

Artigo

Progressos Recentes na Pesquisa de Compostos Orgânicos com Potencial Atividade Leishmanicida

Micheletti, A. C.;* Beatriz, A.

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (3), 268-286. Data de publicação na Web: 5 de abril de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

Recent Advances in the Chasing for Organic Compounds with Potential Anti-Leishmania Activity

Abstract: Infectious diseases that predominantly affect people in poorer nations, such as leishmaniasis, dengue, malaria and Chagas' disease, have been ignored by the pharmaceutical companies and, therefore, are often referred to as neglected disease and tend to be left out of the modern process of drug discovery. Leishmaniasis comprises a spectrum of diseases that affect humans and other mammals in tropical and subtropical regions of the earth, and are caused by at least 20 kinds of parasites belonging to the genus *Leishmania*, with diverse and complex clinical manifestations. They occur in more than 88 nations, and Brazil is one of the most important endemic countries, sharing with India, Sudan, Nepal and Bangladesh about 90% of cases of visceral leishmaniasis, which is a progressive and fatal disease. The treatment for this illness includes the administration of highly toxic drugs, such as pentavalent antimonials, amphotericin B and pentamidine, setting it in a weak therapeutic arsenal, with reports of development of resistance. This review article aims to highlight recent contributions of the chemistry science in the development of new compounds with leishmanicidal properties, including a discussion of the results of the last two years, related to natural and synthetic compounds, as well as indication of new therapeutic targets and innovations in current therapies.

Keywords: Neglected disease; leishmaniasis; organic synthesis; natural products.

Resumo

Doenças infecciosas que afetam principalmente populações pobres, como leishmanioses, dengue, malária e doença de Chagas, são ignoradas pela indústria farmacêutica e, por isso, são muitas vezes designadas como doenças negligenciadas, sendo, dessa forma, deixadas à margem do processo moderno de descoberta de novos fármacos. As leishmanioses englobam um espectro de doenças que afetam o homem e outros mamíferos nas regiões tropicais e subtropicais do planeta e são causadas por pelo menos 20 tipos de parasitas pertencentes ao gênero *Leishmania*, apresentando diversas e complexas manifestações clínicas. Ocorrem em mais de 88 países e o Brasil é um dos países endêmicos onde a doença é mais disseminada, dividindo com a Índia, Sudão, Nepal e Bangladesh cerca de 90% dos casos de leishmaniose visceral, a qual é uma doença progressiva e fatal. O tratamento dá-se pela administração de medicamentos com toxicidade alta como os antimoniais pentavalentes, anfotericina B e pentamidina, configurando-se em um arsenal terapêutico pequeno e com muitos relatos de desenvolvimento de resistência. Esta mini-revisão tem o objetivo de destacar as contribuições recentes da academia no desenvolvimento de novos compostos com propriedades leishmanicidas, incluindo informações dos dois últimos anos relacionadas a substâncias naturais e sintéticas, além da indicação de novos alvos terapêuticos e inovações em terapias já existentes, com estudo de novas combinações e apresentações.

Palavras-chave: Doenças negligenciadas; leishmanioses; síntese orgânica; produtos naturais.

* Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Av. Senador Filinto Muller, 1555. CEP: 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

✉ anamicheletti@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20120022](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120022)

Progressos Recentes na Pesquisa de Compostos Orgânicos com Potencial Atividade Leishmanicida

Ana C. Micheletti,* Adilson Beatriz

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Av. Senador Filinto Muller, 1555. CEP: 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

* anamicheletti@gmail.com

Recebido em 28 de março de 2012. Aceito para publicação em 3 de abril de 2012

1. Introdução
2. Novas Moléculas Sintéticas
3. O Papel dos Produtos Naturais
 - 3.1. Extratos brutos e frações
 - 3.2. Óleos essenciais
 - 3.3. Compostos isolados
 - 3.4. Algas
 - 3.5. Produtos naturais como modelos de novos compostos
4. Potenciais Alvos Farmacológicos
5. Novas Propostas para Velhos Conhecidos
 - 5.1. Terapia Fotodinâmica
6. Considerações Finais

1. Introdução

Doenças causadas por protozoários em hospedeiros humanos representam, atualmente, um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, com aproximadamente 1 bilhão de pessoas vivendo em áreas de risco. Estão incluídas nesse quadro: (i) malária, causada por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*; (ii) leishmaniose visceral, causada por *Leishmania infantum*, *L. chagasi* ou *L. donovani*; (iii) doença do sono, ou tripanossomíase africana, cujo causador é o parasita *Trypanosoma brucei*; (iv) doença de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi* e (v) esquistossomose, causada por *Schistosoma* spp.¹

As leishmanioses englobam um espectro de

doenças que afetam o homem e outros mamíferos nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. São causadas por pelo menos 20 tipos de parasitas pertencentes ao gênero *Leishmania*, e apresentam diversas e complexas manifestações clínicas.²⁻⁴ Considerada como “doença negligenciada” pela Organização Mundial da Saúde, pode ser encontrada em mais de 88 países, destes, 72 são países em desenvolvimento e 13 estão entre os menos desenvolvidos. O Brasil é um dos países endêmicos onde a doença está mais disseminada, dividindo com a Índia, Sudão, Nepal e Bangladesh cerca de 90% dos casos de leishmaniose visceral, e com Afeganistão, Irã, Peru, Arábia Saudita, Síria e Argélia, 90% dos casos da forma cutânea.⁵ Cerca de 350 milhões de pessoas então expostas à infecção. Hoje, acredita-se que cerca de 12 milhões de pessoas estejam infectadas, com cerca de 1-2 milhões de novos casos por ano e 60 mil

óbitos.^{3,4,6,7} No Brasil, no ano de 2010 foram confirmados 21.981 casos de leishmaniose tegumentar e 3536 de leishmaniose visceral, com 219 mortes. O nordeste aparece nas estatísticas do Ministério da Saúde como a região do país com maior número de casos, especialmente da forma visceral.⁸

A patologia é transmitida por flebotomíneos (*Phlebotomus* sp. e *Lutzomyia* sp.) e os parasitas se alternam entre duas diferentes formas: promastigotas flagelados extracelulares no vetor e amastigotas não-flagelados intracelulares nos macrófagos do mamífero hospedeiro.⁴ A manutenção dos parasitas em partes dermais ou sua subsequente dispersão para tecidos internos é responsável pelas diferentes patologias da doença, levando a manifestações do tipo cutânea, mucocutânea, cutânea dispersa ou visceral.⁴ Isto depende da espécie do parasita, da interação entre o parasita e a genética do hospedeiro, da presença de coinfeções e do estado imunológico do hospedeiro.⁹ Em muitos países, o crescimento de coinfeções HIV-*Leishmania* vem aumentando e preocupando as autoridades sanitárias.¹⁰

A leishmaniose cutânea, forma mais comum, pode ser curada espontaneamente em alguns meses, ou dependendo da espécie de *Leishmania*, desenvolver-se para a forma cutânea difusa ou mucocutânea.¹¹ Tanto a forma cutânea como a mucocutânea podem causar severo desfiguramento nos pacientes, incluindo lesões ulcerativas de pele e destruição da mucosa do nariz, boca e garganta, levando a deformações permanentes (cutânea difusa) e frequentemente ao ostracismo social.¹² A leishmaniose visceral, se não tratada, leva a maior parte dos pacientes a morte.¹¹

A falta de interesse das companhias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos faz com que as “doenças negligenciadas” sejam em geral tratadas com medicamentos poucos eficazes e com alta

toxicidade aguda.¹³ Nos últimos 60 anos, o tratamento das leishmanioses está limitado à administração de agentes da família dos antimoniais pentavalentes, representados por estibogluconato de sódio (Pentostan®) (1) e antimoniato de meglumina (Glucantime®) (2) (Figura 1).¹² Os principais pontos negativos da terapia com antimoniais são os altos índices de desenvolvimento de resistência, os regimes de tratamento com altas doses por longos períodos, administração parenteral, além de alta toxicidade renal e cardíaca.⁴

Medicamentos de segunda escolha incluem pentamidina (3) e anfotericina B (AnfB) (4) (Figura 1), menos utilizados devido à alta toxicidade e alto custo. A pentamidina (3) apresenta efeitos colaterais severos, como toxicidade renal e hepática, pancreatite, hipotensão, disglucemia e problemas cardíacos. A anfotericina B (4) é efetiva no tratamento de leishmaniose visceral, com toxicidade mais baixa quando encapsulada em lipossomas, porém é um medicamento muito caro e, além disso, não é apropriada para o tratamento de outras formas da doença.^{3,12}

No início deste século, o alquilfosfolípideo miltefosina (5) (Figura 1), único medicamento oral disponível para o tratamento de leishmaniose visceral, foi registrada na Índia, Europa e América do Sul. É altamente efetiva em crianças, mas pode apresentar complicações gastrointestinais e seu uso em mulheres grávidas é limitado devido à sua teratogenicidade. Além disso, altos índices de desenvolvimento de resistência vêm sendo observados *in vitro*.^{3,4} Até o momento não há vacinas eficientes para prevenir a leishmaniose e, com o panorama atual de tratamentos disponíveis, o desenvolvimento de novas terapias, mais baratas, eficientes e seguras é urgente.¹²

