



Síntesis y evaluación preliminar como tripanocida y leishmanicida de una serie de análogos del ácido-2-fenil-benzotiazol-6-carboxílico

Synthesis and preliminary evaluation as trypanosomicidal and leishmanicidal of a series of analogs of acid-2-phenyl-benzothiazole-6-carboxylic acid

ALI MUJOBA^{1*,**}, ZULEYMA BLANCO^{2*}, NEREIDA PARRA^{3**}, FRANCIS GÓMEZ^{4***}, ESTEBAN FERNANDEZ-MOREIRA^{5****},
HEGIRA RAMÍREZ^{6*****}, XENÓN SERRANO^{7*****}, JAIME CHARRIS^{8*}

Resumen

La síntesis y comportamiento tripanocida y leishmanicida de una serie de 2-fenilbenzotiazoles es reportada. Fue necesario optimizar el rendimiento del intermediario clave **3**, para lo cual se modularon algunas variables como: tiempo de reacción, temperatura de la reacción y la base utilizada, el mejor resultado se alcanzó cuando fue usada solución hidroalcohólica de KOH al 35%. La actividad *in vitro* contra epimastigotes de *T. cruzi*, un parásito responsable de la enfermedad de Chagas y promastigotes de *L. braziliensis*, parásito responsable de la leishmaniasis cutánea ha sido prometedora, especialmente los resultados anti-*T. cruzi* encontrados para los compuestos **6** y **11**, con valores de inhibición de la proliferación de $52,76 \pm 2,28$ y $51,80 \pm 3,11\%$, respectivamente, y como leishmanicida los compuestos **5** y **6** resultaron con valores de $48,94 \pm 0,15$ y $45,56 \pm 2,12\%$, respectivamente, comparado con las drogas de uso clínico benznidazol y miltefosina $52,88 \pm 1,77$ y $48,12 \pm 1,15\%$, respectivamente. Estudios adicionales están aún en proceso, necesarios para determinar su comportamiento *in vivo* y el mecanismo de acción.

Palabras clave: Benzotiazol, *T. cruzi*, mal de Chagas, *L. braziliensis*, leishmaniasis

Abstract

The synthesis and trypanocidal and leishmanicidal behavior of a series of 2-phenylbenzothiazoles is reported. It was necessary to optimize the yield of the key intermediate **3**, for which some variables were modulated, such as reaction time, reaction temperature, and the base used; the best result was achieved when 35% KOH hydroalcoholic solution was used. *In vitro* activity against epimastigotes of *T. cruzi*, a parasite responsible for Chagas disease, and promastigotes of *L. braziliensis*, a parasite responsible for cutaneous leishmaniasis, has been promising, especially the results as anti-*T. cruzi* was found for compounds **6** and **11**, with proliferation inhibition values of 52.76 ± 2.28 and $51.80 \pm 3.11\%$, respectively, and as leishmanicidal compounds **5** and **6** were found with values of 48.94 ± 0.15 and $45.56 \pm 2.12\%$, respectively, compared to the clinically used drugs benznidazole and miltefosine 52.88 ± 1.77 and $48.12 \pm 1.15\%$, respectively. Additional studies are still ongoing to determine its *in vivo* behavior and mechanism of action.

Keywords: Benzothiazole, *T. cruzi*, Chagas disease, *L. braziliensis*, leishmaniasis

*Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Apartado 47206, Los Chaguaramos, 1041-A Caracas, Venezuela. **Laboratorio de Fisiología de Parásitos. Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Altos de Pipe, Caracas, Venezuela. ***Dirección de Energía y Ambiente, Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA), Sartenejas, Caracas, Venezuela ****Escuela de Medicina, Universidad Espíritu Santo, Samborondón 092301, Ecuador. *****Universidad ECOTEC, Km. 13.5 Vía Samborondón, Samborondón, Guayas, Guayaquil 092302, Ecuador. *****Centro de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela. Correspondencia: jaime.charris@ucv.ve

