

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE ENGENHARIA**

**DEPARTAMENTO DE FÍSICA E QUÍMICA**

**CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

**ALEXANDRE BORGES**

**ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR DE LIGNANAS EM COMPLEXOS  
COM CICLOOXIGENASES-1 E 2.**

**Ilha Solteira**

**2016**



**ALEXANDRE BORGES**

**ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR DE LIGNANAS EM COMPLEXOS  
COM CICLOOXIGENASES-1 E 2.**

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Física e Química da Faculdade de Engenharia do Campus de Ilha Solteira – UNESP como parte do requisito para obtenção do título de doutor em Química dos Materiais. Especialidade Química de Produtos Naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz

Coorientadora: Profa. Dra. Susimaire Pedersoli Montoani

**Ilha Solteira**

**2016**

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Borges, Alexandre.

B732e Estudos de modelagem molecular de lignanas em complexos com  
Ciclooxygenases-1 e 2. / Alexandre Borges. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2016  
134 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia  
de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Ciência dos Materiais, 2016

Orientador: Rosangela da Silva de Laurentiz

Co-orientador: Susimaire Pedersoli Montoani

Inclui bibliografia

1. Docking molecular. 2. Lignanas. 3. Ciclooxygenases.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Estudos de modelagem molecular de Lignanas em Complexos com Ciclooxygenases-1 e 2.

AUTOR: ALEXANDRE BORGES

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

CO-ORIENTADORA: SUSIMAIRE PEDERSOLI MANTOANI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS, pela Comissão Examinadora:



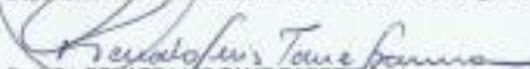
Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. FAIZE AHMAD ACMADA  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. RAFAEL ZADOROSNY  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira



Prof. Dr. RENATO LUIS TAME PARREIRA  
Universidade de Paris



Prof. Dr. DANIEL FABIO KAWANO  
Instituto de Química / Universidade Estadual de Campinas

Ilha Solteira, 11 de maio de 2016



### **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha esposa Sandra e minha filha Lara por toda apoio, incentivo e paciência recebidos para que pudesse realiza-lo.

Aos meus pais Ângela e Erzindo (*in memorim*), aos meus avós Ida e Alair (*in memoriam*) e à minha tia Lucia (*in memoriam*) por todo o apoio recebido e por nunca deixarem que desistisse de lutar pelos meus sonhos.



## **Agradecimentos**

A Deus,

Acima de tudo, por toda sua bondade e misericórdia comigo. E sem o qual nada disto teria acontecido.

A todos os meus familiares, inclusive meus sogros, que nunca deixaram faltar seu apoio.

Agradecimento especial ao Profa. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz pela sua dedicação, paciência e confiança em meu trabalho.

Agradecimentos à Profa. Dra. Susimair Pedersoli Montoani, ao Prof. Dr. Carlos Henrique Tomich de Paula Silva e ao aluno de doutorado Jonathan Resende de Almeida, do Departamento de Ciências Farmacêuticas da FCFRP-USP. Que me ensinaram a trabalhar com o programa GOLD 5.1.

Ao meu amigo Evandro Watanabe e sua esposa Aline pela ajuda que deles recebi durante minha estadia na cidade de Ribeirão Preto.

Aos professores do Departamento de Física e Química da FEIS, pela dedicação e carinho recebidos.

Aos meus amigos de pós-graduação pela generosidade em disporem de seu tempo para me auxiliarem, sem o qual não teria conseguido.

Um agradecimento especial, também, para aquela que me ensinou não só a importância do conhecimento, mas o prazer em adquiri-lo, minha primeira professora, Márcia.

A CAPES pelo apoio financeiro recebido.

“Navegadores antigos tinham uma frase gloriosa:  
“Navegar é preciso; viver não é preciso”.  
Quero para mim o espirito desta frase,  
Transformada a forma para a casar como eu sou:  
Viver não é necessário; o que é necessário é criar.  
Não conto gozar a vida; nem em goza-la penso.  
Só quero torna-la grande,  
ainda que para isso tenha de ser o meu corpo  
e a minha alma a lenha desse fogo.”

**Fernando Pessoa**

## RESUMO

Os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), como o rofecoxibe (**2**) e o celecoxibe (**1**), formam uma importante classe de medicamentos anti-inflamatórios desenvolvidos a partir da descoberta das duas isoformas das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) na década de 1979. A isoforma 1 está relacionada com a citoproteção gástrica, agregação plaquetária e função renal e a isoforma 2 relacionada a processos inflamatórios. Estes inibidores seletivos apesar de não apresentarem os efeitos colaterais (ulceras e gastrites) dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) clássicos por inibirem apenas a COX-2, apresentam grave risco cardiovascular, o que motivou à retirada do rofecoxibe do mercado. Porém, por ser um eficiente inibidor seletivo da COX-2 a estrutura do rofecoxibe tornou-se referência no estudo de novas substâncias capazes de inibir seletivamente a COX-2. Dentre as ferramentas utilizadas na busca destas novas estruturas está a modelagem molecular através de programas como o **GOLD 5.1**, que foi utilizado neste trabalho. O uso do **GOLD 5.1** possibilitou o estudo do comportamento das estruturas avaliadas em ligação com as ciclooxigenases. O objetivo foi obtenção de estruturas com comportamento semelhante ao rofecoxibe (em relação às COXs) como potenciais candidatos ao desenvolvimento de novos inibidores seletivos para a COX-2. O estudo foi realizado com 480 estruturas modeladas a partir de lignanas naturais como a hinoquinina, cubebina, deoxipodofilotoxina e podofilotoxina, que apresentam atividade anti-inflamatória *in vivo* ou *in vitro*, além de semelhanças estruturais com o rofecoxibe. A deoxipodofilotoxina por apresentar seletividade para a COX-2 em ensaio *in vitro* também foi utilizada como estrutura de referência além do rofecoxibe. Os resultados observados a partir da simulação molecular permitiram concluir que embora tanto o rofecoxibe como a deoxipodofilotoxina (**3**) inibam seletivamente a COX-2 *in vitro*, o fazem de modo diferente. Em relação a COX-2 as duas estruturas ocupam a mesma região do sítio ativo, mas o rofecoxibe apresenta interações mais fortes com o bolso hidrofílico desta isoforma (condição necessária para a inibição seletiva para os coxibes). Já para a COX-1 enquanto o rofecoxibe ocupa a porção superior do canal hidrofóbico (sítio ativo) como os demais AINEs, a deoxipodofilotoxina ocupa uma região vizinha. Pelos resultados obtidos é possível sugerir que tanto a maior flexibilidade das estruturas como a presença do anel lactônico, são importantes para um comportamento análogo ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina. Com relação à interação com o bolso hidrofílico da COX-2, os resultados sugerem que a presença de grupos aceptores de prótons menos volumosos nas posições C3 e C4, C3' e C4' ou C4 levam a resultados melhores que grupos aceptores de

maior volume. A presença de grupos doadores de prótons apesar de permitirem forte interação com o bolso hidrofílico da COX-2 leva a resultados globais insatisfatórios, pois formam interações fortes com o resíduo Arg120 do sítio ativo da COX-1, interação considerada importante para a inibição não seletiva. Resultado semelhante à deoxipodofilotoxina foi observado apenas para a estrutura **17**. As estruturas **37, 188, 266, 267, 348** e a hinoquinina (**4**) apresentam resultados semelhantes ao rofecoxibe, para as duas isoformas. Deste modo permite-se sugerir a partir dos resultados obtidos neste estudo que a hinoquinina (**4**) e as estruturas **17, 37, 188, 266, 267** e **348** apresentam-se como possíveis protótipos de fármacos que atuem como inibidores seletivos para a COX-2.

**Palavras-chaves:** Coxibes, hinoquinina, GOLD 5.1, simulação molecular, anti-inflamatório, COX-1, COX-2, inibição seletiva.

## ABSTRACT

The selective inhibitors of the cyclooxygenase-2 (COX-2) as rofecoxib (**2**) and celecoxib (**1**), form an important class of anti-inflammatory drugs developed from the discovery of two isoforms of cyclooxygenases (COX-1 and COX-2) in the late 1979. Isoform 1 is related to the gastric cytoprotection, platelet and renal function and isoform 2 related to inflammatory processes. These selective inhibitors although they did not side effects (ulcers and gastritis) of the classic NSAIDs to inhibit only COX-2, have severe cardiovascular risk, which led to the withdrawal of rofecoxib from the market. However, to be an effective selective COX-2 to rofecoxib structure has a reference in the study of new substances capable of selectively inhibiting COX-2. Among the tools used in the search of these new structures is by molecular modeling program such as **GOLD 5.1**, which was used in this work. Using **GOLD 5.1** made it possible to study the behavior of structures evaluated in binding with the cyclooxygenases. With the objective of obtaining structures with similar behavior to rofecoxib (regarding behavior with COX) as potential candidates for the development of new selective inhibitors for COX-2. The study was conducted with 480 structures modeled from natural lignans as hinokinin, cubebin, deoxypodophyllotoxin and podophyllotoxin, which have anti-inflammatory activity *in vivo* or *in vitro* as well as structural similarities with rofecoxib. The deoxypodophyllotoxin for presenting selectivity for COX-2 in the *in vitro* assay was also used as a reference structure beyond rofecoxib. The results observed from the molecular simulation showed that although both rofecoxib (**2**) as deoxypodophyllotoxin (**3**) selectively inhibit COX-2 *in vitro*, they do differently. In relation to COX-2 the two structures occupy the same region of the active site, but rofecoxib has stronger interactions with the hydrophilic pocket of this isoform (a necessary condition for the selective inhibition for coxibs). As for the COX-1 while rofecoxib occupies the upper portion of the hydrophobic channel (active site) like other NSAIDs, the deoxypodophyllotoxin occupies a neighboring region. From the results it is possible to suggest that the greater flexibility of the structures such as the presence of the lactone ring, are important for a similar behavior to rofecoxib or deoxipodofilotoxina. With respect to the interaction with the hydrophilic pocket COX-2, the results suggest that the presence of acceptors groups less bulky protons in positions C3 and C4, C3' and C4' and C4 lead to better results than acceptors groups of larger volume. The presence of proton donors groups despite allowing strong interaction with the hydrophilic pocket COX-2 lead to poor overall results, since they form strong interactions with Arg120 residue of COX-1 active site, considered important interaction for inhibiting non-selective. Results similar to

deoxipodofilotoxina was only observed for structure **17**. Structures **37, 188, 266, 267, 348** and hinokinin (**4**) show results similar to rofecoxib for the two isoforSA. Thus it allows suggest from the results obtained in this study hinokinin (**4**) and structures **17, 37, 188, 266, 267** and **348** are shown as possible prototype drugs that act as selective inhibitors for COX-2.

**Keywords:** Coxibs, hinokinin, GOLD 5.1, molecular simulation, anti-inflammatory, COX-1, COX-2 selective inhibition.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do celecoxibe (1), rofecoxibe (2), deoxipodofilotoxina (3) e (-)-hinoquinina (4).	26
<b>Figura 2</b> - Cascata do ácido aracdônico.	29
<b>Figura 3</b> - Estrutura química do ácido aracdônico indicando a numeração dos átomos.	30
<b>Figura 4</b> - Conversão do ácido aracdônico à PGG <sub>2</sub> .	31
<b>Figura 5</b> - Monômero de COX-1 indicando as localizações dos sítios ativos.	32
<b>Figura 6</b> - Estrutura em fita da COX-1 complexada ao celecoxibe.	33
<b>Figura 7</b> - Estrutura em fita da COX-2 complexada ao celecoxibe.	34
<b>Figura 8</b> - Representação esquemática do sítio da COX-1 e da COX-2.	36
<b>Figura 9</b> - Fenilpropanoide e o padrão de conectividade.	38
<b>Figura 10</b> - Principais subgrupos das lignanas.	39
<b>Figura 11</b> - Estrutura química da podofilotoxina, etoposide, teniposide e etopofos.	40
<b>Figura 12</b> - Estrutura da hinoquinina, cubebina e taiwanina C.	41
<b>Figura 13</b> - Representação esquemática de um algoritmo genético básico.	46
<b>Figura 14</b> - Componentes de energia para o cálculo da função de pontuação.	47
<b>Figura 15</b> - Resultados para validação dos ligantes cristalográficos 3KK6 (COX-1) e 3LN1 (COX-2).	65
<b>Figura 16</b> - Deoxipodofilotoxina e rofecoxibe interagindo com os resíduos situados no sítio ativo da COX-1.	82
<b>Figura 17</b> - Sobreposição da estrutura 17 com a deoxipodofilotoxina nas COXs-1 e 2.	85
<b>Figura 18</b> - Sobreposições das estruturas 37, 188, 4, 266, 267 e 348 com o rofecoxibe na COX-1.	86
<b>Figura 19</b> - Sobreposições das estruturas 37, 188, 4, 266, 267 e 348 com o rofecoxibe na COX-2.	87
<b>Figura 20</b> - Estruturas que apresentam semelhança de comportamento com o rofecoxibe ou com a deoxipodofilotoxina.	88



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Efeitos farmacológicos dos prostanóides.	28
<b>Tabela 2</b> - Processos patológicos relacionados às COXs.	36
<b>Tabela 3</b> - Posições substituídas na estrutura padrão ariltetralínica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma.	50 a 54
<b>Tabela 4</b> - Posições substituídas na estrutura padrão dibenzilbutirolactônica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma.	55 a 59
<b>Tabela 5</b> - Posições substituídas na estrutura padrão dibenzilbutirolactólica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma.	60 a 62
<b>Tabela 6</b> - Posições substituídas na estrutura padrão arilnaftalênica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma.	63 a 65
<b>Tabela 7</b> - Interações das estruturas com os resíduos do sítio ativo da COX-2.	67 a 68
<b>Tabela 8a</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-2 e as estruturas <b>2</b> e <b>3</b>	69
<b>Tabela 8b</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-2 e as estruturas <b>37</b> e <b>188</b> .	71
<b>Tabela 8c</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-2 e as estruturas <b>3</b> e <b>17</b> .	73
<b>Tabela 8d</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-2 e as estruturas <b>2</b> , <b>4</b> , <b>214</b> , <b>266</b> , <b>267</b> e <b>348</b> .	75 e 76
<b>Tabela 9a</b> - Estruturas que ocupam a mesma região do sítio ativo da COX-1 que <b>2</b> .	77 a 78
<b>Tabela 9b</b> - Estruturas que ocupam a mesma região do sítio ativo da COX-1 que <b>3</b> .	78
<b>Tabela 10a</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-1 e as estruturas <b>2</b> , <b>37</b> e <b>188</b> .	80
<b>Tabela 10b</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-1 e as estruturas <b>3</b> e <b>17</b> .	81
<b>Tabela 10c</b> - Interações detalhadas com os resíduos da COX-1 e as estruturas <b>2</b> , <b>4</b> , <b>214</b> , <b>266</b> , <b>267</b> e <b>348</b> .	83 a 84
<b>Tabela 11a</b> - Relação entre grupos funcionais dos ligantes e do sítio ativo da COX-2.	89
<b>Tabela 11b</b> - Relação entre grupos funcionais dos ligantes e do sítio ativo da COX-1 (rofecoxibe).	90
<b>Tabela 11c</b> - Relação entre grupos funcionais dos ligantes e do sítio ativo da COX-1 (deoxipodofilotoxina).	90
<b>Tabela 12</b> - Comparação com a literatura para o rofecoxibe e as demais estruturas.	97



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

<b>AA</b>	Ácido Aracdônico
<b>COX-1</b>	Ciclooxigenase-1
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase-2
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>AINES</b>	Anti-inflamatórios não esteroidais
<b>LT</b>	Leucotrieno
<b>PGG<sub>2</sub></b>	Prostaglandina G <sub>2</sub>
<b>PGH<sub>2</sub></b>	Prostaglandina H <sub>2</sub>
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Prostaglandina F <sub>2α</sub>
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Prostaglandina D <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostaglandina I <sub>2</sub> ou prostaciclina
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tromboxano A <sub>2</sub>
<b>EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> e EP<sub>3</sub></b>	Receptores da prostaglandina E
<b>POX</b>	Sítio ativo peroxidase
<b>EGF</b>	Fator de crescimento epidérmico
<b>MBD</b>	Domínio de ligação de membrana
<b>GCD</b>	Domínio enzimático C-terminal
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>IUPAC</b>	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>CHEMPLP</b>	Potencial linear por partes
<b>rmsd</b>	Raiz do quadrado médio do erro (Root-mean-square deviation)
<b>μM</b>	Micromolar
<b>Arg</b>	Argenina
<b>Gln</b>	Glutamina
<b>His</b>	Histidina
<b>Ile</b>	Isoleucina
<b>Leu</b>	Leucina
<b>Phe</b>	Fenilalanina
<b>Ser</b>	Serina
<b>Tyr</b>	Tirosina

<b>Val</b>	Valina
<b>Gly</b>	Glicina
<b>Pro</b>	Prolina
<b>kb</b>	Kilobases
<b>kDa</b>	Kilodalton

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO</b>	23
<b>2. INTRODUÇÃO</b>	27
2.1. CICLOOXIGENASES	27
<b>2.2.1. Estrutura e Catálise.</b>	27
<b>2.1.2. Ciclooxigenase-1.</b>	32
<b>2.1.3. Ciclooxigenase-2.</b>	33
<b>2.1.4. Similaridades e diferenças entre a COX-1 e 2.</b>	34
<b>2.1.5. As ciclooxigenases e os AINEs.</b>	37
2.2. LIGNANAS	37
<b>3. OBJETIVOS</b>	43
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	45
4.1. <i>DOCKING MOLECULAR</i>	45
4.2. CELECOXIBE	48
4.3. ROFECOXIBE	48
4.4. LIGNANO LACTONAS	48
<b>4.4.1. Ariltetralinas.</b>	50
<b>4.4.2. Dibenzilbutirolactonas.</b>	55
<b>4.4.3. Dibenzilbutiorlactóis.</b>	60
<b>4.4.4. Arilnaftalenos.</b>	63
<b>5. RESULTADOS</b>	65
5.1. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-2	66
5.2. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-1	77
5.3. ANÁLISE DOS RESULTADOS COX-1 X COX-2	85
5.4. ANÁLISE SOBRE AS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NAS LIGNANAS	89
<b>6. DISCUSSÃO</b>	93
6.1. ANÁLISE SOBRE AS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NAS LIGNANAS	93
6.2. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-2	94
6.3. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-1	95
6.4. ANÁLISE DOS RESULTADOS COX-1 X COX-2	95
6.5. COMPARAÇÃO CO OS RESULTADOS DA LITERATURA	96
<b>6.5.1. COX-2</b>	96
<b>6.5.2. COX-1</b>	98

<b>6.5.3. COX-1 x COX-2</b>	98
<b>7. CONCLUSÃO</b>	101
<b>8. GLOSSÁRIO</b>	103
<b>REFERÊNCIAS</b>	105
<b>ANEXO – ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS</b>	117

## 1. APRESENTAÇÃO

As ciclooxigenases (COXs) ou prostaglandinas endoperóxido H<sub>2</sub> sintases (PGH<sub>2</sub>S) são glicoproteínas diméricas integrais de membrana, encontradas principalmente, no retículo endoplasmático. Estas enzimas catalisam as duas primeiras etapas da conversão do ácido aracdônico, seu substrato natural, em prostanóides<sup>1-5</sup>.

Os prostanóides estão relacionados a processos homeostáticos e patológicos no organismo, sendo fundamental o seu papel nos processos inflamatórios. Deste modo por estarem as COXs associadas à síntese dos prostanóides são importantes alvos dos anti-inflamatórios não esteróidais (AINEs). Os AINEs são drogas que inibem a síntese dos prostanoides por competirem com o ácido aracdônico pelo sítio ativo das ciclooxigenases levando a uma diminuição da produção de prostaglandinas e tromboxanos, que por sua vez conduzem aos efeitos benéficos de tais medicamentos<sup>6</sup>. Entretanto os AINEs clássicos usados no tratamento de processos inflamatórios apresentam efeitos colaterais indesejáveis como irritações gastrointestinais e ulcerações<sup>7-10</sup>.

No início dos anos de 1979 duas isoformas das ciclooxigenases foram identificadas, e denominadas de COX-1 e COX-2. A isoforma COX-1 foi classificada como constitutiva sendo expressa na maioria dos tecidos e nas plaquetas, e está associada à produção de prostanóides envolvidos em processos homeostáticos, como por exemplo, citoproteção gástrica, manutenção da homeostase renal e na agregação plaquetária<sup>11,12</sup>. Enquanto a COX-2, induzida na maioria dos tecidos por estímulos inflamatórios e traumas tissulares, é responsável pela produção dos mediadores prostanóides envolvidos nos processos inflamatórios, além de ser expressa em diversos tipos de câncer e estar presente em níveis detectáveis no SNC, rins e coração<sup>11-24</sup>.

A partir da descoberta das isoformas e suas funções biológicas foi possível estabelecer que os efeitos colaterais dos AINEs clássicos estão relacionados à inibição da COX-1. Desta forma, visando uma diminuição desses efeitos indesejáveis foram desenvolvidos medicamentos capazes de inibir seletivamente a COX-2, e que não apresentassem os efeitos indesejáveis dos AINEs clássicos. O celecoxibe (**1**) (Celebra<sup>®</sup>) (Fig. 1) e o rofecoxibe (**2**) (Vioxx<sup>®</sup>) (Fig. 1) são dois destes inibidores seletivos da COX-2 que foram rapidamente introduzidos no mercado atingindo impressionante sucesso<sup>25-26</sup>.

No entanto, apesar de ser um potente inibidor seletivo para a COX-2, o rofecoxibe (Vioxx<sup>®</sup>) foi retirado do mercado em 2004 devido ao seu elevado risco cardiovascular<sup>26</sup>.

Assim muitos estudos passaram a ser realizados com o objetivo de obter estruturas que atuassem de forma seletiva e segura na inibição da COX-2. Dentre as ferramentas mais

utilizadas nestas pesquisas está a modelagem molecular<sup>27-31</sup>, que permite estudar a relação estrutura-atividade e o comportamento destas e outras estruturas quando ligadas às proteínas. Em específico os métodos de *docking* receptor-ligante apresentam-se como peça chave na área de desenho racional de fármacos baseado em estrutura<sup>32</sup> devido ao seu baixo custo computacional, além de permitir avaliar um grande número de estruturas como possíveis alvos para a síntese de novos anti-inflamatórios seletivos COX-2, muitos deles com base em produtos extraídos de plantas como no caso de lignanas<sup>33-40</sup>.

As lignanas são produtos naturais de grande ocorrência no reino vegetal, com pronunciada diversidade estrutural e inúmeras atividades biológicas<sup>35-48</sup>. Além disso, algumas lignanas, como matairesinol, 7-hidroximatairesinollariciresinol, e secolariciresinol, são convertidas a enterolignanas (enterolactona e enterodiol) pela microbiota intestinal em mamíferos<sup>49-51</sup>. Estas enterolignanas, presentes no soro, urina, bile e fluidos seminais de humanos e animais, são estruturas consideradas fitoestrógenos e possuem atividade preventiva para osteoporose, doenças cardiovasculares, tumores mamários na mulher e de próstata no homem<sup>49-51</sup>. Outra característica importante, não só das enterolignanas, mas de muitas lignanas em geral, é que possuem baixa toxicidade<sup>52-57</sup>. Com base nesta grande variedade de propriedades biológicas e baixa toxicidade é que algumas classes destas lignanas foram escolhidas para estudos de modelagem molecular. Além disso, muitas delas, como a deoxipofilotoxina (**3**) (Fig.1) e hinoquinina (**4**) (Fig.1), possuem um esqueleto químico semelhante ao **2** como a presença de dois anéis aromáticos, um anel lactônico e grupos aceptores de hidrogênio<sup>58</sup>. Acrescenta-se à semelhança estrutural o fato de **3** apresentar resultado que demonstra inibição seletiva para a COX-2 em ensaio *in vitro*<sup>60</sup> e **4** apresentar atividade anti-inflamatória em ensaios *in vivo*<sup>61</sup>.

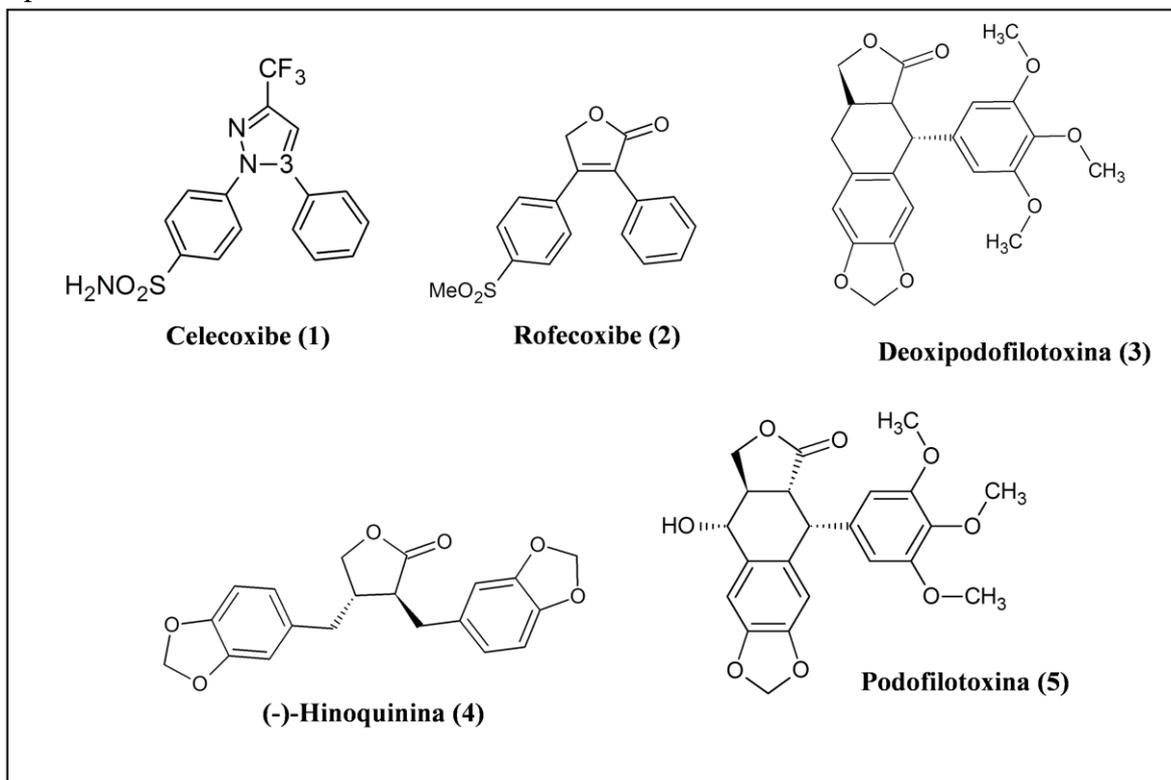
Para tal estudo foi analisado o modelo de interação da deoxipodofilotoxina (**3**) e também do rofecoxibe (**2**) com as COX-1 e 2 através do *docking* molecular, e os resultados obtidos comparados ao comportamento da hinoquinina e de uma série de substâncias modeladas (Anexo A) a partir de alterações realizadas nas estruturas de **3** e **4** com o objetivo de encontrar novas estruturas que sejam capazes de inibir seletivamente a COX-2. Estas alterações, realizadas a partir de **3** e **4**, tem por finalidade avaliar como modificações estruturais realizadas pela introdução de grupos com diferentes graus de impedimento estérico podem afetar o comportamento das estruturas dentro dos sítios ativos. Além disso, avaliar o efeito da inclusão de heteroátomos (no caso das ariltetralínicas e arilnaftalênicas), a influência do grau de rigidez da estrutura e a importância do anel lactônico para a interação das estruturas com os resíduos do sítio ativo das COX-1 e 2. Também são estudadas a influência

de grupos sacadores ou doadores de prótons dos anéis aromáticos na interação com os resíduos situados no bolso hidrofílico do sítio ativo da COX-2. Porém é importante salientar, que antes de qualquer modificação nas estruturas das lignanas foram verificadas a possibilidade de síntese das mesmas, portanto todas as estruturas apresentadas neste trabalho são passíveis de síntese.

As substâncias analisadas foram modeladas a partir do programa Chembiodraw e estudadas via docking molecular, com o programa GOLD 5.1<sup>62-64</sup>, que realiza a simulação molecular da formação de complexos enzima-ligante e permite analisar as interações entre os resíduos situados no sítio ativo das COXs e os ligantes. Neste trabalho as estruturas receptoras escolhidas foram as enzimas COX-1 e COX-2 em complexo com **1**, de código PDB ID 3KK6 e 3LN1, respectivamente, e os ligantes escolhidos foram o **2**, **3**, **4**, podofilotoxina (**5**) (Fig. 1), e as 480 estruturas modeladas (Anexo A) a partir das estruturas **3**, **4** e **5**.

Através deste estudo comparativo pretende-se chegar ao desenvolvimento de estruturas candidatas a inibidoras seletivas da COX-2 com custos reduzidos na pesquisa, além do menor sacrifício de animais utilizados nos ensaios *in vivo*.

**Figura 1:** Estrutura química do celecoxibe, rofecoxibe, deoxipodofilotoxina, (-)- hinoquinina e podofilotoxina.



Fonte: Próprio Autor (2016)

## 2. INTRODUÇÃO

### 2.1. CICLOOXIGENASES

#### 2.1.1. Estrutura e Catálise

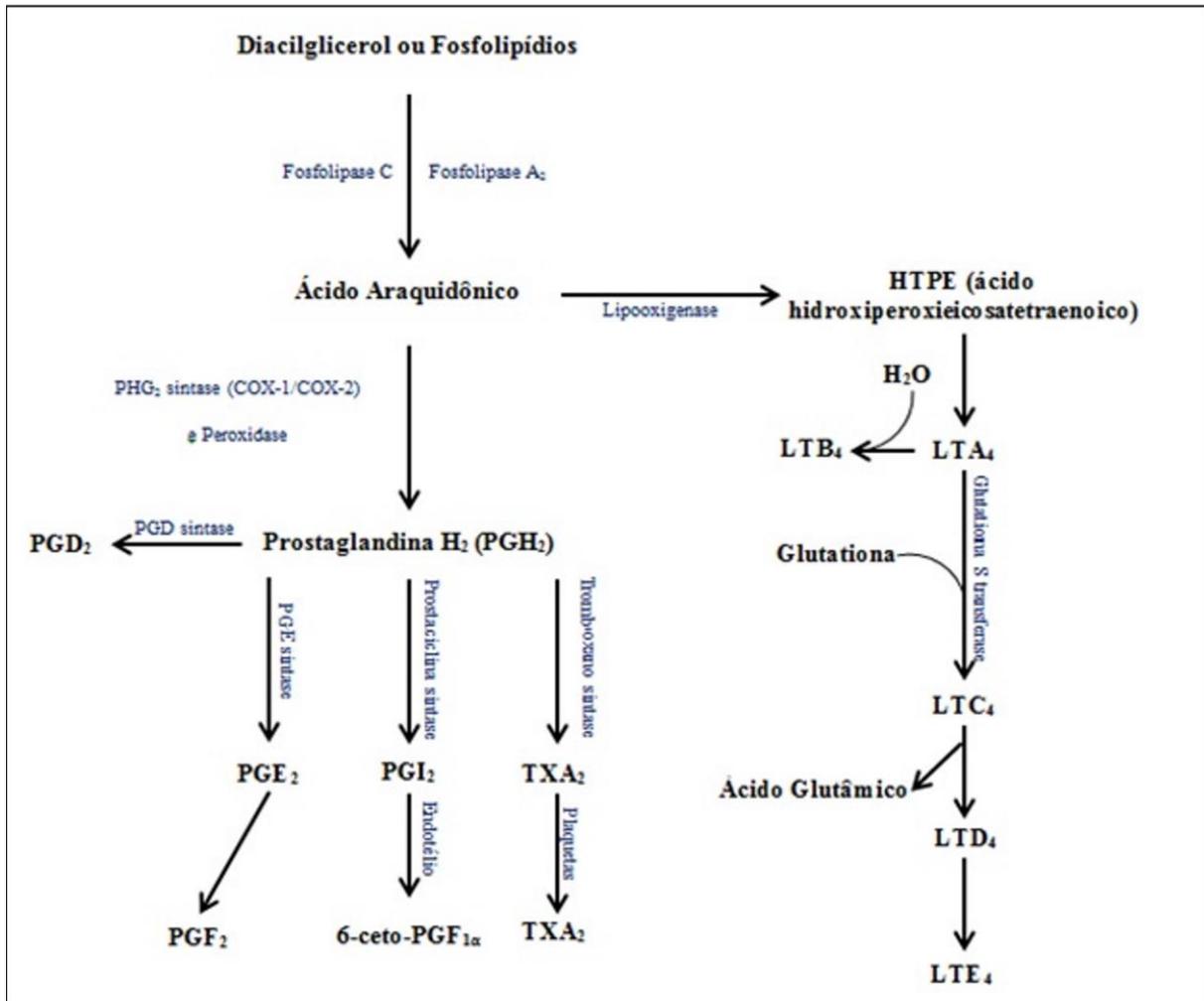
As ciclooxigenases catalisam a reação de *bis*-oxigenase (ciclooxigenase), em que o aradonato adicionado a duas moléculas de  $O_2$  é convertido a  $PGG_2$ , e a reação de peroxidase em que a  $PGG_2$  é reduzida a  $PGH_2$  (Fig.2). A  $PGH_2$  é transformada por um grupo de mecanismos enzimáticos e não enzimáticos em prostanóides primários,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGD_2$ ,  $PGI_2$  e  $TXA_2$ <sup>3,16</sup> (Fig.2), estes produtos do ácido aradônico apresentam os mais numerosos e diversos efeitos farmacológicos<sup>65</sup>, os quais os mais importantes são listados na Tabela 1.

As reações de *bis*-oxigenase e peroxidase ocorrem em sítios distintos, que estão estruturalmente e funcionalmente interconectados. A reação de ciclooxigenase ocorre em um canal hidrofóbico no interior da enzima e a reação de peroxidase no sítio ativo contendo o grupo heme próximo à superfície da enzima<sup>3</sup>.

