

RESSALVA

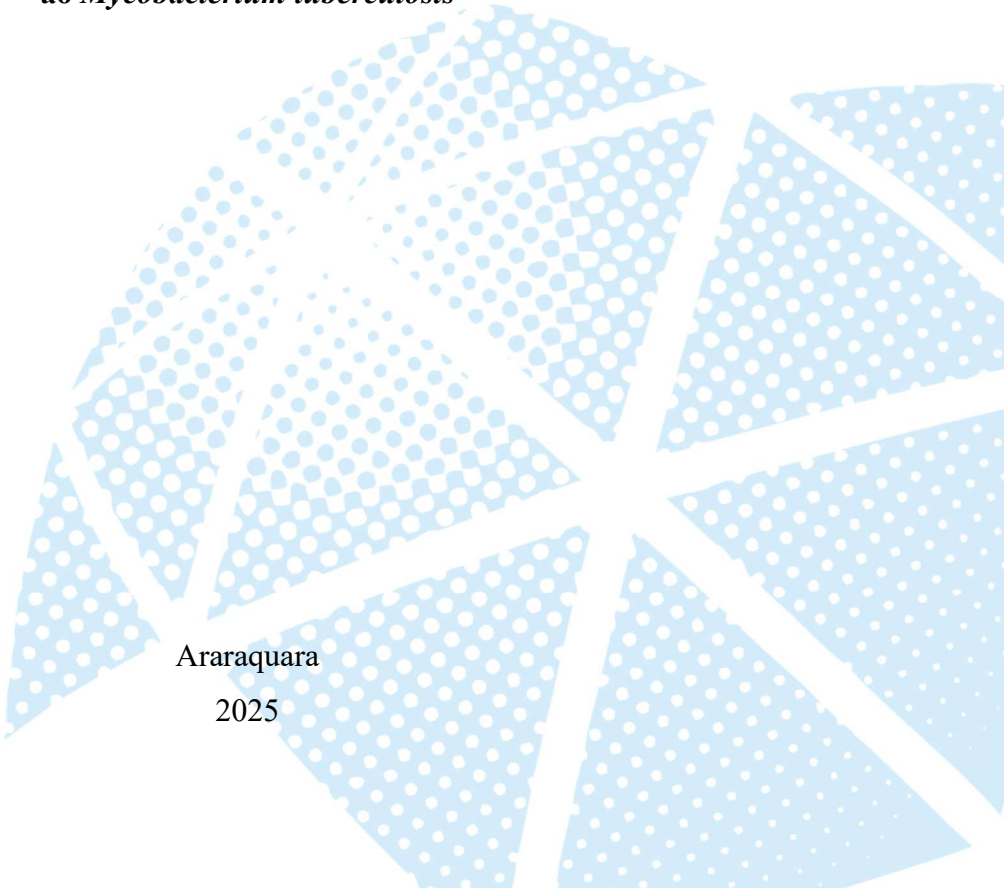
Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 23/04/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

MAIARA ALANE BARALDI CERQUETANI ROSA

**Síntese, análise da atividade *in vitro* e do mecanismo de ação de novas chalconas frente
ao *Mycobacterium tuberculosis***

Araraquara
2025



MAIARA ALANE BARALDI CERQUETANI ROSA

**Síntese, análise da atividade *in vitro* e do mecanismo de ação de novas chalconas frente
ao *Mycobacterium tuberculosis***

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Biociências e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia.

Área de Concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan

Coorientador: Prof. Dr. Cauê Benito Scarim

Araraquara

2025

-
- R788s** Rosa, Maiara Alane Baraldi Cerquetani.
Síntese, análise da atividade *in vitro* e do mecanismo de ação de novas chalconas frente ao *Mycobacterium tuberculosis* / Maiara Alane Baraldi Cerquetani Rosa. – Araraquara, 2025.
76 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia. Área de concentração: Microbiologia.
- Orientador: Fernando Rogério Pavan.
Coorientador: Cauê Benito Scarim.
1. *Mycobacterium tuberculosis*. 2. Tuberculose. 3. Chalconas. I. Pavan, Fernando Rogério, orient. II. Scarim, Cauê Benito, coorient. III. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Síntese, caracterização e análise da atividade in vitro e do mecanismo de ação de novas chalconas frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

AUTORA: MAIARA ALANE BARALDI CERQUETANI ROSA

ORIENTADOR: FERNANDO ROGERIO PAVAN

COORIENTADOR: CAUÊ BENITO SCARIM

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências, área de conhecimento: Bacteriologia pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FERNANDO ROGERIO PAVAN (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Biológicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. PEDRO PAULO CORBI (Participação Virtual)
Departamento de Química Inorgânica / Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da Unesp

Araraquara, 23 de abril de 2025

Dedico este trabalho à minha família que foi, é e sempre
será o meu alicerce na minha caminhada. Esse título é nosso.

Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, acho que devo agradecer à Deus, ao universo, ao destino, aos guias ou o que quer que seja que eu acredite, ou que você acredite. Sou grata por ter semente da pesquisa plantada na minha cabeça desde muito tempo e por ter tido a oportunidade de encontrar caminhos que me permitissem desenvolver este sonho. Não sei de muita coisa, me sinto perdida muito mais vezes do que posso contar, mas tenho certeza de que farmácia foi a escolha certa e de que eu amo o que eu faço. O mundo da pesquisa me encanta e é por isso que a cada dia eu quero conhecer mais cada etapa dele!

Depois, não me levem mal, por favor! Eu sou bem humilde normalmente, mas hoje eu acho que devo agradecer a mim mesma. Durante o mestrado passei por inúmeros desafios, medos e problemas, que me fizeram duvidar de mim e do meu caminho. Não acho que meu trabalho foi perfeito, na verdade, duvido que exista perfeição dentro da pesquisa, mas sou feliz de ter persistido sempre. Foi uma experiência e tanto!

Aos meus familiares, Giseli, Luiz, Melina, Gustavo e Antonieta, obrigada por me apoiarem em cada passo, por aguentarem a saudade e sempre me incentivarem. Muito do que eu faço e busco é por vocês e por mim. Vocês são fortaleza e, cada um com seu jeitinho bem peculiar, me mostra coragem e garra para buscar realizar todos os meus sonhos, para ser alguém melhor e para ter um propósito. Devo um agradecimento especial aos meus pais, Giseli e Luiz, por me proporcionarem condições de estar aqui e sempre serem fonte de motivação. Ver vocês orgulhosos é a maior recompensa. O colo de vocês sempre foi combustível para continuar. Devo tudo isso a vocês.

