SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO IN SILICO DE NOVOS DERIVADOS TIAZOIS.

Novais, Ana Karoline Ribeiro [1]
Gomes, João Pedro Pereira [2]
Oliveira, Jamerson Ferreira De[3]

RESUMO

A química medicinal se ocupa da produção de novos compostos orgânicos, por meio da junção de conhecimentos químicos, biológicos e farmacológicos, para a geração de protótipos a fármacos. Nesse âmbito, tem como objetivo aprimorar, substituir ou complementar terapias tradicionais que se tornaram ineficazes devido a presença de exacerbados efeitos colaterais, formação de resistência ou ainda falhas terapêuticas. Neste sentido, os derivados de tiossemicarbazona, a exemplo dos compostos tiazois são continuamente estudados na literatura, mediante a sua ampla aplicabilidade em distintas patologias fruto da sua formação estrutural que permite a ligação deste grupo de moléculas em distintas macromoléculas de interesse biológico. Diante deste fato, o presente estudo pretendeu realizar a síntese de dois novos derivados tiazois codificados como TZ-13 e TZ-14, a fim de analisar suas características estruturais e físico-químicas. Os resultados demonstraram a formação de compostos puros, com rendimentos superiores aos encontrados na literatura para compostos semelhantes, de 88,27% para TZ-13 e 92,5% TZ-14. Os dois compostos foram ainda aprovados mediante a análise da sua capacidade de utilização por via oral de administração, sendo aprovados pelos estudos de Lipinski e Veber. Ademais, os dados farmacocinéticos de absorção, metabolização, distribuição e excreção demonstraram a promissora atividade biológica dos protótipos justificando a realização do estudo e a continuidade das análises por meio de outras metodologias mais específicas.

Palavras-chave: Tiossemicarbazona; Tiazóis; Química Medicinal.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, karolinenovais@aluno.unilab.edu.br[1]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, joaopedropereira@aluno.unilab.edu.br[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, jamerson@unila.edu.br[3]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Uma das formas de desenvolver novas terapias medicamentosas é por meio de modificações moleculares, para que isto ocorra são realizados estudos que agrupam conhecimentos químicos, biológicos e farmacológicos a fim de aprimorar ou formar novos arcabouços moleculares. Estes estudos baseiam-se em defasagens das terapias atuais que podem estar relacionadas com baixas eficiências, dificuldade de adesão, efeitos colaterais ou ainda formação de resistência, pontos diversos que tem como resultados uma queda na qualidade de vida do paciente e uma demora na resposta do tratamento (FOKOUE et al., 2020; DE OLIVEIRA; SILVEIRA, 2021).

Neste sentido, novas moléculas vêm sendo analisadas e estudadas pela química medicinal, dentre elas as tiossemicarbazonas e seus derivados, onde este estudo se dedica nos estudos de tiazóis, derivados que apresentam um anel heterocíclico que apresentam em sua composição átomos de nitrogênio e enxofre que em conjunto agregam a esta molécula uma grande versatilidade de ligações químicas permitindo sua atuação em distintas macromoléculas de interesse farmacológico (ARSHAD et al., 2022). De forma que distintas literaturas já apontam sua capacidade de atuar como agentes antitumorais, antioxidantes, antialérgicos, antifúngicos, antimicrobianos, dentre outros (PIVOVAROVA et al., 2022; MINICKAITE et al., 2022; NIU et al., 2023; KUMAR et al., 2021).

Desta forma, o presente estudo buscou realizar a síntese de novos compostos aril-tiazois para a realização da determinação das características físico-química, a elucidação estrutural e a investigação de suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas in silico dos compostos obtidos.

METODOLOGIA

Inicialmente foi realizada a síntese de uma tiossemicarbazona codificada como TSC-08, em seguida a TSC-08 passou por uma reação de adição com duas acetofenona, a primeira foi a 4-bromo-2-cloroacetofenona gerando a TZ-13 e a 2,4-dibromo-acetofenona dando origem a TZ-14, as duas reações ocorreram em banho ultrassônico com a utilização do isopropanol como solvente. Ao fim das reações o tratamento ocorreu por meio de lavagem com o solvente da reação e secagem em estufa em 50 ºC. Para o acompanhamento reacional foi optado pela metodologia de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema de hexano e acetato de etila.

Com os compostos devidamente secos foi iniciada a etapa de caracterização físico-química e estrutural, com determinação de ponto de fusão por meio do fusiômetro Fisatom 233 de bancada. Já para a caracterização estrutural foram realizadas leituras de absorbância pela técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho, onde são formadas bandas de transmitância referentes às ligações das moléculas de forma a ser possível pressupor se tratar do composto de interesse.

Por fim ocorreu a determinação das características farmacocinéticas das moléculas, para isto dois softwares foram utilizados, sendo eles SwissADME (http://www.swissadme.ch/) e o pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram formados dois compostos que tem sua estrutura demonstrada na figura 1, para TZ-13 foi formado um precipitado laranja com rendimento de 88,27 % e ponto de fusão de 225 °C. Já para TZ-14 formou-se um sólido amarelo com rendimento de 92,5% e ponto de fusão igual a 242 °C, sendo este o composto que apresentou o maior rendimento (MAHMOUD et al., 2022; SHRIMANDILKAR et al., 2024). Os dois apresentam resultados superiores aos valores encontrados a literatura para moléculas semelhantes e não necessitaram de etapas de recristalização, a medida que não foram encontradas impurezas por meio da

ISSN: 2447-6161

análise cromatográfica, de forma a demonstrar o sucesso da metodologia e solvente escolhidos para a síntese.