Orcid: ¹[0000-0002-8061-9625](https://orcid.org/0000-0002-8061-9625) ⁵[0000-0003-1892-5370](https://orcid.org/0000-0003-1892-5370)
²[0000-0003-4009-9730](https://orcid.org/0000-0003-4009-9730) ⁶[0000-0003-1916-6118](https://orcid.org/0000-0003-1916-6118)
³[0000-0001-9445-7682](https://orcid.org/0000-0001-9445-7682) ⁷[0000-0002-4895-3201](https://orcid.org/0000-0002-4895-3201)
⁴[0000-0003-3598-6677](https://orcid.org/0000-0003-3598-6677) ⁸[0000-0003-4404-2619](https://orcid.org/0000-0003-4404-2619)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2024.87.1-2.3](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2024.87.1-2.3)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 06/06/2024
Aprobación: 16/06/2024

Rev. Fac. Farmacia 87(1y2): 39-47. 2024

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha enumerado 20 enfermedades tropicales desatendidas (ETDs), incluidas las infecciones causadas por virus, bacterias, hongos y protozoos. En conjunto, estas enfermedades ponen en riesgo a más de 1.400 millones de personas que viven en condiciones de absoluta pobreza, principalmente en los países en desarrollo. Dos de las ETDs más relevantes son la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. La leishmaniasis es endémica en aproximadamente 98 países, especialmente en los ubicados en América Latina, África oriental y el sudeste asiático, con 14 millones de personas directamente afectadas por la enfermedad. La leishmaniasis visceral, o kala-azar, es causada por varias subespecies incluidas en la familia de la *L. donovani*, es la forma más importante porque causa la enfermedad más grave, con 200-400 mil casos por año y una mortalidad estimada en 10-20%. La leishmaniasis cutánea y mucocutánea están más extendida, y son prevalentes en América Latina, donde son causadas principalmente por la *L. mexicana*, *L. braziliensis*, y especies de *L. panamensis*.

La enfermedad de Chagas (EC), o tripanosomiasis americana, es endémica en los países de América Latina, afecta crónicamente a aproximadamente 6-7 millones de personas y causa 14 mil muertes anuales. El *Trypanosoma cruzi* es el parásito responsable para la EC, que consta de dos fases clínicas: aguda y crónica. En su fase crónica es responsable de problemas cardíacos graves y lesiones gastrointestinales (WHO 2023).

Debido a la gran cantidad de personas afectadas por estas infecciones tropicales

cada año, se han realizado grandes esfuerzos para encontrar y diseñar agentes terapéuticos con propiedades leishmanicidas y/o antichagásicas. Históricamente, dos compuestos heterocíclicos benzimidazol (BNZ) y nifurtimox (NFX) se han utilizados contra la EC (Figura 1), ambos son útiles en el tratamiento de la fase aguda, pero no así cuando la enfermedad llega a la etapa crónica, debido a su baja efectividad y efectos secundarios indeseables Viotti y col., 2009; Forsyth y col., 2016; Olivera y col., 2017). El fexinidazol (FX), un 5-nitroimidazol, originalmente se diseñó para ser empleado para el tratamiento de la EC, sin embargo, su uso se suspendió en la década de los 80s debido a que presentó citotoxicidad y mutagenicidad en los ensayos iniciales. En octubre de 2017, se inició con el FX un nuevo estudio de fase II utilizando regímenes de tratamiento más cortos y de dosis más bajas. El estudio se completó en 2019 y los resultados estuvieron disponibles en el año 2022. El estudio demostró que el FX erradicó con éxito la parasitemia en todos los pacientes; sin embargo, se suspendió debido a problemas de seguridad relacionadas con eventos adversos (Torricco y col., 2023). Muchas otras drogas han sido evaluadas en los últimos tiempos con una amplia variedad de resultados, ninguno de ellos está tan extendidos en la práctica clínica como los compuestos antes mencionados (De Rycker y col., 2016).

Se presenta un cuadro similar cuando se considera el tratamientos anti-Leishmania. Los antimoniales pentavalentes, por ejemplo, el stibogluconato, han sido las moléculas de elección durante muchos años, pero la resistencia de los parásitos contra esos medicamentos está ahora extendida en muchos países principalmente en el subcontinente indio. Más recientemente,

