

Planejamento racional de um candidato a fármaco: estudos *in silico*, síntese e elucidação estrutural

Rational planning of a drug candidate: *in silico* studies, synthesis and structural elucidation

Planificación racional de un candidato a droga: en estudios silico, síntesis y elucidación estructural

Recebido: 25/11/2020 | Revisado: 27/11/2020 | Aceito: 29/11/2020 | Publicado: 03/12/2020

Herbert Igor Rodrigues de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0478-9769>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: igorpls_15@hotmail.com

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7935-6143>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

Natan Dias Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8735-8045>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: natandhias@gmail.com

Francisco Cesino de Medeiros Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-7830>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: cesinocaico@yahoo.com.br

Marcus Tullius Scotti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4863-8057>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: mtscotti@gmail.com

Luciana Scotti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-4107>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: luciana.scotti@gmail.com

Juliano Carlo Rufino de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4617-4084>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: julianocrf@gmail.com

Resumo

A tecnologia tem sido essencial no processo de planejamento de fármacos, uma vez que possibilita a otimização do tempo e de custos operacionais, entretanto, mesmo com toda esta tecnologia, a busca por fármacos é um processo árduo e grande complexidade. A química medicinal é a área que concilia inúmeras outras áreas durante o processo de desenvolvimento de fármacos. Frente a isto, uma classe de moléculas que vem atraindo a comunidade científica são os carboidratos, moléculas com inúmeras atividades farmacológicas e biológicas. Deste modo, o objetivo deste trabalho consistiu em esboçar a arquitetura molecular de um candidato a fármaco, avaliar suas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas com o auxílio de ferramentas *in silico*, depois sintetizá-lo e elucidar sua arquitetura molecular. Após as avaliações, foi constatado que o candidato foi merecedor de sua síntese, feita após três etapas reacionais, na forma de um sólido branco amorfo, em ótimo rendimento (87%). Em suma, os métodos *in silico* apontaram que o candidato alvo apresentou uma baixa probabilidade de apresentar efeitos tóxicos, boas características para se tornar um bom fármaco, um ótimo potencial de biodisponibilidade oral e uma acentuada atividade relacionada a inibição enzimática.

Palavras-chave: Fármacos; Métodos *in silico*; Carboidratos.

Abstract

Technology has been essential in the drug planning process, since it allows the optimization of time and operational costs, however, even with all this technology, the search for drugs is an arduous and highly complex process. Medicinal chemistry is the area that reconciles numerous other areas during the drug development process. Faced with this, a class of molecules that has been attracting the scientific community are carbohydrates, molecules with numerous pharmacological and biological activities. Thus, the objective of this work was to outline the molecular architecture of a drug candidate, evaluate its pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties with the aid of *in silico* tools, then synthesize it and elucidate its molecular architecture. After the evaluations, it was found that the candidate deserved his synthesis, done after three reaction steps, in the form of a white

amorphous solid, in excellent yield (87%). In short, *in silico* methods pointed out that the target candidate had a low probability of presenting toxic effects, good characteristics to become a good drug, an excellent potential for oral bioavailability and a marked activity related to enzyme inhibition.

Keywords: Drugs; *In silico* methods; Carbohydrates.

Resumen

La tecnología ha sido fundamental en el proceso de planificación de medicamentos, ya que permite optimizar tiempos y costos operativos, sin embargo, aún con toda esta tecnología, la búsqueda de drogas es un proceso arduo y muy complejo. La química medicinal es el área que reconcilia muchas otras áreas durante el proceso de desarrollo de fármacos. Ante esto, una clase de moléculas que ha ido atrayendo a la comunidad científica son los carbohidratos, moléculas con numerosas actividades farmacológicas y biológicas. Así, el objetivo de este trabajo fue delinear la arquitectura molecular de un fármaco candidato, evaluar sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas con la ayuda de herramientas *in silico*, luego sintetizarlo y dilucidar su arquitectura molecular. Luego de las evaluaciones, se encontró que el candidato merecía su síntesis, realizada luego de tres pasos de reacción, en forma de un sólido amorfo blanco, con excelente rendimiento (87%). En definitiva, los métodos *in silico* señalaron que el candidato diana tenía baja probabilidad de presentar efectos tóxicos, buenas características para convertirse en un buen fármaco, un excelente potencial de biodisponibilidad oral y una marcada actividad relacionada con la inhibición enzimática.

Palabras clave: Drogas; Métodos *in silico*; Carbohidratos.

1. Introdução

Durante a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, inúmeros candidatos são descartados devido a problemas relacionados com sua farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade. Diante disto, é necessário a utilização de meios que visem avaliar estes parâmetros, e um destes, é a utilização de técnicas *in silico*, um método computacional que apresenta elevada exatidão, reprodutibilidade, possuem custos exorbitantemente menores e não necessita do uso de animais (Srinivas et al. 2014). Essas ferramentas computacionais permitiram uma otimização do tempo e dos custos operacionais, além de dispensarem os experimentos utilizando animais (Mafud et al. 2016).

Na contemporaneidade, devido ao crescente número de doenças e epidemias, é justificável que a introdução de novos medicamentos venha crescendo, estimulando o desenvolvimento de pesquisas que visem a procura por compostos que apresentem potencialidades farmacológicas, já que estes são de suma importância para a sociedade (Moura et al. 2018). Uma classe de compostos que são abundantemente encontrados em fontes naturais, são os carboidratos, componentes essenciais para os sistemas biológicos, uma vez que regulam diversos processos bioquímicos, como a resposta imunológica, proliferação e diferenciação celular (Wu et al., 2015; Delbianco et al., 2016; Agirre et al. 2017).

Essas biomoléculas apresentam diversas atividades farmacológicas, a citar: ação antineoplásica, anti-inflamatória, antibiótica, antiprotozoária, antiviral, antitrombótica, anti-ulcerogênica, dentre outras (Almeida, 2015; Leodido et al. 2017; Figueredo, 2018). Adicionalmente, os carboidratos têm sido submetidos a diferentes tipos de modificações estruturais pela área sintética, objetivando a descoberta de um novo composto com potenciais terapêuticos (Nigudka e Demchenko, 2015). Dentre essas modificações, uma que vem se destacando é a introdução do grupamento farmacofórico denominado de acceptor de Michael. Os aceptores de Michael mais conhecidos são as cetonas α , β -insaturadas, por serem ativas contra diversas células tumorais (Barros, 2015; Santos et al. 2017a).

Nesta perspectiva, a química farmacêutica e sintética dispõem de inúmeras ferramentas e métodos que agilizam e otimizam o processo da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, a citar as avaliações *in silico*, que além de utilizarem *softwares*, fazem uso de modelos matemáticos e estatísticos, com eficácia comprovada, a fim de prever as prováveis características biológicas e farmacológicas de uma molécula em um período curto de tempo (Toropova, 2017).

Diante do exposto, o objetivo principal deste trabalho consiste em estruturar um candidato a fármaco para avaliar suas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas com o auxílio de ferramentas *in silico*, depois sintetizá-lo e elucidar sua arquitetura molecular por métodos espectroscópicos.

2. Metodologia

O presente manuscrito trata-se de uma pesquisa quali-quantitativa estratégica, de caráter laboratorial (Pereira et al. 2018).

2.1 Locais da pesquisa

Os processos de análises por métodos *in silico*, a síntese e purificação do composto foram realizados no Laboratório Aplicado de Síntese Orgânica (LASO), localizado no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*.

Contudo, os espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) dos intermediários sintetizados foram realizados na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco – *Campus Recife*.

2.2 Equipamentos e análise dos dados

Todas as análises *in silico* foram realizadas em um computador, especificamente com o sistema operacional *Windows 10* e processador *Intel® Core™ i5*. As análises de ressonância magnética nuclear foram realizadas em um espectrômetro *VARIAN®* modelo *Unity Plus-300* utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3). Este espectrômetro foi calibrado usando tetrametilsilano (TMS) (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de ^1H e ^{13}C , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em *hertz* (Hz).