Aos meus amigos de escola, Dani, Marcos, Fraga, Pedro e Fabio, e aos de graduação, Nyc, Tuzi, Marcio, Magô, Ju e Liss. Obrigada por se fazerem presentes e vibrar com cada conquista, mesmo que as vezes sem ter ideia do que eu estava fazendo aqui. Em especial, à Liss, que seguiu sendo minha irmã gêmea e encarou um mestrado junto comigo, nos tornando cada vez mais uma unidade (já que somos, falamos, pensamos, sofremos tudo igual).

Aos meus parceiros do LAPDESF: Aline, Andressa, João, Chiba, Jean, Ju, Pam, Luna, Ana Lydssen, Any, Emílio, Felipe, Laís e os muitos outros que não tive a oportunidade de conviver muito. Obrigada por me acolherem nesse mundo totalmente novo que eu resolvi me aventurar. Obrigada Line por sempre acalmar meu coraçãozinho e me ensinar síntese e caracterização de forma tão didática. João, Chiba e Ju, vocês não sabem o quanto sou grata por todas as ideias de mudança de rota, interpretação de espectros e desesperos com chalconas.

Aos meus parceiros do TB LAB: Vini, Gra, Rafa, Edson, Giu, Vand, Mauro, Laura, Ana Clara, Ana Carol, Yas, Karina, Sabrina, Rafael, Lari, Jana, Cesar e Cristian. Cada um de vocês impactou de alguma forma a minha vida. Em especial, ao meu quarteto preferido (Vini, Gra, Rafa e eu), o laboratório voltou a ter a sensação de casa com vocês por perto, todo nosso carinho, brincadeiras, surtos, companheirismo e respeito fizeram esse período muito feliz. Giu, obrigada por ser meu exemplo de pós-graduação e pela parceria mesmo de longe. Edson, obrigada pela paciência e pelo prazer de te ter como primeiro orientando.

As minhas amigas BBAFers, Thais, Bia, Tarci e Fer, por terem surgido inesperadamente e fazer a caminhada mais alegre com a companhia de vocês. Ter amigas mestradas é tudo de bom.

Aos meus amigos Isabelle, Glória, Harã, Intro e Dirê, por todo o apoio e por serem casa nessa Araraquara já tão diferente (apesar de eu ter sumido nos períodos caóticos da pós-graduação).

Ao meu coorientador, Cauê, por me permitir conhecer o mundo da química farmacêutica. E ao meu orientador, Fer, que está comigo desde a iniciação científica. Sua forma de orientar foi essencial para o meu desenvolvimento, tudo o que sei devo a você. Obrigada pela orientação, incentivo e paciência, por tirar todas as minhas dúvidas e por ser a pessoa mais calma do mundo enquanto eu estou prevendo todos os cenários catastróficos!

A Universidade Pública e à minha melhor escolha, a Unesp, aos funcionários que ajudam a alegrar os dias e a estrutura que permite que o trabalho aconteça. E aos pilares de ensino, pesquisa e extensão, sempre presentes e que me tornaram a pessoa e profissional que sou hoje.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Cada farmacêutico possui um pouco da magia
elementar dentro de si”

(Autor desconhecido)

RESUMO

A tuberculose é um problema de saúde que tem como principal agente etiológico o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Sua problemática se destaca pela alta taxa de resistência aos antimicrobianos e por ser a principal causa de morte no mundo causada por um único agente infeccioso. Assim, é de extrema importância o desenvolvimento de pesquisa de novos fármacos para atuarem contra este patógeno. As chalconas são uma classe de compostos orgânicos que possuem atividade potencial contra várias doenças e atua em diversos mecanismos biológicos, além de apresentar uma síntese com poucas etapas, mostrando-se uma classe promissora no desenvolvimento de novos fármacos. O objetivo deste trabalho consiste na síntese de três chalconas inéditas e na avaliação de seu potencial frente a cepas sensíveis e resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, além da elucidação de seu mecanismo de ação. Os compostos foram sintetizados através da reação de Suzuki e da condensação de Claisen-Schmidt, caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear e por Espectrometria de Massas obtendo-se, então, três compostos inéditos para o continuamento de estudos com metodologias *in vitro*. Dois compostos apresentaram atividade promissora frente ao bacilo com CIMs entre 2,68 µg/mL e 4,53 µg/mL e índices de citotoxicidade entre 93,69 µg/mL e 220,44 µg/mL frente a macrófagos, além de 107,58 µg/mL e 300,00 µg/mL frente a fibroblastos, resultando em índices de seletividade que garantem a segurança citotóxica destes compostos. Apesar disso, nenhum dos compostos sintetizados apresentou atividade frente a cepas mono e multirresistentes aos fármacos da terapia padrão. A Relação Estrutura Atividade destes compostos pode estar associada ao padrão de substituição do anel aromático da carbonila, já que a presença de grupamentos doadores de elétrons na posição *para* aumentam a atividade biológica. Portanto, as chalconas demonstraram ser uma alternativa promissora no desenvolvimento de novos fármacos contra a tuberculose, porém, é ideal o continuamento de estudos a fim de entender mais sobre a Relação Estrutura Atividade destas moléculas a fim de encontrar uma alternativa potencial para o tratamento da doença.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculose; chalconas.