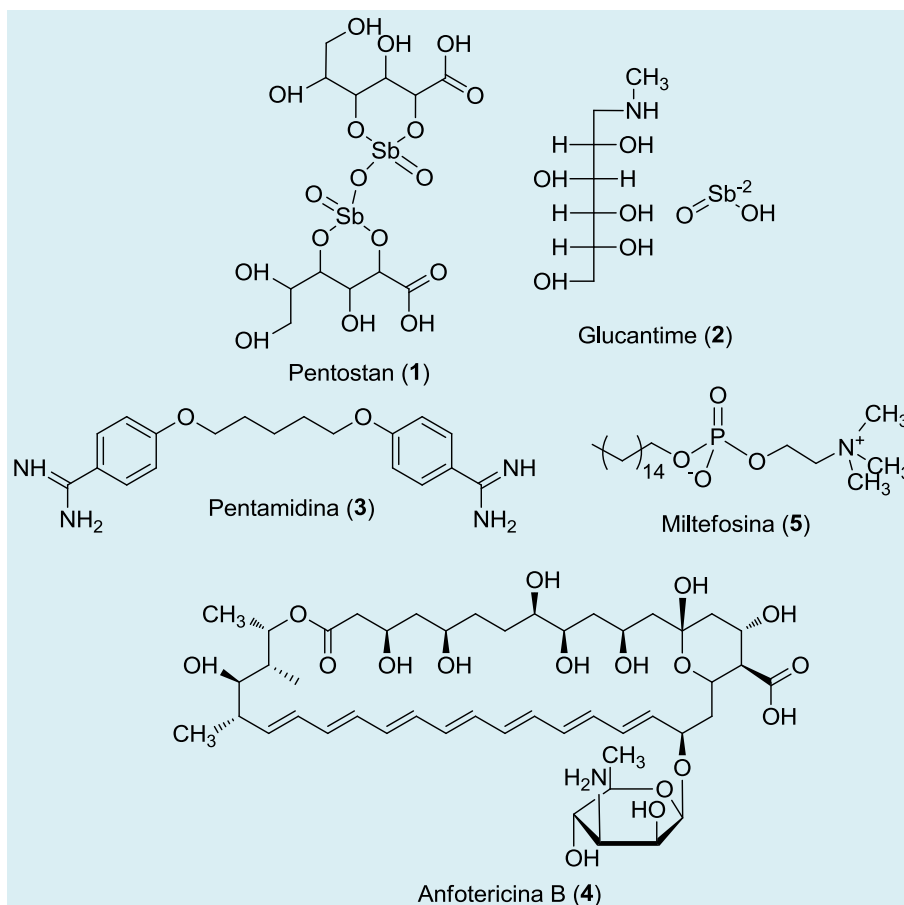


Figura 1. Estruturas químicas de fármacos utilizados atualmente para tratamento de leishmanioses

O objetivo desta revisão é destacar os avanços recentes no desenvolvimento de novas quimioterapias para o tratamento das leishmanioses, com a discussão dos resultados mais recentes relacionados tanto a compostos naturais quanto sintéticos, além da indicação de novos alvos terapêuticos e inovações em terapias já existentes, com estudo de novas combinações e apresentações.

2. Novas Moléculas Sintéticas

A maior parte dos compostos orgânicos sintetizados para avaliação de atividade antiparasitária, em especial, frente a espécies de *Leishmania*, são heterociclos.

Jorda e colaboradores³ sintetizaram compostos com estruturas baseadas em bases nitrogenadas. Os derivados pirazolo[4,3-*d*]pirimidinas 3,7-dissubstituídos (6) e derivados purínicos 6,9-dissubstituídos (7) (Figura 2) com grupos benzílicos e fenílicos substituídos, adamantila, entre outros, apresentaram moderada atividade sobre o complexo protéico CRK3/CYC6 (IC_{50} de até 1,8 μ M) e

citotoxicidade sobre amastigotas de *L. donovani* (EC_{50} entre 1,22 e 94,0 μ M, para os compostos com alguma atividade). A CRK3 é uma proteína quinase essencial para *Leishmania* que regula a transição G2/M do ciclo celular, e, uma vez que as proteínas quinases dos parasitas geralmente apresentam pouca homologia com as enzimas do hospedeiro, podem ser consideradas bons alvos para o desenvolvimento de fármacos. Ramirez-Macias e colaboradores¹⁴ sintetizaram complexos metálicos de cobre e cobalto envolvendo a classe das pirimidinas como ligantes ($[Cu(HmtpO)_2(H_2O)_3](ClO_4)_2 \cdot H_2O$, $\{[Cu(HmtpO)_2(H_2O)_2](ClO_4)_2 \cdot 2HmtpO\}_n$, $\{[Co(HmtpO)(H_2O)_3](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O\}_n$). Os derivados com ligantes 5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4H)-ona (HmtpO) (8) (Figura 2) foram avaliados contra *L. infantum* e *L. braziliensis*, se mostrando tão ativas quanto o padrão (IC_{50} na faixa de 25 μ M) antimoniato de meglumina (2) (Figura 1), e sem toxicidade sobre macrófagos J774. Os complexos interferiram no metabolismo de energia dos parasitas, causando degradação das membranas e consequente morte celular.

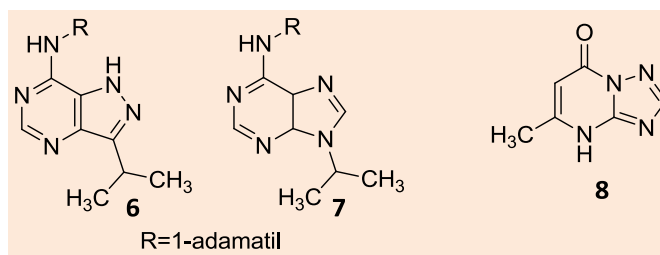


Figura 2. Estruturas químicas de pirimidinas e purinas substituídas ativas contra espécies de *Leishmania*

Yardley e colaboradores¹⁵ descreveram os efeitos citotóxicos da tafenoquina (**9**) (Figura 3) *in vitro*, contra a forma amastigota de *L. donovani* sensíveis e resistentes a antimoniais pentavalentes. Esta 8-aminoquinolina **9** foi bastante ativa (IC_{50} entre 0,1 e 4,0 μM) *in vivo*, quando administrada por via oral em ratos BALB/c.

A tafenoquina, um análogo da primaquina, está sob avaliação em testes clínicos (fase IIb/ III) para o tratamento de malária. Segundo os estudos de Carvalho e colaboradores,¹⁶ a substância ataca a mitocôndria da *Leishmania*, levando a um processo de morte celular semelhante a apoptose. Loiseau et al.¹⁷ realizaram a síntese de quinolinas e estililquinolinas, sendo que o esqueleto do tipo 7-aroilestililquinolina se mostrou bastante promissor. Um dos derivados desta classe de compostos contendo um grupo 3-

nitrofenilmetanona ligado à posição 7 (**10**) (Figura 3), foi cerca de 10 vezes mais ativo que a miltefosina (**5**) (Figura 1) no ensaio *in vitro* contra *L. donovani* (IC_{50} = 1,2 μM), com um índice de seletividade maior que 120. Barea e colaboradores⁶ sintetizaram 14 novas amidas e sulfonamidas derivadas de 3-amino-1,4-di-N-óxido-2-carbonitrila-quinoxalinas (**11**) (Figura 3), que foram avaliadas contra amastigotas de *L. amazonensis* (IC_{50} entre 2,1 e 111,8 μM) e tiveram suas propriedades de ADME calculadas *in silico*. Alguns análogos halogenados mostraram boa atividade citotóxica sobre os parasitas e propriedades farmacocinéticas adequadas, porém com baixos índices de seletividade. Estas quinoxalinas podem ser pontos de partida para desenho de novos candidatos a protótipos de agentes antiparasitários.

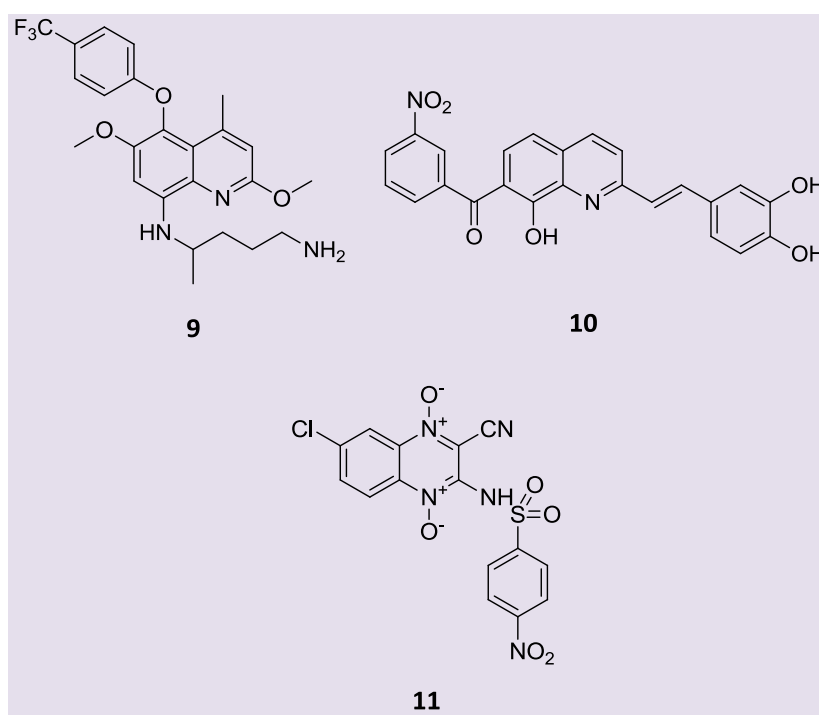


Figura 3. Estruturas químicas de derivados quinolínicos com potencial leishmanicida

Alguns compostos vêm sendo sintetizados inspirados na estrutura das amidinas, devido à sua importância como antiparasitários. Tahghighi e Rev. Virtual Quim. |Vol 4| |No. 3| |268-286|

colaboradores¹⁰ sintetizaram uma série de derivados amidínicos, combinando características estruturais de amidinas e de nitrofurantiazóis com o objetivo de

obter potenciais agentes leishmanicidas. Alguns dos derivados contendo os grupos *n*-propil (**12**) (Figura 4), *n*-butil e benzil como cadeias laterais da benzamidina, foram ativos contra promastigotas e amastigotas de *L. major* (IC₅₀ entre 0,08 e 32 μM), com bons índices de seletividade, se mostrando estruturas promissoras para o desenvolvimento de fármacos leishmanicidas. Monoamidoximas derivadas da parafuramidina foram sintetizadas por Paloque e colaboradores¹⁸ e avaliadas quanto a sua atividade leishmanicida sobre

promastigotas de *L. donovani*, e quanto à sua toxicidade sobre macrófagos. Análogos halogenados dessa classe mostraram-se promissores, como o derivado fluorado (**13**) (Figura 4), que além de ativo apresentou a menor toxicidade sobre macrófagos (IC₅₀ = 7,15 μM), sendo cerca de 40 vezes mais seletivo que a pentamidina (**3**). A adição de grupos nitro ao anel aromático do resíduo sulfóxido diminuiu a atividade dos compostos deste grupo.

