

## ESTUDOS *IN SILICO* DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE COMPOSTOS FENOLATO/NAFTALATO - IMINA

Danielle Tapia Bueno<sup>1</sup>; Tamara dos Santos Machado<sup>2</sup>; Ianka Jacondino Nunes<sup>2</sup>;  
Adriana Castro Pinheiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [danibueno693@gmail.com](mailto:danibueno693@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [tamara\\_dsantos@hotmail.com](mailto:tamara_dsantos@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [iankajacondinonunes@gmail.com](mailto:iankajacondinonunes@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [adrianacastropinheiro@gmail.com](mailto:adrianacastropinheiro@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

A inovação tecnológica é um fator diferencial na competitividade entre empresas e países. A pesquisa de novos fármacos e medicamentos é uma área estratégica para independência e desenvolvimento de nosso país. Inovar é vital para o setor farmacêutico, mas a comercialização de um novo medicamento, decorrente do desenvolvimento de novos fármacos, é um processo extremamente complexo, de longo tempo e investimento.

A química medicinal é uma área da química que envolve aspectos das ciências biológicas, médica e farmacêutica. Desenvolve o planejamento, a descoberta, a identificação e a preparação de compostos biologicamente ativos, chamados de protótipos. Ainda estuda a interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (SAR).

Um protótipo para se tornar um fármaco deve apresentar alta atividade biológica e baixa toxicidade. Estudos demonstram que a estimativa precoce dos parâmetros farmacocinéticos, conhecidos como ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) durante a descoberta de fármacos reduz extremamente a falha relacionada a farmacocinética nas fases clínicas. Desta forma os modelos computacionais são ferramentas alternativas importantes aos procedimentos experimentais para a predição de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas e são primordiais especialmente nas fases iniciais, quando há uma enorme quantidade de estruturas moleculares a serem investigadas. (DAINA, et al. 2017).

As Bases de Schiff são moléculas orgânicas versáteis e veem sendo estudadas para o tratamento de diversas doenças, relacionadas ao chamado estresse oxidativo, tais como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer. (MACHADO, et al. 2020)

Desta forma, neste trabalho descrevemos um estudo da avaliação *in silico* das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de compostos Bases de Schiff (fenolato/naftalato-imina), objetivando prever se esses podem tornar-se possíveis fármacos.

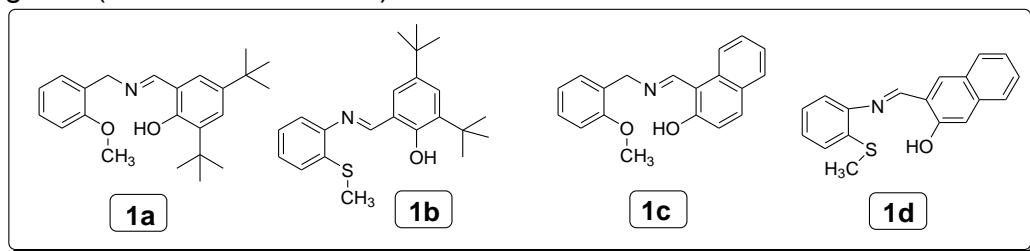
### 2. METODOLOGIA

Foram utilizadas as ferramentas computacionais (web servidores) Osiris Property Explorer e SwissADME, para a predição da toxicidade e propriedades farmacocinéticas dos compostos fenolato/naftalato - imina 1a-1d (Figura 1).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As moléculas **1a** – **1d** (Figura 1), selecionadas para avaliação das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas *in silico*, são chamadas de Bases

de Schiff. As Bases de Schiff são conhecidas por uma ampla gama de atividades biológicas. (MAHER et al. 2015)



**Figura 1.** Estrutura química das moléculas 1a-1d.

Utilizando o software SwissADME, uma ferramenta online e gratuita, foram obtidos dados relativos a farmacocinética a valores de LogP das moléculas 1a-1d.

**Tabela 1.** Estudos *in silico* utilizando o software SwissADME: análise de parâmetros farmacocinéticos e valores de LogP.

