



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS BLUMENAU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA, PROCESSOS E
MATERIAIS AVANÇADOS

Majory Christina Garcia Mendes Schuler

**PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO BIOLÓGICA DE SELENETOS
DERIVADOS DO CARVACROL COMO POTENCIAIS AGENTES PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Blumenau

2024

Majory Christina Garcia Mendes Schuler

**PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO BIOLÓGICA DE SELENETOS
DERIVADOS DO CARVACROL COMO POTENCIAIS AGENTES PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados da Universidade Federal de Santa Catarina, no Centro Tecnológico de Ciências Exatas e Educação, *Campus* Blumenau como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Sena de Oliveira

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Vanessa do Nascimento.

Blumenau

2024

Schuler, Majory Christina Garcia Mendes
PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO BIOLÓGICA DE SELENETOS
DERIVADOS DO CARVACROL COMO POTENCIAIS AGENTES PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER / Majory Christina
Garcia Mendes Schuler ; orientador, Aldo Sena de Oliveira,
coorientadora, Vanessa do Nascimento, 2024.

97 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Campus Blumenau, Programa de Pós-Graduação em
Nanociência, Processos e Materiais Avançados, Blumenau,
2024.

Inclui referências.

1. Nanociência, Processos e Materiais Avançados. 2.
Doença de Alzheimer. 3. Anticolinesterásicos. 4.
Carvacrol. I. de Oliveira, Aldo Sena. II. do Nascimento,
Vanessa. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e
Materiais Avançados. IV. Título.

Majory Christina Garcia Mendes Schuler

**PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO BIOLÓGICA DE SELENETOS
DERIVADOS DO CARVACROL COMO POTENCIAIS AGENTES PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 20 de fevereiro de 2024 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Eduardo Zapp Dr.

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Ismael Casagrande Belettini Dr.

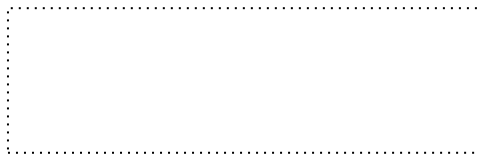
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Dr. Patrick Nobre

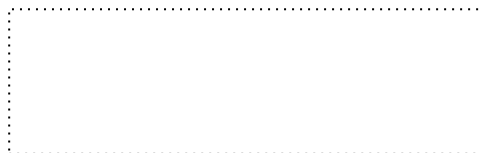
Instituição Universidade Federal Fluminense

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Nanociência, Processos e Materiais

Avançados (PPGNPMat)



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Aldo Sena de Oliveira, Dr.

Orientador

Blumenau, 2024.

Este trabalho é dedicado à minha família, que representa o alicerce que sustenta todas as minhas realizações.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Deus pela graça da vida, por todas as portas que me abriu ao longo do caminho, por ter sido meu fiel companheiro durante toda a realização do projeto. Ao meu querido orientador Prof. Dr. Aldo Sena de Oliveira por ter me ensinado, guiado, e ter executado com excelência seu papel de orientação, além disso sou grata pelas palavras amigas, trocas e amizade construída ao longo desses anos. A minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Vanessa do Nascimento, que apesar de não ter tido a oportunidade de conhecer pessoalmente, sempre se fez presente mesmo que distante, guiando meus passos, e dando todo o suporte necessário para que eu chegasse até aqui. Ao prof. Dr. Eduardo Zapp pela mentoria e auxílio durante alguns experimentos. Ao meu melhor amigo, companheiro e marido Carlos Henrique Silveira Schuler e minha amada filha Luna Garcia Mendes Schuler, por terem aceitado viver ao meu lado toda a mudança e desafios enfrentados com a minha escolha em relação ao mestrado em Blumenau, por terem topado essa aventura ao meu lado, de sair do nosso estado, da nossa zona de conforto, ficar distante dos amigos, da família para que eu realizasse meu sonho, que por tanto amor se tornou o sonho deles também, sou grata por todo o amor, paciência, cuidado, incentivo que dedicaram a mim ao longo de toda essa jornada, por estarem ao meu lado a cada passo dado em direção ao desfecho dessa conquista. À minha mãe Damares Helena Garcia Mendes e irmão Luís Guilherme Garcia Mendes, por todo o apoio, amor incondicional, por compreenderem a minha ausência e distância, por acreditarem em mim mesmo nas adversidades enfrentadas, por serem a minha base de força e segurança. Ao meu pai que já partiu a longos anos, mas que tenho certeza de que olha por mim de onde estiver, e vibra com mais essa conquista em minha vida. A todos os que de alguma forma se envolveram neste projeto, contribuindo para que ele se tornasse o que é. À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) por ter me acolhido, pela oportunidade tão maravilhosa de produzir este trabalho, aos órgãos de fomento FAPESC e CAPES pelo auxílio financeiro. À Universidade Federal Fluminense pela estrutura para obtenção e caracterização das moléculas. À Doutoranda Luana Gomes pela síntese dos compostos. A todos os membros da banca examinadora pelo aceite do convite e sugestões de melhorias ao trabalho.

"É necessário olhar para a frente da colheita, não importa o quão distante isso seja, quando uma fruta for colhida, algo bom aconteceu." (Charles Darwin)

RESUMO

Nesse estudo, foram reportados uma série inédita de doze compostos de selênio derivados do carvacrol, com os quais foram conduzidos experimentos computacionais e laboratoriais voltados para a análise como potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA). A pesquisa representa um avanço significativo na descoberta de novos tratamentos para o Alzheimer, destacando os estudos dos selenetos derivados do carvacrol por técnicas avançadas de docking molecular. Além disso, estudos eletroquímicos foram empregues para complementar os resultados obtidos pelas simulações computacionais, ressaltando os compostos **01-C**, **03-C** e **04-C** como promissores levando em conta sua tendência de atividade antioxidante e a capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE), alvo molecular validado para a procura de fármacos para o tratamento da DA. A análise do intervalo de concentração inibitória média (IC_{50}) reforçou a eficácia desses compostos (75 a 115 nM), particularmente destacando o **01-C**, **03-C** e **04-C** como os mais ativos. Além disso, previsões farmacocinéticas foram realizadas comparando os compostos com a Donepezila, um fármaco amplamente empregado no tratamento da DA. Os parâmetros farmacocinéticos indicaram que os três compostos em destaque demonstraram propriedades farmacológicas favoráveis, incluindo boa absorção intestinal e volume de distribuição adequado, sugerindo uma boa distribuição no organismo. Todos os compostos demonstraram capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que é crucial para atingir o sistema nervoso central e interagir com a acetilcolinesterase (AChE), modulando assim os processos patofisiológicos da doença. A correlação altamente significativa de 93,77% entre os dados teóricos e experimentais reforça a validade desses estudos, destacando esses compostos como candidatos promissores para o desenvolvimento futuro de novos possíveis agentes terapêuticos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Carvacrol, Anticolinesterásicos, organoselêni

ABSTRACT

In this study, a novel series of twelve selenium compounds derived from carvacrol were reported. Computational and laboratory experiments were conducted to analyze these compounds as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's Disease (AD). The research represents a significant advancement in the discovery of new treatments for Alzheimer's, highlighting the study of carvacrol-derived selenides using advanced molecular docking techniques. Additionally, electrochemical studies were employed to complement the results obtained from computational simulations, emphasizing compounds **01-C**, **03-C**, and **04-C** as promising due to their antioxidant activity and ability to inhibit acetylcholinesterase (AChE), a validated molecular target for AD drug discovery. The analysis of the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) reinforced the efficacy of these compounds (75 to 115 nM), particularly highlighting **01-C**, **03-C**, and **04-C** as the most active. Furthermore, pharmacokinetic predictions were conducted comparing these compounds with Donepezil, a widely used AD drug. The pharmacokinetic parameters indicated that the three highlighted compounds demonstrated favorable pharmacological properties, including good intestinal absorption and appropriate volume of distribution, suggesting good distribution throughout the body. All compounds showed the ability to cross the blood-brain barrier, which is crucial for reaching the central nervous system and interacting with AChE, thus modulating the pathophysiological processes of the disease. The highly significant correlation of 93.77% between theoretical and experimental data reinforces the validity of these studies, highlighting these compounds as promising candidates for the future development of new therapeutic agents.

Keywords: Alzheimer's Disease, Carvacrol, Anticholinesterases, organoselenium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Biossíntese e degradação da ACh (acetilcolina)-----	23
Figura 2. Estruturas de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer--- -----	25
Figura 3. Estrutura química do Timol e Carvacrol, principais constituintes das plantas da Família <i>Lamiaceae</i> , como o orégano (<i>Origanum vulgare</i>)-----	31
Figura 4. Cinco compostos derivados do Carvacrol avaliados no artigo “Structure–activity relationships of sulfonamides derived from carvacrol and their potential for the treatment of Alzheimer's disease-----	32
Figura 5- Reação enzimática catalisada pela enzima contendo selênio, a glutationala peroxidase-----	35
Figura 6. Estrutura química do Ebselen-----	35
Figura 7. Substâncias sintetizadas que continham o ebselen e a donepezila, a tacrina ou o cloquinol, apresentadas no artigo “Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas-----	36
Figura 8. (a) Esquema representativo e (b) Foto de uma célula eletroquímica com três eletrodos: ER- Eletrodo de referência; ET- Eletrodo de trabalho; e CE- Contra eletrodo-----	40
Figura 9. Espectrômetro da marca Shimadzu modelo UV-1800-----	42
Figura 10- Representação das três de vias de síntese do Carvacrol com os ligantes disselenetos-----	49
Figura 11- Pose de Redocking diidrotansinona I (Ligante Cocrystalizado) no sítio ativo da acetilcolinesterase humana (PDB ID 4M0E)-----	50
Figura 12- Diagrama das interações da ancoragem molecular do composto 01-C com o sítio ativo da acetilcolinesterase humana (PDB ID 4M0E), sendo a imagem obtida através do programa Discovery Studio Visualizer-----	52
Figura 13- Gráfico BOILED-Egg adaptado de SwissADME (2023)-----	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1–Valores obtidos no docking da série de compostos “A”, a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP-----	46
Tabela 2-Valores obtidos no docking da série de compostos “B”, a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP-----	47
Tabela 3-Valores obtidos no docking da série de compostos “C”, a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP-----	48
Tabela 4-Dados obtidos a partir dos voltamogramas e espectros de absorção anexados ao final deste trabalho-----	54
Tabela 5- Valores de energia de oxidação dos compostos em ordem decrescente--	55
Tabela 6- Resultados de ensaios de IC50-----	57
Tabela 7- Cálculo de coeficiente de Determinação-----	58
Tabela 8- Parâmetros de Absorção e Distribuição para os Compostos derivados do Carvacrol em comparação a Droga já utilizada amplamente no mercado para tratar a Doença de Alzheimer-----	59
Tabela 9: Interação das moléculas com as isoenzimas que integram o CYP45-----	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA Doença de Alzheimer

AChE Acetilcolinesterase

NCE New Chemical Entity

CADD Computer Aided Drug Design

SBDD Structure Based Drug Design

LBDD Ligand Based Drug Design

OMS Organização Mundial da Saúde

SUS Sistema único de saúde

SNC Sistema Nervoso Central

GPx Glutathiona peroxidase

ADMET Análise do perfil farmacocinético: Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

HOMO Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO Lowest Unoccupied Molecular Orbital

NMDA N-metil-D-aspartato

A β Proteína β -amiloide

EROs Espécies reativas de oxigênio

Se Selênio

GOLD Genetic Optimization for Ligand Docking

NEQs Novas Entidades Químicas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	15
1.1 OBJETIVOS.....	18
1.1.1 Objetivo Geral	18
1.1.2 Objetivos Específicos	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
2.1 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA	21
2.2. HIPÓTESE COLINÉRGICA	22
2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DA.....	24
2.4 ANÁLISE DO ADMET IN SÍLICO NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS.....	26
2.5 DOCAGEM MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS	28
2.5.1 Princípios básicos e aplicações da Docagem Molecular	28
2.5.2 Desafios e Avanços na Docagem Molecular	29
2.6 CARVACROL	30
2.7 SELÊNIO.....	33
3 METODOLOGIA	37
3.1 DOCKING MOLECULAR.....	37
3.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS DO CARVACROL.....	37
3.3 ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET).....	38
3.4 ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE.....	39
3.5 CARACTERIZAÇÕES ELETROQUÍMICAS	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
4.1 DOCAGEM MOLECULAR.....	43
4.1 CARACTERIZAÇÕES ELETROQUÍMICAS	53
4.2 ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE – IC₅₀.....	55
4.3. CORRELAÇÃO DOS RESULTADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS	57
4.4 ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET).....	58
5 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	64
ANEXO A – VOLTAMOGRAMAS	74

**ANEXO B – ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO,
DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET).**

.....86

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A DA é a principal razão para o surgimento de demência, abrangendo aproximadamente 60-80% de todos os diagnósticos, e representa uma das principais causas de problemas de saúde e óbitos em indivíduos idosos (Morley et al., 2018). Além disso, essa doença também afeta pessoas tanto na terceira idade, a partir dos 65 anos, quanto antes desse período (Hodson, 2018). Um estudo epidemiológico revelou um cenário preocupante de crescimento no número de casos e taxas de mortalidade atribuídas às demências no Brasil. Em três décadas, a proporção de pessoas com demência e a taxa de mortalidade associada a essa condição aumentou em mais de duas vezes no país. Até 2050, a doença de Alzheimer, responsável por sete em dez casos de demência, pode quadruplicar na população brasileira se medidas efetivas de prevenção não forem adotadas, as observações foram publicadas em artigo publicado na revista "Revista Brasileira de Epidemiologia". A idade é considerada o fator de risco principal para o desenvolvimento da DA. A redução da capacidade cognitiva, apresentada como sintoma da doença, vai ao encontro com o déficit colinérgico, devido à degeneração ou atrofia de neurônios colinérgicos no pro encéfalo basal (Chen & Mobley, 2019; Uddin et al., 2021).

Do ponto de vista colinérgico, importante via de investigação da DA, a acetilcolina (ACh) é um significativo neurotransmissor, sendo um mediador químico de sinapses no sistema nervoso central e periférico, apresentando papel fundamental na capacidade de concentração, formação de memórias e raciocínio verbal e lógico (Martins et al., 2021; Uddin et al., 2021). Do ponto de vista mecanístico, a AChE, alvo molecular validado para a busca de novos agentes candidatos para o tratamento da DA, é uma enzima responsável pela transmissão de impulsos nervosos que quebra a ACh, por meio de hidrólise, em acetato e colina.

A DA está avançando significativamente a nível mundial. Os tratamentos disponíveis atualmente são em muitos casos ineficazes, devido à complexidade da doença, que envolve uma combinação de fatores genéticos e biológicos, o que torna difícil encontrar uma abordagem única e eficaz para o tratamento. Além de diversas influências como, o estágio avançado na apresentação clínica, heterogeneidade da doença, alvos terapêuticos desafiadores devido à falta de compreensão completa dos mecanismos subjacentes, além de dificuldades diagnósticas precoces. Com isso, se

faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficazes, com aplicação ampliada a estágios diferentes da DA.

O tratamento farmacológico atual utiliza fármacos com dois modos de ação distintos: os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), que são preponderantes e amplamente empregados, e um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA). A abordagem terapêutica central visa principalmente mitigar os sintomas, sem impacto direto na evolução da doença. Dentre os fármacos comumente prescritos para tal finalidade, destacam-se os anticolinesterásicos, incluindo a donepezila, a rivastigmina e a galantamina, em conjunto com a memantina. No contexto dos medicamentos anticolinesterásicos, eles são uma classe terapêutica de fármacos com o objetivo de melhorar os sintomas cognitivos da Doença de Alzheimer (DA), agindo diretamente na fenda sináptica ao inibir a enzima AChE. Em fases mais avançadas quando não há resposta ao tratamento com anticolinesterásicos, a inclusão de memantina pode ser considerada (Bonifácio et al., 2020; Xavier, Carvalho, Araújo, Gomes E Dantas, 2022).

Os agentes anticolinesterásicos mantêm-se como fármacos de significativa relevância até os dias atuais, representando a única abordagem terapêutica que demonstrou avanço em relação aos sintomas da doença. Assim, embora a cura ainda permaneça desconhecida, a administração desses fármacos tem o potencial de estabilizar a condição ou retardar sua progressão, resultando em uma melhoria na qualidade de vida (Nascimento, 2009; Xavier, Carvalho, Araújo, Gomes E Dantas, 2022).

No âmbito do planejamento farmacêutico, um dos principais desafios enfrentados pela química medicinal reside na busca por estratégias que potencializem o êxito na descoberta de Novas Entidades Químicas, ou novas substâncias candidatas a fármacos. Assim, a integração de abordagens experimentais e computacionais destaca-se como uma faceta essencial no processo de identificação e desenvolvimento de moléculas bioativas inovadoras (Guido; Andricopulo; Oliva, 2010; Trivella et al, 2022).

A biotecnologia moderna, por meio de suas técnicas avançadas, tem contribuído significativamente para a descoberta de candidatos e o desenvolvimento de novos medicamentos. A química medicinal, como já discutido, continua a desempenhar um papel fundamental em várias etapas de identificação de substâncias

bioativas, com o objetivo de desenvolver compostos líderes otimizados (Junior, Oliveira, 2021).

No âmbito das substâncias bioativas e na busca por novos compostos- líderes otimizados, emergem como destaque os compostos heterocíclicos, e dentre eles os triazóis e seus derivados, classe crucial de componentes aromáticos dignos de enfoque graças à sua versatilidade de aplicações e relevância biológica significativa. Originados por “*click chemistry*” até o momento, não há indicações de sua presença na natureza. Sendo “*click chemistry*” um termo usado para descrever um conjunto de métodos de síntese química que são caracterizados por sua eficiência, especificidade, facilidade de realização e capacidade de formar ligações covalentes rapidamente e com alta seletividade em condições suaves. Esses métodos foram originalmente propostos por K. Barry Sharpless em 2001 (Garcia, 2021).

O selênio e o carvacrol são promissores no desenvolvimento de fármacos devido às suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Compostos híbridos contendo selênio e carvacrol têm mostrado potencial significativo, especialmente no tratamento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, ao inibir enzimas-chave e atravessar a barreira hematoencefálica, melhorando a eficácia terapêutica (Anand et al., 2013). Portanto, a ideia de unir os três núcleos em uma só molécula traz a possibilidade de criar novos medicamentos com uma abordagem multifuncional, capaz de combater a progressão de várias doenças simultaneamente, aumentando a eficiência do tratamento e reduzindo efeitos adversos.

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo complexo, demandando tempo, *expertise* e recursos, desde a fase inicial de isolamento ou síntese de compostos até a obtenção do produto. Diante desse desafio, surge a necessidade de explorar métodos mais eficientes e econômicos para tornar esse processo mais otimizado, ágil e com custos reduzidos. Nesse contexto, a modelagem molecular destaca-se como uma ferramenta teórica fundamental na química medicinal, contribuindo para otimizar o processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos. A modelagem molecular abrange diversas técnicas que simulam o comportamento molecular, sendo aplicada em diversas áreas, incluindo o desenvolvimento de fármacos e ciência dos materiais, promovendo uma análise mais precisa e eficaz (Lima, Lima e Luis, 2021).

Na esfera da modelagem molecular, englobam-se os estudos de *Computer Aided Drug Design* (CAAD), que fazem uso de ferramentas computacionais modernas, apresentando vantagens em termos de custo e tempo quando comparados aos métodos convencionais. O CAAD, de maneira geral, divide-se em dois grupos distintos: o Planejamento de Fármacos apoiado na Estrutura do Receptor (SBDD, do inglês *Structure-Based Drug Design*) e o Planejamento de Fármacos baseado na Estrutura dos Ligantes (LBDD, do inglês *Ligand-Based Drug Design*). Essas abordagens oferecem uma perspectiva eficaz e eficiente no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (Silva, 2020).

O avanço na área de desenvolvimento de fármacos no Brasil é impulsionado por investimentos em inovações tecnológicas, pesquisas e aprimoramento da qualificação profissional. Tal cenário promove o desenvolvimento dessa área e fomenta a formação de parcerias entre universidades, governo e indústrias farmacêuticas. Nos últimos anos, parcerias público-privadas, como as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), têm sido fundamentais para a criação de novos medicamentos e tecnologias de saúde, contribuindo para a redução dos custos e aumentando o acesso a produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) (SPIN) (DWIH São Paulo). Portanto, olhar para o futuro de forma estratégica torna-se essencial para antecipar e identificar novas oportunidades e consolidar o Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS) no Brasil (Inter-American Development Bank) (Enhancing technological innovation in Brazil, 2023).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Investigar a atividade biológica de derivados do Carvacrol funcionalizados com selênio, inéditos na literatura, como compostos inibidores de AChE.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Planejar séries de selenetos derivados do Carvacrol por meio de análises *in silico* (Docagem molecular e perfil ADMET).

- Realizar estudos de cinética enzimática entre os compostos sintetizados e a enzima AChE.
- Desenvolver estudos de modelagem molecular (molecular docking) para racionalizar os resultados dos testes *in vitro*.
- Realizar estudos eletroquímicos acerca das propriedades dos compostos sintetizados.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A identificação da DA ocorreu aproximadamente em 1907, creditada ao neuropatologista e psiquiatra alemão, Alois Alzheimer (Neto et al., 2014). A DA é caracterizada como uma afecção crônica degenerativa, sendo a convergência entre o envelhecimento e a demência considerada um desafio substancial para os anos subsequentes. No Brasil, evidenciou-se um incremento expressivo na população idosa, superando as tendências globais, conforme indicam dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tal aumento é atribuído ao crescimento da expectativa de vida. No cenário mundial, indivíduos com mais de 60 anos são categorizados como idosos, de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017).

A demência, uma síndrome que engloba diversas doenças, é caracterizada por perda de memória, alterações cognitivas, redução da capacidade intelectual e de raciocínio, afetando o comportamento social e prejudicando a qualidade de vida dos indivíduos impactados. O Alzheimer, sendo a demência mais proeminente relacionada ao envelhecimento, manifesta-se por alterações tanto cognitivas quanto comportamentais. O tratamento atual é predominantemente paliativo, e a identificação precoce da doença continua a ser um desafio significativo. No Brasil, aproximadamente 1,2 milhão de pessoas sofrem com algum tipo de demência, e a cada ano são diagnosticados 100 mil novos casos. Globalmente, o número de afetados atinge 50 milhões. De acordo com a Alzheimer's Disease International, estima-se que esses números poderão aumentar para 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050, em consequência do envelhecimento populacional. Esse panorama evidencia que a demência representa uma crise de saúde global que necessita ser abordada com urgência. A OMS também aponta que os custos globais relacionados às demências atingem cerca de 818 bilhões de dólares, representando 1,1% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial. Essa despesa tende a crescer anualmente, em paralelo ao aumento da população idosa. Diante desse cenário, diversos estudos e grupos de pesquisa têm se dedicado incansavelmente ao longo dos anos, buscando novas respostas, explorando novas abordagens e oferecendo perspectivas inovadoras para a Doença de Alzheimer. Essa dedicação científica visa, primordialmente, proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa enfermidade (Xavier et al., 2022).

A DA tende a desenvolver-se de maneira gradual, sendo comumente classificada em três estágios: leve, moderado e grave. Ao longo do tempo, observa-se uma progressão dos sintomas da doença, embora a taxa de avanço possa variar de um caso para outro. É relevante notar que as alterações cerebrais associadas à DA começam a ocorrer anos antes da manifestação dos primeiros sintomas clínicos. Esse período, que pode se estender por vários anos, é conhecido como o estágio pré-clínico da DA (Cenini et al., 2012; Kumar et al., 2016).

A compreensão dos aspectos fisiopatológicos da DA desempenha um papel crucial na elucidação dos mecanismos subjacentes a essa condição neurodegenerativa. Nesta seção, serão explorados os aspectos fisiopatológicos da doença, as hipóteses, tratamento farmacológico, análise e planejamento de fármacos incluindo a docagem molecular e as análises ADMET e o selênio e o Carvacrol no contexto do Alzheimer, proporcionando uma visão aprofundada dos processos que contribuem para a evolução dessa doença.

2.1 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA

A análise macroscópica cerebral da DA revela características distintivas, incluindo atrofia cerebral, giros mais estreitos, sulcos alargados, redução do peso encefálico e aumento dos ventrículos. Em uma perspectiva histológica, são identificadas placas amiloides no espaço extracelular, particularmente ao redor das conexões neuronais e nas paredes dos vasos sanguíneos. Essas placas estão associadas a processos inflamatórios e disfunção neuronal. Além disso, são observadas alterações nas células nervosas, como novos neurofibrilares, que estão relacionados a modificações nos dendritos e nos axônios. A compreensão dessas características fisiopatológicas proporciona *insights* cruciais sobre os mecanismos subjacentes à progressão da DA (Cenini et al., 2012; Kumar et al., 2016).

