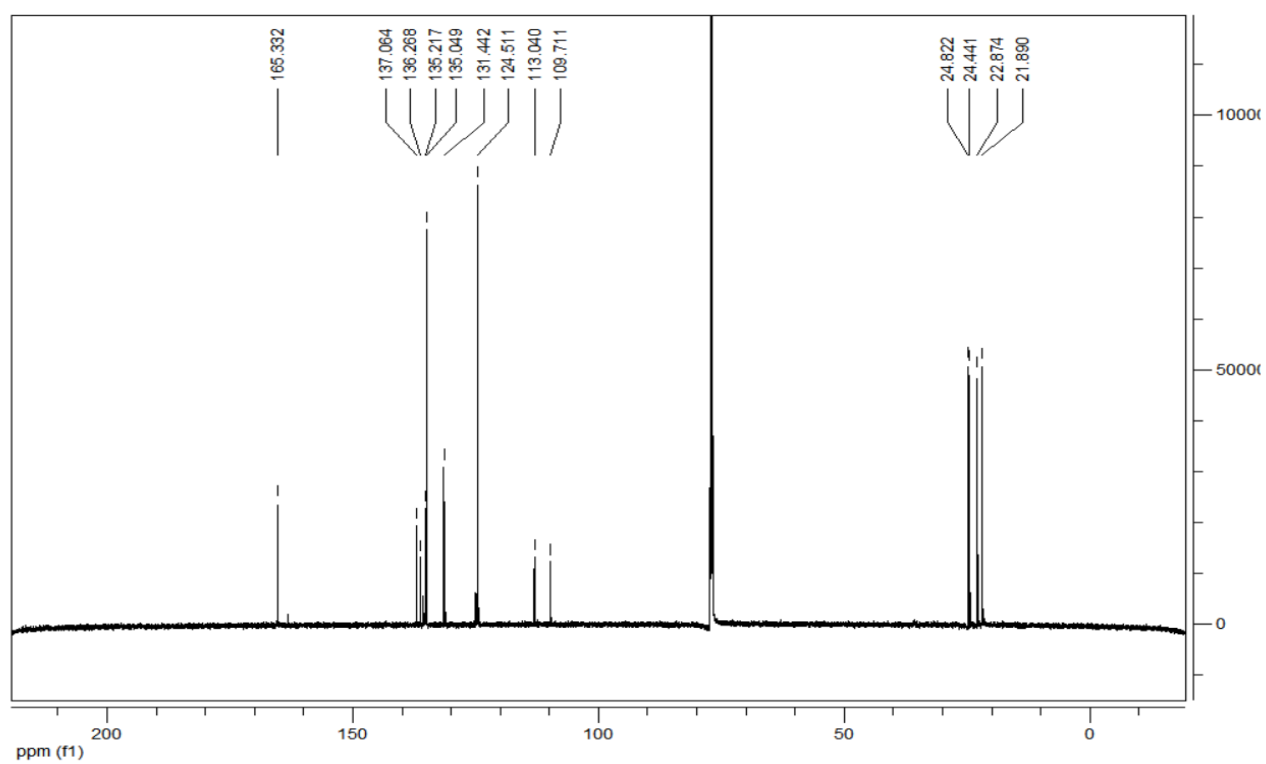
RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz): δ 8,02 (dd, 2H, CH=, *J* = 3,6 Hz, *J* = 2,4Hz), 7.87 (dd, 2H, CH=, *J* = 3Hz, *J* = 1,8 Hz), 2,80 (m, 2H, CH₂), 2,76 (m, 2H, CH₂), 1,92 (m, 4H, CH₂)

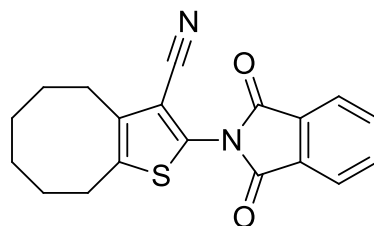
RMN ¹³C (CDCl₃, 150MHz): δ 165,33; 137,06; 136,26; 135,21; 135,04; 131,44; 124,51; 113,04; 109,71; 24,82; 24,44; 22,87; 21,89

MS: Calculado para [C₁₆H₁₉NO₅S + Na]⁺ = 331.0878; encontrado [M + Na]⁺ = 331.0521

Espectro de Massas, referente à CNF-06



Espectro de RMN de ^1H , referente à CNF-06Espectro de RMN de ^{13}C , referente à CNF-06

CNF-08

2-(1,3-dioxo-iso-indolin-2-il)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloocta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila

Fórmula molecular: C₁₉H₁₆N₂O₂S

Massa Molecular:336,41

Ponto de Fusão:169-170°C

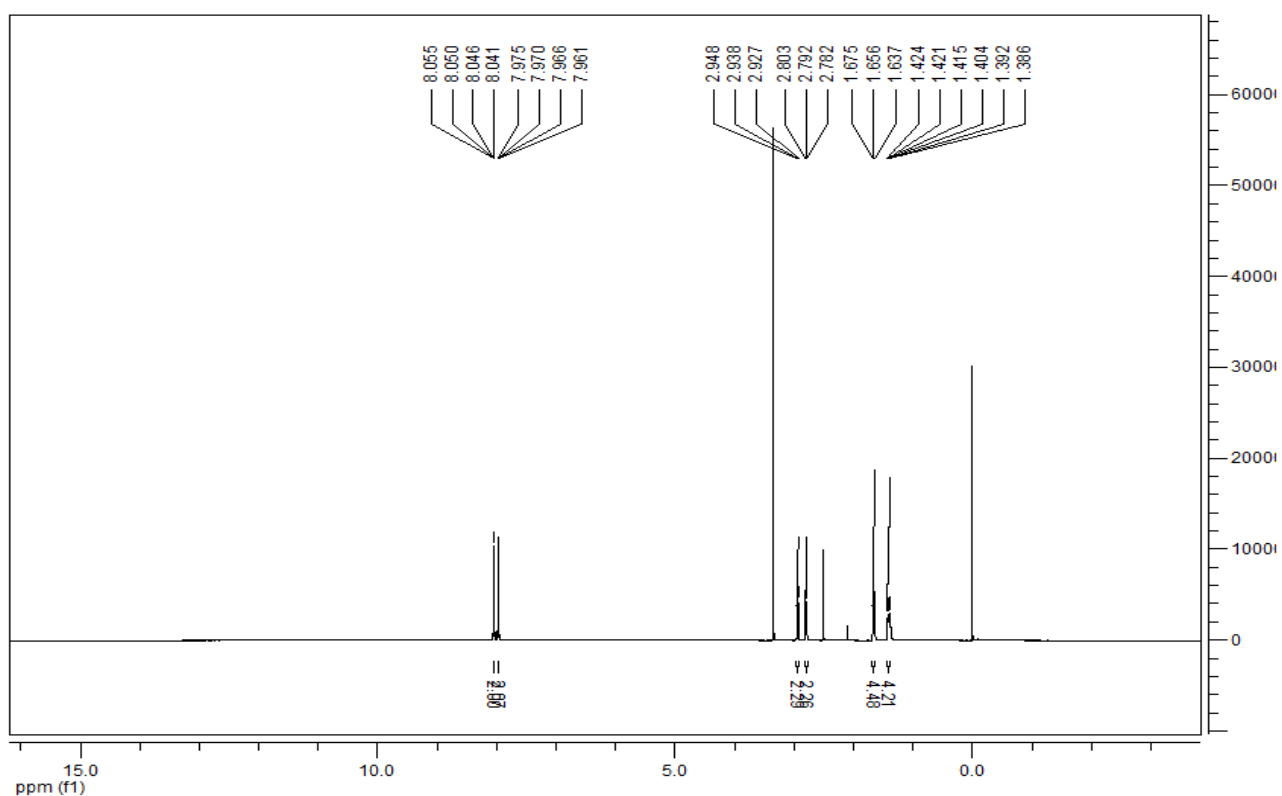
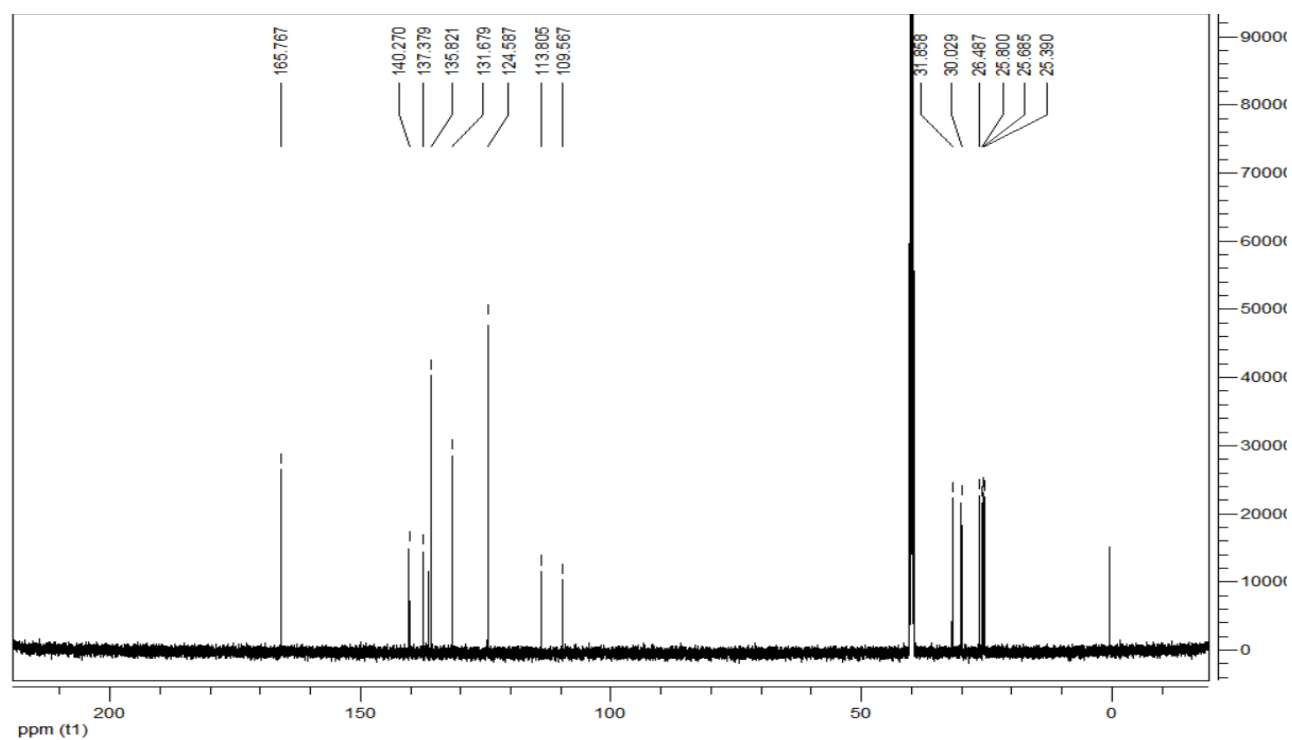
Rf: 0,69(7:3 Hexano/AcOEt)

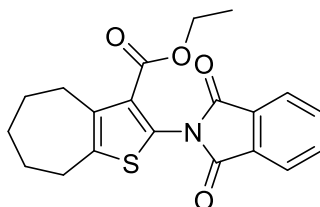
Aparência: cristal marrom

Rendimento:39,26%

RMN ¹H (DMSO d₆, 600 MHz):δ 8,05 (dd, 2H, CH=, *J*= 5,4, Hz,*J*= 3 Hz); 7,97 (dd, 2H, CH=, *J*= 5,4 Hz, *J*=3,0 Hz); 2,94 (m, 2H, CH₂); 2,80 (m, 2H, CH₂); 1,65 (m, 4H, CH₂); 1,42 (m, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (DMSO d₆, 150MHz): δ 165,76; 140,27; 137,37; 135,82; 131,67; 124,587; 113,80; 109,66; 31,85; 30,02; 26,48; 25,80; 25,68; 25,30

Espectro de RMN de ^1H , referente à CNF-08**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à CNF-08**

ESF-07

2-etil-(1,3-dioxo-*iso*-indolin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carboxilato

Fórmula molecular: C₂₀H₁₉NO₄S

Massa Molecular: 369,10

Ponto de Fusão: 179-180°C

Rf: 0,73 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: cristal marrom

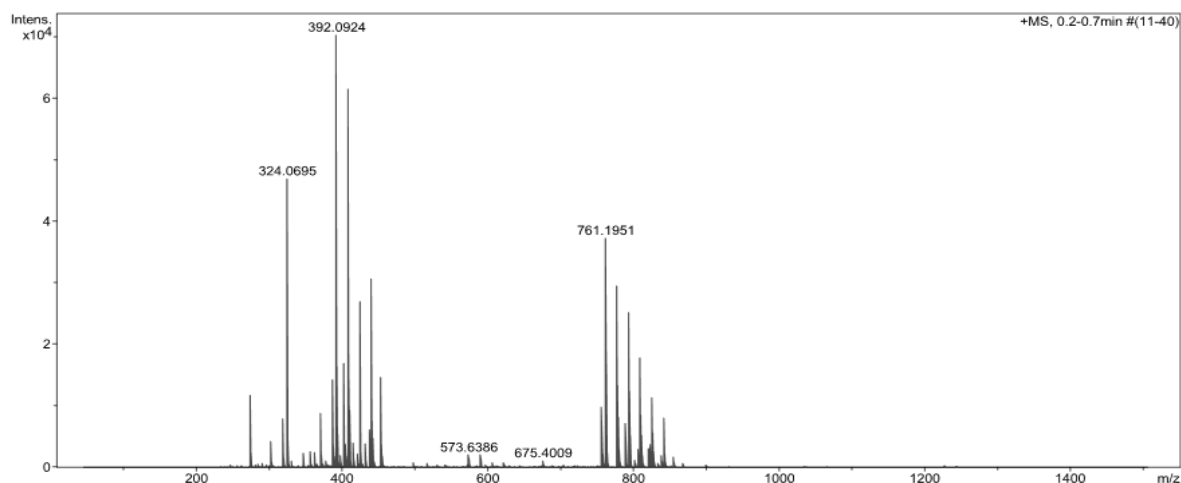
Rendimento: 26,3%

RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz): δ 7,99 (m, 2H, CH=, *J*=5,4 Hz, *J*=3Hz); 7,83 (m, 2H, CH=, *J*=5,4 Hz, *J*= 3 Hz); 4,11 (q, 2H, CH₂, *J*= 6,6 Hz); 3,08 (m, 2H, CH₂); 2,86 (m, 2H, CH₂); 1,91 (m, 2H, CH₂); 1,75 (m, 4H, CH₂); 0,94 (t, 3H, CH₃, *J*= 7,2Hz)

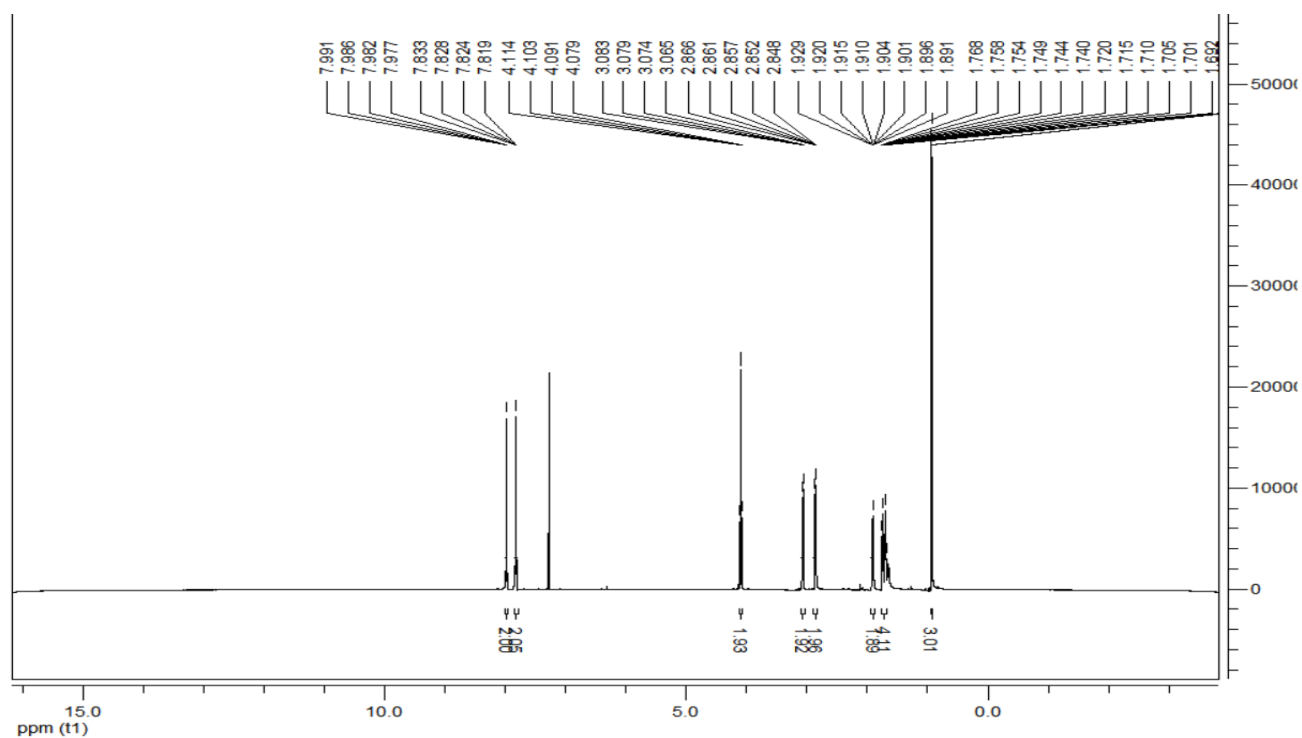
RMN ¹³C (CDCl₃, 150MHz): δ 166,93; 162,62; 140,89; 140,63; 134,58; 131,93; 130,16; 129,95; 123,97; 60,54; 32,40; 29, 92; 28,31; 27,46; 26,80; 13,73