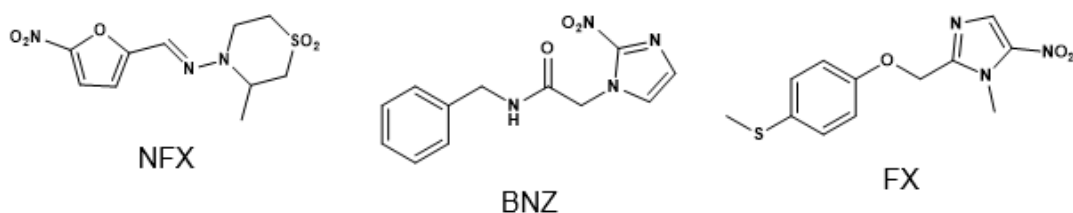


Figura 1. Estructuras para nifurtimox (NFX), benznidazol (BNZ) y fexinidazol (FX)

moléculas como la anfotericina B o la miltefosina han demostrado su eficacia contra la leishmaniasis (Figura 2), pero sus procesos de obtención son costosos y su uso no está exento de complicaciones terapéuticas (Menezes y col., 2015; Savoia, 2015). Como consecuencia, el diseño de nuevas moléculas efectivas, fáciles de sintetizar y sin efectos secundarios, sigue siendo un objetivo a lograr para muchos de los grupos de investigación que trabajan en el desarrollo de moléculas contra estas enfermedades parasitarias.

En relación con este tópico, nuestro grupo de investigación ha estado trabajando en los últimos años en la síntesis y propiedades antiparasitarias de diferentes series de derivados de benzotiazol y 5-nitroimidazol (Charris y col., 2006; Nuñez y col., 2012; Rodríguez y col., 2020; Blanco y col., 2021). De acuerdo con la actividad antiparasitaria reportada previamente, algunas de estas series que contienen la fracción de benzotiazol acompañada de grupos carboxilos (COOH) y trifluorometil (CF₃) proporcionan una acción sinérgica que podría ser la responsable de la buena actividad tripanocida y/o

leishmanicida mostrada *in vitro* por esta clase de compuestos. Sin embargo, cuando los compuestos fueron evaluados *in vivo* no se encontró efecto antiparasitario importante (Cuevas-Hernández y col., 2016; Patrick y col., 2017; Lasing y col., 2020; Martínez-Cerón y col., 2021; Yadav y col., 2023). En este trabajo estamos reportando una serie de doce benzotiazoles 5-16, en donde se puede observar el efecto de las modificaciones en la posición del grupo carboxilo, presente ahora en el anillo benzotiazol y el tipo de sustituyentes sobre el anillo fenilo en la posición dos del benzotiazol, sobre la actividad leishmanicida y tripanocida. Los compuestos se evaluaron *in vitro* contra promastigotes de *L. braziliensis* un parásito representante entre los causantes de la leishmaniasis mucocutánea y epimastigotes de *T. cruzi* como representante de la EC.

Materiales y Métodos

SECCIÓN QUÍMICA

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Fisher-Johns^{MR} y no están

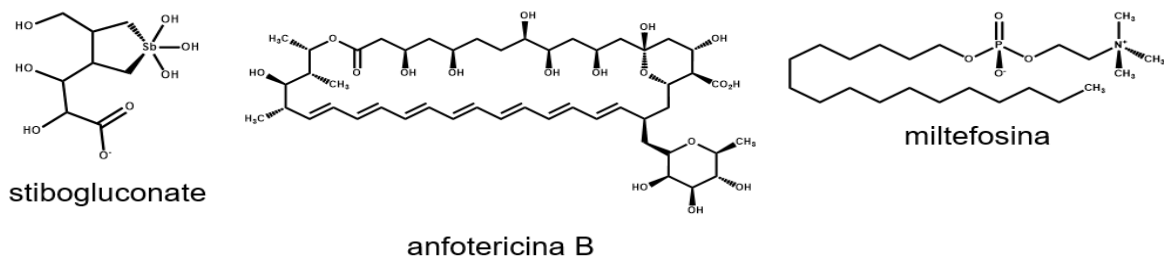


Figura 2. Estructuras para stibogluconato, anfotericina B y miltefosina

corregidos. La cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo en placas Merck^{MR} sílica F²⁵⁴ de 0,255 mm y las manchas se visualizaron mediante fluorescencia UV a 254 nm. Los espectros IR se determinaron mediante un espectrofotómetro Perkin-Elmer^{MR} Spectrum two ATR y se expresan en cm⁻¹. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron usando espectrómetros Nanalysis^{MR} 100 MHz PRO Benchtop y un JEOL^{MR} Eclipse 270 (a 100 y 270 MHz para ¹H y 26,3 y 67,9 MHz para ¹³C, respectivamente) usando dimetilsulfóxido (DMSO) d₆ como solvente. Los desplazamientos se reportan en ppm empleando como referencia el DMSO residual (δ 2,54 ppm para RMN ¹H y 44,5 ppm para RMN ¹³C, respectivamente). Los reactivos químicos se obtuvieron de Aldrich Chemical Co^{MR}, EE.UU. de Norte América. Todos los disolventes se destilaron y secaron de la manera habitual. El compuesto 2-amino-1,3-benzotiazol-6-carbonitrilo **2** fue reportado previamente (Charris y col., 2006).

SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-AMINO-3-MERCAPTOBENZÓICO **3**

Una mezcla constituida por 2-amino-1,3-benzotiazol-6-carbonitrilo **2** (15 mmol) en 30 mL de una mezcla hidroalcohólica de hidróxido de potasio al 35%, se reflujo durante 48 h. Finalizada la reacción, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta la aparición de un precipitado. Se filtró, se secó al vacío por 24h y recristalizó en etanol, para obtener un sólido amarillo con rendimiento del 87 %; p.f. 290 °C (290 °C, Charris y col., 2006); IR cm⁻¹: 3504, 3408, 2640, 1676, 1606; RMN ¹H, DMSO_{d6}, δ ppm: 6,72 (d, 1H, H5, $J = 8,4$ Hz), 7,56 (d, 1H, H2, $J = 1,9$ Hz), 7,62 (dd, 1H, H6, $J_1 = 1,9$

Hz, $J_2 = 8,4$ Hz), 11,90 (sa, 1H, OH); RMN ¹³C, DMSO_{d6}, δ ppm: 114,4; 115,4; 118,0; 133,3; 138,6; 154,1; 167,1; FM. C₇H₇NO₂S, PM. 169,02

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS 2-ARIL-BENZOTIAZOL-6-CARBOXÍLICOS **5-16**

Una mezcla del ácido 4-amino-3-mercaptobenzoico **3** (0,6 mmol), el aldehído correspondiente **4a-1**, en nitrobenceno 20 mL se sometió a reflujo por 6h. Finalizada la reacción se adicionó n-heptano y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico, se secó al vacío y se recristalizó en etanol para obtener los productos finales. Los compuestos **2, 3, 5-7, 12-16** han sido reportados previamente por nuestro grupo, sus características fisicoquímicas son igual a las reportadas (Charris y col., 2006).

Ácido-2-(2-metoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico **5**

Ácido-2-(3-metoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico **6**

Ácido-2-(4-metoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico **7**

Ácido-2-(3,4-dimetoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico **8**

Sólido marrón. Rendimiento: 40 %; p.f. > 300 °C; IR cm⁻¹: 3317-2314, 1680, 1590, 1476, 1259, 1123, 1021; RMN ¹H, DMSO_{d6}, δ ppm: 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 7,20-7,44 (m, 2H, Ar), 7,71-8,09 (m, 3H, Ar), 8,75 (s, 1H, H7), 12,39 (sa, 1H, OH); RMN ¹³C, DMSO_{d6}, δ ppm: 56,1; 57,0; 112,3; 112,7; 120,4; 121,6; 123,9; 126,3; 127,9; 135,3; 149,1; 159,1; 160,1; 167,1; 170,9; C₁₆H₁₅NO₄S, PM. 315,06.

Ácido-2-(3,5-dimetoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico 9

Sólido gris. Rendimiento: 42 %; p.f. > 300 °C; IR cm^{-1} : 3327-2341, 1688, 1604, 1456, 1327, 1261, 1135, 1025; RMN ^1H , DMSO_{d6} , δ ppm: 3,96 (s, 6H, 2OCH_3), 6,76-6,91 (s, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7,24 (s, 1H, H_4), 7,83-8,13 (m, 1H, H_5), 8,18 (d, 1H, H_4 , $J = 7,2$ Hz), 8,78 (s, 1H, H_7); 12,45 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C , DMSO_{d6} , δ ppm: 56,1; 57,0; 112,3; 112,7; 120,4; 121,6; 123,9; 126,3; 127,9; 135,3; 149,1; 159,1; 160,1; 167,1; 170,9; FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$, PM. 315,06.

