SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO ADMET DAS PIRAZOLINAS 5-(FURANO-2-IL)-3- (3-NITROFENIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA E 5-(FURANO-2-IL)-3-(4- NITROFENIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA

[1]Vitória Eloísa Ribeiro (PIBIC/CNPq), [2]Eduardo Protachevicz, [2]André Kerek. [2]Barbara Celânia Fiorin (Orientadora) bcfiorin@uepg.br.
[1]Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Farmacêuticas.
[2]Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química

Química-Química Orgânica
Palavras-Chave: *Pirazolinas, RMN, ADMET.*

Resumo

A modificação estrutural de chalconas, por meio da introdução de diferentes substituintes, tem se mostrado uma estratégia promissora para o desenvolvimento de compostos com maior potencial terapêutico. Nesse contexto, derivados pirazolínicos obtidos em meio alcalino a partir de chalconas e hidrazilas apresentam amplo espectro de atividades biológicas. Neste trabalho, foram sintetizadas e caracterizadas, por espectroscopia de RMN, duas pirazolinas derivadas de nitrofuranochalconas. Além disso, realizou-se o estudo ADMET dos compostos obtidos, visando avaliar suas propriedades farmacológicas e destacar sua relevância no campo da química medicinal.

Introdução

A obtenção de derivados de chalconas, bem como a introdução de diferentes substituintes em seus anéis aromáticos, tem sido amplamente investigada visando resultados terapêuticos mais eficazes. Entre as rotas exploradas, destaca-se a síntese de derivados pirazolínicos, a partir da reação entre chalconas e hidrazilas. Esses compostos apresentam diversas atividades biológicas já descritas na literatura, incluindo efeitos antidepressivos, anticonvulsivantes e antimicrobianos[1]. No presente projeto, optou-se pela síntese da 5-(2-Furano)-4,5-diidro-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (derivada da *meta*-nitrofuranochalcona, Figura 1) e da 5-(2-Furano)-4,5-diidro-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (derivada da *para*-nitrofuranochalcona, Figura 2). Em seguida, realizou-se o estudo ADMET desses compostos, considerando seu reconhecido valor biológico e a relevância de tais estruturas no campo farmacológico[1].

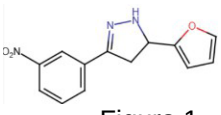


Figura 1

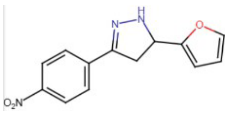


Figura 2

Materiais e Métodos

As pirazolinas foram obtidas por ciclocondensação simples, utilizando 1 mmol de nitrofuranochalcona e 6 mmol de hidrato de hidrazina a 25% em 25 mL de etanol, sob refluxo entre 40–50 °C por 8 a 12 horas. O produto foi concentrado em rotaevaporador e caracterizado por espectroscopia de RMN (^{1}H, ^{13}C, HMBC e HMQC). As propriedades ADMET foram avaliadas pelo software SwissADME[2].

Resultados e Discussão

Para confirmar se houve a formação dos compostos esperados, foi realizada primeiramente a análise dos espectros de RMN de ^{1}H. A análise das integrais confirmou a presença de 11 hidrogênios, compatível com a estrutura proposta, Os duplos dupletos, localizados entre 3,26 ppm e 3,42 ppm, confirmam a formação da pirazolina, já que caracterizam a presença dos hidrogênios diasterotópicos. O duplo dupleto observado entre 5,04-5,09 ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono quiral, confirmando a formação da pirazolina. No estudo ADMET, destacam-se alguns pontos positivos (boa absorção gastrointestinal, logP adequado e TPSA dentro dos parâmetros) e pontos negativos (presença de grupos nitro, ligação nitrogênio-oxigênio e inibição de CYP1A2 e CYP2C19[3]). A inibição das isoenzimas CYP é uma das principais causas de interações medicamentosas relacionadas à farmacocinética, podendo resultar em efeitos tóxicos ou outros efeitos adversos devido acúmulo do medicamento ou de seus metabólitos[3]. Além disso, a presença de grupos nitro e da ligação O–N constitui alerta de potencial toxicidade.

Conclusão ou Conclusões

As pirazolinas sintetizadas foram confirmadas por RMN e apresentaram perfil ADMET favorável, com boa absorção gastrointestinal e propriedades compatíveis com *drug-likeness*[2]. No entanto, a previsão de inibição de isoformas do CYP450 e a presença de grupos nitro indicam possível risco de toxicidade e interações medicamentosas[3], ressaltando a importância de estudos adicionais para validação biológica.

Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora Barbara, ao meu coorientador Eduardo, ao doutorando André e ao laboratório de pesquisa LESCAM por todo apoio e ajuda durante o desenvolvimento e execução do seguinte projeto. Agradeço a CNPQ pelo apoio financeiro. Ao C-Labmu pelas análises.

[1] ARAGADE, P et al. Coumarinyl pyrazole derivatives of INH: promising antimycobacterial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 2279-2283, 2013.
[2] BAKCHI, B. et al. An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer , antitubercular and antimicrobial agents : A medicinal chemist's perspective. **Journal of Molecular Structure**, v. 1259, p. 132712, 2022.
[3] FEYEREISEN, R. Insect CYP Genes and P450 Enzymes. **Insect Molecular Biology and Biochemistry**. Elsevier, 2012, p. 236–316