

RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE COMO FERRAMENTA DE DECISÃO NA SELEÇÃO DE CANDIDATOS A FÁRMACO: CROMONAS E TIOCROMONAS SELENADAS INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE B

MOARA DE CARDOZO DAQUINO¹; NARRYMAN PINTO ZUGE¹; RICARDO HELLWIG BARTZ²; KRIGOR BASTOS SILVA²; GELSON PERIN²; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹ Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – moaracdaquino@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br

² Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) - Universidade Federal de Pelotas

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

A inovação reúne dois ativos indissociáveis: uma série de cromonas e tiocromonas selenadas, inibidoras seletivas da monoamina oxidase B (MAO-B), e o protocolo de relação estrutura-atividade (REA) que a converteu em decisão documentada sobre qual molécula levar adiante. O núcleo tecnológico é a hibridação molecular: em um mesmo esqueleto 4-oxo-2-aryl-benzo-heterocíclico convivem o farmacóforo benzopirona, reconhecido pela cavidade hidrofóbica da MAO-B (Binda *et al.*, 2002; Gaspar *et al.*, 2011), e um centro de selênio divalente em C-3, associado à química redox das selenoproteínas (Nogueira; Barbosa; Rocha, 2021). A síntese se dá por ciclização radicalar com Oxone®, livre de metais, em rendimentos de 55% a 95% (Bartz *et al.*, 2022).

Nove compostos foram triados *in vitro* sobre MAO-A e MAO-B em homogenato cerebral de camundongos, por ensaio fluorimétrico com quinuramina, a 10 e 200 µM. A MAO-A permaneceu inalterada e quase todos os compostos inibiram a MAO-B, o que indica seletividade de isoforma já na triagem. Os três melhores, FTT, FFC e CFC, seguiram para curvas de 0,05 a 300 µM, com IC₅₀ submicromolares: CFC 0,2575 µM, FFC 0,2678 µM e FTT 0,6269 µM. Em eficácia a ordem inverteu-se: FFC (~93%) > CFC (~90%) > FTT (~78%). A capacidade redox foi avaliada por ABTS, DPPH e FRAP.

É aqui que a REA deixa de ser descrição e vira ferramenta de decisão, pois dela se extraem três regras. A posição *para* do anel B é estericamente permissiva: trocar o hidrogênio pelo cloro não altera a potência (menos de 4% de diferença entre FFC e CFC), mas multiplica o poder redutor: no FRAP o CFC alcançou cerca de 97% da resposta do ácido ascórbico, contra 28% do FFC e 22% do FTT. A permuta do oxigênio piranônico por enxofre somada à metilação do anel selanílico, combinadas no FTT, custam 2,4 vezes em potência e quinze pontos em eficácia, desqualificando esse ramo. E os determinantes redox, centrados no selênio, dissociam-se dos de inibição, estéricos e lipofílicos, podendo ser otimizados de forma independente. Daí a escolha: o CFC é o líder, por somar a maior potência à única capacidade redutora expressiva da série; o FFC é reserva e o ramo tiocromona, despriorizado.

Os inibidores em uso na doença de Parkinson são majoritariamente irreversíveis, e a selegilina ainda é metabolizada a l-anfetamina; a série proposta é reversível por natureza estrutural e não inibiu a MAO-A de forma relevante, o que reduz o risco de crise hipertensiva por tiramina. A potência equipara-se à de inibidores reversíveis de referência em uso clínico (Carradori; Silvestri, 2015), a síntese é verde e a biblioteca de origem já conta com vinte e uma moléculas inéditas para expandir a REA (Bartz *et al.*, 2022), em tecnologia integralmente nacional.

No sequestro direto de radicais nenhum composto foi relevante nas concentrações em que a enzima é inibida: o benefício antioxidante é indireto, pois inibir a MAO-B reduz a geração de peróxido de hidrogênio da catálise (Youdim; Edmondson; Tipton, 2006). A REA indica onde somar a isso atividade redox direta: o substituinte do anel B.

2. ANÁLISE DE MERCADO

O público-alvo direto é a indústria farmacêutica de sistema nervoso central e os fundos que licenciam ativos pré-clínicos com prova de conceito e dossiê de REA consolidado. O beneficiário final é a pessoa com doença de Parkinson, dez milhões no mundo e, no Brasil, de duzentos mil casos a mais de seiscentos mil em 2030. Alcançam-se ainda pacientes com depressão resistente, nicho em que esses inibidores mantêm eficácia, mas são preteridos pela toxicidade dos irreversíveis. As terapias atuais são sintomáticas e as mais eficazes impõem restrição alimentar e risco de interações.