Ácido-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico 10

Sólido marrón. Rendimiento: 36 %; p.f. > 300 °C; IR cm^{-1} : 3300-2310, 1682, 1596, 1479, 1330, 1263, 1121, 1035; RMN ^1H , DMSO_{d6} , δ ppm: 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,99 (s, 6H, 2OCH_3), 7,44 (s, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7,45-8,34 (m, 2H, Ar), 8,85 (s, 1H, H_7), 12,87 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C , DMSO_{d6} , δ ppm: 55,9; 59,4; 105,1; 122,1; 123,4; 125,9; 126,3; 128,4; 135,0; 140,3; 155,7; 159,8; 166,9; 169,8; FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$, PM. 345,07.

Ácido-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico 11

Sólido marrón. Rendimiento: 42 %; p.f. > 300 °C; IR cm^{-1} : 3300-2330, 1693, 1606, 1482, 1341, 1261, 1120, 1043; RMN ^1H , DMSO_{d6} , δ ppm: 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 6,65 (d, 1H, H_5 , $J = 8,7$ Hz), 7,41 (d, 1H, H_6 , $J = 8,7$ Hz), 7,69 (d, 1H, H_4 , $J = 8,1$ Hz), 8,11 (dd, 1H, H_5 , $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz), 8,87 (d, 1H, H_7 , $J = 1,5$ Hz), 12,85 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C , DMSO_{d6} , δ ppm: 56,3; 58,1; 60,6; 104,0; 116,2; 121,8; 122,1; 123,9; 125,7; 126,1; 135,2; 143,9; 149,2; 154,1; 159,1; 166,7; 169,4; FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$, PM. 345,07.

Ácido-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-benzotiazol-6-carboxílico 12

Sólido naranja. Rendimiento: 32 %; p.f. > 300 °C; IR cm^{-1} : 3300-2343, 1702, 1601, 1462, 1378, 1270, 1134, 1027; RMN ^1H , DMSO_{d6} , δ ppm: 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 6H, 2OCH_3), 6,32 (s, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7,63-8,19 (m, 2H, Ar), 8,62 (s, 1H, H_7), 12,34 (sa, 1H, OH); RMN ^{13}C , DMSO_{d6} , δ ppm: 54,8; 57,2; 91,7; 101,3; 121,7; 123,2; 126,1; 126,9; 128,4; 135,9; 159,3; 160,1; 161,4; 166,2; 170,6; FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$, PM. 345,07.

Ácido-2-(2-nitrofenil)-benzotiazol-6-carboxílico 13**Ácido-2-(3-nitrofenil)-benzotiazol-6-carboxílico 14****Ácido-2-(4-nitrofenil)-benzotiazol-6-carboxílico 15****Ácido-2-(2,4-dinitrofenil)-benzotiazol-6-carboxílico 16****SECCIÓN BIOLÓGICA**

Se evaluó la actividad tripanocida de los compuestos 5-16 sobre la viabilidad de epimastigotes de *T. cruzi* de la cepa venezolana aislada (MHOM/VE/92/YBM) (Guevara y col., 2005) y sobre promastigotes de *Leishmania (V.) braziliensis* cepa MHOM/CO/87/UA301 (proporcionado por el Dr. Carlos Muskus. Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales PECET, Universidad de Antioquia, Colombia), que fueron aislados de lesiones generadas en ratones BALB/C previamente infectados (Nuñez y col., 2012). Los parásitos fueron mantenidos *in vitro* por repiques semanales bajo agitación fuerte a 28°C, en medio de cultivo de Infusión de Hígado Triptosa (*Liver Infusion Tryptose*, LIT) modificado,

suplementado al 10% con suero fetal bovino inactivado.

Se utilizó el método MTT con pequeñas modificaciones (Leañez y col., 2019). A continuación, 5×10^5 parásitos/mL se sembraron en una placa de 96 pozos, adicionando $50 \mu\text{M}$ de cada derivado disuelto en DMSO (la concentración final del DMSO se mantuvo por debajo del 1%). La placa se incubó durante 96 h a 29°C . Se adicionó 3 mg/mL de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT) y se incubó en la oscuridad durante 4 h. Después de este tiempo, se procedió a lisar las células con isopropanol ácido (4N) y la placa se leyó a 540 nm en un espectrofotómetro Synergy HT (Biotek). Se utilizaron benznidazol y miltefosina ($50 \mu\text{M}$) como fármacos de referencia.

