

6 Conclusões e etapas futuras do trabalho

Com o objetivo de dar a nossa contribuição para o desenvolvimento de fármacos inorgânicos tendo metais diferentes da platina como centros metálicos, e que possam atuar futuramente na terapia medicamentosa antineoplásica, a síntese de novos ligantes para posterior complexação é uma primeira etapa que se faz necessária, principalmente quando o ligante em questão apresenta um grupamento que desempenha uma atividade biológica conhecida, tais como as iminas ou bases de Schiff. As iminas estão presentes na estrutura molecular de muitos fármacos comerciais desempenhando ações antibacterianas, antifúngicas e, particularmente, antitumorais. Sendo assim:

1. Três ligantes binucleantes imínicos denominados de L-NFT, L-IDA e L-NTA, com distintos *orto*-substituintes em seus braços coordenantes, foram sintetizados por meio de uma rota eficiente e de bom rendimento. Dentre eles, os dois últimos, com substituintes iodo e nitro, respectivamente, são inéditos. Esses ligantes foram caracterizados por ponto de fusão, análise elementar de CHNS, espectroscopias vibracional (IV) e eletrônica (UV-Vis) e análise termogravimétrica (TG/DTG). Foi obtido um cristal de uma forma parcialmente hidrolisada do ligante L-IDA, a qual denominamos de L-IDA*, cuja estrutura foi elucidada por cristalografia de raios X. Os três ligantes foram submetidos a um estudo de modelagem molecular e análise farmacológica *in silico*, para a obtenção dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos teóricos.
2. A partir desses ligantes, três novos complexos de coordenação contendo o íon cobre(II) foram preparados, a saber: $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{O})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2(\text{L-NFT})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}(\text{L-IDA}^*)_2]\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (2) e $[\text{Cu}(\text{L-NTA}^*)_2]\cdot 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (3). Estes compostos foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopias vibracional (IV), eletrônica (UV-Vis) e de ressonância

paramagnética eletrônica (EPR), esta última no estado sólido, e análise termogravimétrica (TG/DTG). O complexo **1** foi ainda caracterizado por ICP-OES. Verificou-se que, no caso dos ligantes L-IDA e L-NTA, contendo substituintes retiradores de elétrons, ocorre uma hidrólise parcial dos braços coordenantes no processo de complexação. Por esta razão, dois dos complexos sintetizados se apresentaram mononucleares. Um destes compostos, **2**, teve a sua estrutura resolvida por difração de raios X em monocristal. Todos os três complexos foram submetidos a um estudo de modelagem molecular e análise farmacológica *in silico*. O composto **1** apresenta dois centros pentacoordenados de cobre de geometria piramidal quadrática levemente distorcida. Os metais são ponteados por três pontes exógenas (uma do tipo metoxo e as outras duas, acetato). Isto está de acordo com os indícios de acoplamento antiferromagnético observados na análise de EPR. Por sua vez, os complexos **2** e **3** são, como dito acima, mononucleares e apresentam geometria quadrática em torno do centro metálico. Neste caso, a proporção M:L é 1:2. Todas as análises estão em conformidade com as estruturas propostas.

3. A análise farmacológica *in silico*, utilizando programas de modelagem molecular, predição farmacocinética e análise de QSAR, tendo como base os parâmetros de Lipinski, evidenciaram resultados interessantes. Entre os ligantes obtidos, o L-NTA mostrou-se com melhor perfil farmacocinético e com melhor absorção e permeabilidade celular para uma administração por via enteral, podendo apresentar alto volume de distribuição e, dessa forma, alcançar o alvo biológico com alta eficácia e potência terapêutica. Os demais ligantes apresentaram resultados satisfatórios, mas, no entanto, extrapolaram pelo menos um dos parâmetros de Lipinski, o que sugere alguma alteração dos perfis farmacocinéticos ideais. Ambos os ligantes são medianamente desfavoráveis para absorção pela BHE. Em relação aos complexos, devido ao baixo valor do coeficiente de partição e ao elevado peso molecular, todos são desfavoráveis para uma administração enteral e em relação à permeabilidade e absorção celular; no entanto, são favoráveis para administração através da via parenteral, mas, dependentes de canais protéicos intramembranares para atingir o alvo biológico. A predição do metabolismo e da eliminação não foi estudada. O MEP evidenciou que a

interação ligante-alvo biológico para L-NFT e L-NTA, ocorre em regiões de médias densidades eletrônicas do sitio de ação. No caso de L-IDA, em regiões de altas densidades. Já para os complexos, **1** tem tendência a interagir com regiões de médias densidades eletrônicas, enquanto **2** e **3**, com regiões de médias a altas densidades.

A síntese de novos ligantes para o desenvolvimento de novos compostos de coordenação, objetivando enriquecer a terapia medicamentosa inorgânica para fins biológicos e terapêuticos diversos é bastante promissora. Principalmente para doenças graves que atingem uma boa parcela da população mundial, como no caso do câncer.

É importante ressaltar que este estudo contribui com o desenvolvimento da química de pequenas moléculas, sendo interessante destacar que grande parte dos fármacos utilizados na terapêutica atual é constituída por moléculas de baixo peso molecular. Esperamos, desta maneira, dar a nossa contribuição para a promissora área da Química Farmacêutica que é a Química Inorgânica Medicinal.

Outras etapas futuras do trabalho

- Caracterização dos ligantes obtidos por RMN de ^1H e ^{13}C ;
- Estudo eletroquímico dos ligantes e complexos sintetizados;
- Análise da susceptibilidade magnética de **1** em função da temperatura;
- Cálculos DFT para os ligantes hidrolisados;
- Os compostos apresentados neste trabalho serão submetidos futuramente a ensaios biológicos em modelos animais, inicialmente com *Artemia salina*, a fim de se verificar se os resultados das análises farmacológicas *in silico* são coerentes com as observações experimentais. Possíveis atividades de citotoxicidade ou interações enzimáticas com alvos específicos da célula neoplásica também serão testados.