O espectro de infravermelho foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de *Fourier* no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo *Perkin Elmer*, sendo a amostra preparada com pastilhas de brometo de potássio (KBr). A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca *JASCO® P-2000* equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm. A amostra foi preparada em concentração de 1 m/v % em metanol (MeOH) em uma cubeta de 1 mL.

O ponto de fusão foi realizado no *Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point*. A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora foram da marca *Visaton* modelo 754A e 102E, respectivamente. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da *Büchi Rotavapor* modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo *KNF Neuberger*, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da *Edwards* modelo *RV3*. As estruturas dos candidatos foram geradas através do *software ChemDraw Ultra®* versão 12.0.

2.3 Materiais, solventes e reagentes

O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada

delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F254 da *Merck*. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida contendo etanol e ácido sulfúrico (EtOH/H₂SO₄ 95:5) e solução de vanilina. A purificação através da cromatografia líquida em coluna foi realizada utilizando sílica-gel 60 (*Merck*, 70-230 *mesh*) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel numa coluna de vidro em diferentes proporções.

Os solventes comerciais foram purificados. O hexano e o acetato de etila foram destilados com coluna de *Vigreux*, o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio e o metanol foi destilado sob magnésio metálico e iodo sublimado. Os reagentes: D-glicose, o álcool 2-propin-1-ol para fazer a reação de glicosilação e o óxido de manganês para concluir a reação de oxidação, foram adquiridos da empresa *Sigma Aldrich*.

2.4 Construção da arquitetura molecular

A arquitetura molecular composto alvo foi feita através do *software ChemDraw Ultra 12.0*, a fim de obter suas estruturas químicas, para então serem submetidos a próxima etapa do projeto, as análises *in silico*.

2.5 Análises *in silico*

Diferentes análises foram feitas com o composto alvo, a fim de realizar um levantamento teórico quanto a suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas. Para isso, foram utilizados três *softwares*: *Osiris Property Explorer*, *Molinspiration Property Calculator* e *ProTox-II*.

2.5.1 *Osiris Property Explorer*

A avaliação do perfil farmacocinético foi realizada através do *software Osiris Property Explorer*, as quais foram calculados os valores teóricos para solubilidade, peso molecular, *drug-likeness* e *drug-score*. Adicionalmente, este *software* é capaz de prever o potencial toxicológico da molécula analisada, predição que é fundamentada na comparação entre os fragmentos estruturais da molécula analisada com um conjunto de fragmentos do *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances* (RTECS, traduzido para o português: Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas), do *Centers for Disease Control and*

Prevetion (CDC, traduzido para o português: Centro de Controle e Prevenção de Doenças), um órgão norte-americano, e com mais de três mil fármacos comerciais (Brito, 2010).

O *software* também expressa a probabilidade de a molécula apresentar mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade e interferência na reprodução humana através de cores, em que a cor vermelha indica alto risco, a cor amarela indica risco moderado e a cor verde sem risco.

2.5.2 Molinspiration Property Calculator

O *software Molinspiration Property Calculator* possibilita o cálculo de importantes propriedades físico-químicas da molécula. Estes parâmetros foram utilizados para avaliar o padrão de biodisponibilidade teórica das moléculas alvo, baseando-se na “Regra dos Cinco” desenvolvida por Lipinski et al. (1997), uma vez que ele calcula o coeficiente de partição (Log P), a massa molecular em dáltons, o número de doadores de ligação de Hidrogênio (nDLH) e o de aceptores (nALH), além de dar o valor da Topological Polar Surface Area (TPSA, traduzido para o português: Área da Superfície Polar Topológica), necessária para calcular o percentual de absorção oral teórico (%ABS), a partir da equação: $\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$.

Este *software* também é utilizado para avaliar a probabilidade deste composto atuar em diferentes alvos farmacológicos gerando uma noção de suas características farmacodinâmicas. Frente a isto, foi avaliada a probabilidade de as moléculas agirem como: ligante de G protein-coupled receptors (GPCR, traduzido para o português: receptores acoplados à proteína G), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático.

2.5.3 ProTox – II

O *ProTox-II* é um dos *softwares* que prediz a toxicidade aguda oral de um composto diante de sua arquitetura molecular, utilizando a classificação de toxicidade do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). Este *software* se baseia em 33 modelos de algoritmos para a previsão da toxicidade, avaliando cada átomo da arquitetura molecular do composto alvo para chegar em um valor conciso, diante disto, quando comparado com outros modelos, todos os modelos do *ProTox-II* tiveram um ótimo desempenho e em alguns casos, foi até melhor (Banerjee et al. 2018).

Este *software* calcula a toxicidade aguda em roedores e nos dá o valor da dose letal necessária para matar 50% dos indivíduos (DL_{50}) em mg/Kg, além disto, ele prevê a toxicidade nos órgãos (hepatotoxicidade) e parâmetros toxicológicos (como mutagenicidade, carcinotoxicidade, citotoxicidade e imunotoxicidade) (Banerjee et al. 2018; Silva, 2015).

2.6 Procedimento para a síntese do prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

A síntese do Prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (*O*-glicosídeo 2,3-insaturado) foi realizada através do método proposto por Toshima et al. (1995), com algumas modificações. Deste modo, em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL foram adicionados o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (0,27 g; 1 mmol), o álcool propargílico (2-propin-1-ol) e diclorometano seco (20 mL). Em seguida, o balão foi resfriado a 0°C e mantido sob agitação por 5 minutos.

Após este intervalo de tempo foi adicionado a montmorillonita K-10 (0,27 g; 100% M/M) e um sistema de refluxo foi acoplado ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento ($50 \pm 5^\circ\text{C}$) por cerca de 30 minutos. Após este intervalo de tempo o aquecimento foi interrompido e o término da reação verificado por cromatografia de camada delgada (CCD). Em seguida, a solução contida no balão foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida utilizando evaporador rotativo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 9:1.

2.7 Procedimento para a síntese do prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

O Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (*O*-glicosídeo hidrolisado) foi sintetizado a partir da hidrólise do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado em meio básico, através do método proposto por Santos et al. (2017a), com algumas modificações. Desta forma, em um tubo de ensaio, o *O*-glicosídeo 2,3 insaturado (0,25 mmol) foi dissolvido em metanol (1,0 mL). A esta solução foi adicionado o sal básico carbonato de potássio (K_2CO_3) (69,0 mg; 0,5 mmol) e então, a água (0,3 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação durante 5 minutos sob temperatura ambiente ($28 \pm 2^\circ$).

Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão e

evaporado sob pressão reduzida, com um rotaevaporador. Na sequência, a mistura reacional foi seca com sulfato de sódio anidro e extraída com acetato de etila. Em seguida foi realizada uma filtração simples e o filtrado foi coletado em um segundo balão, o qual foi evaporado sob pressão reduzida, para retirada do solvente. O glicosídeo hidrolisado foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 6:4.

2.8 Procedimento para a síntese do prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose

O composto Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose (*O*-glicosídeo oxidado) foi sintetizado a partir da oxidação do glicosídeo hidrolisado, seguindo o método proposto por Santos et al. (2017a), com algumas modificações. Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0 mmol do *O*-glicosídeo hidrolisado, 10 mL de diclorometano e 25 mmol equivalentes do dióxido de manganês (MnO₂). A reação foi realizada em temperatura ambiente e sob agitação contínua. O término da reação foi verificado por CCD.

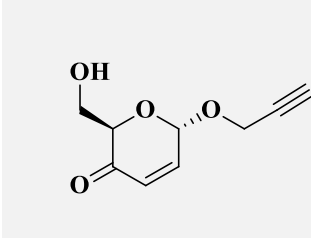
Uma vez comprovada a total conversão do reagente, a mistura reacional foi filtrada em sílica para retirada do óxido de manganês e o produto foi concentrado sob pressão reduzida. O glicosídeo oxidado foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 7:3.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente, foi avaliado o perfil farmacológico do candidato a fim de realizar um levantamento teórico quanto a suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas. Para alcançar o exposto, foi esboçado, utilizando o *software Chem Draw Ultra 12.0*, sua arquitetura molecular, contendo o grupamento farmacofórico acceptor de Michael e outras funcionalidades.