No segmento MAO-B competem selegilina e rasagilina, irreversíveis e genéricas, e a safinamida, reversível e cara; no meio acadêmico, cumarinas, chalconas e cromona-3-carboxamidas. A série ocupa um quadrante vazio: reversibilidade e seletividade de MAO-B somadas a um centro redox de selênio, por rota barata e livre de metais, atrativa para inovação incremental e genéricos diferenciados.

O TAM é o mercado global de terapêuticos para doença de Parkinson, entre US\$ 5,8 e 7,5 bilhões em 2025-2026 (Fortune Business Insights, 2026; Precedence Research, 2026). O SAM é o segmento de inibidores da MAO-B, prescritos a cerca de 65% dos pacientes (Intelmarket Research, 2025). O SOM realista, para um ativo pré-clínico universitário, não é a venda direta, e sim o licenciamento: com royalties de 2% a 5% sobre fração conservadora do segmento reversível, o alvo situa-se nas dezenas de milhões de reais anuais em regime maduro.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

A receita principal virá do licenciamento do candidato líder a uma farmacêutica parceira, com pagamento inicial, marcos e royalties. Como receita intermediária, propõe-se oferecer o protocolo como serviço: triagem REA de bibliotecas de terceiros no painel MAO-A/MAO-B acoplado aos ensaios redox, entregando o mapa de decisão. A execução se dá com o LASOL/CCQFA/UFPEL, com fomento de FAPERGS, CAPES e CNPq e intermediação do NIT.

Não há registro de propriedade intelectual depositado. As estruturas já foram publicadas (Bartz *et al.*, 2022), o que compromete a novidade para patente de composto, mas a atividade biológica é inédita: o caminho é a patente de uso, abrangendo composições e indicação terapêutica, cujo depósito deve preceder qualquer nova divulgação dos dados de inibição.

Já concluídas a síntese, a seleção por docagem, a triagem *in vitro* dos nove compostos, a determinação de IC₅₀ dos três selecionados e o painel antioxidante, sob aprovação da CEUA/UFPEL (028361/2022-92 e 009175/2026-88), o que situa o projeto em TRL 3. Os próximos doze a vinte e quatro meses compreendem ensaios cinéticos e de reversibilidade com isoformas humanas, índice de seletividade, dinâmica molecular, citotoxicidade neuronal, permeabilidade encefálica, toxicidade oral aguda e a síntese dos análogos que fecham a REA, levando ao TRL 4; os modelos *in vivo* levariam ao TRL 5 em quatro a seis anos.

Entre os desafios, o primeiro é a estreita janela terapêutica dos organocalcogênios, cujo efeito antioxidante pode inverter-se em pró-oxidante em concentrações elevadas (Nogueira; Barbosa; Rocha, 2021), mitigado pelas curvas de citotoxicidade e pelo estudo de toxicidade aguda. O segundo é que reversibilidade e seletividade ainda não foram confirmadas em enzimas humanas. O terceiro é metodológico: o FTT carrega duas modificações simultâneas, e a mitigação é sintetizar a tiocromona com fenilselanil não substituído e a cromona com p-tolilselanil. Somam-se o número reduzido de repetições e o risco de perda de proteção intelectual.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

O resultado esperado mais imediato é a confirmação, em isoformas humanas recombinantes (Binda *et al.*, 2002), do perfil reversível e seletivo observado no homogenato cerebral (Daquino, 2026), somada às curvas de citotoxicidade exigidas pela estreita janela dos organocalcogênios (Nogueira; Barbosa; Rocha, 2021), à permeabilidade encefálica do CFC e à síntese dos análogos que isolam as variáveis hoje confundidas no FTT, o que fecha a REA e a converte em modelo capaz de prever, e não apenas explicar, a próxima molécula. Com isso o ativo alcança o TRL 4 e torna-se negociável com a indústria.

É desse amadurecimento técnico que decorre o impacto social pretendido. A doença de Parkinson é a segunda condição neurodegenerativa mais prevalente e cresce com o envelhecimento populacional, pressionando os custos do SUS. Um inibidor reversível e seletivo mais seguro significa menos restrição alimentar, maior adesão e menor risco de interações em população idosa e polimedicada. A rota, por sua vez, dispensa catalisadores metálicos e usa oxidante estável e não tóxico, alinhando-se à química verde, enquanto a origem nacional forma recursos humanos e reduz a dependência tecnológica externa.