MS: Calculado para [CC₂₀H₁₉NO₄S + Na]⁺= 392,1035; encontrado [M + Na]⁺= 392,0924

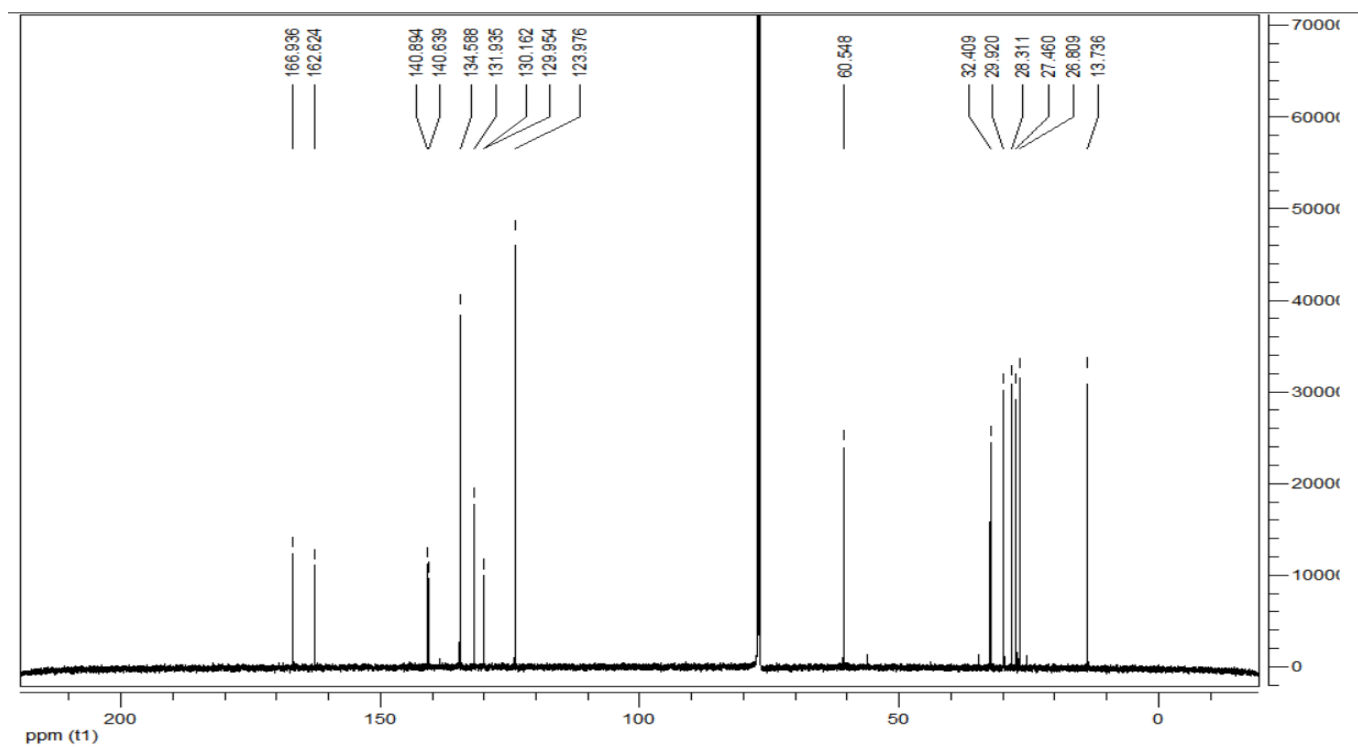
Espectro de Massas, referente à ESF-07

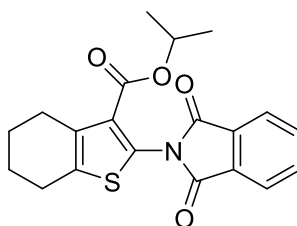


Espectro de RMN de ^1H , referente à ESF-07



Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESF-07



IPF-06

2-isopropil-(1,3-dioxo-*iso*-indolin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato

Fórmula molecular: C₂₀H₁₉NO₄S

Massa Molecular: 369,10

Ponto de Fusão: 126-127°C

Rf: 0,72 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo bege

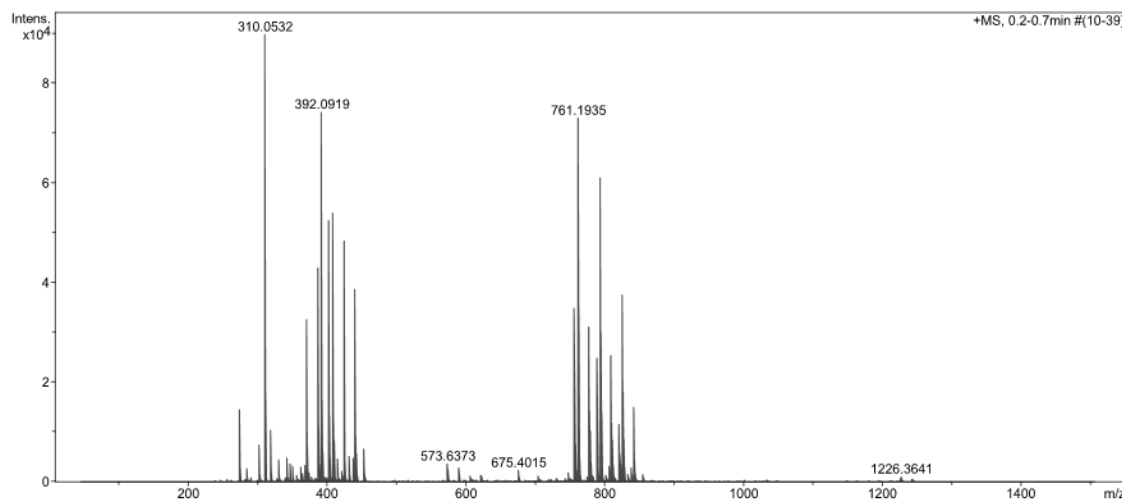
Rendimento: 6,20%

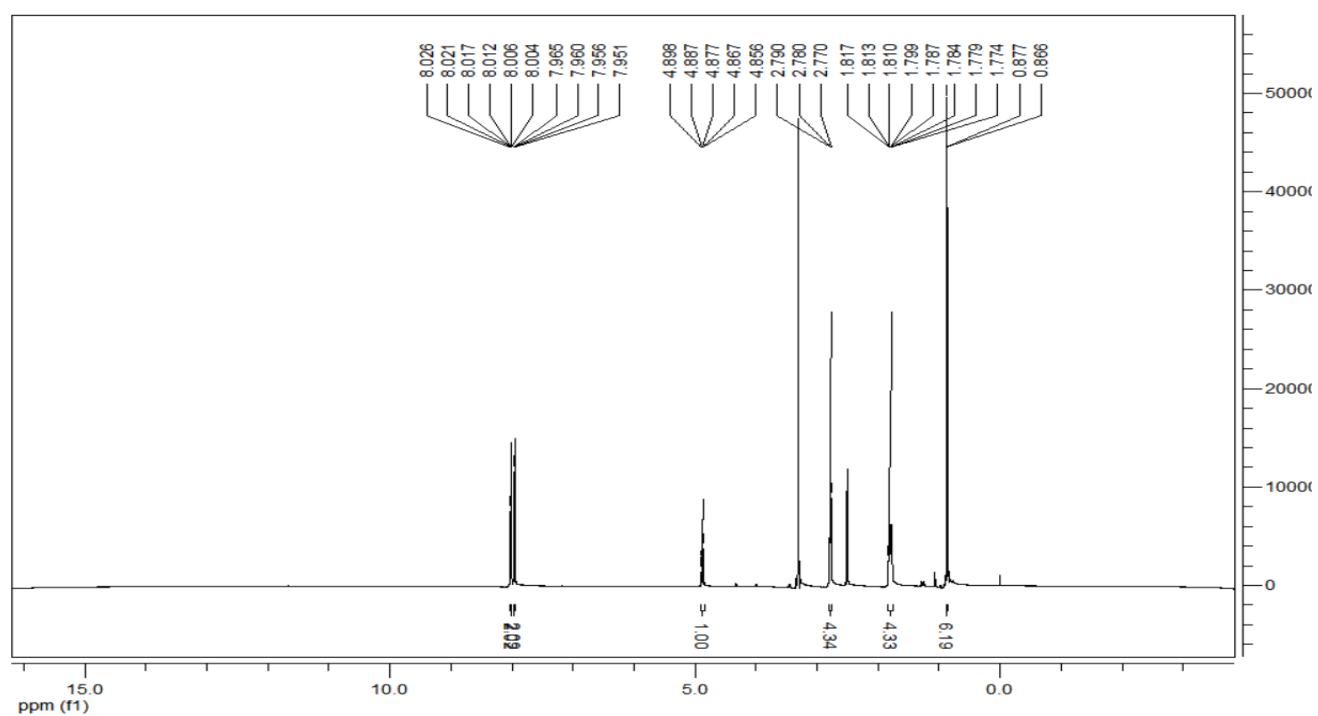
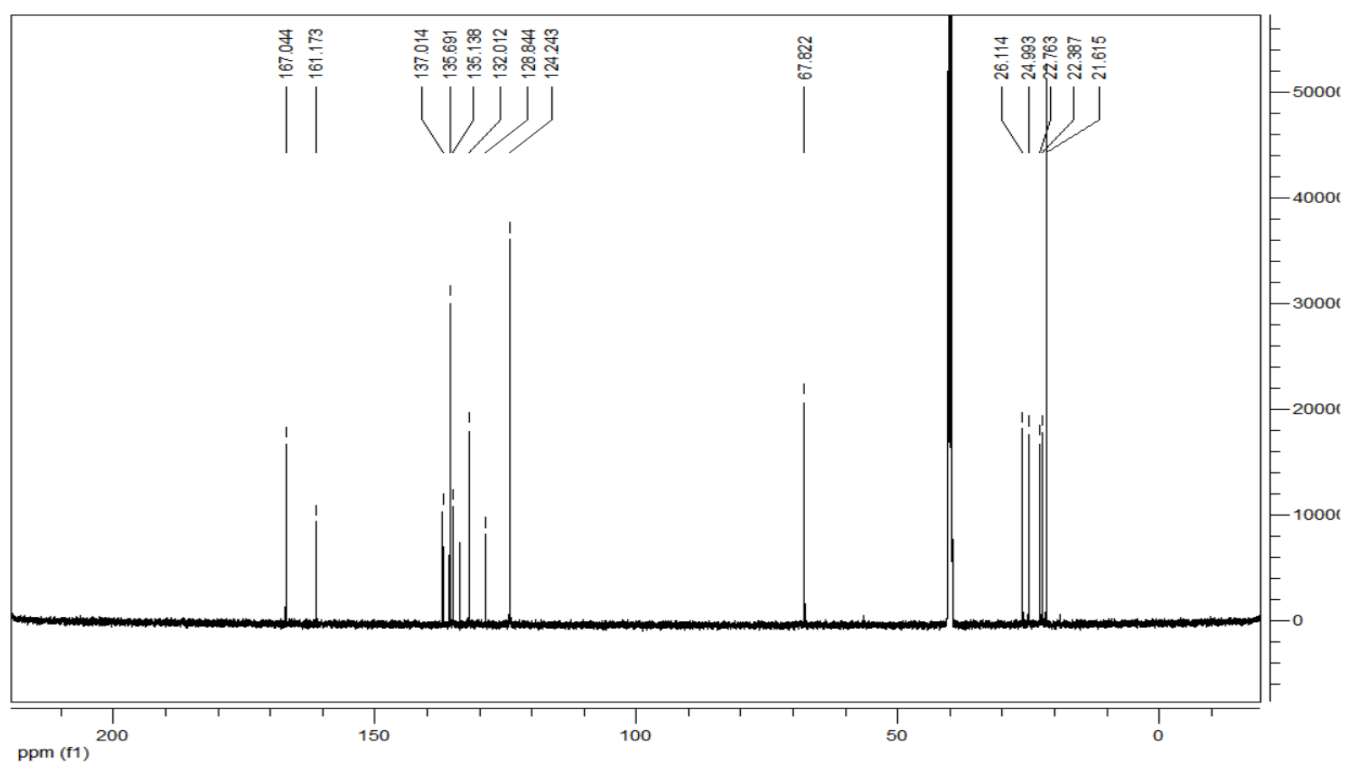
RMN ¹H (DMSO d₆, 600MHz): δ 8,01 (dd, 2H, CH=, *J*= 5,4 Hz, *J*= 3,0 Hz); 7,96 (dd, 2H, CH=, *J*= 5,4 Hz, *J*= 3,0 Hz); 4,87 (q, 1H, CH, *J*=6 Hz); 2,78 (m, 4H, CH₂); 1,79 (m, 4H, CH₂); 0,86 (d, 6H, CH₃, *J*= 6,6 Hz)

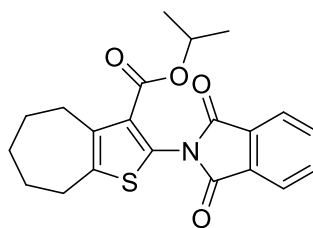
RMN ¹³C (DMSO d₆, 150MHz): δ 167,04; 161,17; 137,01; 135,69; 135,13; 132,01; 128,84; 124,24; 67,82; 26,11; 24,99; 22,76; 22,38; 21,61

MS: Calculado para [C₂₀H₁₉NO₄S+ Na]⁺= 392,1035; encontrado [M + Na]⁺ = 392,0919

Espectro de Massas, referente à IPF-06



Espectro de RMN de ^1H , referente à IPF-06**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à IPF-06**

IPF-07

2-iso-propil-(1,3-dioxo-iso-indolin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carboxilato

Fórmula molecular: C₂₁H₂₁NO₄S

Massa Molecular: 383,12

Ponto de Fusão: 129-133°C

Rf: 0,88 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo preto

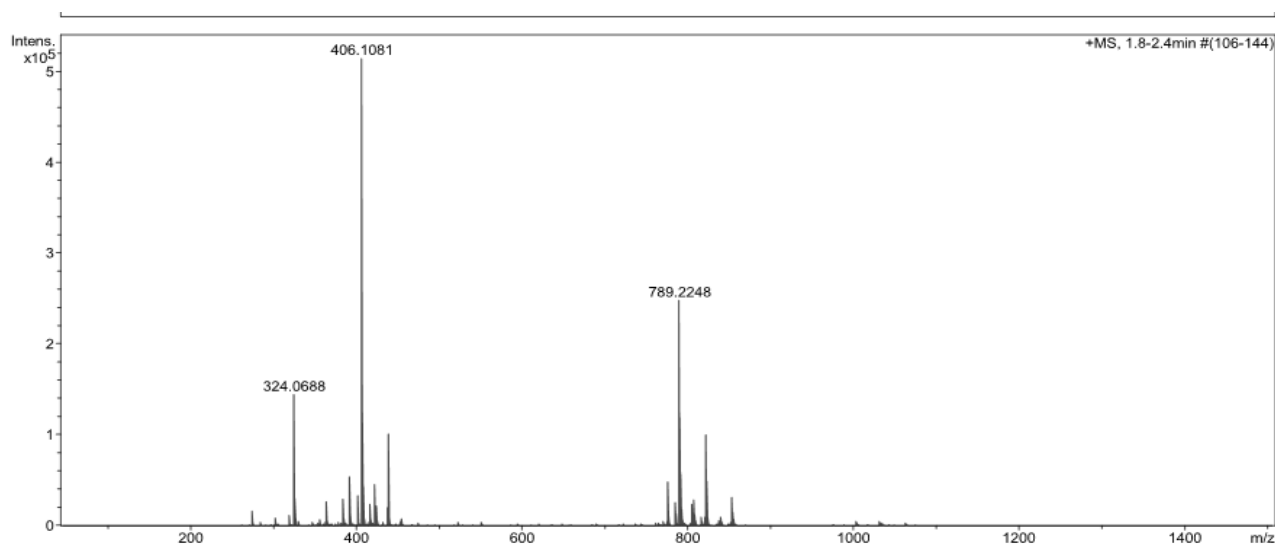
Rendimento: 29,13%

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,99 (dd, CH=, 2H, J=5,4 Hz, J=3Hz); 7,93 (m, CH=, 2H, J=5,4, J= 3 Hz); 5,04 (q, 1H, CH, J= 6 Hz), 3,07 (m, 2H, CH₂); 2,86 (m, 2H, CH₂); 1,91 (m, 2H, CH₂); 1,75 (4H, CH₂, m), 0,98 (6H, CH₃, d, J=6,6 Hz)

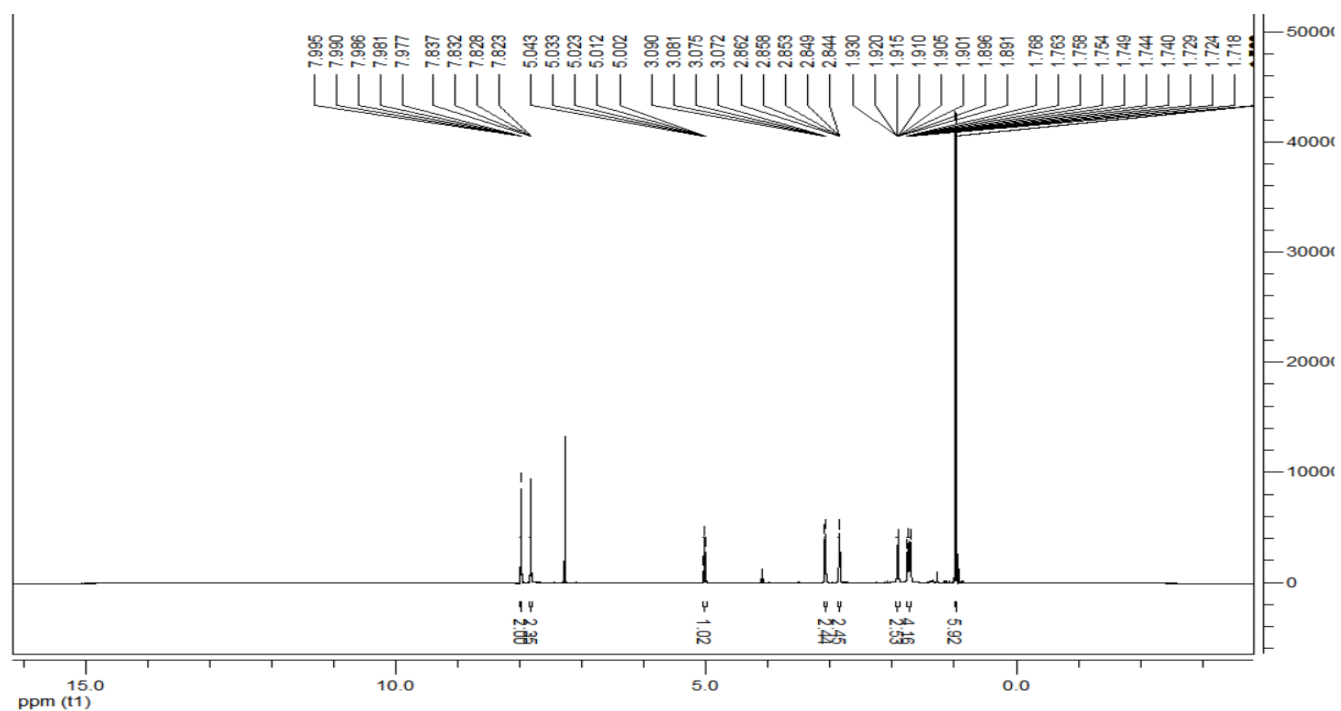
RMN ¹³C (CDCl₃, 150MHz): δ 166,96; 162,04; 141,03; 140,72; 134,59; 132,02; 130,49; 129,88; 123,94; 67,93; 32,42; 29,92; 28,30; 27,46; 26,757; 21,54