A fisiopatologia da DA permanece parcialmente compreendida, dada sua natureza multifatorial e complexidade intrínseca. No parênquima cerebral de pacientes com DA, observam-se aspectos histopatológicos, incluindo fibrilas de amiloide, que representam depósitos fibrilares nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma diversidade de tipos de placas senis. Além disso, destacam-se fenômenos como a fosforilação da proteína TAU e a acumulação de filamentos

anômalos dessa mesma proteína, conduzindo à formação de novos neurofibrilares. Essas alterações estão correlacionadas a prejuízos neuronais e sinápticos, ativação da glia e desencadeamento de processos inflamatórios. A compreensão desses eventos histopatológicos contribui para a elucidação dos mecanismos subjacentes à complexidade da DA (Forlenza et al, 1998).

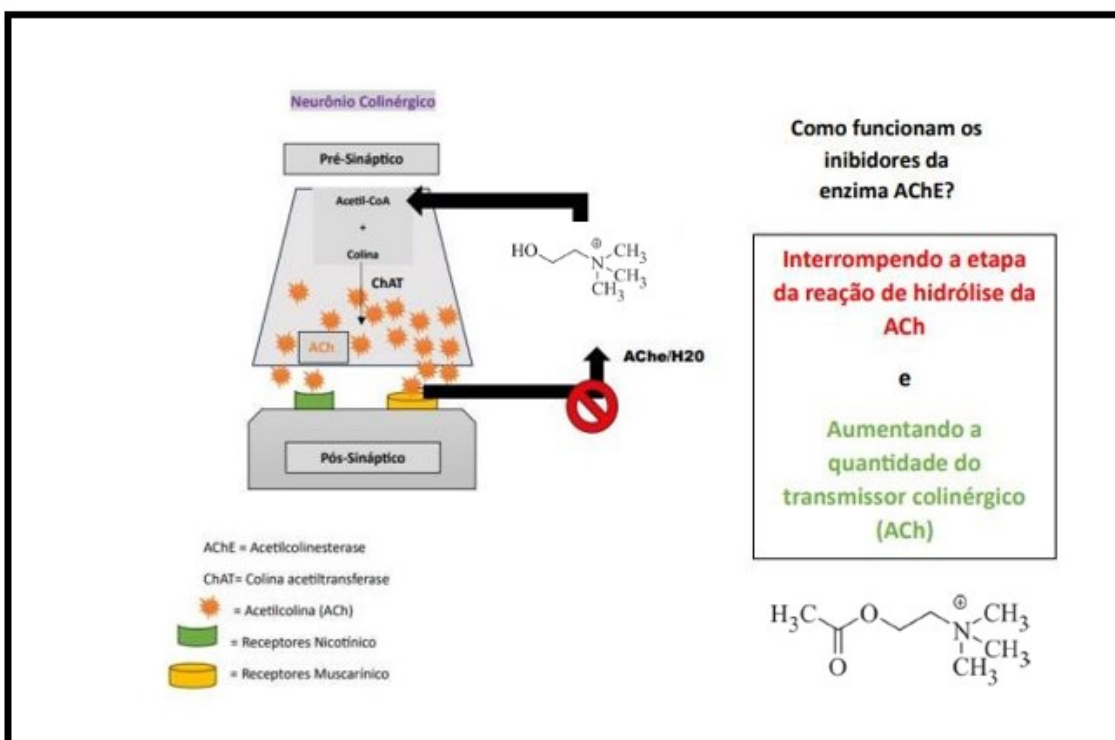
Os marcadores neuropatológicos da DA fundamentam duas principais hipóteses explicativas para a origem da patologia: a "hipótese da cascata amiloide" e a "hipótese colinérgica". De acordo com a "hipótese da cascata amiloide", proposta por Hardy e Allsop em 1991, a DA é caracterizada como um processo cerebral contínuo, destacando o acúmulo e a deposição extracelular da proteína β -amiloide (A β). Esse acúmulo resulta de uma clivagem incorreta da proteína precursora de amiloide (APP), desencadeando uma complexa cascata neurodegenerativa que culmina nos sintomas graduais de comprometimento cognitivo e demência, características distintivas da DA. Por outro lado, a "Hipótese colinérgica" enfatiza o papel crucial da acetilcolinesterase (AChE) no correto funcionamento das sinapses colinérgicas no sistema nervoso central (SNC) e no sistema periférico, especialmente nos processos de aprendizagem e memória. A AChE torna-se um alvo atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos, conhecidos como anticolinesterásicos, que atuam inibindo a AChE. A inibição da AChE impede a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (ACh), prolongando sua atividade na fendasináptica. Esse mecanismo favorece a transmissão colinérgica, influenciando diretamente a comunicação entre neurônios e a formação de memórias (Almeida, 2011). Ambas as hipóteses oferecem perspectivas valiosas para a compreensão e abordagem terapêutica da DA. A "hipótese da cascata amiloide" não será abordada de maneira mais aprofundada ou não terá um destaque nesse trabalho, já que ele trata de compostos que atuam na inibição da AChE, ou seja, se enquadram na "hipótese colinérgica".

2.2. HIPÓTESE COLINÉRGICA

A hipótese colinérgica se caracteriza como uma das mais antigas, pois surgiu na década de 80 (Falco et al., 2016). Essa hipótese sugere que a DA se desenvolve por uma deficiência na produção da acetilcolina, que se caracteriza como principal neurotransmissor presente nos processos motores, cognitivos e de memória, a acetilcolina é degradada pela enzima AChE.

No tecido nervoso de pacientes portadores da DA, nota-se uma redução nas atividades enzimáticas da colina acetiltransferase (CAT) e AChE, sendo que essas enzimas fazem parte da síntese e degradação da ACh, de acordo com o esquema apresentado na figura 1, essas atividades ocorrem em um ciclo regulado no sistema nervoso. No neurônio pré-sináptico, a ACh é sintetizada a partir da colina e da acetilcoenzima A. Após sua síntese, a ACh é liberada na região entre os neurônios, onde interage com os receptores muscarínicos e nicotínicos no neurônio pós-sináptico. Para encerrar a ação da ACh, a enzima AChE entra em ação, hidrolisando a ACh e gerando colina como produto. A colina é então recaptada e reintegrada ao neurônio pré-sináptico, reiniciando assim o ciclo de biossíntese e degradação. A maior parte dos fármacos tem como base essa hipótese, e são os mais usados. Estes inibidores de acetilcolinesterase, tem como função retardar a degradação metabólica da acetilcolina, aumentando a disponibilidade do substrato para otimizar a comunicação entre as células (Falco et al., 2016).

Figura 1: Biossíntese e degradação da ACh (acetilcolina)



Fonte: Figura adaptada do site: <https://www.blogs.unicamp.br/quimikinha/2016/10/14/qual-e-causa-da-doenca-de-alzheimer/>

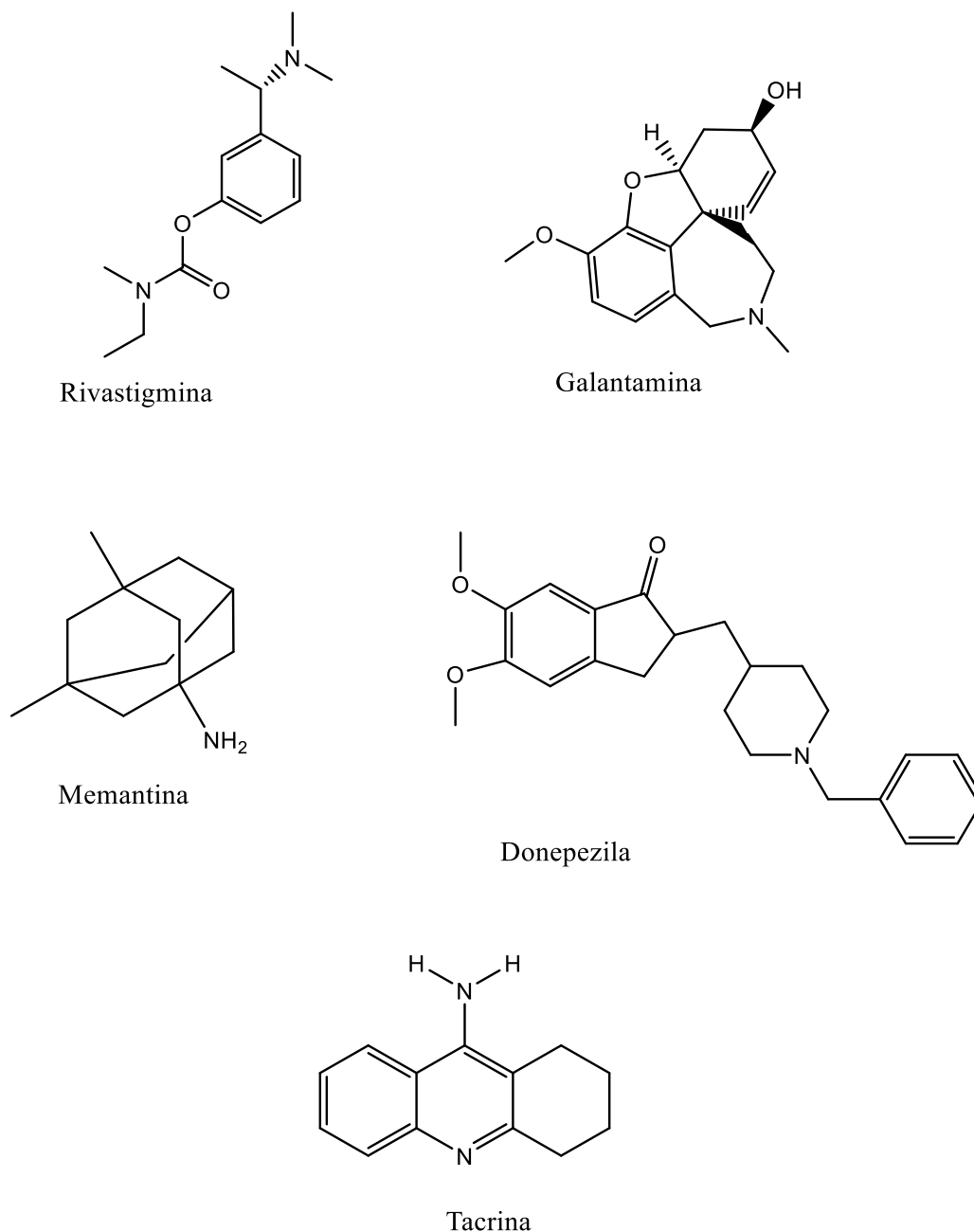
2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DA

O diagnóstico da DA geralmente é realizado clinicamente, embora existam marcadores biológicos que indicam seu início. Esses sinais fundamentam-se em alterações cognitivas, comportamentais e funcionais, que são identificadas por meio de exames neurológicos e avaliações de baterias cognitivas. Essa abordagem clínica visa detectar precocemente as manifestações da doença, permitindo a implementação de estratégias de intervenção e manejo adequado, visando uma abordagem mais eficaz na gestão da DA (Parmera; Nitrini, 2015).

O tratamento farmacológico da DA visa proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente, retardando a degeneração das células cerebrais e regulando os sintomas relacionados à cognição e comportamento. Nesse contexto, dois alvos biológicos têm sido amplamente explorados: a acetilcolinesterase (AChE) e os receptores de N-Metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato. Os fármacos inibidores da AChE, dentre eles donepezila, rivastigmina e galantamina são recomendados para pacientes em fases leves a moderadas da doença, enquanto a memantina que pertence à classe dos Receptores de N-metil-D-aspartato é indicada para aqueles em estágios moderados a graves. Essa abordagem terapêutica busca atenuar os sintomas e proporcionar estabilidade funcional aos pacientes afetados pela DA (Forlenza, 2005).

Ao longo dos anos, esforços consideráveis têm sido dedicados à busca por uma compreensão mais aprofundada da DA, especialmente no que diz respeito à identificação de potenciais fármacos. Como mencionado anteriormente, os fármacos que atuam como inibidores da acetilcolinesterase (AChE) (Figura 2) desempenham um papel crucial na modificação da função colinérgica central. Esses medicamentos inibem as enzimas responsáveis pela degradação da acetilcolina (ACh), como a AChE e a butirilcolinesterase, resultando no aumento da capacidade da acetilcolina em transmitir estímulos nos receptores cerebrais (Forlenza, 2005).

Figura 2. Estruturas de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer



A tacrina (Figura 2) foi o primeiro fármaco utilizado no tratamento da DA, sendo indicado para casos leves a moderados. No entanto, seu uso foi descontinuado devido aos graves efeitos adversos gastrointestinais que apresentava. Outro fármaco empregado é a donepezila, que também está associada a diversos efeitos adversos, sendo os mais comuns dores musculares, perda de apetite, vômitos, cansaço, náuseas, perda de peso e diarreia. No caso da galantamina, o uso pode provocar náuseas e vômitos. Por fim, a rivastigmina é indicada para casos de DA moderada a

grave. É importante destacar que esses fármacos têm como foco o tratamento dos sintomas da doença e não resultam em sua cura (Lopes, 2018; Dias et al., 2015).

Atualmente, as pesquisas na área da DA têm adotado uma abordagem cada vez mais interdisciplinar, englobando estudos biológicos, químicos, toxicológicos e bioquímicos. Essa abordagem multidisciplinar proporciona uma compreensão mais abrangente da doença, resultando na descoberta de terapias candidatas a fármacos mais eficientes, específicos e, sobretudo, seguros, com uma redução significativa de efeitos colaterais. Essa convergência de diversas disciplinas contribui para avanços substanciais no entendimento da Doença de Alzheimer e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais promissoras (Falco et al., 2016).

Neste âmbito de tratamento da DA, o carvacrol, um composto de interesse, emerge como uma peça-chave na pesquisa, servindo como esqueleto para a síntese de derivados. A compreensão profunda de suas propriedades farmacocinéticas e estrutura molecular oferece uma base sólida para a exploração de novas entidades químicas com potencial terapêutico na abordagem da doença (OLIVEIRA et al, 2019).

2.4 ANÁLISE DO ADMET *IN SILICO* NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

A avaliação *in silico* de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) vem se tornando uma visão importante e inovadora no desenvolvimento de fármacos, trazendo uma abordagem computacional eficaz para analisar diversas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de potenciais compostos. Vale destacar a crescente relevância e as contribuições da abordagem *in silico* ADMET no processo de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (SILVA et al, 2022).

- Absorção:

Predição de Permeabilidade:

Prever a permeabilidade de substâncias através de barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica, tornou-se mais preciso graças ao uso de modelos computacionais avançados. Essa capacidade de triagem eficiente ajuda na escolha de compostos que têm uma maior chance de serem absorvidos (Leeson; Springthorpe, 2007).

- Distribuição:

Volume de Distribuição (VD):

Modelos *in silico* não apenas calculam o VD, mas também oferecem *percepções* acerca da distribuição dos compostos nos diferentes tecidos e fluidos corporais. Essa análise melhorada contribui para a compreensão mais completa do perfil farmacocinético (Ertl et al, 2000).

- Metabolismo:

CYP450 e Metabolismo Hepático:

A simulação detalhada do metabolismo por enzimas do citocromo P450 (CYP450) tem se tornado uma peça central nas estratégias *in silico*. Compostos que são substratos ou inibidores dessas enzimas podem influenciar significativamente o perfil metabólico, impactando a segurança e eficácia dos fármacos (Lipinsk et al, 2001).

- Excreção:

Previsão de Excreção Renal:

Ferramentas *in silico* permitem estimar a probabilidade de excreção renal, fornecendo *insights* críticos sobre como os compostos serão eliminados do organismo. Essa análise é fundamental para avaliar a necessidade de ajustes de dose e o potencial risco de acumulação (Ertl et al, 2000).

- Toxicidade:

Modelagem de Toxicidade:

A modelagem preditiva de toxicidade tem se mostrado essencial na identificação precoce de potenciais efeitos adversos. A partir da análise de múltiplos *endpoints* toxicológicos, os pesquisadores conseguem antecipar problemas de segurança e otimizar a seleção de compostos (Hughes et al, 2008).

- Integração de Dados:

Plataformas Integradas ADMET:

Plataformas integradas que agregam dados de ADMET em um ambiente único e coeso facilitam a análise holística. A consolidação de informações permite uma compreensão mais aprofundada do perfil de determinado candidato a fármaco,

considerando diferentes facetas do seu comportamento no organismo. A literatura atual destaca o papel crucial do ADMET *in silico* no processo de triagem de compostos, proporcionando uma tomada de decisão mais informada durante o desenvolvimento de fármacos. Essa abordagem computacional não só acelera a identificação de candidatos promissores, mas também reduz custos e minimiza o uso de recursos experimentais. Existe a necessidade contínua de avanços e integração de novas tecnologias para aprimorar a precisão e confiabilidade das previsões *in silico*, consolidando assim sua posição como uma ferramenta indispensável no *design* de fármacos, em sintonia com os princípios da era da medicina personalizada (Daina, Michielin e Zoete, 2017).

2.5 DOCAGEM MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

A abordagem computacional avançada conhecida como docagem molecular desempenha um papel essencial no planejamento de fármacos moderno. Essa técnica permite antecipar e avaliar as interações moleculares entre possíveis compostos medicinais e as proteínas-alvo, fornecendo informações valiosas para o desenvolvimento eficiente de novas terapias (Tripathi e Bankaitis, 2017).

2.5.1 Princípios básicos e aplicações da Docagem Molecular

A docagem molecular é fundamentada nos princípios da interação ligante-proteína, explorando a complementaridade estrutural entre o ligante (potencial fármaco) e o sítio ativo da proteína-alvo. Métodos avançados de otimização computacional são empregados para prever a conformação tridimensional mais provável do complexo ligante-proteína, permitindo a avaliação da afinidade e da eficácia do ligante (Kuntz et al, 1982).

- Identificação de Potenciais Fármacos

A prática da docagem molecular é extensivamente empregada na triagem virtual de extensas coleções de compostos, agilizando a descoberta de possíveis candidatos a medicamentos. Essa estratégia poupa tempo e recursos ao se

concentrar nos compostos com maior probabilidade de interagir eficazmente com a proteína-alvo.

- Otimização de Moléculas

Além disso, no processo de desenvolvimento de medicamentos, a docagem molecular orienta a otimização das moléculas, refinando suas estruturas para aprimorar a interação com a proteína-alvo. Isso contribui para elevar a eficácia e seletividade do medicamento em desenvolvimento.

- Elucidação de Mecanismos de Ação

Ao realizar simulações de interações em um nível molecular, a docagem molecular nos ajuda a entender melhor como os medicamentos funcionam, oferecendo *insights* detalhados sobre a forma como as substâncias se conectam com as proteínas específicas que são seus alvos.

- Métodos Utilizados na Docagem Molecular:

- Algoritmos Genéticos

Algoritmos genéticos são comumente empregados para explorar o espaço de conformações ligante-proteína, otimizando a posição e orientação do ligante no sítio ativo (Kuntz et al, 1982).

- Funções de Pontuação

Funções de pontuação, como ChemPLP, ChemScore e GoldScore, são essenciais para avaliar a qualidade das poses de docagem. Essas funções consideram diversos fatores, como interações de Van der Waals, ligações de hidrogênio e energias de ligação (Wang et al, 2003).

2.5.2 Desafios e Avanços na Docagem Molecular

Os desafios persistem, incluindo a precisão na previsão das conformações ligante-proteína e a consideração de flexibilidade molecular durante a docagem.

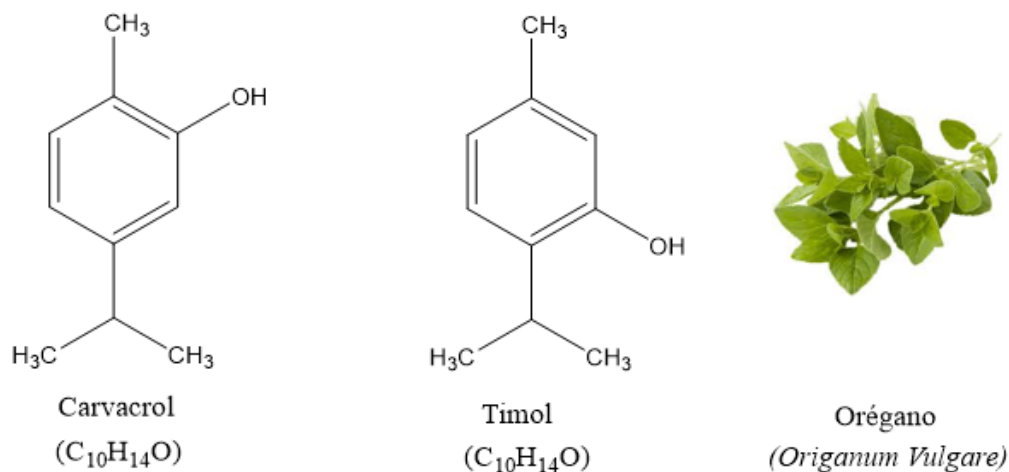
Descobertas recentes incluem a integração de técnicas de aprendizado de máquina na docagem molecular, melhorando a precisão das previsões e permitindo uma abordagem mais abrangente. A docagem molecular emerge como uma ferramenta indispensável no planejamento de fármacos, oferecendo uma compreensão detalhada das interações moleculares. Seu papel na identificação, otimização e compreensão de fármacos contribui significativamente para a descoberta e desenvolvimento eficiente de terapias inovadoras. O contínuo aprimoramento de métodos e a incorporação de novas tecnologias prometem ampliar ainda mais o impacto da docagem molecular na pesquisa farmacêutica (Sethi, Joshi, Sasikala e Alvala, 2019).

No contexto de busca, planejamento e desenvolvimento de novos compostos como potenciais fármacos, temos o carvacrol, que tem sido objeto de numerosos estudos no desenvolvimento de fármacos devido às suas diversas propriedades terapêuticas multifacetadas. Estudos são cruciais para determinar a eficácia, dosagem adequada e possíveis efeitos colaterais do carvacrol quando utilizado como agente terapêutico.

2.6 CARVACROL

O carvacrol (2-metil-5-(1-metiletil)-fenol) (Figura 3) é caracterizado como um monoterpeno, presente em uma variedade de plantas da família Lamiaceae, como *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris* e *Origanum majorana* conhecidos popularmente como orégano, tomilho e manjerona, respectivamente (BAKKALI et al., 2008). Esta estrutura foi sintetizada pela primeira vez no ano de 1719 (Friedrich, 2014). Tanto o carvacrol quanto o timol, apresentam fórmulas e pesos moleculares idênticos, porém possuem características físicas diferentes. Por exemplo, o carvacrol se apresenta na forma líquida quando em temperatura ambiente, diferente do timol que é encontrado em forma de cristais (Holland et al., 2014).

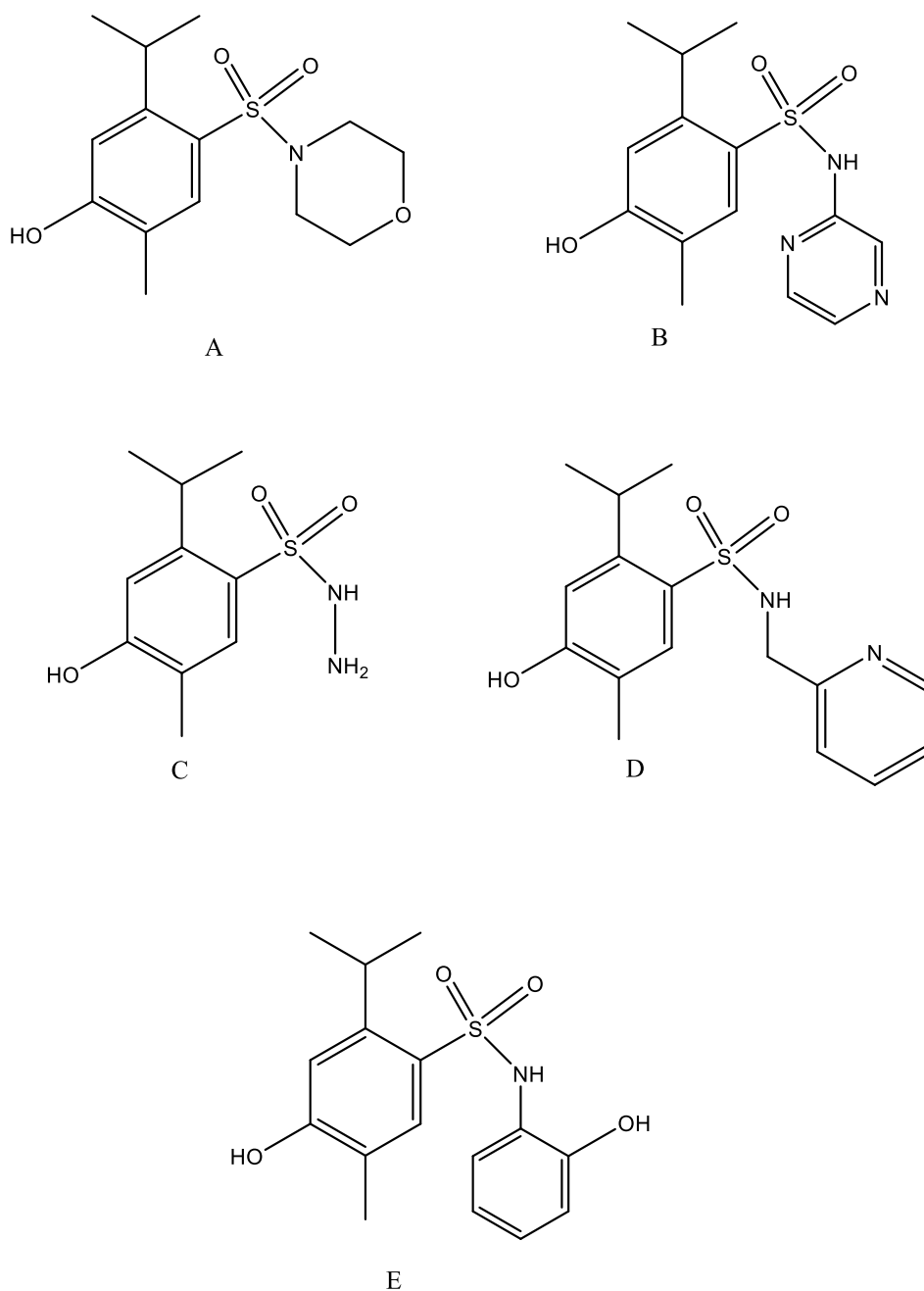
Figura 3 - Estrutura química do Timol e Carvacrol, principais constituintes das plantas da Família Lamiaceae, como o orégano (*Origanum vulgare*).