Para que esses efeitos se materializem, o investimento é modesto diante de um mercado projetado em US\$ 12 a 16 bilhões até 2035 (Fortune Business Insights, 2026; Precedence Research, 2026). As estimativas são próprias e assumem financiamento público competitivo: levar o ativo do TRL 3 ao TRL 4 requer de R\$ 300 mil a R\$ 500 mil em vinte e quatro meses, incluindo enzimas recombinantes, reagentes, ensaios de citotoxicidade e permeabilidade, síntese dos análogos e bolsas. Não se projeta receita nos dois primeiros anos; a partir do terceiro, a triagem REA como serviço pode render de R\$ 20 mil a R\$ 40 mil por biblioteca, e o licenciamento somaria pagamento inicial, marcos e royalties de 2% a 5% no segmento de inibidores da MAO-B (Intelmarket Research, 2025).

No horizonte mais longo, o que se licencia não é apenas uma molécula, e sim a lógica que a selecionou. A mesma análise que elegeu o CFC é escalável para as vinte e uma moléculas já sintetizadas (Bartz *et al.*, 2022) e para outros calcogênios, gerando uma segunda geração desenhada, e não sorteada: cromonas com halogênios variados no anel B, sobre um núcleo já reconhecido como privilegiado para inibidores da monoamina oxidase (Gaspar *et al.*, 2011). A dissociação entre determinantes redox e de afinidade permite ajustar potência e capacidade antioxidante em vetores independentes e sustenta modelagem QSAR, convertendo o protocolo em plataforma aplicável além da MAO-B, na doença de Alzheimer e nos transtornos do humor (Youdim; Edmondson; Tipton, 2006).

5. CONCLUSÕES

Três cromonas e tiocromonas selenadas inibiram a MAO-B cerebral em concentrações submicromolares, com seletividade sobre a MAO-A e potência comparável à de inibidores reversíveis de referência. Mais relevante que a atividade é o método: a REA transformou nove moléculas em um líder justificado, o CFC, uma reserva, o FFC, um ramo descartado e regras reaproveitáveis. Essa é a diferença entre encontrar uma molécula ativa e saber por que ela é ativa, e é o que permite que a próxima síntese seja desenho, não tentativa.

Recomenda-se o apoio do NIT da UFPEl, das agências de fomento e da indústria ao pacote de vinte e quatro meses que conduz o ativo ao TRL 4, iniciado pelo depósito da patente de uso e pela síntese dos análogos que fecham a REA: a infraestrutura existe, a prova de conceito está feita e o candidato está definido.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTZ, R.H. *et al.* Radical cyclization of alkynyl aryl ketones for the synthesis of 3-seleno-substituted thiochromones and chromones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v.20, n.45, p.8952-8961, 2022.

BINDA, C. *et al.* Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. **Nature Structural Biology**, New York, v.9, n.1, p.22-26, 2002.

CARRADORI, S.; SILVESTRI, R. New frontiers in selective human MAO-B inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.58, n.17, p.6717-6732, 2015.

DAQUINO, M.C. **Cromonas e tiocromonas selenadas: relação estrutura-atividade na modulação da monoamina oxidase B e em suas propriedades antioxidantes**. 2026. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

FORTUNE BUSINESS INSIGHTS. **Parkinson's disease drugs market size, share & trends**. 2026. Acessado em 9 set. 2026. Online. Disponível em: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/parkinson-s-disease-drugs-market-100655>

GASPAR, A. *et al.* Chromone, a privileged scaffold for the development of monoamine oxidase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v.54, n.14, p.5165-5173, 2011.

INTELMARKET RESEARCH. **Monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors market**. 2025. Acessado em 9 set. 2026. Online. Disponível em: <https://www.intelmarketresearch.com/monoamine-oxidase-type-b-inhibitors-market-3619>

NOGUEIRA, C.W.; BARBOSA, N.V.; ROCHA, J.B.T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, Berlin, v.95, n.4, p.1179-1226, 2021.

PRECEDENCE RESEARCH. **Parkinsons disease therapeutics market size, share and trends 2026 to 2035**. 2026. Acessado em 9 set. 2026. Online. Disponível em:

<https://www.precedenceresearch.com/parkinsons-disease-therapeutics-market>

YODIM, M.B.H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K.F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v.7, n.4, p.295-309, 2006.