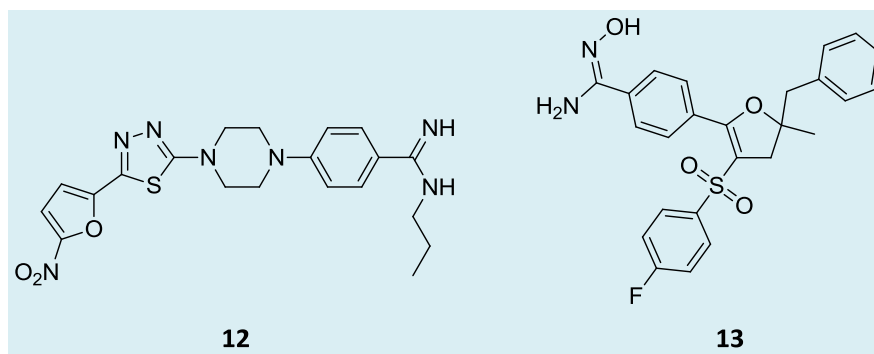


Figura 4. Estruturas químicas de amidinas antiparasitárias

Análogos benzênicos do agente antiparasitário nitazoxanida (Alania®) e seu metabólito ativo tizoxanida foram preparados por Navarrete-Vazquez e colaboradores¹⁹ e avaliados quanto ao seu potencial leishmanicida contra *L. mexicana*. O análogo da nitazoxanida (**14**) (Figura 5) foi mais ativo (IC₅₀ = 1,35 μM) que o padrão pentamidina (**3**), com baixa toxicidade sobre células VERO. A inserção do anel benzênico entre os grupos nitro e tiazol na região farmacofórica levou à produção de um novo esqueleto com potencial antiparasitário.

Hu e cols.²⁰ sintetizaram nitrobenzil fosforamidas (**15**) (Figura 5, IC₅₀ = 1,29 μM sobre *L. major*) como pró-fármacos ativados por nitrorredutases, presentes apenas no parasita, e não no hospedeiro (tipo I). O grupo eletroatrator nitro introduzido na benzilfosforamida é biorreduzido por nitrorredutases do tipo I para o grupo hidroxilamino, doador de elétrons, redistribuindo os elétrons na estrutura. Essa modificação favorece a saída do grupo benzila e a mostarda de fosforamida é liberada seletivamente na célula do parasita.

Bello e cols.² prepararam uma série de chalconas novas e avaliaram a sua atividade contra promastigotas de *L. braziliensis*. Os ensaios mostraram uma correlação qualitativa entre a estrutura das chalconas, ou seja, a posição e tipo de substituintes ligados ao núcleo principal, com a atividade biológica. Os dados obtidos mostram que

metoxilas no anel A, especialmente em posição *orto* à carbonila, e átomos de cloro no anel B são importantes para a atividade. O composto mais promissor (**16**) (Figura 5), com três grupos metoxila no anel A e um átomo de cloro no anel B, mostrou baixo IC₅₀ (2,7 μM) e bom perfil toxicológico *in silico*. Barbosa e cols.¹² sintetizaram chalconoides com o grupo sacilato como estratégia para descoberta de novos fármacos leishmanicidas. Salicilatos naturais e sintéticos possuem atividade anti-inflamatória, e as enzimas COX e PGE₂, envolvidas no processo inflamatório, tem papéis importantes durante a infecção por *Leishmania*. Os compostos foram ativos sobre *L. amazonensis* e *L. chagasi*, porém menos ativos que o padrão anfotericina B (**4**) (Figura 1). O composto **17** (Figura 5), derivado mais ativo, apresentou IC₅₀ de 7,65 e 10,14 μM, respectivamente.¹²

O selênio é um elemento encontrado em quantidade-traço no organismo humano e um aumento da sua concentração no plasma tem se mostrado eficiente como estratégia de defesa contra infecção por *Leishmania*, devido à ação protetora da selenoproteína P contra dano oxidativo. Novos selenocianatos (**18**) e disselenetos (**19**) com diferentes funcionalizações nos grupos arila (amino, nitro, metil, ciano) e com variados tamanhos de cadeia entre os átomos de selênio e os anéis aromáticos (0, 1 e 2 carbonos metilênicos) foram sintetizados por Plano e

colaboradores⁴ (Figura 5). A estratégia levou em conta o possível potencial dos derivados de selênio em interferir com o sistema redox dos parasitas, que não é baseado em selenoproteínas. Os compostos foram avaliados contra as formas promastigota e amastigota

de *L. infantum*, se mostrando ativos (IC₅₀ entre 0,96 e 17,8 µM para promastigotas e entre 0,29 e 9,29 µM para amastigotas) e com bons índices de seletividade, surgindo como novas alternativas para potenciais protótipos de novos fármacos.

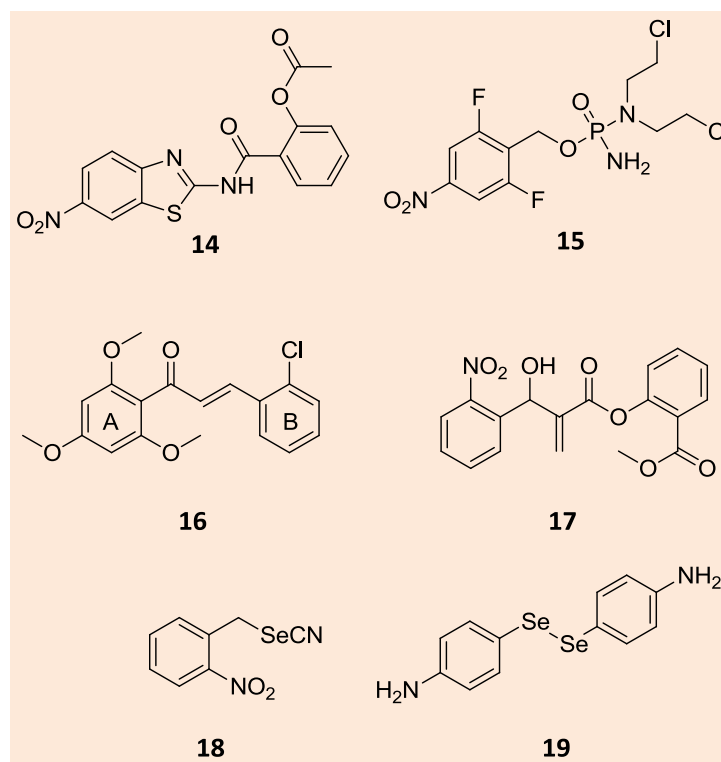


Figura 5. Estruturas químicas de compostos sintéticos com atividade leishmanicida

3. O Papel dos Produtos Naturais

A natureza é uma potencial fonte de novos agentes terapêuticos para o tratamento das leishmanioses e outras doenças parasitárias. No caso de plantas, muitas são utilizadas pelas comunidades tradicionais e em muitos países em desenvolvimento, e grande parte da população desses países depende do uso de plantas para o tratamento de suas doenças. A partir desse conhecimento de uso popular, são feitos muitos estudos com extratos de plantas de diversas famílias ou com metabólitos das mais diversas classes químicas isolados desses extratos.^{11,21}

3.1. Extratos brutos e frações

Os extratos aquosos/etanólicos das espécies africanas *Pupalia lappacea* (L.) Juss.; *Hoslundia opposita* Vahl.; *Ficus exasperata* Vahl; *Phyllanthus muellerianus* (Kuntze) Exell.; *Kaya senegalensis* (Desr.) A. Juss.; *Anogeissus leiocarpus* (DC) Guill and Perr.; *Rev. Virtual Quim.* |Vol 4| |No. 3| |268-286|

Euphorbia hirta L.; *Steganotaenia araliacea* Hoscht foram avaliados quanto ao seu potencial antiparasitário contra promastigotas de *L. tarentolae*. Muitos dos extratos, utilizados contra *Plasmodium* e nematoides pela população local, apresentaram boa atividade no ensaio, devendo conter compostos leishmanicidas.²¹ Plantas utilizadas na medicina popular de regiões do nordeste do Himalaia também foram estudadas e seus extratos foram avaliados com relação a sua atividade citotóxica contra amastigotas de *L. donovani*. Das 17 espécies, apenas duas foram ativas: o extrato clorofórmico de *Leucas cephalotes* (Lamiaceae) (IC₅₀= 3,61 µg/mL) e o extrato etéreo de *Viola canescens* (Violaceae) (IC₅₀= 2,76 µg/mL).²²

As frações em acetato de etila, clorofórmio e em metanol de extratos de *Aloe vera* (Liliaceae), *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) e *Coriandum sativum* (Umbelliferae), plantas conhecidas por suas propriedades medicinais, foram testadas contra promastigotas e amastigotas de *L. donovani*. A fração em acetato de etila do extrato de *R. communis* apresentou os melhores resultados, com boa atividade (IC₅₀= 2,85 µg/mL para promastigotas e

17,32 µg/mL para amastigotas) e baixa citotoxicidade sobre monócitos (83,5% de viabilidade celular após o ensaio). Há presença de flavonoides, alcaloides, saponinas e fitoesteróis foi mostrada por testes fitoquímicos.²³