Como no caso de grande parte dos óleos essenciais de forma generalizada, o carvacrol de acordo com a literatura é considerado seguro para consumo (Kabara, 1991). Este monoterpeno é uma substância muito estudada como antimicrobiano, antiviral e como um poderoso antioxidante (Sökmen et al., 2004)

O carvacrol, um composto monoterpenoide fenólico, tem despertado crescente interesse na pesquisa farmacêutica devido às suas propriedades farmacocinéticas e versatilidade estrutural. Em um estudo recente foram avaliados cinco compostos derivados do carvacrol apresentados na figura 4, quanto aos seus efeitos na capacidade cognitiva de animais com DA induzida. Foi demonstrado que a capacidade de memória desses animais foi melhorada com a utilização de três dos cinco compostos testados, além de não causarem efeitos deletérios a locomoção dos animais em testes. Todos os dados foram confirmados por meio de ensaios de inibição da enzima AChE e docagem molecular, sendo possível afirmar que a estrutura do carvacrol possui grande potencial para a síntese de novos agentes anticolinesterásicos (Souza et al, 2020).

Figura 4. Cinco compostos derivados do Carvacrol avaliados no artigo de Souza MM, Andreolla MC, Ribeiro TC, Gonçalves AE, Medeiros AR, de Souza AS, Ferreira LLG, Andricopulo AD, Yunes RA, de Oliveira AS. Structure-activity relationships of sulfonamides derived from carvacrol and their potential for the treatment of Alzheimer's disease. RSC Med Chem. 2020 Feb 14;11(2):307-316. doi: 10.1039/d0md00009d. PMID: 33479638; PMCID: PMC7429979.



A pesquisa exploratória envolve a síntese de novos compostos derivados do carvacrol, integrando modificações estruturais que visam potencializar a atividade inibitória sobre a AChE. A maleabilidade do esqueleto do carvacrol permite a criação de análogos com propriedades farmacológicas aprimoradas, otimizando a interação

molecular com o sítio ativo da enzima alvo. Além disso, a estrutura molecular do oferece um ponto de partida promissor para a elaboração de moléculas que possuam características farmacocinéticas desejáveis, promovendo a eficácia terapêutica (Bartus et al., 1982).

2.7 SELÊNIO

No ano de 1817, o renomado químico Jöns Jacob Berzelius fez uma descoberta marcante ao identificar o elemento químico denominado selênio. Esse achado ocorreu nos depósitos de câmaras de chumbo de sua fábrica, onde ele estava envolvido na produção de ácido sulfúrico, situada na cidade de Gripsholm, na Suécia. A nomenclatura do elemento tem suas raízes na mitologia grega, sendo derivada do nome Selene, a deusa da lua. Inicialmente, o campo de estudo relacionado à química dos compostos contendo selênio permaneceu pouco explorado, uma vez que os pesquisadores acreditavam na toxicidade desse elemento (Fregda, 1973).

A descoberta do papel essencial do selênio na dieta dos animais, realizada por Schwartz e Foltz em 1957, marcou um avanço significativo no entendimento da importância desse elemento para a saúde. Seus estudos evidenciaram que o selênio, mesmo em quantidades mínimas, desempenha funções cruciais nos organismos vivos (Schwartz et al., 1957). Essa descoberta pioneira levou à compreensão de que a deficiência de selênio pode acarretar distúrbios severos em humanos e animais, destacando a relevância desse elemento para o funcionamento adequado dos sistemas biológicos (Nogara et al., 2020). A partir desse marco, houve um aumento substancial no interesse científico em explorar as propriedades biológicas do selênio e seus efeitos na saúde.

Em 1973, como resultado desse crescente interesse, foi identificada a primeira selenoenzima, denominada glutathione peroxidase (GPx) (Rotruck et al., 1973). A GPx desempenha um papel fundamental na proteção das células contra danos oxidativos, catalisando a redução do peróxido de hidrogênio e outros peróxidos orgânicos (Flohe, 2012). Essa descoberta foi um marco significativo na compreensão das funções biológicas específicas do selênio.

Desde então, a pesquisa sobre o selênio tem se expandido para explorar suas diversas formas e interações no contexto biológico. Estudos subsequentes revelaram a presença de outras selenoenzimas, incluindo a tioredoxina redutase e a

iodothironina deiodinase, destacando ainda mais a importância desse elemento na regulação de processos celulares essenciais (Papp et al., 2007; Moustafa et al., 2014).

Aprofundar o conhecimento sobre as propriedades biológicas dos compostos contendo selênio não apenas fornece *insights* valiosos para a compreensão da fisiologia celular, mas também tem implicações diretas na saúde humana e animal. Estudos continuados sobre o papel do selênio na prevenção de doenças, na resposta imunológica e em outros aspectos da saúde continuam a contribuir para o avanço da ciência biomédica.

Essa intrincada interação entre o selênio e as enzimas GPx desempenha um papel crucial na defesa antioxidante dos mamíferos, fornecendo uma camada adicional de proteção contra os efeitos nocivos dos radicais livres e promovendo a homeostase redox nos sistemas biológicos. Esses mecanismos revelam a sofisticação das estratégias adaptativas que os organismos desenvolveram para enfrentar o estresse oxidativo e manter a integridade celular (Alberts, 1997). A família das glutathione peroxidases consiste em selenoenzimas, responsáveis por proteger os componentes celulares dos danos causados pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs). Essa proteção é realizada através da redução catalítica de peróxidos, utilizando glutathione (GSH), conforme ilustrado na Figura 5. O ebselen, apresentado na Figura 6, é o composto sintético de selênio mais citado como antioxidante, além de ser um inibidor da AChE. Diversas pesquisas foram realizadas a partir deste seleno-heterociclo, com o intuito de sintetizar derivados para avaliar sua capacidade de inibir a atividade da AChE. Assim, foram sintetizadas substâncias que combinam ebselen com donepezila, tacrina ou clioquinol (figura 7) (Nascimento et al, 2020).

Figura 5. Reação enzimática catalisada pela enzima contendo selênio, a glutatona peroxidase

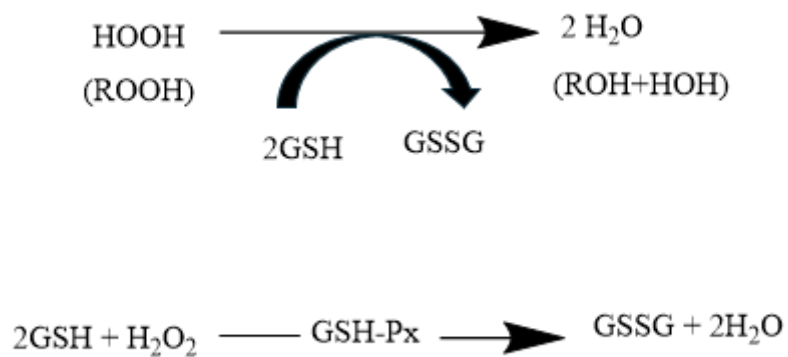


Figura 6. Estrutura química do Ebselen

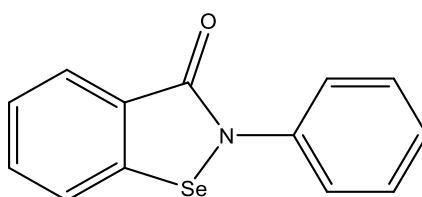
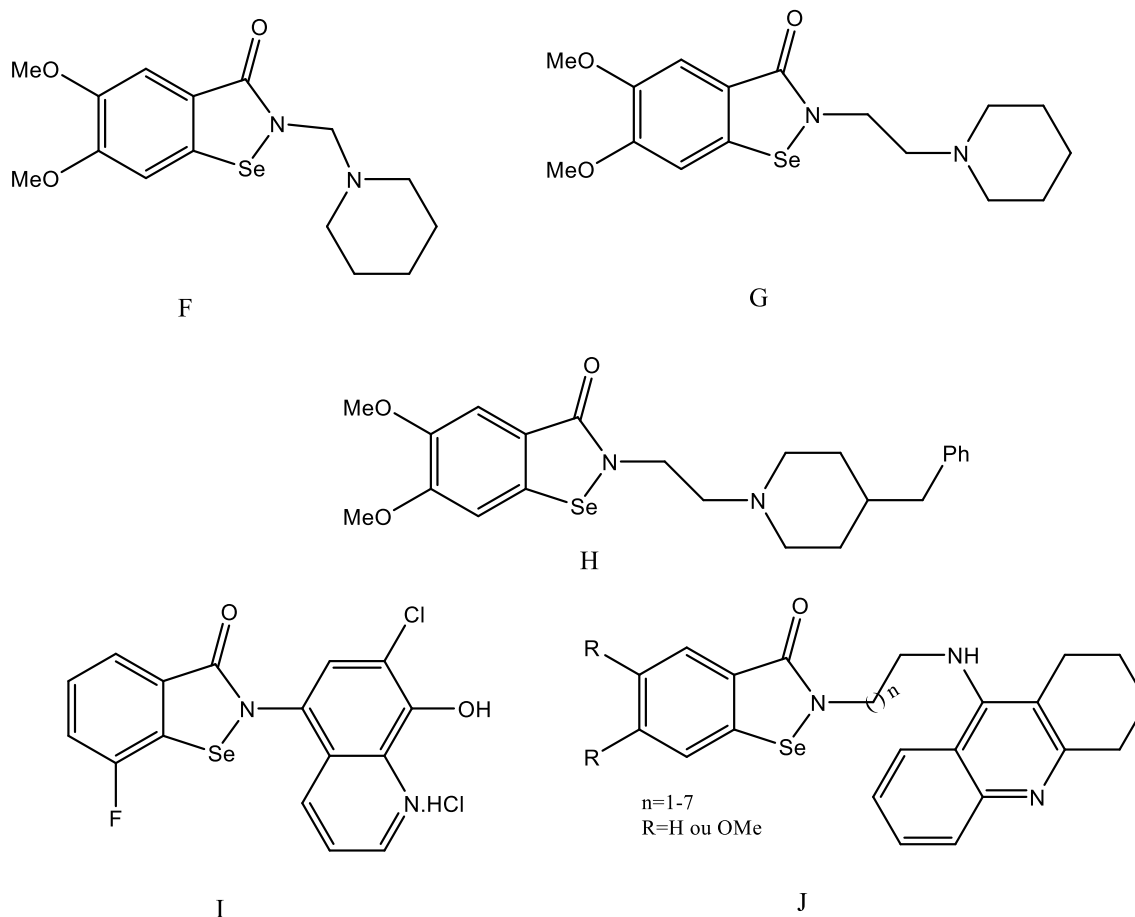
Ebselen
(C₁₃H₉N₂OSe)

Figura 7. Substâncias sintetizadas que continham o ebselen e a donepezila, a tacrina ou o cloiquinol, apresentadas no artigo “Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas de Nascimento, V.;* Cordeiro, P. S.; Silva, R. C. Rev. Virtual Quim., 2019, 11 (6), 1894-1907. Data de publicação na Web: 2 de janeiro de 2020



O cérebro é um dos órgãos com mais tendência a sofrer estresse oxidativo, devido ao metabolismo acelerado dos neurônios, a grande necessidade de oxigênio, as membranas neurais que são ricas em ácidos graxos poli-insaturados, e que são facilmente oxidáveis, devido também as enzimas antioxidantes naturais possuírem atividade limitada e ao fato de que há altos níveis de metais reativos, como ferro e cobre, que catalisam a formação de EROs. Os compostos derivados do selênio possuem ótimas propriedades antioxidantes, podendo ser um elemento crucial no combate ao stress oxidativo e a outros fatores prejudiciais em doenças neurodegenerativas. Estudos demonstram que níveis baixos de selênio no organismo podem representar um risco para o desenvolvimento de demências (Silva et al, 2022).

3. METODOLOGIA

3.1 DOCKING MOLECULAR

Na fase de experimentação, foram utilizadas simulações de docking molecular com o programa GOLD v.2021.1, que se encontra disponível de forma gratuita por meio da CSDS (https://bdec.dotlib.com.br/inicio_csds/application/hermes). Essa etapa fundamental da pesquisa envolveu a aplicação de diferentes funções de pontuação adimensionais, como ChemPLP, ChemScore e GoldScore, proporcionando uma avaliação abrangente do potencial farmacêutico dos compostos estudados em relação ao alvo terapêutico específico. Com o propósito de otimizar os cálculos e reduzir o custo computacional, as moléculas de água remanescentes nas enzimas foram excluídas do modelo.

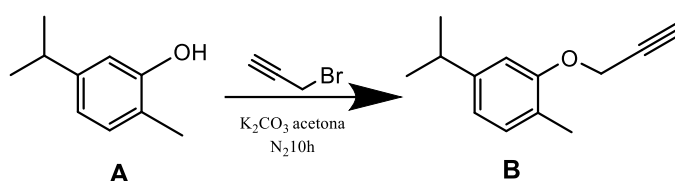
Os ligantes, representados por derivados do Carvacrol, foram estruturados utilizando o programa ChemsSketch (<https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsSketch>) e, em seguida, passaram por um processo de minimização em critérios energéticos por meio do programa Chem3D 18.1. Os receptores foram preparados no GOLD, sendo tratados como rígidos, enquanto os ligantes foram considerados flexíveis. Foram geradas 10 poses para cada derivado do carvacrol no sítio ativo, escolhendo aquelas que apresentaram os melhores valores de pontuação.

As imagens dos compostos foram geradas utilizando o programa Pymol (<https://www.pymol.org/>) e o programa Discovery Studio Visualizer (<https://mybiosoftware.com/biovia-discovery-studio-visualizer-4-5-molecular-visualization.html>).

3.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS DO CARVACROL

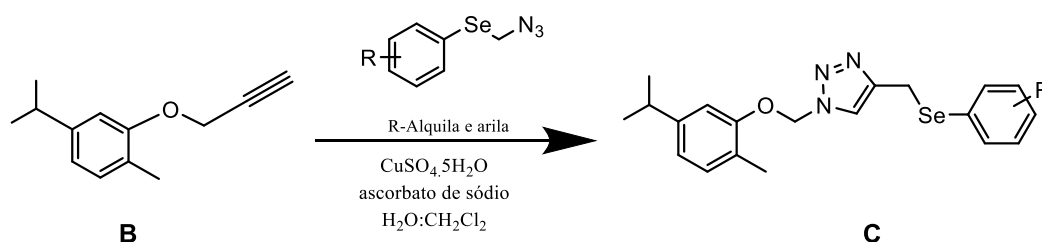
A síntese dos compostos foi realizada pelo Laboratório SupraSelen, da Universidade Federal Fluminense, sob a coordenação da Profa. Dra. Vanessa Nascimento. Nesta seção, será apresentada de maneira geral a síntese da série de compostos testados neste trabalho. A rota sintética proposta baseou-se no procedimento de Ferroni et al. e utilizou como ponto de partida o carvacrol comercial **A**. Para a síntese do carvacrol propargilado **B**, foi feita então uma reação de O-

alquilação a partir do carvacrol **A** utilizando-se brometo de propargila, carbonato de potássio e acetona como solvente, em refluxo sob atmosfera de N₂ por 10 horas (Esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética do carvacrol propargilado 2.

A partir do composto **B**, foi possível obter o produto **C** contendo um anel triazólico através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu (I), já descrita na literatura, como pode ser observado no Esquema 2.



Esquema 2. Rota sintética de obtenção da molécula alvo deste estudo

3.3 ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET)

As análises ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) desempenharam um papel central, sendo conduzidas por meio da plataforma da Universidade de Cambridge, Melbourne e Instituto René Rachou, denominada pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>).

Os ensaios de análise ADMET basearam-se em assinaturas gráficas que codificam padrões de distância entre átomos, proporcionando uma representação detalhada de cada molécula em estudo. Essas análises permitiram a avaliação da

adequação dos compostos quanto a critérios cruciais, incluindo absorção, distribuição nos tecidos, metabolismo, excreção e toxicidade. Tais informações são essenciais para orientar o desenvolvimento subsequente dos compostos, visando sua eficácia e segurança como potenciais agentes terapêuticos na Doença de Alzheimer.

No que tange à *Druglikeness*, aspectos como afinidade do fármaco foram minuciosamente analisados utilizando o programa pkCSM. Este programa oferece uma abordagem abrangente, integrando informações sobre interações com enzimas específicas do sistema do citocromo P450 (CYPs), fatores de absorção, características de distribuição, processos de metabolismo, excreção e dados toxicológicos relevantes.

Cabe destacar que a utilização do pkCSM não apenas possibilitou a representação gráfica das moléculas, mas também empregou modelos preditivos treinados, garantindo uma análise mais precisa e fundamentada.

Também foi utilizada a plataforma SwissADME (disponível em <http://www.swissadme.ch/>). Esta ferramenta permitiu a avaliação de parâmetros essenciais, como absorção intestinal, volume de distribuição, e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, garantindo uma compreensão abrangente das propriedades farmacológicas dos compostos sintetizados.

3.4 ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE

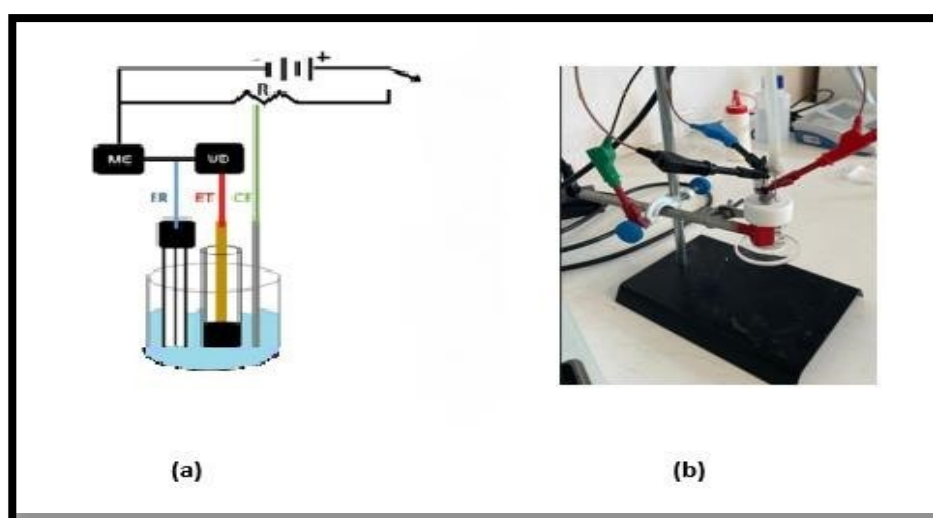
O ensaio de inibição da enzima acetilcolinesterase foi realizado conforme a metodologia de Oliveira e colaboradores (2019). Em uma cubeta foram colocados o tampão 90 μL de 50 m mol.L^{-1} de Tris-HCl pH=8, e 30 μL de uma solução tampão contendo o composto (0,1 mg mL^{-1}) dissolvido em EtOH e 15 μL da enzima acetilcolinesterase (0,25 U mol.L^{-1}). Após 15 min a temperatura ambiente foi adicionado nesta mesma cubeta o iodeto de acetilcolina (15 mmol em água) e o reagente de Ellman (3 mmol.L^{-1} em Tris-HCl, pH 8.0 tampão contendo 0,1 mol.L^{-1} NaCl, 0,02 mol.L^{-1} MgCl_2). Após trinta minutos de incubação a 28°C foram feitas leituras em espectrofotômetro UV-VIS a 405 nm. Como controle positivo do experimento foi utilizado o medicamento Remynil® (0,1 mg/ mol.L^{-1}) composto por 50% de galantamina. Já como controle negativo, foi utilizado o mesmo solvente em que foi dissolvida a amostra. Na referência (ou branco) foram utilizados todos os

reagentes citados com exceção da enzima. O resultado foi apresentado em termos de % de inibição enzimática (I %): $I \% = 100 - (\text{Absorbância amostra} / \text{Absorbância branco}) \times 100$, já a concentração exigida para ocorrer a inibição da atividade enzimática em 50% ou valor de IC_{50} , foi determinado por meio de um gráfico da função da Concentração x Absorbância.

3.5 CARACTERIZAÇÕES ELETROQUÍMICAS

Para conduzir as análises eletroquímicas, um sistema composto por três eletrodos foi empregado, conforme representado na Figura 4. O eletrodo de trabalho utilizado foi um eletrodo de carbono vítreo com um diâmetro de 2 mm da marca Metrohm. Um eletrodo de Ag/Ag^+ (preparado com $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ de $AgNO_3$ em acetonitrila) desempenhou o papel de eletrodo de referência, enquanto um fio de platina foi utilizado como contra eletrodo. O eletrólito consistiu em uma solução de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de hexafluorofosfato de tetrabutilamônio dissolvido em acetonitrila. Todas as análises eletroquímicas foram conduzidas no LAEES-UFSC (Campus Blumenau) utilizando um Potenciostato/Galvanostato Metrohm Autolab, modelo PGSTAT 204, e os resultados foram registrados com o software NOVA, de acordo com o estudo de Volk et al., 2018.

Figura 8 - (a) Esquema representativo e (b) Foto de uma célula eletroquímica com três eletrodos: ER- Eletrodo de referência; ET- Eletrodo de trabalho; e CE- Contra eletrodo



Fonte: Adaptação de MONTEIRO; DOS SANTOS JÚNIOR; SUSSUCHI, 2020.

As análises de CV ocorreram dentro de uma célula eletroquímica de vidro que continha 10 mL do eletrólito, enquanto o argônio era introduzido para eliminar o oxigênio dissolvido no eletrólito. Utilizou-se o sistema de três eletrodos mencionado anteriormente, e as medições foram efetuadas em um intervalo de potencial que variou de -2 V a +2 V em relação ao eletrodo de prata/prata+ (0,01 mol L⁻¹ de AgNO₃ em acetonitrila), com uma taxa de varredura de 100 mV s⁻¹.

Os potenciais dos picos de oxidação e redução foram ajustados à escala NHE, tendo como referência o ferroceno como padrão interno (0,40 V em relação ao NHE), como mencionado por Bayat e Saievar-Iranizad em 2018. Os valores de potencial foram obtidos conforme ilustrado na Figura 5, utilizando os picos de oxidação e redução como base. A partir desses valores, foram calculados os níveis HOMO (conforme a Equação 2) e LUMO (conforme a Equação 3), e conseqüentemente, o bandgap eletroquímico (de acordo com a Equação 4), com base nos processos anódicos e catódicos presentes na amostra, conforme descrito pelo mesmo estudo de Bayat e Saievar-Iranizad em 2018.

$$E_{HOMO} = -[(E_{ox} vs. NHE + 4,4)] eV \quad (2)$$

$$E_{LUMO} = -[(E_{red} vs. NHE + 4,4)] eV \quad (3)$$

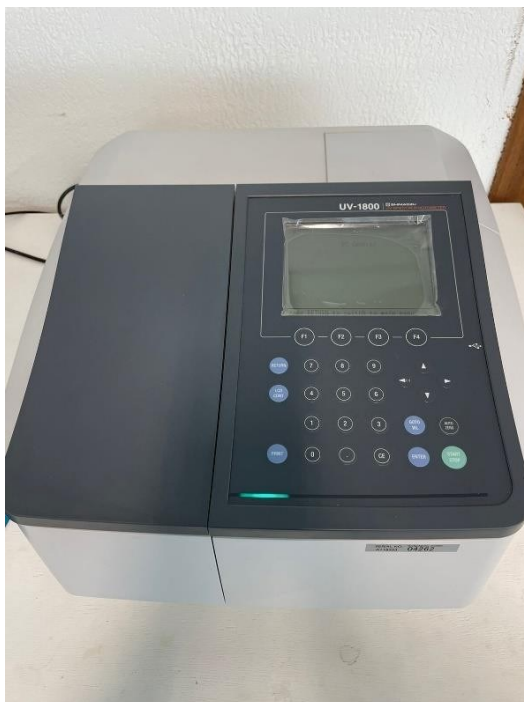
$$E_{Bandgap} = E_{HOMO} - E_{LUMO} \quad (4)$$

Onde, E_{HOMO} , se refere a energia do HOMO, E_{ox} vs. NHE é o potencial do pico de oxidação, E_{LUMO} , é a energia do LUMO, E_{red} vs. NHE é o potencial do pico de redução e $E_{Bandgap}$ é o valor de *bandgap*.