MS: Calculado para [C₂₁H₂₁NO₄S + Na]⁺ = 406,1191; encontrado [M + Na]⁺ = 406,1081

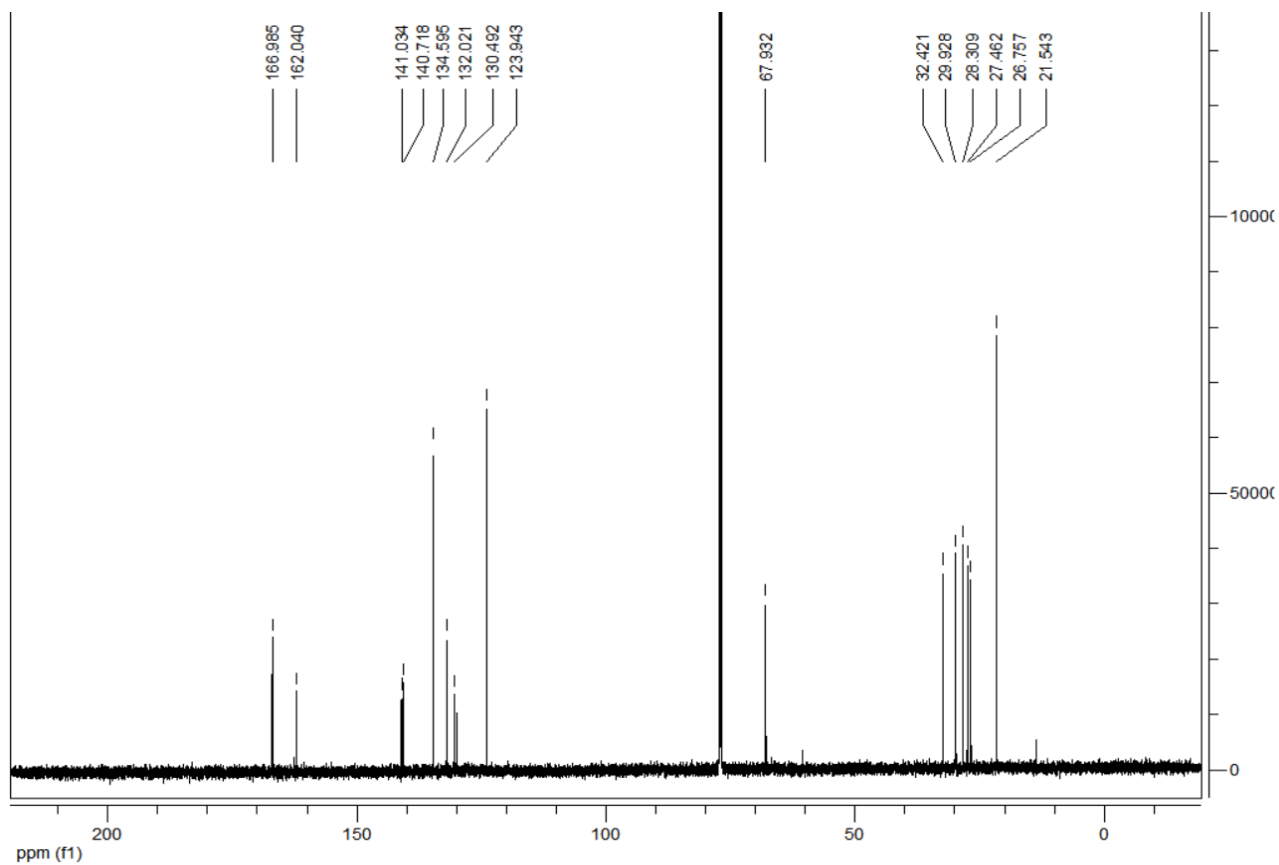
Espectro de Massas, referente à IPF-07

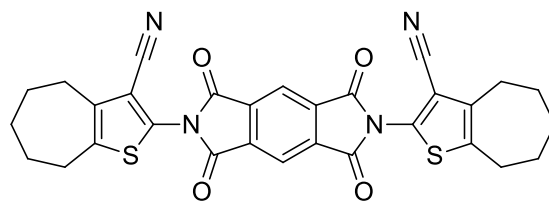


Espectro de RMN de ^1H , referente à IPF-07



Espectro de RMN de ^{13}C , referente à IPF-07



CNDP-07

2,2'-(1,3,5,7-tetraoxo-pirrolo[3,4-f]-iso-indol-2,6(1H,3H,5H,7H)-diil)-bis-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila)

Fórmula molecular: C₃₀H₂₂N₄O₄S₂

Massa Molecular: 566,11

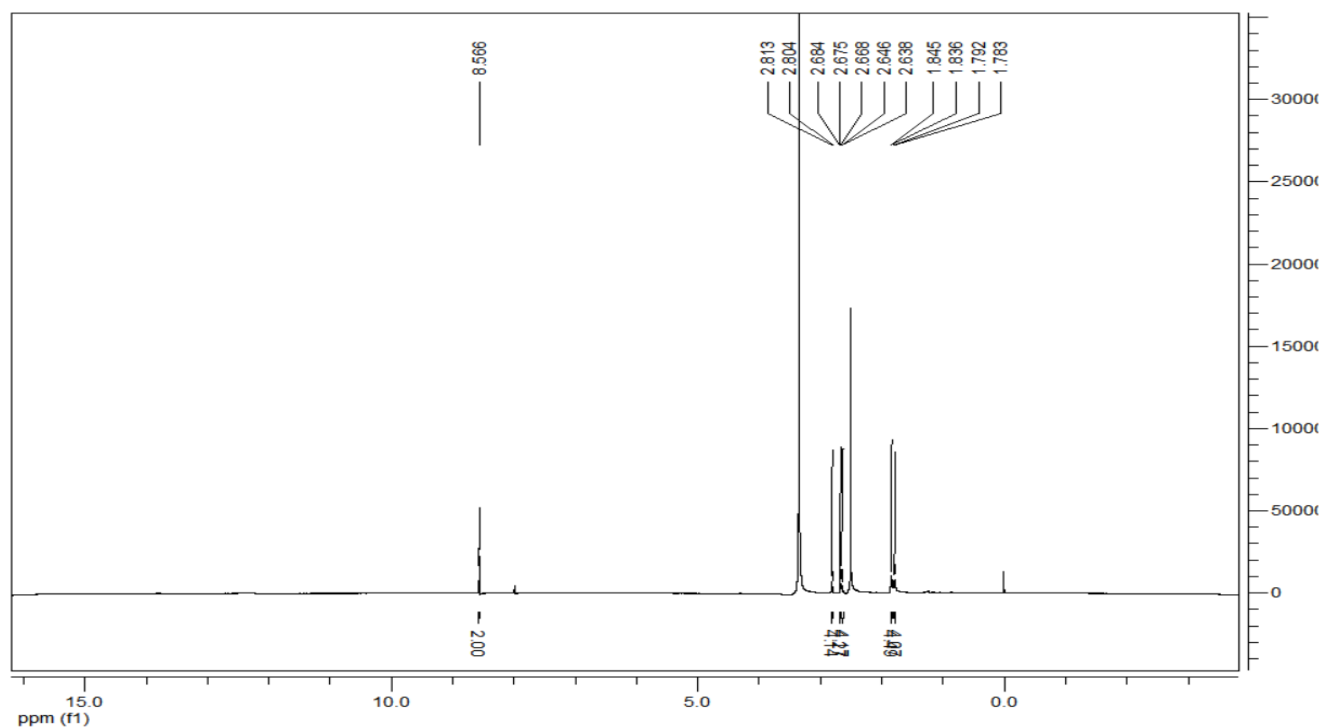
Ponto de Fusão: 336-344°C

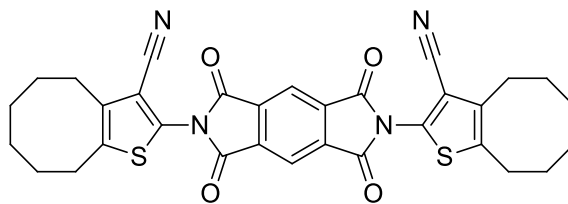
Rf: 0,63 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo laranja

Rendimento: 11,26%

RMN ¹H (DMSO d₆, 600 MHz): δ 8,56 (s, 2H, CH=); 2,81 (m, 4H, CH₂), 2,67 (m, 4H, CH₂); 2,64 (m, 4H, CH₂); 1,83 (m, 4H, CH₂); 1,78 (m, 4H, CH₂)

Espectro de RMN de ¹H, referente à CNDP-07

CNDP-08

2,2'-(1,3,5,7-tetraoxo-pirrolo-[3,4-*f*]-iso-indol-2,6(1*H*,3*H*,5*H*,7*H*)-diil)-bis-(4,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloocta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila)

Fórmula molecular: C₃₂H₂₆N₄O₄S₂₂

Massa Molecular: 594,14

Ponto de Fusão: 350-356 °C

R_f: 0,76 (7:3 Hexano/AcOEt)

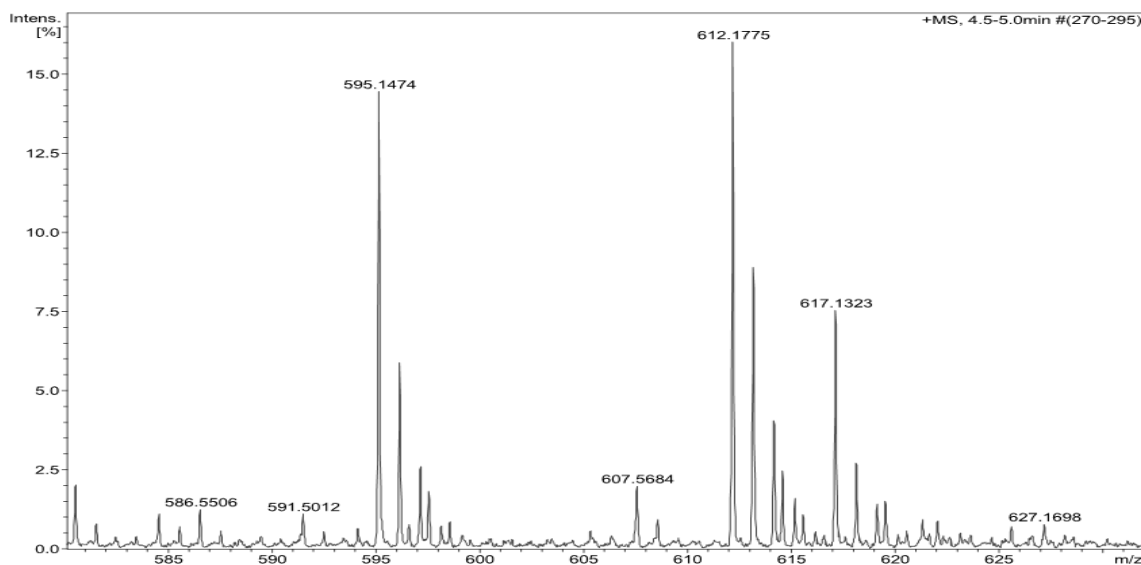
Aparência: amorfo laranja

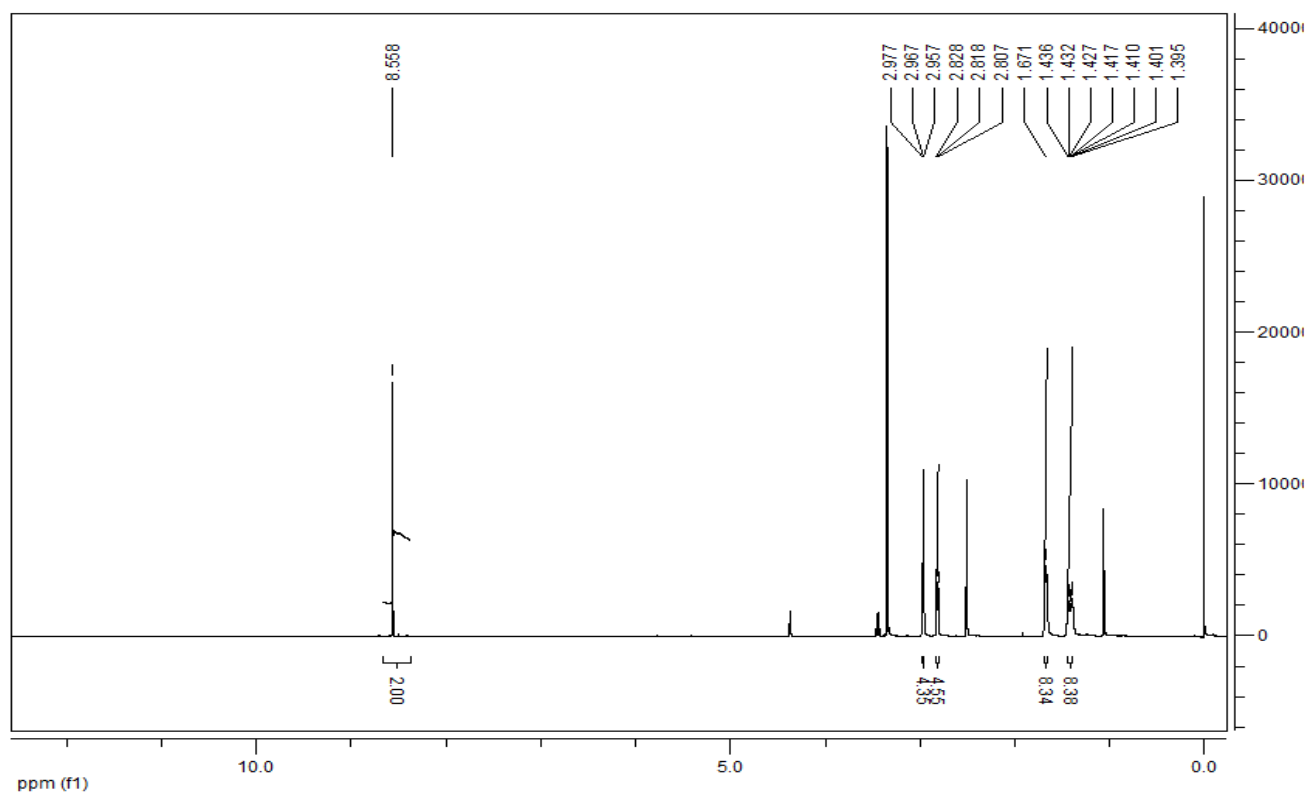
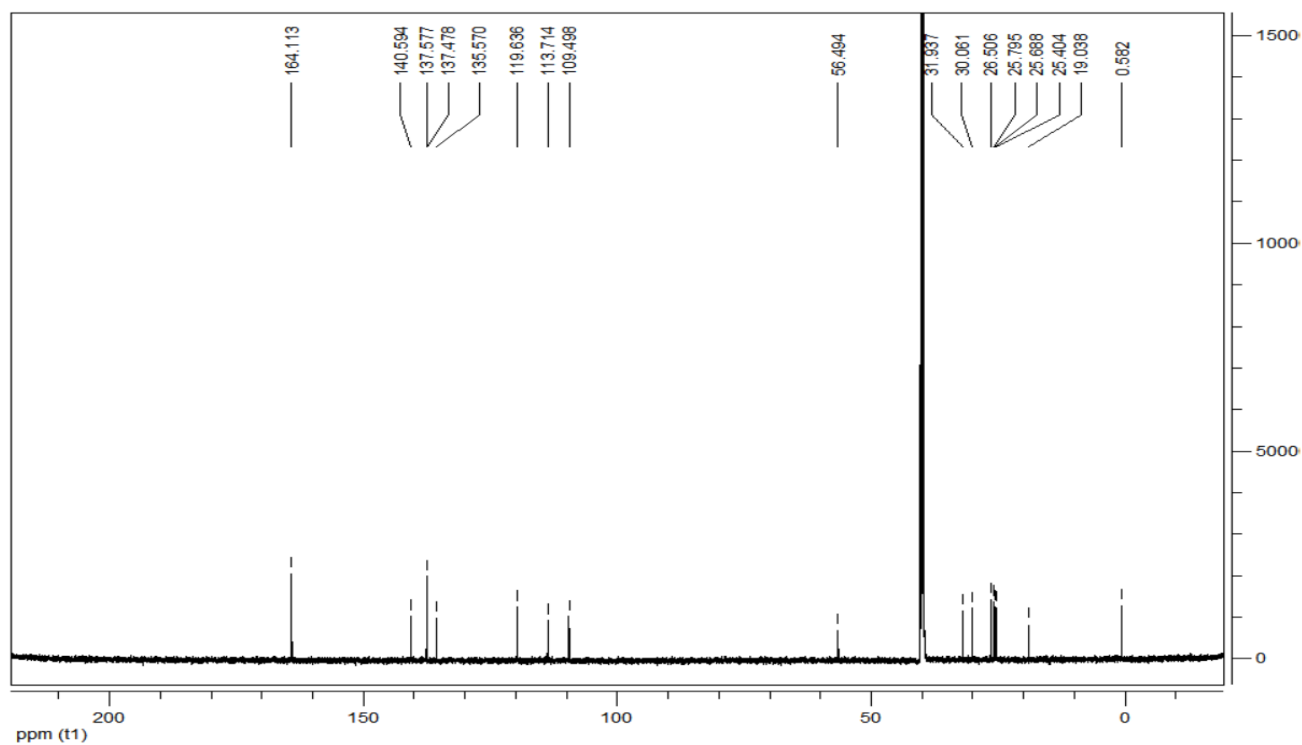
Rendimento: 62,96%

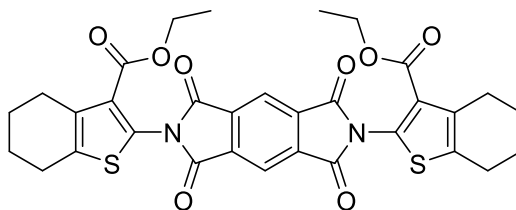
RMN ¹H (DMSO d₆, 600 MHz): δ 8,55 (s, 2H, CH=); 2,96 (m, 4H, CH₂), 2,81 (m, 4H, CH₂); 1,67 (m, 8H, CH₂), 1,42 (m, 8H, CH₂)