ABSTRACT

Tuberculosis is a health problem whose main etiological agent is the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. This problem is notable for its high rate of resistance to antimicrobials and for being the leading cause of death in the world caused by a single infectious agent. Therefore, it is extremely important to develop research into new drugs to act against this pathogen. Chalcones are a class of organic compounds that have potential activity against several diseases and act in several biological mechanisms, in addition to presenting a synthesis with a few steps, showing themselves to be a promising class in the development of new drugs. The objective of this work is to synthesize three new chalcones and evaluate their potential against sensitive and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, in addition to elucidating their mechanism of action. The compounds were synthesized through the Suzuki occurrence and Claisen-Schmidt condensation, characterized by Nuclear Magnetic Resonance and Mass Spectrometry, and three detailed compounds were found for further studies with *in vitro* methodologies. Two compounds showed promising activity against the bacillus with MICs between 2.68 µg/mL and 4.53 µg/mL and cytotoxicity indices between 93.69 µg/mL and 220.44 µg/mL against macrophages, in addition to 107.58 µg/mL and 300.00 µg/mL against fibroblasts, resulting in selectivity indices that guarantee the cytotoxic safety of these compounds. Despite this, none of the synthesized compounds showed activity against mono and multiresistant strains to standard therapy drugs. The Structure-Activity Relationship of these compounds may be associated with the substitution pattern of the aromatic carbonyl ring, since the presence of electron-donating groups in the position to increase biological activity. Therefore, chalcones have shown to be a promising alternative in the development of new drugs against tuberculosis; however, it is ideal to continue studies to understand more about the Molecular Structure-Activity Relationship to find a potential alternative for the treatment of the disease.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; chalcones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Bacilo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	19
Figura 2 - Ciclo de Transmissão.	21
Figura 3 - Medicamentos do Tratamento de Primeira Linha.	23
Figura 4 - Panorama de Estudo de Novos Fármacos.	24
Figura 5 - Estrutura geral das Chalconas.	25
Figura 6 - Planejamento Estrutural dos Compostos.	30
Figura 7 - Representação dos produtos finais e suas respectivas porções.	31
Figura 8 - Esquema Reacional da Rota Sintética A.	32
Figura 9 - Esquema Reacional da Rota Sintética B, etapa “a”.	34
Figura 10 - Esquema Reacional da Rota Sintética B, etapa “b”.	35
Figura 11 - Estrutura química do composto (A)	42
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H do composto (A) (600 MHz, DMSO -d ₆).	61
Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (A) (151 MHz, DMSO -d ₆).	61
Figura 14 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (A)-	61
Figura 15 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (A).	61
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H do composto (B) (600 MHz, DMSO -d ₆).	62
Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (B) (151 MHz, DMSO -d ₆).	62
Figura 18 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (B).	63
Figura 19 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (B).	63
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do composto (C) (600 MHz, DMSO -d ₆).	64

Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (C) (151 MHz, DMSO -d6).	64
Figura 22 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (C).	64
Figura 23 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (C).	65
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H do composto (D) (600 MHz, DMSO -d6).	65
Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (D) (151 MHz, DMSO -d6).	66
Figura 26 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (D).	66
Figura 27 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (D).	67
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto (E) (600 MHz, DMSO -d6).	67
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (E) (151 MHz, DMSO -d6).	68
Figura 30 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (E).	68
Figura 31 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (E).	69
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H do composto (1) (600 MHz, DMSO -d6).	69
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1) (151 MHz, DMSO -d6).	70
Figura 34 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (1).	70
Figura 35 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (1).	71
Figura 36 - Espectro de massas do composto (1).	71
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto (2) (600 MHz, DMSO -d6).	72
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (2) (151 MHz, DMSO -d6).	72
Figura 39 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (2).	73
Figura 40 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (2).	73
Figura 41 - Espectro de massas do composto (2).	74

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H do composto (3) (600 MHz, DMSO -d6).	74
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3) (151 MHz, DMSO -d6).	75
Figura 44 - Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (3).	75
Figura 45 - Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (3).	76
Figura 46 - Espectro de massas do composto (3).	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Métodos de Purificação.	37
Tabela 2 - Aspectos dos Compostos e Rendimento por Etapa.	38
Tabela 3 - Deslocamentos químicos presentes nos espectros de ^1H e ^{13}C de RMN do composto (A).	39
Tabela 4 - Deslocamentos químicos presentes nos espectros de ^1H e ^{13}C de RMN dos compostos (B), (C), (D) e (E).	40
Tabela 5 - Deslocamentos químicos presentes nos espectros de ^1H e ^{13}C de RMN dos compostos (1), (2) e (3).	43
Tabela 6 - Resultados do ensaio de Concentração Inibitória Mínima.	47
Tabela 7 - Resultados do Ensaio de Citotoxicidade.	48
Tabela 8 - Índice de Seletividade.	50
Tabela 9 - Resultados do ensaio de Concentração Inibitória Mínima Frente a Cepas Resistentes.	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	<i>American type culture collection</i>
BOC	dicarbonato de di-terc-butila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CF	Isolado Clínico Hospital Clemente Ferreira
CH	Chalcona
CIM ₉₀	Concentração Inibitória Mínima
DMEM	<i>Dulbecco's modified eagle medium</i>
EM	Espectrometria de Massas
EMB	etambutol
IC ₅₀	Índice de Citotoxicidade
INH	isoniazida
IS	Índice de Seletividade
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OADC	Suplemento composto por ácido oleico, albumina, dextrose e catalase
ODS	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PZA	pirazinamida
REA	Relação Estrutura Atividade
REMA	Ensaio de Microdiluição com Revelação por Resazurina
RIF	rifampicina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SFB	Soro Fetal Bovino
SP	São Paulo

TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose Multirresistente
TB-pré-XDR	Tuberculose Pré Extensivamente Resistente
TB-RI	Tuberculose Resistente à Isoniazida
TB-RR	Tuberculose Resistente à Rifampicina
TB-XDR	Tuberculose Extensivamente Resistente
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	A TUBERCULOSE.....	19
1.2	INFECÇÃO E CICLO DE TRANSMISSÃO	20
1.3	RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	22
1.4	TRATAMENTO.....	22
1.5	PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS CONTRA A TUBERCULOSE	24
1.6	CHALCONAS.....	25
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVOS GERAIS	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1	PLANEJAMENTO ESTRUTURAL.....	29
3.2	SÍNTESE	31
3.2.1	Rota Sintética A.....	31
3.2.2	Rota Sintética B.....	34
3.3	MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO	36
3.3.1	Coluna de Bancada	36
3.3.2	Biotage® Isolera™	36
3.4	CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL.....	37
3.4.1	Cromatografia de Camada Delgada (CCD).....	37
3.4.2	Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	37
3.4.3	Espectrometria de Massas (EM).....	37
3.5	ENSAIOS BIOLÓGICOS	37
3.5.1	Cultivo Bacteriano.....	37
3.5.2	Cultivo Celular	37
3.5.3	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM ₉₀).....	38
3.5.4	Determinação do Índice de Citotoxicidade (IC ₅₀)	39
3.5.5	Determinação do Índice de Seletividade (IS)	40
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS	41
4.1.1	Síntese e Purificação.....	41
4.1.2	Caracterização	42

4.2	ENSAIOS BIOLÓGICOS	49
5	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE CARACTERIZAÇÃO	61

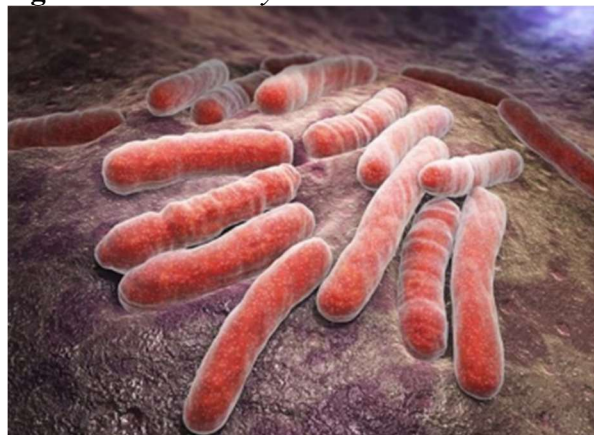
1 INTRODUÇÃO

1.1 A TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) afeta a humanidade desde seus primórdios, sendo responsável por uma alta taxa de morbimortalidade. Com a revolução industrial, o aumento da carga horária de trabalho e os problemas de saúde e de desnutrição sua transmissão foi facilitada, até que o progresso na economia e das questões sociais levou à diminuição desse número. Foi em 1882 que a natureza infecciosa da doença foi elucidada por Robert Koch, no trabalho “Die Aetiologie der TB” e a partir de 1944 houve a introdução de medicamentos, principalmente em países desenvolvidos, resultando na queda da mortalidade por essa enfermidade (Orcau; Caylà; Martínez, 2011).