O espectrofotômetro utilizado nas análises UV-Vis foi o modelo UV-1800 da marca Shimadzu representado na figura 6 , que possui uma faixa de comprimento de onda de 190 a 1100 nm ($\pm 0,1$ nm) e uma velocidade de varredura de 2 a 3000 nm min⁻¹. O equipamento está equipado com uma fonte de radiação composta por uma lâmpada halógena de 20 W e uma lâmpada de arco de deutério. As amostras foram colocadas em uma cubeta de quartzo e as medições foram conduzidas nas

instalações do Laboratório de Eletroquímica, Eletroanalítica e Sensores (LAEES) da UFSC, localizado no Campus Blumenau. Adicionalmente, a técnica de UV-Vis foi empregada para determinar o bandgap óptico das moléculas, utilizando o comprimento de onda correspondente ao início da banda de absorção.

Figura 9. espectrômetro da marca Shimadzu modelo UV-1800, com uma faixa de comprimento de onda de 190 a 1100 nm ($\pm 0,1$ nm), e velocidade de varredura de 2 a 3000 nm min⁻¹



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O grupo da Universidade Federal Fluminense delineou o percurso da pesquisa apresentando três rotas de síntese a partir do carvacrol, combinando-o com compostos organosselênios, resultando em três séries potenciais de compostos, denominadas Série A, Série B e Série C (Figura 10). A docagem molecular dessas três séries foi realizada com o objetivo de identificar a série com maior potencial para inibir a AChE. Os resultados serão discutidos em quatro subitens.

4.1 DOCAGEM MOLECULAR

Foi realizada a docagem dessas três séries apresentadas, com o objetivo de escolher aquela que apresentasse maior potencial para atuar na modulação da DA, para que o grupo pudesse sintetizar a melhor série posteriormente. A concepção desses compostos ou ligantes foi realizada por meio do programa Chem Draw versão 18.1. Após essa etapa, os ligantes passaram por um processo crucial de minimização de energia, conduzido pelo programa Chem3D, antes da subsequente execução das simulações de docking molecular.

A etapa de minimização de energia é de significativa importância no estudo das interações moleculares em pesquisas farmacêuticas e na descoberta de fármacos. Essa fase envolve o ajuste das conformações moleculares para alcançar estados de energia potencial mais baixa, visando a obtenção de estruturas mais realistas e energeticamente estáveis. A minimização de energia contribui para refinar as estruturas moleculares, possibilitando uma representação mais precisa das interações que podem ocorrer durante a interação com o alvo terapêutico, proporcionando dados mais confiáveis e relevantes para a avaliação dos compostos.

Com os compostos devidamente preparados e a enzima-alvo definida como a acetilcolinesterase, a estrutura da enzima foi pesquisada no Protein Data Bank (PDB) em www.rcsb.org. Após a escolha, a estrutura foi baixada no formato pdb. Antes de iniciar o docking molecular, procedeu-se à preparação das estruturas da enzima e dos ligantes. Isso incluiu a remoção de moléculas de água desnecessárias, a atribuição de cargas e a correção de possíveis problemas estruturais.

O docking molecular foi realizado pelo programa GOLD v.2021.1, disponibilizado gratuitamente pela CSDS. As funções de pontuação adimensionais (ChemPLP, ChemScore, ASP e GoldScore) foram utilizadas para as simulações de docagem molecular, gerando 10 poses com os melhores valores de pontuação para cada derivado do Carvacrol no sítio ativo.

Essa abordagem metodológica proporcionou uma análise minuciosa das interações entre os ligantes propostos e a AChE, contribuindo para a seleção criteriosa de candidatos a fármacos durante o processo de desenvolvimento. O uso de diferentes funções de pontuação permitiu uma avaliação abrangente da eficácia do encaixe molecular, considerando diversos aspectos das interações ligante-proteína.

A docagem molecular permite uma compreensão detalhada da natureza e da força dessas interações moleculares, sendo crucial para identificar compostos que possam agir seletivamente sobre a acetilcolinesterase. Essa seletividade é fundamental para restaurar a função colinérgica prejudicada na doença. Ao analisar as pontuações resultantes do docking molecular, foi possível priorizar moléculas candidatas que demonstraram alta afinidade e eficácia no sítio ativo da acetilcolinesterase.

Por meio de algoritmos e métodos avançados, o docking molecular avalia a complementaridade estrutural entre o ligante e a macromolécula, calculando pontuações que refletem a potencial afinidade e interação. O programa GOLD é uma ferramenta poderosa para estudos de docking molecular, e suas funções de pontuação desempenham um papel crucial na avaliação da interação entre ligantes e proteínas-alvo. Neste contexto, são exploradas detalhadamente as quatro funções de pontuação adimensionais utilizadas no software GOLD: ChemPLP, ChemScore, GoldScore e ASP (Barton et al., 2016).

A função ChemPLP baseia-se em uma combinação de termos físico-químicos e é particularmente eficiente para a predição de pose e triagem virtual. Utiliza uma abordagem gaussiana para modelar as forças de van der Waals e termos repulsivos. É rápida de calcular, mantendo alta precisão na predição da conformação e interações

A função ChemScore avalia a mudança de energia livre na ligação do ligante, considerando vários fatores críticos. Inclui termos relacionados a ligações de hidrogênio, área de contato hidrofóbico-hidrofóbico, ligações de hidrogênio e

flexibilidade do ligante. Também leva em consideração a interação com íons metálicos, fornecendo uma visão abrangente das interações ligante-proteína.

A função GoldScore é otimizada para prever posições de ligação do ligante, enfatizando aspectos como energia de ligação de hidrogênio, energia de van der Waals, interações com metais e tensão de torção do ligante. Destaca-se por sua eficácia na predição de poses precisas e na identificação de interações cruciais no sítio ativo. Fornece uma pontuação global que reflete a qualidade do encaixe entre o ligante e a proteína.

A função ASP utiliza potenciais estatísticos derivados de uma grande base de dados de estruturas cristalográficas de proteínas-ligantes. Essa abordagem permite modelar as interações de maneira mais realista, baseando-se em dados empíricos. ASP é eficaz na avaliação da energia de ligação e na identificação de interações cruciais entre o ligante e a proteína, complementando as outras funções de pontuação ao fornecer uma perspectiva adicional baseada em dados experimentais.

Os dados obtidos a partir da docagem molecular realizada para as três séries apresentadas mostraram os valores de pontuação alcançados a partir da função ChemPLP (que apresentou menor valor de RMSD) para as três séries de compostos ou 3 vias de sínteses a partir do carvacrol (Figura 10). As três tabelas representadas abaixo apresentam os valores das poses de maior pontuação das séries de compostos na seguinte ordem: verde, amarela e roxa. A seleção da série roxa (Tabela 3) foi baseada na pose 01, que apresenta o maior valor de Fitness Score ChemPLP, indicando o melhor ajuste no sítio ativo da proteína. Este valor é particularmente significativo quando comparado ao ligante co-cristalizado, utilizado como controle e também listado na tabela. Além disso, a Figura 11 ilustra o redocking da diidrotansinona I (ligante co-cristalizado) no sítio ativo da acetilcolinesterase humana (PDB ID 4M0E). O redocking é uma etapa crucial para validar os experimentos de docking molecular, pois consiste em re-executar o processo de docking e verificar se o ligante co-cristalizado se posiciona novamente de maneira sobreposta e bem alinhada ao sítio ativo da proteína.

Tabela 1: Valores obtidos no docking da série de compostos "A", a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP

Compostos	Score (ChemPLP)
Composto Cocrystalizado	78,621
00-A	82,031
01-A	93,510
02-A	83,621
03-A	81,324
04-A	86,278
05-A	76,550
06-A	79,211
07-A	81,214
08-A	82,373
09-A	82,285
10-A	77,820
11-A	80,906

Tabela 2: Valores obtidos no docking da série de compostos "B" a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP.

Compostos	Score (ChemPLP)
Composto Cocrystalizado	78,658
00-B	90,502
01-B	94,017
02-B	84,705
03-B	91,521
04-B	85,314
05-B	92,590
06-B	85,141
07-B	91,139
08-B	90,500
09-B	89,264
10-B	88,859
11-B	86,406

Tabela 3: Valores obtidos no docking da série de compostos "C", a partir do programa Gold, utilizando a função de pontuação ChemPLP.

Compostos	Score (ChemPLP)
Composto Cocrystalizado	78,616
00-C	86,325
01-C	98,563
02-C	87,121
03-C	87,645
04-C	89,617
05-C	85,775
06-C	86,442
07-C	87,148
08-C	86,433
09-C	86,054
10-C	84,098
11-C	82,610

Figura 10. Representação das três vias de síntese dos derivados do Carvacrol contendo selênio que estão enumerados nas três tabelas anteriores com os resultados do docking molecular.

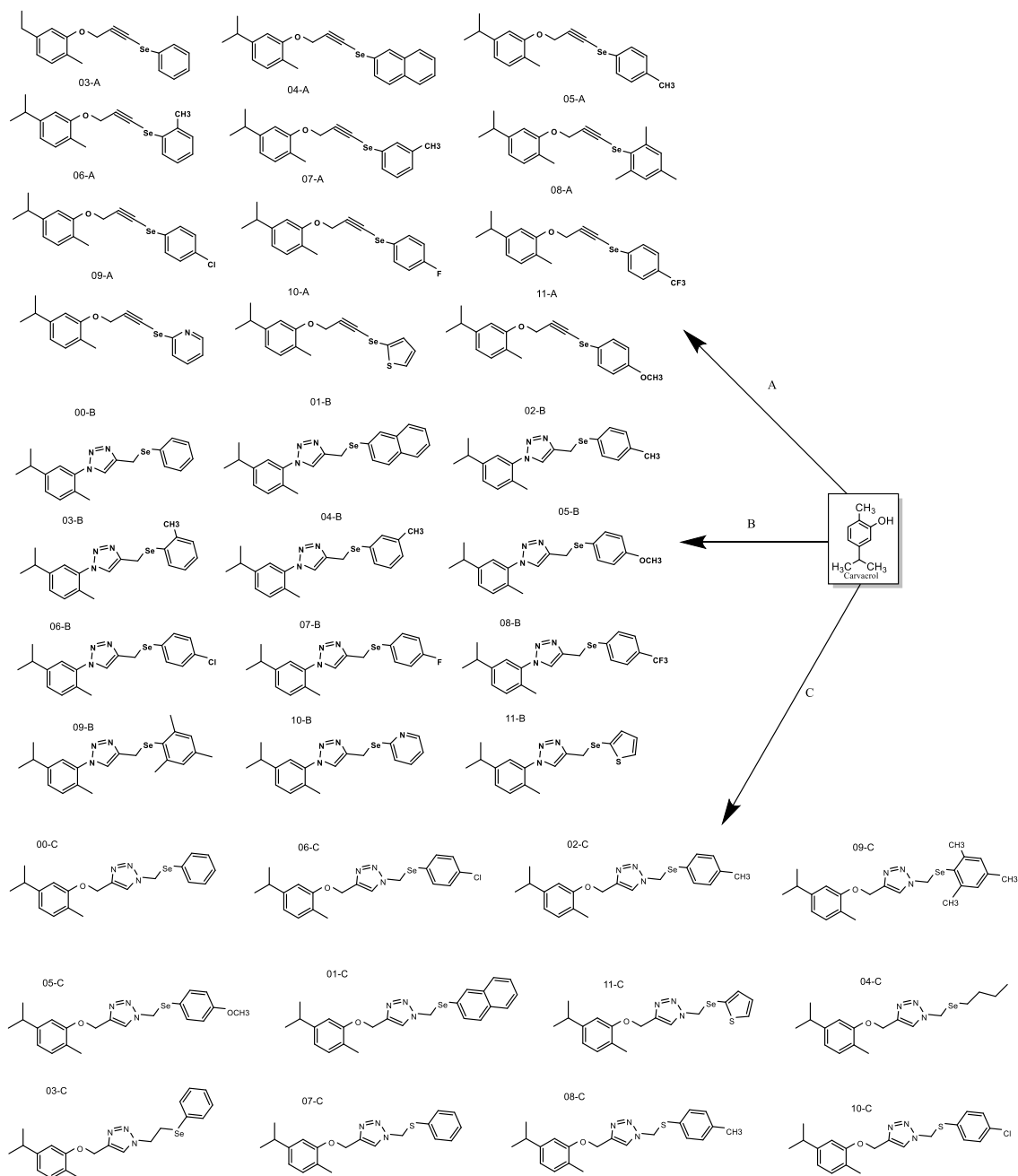
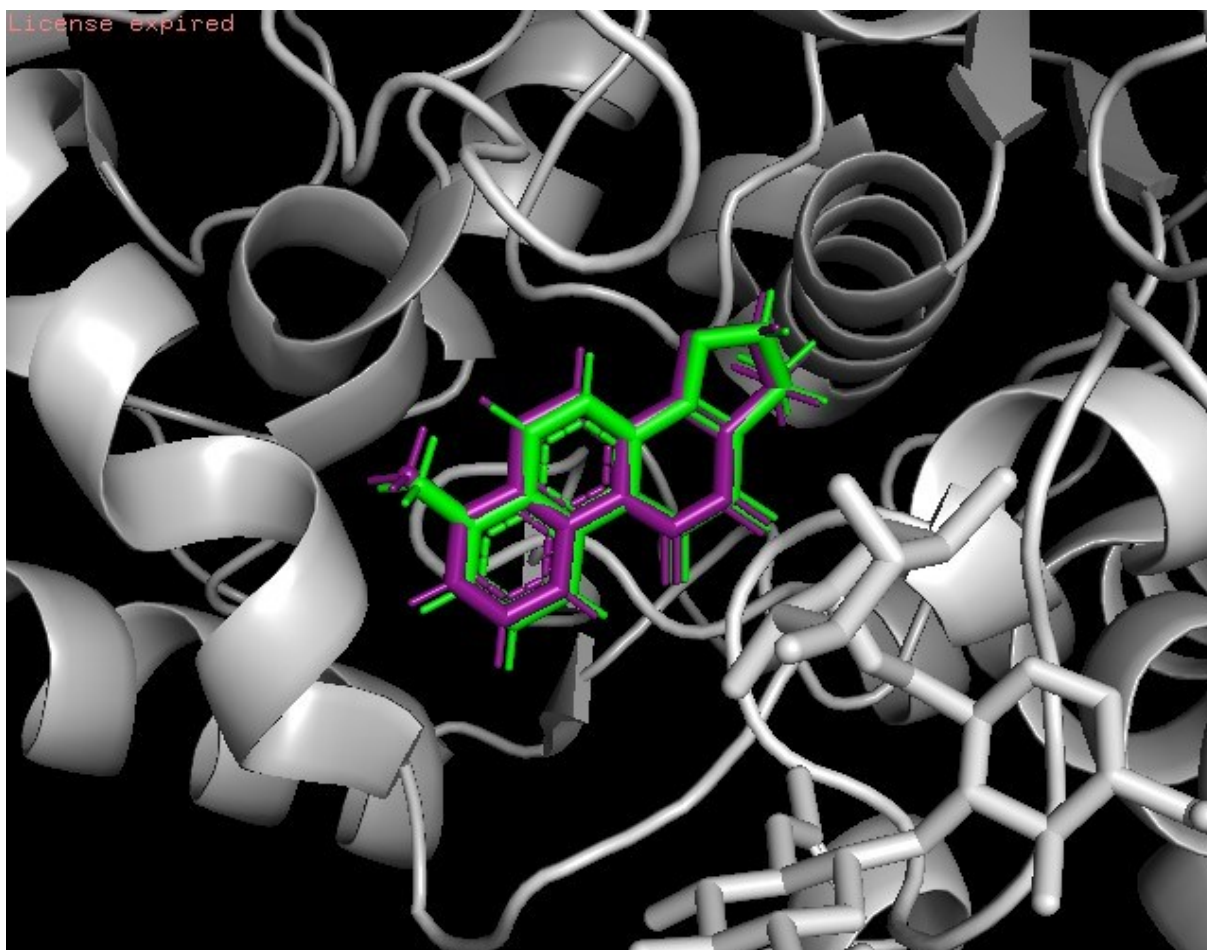


Figura 11. Pose de Redocking diidrotansinona I (Ligante Cocrystalizado) no sítio ativo da acetilcolinesterase humana (PDB ID 4M0E), obtida através do programa Pymol.



Fonte: A Autora (2024).

Na Figura 12, é apresentado o encaixe do 01-C no sítio ativo da proteína (lado esquerdo), acompanhado pelo diagrama de interações 2D do composto 01-C (lado direito), revelando a pontuação máxima da série "roxa" antes da etapa de síntese com o sítio ativo da acetilcolinesterase humana. O composto 01-C, identificado como um potencial inibidor da AChE, demonstra interações específicas com os resíduos de aminoácidos Trp286 e Tyr341, localizados no subsítio de ancoragem periférica da enzima. Essas interações são crucialmente importantes para a eficácia inibitória do composto e para a regulação da atividade da AChE.

Interação com Trp286: o resíduo de triptofano (Trp286) está localizado no subsítio de ancoragem periférica e é conhecido por sua capacidade de formar interações de empilhamento π - π e cátions- π com moléculas ligantes. A interação do

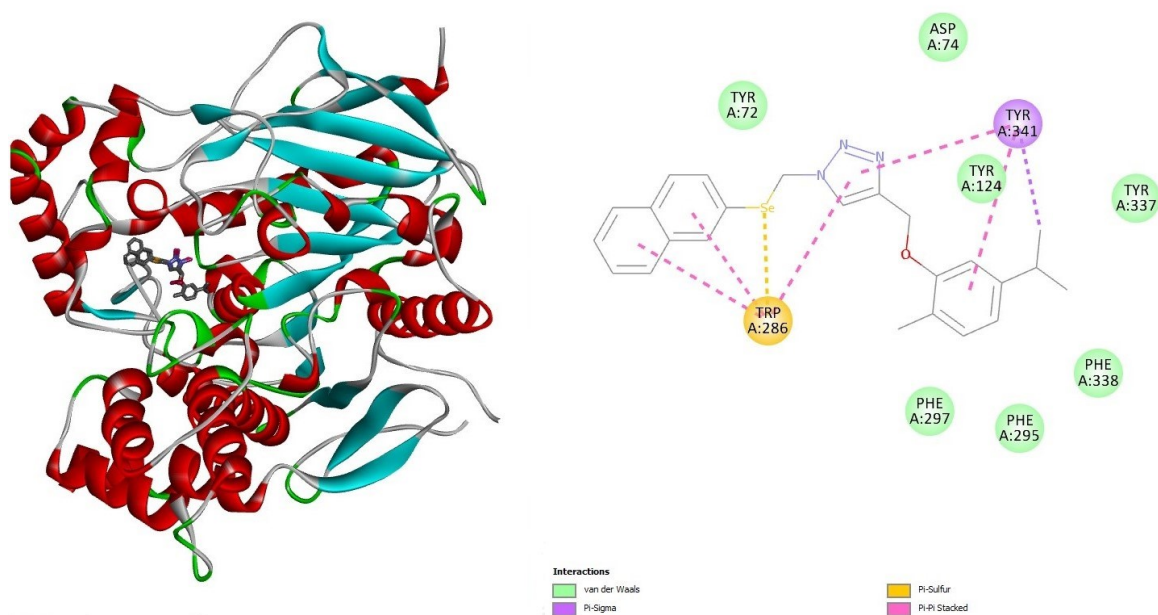
composto **01-C** com Trp286 pode ajudar a estabilizar a sua ligação à enzima, aumentando a afinidade do inibidor pela AChE. Esta estabilização é crucial para a eficácia do composto como inibidor, pois impede que a acetilcolina acesse o sítio catalítico, prolongando a presença do neurotransmissor na fenda sináptica e, portanto, modulando a sinalização colinérgica.

Interação com Tyr341: o resíduo de tirosina (Tyr341) também se localiza próximo ao subsítio de ancoragem periférica e contribui para a formação de interações hidrofóbicas e de ligação de hidrogênio com ligantes. A interação do composto **01-C** com Tyr341 pode fortalecer a ligação do inibidor à enzima através da formação de ligações de hidrogênio, além de proporcionar interações hidrofóbicas adicionais que aumentam a afinidade do composto. Estas interações auxiliam na orientação e posicionamento correto do inibidor no sítio ativo, otimizando a sua capacidade de inibir a atividade catalítica da AChE.

A importância das interações do composto **01-C** com Trp286 e Tyr341 reside na capacidade dessas interações de aumentar a especificidade e afinidade do inibidor pela AChE. Ao formar interações fortes e específicas com esses resíduos, o composto **01-C** pode efetivamente bloquear o acesso da acetilcolina ao sítio ativo, inibindo a hidrólise do neurotransmissor e modulando a neurotransmissão colinérgica. Essa inibição tem implicações terapêuticas potenciais, especialmente em condições em que a regulação da atividade colinérgica é desejada, como no tratamento de doenças neurodegenerativas. Também é possível visualizar interação do tipo pi-stacking (ou "empilhamento pi") que se caracteriza como um tipo de interação intermolecular que ocorre entre sistemas conjugados de elétrons, como anéis aromáticos ou ligações duplas conjugadas. O pi-stacking é uma interação importante em diversos contextos, como na estabilização de estruturas de proteínas, na formação de complexos de ligação de DNA, na agregação de compostos aromáticos em solução e na modulação de propriedades físicas e químicas de materiais orgânicos.

Ao final da docagem e de todas as análises dos resultados, ficou definido que a série roxa seria então sintetizada.

Figura 12. Diagrama das interações da ancoragem molecular do composto **01-C** com o sítio ativo da acetilcolinesterase humana (PDB ID 4M0E). As folhas beta da proteína são exibidas em azul ciano e as hélices alfa em vermelho. A figura foi gerada pelo software Biovia Discovery Studio Visualizer (v19.1.0.18287, BIOVIA).



Fonte: A Autora (2024).

Inicialmente, uma série roxa foi proposta com algumas pequenas diferenças em relação à série finalmente sintetizada. Durante a etapa de síntese, as substâncias inicialmente planejadas não puderam ser produzidas devido a limitações experimentais no laboratório, o que exigiu ajustes na série com base em estudos que indicaram que essas modificações não resultariam em alterações significativas. Posteriormente, uma nova docagem molecular foi realizada para avaliar a série revisada, revelando que os valores de score permaneceram praticamente inalterados, conforme apresentado na Tabela 2. Um total de doze compostos foram sintetizados e, a partir desse ponto, iniciaram-se os experimentos de caracterizações eletroquímicas.

4.1 CARACTERIZAÇÕES ELETROQUÍMICAS

A voltametria cíclica é uma técnica amplamente utilizada para obter informações quantitativas e qualitativas sobre processos eletroquímicos de oxidação e redução de espécies químicas ou compostos. Esta técnica oferece vantagens significativas, como alta sensibilidade, baixos limites de detecção e resultados específicos devido aos potenciais de oxidação e redução das substâncias investigadas em potenciais específicos aplicados.

A Espectroscopia UV-Visível foi empregada como método complementar à voltametria. Ambos os métodos foram utilizados para determinar os valores de HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) dos compostos analisados. O HOMO é o orbital molecular mais alto que contém elétrons, enquanto o LUMO é o primeiro orbital desocupado. Estes parâmetros são frequentemente utilizados para calcular diversos índices, especialmente o índice de reatividade química. A diferença entre as energias de HOMO e LUMO, conhecida como GAP, é um indicador crucial da estabilidade molecular do composto.

Os valores de energia de oxidação ($E_{\text{oxi}}(\text{Ag}/\text{Ag}^+)$ (V)) obtidos pela voltametria são particularmente importantes, pois há um interesse significativo nas propriedades antioxidantes dos organosselênios sintetizados. Esses valores fornecem uma orientação valiosa para classificar as moléculas com base em sua potencial atividade antioxidante, pois há uma correlação direta entre menor energia de oxidação e melhor atividade antioxidante do composto. (Aleixo, 2023).

A Tabela 5 apresenta os compostos ordenados em ordem decrescente de energia de oxidação, refletindo sua atividade antioxidante superior. Em termos de estrutura-atividade, os valores dos seis compostos com as menores energias de oxidação são próximos, exceto quando comparados ao cloro, que possui um efeito de retirada de elétrons. Compostos como 10-C, 09-C e 03-C exibem valores muito semelhantes, indicando que não há um efeito eletrônico direto significativo relacionado ao efeito indutivo de doação ou retirada de elétrons na atividade antioxidante.