Resultados y Discusión

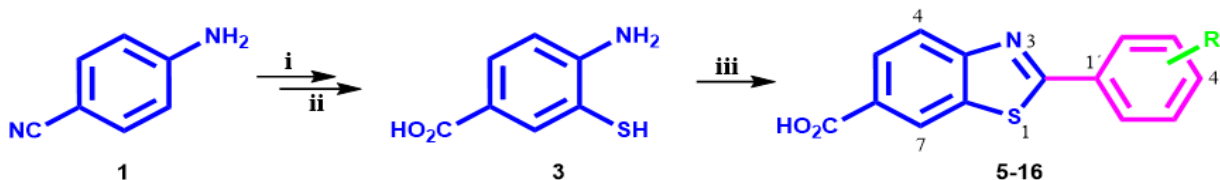
Fundamentados en nuestras observaciones previas sobre la capacidad de este tipo de derivados como potenciales agentes antimaláricos (Charris y col., 2006; Nuñez y col., 2012; Rodríguez y col., 2020; Blanco y col., 2021), nos propusimos completar la serie de compuestos incorporando sustituyentes metoxilados haciendo uso de diferentes aldehídos polimetoxilados disponibles comercialmente. Para la generación del intermediario **3** (esquema 1), no disponible comercialmente, clave para la obtención de los productos finales **5-16**, se usó el 4-aminobenzonitrilo **1** que, al ser tratado con tiocianato de amonio en presencia de bromo, generó el correspondiente 2-aminobenzotiazol-6-carbonitrilo **2**.

Fue necesario optimizar el rendimiento del intermediario clave **3**, para lo cual se modularon algunas variables como: tiempo de reacción, temperatura de la reacción y la base utilizada. Cuando en la hidrólisis alcalina se empleó LiOH, en solución hidroalcohólica 1:1 al 35%, el rendimiento estuvo en el orden 62%, cuando la base fue sustituida por KOH al 35% el rendimiento estuvo en el orden del 87%. Previo fue necesario trabajar con otras concentraciones y tiempos de reacción (Tabla I) para alcanzar un rendimiento optimizado con respecto al reportado previamente (Charris y col., 2006).

Caracterizado el intermediario **3**, éste fue sometido al acoplamiento con los aldehídos respectivos empleando como agente oxidante nitrobenzeno, a diferencia del procedimiento reportado, la reacción se detuvo añadiendo n-heptano. Cinco de los nuevos benzotiazoles **8-12**, de los 12 compuestos reportados en este trabajo, fueron caracterizados a través de las técnicas de infrarrojo y resonancia magnética nuclear uni- y bidimensional, los datos se encuentran descritos en la parte experimental.

La actividad biológica de los compuestos **5-16** se determinó midiendo la capacidad inhibitoria de la proliferación de epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L. braziliensis in vitro* empleando la técnica del MTT, los resultados se reportan en la Tabla II, de donde se puede deducir que los compuestos mono metoxilados orto y meta sustituidos presentaron la mejor actividad inhibitoria tanto en epimastigotes de *T. cruzi* como en promastigotes de *L. braziliensis* comparados con las drogas de referencias BNZ y miltefosina,

Esquema 1: Síntesis de los compuestos benzotiazol 5-16



i: NH_4SCN , Br_2 , ác. acético, ta. ii: KOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, calor, HCl . iii: RCHO , nitrobenzeno, calor

	5	6	7	8	9	10
R	2'-OMe	3'-OMe	4'-OMe	3',4'-OMe	3',5'-OMe	3',4',5'-OMe
	11	12	13	14	15	16
R	2',3',4'-OMe	2',4',6'-OMe	2'-NO ₂	3'-NO ₂	4'-NO ₂	2',4'-NO ₂

Tabla I.

Condiciones empleadas para optimizar rendimiento del intermediario 3

Base	Concen. %	Tiemp. h	Rend. %
NaOH	30	72	76
LiOH	30	72	53
LiOH	35	72	62
LiOH	35	48	57
KOH	30	72	71
KOH	35	72	64
KOH	35	48	87

respectivamente. En lo que respecta a las moléculas trisustituidas la mejor actividad la presentaron los compuestos 2,3,4 y 3,4,5-trimetoxi sustituidos siendo más efectivos sobre los epimastigotes de *T. cruzi* 44,9% y 51,8%, que sobre promastigotes de *L. braziliensis* con valores en el orden de 37,6% y 25,2%, respectivamente.

En lo que respecta a los compuestos nitro-sustituidos, solamente se puede considerar con potencial actividad tripanocida al compuesto mono meta sustituido con un valor en orden de 47,8

Tabla II.

