



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**YNGRAD LIBÉRIA DA SILVA MORAIS**

ESTUDO *IN SILICO* DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS  
INIBIDORES DA PROSTAGLANDINA ENDOPERÓXIDO SINTETASE

Cuité – PB  
2016

**YNGRAD LIBÉRIA DA SILVA MORAIS**

**ESTUDO *IN SILICO* DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS  
INIBIDORES DA PROSTAGLANDINA ENDOPERÓXIDO SINTETASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité, como requisito básico para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis.

Cuité – PB  
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

M827e      Morais, Yngrad Libéria da Silva.

Estudo *in silico* de compostos heterocíclicos como potenciais inibidores da prostaglandina endoperóxido sintetase. / Yngrad Libéria da Silva Morais. – Cuité: CES, 2016.

52 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientador: José Alixandre de Sousa Luis.

1. Atividade antiinflamatória. 2. Compostos heterocíclicos.  
3. Simulação de docking. I. Título.

CDU 615.4

**YNGRAD LIBÉRIA DA SILVA MORAIS**

**ESTUDO *IN SILICO* DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS  
INIBIDORES DA PROSTAGLANDINA ENDOPERÓXIDO SINTETASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
na Universidade Federal de Campina Grande,  
campus Cuité, como requisito básico para a  
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 15 / 09 / 2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis  
Orientador – UFCG

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza  
Membro da Banca – UFCG

---

Prof. Dr. Renner de Souza Leite  
Membro da Banca – UFCG

*Dedico esse trabalho à minha mãe Cantalice,  
que foi a primeira a acreditar que seria capaz,  
foi você que não me permitiu desistir, e me  
incentivou a caminhar esse longo percurso,  
você é a minha inspiração diária, sem você eu  
nada seria.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre estar ao meu lado, me ajudando a superar os desafios diários, como a saudade e solidão. E por ter escrito minha história de vitória. Ele me ajudou nessa caminhada e sempre estará caminhando junto de mim. Obrigada Deus, toda honra e toda glória é sua.

Aos meus pais Cantalice e Francisco, por tudo que me proporcionaram por sempre acreditaram em mim mesmo quando achei que não seria capaz, me apoiaram e me deram força em cada decisão, são eles a minha inspiração e motivação diária. Abdicaram de suas vontades para me propiciar essa conquista, essa vitória é tão minha quanto de vocês. Obrigada por todo o amor, carinho que vocês têm por mim. Sem vocês eu nada seria. Amo incondicionalmente.

A minha irmã Nadisna por todos os conselhos e por a sua compreensão, que também deixou de mão muita coisa para realização do meu sonho, agradeço por tudo. Você foi muito importante para realização dessa conquista.

A minha família, avô, avó, tios (as), primos (as), sobrinhos (as) que sempre acreditaram nesse sonho, e sempre torceram para conseguir alcançar esse objetivo.

Aos meus vizinhos que considero uma segunda família, obrigada por toda a atenção e companheirismo que tiveram tanto comigo quanto com meus pais, sempre servindo de apoio para eles, vocês são peças chave para realização desse sonho.

As minhas amigas Thalita, Thais e Daniele que mesmo distante sonharam junto comigo, essa vitória não é só minha e sim de todas nós. Vocês são o verdadeiro significado de amizade. Obrigada por todo o apoio e companheirismo. Amo vocês.

Ao meu namorado Renan Freires que foi de grande importância nesta caminhada, entrou na minha vida no momento certo, no momento que mais precisava de apoio. Obrigada por vivenciar meus melhores e piores momentos de Cuité, obrigada por toda a paciência que tem comigo. Você faz parte desse sonho.

A família farmácia 2011.2, tenho certeza que não poderia ter outra turma, quero vocês pra sempre na minha vida, agradeço por todos os conhecimentos, provas e atividades compartilhados, e por toda a humildade de conseguirmos conviver com nossas diferenças. Sonho que se sonha junto é sonho realizado. Meu agradecimento especial para cada um de vocês.

Ao septeto, Aniely, Laura, Edlla, Brennda, Guilherme e Kayo que mesmo diante de altos e baixos foram quem sempre estiveram ao meu lado, me dando conselho e ajuda nos melhores e piores momentos. Que esse elo perpetue mesmo depois da graduação.

Ao conjunto de professores do curso de Farmácia por compartilharem todos os seus conhecimentos, e por sempre procurarem a melhor forma de repassá-los, obrigada por contribuírem para a minha formação.

Ao professor José Alixandre de Sousa Luis pela orientação, e ajuda no desenvolvimento desse trabalho.

A Banca examinadora, por aceitarem o convite e fazer parte desse trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização desse trabalho.

*“Há um momento para tudo e um tempo para todo propósito debaixo do céu. Tempo de plantar e tempo de colher o que foi plantado.”*

*(Eclesiastes 3:1-2)*

## RESUMO

Devido ao grande número de problemas relacionados com reações adversas e intoxicações causadas por antiinflamatórios, faz-se necessário cada vez mais o desenvolvimento de moléculas capazes de interagir especificamente com o seu sitio ativo. Entre as moléculas de interesse encontram-se os heterocíclicos uma classe de substância que vem mostrando diversas atividades biológicas, dois grandes destaques de heterocíclicos são os oxadiazóis e tetrazóis. Diante deste fato, esse trabalho teve como objetivo realizar um estudo *in silico* de compostos heterocíclicos, avaliando o potencial de inibir a prostaglandina endoperoxídeo sintetase I e II. Para desenvolver a abordagem computacional utilizou-se métodos de docking molecular, o programa escolhido foi o Autodock1.5.6, no qual foi dimensionada uma grade cúbica de energia de volume 126 x 126 x 126 Å. Gerou-se 10 conformações raqueadas por energias para cada complexo proteína-ligante. As conformações obtidas foram organizadas, coletadas e analisadas através da opção Autodock tools. A conformação de menor energia de cada complexo foi escolhida para análise. Os ligantes foram obtidos com o GaussView e o receptor obtidos dos arquivos disponíveis no PDB – (Protein Data Bank), sob os códigos de acesso 3N8Z (COX-1) e 5F1A (COX-2). Os resultados encontrados mostraram uma boa interação e estabilidade dos complexos proteína-ligante, pois os análogos do AAS apresentam o grupo acetil, que é fundamental para essa interação, mostrando-se como possíveis inibidores de PGHSs. Diante deste estudo fica então, o ponto de partida para realização de testes de atividade antiinflamatória em animais e a confirmação de possíveis candidatos a novos fármacos.

**Palavras chave:** Compostos heterocíclicos, Atividade antiinflamatória, Simulação de docking.

## ABSTRACT

Due to the large number of problems related adverse reactions and intoxications caused by anti-inflammatory drugs, increasingly it is necessary the development of molecules capable of interacting specifically with its active site. Among the molecules of interest, heterocyclic are a substance class which has been showing several biological activities, two large prominent heterocyclic are oxadiazoles and tetrazoles. In view of this fact, this study aimed to carry out a study in silico of heterocyclic compounds, evaluate the potential of to inhibit prostaglandin endoperoxide synthetase I and II. To develop computational approach was used the molecular docking methods, the selected program was Autodock1.5.6, which has been dimensioned a cubic volume grid power 126 x 126 x 126 Å. It was generated 10 stolen information for energy for each protein-ligand complex. The conformation obtained was organized, collected and analyzed by AutoDocktools option. The lowest energy conformation of each complex was selected for analysis. The linkers were obtained with GaussView and receiver obtained from the files available on the PDB - (Protein Data Bank) under the 3N8Z access codes (COX-1) and 5F1A (COX-2). The results found a good interaction and stability of complex protein-ligand, for AAS analogues have the acetyl group, which is essential for this interaction, showing up as possible PGHSs inhibitors. In view of this study is so starting point for conducting anti-inflammatory activity in animal testing and confirmation of possible new drug candidates.

**Keywords:** Heterocyclic compounds, anti-inflammatory activity, docking simulation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fármacos que contém heterocíclicos de cinco membros em suas estruturas.....	19
Figura 2 -	Estrutura química dos isômeros oxadiazóis.....	20
Figura 3 -	Derivados de 1,3,4-oxadiazol.....	20
Figura 4 -	Análise retrosintética de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol.....	21
Figura 5 -	Compostos 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.....	22
Figura 6 -	Utilização do P2O2 em uma única etapa.....	22
Figura 7 -	Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo intermediário.....	23
Figura 8 -	Formas estruturas de Tiodazosin® (14), Nesapidil® (15), Furamizole® (16), Zibotentan® (17) e Raltegravir® (18).....	24
Figura 9 -	(a) fenbufeno e (b) análogo do fenbufeno.....	24
Figura 10 -	Composto oxadiazólico com efeito superior.....	25
Figura 11 -	Formas tautoméricas apresentadas pelos tetrazóis: 1 H-5-substituído e 2H-5-substituído.....	25
Figura 12 -	Reação de formação do anel tetrazólico.....	26
Figura 13 -	Síntese de tetrazol partindo de uma nitrila.....	27
Figura 14 -	Reação de azidas orgânicas para obtenção de tetrazóis.....	27
Figura 15 -	Estrutura do Losartan e correspondentes ácidos carboxílicos.....	28
Figura 16 -	Tetrazóis com atividade biológica.....	29
Figura 17 -	Análogo do ácido flunâmico-5-[2-(trifluotometil-anilino)fenil]tetrazole (26), e análogo da indometacina 1-(4clorobenzoilo)-3-(Tetrazol-5-il-metil)indol (27).....	30
Figura 18 -	2-fenil-3-(tetrazol-5-il-metil)indol.....	30
Figura 19 -	Banco de dados de proteínas.....	33
Figura 20 -	Estrutura tridimensional da COX1 (esquerda) e COX2 (direita).....	33
Figura 21 -	Programa computacional autodock 1.5.6.....	34
Figura 22 -	Estrutura dos ligantes a serem utilizados no docking.....	34
Figura 23 -	Ferramenta da opção Autodock tools, utilizada para a determinação do espaço tridimensional.....	35
Figura 24 -	Ferramenta da opção Autodock tools, utilizada para definição dos	

	parâmetros de pesquisa.....	36
Figura 25 -	Complexo 1: (A) Composto A e COX-I; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante Tetrazol.....	38
Figura 26 -	Complexo 1: (A) Composto B e COX-I; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante oxadiazol.....	39
Figura 27 -	Complexo 1: (A) Composto A e COX-II; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante tetrazol.....	40
Figura 28 -	Complexo 1: (A) Composto B e COX-II; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante oxadiazol.....	41
Figura 29 -	Interações entre o composto tetrazol e a COX-I.....	41
Figura 30 -	Interações entre o composto oxadiazol e a COX-I.....	42
Figura 31 -	Interações entre o composto tetrazol e a COX-II.....	42
Figura 32 -	Interações entre o composto oxadiazol e a COX-II.....	43
Figura 33 -	Derivados 1,5-diarilpirrólicos quirais.....	44
Figura 34 -	Derivados benzofurânicos.....	45
Figura 35 -	Representação esquemática do mecanismo de inibição da PGHSs pelo AAS.....	46

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A e a COX-I.....	37
Tabela 2 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B e a COX-I. ....	38
Tabela 3 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A e a COX-II.....	39
Tabela 4 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B e a COX-II.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACE	Área de Contato Atômica
ADT	Autodock tools
AINE's	Antiinflamatórios não-esteroidais
ARG	Arginina
CADD	Desing de Drogas Assistida por Computador
CNBr	Brometo de Cianogênio
CoMFA	Análse Comparativa Campo Molecular
COX – I e II	Cicloxygenase 1 e 2
CO <sub>2</sub> H	Ácido Carboxílico
DMF	Dimetilformamida
GLU	Ácido glutâmico
GLY	Glicina
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana 1
IUPAC	União Interna de Química Pura e Aplicada
LEU	Leucina
LGA	Algoritmo Genético Lamarkiano
LLN	Glutamina
NaN <sub>3</sub>	Azida de Sódio
NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de Amônio
N <sub>2</sub>	Gás nitrogênio
N <sub>3</sub>	Ânio azida
O	Oxigênio
PDB	Banco de Dados de Proteínas
PGHS-I E II	Prostaglandina endoperóxidase sintetase I e II
pH	Potencial hidrogeniônico
POCl <sub>3</sub>	Cloreto de Fosforila
PRO	Prolina
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Pentóxido de Fósforo
QSAR 2D	Relação Estrutura-Atividade Quantitativa bidimensional
QSAR 3D	Relação Estrutura-Atividade Quantitativa tridimensional
-R	Radical