**Tabela 1:** Efeitos farmacológicos dos prostanóides<sup>65</sup>.

Prostanóides	Efeito Farmacológico
PGE <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub> : Broncoconstrição e contração do musculo liso gastrointestinal. EP <sub>2</sub> : Broncodilatação, relaxamento do musculo liso gastrointestinal e vasodilatação. EP <sub>3</sub> : Reduz secreção do ácido gástrico, aumenta secreção de muco no estômago, contração do útero durante a gravidez, contração do musculo liso, inibição da lipólise, aumento da resposta plaquetária dos seus agonistas e aterotrombose <i>in vivo</i> .
PGF <sub>2α</sub>	Contração do útero e broncoconstrição.
PGI <sub>2</sub>	Vasodilatação, brocodilatação e inibição da agregação plaquetária
PGD <sub>2</sub>	Vasodilatação na maioria dos leitos vasculares, vasoconstrição na circulação pulmonar, contração dos músculos brônquios e traqueais, causa secreção de renina pelo córtex renal.
TxA <sub>2</sub>	Contração da musculatura lisa vascular <i>in vitro</i> , constrição da musculatura lisa brônquica, contração da musculatura uterina, contração da musculatura lisa gastrointestinal, diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular e participa no processo de realimentação tubuloglomerular, facilitadores da agregação plaquetária

Fonte: Próprio Autor (2016)

**Figura 2:** Cascata do ácido aracdônico.

Fonte: Adaptado de Gilman<sup>65</sup> (2005)

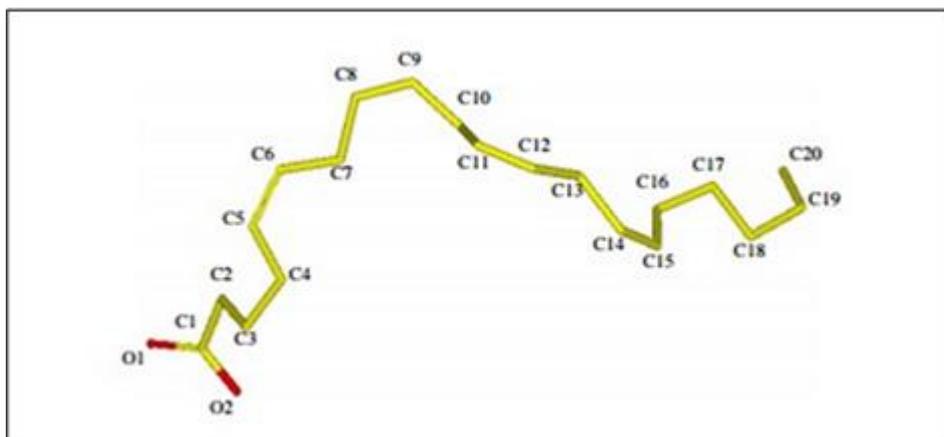
Os pontos fundamentais para a formação de PGs a partir do ácido aracdônico (AA) (Fig.3) são o adequado posicionamento (a) do grupo carboxilato do AA que irá interagir com Arg120; (b) do hidrogênio 13-proS do AA retirado pelo radical Tyr384; (c) do C-9 e C-11 para a formação de uma ponte endoperóxido entre eles; e (d) do final ω do AA (C-14 a C-20) em um bolso lateral do canal que termina na Gly523<sup>4</sup>.

Inicialmente para a conversão do AA a PGG<sub>2</sub> pelas COXs (Fig.4) há o sequestro do hidrogênio 13-proS pelo radical tirosil que leva a migração do radical ao C-11 no AA, seguido pelo ataque do oxigênio molecular. O radical 11 R-peroxil se move sobre o C-8 para um ataque sobre o C-9 formando a ponte endoperóxido, enquanto o C-12 é aproximado ao C-8 via rotação sobre a ligação C-10/C-11 permitindo a formação do anel ciclopentano. O

movimento do C-12 também posiciona o C-15 para a adição de uma segunda molécula de oxigênio, formação de PGG<sub>2</sub> e a migração do radical de volta para Tyr38456(Fig.4).

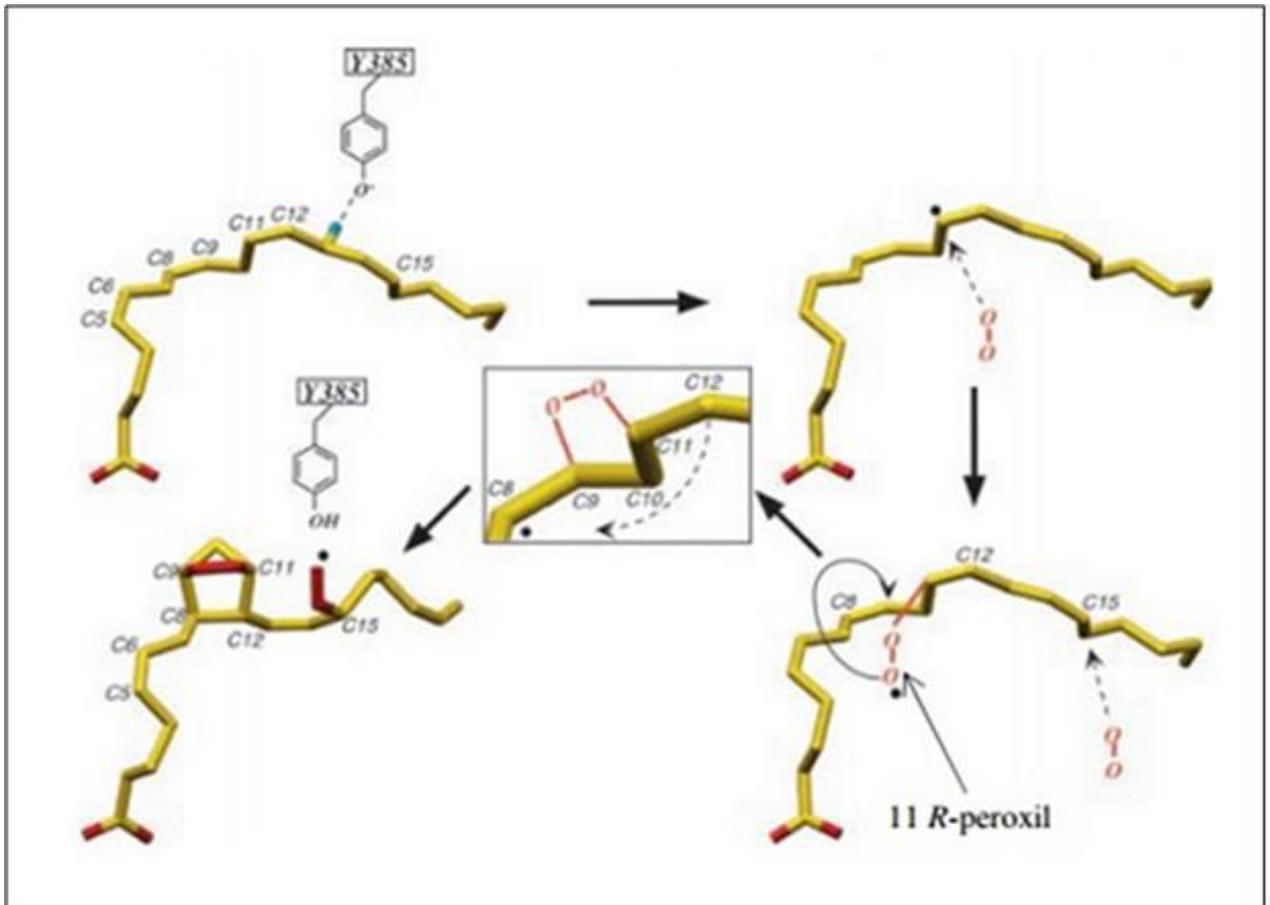
**Figura 3:** Estrutura química do ácido aracdônico indicando a numeração dos átomos.

Os hidrogênios não estão representados.



Fonte: Smith, DeWitt e Garavito<sup>4</sup> (2000)

**Figura 4:** Conversão do ácido aracdônico à PGG<sub>2</sub>.

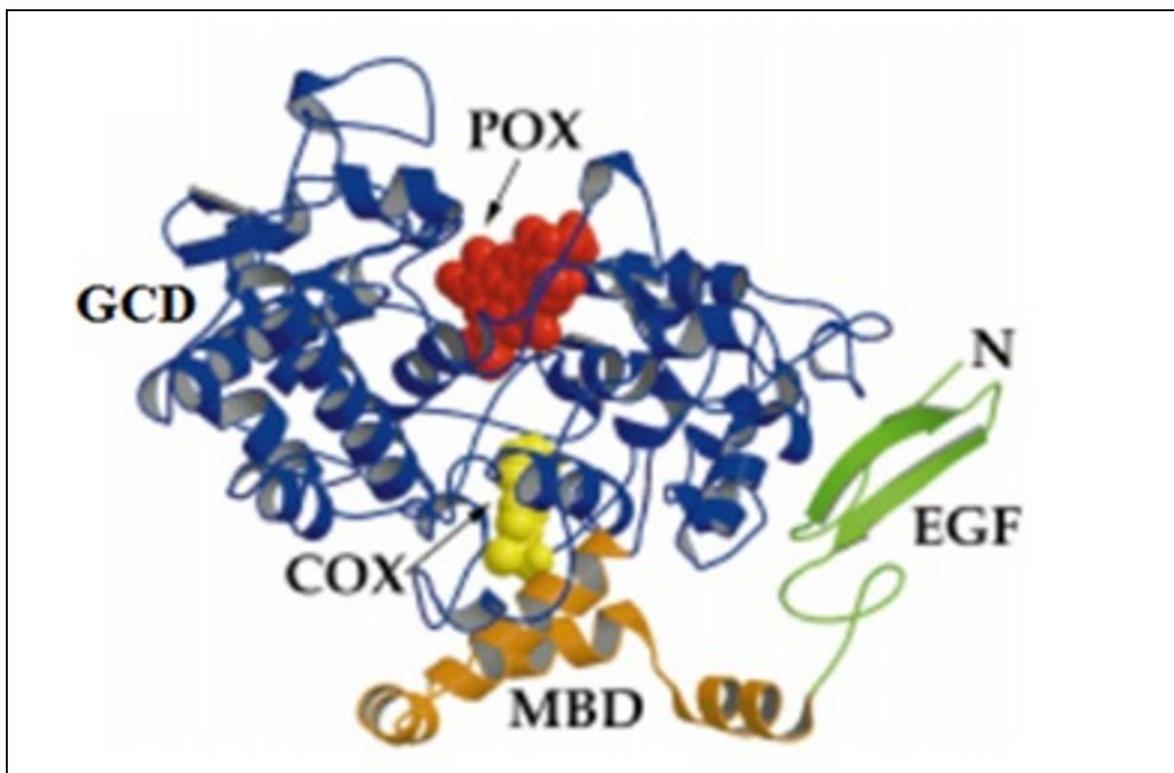


Fonte: Malkowski<sup>66</sup> (2000)

As duas isoformas, COX-1 e COX-2, são homodímeros e suas estruturas por difração de raios-X mostram que cada monômero é constituído de três domínios (Fig.5): um domínio N-terminal com 49 resíduos semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF), um domínio de ligação à membrana (MBD) com cerca de 49 resíduos e um domínio enzimático (GCD) C-terminal com cerca de 459 resíduos de aminoácidos<sup>4</sup>. Cada monômero contém um canal hidrofóbico de 25Å que se origina no domínio de ligação de membrana (MBD) e se estende até o núcleo do domínio globular (Fig.5). Os resíduos do MBD formam a entrada e a primeira parte do canal permitindo a entrada direta do aracdonato e do O<sub>2</sub> a partir do compartimento apolar da bicamada lipídica. Os AINEs ligam-se a esta metade superior do canal a partir da Arg120 e próximo à Tyr354 atuando como inibidores competitivos do ácido aracdônico<sup>4</sup>. Vários dos aminoácidos que compõem a metade superior do canal hidrofóbico são essencialmente importantes na catálise das COXs. Os aminoácidos que constituem esta primeira metade são: Leu116, Arg120, Phe205, Phe209, Val344, Ile345, Tyr348, Val348,

Leu351, Ser352, Tyr354, Leu358, Phe380, Leu383, Tyr384, Trp386, Phe508, Ile/Val513\*<sup>1</sup>, Gly516, Ala517, Ser520, Leu521, Gly523, Leu524. Apenas os resíduos Arg120, Ser352 e Ser520 são polares e o Ser520 é o local de acetilação da Aspirina<sup>®</sup> <sup>4</sup>.

**Figura 5:** Monômero de COX-1 indicando as localizações dos sítios ativos peroxidase (POX) (vermelho) e ciclooxygenase (COX) (amarelo), o domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF) (verde), domínio de ligação de membrana (MBD) (ouro) e GCD domínio globular catalítico (azul).



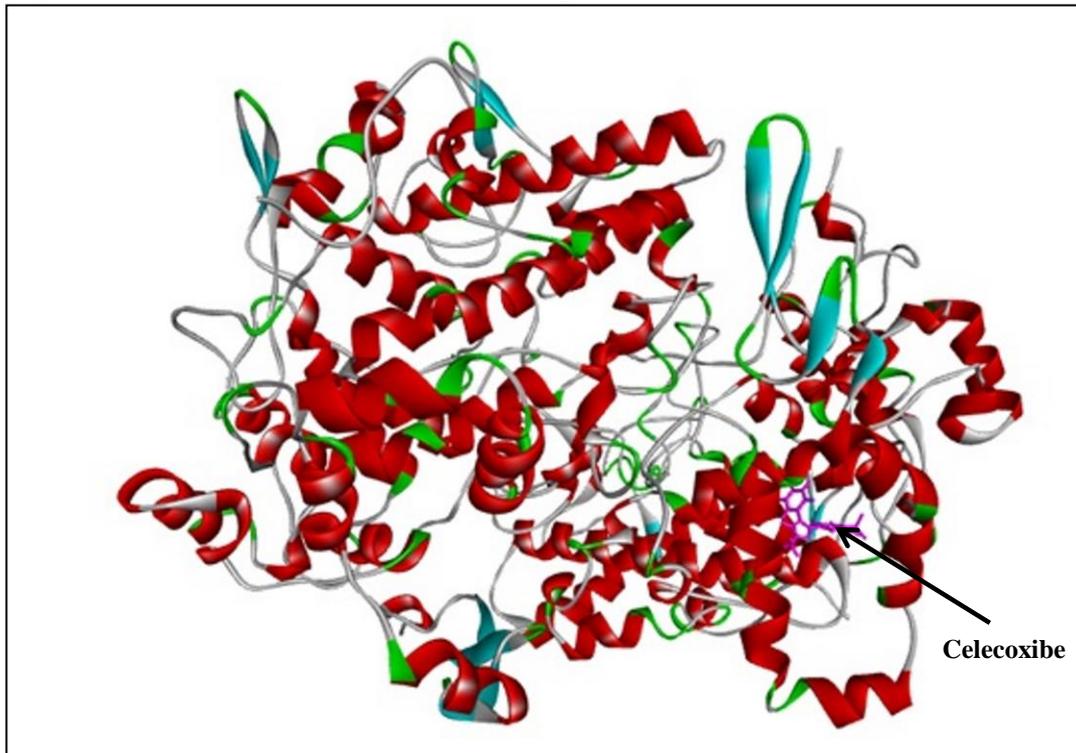
Nota\*<sup>1</sup>O primeiro participa da metade superior do canal hidrofóbico na COX-1 e o segundo na COX-2.  
 Fonte: Smith, DeWitt e Garavito<sup>4</sup> (2000)

### 2.1.2. Ciclooxygenase-1

Como citado anteriormente a COX-1 é encontrada na maioria dos tecidos e está relacionada à produção de prostanóides envolvidos em processos homeostáticos no organismo. Esta enzima pertence à classe das oxirredutases. Apresenta-se como dímero funcional e faz parte da classe E.C.1.14.98.1, por ser uma prostaglandina endoperóxido sintase. Em sua classificação estrutural apresenta duas classes cada uma com uma arquitetura: Classe principalmente beta e arquitetura de fita; classe principalmente alfa e arquitetura de

feixe ortogonal (PDB, PDBsum). A Figura 6 mostra a enzima COX-1 de código PDB ID 3KK6 com o celecoxibe em seu sítio. Esta inclusive é a estrutura utilizada nos cálculos de *docking* neste trabalho.

**Figura 6:** Estrutura em fita da COX-1 complexada ao celecoxibe.

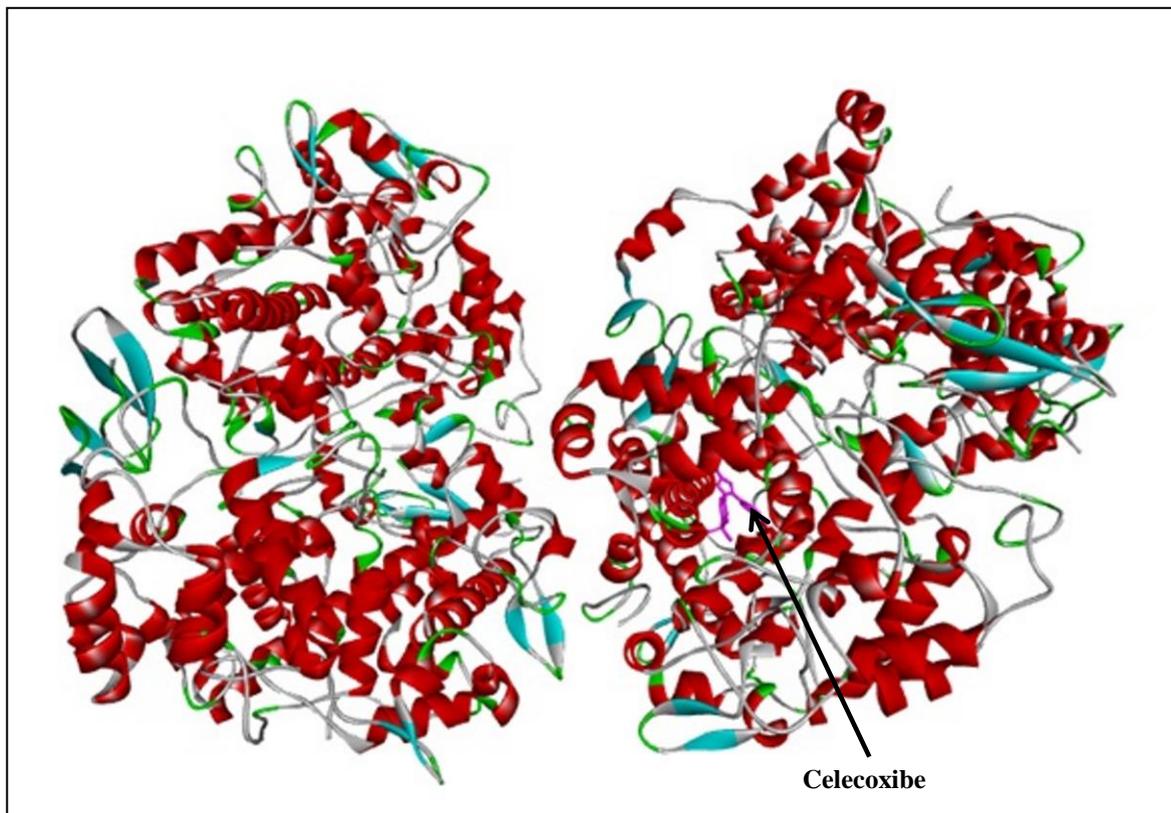


Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3kk6>

### 2.1.3. Ciclooxygenase-2

A COX-2 diferente da COX-1 é induzida na maioria dos tecidos e está relacionada a processos inflamatórios, alguns tipos de tumores e doença de Alzheimer<sup>2-4</sup>. Em sua classificação CATH apresenta dois domínios: Classe principalmente beta arquitetura de fita e classe principalmente alfa arquitetura de feixe ortogonal (PDB, PDBsum). A Figura 7 mostra a COX-2 de código 3LN1 com a proteína complexada ao celecoxibe em seu sítio. Neste estudo é esta a estrutura utilizada nos cálculos de *docking*.

**Figura 7:** Estrutura em fita da COX-2 complexada ao celecoxibe.



Fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3ln1>

#### 2.1.4. Similaridades e Diferenças entre a COX-1 e COX-2

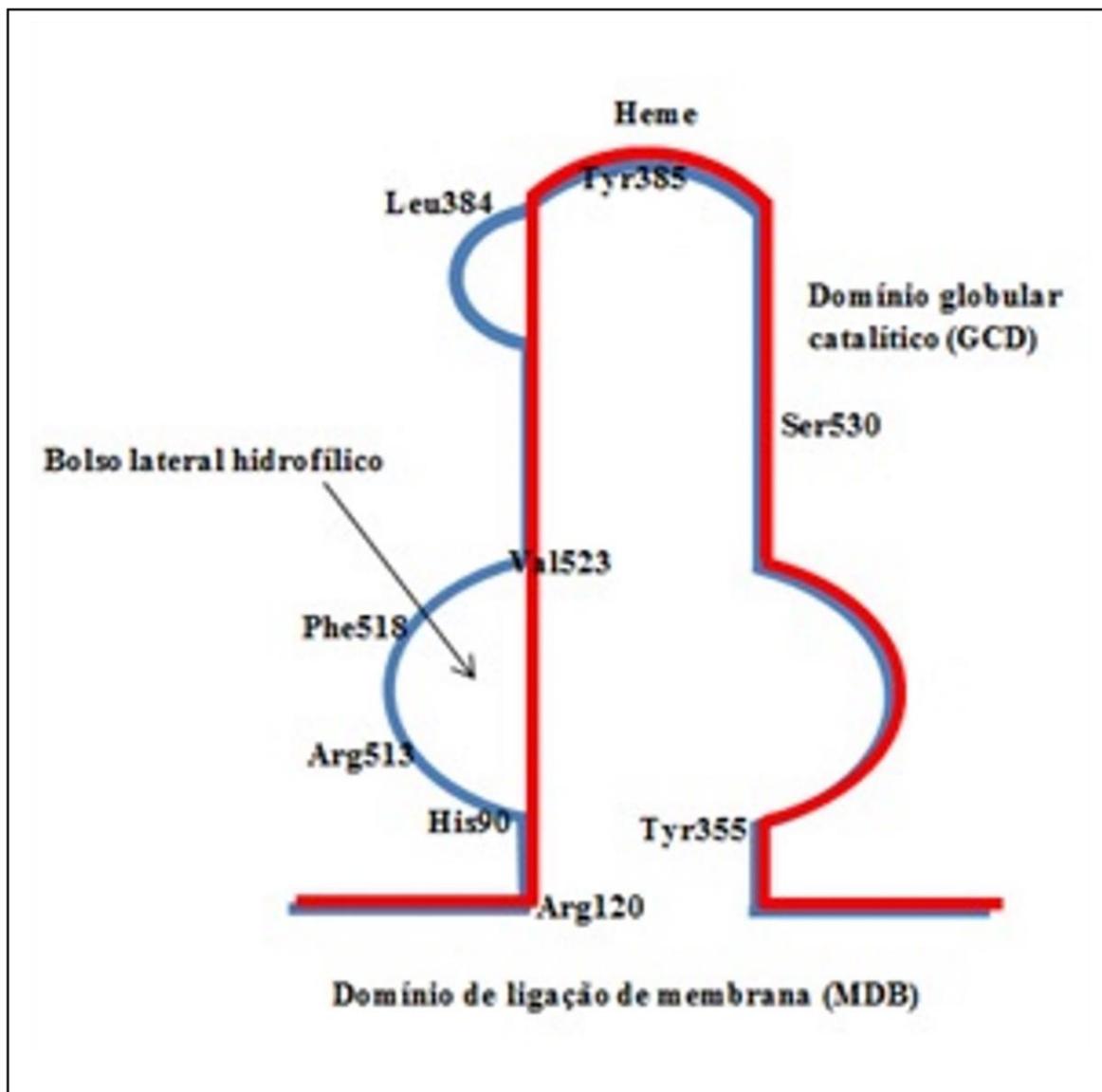
Ambas as isoformas utilizam o mesmo substrato, catalisam as mesmas reações, realizam os mesmos passos bioquímicos. Ambas também apresentam semelhanças estruturais como o mesmo peso molecular de 70 kDa, comprimento quase idêntico com apenas 589 resíduos de aminoácidos e semelhantes em aproximadamente 59 a 64% de sua sequência de resíduos de aminoácidos<sup>4,12</sup>. Apesar destas semelhanças são proteínas distintas codificadas por genes separados e em cromossomos diferentes. O gene da COX-1 apresenta um tamanho de 22 kb e encontra-se no cromossomo 9, enquanto o gene que origina a COX-2 tem um tamanho menor de 8,3 kb e encontra-se no cromossomo 1. Os produtos gênicos também diferem, com o RNAm para a enzima COX-1 sendo de aproximadamente 2,8 kb e da enzima COX-2 de 4,5 kb<sup>12,67</sup>. Diferenças bioquímicas importantes também são observadas e são atribuídas a diferenças estruturais existentes entre as ciclooxigenases. Dentre as alterações estruturais, observadas a partir da difração de Raios-X, as de maior interesse estão

relacionadas ao sítio de ligação das COXs. A alteração da Ile na COX-1 para Val, nas posições 434 e 513, na COX-2 permite o acesso do inibidor ao bolso lateral hidrofílico do canal principal na COX-2 (Fig.8 em azul), este canal hidrofílico não é acessível na COX-1 (Fig.8 em vermelho) devido ao maior tamanho da Ile em relação a Val. A substituição da His na COX-1 para a Arg, na posição 503, na COX-2 gera uma carga positiva estável no centro do bolso hidrofílico permitindo a interação de grupos polares do ligante<sup>4,12,67</sup>. E a substituição da Phe na COX-1 para Leu, na posição 492, na COX-2, permite que a Leu383 se oriente para fora do sítio ativo, gerando um pequeno bolso lipofílico na COX-2 (Fig.8 em azul), inexistente na COX-1(Fig.8 em vermelho)<sup>68</sup>. As alterações nas posições 434, 513 e 492 resultam em um aumento de aproximadamente 20% no volume do sítio ativo da COX-2<sup>4,12,67</sup>.

Além das diferenças estruturais citadas, é observada uma alteração referente à última das quatro hélices do MBD, permitindo que a Arg120 seja deslocada na COX-2<sup>4</sup>.

Todas estas diferenças são de grande relevância para o desenvolvimento de estruturas que possam inibir seletivamente as isoformas das ciclooxigenases, uma vez que as COXs possuem diferenças relacionadas às suas funções patofisiológicas (Tab. 2). Por esta razão existe um grande interesse na pesquisa de novas substâncias que venham a inibir as COXs de modo seletivo, e as lignanas mostram-se como um grupo de estruturas promissoras devido aos seus resultados positivos para ensaios anti-inflamatórios, analgésicos e citotóxicos<sup>35-39,41-48,69</sup>.

**Figura 8:** Representação esquemática do sítio da COX-1 (vermelho) e da COX-2 (azul), mostrando as alterações ocorridas devido às substituições nas posições 434, 513 e 492.



Fonte: Adaptado de Michaux e cols<sup>67</sup> (2005)

**Tabela 2:** Processos patológicos relacionados às COXs.

Isoforma	Patofisiologia
COX-1	Neuroinflamação (micróglia) <sup>58-72</sup> , trombozes, aterosclerose e tumorigenese <sup>73-79</sup> .
COX-2	Processos inflamatórios agudos e crônicos, doença de Alzheimer, câncer colorretal, contribui para o potencial carcinogênico de células epiteliais, neoplasias intestinais e parece ter um importante papel na angiogênese associada à neoplasia <sup>13</sup> , câncer de próstata e mamário <sup>80,81</sup> .

Fonte: Próprio Autor (2016)

### 2.1.5. As Ciclooxygenases e os AINEs

A interação dos AINEs com o sítio ativo das ciclooxigenases tem sido estudada, observando-se a existência de algumas estruturas cristalográficas AINEs/COXs avaliadas<sup>68,70,71</sup>. Não se vê a necessidade de falar extensivamente sobre os AINEs neste estudo, por isso aqui são apresentados apenas três pontos gerais sobre eles: Primeiro, existem duas classes de AINEs, os denominados clássicos que inibem tanto a COX-1 como a 2, e que se ligam fortemente à COX-1, e os inibidores seletivos da COX-2. Segundo, os AINEs competem com o AA pelo sítio ativo das COXs a partir de três modelos cinéticos diferentes – (a) rápida e ligação reversível (p.e. ibuprofeno), (b) rápida com baixa afinidade e ligação reversível seguida de mecanismo tempo dependente de maior afinidade e lentamente reversível (p.e. flurbiprofeno), (c) rápida com ligação reversível seguida por acetilação da Ser520 (p.e. aspirina). Terceiro, todos os inibidores seletivos da COX-2 apresentam cinética tempo-dependente para a COX-2, mas não para a COX-1<sup>4</sup>.

O celecoxibe e o rofecoxibe (Fig.1) são dois importantes inibidores seletivos da COX-2 que além de teórica e experimentalmente avaliados<sup>5,58,59,68,72-80</sup> são estruturas de referência na busca de novas estruturas inibidoras seletivas da COX-2<sup>22,81-90</sup>.

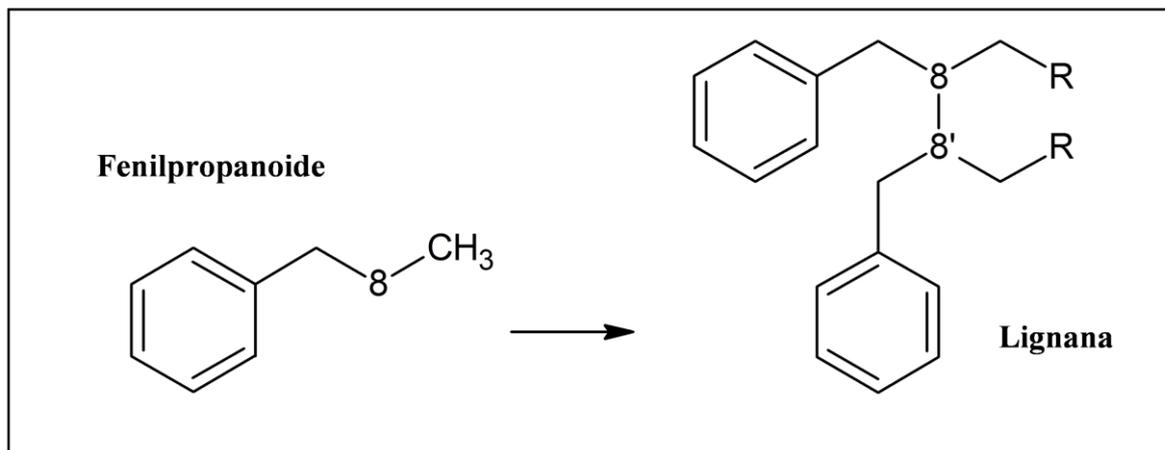
Neste trabalho foi utilizado como uma das estruturas de referência o rofecoxibe devido à semelhança entre sua estrutura e a estrutura das lignanas aqui trabalhadas, a outra substância usada como referência foi a deoxipodofilotoxina (**5**), uma lignana, que será comentada posteriormente.

O **1** (Fig. 1) é utilizado neste trabalho devido a necessidade de validação do *docking* através de dados fornecidos a partir de resultados obtidos por difração de Raios-X, resultados que não existem para **2** (Fig. 1)<sup>91</sup>.

## 2.2. LIGNANAS

Segundo a IUPAC, lignana é toda a substância procedente do acoplamento entre duas unidades de fenilpropanoides (Fig.9), particularmente caracterizada por uma ligação carbono-carbono entre as posições 8 e 8'<sup>92</sup>

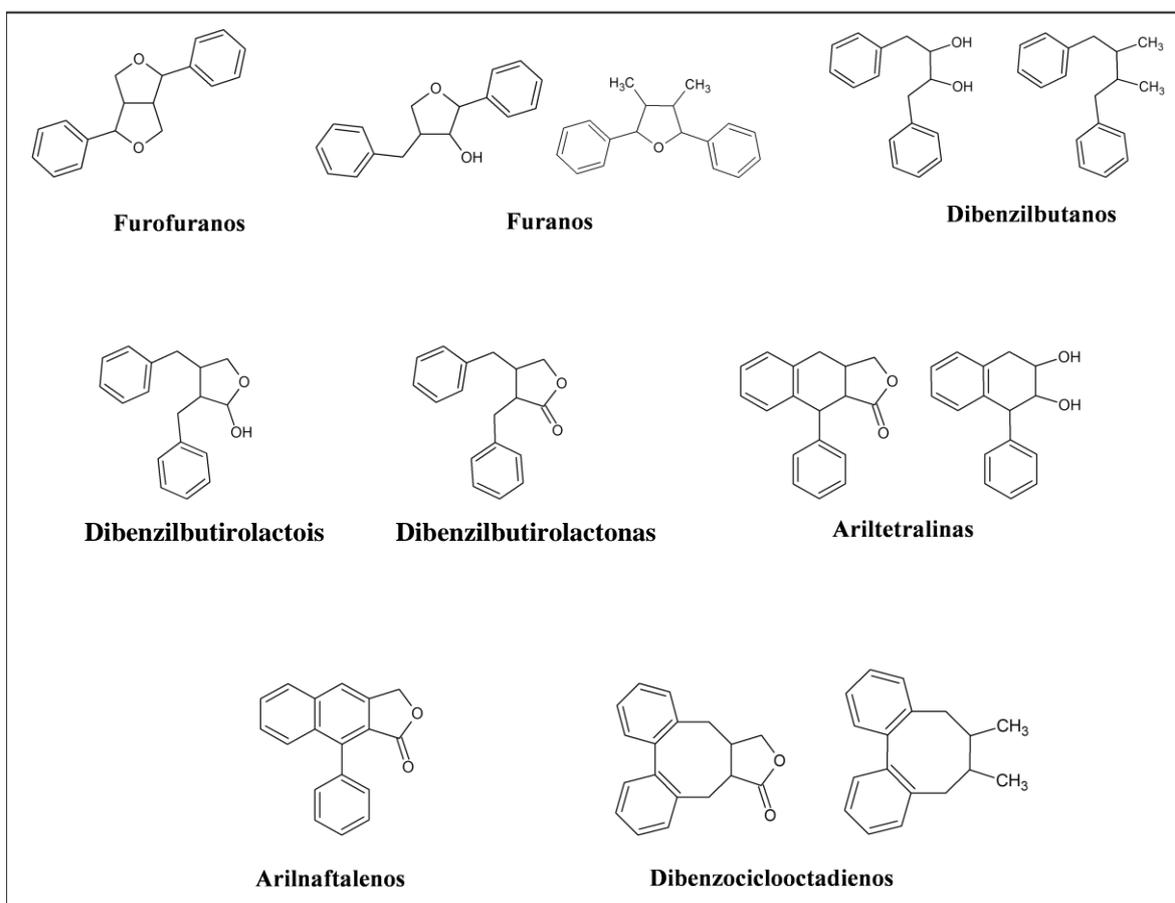
**Figura 9:** Fenilpropanoide e o padrão de conectividade.



Fonte: Próprio Autor (2016)

A maioria das lignanas naturais conhecidas são oxidadas em C-9 e C-9' e, com base na forma em que estes oxigênios estão incorporados no esqueleto e nos padrões de ciclização, uma vasta variedades de lignanas de diferentes tipos podem ser formadas<sup>48,48</sup>. Devido a este fato as lignanas foram divididas em oito subgrupos<sup>48</sup> (Fig. 10), dentre estes os subgrupos das dibenzilbutirolactonas, ariltetralínicas, arilnaftalênicas e dibenzilbutirolactóis são os de interesse neste estudo.

