



XII SEMANA
UNIVERSITÁRIA

Diversidade,
Inclusão e
Transformação Social

ESTUDO IN SILICO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO E FARMACODINÂMICO DE UM NOVO DERIVADO TIAZOL COMO POTENCIAL INIBIDOR SELETIVO DA COX-2

Júlia Albuquerque Viana Girão¹

Caio Victor Silva Soares²

João Pedro Pereira Gomes³

Jamerson Ferreira De Oliveira⁴

RESUMO

Introdução: A inflamação é um processo fisiológico, mas seus sintomas podem ser exacerbados, exigindo uso de anti-inflamatórios. Contudo, alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) causam danos estomacais por inibirem não seletivamente a COX-1. A química medicinal atua na criação e aprimoramento de fármacos baseando-se em princípios químicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos. **Objetivo:** O trabalho realizado objetiva obter e avaliar uma nova molécula hidrazono-tiazol inédita como anti-inflamatório COX-2 seletiva. **Metodologia:** Para a síntese do TSC-09 foram utilizados 4-nitrofenil-tiossemicarbazida e 4-dimetilamino-benzaldeído como reagentes e para o TZ-28, foram utilizados a 3-(4-nitrofenil)-tiossemicarbazona (TSC-09) e 2-bromo-4'-nitroacetofenona. Além disso, realizou-se análise ADMET das moléculas TSC-09 e TZ-28, utilizando as plataformas SwissADME, ADMETLab para análises ADMET; Stop Tox para pesquisa da relação estrutura-toxicidade; Xenosite para predeterminação de metabólitos e os softwares Golden, Argus e Discovery para a realização do docking molecular e caracterização de interações. **Resultados e Discussão:** A síntese da TSC-09 obteve rendimento de 84,55% e o derivado de 69,26%, com determinações de Rf de 0,45 e 0,42 e PF de 228,8°C e 235,83°C para precursor e derivado respectivamente. A ciclização e formação do tiazol aumentou a massa molecular (TSC-09: 343,41g/mol) (TZ- 28: 488,52g/mol), mantendo ambas dentro das limitações de Lipinski. A TPSA do TZ-28 subiu devido a adição do p-nitrofenil no tiazol (C-4), ainda sim exibindo maior lipofilicidade e ausência de doadores de ligação de hidrogênio (DLH), comprometendo sua solvatação em comparação à tiossemicarbazona (DLH = 2). Assim, o TZ-28 violou as regras de Ghose, Veber, Egan e Muegge, enquanto o TSC-09 obteve um resultado de conformidade em todas. Nas predições ADME, TZ-28 mostrou baixa solubilidade aquosa frente ao precursor, mas superior permeabilidade Caco-2. Concordantemente, o volume de distribuição evidenciou forte afinidade tecidual para TZ-28 e maior retenção plasmática para TSC-09. No metabolismo, vias de Fase I geram intermediários reativos eletrofílicos advindos da epoxidação e quinonação. O perfil toxicológico foi o ponto crítico do TZ-28, com riscos elevados de mutagenicidade e carcinogenicidade, enquanto o TSC-09 projetou toxicidade moderada e maior segurança biológica. O docking molecular demonstrou que ambas moléculas não obtiveram aumento de afinidade referente a COX-2 (TSC-09: 65.4510 e TZ-28: 46.7089) ou seletividade referente a COX-1 (TSC-09: 72.0559 e TZ-28: 54.7309), em relação ao fármaco de referência Celecoxibe (COX-2: 95.5109 e COX-1: 78.7281), com índices de seletividade de 0,90 para TSC-09, 0,85 para TZ-28 e 1,2 para Celecoxibe. **Conclusão:** O TSC-09 e o TZ-28 demandam maiores modificações estruturais com o fim de melhorar sua afinidade e seletividade, com a TZ-28 especificamente tendo viabilidade farmacêutica limitada por questões farmacocinéticas e alto risco toxicológico.

Apoio Financeiro: CNPq

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa, por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) da Unilab.

Grande área do CNPq: Ciências da Saúde

Em que medida o meu trabalho contribui para "Diversidade, Inclusão e Transformação Social"? Este estudo converge com a XII Semana Universitária da Unilab ("Diversidade, Inclusão e Transformação Social") demonstrando que metodologias in silico democratizam a pesquisa de fármacos-potenciais, promovendo inclusão científica e transformação social através do uso racional de recursos.

Palavras-chave: Química farmacêutica; ADMET; COX; UNILAB.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, juliaavgirao@aluno.unilab.edu.br¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de ciências biomédicas, Discente, caiovicto556@gmail.com²

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Discente, joaopedropereiragomes@alu.ufc.br³

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, jamerson@unilab.edu.br⁴