OMS

Organização Mundial de Saúde

TYR

Tirosina

## LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
°C	Graus Celsius
Δ	Aquecimento

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Heterocíclicos</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>1,3,4-oxadiazol</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Síntese de 1,3,4-oxadiazol</b>	<b>21</b>
<b>3.4</b>	<b>Atividades biológicas de 1,3,4-oxadiazóis</b>	<b>23</b>
<i>3.4.1</i>	<i>Atividade Anti-inflamatória 1,3,4-oxadiazol</i>	<i>24</i>
<b>3.5</b>	<b>Tetrazóis</b>	<b>25</b>
<b>3.6</b>	<b>Síntese Tetrazóis</b>	<b>26</b>
<b>3.7</b>	<b>Atividades biológicas de tetrazóis</b>	<b>28</b>
<i>3.7.1</i>	<i>Atividade anti-inflamatória tetrazol</i>	<i>29</i>
<b>3.8</b>	<b>Química computacional</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Preparação do receptor</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Preparação dos ligantes</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Simulações de docking</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil a automedicação é uma prática amplamente difundida, que pode acarretar efeitos indesejáveis, ocasionando desde o mascaramento de sintomas e doenças, até o surgimento reações adversas (SOUZA; MARINHO; GUILAM, 2008). Dentre todas as classes de medicamentos, os antiinflamatórios possuem as maiores utilizações indiscriminadas, por serem utilizados no alívio da dor, de fácil aquisição e em grande parte de venda livre (TIERLING et al., 2004). Esses medicamentos, quando administrados de forma inadequada podem ocasionar diversos transtornos, reações adversas ou efeitos colaterais. Os antiinflamatórios apresentam esse grande potencial, dada sua toxicidade sobre vários sistemas (ABRAÃO; SIMAS; MIGUEL, 2009). Sendo assim, devido à capacidade desses medicamentos de causar reações adversas, faz-se necessário o desenvolvimento de agentes mais seguros, que sejam capazes de agir especificamente no seu sítio de ação.

Diante deste contexto a química medicinal vem ganhando um lugar especial no desenvolvimento de novos agentes, sendo capaz de sintetizar e investigar moléculas que podem ser fortes candidatos a fármacos. Uma classe de bastante interessante nessa área são os compostos heterocíclicos, pois estão envolvidos em diversos processos bioquímicos.

Compostos heterocíclicos têm sido alvo de diversos estudos farmacológicos. Pode-se inferir sobre a existência de uma série ilimitada de diferentes estruturas com inúmeras diferenças em suas propriedades tais como reatividade e estabilidade. Alguns compostos demonstram bons resultados farmacocinéticos e farmacodinâmicos por apresentarem boa resistência à hidrólise e aumentada estabilidade metabólica (LOPES et al., 2005). A maioria dos produtos farmacêuticos que imitam os produtos naturais com atividade biológica são heterocíclicos. A maioria dos avanços significativos no desenvolvimento de novos fármacos contra os diversos tipos de doenças envolve compostos heterocíclicos (MARTINS et al., 2008).

Dentre estas classes de compostos heterocíclicos, encontra-se os oxadiazóis que têm demonstrado uma grande versatilidade farmacológica (OLIVEIRA et al., 2012). Entre os isômeros constitucionais, os 1,3,4-oxadiazol-2,5-dissubstituídos apresentam um papel importante na construção e desenvolvimento de fármacos, por apresentarem um amplo espectro de atividade, como: antiinflamatória, diurética, citotóxica, analgésica, etc. Além de resultados promissores frente a bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos leveduriformes

O grupo tetrazol também vem despertando crescente interesse na síntese de novos fármacos. Atualmente, um alto percentual de substâncias do arsenal terapêutico pertence à classe desse heterocíclico, dentre elas encontram-se três tetrazóis: o Losartan e o Valsartan (anti-hipertensivos) e o Pranlukast (antiasmático). Encontram-se também descritos na literatura inúmeros trabalhos de síntese de tetrazóis, os quais demonstraram atividades biológicas, tais como: ação sobre o Sistema Nervoso Central, antibiótica, antiinflamatória, dentre outras (COURI et al., 2006).

Diante da grande capacidade dos antiinflamatórios disponíveis no mercado de provocar reações adversas, o presente trabalho aborda os compostos heterocíclicos oxadiazol e tetrazol por meio de modelagem molecular, sendo esta importante no desenvolvimento de novas moléculas, que sejam possíveis candidatos a fármacos antiinflamatórios.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Desenvolver modelos estruturais semelhantes ao Ácido Acetilsalicílico, capaz de inibir receptor da Prostaglandina endoperóxido sintetase I e II (COX-I e II), baseados em metodologias computacionais.

### **2.2 Específicos**

- Modelar o complexo proteína-ligante, utilizando os derivados tetrazol e oxadiazol, por meio de dinâmica molecular;
- Caracterizar os complexos: abordagem computacional por simulações de docking molecular dos complexos proteína-ligante;
- Análisar os efeitos de estabilidade e energia de interação dos complexos.

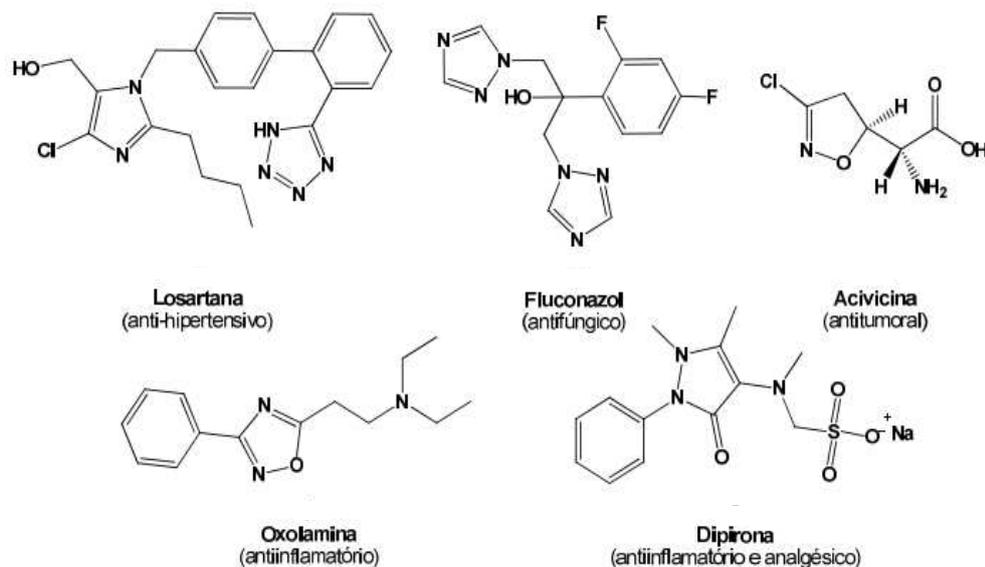
### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Heterocíclicos

Os heterocíclicos constituem uma classe de compostos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são desta classe, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. Pensando apenas nos fármacos, poderíamos definir a história da química medicinal pelos heterocíclicos (SILVA, 2006).

Alguns heterocíclicos (Figura 1) são comercializados como fármacos, tais como: losartana (anti-hipertensivo), fluconazol (antifúngico), dipirona (antiinflamatório e analgésico), oxolamina (antiinflamatório) e a acivicina (antitumoral) (ALVES, 2011).

Figura 1 - Fármacos que contém heterocíclicos de cinco membros em suas estruturas.



Fonte: ALVES, 2011.

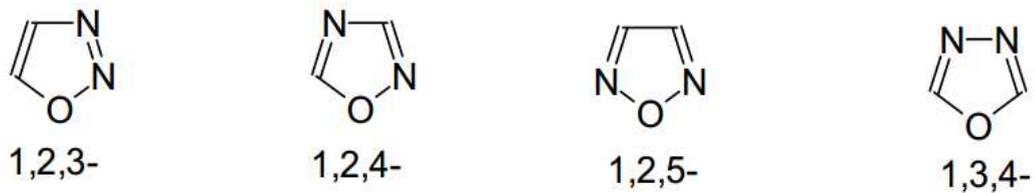
Compostos heterocíclicos de cinco membros têm sido bastante estudados, devido as suas inúmeras aplicações biológicas (ALVES, 2011). Dentro desta grande classe, alguns dos anéis de heterocíclicos de cinco membros mais estudados são os tretrazóis, isoxazóis e oxadiazóis. Estas classes de compostos têm despertado muito interesse por apresentarem uma vasta aplicabilidade na indústria farmacêutica e na agroindústria (MELLO et al., 2006).

### 3.2 1,3,4-oxadiazol

O 1,3,4-oxadiazol é um composto heterocíclico contendo um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio em um anel carbônico de cinco membros. Ele é derivado de um furano substituído por dois metílicos (=CH) com dois tipos de nitrogênios pirrólicos (-N=) (NAGARAJ et al., 2011).

Além do 1,3,4-oxadiazol, outros três isômeros constitucionais são encontrados com esta estrutura (Figura 2). Para nomear os oxadiazóis, numera-se o anel heterocíclico pela designação dos heteroátomos, recebendo oxigênio o menor número, seguido pelos nitrogênios. Depois, acrescenta-se a palavra oxadiazol para elucidar o anel (BEZERRA, 2007).

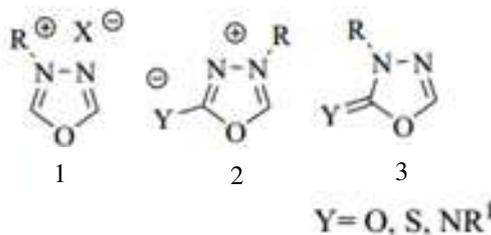
Figura 2 - Estrutura química dos isômeros oxadiazóis.



Fonte: FILHO, 2002.

De acordo com Hill e colaboradores (1996) o 1,3,4-oxadiazol é uma molécula aromática, ciclicamente conjugada e tecnicamente estável. Outros sistemas completamente conjugados de estrutura similar (figura 3) são: o cátion 1,3,4-oxadiazólico (1), o mesoiônico 1,3,4-oxadiazólico (2) exociclicamente conjugado e 1,3,4-oxadiazolimas (3).

Figura 3- Derivados de 1,3,4-oxadiazol.

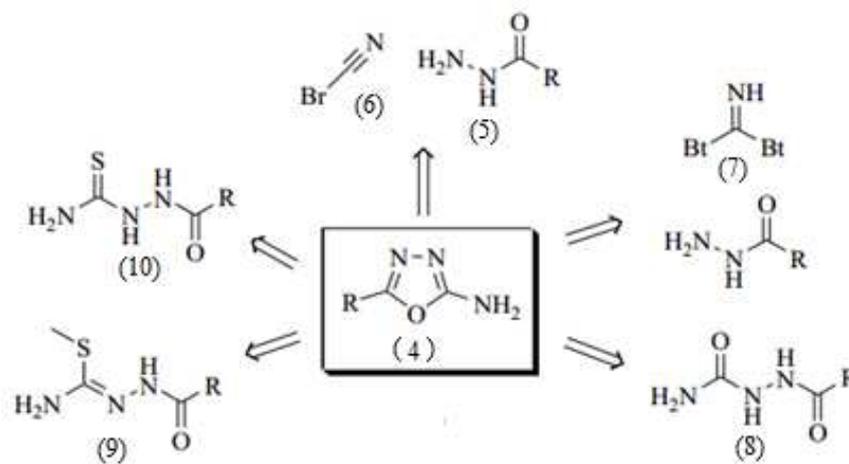


Fonte: OLIVEIRA, 2013.