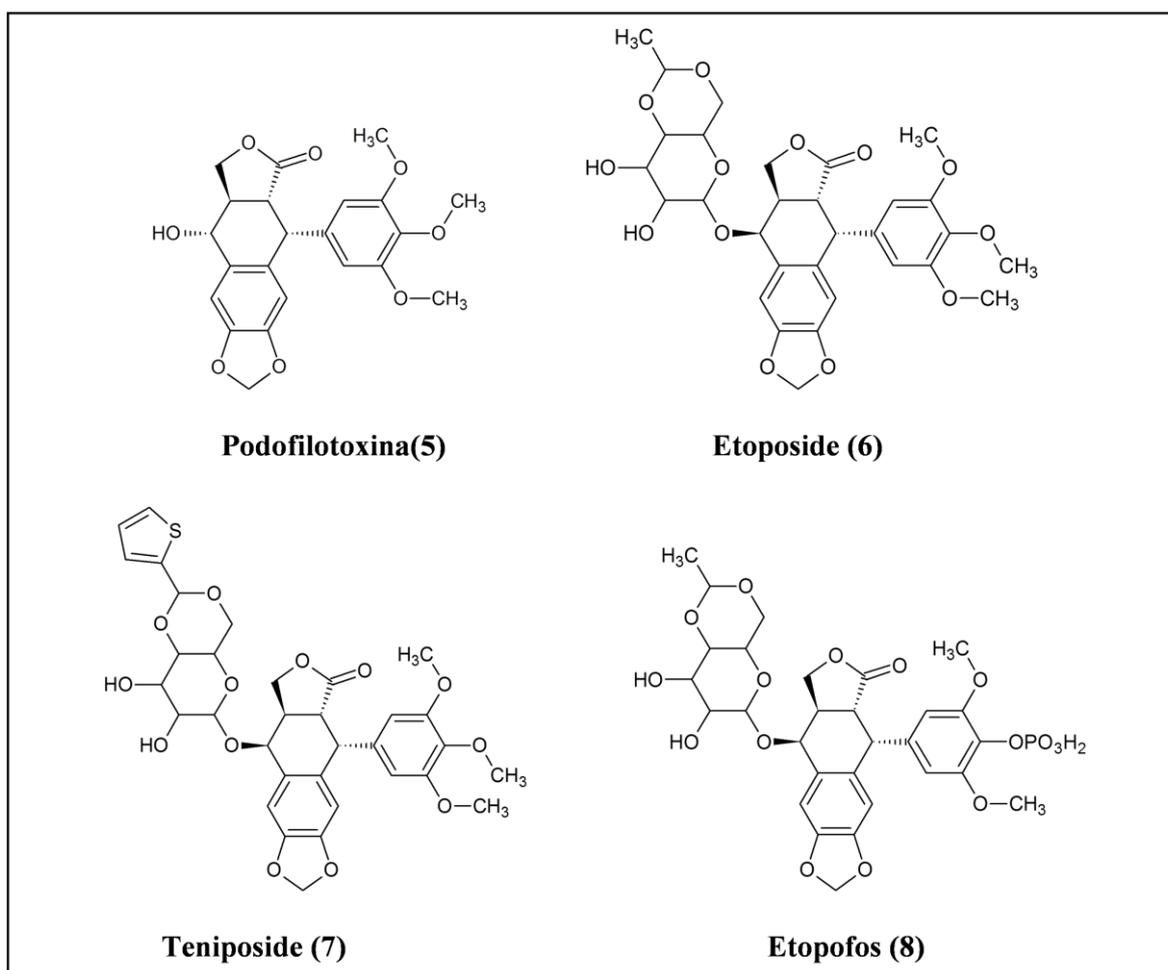
Com exceção das lignano lactonas arilnaftalênicas e dibenziloctadienos, as demais se encontram amplamente distribuídas no reino vegetal<sup>93,94</sup>. Dentre estes subgrupos de lignanas, as ariltetralínicas são de grande interesse em decorrência da elevada atividade biológica que apresentam<sup>95</sup>. Todas as lignanas utilizadas como estrutura iniciais para a modelagem molecular foram escolhidas devido às propriedades biológicas apresentadas em ensaios *in vivo* ou *in vitro* relacionadas a ação anti-inflamatória e atividade citotóxica<sup>57,60,61,93,94,96-101</sup>.

**Figura 10:** Principais subgrupos das lignanas.

Fonte: Adaptado de Umezawa<sup>48</sup> 2003

Dentre as lignanas naturais mais conhecidas, está a podofilotoxina (**5**), uma importante lignana ariltetralínica que apesar de sua elevada citotoxicidade contra várias linhagens de câncer, apresenta graves efeitos colaterais<sup>57</sup>, o que estimulou o desenvolvimento dos derivados etoposídeo (**6**) (Fig.11), teniposídeo (**7**) (Fig.11), e etopofós (fosfato de etoposídeo) (**8**)<sup>57</sup> (Fig.11), que por apresentarem atividade anti-câncer<sup>57</sup> foram também escolhidos para estudo devido à associação encontrada entre as COXs e alguns tipos de tumores<sup>13,57-80</sup>. Além destas ariltetralinas a deoxipodofilotoxina (**3**) também é estudada por apresentar inibição seletiva para COX-2 em ensaio *in vitro*<sup>60</sup>.

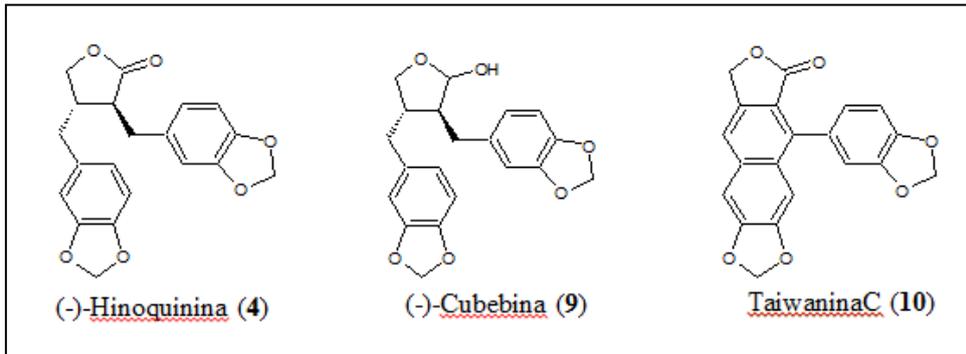
**Figura 11:** Estrutura química da podofilotoxina, etoposide, teniposide e etopofos.



Fonte: Próprio Autor (2016)

Assim como as lignanas ariltetralínicas, as dibenzilbutirolactônicas como a hinoquinina, dibenzilbutirolactólicas como a cubebina e arilnaftalênicas como a taiwanina C também apresentam inúmeras atividades biológicas dentre as quais a ação anti-inflamatória em ensaios experimentais *in vivo* e *in vitro*<sup>61,101</sup>, desta forma estimulando o interesse no estudo de *docking* molecular.

**Figura 12:** Estrutura química da hinoquinina, cubebina e taiwnina C.



Fonte: Próprio Autor (2016)



### 3. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo o planejamento e pesquisa de novas estruturas como potenciais inibidores seletivos para a COX-2; com base no estudo *in silico* do comportamento de lignanas bioativas e de estruturas modeladas a partir destas com as COXs-1 e 2, utilizando como referência para o estudo o comportamento do rofecoxibe e da deoxipodofilotoxina. As estruturas com melhores resultados em relação às referências serão foco de futuros estudos para suas sínteses e avaliação *in vivo* e *in vitro* para atividade anti-inflamatória e seletividade para COX-2.



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. DOCKING MOLECULAR

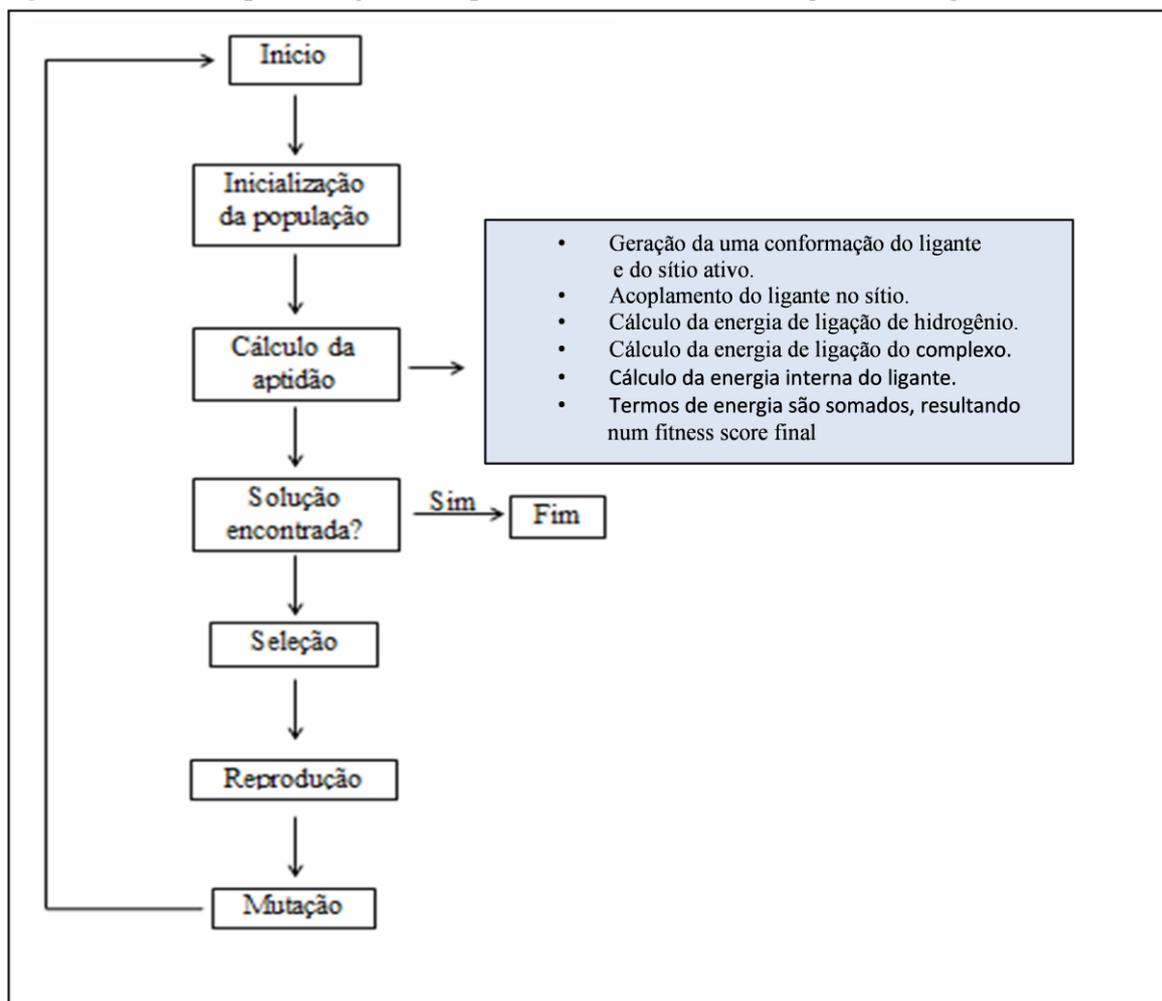
O *docking* molecular é uma simulação computacional com a qual é possível avaliar e analisar detalhadamente a formação de complexos proteína-ligantes e então utilizar os resultados para *virtual screening*<sup>102</sup>, com a vantagem de utilizar um baixo tempo computacional por manter a proteína rígida, o que permite que a estrutura proteica e as interações sejam representadas por um conjunto, evitando assim a necessidade de calcular explicitamente as interações entre todos os átomos da proteína e átomos do ligante em cada etapa da pesquisa conformacional. Este programa de simulação inclui aos princípios físico-químicos modelos otimizados (função de pontuação) e algoritmos de busca conformacional (algoritmo *docking*)<sup>102</sup>.

O programa utilizado neste trabalho é o **GOLD 5.1**<sup>62-64</sup>, o qual utiliza um algoritmo genético<sup>103</sup>(AG) para buscar soluções *docking* (Fig.12), reproduzindo múltiplas cópias de um modelo flexível do ligante no sítio ativo do receptor (proteína) e recombinando segmentos destas cópias aleatoriamente até que um conjunto convergente de estruturas seja gerado. A seleção da pose é acompanhada pelo uso de função de pontuação (*scoring function*), que incorpora os seguintes componentes: a energia de ligação de hidrogênio do complexo, energia interna do ligante e energia torsional (Fig.14)<sup>62-64</sup>.

Os cálculos de *docking* no **GOLD 5.1** são realizados utilizando a função CHEMPLP e os sítios receptores escolhidos utilizando estruturas da COX-1 e COX-2 em complexos com celecoxib (PDB ID 3KK6 e 3LN1, respectivamente). As estruturas dos complexos foram analisadas e os sítios de ligação do ligante, foram calculados usando o programa **Discovery Studio 2,5**.

A proteína é preparada por exclusão de moléculas de água, adição de hidrogênio polar, e exclusão de outros ligantes. Cem por cento de eficiência de busca foram utilizados para o *docking*.

**Figura 13:** Representação esquemática de um algoritmo genético básico\*<sup>2</sup>.



Nota\*<sup>2</sup> Cada indivíduo é representado por um cromossomo. Cada cromossomo é representado por três tipos diferentes de gene: genes que representam os graus de liberdade translacionais, genes que representam os graus de liberdade rotacionais e genes que representam os graus de liberdade conformacionais do ligante<sup>101</sup>.

Fonte: Adaptado de Miranda (2000)

**Figura 14:** Componentes de energia necessários para o cálculo da função de pontuação.

- Cálculo da energia de ligação de hidrogênio do complexo:  

$$E_{H\_BOND} = \sum E_{pair}, E_{pair} = (E_{da} + E_{ww}) - (E_{dw} + E_{aw})$$

Onde  $E_{pair}$  é a energia de cada ligação de hidrogênio do complexo,  $d$  o doador,  $a$  o acceptor e  $w$  a água.
- Cálculo da energia de van der Waals do complexo:  

$$Complex\_Energy = \sum E_{ij}, E_{ij} = \frac{c}{d_{ij}^{12}} \times 0,23 \times \frac{I_i I_j \alpha_i \alpha_j}{(I_i + I_j) d_{ij}^6}$$

Onde  $E_{ij}$  é a energia de interação entre os átomos  $i$  e  $j$ ,  $d$  a distância entre estes átomos,  $I$  o potencial de ionização,  $\alpha$  a polarizabilidade e  $C$  foi escolhido para que  $E_{ij}$  tenha um mínimo quando  $d_{ij}$  for igual a  $r_i + r_j$ .
- Cálculo da energia interna do ligante:
  - Energia estérica:  

$$E_{ij} = \frac{c}{d_{ij}^{12}} - \frac{D}{d_{ij}^6}$$

Onde  $C$  e  $D$  são parâmetros do potencial de Lennard-Jones.
  - Cálculo da energia torsional:  

$$E_{ijkl} = \frac{1}{2} V_{ijkl} \left[ 1 + \frac{n_{ijkl}}{|n_{ijkl}|} \cos(|n_{ijkl}| \omega_{ijkl}) \right],$$

Onde  $\eta$  é a periodicidade,  $V$  a barreira rotacional e  $\omega$  o ângulo torsional.

Fonte: Próprio Autor (2016)

As orientações de maior pontuação para cada composto são selecionadas através da função pontuação CHEMPLP. Com base nesta função, o programa classifica as orientações das moléculas numa ordem decrescente de afinidade (pontuação) de ligação com o sítio de complexação do receptor. Antes, porém, de iniciar os cálculos de docking com as amostras, é necessário validar (*redocking*) a simulação, para tal faz-se uma série de escolhas de parâmetros, como por exemplo, a escolha do sítio de ligação e o raio da esfera que será utilizado, de forma que todos os resíduos de aminoácidos importantes para a inibição sejam incluídos (Neste estudo foram analisadas as interações com resíduos encontrados dentro de um raio de 5,000Å).

Antes da realização do redocking e da utilização das ciclooxigenases (COX-1-Celecoxibe (PDB ID 3KK6) e COX-2-Celecoxibe (PDB ID 3LN1)) no GOLD 5.1 foi realizado o procedimento de alinhamento das respectivas COXs através dos programas MUSCLE e

SWISS-MODEL. Na realização do *redocking* os complexos cristalográficos COX-1-Celecoxibe (PDB ID 3KK6) e COX-2-Celecoxibe (PDB ID 3LN1)<sup>75</sup> são inicialmente transformados em duas moléculas isoladas, COX-1 e celecoxibe, e COX-2 e celecoxibe, respectivamente. Os complexos proteína-ligantes foram, então, reconstruídos mediante docking molecular. Após a obtenção do complexo virtual este foi comparado ao complexo cristalográfico, sendo as poses coincidentes e os valores de rmsd abaixo de 2,0Å, são parâmetros validados<sup>103</sup>.

Todos os ligantes utilizados na simulação foram construídos no programa Chembiodraw.

#### 4.2.CELECOXIBE

O celecoxibe (Fig.1) faz parte do grupo das estruturas tricíclicas, inibidoras seletivas da COX-2<sup>104</sup>, apresenta certa semelhança à hinoquinina, embora sua estrutura apresente um anel pirazólico ligado a dois grupos arila ao invés de um anel lactônico ligado a dois grupos benzila. A sua utilização neste trabalho se deve a ausência na literatura até o momento de estruturas cristalográficas COX-1-rofecoxibe e COX-2-rofecoxibe<sup>91</sup>. Desta forma para a validação dos parâmetros usados no docking foram utilizados os complexos cristalográficos COX-1-celecoxibe e COX-2-celecoxibe, PDB ID 3KK6 e 3LN1, respectivamente<sup>75</sup>.

#### 4.3. ROFECOXIBE

O rofecoxibe pertencente à classe dos diarilheterocíclicos inibidores seletivos da COX-2. Apresenta um anel butenolídico central com um grupo 4-(Metilsulfona)fenil substituinte na posição 5<sup>14</sup> (Fig.1). Apresenta elevada seletividade para a COX-2 (IC<sub>49</sub> = 0,6µM para COX-2 e 10µM para COX-1, no ensaio de sangue total)<sup>59</sup>.

#### 4.4. LIGNANO LACTONAS

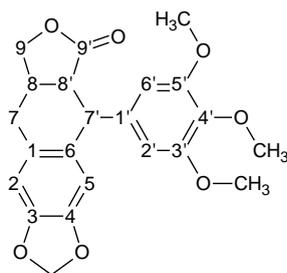
Como as lignanas **3**, **4**, **5** e **9** (Figs. 1 e 12) apresentam atividade anti-inflamatória *in vitro* ou *in vivo*<sup>13,57,61,76-89,96,97,101</sup> suas estruturas foram utilizadas como modelo para as modificações estruturais. Estas lignanas apesar de estruturalmente diferentes possuem em comum a presença de um anel heterocíclico de cinco membros e dois anéis benzílicos ligados às posições 8 e 8' (Fig.11 e 12). A partir da estrutura destas lignanas foram planejadas

modificações estruturais para estudar como tais alterações afetam as interações nas COXs. As modificações estruturais realizadas nestas lignanas estão apresentadas nas Tabelas 3 a 6. As estruturas modeladas foram separadas de acordo com subgrupos das lignano lactonas como: ariltetralínicas, dibenzilbutirolatônicas, dibenzilbutirolactólicas e arilnaftalênicas.

#### 4.4.1. Ariltetralinas

A Tabela 3 mostra as alterações estruturais realizadas na estrutura padrão ariltetralínica para a obtenção das estruturas modeladas que foram analisadas por *docking*.

**Tabela 3:** Posições substituídas na estrutura padrão ariltetralínica para a formação de substâncias modeladas a partir das mesmas. (S-substância, P-posição, MD-grupo metilenodioxi, Im-grupo imidazol, CO-carbonila, An-antraceno, Bo-benzoxi, ET-grupo glicopiranosídeo, T-grupo glicopiranosídeo com substituição do grupo metil no etoposide pelo grupo tenilideno, Fenil-Ph, Bz-benzil, CO\*\* -grupo carbonila mudou da posição 9' para a posição 9 na molécula, NH\* -grupo amina substituiu C7, O\* -oxigênio substituiu C7).<sup>\*3</sup>



s	P	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'
11	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*
12	*	MD	MD	*	*	O*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
13	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
14	*	*	*	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OH	OH	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
15	*	MD	MD	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
16	*	MD	MD	*	*	T	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
17	*	MD	MD	*	*	OH	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
18	*	MD	MD	*	*	ET	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
19	*	MD	MD	*	*	ET	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OH <sub>2</sub> PO <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
20	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
21	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
22	*	OH	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
23	*	OH	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
24	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
25	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
26	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
27	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
28	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
29	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*

30	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
31	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
32	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
33	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
34	*	Ph	Ph	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
35	*	Ph	Ph	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
36	*	*	*	*	*	NH*	*	CO**	*	OH	OH	*	*	*	*	*
37	*	MD	MD	*	*	NH*	*	CO**	*	MD	MD	*	*	*	*	*
38	*	MD	MD	*	*	O*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
39	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
40	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
41	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
42	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
43	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
44	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
45	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
46	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
47	*	MD	MD	*	*	OH	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
48	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
49	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
50	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
51	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
52	*	MD	MD	*	*	NH*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
53	*	MD	MD	*	*	NH*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
54	*	MD	MD	*	*	O*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
55	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
56	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
57	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
58	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
59	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
60	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
61	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
62	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
63	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
64	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
65	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
66	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
67	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
68	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
69	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
70	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
71	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
72	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
73	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
74	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*

75	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
76	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
77	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
78	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
79	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
80	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
81	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
82	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
83	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
84	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
85	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
86	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
87	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
88	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
89	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
90	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
91	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
92	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
93	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
94	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
95	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
96	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
97	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
98	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
99	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
100	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
101	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
102	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
103	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
104	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
105	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
106	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
107	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
108	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
109	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
110	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
111	*	Im	Im	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
112	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	CF <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
113	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	Br	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
114	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	F	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
115	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
116	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
117	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
118	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
119	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*

120	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
121	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
122	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
123	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
124	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
125	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
126	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
127	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
128	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
129	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
130	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
131	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
132	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
133	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
134	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
135	*	Im	Im	*	*	CO	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
136	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OH	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
137	*	Ph	Ph	*	*	*	sp <sup>2</sup>	CO**	*	*	OH	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
138	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	*
139	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	*
140	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	*
141	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	*
142	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OH	OH	*	*	sp <sup>2</sup>	*
143	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	Bz	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
144	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
145	*	Ox	Ox	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
146	*	Ox	Ox	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
147	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	Ox	Ox	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
148	*	Ox	Ox	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
148	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	Cl	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
149	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	Bo	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
150	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	F	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
151	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
152	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	CH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
153	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
154	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
155	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
156	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
157	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
158	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	Cl	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
159	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
160	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
161	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	F	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
162	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
163	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	CH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*

164	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
165	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NO <sub>2</sub>	*	sp <sup>2</sup>	*
166	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OH	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
167	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OH	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
168	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*		sp <sup>2</sup>	*
169	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OH	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
170	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	Cl	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
171	*	MD	MD	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	Bo	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
172	*	*	*	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
173	*	*	CF <sub>3</sub>	*	*	CO	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
174	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	CO	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
175	*	*	Cl	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
176	*	*	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
177	*	*	CF <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
178	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
179	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
180	*	*	Cl	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
181	*	*	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
182	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
183	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
184	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	Cl	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
185	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
186	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	F	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
187	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	SCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
188	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	*	CF <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
189	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
190	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	*
191	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	NO <sub>2</sub>	MD	MD	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
192	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
193	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	NH*	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	Bz	*	*	*	sp <sup>2</sup>	*
194	*	MD	MD	*	*	O*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
195	*	Im	Im	*	*	*	*	CO	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
196	*	Im	Im	*	*	*	*	CO	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
197	*	Im	Im	*	*	*	*	CO	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
198	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
200	*	MD	MD	*	*	CO	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*

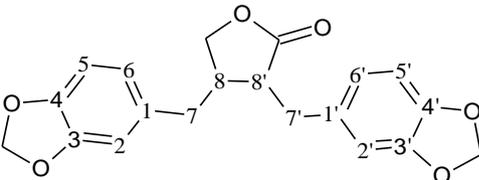
Nota\*<sup>3</sup> A numeração disposta nas estruturas não segue a IUPAC, e tem por finalidade apenas facilitar a visualização das alterações feitas para a obtenção das estruturas pesquisadas.

Fonte: Próprio Autor (2016)

#### 4.4.2. Dibenzilbutirolactonas

As alterações estruturais realizadas na estrutura padrão dibenzilbutirolactônica para obtenção das estruturas que foram analisadas por *docking* são mostradas na Tabela 4.

**Tabela 4:** Posições substituídas na estrutura padrão dibenzilbutirolactônica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma. (S-substância, P-posição, MD-grupo metlenodioxi, Im-grupo imidazol, CO-carbonila, An-antraceno, Bo-benzoxi, ET-grupo glicopiranosídeo, T-grupo glicopiranosídeo com substituição do grupo metil no etoposide pelo grupo tenilideno, Bz-benzil, CO\*\*-grupo carbonila mudou da posição 9' para a posição 9 na molécula, NH\*-grupo amina substituiu C7, O\*-oxigênio substituiu C7). \*<sup>3</sup>

																	
s	P	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'		
201		NO <sub>2</sub>	MD	MD	*	*	*	*	NO <sub>2</sub>	MD	MD	*	*	*	*		
202		NH <sub>2</sub>	MD	MD	*	*	*	*	NH <sub>2</sub>	MD	MD	*	*	*	*		
203		*	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*		
204		*	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*		
205		*	OH	OH	*	*	*	*	*	OH	OH	*	*	*	*		
206		*	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*		
207		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
208		*	MD	MD	*	*	*	*	*	OH	OH	*	*	*	*		
209		*	*	OH	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*		
210		*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*		
211		*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
212		*	OH	OH	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
213		*	MD	MD	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
214		*	OH	OH	*	*	*	*	*	OH	OH	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
215		*	*	OH	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
216		*	OH	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
217		*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OH	OH	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
218		*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
219		*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>		
220		*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*		
221		*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*		

222	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
223	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
224	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
225	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
226	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
227	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
228	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
229	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
230	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
231	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
232	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
233	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
234	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
235	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
236	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
237	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
238	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
239	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
240	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
241	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
242	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
243	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
244	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
245	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
246	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
247	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
248	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
248	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
249	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
250	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
251	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
252	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
253	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
254	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
255	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
256	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
257	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
258	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
259	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
260	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
261	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
262	*	MD	MD	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
263	*	Im	Im	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*
264	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
265	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>

266	*	MD	MD	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
267	*	Im	Im	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
268	*	Im	Im	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
269	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*
270	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
271	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
272	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
273	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
274	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
275	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
276	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
277	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
278	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
279	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
280	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
281	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
282	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
283	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
284	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
285	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
286	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
287	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
288	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
289	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
290	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
291	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
292	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
293	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
294	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
295	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
296	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
297	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
298	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
300	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
301	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
302	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
303	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
304	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
305	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
306	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
307	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
308	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
309	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
310	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	Im	Im	*	*	*	*
311	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*

312	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
313	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
314	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
315	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
316	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
317	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
318	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
319	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
320	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
321	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
322	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
323	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
324	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
325	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
326	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
327	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
328	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
329	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
330	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
331	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
332	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
333	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
334	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
335	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
336	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
337	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
338	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
339	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
340	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	Im	Im	*	*	*	*
341	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
342	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
343	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
344	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
345	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
346	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
347	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*
348	*	Im	Im	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
348	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
349	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
350	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
351	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
352	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
353	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>

<b>354</b>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>
<b>355</b>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>

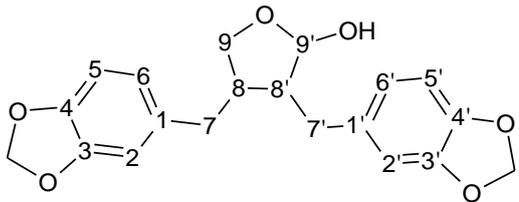
Nota\*<sup>3</sup> A numeração disposta nas estruturas não segue a IUPAC, e tem por finalidade apenas facilitar a visualização das alterações feitas para a obtenção das estruturas pesquisadas.

Fonte: Próprio autor (2016)

### 4.4.3. Dibenzilbutirolactois

Na Tabela 5 são mostradas as alterações estruturais realizadas na estrutura padrão dibenzilbutirolactólica para obtenção das estruturas modeladas que foram analisadas por *docking*.

**Tabela 5:** Posições substituídas na estrutura padrão dibenzilbutirolactólica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma. (S-substância P-posição, MD-grupo metilenodioxí, Im-grupo imidazol, CO-carbonila, Bo-benzoxi, ET-grupo glicopiranosídeo, T-grupo glicopiranosídeo com substituição do grupo metil no etoposide pelo grupo tenilideno, Bz-benzil, CO\*\*-grupo carbonila mudou da posição 9' para a posição 9 na molécula, NH\*-grupo amina substituiu C7, O\*-oxigênio substituiu C7, A-alil, E-etoxi). \*<sup>3</sup>

															
S \ P	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'
356	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
357	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
358	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
359	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
360	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
361	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
362	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
363	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
364	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
365	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
366	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
367	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
368	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
369	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
370	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
371	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
372	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
373	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
374	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
375	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*

376	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
377	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
378	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
379	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
380	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
381	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
382	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
383	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
384	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
385	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
386	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
387	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
388	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
389	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
390	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
391	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
392	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
393	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
394	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
395	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
396	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
397	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
398	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
400	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
401	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
402	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
403	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
404	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
405	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
406	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
407	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
408	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
409	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
410	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
411	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
412	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
413	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
414	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
415	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
416	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
417	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
418	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
419	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
420	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
421	*	MD	MD	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*

425	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
426	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*
427	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
428	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
429	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
430	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
431	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
432	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
433	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
434	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
435	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
436	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	sp <sup>2</sup>	sp <sup>2</sup>	*	MD	MD	*	*	*	*	*
437	*	MD	MD	*	*	*	OH	*	MD	MD	*	*	*	OH	*
438	*	MD	MD	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	A
439	*	MD	MD	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	E
440	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

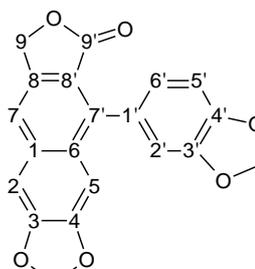
Nota\*<sup>3</sup> A numeração disposta nas estruturas não segue a IUPAC, e tem por finalidade apenas facilitar a visualização das alterações feitas para a obtenção das estruturas pesquisadas.

Fonte: Próprio Autor (2016)

#### 4.4.4. Arilnaftalenos

Na Tabela 6 são mostradas as alterações estruturais na estrutura padrão arilnaftalênica para obtenção das estruturas modeladas que foram analisadas por *docking*.

**Tabela 6:** Posições substituídas na estrutura padrão arilnaftalênica para a formação de substâncias modeladas a partir da mesma. (S-substância, P-posição, MD-grupo metilenodioxi, Im-grupo imidazol, CO-carbonila, An-antraceno, Bo-benzoxi, ET-grupo glicopiranosídeo, T-grupo glicopiranosídeo com substituição do grupo metil no etoposide pelo grupo tenilideno, Bz-benzil, CO\*\*-grupo carbonila mudou da posição 9' para a posição 9 na molécula, NH\*-grupo amina substituiu C7, O\*-oxigênio substituiu C7, A-alil, E-etoxi). \*<sup>3</sup>

																	
S	P	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'
441	*	MD	MD	*	*	N*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
442	*	MD	MD	*	*	N*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*
443	*	*	*	*	*	N*	*	*	*	OH	OH	*	*	*	*	*	*
444	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
445	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
446	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	*
447	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
448	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
448	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
449	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
450	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
451	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
452	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
453	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
454	*	Im	Im	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	*
455	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
456	*	Im	Im	*	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
457	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
458	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*

459	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
460	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
461	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
462	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
463	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
464	*	Im	Im	*	*	*	*	CO**	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
465	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
466	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
467	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
468	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
469	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
470	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
471	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*
472	*	MD	MD	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*
473	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*
474	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*
475	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
476	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
477	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
478	OCH <sub>3</sub>	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
479	OCH <sub>3</sub>	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
480	*	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
481	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
482	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
483	*	*	OCH <sub>3</sub>	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*
484	*	MD	MD	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
485	*	*	*	*	*	*	*	*	*	MD	MD	*	*	*	*	*

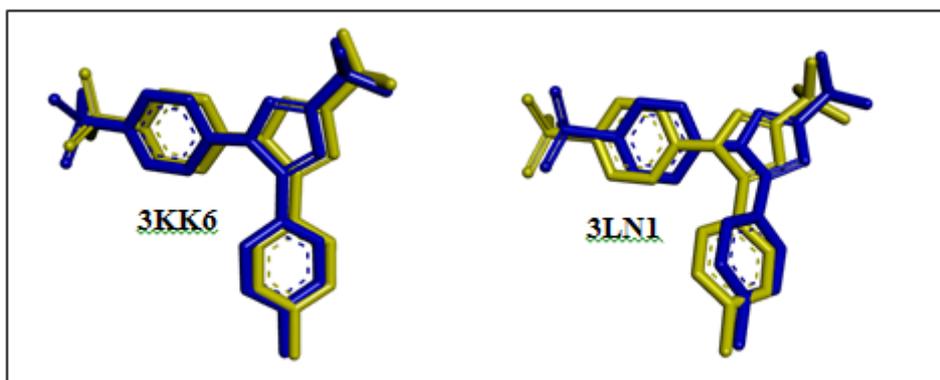
Nota\*<sup>3</sup> A numeração disposta nas estruturas não segue a IUPAC, e tem por finalidade apenas facilitar a visualização das alterações feitas para a obtenção das estruturas pesquisadas.

Fonte: Próprio Autor (2016)

## 5. RESULTADOS

No início desta pesquisa foram realizadas as validações necessárias para as simulações, como descritas no item 4.1. Os resultados obtidos foram: rmsd COX-1 = 0,98Å e rmsd COX-2 = 0,70Å . A Figura 14 mostra os resultados (poses) de validação dos ligantes cristalográficos, observando-se uma excelente reconstrução.

**Figura 15:** Resultados para validação dos ligantes cristalográficos 3KK6 (COX-1) e 3LN1 (COX-2). Os ligantes originários da estrutura cristalográfica estão em amarelo e os originários da simulação em azul.



Fonte: Próprio Autor (2016)

Foram realizados o *docking* molecular do rofecoxibe, das lignanas naturais bioativas (**3**, **4**, **5** e **9**) e das 480 estruturas que foram obtidas a partir de alterações estruturais destas lignanas. As modificações estruturais realizadas visaram estudar o efeito da rigidez da estrutura do composto, da presença do anel lactônico, posição e natureza dos substituintes dos anéis aromáticos em C7 e C7' e da presença de heteroátomos na posição C9 na formação do complexo Enzima-Ligante. Os resultados obtidos pelo *docking* molecular através do programa **GOLD 5.1** são apresentados a seguir.

### 5.1. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-2

A Tabela 7 apresenta somente as estruturas que ocuparam a mesma região do sítio ativo da COX-2 que o rofecoxibe ou a deoxipodofilotoxina e os aminoácidos com os quais essas estruturas interagem.

Esses resultados mostram que **3** interage com os resíduos situados na metade superior do canal hidrofóbico da COX-2<sup>4</sup>, como **2**. Segundo a literatura<sup>4,6</sup>, **2** inibe a síntese das prostaglandinas nesta isoforma de modo competitivo, o que sugere o mesmo comportamento para **3**. Porém uma análise mais detalhada das interações entre os resíduos mostrou que embora ocupem a mesma região no sítio ativo da COX-2 estas interações ocorrem de modo diferente na deoxipodofilotoxina (Tab. 8a).

**Tabela 7:** Estruturas que ocupam a mesma região do sítio ativo da COX-2 que o rofecoxibe ou a deoxipodofilotoxina e resíduos com os quais essas estruturas interagem. Os resíduos do bolso hidrofílico estão marcados em azul. R- resíduos de aminoácidos, S-substâncias .

R	His 90	Arg120	Gln192	Val344	Ile345	Tyr348	Val349	Gln350	Leu352	Ser353	Gln354	Tyr355	Leu359	Phe381	Leu384	Tyr385	Trp387	Arg513	Ala516	Ile517	Phe518	Gln519	Met522	Val523	Gln524	Gln526	Ala527	Ser530	Leu531	Leu534
S																														
2																														
3																														
17																														
18																														
20																														
32																														
34																														
37																														
49																														
77																														
89																														
109																														
132																														
136																														
141																														
142																														
145																														
147																														
149																														
156																														
160																														
163																														
164																														
165																														
166																														
167																														
169																														
177																														
178																														
179																														
180																														
181																														
189																														
193																														
194																														
196																														
197																														
198																														
4																														
205																														
208																														
213																														
214																														
247																														
248																														
249																														
265																														
267																														
268																														
269																														

Fonte: Próprio Autor (2016)

**Tabela 7 (Continuação):** Estruturas que ocupam a mesma região do sítio ativo da COX-2 que o rofecoxibe ou a deoxipodofilotoxina e resíduos com os quais essas estruturas interagem. Os resíduos do bolso hidrofílico estão marcados em azul. R- resíduos de aminoácidos, S- substâncias (estrutura).