A TB possui como principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) (Word Health Organization, 2024), um bacilo (Figura 1) que possui uma estrutura de parede celular muito complexa e importante para o entendimento de sua patogenicidade. Esta parede é composta por peptidoglicanos, polissacarídeos e ácido micólicos formando uma camada externa (VERMA *et al.*, 2023). Quando um indivíduo entra em contato com o bacilo, pode gerar uma infecção pulmonar ou extrapulmonar (Orcau; Caylà; Martínez, 2011). A manutenção desta doença está associada a fatores tanto socioeconômicos quanto do estado de saúde do paciente, exigindo esforços em vários âmbitos para sua erradicação (Barreira, 2018). Alguns fatores de risco associados ao paciente são: tabagismo, diabetes e infecção por HIV. Enquanto isso, os fatores socioeconômicos incluem pobreza e subnutrição (Word Health Organization, 2024).

Figura 1 - Bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.



Fonte: retirado de Dutta, S. S.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em seu Relatório Global da Tuberculose de 2024, a TB é a principal causa de morte causada por um único agente infeccioso.

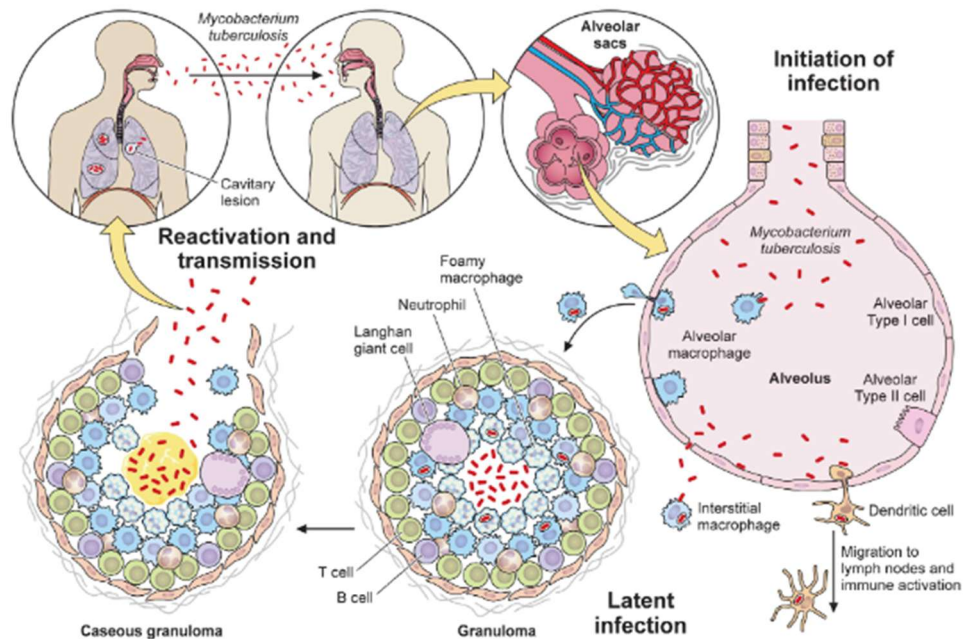
No ano de 2023, aproximadamente 8,16 milhões de pessoas foram infectadas e diagnosticadas com TB em todo o planeta e estima-se que cerca de 1,25 milhão de pessoas foram a óbito. Além disso, é provável que cerca de 10,8 milhões de pessoas foram infectadas, porém, nem todas foram notificadas (World Health Organization, 2024). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, foram registrados mais de 80 mil casos de TB em 2023, além de cerca de 5 mil óbitos causados pela doença (Brasil, 2024).

Com o objetivo de erradicar esta epidemia até o ano de 2030, os Estados-membros da Organização das Nações Unidas (ONU) traçaram metas e objetivos, se comprometendo com a estratégia End TB e com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Desta forma, os participantes devem realizar esforços em diversas áreas para alcançar os marcos e metas definidos (World Health Organization, 2024). Enquanto isso, o Brasil estruturou o “Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública”, estabelecendo ações específicas para o cenário brasileiro (Epidemiológico, 2024).

1.2 INFECÇÃO E CICLO DE TRANSMISSÃO

O ciclo se inicia quando um indivíduo entra em contato com aerossóis do bacilo *Mtb* e o mesmo alcança os alvéolos pulmonares (infecção primária), infectando os macrófagos e células dendríticas presentes nesta área, ativando a resposta imune adaptativa do hospedeiro. Em contrapartida, outra área atingida são as das células epiteliais alveolares do tipo II, que não é capaz de controlar muito bem a infecção. Os macrófagos migram para o interstício, liberando bactérias que, por sua vez, são fagocitadas pelos macrófagos intersticiais. Os macrófagos infectados e não infectados, juntamente com monócitos, neutrófilos e células T formam o granuloma característico da doença. Desta forma, a infecção é controlada através da eliminação do bacilo ou da formação de um granuloma estável, em que a bactéria está em um estado de latência. Neste momento, o paciente é assintomático e não consegue transmitir o patógeno (Rahlwes *et al.*, 2023).

A infecção ativa também pode acontecer, seja através da reativação da infecção latente, seja a partir da não contenção da infecção após a infecção primária, causando, então, a infecção pós-primária (Suárez *et al.*, 2019). Em casos de imunodeficiência, o chamado granuloma caseum é formado no qual ocorre a liquefação de sua região central, proporcionando um ambiente propício para o desenvolvimento bacteriano. Assim, o bacilo se dissemina pelo organismo, favorecendo o aparecimento de sintomas, como tosse, e a transmissão para novos hospedeiros, o que permite a manutenção de seu ciclo de vida (Figura 2) (Rahlwes *et al.*, 2023).

