

# Compostos 1-Nafitil-4-(4-Clorofenil)-Tiazol: Predição Admet *in silico* e Avaliação da Atividade Anti- malárica *in vitro*

*1-Naphthyl-4-(4-Chlorophenyl)-Thiazole Compounds: In silico Admet Prediction and in vitro Antimalarial Activity Assessment*

Maria Emanuelle de Oliveira Queirós<sup>1</sup>, Denilson José N. C. Filho<sup>1</sup>, Júlia Conceição Bezerra dos Santos<sup>1</sup>, Fábio André Brayner dos Santos<sup>2</sup>, Diego Santa Clara Marques<sup>1</sup>, Iranildo José da Cruz Filho<sup>1</sup>, Maria do Carmo Alves de Lima<sup>1</sup>

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

*emanuelle.queiros@ufpe.br*

## Palavras-chave

Admet  
 Malária  
 Tiazóis

## Keywords

Admet  
 Malaria  
 Thiazoles

## Resumo:

A malária é uma doença causada principalmente por protozoários do gênero *Plasmodium spp.*, comum em regiões tropicais, sendo responsável por uma alta taxa de mortalidade. Em 2021, foram registrados 619.000 mortes e 247 milhões de casos no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Controlar a malária é um grande desafio devido à resistência do parasita a tratamentos convencionais, como a cloroquina e artemisinina, além da ausência de vacinas eficazes. Este estudo investigou novos compostos tiazólicos com potencial para combater a malária, avaliando suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas por meio de modelos computacionais (*in silico*) e testes de laboratório (*in vitro*) com a cepa de *P. falciparum* 3D7, sensível à cloroquina. Os compostos apresentaram boa seletividade e baixa toxicidade para células de mamíferos, mostrando-se promissores na inibição do parasita. Alguns compostos demonstraram características favoráveis, como baixa penetração no sistema nervoso central e seletividade no metabolismo hepático. A maioria dos compostos apresentou atividade antiparasitária com IC50 inferior ao da cloroquina, exceto composto que não foi ativo.

## Abstract:

Malaria is a disease caused mainly by protozoa of the genus *Plasmodium spp.*, common in tropical regions, and responsible for a high mortality rate. In 2021, 619,000 deaths and 247 million cases were recorded worldwide, according to the World Health Organization (WHO). Controlling malaria is a major challenge due to the parasite's resistance to conventional treatments, such as chloroquine and artemisinin, in addition to the lack of effective vaccines. This study investigated new thiazole compounds with potential to combat malaria, evaluating their pharmacokinetic and toxicological properties through computational models (*in silico*) and laboratory tests (*in vitro*) with the *P. falciparum* 3D7 strain, sensitive to chloroquine. The compounds showed good selectivity and low toxicity to mammalian cells, showing promise in inhibiting the parasite. Some compounds demonstrated favorable characteristics, such as low penetration into the central nervous system and selectivity in hepatic metabolism. Most compounds showed antiparasitic activity with IC50 lower than that of chloroquine, except for one compound that was not active.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em:  
 31.01.2025.

## INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo *P. falciparum* considerada a espécie mais letal (Gujjari et al. 2022). Com alta prevalência em regiões tropicais, a malária causou 619.000 mortes em 2021 e 247 milhões de casos, ressaltando a necessidade de diagnóstico precoce, tratamento eficaz e controle dos mosquitos vetores, segundo a OMS em 2022.

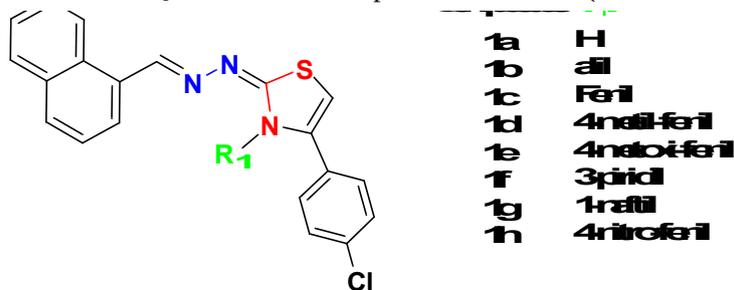
A resistência do parasita aos antimaláricos, como cloroquina e artemisinina, e a falta de uma vacina eficaz complicam o controle da doença. Combinações terapêuticas têm sido exploradas para evitar resistência, enquanto novos compostos, como tiazóis, mostram potencial por sua estabilidade e atividade biológica.

Este estudo avaliou, por meio de modelos *in silico*, as propriedades farmacocinéticas de compostos tiazólicos e seus efeitos citotóxicos na cepa *P. falciparum* 3D7 sensível à cloroquina, visando o desenvolvimento de novas terapias contra a malária.

## METODOLOGIA

Os compostos foram sintetizados em três etapas. Na primeira, tiosemicarbazidas foram obtidas a partir de hidrazina hidratada e isotiocianato substituído em diclorometano. Na segunda, tiosemicarbazonas foram formadas pela reação das tiosemicarbazidas com 1-naftil-carboxaldeído. Por fim, os tiazóis (1a -h) foram obtidos a partir de tiosemicarbazonas, que foram submetidas à condensação de Hantzsch com 2-bromo-4'-acetofenona (Figura1).