A Tabela 1 demonstra a arquitetura molecular do candidato idealizado, bem como seu nome químico, a citar: prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose.

Tabela 1. Arquitetura molecular e nomenclatura do candidato a fármaco.

Candidato	Nomenclatura
	Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose

Fonte: Autores, (2020).

A escolha da arquitetura molecular do candidato demonstrado na Tabela 1 pode ser justificada mediante a disponibilidade de materiais, reagentes e solventes disponíveis para a realização de sua síntese, analisando em consonância, a metodologia de melhor viabilidade. Feito o esboço da arquitetura molecular, o próximo passo consistiu em utilizar técnicas *in silico* para avaliar seus potenciais farmacológicos, e para isto, foram utilizados três diferentes softwares: *Osiris Property Explorer*, *Molinspiration Property Calculator* e *ProTox-II*.

Especificamente, o *Osiris Property Explorer* foi utilizado para calcular o peso molecular, a área da superfície polar topológica (TPSA), necessária para calcular o percentual de absorção oral (ABS), o *drug likeness* (tradução: semelhança de fármacos) e *drug score* (tradução: pontuação de fármacos), bem como os riscos relacionados a mutagenicidade, tumorigenicidade, irritação e interferência na reprodução.

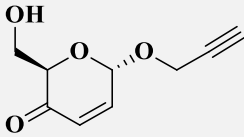
O *Molinspiration Property Calculator* foi utilizado para calcular a lipofilicidade (representado pelo coeficiente de partição log P), o número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, como também as prováveis propriedades farmacodinâmicas do candidato, avaliando se o mesmo atuará em receptores acoplados à proteína G (GPCR), se atuará como moduladores de canais iônicos, se será inibidor de quinases, proteases ou enzimáticos, e se atuará a nível nuclear, atuando em ligantes de receptores nucleares.

O *ProTox-II* foi utilizado afim de prevê os efeitos nocivos que o candidato possa acarretar no sistema biológico, assim, ele foi utilizado para calcular a DL₅₀, bem como a classe toxicológica e se o mesmo poderá apresentar imunotoxicidade, citotoxicidade, hepatotoxicidade e carcinogenicidade.

A Tabela 2 sumariza os resultados relacionados com as propriedades farmacocinéticas do candidato. A princípio, foi analisado o coeficiente de partição (log P), em que os valores encontrados são utilizados para avaliar a tendência de um composto distribuir-se no organismo, entre as estruturas lipídicas e as soluções aquosas. Sendo assim, quanto

menor for o valor do log P, mais hidrofílico será o composto e quanto maior for o valor, mais hidrofóbico será. Dito isto, o candidato submetido à análise, apresentou valor de log P baixo (-1,06), concluindo que o mesmo possui caráter preferencialmente hidrofílico.

Tabela 2. Resultado das propriedades farmacocinéticas do candidato.

Candidato	Log P	TPSA	ABS %	nDLH	nALH	P.M
	-1,06	55,76	89,76	1	4	182

Legendas: Log P: coeficiente de partição; TPSA: área da superfície polar topológica; ABS %: percentagem de absorção oral; nDLH: doadores de ligação hidrogênio; nALH: aceptores de ligação hidrogênio; P.M: peso molecular.

Fonte: Autores, (2020).

A *Topological Polar Surface Area* (TPSA, tradução: Área da Superfície Polar Topológica) é um parâmetro que descreve a absorção do fármaco, avaliando a absorção intestinal, a biodisponibilidade e a permeabilidade hematoencefálica (Molinspiration, 2018). O peso molecular e a área da superfície polar topológica (TPSA) influenciam na permeabilidade dos candidatos frente a membrana biológica, pois se os mesmos tiverem um peso molecular e TPSA altos, irá ocasionar em uma redução da sua permeabilidade pela membrana, já que pressupõe que será uma molécula grande e pesada, tornando difícil sua passagem pela membrana.

Já o peso molecular e TPSA baixos, aumentam a probabilidade de permeabilidade nas membranas biológicas (Ullah et al. 2019). Além disso, a literatura também indica que candidatos com áreas de superfície polar topológica (TPSA) menor ou igual a 140 Å, apresentam melhor biodisponibilidade oral (Rodrigues, 2019). Dito isto, o valor para a TPSA do candidato foi de 55,76 Å e a partir desse valor, foi possível calcular o percentual de absorção oral teórico (%ABS), com auxílio da equação: %ABS= 109 - (0.345 x TPSA).

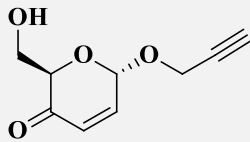
Neste sentido, o percentual de absorção oral para o candidato foi de 89,76%, constatando que em teoria, ele apresentará uma ótima absorção pela via oral. Adicionalmente, foi utilizado a regra dos cinco de Lipinski a fim de prever a biodisponibilidade oral e o potencial biológico do candidato idealizado. Para isso, o mesmo deve atender os seguintes requisitos: o número de doadores de hidrogênio no ligante não deve ser maior que cinco, o

número de aceptores de hidrogênio não deve ser maior do que dez, o log P não deve ser maior que cinco e o peso molecular não deve ultrapassar 500 g/mol (Lipinski, 2016).

Diante disto, foi analisado todos os requisitos propostos por esta regra e foi constatado que o candidato não apresentou qualquer violação desta regra. Tanto o valor do número de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH) quanto o de aceptores (nALH), se enquadraram na regra de Lipinski, além disso, a massa molecular ficou dentro dos 500 dáltons e o log P ficou abaixo de 5, confirmando que o candidato apresentará uma boa biodisponibilidade se ingerido pela via oral.

Frente aos resultados das propriedades farmacocinéticas, a próxima etapa consistiu em analisar as propriedades farmacodinâmicas. Assim, foi avaliado teoricamente a possibilidade de o candidato atuar como ligante de receptor acoplado a proteína G (GPCR); como modulador de canal iônico; inibidor de quinases, proteases ou de enzimas e a nível nuclear, atuando em ligantes de receptores nucleares, como demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Resultados preditivos da bioatividade do candidato nos sistemas biológicos.

Candidato	Ligante GPCR	Modulado r de canal iônico	Inibido r de quinase	Ligante de receptor nuclear	Inibido r de protease	Inibidor enzimático
	-0,36	-0,14	-1,01	-0,35	-0,56	0,10

Fonte: Autores, (2020).

Diante dos resultados da Tabela 3, valores positivos (maior que 0,0) indica que o candidato terá uma boa probabilidade de apresentar bioatividade, já valores entre -5,00 e 0,00 indica que o mesmo terá uma moderada probabilidade de apresentar bioatividade e valores abaixo de -5,00 indica probabilidade inexistente (Singh, Gupta e Verma, 2013). Frente a estas considerações, o presente candidato apresentou valores que ficam entre uma boa e moderada bioatividade.

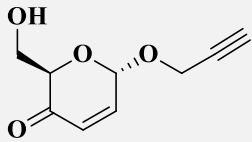
Sendo assim e analisando os valores obtidos, pode-se supor que o candidato alvo terá uma boa probabilidade de atuar como inibidor enzimático, pois apresentou valor positivo, não

descartando obviamente, as outras prováveis atuações, já que o mesmo apresentou também valores que indicam que há probabilidades de se comportar também como ligante de receptor acoplado a proteína G, como modulador de canal iônico, como ligante de receptor nuclear ou como inibidor de quinase ou protease, entretanto, a atividade mais acentuada para o mesmo, foi a de inibidor enzimático.

É importante salientar que diversas patologias estão relacionadas com mecanismos enzimáticos, o que aumenta ainda mais o interesse pelo candidato alvo, tendo em vista que diversos processos fisiológicos e patológicos envolvem a participação de enzimas, bem como o tratamento de inúmeras doenças crônicas e agudas. Fármacos que atuam como inibidores enzimáticos são utilizados no tratamento de diversas enfermidades, a citar: a doença de Alzheimer e a depressão, patologias que vem acometendo seriamente a população (Araujo, Santos e Gonsalves, 2016; Soares et al. 2019).