Parâmetros avaliados	1a	1b	1c	1d
Absorção gastrointestinal	Alta	Alta	Alta	Alta
Permeação na BHE	Sim	Não	Sim	Sim
Inibição da Glicoproteína-P	Não	Sim	Não	Não
Inibidor CYP1A2	Sim	Não	Sim	Sim
Inibidor CYP2C19	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor CYP2C9	Não	Não	Sim	Sim
Inibidor CYP2D6	Sim	Sim	Sim	Não
Inibidor CYP3A4	Sim	Sim	Sim	Sim
Permeabilidade na pele (cm/s)	-4,11	-3,70	-5,22	-4,80
LogP	5,30	5,81	3,82	4,28

Existem diferentes vias de administração de fármacos, mas a via oral é preferida para o conforto e aceitação do paciente. A biodisponibilidade está relacionada a diversos fatores, mas é principalmente impulsionada pela absorção gastrointestinal (DAINA, et al. 2016). Na tabela 1, é possível observar que todos os compostos apresentaram alta absorção gastrointestinal que se dá devido a lipossolubilidade dessas moléculas.

A permeação da barreira hematoencefálica (BHE), é necessária para a distribuição de moléculas de ação central (DAINA, et al. 2016). Na tabela 1 foi visto que essa permeação foi observada para os compostos fenolato-imina **1a** e naftalato-imina (**1c** e **1d**).

A Glicoproteína-P transporta fármacos e xenobióticos para fora das células do fígado, rins, cérebro, trato gastrointestinal, tumorais e das barreiras hematoteciduais. Além de esta implicar no exercício de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de diferentes fármacos (SPARREBOOM, et al. 2003). O composto que apresentou inibição da Glicoproteína-P foi o fenolato-imina **1b**.

Também foi avaliada as principais isoformas dos citocromos P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), estas são elementos-chave na expulsão de fármacos por meio da biotransformação metabólica. Alguns compostos podem inibir as diferentes formas, já outros são seletivos e a inibição destas isoenzimas é uma das fundamentais causas de interações medicamentosas relativas a farmacocinética (DAINA, et al. 2017). Com os estudos *in silico* foi visto que o composto naftalato-imina **1c** inibe todas as isoformas do citocromo P450, já os demais compostos se mostraram seletivos, mas os três compostos (**1a**, **1b** e **1d**) inibiram duas isoformas incomum e estas são: CYP2C19, CYP3A4. Além dessas duas isoformas que cada composto inibiu, eles também inibiram mais algumas outras isoformas do citocromo P540. Todos

os compostos apresentaram baixa permeabilidade na pele (valores negativos indicam baixa permeabilidade).

De acordo com Lipinski, (um dos estudos pioneiros para identificação de quais propriedades físico-químicas estavam relacionadas com a biodisponibilidade oral) é possível utilizar quatro parâmetros físico-químicos para fazer essa associação sendo esses: massa molecular  $\leq 500$  g/mol, valores de LogP  $\leq 5$ , número de átomos doadores de ligação de hidrogênio  $\leq 5$  e número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio  $\leq 10$ . Estes parâmetros são conhecidos como “Regra dos 5” e compostos que extrapolam esses valores, irão apresentar baixa biodisponibilidade oral (absorção ou permeabilidade). (LIPINSKI, et al. 1997)

Valores de coeficiente de partição n-octanol/água (LogP) foram avaliados, onde este é referente a lipofilicidade, sendo esta, uma das propriedades mais importantes para um fármaco e está relacionada a absorção, distribuição, potência e eliminação (DAINA, et al. 2017). Conforme a “regra dos 5” valores de LogP  $\leq 5$ , se enquadram na categoria de fármacos aprovados. Assim, os compostos naftalato-imina (**1c** e **1d**) se enquadram nesses valores. No software Osiris property explorer também é possível estimar valores de LogP e estes coincidem com os valores do software SwissADME.

Relacionado aos demais parâmetros físico-químicos também é possível obtê-los em ambos os softwares e os valores coincidem. Em relação a massa molecular essa variou de 291 – 355 g/mol. Em relação ao número de átomos doadores de ligação de hidrogênio todos os compostos apresentaram um (01). Para o número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio os compostos (**1a** e **1c**) apresentaram três e os compostos (**1b** e **1d**) apresentaram dois (02). Assim foi possível observar que os compostos fenolato-imina (**1a** e **1b**) apresentaram uma violação a regra de Lipinski.