Resultados de la actividad inhibitoria sobre epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L. braziliensis* a la concentración única de 50 μM

No	% Inhibición <i>T. cruzi</i>	% Inhibición <i>L. braziliensis</i>
5	48,76 ± 1,09	48,94 ± 0,15
6	52,76 ± 2,28	45,56 ± 2,12
7	27,23 ± 2,82	33,15 ± 1,60
8	26,34 ± 8,12	19,95 ± 6,36
9	23,80 ± 1,65	10,68 ± 1,13
10	44,95 ± 1,71	37,63 ± 1,09
11	51,80 ± 3,11	25,29 ± 3,22
12	14,66 ± 3,80	21,84 ± 3,69
13	35,11 ± 4,19	11,86 ± 1,72
14	47,80 ± 0,63	37,00 ± 1,25
15	28,64 ± 0,38	14,30 ± 2,27
16	32,57 ± 4,36	21,60 ± 7,22
BNZ	52,88 ± 1,77	-
Milte.	-	48,12 ± 1,15

%. Se puede inferir que un efecto dador de electrones de los grupos metoxilos sobre el anillo aromático está jugando un papel crucial en la actividad biológica que el que ejercen los sustituyentes atractores de electrones como el grupo NO₂ empleado en esta oportunidad, además, se suma la posición que ocupe el referido sustituyente sobre el anillo aromático, donde se puede observar que las posiciones del sustituyente dador de electrones en orto y meta están más favorecidas.

Conclusiones

La síntesis y evaluación biológica como anti-*T. cruzi* y leishmanicida de varios derivados de 2-arilbenzotiazol **5-16** se logró a partir de **1**. Las modificaciones de **R** a través de la incorporación de grupos dadores y atractores electrones como el metoxilo o nitro, respectivamente, y la ocupación con un grupo carboxilo sobre la posición **5** del núcleo del benzotiazol produjeron un efecto significativo sobre la actividad antiparasitaria de estos derivados. Como resultado de esta optimización, se identificaron dos nuevos compuestos **6** y **11** con potencial actividad anti-*T. cruzi* *in vitro*, mientras que en la evaluación como leishmanicida los compuestos **5** y **6** resultaron con actividad similar a la droga clínicamente usada como la miltefosina. Los resultados obtenidos en este estudio son muy prometedores, por lo que, se están realizando los estudios adicionales necesario para determinar el comportamiento *in vivo* y el mecanismo implicado en el patrón de actividad observado para los compuestos considerados como líderes.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (IIF), al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH) y al Ministerio del Poder Popular para Ciencias y Tecnología (MINCYT) proyectos Nos. 20220PGP65 y 222-2024, por el apoyo brindado para la realización de esta investigación. Además, se agradece al Dr. Carlos Muskus. Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales PECET, Universidad de Antioquia, Colombia, por aportarnos la cepa de *L. braziliensis* con la que se realizó parte de este trabajo.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés financiero o con personas que pudieran haber influido en el trabajo reportado.

Referencias Bibliográficas

- Blanco Z, Mijares MR, Ramírez H, Fernández Moreira E, Oviedo HJ, Rodríguez NM, Charris JE. 2021. *In vitro* evaluation and *in vivo* efficacy of nitroimidazole sulfanyl ethyl derivatives against *Leishmania (V.) braziliensis* and *Leishmania (L.) Mexicana*. Parasitolo Res 120(9): 3307-3317.
- Charris J, Camacho J, Ferrer R, Lobo G, Barazarte A, Gamboa N, Rodrigues J, López S. 2006. A convenient route to 2-substituted benzothiazole-6-carboxylic acids using nitrobenzene as oxidant. J Chem Res 12: 769-770.
- Cuevas-Hernández RI, Correa-Basurto J, Flores-Sandoval CA, Padilla-Martínez II, Nogueada-Torres B, Villa-Tanaca M, Tamay-Cach F, Nolasco-Fidencio JJ, Trujillo-Ferrara JG. 2016. Fluorine-containing benzothiazole as a novel trypanocidal agent: design, in silico study, synthesis and activity evaluation. Med Chem Res 25(2): 211-224.
- De Rycker M, Thomas J, Riley J, Brough SJ, Miles TJ, Gray DW. 2016. Identification of trypanocidal activity for known clinical compounds using a

