

ABORDAGEM RACIONAL DE NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS COM ATIVIDADE ANTIPLOLIFERATIVA SOBRE O GENE BCR-ABL: UMA ANÁLISE BIOQUIMIOINFORMÁTICA HIERÁRQUICA

Vitor H. d. S. Sanches^{1,2,3}; Cleison C. Lobato^{2,3}; Igor V.F. dos Santos³; Elcimar de S. Barros³; Alexandre M. de Almeida³; Luciane B. Silva^{1,3}; Aderaldo V. da Silva^{1,3}; Elenilze F. B. Ferreira^{1,4}; Kaue S Da Costa⁵; Cleydson B. R. dos Santos^{1,2,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE – Polo Amapá

² Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

³ Laboratório de Modelagem e Química Computacional, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Macapá 68903-419, AP, Brasil

⁴ Universidade do Estado do Amapá (UEAP).

⁵ Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA).

Palavras-Chave: Imatinibe, Modelagem molecular, Leucemia Mielóide Crônica.

Introdução

O desenvolvimento de novas entidades químicas (NCEs) com atividade antiproliferativa para o gene BCR-ABL é fundamental no avanço do tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). O gene de fusão BCR-ABL, resultado da translocação do cromossomo Filadélfia entre os cromossomos 9 e 22, produz uma tirosina quinase constitutivamente ativa que impulsiona a proliferação descontrolada de células leucêmicas [1]. Apesar do sucesso clínico de inibidores de tirosina quinase (TKIs) de primeira geração, como o imatinibe, o surgimento de resistência às mutações e à recaída da doença continua a ser um desafio significativo, e a necessidade de novas estratégias terapêuticas [2-4].

Nos últimos anos, a bioquimioinformática emergiu como uma abordagem poderosa no design racional e na descoberta de NCEs. Este campo interdisciplinar combina química computacional, bioinformática e análise hierárquica de dados para rastrear com eficiência grandes bibliotecas químicas, prever interações moleculares e otimizar compostos líderes para maior especificidade e eficácia [5,6]. Ao aproveitar essas técnicas computacionais avançadas, os pesquisadores podem acelerar o processo de descoberta de medicamentos e melhorar a precisão do direcionamento de vias oncogênicas, incluindo o BCR-ABL.

Estudos recentes ressaltam o potencial da bioquimioinformática hierárquica na identificação e otimização de inibidores BCR-ABL. Por exemplo, a triagem virtual baseada em estrutura, juntamente com simulações de dinâmica molecular, tem sido utilizada para descobrir inibidores potentes capazes de superar mutações de resistência [7,8]. Além disso, algoritmos de aprendizado de máquina têm sido cada vez mais aplicados para prever a atividade antiproliferativa de compostos, facilitando assim a seleção dos candidatos mais promissores para validação experimental [9-11]. Estas abordagens não só simplificam a identificação de NCE eficazes, mas também fornecem informações sobre os seus mecanismos de ação a nível molecular.

Além disso, a integração de técnicas de agrupamento hierárquico permite a categorização sistemática de entidades químicas com base nas suas características estruturais e

funcionais. Este método aumenta a capacidade de identificar características moleculares chave que contribuem para a atividade antiproliferativa contra BCR-ABL, orientando assim o projeto racional de inibidores mais potentes e seletivos [12–14]. Essas abordagens hierárquicas são fundamentais para priorizar compostos para desenvolvimento adicional e testes clínicos.

Neste estudo, pretendemos empregar uma análise bioquimioinformática hierárquica para descobrir e otimizar novas entidades químicas com atividade antiproliferativa visando o gene BCR-ABL. Nossa metodologia envolve um processo de várias etapas: triagem virtual inicial para identificar potenciais compostos líderes, seguida de simulações de acoplamento molecular para avaliar suas afinidades de ligação e estabilidade.

Posteriormente, modelos de aprendizado de máquina irão prever a atividade biológica desses compostos, e agrupamento hierárquico será usado para categorizar e refinar os candidatos com base em suas propriedades estruturais e funcionais. Através desta abordagem abrangente, procuramos aumentar a eficiência e eficácia do processo de descoberta de medicamentos, contribuindo, em última análise, para o desenvolvimento de novas terapêuticas para a LMC. Ao integrar ferramentas computacionais de última geração e metodologias baseadas em dados, este estudo visa abordar os desafios atuais no direcionamento do BCR-ABL e fornecer novos insights sobre o desenho de agentes antileucêmicos eficazes. O esquema geral que resume as etapas metodológicas deste artigo é mostrado na Figura 1.

Material e Métodos

Neste estudo, foi realizada a triagem virtual baseada em ligante no composto template 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2yl)amino]phenyl] benzamida, imatinibe (STI-571), devido à sua cristalografia definida no sítio ativo da enzima tirosina quinase (PDB ID 1IEP). A triagem virtual foi realizada em seis bases de dados de compostos comerciais (ChemBrigde_DIVERSet, ChemBrigde_DIVERSet_Exp, Zinc_Drug Database, Zinc_Natural_Stock, Zinc_FDA_BindingDB, Maybridge) utilizando os programas ROCS V2.4.1 (Rapid Overlay of Chemical Structures – similarity by shape) [50,51], visando pontuar as sobreposições tridimensionais, comparando a conformação e o volume dos compostos nas bases de dados com as estruturas de referência (STI -571) visando obter o “Top2000/base”, totalizando 12000 estruturas.