### 3.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazol

Algumas metodologias relatadas na literatura para a preparação de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol (4) está esboçada na figura 4. O intermediário acilhidrazidas (5) reage facilmente com brometo de cianogênio (6) ou com di(benzotriazol-1-il)metanoimina (7) para formar 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol (4). A desidratação de acilsemicarbazida (8) também tem sido bastante usada na síntese do composto 4, embora condições mais rigorosas sejam necessárias, finalmente os intermediários aciltiosemicarbazida (9) e (10) tem sido usada em diferentes rotas para obtenção do heterocíclico desejado, por meio de reações de ciclização oxidativa com iodo e elevadas temperaturas ou com derivados de carbodiimidas. Além disso, semicarbazonas são facilmente ciclizadas ao correspondente oxadiazol com bromo em ácido acético (OLIVEIRA, 2013).

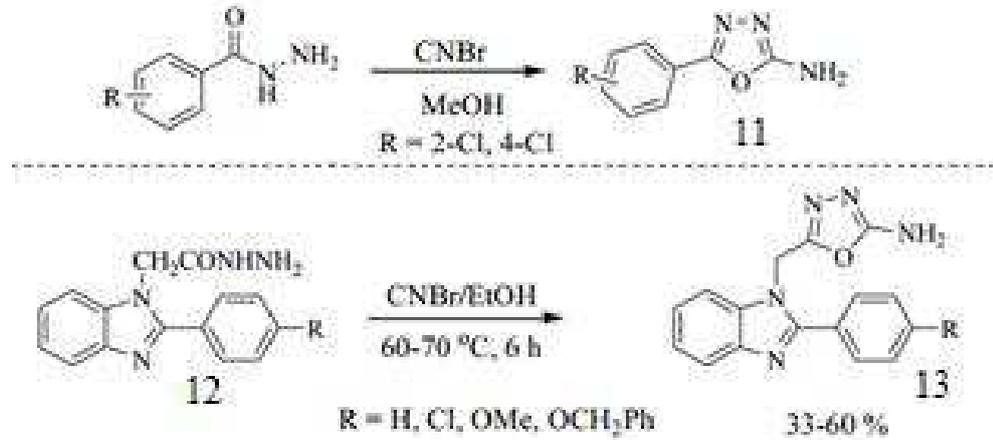
Figura 4 – Análise retrosintética de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol.



Fonte: OLIVEIRA, 2013.

Usando a abordagem da figura 4 Patel e Patel (2010) sintetizaram os derivados 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol (11) com rendimentos de 62% e 70%, respectivamente (Figura 5). Estes compostos foram usados como intermediários na síntese de novos derivados de quinazolinonas. Kerimov e colaboradores (2012) sintetizaram uma série de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis (13) contendo o núcleo benzoimidazol a partir da reação entre 2-(2-(4-substituídofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazina (12) e CNBr, obtendo-se rendimentos de 33-60% respectivamente (Figura 5).

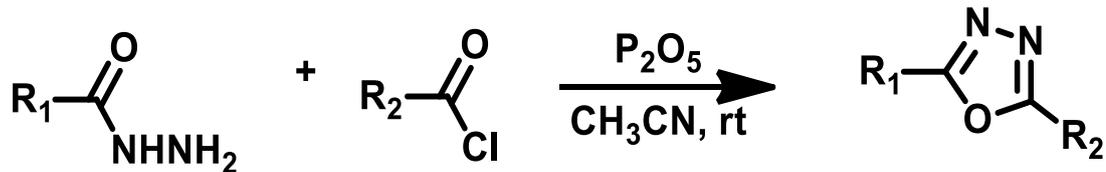
Figura 5 – Compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.



Fonte: OLIVEIRA, 2013.

Rostamizadeh e Ghamkhar (2008), utilizaram o  $\text{P}_2\text{O}_5$  na ciclização de acilhidrazinas, pelo motivo desta substância possuir alto poder de desidratação. Foi elaborada uma síntese em condições de temperatura ambiente utilizando a acetonitrila como solvente, porém foram obtidos baixos rendimentos. Dessa forma foi planejada uma síntese *one-pot* a qual se conseguiu obter rendimentos expressivos em torno de 87-97% com tempos de reacionais reduzidos na ordem de 10 á 15 minutos (Figura 6).

Figura 6 - Utilização do  $\text{P}_2\text{O}_5$  em uma única etapa.



Fonte: SANTOS, 2015.

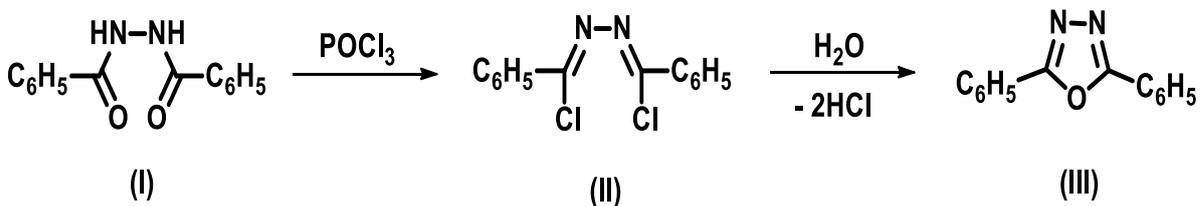
O uso do  $\text{POCl}_3$  na ciclização do 1,2-diacilhidrazina foi estudado por Patel e Patel (2010), quando introduziu o núcleo quinazolin-4(3H)-ona devido às suas inúmeras propriedades biológicas, em derivados do 1,3,4-oxadiazol, com o objetivo de estudar o comportamento destes derivados acerca da atividade microbiana (GEORGEY; ABDEL-GAWAD; ABBAS, 2008).

Stolle (1899) obteve o heterocíclico 1,3,4-oxadiazol por meio da desidratação de diferentes diacilhidrazinas em condições vigorosas, desde então esta metodologia tornou-se a mais utilizada nesta síntese, dentre os métodos existentes até os dias atuais. Vários agentes de desidratação foram desenvolvidos na busca de melhores condições reacionais.

Dentre as escolhas destes agentes na aplicação da ciclização de 1,2-diacilhidrazina para obtenção do núcleo 1,3,4-oxadiazol o cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) foi o que mais se destacou (SANTOS, 2015).

A introdução do cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) nesta síntese houve uma discordância em relação ao seu mecanismo até o ano de 1969, pois imaginava-se que a obtenção do produto desta síntese, o 1,3,4-oxadiazol, ocorreria através do intermediário  $\alpha,\alpha'$ -dicloroazina (II) (Figura 7), sendo que, neste mesmo ano Levin e Skorobogatova (1969) descartaram esta ideia, pois prepararam este intermediário dissolvendo-o em  $\text{POCl}_3$  e trataram-no com água, não formando o produto esperado obtiveram o ácido correspondente (OLIVEIRA, 2013).

Figura 7 - Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo intermediário  $\alpha,\alpha'$ -dicloroazina (II).

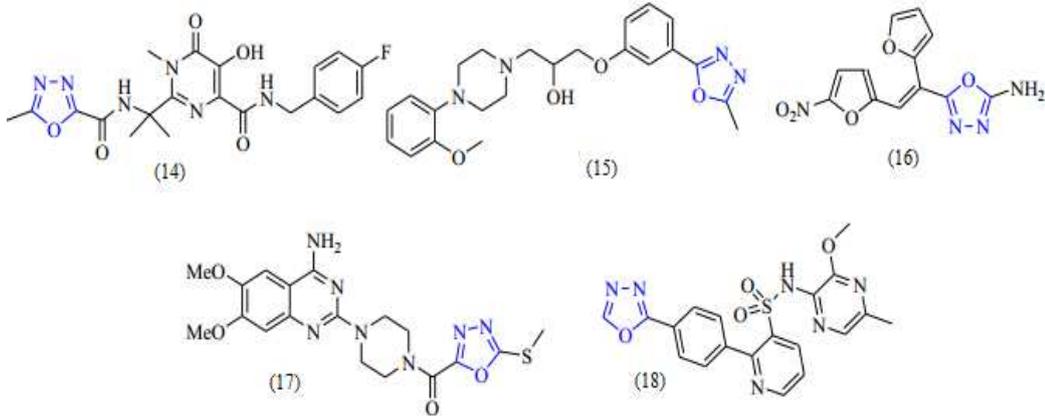


Fonte: SANTOS, 2015.

### 3.4 Atividades biológicas de 1,3,4-oxadiazóis

O anel 1,3,4-oxadiazol tem sido reportado como uma função farmacofórica, estando listado na Organização Mundial de Saúde (OMS) como: Tiodazosin® e Nesapidil® (agentes anti-hipertensivos); Furamizole® (antibiótico), Zibotentan® (antineoplásico) e também o Raltegravir® como inibidor da HIV integrase e da angiogênese ( Figura 8) (BOSTROM et al., 2012).

Figura 8 - Formas estruturais de Tiodiazosin® (14), Nesapidil® (15), Furamizole® (16), Zibotentan® (17) e Raltegravir® (18).



Fonte: OLIVEIRA, 2013.

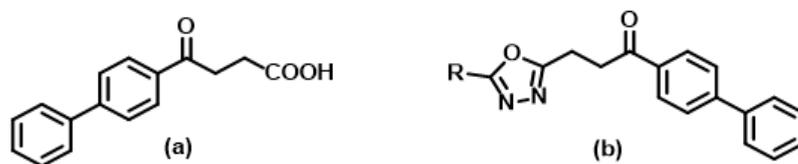
### 3.4.1 Atividade Anti-inflamatória 1,3,4-oxadiazol

O uso de substâncias químicas capazes de tratar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade.

O ácido acetilsalicílico conhecido como Aspirina® apresentou efeitos anti-inflamatórios e foi introduzido na Medicina em 1899 por Dresser. Porém, devido a sua toxicidade, principalmente intolerância gastrointestinal, se procurou sintetizar outras substâncias com menores efeitos adversos (SANTOS, 2015). Novos fármacos ácidos ou não, passaram a ser sintetizados, buscando obter mais eficácia e menos efeitos indesejáveis, principalmente gastrointestinais. Dentre eles, estão: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, fenbufeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, nimesulida, fentiazaco, e muitos outros (MONTEIRO et al., 2008).

Estudos realizados por Husain e colaboradores (2009) mostrou que substituir o ácido carboxílico do grupo do fenbufeno por um heterocíclico, o 1,3,4-oxadiazol minimizou os efeitos adversos. (Figura 9).

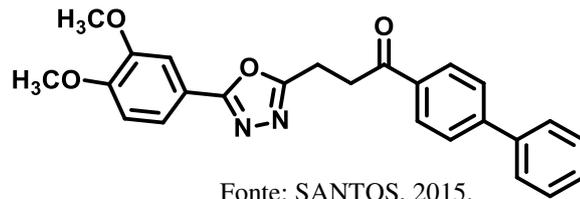
Figura 9 - (a) fenbufeno e (b) análogo do fenbufeno.



Fonte: SANTOS, 2015.

O análogo do fenbufeno com o substituinte 3,4-dimetoxifenil demonstrou possuir atividade antiinflamatória similar ao diclofenaco e superior ao fenbufeno (Figura 10), atingindo menos efeitos ulcerogênicos (HUSAIN et al., 2009).

Figura 10 - Composto oxadiazólico com efeito superior à do fenbufeno.



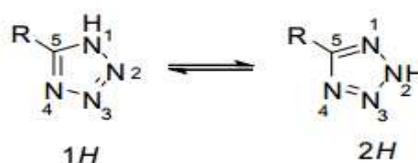
### 3.5 Tetrazóis

Tetrazóis são heterocíclicos nitrogenados em que o anel de cinco membros possui quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, sendo classificados como um núcleo  $6\pi$ -azapirrólico. Nesse sistema, dois dos seis elétrons  $\pi$  necessários para que a regra de Hückel seja respeitada são provenientes do par de elétrons livres de um nitrogênio e os outros quatro elétrons  $\pi$  pertencem aos demais átomos do anel aromático (AMARAL, 2014).

A síntese de tetrazóis foi realizada pela primeira vez pelo químico suíço J. A. Bladin quando, em 1885, realizava estudos relacionados à reatividade da dicianofenilhidrazina. Apesar dos mais de 100 anos, o interesse nesses heterociclos foi renovado recentemente devido à descoberta de suas potencialidades, principalmente na área da química farmacêutica (KOLDOBSKII; OSTROVSKII, 1994).