A Tabela 4 descreve o risco de toxicidade que o candidato alvo possa ocasionar, a citar, mutagenicidade, tumorigenicidade, irritação ou até mesmo interferir na reprodução. Assim, os resultados listados na Tabela 4 indicam a ausência de fragmentos estruturais indicadores de risco no presente candidato, resultando em uma baixa probabilidade de o mesmo vir a apresentar efeitos tóxicos para os parâmetros avaliados.

Tabela 4. Resultados da toxicidade dos candidatos.

Candidato	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Interferência na reprodução
	0%	0%	0%	0%

Fonte: Autores, (2020).

Com isto, o candidato alvo não apresenta potenciais mutagênicos, tumorigênico, irritante ou que venham a interferir na reprodução. Em consonância, foi avaliado também se eles apresentarão potenciais para serem imunotóxicos, citotóxicos, hepatotóxicos ou carcinogênicos e em nenhum desses casos, os candidatos apresentaram tais potenciais, corroborando com os resultados já citados. Os resultados obtidos para o composto, demonstra

ainda mais o quão promissor é esta molécula, destacando o grupamento farmacofórico aceptor de Michael, que particularmente, será o responsável pelas atividades e propriedades analisadas.

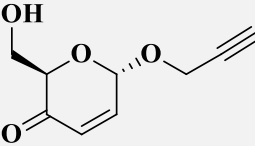
Visando complementar os resultados do risco de toxicidade, obtido através do *Osiris Property Explorer*, foi avaliado outros parâmetros de toxicidade, como a dose letal necessária para matar 50% dos indivíduos (DL_{50}) e o nível toxicológico em que se enquadra. Para isto, foi utilizado o *software ProTox-II*, o qual utiliza a classificação de toxicidade do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação de Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) (Banerjee et al., 2018), que estabeleceram os seguintes critérios de classificação:

- ✓ Classe I: Letal ($DL_{50} \leq 5$)
- ✓ Classe II: Letal ($5 < DL_{50} \leq 50$)
- ✓ Classe III: Tóxico ($50 < DL_{50} \leq 300$)
- ✓ Classe IV: Nocivo ($300 < DL_{50} \leq 2000$)
- ✓ Classe V: Pode ser nocivo ($2000 < DL_{50} \leq 5000$)
- ✓ Classe VI: Não tóxico ($DL_{50} > 5000$)

Em consonância, foi avaliado o *drug likeness* e *drug score*, os quais avaliam a probabilidade de uma molécula vir a se tornar um fármaco, baseado em suas características físico-químicas e biológicas, bem como na sua semelhança com outras moléculas já em comercialização. Frente aos resultados sumarizados na Tabela 5, o candidato algo apresentou uma DL_{50} de 500 mg/Kg, se enquadrando na classe IV de classificação, o que significa que esse composto não é letal, mas pode ser levemente nocivo (Banerjee et al., 2018).

Partindo agora para os últimos parâmetros de avaliação *in silico*, foi avaliado a probabilidade de o candidato vir a se tornar um fármaco, por meio do *drug likeness* e *drug score*, aos quais os resultados estão também na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da DL₅₀, *drug score* e *drug likeness* do candidato.

Candidato	DL ₅₀	Classe de Toxicidade	<i>Drug Likeness</i>	<i>Drug Score</i>
	500 mg/Kg	IV	1,21	0,87

Fonte: Autores, (2020).

O *drug likeness* é demonstrado por meio de valores que indicam fragmentos de fármacos conhecidos, avaliando a semelhança do composto alvo frente a uma lista criada a partir da fragmentação de 3.300 fármacos comerciais e 15.000 substâncias químicas não medicamentosas presentes no catálogo *Fluka*®, resultando em uma lista completa com todos os fragmentos disponíveis (Urso et al. 2011; Silva, 2015b; Organic Chemistry Portal, 2018).

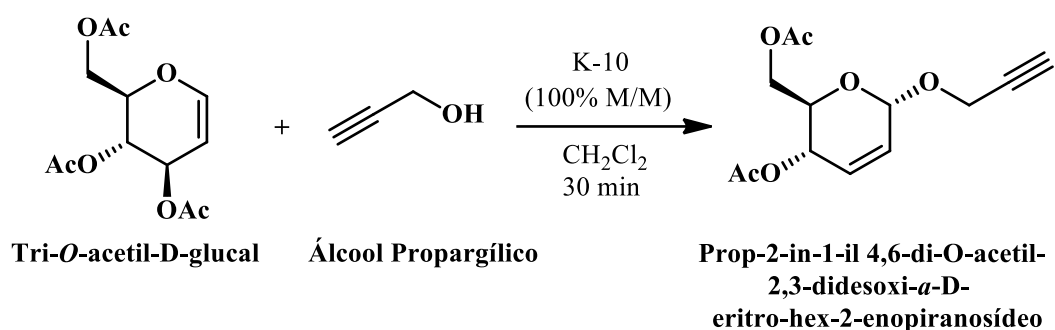
Já o *drug score* é um parâmetro utilizado para indicar se a molécula possui grupamentos farmacofóricos frequentemente encontrados nos medicamentos, qualificando o composto a ser fármaco. Este parâmetro é calculado combinando-se os resultados do *drug-likeness*, do coeficiente de partição (log P), da solubilidade e do risco de toxicidade, gerando um valor útil que pode ser usado para avaliar o potencial geral do composto para se tornar um medicamento (Organic Chemistry Portal, 2018).

Adicionalmente, foi estabelecido uma escala de 0 a 1, e quanto mais próximo de 1 for o resultado de *drug score*, maior é a probabilidade de o composto vir a se tornar um fármaco (Silva, 2015). De acordo com a Tabela 5, os resultados encontrados para o candidato foi de 1,21 para o *drug likeness* e 0,87 para o *drug score*, confirmado que o mesmo é qualitativo e tem grande potencial para vir a se tornar um fármaco de procedência.

Frente aos resultados acima, partiu-se então, para a síntese do prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose. Para chegar a isto, foi inicialmente sintetizado o prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, denominado agora de *O*-glicosídeo-2,3-insaturado (Figura 1), utilizando a metodologia proposta por Toshima et al. (1995), com algumas modificações. Após sua síntese, fez-se então o processo de purificação, através de cromatografia em coluna, utilizando sílica em gel.

O glicosídeo obtido e que foi posteriormente purificado, apresentou uma aparência sólida de coloração branca. Adicionalmente, o composto citado foi obtido em ótimo rendimento, com 89%.

Figura 1. Esquema da reação de síntese do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado.



Legendas: K-10: catalisador montmorillonita K-10; CH₂Cl₂: diclorometano.

Fonte: Autores, (2020).

A caracterização do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado (prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo) foi realizada pelas técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H) e carbono (¹³C) e de infravermelho (IV), descritas na Tabela 6. Frente a Tabela 6 e analisando os valores das bandas de vibração, das integrais e deslocamento químicos, constatou-se que o *O*-glicosídeo-2,3-insaturado foi sintetizado com sucesso.

Tabela 6. Dados espectrométricos do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado.

