



Propriedades farmacocinéticas e farmacologia *in silico* de fenilpropanoatos e fenilpropanamidas

Pharmacokinetic properties and *in silico* pharmacology of phenylpropanoates and phenylpropanamides

Patrik Yuichi Aoyague¹, Adriano Lopes Romero², Rafaelle Bonzanini Romero³

RESUMO

Os fenilpropanóides apresentam variadas atividades farmacológicas e biológicas reportadas na literatura. A busca por novas substâncias bioativas tem sido realizada por estratégias diferentes, com destaque para os estudos computacionais, que permitem identificar o potencial para alvos moleculares associados à doenças. O presente estudo teve como objetivo avaliar as propriedades farmacocinéticas e potenciais alvos farmacológicos de 31 derivados (ésteres e amidas) do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico. Para isso, foram utilizadas quatro ferramentas computacionais (Chemsketch, Molinspiration, Swiss Target Prediction e Osiris) para analisar a toxicidade, a biodisponibilidade oral e prever potenciais bioatividades das substâncias idealizadas. Os resultados indicam que as substâncias avaliadas possuem propriedades adequadas para fármacos de administração oral, baixo ou nulo efeitos tóxicos e uma variedade de possíveis alvos farmacológicos. Entre os potenciais alvos moleculares destacam-se as enzimas da classe quinase, que estão associadas à patologias como câncer, inflamação ou doenças cardiovasculares. Os resultados indicam a potencialidade da continuação de estudos, passando para estudos *in vitro* e/ou *in vivo* com as substâncias mais promissoras.

PALAVRAS-CHAVE: Química Medicinal; biodisponibilidade; substâncias bioativas.

ABSTRACT

Phenylpropanoids exhibit various pharmacological and biological activities documented in the literature. The search for novel bioactive substances has been pursued through various strategies, with a particular emphasis on computational studies, which enable the identification of potential molecular targets associated with diseases. The present study aimed to assess the pharmacokinetic properties and potential pharmacological targets of 31 derivatives (esters and amides) of 3,4,5-trimethoxycinnamic acid. To achieve this, four computational tools (Chemsketch, Molinspiration, Swiss Target Prediction, and Osiris) were employed to analyze toxicity, oral bioavailability, and predict potential bioactivities of the designed substances. The results indicate that the evaluated substances possess suitable properties for orally administered drugs, with low or negligible toxic effects and a range of potential pharmacological targets. Among the potential molecular targets, kinase enzymes stand out, which are associated with pathologies such as cancer, inflammation, or cardiovascular diseases. The findings underscore the potential for further studies, progressing to *in vitro* and/or *in vivo* investigations with the most promising substances.

KEYWORDS: Medicinal Chemistry; bioavailability; bioactive substances.

INTRODUÇÃO

Os estudos de triagem biológica, utilizando ferramentas computacionais, têm sido amplamente utilizados para identificação de compostos com potencialidade e seletividade para alvos moleculares associados às doenças (GURUNG et al., 2021).

Dentre as classes de metabólitos com características inibidoras de enzimas de importância terapêutica, destacam-se os fenilpropanóides, que possuem diversas

¹ Voluntário. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: aoyague@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 3028350725143047.

² Docente do Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: adrianoromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 9305249774964216.

³ Docente Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: rbromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 4304428333843056.