Figura 2 - Ciclo de Transmissão.

Fonte: retirado de Suárez *et al.*, 2019.

Essa transmissão de indivíduo para indivíduo ocorre através dos aerossóis, porém, ela também está associada a alguns fatores de risco, como: frequência de contato com alguém que possui a infecção ativa, duração do contato, proximidade, quantidade de exposição ou virulência dos bacilos e suscetibilidade do hospedeiro. Além disso, fatores de vida como clima, trabalho e fatores de virulência do próprio patógeno também são pontos importantes para a infecção e desenvolvimento da doença ativa (Hoagland *et al.*, 2016).

Destaca-se a ação dos fatores de virulência do microrganismo para a disseminação da infecção e o desenvolvimento de virulência. Esses fatores podem ser não proteicos, formados por lipídios, ácidos nucleicos e metabólitos, que possuem função essencial na superfície celular e de interação com alvos do hospedeiro. A estrutura da parede celular micobacteriana serve de proteção contra as células do sistema imune. Já os fatores de virulência proteicos incluem reguladores de produção de citocinas, moduladoras de morte celular e outros mecanismos que são de extrema importância para a sobrevivência do organismo (Rahlwes *et al.*, 2023).

Quando a infecção atinge os pulmões e alvéolos pulmonares e se manifesta clinicamente, temos a tuberculose pulmonar, na qual o paciente pode apresentar os seguintes sintomas: febre, sudorese, fadiga, tosse e perda de peso. Quando se dissemina para outros tecidos e sistemas, temos a tuberculose extrapulmonar, que pode possuir diversos sintomas, de acordo com o local atingido (Palanivel *et al.*, 2023).

1.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA

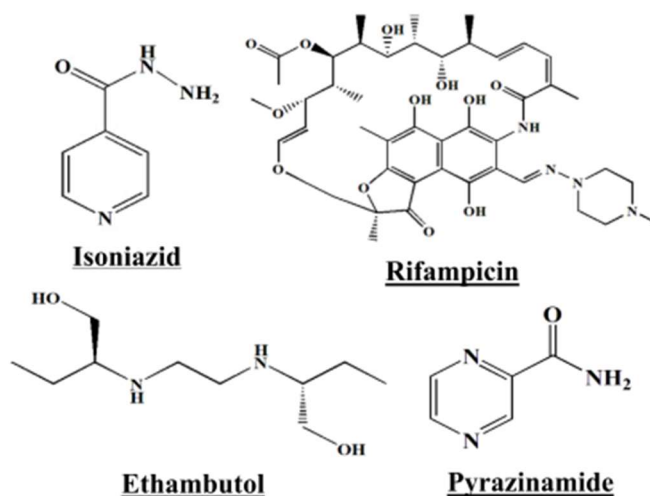
O desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos é um grande problema de saúde que exige esforços de vários setores, desde o paciente e profissionais de saúde até pesquisadores e grandes indústrias, além do governo (Gajdács, 2019). Sendo assim, a tuberculose resistente destaca-se como um problema a ser combatido. Entre todas as pessoas com diagnóstico confirmado de TB pulmonar em todo o mundo, cerca de 176 mil apresentaram algum tipo de resistência (World Health Organization, 2024).

As definições de resistência para esta patologia são as seguintes: TB resistente à rifampicina (TB-RR), TB resistente à isoniazida (TB-RI), TB multirresistente (TB-MDR), ou seja, que apresenta resistência tanto à rifampicina quanto à isoniazida; TB pré-extensivamente resistente (TB-pré-XDR), que apresenta resistência à rifampicina e a alguma fluoroquinolona, além de e, por fim, a TB extensivamente resistente (TB-XDR), a qual possui resistência à rifampicina, à qualquer fluoroquinolona e a bedaquilina ou linezolida. Além disso, podemos classificá-la em resistência adquirida (que ocorre na reativação da doença) ou em resistência transmitida (quando um indivíduo contaminado com uma cepa já resistente, transmite para outro) (World Health Organization, 2024).

O *Mtb* possui diversos mecanismos que conferem resistência aos antibióticos. A resistência intrínseca é aquela relacionada a características próprias da bactéria, como por exemplo, a presença de enzimas beta-lactamases e a formação de sua parede celular, o que impossibilita a ação de vários compostos. Entretanto, a resistência adquirida é aquela relacionada à alterações genéticas obtidas durante o tratamento, como por exemplo, a alteração dos genes alvos dos fármacos ou a alteração de enzimas que ativam os fármacos. A resistência adquirida possui como facilitadores o tratamento prolongado, adesão inadequada do tratamento e até mesmo a pobreza (Farhat *et al.*, 2024; Verma *et al.*, 2023).

1.4 TRATAMENTO

Infecções causadas por cepas sensíveis aos antibióticos são tratadas pelo regime de curta duração, que consiste em 2 meses de fase intensiva, com o objetivo de diminuir a carga bacteriana, através da administração de rifampicina (RIF), isoniazida (INH), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA), seguido de 4 meses de fase de continuação, com o objetivo de eliminar os bacilos restantes, através da administração de RIF e INH. Vale ressaltar que no caso de TB extrapulmonar o tempo de tratamento pode variar (Figura 3) (Motta *et al.*, 2024; Suárez *et al.*, 2019).

Figura 3 - Medicamentos do Tratamento de Primeira Linha.

Fonte: retirado de A Zaidi *et al.*, 2023.

Para infecções causadas por cepas resistentes, os medicamentos de segunda linha são utilizados no tratamento. Entre eles destacam-se a amicacina, fluoroquinolonas, ácido para-aminossalicílico, etionamida e a D-cicloserina, além dos compostos recém-descobertos (bedaquilina, delamanida e protomanida). Ao todo, existem três categorias de regime de tratamento (World Health Organization, 2024; Wulandari *et al.*, 2024). Primeira categoria: para TB-RR e TB-MDR são utilizadas a bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino durante 6 meses (com possibilidade de extensão por mais 3 meses). Para TB-pré-XDR, o mesmo tratamento é utilizado, exceto o moxifloxacino. Segunda categoria: utilizam-se medicamentos orais, durante 9 meses (com possibilidade de 2 meses de extensão) para TB-RR e TB-MDR. Terceira categoria: pode incluir medicamentos injetáveis (amicacina) e dura de 18 a 20 meses (World Health Organization, 2024).

Os efeitos adversos aos medicamentos utilizados contra a TB é um dos pontos principais para a não adesão ou para a adesão inadequada ao tratamento. Entre eles, os mais comuns são náusea, vômito e exantema. A toxicidade hepática grave pode ocorrer, necessitando de interrupção do tratamento por determinado tempo. Outros efeitos adversos graves são mais raros, como neuropatia periférica e psicose (Suárez *et al.*, 2019).

