



Não Queira
Ser O Outro
XI SEMANA
UNIVERSITÁRIA

Diversidade,
Inclusão e
Transformação Social

DESIGN, SÍNTESE E AVALIAÇÃO IN SILICO DE NOVO BIOISÓSTERO TIAZOL COMO INIBIDOR DA FALCIPAÍNA-2

Madalena Manuel António¹
João Pedro Pereira Gomes²
Antônia Felicity Vieira De Melo³
Jamerson Ferreira De Oliveira⁴

RESUMO

Introdução: A malária permanece como um grave problema de saúde pública, agravado pelo surgimento e disseminação da resistência do parasito aos antimaláricos disponíveis, o que reforça a necessidade de desenvolver novos protótipos terapêuticos e explorar estratégias inovadoras de modificação estrutural de compostos bioativos. Nesse contexto, a falcipaina-2 (FP-2), uma cisteíno-protease envolvida na degradação da hemoglobina pelo *Plasmodium falciparum*, constitui um alvo molecular de interesse para o planejamento racional de novos candidatos antimaláricos. **Objetivo:** Sintetizar um derivado tiazol (TZ-30) a partir de uma tiossemicarbazona (TSC-09) precursora e avaliar in silico suas propriedades farmacocinéticas e sua capacidade de interação com a FP-2. **Metodologia:** A TSC-9 foi obtida pela condensação entre a p-nitrofenil-tiossemicarbazida e o p-dimetilaminobenzaldeído. Em seguida, o tiazol foi sintetizado pela cicloadição do TSC-9 com 2-bromo-4-cloro-acetofenona em sob condições básicas. Os compostos foram avaliados quanto a ADMET, além de estudos de docking molecular frente à FP-2, com validação do protocolo por redocking do ligante de referência epoxissuccinato (E64). **Resultados:** O TZ-30 foi obtido como um pó amarelado, P.F.: 202-203 °C e Rf: 0,6 (hexano/AcOEt 7,5:2,5) e rendimento de 34,05%. O redocking apresentou RMSD de 1,32 Å, validando o protocolo computacional farmacodinâmico. Os compostos TSC-09 e TZ-30 obtiveram FitScores de 53,88 e 52,96, respectivamente, próximos ao do ligante co-cristalizado E64 (55,59), interagindo com resíduos catalíticos-chave (Cys42, His174) e do subsítio S2. No entanto, foi possível verificar que a estratégia da anelação no planejamento do derivado tiazol, não trouxe grandes incrementos farmacodinâmicos. Além disso, após a ciclização, a TZ-30 aumentou a lipofilicidade, apresentando valores de LogP 6.11, tempo de meia vida 0.541h menor que o observado na TSC-9, um volume de distribuição de 0, 354. Quanto às regras de druglikeness, a TZ-30 violou os critérios de Ghose (WLogP> 5,6, MR> 130) e de Mugege (LogP>5), porém, mantendo-se dentro dos parâmetros de Lipinski, Veber e Egan. Quanto ao metabolismo de fase I, o TZ-30 foi predito como substrato da enzima CYP3A2 e inibidor da enzima CYP1A2 e identificado a N-desalquilação e epoxidação como via preferencial de metabolização. Quanto ao perfil citotóxico, foi classificada como hepatotóxica, carcinogênica e mutagênica, sendo essa última com maior valor expressivo. **Conclusão:** A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção do derivado tiazol com sucesso a partir da tiossemicarbazona precursora. Os estudos computacionais demonstraram que o bioisóstero preserva a capacidade de ancoramento no sítio ativo da falcipaina-2 e interage com resíduos cruciais para a inibição enzimática. Contudo, a anelação ao anel tiazol não promoveu ganhos na afinidade e comprometeu parâmetros farmacocinéticos. Dessa forma, embora a rota sintética e o bioisosterismo tenham se mostrado viáveis, o protótipo exige modificações estruturais futuras para otimizar o balanço entre a atividade biológica e as propriedades ADMET.

O trabalho dialoga diretamente com o tema Diversidade, Inclusão e Transformação Social da Semana Universitária por buscar novas alternativas contra a malária, contribuindo para o enfrentamento da resistência aos antimaláricos e para a equidade em saúde. Agradecimentos à UNILAB, por meio do PIBITI, pelo apoio institucional a esta pesquisa, desenvolvida na modalidade voluntária.

Palavras-chave: Tiazóis; Cisteíno-proteases; Docking molecular; Malária.

UNILAB, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, madalenadaleny46@gmail.com¹

UFC, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, joaopedropereira@aluno.unilab.edu.br²

UNILAB, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, felicitymelo@aluno.unilab.edu.br³

UNILAB, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, jamerson@unilab.edu.br⁴