Os tetrazóis 5-substituídos são planares e possuem duas formas tautoméricas em equilíbrio (Figura 11) e ambas são consideradas bioisómeros não-clássicos do grupo ácido carboxílico (HERR, 2002).

Figura 11 - Formas tautoméricas apresentadas pelos tetrazóis: 1 H-5-substituído e 2H-5-substituído.



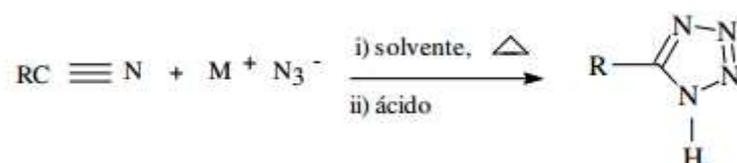
Sadlej-Sosnowska (2001) aplicaram análise de orbital de ligação natural calculada para uma série de tetrazóis 5-substituídos e determinaram que os tautômeros 2H são os isômeros mais estáveis, embora demonstre ter um maior grau de deslocalização de elétrons do que os tautômeros 1H. Esta consideração, em combinação com fatores estéricos, pode ter algum comportamento sobre a observação que N-alkilação de ácidos tetrazólicos assidualmente colocam o substituinte na posição N<sub>2</sub>. Em geral, os ácidos tetrazólicos apresentam características físicas similares aos ácidos carboxílicos e são altamente influenciados pelo efeito dos substituintes na posição do C<sub>5</sub> (BUTLER, 1984).

Um outro fator que indica o tetrazol como substituto dos ácidos carboxílicos é o efeito da deslocalização da carga negativa ao redor do anel tetrazol. A distribuição da carga sobre uma extensa área superficial molecular pode ser vantajoso para uma interação substrato-receptor, ou pode complicar o contato, dependendo do local da densidade da carga disponível na interface (MODERHACK, 1998).

### 3.6 Síntese Tetrazóis

Os tetrazóis 5-substituídos são preparados pela rota mais utilizada, uma reação entre a adição do ânion azida (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) com uma nitrila (Figura 12). Altamente sensível à natureza do cátion (M<sup>+</sup>), a reação desenvolve-se mais satisfatoriamente em solventes polares apróticos (*N,N*-dimetilformamida) e com grupos elétron-retiradores (-R) (SANTOS, 2006).

Figura 12 - Reação de formação do anel tetrazólico.



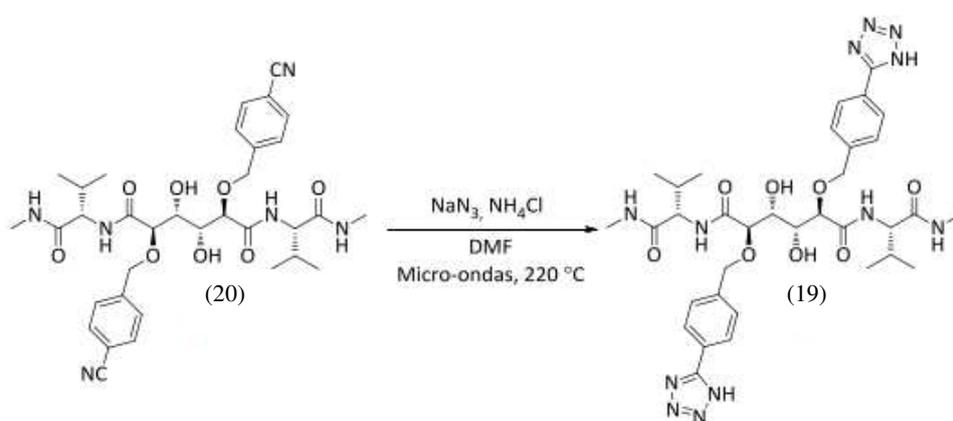
Fonte: SANTOS, 2006.

O mecanismo, fundamenta-se no ataque nucleofílico do íon azida sobre o carbono do grupamento nitrila, seguido da ciclização da iminoazida para a formação do anel tetrazólico (cicloadição 1,3-dipolar). Aparentemente, o estabelecimento de uma carga residual (+), sobre o átomo de carbono faz-se necessária, tendo em vista a observação de que o incremento de tal

carga resulta em sensível aumento na velocidade reacional (FINNEGAN; HENRY; LOFQUIST 1958).

Outro método empregado é a utilização de azida de sódio e cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) em DMF, mediante aquecimento a  $220\text{ }^\circ\text{C}$ , com irradiação por micro-ondas que leva à síntese de vários tetrazóis de forma eficiente e com bons rendimentos. Este método foi utilizado para sintetizar o inibidor da protease do HIV-1 (19), partindo da nitrila (20) (Figura 13) (ALTERMAN; HALLBERG, 2000).

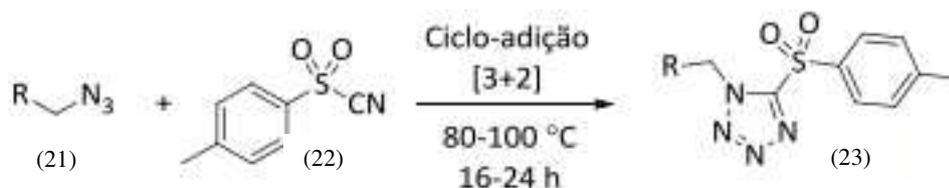
Figura 13 - Síntese de tetrazol partindo de uma nitrila.



Fonte: LOPES, 2002.

A preparação de tetrazóis 1,5-di-substituídos pode ser feita de forma eficiente, promovendo a ciclo-adição 1,3-dipolar de nitrilas com azidas orgânicas na ausência de solvente, à temperaturas elevadas. A reação das azidas orgânicas (21) com a nitrila (22), é efetuada em tubo selado e na ausência de solventes, obtendo-se os tetrazóis (23) com rendimentos elevados (Figura 14) (DEMKO; SHARPLESS, 2002). Este tipo de metodologia pode ser muito útil para a obtenção de derivados tetrazólicos, que após clivagem do grupo  $\text{CH}_2\text{R}$  dará origem a 1H-tetrazóis substituídos na posição 5 (LOPES, 2002).

Figura 14 - Reação de azidas orgânicas para obtenção de tetrazóis.



Fonte: LOPES, 2002.

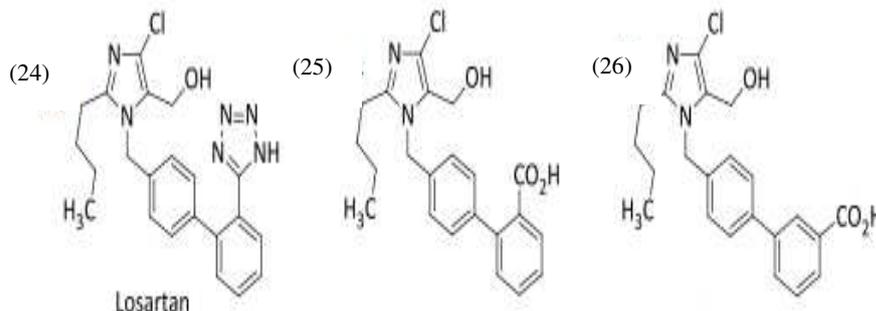
### 3.7 Atividades biológicas de tetrazóis

Grande parte de derivados de tetrazóis apresenta atividade biológica. O dinâmico desenvolvimento da química do tetrazol nos últimos 20 anos pode ser atribuído às suas amplas aplicações na medicina, bioquímica, agricultura, explosivos, entre outros (MOLIN, 2003).

Estudos de atividade biológica de tetrazóis 5-substituídos são baseados nas propriedades desses compostos uma delas é o anel tetrazólico (-CN<sub>4</sub>H) que representa o análogo formol nitrogenado do grupo carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) incorporando o comportamento ácido característico. Em geral, o anel tetrazólico apresenta maior estabilidade no sistema metabólico comparado ao similar ácido carboxílico (BUTLER, 1977).

O exemplo mais conhecido e melhor sucedido do uso do grupo tetrazol é o Losartan (24), um fármaco lançado em 1994, utilizado na prática clínica para o tratamento da hipertensão. Os isômeros (25) e (26) são ambos ativos através de injeção intravenosa em ratos hipertensos, infelizmente o efeito é minimizado quando administrado oralmente. Na procura de compostos mais ativos, a equipe de investigação preparou vários isómeros do ácido carboxílico. Assim, quando o grupo tetrazol foi introduzido na posição C-2, observaram uma melhoria acentuada na afinidade com o receptor e na atividade deste composto quando administrado por via oral. Os autores acreditam que a melhoria na ligação ao receptor é devida à grande capacidade do heterocíclico para a distribuição da carga negativa em pH fisiológico originando uma melhor interação com a carga positiva do receptor. O aumento da atividade por via oral deve-se à maior lipofilicidade do composto (24) em relação aos compostos (25) e (26) (Figura 15) (AULAKH; SODHI; SINGH, 2007).

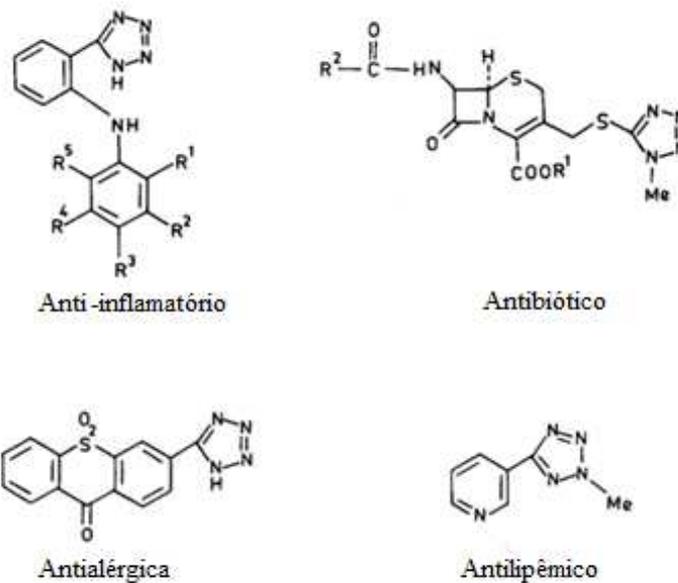
Figura 15 - Estrutura do Losartan e correspondentes ácidos carboxílicos.



Fonte: LOPES, 2002.

A atividade biológica observada em vários ácidos carboxílicos substituídos pode ser esperada também em seu correspondente tetrazol substituído, com maior duração da atividade. Os tetrazóis apresentam atividade (Figura 16) anti-inflamatória, antibiótica, antialérgica, anti-hipertensiva e no combate ao colesterol (BUTLER, 1977).

Figura 16 - Tetrazóis com atividade biológica.

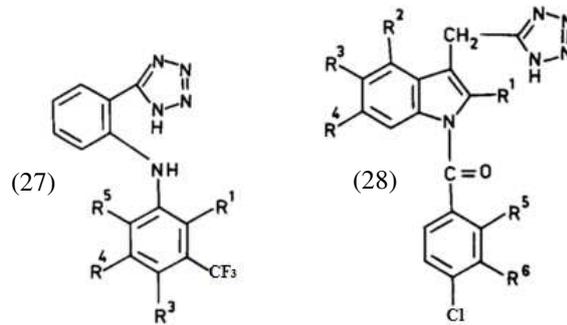


Fonte: SINGH et al., 1980.

### 3.7.1 Atividade anti-inflamatória tetrazol

O grupo tetrazol possui um átomo de hidrogênio ácido que se compara com o do grupo carboxílico, o que levou aos químicos medicinais a substituir o grupo carboxílico em compostos biologicamente ativos por grupos tetrazol. Uma série de 5-(2-anilino-fenil) tetrazóis foram sintetizados como análogos do ácido flufenâmico, o tetrazol mais ativo encontrado foi o 5-[2-(trifluotometil-anilino)fenil]tetrazole (27), foram sintetizados também análogos da indometacina e o composto mais ativo encontrado foi o 1-(4-clorobenzoilo)-3-(tetrazol-5-il-metil)índol (28) (Figura 17) (SINGH et al., 1980).