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃)
	+137,7	δ 5,90 (<i>dl</i> , 1H, H3, <i>J</i> = 10,2 Hz),	δ
	IV (pastilha de KBr).	5,82 (<i>dt</i> , 1H, H2, <i>J</i> = 10,2 e 1,5 Hz), 5,33 (<i>dd</i> , 1H, H4, <i>J</i> = 9,6; 3,0 e 1,5 Hz), 5,22 (<i>sl</i> , 1H, H1), 4,29 (<i>d</i> , 2H, OCH ₂ , <i>J</i> = 2,4 Hz),	170,7; 170,2; 129,7; 127,1;
	ν_{\max} 3296, 3058, 2918, 2129, 1741, 1373,	4,25 (<i>dd</i> , 1H, H6, <i>J</i> = 12,4 e 5,4 Hz), 4,16 (<i>dd</i> , 1H, H6', <i>J</i> 12,4 e 2,4 Hz), 4,07 (<i>dd</i> , 1H, H5, <i>J</i> = 9,6; 5,4 e 2,4 Hz), 2,07 (<i>t</i> , 1H, C \equiv C-H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 2,09 (<i>s</i> , 3H, OAc), 2,07 (<i>s</i> , 3H, OAc).	92,7; 78,9; 74,8; 67,1; 65,0; 62,7;

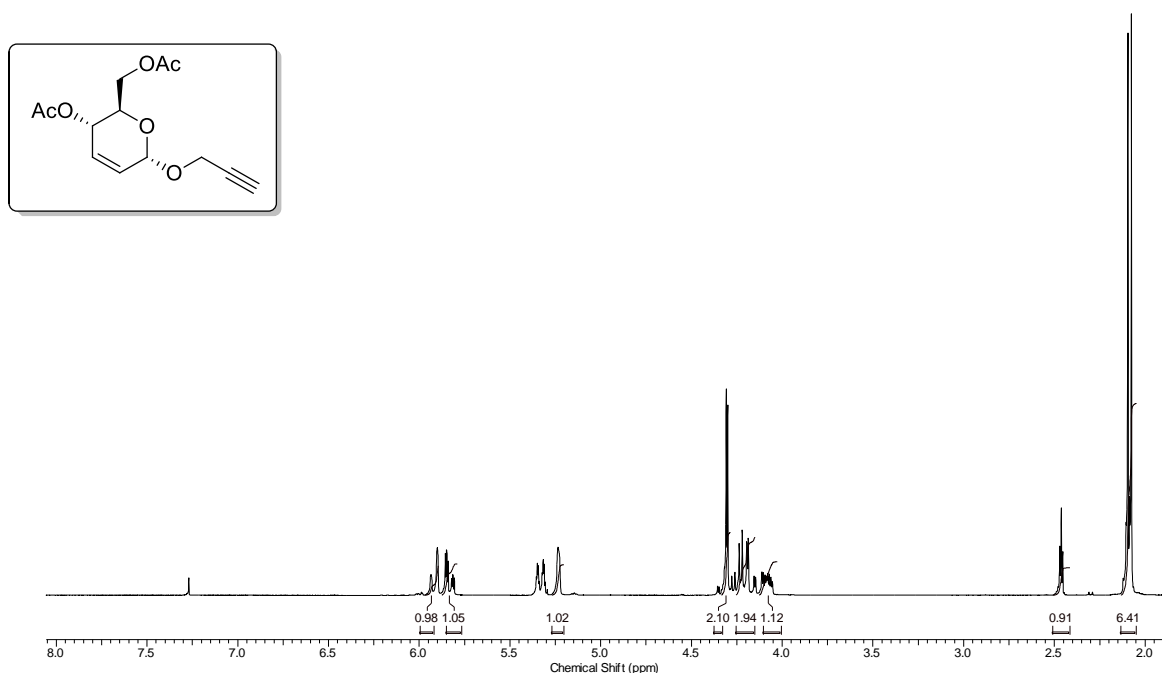
1235, 1038, 966, 907, 737 cm ⁻¹ .		55,0; 20,9; 20,7.
---	--	-------------------------

Legenda: [α]: rotação específica; P.F: ponto de fusão; RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio; RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13; IV: infravermelho; MHz: mega-hertz; Hz: hertz; CDCl₃: clorofórmio deuterado; δ : deslocamento químico; *d*: duplete; *dd*: duplete de duplete; *dl*: duplete largo; *J*: constante de acoplamento; *dt*: duplete de tripleto; *m*: multiplete; *s*: singleto; *sl*: singleto largo; OAc: grupo acetoxi; ν_{max} : número de ondas.

Fonte: Autores, (2020).

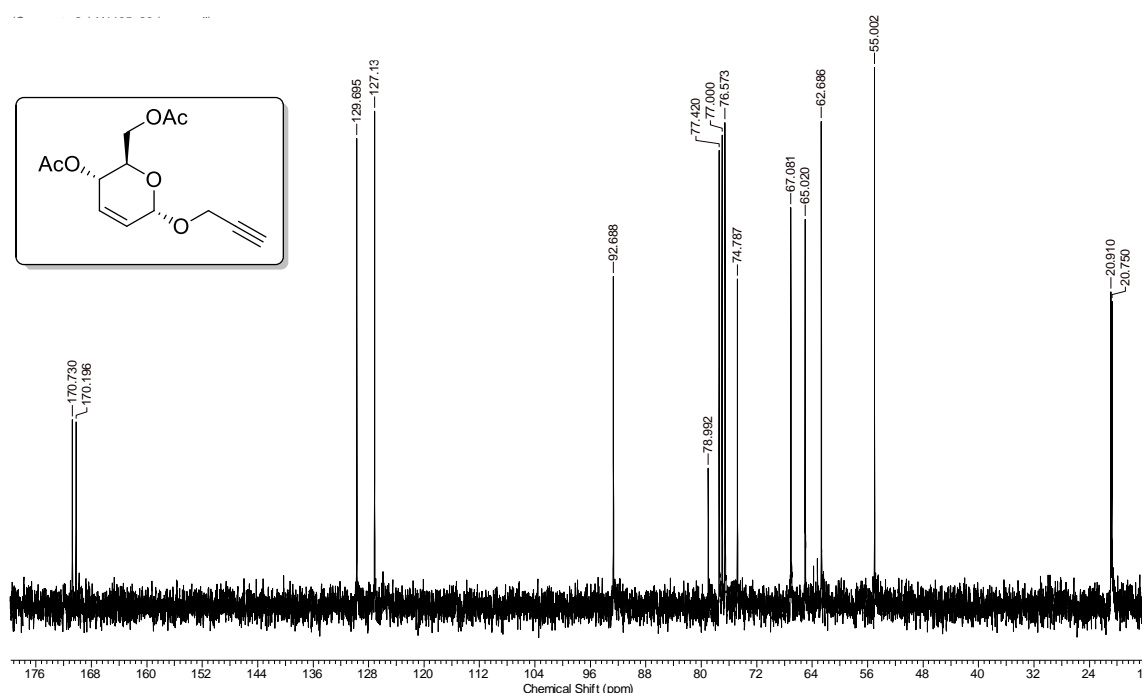
Os espectros de RMN ¹H e ¹³C (Figuras 2 e 3) indicam os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono presentes na estrutura do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado. Analisando todos os deslocamentos químicos, as bandas e as somatórias das integrais, foi constatado a sua arquitetura molecular.

Figura 2. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado.



Fonte: Autores, (2020).

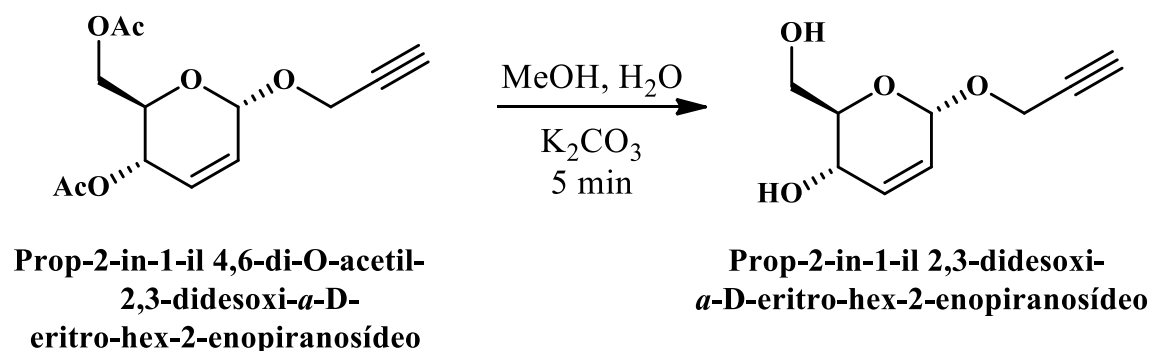
Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do *O*-glicosídeo-2,3-insaturado.



Fonte: Autores, (2020).