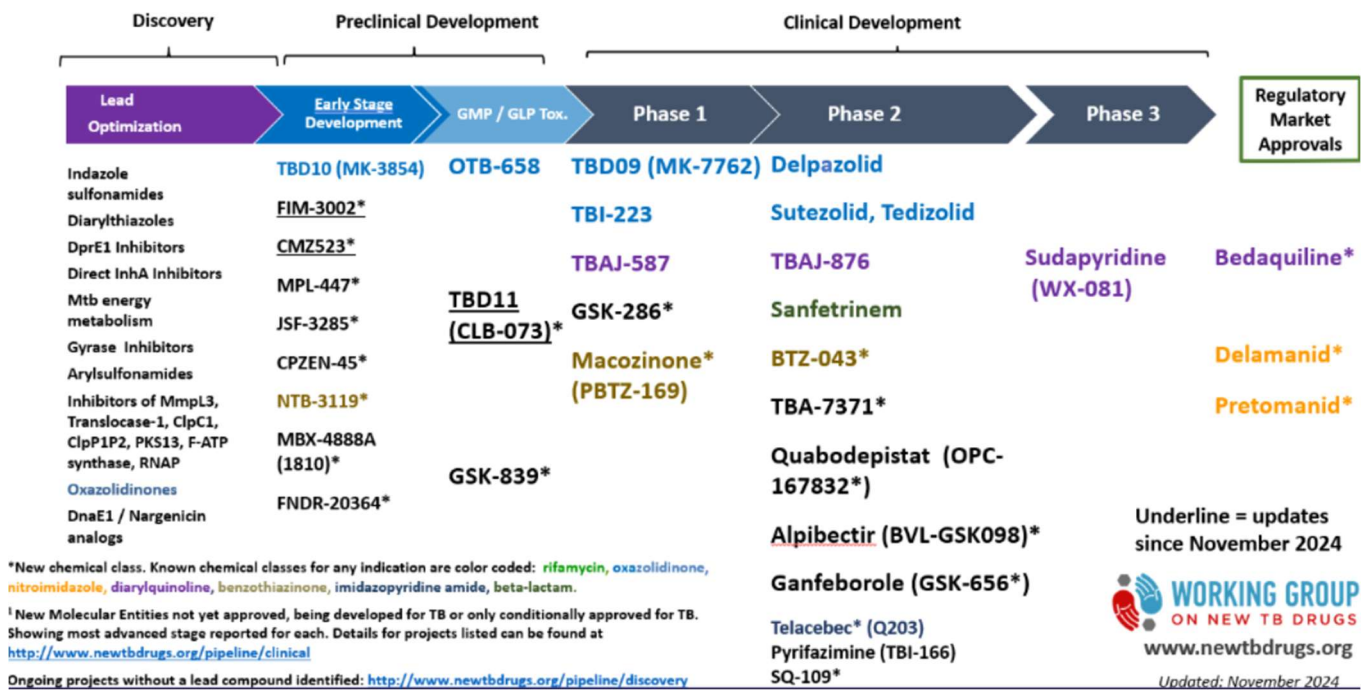
Vale ressaltar que o padrão de tratamento é alterado ao longo do tempo de acordo com a descoberta de novos compostos. Além disso, é importante a busca por novas alternativas de fármacos contra o *Mtb* que apresentem uma maior segurança e eficácia, diminuindo o tempo de tratamento, possuindo atividade contra cepas sensíveis e, principalmente, contra cepas resistentes e diminuição dos efeitos adversos (Motta *et al.*, 2024; Verma *et al.*, 2023).

1.5 PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS CONTRA A TUBERCULOSE

A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos no geral apresentaram um declínio nas últimas décadas. Isso se deve pelo fato de as empresas farmacêuticas e o governo considerarem o desenvolvimento de medicamentos para as doenças microbianas como um grande risco financeiro sem garantia de retorno, ou com um retorno baixo, caso ele exista (Gajdacs, 2019). No contexto da tuberculose, depois de anos sem a aprovação de novos medicamentos, tivemos a aprovação de apenas três deles nas últimas duas décadas (bedaquilina, delamanida e pretomanida) (Figura 4). Apesar disso, estes novos medicamentos já possuem cepas resistentes a eles. Por isso, é de extrema importância a continuidade de estudos de novos candidatos ao tratamento (Singh, 2024).

Figura 4 - Panorama de Estudo de Novos Fármacos.

2024 Global New TB Drug Pipeline¹



Fonte: retirado de Working Group On New Tb Drugs, 2024.

No desenvolvimento de novos fármacos contra a TB, buscam-se algumas características importantes, como um mecanismo de ação inédito, encurtamento do tempo de tratamento, ação rápida frente ao bacilo, otimização de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, possibilidade de realização da terapia combinada e garantia da segurança em populações específicas (grávidas e crianças) (Hoagland *et al.*, 2016). Muitos estudos já estão em andamento e apresentam resultados promissores, com novos alvos moleculares e mecanismo de ação, com

foco principalmente naqueles que possibilitem o encurtamento do regime de terapia (Singh, 2024).

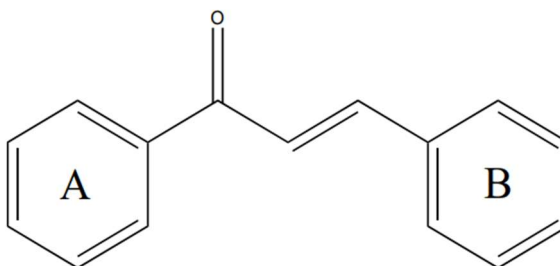
Entretanto, a TB ainda é um grave problema de saúde que exige esforços em vários âmbitos, com o envolvimento de diversos setores, inclusive criando uma aliança entre indústria e a academia. A pesquisa de novos fármacos deve ser intensificada para que as metas da End TB e os ODS sejam alcançados, visando o encurtamento do tratamento e a ação em bactérias resistentes (Blakemore *et al.*, 2018; Word Health Organization, 2024; Hoagland *et al.*, 2016; Singh, 2024; Verma *et al.*, 2023)

1.6 CHALCONAS

As chalconas (CH) ((E)-1,3-difenil-2-propeno-1-ona) são uma classe de compostos provenientes de plantas, frutas e vegetais muito utilizada na medicina tradicional e associada a diversas atividades biológicas, tendo compostos pertencentes à esta classe já clinicamente testados e comercializados. Além disso, elas também podem ser sintetizadas através de diversas metodologias e com alto rendimento (Gomes *et al.*, 2017; Rodríguez-Silva; Prokopczyk; Dos Santos, 2022; Zhou, 2015).