RMN ¹³C (DMSO d₆, 150 MHz): δ 164,11; 140,59; 137,57; 137,47; 135,57; 119,63; 113,71; 109,49; 59,59; 31,93; 30,06; 26,50; 25,79; 25,68; 25,40 19,03

MS: Calculado para [C₃₂H₂₆N₄O₄S₂₂ + Na]⁺ = 617,1395; encontrado [M + Na]⁺ = 617,1323

Espectro de Massas, referente à CNDP-08

Espectro de RMN de ^1H , referente à CNDP-08Espectro de RMN de ^{13}C , referente à CNDP-08

ESDP-06

dietil 2,2'-(1,3,5,7-tetraoxo-pirroló-[3,4-*f*]-iso-indol-2,6-(1*H*,3*H*,5*H*,7*H*)-diil)-bis-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carboxilato)

Fórmula molecular: C₃₂H₂₈N₂O₈S₂₂

Massa Molecular:632,13

Ponto de Fusão:242-248 °C

Rf: 0,74 (7:3 Hexano/AcOEt)

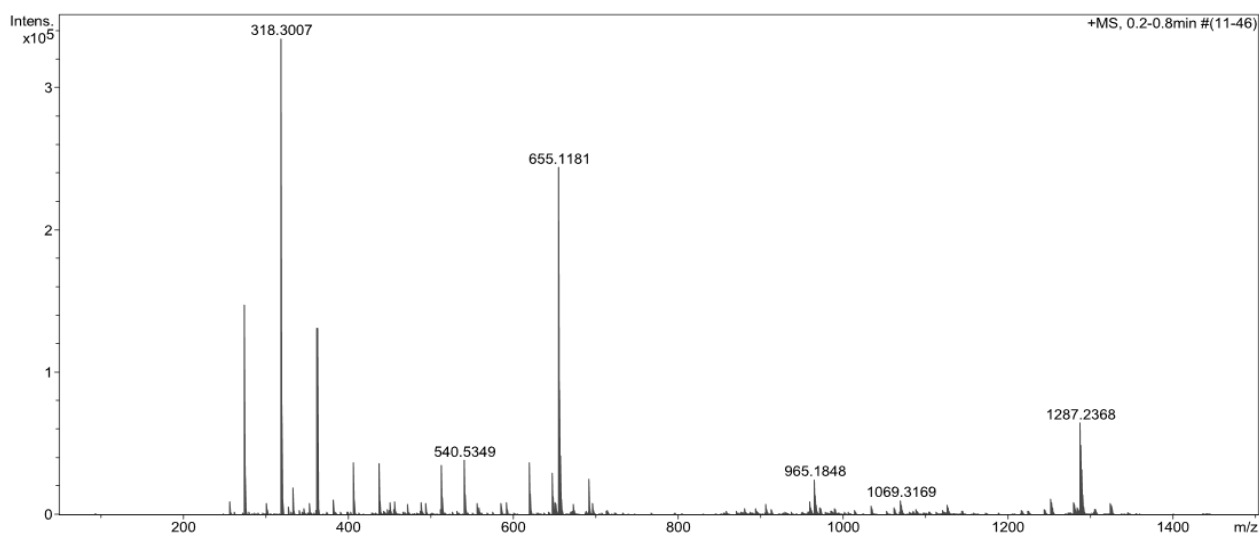
Aparência: amorfo amarelo

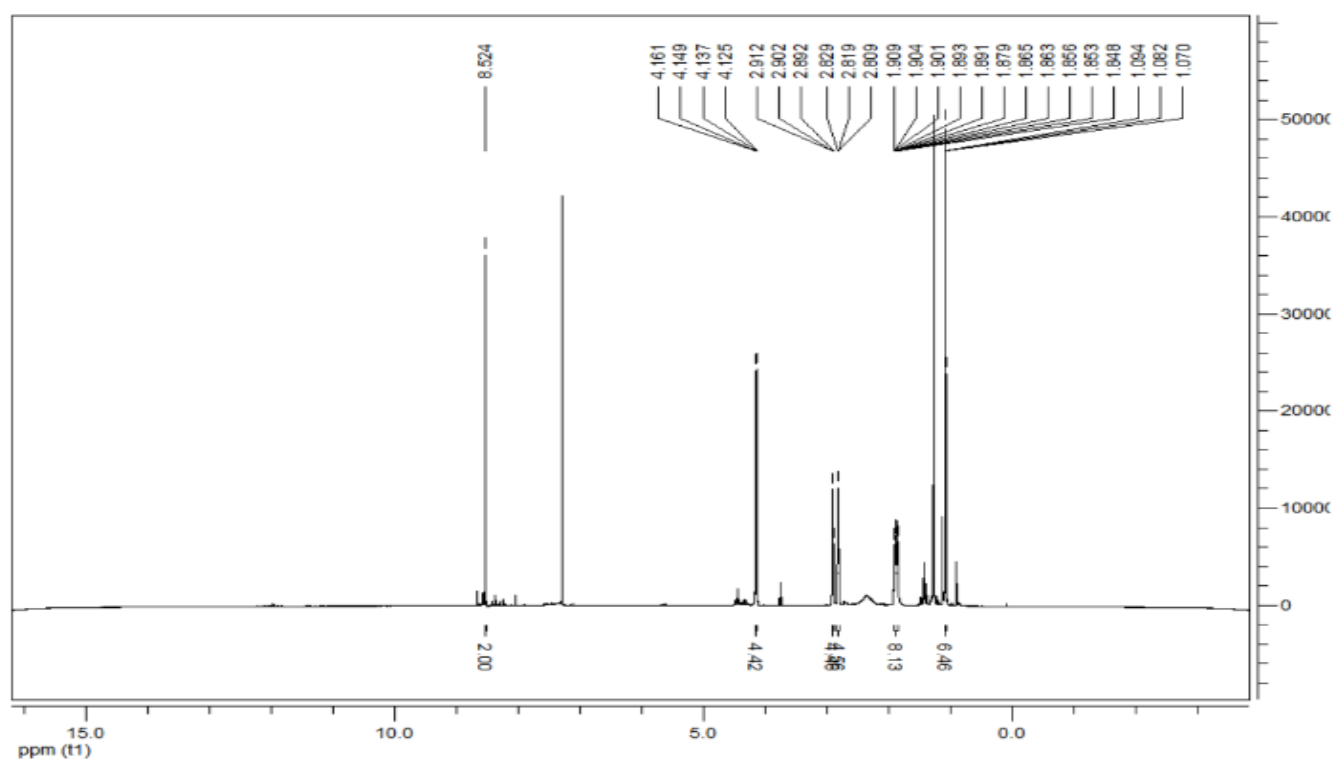
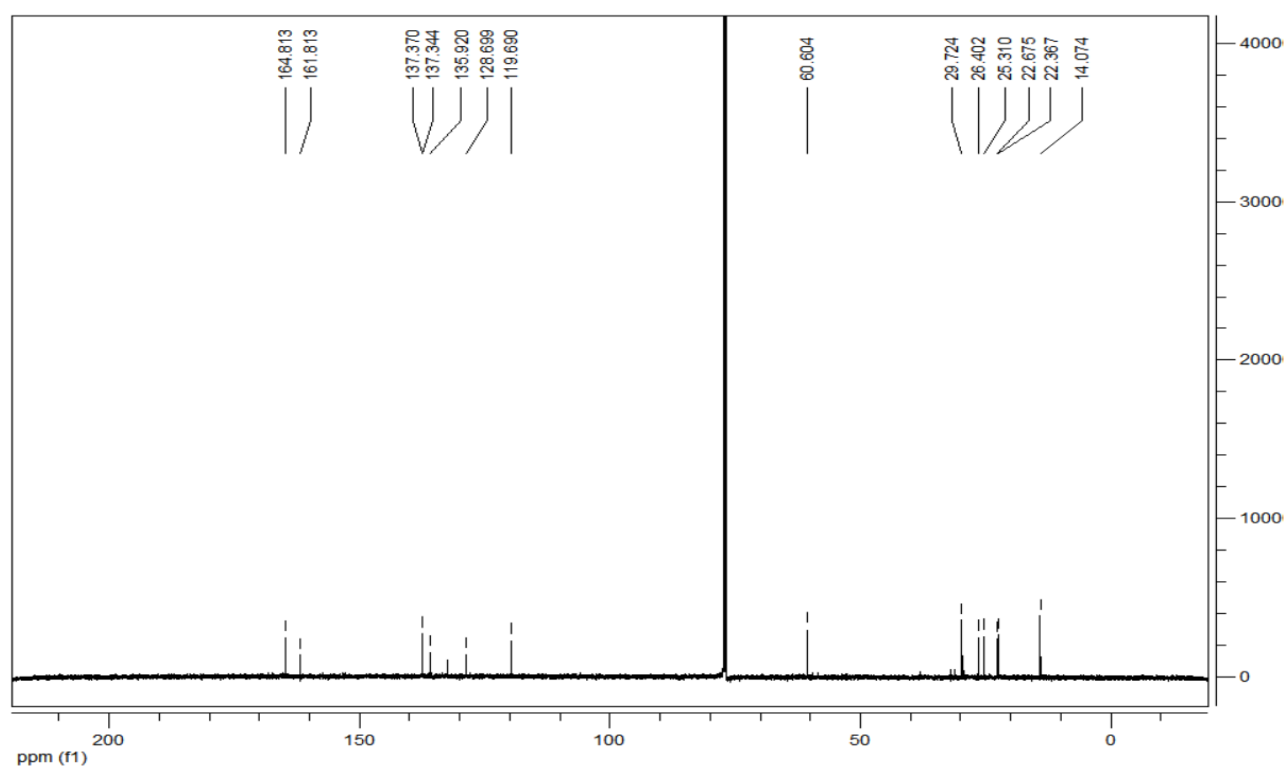
Rendimento:43,10%

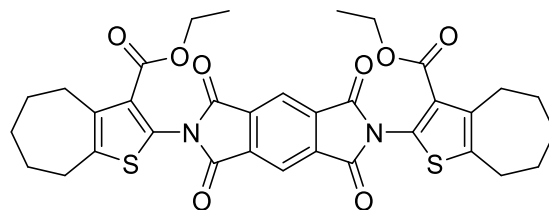
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8,52 (s, 2H, CH=); 4,14 (q, 4H, CH₂, *J*=7,2 Hz); 2,90 (m, 4H, CH₂); 2,82 (m, 4H, CH₂); 1,90 (m, 8H, CH₂,), 1,09 (t, 6H, CH₃, *J*=7.2Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 164,83; 161,83; 137,30; 137,34; 135,92; 132,30; 128,69; 119,69; 60,60; 29,72; 26,40; 25,31; 22,67; 22,36; 14,07

MS: Calculado para [C₃₂H₂₆N₄O₄S₂ + Na]⁺= 655,1283; encontrado [M + Na]⁺= 655,1181

Espectro de Massas, referente à ESDP-06

Espectro de RMN de ^1H , referente à ESDP-06**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESDP-06**

ESDP-07

dietil 2,2'-(1,3,5,7-tetraoxo-pirrolo-[3,4-*f*]-*iso*-indol-2,6-(1*H*,3*H*,5*H*,7*H*)-diil)-*bis*-(5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carboxilato)

Fórmula molecular: C₃₄H₃₂N₂O₈S₂

Massa Molecular: 660,16

Ponto de Fusão: 227-233°C

Rf: 0,61 (7:3 Hexano/AcOEt)

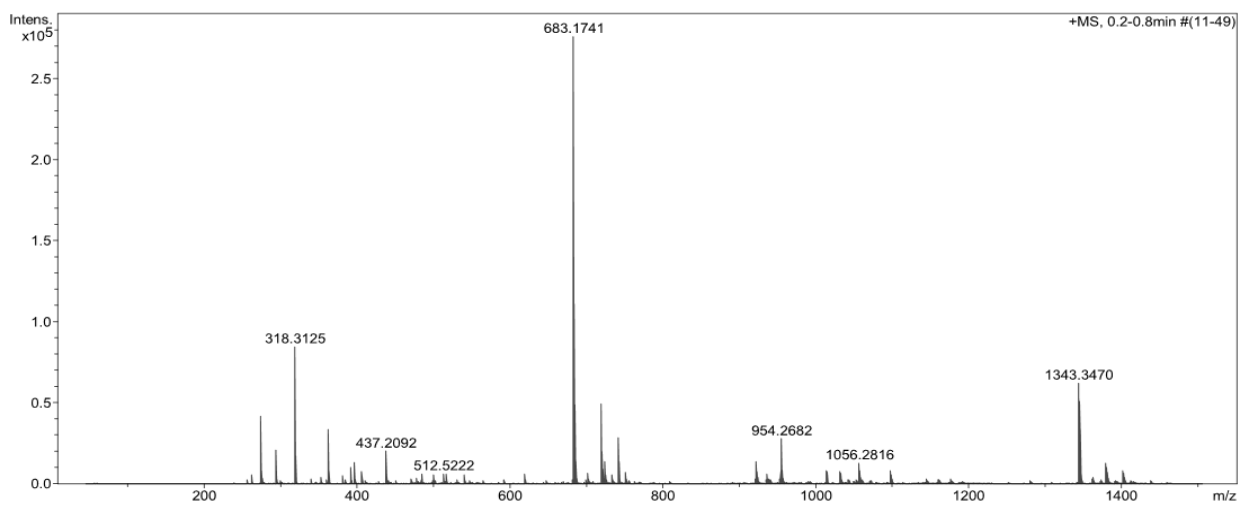
Aparência: amorfo marrom

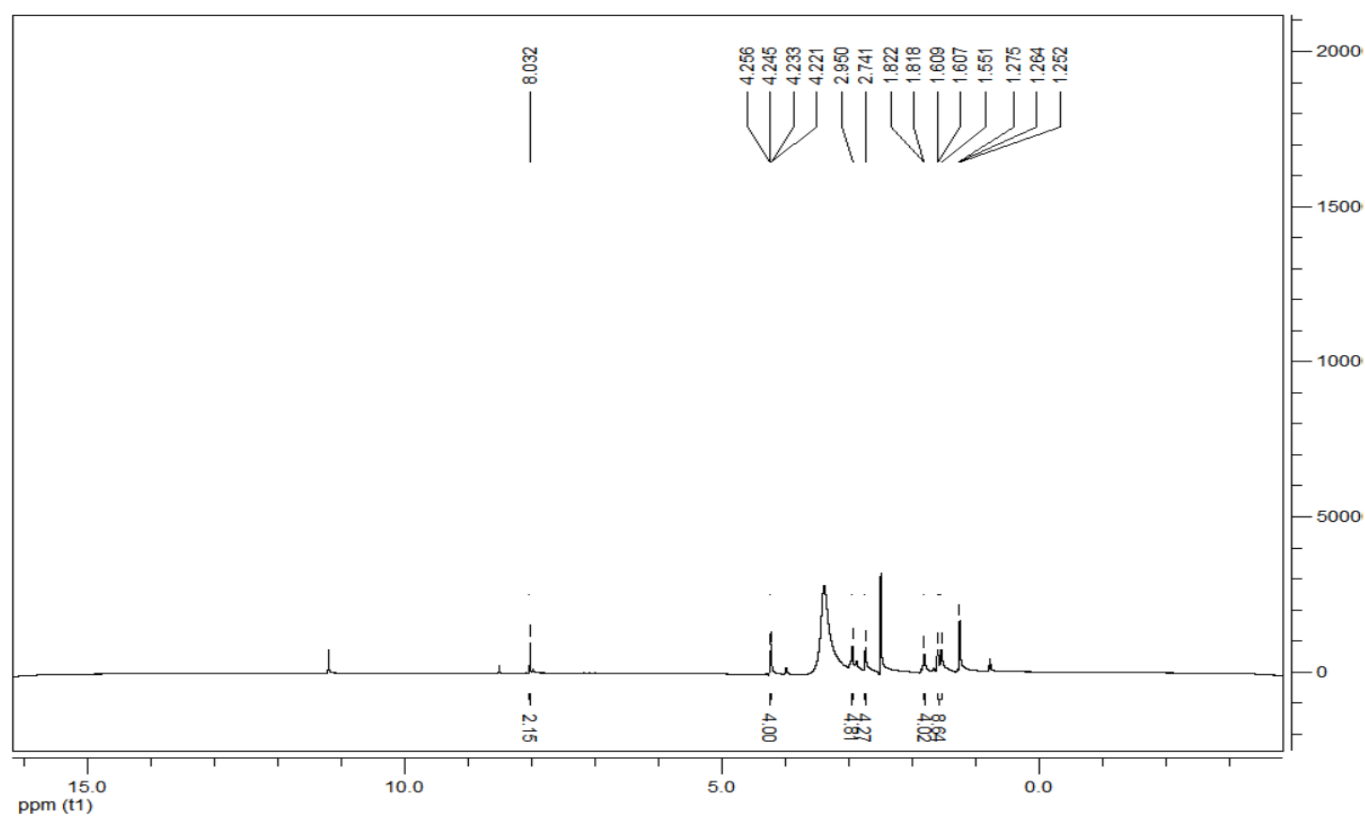
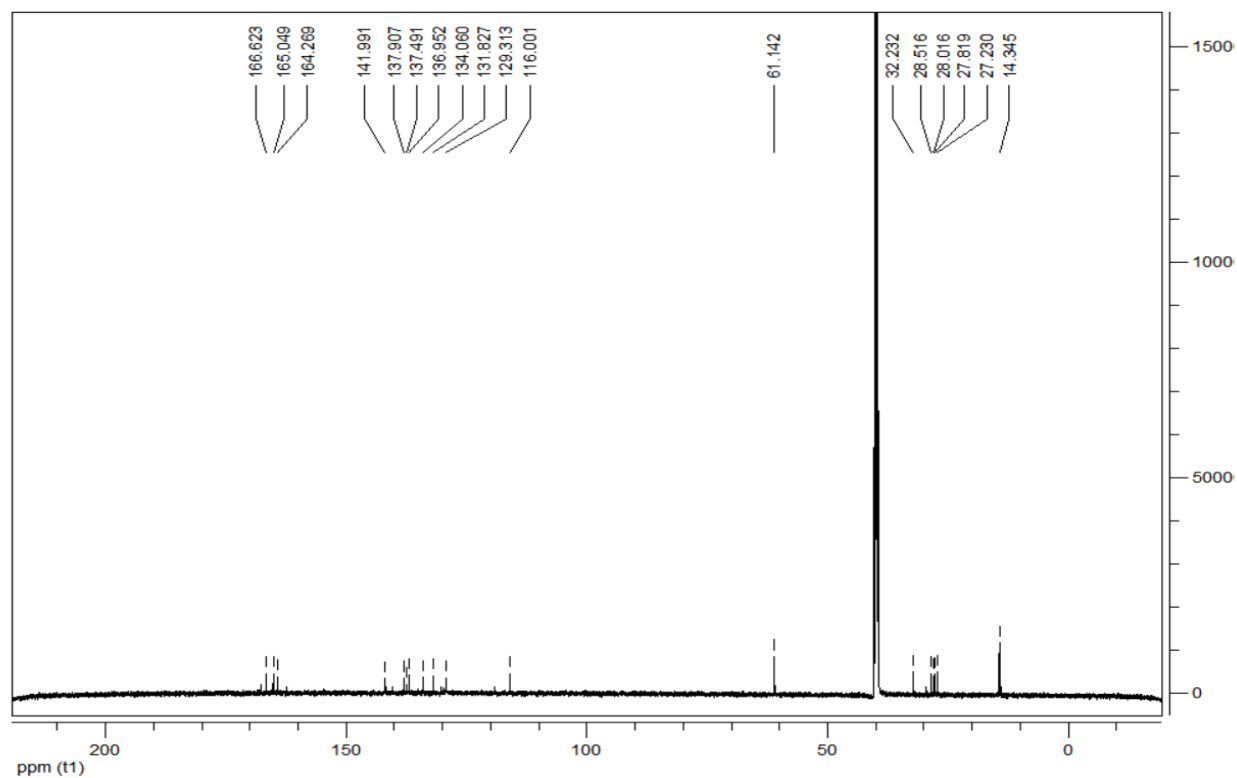
Rendimento: 28,91%

RMN ¹H (DMSO d₆, 600 MHz): δ 8,03 (s, 2H, CH=); 4,25 (q, 4H, CH₂, *J*=6.6 Hz); 2,95 (m, 4H, CH₂); 2,74 (m, 4H, CH₂); 1,82 (m, 4H, CH₂); 1,60 (m, 8H, CH₂); 1,27 (m, 6H, CH₃, *J*=6,6Hz)

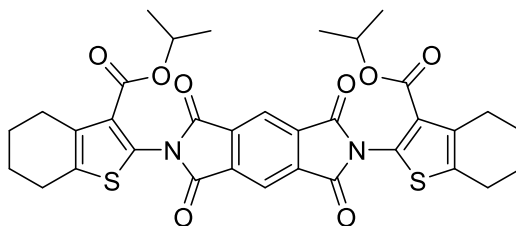
RMN ¹³C (DMSO d₆, 150 MHz): δ 166,62; 165,04; 164,26; 141,99; 137,49; 136,95; 134,06; 131,82; 129,31; 116,00; 61,14; 32,32; 28,51; 28,10; 27,81; 27,23; 14,34.