Como perspectiva futura, serão realizados cálculos de HOMO, LUMO e DFT para investigar se a superfície do LUMO pode estar influenciando outras partes da molécula e analisar a topologia desses orbitais. Essas análises são cruciais para futuras publicações.

Com base nos resultados obtidos, os próximos passos envolvem experimentos in vitro de inibição enzimática da AchE. Esses experimentos, combinados com os dados dos estudos eletroquímicos, serão fundamentais para avaliar e determinar a atividade dos compostos como potenciais inibidores da enzima acetilcolinesterase.

Tabela 4: Dados obtidos a partir dos voltamogramas e espectros de absorção anexados ao final deste trabalho.

Compostos	Potencial Fe (V)	E oxi (Ag/Ag+)(V)	E red (Ag/Ag+)(V)	E oxi (NHE) (V)	E RED (NHE) (V)	HOMO (eV)	Comprimento De onda (nm)	Eg opt (eV)	Lumo (eV) UV-CV
06-C	0,485	1,404	-1,601	1,319	- 1,686	-5,759	299,216	4,144	- 1,614
03-C	0,485	1,225	**	1,14	**	-5,58	286,07	4,334	1,245
01-C	0,485	1,348	-1,809	1,263	- 1,894	-5,703	295,32	4,198	- 1,504
09-C	0,485	1,319	**	1,234	**	-5,674	301,614	4,111	- 1,562
05-C	0,485	1,095	**	1,01	**	-5,45	290,935	4,262	- 1,187
11-C	0,485	0,96	**	0,875	**	-5,315	289,106	4,289	- 1,025
02-C	0,485	1,123	**	1,038	**	-5,478	289,399	4,284	- 1,025
04-C	0,485	1,15	-0,848	1,065	- 0,933	-5,505	285,598	4,341	- 1,193
10-C	0,485	1,336	**	1,251	**	-5,691	286,692	4,325	- 1,365
00-C	0,485	1,312	**	1,227	**	-5,667	287,936	4,306	- 1,360
08-C	0,485	1,171	-0,838	1,086	- 0,923	-5,526	287,058	4,319	- 1,206
07-C	0,485	1,358	**	1,273	**	-5,713	286,692	4,325	- 1,387

Tabela 5: Valores de energia de oxidação dos compostos em ordem decrescente.

Compostos	Valores de Energia de Oxidação (atividade antioxidante)
11-C	0,960
05-C	1,095
02-C	1,123
04-C	1,150
08-C	1,171
03-C	1,225
00-C	1,312
09-C	1,319
10-C	1,336
01-C	1,348
07-C	1,358
06-C	1,404

4.2 ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE

Com base nos valores de inibição apresentados na Tabela 6, é possível realizar uma análise da Relação Estrutura-Atividade (SAR). Destacam-se os compostos **01-C** e **04-C**, com IC₅₀ de 75 nM e 93 nM, respectivamente, em relação aos valores de inibição da enzima. Essas diferenças nos valores podem ser atribuídas às variações nos espaçadores e substituintes das moléculas sintetizadas.

Baixos valores de IC₅₀ geralmente indicam alta potência ou eficácia na inibição de uma substância em ensaios biológicos ou farmacológicos. A interpretação do valor de IC₅₀ pode variar conforme o contexto específico, o alvo da inibição e o tipo de

substância avaliada. Em termos gerais, quanto menor o valor de IC₅₀, maior é a eficácia do composto como inibidor.

O composto **01-C** demonstrou atividade superior aos demais devido à presença de grupos estruturais conhecidos por promover atividade na enzima. Especificamente, compostos que contêm nitrogênio protonável e anéis aromáticos são favoráveis, uma vez que a cavidade da enzima apresenta muitos resíduos hidrofóbicos e aromáticos. Esperava-se, portanto, que compostos contendo grupos naftil apresentassem maior número de interações no sítio ativo, o que explica a atividade observada.

Inibidores de AChE frequentemente são projetados com grupos que podem ser protonados pelo nitrogênio e anéis aromáticos, devido à eficácia comprovada dessas estruturas em mimetizar a acetilcolina e interagir fortemente com o sítio ativo da enzima. Fármacos como donepezil, galantamina e rivastigmina, utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, possuem essas características estruturais (SILMAN E SUSSMAN, 2005).

O segundo composto mais ativo apresenta um valor de IC₅₀ de 93 nM e contém um grupo butílico, que é um sistema alquílico e apolar. Esta característica é crucial devido à sua capacidade de interagir favoravelmente com os resíduos hidrofóbicos presentes na AChE, os quais desempenham um papel essencial em sua atividade. A AChE possui resíduos de aminoácidos predominantemente hidrofóbicos, que favorecem interações com compostos contendo cadeias alquílicas com muitos átomos de carbono e hidrogênio.

A partir desta análise, verifica-se que os dois compostos mais ativos no experimento possuem, respectivamente, um anel aromático e um grupo butílico. Ambos são exemplos de resíduos hidrofóbicos, reconhecidos por sua capacidade de interagir de forma eficaz com a AChE, dado que interações apolares tendem a ser mais fortes entre si. Portanto, pode-se concluir que um candidato promissor para inibição da AChE deve incluir grupamentos nitrogenados e resíduos hidrofóbicos em sua estrutura. (SILMAN E SUSSMAN, 2005).

Tabela 6: Resultados de ensaios de inibição da enzima AchE *in vitro*

COMPOSTOS	Score (ChemPLP)	IC ₅₀ (nM)
Composto Cocrystalizado	78,616	nd
00-C	86,325	105,000 ±0,005
01-C	98,563	75,000 ±0,010
02-C	87,121	99,000 ±0,003
03-C	87,645	98,000 ±0,005
04-C	89,617	93,000 ±0,003
05-C	85,775	102,000 ±0,001
06-C	86,442	105,000 ±0,015
07-C	87,148	99,000 ±0,030
08-C	86,443	105,000 ±0,025
09-C	86,054	101,000 ±0,016
10-C	84,098	105,000 ±0,023
11-C	82,610	115,000 ±0,015

4.3. CORRELAÇÃO DOS RESULTADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS

Outro dado importante obtido foi o coeficiente de determinação (R^2), apresentado na Tabela 8. O R^2 é uma métrica que quantifica o quão bem os dados teóricos se ajustam aos dados experimentais. Este coeficiente varia de 0 a 1, onde 1 indica um ajuste perfeito. Neste estudo, a comparação foi realizada entre os resultados obtidos no docking molecular e os dados de IC₅₀. O valor do coeficiente de determinação foi de 0,9377, indicando uma correlação de 93,77% entre os dados teóricos e experimentais. Esses resultados sugerem uma correlação muito alta entre as predições do docking molecular e os resultados obtidos nos ensaios de inibição enzimática (IC₅₀).

Tabela 7: Cálculo de coeficiente de Determinação, a partir de um conjunto de dados experimentais e teóricos obtidos através dos experimentos de Docking Molecular e Ensaio de Inibição IC₅₀.

Compostos	Score CHEMPLP (X)	IC ₅₀ (Y)	Xi ²	Yi ²	Xi·Yi
00-C	86,325	105	6943.055625	11025	8749.125
01-C	98,563	75	9714.664969	5625	7392.225
02-C	87,121	99	7590.068641	9801	8624.979
03-C	87,645	98	7681.646025	9604	8589.21
04-C	89,617	93	8031.206689	8649	8334.381
05-C	85,775	102	7357.350625	10404	8749.05
06-C	86,442	105	7472.219364	11025	9076.41
07-C	87,148	99	7594.773904	9801	8627.652
08-C	86,443	105	7472.392249	11025	9076.515
09-C	86,054	101	7405.290916	10201	8691.454
10-C	84,098	105	7072.473604	11025	8830.29
11-C	82,610	115	6824.4121	13225	9500.15
SOMA =	1044.841	1202	91159.554711	121410	104241.441
Coeficiente de Determinação = 0,9377 ou 93,77%					

4.4 ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET)

Foram conduzidos estudos dos parâmetros farmacocinéticos para toda a série sintetizada utilizando a plataforma web pkCSM (Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures). Os resultados obtidos foram comparados com a Donepezila, um fármaco amplamente utilizado no tratamento da DA. Os três compostos mais ativos, conforme os resultados do experimento de IC₅₀ apresentados na Tabela 6, foram selecionados para análise farmacocinética: **01-C**, **04-C** e **03-C**.

Os três compostos foram avaliados quanto ao cumprimento das cinco regras de Lipinski, e nenhum deles violou esses critérios. Além disso, foi observada uma absorção intestinal acima de 90% para todos os compostos, valores muito próximos aos encontrados para a Donepezila, como demonstrado na Tabela 8. Esses

resultados sustentam a eficácia potencial dos compostos em destaque, validando sua possível utilidade como agentes terapêuticos para o tratamento da DA.

Tabela 8: Parâmetros de Absorção e Distribuição para os Compostos derivados do Carvacrol em comparação ao fármaco já utilizado amplamente no mercado para tratar a Doença de Alzheimer.

Parâmetros	Donepezila	01-C	04-C	03-C
Absorção Intestinal	100%	99,29%	95,64%	98,73%
Substrato de PGP	Não	Não	Não	Não
Inibidor de PGP	Sim	Sim	Sim	Sim
Vd	11,6 L/Kg	0,35 L/Kg	0,30 L/Kg	0,20 L/Kg
BHE	Sim	Sim	Sim	Sim

Legenda: PGP: Glicoproteína-P, VD: Volume de Distribuição, BHE: Permeação Através da Barreira Hematoencefálica;

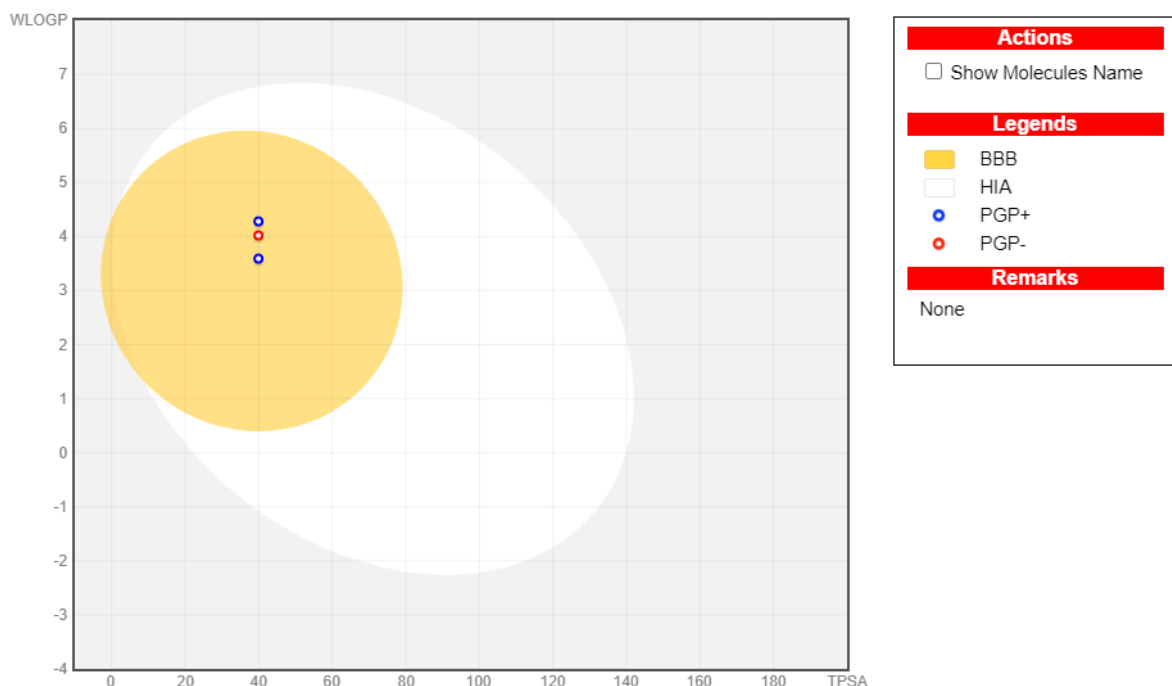
Além de fornecer parâmetros de absorção intestinal, a análise do perfil farmacocinético revelou que as moléculas analisadas são inibidores da glicoproteína-P, uma descoberta significativa que sugere potencial para superar barreiras e melhorar a eficácia terapêutica. Essa propriedade é crucial para contornar mecanismos de resistência e garantir que os compostos alcancem seus alvos desejados.

Os valores de volume de distribuição (VD) obtidos para esses compostos, conforme apresentados na tabela, estão dentro da faixa adequada de 0,04 a 20 L/kg. Isso sugere que essas moléculas têm potencial para uma distribuição eficaz no organismo, o que é fundamental para sua atividade terapêutica. (Ghafourian et al., 2018).

Todas as moléculas testadas demonstraram capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), conforme ilustrado na Figura 13 (gráfico BOILED-Egg) obtido através da plataforma swissADME. A área amarela indica a capacidade de permeação através dessa barreira essencial. A habilidade desses compostos de penetrar na barreira hematoencefálica é crucial para que possam exercer sua ação terapêutica no sistema nervoso central. Essa característica é um indicativo positivo da potencial eficácia dessas moléculas no tratamento da Doença de Alzheimer. A

capacidade de alcançar o sistema nervoso central é fundamental para interagir com a AchE e modular os processos patológicos associados à doença (Pardridge, 2012).

Figura 13 - Adaptado de SwissADME (2024)



O sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450) compreende uma família de enzimas hepáticas fundamentais para o metabolismo de uma ampla gama de compostos, incluindo fármacos. Essas enzimas desempenham um papel crítico na biotransformação de substâncias estranhas ao organismo, facilitando sua excreção ao torná-las mais solúveis em água. No contexto farmacológico, o metabolismo hepático é uma fase crucial que impacta diretamente na eficácia e segurança dos medicamentos (Guengerich, 2008).

A família CYP450 é composta por diversas isoenzimas, sendo as subfamílias CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 as mais relevantes para o metabolismo de fármacos. Cada uma dessas isoenzimas está envolvida na metabolização de diferentes classes de substâncias químicas, e sua atividade pode variar significativamente entre indivíduos devido à presença de polimorfismos genéticos (Guengerich, 2008).

Compreender como os compostos interagem com as isoenzimas do CYP450 é essencial para prever potenciais interações medicamentosas. Um fármaco pode

atuar como substrato, inibidor ou indutor dessas enzimas, o que pode influenciar a taxa de metabolismo de outros medicamentos administrados concomitantemente. Por exemplo, a inibição de uma isoenzima específica por um composto pode resultar em níveis mais elevados de outros fármacos metabolizados por essa mesma isoenzima, aumentando o risco de efeitos adversos ou toxicidade (Guengerich, 2008).

Na análise da série de compostos em questão, foi observado que essas substâncias podem atuar como substratos ou inibidores de diferentes isoenzimas do CYP450. Essa informação é crucial para avaliar potenciais interações medicamentosas quando esses compostos são utilizados em combinação com outros medicamentos que compartilham as mesmas vias metabólicas. Se os compostos inibirem todas as principais enzimas do CYP450, isso pode ser problemático, pois impede a metabolização eficiente de outras substâncias, podendo levar a níveis elevados e prolongados no organismo.

Aplicando esse contexto à pesquisa, observamos na Tabela 9 abaixo que os três compostos estudados são relevantes nesse aspecto, pois não atuam como inibidores de todas as enzimas CYP analisadas:

Tabela 9: Interação das moléculas com as isoenzimas que integram o CYP45

CYP450	Donepezila	01-C	04-C	03-C
CYP1A2	Sim	Sim	Sim	Sim
CYP2C19	Não	Sim	Sim	Sim
CYP2C9	Não	Sim	Sim	Sim
CYP2D6	Sim	Não	Não	Não
CYP3A4	Sim	Sim	Sim	Sim

5. CONCLUSÃO

O desenvolvimento do projeto representou um avanço significativo na busca por novos agentes terapêuticos para a DA. A escolha da série roxa, fundamentada nos resultados robustos obtidos por meio de técnicas de docking molecular, demonstrou ser um direcionamento promissor para a síntese e otimização de inibidores da acetilcolinesterase.

A realização de estudos eletroquímicos proporcionaram *insights* valiosos sobre as propriedades químico-estruturais dos compostos, destacando aqueles com os menores valores de energia de oxidação, ou seja, os com melhor atividade antioxidante, sendo eles os compostos 01-C, 03-C e 04-C, identificados como os mais ativos tanto como potenciais antioxidantes quanto melhores inibidores da acetilcolinesterase, tornando-os candidatos promissores.

A obtenção de dados sobre a concentração inibitória média (IC₅₀) revelou que o composto **01-C** apresentou a maior atividade inibitória, destacando a importância de grupos nitrogenados protonáveis e anéis aromáticos na interação com resíduos hidrofóbicos da enzima. O composto que continha o grupamento naftila foi previsto e confirmado como o mais ativo, seguido pelo composto **04-C**, com o substituinte ligado ao selênio sendo uma butila, novamente um hidrocarboneto apolar, que interage no resíduo hidrofóbico, e como é conhecido que o resíduo da AChE é bastante hidrofóbico, se tiver muitos carbonos e hidrogênios vai resultar em boa interação com esses resíduos de aminoácidos. Pôde-se concluir, a partir dessa análise, que os dois compostos mais ativos no experimento de atividade inibitória e na docagem molecular contém respectivamente um anel aromático e um grupo butílico, que são resíduos hidrofóbicos que reconhecidamente tem uma alta capacidade de interagir com essa enzima. A combinação única de organosselênios, triazóis e carvacrol nesses novos compostos revelou-se promissora na inibição da acetilcolinesterase, apontando para seu potencial como agentes farmacológicos anti-Alzheimer.

A combinação de organosselênios, triazóis e carvacrol mostrou-se promissora na inibição da acetilcolinesterase, sugerindo potencial como agentes anti-Alzheimer.

No caso dos três derivados do Carvacrol (**01-C**, **03-C** e **04-C**), a análise *in silico* realizada por meio da plataforma pkCSM proporcionou revelações valiosas sobre a afinidade desses compostos com enzimas relevantes para a doença de

Alzheimer. A comparação desses compostos com a Donepezila, um fármaco estabelecido no tratamento da doença de Alzheimer, reforçou sua promissora adequação como candidatos terapêuticos. Todos os compostos conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, possibilitando que alcancem o sistema nervoso central.

A correlação expressiva de 93,77% entre os resultados dos estudos teórico e experimental fortalece ainda mais a validade desses compostos como potenciais agentes terapêuticos, fornecendo uma base sólida para considerar esses compostos como candidatos viáveis para estudos adicionais e potencial desenvolvimento clínico para o tratamento da DA.

A não realização de estudos *in vivo*, devido à limitação de tempo, é uma realidade comum em pesquisas científicas. No entanto, a conscientização das lacunas e áreas inexploradas abre caminho para futuras explorações e aprimoramentos. A continuação deste trabalho poderia envolver a execução dos experimentos *in vitro* planejados e, eventualmente, a transição para experimentos *in vivo*, proporcionando uma compreensão mais abrangente do perfil terapêutico dos compostos desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

- AITH, F.; ALI M. F.; GRUNEBAUM, S.; SCANGA, V. Parcerias público-privadas e inovação social farmacêutica no Brasil. Social Pharmaceutical Innovation (SPIN) Project, 2022. Disponível em: <https://www.socialpharmaceuticalinnovation.org>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- ALEIXO, L. M. Voltametria: Conceitos e Técnicas. Chemkeys. Licenciado sob Creative Commons (BY-NC-SA). Março, 2023.
- ALMEIDA, J. R. Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade da acetilcolinesterase e inibidores em Mal de Alzheimer. 2011. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—a review. Food and Chemical Toxicology, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BALDINOTTI, R. S. M. Azoninas com Se: Atividade Antioxidante, Docagem Molecular e Atividade da enzima Acetilcolinesterase na Doença de Alzheimer. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.
- BANCO INTERAMERICANO DE DESENVOLVIMENTO (BID). Enhancing technological innovation in Brazil. 2023. Disponível em: <https://www.iadb.org>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- BARBOSA, N. V. et al. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol-modifier agents. Metallomics, v. 9, n. 12, p. 1703-1734, 2017.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Revista de Nutrição, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARTON, J. P. et al. Advances in protein–ligand docking with the incorporation of evolution-based hybrid scoring. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, v. 6, n. 6, p. 525-546, 2016. DOI: 10.1002/wcms.1263.

BARTUS, R. T.; DEAN, R. L.; BEER, B.; LIPPA, A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, v. 217, n. 4558, p. 408–414, 1982. DOI: 10.1126/science.7046051.

BONIFÁCIO, M. et al. Plantas medicinais com promissora atividade anticolinesterásica: uma revisão sistemática. *Revista Eletrônica Saúde Multidisciplinar da Faculdade Morgana Potrich*, p. 62–68, 2020.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International Journal of Food Microbiology*, v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022.

CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. *Vínculo – Revista do NESME*, v. 14, n. 2, 2017.

CANTO, R. F. S. et al. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 12, p. 3470, 2014. DOI: 10.1039/c4ob00598h.

CENINI, G. et al. Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.10.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009041/>. Acesso em: 01 jul. 2021.

CHEN, X.; GUO, C.; KONG, J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, v. 7, n. 5, p. 376–385, 2012.

CHEN, X. Q.; MOBLEY, W. C. Exploring the pathogenesis of Alzheimer disease in basal forebrain cholinergic neurons: converging insights from alternative hypotheses. *Frontiers in Neuroscience*, 2019.

CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 7, n. 1, jan. 2021.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017. ISSN 2045-2322.

DIAS, K. S. T. et al. Aplicações recentes da abordagem de fármacos multialvo para o tratamento da doença de Alzheimer. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 2, p. 609-648, 2015.

DWIH SAO PAULO. Research and innovation in Brazil: Support and Funding. 2022. Disponível em: <https://www.dwih-saopaulo.org>. Acesso em: 14 jun. 2024.

EKINS, S.; WILLIAMS, A. J. Finding promiscuous old drugs for new uses. *Pharmaceutical Research*, v. 27, n. 10, p. 1851–1853, 2010.

ERTL, P.; ROHDE, B.; SELZER, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, n. 20, p. 3714–3717, 2000.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; DAVIS, R. A. H.; REY, N. A. A doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de trabalho. *Química Nova*, v. 39, n. 1, p. 94-100, 2016.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FERRONI, C. et al. 1,4-Substituted triazoles as nonsteroidal anti-androgens for prostate cancer treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 60, p. 3082-3093, 2017.

FLOHE, L. The fairytale of the selenoprotein biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, v. 1820, n. 9, p. 1436–1442, 2012. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.11.012.

FORLENZA, O. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 137–148, 2005.

FREGDA, A. In forward, in organic selenium compounds: their chemistry and biology. New York: Wiley Interscience, 1973.

GARCIA, J. D. R. Síntese e avaliação toxicológica do 1h-1,2,3-triazol 1,4-disubstituído. 2021. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), Curso de Licenciatura em Química, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba, 2021.

GLEESON, M. P., HERSEY, A., MONTANARI, D., OVERINGTON, J., & Procter, D. J. Data-Driven Medicinal Chemistry in the Era of Big Data. *Drug Discovery Today*, 16(23–24), 164–169, 2011.

GHAFOURIAN, T. et al. Quantitative structure-activity relationship study of anti-acetylcholinesterase activity of some polyhydroxy flavonoids using a QSAR approach. *ChemistrySelect*, v. 3, n. 17, p. 4774–4781, 2018. DOI: 10.1002/slct.201800491.

GOMBAR, V. K.; ENSLEIN, K.; BLAKE, J. F.; MARX, M. A.; MEDKOVA, M. Nonlinear mapping: A novel approach to structure–activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 34, n. 7, p. 2525–2533, 1991.

GUIDO, R. V. C.; ANDROCOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados*, v. 24, n. 70, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>. Acesso em: 03 mar. 2021.

GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. *Current Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 1, p. 37–46, 2008.

GUEDES, I. A.; DE MAGALHÃES, C. S.; DARDENNE, L. E. Receptor-based 3D-QSAR approaches in drug design: methods and applications. In: *Reviews in Computational Chemistry*. Wiley, 2015. p. 89-173.

GUENGERICH, F. P. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, v. 21, n. 1, p. 70-83, 2008.

HOLLAND, R. D. et al. Thymol treatment of bacteria prior to matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometric analysis aids in identifying certain bacteria at the subspecies level. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 28, p. 2617–2626, 2014.

HUGHES, J. D., BLAGG, J., PRICE, D. A., BAILEY, S., DECRESCENZO, G. A., DEVRAJ, R. V., ELLSWORTH, E., FOBIAN, Y. M., GIBBS, M. E., GILLES, R. W., GREENE, N., HUANG, E., KRIEGER-BURKE, T., LOESEL, J., WAGER, T., WHITELEY, L., ZHANG, Y., & PHYSICK. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(17), 4872–4875, 2008.