Elas são formadas por dois anéis aromáticos ligados por uma ponte de carbonila α,β -insaturada de três carbonos (Mahapatra; Bharti; Asati, 2015). Ela pode existir tanto na forma cis quanto na forma trans (mais favorável). Na imagem a seguir podemos observar a representação de uma molécula desta classe (Figura 5).

Figura 5 - Estrutura geral das Chalconas.



Fonte: adaptado e extraído de Mahapatra; Bharti; Asati, 2015.

As CHs e seus derivados são responsáveis por inúmeras propriedades biológicas, como anti inflamatórias (Israfi *et al.*, 2007), antioxidante, anticâncer, anti microbianas, anti-histamínicas, antialérgica, antiviral, antifúngica, antimalárica, anti hiperglicêmica (Rodríguez-Silva; Prokopczyk; Dos Santos, 2022; Sahu *et al.*, 2012), antiespasmódico (Sato *et al.*, 2007),

efeito hipnótico (Cho *et al.*, 2011), anti-leishmania (Chen *et al.*, 1993), antiobesidade (Birari *et al.*, 2011), antiarrítmica, antiplaquetária, antituberculose, entre muitas outras (Mahapatra; Bharti; Asati, 2015). Muitas foram aprovadas e seguiram para estudo clínico no tratamento de diversas patologias. A metochalcona e a sofachalcona foram comercializadas (Sahu *et al.*, 2012; Yamamoto *et al.*, 2004).

Seu modo de ação ainda não foi totalmente esclarecido, porém, estudos mostram que sua atividade biológica provavelmente se dá pela subunidade cetona α , β -insaturada, que atua como um Aceptor de Michael, interagindo através de ligações covalentes com subunidades tiol e sulfidrilas presentes em alvos biológicos. Esta atividade pode ser modulada pelo padrão de substituição dos anéis aromáticos formadores da chalcona. Entretanto, esta mesma característica que provavelmente confere sua atividade biológica, também pode ser responsável pela sua toxicidade, portanto, este deve ser um aspecto bem estudado no desenvolvimento de novos fármacos (Rodríguez-Silva; Prokopczyk; Dos Santos, 2022).

Outro ponto importante de discussão é que as chalconas são consideradas moléculas “promíscuas”, ou seja, que apresentam baixa seletividade em suas ligações, o que pode acarretar na realização de diferentes interações além do alvo de interesse, provocando efeitos adversos e comprometendo sua eficácia. Por isso, o ideal é que os estudos com estas moléculas foquem em potenciais alvos específicos e no seu mecanismo para que seja desenvolvida uma molécula mais promissora, com maior seletividade e potência. Além disso, o reconhecimento do grupamento farmacofórico é importante, pois possibilita a aplicação de estratégias de modificação molecular para melhorar suas atividades físico-químicas e seu perfil biológico (Gomes *et al.*, 2017; Zhou, 2015).

As CHs possuem uma síntese relativamente simples e que permite a adição de vários substitutos. Diversas metodologias são aplicadas focando na condensação dos dois sistemas aromáticos da molécula. A forma mais comum de sintetizá-las é através da reação de Condensação de Claisen-Schmidt, através do uso de catalisação ácida ou básica (maior rendimento) para reagir aldeídos aromáticos e acetofenonas (Aksöz; Ertan, 2011; Gomes *et al.*, 2017; Nasir *et al.*, 2012; Rodríguez-Silva; Prokopczyk; Dos Santos, 2022; Sahu *et al.*, 2012). Derivados de chalcona foram testados frente ao bacilo *Mtb* e apresentaram atividade contra o mesmo. Sua atividade se dá de acordo com o padrão de substituição do anel B, em que a presença de grupamentos nitro ou hidroxila favorecem sua atividade. Além disso, como citado anteriormente, a presença da cetona α , β -insaturada é essencial para a atividade biológica. A presença de substituintes doadores de elétrons em posições específicas do anel A aumentaram a atividade. Estudos propõem que as moléculas derivadas de CHs podem agir através de alguns

mecanismos, como na inibição de proteínas importantes para a síntese de ácidos micólicos ou de enzimas essenciais para a virulência do bacilo (Mahapatra; Bharti; Asati, 2015; Rodríguez-Silva; Prokopczyk; Dos Santos, 2022; Sahu *et al.*, 2012; Zhou, 2015).

Portanto, derivados de chalconas são uma alternativa promissora no desenvolvimento de novos medicamentos, já que esta classe de moléculas é proveniente de produtos naturais e que possuem atividade biológica já constatada, assim, a realização de estudos com novos derivados, buscando compreender seus alvos e seu mecanismo de ação são essenciais (Gomes *et al.*, 2017; Mahapatra; Bharti; Asati, 2015; Sahu *et al.*, 2012; Zhou, 2015). Por isso, este projeto selecionou quatro novas moléculas inéditas pertencentes a esta classe para realizar a síntese e estudos frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

5 CONCLUSÃO

A síntese dos compostos planejados foi efetiva através da Rota Sintética B. Foram obtidos os intermediários (A), (B), (C), (D) e (E) com rendimentos entre 22 e 85% e os produtos finais (1), (2) e (3), com rendimento entre 23 e 46%. O composto (4) não foi obtido pelas sínteses realizadas. A caracterização estrutural foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear para os intermediários e produtos finais e a Espectrometria de Massas foi realizada para os produtos 1, 2 e 3. As análises sugerem a formação dos produtos. Todos os compostos apresentam algum grau de dificuldade de solubilização nos solventes utilizados em experimentos biológicos, dificultando a avaliação e obtenção de resultados.

O composto (1) apresentou atividade contra o bacilo e altos valores de índice de citotoxicidade frente à todas as linhagens celulares testadas, resultando em altos ISs, o que demonstra uma segurança citotóxica acima de 40x para RAW e acima de 60x para MRC-5. Desta forma, ele é um composto promissor para os estudos frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

O composto (2) apresentou o menor CIM₉₀ da série de compostos, demonstrando ter atividade contra a bactéria, mais potente que os outros compostos em estudo. Além disso, seus altos valores de IC₅₀ permitem dizer que este composto possui um baixo grau de toxicidade frente às 3 linhagens celulares testadas. Por fim, seus índices de seletividade para as células RAW e MRC-5 foram, respectivamente 34,96 e 40,14, garantindo uma seletividade pelo menos 30x maior para o *Mtb* do que para as células humanas e imunológicas. Assim, conclui-se que ele também é um composto promissor para o seguimento dos estudos.