R	His 90	Arg120	Gln192	Phe205	Val344	Ile345	Tyr348	Val349	Gln350	Leu352	Ser353	Gln354	Tyr355	Leu359	Phe381	Leu384	Tyr385	Trp387	Arg513	Ala516	Ile517	Phe518	Gln519	Met522	Val523	Glu524	Gln526	Ala527	Ser530	Leu531	Leu534	
S																																
280																																
287																																
288																																
298																																
303																																
308																																
309																																
310																																
318																																
322																																
324																																
339																																
347																																
348																																
9																																
377																																
379																																
383																																
391																																
392																																
393																																
394																																
395																																
427																																
428																																
434																																
435																																
436																																
438																																
440																																
441																																
442																																
444																																
445																																
446																																
448																																
451																																
452																																
453																																
455																																
457																																
458																																
461																																
463																																

Fonte: Próprio autor (2016)

**Tabela 8a:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-2 e as estruturas **2** e **3**. Os resíduos do bolso hidrofílico estão assinalados em azul. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>Rofecoxibe (2)</b>	<b>Deoxipodofilotoxina (3)</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) // Distância (Å)	Interação (R/L) // Distância (Å)
<b>His89</b>	(N)GI/O(MS) // 2,540	N(GI)/O(MD) // 4,312
<b>Thr93</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (SA) // 4,638	
<b>Val 115</b>		
<b>Arg120</b>	GG/AL // 5,000	GG/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,963
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/CH <sub>3</sub> (MS) // 3,068	C=O(CL)/ CH <sub>2</sub> (AL) // 2,420
<b>Phe205</b>		
<b>Val344</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 4,147
<b>Ile345</b>		CH(CP)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 4,724
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/AAC3 // 4,942	AA(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 2,680
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 2,639	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 1,690
<b>Gln349</b>		NH(CL)/H(C7') // 4,953
<b>Leu351</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AAC3 // 3,374	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C7) // 2,347
<b>Ser352</b>	CH(CP)/AAC4 // 2,447	CH(CP)/AA(C7) // 2,642
<b>Gly353</b>	NH/CH <sub>3</sub> (SA) // 4,010	
<b>Tyr354</b>	AA(CL)/AA(C4), AL // 4,000	OH(CL)/H(C7) // 2,487
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 4,625	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,418
<b>Phe380</b>	AA(CL)/AA(C3) // 3,922	AA(CL)/O(MO-C4') // 3,062
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 3,848	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C4') // 2,698
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/AA(C3) // 3,340	OH(CL)/O(MO-C3') // 2,863
<b>Trp386</b>	AA(CL)/AA(C3) // 2,320	AA(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C4') // 2,651
<b>Arg503</b>	NH(GG)/O(MS) // 2,211(LH)	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 3,648
<b>Ala506</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MS) // 2,169	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 1,949
<b>Ile507</b>	NH(CP)/O(SA) // 2,981(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 2,601
<b>Phe508</b>	NH(CP)/O(MS) // 2,151(LH)	N(CP)/ CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,706
<b>Gly509</b>		
<b>Met512</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C3) // 2,943	C=O(CP)/ CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 2,365
<b>Val513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C4) // 2,651	N(CP)/ CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 2,795
<b>Glu514</b>		O(COO-CL)/H(C7) // 4,691
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C3) // 3,054	CH <sub>2</sub> (CP)/O(MO-C5') // 2,559
<b>Ala517</b>	CH(CP)/C=O(AL) // 2,554	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 2,836
<b>Ser520</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,015	OH(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 3,192
<b>Leu521</b>	CH(CL)/C=O(AL) // 3,905	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,231
<b>Leu524</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/O(MO-C3') // 4,944

Fonte: Próprio Autor (2016)

No caso da interação com os resíduos que formam o bolso hidrofílico do sítio ativo da COX-2 (His89, Gln191, Arg503, Ala506 e Phe508)<sup>4,12,76</sup> o grupo metilenodioxí da deoxipodofilotoxina apresenta interações mais fracas que o grupo metilsulfonado rofecoxibe. Pode-se observar (Tab. 8a) que os átomos de oxigênio do grupo metilsulfona da **2** apresentam ligações de hidrogênio com os resíduos Arg503 e Phe508 o que não é observado com o grupo metilenodioxí da **3**. Embora, sejam observadas interações eletrostáticas em ambas as estruturas com His89, o grupo metilsulfona da **2** apresenta-se bem mais próximo deste resíduo indicando uma interação mais forte. Segundo a literatura este modelo de interação da **2** com os resíduos situados no bolso hidrofílico são importantes para a sua seletividade<sup>67,84</sup>. O anel lactônico da deoxipodofilotoxina interage de maneira mais intensa com os resíduos próximos ao MBD (Arg120, Leu351, Ser352, Tyr354, Leu358)<sup>4</sup>, apresentando distância menor, que o anel lactônico do rofecoxibe, para o resíduo Arg120<sup>4</sup>. Resíduo este que é importante na síntese das prostaglandinas a partir do ácido aracônico. Os grupos metoxis da deoxipodofilotoxina ocupam posição análoga ao anel aromático em C3 do rofecoxibe, ambos apresentam interação semelhante com os resíduos Phe380, Leu383, Tyr384 e Trp386 situados próximo ao grupo heme da enzima<sup>4</sup>. A análise das poses referentes às demais estruturas ariltetralínicas como **3** indicam que apenas as estruturas **37** e **188** interagem de forma semelhante a **2** no bolso hidrofílico (Tab. 8b) que é uma região importante do sítio ativo da COX-2 para a seletividade dos coxibes.

**Tabela 8b:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-2 e as estruturas **37** e **188**. Os resíduos do bolso hidrofílico estão assinalados em azul. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>37</b>	<b>188</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L)/ Distância (Å)	Interação (R/L)/ Distância (Å)
<b>His89</b>	GI/O(MD-C3C4) // 2,953	GI/F(CF <sub>3</sub> ) // 3,397
<b>Thr93</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> -C4') // 4,948
<b>Val 115</b>	CH(CL)/O(C=O-AL) // 4,853	
<b>Arg120</b>	NH(GG)/C=O(AL) // 2,757(LH)	NH(GG)/C=O(AL) // 3,869
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (C3C4) // 3,694	NH(CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 4,092
<b>Phe205</b>		AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 3,866
<b>Val344</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 3,874
<b>Ile345</b>		
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/MD(C3'C4') // 4,392	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 2,679
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>2</sub> (AL) // 1,970	CH <sub>3</sub> (CL)/NH7 // 2,119
<b>Gln349</b>		
<b>Leu351</b>	C=O(CP)/AA(C7) // 2,337	C=O(CP)/AA(C7') // 2,648
<b>Ser352</b>	CH(CP)/AA(C7) // 2,492	CH(CP)/AA(C7') // 3,249
<b>Gly353</b>		CH <sub>2</sub> /F(CF <sub>3</sub> -C4') // 4,387
<b>Tyr354</b>	OH(CL)/NH(N7) // 2,487(LH)	AA(CL)/O(AL) // 2,690
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,762	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 3,153
<b>Phe380</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 3,321	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (C3) // 4,116
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,841	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>3</sub> (C3) // 3,124
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/O(MD-C3'C4') // 3,268	OH(CL)/O(MO-C4) // 1,797(LH)
<b>Trp386</b>	AA(CL)/MD(C3C4) // 3,021	AA(CL)/O(MO-C3) // 2,257
<b>Arg503</b>	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 2,236(LH)	NH(GG)/F(CF <sub>3</sub> -C4') // 2,901(LH)
<b>Ala506</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MDC3C4) // 2,613	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> -C4') // 2,822
<b>Ile507</b>	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 3,529	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> -C4') // 2,526
<b>Phe508</b>	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 3,323	NH(CP)/F(CF <sub>3</sub> -C4') // 2,863(LH)
<b>Gly509</b>		
<b>Met512</b>	C=O(CP)/AA(C7') // 3,100	CH <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> (MO-C2') // 2,832
<b>Val513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,289	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 1,777
<b>Glu514</b>		
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> /O(MD-C3'C4') // 2,667	CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 3,123
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,920	CH <sub>3</sub> (CL)/CH7' // 2,957
<b>Ser520</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,301	OH(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 1,633
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,702	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>2</sub> (AL) // 3,843
<b>Leu524</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (C4) // 3,985

Fonte: Próprio Autor (2016).

Na estrutura **37** o grupo metilenodioxi em C3' e C4' e na **188** o grupo trifluorometil se comportam de modo análogo ao grupo metilsulfona do rofecoxibe em relação aos resíduos do bolso hidrofílico da COX-2 (Tab. 8b). Assim como **2** e **3**, o anel lactônico na **37** e na **188** também interagem com os resíduos situados próximos ao MBD, sendo que **37** apresenta ligações de hidrogênio com os resíduos Arg120 e Tyr354. Tal como no grupo fenil em C3 no rofecoxibe, o grupo metilenodioxi em C3 e C4 da **37** e os grupos metoxis ligados em C3, C4 e C5 de **188** interagem com os resíduos próximos ao heme da COX-2, observando-se uma ligação de hidrogênio entre o grupo metoxi em C4 e a cadeia lateral do resíduo Tyr384. Resíduo este responsável pela retirada do hidrogênio 13-proS do AA<sup>4</sup>. A estrutura **17** (Tab. 8c), comporta-se como a deoxidopodofilotoxina, principalmente quando se refere aos resíduos situados no bolso hidrofílico da COX-2. As demais estruturas deste subgrupo apresentam resultados que diferem do comportamento do rofecoxibe ou da deoxidopodofilotoxina.

**Tabela 8c:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-2 e as estruturas **3** e **17**. Os resíduos do bolso hidrofílico estão assinalados em azul. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>Deoxipodofilotoxina</b>	<b>17</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>His89</b>	N(GI)/O(MD) // 4,312	GI(CL)/MD(C7') // 4,006
<b>Thr93</b>		
<b>Val 115</b>		
<b>Arg120</b>	GG/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,963	NH(GG)/C=O // 3,388
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,420	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 3,281
<b>Phe205</b>		AA(CL)/ CH <sub>3</sub> (C3) // 4,436
<b>Val344</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 4,147	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (C3) // 3,609
<b>Ile345</b>	CH(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 4,724	
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 2,680	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 2,133
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 1,690	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 1,520
<b>Gln349</b>	NH(CL)/H(C7') // 4,953	NH(CP)/C7 // 4,804
<b>Leu351</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C7) // 2,347	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C7') // 2,273
<b>Ser352</b>	CH(CP)/AA(C7) // 2,642	CH(CP)/AA(C7') // 3,082
<b>Gly353</b>		
<b>Tyr354</b>	OH(CL)/H(C7) // 2,487	AA(CL)/OH(C7') // 2,855
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,418	CH <sub>3</sub> (CL)/C8 // 4,387
<b>Phe380</b>	AA(CL)/O(MO-C4') // 3,062	AA(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 2,697
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4') // 2,698	CH <sub>3</sub> (CL)/MO-C4 // 2,393
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/O(MO-C3') // 2,863	CH(CL)/O(MO-C3) // 2,166
<b>Trp386</b>	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4') // 2,651	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MO-C3) // 2,792
<b>Arg503</b>	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 3,648	NH(GG)/O(MD) // 3,391
<b>Ala506</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 1,949	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD) // 4,248
<b>Ile507</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 2,601	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,319
<b>Phe508</b>	N(CP)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,706	NH(CP)/O(MD-C3'C4') // 4,208
<b>Gly509</b>		
<b>Met512</b>	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 2,365	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 2,462
<b>Val513</b>	N(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 2,795	CH(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 2,374
<b>Glu514</b>	O(COO-CL)/H(C7) // 4,691	COO(CL)/C7' // 5,000
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> (CP)/O(MO-C5') // 2,559	CH <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> (C4) // 2,469
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 2,836	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,439
<b>Ser520</b>	OH(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 3,192	OH(CL)/ CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 3,467
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,231	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,834
<b>Leu524</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MO-C3') // 4,944	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (C3) // 4,403

Fonte: Próprio Autor (2016).

Em relação às estruturas dibenzilbutirolactônicas, a partir da **4** até **348**, apenas as estruturas **4**, **214**, **266**, **267** e **348** apresentam resultados de interação similares ao rofecoxibe (Tab.8d).

As estruturas **4** e **266** interagem com os resíduos do bolso hidrofílico através de seus grupos metilenodioxí em C3 e C4, as **267** e **348** através de seus grupos imidazólicos em C3 e C4 e a **214** das hidroxilas em C3' e C4', todos de modo semelhante ao grupo metilsulfona do rofecoxibe, como mostrado na Tabela 8d. Os anéis lactônicos de **214**, **266**, **267** e **348** interagem com os resíduos próximos ao MBD. Em **4** o seu grupo benzilmetilenodioxí em C7 é que interage com os resíduos situados nesta região do sítio ativo da COX-2. Em relação à região próxima ao grupo heme do sítio ativo da COX-2 a hinoquinina (**4**) interage a partir de seu anel lactônico, em **214** a interação ocorre através de suas hidroxilas em C3 e C4, em **266** através de seu grupo imidazólico em C3' e C4', em **267** pelo grupo metilenodioxí em C3' e C4' e em **348** pelo anel aromático em C7'.

**Tabela 8d:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-2 e as estruturas **4**, **214** e **266**. Os resíduos do bolso hidrofílico estão assinalados em azul. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>4</b>	<b>214</b>	<b>266</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>His89</b>	GI(CL)/O(MD-C3C4) // 3,165	N(GI)/OH(C4') // 2,467(LH)	GI/O(MD-C3C4) // 3,181
<b>Thr93</b>			CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7) // 5,000
<b>Val 115</b>			
<b>Arg120</b>	GG(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,935		GG(CL)/O(AL) // 4,598
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 3,124	C=O(CL)/OH(C3') // 1,871(LH)	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,978
<b>Phe205</b>			
<b>Val344</b>			
<b>Ile345</b>			
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/CH7' // 4,762	AA(CL)/AA(C7) // 4,562	
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 2,238	CH <sub>3</sub> (CL)/CH2(AL) // 1,887	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,586
<b>Gln349</b>		NH(CP)/CH2(AL) // 4,385	NH(CP)/CH2(AL) // 4,905
<b>Leu351</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH8' // 2,515	CH <sub>2</sub> (CL)/CH7' // 2,903	CH <sub>2</sub> (CL)/CH7 // 3,138
<b>Ser352</b>	CH(CP)/AA(C7) // 2,322	CH <sub>2</sub> (CL)/O(AL) // 3,072	CH(CP)/AA(C7) // 2,137
<b>Gly353</b>			NH/CH7 // 5,000
<b>Tyr354</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 2,698	AA(CL)/O(AL) // 4,093	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,523
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 4,125	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 4,261	CH(CL)/C=O(AL) // 2,586
<b>Phe380</b>	AA(CL)/C=O(AL) // 4,005	AA(CL)/OH(C4) // 3,265	AA(CL)/GI(C3C4) // 2,890
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,590	CH <sub>3</sub> (CL)/OH(C4) // 2,734	CH <sub>3</sub> (CL)/GI(C3C4) // 3,481
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/C=O(AL) // 4,259	OH(CL)/AA(C7) // 2,972	OH(CL)/GI(C3C4) // 3,185
<b>Trp386</b>	AA(CL)/O(AL) // 3,909	AA(CL)/OH(C3) // 2,850	AA(CL)/GI(C3C4) // 2,265
<b>Arg503</b>	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 2,883(LH)	NH(GG)/OH(C4') // 3,054	NH(GG)/O(MD-C3'C4') // 2,768(LH)
<b>Ala506</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 2,377	CH <sub>3</sub> (CL)/OH(C4') // 2,200	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,179
<b>Ile507</b>	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 3,069(LH)	NH(CP)/OH(C4') // 2,406(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,097
<b>Phe508</b>	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 2,313(LH)	NH(CP)/OH(C4') // 2,048(LH)	NH(CP)/O(MD-C3'C4') // 3,109(LH)
<b>Gly509</b>	NH/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 4,347		NH/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 4,369?
<b>Met512</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/O(AL) // 3,371	C=O(CP)/OH(C3') // 2,092(LH)	CH <sub>2</sub> (CL)/GI(C3C4) // 3,072
<b>Val513</b>	CH(CP)/O(AL) // 2,606	NH(CP)/OH(C3') // 3,203	CH(CP)/AA(C7) // 2,734
<b>Glu514</b>		NH(CP)/OH(C3') // 2,659	
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,883	CH <sub>2</sub> /OH(C3') // 2,659	CH <sub>2</sub> /GI(C3C4) // 2,818
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 3,170	CH(CP)/CH7 // 2,891	CH(CP)/AA(C3C4) // 2,634
<b>Ser520</b>	OH(CL)/AA(C7') // 2,516	OH(CL)/AA(C7) // 2,987	OH(CL)/AA(C7) // 2,704
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 2,495	CH(CL)/CH7 // 4,396	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,657
<b>Leu524</b>			

Fonte: Próprio Autor (2016)

**Tabela 8d (continuação):** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-2 e as estruturas do rofecoxibe, **267** e **348**. Os resíduos do bolso hidrofílico estão assinalados em azul. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>267</b>	<b>348</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L)/ Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>His89</b>	GI/GI(C3C4) // 3,353	N(GI)/NH(GI) // 2,081(LH)
<b>Thr93</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI(C3C4) // 5,000	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 4,509
<b>Val 115</b>		
<b>Arg120</b>	NH(GG)/O(AL) // 4,301	GG(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 4,479
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/NH(GI-C3C4) // 3,336	C=O(CL)/GI // 3,473
<b>Phe205</b>		
<b>Val344</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3'C4') // 4,842
<b>Ile345</b>		
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/AA(C7') // 4,427	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3'C4') // 2,740
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,732	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 1,870
<b>Gln349</b>		
<b>Leu351</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/C7'H2 // 3,062	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MO-C3'C4') // 2,342
<b>Ser352</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,571	CH(CP)/C7 // 2,333
<b>Gly353</b>		
<b>Tyr354</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,733	OH(CL)/AA(C7) // 3,763
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 4,086	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 4,952
<b>Phe380</b>	AA(CL)/AA(C7') // 3,854	AA(CL)/AA(C7') // 3,253
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 2,830	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 2,615
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/AA(C7') // 2,933	OH(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C2') // 2,277
<b>Trp386</b>	AA(CL)/O(MD-C3'C4') // 1,965	AA(CL)/AA(C7') // 2,344
<b>Arg503</b>	NH(GG)/N(GI) // 2,956(LH)	NH(GG)/N(GI) // 2,371(LH)
<b>Ala506</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 2,745	CH <sub>3</sub> (CL)/N(GI) // 1,897
<b>Ile507</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 2,825	NH(CP)/N(GI) // 2,950(LH)
<b>Phe508</b>	NH(CP)/N(GI) // 2,809(LH)	NH(CP)/N(GI) // 2,236(LH)
<b>Gly509</b>		
<b>Met512</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,407	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C7') // 2,890
<b>Val513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI(C3'C4') // 3,214	CH <sub>3</sub> (CL)/C8 // 2,340
<b>Glu514</b>		
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> (CL)O(MD-C3C4) // 2,783	CH <sub>2</sub> /AA(C7') // 2,503
<b>Ala517</b>	CH(CP)/C7' // 2,793	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,510
<b>Ser520</b>	OH(CL)/AA(C7') // 2,516	OH(CL)/CH <sub>3</sub> (MO) // 2,848
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(CP) // 2,822	
<b>Leu524</b>		

Fonte: Próprio Autor (2016)





As análises das poses demonstram que o rofecoxibe (**2**) e a deoxipodofilotoxina (**3**) interagem, na sua maioria, com resíduos diferentes na COX-1, ocupando diferentes regiões, porém vizinhas, nesta isoforma. Estes resultados podem ser claramente visualizados na Figura 16 e nas Tabelas 9a e 9b. O rofecoxibe interage com os resíduos que compõem a metade superior do canal hidrofóbico da COX-1, como os demais AINEs<sup>4</sup>. A análise detalhada das interações do rofecoxibe (Tab. 10a) com os resíduos desta isoforma mostra que o grupo metilsulfona interage com os resíduos situados no topo do canal hidrofóbico próximo ao grupo heme da enzima, o anel aromático em C3 interage com os resíduos próximos ao MBD, e o anel lactônico interage com os resíduos um pouco acima da entrada do canal hidrofóbico (His89, Ile507 e Phe508).

**Tabela 10a:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-1 e as estruturas **2**, **37** e **188**. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxi, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, ligação de hidrogênio.

	<b>Rofecoxibe</b>	<b>37</b>	<b>188</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>His89</b>	NH(GI)/C=O(AL) // 3,969	GI/O(MD-C3'C4') // 2,900	GI(CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 2,481
<b>Leu92</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 4,630		
<b>Thr93</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 4,512	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 4,562
<b>Val115</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 3,034	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,403	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,194
<b>Arg120</b>	GG/AA(C3) // 2,986	GG(CL)/AL // 2,404	NH(GG)/C=O(AL) // 3,218
<b>Gln191</b>		NH(CL)/O(MD-C3'C4') // 5,000	NH(CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 4,667
<b>Phe205</b>			AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 4,038
<b>Val344</b>			CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 4,019
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/O(MS) // 3,735	AA(CL)/O(MD-C3C4) // 4,202	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 4,019
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3), AA(C4) // 3,205	CH <sub>3</sub> (CL)/N7 // 2,226	CH <sub>3</sub> (CL)/N7 // 2,154
<b>Leu351</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C4) // 2,729	C=O(CP)/AA(C7') // 2,311	CH <sub>2</sub> (CL)/AA(C7') // 3,059
<b>Ser352</b>	CH(CP)/O(AL) // 2,558	C=O(CP)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 2,446	CH(CP)/F(CF <sub>3</sub> ) // 2,682
<b>Tyr354</b>	AA(CL)/AA(C3) // 2,797	OH(CL)/O(MD-C3'C4') // 3,002(LH)	OH(CL)/AA(N7) // 2,593
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 4,926	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,738	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,861
<b>Phe380</b>	AA(CL)/MS // 2,628	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 3,745	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 3,313
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MS) // 3,001	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 4,722	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 3,924
<b>Tyr384</b>	AA(CL)/MS // 2,723	OH(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 3,537	OH(CL)/O(MO-C4) // 3,684
<b>Trp386</b>	AA(CL)/O(MS) // 2,846	AA(CL)/O(MD-C3C4) // 3,384	AA(CL)/O(MO-C3) // 2,653
<b>Ser506</b>		OH(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 3,486	CH <sub>2</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 4,093
<b>Ile507</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 4,745	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 4,035	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 3,111
<b>Phe508</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,473	AA(CL)/AA(C7') // 3,070	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C2) // 2,462
<b>Met512</b>	C=O(CP)/AA(C4) // 3,019	C=O(CP)/AA(C7') // 2,976	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C2) // 2,210
<b>Ile513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 2,507	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 2,396	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 1,857
<b>Gly514</b>			
<b>Met515</b>	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MS) // 4,898		
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> (MS) // 2,869	CH <sub>2</sub> /O(MD-C3C4) // 2,670	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C3) // 2,888
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 3,005	N(CP)/AA(C7') // 3,167	CH <sub>3</sub> (CL)/C7' // 2,542
<b>Phe519</b>	CH <sub>2</sub> /O(MS) // 4,436		
<b>Ser520</b>	CH <sub>2</sub> /O(MS) // 1,283	OH(CL)/O(MD-C3C4) // 2,0942(LH)	OH(CL)/O(MO-C4) // 2,150
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 2,878	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,467	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 3,166
<b>Leu524</b>			

Fonte: Próprio Autor (2016).

A deoxipodofilotoxina apresenta o grupo metilenodioxi interagindo com os resíduos Trp82 e Pro83, os grupos metoxi ligados ao anel aromático em C7 circundados pelos resíduos Leu92, Trp99, Leu111, Leu114 e Val115, o anel lactônico está próximo aos resíduos Arg120 e Tyr354, estes dois resíduos encontram-se próximos ao MBD. Observando-se uma ligação de hidrogênio com o resíduo Arg120.

**Tabela 10b:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-1 e as estruturas **3** e **17**. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, ligação de hidrogênio.

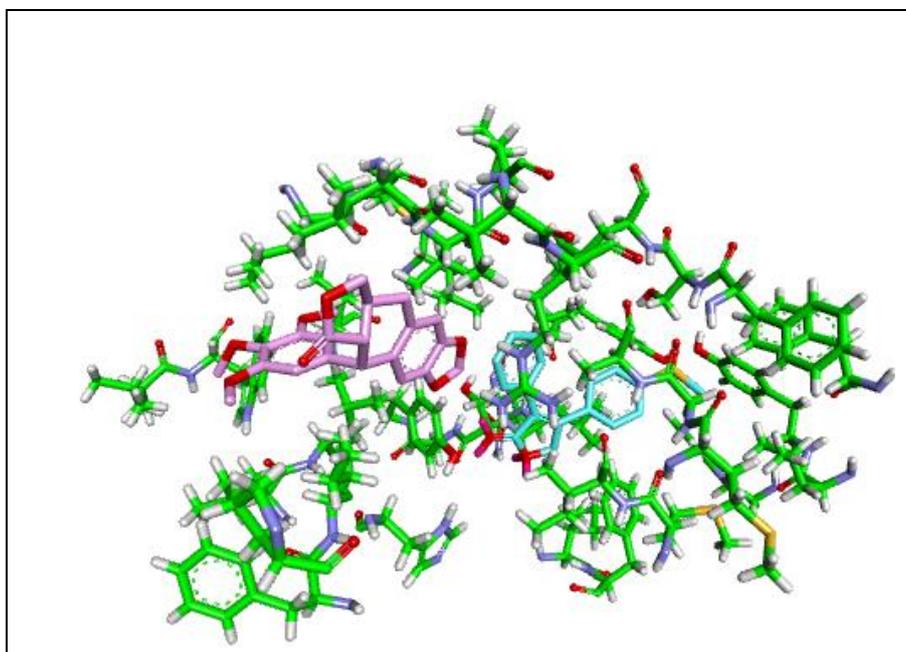
	<b>Deoxipodofilotoxina</b>	<b>17</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>Trp82</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD) // 4,436
<b>Pro83</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 3,268	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MD) // 3,811
<b>Pro85</b>		CH(CP)/C7' // 3,958
<b>Phe87</b>	Ar(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C3') // 4,277	
<b>Ile88</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/Ar(C7) // 2,244	CH <sub>3</sub> (CL)/C8' // 2,149
<b>Leu91</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (C4') // 3,568	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (C4) // 3,718
<b>Leu92</b>	H(CH <sub>3</sub> -CL)/O(MD-C3C4) // 2,927	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MO-C5) // 2,832
<b>Leu98</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4') // 4,774	
<b>Trp99</b>	Ar(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 3,979	Ar(CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C4) // 3,622
<b>Leu111</b>	H(CH <sub>3</sub> -CL)/O(MO-C5') // 1,969	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 2,642
<b>Met112</b>	N(CP)/CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 4,678	
<b>Leu114</b>	C=O(CP)/H(CH <sub>2</sub> -C7) // 2,390	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 4,419
<b>Val115</b>	H(CH <sub>3</sub> -CL)/O(MD-C3C4) // 2,288	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 2,886
<b>Leu116</b>	N(CP)/H(Ar-C2) // 4,558	
<b>Val119</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,559	CH <sub>3</sub> (CL)/Ar(C7') // 2,663
<b>Arg120</b>	H(NH-GG)/O(MD-C3C4) // 1,814	NH(GG)/O(AL) // 2,034(LH)
<b>Tyr354</b>	H(Ar-CL)/O(MD-C3C4) // 3,189	Ar(CL)/O(AL) // 3,494
<b>Leu356</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C5') // 3,133	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MO-C5) // 2,482
<b>Ile513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 5,000	
<b>Gly514</b>		COO(CL)/OH(C7') // 2,029(LH)
<b>Ala517</b>	H(CH <sub>3</sub> -CL)/O(MD-C3C4) // 4,917	
<b>Leu521</b>	H(CH <sub>3</sub> -CL)/O(MD-C3C4) // 4,793	

Fonte: Próprio Autor (2016)

Devido às diferenças entre as configurações do rofecoxibe e da deoxipodofilotoxina na COX-1, dividem-se neste trabalho as estruturas em dois grupos. As que apresentam comportamento similar ao rofecoxibe e as que apresentam resultados semelhantes à deoxipodofilotoxina.

As análises detalhadas dos resultados, como mostrados nas Tabelas 10a e 10b, sugerem que **17** apresenta resultados semelhantes à deoxipodofilotoxina ocupando a mesma região na enzima. As estruturas **37** e **188** comportam-se como o rofecoxibe (Tab.10a).

**Figura16:** Deoxipodofilotoxina (magenta) e rofecoxibe (azul) interagindo com os resíduos situados no sítio ativo da COX-1.



Fonte: Próprio Autor (2016)

Com respeito às estruturas dibenzilbutirolactônicas a análise detalhada das interações com os resíduos situados no sítio ativo da COX-1 (Tab.10c) indicam que **4**, **266**, **267** e **348** interagem de modo semelhante ao rofecoxibe e que **214** apresenta interações mais fortes que o rofecoxibe com os resíduos do sítio, portanto apresenta um modelo de interação diferente do rofecoxibe para a COX-1. As demais estruturas desse subgrupo, apresentadas na Tabela 9a, apresentam modelos de interações diferentes do rofecoxibe.

**Tabela 10c:** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-1 e as estruturas **2**, **4** e **214**. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxi, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>Rofecoxibe</b>	<b>4</b>	<b>214</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L) / Distância (Å)
<b>His89</b>	NH(GI)/C=O(AL) // 3,969	GI(CL)/O(MD-C3C4) // 3,165	NH(GI)/OH(C3) // 2,773(LH)
<b>Leu92</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 4,630	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 5,000	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 4,403
<b>Thr93</b>			CH <sub>3</sub> (CL)/OH(C3') // 4,262
<b>Val115</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 3,034	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,941	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 4,942
<b>Arg120</b>	GG/AA(C3) // 2,986	GG(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 3,339	GG(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,651
<b>Gln191</b>			
<b>Phe205</b>			
<b>Val344</b>			
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/O(MS) // 3,735	AA(CL)/AA(C7') // 3,802	AA(CL)/AA(C7') // 5,000
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3), AA(C4) // 3,205	CH <sub>3</sub> (CL)/C7' // 1,919	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,938
<b>Leu351</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C4) // 2,729	CH(CL)/AA(C7) // 3,139	C=O(CP)/AA(C7) // 3,345
<b>Ser352</b>	CH(CP)/O(AL) // 2,558	C=O(CP)/AA(MD-C3C4) // 3,405	CH(CP)/AA(C7) // 2,274
<b>Tyr354</b>	AA(CL)/AA(C3) // 2,797	AA(CL)/AA(C7) // 2,202	AA(CL)/AL // 2,447
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 4,926	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,908	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 5,000
<b>Phe380</b>	AA(CL)/MS // 2,628	AA(CL)/O(MD-C3'C4') // 3,730	AA(CL)/OH(C3') // 4,156
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>3</sub> (MS) // 3,001	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 3,638	CH <sub>3</sub> (CL)/OH(C3') // 3,156
<b>Tyr384</b>	AA(CL)/MS // 2,723	AA(CL)/O(MD-C3'C4') // 3,481	AA(CL)/OH(C4') // 3,045
<b>Trp386</b>	AA(CL)/O(MS) // 2,846	AA(CL)/O(MD-C3'C4') // 2,689	AA(CL)/OH(C3') // 3,006
<b>His503</b>			CH <sub>2</sub> (CL)/OH(C3) // 4,057
<b>Asn505</b>			
<b>Ser506</b>			OH(CL)/OH(C3) // 3,056(LH)
<b>Ile507</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 4,745	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3'C4') // 2,634	NH(CP)/OH(C4) // 2,469(LH)
<b>Phe508</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,473	AA(CL)/AA(C7) // 2,718	NH(CP)/OH(C4) // 2,778(LH)
<b>Gly509</b>			
<b>Met512</b>	C=O(CP)/AA(C4) // 3,019	C=O(CP)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 3,675	C=O(CP)/OH(C3') // 2,119(LH)
<b>Ile513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 2,507	CH <sub>2</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 3,080	CH <sub>3</sub> (CL)/C8 // 1,528
<b>Gly514</b>			NH/C8 // 4,964
<b>Met515</b>	C=O(CP)/CH <sub>3</sub> (MS) // 4,898	C=O(CP)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 5,000	NH(CP)/AA(C7') // 5,000
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> (MS) // 2,869	CH <sub>2</sub> /O(MD-C3'C4') // 2,300	CH <sub>2</sub> /OH(C3') // 2,307
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 3,005	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,750	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,380
<b>Pro518</b>			
<b>Phe519</b>	CH <sub>2</sub> /O(MS) // 4,436	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3'C4') // 5,000	
<b>Ser520</b>	CH <sub>2</sub> /O(MS) // 1,283	OH(CL)/AA(C7') // 2,316	CH <sub>2</sub> (CL)/OH(C4') // 3,545
<b>Leu521</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C3) // 2,878	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,431	CH(CL)/C=O(AL) // 4,610
<b>Leu524</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 4,493	

**Tabela 10c (continuação):** Interações detalhadas entre os resíduos do sítio ativo da COX-1 e as estruturas **266**, **267** e **348**. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxí, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio.

