

DESENHO MOLECULAR, SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO IN SILICO DE DERIVADO NITRO-TIAZOL FRENTE A FALCIPAÍNA-2

Alexandre De Sousa Silva¹
Antônia Felicity Vieira De Melo²
João Pedro Pereira Gomes³
Madalena Manuel António⁴
Jamerson Ferreira De Oliveira⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: A busca por novos candidatos a fármacos para o tratamento da malária impulsiona a investigação de compostos capazes de atuar sobre alvos essenciais ao *Plasmodium*. Nesse contexto, a anelação destaca-se na Química Medicinal por promover restrição conformacional, podendo otimizar interações com o alvo. A investigação de tiossemicarbazonas e seus derivados constitui abordagem promissora para obtenção de agentes antimaláricos, tendo a falcipaína-2 como alvo molecular. **OBJETIVO:** Sintetizar e avaliar o potencial antimalárico da 4-nitrofenil-tiossemicarbazona (TSC-09) e seu bioisómero 3-(4-nitrofenil)-4-(4-bromofenil)thiazol (TZ-29), por meio da análise de parâmetros farmacocinéticos, metabólicos, toxicológicos e estudos de docking molecular frente à falcipaína-2. **METODOLOGIA:** Para síntese do TSC-09 foram utilizados 4-nitrofenil-tiossemicarbazida e 4-dimetilamino-benzaldeído, o TZ-29 foi obtido a partir de TSC-09 e 2-bromo-4'-bromoacetofenona. A avaliação *in silico* das propriedades farmacocinéticas, metabólicas e toxicológicas foi realizada nas plataformas SwissADME, pkCSM, ADMETlab 3.0, MarvinSketch, STopTox e XenoSite. O docking molecular com a falcipaína-2 foi realizado no GOLD 2024, utilizando a estrutura cristalográfica do complexo falcipaína-2-E64 (PDB ID: 3BPF), com análise das interações no Discovery Studio 2024. **RESULTADOS:** Na síntese, a TSC-09 apresentou rendimento de 84,55%, Pf de 208-209 °C e Rf de 0,45, enquanto a TZ-29 apresentou rendimento de 44,03%, Pf de 256,6-259,6 °C e Rf de 0,51. Ambas apresentaram alterações desfavoráveis no perfil *druglikeness*, com a TZ-29 exibindo maior massa molecular, LogP e LogD, além de violações às regras de Lipinski, Ghose e Muegge. Na avaliação farmacocinética, a TZ-29 apresentou menor solubilidade, discreto aumento da permeabilidade Caco-2 e do volume de distribuição, elevada ligação às proteínas plasmáticas e menor meia-vida predita. Quanto ao metabolismo, apresentou maior número de predições de interação com isoformas do CYP450. Foram observados alertas toxicológicos para hepatotoxicidade, carcinogenicidade e mutagenicidade. A predição de metabolismo de fase I indicou N-desalquilação, quinonação e redução para TSC-09, e N-desalquilação, epoxidação e redução para TZ-29. Nos estudos de docking frente à falcipaína-2, TSC-09 e TZ-29 apresentaram fitscores de 53,8802 e 53,6643, respectivamente, próximos ao redocking do E64 (55,5852; RMSD = 1,3202 Å). A TSC-09 estabeleceu ligação de hidrogênio com Asn173 e interações hidrofóbicas com Val152, Ile85 e Ala175, além de interações amida- π com Cys42 e π -sulfur com His174, enquanto a TZ-29 apresentou ligação de hidrogênio com Gln171, interação π -sulfur com Trp43 e interações hidrofóbicas com Val152, Ile85 e Ala175. Essas interações podem ter contribuído para a acomodação dos compostos no sítio ativo. **CONCLUSÃO:** Os resultados demonstram que a anelação promove alterações nos perfis farmacocinéticos, metabólico e toxicológico da TZ-29 em relação à TSC-09. Apesar das limitações no perfil *druglikeness* e dos alertas toxicológicos, ambos os compostos apresentaram acomodação no sítio ativo da falcipaína-2, indicando potencial antimalárico. O presente trabalho contribui para a diversidade, inclusão e transformação social ao integrar a pesquisa em Química Medicinal e desenvolvimento de fármacos à busca por novas alternativas terapêuticas para malária, doença relevante em contextos de vulnerabilidade e desigualdade no acesso à saúde.

Apoio Financeiro: CNPq-Pibiti.

Agradecimentos: Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa, por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI).

Palavras-chave: Malária, Química Medicinal, Tiossemicarbazonas, Tiazol, Alexandre.silva07@aluno.unilab.edu.br¹
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS, Discente, felicitymelo15@gmail.com²
Universidade Federal do Ceará, ICS, Discente, joaopedropereiragomes@alu.ufc.br³
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS, Discente, madalenadaleny46@gmail.com⁴
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS, Docente, jamerson@unilab.edu.br⁵