Desmodium gangeticum (L.) DC é uma planta da família Leguminosae usada na medicina tradicional na Índia e na África. Seu extrato metanólico assim como as frações em hexano, butanol e em água foram testados *in vivo* como quimioprolaxia e

quimioterapia de infecções por *L. donovani*. O extrato bruto e a fração em n-butanol foram ativos apenas quando administrado de forma profilática, podendo-se concluir que a planta contém substâncias imunomoduladoras. Um estudo fitoquímico biomonitorado levou ao isolamento de 2 glicolipídeos, um aminoglicosilglicerolipídeo (**20**) e um glicosilglicerolipídeo (**21**) com ação leishmanicida e imunomoduladora (Figura 6).^{24,25}

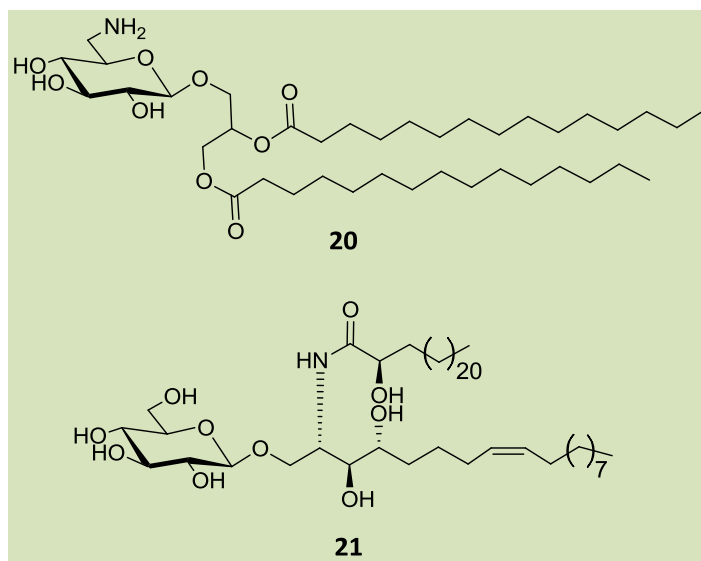


Figura 6. Glicolipídeos de *Desmodium gangeticum* com atividade leishmanicida

3.2. Óleos essenciais

Óleos essenciais são misturas de compostos voláteis extraídos de condimentos, ervas aromáticas, frutos e flores e vêm sendo utilizados na medicina popular para o tratamento de muitas enfermidades. Geralmente as substâncias mais abundantes nestas misturas são terpenoides, especialmente mono e sesquiterpenos.⁹

Os óleos essenciais de *Lippia sidoides* (Verbenaceae)⁹ e duas plantas da família Asteraceae, *Artemisia absinthium* L. e *Echinops kebericho*²⁶ foram quimicamente caracterizados e avaliados quanto sua toxicidade sobre promastigotas e amastigotas de espécies de *Leishmania* e sobre células de mamíferos.

O constituinte majoritário do óleo essencial de *L. sidoides* é o monoterpene timol (**22**), cujo potencial leishmanicida também foi testado (Figura 7). Tanto o óleo bruto quanto o timol apresentaram moderada atividade antiparasitária contra promastigotas de *L. amazonensis* (IC₅₀= 44,38 µg/mL e 22,6 µg/mL, respectivamente), porém com baixo índice de seletividade.⁹ Os constituintes principais dos óleos essenciais de *A. absinthium* e *E. kebericho* são a cânfora e o sesquiterpene desidrocosterol lactona (**23**) (Figura 7), respectivamente. Os óleos das duas espécies foram ativos contra *L. aethiopica* e *L. donovani* (MIC= 0,0097-0,1565 µL/mL em promastigotas e 0,24-42 nL/mL em amastigotas), sendo o de *E. kebericho* com maior potencial leishmanicida, porém com acentuada toxicidade.²⁶

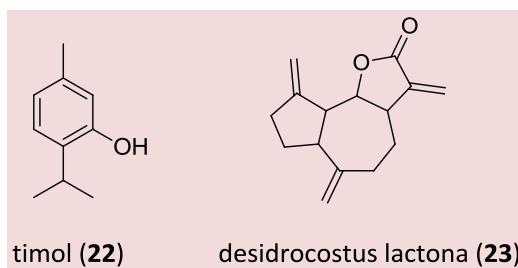


Figura 7. Estruturas químicas de compostos isolados de óleos essenciais de plantas com atividade leishmanicida

3.3. Compostos isolados

Iridoides glicosilados de *Nyctantes arbortristis* (Oleaceae) foram isolados e testados para atividade leishmanicida com bons resultados.²⁷ Shukla e colaboradores²⁸ estudaram detalhadamente estes metabólitos a fim de estabelecer o mecanismo possível de sua ação farmacológica. Os iridoides inibiram a tripanotona redutase, enzima chave do metabolismo de tióis em tripanosomatídeos, um alvo interessante por não existir em mamíferos. O arbortristosídeo A (**24**) (Figura 8), composto mais ativo, inibiu a enzima com IC₅₀ de 2,29 μM.

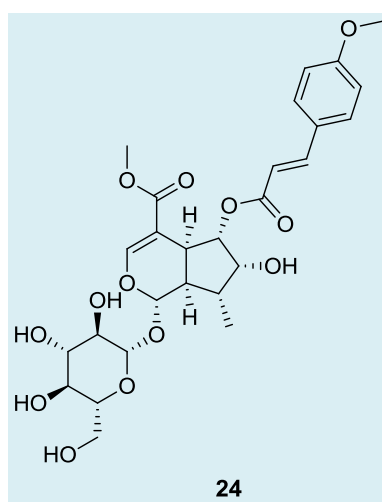


Figura 8. Estrutura química do arbortristosídeo A

Do extrato etanólico dos frutos de *Combretum leprosum* Mart. foi isolado o triterpeno 3β,6β,16β-tri-hidroxilupan-20(29)-eno (**25**) (Figura 9), a partir do qual ainda foram obtidos 4 derivados semissintéticos. Os cinco compostos, juntamente com o extrato, foram avaliados quanto a sua atividade tóxica contra promastigotas de *L. amazonensis*, sendo ativos o extrato etanólico (IC₅₀= 24,8 μg/mL), o triterpeno **25** (IC₅₀= 3,3 μg/mL) e dois de seus derivados: o composto onde as 3 hidroxilas foram oxidadas (IC₅₀= 3,48 μg/mL) e outro onde apenas a hidroxila na posição 6 foi oxidada (IC₅₀= 5,9 μg/mL).¹¹ A partir do fracionamento do extrato em hexano da casca do caule de *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae) foi isolado o sesquiterpeno poligodial (**26**) (Figura 9). Tanto o extrato quanto o poligodial foram avaliados contra promastigotas e amastigotas de *L. chagasi* e promastigotas de *L. brasiliensis* e *L. amazonensis*. Ambos foram moderadamente ativos (IC₅₀ entre 22,8 e 30,9 μg/mL para o extrato e 34,8 e 62,11 μg/mL para **26**), entretanto o poligodial apresentou alta toxicidade contra células LLC-MK2.²⁹ Da casca do caule e folhas da Rutaceae *Raputia heptaphyla* foram isolados os seco-limonoides raputiolídeo (**27**) (Figura 9) e ichangina, e 7 alcaloides quinolínicos: hepatafilona A e B, N-metil-8-metoxiflindersina (**28**) (Figura 9), esquimianina, cocusaginina, dictamnina e flindersiamina. O raputiolídeo (**27**) foi ativo no ensaio contra amastigotas de *L. panamensis* (EC₅₀= 8,7 μg/mL), enquanto que a N-metil-8-metoxiflindersina (**28**) foi ativa apenas contra promastigotas (EC₅₀= 14,3 μg/mL).³⁰

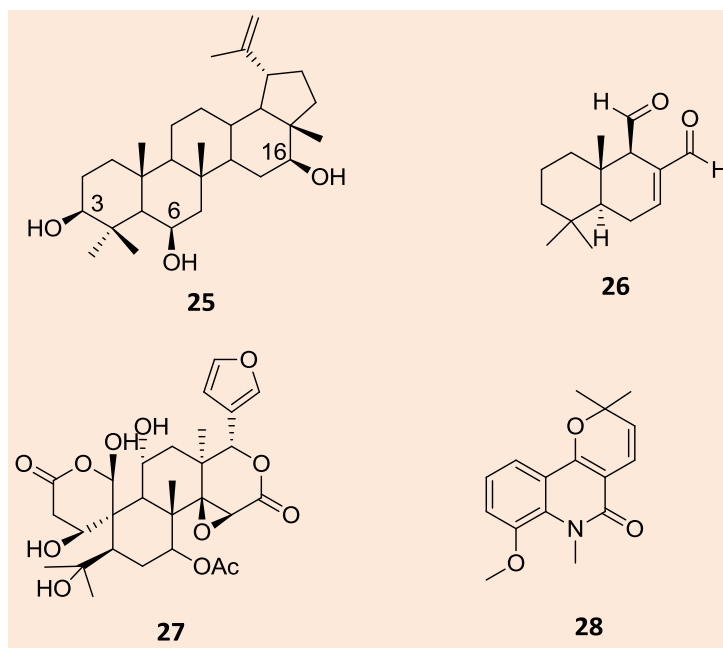


Figura 9. Estruturas químicas de terpenoides e um alcaloide com atividade leishmanicida

Fisalinas B, D, F e G são seco-esteroides isolados de *Physalis angulata* L. (Solanaceae). Os compostos, com exceção da fisalina D, foram ativos *in vitro* contra *L. amazonensis*, com CI_{50} próximos ao da anfotericina B, (IC_{50} entre 1,4 e 9,2 μM) sendo a fisalina F (**29**) (Figura 10) também ativa no ensaio *in vivo* (modelo de leishmaniose cutânea em ratos BALB/c infectados com *L. amazonensis*).³¹ A planta *Apodytes dimidiata* E. Mey. Ex Arn (Icacinaeae) é usada tradicionalmente

com vários fins medicinais. Do seu extrato metanólico foram isoladas 6 novas saponinas com esqueleto oleanano e diferentes tipos de gliconas, através de estudos fitoquímicos biomonitorados. Os compostos foram avaliados contra *L. infantum*, sendo (**30**) (Figura 10) a substância mais ativa, com $IC_{50} < 0,3$. Os demais compostos também apresentaram boa atividade (IC_{50} entre $< 0,7$ e 6 μM), sendo todos mais ativos que o padrão miltefosina (**5**).³²