Figura 1. Estrutura Química dos Compostos 1-naftil-4-(4-clorofenil)-tiazol



O estudo realizou uma avaliação *in silico* dos parâmetros de ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando metodologias de Pires *et al.*, (2015) e Daina *et al.*, (2017). Os códigos SMILES dos compostos avaliados foram obtidos pela plataforma gratuita SwissADME e, em seguida, inseridos na plataforma pkCSM para a previsão dos parâmetros ADMET, os quais foram avaliados ao final.

Os experimentos foram realizados utilizando a cepa *P. falciparum* 3D7 sensível à cloroquina, segundo metodologia proposta por Santos *et al.*, (2023) com poucas modificações. Os parasitos foram cultivados a 5% de hematócrito, 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>, o soro humano no meio de cultura foi substituído por 0,5% de Albumax II (Invitrogen™). Para obter culturas sincronizadas, os parasitos foram tratados com solução de D-sorbitol a 5% (p/v) a cada 48 horas.

Os compostos foram testados quanto à atividade antimalárica *in vitro* contra a linhagem 3D7 de *P. falciparum*. Uma cultura não sincronizada, com 1% de hematócrito e 0,6% de parasitemia, foi incubada a 37 °C e

5% de CO<sub>2</sub> com concentrações dos compostos variando de 10 a 0,014 µM, durante 72 horas. Os compostos foram diluídos em DMSO a 1%. O crescimento do parasita foi analisado por citometria de fluxo (Beckman Coulter, Cytoflex) em um leitor de placas de 96 poços, utilizando o canal FI-1 (proteína fluorescente verde [GFP]; comprimento de excitação de 488 nm).

Foram contados de 20.000 a 40.000 glóbulos vermelhos (RBCs) por poço. A concentração dos compostos necessária para inibir 50% do crescimento do parasita (IC<sub>50</sub>) foi calculada por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A previsão *in silico* dos parâmetros ADMET foi usada para avaliar o perfil farmacocinético e toxicológico de compostos candidatos a medicamentos. O composto 1h teve baixa distribuição cerebral, mas todos os compostos, assim como a cloroquina, foram considerados capazes de penetrar o sistema nervoso central.

Quanto ao metabolismo, todos os compostos foram substratos do CYP3A4, e apenas a cloroquina foi substrato do CYP2D6. Na excreção, apresentaram baixa depuração, com a cloroquina sendo o único substrato renal. Em termos de toxicidade, os compostos 1a, 1b e a cloroquina foram mutagênicos no teste AMES, e apenas 1a e cloroquina apresentaram baixa toxicidade geral.

A hepatotoxicidade foi observada em 1a, 1e e cloroquina. Todos foram considerados tóxicos para *T. Pyriformis*, e apenas a cloroquina foi altamente tóxica para peixes. Apesar dos resultados promissores, testes *in vitro* e *in vivo* são necessários para validar o uso terapêutico dos compostos.

A atividade antiparasitária *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* foi avaliada, destacando-se a importância da toxicidade seletiva para células de mamíferos em comparação com o parasita. Todos os compostos testados apresentaram baixa toxicidade para células de mamíferos e maior toxicidade para o parasita, indicando uma boa seletividade. Os compostos demonstraram valores de IC<sub>50</sub> variando entre 0,79 e mais de 10 µM, inferiores aos da cloroquina, exceto o composto 1f, que não foi ativo. Esses resultados sugerem que os compostos são potenciais agentes antimaláricos, com atividade em concentrações não tóxicas para células de mamíferos.

Estudos anteriores também mostraram variações na eficácia dos compostos, associadas às suas estruturas químicas, corroborando o potencial dos compostos avaliados. Makam *et al.*, (2014) avaliando compostos 2-(2-hidrazinil) tiazol. Eles obtiveram resultados de IC<sub>50</sub> variando de 0,648 a mais de 10 µM. Cohen *et al.*, (2012) obtiveram valores variando de 4,8 a mais de 25 µM para compostos afto [2, 1- d] tiazol.

## CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste trabalho permitiram concluir que os compostos 1-nafitil-4-(4-clorofenil)-tiazol, possuem propriedades farmacocinéticas favoráveis, são de baixa toxicidade, nas condições experimentais avaliadas foram capazes de inibir o crescimento do parasita *P. falciparum*.

**FINANCIAMENTO:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

**AGRADECIMENTOS:** Ao laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT-UFPE), a FACEPE e a Universidade Federal de Pernambuco.

---

**REFERÊNCIAS**

- CRUZ FILHO, I. J. D. A. et al. Synthesis of 4-(4-chlorophenyl)thiazole compounds: in silico and in vitro evaluations as leishmanicidal and trypanocidal agents. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, n. 1, p. e20220538, 2023.
- GUJJARI, L. et al. Current challenges and nanotechnology-based pharmaceutical strategies for the treatment and control of malaria. **Parasite epidemiology and control**, v. 17, n. e00244, p. e00244, 2022.
- MAKAM, P.; THAKUR, P. K.; KANNAN, T. In vitro and in silico antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 52, p. 138–145, 2014.
- PIRES, D. E.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066-4072, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- QI, J. et al. Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents. **Journal of coordination chemistry**, v. 73, n. 7, p. 1208–1221, 2020.
- SANTOS, N. D. F. N. et al. Synthesis, characterization, antioxidant and antiparasitic activities of new naphthyl-thiazole derivatives. **Experimental Parasitology**, 108498, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108498>.

