



PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE DERIVADOS ÉSTERES BENZOTIAZÓLICOS COM APLICABILIDADE TERAPÊUTICA

Laís Agottani Raimundo, Fátima de Campos Buzzi.

Engenharias e Ciências Agrárias, Exatas e da Terra
Química - Química Orgânica

Mesmo com a ciência avançando cada vez mais e com o aumento na busca por novos medicamentos, o Riluzol, medicamento com estrutura benzotiazólica, ainda é o único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica. Esta pesquisa propôs o planejamento de 10 derivados benzotiazólicos, avaliação do potencial de aplicabilidade terapêutica *in silico*, utilizando diferentes estratégias computacionais a fim de encontrar uma molécula promissora, sintetizando candidatos a se tornarem novos fármacos para esta patologia. Após o planejamento foram avaliadas *in silico* dez moléculas, referidas de C1 à C10, todas elas, derivados benzotiazólicos, realizando a predição de absorção e de permeabilidade de acordo com os parâmetros estipulados nas Regras de Lipinski, e suas extensões, além da absorção intestinal (HIA) e permeação da barreira hematoencefálica através da ferramenta computacional *on-line* SwissAdme e o ACD/ChemSketch para a construção das estruturas moleculares. Quanto as características das 10 moléculas em relação aos parâmetros de Lipinski e Veber, observou-se que o número de aceptores de ligação de hidrogênio variou entre 2 e 5, o número de grupos doadores de ligação hidrogênio ficou entre 0 e 1 e o peso molecular variou de 227,28 g/mol a 389,42 g/mol, somente no parâmetro do Log P houve uma violação para a molécula C5 (5,70), as demais ficaram entre 3,35 e 4,80, atendendo então em maioria as regras avaliadas. A área de superfície polar ficou entre 61,36 Å² e 93,73 Å². Estes resultados permitem a previsão de um bom perfil de biodisponibilidade oral. Dentre as moléculas que tem absorção gastrointestinal e proporcionam permeação da barreira hematoencefálica, respectivamente, todas tiveram alta absorção, mas apenas as moléculas C1, C2 e C3, moléculas estas definidas para síntese, proporcionaram a permeação hematoencefálica, demonstrando possuírem previsibilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e apresentar atividade no SNC. A seleção das moléculas para síntese foi definida a partir da análise dos parâmetros descritos acima, das moléculas que obtiveram melhores resultados em pelo menos 5 parâmetros com ênfase ao critério permeação da BHE. Para síntese do fenol foi utilizada uma rota pré-definida utilizando refluxo e para a síntese dos ésteres foi preparada uma sílica-sulfonada utilizada como catalizador e posteriormente a esterificação empregando um reator micro-ondas 300W. Tanto na metodologia de refluxo para o fenol quanto em reator de micro-ondas para os ésteres os resultados foram satisfatórios quanto ao rendimento, sendo para a molécula C1 (fenol) rendimento de 80%, para C2 (éster) 75% e C3 (éster) 69%, as moléculas apresentaram-se puras, não necessitando de métodos de recristalização. No presente trabalho foram planejados, avaliados *in silico*, selecionados e sintetizados 3 derivados benzotiazólicos



pois nos testes *in silico* as moléculas C1, C2 e C3 apresentaram os resultados mais promissores aos parâmetros avaliados, demonstraram permear a BHE, e apresentam boa absorção pelo TGI, as metodologias apresentaram-se satisfatórias para obtenção das moléculas C1, C2 e C3. Após obtenção e caracterização dos compostos estes serão encaminhados para testes *in vitro* e *in vivo* para avaliação de sua possível efetividade no combate a ELA.

Palavras-chave: Benzotiazol; Éster; Química Orgânica.

Programa de Bolsas de Pesquisa do Art. 171 /FUMDES / UNIEDU / Governo de Santa Catarina / UNIVALI