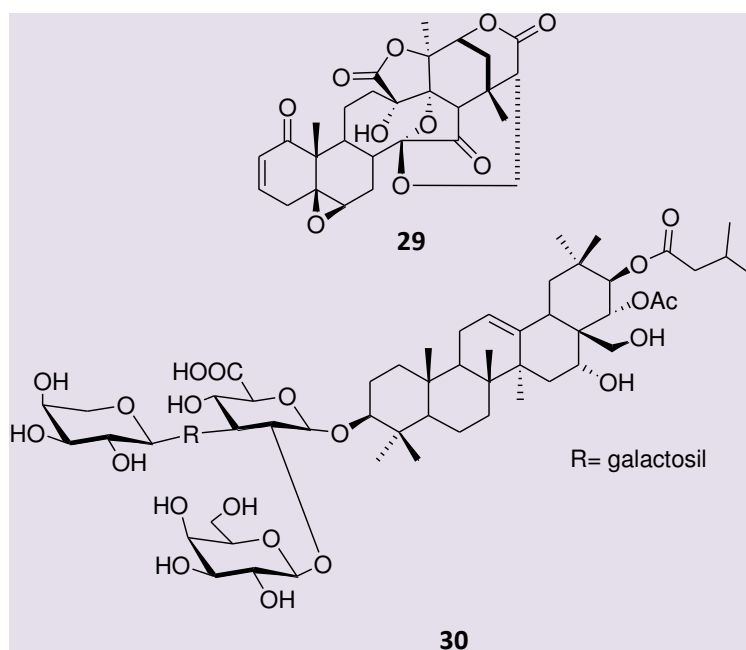


Figura 10. Estruturas químicas de compostos esteroidais leishmanicidas

Porophyllum ruderale (Jacq.) Cass. (Asteraceae), uma planta utilizada na medicina popular exatamente

para o tratamento de lesões causadas por leishmaniose, foi estudada por Takahashi e

colaboradores³³ levando ao isolamento de 2 derivados tiofênicos (**31** e **32**) (Figura 11) das partes aéreas da planta. Tanto o extrato em diclorometano quanto os tiofenos foram avaliados frente a *L. amazonensis*, e inibiram o crescimento de promastigotas e amastigotas (IC₅₀ entre 57,5 e 72,5 µg/mL para o

extrato e 7,7 e 28,7 µg/mL para os compostos isolados).

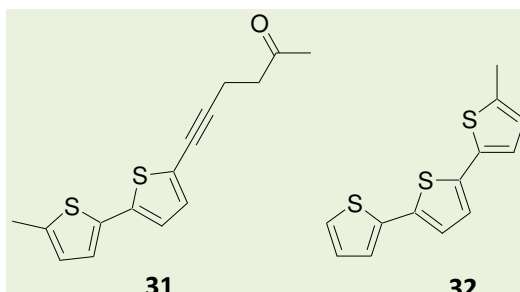


Figura 11. Estruturas químicas de tiofenos de *P. ruderale*

Derivados fenólicos também têm sua atividade leishmanicida descrita na literatura. O fracionamento biomonitorado do extrato de *Mimulus bigelovii* (A. Gray) A. Gray (Phrymaceae) levou ao isolamento de flavonoides geranilados (flavanovas e flavonas) ativos contra *L. donovani* (IC₅₀ entre 4,8 e 14,6 µg/mL), sendo **33** (Figura 12) o composto que exibiu maior atividade.³⁴ O biflavonoide fukugetina (**34**) (Figura 12) obtido a partir do extrato em acetato de etila dos frutos da Clusiaceae *Garcinia braziliensis* foi considerado um potente inibidor, *in vitro*, de proteases de *Leishmania*, sem apresentar toxicidade tanto para as células do parasita quanto do hospedeiro mamífero (IC₅₀ = 5,2 µM).³⁵ Duas espécies

de Piperaceae também forneceram compostos antiparasitários. Do extrato etanólico das folhas de *Piper sanguineispicum* Trel. foram isolados ésteres do ácido caféico (**35**) e lignanas (**36**) (Figura 12). Os cafeatos se mostraram os compostos mais ativos contra *L. amazonensis* (IC₅₀ entre 1,8 e 10,0 µMJ), com toxicidade sobre macrófagos/atividade semelhante à da anfotericina B (**4**).³⁶ Já dos frutos de *P. tuberculatum* foi obtido um derivado aromático do ácido propanoico, o ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoico (**37**) (Figura 12), que foi moderadamente ativo contra promastigotas de *L. amazonensis* (IC₅₀ = 145 µg/mL).³⁷

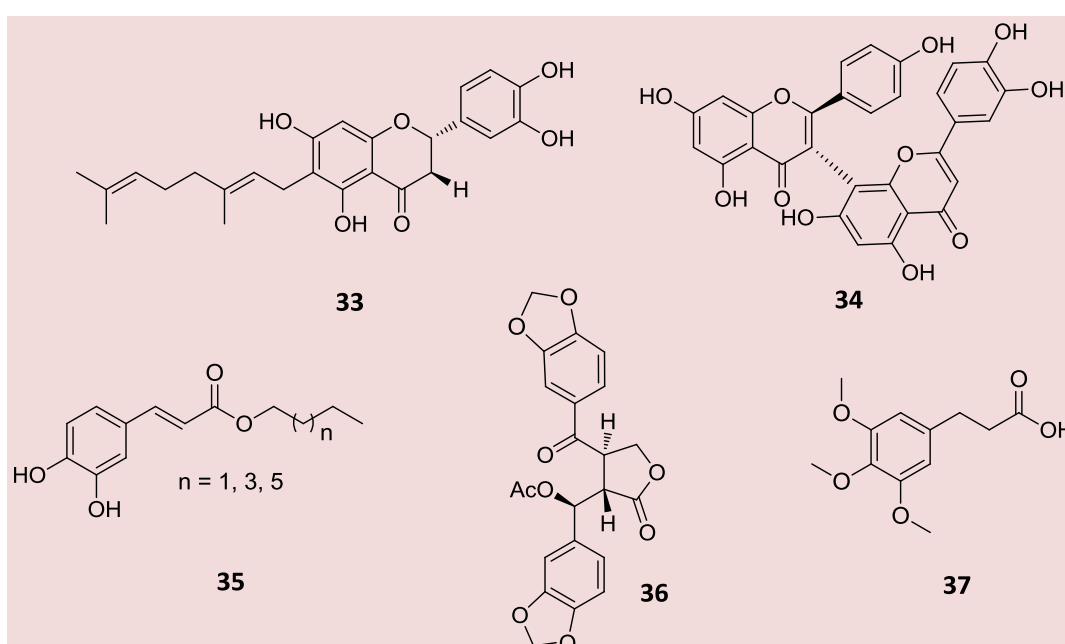


Figura 12. Estruturas químicas de compostos fenólicos naturais com efeito antiparasitário

3.4. Algas

A biodiversidade marinha é fonte de uma grande variedade de compostos biologicamente ativos e os macrófitos marinhos produzem uma ampla gama de metabólitos especiais ainda não explorados em relação ao seu potencial farmacológico.³⁷

Várias algas marinhas, bem como cianobactérias terrestres, foram estudadas com relação ao seu potencial leishmanicida, inclusive com o isolamento de compostos ativos. A Tabela 1 resume os resultados mais recentes obtidos com o estudo destes organismos.

Tabela 1. Dados de atividade leishmanicida de extratos e metabólitos isolados de algas.

Espécie	Extrato/ compostos isolados	Espécie de <i>Leishmania</i>	IC ₅₀ (µg/mL)	Ref.	
<i>Bifurcaria bifurcata</i> R. Ross	Extrato acetato de etila	<i>L. donovani</i> (amastigotas)	3,8	38	
<i>Dictyopteris polypodioides</i> (A.P. de Candolle) J.V. Lamouroux			10,8		
<i>Dictyota dichotoma</i> (Hudson) J.V. Lamouroux			8,8		
<i>Dilsea carnososa</i> (Schmidel) Kuntze			9,5		
<i>Caulerpa stelaroides</i>	Extrato aquoso (a quente e a frio)	<i>L. major</i> (promastigotas)	≤85/ >125	39	
<i>Gracillaria corticata</i>			≤38/ >65		
<i>Gracillaria salicomia</i>			≤46/ >74		
<i>Sargassum oligocystum</i>			≤78/ >105		
<i>Laurencia dendroidea</i> J. Agardh	(+) -obtusano sesquiterpeno triquinano (-) -elatol (38) obtusol (39) cartilagenol	<i>L. amazonensis</i>	promastigotas	40	
			amastigotas		
			-		-
			43,8 ± 4,9		4,5 ± 0,9
			9,7 ± 1,2		3,9 ± 0,5
6,2 ± 0,5	8,7 ± 0,7				
-	-				
<i>Nostoc commune</i>	Fração clorofórmica	<i>L. donovani</i>	16,2	41	
<i>Ruvularia biasolettiana</i>			16,4		

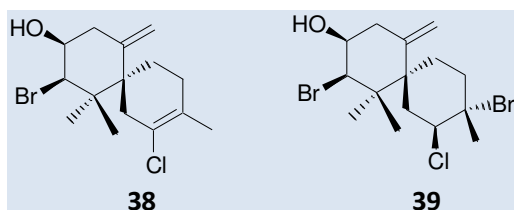


Figura 13. Estruturas químicas de compostos isolados de extratos de algas com atividade leishmanicida

3.5. Produtos naturais como modelos de novos compostos

Os produtos naturais podem servir como modelo para síntese total de novos compostos bioativos, ou serem utilizados como substratos para obtenção de derivados com as características químicas desejadas.