Uma das características de fundamental importância é a forma das estruturas, uma vez que desempenha um papel crucial nas interações moleculares entre os ligantes e o alvo biológico, sendo a forma do ligante decisiva para o reconhecimento do composto [52]. Posteriormente, foi realizada triagem virtual baseada em ligantes no software EON (semelhança eletrostática) [53], visando comparar as superfícies eletrostáticas das estruturas selecionadas no ROCS com as estruturas de referência. O programa EON calculou o índice eletrostático de Tanimoto das estruturas das seis bases de dados e a estrutura do imatinibe (STI-571), além de calcular novas cargas parciais para as estruturas de entrada, respectivamente. Os resultados são agrupados de acordo com a pontuação e classificados com base no “ET_combo” análogo ao “ComboTanimoto” [53]. A classificação eletrostática baseada na pontuação “ET_combo” varia de 1,0 (idêntico) a valores negativos resultantes da sobreposição de cargas positivas e negativas, para obtenção do “Top100/base”, totalizando 600 compostos para realização de predições farmacocinéticas e toxicológicas, que será realizado com auxílio dos programas QikProp [23] e Derek Nexus [54], seguido da predição da atividade biológica dos compostos foi realizada

utilizando o software PASS [16,17] selecionando estruturas com atividade biológica para o alvo e depois submetidas a estudo de docking molecular utilizando o programa AutoDock Vina 1.1.2 [57] e a interface gráfica PyRx 0.8 [58].

Para os compostos promissores após a etapa de docking molecular, foi realizado estudos sobre a relação estrutura-atividade (SAR) [65], Silva et al (2023) [66], Lima et al (2022) [45] e, por meio do qual foi realizada uma busca estrutural dos compostos promissores no banco de dados do servidor web PubChem [41] e a acessibilidade sintética (SA) é um fator importante na seleção de potenciais compostos bioativos. O SwissADME [44,45] e finalizou-se com análise de lipofilicidade e solubilidade em água via SwissADME Webserver com o principal objetivo de estabelecer dados de solubilidade de compostos promissores para futuros ensaios *in vivo*, considerando que as diluições, preparação de soluções e tipos de solventes químicos utilizados nestes ensaios são importantes no que diz respeito à obtenção de resultados precisos.

Resultados e Discussão

A triagem virtual baseada em ligante foi realizada no composto pivô imatinibe, devido à sua cristalografia definida para atividade antiproliferativa de tirosina quinase (PDB 1IEP) em seis bancos de dados de compostos comerciais (ChemBrigde_DIVERSet, ChemBrigde_DIVER-Set_Exp, Zinc_Drug Database, Zinc_Natural_Stock, Zinc_FDA_BindingDB e May-bridge), utilizando o programa ROCS (Rapid Overlay of Chemical Structures), por triagem por similaridade de forma, essa triagem resultou em um total de 2.000 estruturas por base, totalizando 12.000 estruturas baseadas no composto pivot. As estruturas obtidas pelo ROCS foram submetidas a uma nova triagem de similaridade virtual baseada na afinidade eletrostática com a molécula pivô, imatinibe, utilizando o programa EON, obtendo o “Top100” por base, resultando em 600 estruturas que avançaram para predições farmacocinéticas e toxicológicas.

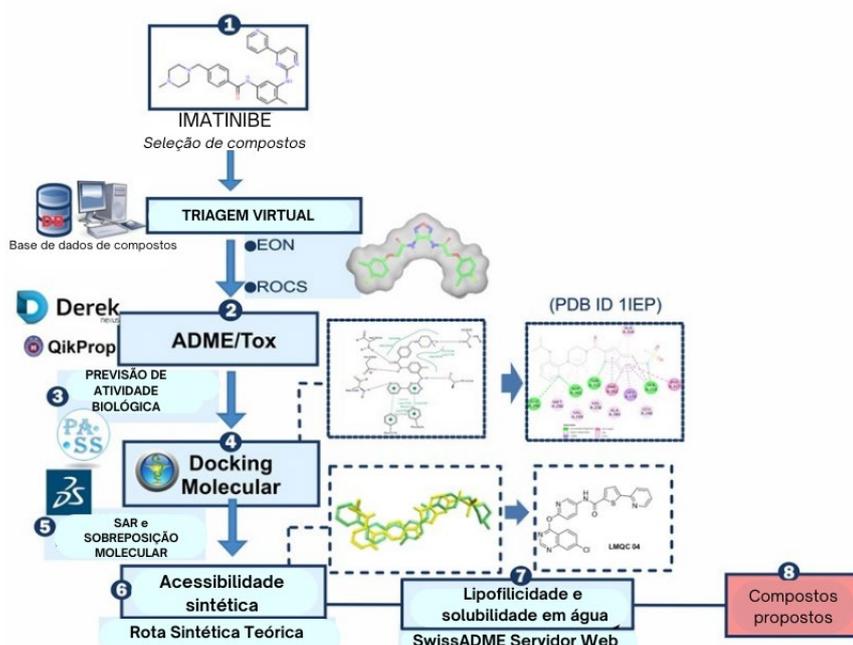
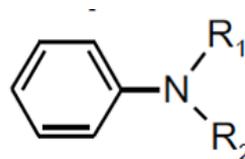


Figura 1- Fluxograma metodológico da pesquisa a ser realizada

Com os parâmetros estipulados por MALOLO et. al. (2015) [15], um total de 178 estruturas foram selecionadas após análise farmacocinética resultante das seis bases de dados de compostos comerciais (ChemBrigde_DIVERSet, ChemBrigde_DIVERSet_Exp, Zinc_Drug Database, Zinc_Natural_Stock, Zinc_FDA_BindingDB e Maybridge), sempre comparando como o composto template.

