



AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE PARÂMETROS ADME E DOCKING MOLECULAR DE HETEROCICLOS PIRAZÓLICOS COM POSSÍVEL ATIVIDADE PARA COX-2

Macarini A. F.^{1*}; Uchoa, T., Corrêa R.¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, SC, Brasil. *anelise@univali.br

Introdução: Pensando em desenvolvimento de novos fármacos, constata-se que os heterociclos são compostos biologicamente ativos e estão entre os compostos mais pesquisados atualmente. Muitos fármacos, naturais e sintéticos, possuem um anel heterocíclico em sua estrutura. Dentro desta classe de compostos, os que contêm um ou mais átomos de nitrogênio possuem grande importância farmacológica, estão entre eles os pirazóis. Afim de obter um desenvolvimento mais racional de fármacos, testes *in silico* têm sido muito empregados atualmente. Eles abordam aspectos da farmacocinética das moléculas em estudo, como a absorção, a distribuição, a metabolização e a excreção (ADME), através de ferramentas computacionais. Portanto, visando o desenvolvimento racional de fármacos, este trabalho tem como objetivo fazer o planejamento de variados compostos que possuam potencial de aplicabilidade biológica, realizar testes *in silico* de parâmetros farmacocinéticos e realizar o *docking* molecular destes compostos, no sítio ativo da enzima COX-2, afim de verificar o potencial de atividade anti-inflamatória dos mesmos. **Métodos:** Para as análises dos parâmetros ADME, foram utilizadas as ferramentas *on-line* molinspiration.com e swissadme.ch. Assim, foi aplicada a Regra dos Cinco de Lipinski, complementando com parâmetros de Veber, Egan e Escore de biodisponibilidade. Após tal avaliação, as moléculas foram selecionadas para a realização do *docking* no sítio ativo da enzima COX-2. O *docking* foi realizado com o programa ArgusLab 4.0.1, algoritmo ArgusDock em que o ligante se comporta como flexível. Por meio do RSCB Protein Data Bank (PDB), obteve-se a estrutura da enzima COX-2 complexada com inibidor seletivo celecoxibe. Após a separação da estrutura da COX-2 em cadeias, selecionou-se os aminoácidos que caracterizam o sítio ativo. Determinando estes como sítio de acoplamento realizou-se dockings das moléculas selecionadas. Utilizou-se mecanismo ArgusDock para obtenção da energia de *docking*, com precisão regular, admitiu-se o ligante como flexível em número máximo de 150 poses, sendo selecionadas e apresentadas pelas menores energias. **Resultados:** Foram planejadas 14 séries, totalizando 196 compostos, que tiveram como base a estrutura (2Z)-1,3-difenil-2-(1H-pirazol-1-il)prop-2-en-1-ona, em que foram substituídos os anéis A e B com os seguintes substituintes: 4-H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Cl, 3,4-Cl, 2-Cl, 2,6-Cl, 4-OH, 4-CF₃, 4-NO₂, 4-t-butil, 4-n-butil, 4-iso-propil, 4-n-propil. Foram consideradas aceitas as moléculas que possuísem no máximo uma violação as regras citadas, bem como as que possuísem um Escore de biodisponibilidade de 0,55, restando assim 159 moléculas. Foram selecionadas então as moléculas para o *docking*, tendo como base a energia de *docking* do



I SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM INVESTIGAÇÕES QUÍMICO-FARMACÊUTICAS


UNIVALI
Itajaí, Santa Catarina, Brasil
11 a 12 de dezembro de 2017

celecoxibe (-10,14kcal/mol). Os melhores resultados foram das moléculas F10 e J10, que apresentaram energia de *docking* de -13,53kcal/mol e -13,50kcal/mol, respectivamente. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que os compostos planejados e avaliados, no presente trabalho, possuem uma melhor energia de *docking* que o celecoxibe e, considerando que nenhum destes infringiu as regras citadas, é possível afirmar que possuem boas perspectivas a para a síntese e futura avaliação farmacológica.

Apoio financeiro/Agradecimentos: CAPES, UNIVALI.