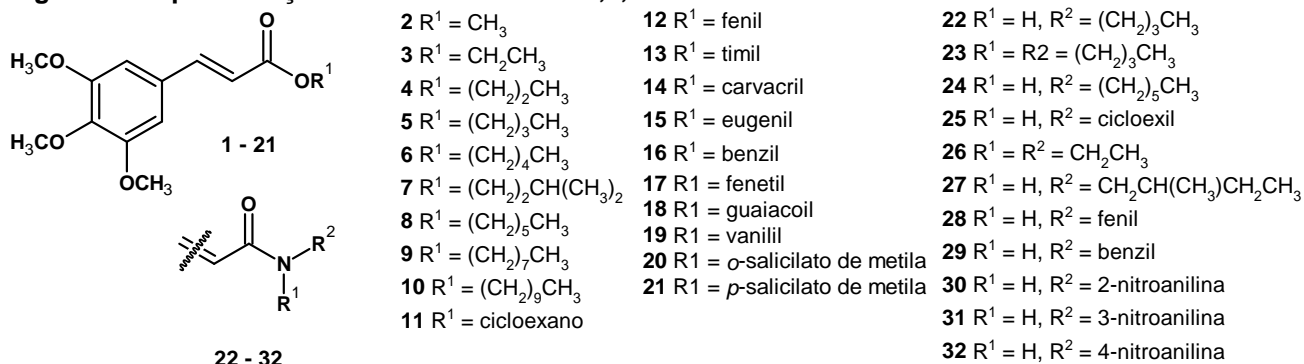
propriedades bioativas (AYOUB et al., 2021; GUNASEKARAN; VENKATACHALAM; NAMASIVAYAM, 2019). Além de fontes naturais, as substâncias bioativas podem ser identificadas a partir de compostos obtidos mediante sínteses ou de técnicas químicas combinatórias. Em ambos os casos, é importante salientar que as propriedades biológicas devem ser determinadas computacionalmente (*in silico*) e posteriormente experimentalmente (*in vitro* ou *in vivo*), sendo necessário o desenvolvimento de testes padronizados para a análise da biodisponibilidade da substância em avaliação (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

No contexto apresentado, o presente trabalho teve como objetivo avaliar propriedades farmacocinéticas e potenciais alvos farmacológicos de 31 derivados (ésteres e amidas) do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico.

METODOLOGIA

Para este estudo foram idealizados 31 derivados (compostos **2-32**) do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**1**, R = H), cujas estruturas são apresentadas na Figura 1. As estruturas moleculares e os códigos SMILES correspondentes foram determinados utilizando o software ChemSketch.

Figura 1 - Representação estrutural do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico e de seus derivados idealizados



Fonte: Autoria própria (2023).

A ferramenta Molinspiration foi utilizada para determinação de propriedades físico-químicas relevantes para a biodisponibilidade de substâncias bioativas, assim como para prever bioatividades. A ferramenta Osiris foi utilizada para prever possíveis efeitos tóxicos. Por fim, a ferramenta Swiss Target Prediction foi utilizada para prever alvos macromoleculares, presentes no organismo vivo, para atuação das substâncias em análise.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por meio da ferramenta do Molinspiration determinou-se parâmetros associados à “regra dos cinco” de Lipinski et al. (2001). Essa regra, associada à biodisponibilidade oral, se resume em cinco parâmetros: coeficiente de partição octanol-água (miLogP) ≤ 5,00, área de superfície topológica polar (TPSA) < 140 Å², massa molar (MM) ≤ 500g/mol, receptores de ligações de hidrogênio (nALH) ≤ 10, doadores de ligações de hidrogênio (nDLH) ≤ 5. Substâncias químicas que violam mais do que um desses parâmetros podem ter problemas



para biodisponibilidade oral. Os indicadores em vermelho são aqueles que violam a regra dos cinco de Lipinski (Tabela 1).

Tabela 1 - Propriedades moleculares e predição de bioatividades, calculadas na ferramenta Molinspiration, dos compostos 1-32