	<b>Composto 266</b>	<b>Composto 267</b>	<b>Composto 348</b>
<b>Resíduos</b>	Interação (R/L) / Distância (Å)	Interação (R/L)/ Distância (Å)	Interação (R/L)/ Distância (Å)
<b>His89</b>	NH(GI)/GI // 2,246	GI/MD // 2,128	CH(GI)/NH(GI) // 2,621
<b>Leu92</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,601	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 4,667	
<b>Thr93</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 4,979	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD) // 4,848	CH <sub>3</sub> (CL)/GI(C7) // 4,636
<b>Val115</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,508	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,661	
<b>Arg120</b>	NH(GG)/C=O(AL) // 4,154	NH(GG)/C=O(AL) // 4,137	GG(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,695
<b>Gln191</b>	C=O(CL)/GI // 3,783	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 3,104	C=O(CL)/GI // 4,565
<b>Phe205</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 4,762	AA(CL)/GI // 4,189	
<b>Val344</b>		C=O(CP)/NH(GI) // 4,344	CH <sub>3</sub> (CL)/ CH <sub>3</sub> (MO) // 4,345
<b>Tyr348</b>	AA(CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 2,938	AA(CL)/GI // 2,665	AA(CL)/CH <sub>3</sub> (MO) // 2,606
<b>Val348</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,301	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 2,139	CH <sub>3</sub> (CL)C7' // 2,254
<b>Leu351</b>	CH(CL)/AA(C7') // 2,734	CH(CL)/AA(C7') // 2,943	CH(CL)/AA(C7) // 2,813
<b>Ser352</b>	CH(CP)/AA(C7') // 2,547	CH(CP)/AA(C7') // 2,582	CH(CP)/AA(C7) // 2,363
<b>Tyr354</b>	OH(CL)/AA(C7') // 2,221	AA(CL)/AA(C7') // 2,269	AA(CL)/AA(C7) // 2,419
<b>Leu358</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,741	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,849	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 3,778
<b>Phe380</b>	AA(CL)/C=O(AL) // 4,313	AA(CL)/GI // 4,176	AA(CL)/AA(C7') // 5,000
<b>Leu383</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7) // 4,701	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7) // 4,800	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 4,689
<b>Tyr384</b>	OH(CL)/CH <sub>2</sub> (C3C4) // 2,646	OH(CL)GI // 2,801	OH(CL)/CH <sub>3</sub> (MO) // 2,959
<b>Trp386</b>	AA(CL)/AA(C3C4) // 3,183	AA(CL)/AA(C7) // 3,179	AA(CL)/AA(C7') // 3,634
<b>His503</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/GI(C3'C4') // 4,928		
<b>Asn505</b>		C=O(CP)/CH <sub>2</sub> (MD) // 4,802	
<b>Ser506</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/GI(C3'C4') // 2,524	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 2,842	OH(CL)/CH(GI) // 3,187
<b>Ile507</b>	CH <sub>2</sub> (CL)/GI(C3'C4') // 2,643	NH(CP)/O(MD) // 3,447	NH(CP)/N(GI) // 4,180
<b>Phe508</b>	AA(CL)/GI(C3'C4') // 2,648	AA(CL)/AA(C7') // 2,448	AA(CL)/AA(C7) // 2,522
<b>Gly509</b>		C=O/CH <sub>2</sub> (MD) // 4,904	
<b>Met512</b>	C=O(CP)/AA(C7) // 2,870	C=O/AA(C7) // 3,288	C=O(CP)/AA(C7') // 2,545
<b>Ile513</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 2,724	CH <sub>3</sub> (CL)/AA(C7') // 2,542	CH <sub>2</sub> (CL)/GI // 2,700
<b>Gly514</b>			NH(CP)/AA(C7') // 4,732
<b>Met515</b>			NH(CP)/AA(C7') // 4,890
<b>Gly516</b>	CH <sub>2</sub> /AA(C7) // 3,283	CH <sub>2</sub> /AA(C7') // 3,330	CH <sub>2</sub> /AA(C7') // 2,937
<b>Ala517</b>	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,018	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,272	CH <sub>3</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 1,194
<b>Pro518</b>	GI(CL)/C7 // 4,890	In(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 4,738	GI/C8' // 4,344
<b>Phe519</b>			
<b>Ser520</b>	OH(CL)/O(MD) // 1,970(LH)	OH(CL)/NH(GI) // 1,983(LH)	OH(CL)/O(MO) // 2,072(LH)
<b>Leu521</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/O(AL) // 3,249	CH <sub>3</sub> (CL)/C=O(AL) // 2,511
<b>Leu524</b>		CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 4,550	

Fonte: Próprio Autor (2016)

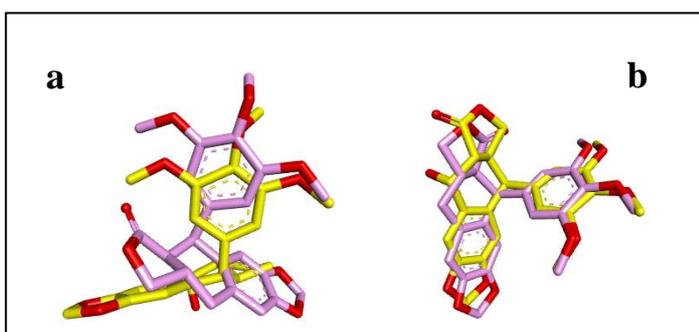
### 5.3. ANÁLISE DOS RESULTADOS COX-1 X COX-2.

Entre as estruturas ariltetralínicas apenas **37** e **188** apresentaram resultados concordantes ao comportamento do rofecoxibe em termos de região ocupada e interações com os resíduos de importância na seletividade para a COX-2. O resultado do *docking* molecular realizado para **17** indica comportamento semelhante à deoxipodofilotoxina tanto para a COX-1 como para a COX-2.

Apenas as estruturas dibenzilbutirolactônicas **4**, **266**, **267** e **348** apresentam resultados que sugerem comportamento semelhante ao rofecoxibe tanto para a COX-1 como para a COX-2. A **214** apresenta interação mais forte com os resíduos situados na metade superior do bolso hidrofóbico para a COX-1.

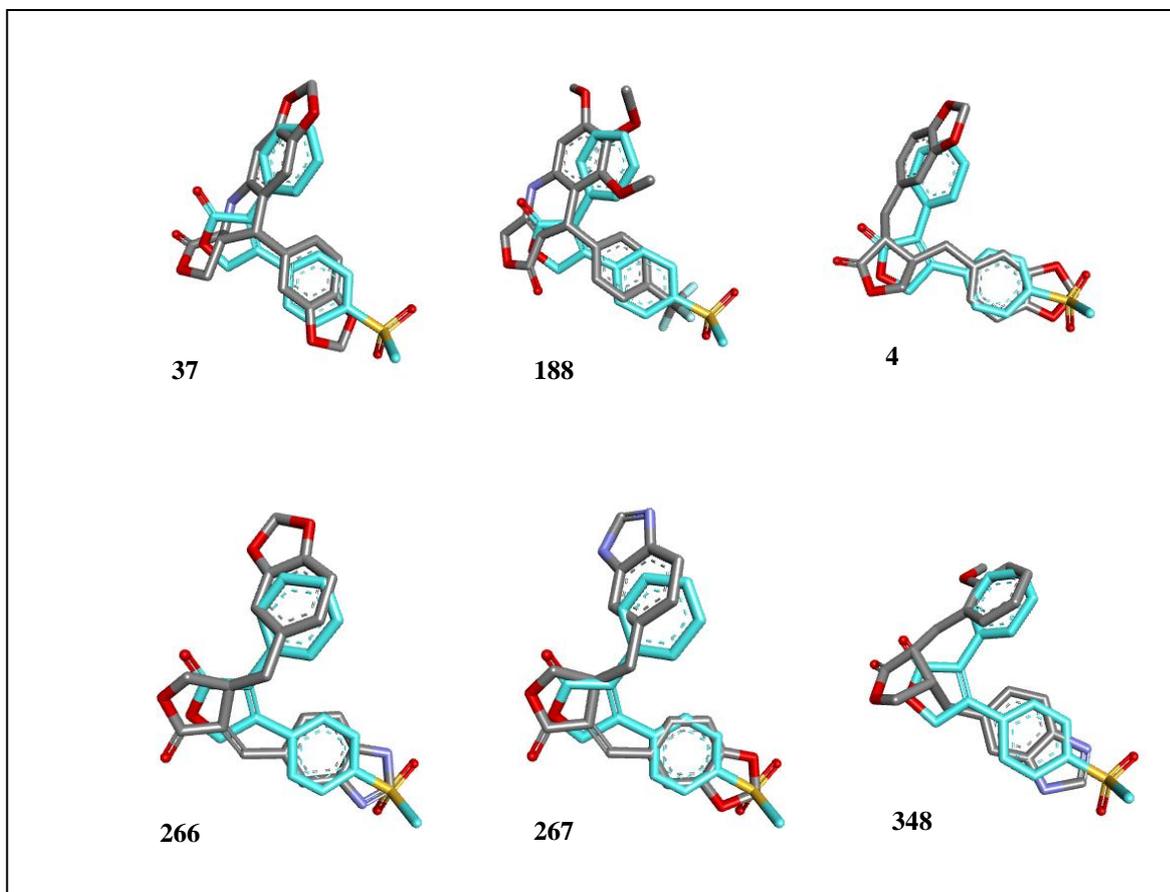
Os resultados apresentados são concordantes com o observado nas sobreposições mostradas nas Figuras 17 a 19, em que são verificadas excelentes sobreposições das poses de **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** com o rofecoxibe e da sobreposição entre as poses de **17** e a deoxipodofilotoxina nas duas isoformas.

**Figura 17:** Sobreposição da estrutura **17** (amarelo) com a deoxipodofilotoxina (magenta) na COX-1 (a) e na COX-2 (b).



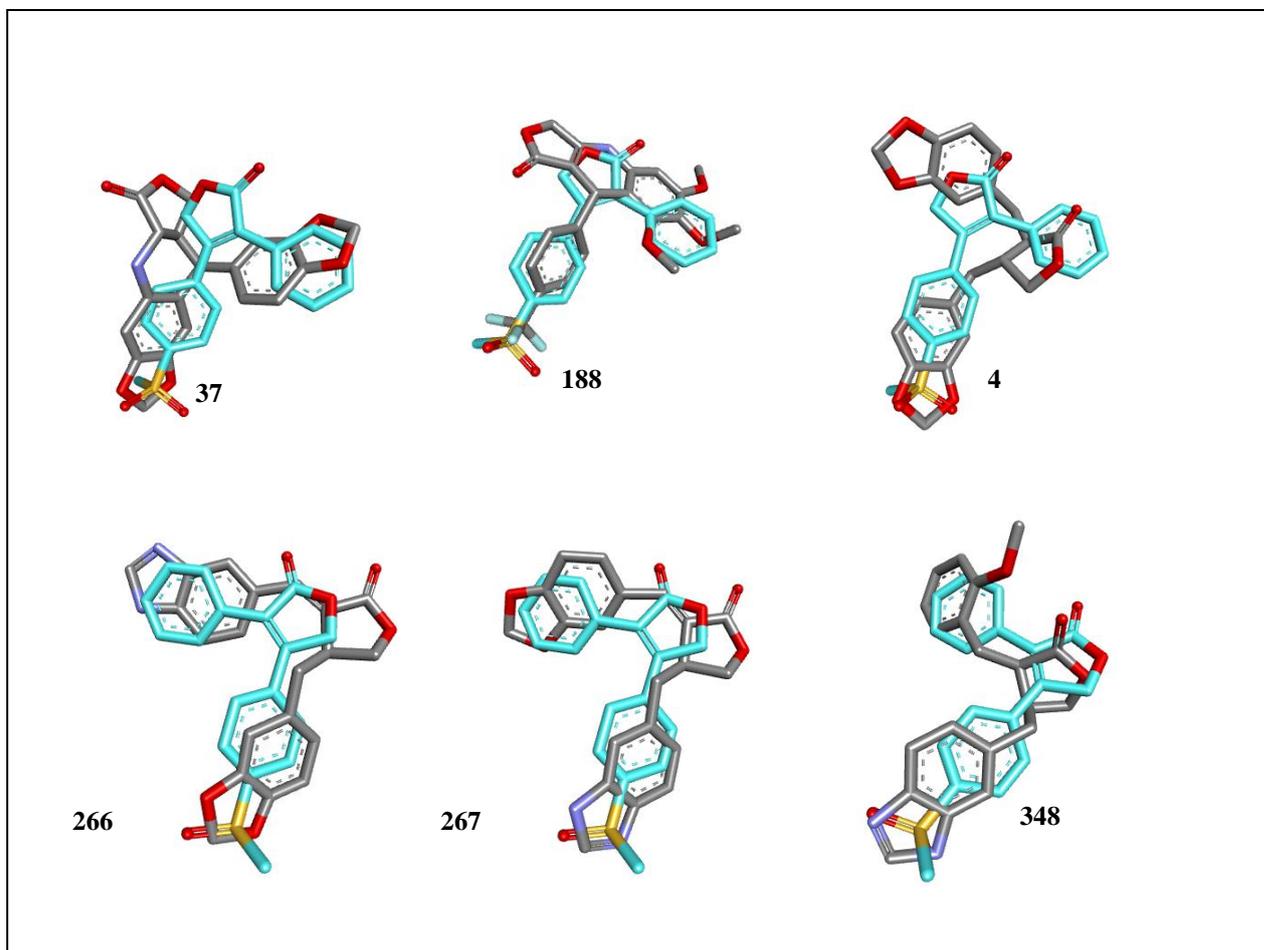
Fonte: Próprio Autor (2016)

**Figura 18:** Sobreposições das estruturas **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** (todos em cinza) com o rofecoxibe (azul) na COX-1.



Fonte: Próprio Autor (2016)

**Figura 19:** Sobreposições das estruturas **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** (todos em cinza) com o rofecoxibe (azul) na COX-2.

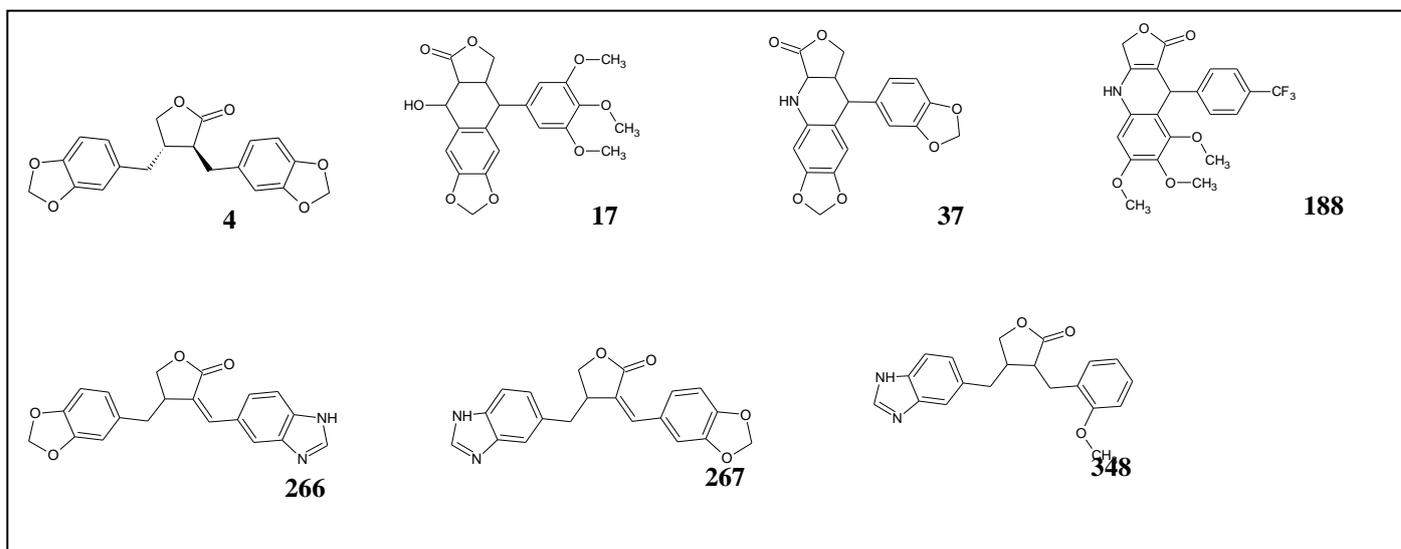


Fonte: Próprio Autor (2016)

As demais estruturas analisadas, inclusive todas as estruturas do subgrupo das dibenzilbutirolactólicas e arilnaftalênicas, não apresentaram resultados concordantes com o rofecoxibe ou com a deoxipodofilotoxina simultaneamente com as duas isoformas. De acordo com a análise dos resultados essas estruturas apresentam um comportamento semelhante ao rofecoxibe para uma das isoformas e também semelhante à deoxipodofilotoxina para a outra. Esses resultados fogem a estratégia traçada para alcançar os objetivos deste trabalho, ou seja, estas estruturas não se encaixam exclusivamente em um ou outro modelo aqui estudado.

Desta forma apenas a hinoquinina (**4**) e as estruturas **17**, **37**, **188**, **266**, **267** e **348** (Fig. 20) obtiveram resultados concordantes com os modelos utilizados no trabalho.

**Figura 20:** Estruturas que apresentam semelhança de comportamento com o rofecoxibe ou deoxipodofilotoxina.



Fonte: Próprio Autor (2016)

#### 5.4. ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NAS LIGNANAS

As Tabelas 11a a 11c mostram um resumo entre os grupos funcionais das estruturas e as regiões do sítio ativo das COXs-1 e 2 com os quais os ligantes interagem.

**Tabela 11a:** Relação entre grupos funcionais dos ligantes e regiões do sítio ativo da COX-2 para as estruturas que apresentam resultados análogos ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina. MS- grupo Metilsulfona, MD- grupo metilenodioxi, AL-anel lactônico, Ph- grupo fenil, BMD- grupo benzilmetilenodioxi, GI-grupo imidazólico, BMO-grupo benzilmetoxi, MO-grupo metoxi, Ar-anel aromático, MBD-Domínio de Ligação de Membrana, E-Estrutura, R-Região do Sítio Ativo.

<b>E</b>	<b>R</b>	<b>Bolso Hidrofílico</b>	<b>MDB</b>	<b>HEME</b>
<b>2</b>		MS	AL	Ph(C3)
<b>3</b>		MD	AL	MO(3*)
<b>4</b>		MD(C3C4)	MD(C3'C4')	AL
<b>17</b>		MD	AL	MO(3*)
<b>37</b>		MD(C3'C4')	AL	MD(C3C4)
<b>188</b>		CF <sub>3</sub>	AL	MO(3*)
<b>214</b>		OH(C3'C4')	AL	OH(C3C4)
<b>266</b>		MD	AL	GI
<b>267</b>		GI	MD	AL
<b>348</b>		GI	AL	BMO(1*)

Fonte: Próprio Autor (2016)

**Tabela 11b:** Relação entre grupos funcionais dos ligantes e regiões do sítio ativo da COX-1 para as estruturas que apresentam comportamento análogo ao rofecoxibe. SA- grupo Metilsulfona, MD- grupo metilenodioxí, AL-anel lactônico, Ph- grupo fenil, BMD- grupo benzilmetilenodioxí, GI-grupo imidazólico, BMO-grupo benzilmetoxi, MO-grupo metoxi, Ar-anel aromático, MBD-Domínio de Ligação de Membrana, E-Estrutura, R-Região do Sítio Ativo.

<b>E \ R</b>	<b>His89/Ala507/Phe508</b>	<b>MDB</b>	<b>HEME</b>
<b>2</b>	Ph(C3)	AL	SA
<b>4</b>	MD(C3C4)	AL	MD(C3'C4')
<b>37</b>	MD(C3'C4')	AL	MD(C3C4)
<b>188</b>	CF <sub>3</sub>	AL	MO(3* <sup>3</sup> )
<b>214</b>	OH(C3C4)	AL	OH(C3'C4')
<b>266</b>	GI	AL e Ar(C7')	AL e Ar(C7)
<b>267</b>	MD e Ar(C7')	AL e Ar(C7')	AL e Ar(C7)
<b>348</b>	GI e Ar(C7)	AL e Ar(C7)	Ar(C7')

Fonte: Próprio Autor (2016)

**Tabela 11c:** Relação entre grupos funcionais dos ligantes e regiões do sítio ativo da COX-1 para as estruturas que apresentam comportamento análogo à deoxipodofilotoxina. SA- grupo Metilsulfona, MD- grupo metilenodioxí, AL-anel lactônico, Ph- grupo fenil, BMD- grupo benzilmetilenodioxí, GI-grupo imidazólico, BMO-grupo benzilmetoxi, MO-grupo metoxi, Ar-anel aromático, MBD-Domínio de Ligação de Membrana, E-Estrutura, R-Região do Sítio Ativo.

<b>E \ R</b>	<b>Trp82/Pro83</b>	<b>Leu92/Trp99/Leu111/Leu114/Val115</b>	<b>MDB</b>
<b>3</b>	MO(3* <sup>3</sup> )	MO(3* <sup>3</sup> )	MD
<b>17</b>	MD	MO(3* <sup>3</sup> )	AL

Nota\*<sup>3</sup> O número entre parênteses significa o número de grupos metoxis, ligados ao anel aromático.

Fonte: Próprio Autor (2016)

Os resultados apresentados nas Tabelas indicam que, as substituições realizadas no anel lactônico não levaram a estrutura com comportamento semelhante ao rofecoxibe ou a deoxipodofilotoxina nas COX-1 e 2.

As estruturas arilnaftalênicas, que apresentam maior rigidez em suas estruturas, também não forneceram resultados semelhantes ao comportamento do rofecoxibe ou da deoxipodofilotoxina nas COX-1 e 2.

Nas estruturas ariltetralínicas **37** e **188** onde houve substituição do carbono pelo nitrogênio na posição 7 foi possível observar semelhança com as poses do rofecoxibe nas duas isoformas. Na **17**, a inversão da carbonila do anel lactônico da posição 9' para a 9 resultou em um comportamento semelhante ao da deoxipodofilotoxina. As demais estruturas ariltetralínicas não conduziram a resultados significativos.

Em relação às estruturas dibenzilbutirolactônicas a presença de ligações duplas entre os carbonos 7 e 8, e 7' e 8', a substituição nos anéis aromáticos em C7 ou C7' por dois ou três grupos metoxi e a inversão da carbonila do anel lactônico da posição 9' para a 9 não conduziram a comportamentos semelhantes nem ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina.

Os resultados também permitem observar que a interação entre o bolso hidrofílico na COX-2 e **3**, **17**, **37**, **4**, **266**, **267** e **348** deu-se a partir dos grupos funcionais em C3 e C4, em C3' e C4' ou em C4 (Tab. 11a) e que estes grupos funcionais atuam como aceptores de prótons, tal como o grupo metilsulfona do rofecoxibe.

A presença de grupos doadores de prótons nas posições C3 e C4 ou C3' e C4', como hidroxilas, embora permitam um comportamento análogo ao rofecoxibe para a COX-2, o mesmo não se observa para a COX-1, desta forma com um modelo de interação diferente do rofecoxibe para a COX-1.

Os resultados para as estruturas com grupo carbonila ou átomo de oxigênio na posição 7 sugerem que a presença destes na posição 7 não altera de modo positivo o comportamento dessas estruturas em nenhuma das isoformas de forma similar ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina para as duas isoformas das COXs.



## 6. DISCUSSÃO.

### 6.1. ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NAS LIGNANAS

Segundo a literatura, a menor flexibilidade e tamanho do rofecoxibe são dois fatores que contribuem para a sua seletividade em relação à COX-2<sup>72</sup>. As estruturas arilnaftalênicas são planas e com elevada rigidez, estas duas características são determinadas pela presença do sistema de 3 ciclos envolvendo o anel lactônico e dois anéis aromáticos fundidos, porém são estruturas com volume muito maior do que do rofecoxibe o que provavelmente impede uma maior interação dessas estruturas com o sítio ativo das COXs.

Nas estruturas dibenzilbutirolactônicas que apresentam ligações duplas entre os carbonos 7 e 8 e os carbonos 7' e 8', apesar de também serem estruturas rígidas e com flexibilidade reduzida suas ligações duplas estão de forma a manter o mais afastado possível os volumosos grupos aromáticos. Isso leva a uma estrutura com tamanho também muito maior do que o rofecoxibe afetando a interação com o sítio ativo destas enzimas.

As ariltetralínicas apresentam um ciclo em C8 e C8', porém este não é aromático, o que permite maior flexibilidade às suas estruturas, quando comparadas às arilnaftalênicas. Entretanto, a presença de nitrogênio na posição 7, nas estruturas **37** e **188**, parece ser um fator determinante para a similaridade do comportamento obtido para essas estruturas em relação ao rofecoxibe.

Diferente do nitrogênio na posição 7, a presença do grupo carbonila ou do átomo de oxigênio nesta posição não permite que estruturas com estas características se acomodem nos sítios ativos das duas isoformas de modo análogo ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina, talvez pela maior eletronegatividade do átomo de oxigênio ou pela presença do outro par de elétrons não compartilhados do oxigênio.

O fato de nenhuma das estruturas dibenzilbutirolactônicas terem fornecido resultados similares em relação ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina sugere que o anel lactônico para as estruturas estudadas possui um papel primordial para o comportamento observado.

É possível verificar, com exceção de **4** e **267**, que todas as outras estruturas que apresentam comportamento semelhante com o rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina na COX-2 interagem com os resíduos do canal hidrofóbico situados próximos ao MBD (Tab. 11a) através de seus respectivos anéis lactônicos. Entretanto, **4** e **267** se ligam a partir dos grupos metilenodioxi (Tab. 11a). É nesta região do sítio ativo que se encontram os resíduos Arg120 e Tyr354, e é a partir destes resíduos que os AINEs se ligam à metade superior do canal

hidrofóbico<sup>4</sup> (sítio ativo). Pode-se então, sugerir que é através do anel lactônico que **17**, **37**, **188**, **214**, **266** e **348** se ligam à metade superior do canal hidrofóbico a partir dos resíduos Arg120 e Tyr354.

## 6.2. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-2

Em relação às estruturas com resultados semelhantes ao rofecoxibe (**37**, **188**, **4**, **214**, **266**, **267** e **348**) nota-se que a interação destes com o bolso hidrofílico se dão a partir de elementos altamente eletronegativos (F, O, N) situados nas posições C3 e C4, C3' e C4' ou C4 que permitem a formação de ligações de hidrogênio com resíduos situados no bolso hidrofílico tal como o rofecoxibe.

Em relação às interações da deoxipodofilotoxina (**3**) foi possível constatar que o grupo metilenodioxi apresenta distâncias maiores entre os resíduos de aminoácidos do bolso hidrofílico que o grupo metilsulfona do rofecoxibe (Tab. 8a). Esta menor interação pode ser devido ao maior volume dos três grupos metoxi no anel aromático em C7', que, além disso, também contribui para que esta apresentasse interações mais fortes que as do rofecoxibe com os resíduos próximos ao MDB no canal hidrofóbico. As mesmas características referentes à deoxipodofilotoxina, discutidas, podem justificar o comportamento de **17**, fazendo com que este se assemelhe, em comportamento, à deoxipodofilotoxina e não ao rofecoxibe, para a COX-2.

As estruturas que apresentaram resultados semelhantes ao rofecoxibe, além de se comportarem de modo similar a este coxibe em relação ao bolso hidrofílico da COX-2 também apresentam comportamento semelhante em relação às outras regiões do sítio ativo (e. g. como relativo aos resíduos situados próximo ao grupo heme da enzima). Estes comportamentos semelhantes podem ser verificados em suas sobreposições com o rofecoxibe (Fig.19) e na Tabela 11a. O fato destas estruturas apresentarem conformações semelhantes ao rofecoxibe na COX-2 podem estar relacionados à natureza e posição de seus substituintes nos anéis aromáticos que interagem fortemente com os resíduos do bolso hidrofílico e também a uma maior flexibilidade o que permite um número maior de interações se comparado com as estruturas maiores e mais rígidas.

### 6.3. ANÁLISE SOBRE OS COMPLEXOS LIGANTE-COX-1

Embora sejam verificados comportamentos distintos entre o rofecoxibe e a deoxipodofilotoxina na COX-2, as maiores diferenças neste comportamento são observadas na COX-1 (Tabs. 9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b e 11c e Fig16). A diferença de tamanho entre as duas moléculas pode ser responsável por este comportamento divergente, uma vez que o maior tamanho da deoxipodofilotoxina (devido aos três grupos metoxi em C7') possa dificultar sua entrada e acomodação no mesmo local do sítio ativo da COX-1 que o rofecoxibe. Além disso, as interações hidrofóbicas dos radicais metil destes grupos metoxis com os resíduos apolares (Tab.10b) vizinhos aos resíduos situados na metade superior do canal hidrofóbico, provavelmente contribuem para a diferença de comportamento. As mesmas características presentes também na estrutura **17** podem contribuir para o comportamento semelhante com a deoxipodofilotoxina COX-1.

As estruturas **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** apresentam comportamentos semelhantes ao rofecoxibe. A semelhança de comportamento pode ser atribuída a maior flexibilidade dos C7 e C7' e ao menor impedimento estérico quando comparado à estrutura da deoxipodofilotoxina. Esses dois fatores podem contribuir para que os substituintes nos anéis aromáticos em C7 e C7' interajam de forma análoga ao grupo metilsulfona do rofecoxibe em relação aos resíduos situados na primeira metade do sítio ativo da COX-1 como pode ser observado nas Tabelas 10a, 10c, 11b, 11c e Figura 18. A **214**, embora ocupe o sítio ativo da COX-1 de modo análogo ao rofecoxibe, apresenta interações mais fortes com os resíduos situados na metade superior do bolso hidrofóbico (Tab. 10c), devido à presença de hidroxilas nas posições C3 e C4, e C3' e C4' que proporcionam um número superior de ligações de hidrogênio do que o rofecoxibe nesta isoforma.

### 6.4. ANÁLISE COX-1 X COX-2

A partir dos resultados observados é possível sugerir que as estruturas **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** apresentam resultados semelhantes com o rofecoxibe tanto para a COX-1 como para a COX-2, possam inibir de forma seletiva a isoforma 2 da ciclooxigenase.

Já os resultados obtidos para a deoxipodofilotoxina demonstram que as lignanas ariltetralínicas (dependendo dos seus substituintes) podem inibir de forma seletiva a COX-2 a partir de um modelo de interação diferente dos coxibes. Além disso, os resultados sugerem

que **17** interage com a COX-1 e 2 de modo similar à deoxipodofilotoxina, portanto é possível que atue inibindo a COX-2 seletivamente da mesma forma.

## 6.5. COMPARAÇÃO COM OS RESULTADOS DA LITERATURA

Estudos de modelagem molecular sugerem a existência de três interações chaves para a inibição não seletiva dos AINEs; (a) Forte interação entre o grupo carboxila (quando existente) do ligante e a cadeia lateral do resíduo Arg120 ou entre o par Tyr384/Ser520; (b) uma ligação de hidrogênio entre o grupo aceptor do ligante e a cadeia lateral do Ser520 e (c) uma interação entre o anel aromático do ligante e o bolso hidrofóbico onde a Tyr384 está localizada<sup>72, 78,105-109</sup>.

Os inibidores seletivos da COX-2, como os coxibes, apresentam cinética de inibição tempo dependente para a COX-2, através da ocupação do bolso lateral hidrofílico desta isoforma, além de um modelo cinético competitivo, reversível e rápido para a COX-1<sup>72,79</sup>. É esta diferença entre o modelo cinético dos coxibes em relação às COXs que faz com que apresentem seletividade para a COX-2. O grupo metilsulfonapresente no rofecoxibe interage fortemente com os resíduos presentes no bolso hidrofílico da COX-2, sendo esta interação de importância fundamental para a cinética tempo-dependente na inibição seletiva para a COX-2 deste coxibe<sup>67, 84,110-112</sup>. Esta cinética de inibição parece estar relacionada à complexidade de interação do ligante com o bolso hidrofílico da COX-2.

### 6.5.1. COX-2

Os resultados deste trabalho (Tabs.8a a 8d) juntamente com os apresentados na literatura<sup>67, 110-112</sup> (Tab.12) mostram claramente que as interações realizadas pela deoxipodofilotoxina são de menor intensidade que as interações realizadas pelo rofecoxibe em relação aos resíduos situados no bolso hidrofílico do sítio ativo da COX-2, embora ambas estruturas sejam consideradas inibidoras seletivas da COX-2 através de ensaios *in vitro*<sup>59,60</sup>. Segundo a literatura<sup>67,84,110-112</sup> esta forte interação dos coxibes com os resíduos do bolso hidrofílico é fundamental para a inibição seletiva para a COX-2 desta classe de medicamentos.

**Tabela 12:** Comparação entre os tipos e valores de interação com os resíduos obtidos neste trabalho e a literatura para o rofecoxibe na COX-2<sup>67</sup>, 111-113. Resíduo/Ligante-(R/L), CP-cadeia principal do resíduo de aminoácido, CL-cadeia lateral do resíduo de aminoácido, GI-grupo imidazólico, MD-grupo metilenodioxi, MS-grupo Metilsulfona, GG-grupo guanidínico, AL-anel lactônico, MO-grupo metóxi, Ar-anel aromático, LH-ligação de hidrogênio, LHF-ligação de hidrogênio fraca e II-interações iônicas.

	Hs90	Gln192	Arg513	Ala516	Phe518
	Interação (R/L) // Distância (Å)	Interação (R/L) // Distância (Å)	Interação (R/L) // Distância (Å)	Interação (R/L) // Distância (Å)	Interação (R/L) // Distância (Å)
<b>Rofecoxibe</b>	(N)GI(O)MS // 2,551	C=O(CL)/CH <sub>3</sub> (MS) // 3,069	NH(GG)/O(MS) // 2,211(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MS) // 2,170	NH(CP)/O(MS) // 2,152(LH)
<b>3</b>	N(GD)/O(MD) // 4,312	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 2,420	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 3,659	CH <sub>2</sub> (CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 1,960	N(CP)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,716
<b>4</b>	GI(CL)/O(MD-C3C4) // 3,166	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (AL) // 3,124	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 2,893(LH)	CH <sub>2</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 2,378	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 2,313(LH)
<b>17</b>	GI(CL)/MD(C7) // 4,006	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (MD) // 3,282	NH(GG)/O(MD) // 3,392	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD) // 4,249	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 4,208
<b>37</b>	GI(O)MD-C3C4 // 2,964	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (C3C4) // 3,705	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 2,236(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 2,623	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 3,323
<b>189</b>	GI(F)(CF <sub>3</sub> ) // 3,398	NH(CL)/F(CF <sub>3</sub> ) // 4,093	NH(GG)/F(CF <sub>3</sub> -C4) // 2,911(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/F(CF <sub>3</sub> -C4) // 2,832	NH(CP)/F(CF <sub>3</sub> -C4) // 2,874(LH)
<b>267</b>	GI(O)MD-C3C4 // 3,182	C=O(CL)/CH <sub>2</sub> (MD-C3C4) // 2,989	NH(GG)/O(MD-C3C4) // 2,778(LH)	CH <sub>2</sub> (CL)/O(MD-C3C4) // 3,180	NH(CP)/O(MD-C3C4) // 3,110(LH)
<b>268</b>	GI(GI)(C3C4) // 3,354	C=O(CL)/NH(GI-C3C4) // 3,336	NH(GG)/N(GD) // 2,967(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/GI // 2,756	NH(CP)/N(GD) // 2,819(LH)
<b>348</b>	N(GD)/NH(GD) // 2,082(LH)	C=O(CL)/GI // 3,474	NH(GG)/N(GD) // 2,372(LH)	CH <sub>3</sub> (CL)/N(GD) // 1,908	NH(CP)/N(GD) // 2,236(LH)
<b>Literatura</b>	LH / II	LH / II	LH / II	LHF	LH(CP)

Fonte: Próprio autor (2016)

A deoxipodofilotoxina interage mais fortemente que o rofecoxibe com os resíduos situados próximos ao grupo heme no topo do canal, sabendo-se que estes resíduos estão implicados na estabilização do produto PGG<sub>2</sub> durante a formação do anel ciclopentano<sup>70</sup>. O fato da deoxipodofilotoxina (**3**) não interagir de modo análogo ao rofecoxibe (**2**) com o bolso hidrofílico e com os resíduos situados no topo do canal hidrofóbico demonstra que, embora iniba seletivamente a COX-2, esta inibição não ocorre através do modelo de interação necessário aos coxibes e seus derivados.

A estrutura **17** apresenta resultados análogos à deoxipodofilotoxina como comentado anteriormente. Já as demais estruturas (**37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348**) apresentam resultados muito próximos ao rofecoxibe tanto para os resultados observados neste trabalho (Tab.8d) como na comparação com a literatura (Tab.12).

### 6.5.2. COX-1

Os resultados apresentados na literatura<sup>72,79,106-109</sup> mostram que a deoxipodofilotoxina não difere apenas dos coxibes no modo de ocupação do sítio ativo da COX-1, ela difere também do comportamento dos AINEs clássicos, como a indometacina por exemplo, pois estes AINEs ocupam a metade superior do canal hidrofóbico, tal como o rofecoxibe. A estrutura **17** ocupa a mesma região do sítio ativo da COX-1 tal como a deoxipodofilotoxina, diferente dos AINEs clássicos e também dos AINEs seletivos na COX-1 como demonstrado nas Tabelas 9b e 10b.

As estruturas **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** apresentaram resultados similares ao rofecoxibe mesmo quando comparados com os resultados apresentados na literatura<sup>67,72,79,106-112</sup>.