JIA, Z.; ZHU, Q. ‘Click’ assembly of selective inhibitors for MAO-A. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, n. 21, p. 6222-6225, 2010.

JUNIOR, P. D. ; OLIVEIRA, T. M. A Biotecnologia empregada no Planejamento de Medicamentos. *Journal of Exact Sciences – JES*. v. 29, n. 1, p. 05-11, abr-mai, 2021.

KABARA, J. J. Phenols and chelators. *Food preservatives*, p. 200-214, 1991.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 11, p. 935-949, 2004.

KUMAR, N. R.; BEDI, A. Selenium is one of the eight necessary trace elements humans require for active health balance. This review summarizes the research progress in the last 10 to 15 years and the application of selenium-containing compounds in the design and synthesis of those materials for potential antioxidant and anticancer agents. *Future Pharmacology*, v. 2, n. 4, p. 595-607, 2022.

KUMAR, V. et al. O Sistema Nervoso Central: Doenças Neurodegenerativas. In: KUMAR, Vinay et al. *Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

KUNTZ, I. D.; BLANEY, J. M.; OATLEY, S. J.; LANGRIDGE, R.; FERRIN, T. E. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, v. 161, n. 2, p. 269-288, 1982.

LEACH, A. R.; SHOICHET, B. K.; PEISHOFF, C. E. Prediction of protein–ligand interactions. Docking and scoring: successes and gaps. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 20, p. 5851-5855, 2006.

LEESON, P. D.; SPRINGTHORPE, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 6, n. 11, p. 881–890, 2007.

LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. New York: Springer International Publishing, 2018, p. 145-156.

LIMA, A. M. D.; et al. A utilização de métodos de modelagem molecular no planejamento de fármacos. *Anais do VI CONAPESC*, Campina Grande: Realize Editora, 2021. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/76911>. Acesso em: 01 jul. 2021.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, 2001.

LOPES, C. M.; JUNIOR, J. C. S. M; PESSOA, I. A.; WAN-MEY, F. S.; BURBANO, R. M. R. Diabetes Mellitus e a doença de Alzheimer. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 47, n. 1, p. 159-168, jan.-mar. 2018.

MARTINS, A. C. et al. Revisão da literatura: avanços e perspectivas no tratamento de Alzheimer em idosos com ênfase na barreira hematoencefálica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 9, p. 624–642, 30 set. 2021.

MAGINA, M. D. A. et al. Bioactive triterpenes and phenolics of leaves of *Eugenia brasiliensis*. *Química Nova*, v. 35, n. 6, p. 1184-1188, 2012.

MINETT, T.; BERTOLUCCI, P. Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer. *Revista Neurociências*, p. 11–14, 2000.

MORRIS, G. M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

MOUSTAFA, M. E. et al. Selective Inhibition of Selenocysteine tRNA Maturation and Selenoprotein Synthesis in Transgenic Mice Expressing Isopentenyladenosine-Deficient Selenocysteine tRNA. *Molecular and Cellular Biology*, v. 24, n. 17, p. 7547–7556, 2004. doi: 10.1128/mcb.24.17.7547-7556.2004.

MUKHERJEE, A. et al. Role of ABC Transporter MRPA, G-Glutamylcysteine Synthetase and Ornithine Decarboxylase in Natural Antimony-Resistant Isolates of *Leishmania Donovanii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 59, p. 204–211, 2007. doi: 10.1093/jac/dkl494.

MURRAY, A. P. et al. Natural AChE Inhibitors from Plants and their Contribution to Alzheimer's Disease Therapy. *Current Neuropharmacology*, v. 11, p. 388–413, 2013.

NASCIMENTO, E. C. M. Determinação teórica de propriedades relevantes para a atividade de inibidor da acetilcolinesterase. 2009. Tese (Mestrado em Química) – Universidade de Brasília, Brasília - DF.

NASCIMENTO, J. E. et al. Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae). *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 29, n. 2, p. 145-150, 2008.

NASCIMENTO, V.; CORDEIRO, P. S.; SILVA, R. C. Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas. *Rev. Virtual Quim.*, v. 11, n. 6, p. 1894-1907, 2019. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br>. Acesso em: 01 jul. 2021.

NETO, J. S. et al. A Fitoterapia como terapêutica complementar no tratamento do Alzheimer. *Revista Ciência da Saúde Nova Esperança*, v. 12, n. 2, 2014.

NOGARA, P. A.; KAMDEM, J. P.; SCHMITZ, G. L. The evolution of Selenium and Mercury research from 1700 to 2017 based on bibliometric analysis. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 2, 2020.

NOGARA, P. A. et al. Selenium and its Role in the Maintenance of Genome Integrity. In: S. Banerjee; R. R. Sonti (Eds.). *Advances in Selenium Research and Application: 2020 Edition*. ScholarlyEditions, 2020, p. 85–100. doi: 10.1007/978-3-030-40570-0_5.

OLIVEIRA, A. S. et al. Functionalized Dienes: A New Series of Potential Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 30, n. 5, p. 1045–1054, 2019.

OLIVEIRA, S. A. Síntese de derivados da lausona, carvacrol, 1-hidroxipirazol e suas atividades biológicas. 2014. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

PAPP, L. V. et al. From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 9, n. 7, p. 775–806, 2007. doi: 10.1089/ars.2007.1528.

PARDRIDGE, W. M. Drug transport across the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 32, n. 11, p. 1959–1972, 2012.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. *Revista de Medicina*, v. 94, n. 3, p. 179-184, 2015.

RAHMAN, A.; CHOUDHARY, M. I.; THOMSON, W. J. *Bioassay techniques for drug development*. Harwood Academic Publishers, 2001.

ROTRUCK, J. T. et al. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, v. 179, n. 4073, p. 588–590, 1973. doi: 10.1126/science.179.4073.588

SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. *Journal of the American Chemical Society*, v. 79, p. 3292–3293, 1957.

SETHI, A. et al. Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications. In: Drug Discovery and Development - New Advances, 2019, p. 1–21.

SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 5, n. 3, p. 293–302, 2005.

SILVA, E. C. D. D. Utilização do QSAR-3D no planejamento racional de novos inibidores HDAC8 do *Schistosoma mansoni*. 2020. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Alagoas, Maceió – AL.

SILVA, L. S. D. Inibição de acetilcolinesterase e α -amilase por extrato das folhas de *Mouriri elliptica* Martius. 2016. Tese (Mestrado em Agroquímica) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Rio Verde - GO.

SILVA, M. R. M.; NEGREIROS, P. S.; SANTOS, P. S. Integração do uso de técnicas de análise computacional na P&D farmacêutica moderna. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, e3111729672, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29672>. Acesso em: 01 jul. 2021.

SÖKMEN, A. et al. The in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and methanol extracts of *Achillea biebersteini* Afan. (Asteraceae). *Phytother Res.*, v. 18, n. 6, p. 451-456, 2004. doi: 10.1002/ptr.1438.

SOUSA, C. V. Construção E Aplicação De Um Protocolo De Triagem Virtual No Desenvolvimento De Potenciais Inibidores Da Cruzaína. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto-MG, 2021.

SOUZA, M. M. et al. Structure-activity relationships of sulfonamides derived from carvacrol and their potential for the treatment of Alzheimer's disease. *RSC Med Chem.*, v. 11, n. 2, p. 307-316, 2020. doi: 10.1039/d0md00009d.

TEIXEIRA, J. B.; JUNIOR, P. R. B. S.; HIGA, J.; FILHA, M. M. T. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 1-12, abr. 2015.

TRIPATHI, A.; BANKAITIS, V. A. Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications*, 2017, v. 2.

TRIVELLA, D. B. B. et al. Descoberta de fármacos a partir de produtos naturais e a abordagem Molecular Power House (MPH). *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, Supl. 2, p. 176-192, 2022.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010.

TURNER, R. J.; WEINER, J. H.; TAYLOR, D. E. Tellurite-mediated thiol oxidation in *Escherichia coli*. *Microbiology (Reading)*, v. 145, n. 9, p. 2549-2557, 1999.

UDDIN, M. J. et al. Anticholinesterase Activity of Eight Medicinal Plant Species: In Vitro and in Silico Studies in the Search for Therapeutic Agents against Alzheimer's Disease. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.

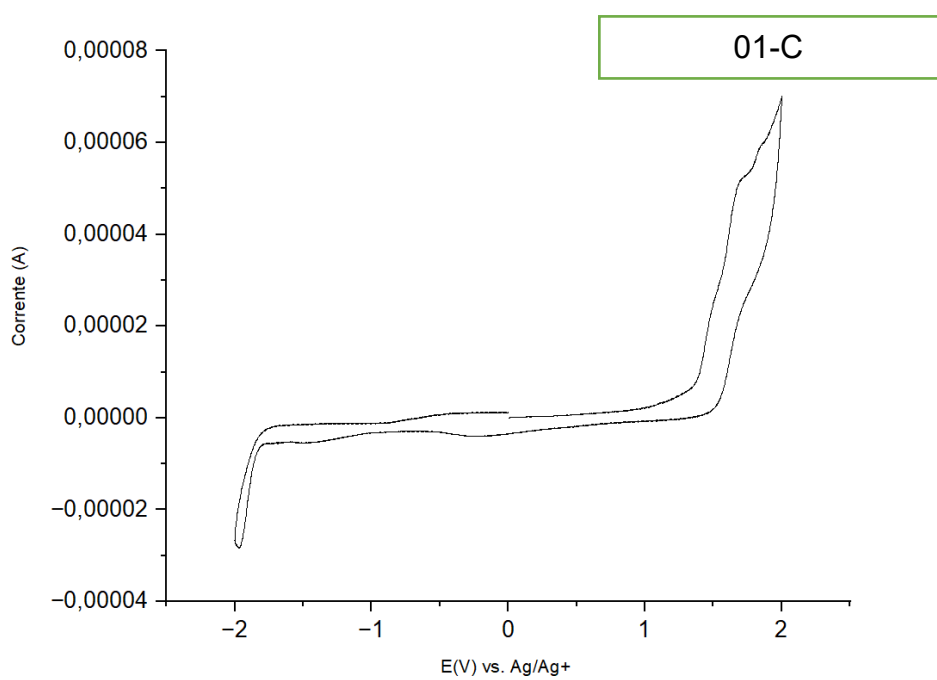
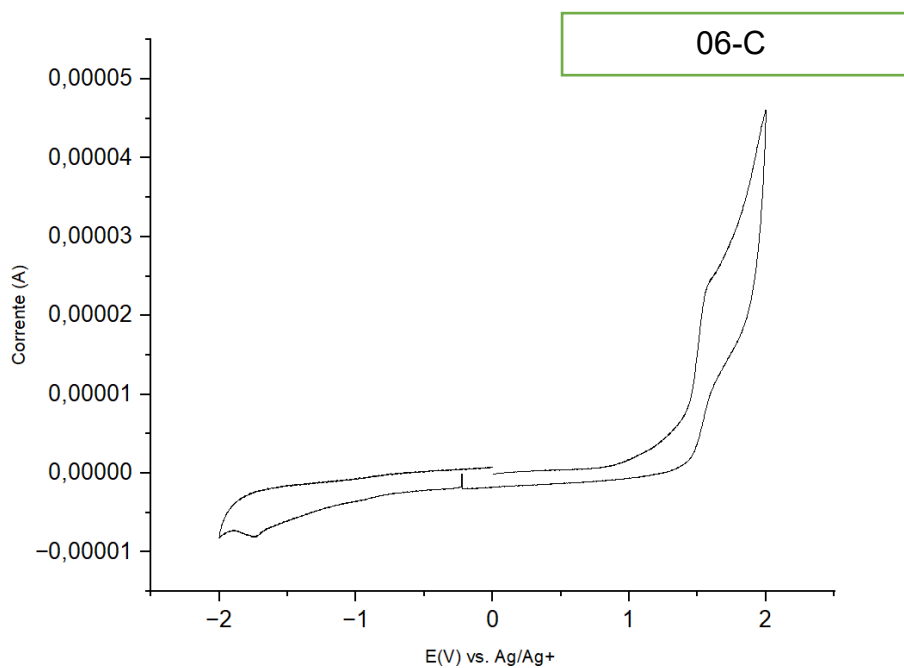
WANG, R. et al. Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, n. 12, p. 2287-2303, 2003.

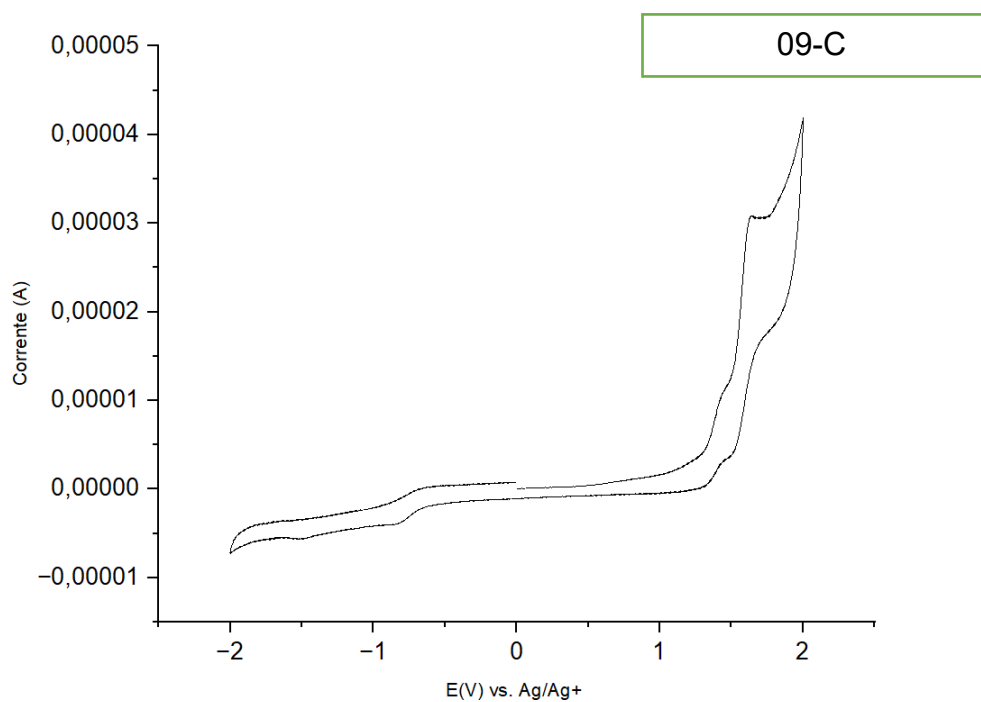
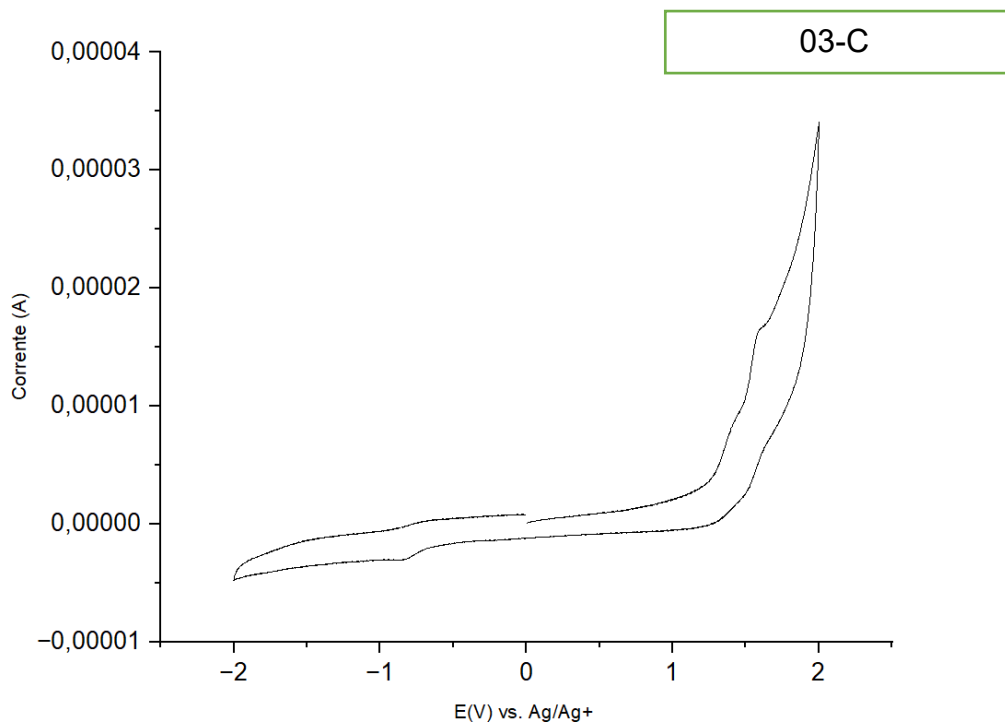
XAVIER, G. M. et al. Evidências e novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 8, n. 11, p. 72922-72940, nov. 2022.

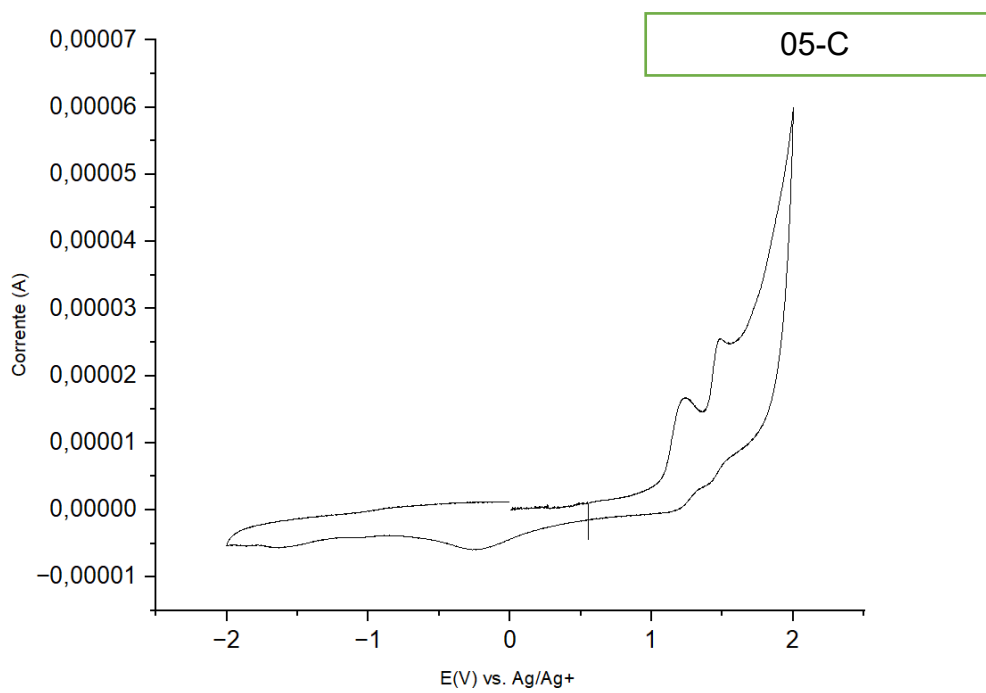
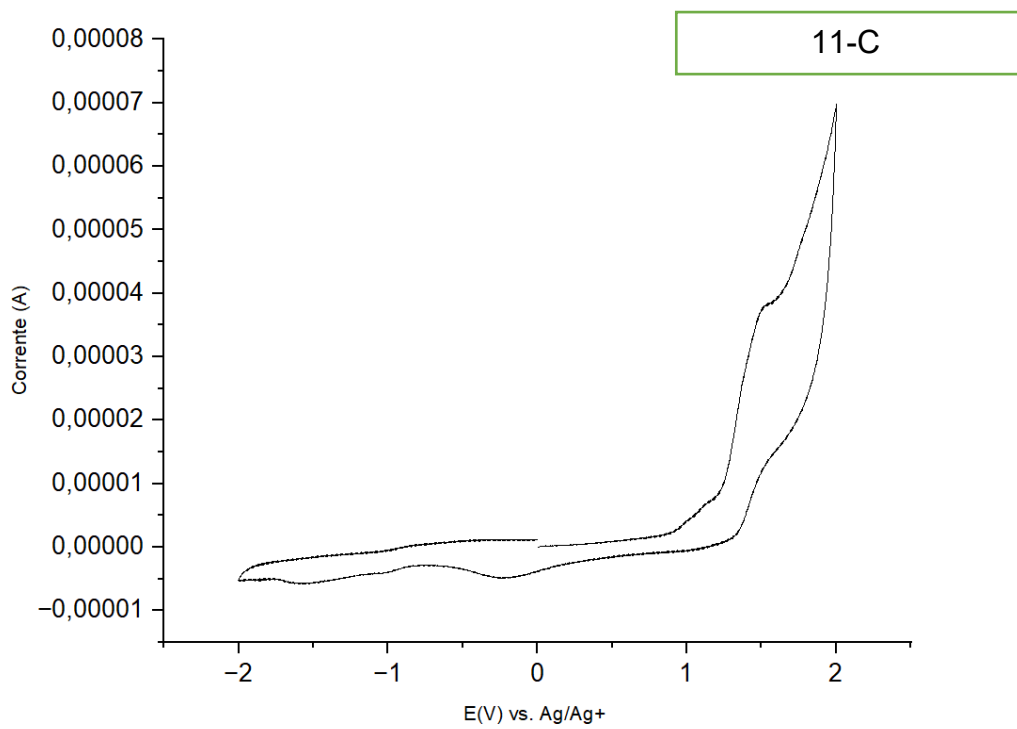
FERRONI, C. et al. 1,4-Substituted Triazoles as Nonsteroidal Anti-Androgens for Prostate Cancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 60, p. 3082-3093, 2017.

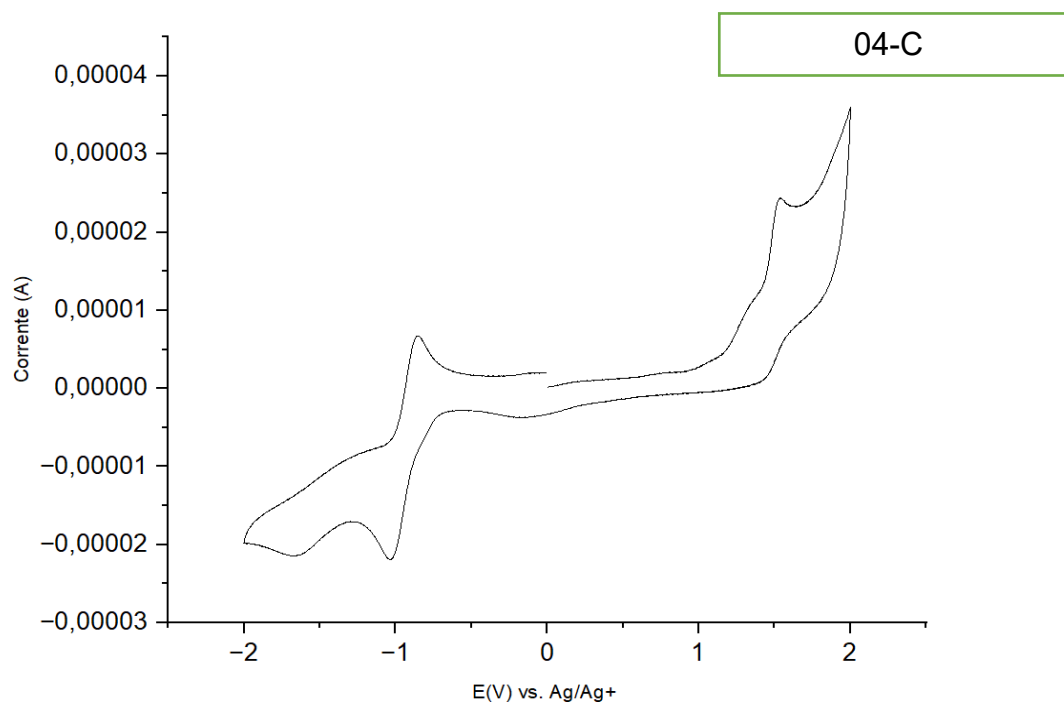
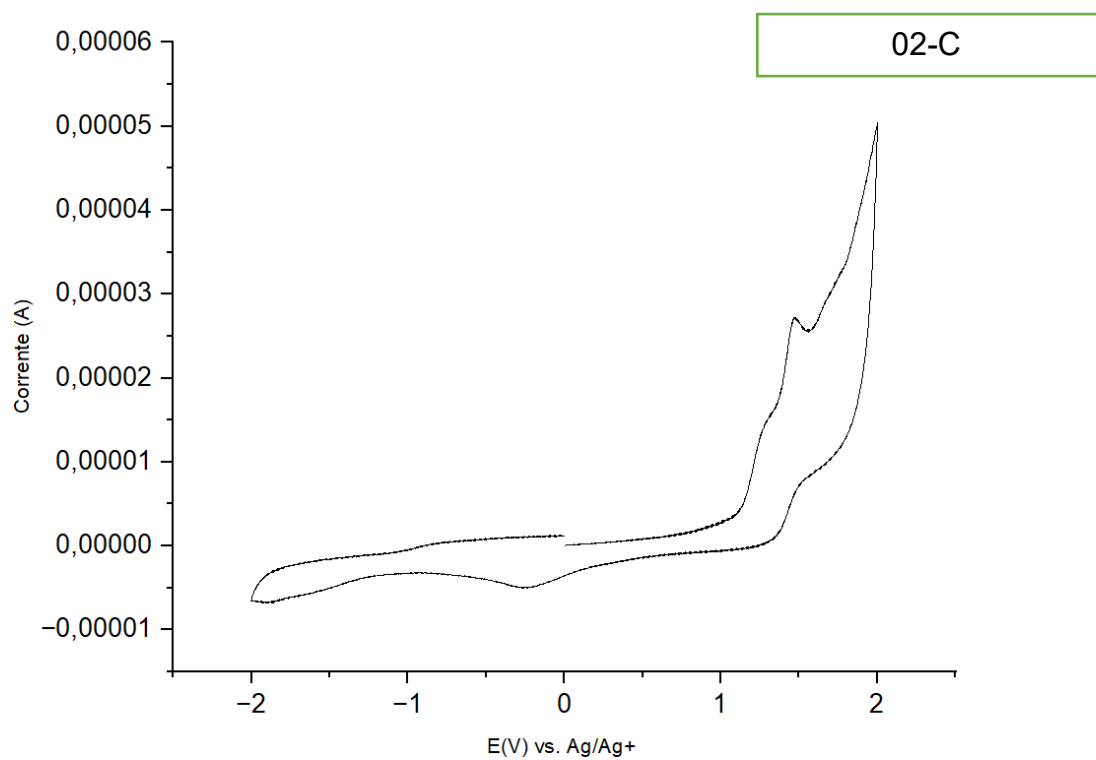
YAP, C. W. PaDEL-descriptor: An open-source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, v. 32, n. 7, p. 1466-1474, 2011.