- new *Trypanosoma cruzi* hit-discovery screening cascade. PLoS Negl Trop Dis 10(4): e0004584.
- Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, Abuhamidah A, Traina MI, Sanchez DR, Soverow Meymandi JSK. 2016. Safety profile of nifurtimox for treatment of Chagas Disease in the United States. Clin Infect Dis 63(8): 1056-1062.
- Guevara P, Dias M, Rojas A, Crisantes G, Abreu-Balco M, Umezawa E, Vazques M, Levin M, Añez N, Ramírez JL. 2005. Expression of Fluorescent Genes in *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae): Its Application to Parasite-Vector Biology. J Med Entomo. 42(1): 48-56.
- Lasing T, Phumee A, Siriyasatien P, Chitchak K, Vanalabhpattana P, Mak K-K, Ng CH, Vilaivan T, Khotavivattan T. 2020. Synthesis and antileishmanial activity of fluorinated rhodacyanine analogues: The 'fluorine-walk' analysis. Bioorg Med Chem 28(1):115187.
- Leañez J, Nuñez J, García-Marchan Y, Sojo F, Arvelo F, Rodríguez D, Buscema I, Alvarez-Aular A, Bello J, Kouznetsov V, Serrano-Martín X. 2019. Anti-leishmanial effect of spiro dihydroquinoline-oxindoles on volume regulation decrease and sterol biosynthesis of *Leishmania braziliensis*. Exp Parasitol 198: 31-38.
- Martínez-Cerón S, Gutiérrez-Nágera NA, Mirzaeicheshmeh E, Cuevas-Hernández RI, Trujillo-Ferrara JG. 2021. Phenylbenzothiazole derivatives: effects against a *Trypanosoma cruzi* infection and toxicological profiles. Parasitol Res 120(8): 2905-2918.
- Menezes JPB, Guedes CES, Petersen ALD, Fraga DBM, Veras PST. 2015. Advances in development of new treatment for Leishmaniasis. Biomed Res Int 2015: 815023.
- Nuñez J, Bompard D, Charris J, Camacho J, Rodríguez D, Rodríguez T, Visbal G, Álvarez A, García Y, Serrano X. 2012. Efectos deletorios del jc25 sobre la bioenergética celular y la biosíntesis de esteroides de *Leishmania braziliensis*. Rev Fac Far-UCV. 75(2): 50-58.
- Olivera MJ, Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Herazo R, Agreda-Rudenko D, Flórez C, Duque S, Nicholls RS. 2017. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. PLoS One 12(9): e0185033.
- Patrick DA, Gillespie JR, McQueen J, Hulverson MA, Ranade RM, Creason SA, Herbst ZM, Gelb MH, Buckner FS, Tidwell RR. 2017. Urea Derivatives of 2-aryl-benzothiazol-5-amines: A new class of potential drugs for human African Trypanosomiasis. J Med Chem 60(3): 957-971.
- Rodríguez M, Gutiérrez J, Domínguez J, Peixoto PA, Fernández A, Rodríguez N, Deffieux D, Rojas L, Quideau S, Pouységu L, Charris J. 2020. Synthesis and leishmanicidal evaluation of sulfanyl and sulfonyl-tethered functionalized benzoate derivatives featuring a nitroimidazole moiety. Arch Pharm 353(5): e2000002.
- Savoia D. 2015. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. J Infect Dev Ctries 9(6): 588-596.
- Torrice F, Gascón J, Ortiz L, Pinto J, Rojas G, Palacios A, Barreira F, Blum B, Schijman AG, Vaillant M, Strub-Wourgaft N, Pinazo MJ, Bilbe G, Ribeiro I. 2023. A phase 2, randomized, multicenter, placebo-controlled, proof-of-concept trial of oral fexinidazole in adults with chronic indeterminate Chagas disease. Clin Infect Dis 76(3): e1186-e119.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Álvarez MG, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. 2009. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti-Infect Ther 7(2): 157-163.
- World Health Organization. 2023. Chagas Disease (American trypanosomiasis) Fact sheet, Geneva, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-American>. (Accesado 18 Abril 2023).
- World Health Organization (2023) Leishmaniasis. Fact sheet, Geneva <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis> (Accesado 18 Abril 2024).
- Yadav KP, Rahman MdA, Nishad S, Maurya SK, Anas M, Mujahid M. 2023. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. Intelligent Pharmacy 1(3): 122-132.