MS: Calculado para [C₃₄H₃₂N₂O₈S₂ + Na]⁺ = 683,1600; encontrado [M + Na]⁺ = 683,1741

Espectro de Massas, referente à ESDP-07

Espectro de RMN de ^1H , referente à ESPD-07**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESPD-07**

IPDP-06



Di-*iso*-propil 2,2'-(1,3,5,7-tetraoxo-pirrolo-[3,4-*f*]-*iso*-indol-2,6-(1*H*,3*H*,5*H*,7*H*)-diil)-*bis*-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno 3-carboxilato)

Fórmula molecular: C₃₄H₃₂N₂O₈S₂

Massa Molecular: 660,13

Ponto de Fusão: 247-254°C

Rf: 0,80(7:3 Hexano/AcOEt)

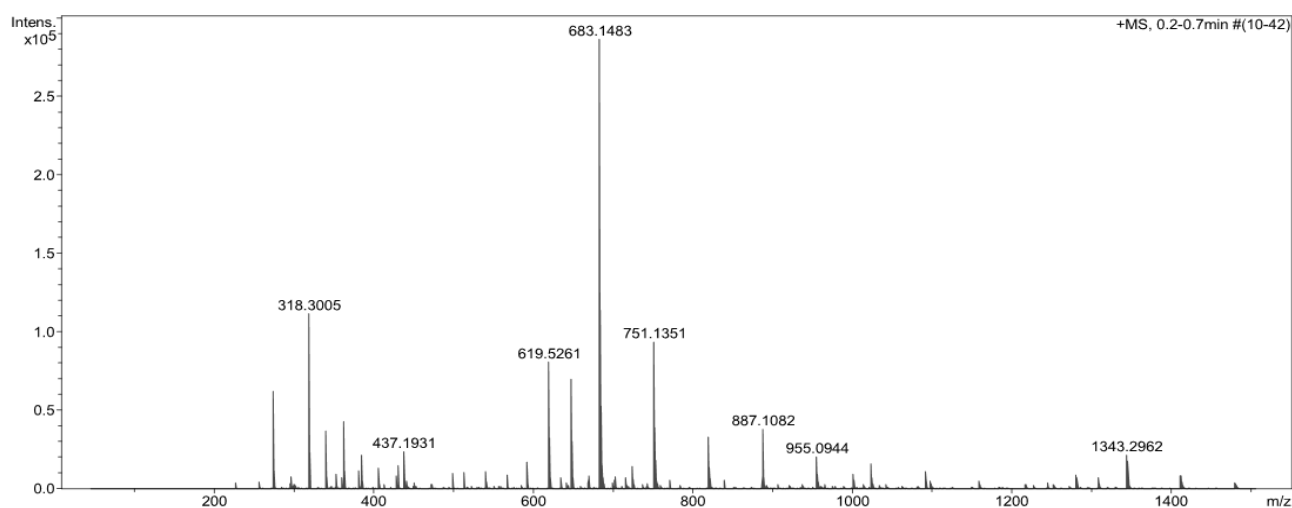
Aparência: amorfo marrom

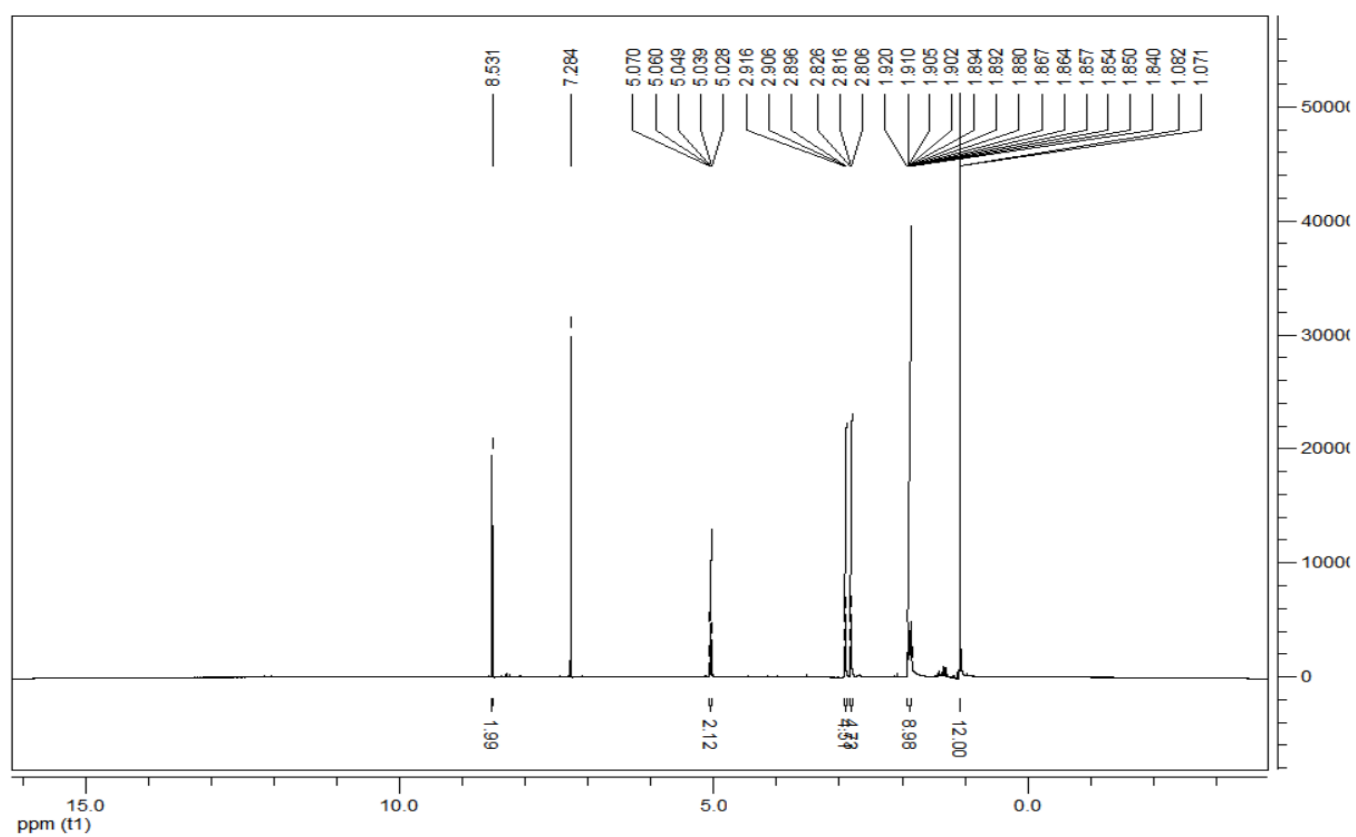
Rendimento: 5,83%

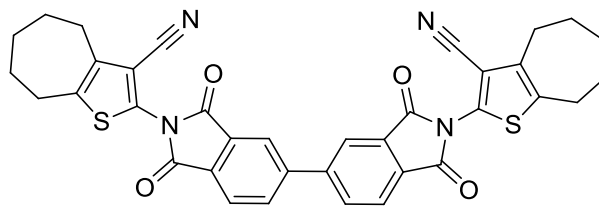
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8,53 (s, 2H, CH); 5,04 (q, 2H, CH, *J*= 6,0 Hz), 2,81 (m, 4H, CH₂), 2,90 (m, 4H, CH₂), 1,90 (m, 8H, CH₂), 1,06 (d, 12H, CH₃, *J*= 6,6 Hz)

MS: Calculado para [C₃₄H₃₂N₂O₈S₂ + Na +]=683,16; encontrado [M + Na] + = 683,1483

Espectrometria de Massas, referente à IPDP-06



Espectro de RMN de ^1H , referente à IPDP-06

CNBT-07

2,2'-(1,1',3,3'-tetraoxo-[5,5'-bi-*iso*-indolina]-2,2'-diil)-*bis*-(5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila)

Fórmula molecular: C₃₆H₂₆N₄O₄S₂

Massa Molecular: 642,14

Ponto de Fusão: 247-250°C

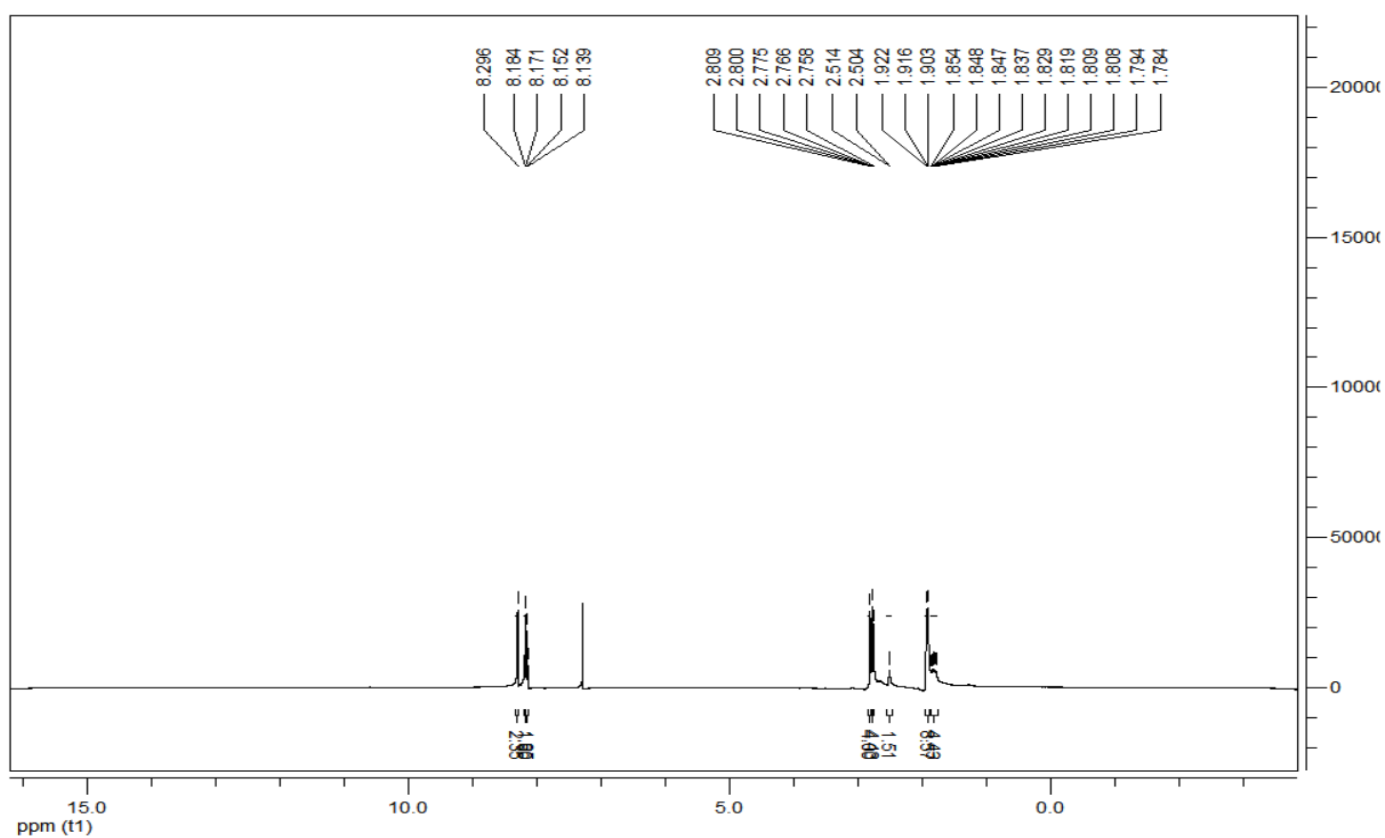
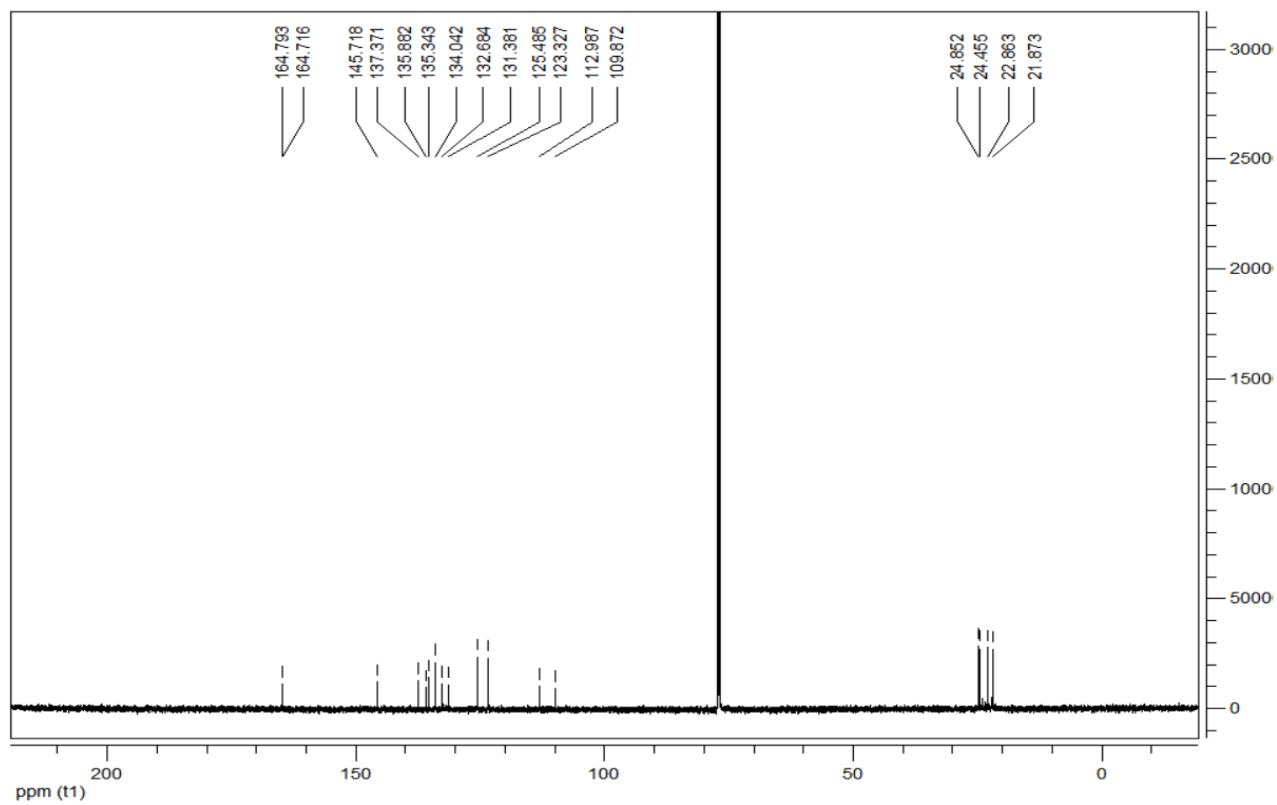
R_f: 0,73 (7:3 Hexano/AcOEt)

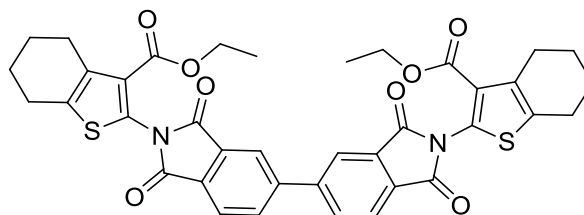
Aparência: amorfo amarelo

Rendimento: 43,33%

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8,29 (s, 2H, CH=); 8,17 (d, 2H, CH=, *J*=7,8 Hz), 8,15 (d, 2H, CH, *J*=7,8 Hz); 2,80 (m, 4H, CH₂); 2,76 (m, 4H, CH₂); 1,92 (m, 8H, CH₂); 1,80 (m, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 150MHz): δ 164,78; 164,17; 145,18; 137,37; 135,88; 135,34; 134,04; 132,86; 131,38; 125,48; 123,32; 112,98; 109,87; 24,85; 24,45; 22,863; 21,87

Espectro de RMN de ^1H , referente à CNBT-07**Espectro de RMN de ^{13}C , referente à CNBT-07**