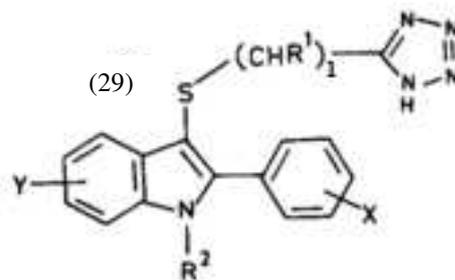
Figura 17 - Análogo do ácido flunâmico - 5-[2-(-trifluorometil-anilino)fenil]tetrazole (26), e análogo da indometacina 1-(4-clorobenzoilo)-3-(tetrazol-5-il-metil)índol (27).



Fonte: SINGH et al., 1980.

Um acoplamento da carboxiamina ao nitrogênio indol parece ser essencial para a atividade anti-inflamatória, a substituição do anel benzeno na posição 2 do núcleo indol forneceu para as combinações baixa atividade. Um grupo metileno entre o anel tetrazol e indol é essencial para uma atividade ótima, assim como um átomo de hidrogênio livre também é necessário para uma atividade significativa. Vários 2-fenil-3-mercaptoindol que contém o grupo tetrazol foram sintetizados e testados para a atividade anti-inflamatória, e somente a combinação 2-fenil-3-(tetrazol-5-il-metil) indol (29) (Figura 18), exibiu atividade analgésica notável (SINGH et al., 1980).

Figura 18 - 2-fenil-3-(tetrazol-5-il-metil)indol.



Fonte: SINGH et al., 1980.

### 3.8 Química computacional

A disponibilidade de programas computacionais de química e os bancos de dados em rede são, atualmente, ferramentas fundamentais para a descoberta e planejamento de fármacos. Estas informações permitem uma análise rápida da atividade biológica *versus*

propriedades físico-químicas de uma série de moléculas de interesse. Novos agentes terapêuticos podem ser desenvolvidos pela análise de dados teóricos de estrutura-atividade de forma tridimensional, obtidos por técnicas recentes de modelagem molecular (CARVALHO et al., 2003).

Os computadores podem ser usados no planejamento molecular em uma das seguintes situações: (i) sistemas de informação química; (ii) química computacional; (iii) química combinatória, diversidade molecular, similaridade molecular; (iv) modelagem molecular; (v) geração farmacofórica; (vi) predição de propriedades; (vii) correlações estrutura-propriedade, QSAR 2D, QSAR 3D, CoMFA; (viii) planejamento de síntese, banco de dados em reações químicas, entre outras (MONTANARI, 2000).

Modelagem molecular, segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias (SANT'ANNA, 2002). O planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD “Computer-Assisted Drug Design”) é descrito em diversas páginas da Internet e auxilia, com tutoriais, a investigação das interações químicas de um ligante com o seu receptor e exploração dos fatores estruturais relacionados ao efeito biológico. Como consequência, a elucidação dos mecanismos envolvidos nas ações moleculares dos fármacos pode ser compreendida pela integração de conhecimentos fundamentais de Química Orgânica, Bioquímica, Biologia Molecular e Farmacologia (CARVALHO et al., 2003).

Metodologias computacionais que ancoram moléculas de baixo peso molecular em alvos macromoleculares e medem a complementaridade nos sítios de ligação (*docking* molecular) são amplamente utilizadas na identificação e otimização de substâncias bioativas. Existe um considerável número de fármacos que tiveram suporte nos estudos computacionais em alguma etapa de seu desenvolvimento, como planejamento baseado na estrutura da enzima ou estratégias de *screening*, como inibidores de protease (KITCHEN et al., 2004).

O *docking* molecular objetiva prever o modo de ligação com o qual uma pequena molécula na região de ligação de um alvo molecular. Neste processo de reconhecimento, tanto a enzima quanto o inibidor sofrem mudanças conformacionais ocorrendo um grande número de interações entre eles. O *docking* também é responsável por classificar diferentes modos de ligação do ligante ou para determinar, entre ligantes distintos, aqueles com maior afinidade de ligação com a molécula receptora para isto, o *docking* quantifica a afinidade entre a enzima e o inibidor (FERREIRA, 2015).

Diversos programas de desenho de moléculas bidimensionais são disponíveis e de fácil utilização, como ChemWindow, Isis Draw e ChemDraw. Eles permitem a elaboração de figuras e diagramas com qualidade e exatidão desejadas e facilitam o trabalho de documentação e comunicação científica. Alguns programas permitem o cálculo e a representação de várias propriedades moleculares, incluindo fórmula e massa moleculares, massa exata e análise teórica elementar (BRUNO et al., 2002).

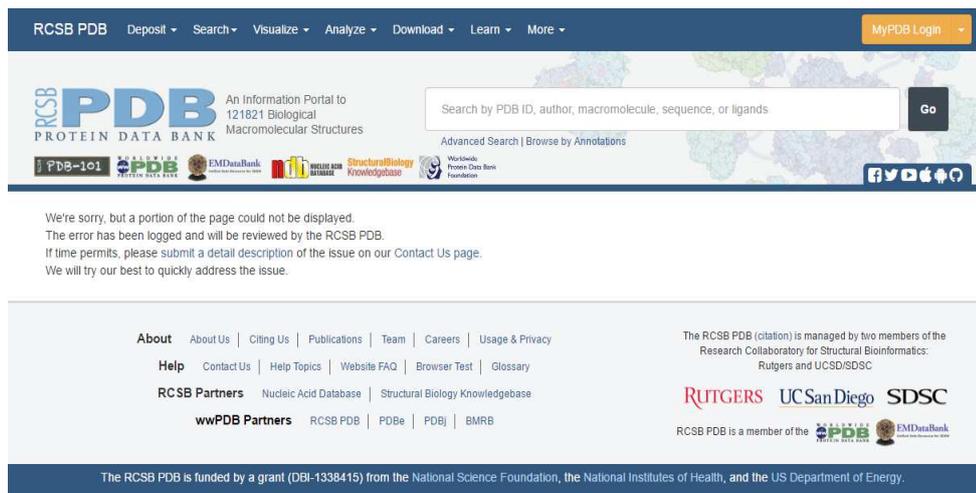
Inúmeros processos são utilizados na obtenção de novos fármacos, sendo a modificação molecular, auxiliada por ferramentas computacionais um dos principais. O conhecimento do sítio de interação do fármaco ao receptor possibilita o planejamento de estruturas de novas substâncias e candidatas a protótipos de novos fármacos. A fim de atender a demanda por compostos bioativos inovadores por parte das indústrias farmacêuticas, tornou-se crescente a busca por softwares modernos para auxiliar nos processos de modificação molecular, visando a obtenção de moléculas potentes no combate a inúmeras doenças (CERA; PANCOTE, 2012).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Preparação do receptor

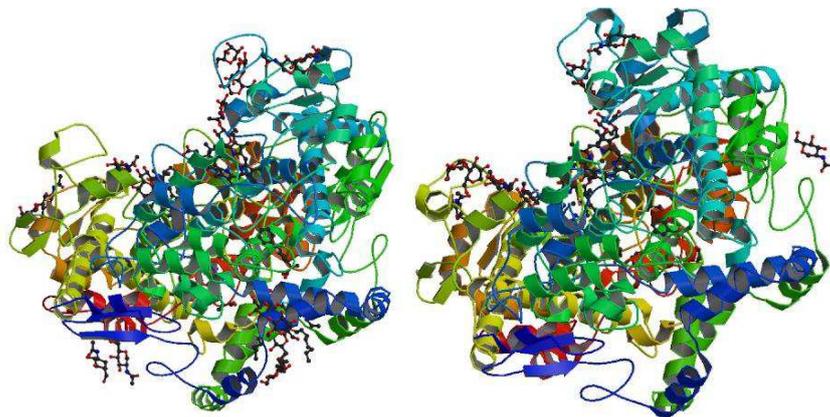
As estruturas da COX-I e COX-II foram obtidas a partir das coordenadas atômicas dos arquivos disponíveis no PDB – (Protein Data Bank) (Figura 19), sob os códigos de acesso 3N8Z e 5F1A (Figura 20).

Figura 19 – Banco de dados de proteínas.



Fonte: <http://www.rcsb.org>

Figura 20 - Estrutura tridimensional da COX1 (esquerda) e COX2 (direita).

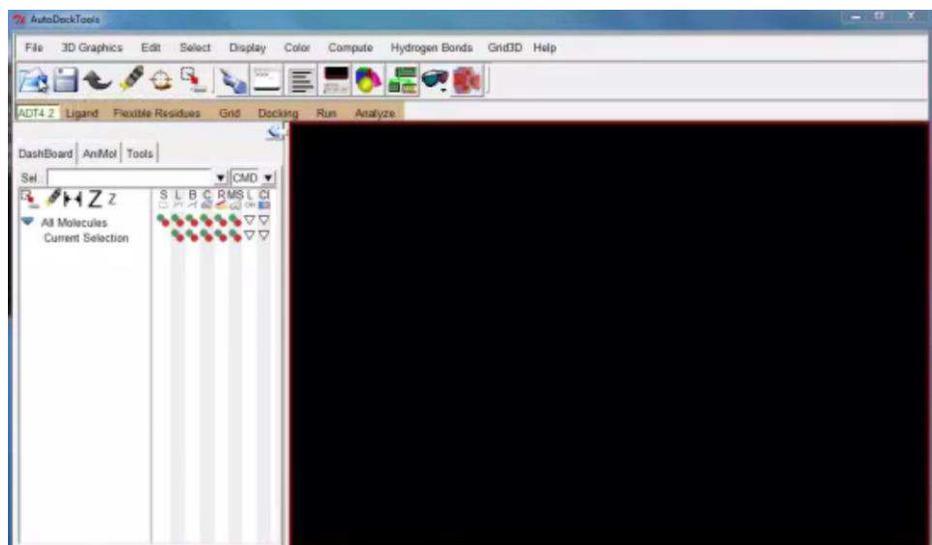


Fonte: PROTEIN DATA BANK.

A preparação do receptor foi feita no Autodock 1.5.6 (Figura 21), mediante a função autodock tools (ADT), onde os resíduos e moléculas de água foram removidos, pois dificultam a precisão do mecanismo de interação entre receptor e ligante. As moléculas de

hidrogênio adicionados às proteínas, os arquivos .pdb foram convertidos para .pdbqt e parâmetros de carga Kollman (WEINER et al., 1984) foram assinalados.

Figura 21 – Programa computacional autodock 1.5.6.

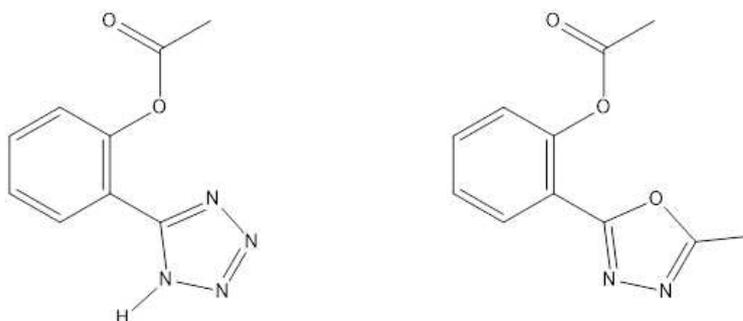


Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

## 4.2 Preparação dos ligantes

Dois compostos análogos ao ácido acetil salicílico foram escolhidos como ligantes (Figura 22). As estruturas .pdb para estes ligantes foram obtidas com o GaussView (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009).

Figura 22 - Estrutura dos ligantes a serem utilizados no docking.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

Os ligantes foram assinalados com parâmetros de carga Gasteiger (GASTEIGER; MARSILI, 1980) e seus arquivos convertidos para .pdbqt.