Turabekova e colaboradores⁴² realizaram estudos de atividade leishmanicida de derivados N- benzílicos do alcaloide citisina contra amastigotas de *L. donovani*, onde alguns dos compostos se mostraram ativos, especialmente quando da presença de halogênios (IC₅₀ entre 8,7 e 77 µg/mL). O derivado mais ativo foi (**40**) (Figura 14) e os resultados obtidos mostram que a presença de halogênios nos grupos benzila ou

metilendioxibenzila ligados ao nitrogênio do esqueleto quinolizidínico resultaram em potente atividade inibitória do crescimento do parasita. Já Wert e colaboradores⁴³ sintetizaram derivados da betulina (**41**) (Figura 14) para avaliação dos efeitos das modificações estruturais na atividade contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. infantum* e *L. donovani*. O derivado heterociclo, 3,28-di-O-acetil-lup-13(18)eno com resíduo N-etiltriazólico

(**42**) (Figura 14) foi o derivado mais ativo ($IC_{50} = 9,0 \mu M$).

Híbridos com características estruturais de naftoquinonas e pterocarpanos, uma classe de isoflavonoides, foram sintetizados por Cunha-Júnior e colaboradores.⁴⁴ As naftopiterocarpanoquinonas foram avaliadas contra *L. amazonensis*, sendo o composto mais ativo o derivado não-substituído (**43**) (Figura 14), com IC_{50} abaixo de $2 \mu M$.

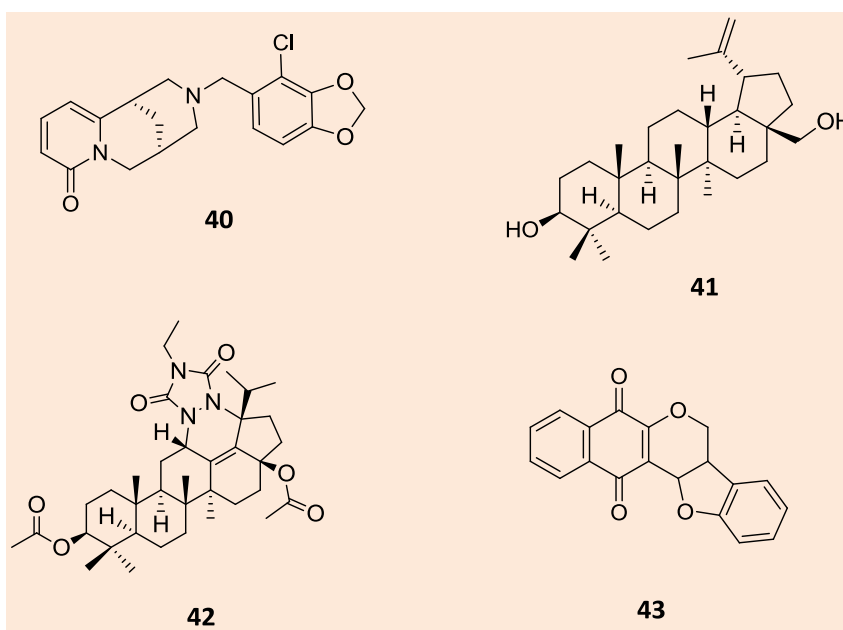


Figura 14. Estruturas químicas de compostos sintetizados utilizando produtos naturais como modelos de novos antiparasitários

4. Potenciais Alvos Farmacológicos

Alguns novos potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários estão sendo descritos na literatura. Neste sentido, a identificação de diferenças-chave entre o metabolismo do hospedeiro e do parasita é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos com a atividade farmacológica desejada.

Proteína quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) são uma classe de serina e/ou treonina proteína quinases envolvidas na transdução de sinais de estímulos ambientais através de fosforilação e desfosforilação de quinases específicas, que por sua vez regulam o perfil de expressão proteica de um organismo. Uma MAPK homóloga de *Leishmania mexicana*, LmxMAPK4, foi reportada como essencial para sua proliferação e sobrevivência, tanto para a forma promastigota como para amastigota. Há diferença significativa entre os sítios ativos da

LmxMAPK4 e da proteína humana correspondente, indicando seu potencial como alvo terapêutico para o tratamento de leishmanioses.⁴⁵

Enzimas da via glicolítica, cuja inibição pode levar à morte do parasita, também podem ser consideradas alvos de interesse. A piruvato-quinase (PYK) catalisa a reação final da glicólise na qual enolpiruvato e ADP são convertidos em piruvato e ATP. Todas as PYK de tripanosomatídeos têm alto grau de identidade, com sítios ativos e efetores alostéricos bastante conservados. Segundo Morgan e colaboradores⁴⁶, que avaliaram a interação da suramina (**44**) (Figura 15) e outros corantes do tipo fenilsulfonato com piruvato-quinases humanas e de *L. mexicana*, a interação entre os corantes e as enzimas diferiu significativamente. Tais diferenças de afinidade entre os ligantes e as enzimas humanas e dos parasitas sugerem a possibilidade de explorar a diferença de aminoácidos em torno do sítio de ligação da suramina (**44**) no desenvolvimento de outros inibidores seletivos.

A proteína dissulfeto isomerase (PDI), que catalisa formação, quebra e isomerização de ligações dissulfeto, está envolvida em muitas funções de virulência em patógenos procariontes e eucariontes. Inibidores de PDI de *Leishmania major* (Lmpdi) inibem o crescimento de parasitas *in vitro*, e proliferação de amastigotas em macrófagos infectados.⁴⁷

Enzimas do metabolismo de poliaminas também se constituem um alvo interessante. Poliaminas biogênicas como espermina (**45a**), espermidina (**45b**) e putrescina (**45c**) (Figura 15) são essenciais para o ciclo de vida dos parasitas, mas também para o hospedeiro. Neste caso, o estudo de compostos funcionais que mimetizem as poliaminas e que sejam capazes de suprir sua necessidade no hospedeiro e, ao mesmo tempo, não dar suporte para o crescimento de *Leishmania* é uma alternativa interessante. Mandal e colaboradores⁴⁸ mostraram que derivados metilados de espermidina (**46**) (Figura 15) podem ser uma fonte promissora de compostos com este perfil ($IC_{50} = 0,9 \mu M$).

A via de biossíntese de esteroides é um dos maiores alvos da quimioterapia antifúngica com azóis,

mas os parasitas do gênero *Leishmania* apresentam todos os genes que codificam as enzimas requeridas para esta via, incluindo a esterol-14 α -desmetilase (CYP51). Hargrove e colaboradores⁴⁹ descreveram pela primeira vez estudos envolvendo a expressão em *E. coli*, purificação, propriedades espectroscópicas, parâmetros de ligação com o substrato, análise catalítica e caracterização de estrutura/função de CYP51 de *L. infantum*. O conhecimento da estrutura da enzima e da sua interação com os substratos e inibidores, como o fluconazol e outros azóis que mostram atividade contra tripanossomatídeos, provê a base para o desenvolvimento de novos inibidores enzimáticos patógeno-seletivos.^{49,50} Entretanto, uma vez que a via de síntese de derivados de ergosterol é inibida por azóis em *Leishmania*, parece aumentar o acúmulo de colesterol exógeno para compensar os baixos níveis de esteróis endógenos. Na ausência de fontes de colesterol, os inibidores de síntese de esteróis foram mais ativos, com redução significativa de IC_{50} , mostrando que o sistema de absorção de colesterol exógeno pode ser considerado um potencial alvo farmacológico.⁵¹

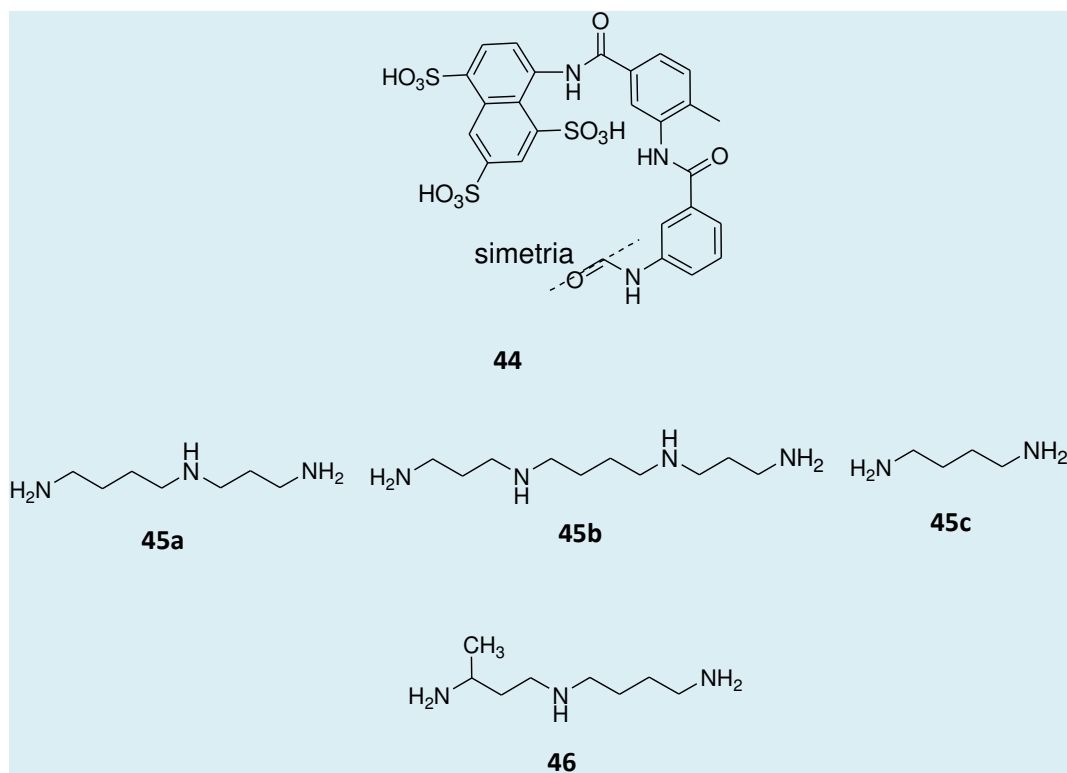


Figura 15. Estruturas químicas de compostos inibidores de enzimas em espécies de *Leishmania*

5. Novas Propostas para Velhos Conhecidos

Uma das alternativas para o tratamento de doenças negligenciadas é o investimento em novas formulações farmacêuticas e liberação controlada de fármacos, além de combinações de fármacos já utilizados na terapêutica.