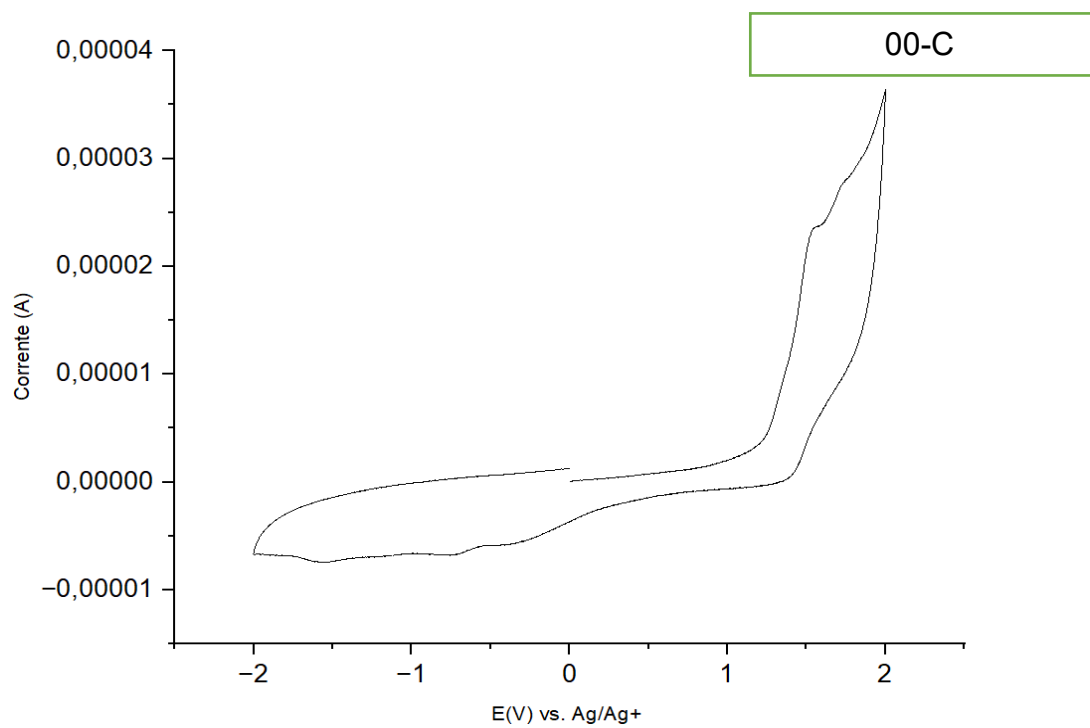
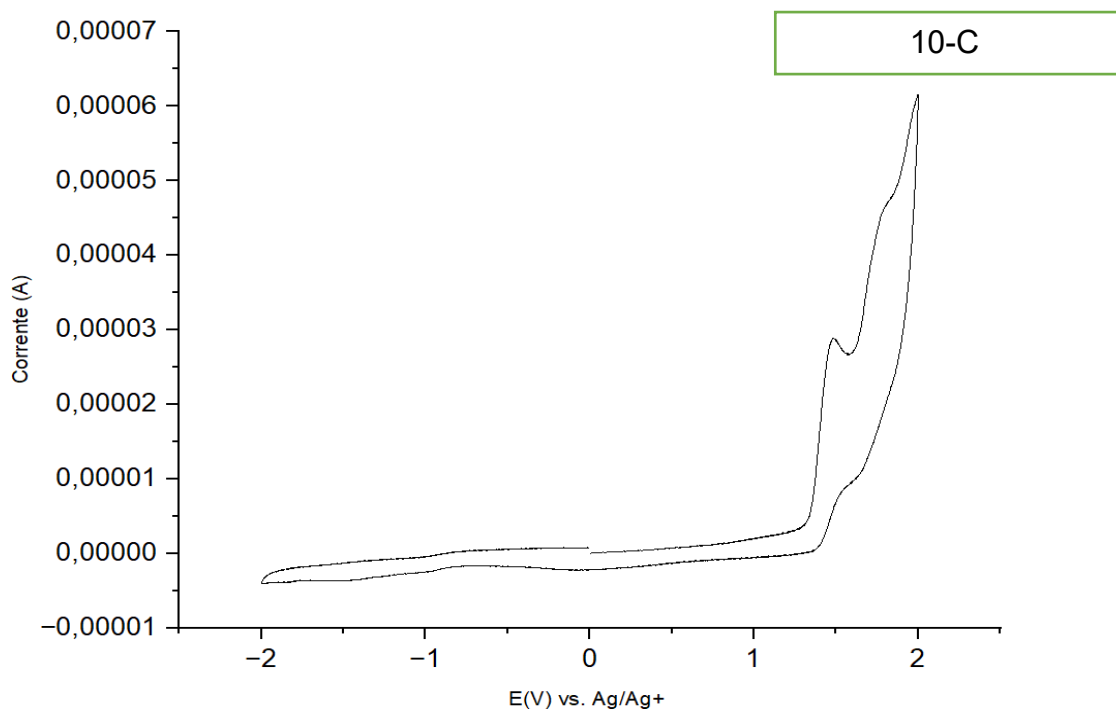
ANEXO A – VOLTAMOGRAMAS

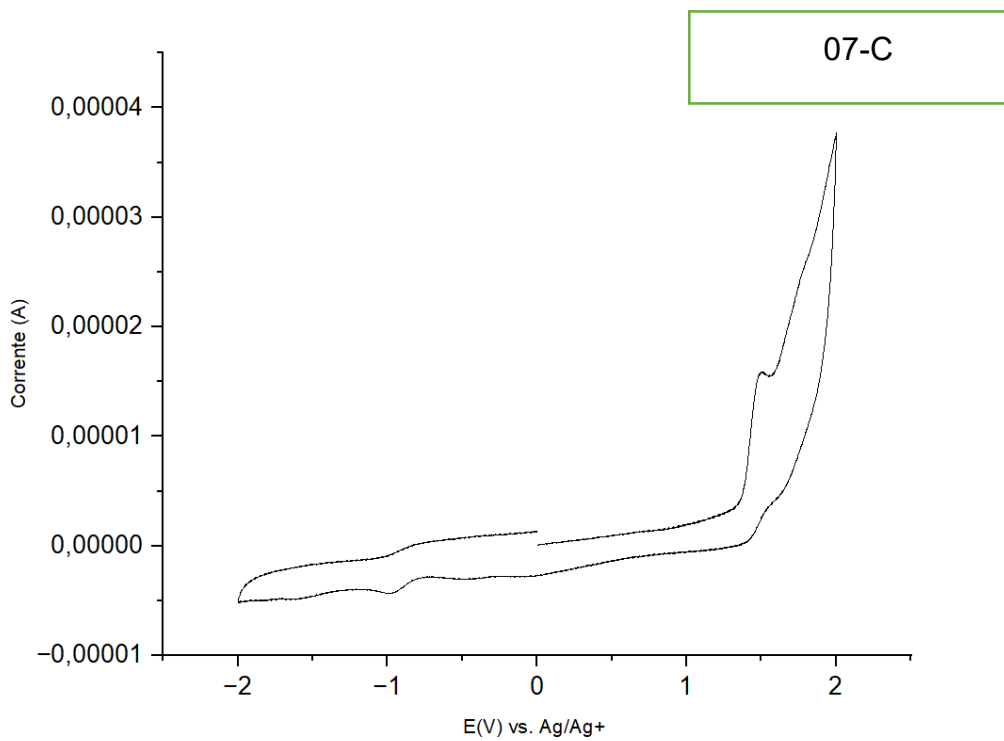
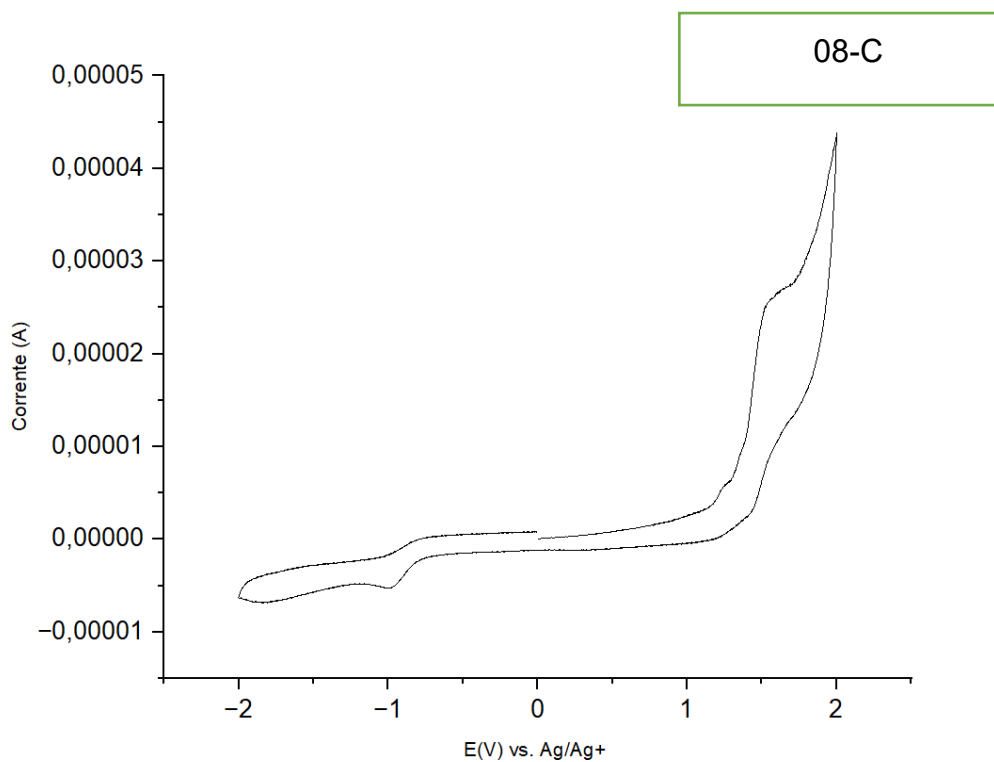




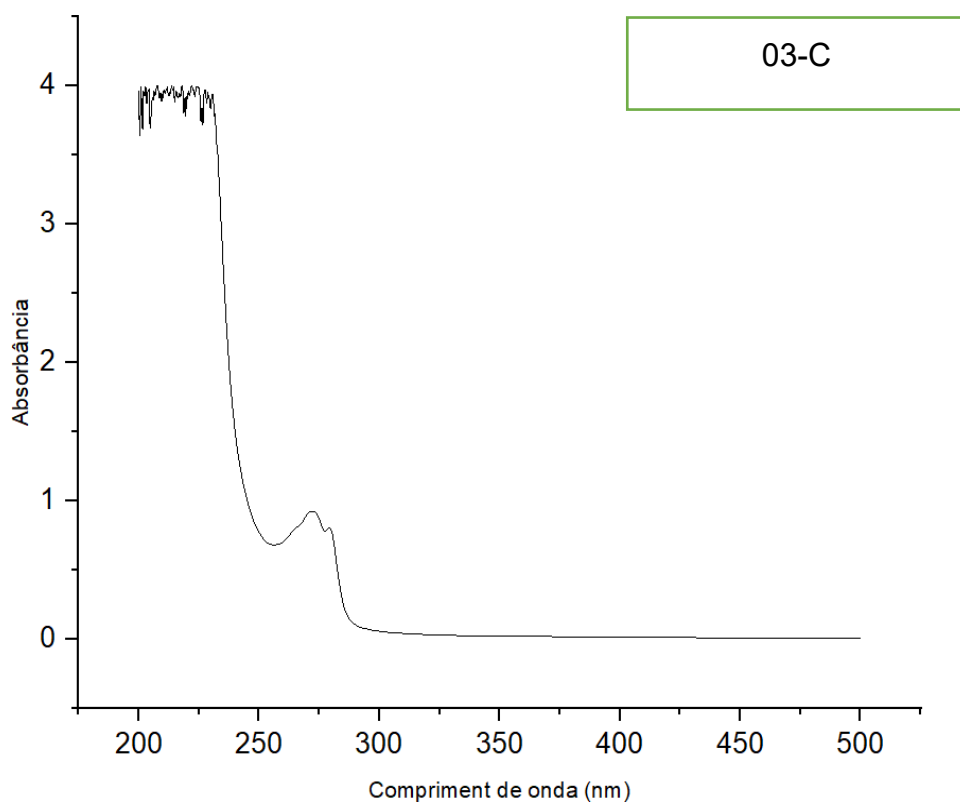
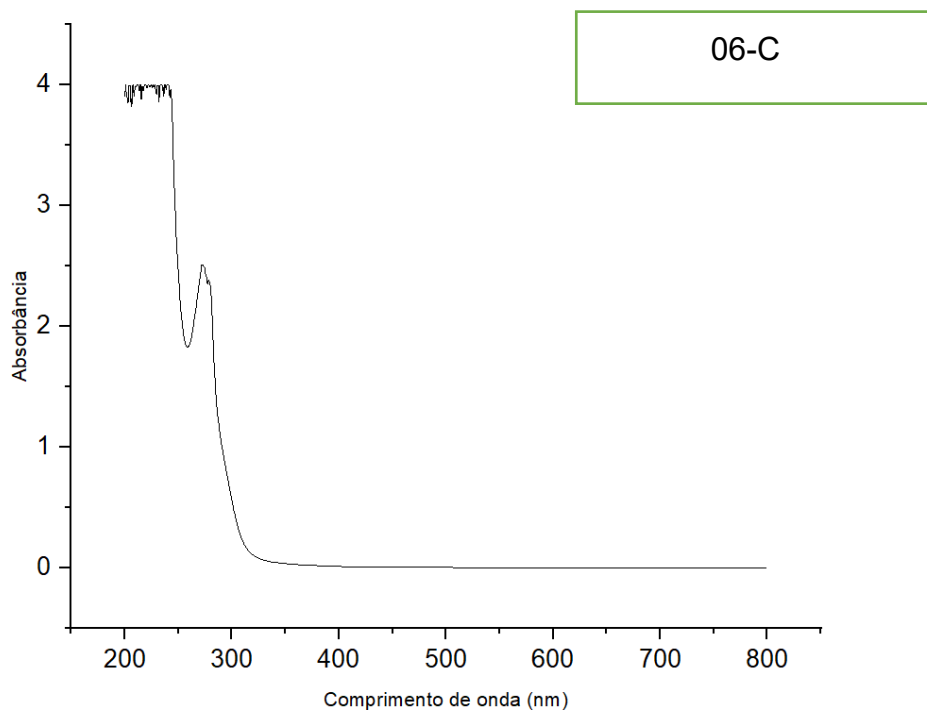


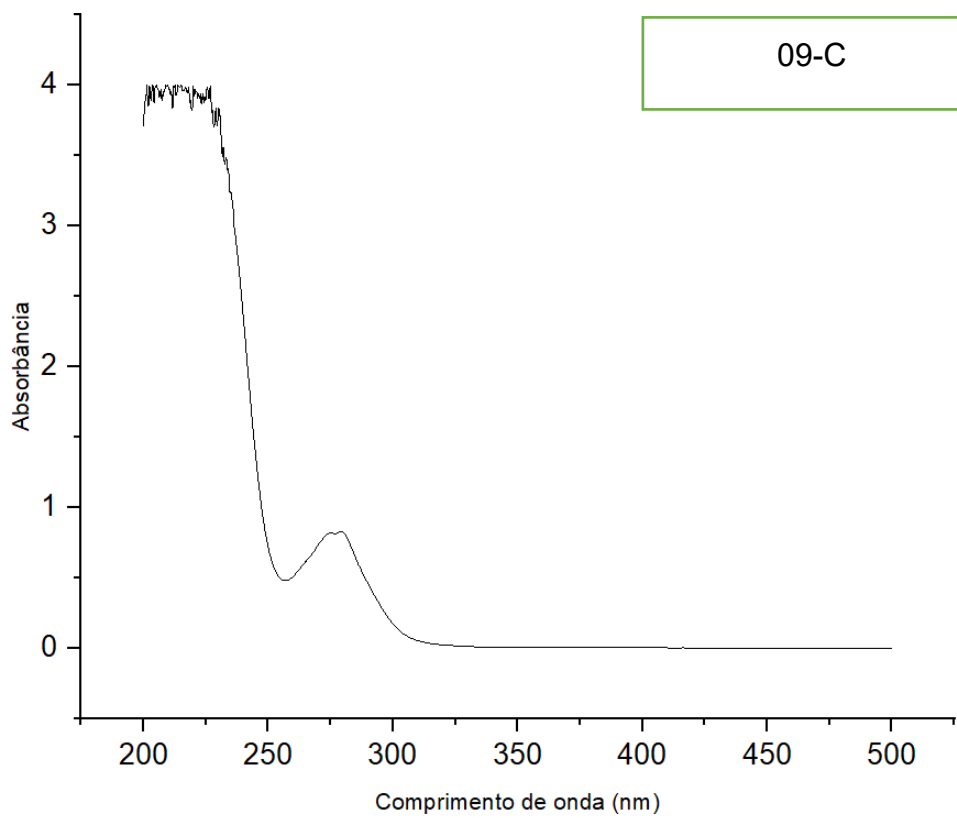
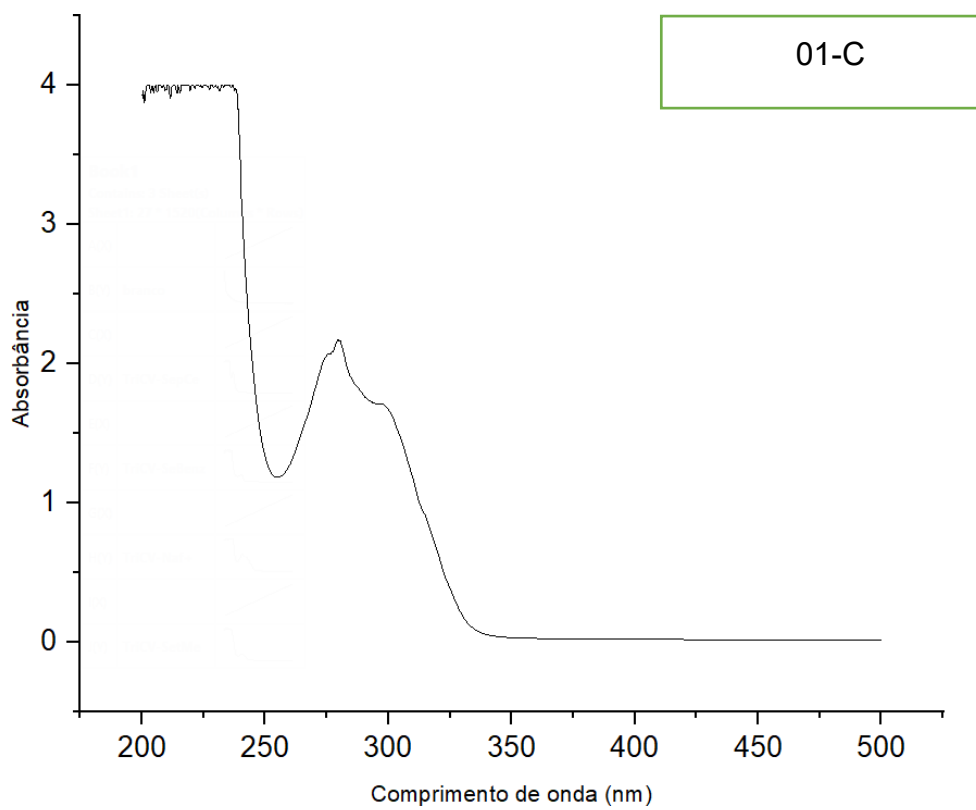


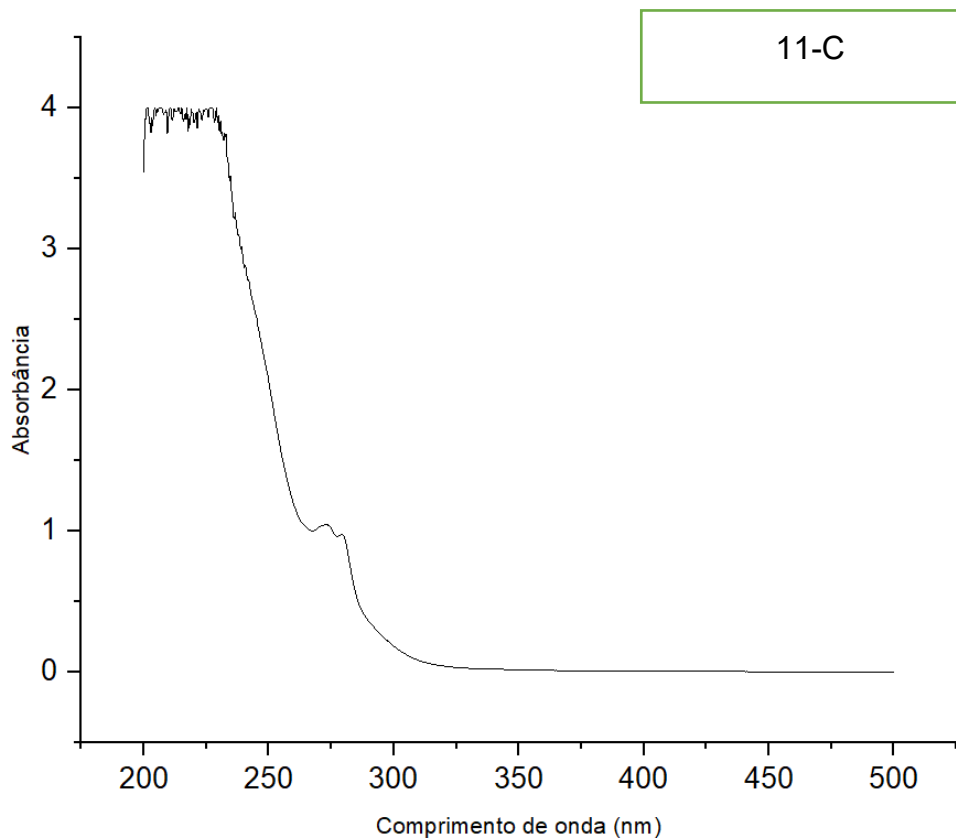
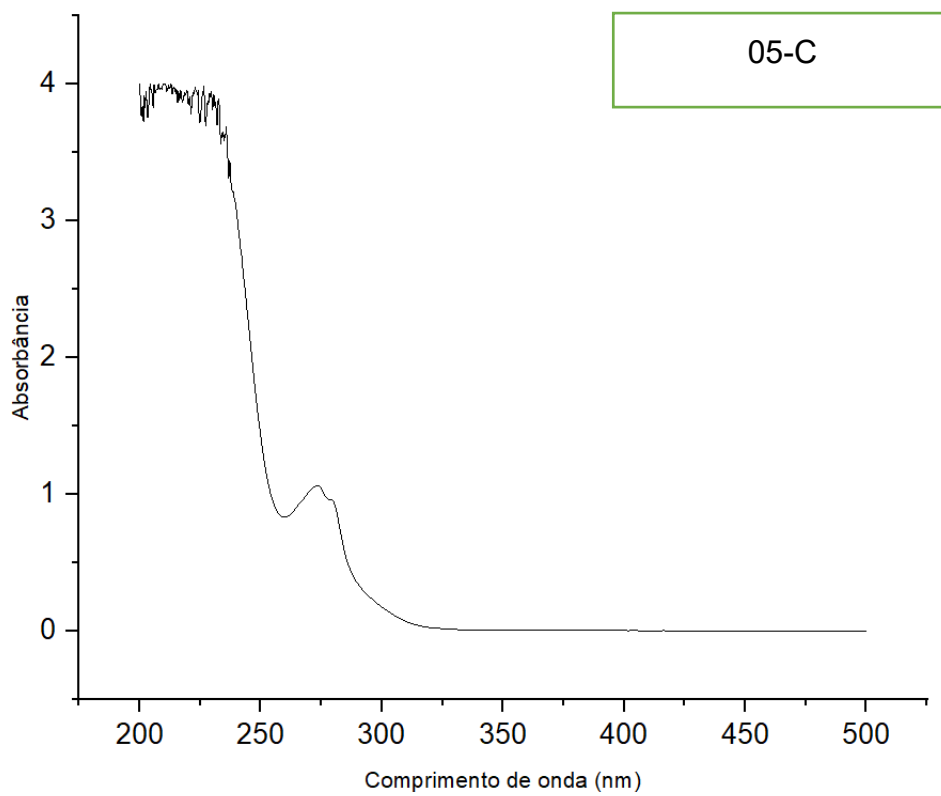