Tabela 1 - Toxicological alerts for imatinib resulting from Derek Nexus software

Composto	Alerta de predição toxicidade	Grupo Tóxico	Alerta de toxicidade
Imatinibe	Metahemoglobinemia	Anilina Simples	Plausível



Após estudos de seleção ADME/Tox, os valores de afinidade de ligação, apresentaram valores abaixo do esperado, com destaque para o composto LMQC01 (-8.6 kcal.mol⁻¹) e LMQC04 (-12,2 kcal.mol⁻¹), este apresentou afinidade de ligação próxima ao imatinibe, porém, na triagem toxicológica, não existe alerta para grupos toxicofóricos. Sendo este composto selecionado como um potencial promissor para atividade antiproliferativa em células de LMC e possivelmente com menos efeitos adversos, seguindo para estudos de relação estrutura atividade.

As moléculas LMQC01 e LMQC04 foram pesquisadas na base de dados PubChem [41], visando obter dados sobre suas atividades biológicas. A molécula LMQC01 é a delavirdina, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa com atividade específica para o HIV-1. O estudo identificou que essa molécula já foi patenteada como agente antileucêmico.

As diferentes abordagens de seleção justificam-se pela sua eficiência, potencial de inovação terapêutica e alinhamento estratégico com as tendências atuais do desenvolvimento farmacêutico, pois podem ser ampliadas pela forma de administração. Esta abordagem não só acelera a descoberta de novos tratamentos, mas também maximiza a utilização de recursos e conhecimentos pré-existentes, contribuindo significativamente para a luta contra a leucemia.

A molécula LMQC04 não possui nenhuma patente registrada. É relatado apenas que possui atividade antiviral (contra o vírus da dengue 2, vírus da diarreia viral bovina 1) e atividade citotóxica para as linhagens celulares BHK-21 e A-549 [41]. As moléculas LMQC01 e LMQC04 foram submetidas à sobreposição molecular com a molécula pivô, visando medir sua similaridade estérica e eletrostática, ver Tabela 5.

Tabela 2 - Sobreposição molecular das moléculas LMQC01 e LMQC04 com a molécula pivô (Imatinibe).

Composto	Molécula Pivô	Sobreposição		
		50est/50elt	70est/30elt	100est
LMQC01	Imatinibe	0.41	0.57	0.82
LMQC04		0.41	0.58	0.83

est: contribuição estérica; elt: contribuição eletrostática

Os resultados da sobreposição mostraram que ambas as moléculas têm uma similaridade de 41% a 50est (50% contribuição estérica), consulte a Tabela 5. Para 70est e 100est (70% de contribuição estérica, 100% de contribuição estérica contribuição, respectivamente) houve uma variação muito pequena nos valores obtidos, que variaram de 57% a 58% para 70est e 82% a 83% para 100est, ver Tabela 2.

Os resultados obtidos demonstram a grande semelhança entre as moléculas sobrepostas e o pivô, como também pode ser visualizado na representação gráfica da sobreposição molecular, ver Figura 1.

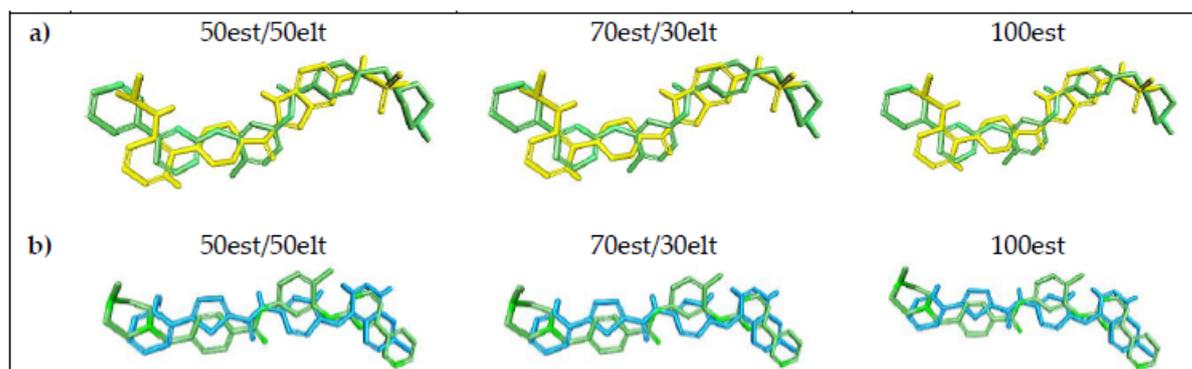


Figura 2- Representação gráfica da análise de sobreposição molecular entre moléculas

Com os dados promissores para o composto LMQC04, seguiu-se para estudos de acessibilidade sintética de Imatinib, prevista usando SwissADME e AMBIT-SA para obter um parâmetro mais preciso, ver Tabela 3. Os resultados via SwissADME indicaram que todos os compostos possuem Pontuação de Acessibilidade Sintética (SA) compatível com sínteses de fácil dificuldade. Porém, o escore SA obtido pelo LMQC e pelas moléculas pivô são compatíveis com síntese de média dificuldade. Portanto, estes resultados em conjunto indicam que a acessibilidade sintética não é um obstáculo à produção em larga escala dos compostos estudados.