### 6.5.3. COX-1 x COX-2

Deste modo a partir da análise dos resultados comparativos obtidos através deste estudo e com dados da literatura é sugerido que **17** apresenta um comportamento similar à deoxipodofilotoxina (**3**) para as duas isoformas das COXs, e **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348** ao rofecoxibe, tanto para a COX-1 como para a COX-2.

Como citado, a causa da inibição seletiva dos coxibes para a COX-2 está relacionada ao fato desta classe de estruturas apresentarem diferentes modelos cinéticos em relação às isoformas 1 e 2 das COXs. Apesar dos resultados obtidos nesse estudo não permitirem uma

análise dos modelos cinéticos o fato de **37, 188, 4, 266, 267 e 348** apresentarem modelo de interação similar ao rofecoxibe sugere que estas apresentem um modelo de cinética semelhante aos coxibes.



## 7. CONCLUSÃO

A partir dos estudos de *docking* molecular foi possível observar que as estruturas estudadas podem apresentar modelos de interação para a inibição seletiva para a COX-2 similar ao rofecoxibe ou à deoxipodofilotoxina.

É também possível sugerir através dos estudos deste trabalho que:

- Estruturas muito rígidas como as arilnaftalênicas e a restrição no grau de liberdade das dibenzilbutirolactonas entre os carbonos C7 e C8 e C7' e C8', não contribuem para a seletividade da COX-2, segundo os modelos estudados.
- A presença de grupos doadores de prótons nas posições C3 e C4 ou C3' e C4' embora permitam uma excelente interação com os resíduos situados no sítio ativo da COX-2, principalmente com os resíduos do bolso hidrofílico, também apresentam forte interação com importantes resíduos do sítio ativo da COX-1, como por exemplo **214**, indicando que a presença de tais grupos não conduzem a resultados de comportamento semelhante a nenhuma das estruturas usadas como referência.
- O anel lactônico é um importante grupo funcional que contribui na seletividade das lignanas para a COX-2 em comparação com os modelos estudados.
- Os grupos metilenodioxi, imidazole e trifluorometil ocupam o bolso hidrofílico da COX-2 de modo muito similar ao grupo metilsulfonado refocoxibe.
- A presença de grupos aceptores de prótons pouco volumosos nas posições C3 e C4, C3' e C4' ou C4 forneceram melhores resultados de interação com os resíduos de importância do bolso hidrofílico da COX-2 do que os grupos mais volumosos.
- Os átomos de oxigênios do grupo metilenodioxi, como os nitrogênios do grupo imidazólico e o flúor do grupo trifluorometil, interagem com os resíduos situados no bolso hidrofílico da COX-2 como aceptores de prótons, permitindo, assim, a existência de ligações de hidrogênio com os resíduos Arg503, Phe508, tal como no grupo metilsulfona do rofecoxibe. Esse resultado indica a importância dos substituintes nos anéis aromáticos com o bolso hidrofílico da COX-2.
- A estrutura **17**, pela semelhança de comportamento com a deoxipodofilotoxina, e os **37**, **188**, **4**, **266**, **267** e **348**, por comportamento análogo ao rofecoxibe serão alvo de futuros estudos de dinâmica molecular para maior compreensão do modelo de interação dessas estruturas com as COXs.
- A partir dos resultados obtidos neste estudo serão sintetizados compostos contendo as estruturas que apresentaram teoricamente comportamento seletivo para a COX-2. Esses

compostos serão avaliados em ensaios biológicos *in vivo* e *in vitro* para a determinação de atividade anti-inflamatória e seletividade para a COX-2.

## 8. GLOSSÁRIO

**Proteínas Integrais de Membrana:** são estruturas que se encontram encaixadas dentro da membrana de bicamada lipídica.

**Retículo Endoplasmático:** é uma organela exclusiva de células eucariontes. Formado a partir da invaginação da membrana plasmática, é constituído por uma rede de túbulos e vesículas achatados e interconectados, que comunicam com o invólucro nuclear (carioteca).

**Ácido Aracldônico:** é um ácido graxo essencial, da família dos ômega-6, formado por uma cadeia de 20 carbonos com quatro duplas ligações (ácido eicosatetraenóico) nas posições 5, 8, 11 e 14.

**Prostanóides:** são eicosanoides (ácidos graxos de 20 carbonos) sintetizados via da ciclooxigenase (COX). Pertencem a este grupo as prostaglandinas (mediadoras do processo inflamatório e de reações anafiláticas), as prostaciclina, e os tromboxanos (mediadores da vasoconstrição).

**Prostaglandinas:** são sinais químicos celulares lipídicos similares a hormônios, porém que não entram na corrente sanguínea, atuando apenas na própria célula e nas células vizinhas (resposta parácrina).

**Tromboxanos:** são membros da família de lipídeos chamada eicosanoides. É produzido nas plaquetas via tromboxano-A sintase dos endoperóxidos produzidos pela ciclooxigenase a partir do ácido araquidônico.

**Processos Homeostásicos:** processo através dos qual um organismo mantém as condições internas constantes necessárias para a vida.

**IC<sub>49</sub>:** Concentração inibitória - refere-se à concentração na qual uma droga, anticorpo ou toxina produz uma resposta inibitória na metade entre a taxa inicial e a máxima após um tempo especificado de exposição. É usada normalmente como medida da potência de uma droga.

**ED<sub>49</sub>:** Dose efetiva - refere-se à concentração na qual uma droga, anticorpo ou toxina produz uma resposta efetiva na metade entre a taxa inicial e a máxima após um tempo especificado de exposição. É usada normalmente como medida da potência de uma droga.

**Fitoestrogenos:** são estruturas derivadas de plantas que apresentam estrutura química semelhante ao hormônio estrógeno de mamíferos, embora seu efeito seja mais fraco. Algumas famílias de fitoestrógenos incluem: lignanas e isoflavonas.

**CATH:** Base de dados utilizada para a classificação das proteínas segundo sua arquitetura.

**Algoritmos genéticos (AGs):** são métodos computacionais inspirados na teoria da evolução que permitem o trabalho com ligantes flexíveis. AGs trabalham com uma população de indivíduos onde cada indivíduo na população representa uma solução, ou seja, uma estrutura tridimensional do complexo ligante–proteína representando um possível modo de ligação entre o ligante e o receptor<sup>101</sup>.

**Recombinação (reprodução):** troca de genes entre dois indivíduos “pais”<sup>103</sup>.

**Mutação:** mudança aleatória nos valores dos genes<sup>103</sup>.

**Heme:** grupo prostético que consiste de  $Fe^{2+}$  no centro de um grande anel orgânico heterocíclico.

**Grupo prostético:** componente de natureza não proteica de proteínas conjugadas.

**Grupo farmacofórico ou farmacóforo:** em termos de química farmacêutica, é a região da molécula de um ligante que está intimamente ligada ao seu receptor. O conhecimento dessa região possibilita o planejamento de drogas sintéticas.

**REFERÊNCIAS**

1. SMITH, W. L., DEWITT, D. L. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. **Adv Immunol.** v. 61, p. 166-215, 1985.
2. MARNETT, L. J.; ROWLINSON, S. W.; GOODWIN, D. C.; KALGUTKAR, A. S.; LANZO, C. A. Arachidonic Acid Oxygenation by COX-1 and COX-2 Mechanisms of Catalysis and Inhibition. **J Biol Chem.** v.274, p.22903-06, 1999.
3. HLA, T.; BISHOP-BAILEY, D.; LIU, C. H.; SCHAEFERS, H. F.; TRIFAN, O. C. Cyclooxygenase-1 and-2 isoenzymes. **Int J Biochem Cell Biol.** v.31(5), p.551-57, 1999.
4. SMITH, W. L.; DEWITT D. L.; GARAVITO, R. M.. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. **Annu Rev Biochem.** v.69, p.145-81, 2000.
5. ERMONDI, G.; CARON, G.; LAWRENCE, R.; LONGO, D. Docking studies on NSAID/COX-2 isozyme complexes using Contact Statistics analysis. **J Comput Aid Mol Des.** v.18, p.683-96, 2004.
6. SIROIS, J.; RICHARDS, J. S. Transcriptional regulation of the rat prostaglandin endoperoxide synthase 2 gene in granulosa cells. Evidence for the role of a cis-acting C/EBP beta promoter element. **J Biol Chem.** v.268, p.21931-38, 1993.
7. YAMAGATA, K.; ANDREASSON, K. I.; KAUFMANN, W. E.; BANNES, C. A.; WORLEY, P. F. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: Regulation by synaptic activity and glucorticoids. **Neuron.** v.11(2), p.371-86, 1993.
8. SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFRERRER, J.; PERKINS, W.; LEE, L.; ISAKSON, P. Pharmacological and Biochemical Demonstration of the Role of Cyclooxygenase 2 in Inflammation and Pain. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.** v.91, p.12013-17, 1994.
9. TURINI, M. E.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. **Ann Rev Med.** v.53, p.35-57, 2002.
10. MICKLEWRIGHT, R.; LANE, S.; LINLEY, W.; MCQUADE, C.; THOMPSON, F.; MASKREY, N. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclooxygenase-II-selective inhibitors. **Aliment Pharmacol. Ther.** v.17(3), p.321-32, 2003.

11. EL-SAYED, M. A. A.; ABDEL-AZIZ, N. I.; ABDEL-AZIZ, A. A. M.; EL-AZAB, A. S.; ELTAHIR, K. E. H. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole and pyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. Part 2. **Bioorgan Med Chem.** v.20, p.3306-16, 2012.
12. DANNHARDT, G.; KIEFER, W.; KRAMER, G.; MAEHRLEIN, S.; NOWE, U.; FIEBICH, B. The pyrrole moiety as a template for COX-1/COX-2 inhibitors. **Eur J Med Chem.** v.35, p.499-510, 2000.
13. DANNHARDT, G.; KIEFER, W. Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects. **Eur J Med Chem.** v.36(2), p.109-26, 2001.
14. BAYLY, C. I.; BLACK, W. C.; LEGER, S.; OUIOMET, N.; OUELLET, M.; PERCIVAL, M. D. Structure-Based Design of COX-2 Selectivity into Flurbiprofen. **Bioorg Med Chem Lett.** v.9(3), p.307-12, 1999.
15. JOUZEAU, J. -Y.; Terlain, B.; Abid, A.; Nedelec, E.; Netter, P.. Cyclooxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Drugs.** v.53(4), p.563-82, 1997.
16. BATLOUANI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arq Bras Cardiol.** v.94(4), p.556-63, 2010.
17. VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M.. CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* v.38, p.97-120, 1998.
18. OTTO, J. C., SMITH, W. L. The orientation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 in the endoplasmic reticulum. **J. Biol. Chem.** v.269, p.19868-75, 1994.
19. HERSCHMAN, H. R. Prostaglandin synthase 2. **Biochim Biophys Acta.** v.1298, p.125-40, 1985.
20. BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation. **Mediat Inflamm.** v.5(5), p.305-23, 1996.
21. VONKEMAN, H. E.; VAN DER LARR, M. A. F. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Adverse effects and their prevention. **Semin Arthritis Rheum.** v.39(4), p.294-312, 2010.

22. BOUAZIZ-TERRACHET, S.; TOUME-MAOUCHE, A.; MAOUCHE, B.; KELLOU, S. T. Modeling the binding modes of stilbene analogs to cyclooxygenase-2: a molecular docking study. **J Mol Model**. v.16, p.1919-29, 2010.
23. DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; VAN DE PUTTE, L. B. A.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB J**. v.12, p.1063-73, 1998.
24. VECCHIO, A. J.; MALKOWSKI, M. G. The Structure of NS-397 Bound to Cyclooxygenase-2. **J Struct Biol**. v.176(2), p.254-8, 2011.
25. CROFFORD, L. J.; LIPSKY, P. E.; BROOKS, P.; ABRAMSON, S. B.; SIMON, L. S.; VAN DE PUTTE, L. B. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. **Arthritis Rheum**. v.43(1), p.4-13, 2000.
26. DOGNÉ, J. -M.; SUPURAN, C. T.; Pratico, D. MI risk prompts rofecoxib withdrawal. **J Med Chem**. v.61(21), p.2234-38, 2004.
27. BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R.; ALBUQUERQUE, M. G.; DE SANT'ANNA, C. M. R.; DE ALENCASTRO, R. B. Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. **Quim Nova**. v.20(1), p.1-11, 1997.
28. SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de estrutura bioativos: Uma introdução. **R V Q**. v.1(1), p.48-56, 2009.
29. PLEWCZYNSKI, D.; ŁAZNIEWSKI, M.; AUGUSTYNNIAK, R.; GINALSKI, K. Can We Trust Docking Results? Evaluation of Seven Commonly Used Programs on PDBbind Database. **J Comput Chem**. v.32(4), p.732-55, 2011.
30. DEWAR, M. J. S.; ZOEBICH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. **J. Am. Chem. Soc.** v.106, p.3902-09, 1985.
31. REDDY, R. N.; MUTYALA, R.; APAROY, P.; REDDANNA, P.; REDDY, M. R. Computer Aided Drug Design Approaches to Develop Cyclooxygenase Based Novel Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Drugs. **Curr Pharm Design**. v.13, p.3505-17, 2007.
32. KUNTZ, I. D. Structure-Based Strategies for Drug Design and Discovery. **Science**. v.257, p.1078-82, 1992.

33. HUI, Y. H.; CHANG, C. J.; MCLAUGHLIN, J. L.; POWELL, R. G. Justicidin B, a bioactive trace lignan from the seeds of *Sesbania drummondii*. **J Nat Prod.** v.46, p.1175-78, 1986.
34. NAGAI, H.; YAKUO, I.; AOKI, M.; TESHIMA, K.; ONO, Y.; SENGOKU, T.; SHIMAZAWA, T.; ABURADA, M.; KODA, A. The effect of gomisins A on immunologic liver injury in mice. **Planta Med.** v.55, p. 13-17, 1989.
35. OHKURA, Y.; MIZOGUCHI, Y.; SAGAKAMI, Y.; KOBAYASHI, K.; YAMAMOTO, S.; MORISAWA, S.; TAKEDA, S.; ABURADA, M. Inhibitory effect of TJN-100((+)-(6S,7S,R-biar)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,3,12-tetramethoxy-6,7-dimethyl-10,11-methylenedioxy-6-dibenzo[a,c]cyclooctenol) on immunologically induced liver injuries. **Japan J. Pharmacol.** v.44, p.179-85. 1987.
36. TAKEDA, S.; ARAI, I.; HASEGAWA, M.; TATSUGI, A.; ABURADA, M.; HOSOYA, E. Effect of gomisins A(TJN-100), a lignan compound isolated from *Schizandra* fruits, on liver function in rats. **Folia Pharmacol Jpn.** v.91(4), p.237-44, 1988.
37. AKIMOTO, K.; KIWA, Y.; AKAMATSU, T.; HIROSE, N.; SUGANO, M.; SHIMIZU, S.; YAMADA, H. Protective effects of sesamin against liver damage caused by alcohol or carbon tetra-chloride in rodents. **Ann Nutr Metab.** v.37, p.218-24, 1993.
38. KIM, J. Y.; LIM, H. J.; LEE, D. Y.; KIM, J. S.; KIM, D. H.; Lee, H. J.; KIM, H. D.; JEON, R.; RYU, J. H. In vitro anti-inflammatory activity of lignans isolated from *Magnolia fargesii*. **Bioorg Med Chem Lett.** v.19, p.937-40, 2009.
39. COY-BARRERA, E. D.; CUCA-SUARZ, L. E. *In vitro* anti-inflammatory effects of naturally-occurring compounds from two Lauraceae plants. **An Acad Bras Cienc.** v.83(4), p.1397-1402, 2011.
40. CUNHA, W. R., E SILVA, M. L. A.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBROSIO, S. R.; BASTOS, J. K. Lignans: Chemical, Biological and Clinical Properties. In: Rao, V. (Ed), **Phytochemicals – A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health.** Vina: In Tech. 2012. P.213-34.
41. RIÓS, J. L.; GINER, R. M.; PRIETO, J. M. New findings on the bioactivity of lignans. In *Studies in Natural Products Chemistry, Bioactive Natural Products (Part G)*. **Attaur-Rahman ed. Elsevier Science.** v.26, p.26183-292, 2002.
42. SALEEM, M.; KIM, H. J.; ALI, M. .; LEE, Y. S.. An update on bioactive plant lignans. **Nat Prod Rep.** v.22, p.696-716, 2005.

43. LI, N.; WU, J.; HASEGAWA, T.; SAKAI, J.; WANG, L.; KAKUTA, S.; FURUYA, Y.; TOMIDA, A.; TSURUO, T.; ANDO, M.. Bioactive dibenzylbutyrolactone and dibenzylbutanediol lignans from *Peperomia duclouxii*. **J Nat Prod** v.69, p.234-39, 2006.
44. MATSUMOTO, T.; HOSONO-NISHIYAMA, K.; YAMADA, H. Antiproliferative and apoptotic effects of butyrolactone lignans from *Arctium lappa* on leukemic cells. **Planta Med.** v.72, p.276-78, 2006.
45. YAMAGUCHI, S.; HAYASHI, H.; NAKASHIMA, Y.; KIRIKIHIRA, Y.; YAMADA, K.; MASUDA, T. Effect of benzylic oxygen on the antioxidant activity of phenolic lignans. **J Nat Prod.** v.68, p.1459-70, 2005.
46. CHARLTON, J. L. Antiviral activity of lignans. **J Nat Prod.** v.61, p.1447-51, 1998.
47. FAN, C. Q.; ZHU, X .Z.; ZHAN, Z. J.; JI, X. Q.; HUI, L.; YUE, J. M. Lignans from *Saussurea conica* and their NO production suppressing activity. **Planta Med.** v.72, p.590-95, 2006.
48. UMEZAWA, T. Diversity in lignan biosynthesis. **Phytochem Rev.** v.2, p.371-90, 2003.
49. WANG, L -Q.. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. **J Chromatogr B.** v. 777, p.289-309, 2002.
50. SMEDS, A. I.; SARINEN, N. M.; EKLUND, P. C.; SJOHOLM, R. E.; MAKELA, S. I.. New lignin metabolites in rat urine. **J Chromatogr B.** v. 816, p.87-97, 2005.
51. JANSEN, G. H. E.; ARTS, I. C. W.; NIELEN, M. W. F.; MULLER, M.; HOLLMAN, P. C. H.; KEIJER, J.. Uptake and metabolism of enterolactone and enterodiol by human colon epithelial cells. **Arch Biochem Biophys.** v. 435, p.74-82, 2005.
52. REZENDE, A. A. A.; MUNARI, C. C.; OLIVEIRA, P. F.; FERREIRA, N. H.; TAVARES, D. C.; E SILVA, M. L. A.; REZENDE, K. C. S.; SPANÓ, M. A.. A comparative study of the modulatory effects of (-)-cubebin on the mutagenicity/recombinogenicity induced by different chemical agentes. **Food Chem Toxicol.** v.55, p.645-52, 2013.
53. RESENDE, F. A.; TOMAZELLA, I. M.; BARBOSA, L. C.; PONCE, M.; FURTADO, R. A.; PEREIRA, A. C.; BASTOS, J. K.; E SILVA, M. L. A.; TAVARES, D. C.. Effect of the

dibenzylbutyrolactone lignan (-)-hinokinin on doxorubicin and methyl methanesulfonate clastogenicity in V78 Chinese hamster lung fibroblasts. **Mutat Res.** v.700, p.62-6, 2010.

54. KIM, S. H.; JANG, Y. P.; SUNG, S. H.; KIM, C. J.; KIM, J. W.; KIM, Y. C.. Hepatoprotective Dibenzylbutyrolactone Lignans of *Torreya nucifera* against CCl<sub>4</sub> - Induced Toxicity in Primary Cultured Rat Hepatocytes. **Biol Pharm Bull.** v.26(8), p.1202-05, 2003.
55. MEDOLA, J. F.; CINTRA, V. P.; E SILVA, E. P. P.; ROYO, V. A.; DA SILVA, R.; SARAIVA, J.; ALBUQUERQUE, S.; BASTOS, J. K.; E SILVA, M. L. A.; TAVARES, D. C.. (-)-Hinokinin causes antigenotoxicity but not genotoxicity in peripheral blood of Wistar rats. **Food Chem Toxicol.** v. 45, p.638-42, 2007.
56. DE REZENDE, A. A. A.; E SILVA, M. L. A.; TAVARES, D. C.; CUNHA, W. R. ; REZENDE, K. C. S.; BASTOS, J. K.; LEHMANN, M.; DE ANDRADE, H. H. R.; GUTERRES, Z. R.; SILVA, L. P.; SPANÓ, M. A.. The effect of the dibenzylbutyrolactolic lignan (-)-cubebin on doxorubicin mutagenicity and recombinogenicity in wing somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Food Chem Toxicol.** v.49, p.1235-41, 2011.
57. ZHANG, J., CHEN, J., LIANG, Z., ZHAO, C.. New Lignans and Their Biological Activities. **Chem Biodivers**, v. 11, p.1-54. 2014.
58. LINDNER, M.; SIPPL, W.; ADWAN, A. A. R. Pharmacophore Elucidation and Molecular Docking Studies on 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic Acid Derivatives as COX-2 Inhibitors. **Sci Pharm.**v.78, p.195-214, 2010.
59. PRASIT, P.; WANG, Z.; BRIDEAU, C.; CHAN, C. -C.; CHARLESON, S.; CROMLISH, W.; ETHIER, D.; EVANS, J. F.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; GAUTHIER, J. Y.; GORDON, R.; GUAY, J.; GRESSER, M.; KARGMAN, S.; KENNEDY, B.; LEBLANC, Y.; LÉGER, S.; MANCINI, J.; O'NEILLI, G. P.; OUELLET, M.; PERCIVAL, M. D.; PERRIER, H.; RIENDEAU, D.; RODGER, I.; TAGARI, P.; THÉRIEN, M.; VICKERS, P.; WONG, E.; XU, L. -J.; YOUNG, R. N.; ZAMBONI, R. The Discovery of Rofecoxib, [MK 955, VIOXX<sup>®</sup>, 4-(4'-METHYLSULFONYLPHENYL)-3-PHENYL-2(5H)-FURANONE], an Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitor. **Bioorg Med Chem Lett.** v.9, p.1773-77, 1999.
60. LEE, S. H.; SON, M. J.; JU, H. K.; LIN, C. X.; MOON, T. C.; CHOI, H. -G.; SON, J. K.; CHANG, H. W.. Dual Inhibition of Cyclooxygenases-2 and 5-Lipoxygenase by Deoxydopodophyllotoxin in Mouse Bone Marrow-Derived Mast Cells. **Biol Pharm Bull** v.27(6), p.786-88. 2004.

61. DA SILVA, R.; DE SOUZA, G. H. B.; DA SILVA, A. A.; DE SOUZA, V. A.; PEREIRA, A. C.; ROYO, V. D. A.; E SILVA, M. L. A.; DONATE, P. M.; DE MATOS, A. L. S.; CARVALHO, J. C. T..Synthesis and biological activity evaluation of lignan lactones derived from (-)-cubebin. **Bioorg Med Chem Lett**. v.15, p.1033-37. 2005.
62. JONES, G.; WILLET, P.; GLEN, R. C.; LEACH, A. R.; TAYLOR, R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. **J Mol Biol**. v.267, p.727-48, 1997.
63. JONES, G.; WILLET, P.; GLEN, R.. Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. **J Mol Biol**. v.245, p.43-53, 1995.
64. VERDONK, M. L.; COLE, J. C.; HARTSHORN, M. J.; MURRAY, C. W.; TAYLOR, R. D. Improved Protein–Ligand Docking Using GOLD. **Proteins**. v.52, p.609-23, 2003.
65. GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10<sup>a</sup>ed., Ed Mc Graw Hill, RJ, 2005.
66. MALKOWISKI, M. G.; GINELL, S. L.; SMITH, W. L.; GARAVITO, R. M.. The Productive Conformation of Arachidonic Acid Bound to Prostaglandin Synthase. **Science**. v.289. p.1933-37. 2000.
67. MICHAUX, C.; CHARLIER, C; JULÉMONT, F.; DE LEVAL, X.; DOGNÉ, J. M.; PIROTTE, B.; DURANT, F. A new potential cyclooxygenase inhibitor, pyrinic amaloque of nimessulida. **Eur J Med Chem**. v.40, p.1316-24, 2005.
68. KURUMBAIL, R .G.; STEVENS, A. M.; GIERSE, J. K.; MCDONALD, J. J.; STEGMAN, R. A.; PAK, J. Y.; GILDEHAUS, D.; MIYASHIRO, J. M.; PENNING, T. D.; SEIBERT, K.; ISAKSON, P. C.; STALLINGS, W. C. Structural basis for selective inhibiton cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. **Nature**. V.384, p.644-48. 1996.
69. MARCOTULLIO, M. C.; PELOSI, A.; CURINI, M. Hinokinin, an Emerging Bioactive Lignan. **Molecules**. v.19, p.14862-78, 2014.
70. PICOT, D.; LOLL, P. J.; GARAVITOO, R. M. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1. **Nature**. v.367, p.243-49, 1994.
71. LUONG, C.; MILLER, A.; BARNETT, J.; CHOW, J.; RAMESHA C.; BROWNER, M. F. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. **Nat Struct Biol**. v.3, p.927-33, 1996.

72. LLORENS, O.; PEREZ, J. J.; PALOMER, A.; MAULEON, D. Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors. **J Mol Graph Model**. v.20, p.359-71, 2002.
73. SOLIVA, R.; ALMANSA, C.; KALKO, S. G.; LUQUE, F. J.; OROZCO, M. Theoretical Studies on the Inhibition Mechanism of Cyclooxygenase-2. Is There a Unique Recognition Site? **J Med Chem**. v.46, p.1372-82, 2003.
74. LLORENS, O.; PEREZ, J. J.; PALOMER, A.; MAULEON, D.. Structural Basis of the Dynamic Mechanism of Ligand Binding to Cyclooxygenase. **Bioorg Med Chem Lett**. v. 9, p. 2779-84, 1999.
75. X-ray crystal structure coordinates of inhibitor/COX-1 and 2 complexes have been deposited into the Protein Data Bank with accession code 3kk6 and 3LN1 (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3kk6> e 3ln1, respectively ), 2009.
76. KIM, H. -J.; CHAE, C. H.; YI, K. Y.; PARK, K. -L.; YOO, S. -E. Computational studies of COX-2 inhibitors: 3D-QSAR and docking. **Bioorgan Med Chem**. v.12, p.1629-41, 2004.
77. CANNON, G. W.. Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors. **Drugs Today**. v.35(7), p.487-96, 1999.
78. RAO, P. N. P.; KNAUS, E.E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. **J Pharm Pharmaceut Sci**. v.11(2), p.81s-110s, 2008.
79. MARNETT, L. J. Mechanisms of cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular side effects: the plot thickens. **Cancer Prev Res (Phila)**. v.2(4), p.288-90, 2009.
80. ADINARAYANA, K. P. S.; REDDY, P. A.; Babu, P. A.. Structural Studies on docking COX-2 inhibitors. **Int J Bioinform Res**. v.1(1), p.21-26, 2012.
81. PHAM, V. C.; SHIN, J. S.; CHOI, M. J.; LEE, T. W. K.; KIJAEE, K. K. J.; Kim, J.; CHOO, D. J.; LEE, K. T.; LEE, J. Y.. Biological Evaluation and Molecular Docking Study of 3-(4-Sulfamoylphenyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione as COX-2 Inhibitor. **Bull Korean Chem Soc**. v. 33, No. 2, p.721-24, 2012.

82. ORJALES, A.; MOSQUERA, R.; LÓPEZ, B.; OLIVEIRA, R.; LABEAGA, L.; NÚÑEZ, M. T.. Novel 2-(4-methylsulfonylphenyl)pyrimidine derivatives as highly potent and specific COX-2 inhibitors. **Bioorgan Med Chem.** v.16, 2183-99. 2008.
83. ZARGHI, A.; ARFAEI, S.; GHODS, R.. Design and synthesis of new 2,4,5-triarylimidazole derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. **Med Chem Res.** v.21, p.1803-10. 2012.
84. WANG, J. L.; CARTER, J.; KIEFER, J. R.; KURUMBAIL, R. G.; PAWLITZ, J. L. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors-part I: the first clinical candidate. **Bioorg Med Chem Lett.** v.20, p.7155-8, 2010.
85. QIU, K. -M.; YAN, R.; XING, M.; WANG, H. -H.; CUI, H. -E.; GONG, H. -B.; ZHU, H. -L. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of dihydro-pyrazolyl-thiazolinone derivatives as potential COX-2 inhibitors. **Bioorgan Med Chem.** v.20, p.6648-54, 2012.
86. RABEA, S. M.; EL-KOUSSI, N. A.; HASSAN, H. Y.; ABOUL-FADLI, T.. Synthesis of 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic Acid Derivatives of Potential Anti-inflammatory Activity. **Arch Pharm Chem Life Sci.** v.339, p.32-40, 2006.
87. HWANG, S. H.; WAGNER, K. M.; MORISSEAU, C.; LIU, J. Y.; DONG, H.; WECKSLER, A. T.; HAMMOCK, B. D.. Synthesis and Structure Activity Relationship Studies of Urea-Containing Pyrazoles as Dual Inhibitors of Cyclooxygenase-2 and Soluble Epoxide Hydrolase. **J. Med. Chem.** v.54, p.3037-50, 2011.
88. SANTOS, J. L.; BLAU, L.; MENEGON, R. F.; OLIVEIRA, H. P.; BUELONI, R. H.; BOFFO, E.; MACHADO, R. G. P.; LONGO, M. C.; CHUNG, M. C. Síntese e modelagem molecular do novo derivado indolinônico como candidato a anti-inflamatório COX-2 seletivo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v.28, n.2, p.235-40, 2007.
89. PALOMER, A.; CABRÉ, F.; PASCUAL, J.; CAMPOS, J.; TRUJILLO, M. A.; ENTRENA, A.; GALLO, M. A.; GARCIA, L.; MAULEÓN, D.; ESPINOSA, A.. Identification of Novel Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors Using Pharmacophore Models. **J Med Chem.** v.45, p.1402-11, 2002.
90. ABDELAZEEM, A. H.; GOUDA, A. M.; OMAR, H. A.; TOLBA, M. F. Design, synthesis and biological evaluation of novel diphenylthiazole-based cyclooxygenase inhibitors as potential anticancer agents. **Bioorg Chem.** v.57, p.132-41, 2014.

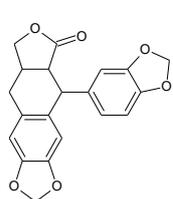
91. TRUMMLITZ, G.; VAN RYN, J. Designing selective COX-2 inhibitors: molecular modeling approaches. **Curr Opin Drug Discov Dev.** v.5(4), p.550-61, 2002.
92. TRAZZI, G.. **Síntese de Lignanas a Partir de Adutos de Morita-Baylis-Hillman: Uma Via Geral de Acesso a Lignanas Biologicamente Ativas.** 2008. Tese de doutorado. Instituto de Química. UNICAMP.
93. BASTOS, J. K.; ALBUQUERQUE, S.; SILVA, M. L. A. Evaluation of the trypanocidal activity of lignans isolated from the leaves of *Zanthoxylum naranjillo*. **Planta Med.**, v.65, p.541-44, 1999.
94. HEITNER, C.; DIMMEL, D.; SCHMIDT, J.. **Lignin and Lignans: Advances in Chemistry.** Cp 17. 1ªed. CRC Press. 683pgs. 2010.
95. GUERRAM, M.; JIANG, Z. -Z.; ZHANG, L. -Y.. Podophyllotoxin, a medicinal agent of plant origin: past, present and future. **Chinese J Nat Med.** v.10(3). p.161-69, 2012.
96. GUERRERO, E.; ABAD A.; MONTENEGRO, G.; DEL OLMO, E.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; SAN FELICIANO, A.. Analgesic and anti-inflammatory activity of podophyllotoxin derivatives. **Pharm Biol.** v.51(5), pg.566-72, 2013.
97. FITZGERALD, T. J.; WILLIAMS, B.; UYEKI, E. M.. Effects of Antimitotic and Anti-Inflammatory Agents on Sodium Urate-Induced Paw Swelling in Mice. **Pharmacology.** v.6, pg.265-73, 1971.
98. KHALED, M.; JIANG, Z. -Z.; ZHANG, L. -Y.. Deoxypodophyllotoxin: A promising therapeutic agente from herbal medicine. **J Ethnopharmacol.** v.149. p. 24-34, 2013.
99. DE SOUZA, V. A.; DA SILVA, R.; PEREIRA, A. C.; ROYO, V. A.; SARAIVA, J.; MONTANHEIRO, M.; DE SOUZA, G. H.; DA SILVA FILHO, A. A.; GRANDO, M. D.; DONATE, P. M.; BASTOS J. K.; ALBUQUERQUE, S.; E SILVA, M. L.. Trypanocidal activity of (-)-cubebin derivatives against free amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorg Med Chem Lett.** v.15(2), p. 303-07, 2005.
100. RUAS, M. M.. **Síntese total e Investigação da Atividade Tripanocida e Antimicrobica de Lignanas Arilnaftalênicas.** 2008. 107 fls. Mestrado em Ciências, área de concentração química. Universidade de Franca – Franca – SP.

101. BAN, H. S.; LEE, S.; KIM, Y. P.; YAMAKI, K.; SHIN, K. H.; OHUCHI, K. Inhibition of prostaglandin E<sub>2</sub> production by taiwanin C isolated from the root *Acanthopanax chiisanensis* and mechanism of action. **Biochem Pharmacol.** v.64, p.1345-53, 2002.
102. SCHWEDE, T.; PEITSCAND, M. **Computational Structural Biology - Methods Applications.** Cap. 17. World Scientific Publishing Co. Pte. 779 pgs. Singapore. 2008.
103. MORGON, N. H.; COUTINHO, K.. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular.** Livraria da Física. 540 pgs. São Paulo. 2007.
104. HABEEB, A. G.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Design and Synthesis of Celecoxib and Rofecoxib Analogues as Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors: Replacement of Sulfonamide and Methylsulfonyl Pharmacophores by an Azido Bioisostere. **J Med Chem.** v. 44, p. 3039-42, 2001.
105. CHEN, Q. -H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E.. Synthesis and biological evaluation of a novel class of rofecoxib analogues as dual inhibitors of cyclooxygenases (COXs) and lipoxygenases (LOXs). **Bioorgan Med Chem.** v. 14, p.7898-909, 2006.
106. SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. **Pharmacol Rev.** v.56, p.387-437, 2004.
107. MANCINI, J. A.; RIENDEAU, D.; FALGUEYRET, J. P.; VICKERS, P. J.; O'NEILLI, G. P. Arginine 120 of Prostaglandin G/H Synthase-1 Is Required for the Inhibition by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Containing a Carboxylic Acid Moiety. **J Biol Chem.** v.270(49), p.29272-77, 1995.
108. MARTIĆ, M.; TATIĆ, I.; MARKOVIĆ, S.; KUJUNDŽIĆ, N.; KOSTRUN, S. Synthesis, biological activity and molecular modeling studies of novel COX-1 inhibitors. **Eur J Med Chem.** v.39, p.141-51, 2004.
109. BHATTACHARYYA, D. K.; LECOMTE, M.; RIEKE, C. J.; GARAVITO, R. M.; SMITH, W. L. Involvement of Arginine 120, Glutamate 514, and Tyrosine 354 in the Binding of Arachidonate and 2-Phenylpropionic Acid Inhibitors to the Cyclooxygenase Active Site of Ovine Prostaglandin Endoperoxide H Synthase-1. **J Biol Chem.** v.271(4), p.2179-84, 1996.
110. GIERSE, J. K.; MCDONALD, J. J.; HAUSER, S. D.; RANGWALA, S. H.; KOBOLDT, C. M.. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. **J Biol Chem.** v.271, p.15810-4, 1996.