A anfotericina B (**4**) (Figura 1) é insolúvel em meio aquoso e, em sua formulação tradicional, é apresentada como uma mistura com o desoxicolato que atua como surfactante. A infusão intravenosa da mistura coloidal causa severos efeitos colaterais tóxicos. Com o propósito de diminuir estes efeitos, novas formulações lipídicas foram desenvolvidas, incluindo a AnfB lipossomal, com partículas compostas por fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diesteroilfosfatidilglicerol e AnfB (**4**). Esta formulação apesar de ser menos tóxica, tem custo elevado. Iman e colaboradores⁵² sintetizaram uma família de glicerofosfolídeos esterol-modificados, ligados covalentemente ao colesterol que formam lipossomos sozinhos ou em misturas com diacilglicerofosfolídeos. A 1,2-diestigmasterilemisuccinoil -sn- glicero-3-fosfolina (DSHemsPC) foi sintetizada substituindo o colesterol pelo estigmasterol. Segundo os autores, esta modificação reduz o custo da preparação de AnfB lipossomal. O lípido se mostrou como uma nova e estável matriz adequada para solubilização e entrega de AnfB (**4**) na forma lipossomal.⁵² Borborema e colaboradores⁵³ também descreveram a efetividade de antimoniato de meglumina (**2**) (Figura 1) encapsulada em lipossomos contra amastigotas intracelulares de *L. major*, mostrando uma maior atividade do medicamento na forma lipossomal, se comparado com a forma terapêutica padrão (IC₅₀ de 4 a 9 vezes maior).

Terapias de combinação também podem aumentar a eficácia do tratamento, especialmente para casos complicados como o de pacientes coinfectados com HIV, cujo tratamento usando monoterapias tem se mostrado ineficaz para a cura da doença. Shakya e colaboradores⁵⁴ mostraram que o uso da combinação dos agentes leishmanicidas cetozonazol (inibidor da síntese de esteróis) (**47**) (Figura 16) e miltefosina (**5**) (Figura 1) em conjunto

com imunomodulador picroliv aumentou o efeito inibitório dos fármacos, com um efeito comparável ou melhor que o observado pela administração de cetozonazol (**47**) + miltefosina (**5**). Também houve aumento de eficácia de cetozonazol (**47**) e miltefosina (**5**) quando administrados separadamente. Os resultados mostram que o uso de fármacos cujo alvo é o hospedeiro e não o parasita é uma estratégia alternativa para terapia de combinação.

A sitamaquina (**48**) (Figura 16), um composto que se encontra em ensaios clínicos para o tratamento de leishmanioses, inibe a ação do transportador LMDR1/LABC4, que bombeia os fármacos para fora do parasita, diminuindo a sua concentração intracelular, e foi identificada como a primeira molécula envolvida na reversão da resistência de *Leishmania* a miltefosina (**5**). Perez-Victoria e colaboradores⁵⁵ relataram que o uso de sitamaquina (**48**) em concentração não-leishmanicida reverteu à resistência à miltefosina (**5**) em *L. tropica* que superexpressa o LMDR1. Através dos resultados obtidos foi possível concluir que a combinação de sitamaquina (**48**) e miltefosina (**5**) ou antimoniais pode evitar o aparecimento de resistência mediada por estes transportadores de membranas em *Leishmania*.

A pesquisa de medicamentos já utilizados na quimioterapia de outras doenças também pode ser uma saída para a falta de tratamentos eficazes disponíveis para leishmanioses.

Bloqueadores de canais de cálcio, amplamente utilizados na terapia da hipertensão como as 1,4 di-hidropiridinas (**49**) (Figura 16), estão sendo considerados potenciais antiparasitários, podendo reverter parcialmente a resistência às drogas aumentando seu acúmulo na célula.⁵⁶ O tamoxifeno (**50**) (Figura 16), um derivado trifenilênico não esteroide, modulador seletivo do receptor de estrógeno, que é utilizado no tratamento do câncer de mama, mostrou atividade *in vitro* contra uma série de espécies de *Leishmania*. Eissa e colaboradores⁵⁷ avaliaram a atividade leishmanicida do tamoxifeno (**50**) *in vivo* sobre *L. major* e observaram que o seu uso melhora as lesões cutâneas, com redução da carga parasitária, porém sem cura clínica total e com efeitos adversos significativos sobre o sistema reprodutivo de animais do sexo masculino.

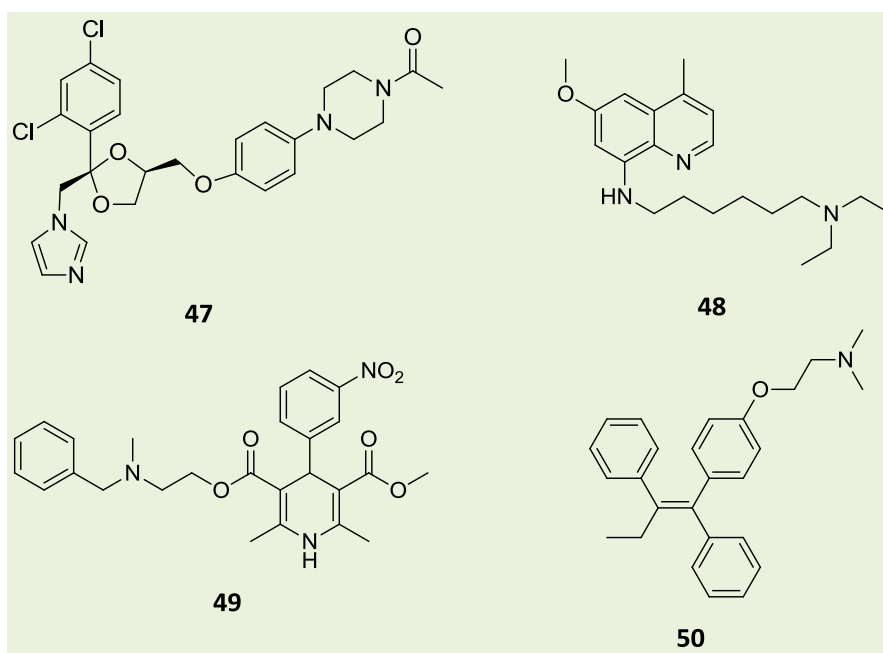


Figura 16. Estruturas químicas de fármacos conhecidos que estão sendo avaliados quanto a sua atividade para o tratamento de leishmanioses

5.1. Terapia fotodinâmica

Terapia fotodinâmica, usando um composto fotossensibilizador e luz visível, produzindo espécies reativas de oxigênio, tem sido utilizada com sucesso no tratamento de leishmanioses. Peli e colaboradores⁵⁸ descrevem o uso de azul de metileno (**51**) (Figura 17) como fotossensibilizador e diodos emissores de luz (LED) para o tratamento de leishmaniose cutânea em hamsters infectados com *L. amazonensis*. O sistema utilizado foi eficiente e de baixo custo, promovendo significativa redução do tamanho das lesões e da carga parasitária.⁵⁸ Taylor e colaboradores⁵⁹ determinaram a efetividade e citotoxicidade de cetais de dimetil e dietil carboporfirinas, na presença ou não de luz visível, sendo os compostos ativos contra várias espécies patogênicas de *Leishmania* em intervalos de concentração micromolares. O encapsulamento das carboporfirinas em formulações lipossomais diminuiu a toxicidade, e a exposição à luz visível aumentou a sua eficácia.⁵⁹

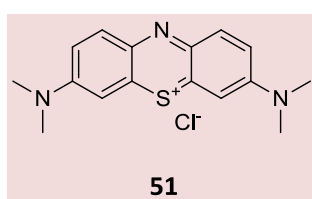


Figura 17. Estrutura química do azul de metileno

6. Considerações Finais

Por meio desta revisão bibliográfica, verifica-se que nos últimos dois anos têm-se preconizado a obtenção de diversos compostos orgânicos (naturais ou sintéticos) com propriedades leishmanicidas. Além disso, foram apresentados novos alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários, bem como inovações em terapias já existentes, com estudo de novas combinações e formulações medicamentosas.

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é muito dispendioso. Não é difícil encontrar referências sobre custos que variam de US\$ 500 milhões a US\$ 1 bilhão, envolvendo a dedicação de equipes multidisciplinares por períodos que alcançam de dez a quinze anos. Em grande medida, esses custos são bancados pelos consumidores de países mais ricos. Dessa forma, ampliar o arsenal de medicamentos para as doenças negligenciadas é a tarefa mais importante e premente dos governos de nações que sofrem com estas enfermidades tropicais. A situação exige amplas pesquisas e melhoria significativa da política de apoio à investigação, tanto na área de pesquisa básica quanto na pesquisa clínica; permitindo o desenvolvimento completo de agentes terapêuticos mais eficazes e com reduzidos efeitos adversos.