Tabela 3 - Valores de acessibilidade sintética para Imatinibe e LMQC01 e LMQC04.

Composto	Pontuação de acessibilidade sintética	
	SwissADME	AMBIT-SA
Imatinibe	3.78	65.70
LMQC01	4.46	58.32
LMQC04	3.43	55.26

O composto LMQC 04 pode ser obtido por um método relatado em trabalhos anteriores de E. S. Leal et al. [43] (Figura 2). O tratamento do derivado de quinazolina XIII com excesso de cloreto de tionila (SOCl_2) em condições de refluxo originará a quinazolina XIV duplamente clorada. Em segundo lugar, a reação nucleofílica entre o intermediário XIV e o aminopiridinol XV usando carbonato de céσιο (CsCO_3) como base e DMF como solvente dará o derivado XVI. Por fim, a carboxamida alvo LMQC 04 será obtida por amidação com ácido carboxílico XVII moderado por DIPEA e 1-benzotriazolil-oxitris-(dimetilamino)fosfônio-hexafluoro-fosfato (BOP) como reagentes de acoplamento.

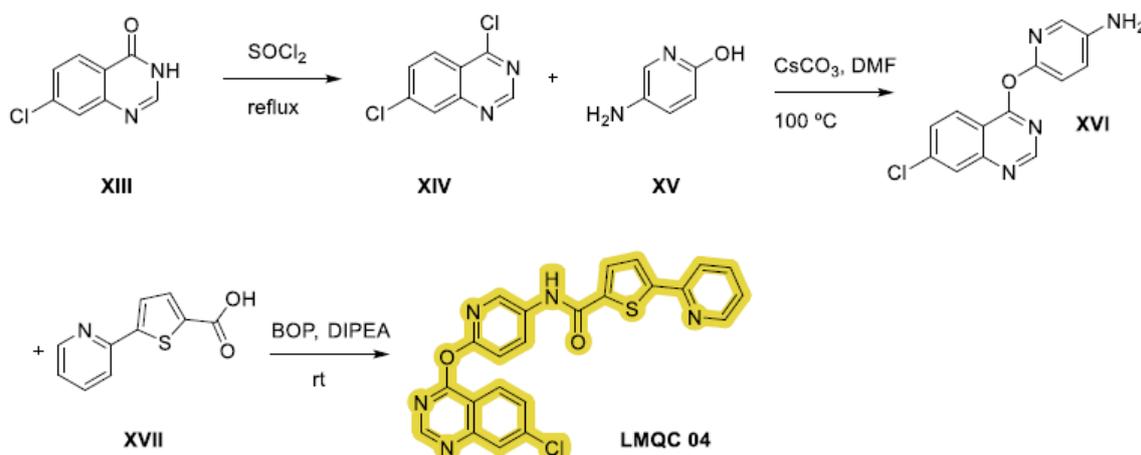


Figura 3 - Rota sintética para preparação do composto LMQC 04. Os materiais de partida XIII, XV e XVII estão disponíveis comercialmente.

Tabela 4- Predição de valores de LogP para duas moléculas selecionadas e Imatinibe via Swis-sADME e consenso

Composto	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	Silicos-IT	Consenso
					LogP	LogP
Imatinibe	4.04	3.52	3.49	2.15	3.69	3.38
LMQC01	2.68	2.11	2.65	0.75	0.53	1.75
LMQC04	3.67	4.77	5.66	2.06	5.29	4.29

Para a etapa de estudos de lipofilicidade e solubilidade em água, os valores LogP previstos via SwissADME [44,45] para as duas moléculas selecionadas e Imatinib são mostrados na Tabela 4, o LogP é considerado um importante descritor ADME. É um parâmetro usado para expressar a quão lipofílica é uma determinada molécula [44]. Esta propriedade afeta a tendência de um composto se decompor em ambientes não polares versus ambientes aquosos. O aumento da lipofilicidade geralmente pode levar ao aumento da permeabilidade, ligação às proteínas e volume de distribuição [46-48].

Para uma análise mais assertiva é necessário considerar o LogP de consenso, pois é uma média das previsões dos outros cinco métodos. Portanto, os valores obtidos para LMQC01 e LMQC04 foram 1,75 e 4,29, respectivamente. Enquanto o imatinibe resultou em 3,38. Vale ressaltar que tais valores positivos indicam razoável lipofilicidade para uso desses compostos como fármacos [46-48].

A solubilidade aquosa é um requisito importante para qualquer medicamento destinado a ser administrado por via oral ou parenteral, pois uma quantidade suficiente de ingredientes ativos deve ser administrada em um pequeno volume [49]. Os valores LogS previstos via SwissADME para as moléculas selecionadas e pivô são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5- Predição de valores de LogS para duas moléculas selecionadas e Imatinib via Swiss ADME e consenso.