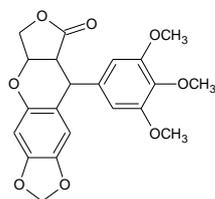
111. GUO, Q.; WANG, L. H.; RUAN, K. H.; KULMACZ, R. J. Role of Val498 in time-dependent inhibition of human prostaglandin H synthase-2 cyclooxygenase activity by isoform-selective agents. **J Biol Chem.** v.271(32), p.19134-9, 1996.
112. WONG, E.; BAYLY, C.; WATERMAN, H. L.; RIENDEAU, D.; MANCINI, J. A. Conversion of prostaglandin G/H synthase-1 into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His503 --> Arg and Ile513 --> val mutation. **J Biol Chem.** v.272(14), p.9280-6, 1997.
113. DESIRAJU, G. R.; SARKEL, S. N-H...O, O-H...O, and C-H...O hydrogen bonds in protein-ligand complexes: strong and weak interactions in molecular recognition. **Proteins.** 9v.54, p.247-58, 2004.

## ANEXO

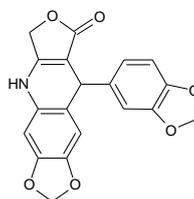
## Arltetralinas



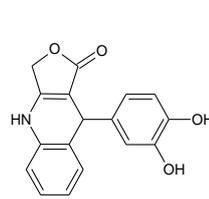
11



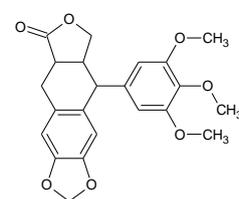
12



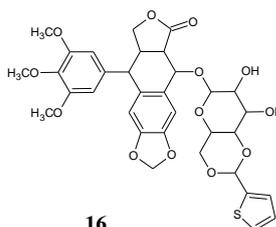
13



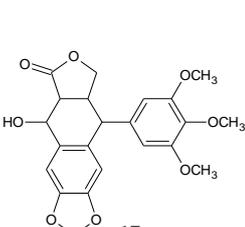
14



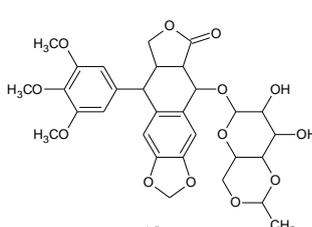
15



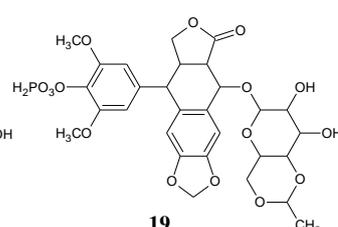
16



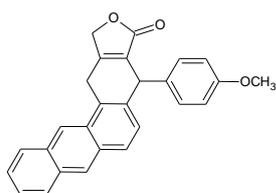
17



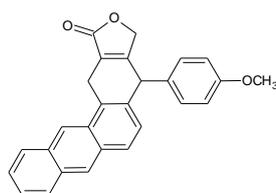
18



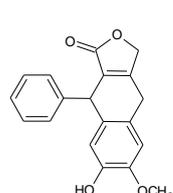
19



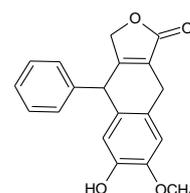
20



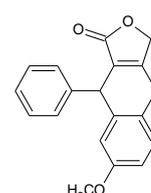
21



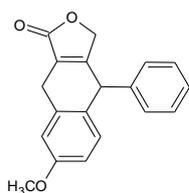
22



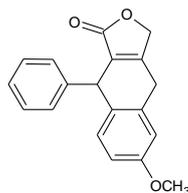
23



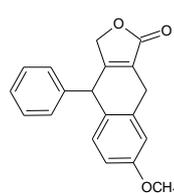
24



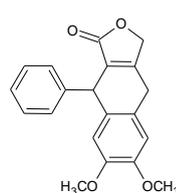
25



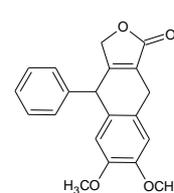
26



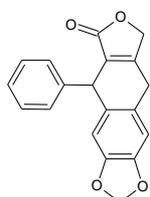
27



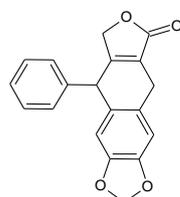
28



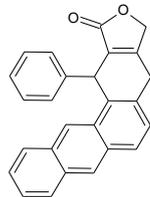
29



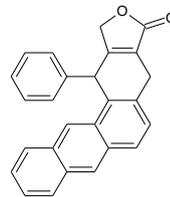
30



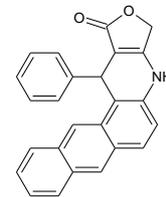
31



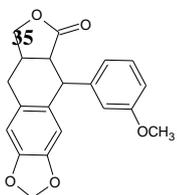
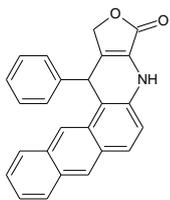
32



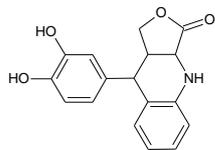
33



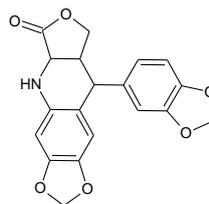
34



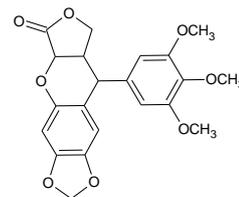
36



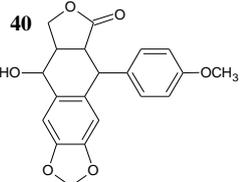
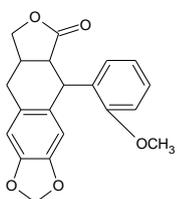
37



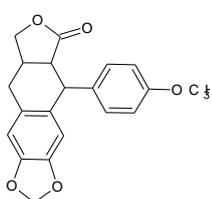
38



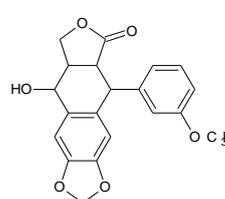
39



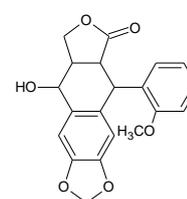
41



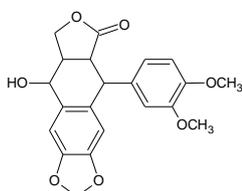
42



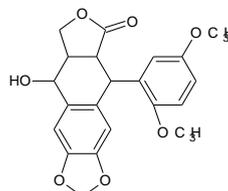
43



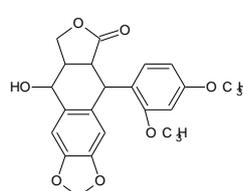
44



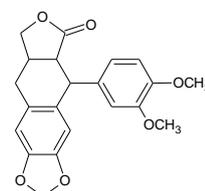
45



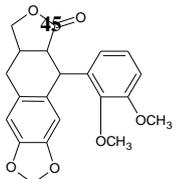
46



47



48



49



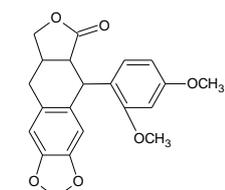
50



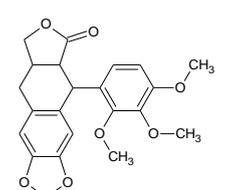
51



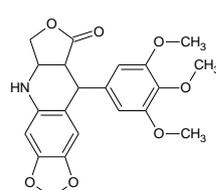
52



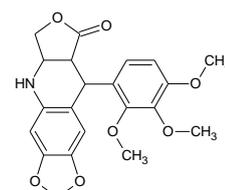
53



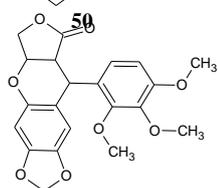
54

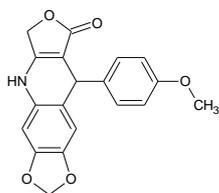


55

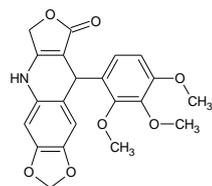


56

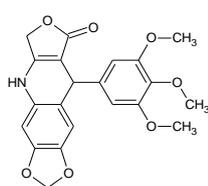




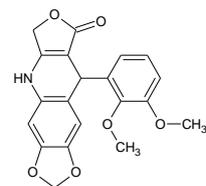
55



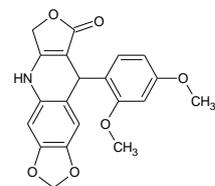
56



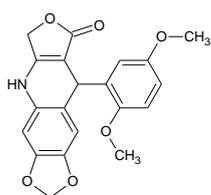
57



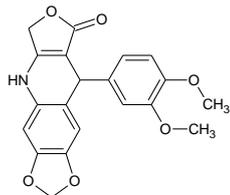
58



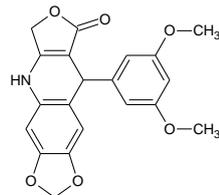
59



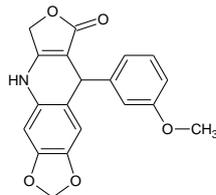
60



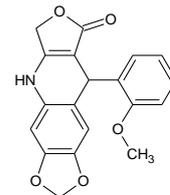
61



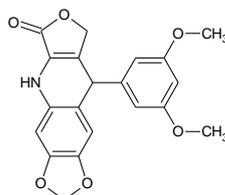
62



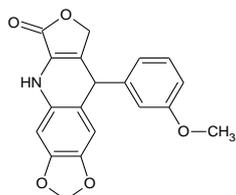
63



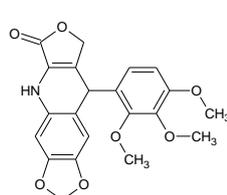
64



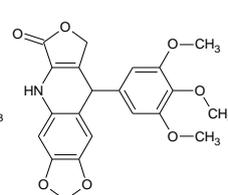
65



66



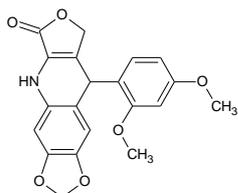
67



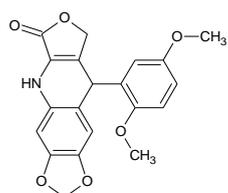
68



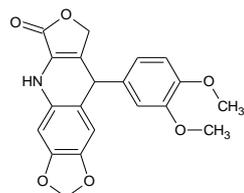
69



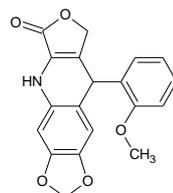
70



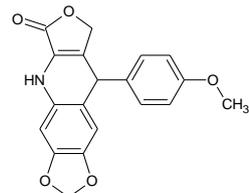
71



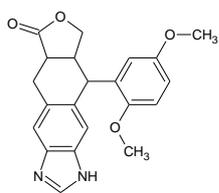
72



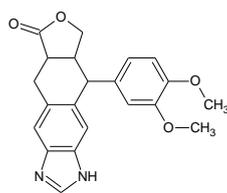
73



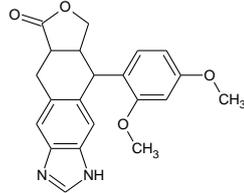
74



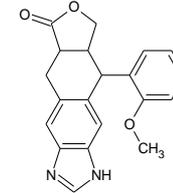
75



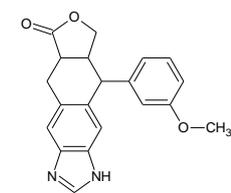
76



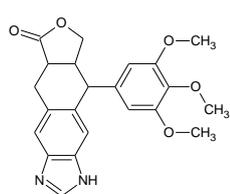
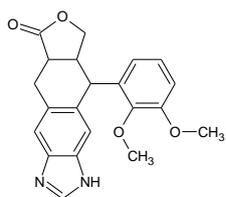
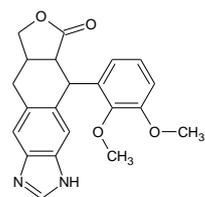
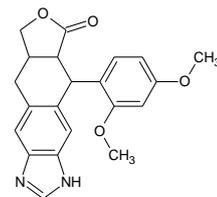
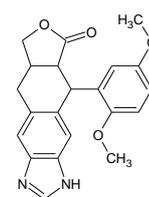
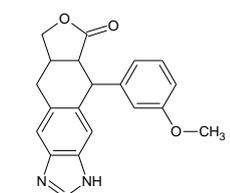
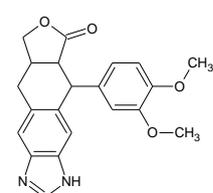
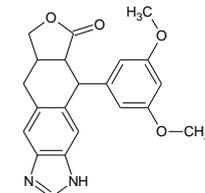
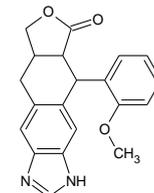
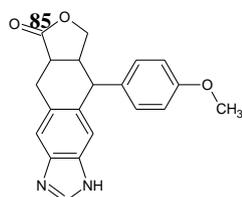
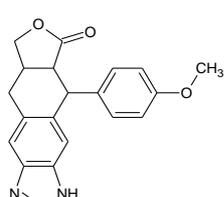
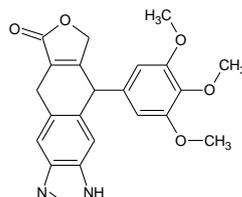
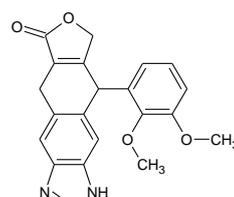
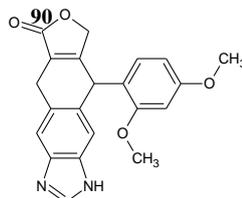
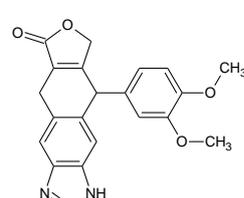
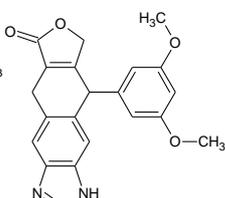
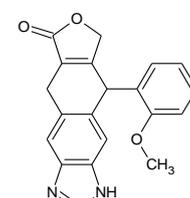
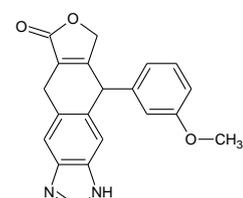
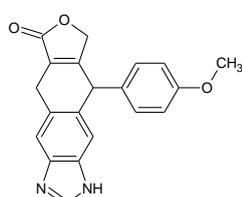
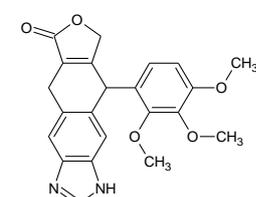
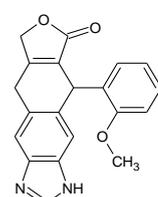
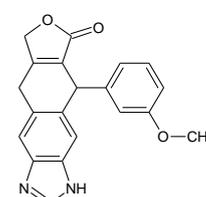
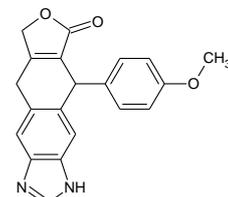
77

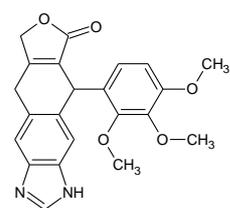


78

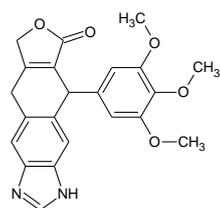


79

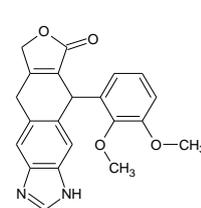
**80****81****82****83****84****85****86****87****88****89****90****91****92****93****94****95****96****97****98****99****100****101****102****103****104**



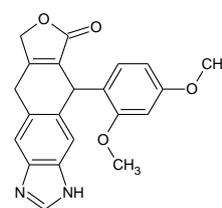
105



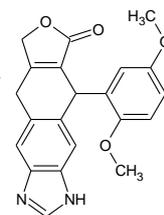
106



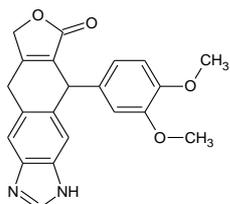
107



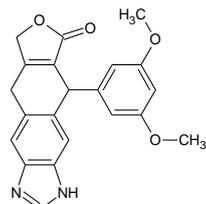
108



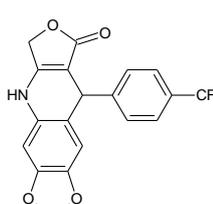
109



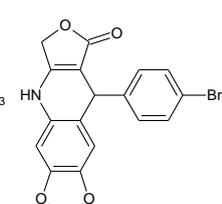
110



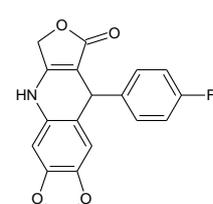
111



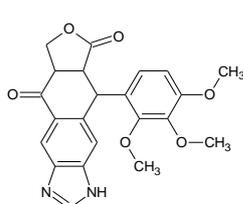
112



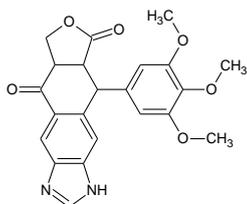
113



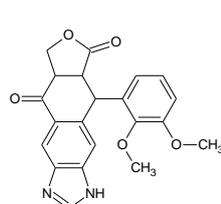
114



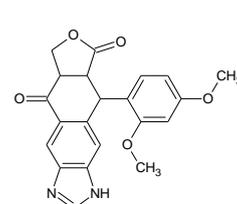
115



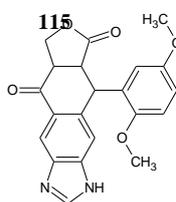
116



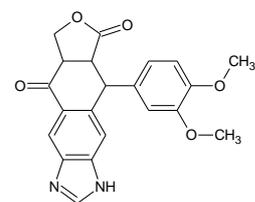
117



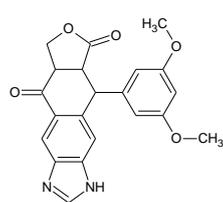
118



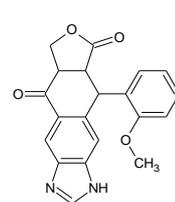
119



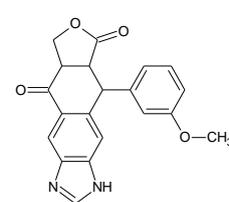
120



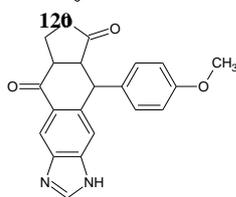
121



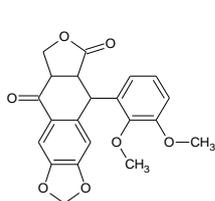
122



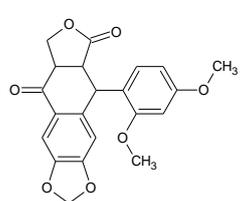
123



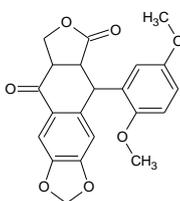
124



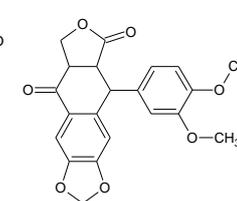
125



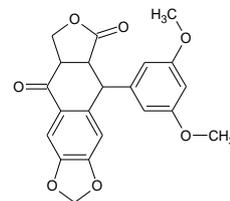
126



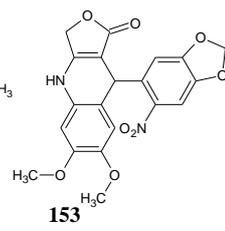
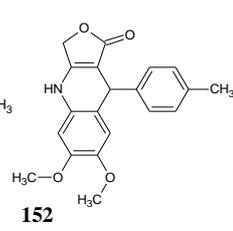
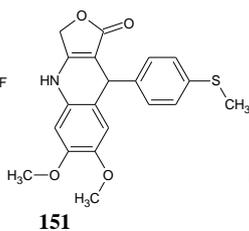
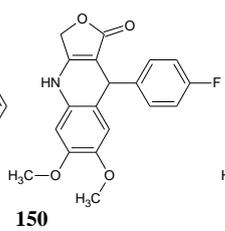
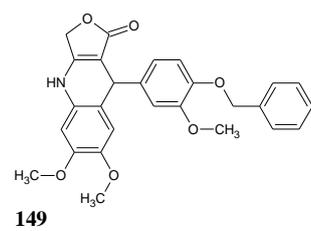
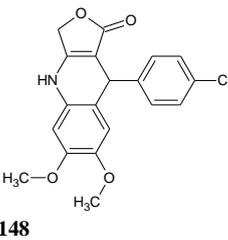
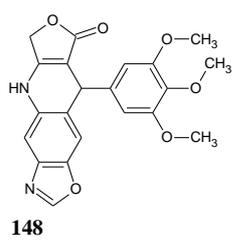
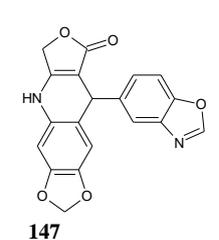
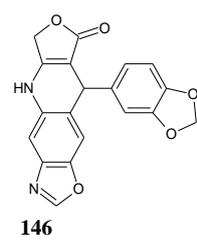
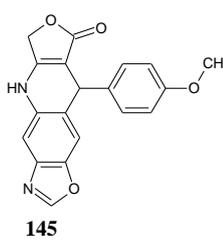
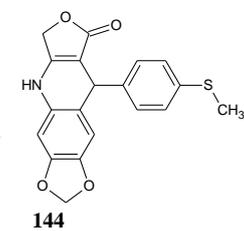
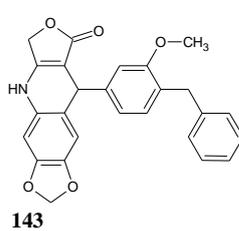
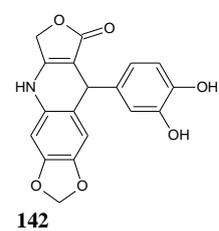
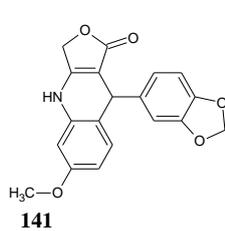
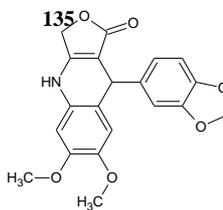
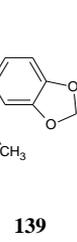
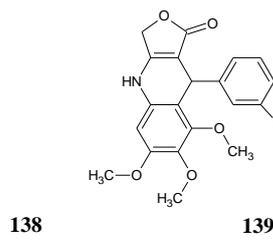
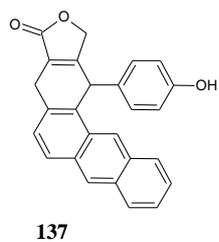
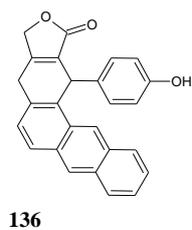
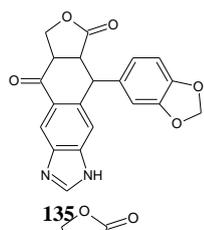
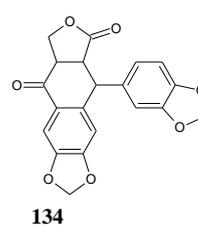
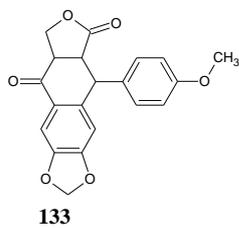
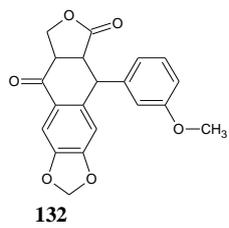
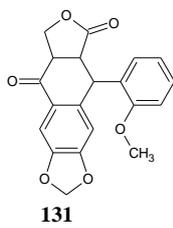
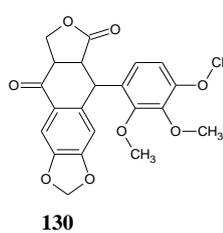
127

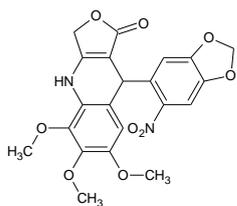


128

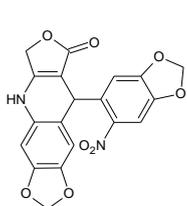


129

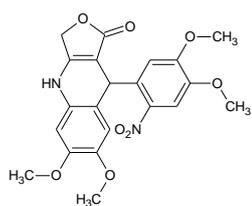




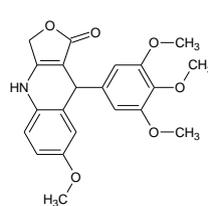
154



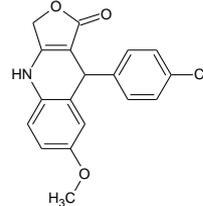
155



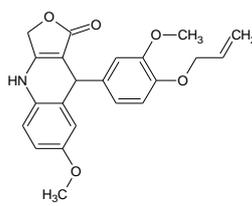
156



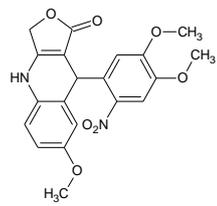
157



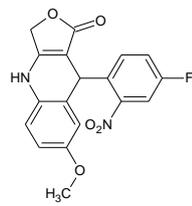
158



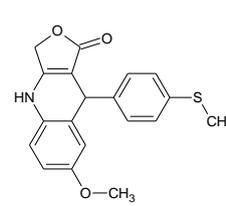
159



160



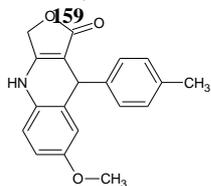
161



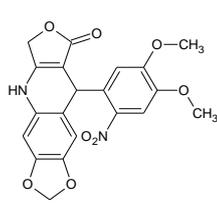
162



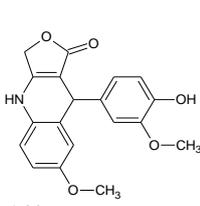
163



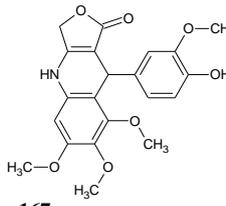
164



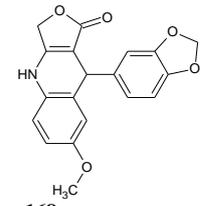
165



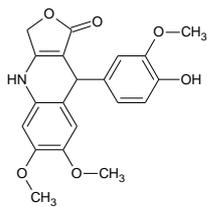
166



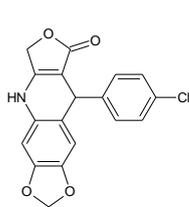
167



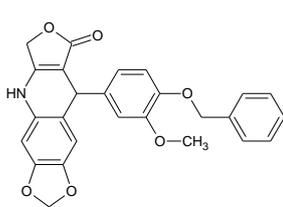
168



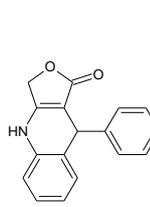
169



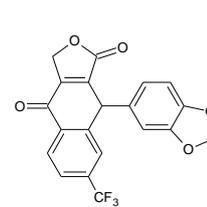
170



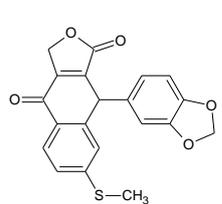
171



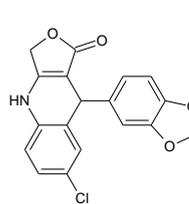
172



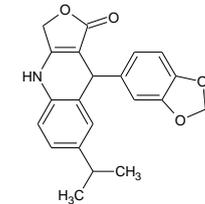
173



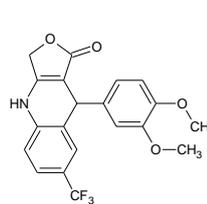
174



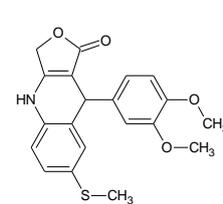
175



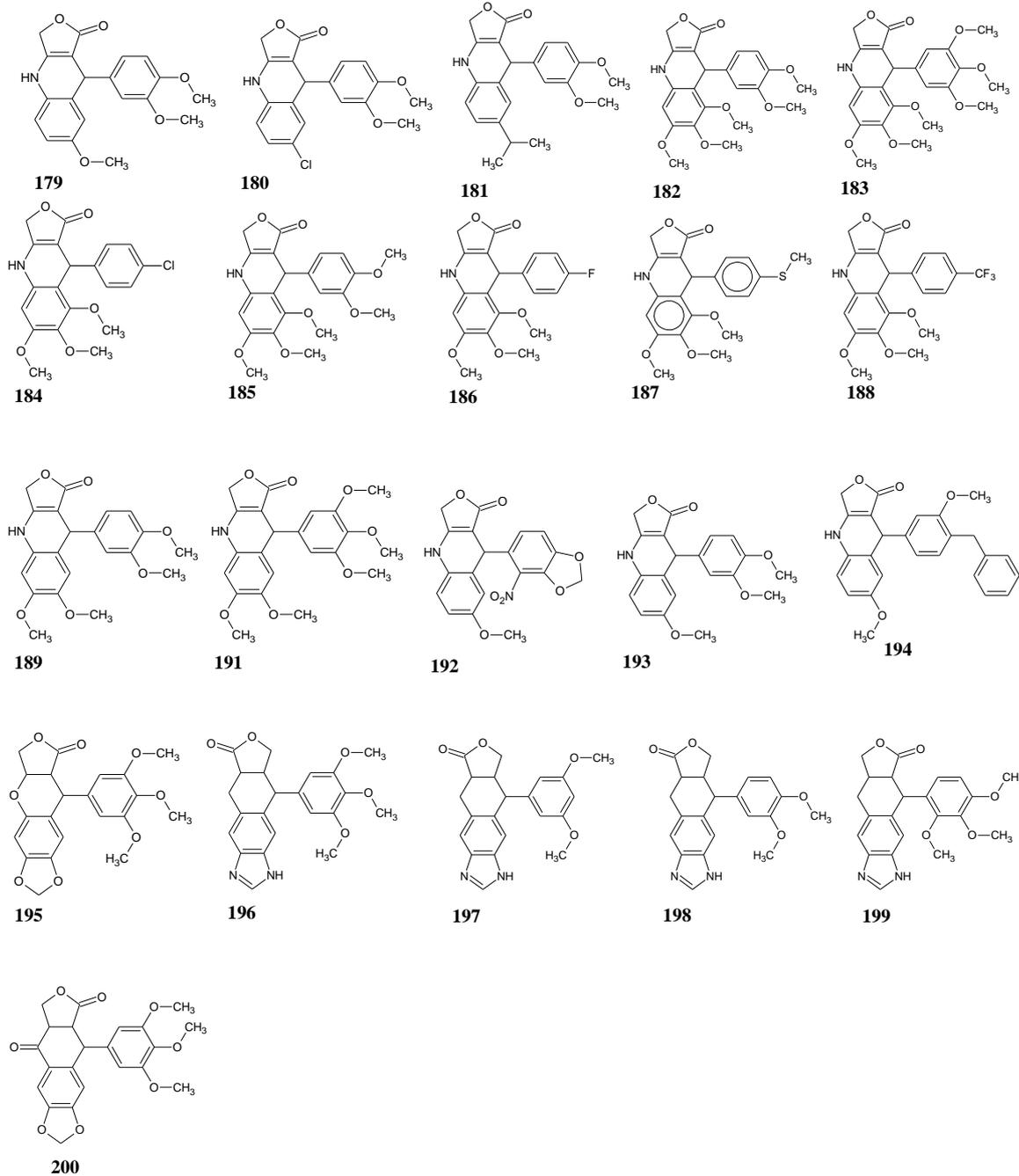
176



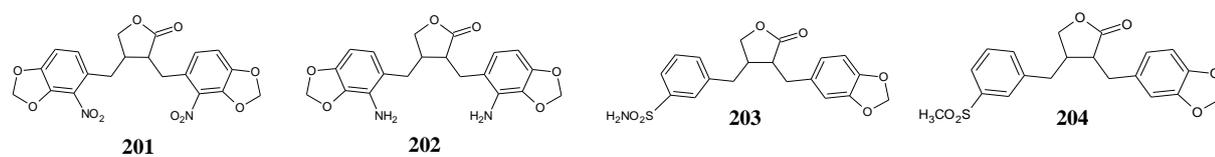
177

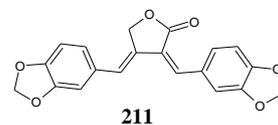
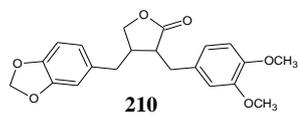
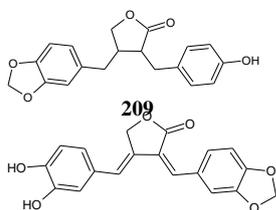
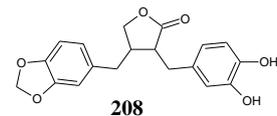
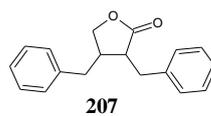
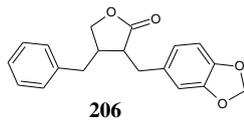
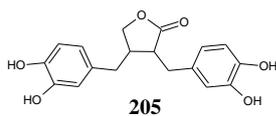


178

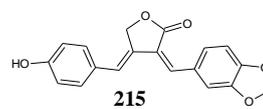
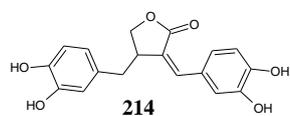
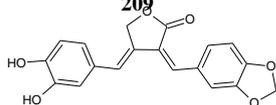


### Dibenzilbutirolactonas

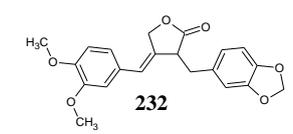
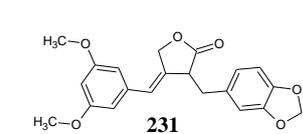
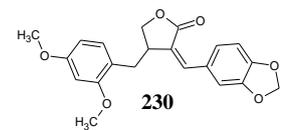
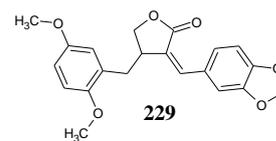
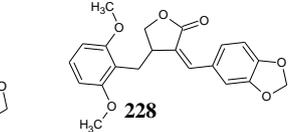
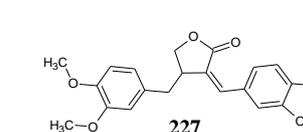
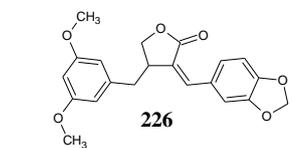
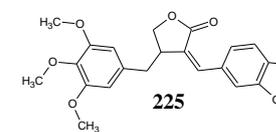
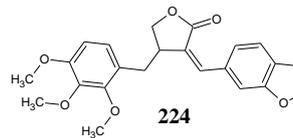
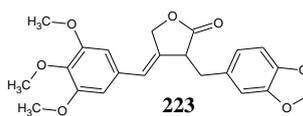
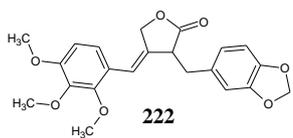
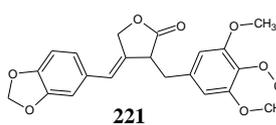
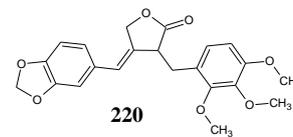
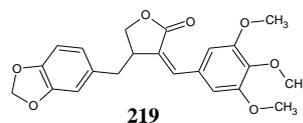
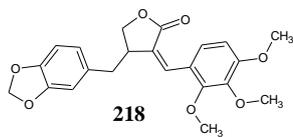
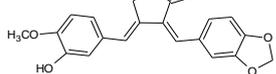