Posteriormente, o *O*-glicosídeo-2,3-insaturado foi então submetido à reação de hidrólise, a fim de levar ao prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo, denominado de glicosídeo hidrolisado, obtido seguindo a metodologia proposta por Santos et al. (2017a). O tempo reacional da reação de hidrólise foi de 5 minutos (Figura 4). O glicosídeo hidrolisado, após a purificação em cromatografia em coluna, utilizando também sílica em gel, foi obtido na forma de um óleo incolor, com 85% de rendimento.

Figura 4. Esquema da reação de síntese do glicosídeo hidrolisado.

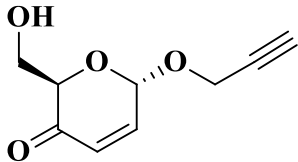


Legendas: MeOH: metanol; H_2O : água; K_2CO_3 : carbonato de potássio.

Fonte: Autores, (2020).

A caracterização do glicosídeo hidrolisado está sumarizada na Tabela 7, e após analisar os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) (Figura 5) e carbono (^{13}C) (Figura 6) e de infravermelho (IV), foi confirmando que o composto foi sintetizado com ênfase.

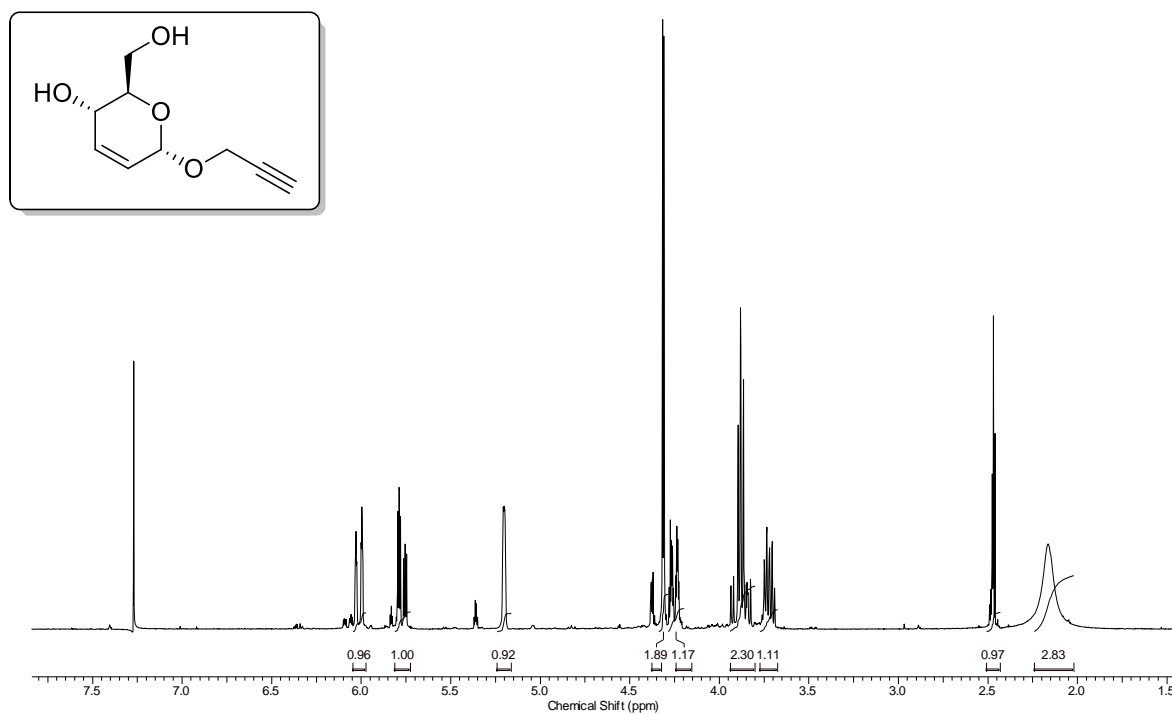
Tabela 7. Dados espectrométricos do glicosídeo hidrolisado.

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)
	+137,7	δ 6,01 (<i>dl</i> , 1H, H3, $J = 10,0$ Hz), 5,75 (<i>dl</i> , 1H, H2, $J = 10,0$ Hz), 5,19 (<i>sl</i> , 1H, H1), 4,30 (<i>d</i> , 2H, OCH_2 , $J = 2,0$ Hz), 4,23 (<i>dl</i> , 1H, H4, $J = 9,2$ Hz), 3,91-3,82 (<i>m</i> , 2H, H6), 3,71 (<i>dd</i> , 1H, H5, $J = 9,2; 4,0$ e $3,6$ Hz), 2,70 (<i>sl</i> , 2H, OH), 2,47 (<i>t</i> , 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J = 2,0$ Hz).	δ 133,7; 125,3; 92,5; 79,0; 74,4; 71,4; 63,6; 62,1; 54,8.
	IV (pastilha de KBr)		
	ν_{max} 3370, 2948, 2875, 1490, 1263, 1028, 759 cm^{-1}		

Legenda: $[\alpha]$: rotação específica; P.F: ponto de fusão; RMN ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio; RMN ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono 13; IV: infravermelho; MHz: megahertz; Hz: hertz; CDCl_3 : clorofórmio deuterado; δ : deslocamento químico; *d*: duplete; *dl*: duplete largo; J : constante de acoplamento; *m*: multiplete; *s*: singleto; *sl*: singleto largo; OAc: grupo acetoxi; ν_{max} : número de ondas.

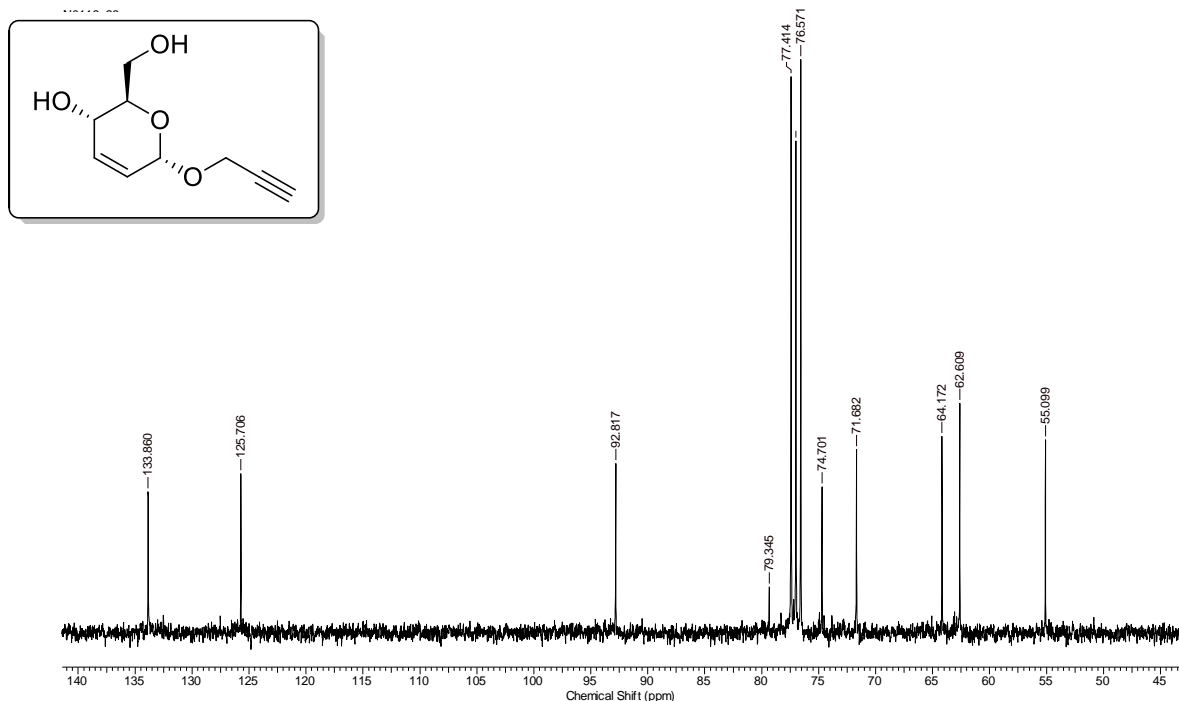
Fonte: Autores, (2020).