Composto	ESOL Log S	Ali Log S	Silicos-IT	Consenso
			LogSw	logS
Imatinibe	-5.07	-5.02	-9.67	-6.59
LMQC01	-3.88	-4.24	-5.75	-4.62
LMQC04	-5.92	-6.98	-9.63	-7.51

Segundo Sepay et al. (2020) [49] valores previstos de LogS entre -4 e -6 indicam solubilidade moderada, entre -2 e -4 boa solubilidade e valores maiores que -6 indicam baixa solubilidade. O valor previsto de LogS do Imatinibe foi de -6,59, indicando que ele tem baixa solubilidade, consequentemente nenhuma molécula foi excluída do estudo com base apenas neste parâmetro. As moléculas testadas apresentaram valores na faixa de boa solubilidade (LMQC01) e baixa solubilidade (LMQC04).

Conclusões

Neste estudo abrangente da ADME/Tox e das interações moleculares dos compostos estudados, juntamente com simulações de docking molecular, concluímos que os ligantes selecionados apresentam potencial como inibidores do gene BCR-ABL. Nossos resultados in silico mostraram que as moléculas poderiam ser potentes inibidores de proteínas quinases com potencial atividade antiproliferativa no gene BCR-ABL. Em conclusão, os resultados sugerem que estes ligantes, particularmente o LMQC04, podem se ligar fortemente ao alvo estudado e podem ter propriedades ADME/Tox apropriadas em estudos experimentais. Considerando futuros ensaios in vitro ou in vivo, elaboramos a rota teórica de síntese dos compostos

promissores identificados no presente estudo e propomos que seja realizado estudos de dinâmica molecular para a molécula promissora. Com base nessas descobertas, os ligantes selecionados mostraram-se promissores para estudos futuros no desenvolvimento de tratamentos para leucemia mieloide crônica.

Agradecimentos

Ao PPG em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE – Polo Amapá, ao PPG em Química Medicinal e Modelagem Molecular, UFPA, e ao orientador Cleydson Breno e colegas do Laboratório de Modelagem e Química Computacional.

Referências

1. Chereda, B.; Melo, J.V. Natural course and biology of CML. *Annals of Hematology* 2015, 94, 107-121, doi:<https://doi.org/10.1007/s00277-015-2325-z>.
2. Amarante-Mendes, G.P.; Rana, A.; Datoguia, T.S.; Hamerschlag, N.; Brumatti, G. BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Complex Sig-naling Transduction: Challenges to Overcome Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics* 2022, 14, 215, doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010215>.
3. Mathisen, M.S.; O'Brien, S.; Thomas, D.; Cortes, J.; Kantarjian, H.; Ravandi, F. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Re-ports* 2011, 6, 187-194, doi:<https://doi.org/10.1007/s11899-011-0093-y>.
4. Jabbour, E.J.; Cortes, J.E.; Kantarjian, H.M. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition Therapy for Chronic Myelogenous Leu-kemia: A Clinical Perspective and Emerging Treatment Options. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2013, 13, 515-529, doi:<https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.03.018>.
5. Raslan, M.A.; Raslan, S.A.; Shehata, E.M.; Mahmoud, A.S.; Sabri, N.A. Advances in the Applications of Bioinformatics and Chemoinformatics. *Pharmaceutics* 2023, 16, 1050, doi:<https://doi.org/10.3390/ph16071050>.
6. Shi, L.; Su, Z.; Xie, A.; Liao, C.; Qiao, W.; Zhang, D.; Shan, S.; Pan, D.; Li, Z.; Ning, Z.; et al. An Integrated Biochemoinfor-matics System for Drug Discovery. In *Frontiers in Biochip Technology*, Xing, W.-L., Cheng, J., Eds.; Springer US: Boston, MA, 2006; pp. 191-206.
7. Banavath, H.N.; Sharma, O.P.; Kumar, M.S.; Baskaran, R. Identification of novel tyrosine kinase inhibitors for drug resistant T315I mutant BCR-ABL: a virtual screening and molecular dynamics simulations study. *Scientific Reports* 2014, 4, 6948, doi:<https://doi.org/10.1038/srep06948>.
8. Carofiglio, F.; Trisciuzzi, D.; Gambacorta, N.; Leonetti, F.; Stefanachi, A.; Nicolotti, O. Bcr-Abl Allosteric Inhibitors: Where We Are and Where We Are Going to. *Molecules* 2020, 25, 4210, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25184210>.
9. Martorana, A.; La Monica, G.; Bono, A.; Mannino, S.; Buscemi, S.; Palumbo Piccionello, A.; Gentile, C.; Lauria, A.; Peri, D. Antiproliferative Activity Predictor: A New Reliable In Silico Tool for Drug Response Prediction against NCI60 Panel. In *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23, 14374, doi:<https://doi.org/10.3390/ijms232214374>.
10. Firdayani Firdayani, A.W.S., Maya Damayanti Rahayu, Arief Sartono, Galuh Widiyarti, Andini Sundowo, Damai Ria Setya-wati. Machine learning model for antiproliferative virtual screening of herbal compounds against hepatocellular carcinoma; Issue: 8: 2023; Volume Volume: 13, pp. 177-184.
11. Bonanni, D.; Pinzi, L.; Rastelli, G. Development of machine learning classifiers to predict compound activity on prostate cancer cell lines. *Journal of Cheminformatics* 2022, 14, 77, doi:<https://doi.org/10.1186/s13321-022-00647-y>.
12. Köhn, H.-F.; Hubert, L.J. Hierarchical Cluster Analysis. In *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*; pp. 1-13.
13. Kim, J.C.; Chan-Seng-Yue, M.; Ge, S.; Zeng, A.G.X.; Ng, K.; Gan, O.I.; Garcia-Prat, L.; Flores-Figueroa, E.; Woo, T.; Zhang, A.X.W.; et al. Transcriptomic classes of BCR-ABL1 lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics* 2023, 55, 1186-1197, doi:<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01429-4>.
14. Nishiwaki, S.; Kim, J.H.; Ito, M.; Maeda, M.; Okuno, Y.; Koyama, D.; Ozawa, Y.; Gunji, M.; Osaki, M.; Kitamura, K.; et al. Multi-Lineage BCR-ABL Expression in Philadelphia Chromosome-Positive Acute

Lymphoblastic Leukemia Is Associated With Improved Prognosis but No Specific Molecular Features. *Frontiers in Oncology* 2020, 10, doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.586567>.