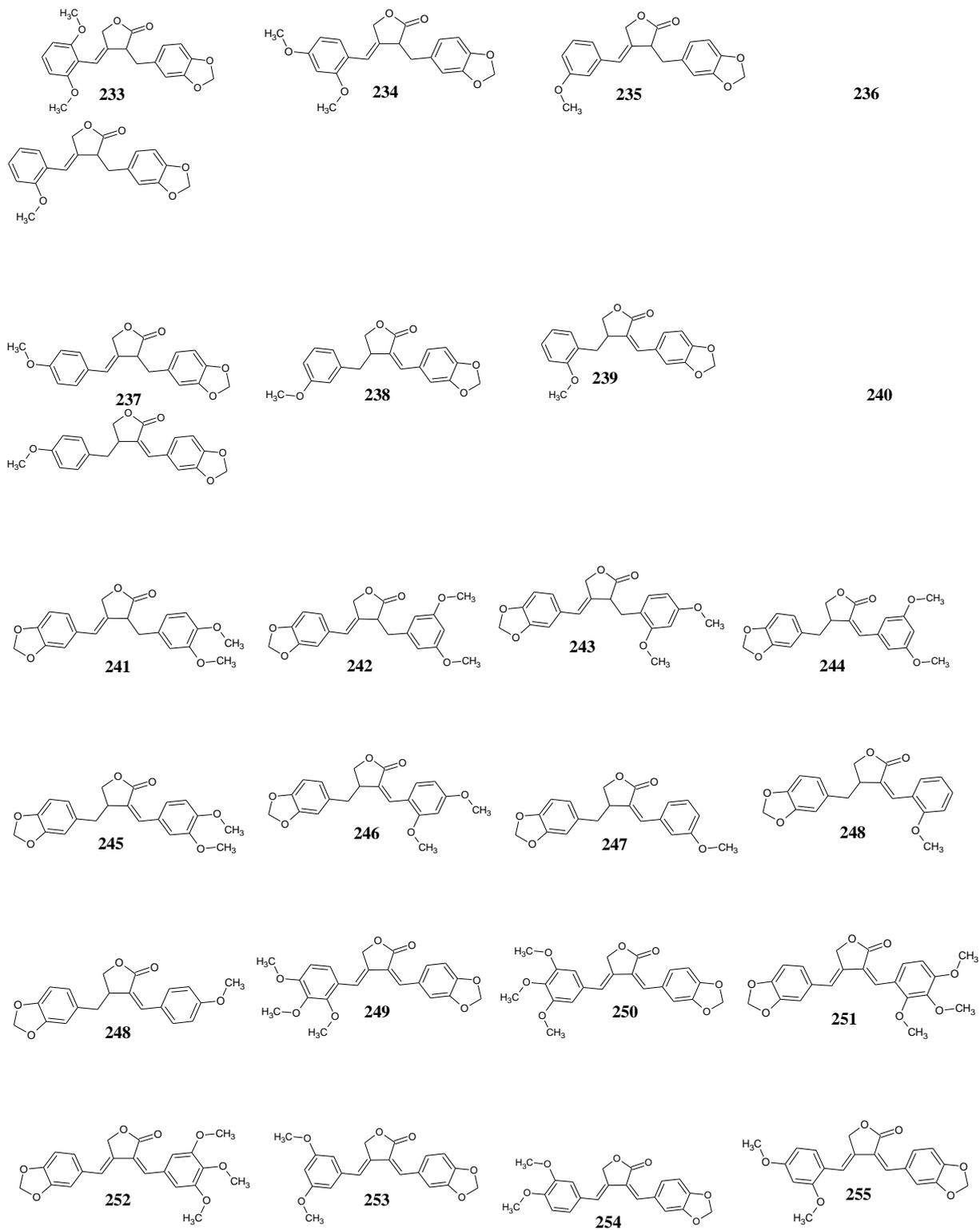


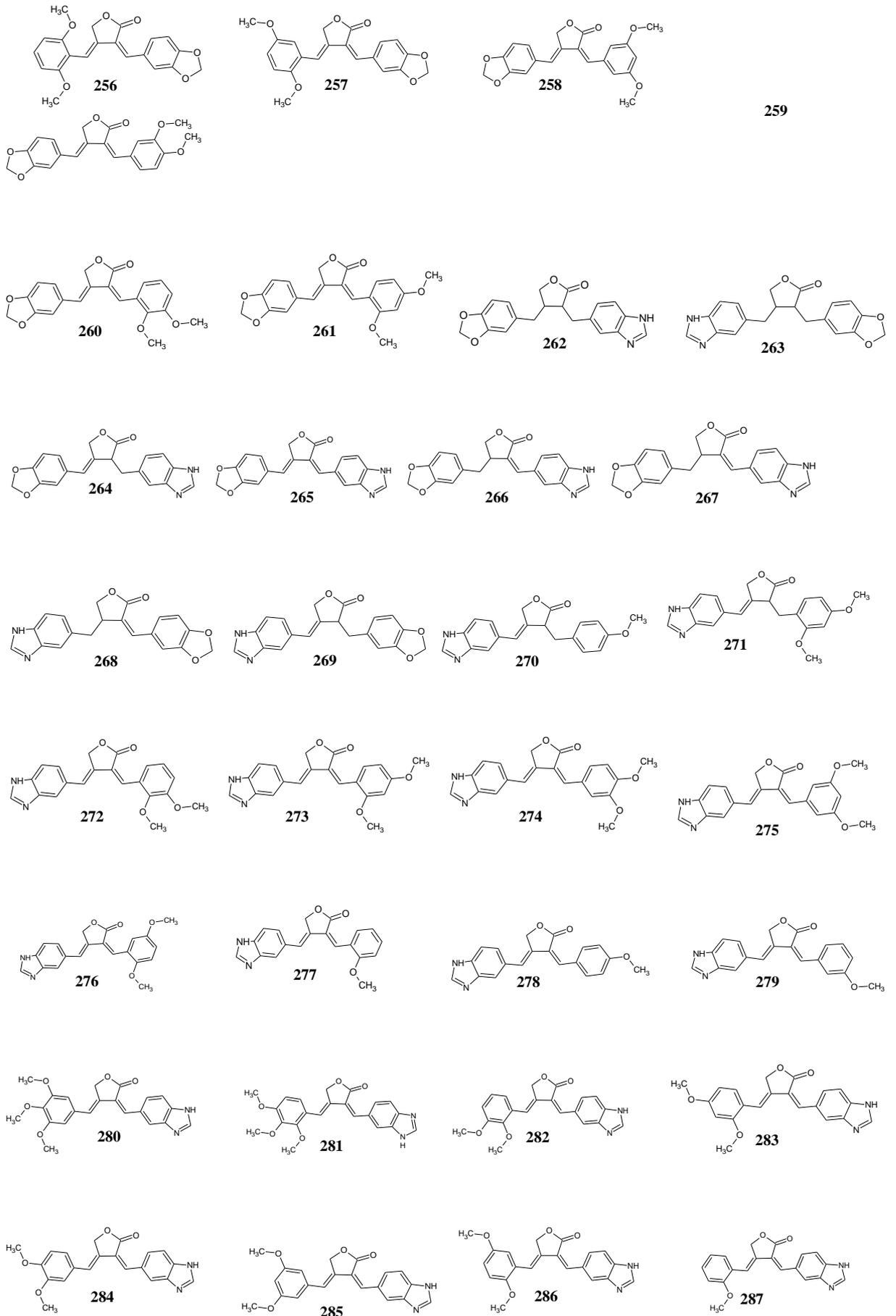
**212**

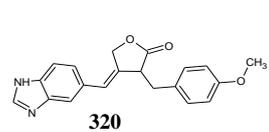
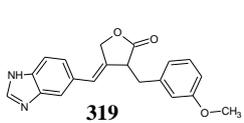
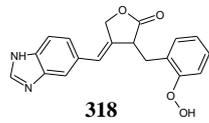
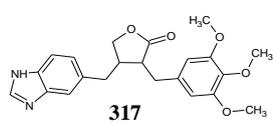
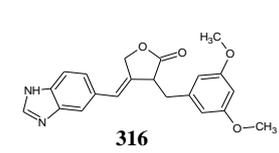
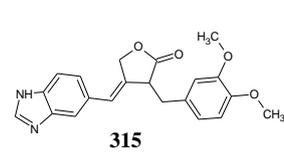
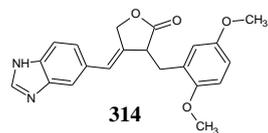
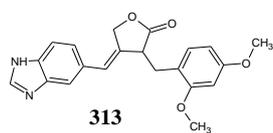
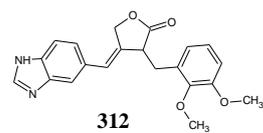
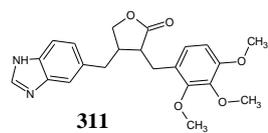
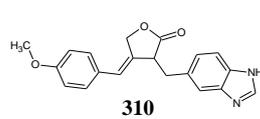
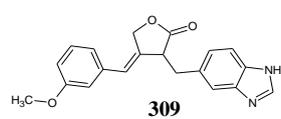
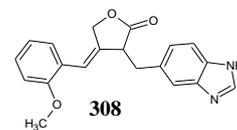
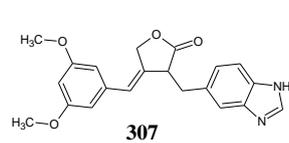
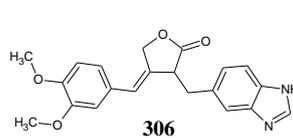
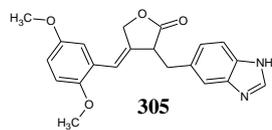
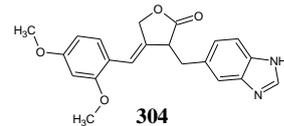
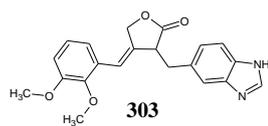
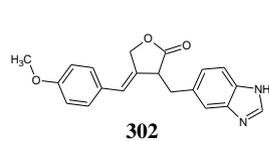
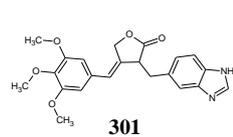
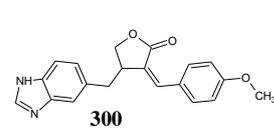
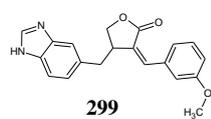
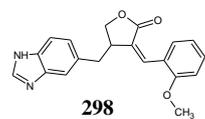
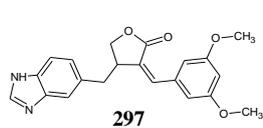
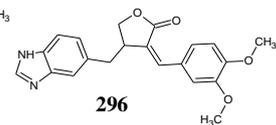
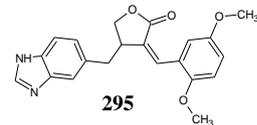
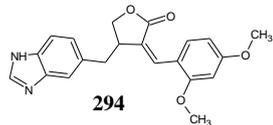
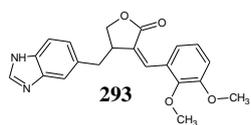
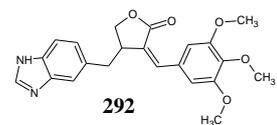
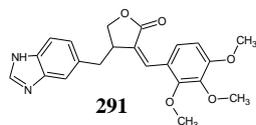
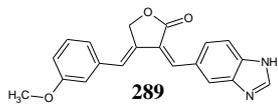
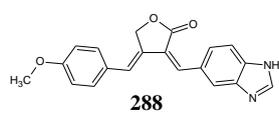


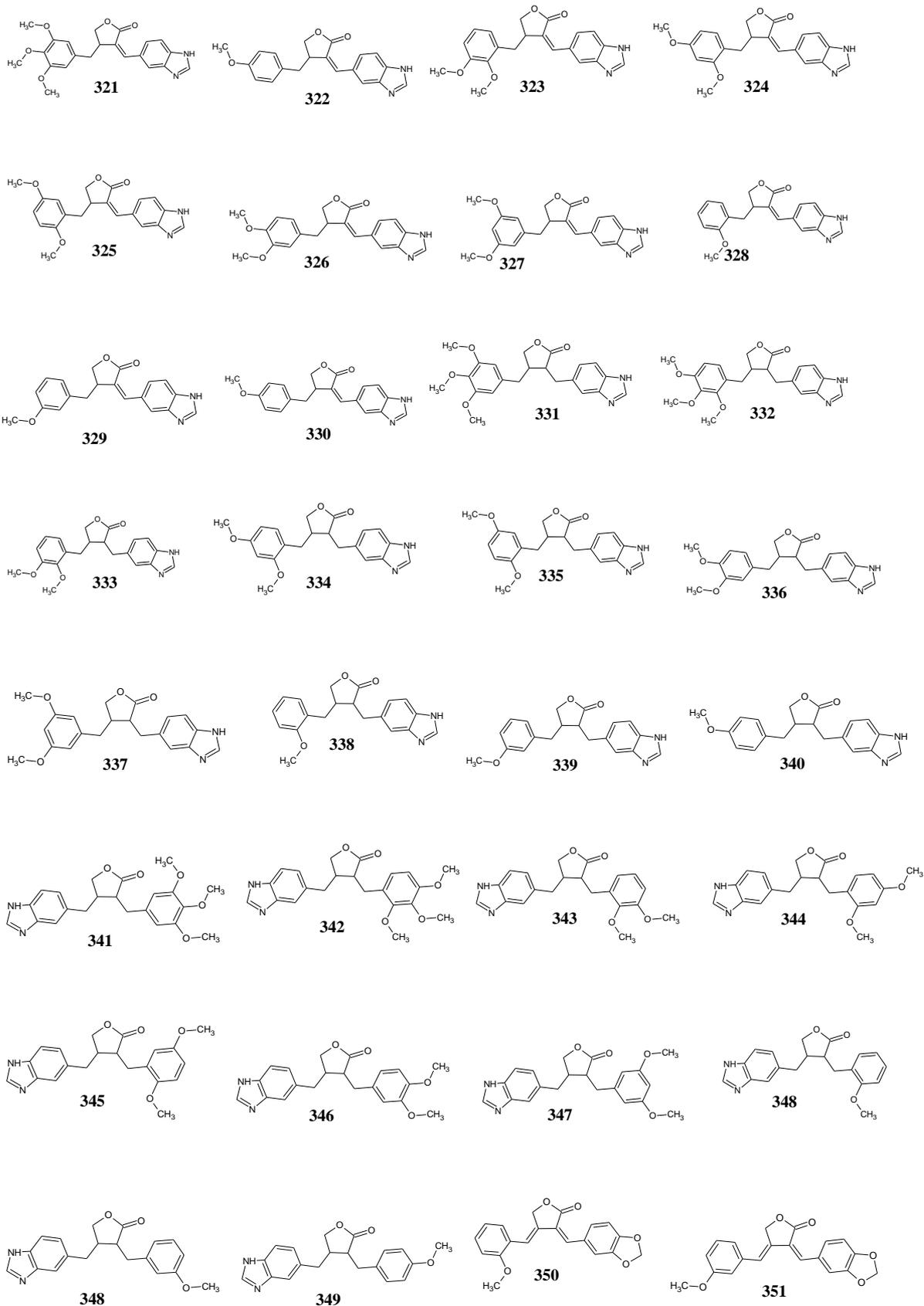
**216**

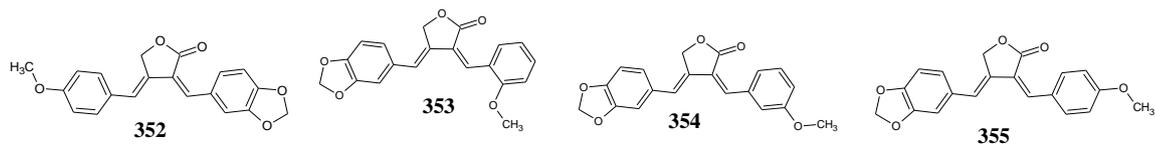




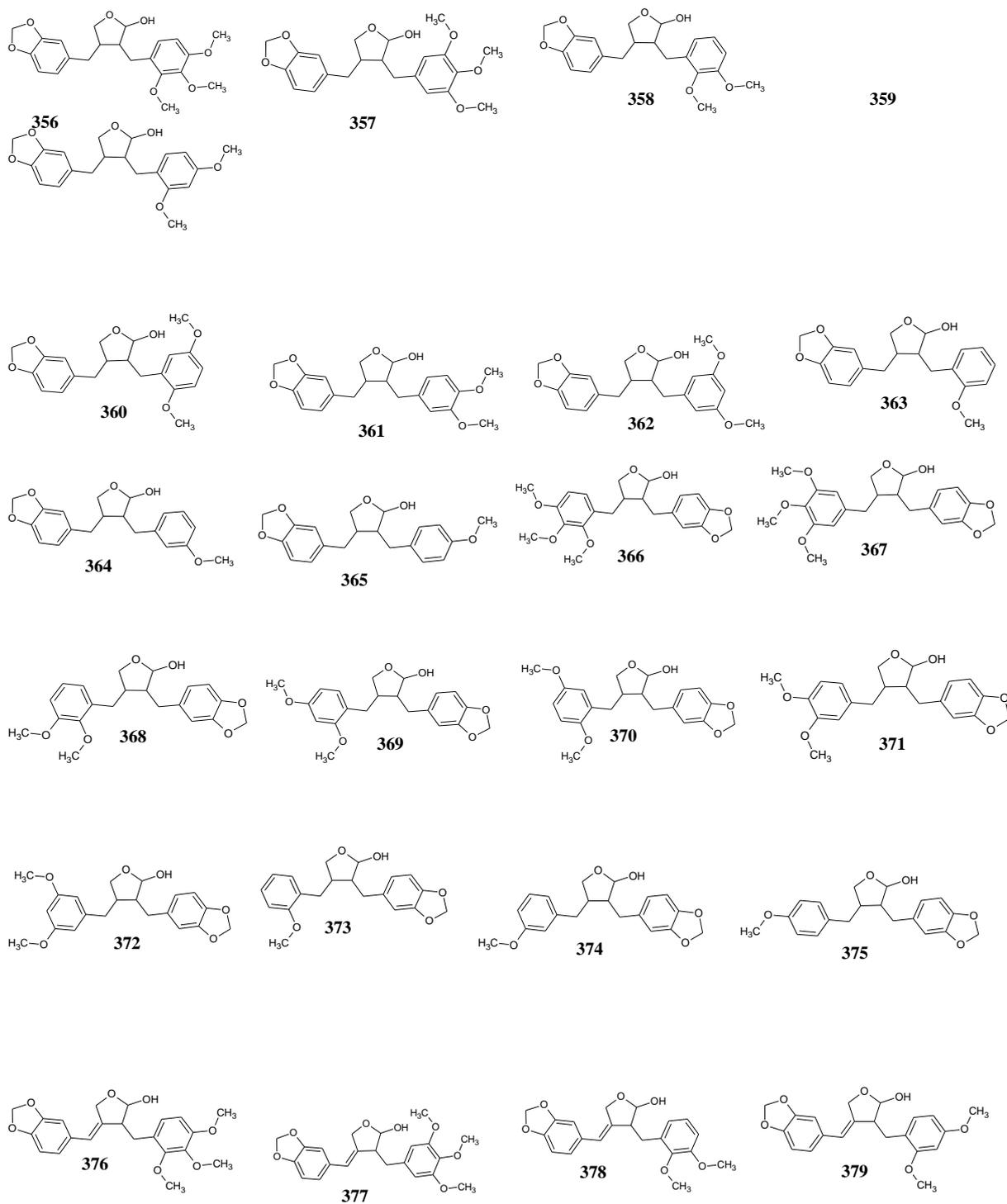


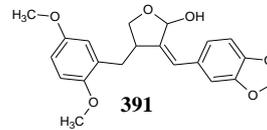
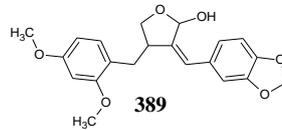
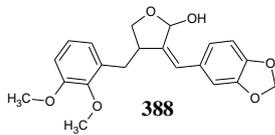
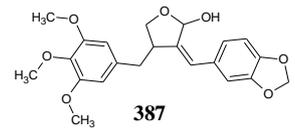
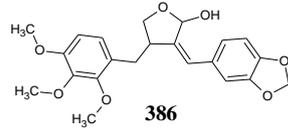
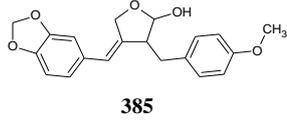
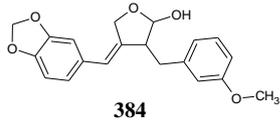
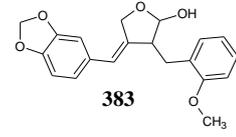
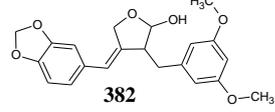
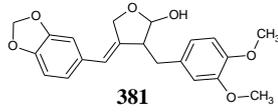
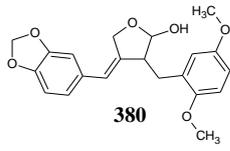
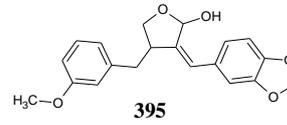
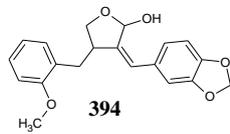
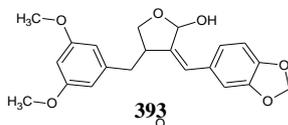
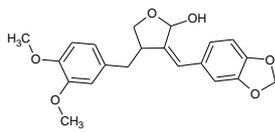
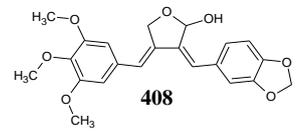
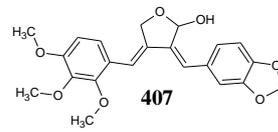
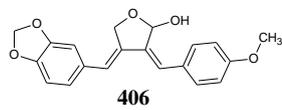
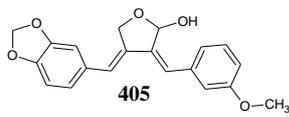
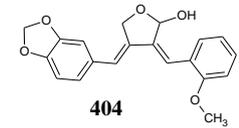
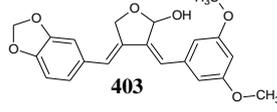
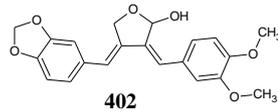
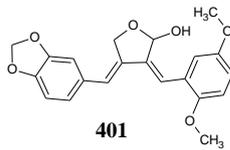
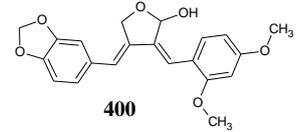
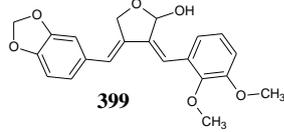
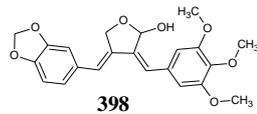
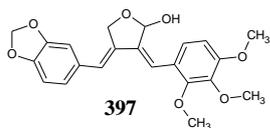
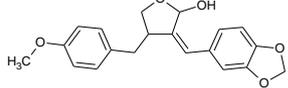


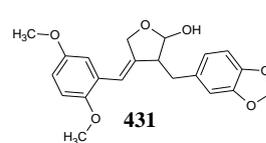
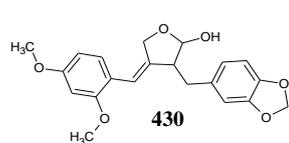
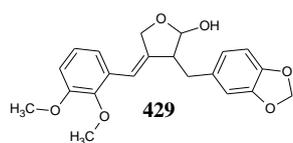
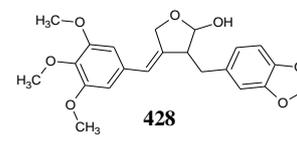
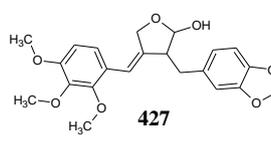
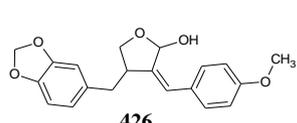
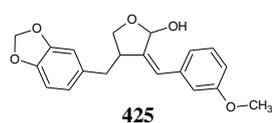
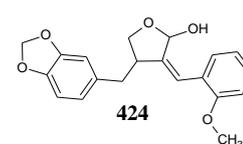
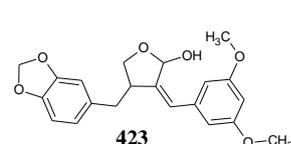
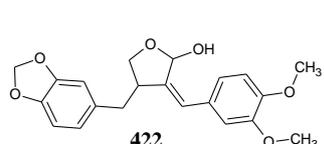
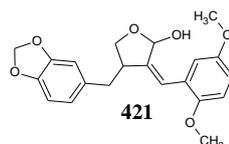
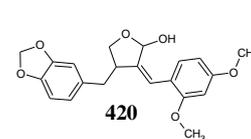
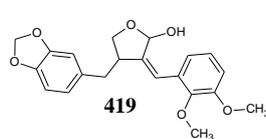
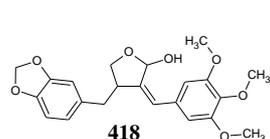
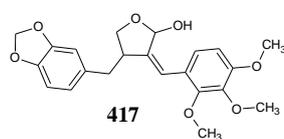
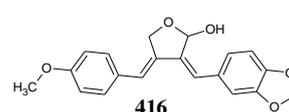
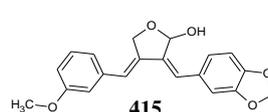
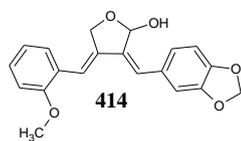
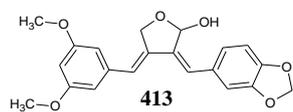
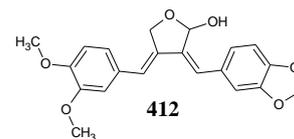
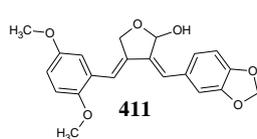
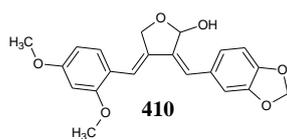
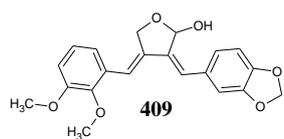




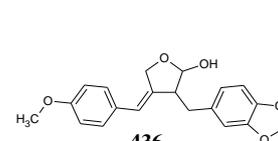
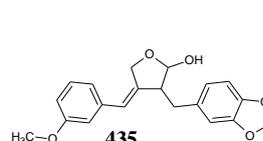
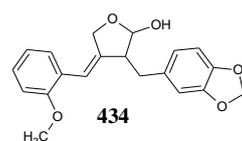
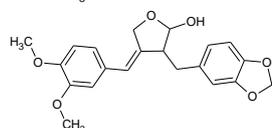
## Dibenzilbutirolactóis

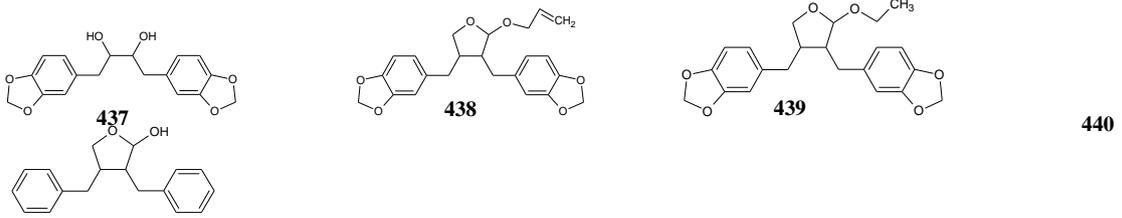


**392****396**

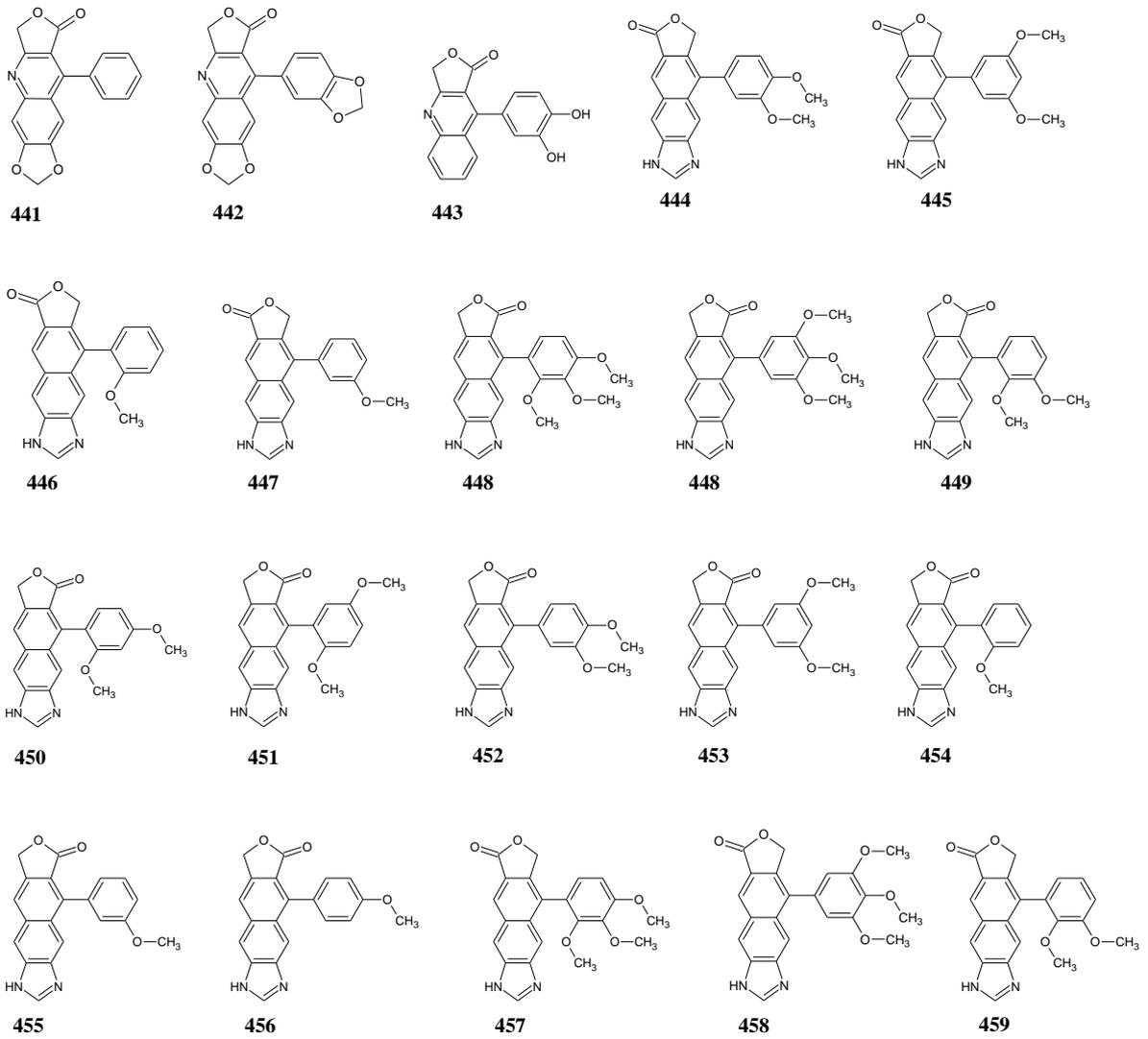


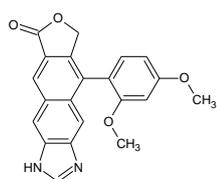
**432**



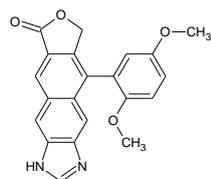


## Arilnaftalenos

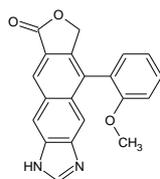




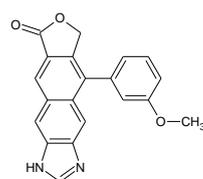
460



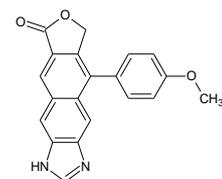
461



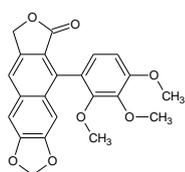
462



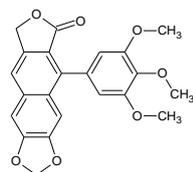
463



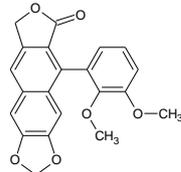
464



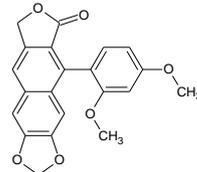
465



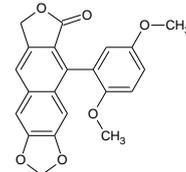
466



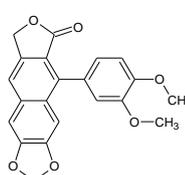
467



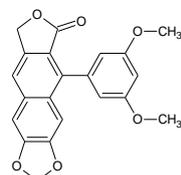
468



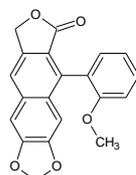
469



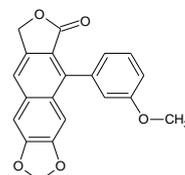
470



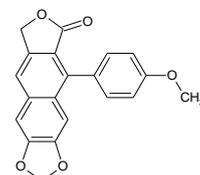
471



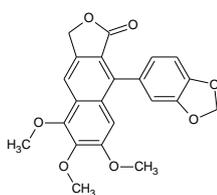
472



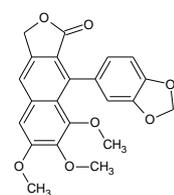
473



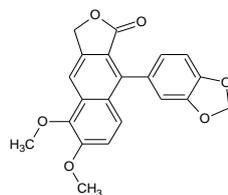
474



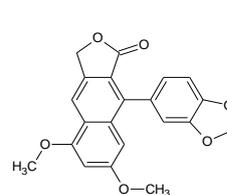
475



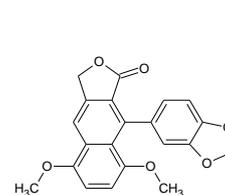
476



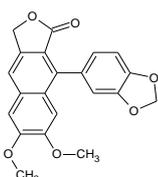
477



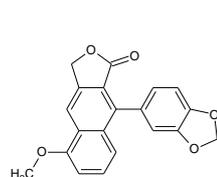
478



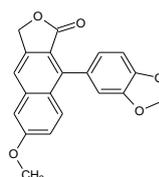
479



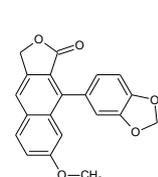
480



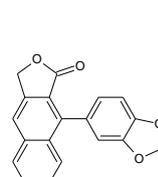
481



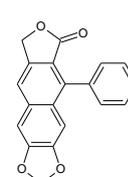
482



483



484



485