ESBT-06

Dietil 2,2'-(1,1',3,3'-tetraoxo-[5,5'-bi-*iso*-indolina]-2,2'-diil)-*bis*-(5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carboxilato)

Fórmula molecular: C₃₈H₃₂N₂O₈S₂

Massa Molecular: 708,16

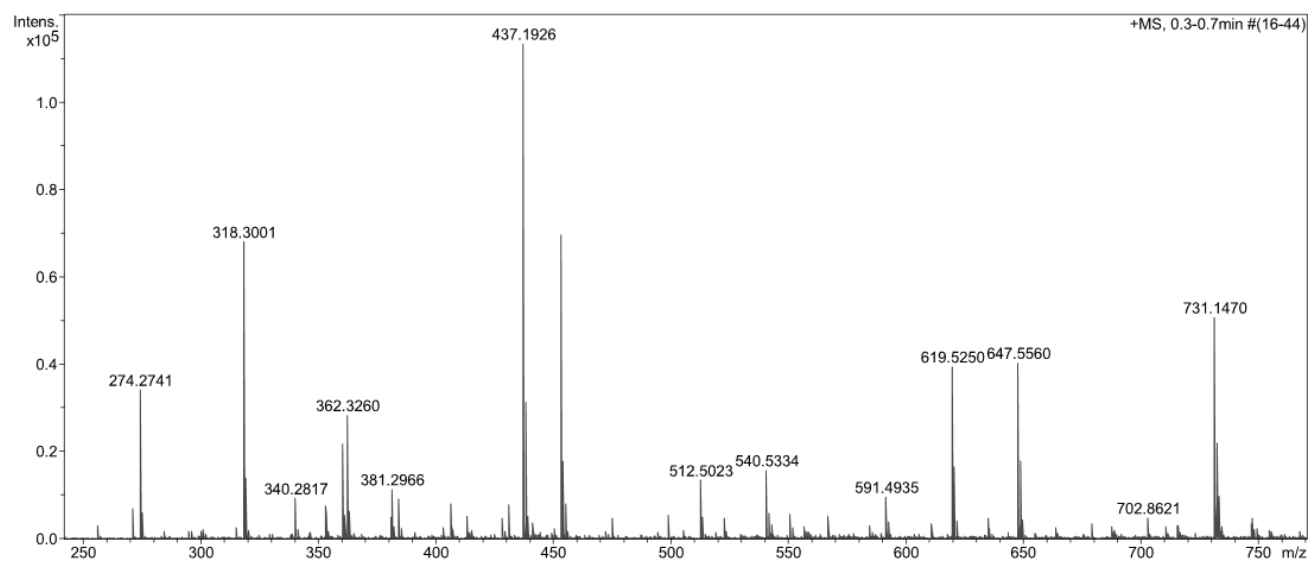
Ponto de Fusão: 325-330°C

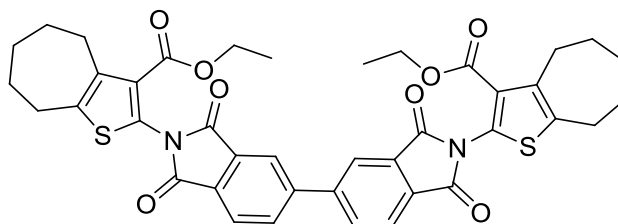
Rf: 0,70 (7:3 Hexano/AcOEt)

Aparência: amorfo bege

Rendimento: 8,19%

MS: Calculado para [C₃₈H₃₂N₂O₈S₂ + Na +] = 731,1600; encontrado [M + Na] + = 731,1470

Espectro de Massas, referente à ESBT-06

ESBT-07

Dietil 2,2'-(1,1',3,3'-tetraoxo-[5,5'-bi-*iso*-indolina]-2,2'-diil)-*bis*-(5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carboxilato)

Fórmula molecular: CH₄₀H₃₆N₂O₈S₂

Massa Molecular: 736,19

Ponto de Fusão: 311-315 °C

Rf: 0,87 (7:3 Hexano/AcOEt)

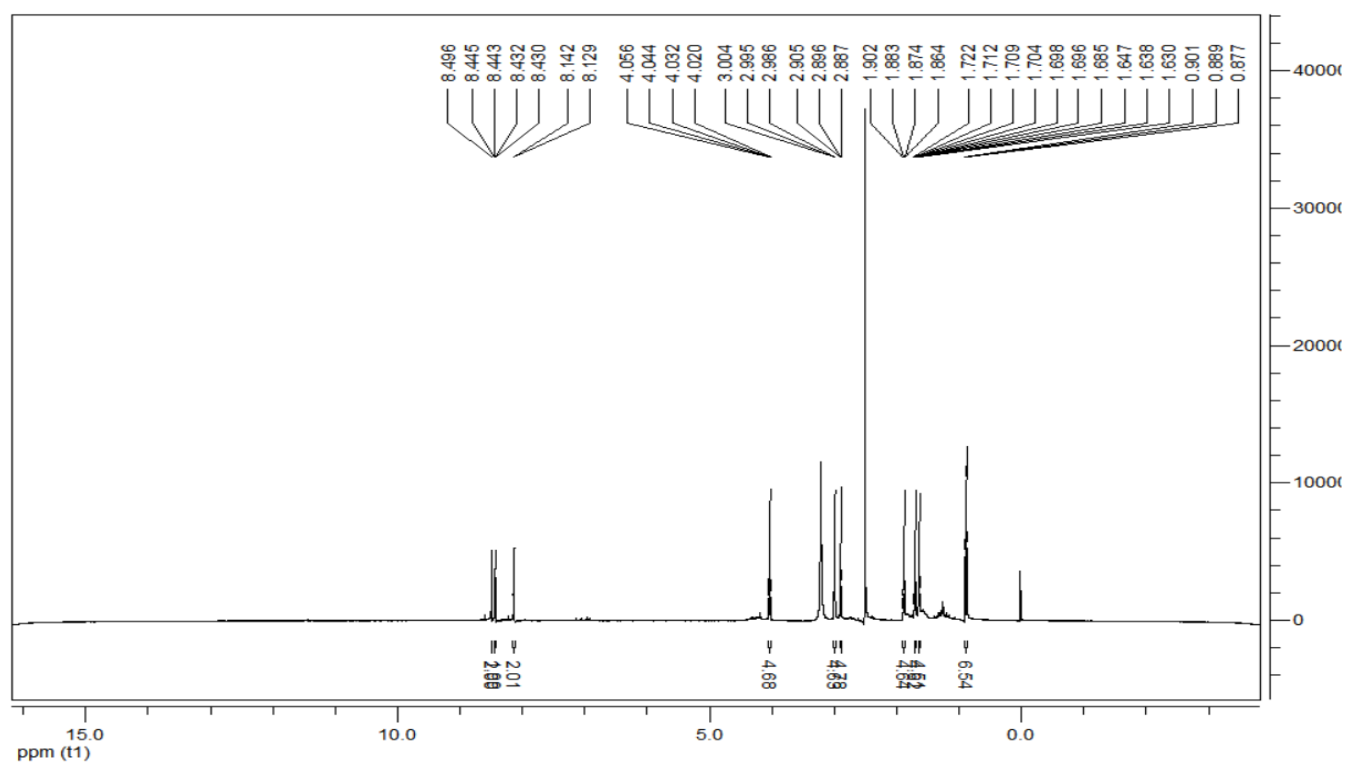
Aparência: amorfo preto

Rendimento: 46,71%

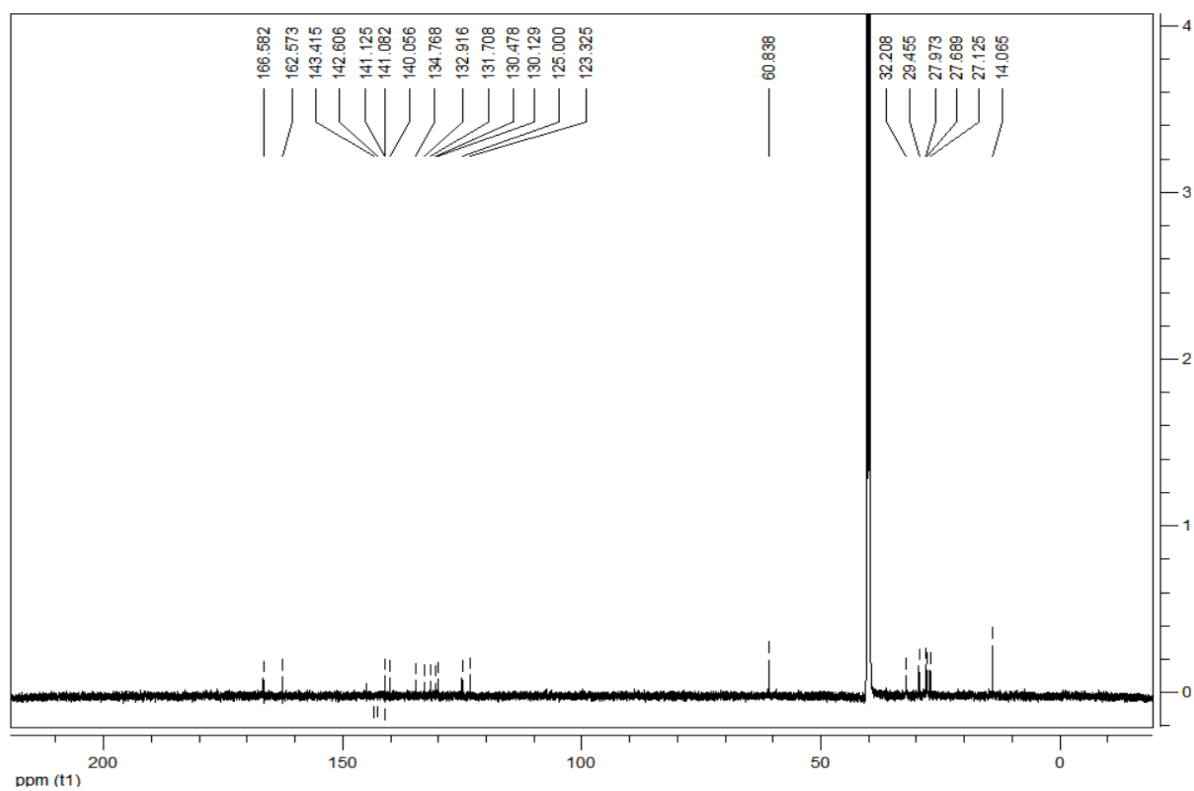
RMN ¹H (DMSO d₆, 600 MHz): δ 8,49 (s, 2H, CH=); 8,44 (dd, 2H, CH=, *J*= 7,8 Hz, *J*= 1,2 Hz); 8,14 (d, 2H, CH=, *J*= 7,8 Hz); 4,04 (q, 4H, CH₂, *J*= 7,2 Hz); 2,98 (m, 4H, CH₂); 2,87 (m, 4H, CH₂); 1,83 (m, 4H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,63 (m, 4H, CH₂); 0,88 (t, 6H, CH₃, *J*= 7,2 Hz)

RMN ¹³C (DMSO d₆, 150MHz): δ 166,58; 162,57; 143,41; 142,60; 141,12; 141,08; 140,05; 134,76; 132,91; 130,47; 130,12; 125; 123,32; 60,83; 32,20; 29,45; 27,97; 27,68; 27,12; 14,06.

Espectro de RMN de ^1H , referente à ESBT-07



Espectro de RMN de ^{13}C , referente à ESBT-07



REFERENCIAS

AGARWAL, D.; GUPTA, R. D.; AWASTHI, SATISH. K. Antimalarial hybrid molecules: a close reality or a distant dream? **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.65, n.5, p. 249- 266, 2017.

AGUIAR, A. C. V., OF MOURA, R. O., JUNIOR, J. F. B. M., DE OLIVEIRA ROCHA, H. A., CÂMARA, R. B. G., SCHIAVON, M. D. S. C. Evaluation of the antiproliferative activity of 2-amino thiophene derivatives against human cancer cells lines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p.403-414, 2016

AGUIAR, Eduardo de Castro. **Estudo teórico da maleimida, seus dímeros e trímeros**. 2008. Dissertação (mestre em química)- Departamento de química fundamental-Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. **Biologia molecular da célula**. 5 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2010.

ALEMAYEHU, B.; ALEMAYEHU, M. Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. **Health Science Journal**, v.11, n. 4, 2017.

ALI, E. A.; MOKHTAR, S. M.; ELSABEE, M. Z. The synthesis characterization and polymerization of novel thiophene substituted maleimide. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**.v.49, n. 10, p. 953-962, 2010.

ALI, MD. **Direct Synthesis of Amides and Imides by using Heterogeneous Lewis acid Catalysts**. 2016. Theses (doctoral) -Graduate School of Chemical Sciences and Engineering-Hokkaido University, 2016.

ALLINGER, N.L. Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms.**J. Am. Chem. Soc.** n.99, p.8127–8134, 1977

ALQAHTANI, S. In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v.13, no. 11, p. 1147-1158, 2017)

AMIN, M.L. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery.**Drug target insights**, v.7, p.27-34, 2013

AMR, A. E.; SHERIF, M. H.; ASSY, H. G.; AL-OMAR, M. A.; RAGAB, I. Antiarrhythmic, serotonin antagonist and antianxiety activities of novel substituted thiophene derivatives synthesized from 2-amino-

4, 5, 6, 7-tetrahydro-N-phenylbenzo [b] thiophene-3-carboxamide. **European journal of medicinal chemistry**, v.45, n. 12, p. 5935-5942, 2010

ANDRADE-JORGE, E.; GODÍNEZ-VICTORIA, M.; SÁNCHEZ-TORRES, L. E.; FABILA-CASTILLO, L. H., TRUJILLO-FERRARA J. G. Aryl Maleimides as Apoptosis Inducers on L5178-Y Murine Leukemia Cells (in silico, in vitro and ex vivo Study). **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v.16, n. 12, 2016.

ANDRICOPULO, A. SALUM, D.; LÍVIA B.; ABRAHAM, D. J. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. **Current topics in medicinal chemistry**, v.9, n. 9, 2009.

ARAÚJO NETO, L. N.; LIMA, M. C. A.; OLIVEIRA, J. F.; BUONAFINA, E. R. S.; SILVA, M. D.; ANJOS, M. N. V.; BRAYNER, F. A.; ALVES, L. C.; NEVES, R. P.; MENDONÇA-JUNIOR, F. J B. Synthesis, cytotoxicity and antifungal activity of 5-nitro-thiophene-thiosemicarbazones derivatives. **Chemico-biological interactions**. v. 272, p.172-181, 2017.

AROSSI, G. A. Implicações Biológicas de Monômeros de Uso Odontológico. **Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)**, v.11, n. 35, 2013.

ASSY, M. G; SHERIF, M. H; EL-GALIL E, A; AMR, O.I; ABDELSALAM, A. M.A; ABDALLA, M. M; RAGAB, I. Synthesis and Reactions of Some Heterocyclic Candidates Based on 2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [b] thiophene Moiety as Anti-Arrhythmic Agents.**Journal of Heterocyclic Chemistry**, v.50, n. 4, p. 766-773, 2013.

ASSY, MOHAMED. G.; SHERIF, M. H.; ABD, E. E. OSAMA, I. A.; ABDELSALAM, M. A. A.; ABDALLA, M. M.; RAGAB, I. Synthesis and Reactions of Some Heterocyclic Candidates Based on 2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [b] thiophene Moiety as Anti-Arrhythmic Agents. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. 4, 2013.

AVENDAÑO, C., MENÉNDEZ, J.C. **Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs**. 1 ed, Elsevier, 2015.

AZEREDO, F. J., F UCHÔA, T., COSTA, T. D. Papel da glicoproteína-P na farmacocinética e nas interações medicamentosas. **Ver BrasFarm**, v.90, n. 4, p.321-326, 2009.

AZZAWI, A. M. A.; AL-OBIADI, K. K. H. "synthesis and antimicrobial screening of new bisschiff bases and their acetyl oxadiazole azetidinone derivatives derived from pyromelliticdiimide. **International journal of research in pharmacy and chemistry**, v.6, n.1, 2016.

BACH, D.H.; LIU, J.Y.; KIM, W.K.; HONG, J.Y.; PARK, S.H.; KIM, D.; QIN, S.N.; PARK, H.J.; XU, Y.N.; LEE, S.K. Synthesis and biological activity of new phthalimides as potential anti-inflammatory agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 13, p. 3396-3405, 2017.

BARN, D. R.; MORPHY, J. R. Solid-phase synthesis of cyclic imides. **Journal of combinatorial chemistry**, v.1, n. 2, p. 151-156, 1999.

BARREIRO, E J.; FRAGA, C. A. M; **Química Medicinal: as bases moleculares dos fármacos**. 2 ed. Porto Alegre: Artemed, 2008.

BARREIRO, E. J. A química medicinal e o paradigma do composto-protótipo. **Revista Virtual de Química**, v.1, n. 1, 2009.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química nova**, v.25, n. 6/B): 1172-1180, 2002

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal:- As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.

BARREIRO, E.J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Quím. Nova**, v. 25, n. 6b, p.1172-1180, 2002,

BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. **Expert opinion on drug discovery**, v.11, n. 3, p.281-305, 2016.

BEZERRA, J.M.T.; DE ARAÚJO, V.E.M.; BARBOSA, D.S.; MARTINS-MELO, F.R, WERNECK, G.L. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases** v.12, n.9, p.1-19, 2018.

BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Revista Virtual de Química**, v.9, n. 3, 2017.

BONIFAZ, T, J. **Micología médica básica**. 4 ed. McGraw-Hill Interamericana, 2012.

BORGES, N. H. P. B. **Análise in silico das propriedades farmacológicas e toxicológicas dos organoselênios e ensaios in vitro de atividades antibacteriana e moduladora da resistência a drogas em Staphylococcus aureus**. 2018. Tese (Doutorado em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

BORGHI, S. M.; FATTORI, V; CONCHON-COSTA, I; PINGE-FILHO, PHILENO.; PAVANELLI, W. R.; VERRI, W. A. Leishmania infection: painful or painless? **Parasitology research**, v. 116, n. 2, p. 465-475, 2017.

BOZOROV, K.; NIE, L. F.; ZHAO, J.; AISA, H. A. 2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry. **European journal of medicinal chemistry**, v.140, p.465-493, 2017.

BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM ISABELLE., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A., JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v.68, n. 6, p.394-424, 2018.

BROWN, N. Bioisosteres and scaffold hopping in medicinal chemistry. **Molecular informatics**, v.33, n. 6, p.458-462, 2014.

BUENO, R. V. **Planejamento de Novos Candidatos a Fármacos Tuberculostáticos: Modelagem Molecular e QSAR**. 2013. Dissertação (mestre em ciências farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia- Universidade Federal de Goiânia, Goiânia, 2013.