15. Malolo, F.-A.E.; Bissoué Nougá, A.; Kakam, A.; Franke, K.; Ngah, L.; Flausino, O.; Mpondo Mpondo, E.; Ntie-Kang, F.; Ndom, J.C.; Bolzani, V.d.S.; et al. Protease-inhibiting, molecular modeling and antimicrobial activities of extracts and constituents from *Helichrysum foetidum* and *Helichrysum mechowianum* (compositae). *Chemistry Central Journal* 2015, 9, 32, doi:<https://doi.org/10.1186/s13065-015-0108-1>.
16. Filimonov, D.A.; Lagunin, A.A.; Gloriová, T.A.; Rudik, A.V.; Druzhilovskii, D.S.; Pogodin, P.V.; Poroikov, V.V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2014, 50, 444-457, doi:<https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>.
17. PASS online. Available online: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> (accessed on 12 april 2024).
18. Smith, M.T.; McHale, C.M. Toxic Responses of the Blood. In Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th edition, Klaassen, C.D., Ed.; McGraw-Hill Education: New York, NY, 2019.
19. Deininger, M.W.N.; Druker, B.J. Specific Targeted Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib. *Pharmacological Reviews* 2003, 55, 401-423, doi:<https://doi.org/10.1124/pr.55.3.4>.
20. Alqahtani, S. In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2017, 13, 1147-1158, doi:<https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1389897>.
21. Kandagalla, S.; Sharath, B.S.; Bharath, B.R.; hani, U.; Manjunatha, H. Molecular docking analysis of curcumin analogues against kinase domain of ALK5. In *Silico Pharmacology* 2017, 5, 15, doi:<https://doi.org/10.1007/s40203-017-0034-0>.
22. Kotha Anusha, R.; Mohammed, A.; Sandala Anuradha, b.; Vemuri, J.; Tangeda Saritha, J. Molecular Properties Prediction of Phenothiazine Derivatives by Using Swiss ADME, PkCSM, Lazar and Prottox. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019, 7, 65-71.
23. Schrödinger Release 2024-3: QikProp, Schrödinger, LLC: New York, NY, 2024.
24. Rojas, H.; Ritter, C.; Pizzol, F.D. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2011, 23, doi:<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200016>.
25. DRUGBANK online. Available online: <https://www.drugbank.ca> (accessed on 10 april 2024).
26. Poroikov, V.V.; Filimonov, D.A.; Ihlenfeldt, W.-D.; Gloriová, T.A.; Lagunin, A.A.; Borodina, Y.V.; Stepanchikova, A.V.; Nicklaus, M.C. PASS Biological Activity Spectrum Predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 2003, 43, 228-236, doi:<https://doi.org/10.1021/ci020048r>.
27. Almeida, V.L.d.; Leitão, A.; Reina, L.d.C.B.; Montanari, C.A.; Donnici, C.L.; Lopes, M.T.P. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. *Química Nova* 2005, 28, doi:<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>.
28. Bursulaya, B.D.; Totrov, M.; Abagyan, R.; Brooks, C.L., 3rd. Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking. *Journal of computer-aided molecular design* 2003, 17, 755-763, doi:<https://doi.org/10.1023/B:JCAM.0000017496.76572.6f>.
29. Cole, J.C.; Murray, C.W.; Nissink, J.W.M.; Taylor, R.D.; Taylor, R. Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 2005, 60, 325-332, doi:<https://doi.org/10.1002/prot.20497>.
30. Hevener, K.E.; Zhao, W.; Ball, D.M.; Babaoglu, K.; Qi, J.; White, S.W.; Lee, R.E. Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *Journal of chemical information and modeling* 2009, 49, 444-460, doi:<https://doi.org/10.1021/ci800293n>.
31. Kontoyianni, M.; McClellan, L.M.; Sokol, G.S. Evaluation of Docking Performance: Comparative Data on Docking Algorithms. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004, 47, 558-565, doi:<https://doi.org/10.1021/jm0302997>.
32. Nissink, J.W.M.; Murray, C.; Hartshorn, M.; Verdonk, M.L.; Cole, J.C.; Taylor, R. A new test set for validating predictions of protein-ligand interaction. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 2002, 49, 457-471, doi:<https://doi.org/10.1002/prot.10232>.
33. Barcellos, M.P.; Santos, C.B.R.; Federico, L.B.; Almeida, P.F.d.; da Silva, C.H.T.d.P.; Taft, C.A. Pharmacophore and structure-based drug design, molecular dynamics and admet/tox studies to design novel