Figura 5. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do glicosídeo hidrolisado.



Fonte: Autores, (2020).

Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do glicosídeo hidrolisado.

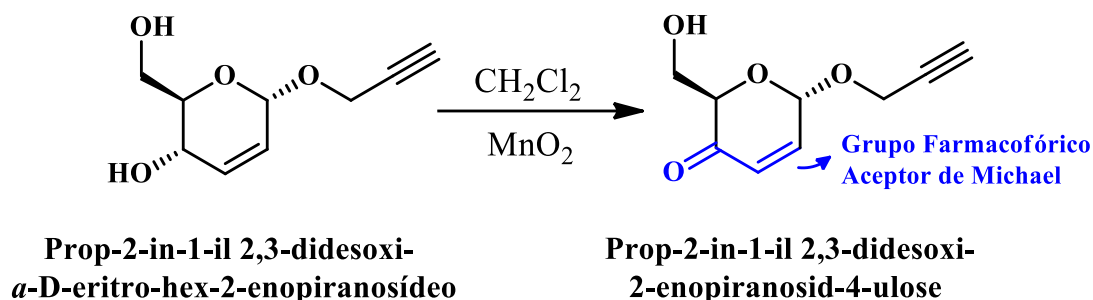


Fonte: Autores, (2020).

Uma vez sintetizado o glicosídeo hidrolisado, partiu-se então para a última reação: a reação de oxidação, visando a síntese do prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose

(candidato “4”), denominado de glicosídeo oxidado, este por sua vez, conterá o grupamento farmacofórico aceptor de Michael. O glicosídeo oxidado foi sintetizado seguindo a metodologia proposta por Santos et al. (2017a), com algumas modificações (Figura 7).

Figura 7. Esquema da reação de síntese do prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose ou glicosídeo oxidado, contendo o grupamento farmacofórico aceptor de Michael.



Legendas: CH₂Cl₂: diclorometano; MnO₂: dióxido de manganês.
 Fonte: Autores, (2020).

O prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica em gel e foi obtido na forma de um sólido amorfo, de coloração branca, com 87% de rendimento. Os dados espectroscópicos deste composto estão sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8. Dados espectrométricos do glicosídeo oxidado.

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃)
	+ 29,8	δ 6,90 (<i>dd</i> , 1H, J _{2,1} = 3,3 Hz, J _{2,3} = 10,5 Hz, H-2), 6,17 (<i>d</i> , 1H, J _{3,2} = 10,5 Hz, H-3), 5,50 (<i>d</i> , 1H, J _{2,1} = 3,3 Hz, H-1), 4,50 (<i>t</i> , 1H, J = 4,5 Hz, H-5); 4,39 (<i>t</i> , 2H, J = 2,4 Hz, CH ₂), 4,0 (<i>dd</i> , 2H, J _{6,5} = 4,5 Hz, J _{6,6'} = 12,0 Hz), 2,52 (<i>t</i> ,	δ 195,3; 143,4; 128,2; 91,6; 78,6; 76,0; 75,5; 61,6;
	IV (pastilha de KBr)		
	ν _{max} 3370 cm ⁻¹ (ν OH); 1701 cm ⁻¹ (ν C=O).		

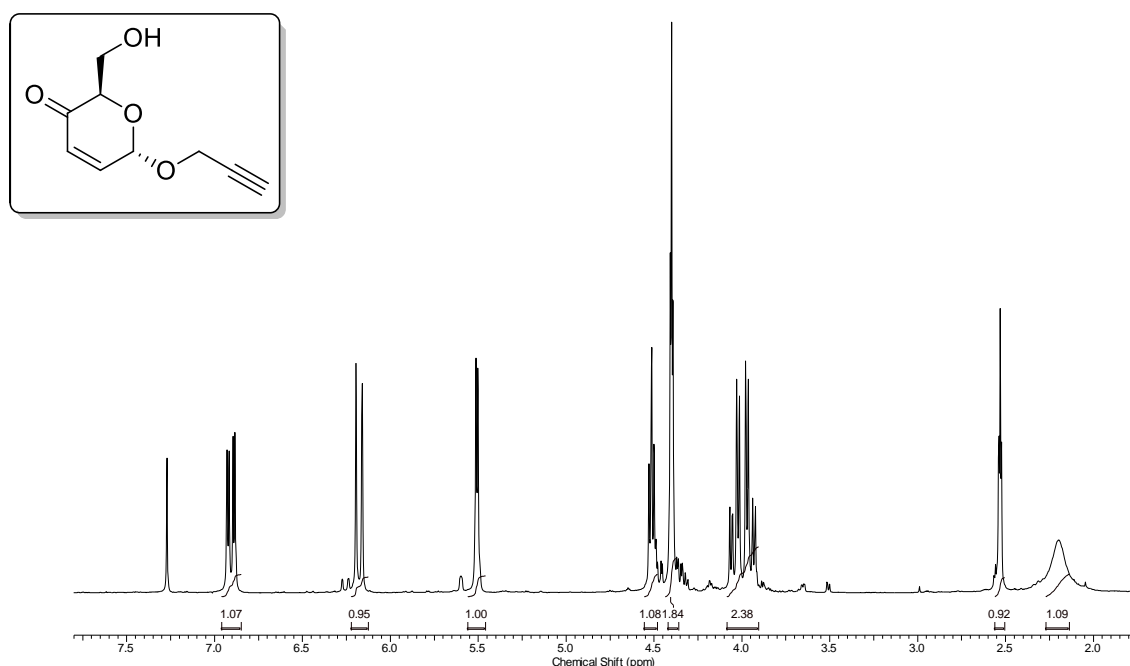
		1H, $J = 2,4$ Hz, $C\equiv C-H$), 2,19 (1H, OH).	55,9. .
--	--	--	------------

Legenda: $[\alpha]$: rotação específica; P.F: ponto de fusão; RMN 1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio; RMN ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono 13; IV: infravermelho; MHz: megahertz; Hz: hertz; $CDCl_3$: clorofórmio deuterado; δ : deslocamento químico; d : duplete; J : constante de acoplamento; ν_{max} : número de ondas.

Fonte: Autores, (2020).

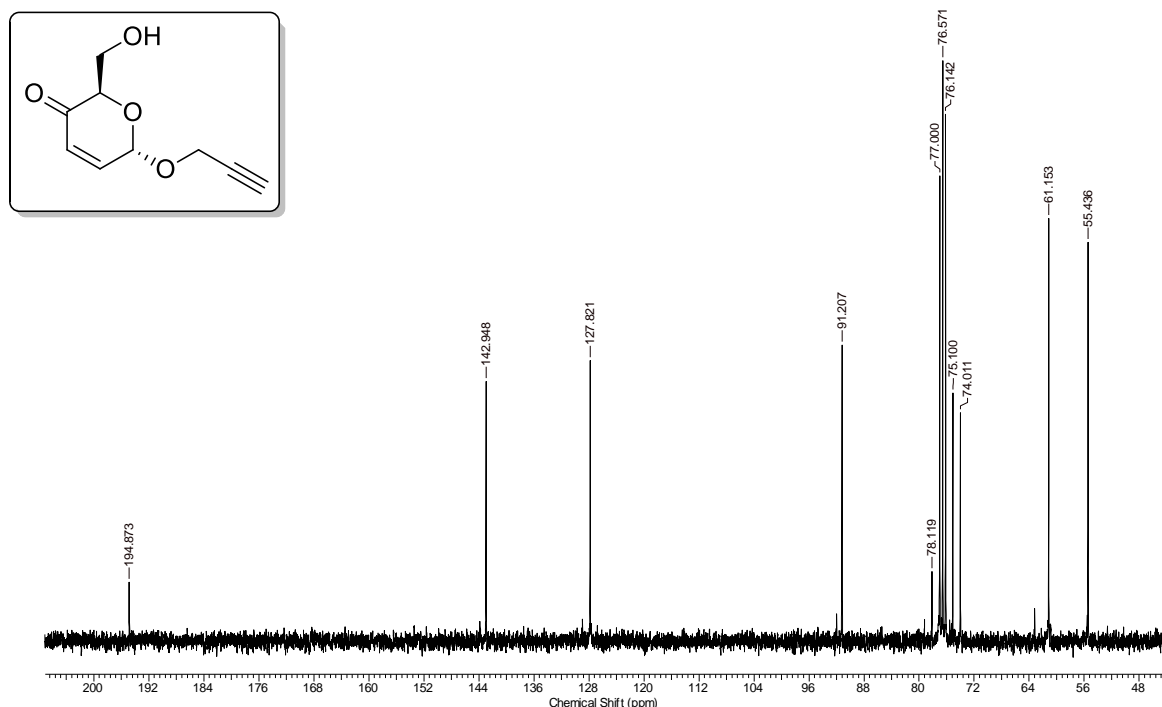
De acordo com a Tabela 8, os dados da caracterização do glicosídeo oxidado indicam que o mesmo foi obtido com sucesso, ou seja, a molécula contendo o grupamento farmacofórico aceptor de Michael foi sintetizada com eficácia, mediante quatro reações químicas em que os rendimentos variaram de 85% a 91%. Ainda, os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (1H) e carbono (^{13}C) estão demonstrados nas Figuras 8 e 9.