O papel da química continua a ser o de propulsor decisivo para a descoberta desses novos agentes e

nesse campo, cada vez mais, as várias áreas da química se associam e desenvolvem estudos visando o entendimento da relação estrutura—atividade dos compostos orgânicos; simultaneamente, a interação entre a química e a biologia permite compreender melhor os efeitos de pequenas moléculas em processos biológicos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Guddat, L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2010. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Bello, M. L.; Chiaradia, L. D.; Dias, L. R. S.; Pacheco, L. K.; Stumpf, T. R.; Mascarello, A.; Steindel, M.; Yunes, R. A.; Castro, H. C.; Nunes, R. J.; Rodrigues, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5046. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Jorda, R.; Sacerdoti-Sierra, N.; Voller, J.; Havlíček, L.; Kráčalíková,; Nowicki, M. W.; Nasereddin, A.; Kryštof, V.; Strnard, M.; Walkinshaw, M. D.; Jaffe, C. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Plano, D.; Baquedano, Y.; Moreno-Mateos, D.; Font, M.; Jiménez-Ruiz, A.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Dias, F. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2008. [[Link](#)]
- ⁶ Barea, C.; Pabón, A.; Castillo, D.; Zimic, M.; Quiliano, M.; Galiano, S.; Pérez-Silanes, S.; Monge, A.; Deharo, E.; Aldana, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Goordazi, M.; Cunha, E. F. F.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Sítio do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1561>. Acesso em: 7 novembro 2011.
- ⁹ Medeiros, M. G. F.; Silva, A. C.; Cito, A. M. G. L.; Borges, A. R.; Lima, S. G.; Lopes, J. A. D.; Figueiredo, R. C. B. Q. *Parasitol. Int.* **2011**, *60*, 237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Tahghighi, A.; Marznaki, F. R.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Mojarrad, J. S.; Razmi, S.; Ardestani, S. K.; Emani, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Teles, C. B. G.; Moreira, L. S.; Silva, A. A. E.; Facundo, V. A.; Zuliani, J. P.; Stábeli, R. G.; Silva-Jardim, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 936. [[CrossRef](#)]
- ¹² Barbosa, T. P.; Sousa, S. C. O.; Amorim, F. M.; Rodrigues, Y. K. S.; Assis, P. A. C.; Caldas, J. P. A.; Oliveira, M. R.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Shi, X-L.; Ge, J-F.; Liu, B-Q.; Kaiser, M.; Wittlin, S.; Brun, R.; Ihara, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5804. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Ramirez-Macias, I.; Marin, C.; Salas, J. M.; Caballero, A.; Rosales, M. J.; Villegas, N.; Rodriguez-Dieguez, A.; Barea, E.; Sanchez-Moreno, M. J. *Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 813. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Yardley, V.; Gamarro, F.; Croft, S. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Carvalho, L.; Luque-Ortega, J. R.; Manzano, J. I.; Castanys, S.; Rivas, L.; Gamarro, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Loiseau, P. M.; Gupta, S.; Verma, A.; Srivastava, S.; Puri, S. K.; Sliman, F.; Normand-Bayle, M.; Desmaele, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Paloque, L.; Bouhrel, A.; Curti, C.; Dumètre, A.; Verhaeghe, P.; Azas, N.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2984. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Navarrete-Vazquez, G.; Chávez-Silva, F.; Argotte-Ramos, R.; Rodríguez-Gutiérrez, M. C.; Chan-Bacab, M. J.; Cedillo-Rivera, R.; Mõo-Puc, R.; Hernández-Nuñez- E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Hu, L.; Wu, X.; Han, J.; Chen, L.; Vass, S. O.; Browne, P.; Hall, B. S.; Bot, C.; Gobalakrishnapillai, V.; Searle, P. F.; Knox, R. J.; Wilkinson, S. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Ndjonka, D.; Agyre, C.; Lüersen, K.; Hensel, A.; Liebau, E. *Int. J. Pharmacol.* **2010**, *6*, 863. [[CrossRef](#)]
- ²² Dua, V. K.; Verma, G.; Agarwal, D. D.; Kaiser, M.; Brun, R. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *136*, 123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Rondon, F. C. M.; Bevilaqua, C. M. L.; Accioly, M. P.; Moraes, S. M.; Andrade-Junior, H. F.; Machado, L. K. A.; Cardoso, R. P. A.; Almeida, C. A.; Queiroz-Junior, E. M.; Rodrigues, A. C. M. *Vet. Parasitol.* **2011**, *178*, 235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Rostogi, S.; Pandey, M. M.; Rawat, A. K. S. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *136*, 283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Mishra, P. K.; Singh, N.; Ahmad, G.; Dube, A.;

- Maury, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Tariku, Y.; Hymete, A.; Hailu, A.; Rohloff, J. *Chem. Biodiversity*, **2011**, *8*, 614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Tandon, J. S.; Srivastava, V.; Guru, P. Y. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Shukla, A. K.; Patra, S.; Dubey, V. K. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *134*, 996. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Corrêa, D. S.; Tempone, A. G.; Reimão, J. Q.; Taniwaki, N. N.; Romoff, P.; Fávero, O. A.; Sartorelli, P.; Mecchi, M. C.; Lago, J. H. G. *Parasitol. Res.* **2011**, *109*, 231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Barrera, C. A. C.; Barrera, E. D. C.; Falla, D. S. G.; Murcia, G. D.; Suarez, L. E. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Guimarães, E. T.; Lima, M. S.; Santos, L. A.; Ribeiro, I. M.; Tomassini, T. B. C.; Santos, R. R.; Santos, W. L. C.; Soares, M. B. P. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2010**, *20*, 945. [[CrossRef](#)]
- ³² Foubert, K.; Cuykens, F.; Matheussen, A.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Maes, L.; Pieters, L. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 1414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Takahashi, H. T.; Novello, C. R.; Ueda-Nakamura, T.; Dias Filho, B. P.; Mello, J. C. P.; Nakamura, C. V. *Molecules* **2011**, *16*, 3469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Salem, M. M.; Capers, J.; Rito, S.; Werbovetz, K. A. *Phytoter. Res.* **2011**, *25*, 1246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Pereira, I. O.; Assis, D. M.; Juliano, M. A.; Cunha, R. L. O. R.; Barbieri, C. L.; do Sacramento, L. V. S.; Marques, M. J.; dos Santos, M. H. *J. Med. Food* **2011**, *14*, 557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Cabanillas, B. J.; Le Lamer, A.; Castillo, D.; Arevalo, J.; Rojas, R.; Odonne, G.; Bourdy, G.; Moukarzel, B.; Sauvain, M.; Fabre, N. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Ferreira, M. G. P. R.; Kayano, A. M.; Silva-Jardim, I.; Silva, T. O.; Zuliani, J. P.; Facundo, V. A.; Calderon, L. A.; Almeida-e-Silva, A.; Ciancaglini, P.; Stábeli, R. G. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2010**, *20*, 1003. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Vonthron-Sénécheau, C.; Kaiser, M.; Devambe, I.; Vastel, A.; Mussio, I.; Rusig, A-M. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Fouladvand, M.; Barazesh, A.; Farokhzad, F.; Malekizadeh, H.; Sartavi, K. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2011**, *15*, 597. [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Machado, F. L. D.; Pacienza-Lima, W.; Rossi-Bergmann, B.; Gestinari, L. M. S.; Fujii, M. T.; De Paula, J. C.; Costa, S. S.; Lopes, N. P.; Kaiser, C. R.; Soares, A. R. *Planta Med.* **2011**, *77*, 733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Broniatowska, B.; Allmendinger, A.; Kaiser, M.; Montamat-Sicotte, D.; Hingley-Wilson, S.; Lalvani, A.; Guiry, M.; Blunden, G.; Tasdemir, D. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 689. [[PubMed](#)]
- ⁴² Turabekova, M. A.; Vinogradova, V. I.; Werbovetz, K. A.; Capers, J.; Rasulev, B. F.; Levkovich, M. G.; Rakhimov, S. B.; Abdullaev, N. D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Wert, L.; Alakurtti, S.; Corral, M. J.; Sanchez-Fortun, S.; Yli-Kauhaluoma, J.; Alunda, J. M. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Cunha-Júnior, E. F.; Pacienza-Lima, W.; Ribeiro, G. A.; Daher Netto, C.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R.; Rossi-Bergmann, B.; Torres-Santos, E. C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Saravanam, P.; Venkatesan, S. K.; Mohan, C. G.; Patra, S.; Dubey, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Morgan, H. P.; McNae, I. W.; Nowicki, M. W.; Zhong, W.; Michels, P. A. M.; Auld, D. S.; Fothergill-Gilmore, L. A.; Walkinshaw, M. D. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 31232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Khalaf, I. B.; De Muylder, G.; Ratnam, J.; Ang, K. K.; Arkin, M.; Mckerrow, J.; Chenik, M. *J. Biomol. Screen.* **2011**, *16*, 545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Mandal, S.; Khomutov, M. A.; Simonian, A. R.; Kochetkov, S. N.; Madhubala, R. *Mol. Biol.* **2011**, *45*, 619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Hargrove, T. Y.; Wawrzak, Z.; Liu, J.; Nes, W. D.; Waterman, M. R.; Lepesheva, G. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 26838. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁰ Lepesheva, G. I.; Waterman, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2060. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Andrade-Neto, V. V.; Cicco, N. N. T.; Cunha-Júnior, E. F.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Atella, G. C.; Torres-Santos, E. C. *J. Acta Trop.* **2011**, *119*, 194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Iman, M.; Haung, Z.; Szoka Jr., F. C.; Jaafari, M. R. *Int. J. Pharm.* **2011**, *408*, 163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Borborema, S. E. T.; Schwendener, R. A.; Osso Junior, J. A.; Andrade Junior, H. F.; Nascimento, N. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Shakya, N.; Sane, S. A.; Vishwakarma, P.; Bajpai, P.;

Gupta, S. *Acta Trop.* **2011**, *119*, 188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁵ Perez-Victoria, J. M.; Bavchvarov, B. I.; Torrecillas, I. R.; Martinez-Garcia, M.; Lopez-Martin, C.; Campillo, M.; Castanys, S.; Gamarro, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3838. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁶ Reimão, J. Q.; Scotti, M. T.; Tempone, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8044. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁷ Eissa, M. M.; Amer, E. I.; El Sawy, S. M. F. *Exp. Parasitol.* **2011**, *128*, 382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁸ Peloi, L. S.; Biondo, C. E. G.; Kimura, E.; Politi, M. J.; Lonardoni, M. V. C.; Aristides, S. M. A.; Dorea, R. C. C.; Hioka, N.; Silveira, T. G. V. *Exp. Parasitol.* **2011**, *128*, 353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁹ Taylor, V. M.; Cedeno, D. L.; Munoz, D. L.; Jones, M. A.; Lash, T. D.; Young, A. M.; Constantino, M. H.; Esposito, N.; Velez, I. D.; Robledo, S. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]