A análise dos parâmetros toxicológicos e semelhança com fármacos foram realizados utilizando o software Osiris property explorer, tabela 2.

**Tabela 2.** Estudos in silico utilizando o software Osiris property explorer: análise de parâmetros toxicológicos e semelhança com fármacos.

Parâmetros avaliados	1a	1b	1c	1d
Mutagênico	Não	Não	Sim	Sim
Tumorogênico	Não	Não	Sim	Sim
Irritante	Não	Não	Não	Não
Efeitos no sistema reprodutor	Não	Não	Não	Não
Druglikeness	-9,84	-9,95	-2,14	-2,16
Drug-Score	0,30	0,28	0,17	0,16

É possível observar que os compostos fenolato-imina (**1a** e **1b**) possivelmente não sejam carcinogênicos, mutagênicos ou irritantes, além disso estes não acarretam efeitos ao sistema reprodutor. Já os compostos naftalato-imina (**1c** e **1d**) possivelmente não são irritantes e não causam efeitos no sistema reprodutor.

Valores de Druglikeness positivos afirmam que a molécula contém em sua maioria fragmentos que estão frequentemente presente em medicamentos comerciais. Vale ressaltar que uma molécula pode ser composta por fragmentos semelhantes a fármacos, mas apenas por fragmentos lipofílicos, logo esta molécula terá uma alta pontuação de similaridade a fármacos (Druglikeness), embora não se qualifique como um fármaco devido a sua alta lipofilicidade. Os compostos que mais se assemelham com fármacos são os naftalato-imina.

Analisando os valores de *Drug-Score* (valores mais próximos de um mostram um bom perfil de *Drug-Score*) estes, indicam que as moléculas fenolato-imina apresentam um melhor potencial farmacológico (**1a** seguida de **1b**).

#### 4. CONCLUSÕES

Através do software Osiris property explorer foi possível analisar parâmetros toxicológicos dos compostos, podendo observar que o composto **1a** não apresentou toxicidade aparente em nenhum dos parâmetros avaliados e ainda esse composto apresentou um melhor valor de *Drog-Score*, assim apresentando um melhor potencial farmacológico. Foi possível observar que a classe de compostos fenolato-imina não apresentou toxicidade aparente.

Através do software SwissADME foi possível analisar parâmetros farmacocinéticos e valores de LogP, onde observou-se que todos os compostos tem alta absorção gastrointestinal o que é uma característica importante na descoberta de fármacos, além de que o composto **1c** inibiu todas as isoformas do citocromo P450 e este apresentou um valor de LogP que se enquadra na categoria de fármacos aprovados assim mostrando-se o composto que apresentou as melhores propriedades ADME além de não violar nenhum dos parâmetros da “regra dos 5”. Em relação a classe dos compostos os naftalato-imina apresentaram as melhores propriedades ADME.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. 7, 42717, 2017.
- MACHADO, T.S., MATINS, C.C., BUENO, D.T., NUNES, I.J., BUSATTO, F.F., CARGNELUTTI, R., LUCHESE, C., CASAGRANDE, A.C.A., SAFFI, J., WILHELM, E.A., PINHEIRO, A.C. Synthesis, molecular structure and antioxidant activity of bis [ $L(\mu_2\text{-chloro})\text{copper(II)}$ ] supported by phenoxy/naphthoxy-imine ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 210, p. 111130, 2020.
- DE OLIVEIRA, L.L; DA SILVA. S.M.; CASAGRANDE, A.C.A.; Stieler, R. Synthesis and characterization of Ni (II) complexes supported by phenoxy/naphthoxy-imine ligands with pendant N- and O-donor groups and their use in ethylene oligomerization. *Applied Organometallic Chemistry*, v. 32, p. 4414 - 4427, 2018.
- MAHER, K.A.; MOHAMMED, S.R. Metal complexes of Schiff base derived from salicylaldehyde – a review. *Int. J. Cur. Res. Rev.* v.7, n.2, p.6–16, 2015.
- DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, v. 11, p. 1117-1121, 2016.
- DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, v. 11, p. 1117-1121, 2016.
- SPARREBOOM, A.; DANESI, R.; ANDOA, Y.; CHANA, J.; FIGG, W.D. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resistance Updates*, v. 6, p. 71–84, 2003.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J.; Adv. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.