Figura 8. Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do glicosídeo oxidado.



Fonte: Autores, (2020).

Figura 9. Espectro RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do glicosídeo oxidado.



Fonte: Autores, (2020).

Diante de todos os resultados *in silico* e sintéticos apresentados para o prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose, é notório que este composto tende a ser um candidato a fármaco bastante promissor e isto é justificado tanto pelas suas propriedades farmacocinéticas quanto pelas propriedades farmacodinâmicas. Assim, os resultados obtidos servirão como motivação para futuros estudos de suas atividades biológicas e farmacológicas, contribuindo assim, na busca de um novo fármaco que venha a ser utilizado na terapêutica.

4. Considerações Finais

Após diversas análises sobre suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas, o prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose foi obtido após três etapas reacionais e caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas, que confirmaram a sua estrutura química. Assim, o prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose demonstrou ser um promissor candidato a fármaco, uma vez que apresentou potenciais farmacológicos e toxicológicos, que servirão de motivos para fomentar estudos mais detalhados, como em estudos *in vivo* e *in vitro*, que proporcionarão sua aplicação para os mais diversos fins farmacêuticos.

Referências

Agirre, J., Davies, G., Wilson, K. S., Cowtan, K. D. (2017). Carbohydrate structure: the rocky road to automation. *Current Opinion in Structural Biology*, 47 (1) 39-47.

Almeida, C. L. A. (2015). *Planejamento sintético e avaliação antitumoral de carboidratos enônicos*. Monografia (Licenciatura em Química). Centro de Educação e Saúde - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB.

Araujo, C. R. M., Santos, V. L. A., Gonsalves, A. A. (2016). Acetilcolinesterase - AChE: uma enzima de interesse farmacológico. *Revista Virtual de Química*, 8 (6), 1818-1834.

Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46 (1), 257-263.

Barros, M. E. S. B. (2015). *Estudos de docking molecular e atividade biológica de análogos de (-)- massoialactona e da combretastatina A-4*. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE.

Brito, M. A. (2010). Avaliação de propriedades farmacológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 17 (4), 22-29.

Delbianco, M., Bharate, P., Varela-Aramburu, S., Seeberger, P. H. (2016). Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. *Chemical Review*, 116 (4), 1693.

Figueredo, A. S. (2018). *Síntese e avaliação biológica de glycoclusters com potencial aplicação para o tratamento de diabetes e doença de Chagas*. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP.

Leodido, A. C. M., Alvarenga, E. M., Araujo, T. S. L., Sousa, N. A., Souza, L. K. M., Costa, D. S., Souza, F. M. (2017). Prospecção tecnológica de polissacarídeos com atividade antidiarreica. *Revista Gestão, Inovação e Tecnologias*, 7 (1), 3655-3668.

Lipinski, C. A (2016). Ruleoffive in 2015 andbeyond: Target andligandstructurallimitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Elsevier*, 101 (1), 8.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (3), 4-25.

Mafud, A. C., Ferreira, L. G., Mascarenhas, Y. P., Andricopulo, A. D., Moraes, J. (2016). Discovery of novel antischistosomal agentes by molecular modeling approaches. *Trends in Parasitology*, 32 (11), 874-886.

Molinspiration (2018). *Molinspiration Molecule Viewer: Chem informatics on the Web*. 2018. Obtido em <http://www.molinspiration.com>.

Moura, A. L., Lima, L. M. A., Bezerra, G. B., De Freitas, J. J. R., Belain, M. F., Ramos, C. S., Avelino, R. A., Freitas Filho, J. R. (2018). O-Glicosídeos 2,3-insaturados: aplicações, rearranjo de ferrier e reações. *Química Nova*, 41(5), 550-566.

Nigudkar, S. S., & Demchenko, A. V. (2015). Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. *Chemical Science*, 6 (1), 2687-2704.

Organic Chemistry Portal (2018). *Molecular Property Explorer – DrugScore*. Obido em <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html>.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., Shitsuka R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Rodrigues, L. M. S. (2019). *Estudos de Docking molecular de derivados tiazóis com a BSA e como potenciais intercaladores de DNA e inibidores da topoisomerase II*. Monografia (Licenciatura em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada, Serra Talhada-PE.

Santos, J. A. M., Santo, C. S., Almeida, C. L. A., Silva, T. D. S., Filho, J. R. F., Militao, G. C. G., Silva, T. G., Cruz, C. H. B., Freitas, J. C. R., Menezes, P. H. (2017a). Structure-based design, synthesis and antitumoral evaluation of enulosides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128 (1), 192-201.

Silva, V. S. (2015). *Avaliação in silico de novos compostos bioativos para o tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida humana (AIDS): Potenciais inibidores da transcriptase reversa (tr) do HIV-1*. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ.

Singh, S., Gupta, A. K., Verma, A. (2013). Molecular properties and bioactivity score of *Aloe vera* antioxidant compounds-in order to lead finding. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4 (2), 876-881.

Soares, S. B., Muniz, S. D. B., Albuquerque, F. G. F., Malaquias, I. S., Leite, F. C. (2019). Avaliação de uso de antidepressivos em uma farmácia privada na cidade de Cajazeiras – pb. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 15 (3), 1-13.

Srinivas, N., Sandeep, K. S., Anusha, Y., Devendra, B. N. (2014). In vitro cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an in silico approach. *International Invention Journal Biochemistry Bioinformatics*, 2 (3), 20-29.

Toropova, M. A. Drug metabolism as an object of computational analysis by the Monte Carlo method. *Current Drug Metabolism*, 18 (12), 1123-1131.

Toshima, K., Ishizuka, T., Matsuo, G., Nakata, M. (1995). Practical glycosidation method of glycals Montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial calayst. *Chemical Review*, 1995 (4), 306-308.

Ullah, A., Prottoy, N. I., Araf, Y., Hossain, S., Sarkar, B., Saha, A. (2019). Molecular Docking and pharmacological property analysis of phytochemicals from *clitoria ternatea* as potent inhibitors of cell cycle checkpoint proteins in the cyclin/cdk pathway in cancer cells. *Scientific Research Publishing*, 9 (3), 1-14.

Urso, O., Rayan, A., Goldblum, A., Oprea, T. I. (2011). Understanding drug-likeness. *Wiley Interdisciplinary Reviews*, 1 (5), 760-781.

Wu, J., Kwon, B., Liu, W., Anslyn, E. V., Wang, P., Kim, J. S. (2015). Chromogenic/Fluorogenic Ensemble Chemosensing Systems. *Chemical Reviews*, 115 (15), 7893, 2015.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Herbert Igor Rodrigues de Medeiros – 40%

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana – 10%

Natan Dias Fernandes – 10%

Francisco Cesino de Medeiros Júnior – 10%

Marcus Tullius Scotti – 10%

Luciana Scotti – 10%

Juliano Carlo Rufino de Freitas – 10%