Com a análise por meio de espectroscopia de absorção na região infravermelho foi possível determinar as bandas de absorção referentes as ligações formadas nos compostos, os espectros podem ser analisados na Figura 2. Pode-se evidenciar os espectros referentes aos compostos TZ-13 e TZ-14. Por meio da ausência do estiramentos referente ao grupamento amino para ambos os produtos, supondo a ocorrência da etapa inicial de substituição nucleofílica biomolecular seguida de ciclização e formação do tiazol. Além disso, leves deslocamentos ou aumento de intensidade nos estiramentos relacionados ao grupamento imina (1608 cm-1 – TZ-13; 1607 cm-1 – TZ-14) e C=C aromático (1515 cm-1 – TZ-13; 1519 cm-1 – TZ-14) são esperados pelo acréscimo de outro anel benzenóide e de uma nova ligação C=N. Por fim, as bandas na faixa de 1012 cm-1 (TZ-14) e 1006 cm-1 (TZ-13) associadas a haletos de arila também são fortes indícios da formação dos tiazóis.

Por meio dos parâmetros estimados pela regra de Lipinski e Veber, é possível determinar se um composto é apropriado para a utilização por via oral de administração, onde são analisadas algumas propriedades físico-químicas. Para Lipinski essas propriedades são peso molecular, LogP, doadores de ligação hidrogênio e aceptores de ligações de hidrogênio. Já para Veber, área de superfície polar e número de ligações rotacionáveis são analisados (LIPINSKI et al., 1997; VEBER et al., 2002). Os valores encontrados por meio de análise in silico podem ser observados na tabela 2 e demonstram que os dois compostos são apropriados para a via oral de administração, a medida que se encontra dentro do valores de referência, à exceção do LogP dos dois compostos. Entretanto, é permitida a violação de um parâmetro segundo as determinações de Lipinski (LIPINSKI et al., 1997).

As leituras in sílico podem ser observadas na tabela 2, onde os compostos apresentaram dados de absorção apropriados, com alta permeabilidade em Caco-2 o que em conjunto determinam valores satisfatório de absorção intestinal para TZ-13 e TZ-14. A distribuição foi avaliada por meio do volume de distribuição, estando este dentro da faixa intermediária entre a porção disponível na circulação e no tecido permitindo uma boa disponibilidade para a ação. Os valores de fração não ligada corroboram com a afirmação de boa distribuição para os dois compostos.

Para a metabolização, foram escolhidos dois grupos enzimáticos, CYP2D6 e CYP3A4 que desempenham papel fundamental na metabolização de xenobióticos. Tanto TZ-13 como TZ-14, mostraram-se como substrato para CYP3A4 o que demonstra ser essa isoenzima responsável pela metabolização dos compostos apresentados neste estudo. Os níveis de excreção foram mensurados por meio do clearance total, onde os valores se encaixam no adequado e os dois não são considerados substrato da OCT 2 renal.

CONCLUSÕES

Os dados apresentados, demonstram que os dois compostos são promissores protótipos a fármacos, com características farmacocinéticas e físico-químicas semelhantes devido as suas características estruturais apresentando substituição no anel aromático por elementos de eletrofilicidade aproximadas. Ademais se mostra interessante a continuidade dos estudos.

ISSN: 2447-6161

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa intitulada: SÍNTESE, AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO IN SILICO E DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA IN VITRO DE NOVOS DERIVADOS N-FENIL-TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZOIS executada entre Setembro de 2023 e agosto de 2024, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e Tecnológica (Pibiti).

REFERÊNCIAS

ARSHAD, Mohammed F. et al. Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents. Molecules, v. 27, n. 13, p. 3994, 2022.

DE OLIVEIRA, Anselmo Gomes; SILVEIRA, Dâmaris. Resistência microbiana a antibióticos: quo vadis?. 2021.

FOKOUE, Harold H. et al. Há Algo Novo No Reconhecimento Molecular Aplicado à Química Medicinal?. Química Nova, v. 43, p. 78-89, 2020.

PIVOVAROVA, Ekaterina et al. Synthesis and biological evaluation of thiazole-based derivatives with potential against breast cancer and antimicrobial agents. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 17, p. 9844, 2022.

MINICKAITĖ, Rūta et al. Synthesis of novel aminothiazole derivatives as promising antiviral, antioxidant and antibacterial candidates. International journal of molecular sciences, v. 23, n. 14, p. 7688, 2022.

NIU, Zhen-Xi et al. Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 250, p. 115172, 2023.

KUMAR, Gajendra; SINGH, N. P. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. Bioorganic Chemistry, v. 107, p. 104608, 2021.

MAHMOUD, Huda K. et al. Microwave-assisted one-pot three component synthesis of some thiazolyl (hydrazonoethyl) thiazoles as potential anti-breast cancer agents. Polycyclic Aromatic Compounds, v. 42, n. 10, p. 7232-7246, 2022.

SHRIMANDILKAR, Sagar Ramdas et al. Quinoxaline clubbed thiazole: Molecular docking, synthesis and antimicrobial evaluation. Journal of the Indian Chemical Society, v. 101, n. 7, p. 101163, 2024.

VEBER, Daniel F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

LIPINSKI, Christopher A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

ISSN: 2447-6161