### 4.3 Simulações de docking

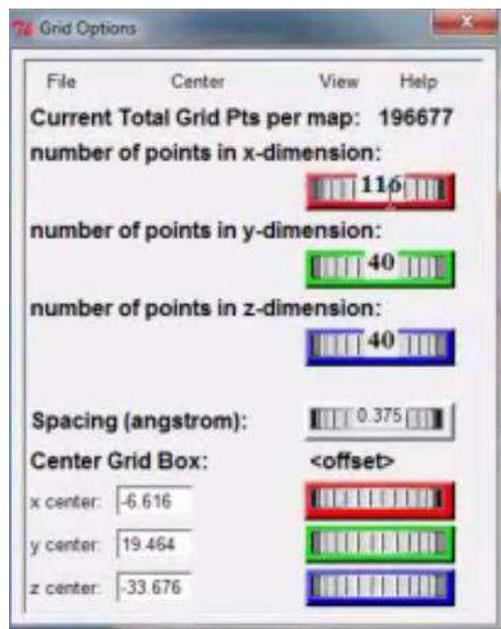
A simulação de docking se refere a determinação da conformação que os ligantes ocupam no receptor, sendo por meio deste a possível caracterização dos complexos.

Teoricamente a melhor conformação que ocupa um ligante em seu receptor será a de menor energia, as que apresentam interações no interior receptor-ligante suficientes para manter uma conformação estável, e aquelas que não se deslocam para outro sitio do receptor quando ocorre a rotação.

Os experimentos de docking foram realizados no programa Autodock1.5.6 (MORRIS et al., 2009). As conformações obtidas foram organizadas, coletadas e analisadas por meio da opção (ADT).

Depois de preparado o ligante e receptor, o espaço tridimensional e os parâmetros de pesquisa em que o processo irá ocorrer foi definido, como mostram as figuras 23 e 24 respectivamente.

Figura 23 – Ferramenta da opção Autodock tools, utilizada para a determinação do espaço tridimensional.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

Figura 24 – Ferramenta da opção Autodock tools, utilizada para definição dos parâmetros de pesquisa.

Number of GA Runs:	10
Population Size:	150
Maximum Number of evals:	medium ▼ 2500000
Maximum Number of generations:	27000
Maximum Number of top individuals that automatically survive:	1
Rate of Gene Mutation:	0.02
Rate of Crossover:	0.8
GA Crossover mode:	twopt
Mean of Cauchy distribution for gene mutation:	0.0
Variance of Cauchy distribution for gene mutation:	1.0
Number of generations for picking worst individual:	10
Accept	

Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

No presente trabalho o espaço 3D foi dimensionada uma grade cúbica de energia de volume  $126 \times 126 \times 126 \text{ \AA}$ , que foi centrada no receptor. Foi utilizado o algoritmo genético Lamarckiano (LGA) e os parâmetros de simulação foram de 10.000 réplicas, com análises de energia a cada 1.500.000 e 27.000 gerações. O tamanho populacional foi mantido em 150 e as taxas de mutação e de crossing-over foram de 0.02 e 0.8 respectivamente. Foram geradas 10 conformações ranqueadas por energia (Figura 25) para cada complexo proteína-ligante. A conformação de menor energia de cada complexo foi escolhida para análise (MORRIS et al., 2009).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes computacionais com os dois compostos objeto do trabalho foram realizados utilizando o programa AutoDock para calcular a energia livre de uma determinada conformação de um possível inibidor numa estrutura macromolecular. Os dados que o programa fornece são: o Escore (pontuação de acordo com a complementaridade geométrica e os complexos são escolhidos de acordo com este parâmetro); a Área (área de interface do complexo); e a ACE (Atomic Contact Energy-Área de Contato Atômica). Os dados foram coletados e organizados em tabelas, onde foi selecionado para uma posterior caracterização os complexos que apresentaram um maior escore, pois complexos com maior escore, apresentam baixa energia de interação, e conseqüentemente uma boa estabilidade. Os complexos diferem entre si, em relação ao sítio de ligação, sendo que o programa seleciona os 10 complexos que obtiveram uma melhor interação nos sítios dos receptores de PGHS's

A tabela 1 mostra os dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A (tetrazol) e a COX-I.

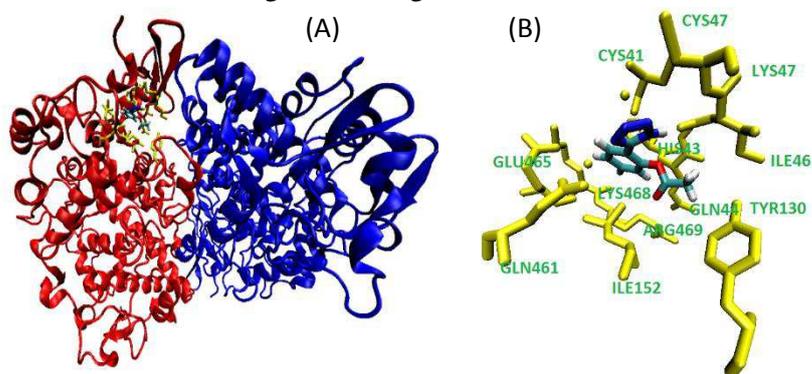
Tabela 1 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A e a COX-I.

<b>Complexo</b>	<b>Escore</b>	<b>Área</b>	<b>ACE</b>
1	3910	462.70	-209.75
2	3892	444.80	-215.94
3	3800	446.00	-216.25
4	3780	441.00	-210.30
5	3722	422.10	-207.14
6	3688	424.10	-209.46
7	3686	424.00	-221.66
8	3652	424.40	-209.20
9	3642	425.80	-198.65
10	3606	411.70	-213.28

Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

Entre os complexos obtidos formados entre o composto tetrazol e a COX-I, o complexo 1 foi o que apresentou o maior escore, sendo este selecionado para otimização. Então, o complexo 1 está representado na figura 25 abaixo.

Figura 25 - Complexo 1: (A) Composto A e COX-I; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante tetrazol.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A tabela 2 mostra os dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B (oxadiazol) e a COX-I.

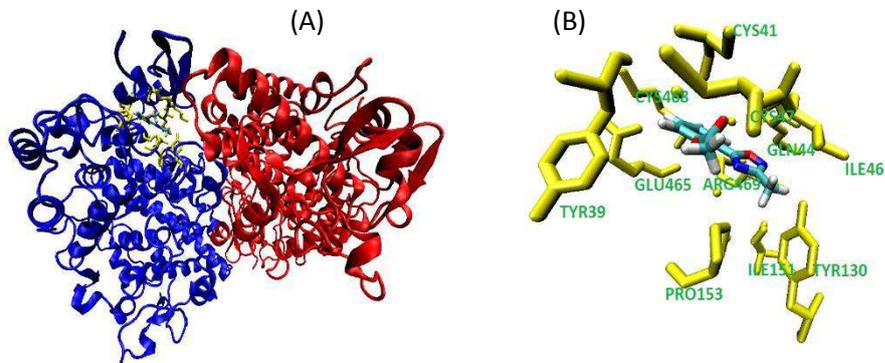
Tabela 2 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B e a COX-I.

Complexo	Escore	Área	ACE
1	4228	479.80	-198.11
2	4202	480.10	-213.76
3	4068	463.20	-211.90
4	4008	450.20	-205.36
5	4002	453.60	-208.69
6	3980	452.80	-201.40
7	3958	446.80	-179.48
8	3916	471.00	-195.23
9	3900	455.20	-167.40
10	3872	447.10	-196.83

Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

Diante dos resultados encontrados entre os complexos formados pela molécula oxadiazol e COX-I, o complexo 1 foi o que apresentou uma maior escore, e então selecionado para a caracterização do sistema. Então, o complexo 1 está representado na figura 26 abaixo.

Figura 26 - Complexo 1: (A) Composto B e COX-I; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante oxadiazol.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A tabela 3 mostra os dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A e a COX-II.

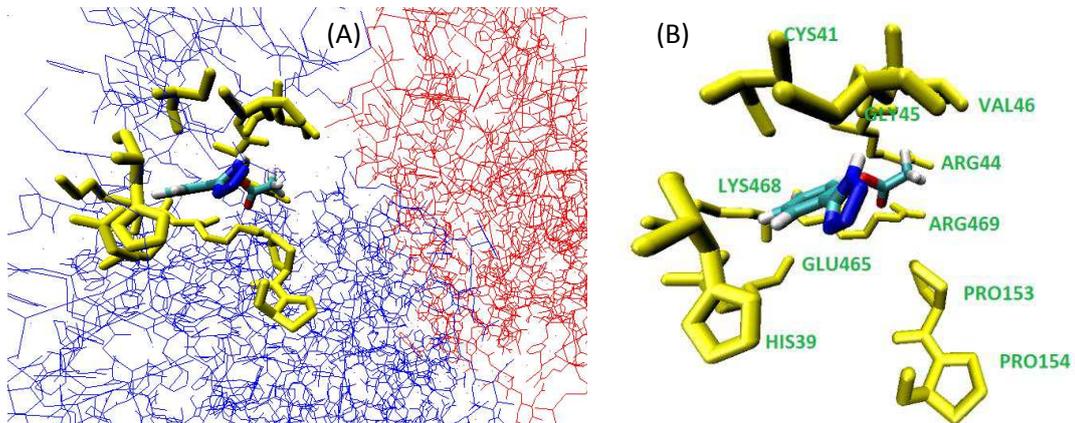
Tabela 3 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula A e a COX-II.

<b>Complexo</b>	<b>Escore</b>	<b>Área</b>	<b>ACE</b>
1	3600	410.90	-181.41
2	3482	398.50	-182.77
3	3446	398.90	-101.00
4	3442	387.30	-200.02
5	3432	386.00	-164.71
6	3422	384.10	-110.26
7	3422	378.80	-226.35
8	3412	393.00	-100.44
9	3394	381.70	-151.08
10	3378	371.90	-214.85

Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

O complexo escolhido para caracterização também foi o complexo 1, que mostrou o melhor escore entre os complexos formados. Então, o complexo 1 está representado na figura 27 abaixo.

Figura 27 - Complexo 1: (A) Composto A e COX-II; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante tetrazol.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A tabela 4 mostra os dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B e a COX-II.

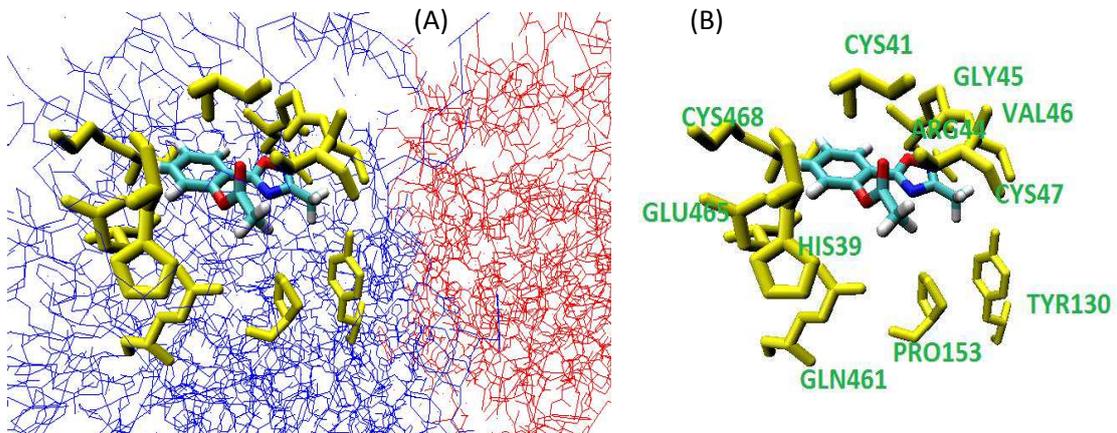
Tabela 4 - Dados obtidos dos complexos formados entre a molécula B e a COX-II.

Complexo	Escore	Área	ACE
1	4056	453.20	-196.82
2	4048	453.20	-171.10
3	3924	455.10	-181.76
4	3885	451.10	-186.09
5	3854	431.10	-189.22
6	3836	441.40	-175.88
7	3804	429.20	-119.05
8	3796	451.60	-176.96
9	3786	440.80	-99.58
10	3782	438.00	-98.09

Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

De acordo com os resultados encontrados, o complexo selecionado para otimização do sistema foi o complexo 1. Então, o complexo 1 está representado na figura 28 abaixo.