CARRILLO-MUÑOZ.; A. J, GIUSIANO, G.; EZKURRA, P. A.; QUINDÓS, G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. **Rev Esp Quimioter**, v. 19, n. 2, p.139-149. 2006.

CAVALLI, A. AND BOLOGNESI, M.L., Neglected tropical diseases: multi-target-directed ligands in the search for novel lead candidates against Trypanosoma and Leishmania. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n.23, p.7339-7359. 2009.

CECHINEL FILHO, V.; CAMPOS, FÁTIMA.; CORRÊA, R. C.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Quim.Nova**, v.26, n. 2, p.230-241, 2003

CHAUHAN, P.; KAUR, J.; CHIMNI, S. S. Asymmetric organocatalytic addition reactions of maleimides: a promising approach towards the synthesis of chiral succinimide derivatives. **Chemistry—An Asian Journal**, v.8, n. 2, 328-346, 2013.

CHEN, D. Y-K. A Personal Perspective on Organic Synthesis: Past, Present, and Future. **Israel Journal of Chemistry**, n.58, n. 1-2, p.85-93, 2018.

CHEN, X.; ZHENG, Y.; SHEN, Y. Natural products with maleic anhydride structure: nonadrides, tautomycin, chaetomelic anhydride, and other compounds. **Chemical reviews**, v,107, n.5, p.1777-1830, 2007.

CHIBLI, L. A.; SCHMID, T J. T.; CRISTINA NONATO, M.; CALIL, F.A.; DA COSTA, F.B. Natural products as inhibitors of Leishmania major dihydroorotate dehydrogenase. **European journal of medicinal chemistry**.v.157, p.852-866, 2018.

COELHO, C.; CASADEVALL, A. Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising. **Cellular microbiology**, v.18, n. 6, 792-799, 2016.

COHEN, N.C. **Guidebook on molecular modeling in drug design**. San Diego: Academic; 1996

CORNELY, O. A., LASS-FLÖRL, C., LAGROU, K., ARSIC-ARSENIJEVIC, V., HOENIGL, M. Improving outcome of fungal diseases—Guiding experts and patients towards excellence. **Mycoses**, v. 60, n. 7, p. 420-425, 2017.

CORREIA, C. R. D.; COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em Química Orgânica. **Quím. Nova**, v. 25, p. 74-81, 2002.

CORREIA, C. R. Duarte.; OLIVEIRA, C. C. A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis?.**Cienc. Cult**, v. 63, n. 1, p. 33-36, 2011.

CRONIN, K. A.; LAKE, A. J.; SCOTT, SUSAN.; SHERMAN, R. L.; NOONE, A.; HOWLADER, NADIA, S. J. H. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. **Cancer**, v. 124, n. 13, 2018.

CRUZ, Rayassa Marques. Duarte da. **Síntese, estudos espectroscópicos e bioensaios de Artemia salina para determinação da citotoxicidade de novos derivados 2-[(benzilideno) amino]-5, 6, 7, 8-tetraidro-4H-ciclohepta [b] tiofeno-3-carbonitrila**. Trabalho de conclusão de curso (bacharel em biologia)-Graduação em ciências biológicas- Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2014.

DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, v.11, n. 11, p.1117-1121, 2016.

DAR, A. M.; MIR, S. Molecular docking: approaches, types, applications and basic challenges. **J Anal Bioanal Tech**, v.8 n 2, p.1-3, 2017.

DELIGEORGIEV, T; GADJEV, N; VASILEV, A; KALOYANOVA, ST; VAQUERO, J.J; ALVAREZ-BUILLA, J. Green Chemistry in Organic Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 7, p. 44-53, 2010.

DELOZIER, D. M.; WATSON, K. A.; SMITH, J. G.; CLANCY, THOMAS.C.; CONNELL, W. Investigation of aromatic/aliphatic polyimides as dispersants for single wall carbon nanotubes. **Macromolecules**, v.39, n. 5, p. 1731-1739., 2006.

DEWAR, M.J.S.E, ZOEBISCH, G., HEALY, E.F., STEWART J.J.P., AM1 a new general purpose quantum mechanical molecular model, **J. Am. Chem. Soc**, n.107 3902–3909, 1985

DI, LI. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v.10, n. 3, p.379-393, 2014.

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

DOLCI, E.; VINCENT, F., JOLY-DUHAMEL, C.; AUVERGNE, R.; BOUTEVIN, B.; CAILLOL, S. Maleimides as a building block for the synthesis of high performance polymers. **Polymer Review**, v.56, n. 3, p. 512-556, 2016.

DOOGUE, M; POLASEK, T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v.4, n.1, p.5-7, 2013

DOS SANTOS ALIANÇA, A. S.; OLIVEIRA, A. R.; FEITOSA, A. P. S.; RIBEIRO, K. C.; CASTRO, M. C. A. B.; LEITE, A. C. L.; ALVES, L. CARLOS.; BRAYNER, F. "In vitro evaluation of cytotoxicity and leishmanicidal activity of phthalimido-thiazole derivatives. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.105, p. 1-10, 2017.

DRWAL, M.N.; AGAMA, K.; WAKELIN, L.P.; POMMIER, Y.; GRIFFITH, R.; Exploring DNA topoisomerase I ligand space in search of novel anticancer agents. **PLoS One**, v.6, n.9, p.1-12, 2011.

EL-DIN, N. S. Virtual screening, Drug Likeness, Bioavailability and docking studies of small molecules of heterocyclic sulfonamides. **World Journal of Pharmaceutical sciences**, v.6, n.3, p.1145-1160, 2017.

ELEAMEN, G.R., COSTA, S.C., LIMA-NETO, R.G, NEVES, R.P., ROLIM.L.A., ROLIM-NETO P.J., MOURA, R.O., AQUINO, T.M., BENTO, E.S., SCOTTI, M.T., MENDONÇA-JUNIOR, F.J. Improvement of Solubility and Antifungal Activity of a New Amino thiophene Derivative by Complexation with 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 28, n.1, p. 116-25, 2017.

FELLMANN, P.; CORDIER, C.; GEVERTZ, A. Study of an AB System within the ^1H NMR Spectrum of a Maleamic Acid: Application of Chemical Exchange between Acid—Base Conjugates. *Journal of chemical education*, v. 83, n. 3, p. 432, 2006.

FERREIRA, L.; SANTOS, R.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v.20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

FONSECA FILHO, H., D., LOPES, G., A., C. Avanços em caracterização de amostras sólidas cristalinas através de Difractometria de Raios-X. **Estação Científica (UNIFAP)**, v.3, n. 1, p. 31-45, 2014.

FORTUNA, A., G. ALVES, AND A. FALCAO. In vitro and in vivo relevance of the P-glycoprotein probe substrates in drug discovery and development: focus on rhodamine 123, digoxin and talinolol. **J BioequivAvailab**, v.1, n. 2, p.1-23, 2011.

FOTI, R. S., DALVIE, D. K. Cytochrome P450 and non-cytochrome P450 oxidative metabolism: Contributions to the pharmacokinetics, safety, and efficacy of xenobiotics. **Drug Metabolism and Disposition**. v.44, n. 8, 1229-1245, 2016.

GALLO, C.; CECÍLIA, J.; OLIVEIRA, L. M.; ARAÚJO, J. S. C.; SANTANA, I. B.; SANTOS JUNIOR, M. C. Virtual screening to identify Leishmania braziliensis N-myristoyltransferase inhibitors: pharmacophore models, docking, and molecular dynamics. *Journal of molecular modeling*, v.24, n. 9, 2018.

GIACOMAZZI, J.; BAETHGEN, L.; CARNEIRO, L. C.; ADELAIDE, M. M.; COLOMBO, D. W. DENNING, A. L.; PASQUALOTTO, A. C.; LIFE PROGRAM. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v.59, n. 3, p. 145-150, 2016.

GOMES, , P. A. TM.; OLIVEIRA, A. R.; CARDOSO, M. V. O.; SANTIAGO, E. F.; BARBOSA, M.; SIQUEIRA, L. R. P.; MOREIRA, D. R. M. Phthalimido-thiazoles as building blocks and their effects on the growth and morphology of Trypanosoma cruzi. **European journal of medicinal chemistry**, v.111, p. 46-57, 2016.

GONZÁLEZ, M. A., CLARK, J, CONNELLY, M., RIVAS, F. Antimalarial activity of abietane ferruginol analogues possessing a phthalimide group. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v.24, n. 22, p.5234-5237, 2014.

GONZÁLEZ, M. A., CLARK, J., CONNELLY, M., RIVAS, F. Antimalarial activity of abietane ferruginol analogues possessing a phthalimide group. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 5234-5237, 2014.

GREWAL, B, K., M. SOBHIA, E. Theoretical investigations on maleimide and its indolyl derivatives: Rational drug design approach for PKC β II inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, v.1029, n. p.35-44, 2012.

GRONOWITZ, S. Preparation of thiophenes by ring-closure reactions and from other ring systems. In **Thiophene and its derivatives**, v. 44, p. 1-214. John Wiley New York, 1985.

GUAN, Q., ZUO, D., JIANG, N., QI, H., ZHAI, Y., BAI, Z., FENG, D. Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of 3, 4-diaryl maleic anhydride/N-substituted maleimide derivatives as combretastatin A-4 analogues. **Bioorganic& medicinal chemistryletters**, v.25, n. 3, p.631-635,2015.

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

HAFEZ, E. A. A.; AL-MOUSAWI, S. M.; MOUSTAFA, M. S.; SADEK, K. U.; ELNAGDI, M. H. Green methodologies in organic synthesis: Recent developments in our laboratories. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v.6, n. 3, p. 189-210, 2013.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic carboxylic monoimides. **Chemical Reviews**, v. 70, n. 4, p. 439-469, 1970.

HASSANPOUR, S. H.; DEHGHANI, M. Review of cancer from perspective of molecular. **Journal of Cancer Research and Practice**, v.4.; n. 4, p. 127-129, 2017.

HASSANZADEH, F.; JAFARI, E. Cyclic imide derivatives: As promising scaffold for the synthesis of antimicrobial agents. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.23, n. 6, 2018.

HAST, M. A.; NICHOLS, B.; ARMSTRONG, S. M.; KELLY, S. M.; HELLINGA, H. W.; ALSPAUGH, J. A.; BEESE, L. S. Structures of *Cryptococcus neoformans* protein farnesyltransferase reveal strategies for developing inhibitors that target fungal pathogens. **Journal of Biological Chemistry**, v.289, n. 10, 35149-35162, 2011.

HENDSBEE, A. D.; MACAULAY, C. M.; WELCH, G. C. Synthesis of an H-aggregated thiophene–phthalimide based small molecule via microwave assisted direct arylation coupling reactions. **Dyes and Pigments**, v.2, p. 204-209, 2014.

HILDESHEIM, A.; GONZÁLEZ, A B. Etiology and Prevention of Cervical Adenocarcinomas. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 5, 292–293, 2006.

HOUSMAN, G., BYLER, S., HEERBOTH, S., LAPINSKA, K., LONGACRE, M., SNYDER, N., & SARKAR, S. **Drugresistance in cancer: an overview. *Cancers***, v. 6, n.3, p. 1769-92. (2014)

IENGAR, P. Identifying pathways affected by cancer mutations. **Genomics**, v.110, n. 5, p.318-328, 2017.

INCA. Estimativa 2018: incidência do Câncer no Brasil. 2017.

JHA, K. K., KUMAR, S., ISHA, T., MISHRA, R. Thiophene: the molecule of diverse medicinal importance. **J. Pharm. Res**, v.5, p. 560-566, 2012.

KADAM, R. U., ROY, N. Recent trends in drug-likeness prediction: A comprehensive review of In silico methods. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.69, n. 5, p. 160-162, 2007.

KAUR, A. D., KAMALDEEP, G.P. **Synthesis and Characterization of N-aryl Maleimide Derivatives**. 2013. Dissertação (mestrado em ciências e química)- school of chemistry and biochemistry- Thapar University, Patiala, 2013.

KAVITHA, K.; PRAVEENA, S.; SRI, K.; RAMARAO, V. S. R.; VEERA, E.; MURTHY, S.; YADAGIRI, N.; PAL, S. Chemistry of Cyclic Imides: An Overview on the Past, Present and Future. **Current Organic Chemistry**, v.20, n. 19, p.1955-2001, 2016.

KERI, R. S., CHAND, K., BUDAGUMPI, S., SOMAPPA, S. B., PATIL, S. A. NAGARAJA, B. M. An overview of benzo [b] thiophene-based medicinal chemistry. **European journal of medicinal chemistry**, v.138, p.1002-1033, 2017

KERRU, N., SINGH, P., KOORBANALLY, N., RAJ R., KUMAR V. Recent advances (2015-2016) in anticancer hybrids. **Eur J Med Chem**, v.15, n.142, p.179-212, 2017.

KHAN, H.; SABBAB, D. A.; ZAFAR, M.; MUBARAKAND, M. S. M. Molecular modeling studies of coruscane (A) core nucleus as potential antifungal agents. **Life sciences**, v.209, p. 332-340, 2018.

KÖHLER JR.; CASADEVALL, A.; PERFECT. J. The spectrum of fungi that infects humans. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v.5, n.1, 2015.

KOZUBOWSKI, L.; HEITMAN, J. Profiling a killer, the development of *Cryptococcus neoformans*. **FEMS microbiology reviews**, v.36, n. 1, p.78-94, 2012.

KUSHWAHA, N.; KAUSHIK, D. Recent advances and future prospects of phthalimide derivatives. **J Appl Pharm Sci**, v.6, n. 03, p.159-171, 2016.

LAGES, N. F.; SILVA, M. S.; FERREIRA, A. E.; TOMÁS, A. M.; CORDEIRO, C.; FREIRE, A. P. Potential role of the glyoxalase pathway as a drug target in *Leishmania infantum*: an exact steady-state model analysis. **BMC Systems Biology**, v.1, n. 1, p.1-3, 2007.

LANGDON, S. R., ERTL, P., BROWN, N. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. **Molecular informatics**, v. 29, n. 5, 2010.

LEACH, A.R. **Molecular Modelling: Principles and Applications**, 2ed., Prentice Hall, London, 2001.

LEE, E. Y H P.; MULLER, W. J. Oncogenes and tumor suppressor genes. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, v.10, p.1-18, 2010

LEPPERT, W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. **Pharmacology**, v.87, n. 5-6, p. 274-285, 2011.

LEY, S. V.; Baxendale, I. R. Organic synthesis in a changing world. **The Chemical Record**, v.2, n. 6, p.377-388, 2002.

LI, J.; KIM, S. G.; BLENIS, J. Rapamycin: one drug, many effects. **Cell metabolism**, v. 19, n. 3, p. 373-379, 2014.

LIMA, L. M., BARREIRO, E. J. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. **Current medicinal chemistry**, v.12, n. 1, p. 23-49 2005.

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. 23, n. 1-3, p.3-25, 1997.

LODISH, H. **Molecular Cell Biology**. 7. ed. W.H. Freeman and Company, 2007.

LUNA, Isadora Silva. **Síntese e avaliação do potencial antimicrobiano de novos derivados 2-amino-tiofênicos obtidos a partir de 1,4-ditiano-2,5-diol**. 2017. Dissertação (mestre em produtos naturais e sintéticos bioativo)- Pós Graduação em produtos naturais e sintéticos bioativo- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

MACHADO, A. H. L., PANDOLI, O., MIRANDA, L. S. DE M., SOUZA, R. O. Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. **Revista Virtual de Química**, v.6, n. 4 1076-1085, 2014:

MCCARTHY, M. W.; KONTOYIANNIS, D. P.; CORNELLY, O. A.; PERFECT, J. R.; WALSH, T. J. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. **The Journal of infectious diseases**, v.216, p. 474-483, 2017.

MCDONNELL, A. M; DANG, C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. **Journal of the advanced practitioner in oncology**, v. 4, n.4, p. 263-271, 2013.

MENG, X.Y.; ZHANG, H.X.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current computer-aided drug design**, v.7, v,2, p.146-157, 2011.

MITEVA, M. A.; VILLOUTREIX, BRUNO. O. Computational Biology and Chemistry in MTi: Emphasis on the Prediction of Some ADMET Properties. **Molecular informatics**, v.36, n. 10, p.1-9, 2017.

MONTANARI, C A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v.23, n. 1, p. 134-137. 2000.

MONTEIRO, Mayara Baraballo. **Síntese, Caracterização e Avaliação do Potencial Antifúngico e Antibacteriano de Novos Derivados 2-Amino-4,5,6,7,8,9-Hexaidro-Cicloocta[β]Tiofeno-3-Carbonitrila**. 2013. Trabalho de conclusão de curso (bacharel em ciências biológicas)-Cursos de ciências Biológicas- Universidade Estadual da Paraíba- João Pessoa, 2013,

NANAYAKKARA, A. K., FOLLIT, C. A. CHEN, G., WILLIAMS, N. S., VOGEL, PIA D., WISE, J. G. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. **Scientific reports**, v.8, n. 1 p. 967-975, 2018.

NUSSBAUMER, S., BONNABRY, P., VEUTHEY, J., FLEURY-SOUVERAIN, S. Analysis of anticancer drugs: A review. **Talanta**, v. 85, n. 5, p. 2265-2289, 2011.

O'DONNELL, J. H., AND A. K. WHITTAKER. The high resolution ^{13}C NMR spectrum of poly (N, N'-bis (phenoxyphenyl) pyromellitimide), (Kapton). **Polymer Bulletin**, v. 12, n. 4, p. 319-325, 1984.

OSTROSKY-ZEICHNER, L., SOBEL, J. Fungal Infections, An Issue of Infectious Disease Clinics of North America, **Elsevier Health Sciences**, v. 30, n. 1, 2016.

PADMANABHAN, P K.; ANGANA, M.; SINGH, S.; CHATTOPADHYAYA, S.; GOWRI, V. S.; MYLER, P. J.; SRINIVASAN, N.; MADHUBALA, R. Glyoxalase I from Leishmania donovani: a potential target for anti-parasite drug. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 337, n 4, p 1237-1248. 2005

PADMANABHAN, P. K.; MUKHERJEE, A.; SU, S.; CHATTOPADHYAYA, S.; GOWRI, V. S.; MYLER, P. J., SRINIVASAN, N; MADHUBALA, R. Glyoxalase I from *Leishmania donovani*: a potential target for anti-parasite drug. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 337, n. 4 1237-1248, 2005.

PAPADATOS, GEORGE., BROWN, N. In silico applications of bioisosterism in contemporary medicinal chemistry practice. **WIREs Comput Mol Sci.** v.3, n.4, p.339-354, 2013.