- potential pad4 inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2019, 37, 966-981, doi:<https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1444511>.
34. Borges, R.S.; Palheta, I.C.; Ota, S.S.B.; Morais, R.B.; Barros, V.A.; Ramos, R.S.; Silva, R.C.; Costa, J.d.S.; Silva, C.H.T.P.; Campos, J.M.; et al. Toward of Safer Phenylbutazone Derivatives by Exploration of Toxicity Mechanism. *Molecules* 2019, 24, 143, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules24010143>.
35. Costa, J.d.S.; Ramos, R.d.S.; Costa, K.d.S.L.; Brasil, D.d.S.B.; Silva, C.H.T.d.P.d.; Ferreira, E.F.B.; Borges, R.d.S.; Campos, J.M.; Macêdo, W.J.d.C.; Santos, C.B.R.d. An In Silico Study of the Antioxidant Ability for Two Caffeine Analogs Using Molecular Docking and Quantum Chemical Methods. *Molecules* 2018, 23, 2801, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules23112801>.
36. Cruz, J.V.; Neto, M.F.A.; Silva, L.B.; Da S. Ramos, R.; Da S. Costa, J.; Brasil, D.S.B.; Lobato, C.C.; Da Costa, G.V.; Bittencourt, J.A.H.M.; Da Silva, C.H.T.P.; et al. Identification of Novel Protein Kinase Receptor Type 2 Inhibitors Using Pharmacophore and Structure-Based Virtual Screening. *Molecules* 2018, 23, 453, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules23020453>.
37. Ramos, R.d.S.; Costa, J.d.S.; Silva, R.C.; da Costa, G.V.; Rodrigues, A.B.L.; Rabelo, É.d.M.; Souto, R.N.P.; Taft, C.A.; Silva, C.H.T.d.P.d.; Rosa, J.M.C.; et al. Identification of Potential Inhibitors from Pyriproxyfen with Insecticidal Activity by Virtual Screening. *Pharmaceuticals* 2019, 12, 20, doi:<https://doi.org/10.3390/ph12010020>.
38. Nagar, B.; Bornmann, W.G.; Pellicena, P.; Schindler, T.; Veach, D.R.; Miller, W.T.; Clarkson, B.; Kuriyan, J. Crystal Structures of the Kinase Domain of c-Abl in Complex with the Small Molecule Inhibitors PD173955 and Imatinib (STI-571). *Cancer Research* 2002, 62, 4236-4243.
39. Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 2002, 41, 2644-2676, doi:[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020802\)41:15%3C2644::aid-anie2644%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020802)41:15%3C2644::aid-anie2644%3E3.0.co;2-o).
40. Cera, E.D. *Thermodynamic Theory of Site-Specific Binding Processes in Biological Macromolecules*; Cambridge University Press: Cambridge, 1995.
41. PubChem. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed on 21 June 2024).
42. Ren, L.; Nan, G.; Wang, Y.; Xiao, Z. Carboxylic Acid-Promoted Single-Step Indole Construction from Simple Anilines and Ketones via Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling. *The Journal of Organic Chemistry* 2018, 83, 14472-14488, doi:<https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02180>.
43. Leal, E.S.; Aucar, M.G.; Gebhard, L.G.; Iglesias, N.G.; Pascual, M.J.; Casal, J.J.; Gamarnik, A.V.; Cavasotto, C.N.; Bollini, M. Discovery of novel dengue virus entry inhibitors via a structure-based approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2017, 27, 3851-3855, doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.049>.
44. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 2017, 7, 42717, doi:<https://doi.org/10.1038/srep42717>.
45. Lima, L.R.; Bastos, R.S.; Ferreira, E.F.B.; Leão, R.P.; Araújo, P.H.F.; Pita, S.S.d.R.; De Freitas, H.F.; Espejo-Román, J.M.; Dos Santos, E.L.V.S.; Ramos, R.d.S.; et al. Identification of Potential New Aedes aegypti Juvenile Hormone Inhibitors from N-Acyl Piperidine Derivatives: A Bioinformatics Approach. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23, 9927
46. Di, L.; Kerns, E.H. Chapter 5 - Lipophilicity. In *Drug-Like Properties (Second Edition)*, Di, L., Kerns, E.H., Eds.; Academic Press: Boston, 2016; pp. 39-50.
47. Johnson, T.W.; Gallego, R.A.; Edwards, M.P. Lipophilic Efficiency as an Important Metric in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* 2018, 61, 6401-6420, doi:<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00077>.
48. Waring, M.J. Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2010, 5, 235-248, doi:<https://doi.org/10.1517/17460441003605098>.
49. Sepay, N.; Sepay, N.; Al Hoque, A.; Mondal, R.; Halder, U.C.; Muddassir, M. In silico fight against novel coronavirus by finding chromone derivatives as inhibitor of coronavirus main proteases enzyme. *Structural Chemistry* 2020, 31, 1831-1840, doi:<https://doi.org/10.1007/s11224-020-01537-5>.
50. OpenEye ROCS, 3.6.2.0.; Cadence Molecular Sciences: Santa Fe, NM, 2024.
51. Hawkins, P.C.D.; Skillman, A.G.; Nicholls, A. Comparison of Shape-Matching and Docking as Virtual Screening Tools. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 74-82, doi:<https://doi.org/10.1021/jm0603365>.