Por fim, o composto (3) não apresentou atividade significativa frente à bactéria, além de apresentar um certo grau de toxicidade frente às células MRC-5. Assim, seu IS frente a essas células foi de 2,11, demonstrando não ser um composto promissor. Apesar disso, ele mostrou baixo grau de toxicidade frente às células CACO-2 e RAW. Nenhum dos 3 produtos finais apresentaram atividade frente à isolados clínicos resistentes à INH ou multirresistentes.

Com isso podemos concluir que os compostos (1) e (2) são promissores para o continuamento dos estudos como uma nova alternativa de tratamento para a tuberculose. As chalconas são compostos que possuem atividade frente ao *Mycobacterium tuberculosis*, porém, torna-se mais necessário o aprofundamento de estudos a fim de elucidar quais os padrões de substituição do anel resultam em propriedades químicas adequadas e atividade frente ao bacilo. Além disso, é necessário o continuamento dos estudos para entender a relação da presença do anel benzofuroxano com a atividade biológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A ZAIDI, S. M. *et al.* Beyond latent and active tuberculosis: a scoping review of conceptual frameworks. **eClinicalMedicine**. Volume 66, 102332. 2023

AKSÖZ, B. E.; ERTAN, R. Chemical and Structural Properties of Chalcones. **Fabad J. Pharm. Sci.**, 36, 223-242, 2011

BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. Epidemiologia e serviços de saúde: **Revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 27, n. 1, p. e00100009, 2018.

BIRARI, R. B. *et al.* Antiobesity and lipid lowering effects of Glycyrrhiza chalcones: Experimental and computational studies. **Phytomedicine**, v. 18, n. 8–9, p. 795–801, 15 jun. 2011.

BLAKEMORE, D. C. *et al.* Organic synthesis provides opportunities to transform drug discovery. **Nature Chemistry**. Nature Publishing Group, 1 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [2024]. 15 slides. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/brasil-avanca-na-prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-tuberculose/apresentacao-de-slides-tuberculose-20-03-24.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2025.

CHEN, M. *et al.* Licochalcone A, a Novel Antiparasitic Agent with Potent Activity against Human Pathogenic Protozoan Species of Leishmania. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. Vol. 37, No. 12. 1993.

CHO, S. *et al.* Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABA A receptors and shows hypnotic effects. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 413, n. 4, p. 637–642, 7 out. 2011.

DHEDA, K. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2024.

FERNANDES, G. F. *et al.* Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 20, p. 8647–8660, 26 out. 2017a.

FARHAT, M. *et al.* Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. **Nat Rev Microbiol** 22, 617–635, 2024.

GAJDÁCS, M. The concept of an ideal antibiotic: Implications for drug design. **MoleculesMDPI AG**, 24, 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2024**. 2024

GOMES, M. N. *et al.* Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. **Molecules** 22, no. 8: 1210. 2017

DUTTA, S. S. History of tuberculosis. [S. l.]: News Medical, 2025. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Tuberculosis.aspx>. Acesso em: 29 mar. 2025

HOAGLAND, D. T. *et al.* New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Elsevier. V. 102, p. 55-72, 2016.

ISRAF, D. A. *et al.* Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF- κ B nuclear translocation and Ik-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. **Molecular Immunology**, v. 44, n. 5, p. 673–679, fev. 2007.

KIM, D. W. *et al.* Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica keiskei* by HPLC-ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. **Food Chemistry**, v. 153, p. 20–27, 15 jun. 2014.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Elsevier. v. 101, p. 496-524, 2015.

MIYAURA, N., & SUZUKI, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. **Chemical Reviews**. V. 95, 1995.

NASIR, S.; JASAMAI, M.; JANTAN, I. Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives (Mini Review). **Reviews in Medicinal Chemistry**. V. 12, P. 1394 – 1403. 2012

ORCAU, A.; CAYLÀ, J. A.; MARTÍNEZ, J. A. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 29, n. SUPPL. 1, p. 2–7, 2011.

ORME, I. Search for New Drugs for Treatment of Tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2001. v. 45, n. 7, p. 1943–1946.

PALANIVEL, J. *et al.* Latent Tuberculosis: Challenges in Diagnosis and Treatment, Perspectives, and the Crucial Role of Biomarkers. **Current MicrobiologySpringer**.

PALOMINO, J.-C. *et al.* Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, V. 80, 2023.

PAVAN, Fernando R. *et al.* Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti - *Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 45, n. 5, p. 1898–1905. 2010.

PAVAN, F. R.; SATO, D. N.; LEITE, C. Q. F. **Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance**. Rijeka: Intech Europe, p. 137-146, 2012.

RAHLWES, K. C. *et al.* Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. **Virulence**. v. 14, 2023.

RODRÍGUEZ-SILVA, C. N.; PROKOPCZYK, I. M.; DOS SANTOS, J. L. The Medicinal Chemistry of Chalcones as Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Agents. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 16, p. 2068–2080, 14 fev. 2022.

SAHU, N. K. *et al.* Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Medicinal Chemistry**. V. 19, p. 209 - 225, 2012.

SATO, Y., HE, J.-X., NAGAI, H., TANI, T., & AKAO, T. Isoliquiritigenin, One of the Antispasmodic Principles of *Glycyrrhiza Ulaensis* Roots, Acts in the Lower Part of Intestine. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, V. 30, p. 145–149, 2007.

SELEPE, M. A.; VAN HEERDEN, F. R. Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. **Molecules**, abr. 2013.

SINGH, V. Tuberculosis treatment-shortening. **Drug Discovery Today**. Elsevier. V. 29, 2024.

SINGH, V.; MIZRAHI, V. Identification and validation of novel drug targets in *Mycobacterium tuberculosis*. **Drug Discovery Today**. Elsevier V. 22, p. 503-509, 2017.

SUÁREZ, I. *et al.* The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. **Deutsches Ärzteblatt International**. V. 116, 2019.

VERMA, A. *et al.* Revolutionizing Tuberculosis Treatment: Uncovering New Drugs and Breakthrough Inhibitors to Combat Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. ACS Infectious Diseases. **American Chemical Society**. V. 9, p. 2369-2674, 2023.

WULANDARI, D. A. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis. **Clinica Chimica Acta**. Elsevier. V. 559, 2024.

YAMAMOTO, T. *et al.* Anti-allergic Activity of Naringenin Chalcone from a Tomato Skin Extract. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** V. 68, p. 1706–1711, 2004.

ZHOU, B. Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. **Medicinal Chemistry**, 2015.