PARAMESWARI, A. R.; RAJALAKSHMI, G.; KUMARADHAS, P. A combined molecular docking and charge density analysis is a new approach for medicinal research to understand drug–receptor interaction: Curcumin–AChE model. **Chemico-biological interactions**, v. 225, p. 21-31, 2015.

PATIL, N. S., GANESH, B. DESHMUKH, S. V., PATIL, A., BHOLAY, D., GAIKWAD, D. Synthesis and biological evaluation of novel N-aryl maleimide derivatives clubbed with α -hydroxyphosphonates. **European journal of medicinal chemistry**, v. 83, p.490-497, 2014.

PAUW, B. E. What are fungal infections?. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 3, n.1, 2011.

PEARCE, A., HAAS. M., VINEY, R., PEARSON, S., HAYWOOD, P., BROWN, C. WARD, R. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. **PloS one**12, n. 10, p.1-12, 2017.

PEDROSA, O, M. D., DA CRUZ, D., MARQUES, R., VIANA, O., DE MOURA, R. O., ISHIKI, H. M., SCOTTI, L. Hybrid compounds as direct multitarget ligands: a review. **Current topics in medicinal chemistry**, v.17, n.9, p.1044-1079, 2017.

PEDROSA, O. M. D.; CRUZ, D. R. M.; VIANA, J OLIVEIRA.; MOURA, R. O.; ISHIKI, H. M.; FILHO BARBOSA. Hybrid compounds as direct multitarget ligands: a review. **Current topics in medicinal chemistry**, v.17, n. 9, p.1044-1079,2017.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química nova**, v.30, n. 1 171-177,2007.

PERLIN, D. S., RAUTEMAA-RICHARDSON, R., ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v.17, n. 12, p. 382-392, 2017.

PIANALTO, K.; ALSPAUGH, J. New horizons in antifungal therapy. **Journal of Fungi**, v.2, n. 4, p. 1-26, 2016.

- PIANALTO, K.; ALSPAUGH, J. New horizons in antifungal therapy. **Journal of Fungi**, v.2, n. 4, 2016.
- PRASANNA, S., AND R. J. DOERKSEN. Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. **Current medicinal chemistry**, v.16, n. 1, p. 21-41, 2009.
- PRICE, H. P.; MENON, M. R.; PANETHYMITAKI, C.; GOULDING, D.; MCKEAN, P. G.; SMITH, D. F. Myristoyl-CoA: protein N-myristoyltransferase, an essential enzyme and potential drug target in kinetoplastid parasites. **Journal of Biological Chemistry**, v.278, n. 9, p. 7206-7214, 2003.
- PUTEROVÁ, Z.; KRUTOŠÍKOVÁ, A.; VÉGH, D. Gewald reaction: synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes. **ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n.1, p. 209-249, 2010.
- RACKHAM, M. D.; YU, ZHIYONG.; BRANNIGAN, J. A., HEAL, W. P.; PAAPE, D.; BARKER, K. V.; WILKINSON, A. J.; SMITH, D. F.; LEATHERBARROW, R. J.; TATE, E. W. Discovery of high affinity inhibitors of Leishmania donovani N-myristoyltransferase. **MedChemComm**, v.6, n. 10, p. 1761-1766, 2015.
- RAMOS-E-SILVA, M., DE CASTRO, M. C. R. **Fundamento de Dermatologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009
- RAMSAY, R. R., POPOVIC-NIKOLIC, M. R., NIKOLIC, K., ULIASI, E., BOLOGNESI, M. L. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. **Clinical and translational medicine**, v.7, n. 1, p.1-15, 2018.
- RANG, RANG.; RITTER, J.M.; ROD J. FLOWER.; HENDERSON, G. **Rang&Dale Farmacologia**. 8 ed. Elsevier Brasil, 2016.
- REIS, R. A.G.; FERREIRA, P.; MEDINA, M.; NONATO, M. C. The mechanistic study of Leishmania major dihydro-orotate dehydrogenase based on steady-and pre-steady-state kinetic analysis. **Biochemical Journal**, v.473, n. 5, p. 651-660, 2016.
- REIS, R.A., CALIL, F.A., FELICIANO, P.R., PINHEIRO, M.P. AND NONATO, M.C. The dihydroorotate dehydrogenases: past and present. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 632, p.175-191, 2017.
- REMESH, A. Toxicities of anticancer drugs and its management. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v.1, n. 1, p.2-12, 2017.

REYNOLDS, D.J.; WONG, O.T.; SIMLOT, R.; CHANG, J.J.; HALL, I.H. Acute toxic and teratogenic effects of cyclic imides in rodents. **Archiv der Pharmazie**, v.327, n.4, p.237-245, 1994.

REZAEI, Z.; MOGHIMI, S.; JAVAHERI, R.; ASADI, M.; MAHDAVI, M.; SHABANI, S.; EDRAK, NAJMEH. Synthesis and Biological Evaluation of 1, 3, 4-Thiadiazole Linked Phthalimide Derivatives as Anticancer Agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, v.14, n. 10, p. 1138-1144, 2017.

ROCHA, D. R., V. F. FERREIRA, AND W. C. SANTOS. Aspectos da síntese orgânica no desenvolvimento de métodos e de moléculas biologicamente ativas. **Revista Processos Químicos**, v.2, no. 9, p.1-86, 2008.

RODRIGUES, F. K.A., SILVA, D.K.F., DE LIMA SERAFIM, V., ANDRADE, P.N., ALVES, A.F., TAFURI, W.L., BATISTA, T.M., MANGUEIRA, V.M., SOBRAL, M.V., DE MOURA, R.O. AND JUNIOR, F.J.B.M. SB-83, a 2-Amino-thiophene derivative orally bioavailable candidate for the leishmaniasis treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.108, p.1670-1678, 2018.

RODRIGUEZ, F. R., ANTONIO, K., DE SOUSA DIAS, C. N., NÉRIS, P. L. N., ROCHA, J. C., TULLIUS, M. S., SCOTTI, L., MASCARENHAS, S. 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.

ROMAGNOLI, R., BARALDI, P. G., LOPEZ-CARA, C, SALVADOR, M. K., TABRIZI, D. P. M. A., BALZARINI. Design, synthesis and biological evaluation of 3, 5-disubstituted 2-amino thiophene derivatives as a novel class of antitumor agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.22, n. 18, 2014.

ROMERO, R; ROMERO, A. Inibição de ciclooxygenases 1 (cox-1) e 2 (cox-2) por monoterpenos: um estudo in silico. **Journal of health sciences**, v.16, 307-316, 2015

SAKER, S.D; NAHAR, L. **Química para estudantes de farmácia. química geral, orgânica e de produtos naturais**. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2009.

SALMASO, V.; MORO, S. B. Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, n.923, p. 1-16, 2018.

SANG, Z. K. W., WANG, H., YU, L., WANG, H., MA, Q., YE, M., HAN, X., LIU, W. Design, synthesis and biological evaluation of phthalimide-alkylamine derivatives as balanced multifunctional cholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v.27, n. 22, 2017.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. *Química Nova*, v.39, n. 8, p. 995-1006, 2016.

SANGSHETTI, J. N.; FIROZ A. K. K.; KULKARNI, A. A., AROTE, R.; PATIL, R. H. Antileishmanial drug discovery: comprehensive review of the last 10 years. **RscAdvances**, v.5, n. 41, p. 32376-32415, 2015.

SANSEVERINO, A. M. Síntese orgânica limpa. **Química nova**, v.23, n 1, p. 102-107, 2000.

SANTOS, B. D. C.F.; FORERO, S. B., JONES JUNIOR, J. S. F. M.; CARVALHO, E. M. Synthesis of 2-aminothiophenes by Gewald reaction without use of organic solvent by using ultrasound. *In:34º Annual meeting of the Brazilian Chemical Society Chemistry for a better world*, 2011. Brazil. **Anais**. Florianópolis, 2011.

SCOTTI L.;MENDONCA JUNIOR, F.J.; ISHIKI, H.M.; RIBEIRO, F.F.; SINGLA, R.K.; BARBOSA FILHO, J.M.; DA SILVA, M.S, SCOTTI, M.T. Docking Studies for Multi-Target Drugs. **Curr Drug Targets.**, v.18, n.5, p.592-604, 2017.

SCOTTI, L. H. ISHIKI.; F. J. B. MENDONCA.; DA SILVA, M. S.; SCOTTI, M. T. In-silico analyses of natural products on leishmania enzyme targets. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v.15, n. 3, p. 253-269, 2015.

SERAFIM, Vanessa de Lima. **Síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica de potenciais fármacos antitumorais e antimaláricos de Derivados Acilidrazônicos-acridínicos**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em ciências biológicas)- Centro de ciências biológicas e sociais aplicadas- Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2014

SERAFIM, VANESSA. LIMA.; FÉLIX, M. B.; SILVA, D, K.; RODRIGUES, K. A. F.; ANDRADE, P. N.; ALMEIDA, S. M. V.; SANTOS, S. A. New thiophene–acridinecompounds: Synthesis, antileishmanialactivity, DNA binding, chemometric, andmolecular dockingstudies. **Chemical biology & drug design**, v.91, n. 6, p. 1141-1155, 2018.

SHARMA, C., CHOWDHARY, A. Molecular bases of antifungal resistance in filamentous fungi.**International Journal of Antimicrobial Agents**,v.50, n.5, 2017.

SHARMA, D.; SONI, M.; KUMAR, S; GUPTA, G.D. Solubility enhancement–eminent role in poorly soluble drugs. **Research Journal of Pharmacyand Technology**, v.2, n. 2, p. 220-224, 2009.

SHARMA, U., P. KUMAR, N. K., SINGH, B. Recent advances in the chemistry of phthalimide analogues and their therapeutic potential. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v.10, n. 8, p. 678-704, 2010.

SILVA, B.C.M.; DE CAMARGO, E.T.P.B.; MOREIRA FILHO, J.J.T., DO NASCIMENTO GOMES, M.; MACHADO, W. Predição do metabolismo do candidato a protótipo de fármaco anti-inflamatório. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, v.7, n.2, p. 114-134, 2014.

SILVA-JÚNIOR, E. F.; SILVA, E. P. S.; FRANÇA, P. H. B.; SILVA, J. P. N.; BARRETO, E. O.; SILVA, E. B.; FERREIRA, R. S. Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of thiophen-2-iminothiazolidine derivatives for use against *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.24, n. 18, 2016.

SINHA, G. K., PRIYA, A., PRIYA, S., NARAYAN, S. Synthesis and biological activity of some schiff's bases from phthalimides. **Universal Journal of Chemistry**, v.5, n.2, p. 36-42, 2017.

SINHA, G.K; PRIYA, A; PRIYA, S; NARAYAN, S. Synthesis and Biological Activity of Some Schiff Bases. **Universal Journal of Chemistry**, v.5, n.2, p.36-42, 2017.

SIRISHA, K.; ACHAI, G.; RAO, A. R. R. Design, synthesis and evaluation of new 2, 6-dihydroimidazo [1, 2-c] pyrimido [5, 4-e]-pyrimidine-5 (3H)-thiones as possible antihistaminic/asthmatic agents. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v.76, n. 6, p. 519, 2014.

ŚLEDŹ, P.; CAFLISCH, A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. **Current opinion in structural biology**, v.48, p. 93-102, 2018.

SLOAN, D. J.; PARRIS, V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. **Clinical epidemiology**, v.6, p.169-182 ,2014.

SOMENZI, C. C., RIBEIRO, T. S., MENEZES, A. Características particulares da micologia clínica e o diagnóstico laboratorial de micoses superficiais. **News Lab**, v.77, p.106-108, 2006

SORTINO, F., GARIBOTTO, V., FILHO, C., GUPTA, M., ENRIZ, R., ZACCHINO, S. Antifungal, cytotoxic and SAR studies of a series of N-alkyl, N-aryl and N-alkylphenyl-1,4-pyrrolediones and related compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.19, n.9, p. 2823-2834, 2011.

SOUZA, B.C.; DE OLIVEIRA, T.B.; AQUINO, T.M.; DE LIMA, M.C.; PITTA, I.R.; GALDINO S.L.; LIMA, E.O.; GONÇALVES-SILVA, T.; MILITÃO, G.C.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M.T.; MENDONÇA, F.J, JR. Preliminary antifungal and cytotoxic evaluation of synthetic cycloalkyl [b] thiophene derivatives with PLS-DA analysis. **Acta Pharmaceutica**, v.62, n. 2, 2012.

SRIKANTA, D.; SANTIAGO-TIRADO, D.; DOERING, T.L. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. **Yeast (Chichester, England)**, v. 31, n.2, 47-60, 2014.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Drug resistance in leishmaniasis. In **Antimicrobial Drug Resistance**, Springer, Cham, 2017.

SUNDAR, S.; SINGH, A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. **Therapeutic advances in infectious disease**, v.3, n. 3-4, p.98-109, 2016.

SUPRITA, T., SHANKAR, M., LALITHA, S.K., DASTGIRI, J., BABU, M.N. A overview on molecular on molecular docking. **Amereican Journal of biological and Pharmaceutic Reseach**, v.3, n.2, p.83-89, 2016

TAKEUCHI, S. Biology and treatment of cervical adenocarcinoma. **Chinese Journal of Cancer Research**, v.28, n. 2, p. 254-262, 2016.

TAXAK, N., BHARATAM, P. V. Drug Metabolism A Fascinating Link Between Chemistry and Biology. **Ressonance**, v.19, n.3, p.259-282, 2014

THAKKAR, S. S.; THAKOR, P.; DOSHI, H.; RAY, A. 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-oxadiazole analogues: synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.25, n. 15, 4064-4075, 2017.

THARWAT, A.; MOEMEN, Y. S.; HASSANIEN, A. E. A Predictive Model for Toxicity Effects Assessment of Biotransformed Hepatic Drugs Using Iterative Sampling Method. **ScientificReports**, v. 6, n. 38660, p. 1-13, 2016. |

THOMSEN, R., CHRISTENSEN, M.H., MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **J. Med. Chem**, n. 49, p. 3315–3321, 2006.

THOMSEN, R.; MIKAEL, H. C. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **Journal of medicinal chemistry**, v.49, n. 11, p. 3315-3321, 2006.

TIMMERMAN, H. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering**, 2013.

TORRES-GUERRERO, E., QUINTANILLA-CEDILLO, M. R., RUIZ-ESMENJAUD, J., ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000 Research**, v.6. p.1-15, 2017

TRICIA, M. A.; LODGE, J. K. Thioredoxin reductase is essential for viability in the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. **Eukaryotic cell**, n.4, n. 2, p. 487-489, 2005.

TRUJILLO, B.; GONZÁLEZ J.A; VÁZQUEZ G, D; JAVIER, ARAIZA. **Micologíamédica básica**.4. ed .México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2012

TSAI, H., CHEN, K. Synthesis and optical properties of novel asymmetric perylene bisimides. **Journal of Luminescence**, n.149, p. 103-111, 2014.

TSUDA, N.; WATARI, H.; USHIJIMA, K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. **Chinese Journal of Cancer Research**, v.28, n. 2, 2016.

TYZACK, J. D.; KIRCHMAIR. Computational Methods and Tools to Predict Cytochrome P450 Metabolism for Drug Discovery. **Chemical biology & drug design**, p.1-14, 2018.

VÁCLAV, B.; BERKA, K; OTYEPKA, M.; BANÁŠ, P. Exponential repulsion improves structural predictability of molecular docking. **Journal of computational chemistry**, v.37, n. 28 p. 2485-2494, 2016.

VALERIO JR, L. G. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. **Toxicology and applied pharmacology**, v.241, n. 3 356-370, 2009

VALLIM, M. A., FERNANDES, L., ALSPAUGH, A. The RAM1 gene encoding a protein-farnesyltransferase β -subunit homologue is essential in *Cryptococcus neoformans*. **Microbiology**, v. 150, n. 6, 1925-1935, 2004

VANHERCK, K.; KOECKELBERGHS, G.; VANKELECOM, I. F.J. Crosslinking polyimides for membrane applications: a review. **Progress in polymerscience**, v. 38, n. 6, p.874-896, 2013.

VIDAL, T., PETIT, A., LOUPY, A., GEDYE, R. N. Re-examination of microwave-induced synthesis of phthalimides. *Tetrahedron*, v.56, n. 30, p.5473-5478, 2000

VIEGAS-JUNIOR, C., DANUELLO, A., BOLZANI, V. S, BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current medicinal chemistry**, v.14, n. 17, p.1829-1852,2007.

VITAL, F. A.C.; MELO, S. J.; SILVA, T. G.; CARNEIRO, S.; ARAÚJO, J. M.; MENDONÇA-JR, F. J.B. Avaliação da toxicidade aguda e das atividades citotóxica, antimicrobiana e antiinflamatória de 7-aril-2, 3-diidrotiazolo [3, 2- α] pirimidin-5-ona-6-carbonitrila. **Lat Am J Pharm**, v.28, p.507-512, 2009.

WEI Z.; ZHAOA, Y.; LUOA, Q.; ZHANGA, Y.; WUA, K.; WANG, F. Multi-Targeted Anticancer Agents. **CurrentTopics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 28, p. 3084-3098, 2017.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. HELENA.; GOUVÊA, T. G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciência&SaúdeColetiva**, v.16 p.39-62, 2011.

WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**.6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WIEDERHOLD, N. P. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. **Infection and drug resistance**, v.10, p.249-259, 2017.

WU, Z.; BAN, F.; BOYD, R. J. Modeling the Reaction Mechanisms of the Imide Formation in an N-(o-Carboxybenzoyl)-l-amino Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v.125, n. 12, p, 3642-3648, 2003.

YAMASHITA, F., HASHIDA, M. In silico Approaches for predicting ADME Properties of Drugs. **Drug Metab. Pharmacokin**, v,19, n.5, p.327-338, 2004.

YANG, C; SU, Y. Colorless polyimides from 2,3,3',4'-biphenyltetracarboxylic dianhydride(a-BPDA) and various aromatic bis (ether amine)s bearing pendent

YANG, R. **Potenciais a fármacos antineoplásicos: síntese e avaliação antitumoral de análogos da queleritrina planejados por simplificação molecular**. 2015. Dissertação (mestre em fármacos e medicamento)- Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo, 2015.

YE, Q.; MAO, W.; ZHOU, Y, XU, L, LI, Q.; GAO, Y.; WANG, J. Synthesis and biological evaluation of 3-([1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] pyridin-3-yl)-4-(indol-3-yl)-maleimides as potent, selective GSK-3 β inhibitors and neuroprotective agents.**Bioorganic& medicinal chemistry**,v.23, n. 5, p.1179-1188, 2015.