52. Neves, B.J.; Mottin, M.; Moreira-Filho, J.T.; Sousa, B.K.d.P.; Mendonca, S.S.; Andrade, C.H. Chapter 4 - Best Practices for Docking-Based Virtual Screening. In *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design*, Coumar, M.S., Ed.; Academic Press: 2021; pp. 75-98.
53. OpenEye EON, 3.0.0.0; Cadence Molecular Sciences: Santa Fe, NM, 2024.
54. Marchant, C.A.; Briggs, K.A.; Long, A. In silico tools for sharing data and knowledge on toxicity and metabolism: derek for windows, meteor, and vitic. *Toxicology mechanisms and methods* 2008, 18, 177-187, doi:<https://doi.org/10.1080/15376510701857320>.
55. McConkey, B.J.; Sobolev, V.; Edelman, M. The performance of current methods in ligand-protein docking. *Current Science* 2002, 83, 845-856.
56. Meng, X.Y.; Zhang, H.X.; Mezei, M.; Cui, M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design* 2011, 7, 146-157, doi:<https://doi.org/10.2174/2F157340911795677602>.
57. Trott, O.; Olson, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry* 2010, 31, 455-461, doi:<https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
58. Dallakyan, S.; Olson, A.J. Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2015, 1263, 243-250, doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19.
59. Turner, G.W.; Tedesco, E.; Harris, K.D.M.; Johnston, R.L.; Kariuki, B.M. Implementation of Lamarckian concepts in a Genetic Algorithm for structure solution from powder diffraction data. *Chemical Physics Letters* 2000, 321, 183-190, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00318-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00318-3).
60. Shamsara, J. CrossDocker: a tool for performing cross-docking using Autodock Vina. *SpringerPlus* 2016, 5, 344, doi:<https://doi.org/10.1186/2Fs40064-016-1972-4>.
61. de Sousa dos Santos, E.L.V.; Cruz, J.N.; da Costa, G.V.; de Sá, E.M.F.; da Silva, A.K.P.; Fernandes, C.P.; de Faria Mota Oliveira, A.E.M.; Duarte, J.L.; Bezerra, R.M.; Tavares, J.F.; et al. Essential Oil of *Ocimum basilicum* against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*: Larvicidal Activity of a Nanoemulsion and In Silico Study. *Separations* 2024, 11, 97, doi:<https://doi.org/10.3390/separations11040097>.
62. de Almeida, R.B.M.; Barbosa, D.B.; do Bomfim, M.R.; Amparo, J.A.O.; Andrade, B.S.; Costa, S.L.; Campos, J.M.; Cruz, J.N.; Santos, C.B.R.; Leite, F.H.A.; et al. Identification of a Novel Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase: In Vitro and In Silico Studies. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 95, doi:<https://doi.org/10.3390/ph16010095>.
63. Protein Data Bank. Available online: <https://www.rcsb.org/> (accessed on 02 april 2024).
64. BIOVIA_Dassault_Systèmes Discovery Studio Visualizer, 17.2; Dassault Systèmes: San Diego, 2017.
65. Ferreira, E.F.B.; Silva, L.B.; Costa, G.V.; Costa, J.S.; Fujishima, M.A.T.; Leão, R.P.; Ferreira, A.L.S.; Federico, L.B.; Silva, C. H.T.P.; Rosa, J.M.C.; et al. Identification of New Inhibitors with Potential Antitumor Activity from Polypeptide Structures, via Hierarchical Virtual Screening. *Molecules* 2019, 24, 2943, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules24162943>.
- J.A.H.M.; Cruz, J.N.; et al. Galantamine Based Novel Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitors: A Molecular Modeling Design Approach. *Molecules* 2023, 28, 1035, doi:[10.3390/molecules28031035](https://doi.org/10.3390/molecules28031035).
67. Gabrielson, S. SciFinder. *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 2018, 106, 588-590, doi:<https://doi.org/10.5195/jmla.2018.515>.
68. Dos Santos, I.V.F.; Borges, R.S.; Silva, G.M.; de Lima, L.R.; Bastos, R.S.; Ramos, R.S.; Silva, L.B.; da Silva, C.H.T.P.; Dos Santos, C. B.R. Hierarchical virtual screening based on rocaglamide derivatives to discover new potential anti-skin cancer agents. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022, 9, 836572.
69. da Silva Costa, J.; da Silva Lopes Costa, K.; Cruz Viana, J.; da Silva Ramos, R.; Silva Barros, L.; Do Socorro Barros Brasil, D.; de Paula da Silva Henrique Tomich, C.; dos Santos Breno Rodrigues, C.; da Cruz Macedo Jorge, W. Virtual Screening and Statistical Analysis in the Design of New Caffeine Analogues Molecules with Potential Epithelial Anticancer Activity. *Current Pharmaceutical Design* 2018, 24, 576-594, doi:<http://dx.doi.org/10.2174/1381612823666170711112510>.
70. Mannhold, R.; Poda, G.I.; Ostermann, C.; Tetko, I.V. Calculation of Molecular Lipophilicity: State-of-the-Art and Comparison of Log P Methods on more than 96,000 Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009, 98, 861-893, doi:<https://doi.org/10.1002/jps.21494>.



63º Congresso Brasileiro de Química
05 a 08 de novembro de 2024
Salvador - BA

71. Cheng, T.; Zhao, Y.; Li, X.; Lin, F.; Xu, Y.; Zhang, X.; Li, Y.; Wang, R.; Lai, L. Computation of Octanol–Water Partition Coef-ficients by Guiding an Additive Model with Knowledge. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2007, 47, 2140-2148, doi:<https://doi.org/10.1021/ci700257y>.