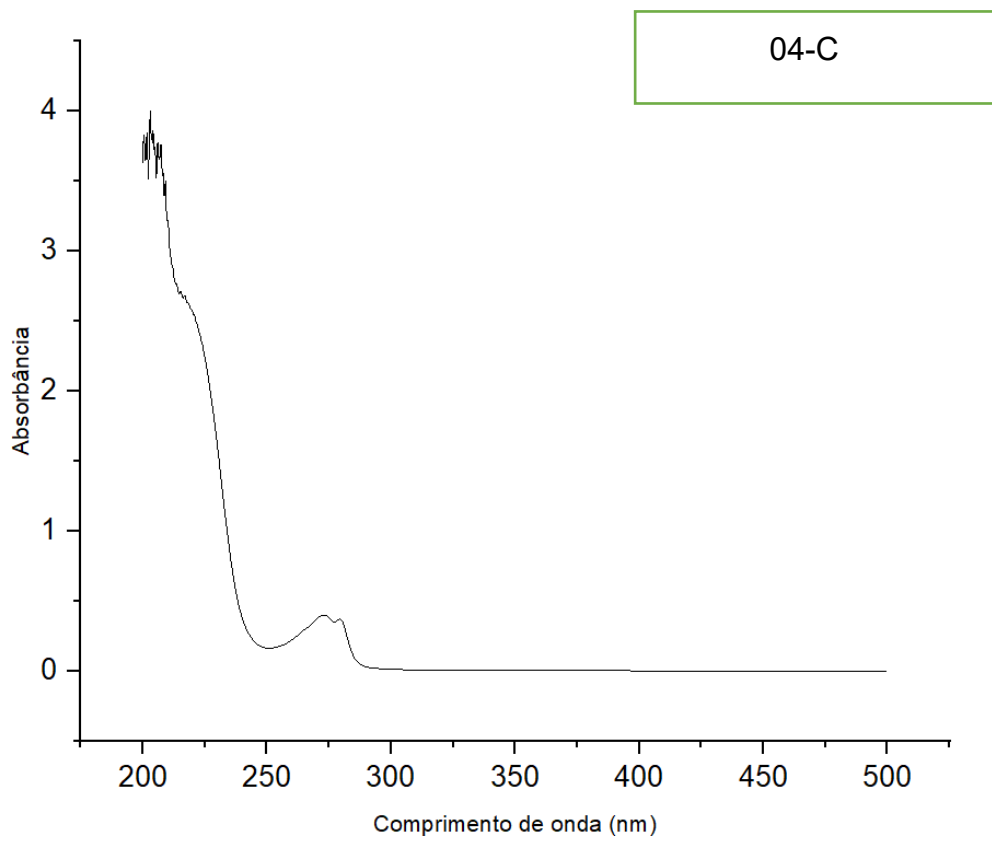
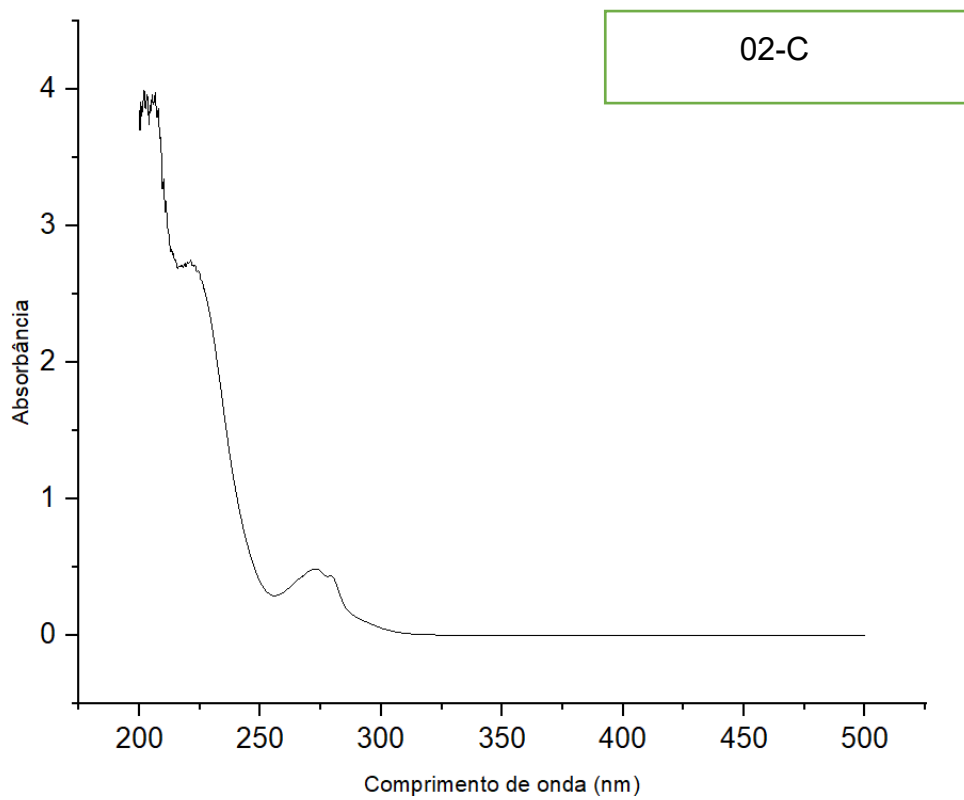


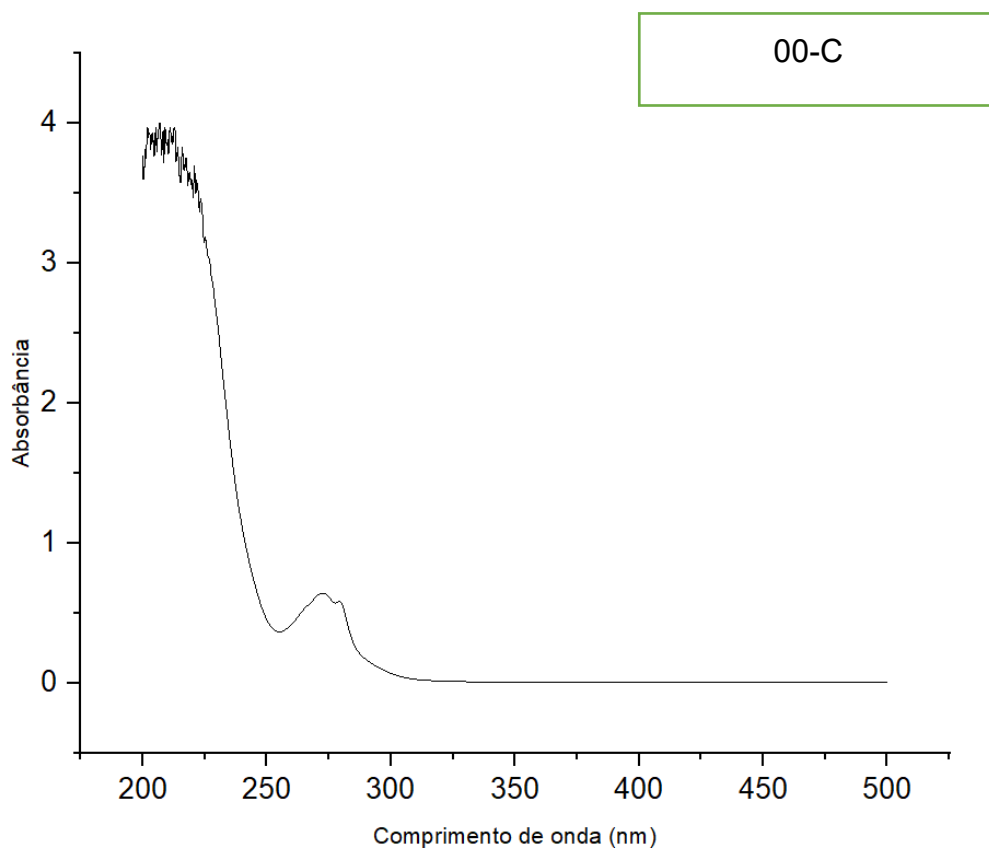
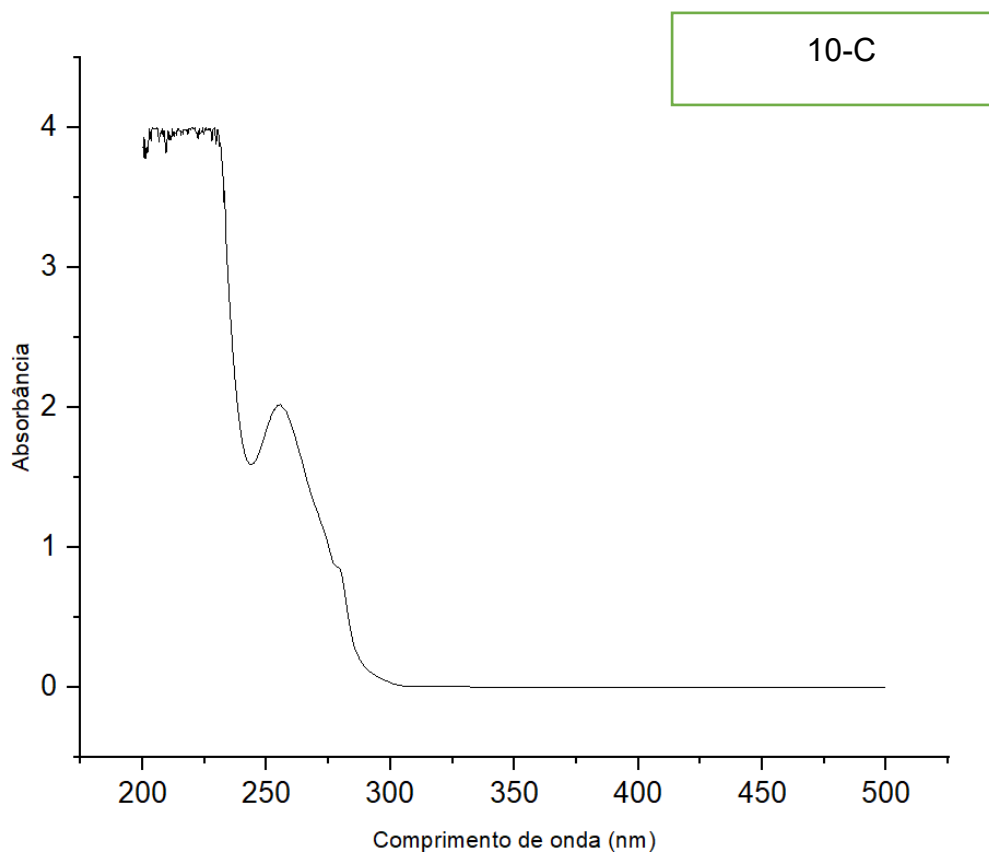
- Espectros de UV-Vis

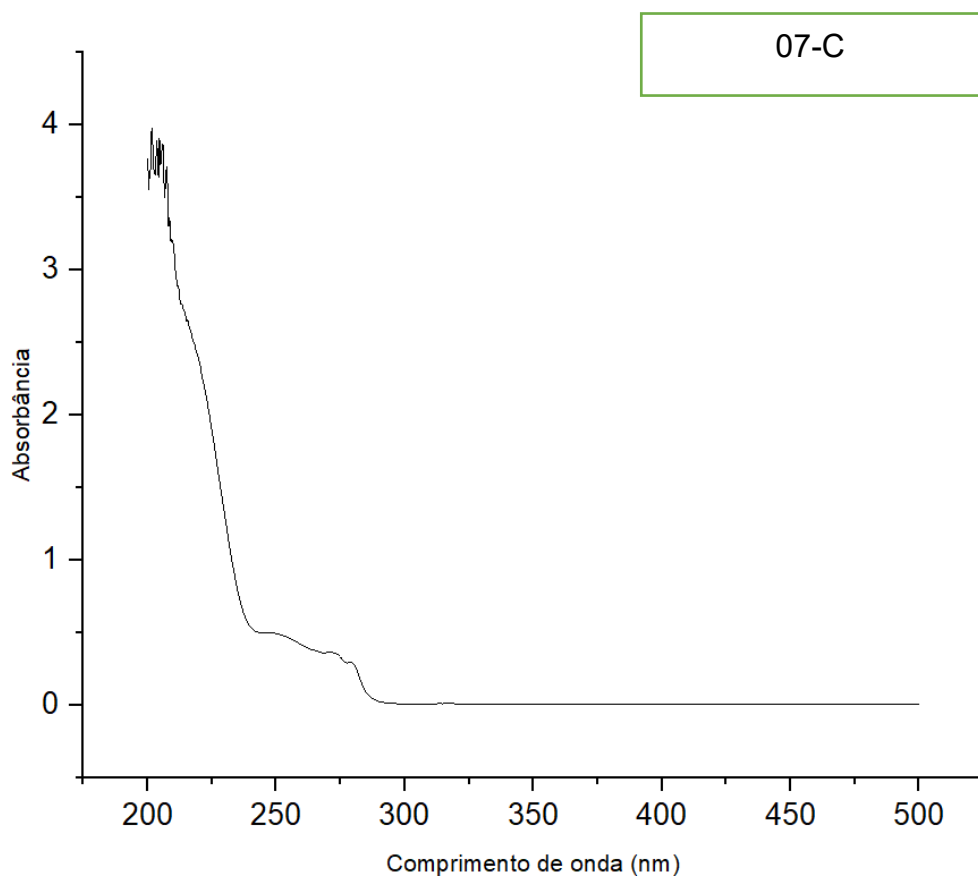
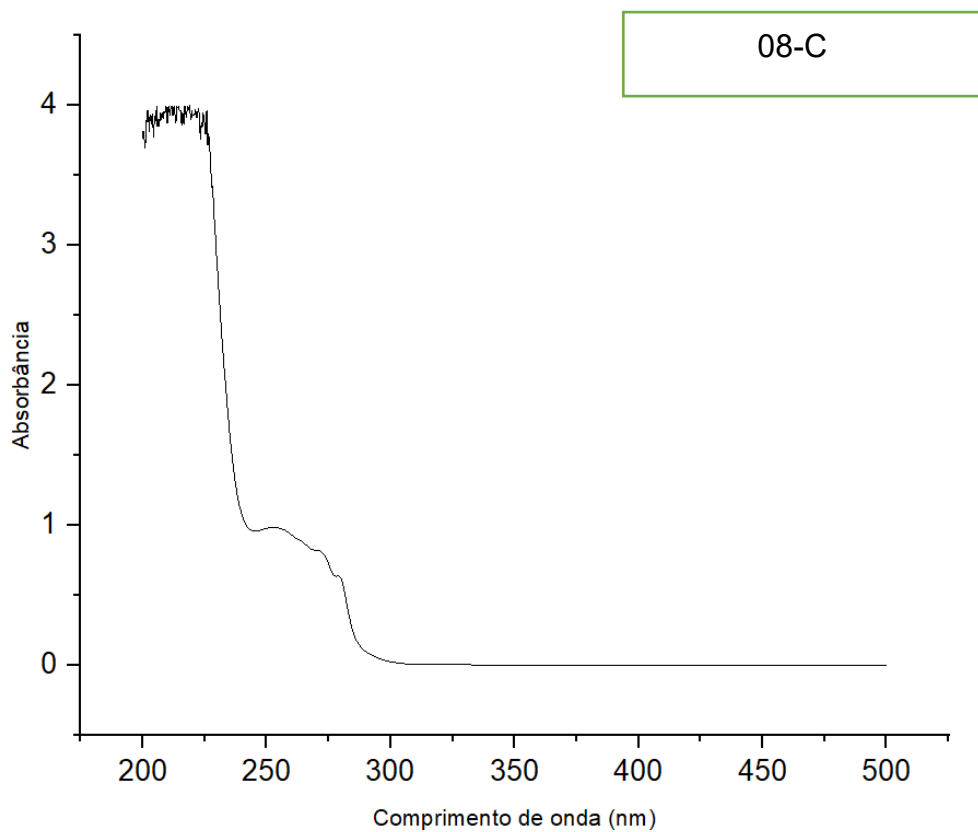




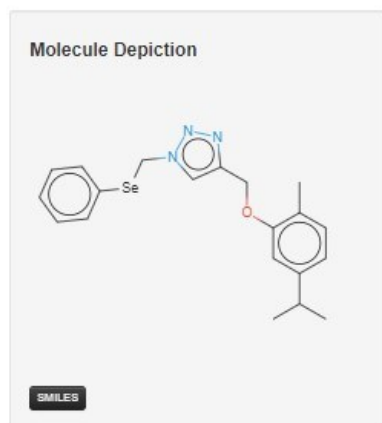








ANEXO B – ANÁLISE DO PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE (ADMET).

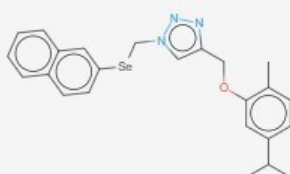


Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	400.384
LogP	3.27612
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	154.925

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-4.821	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.279	Numeric (log P _{app} in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	99.456	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.455	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.152	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.036	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.035	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.356	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	2.153	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.288	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.038	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.988	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyiformis</i> toxicity	0.876	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.698	Numeric (log mM)

Molecule Depiction



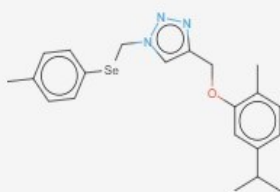
SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	450.444
LogP	4.42932
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	177.806

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-6.268	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.06	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	99.298	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.646	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.353	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.1	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.06	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.139	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	2.331	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.356	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.36	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.088	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyiformis</i> toxicity	0.363	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-2.473	Numeric (log mM)

Molecule Depiction

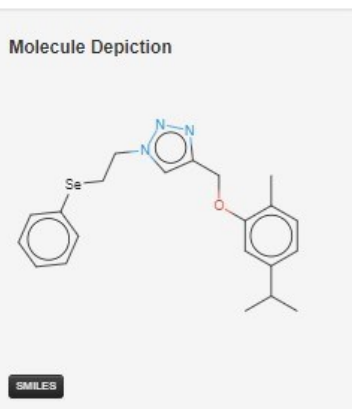


SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	414.411
LogP	3.58454
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	161.290

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.109	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.268	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	99.533	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.477	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.227	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.051	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.005	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.358	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	1.27	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.296	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.066	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.946	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.892	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.683	Numeric (log mM)

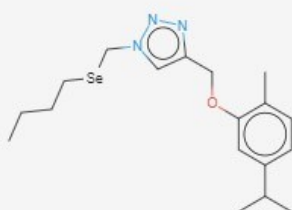


Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	414.411
LogP	3.73892
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	161.290

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.289	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.287	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	98.739	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.479	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.201	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.024	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.349	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	1.358	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.482	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.008	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.977	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.908	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.437	Numeric (log mM)

Molecule Depiction



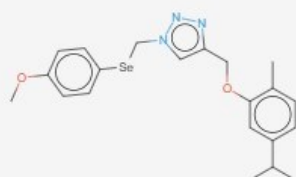
SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	380.394
LogP	4.16902
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	145.327

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.384	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.568	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	95.643	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.587	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.3	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.063	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.172	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.669	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	1.374	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.893	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.198	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.535	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	1.813	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.607	Numeric (log mM)

Molecule Depiction



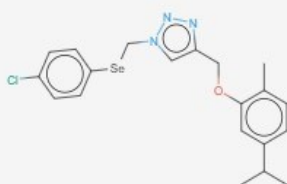
SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	430.41
LogP	3.28472
#Rotatable Bonds	8
#Acceptors	5
#Donors	0
Surface Area	166.403

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.109	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.356	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	100	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.606	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.194	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.059	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.099	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-2.508	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	2.293	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.46	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.25	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.569	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.625	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.727	Numeric (log mM)

Molecule Depiction

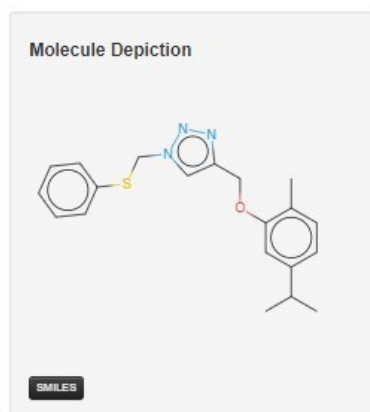


SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	434.829
LogP	3.92952
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	165.228

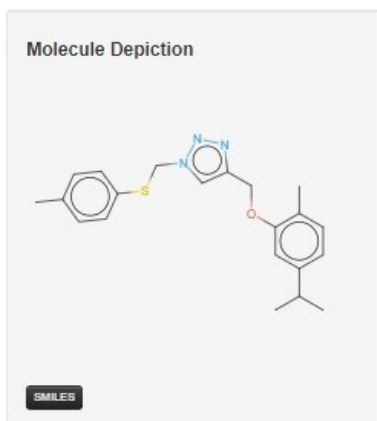
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.471	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.266	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	98.075	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.515	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.19	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.038	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.009	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.358	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.013	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.3	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.171	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.819	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.891	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.901	Numeric (log mM)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	353.491
LogP	5.03872
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	5
#Donors	0
Surface Area	152.787

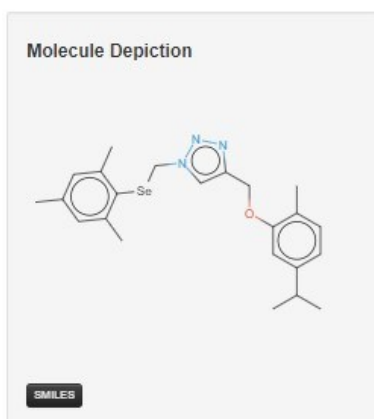
Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.726	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.269	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	95.325	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.451	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.265	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.051	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.356	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.114	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.401	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.211	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.538	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.905	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.068	Numeric (log mM)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	387.518
LogP	5.34714
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	5
#Donors	0
Surface Area	159.132

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-6.013	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.258	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	95.402	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.476	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.341	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.008	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.021	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.358	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.056	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.41	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.244	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.495	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.916	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.053	Numeric (log mM)

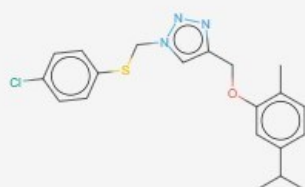


Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	442.485
LogP	4.20138
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	4
#Donors	0
Surface Area	174.020

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-5.718	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.24	Numeric (log Papp in 10 ⁻¹⁵ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	99.388	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.523	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.4	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.049	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	-0.064	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.327	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	1.189	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.37	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.063	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.907	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.923	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.433	Numeric (log mM)

Molecule Depiction

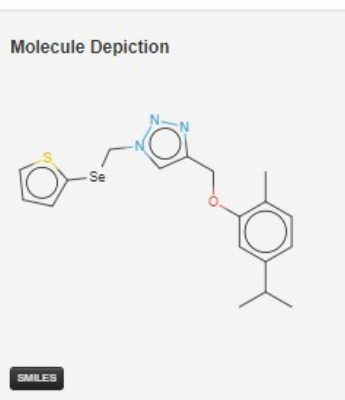


SMILES

Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	387.936
LogP	5.69212
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	5
#Donors	0
Surface Area	163.071

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-6.354	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.256	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	93.943	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.519	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.307	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.008	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.358	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.018	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.414	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.348	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.369	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.907	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.27	Numeric (log mM)



Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	406.413
LogP	3.33762
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	5
#Donors	0
Surface Area	162.565

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-4.905	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.164	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	96.204	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.549	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.035	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.007	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.221	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.405	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	-0.015	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.622	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.3	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.297	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.738	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.934	Numeric (log mM)