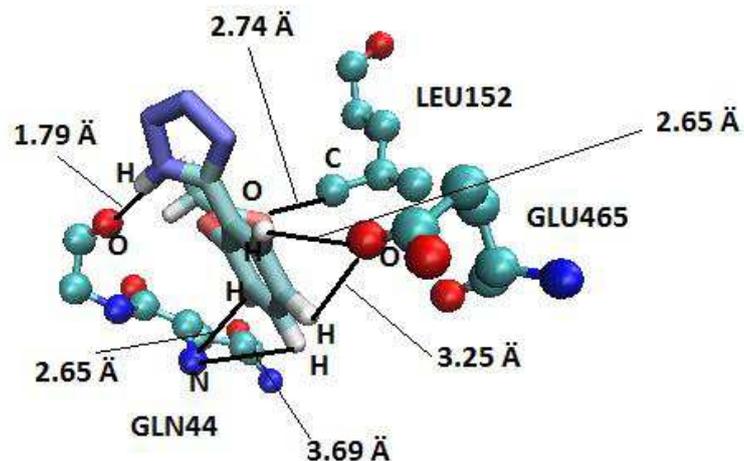
Figura 28 - Complexo 1: (A) Composto B e COX-II; (B) Resíduos de aminoácidos a um raio de 4 angstroms do ligante oxadiazol.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

Nos estudos realizados as duas moléculas testadas conseguiram formar complexos efetivos com a COX-I e COX-II, e diante dos resultados encontrados, tanto o composto A (tetrazol) quanto o composto B (oxadiazol) têm a capacidade de interagir com sítios das enzimas PGHS-I e PGHS-II (COX-I e COX-II). Desta forma, foi realizada uma otimização do sistema para mostrar as possíveis interações entre resíduos de aminoácidos e partes específicas da molécula. Os resultados obtidos estão mostrados nas figuras abaixo.

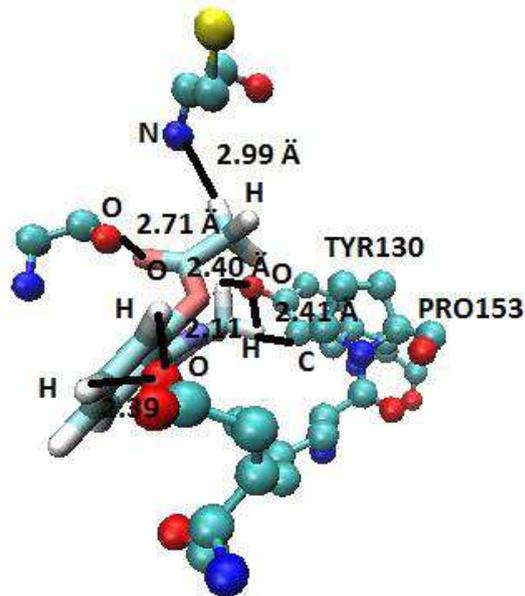
Figura 29 - Interações entre o composto tetrazol e a COX-I



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A figura 29 mostra que as principais interações entre o composto tetrazol e a COX-I são através dos resíduos de Leucina 152 (LEU152), Glutamina 44 (LLN44) e Ácido glutâmico 465.

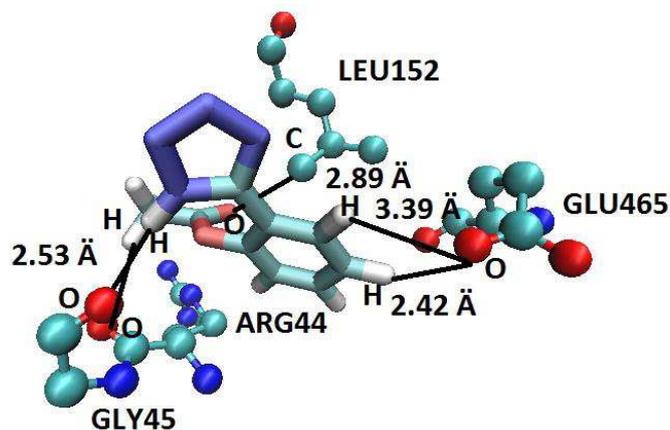
Figura 30 - Interações entre o composto oxadiazol e a COX-I.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A figura 30 mostra que as principais interações entre o composto oxadiazol e a COX-I são através dos resíduos de Tirosina 130 (TYR130) e Prolina 153 (PRO153).

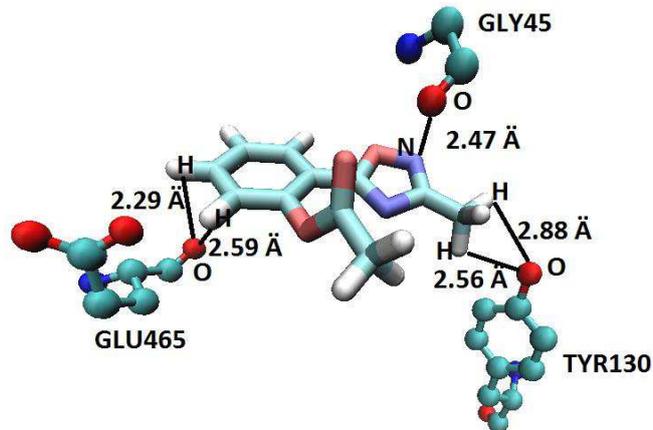
Figura 31 - Interações entre o composto tetrazol e a COX-II.



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A figura 31 mostra que as principais interações entre o composto tetrazol e a COX-II são através dos resíduos de Leucina 152 (LEU152), Glicina 45 (GLY45), Arginina 44 (ARG44) e Ácido glutâmico 465 (GLU465).

Figura 32 - Interações entre o composto oxadiazol e a COX-II



Fonte: ARQUIVOS DA AUTORA, 2016.

A figura 32 mostra que as principais interações entre o composto oxadiazol e a COX-II são através dos resíduos de Glicina 45 (GLY45), Tirosina 130 (TYR130) e Ácido glutâmico 465 (GLU465).

Lages e coladores (1998) avaliaram a interação que ocorre nos receptores COX-I e COX-II, e evidenciaram que os antiinflamatórios não esteroidais (AINE's) clássicos, bloqueiam o acesso do ácido araquidônico ao sítio ativo por ligar-se à região superior deste, próximo ao resíduo de Tirosina, preenchendo todo o canal. Foi proposto que o ácido araquidônico penetra no canal cicloxigenase em conformação dobrada que permite que o seu grupo carboxilato interaja com a Arginina. A maioria dos AINE's, tendo como exemplo o flurbiprofeno e a indometacina, possuindo um grupo carboxilato livre, interage por ligação iônica com um dos nitrogênios guanidínicos presentes na Arginina, em analogia ao proposto para o ácido araquidônico resultando na inibição competitiva. Adicionalmente, foi observada a interação por ligação de hidrogênio entre um dos oxigênios do grupamento carboxilato do flubiprofeno e a hidroxila fenólica presente no resíduo Tirosina, que contribui para que a cavidade inferior do sítio cicloxigenase (delimitado por ARG e TYR) adote, preferencialmente, conformação fechada.

Diante disto fica evidenciada a importância dos resíduos ARG e TYR na ligação de antiinflamatório não esteroidal ao sítio ativo cicloxigenase da PGHS-1. Entre os complexos obtidos no estudo, o complexo B-COX-I apresenta interação com o resíduo tirosina presente no receptor de COX-I.

Loll et al. (1996) em estudo sobre a interação da PGHS-2 com dois inibidores potentes e seletivos, o derivado pirrólico análogo à tolmetina e o derivado piridazinônico, foi observado o modo de ligação ao sítio ativo da PGHS-2 e comparado com aquele relativo à

interação do flurbiprofeno com a PGHS-1. Foi possível evidenciar que estes compostos ocupam basicamente o mesmo ambiente no sítio ativo. O resíduo 4-clorobenzoíla parece interagir com a Tirosina em analogia à interação feita por um dos anéis aromáticos do flurbiprofeno, o átomo de oxigênio carbonílico do grupamento benzoíla distante 3,2 Å da hidroxila da Serina interage através de ligações de hidrogênio. A ARG e a TYR também interagem, respectivamente, com o nitrogênio e o oxigênio do grupo acil-sulfonamida, de maneira análoga à do carboxilato presente na maioria dos AINE's clássicos.

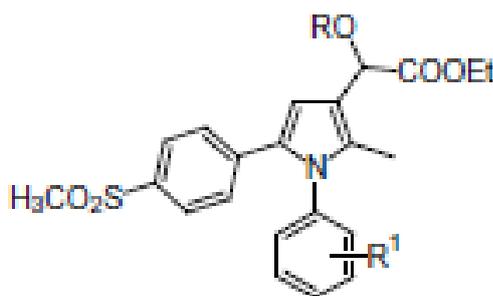
O GLU interage com ARG, tanto na PGHS-1 como na PGHS-2. Na região do sítio ciclooxigenase da PGHS-2 detectou-se que a ARG, a TYR e o GLU participam de uma rede de ligações.

Diante disto, e dos resultados encontrados, tanto o complexo A-COX-II, quanto B-COX-II apresentaram interações importantes, sendo o complexo A-COX-II capaz de interagir com os resíduos de arginina e ácido glutâmico, enquanto o complexo B-COX-II interage com os resíduos de tirosina e ácido glutâmico, sendo estas interações importante para a inibição da prostaglandina endoperoxidase sintetase.

Os resultados obtidos nesse trabalho confirmam a possibilidade dos compostos A e B serem possíveis inibidores das enzimas COX-I e COX-II, o que faz com que essas moléculas sejam possíveis candidatos a fármacos antiinflamatórios.

Estudo semelhantes com resultados positivos como o de Biava e colaboradores (2008) que avaliaram os derivados 1,5-diarilpirrólicos quirais (Figura 33) mostraram as interações, em computador, desses compostos, com a COX-I e COX-II. E a potencialidade como inibidores desses enzimas foi confirmada pela realização de testes *in vitro*, bem como *in vivo*, utilizando ratos como cobaias. Neste estudo, foi demonstrado que um dos derivados apresentava seletividade pela COX-II.

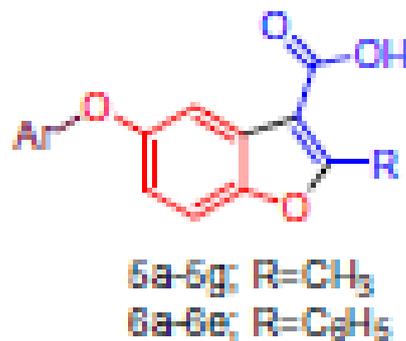
Figura 33 - Derivados 1,5-diarilpirrólicos quirais.



Fonte: BIAVA et al., 2008.

Yadav; Singh; Tewari (2014) também realizaram um estudo de docking com derivados benzofurânicos (Figura 34) e verificaram em estudos *in silico* que os mesmos tinham a capacidade de se complexar com a COX-II. Posteriormente, avaliaram a atividade antiinflamatória dos referidos compostos em ratos utilizando o modelo da carragenina. Alguns dos compostos testados mostraram atividade comparável à da Nimesulida.

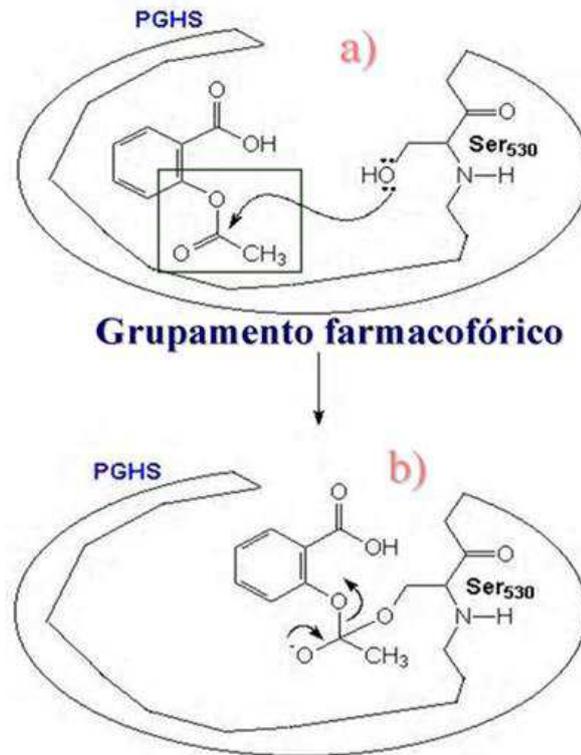
Figura 34 - Derivados benzofurânicos



Fonte: YADAV; SINGH; TEWARI, 2014.

O composto A utilizado nesse trabalho é um bioisómero do ácido acetilsalicílico (AAS) e o composto B foi obtido por uma interconversão de sistemas heterocíclicos a partir do composto A, mas manteve em sua estrutura o grupo acetil. O AAS é um antiinflamatório não-esteroidal que possui mecanismo de ação bem elucidado. O AAS é um inibidor não-seletivo de PGHS (COX) e o mecanismo de inibição se dá pela reação de transacetilação entre o grupo acetil do AAS e uma hidroxila da Serina 530 do sítio ativo das COXs (Figura 35).

Figura 35 - Representação esquemática do mecanismo de inibição da PGHSs pelo AAS.



Fonte: BARREIRO; ELIEZER. J, 2008.

Então, como os compostos A e B possuem a capacidade de se complexar com a COX-I e COX-II e possuem o grupo acetil em sua estrutura, sendo assim a probabilidade dessas moléculas serem possíveis inibidores dessas enzimas é fortemente promissor. Fica como perspectiva deste trabalho a realização dos testes de atividade antiinflamatória em animais para a confirmação de possíveis candidatos a novos fármacos.

## 6 CONCLUSÃO

- O estudo computacional dos análogos do ácido acetilsalicílico, o oxadiazol e tetrazol, mostrou resultados relevantes e de grande potencial para candidatos à fármacos, após modelar os complexos eles apresentaram uma boa probabilidade de inibição do receptor prostaglandina endoperóxido sintetase I e II;
- Foi observado claramente uma boa interação entre os complexos proteína-ligante, tanto do composto oxadiazol quanto do tetrazol, e conseqüentemente uma maior estabilidade dos mesmos;
- Fica então, o ponto de partida para estudos mais aprofundados, capazes de determinar o possível mecanismo de ação, assim como seletividade e efeitos indesejáveis de candidatos à fármacos. Sendo este o primeiro passo para o desenvolvimento de novos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ABRAÃO, L. M.; SIMAS, J. M. M.; MIGUEL, T. L. B. **Incidência da automedicação e uso indiscriminado de medicamentos entre jovens universitários**. Centro Universitário Católico Salesiano. Lins – SP, 2009.
- ALTERMAN, M.; HALLBERG, A. Fast microwave-assisted preparation of aryl and vinyl nitriles and the corresponding tetrazoles from organo-halides. **The Journal of organic chemistry**. v. 65, n. 23, p. 7984-7989, 2000.
- AMARAL, A. F. C. **Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis-cetopiperazínicos**. 2014. 175f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Química, Brasília.
- ALVES, D. C. B. S. **Síntese, avaliação da atividade larvicida e estudo do alvo biológico de protótipos moleculares contendo anéis do 1,2,4-oxadiazol e do isoxazol**. 2011. 104f. Dissertação (Mestrado Profissional em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Química, Recife.
- AULAKH, G. K.; SODHI, R. K.; SINGH, M. An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. **Life sciences**. v. 81, n. 8, p. 615-639, 2007.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos**. **Artmed**, 2014.
- BEZERRA, N. M. M. **1, 2, 4-oxadiazóis: síntese, desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e avaliação da atividade antiinflamatória**. 2007. 101 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Química, Recife.
- BIAVA, M.; PORRETTA, G. C.; POCE, G.; SUPINO, S.; MANETTI, F.; FORLI, S.; GHELARDINI, C. Synthesis, in vitro, and in vivo biological evaluation and molecular docking simulations of chiral alcohol and ether derivatives of the 1, 5-diarylpyrrole scaffold as novel anti-inflammatory and analgesic agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**. v. 16, n. 17, p. 8072-8081, 2008.
- BOSTROM, J.; HOGNER, A.; LINAS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A.T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. **Journal Computational Chemistry**. v. 55, p. 1817–1830, 2012.
- BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M.; MACRAE, C. F.; MCCABE, P.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**. v. 58, v. 3, p. 389-397, 2002.
- BUTLER, R. N. Recent advances in tetrazole chemistry. **Advances in Heterocyclic Chemistry**. v. 21, p. 323-435, 1977.
- BUTLER, R. N. Tetrazoles. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. v. 5, p. 791-835, 1984.

- CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**. v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.
- CERA, T. P.; PANCOTE, C. G. Planejamento de Fármacos. **Revista Científica Unilago**. v. 11, p. 137-148, 2012.
- COURI, M. R. C.; LUDOVICO, I.; SANTOS, L. J.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; GIL, R. P. F. **Síntese de tetrazóis a partir do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila**. In: REUNIÃO ANUAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 29., 2006, águas de Lindóia: Anais...Águas de Lindóia: Sociedade Brasileira de Química, 2006.
- DEMKO, Z. P.; SHARPLESS, K. B. A click chemistry approach to tetrazoles by Huisgen 1, 3-dipolar cycloaddition: Synthesis of 5-sulfonyl tetrazoles from azides and sulfonyl cyanides. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 41, n. 12, p. 2110-2113, 2002.
- DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS. **GaussView**, Version 5, 2009.
- FERREIRA, I. M. L. **Estudo por simulação molecular do Sistema proteína quinase-inibidores**. 2015. 58f. Monografia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- FINNEGAN, W. G.; HENRY, R. A.; LOFQUIST, R. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles. **Journal of the American Chemical Society**. v. 80, n. 15, p. 3908-3911, 1958.
- GASTEIGER, J.; MARSILI, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity rapid access to atomic charges. **Tetrahedron**, v. 36, p. 3219-3228, 1980.
- GEORGEY, H.; ABDEL-GAWAD, N.; ABBAS, S. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some Quinazolin-4-(3H)-one Derivatives. **Molecules**. v. 13, p. 2557-2569, 2008.
- HERR, R. J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods. **Bioorganic & medicinal chemistry**. v. 10, n. 11, p. 3379-3393, 2002.
- HILL, J.; KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. In comprehensive heterocyclic chemistry. **Pergamon**. v. 4, p. 296, 1996.
- HUSAIN, A.; AHMAD, A.; ALAM, M. M.; AJMAL, M.; AHUJA, P. Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer antiinflammatory and analgesic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 44, p. 3798-804, 2009.
- KERIMOV, L.; AYHAN-KILCIGIL, G.; OZDMAR, E. D.; CAN-EKE, B.; COBAN, T.; OZEBEY, S.; KAZAK, C. Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazole bearing a benzimidazole moiety as antioxidants. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences**. v. 345, p. 349-356, 2012.
- 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, p. 935-949, 2004.

KOLDOBSKII, G. I.; OSTROVSKII, V. A. Tetrazoles. **Russian Chemical Reviews**. v. 63, n. 10, p. 797, 1994.

LAGES, A. S.; ROMEIRO, N.C.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. Inibidores seletivos de prostaglandina endoperóxido sintase-2 (pghs-2): nova estratégia para o tratamento da inflamação. **Química Nova**. v. 21, n.6, p.761. 1998.

LEVIN, Y. A.; SKOROBOGATOVA, M. S. The closure mechanism of the 1, 3, 4-oxadiazole ring by means of phosphorus oxychloride. **Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii**. v. 5, p.186, 1969.

LOLL, P. J.; PICOT, D.; EKABO, O.; GARAVITO, R. M. Synthesis and use of iodinated nonsteroidal antiinflammatory drug analogs as crystallographic probes of the prostaglandin H2 synthase cyclooxygenase active site. **Biochemistry**. v. 35, p.7330-7340. 1996.

LOPES, P. G. M.; SPADER, T.; ALVES, S. H.; DORNELLES, L. Perspectivas sobre atividade antimicrobianas de compostos derivados 1,2,4-oxadiazólicos. **Saúde**. Santa Maria, v. 31, n. 1 e 2, p. 57-58, 2005.

LOPES, S. M. M. **Reações de ciclo-adição na síntese de novos heterociclos funcionalizados**. 2002. 268f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de Coimbra, Coimbra.

MARTINS, M. A.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic liquids in heterocyclic synthesis. **Chemical reviews**. Santa Maria, v. 108, n. 6, p. 2015-2050, 2008.

MELLO, J.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M.; FERREIRA, M. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Revista Química Nova**. São Paulo, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

MODERHACK, D. Ring transformations in tetrazole chemistry. **Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung**. v. 340, n. 8, p. 687-709, 1998.

MOLIN, F. **Síntese e caracterização de ligantes contendo a unidade piridiltetrazol e estudo de coordenação com CuII**. 2003. 89f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis.

MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**. v. 23, n. 1, p. 134-137, 2000.

MONTEIRO, E. C. A.; TRINDADE, J. M. F.; DUARTE, A. L. B. P.; CHAHADE, W.H. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de reumatologia clínica**. v.9, p.53-63, 2008.

MORRIS, G. M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSELL, D. S.; OLSON, A. J. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. **Journal Computational Chemistry**. v. 16, p. 2785-2791, 2009.

NAGARAJ, I.; CHALUVARAJU, K. C.; NIRANJAN, M. S.; KIRAN, S. 1,3,4-Oxadiazole: a potent drug candidate with various pharmacological activities. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**. v. 3, p. 9-16, 2011.

OLIVEIRA, C. S. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,2,3-oxadiazol derivados de N-acilhidrazonas**. 2013. 168f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Química, João Pessoa.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; DOS SANTOS F. S. V.; SIQUEIRA, J. J. P.; BARBOSA, F. J. M.; DE ATHAYDE, F. P. F. Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazoles derivatives. **Molecules**, v. 17, n. 5, p. 5095-5107, 2012.

PATEL, N. B.; PATEL, J. C. Synthesis and antimicrobial activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-ones. **Scientia Pharmaceutica**. v. 78, p.171-193, 2010.

ROSTAMIZADEH, S.; GHAMKHAR, S. A mild and facile method for one pot synthesis of 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazoles at room temperature. **Chinese Chemical Letters**. v. 19, p. 639–642, 2008.

SADLEJ-SOSNOWSKA, N. Application of natural bond orbital analysis to delocalization and aromaticity in C-substituted tetrazoles. **The Journal of organic chemistry**. v. 66, n. 26, p. 8737-8743, 2001.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**. v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.

SANTOS, D. R. **Síntese de cristais líquidos derivados dos heterociclos oxazol e tetrazol**. 2006. 93f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Regional de Blumenau, Programa de Pós-Graduação em Química, Blumenau.

SANTOS, A. F. **Síntese, Caracterização e Bioavaliação Antimicrobiana de Novos Derivados do Sistema 1,3,4-oxadiazol**. 2015. 190f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Química, João Pessoa.

SILVA, L. E. **Heterocíclicos aromáticos nitrogenados-Síntese e potencial quimioterápico**. 2006. 183f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis.

SINGH, H.; CHAWLA, A. S.; KAPOOR, V. K.; PAUL, D.; MALHOTRA, R. K. Medicinal chemistry of tetrazol. **Progress in medicinal chemistry**. v. 17, p. 151-173, 1980.

SOUZA, J. F. R.; MARINHO, C. L. C.; GUILAM, M. C. R. Consumo de medicamentos e internet: análise crítica de uma comunidade virtual. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p. 225-231, 2008.

STOLLE, R. Ueber die Ueberführung der secundären Säurehydrazide in Derivate des Furodiazols, Pyrrodiazols und Thiodiazols. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**. v. 32, p. 797-798, 1899.

TIERLING, V. L.; PAULINO, M. A.; FERNANDES, L. C.; SCHENKEL, E. P.; MENGUE, S. S. Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico. **Revista de Saúde Pública**. v. 38, n. 2, p. 223-227, 2004.

WEINER, S. J.; KOLLMAN, P. A.; NGUYEN, D. T.; CASE, D. A. An All Atom Force Field for Simulations of Proteins and Nucleic Acids. **Journal Computational Chemistry**. v.7 p.230-252, 1984.

YADAV, P.; SINGH, P.; TEWARI, A. K. Design, synthesis, docking and anti-inflammatory evaluation of novel series of benzofuran based prodrugs. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**. v. 24, n. 10, p. 2251-2255, 2014.