a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1	1,54	65,00	238,24	5	1	0	-0,27	-0,22	-0,43	-0,09	-0,50	-0,03
2	2,16	54,01	252,27	5	0	0	-0,38	-0,31	-0,45	-0,22	-0,50	-0,14
3	2,53	54,01	266,29	5	0	0	-0,39	-0,33	-0,45	-0,18	-0,47	-0,17
4	3,04	54,01	280,32	5	0	0	-0,26	-0,31	-0,37	-0,11	-0,36	-0,09
5	3,60	54,01	294,35	5	0	0	-0,15	-0,27	-0,29	-0,03	-0,25	-0,04
6	4,10	54,01	308,37	5	0	0	-0,11	-0,25	-0,25	0,01	-0,18	-0,02
7	3,81	54,01	308,37	5	0	0	-0,13	-0,24	-0,27	-0,02	-0,13	-0,06
8	4,61	54,01	322,40	5	0	0	-0,09	-0,24	-0,23	0,03	-0,15	-0,02
9	5,62	54,01	350,45	5	0	1	-0,07	-0,22	-0,20	0,03	-0,11	-0,02
10	6,63	54,01	378,51	5	0	1	-0,07	-0,21	-0,19	0,03	-0,10	-0,02
11	4,06	54,01	320,38	5	0	0	-0,06	-0,17	-0,20	0,04	-0,12	0,04
12	3,26	54,01	314,34	5	0	0	-0,22	-0,24	-0,21	-0,09	-0,26	-0,09
13	4,68	54,01	370,44	5	0	0	-0,23	-0,28	-0,29	-0,04	-0,30	-0,13
14	5,15	54,01	370,44	5	0	1	-0,22	-0,27	-0,24	-0,01	-0,27	-0,12
15	3,68	63,24	384,43	6	0	0	-0,18	-0,19	-0,27	-0,06	-0,25	-0,07
16	3,75	54,01	328,36	5	0	0	-0,08	-0,18	-0,19	-0,01	-0,07	-0,01
17	3,96	54,01	342,39	5	0	0	-0,05	-0,16	-0,14	0,05	-0,09	-0,01
18	2,88	63,24	344,36	6	0	0	-0,19	-0,21	-0,18	-0,09	-0,21	-0,08
19	2,64	80,31	372,37	7	0	0	-0,26	-0,22	-0,20	-0,03	-0,34	-0,11
20	3,47	80,31	372,37	7	0	0	-0,25	-0,27	-0,27	-0,12	-0,28	-0,14
21	3,43	80,31	372,37	7	0	0	-0,29	-0,29	-0,28	-0,10	-0,29	-0,15
22	2,84	56,80	293,36	5	1	0	-0,02	-0,15	-0,29	-0,20	-0,15	-0,04
23	4,52	48,01	349,47	5	0	0	0,04	-0,14	-0,18	-0,10	-0,09	-0,06
24	3,85	56,80	321,42	5	1	0	0,04	-0,14	-0,23	-0,13	-0,06	-0,02
25	3,31	56,80	319,40	5	1	0	0,04	-0,13	-0,19	-0,15	-0,02	-0,03
26	2,40	48,01	293,36	5	0	0	-0,08	-0,22	-0,24	-0,24	-0,30	-0,13
27	3,03	56,80	307,39	5	1	0	-0,06	-0,19	-0,37	-0,24	-0,10	-0,11
28	3,10	56,80	313,35	5	1	0	-0,18	-0,26	-0,14	-0,26	-0,28	-0,15
29	2,80	56,80	327,38	5	1	0	-0,04	-0,14	-0,19	-0,15	-0,09	-0,08
30	3,01	102,62	358,35	8	1	0	-0,30	-0,33	-0,32	-0,47	-0,41	-0,22
31	3,03	102,62	358,35	8	1	0	-0,31	-0,30	-0,27	-0,37	-0,37	-0,24
32	3,06	102,62	358,35	8	1	0	-0,29	-0,27	-0,28	-0,32	-0,36	-0,23

Legenda: (a) compostos; (b) miLogP; (c) TPSA; (d) MM; (e) nALH; (f) nDLH; (g) nviolações; (h) ligante GPCR; (i) Modulador de canal iônico; (j) inibidor de quinase; (k) ligante receptor nuclear; (l) inibidor de protease; (m) inibidor de enzima

Fonte: Aatoria Própria (2023).

É possível observar que três dos compostos avaliados (**9, 10 e 14**) violam apenas uma das regras de Lipinski. Esses resultados sugerem que todos os compostos avaliados possuem propriedades moleculares adequadas para fármacos de administração oral.

Por meio da ferramenta Osiris determinou-se possíveis efeitos tóxicos. Os resultados são expressos utilizando um sistema de cores, vermelho indica alto risco de efeito indesejável, amarelo indica risco mediano e verde indica ausência de risco. Na Tabela 2 são apresentados as predições de toxicidades para os compostos **2-32**. É possível observar que, para a maioria dos compostos avaliados não foi previsto nenhum risco de toxicidade. Alto risco de efeito irritante foi previsto para os compostos **5, 8, 13, 14 e 15**. Alto risco de



efeito reprotóxico foi previsto para o composto **7** e alto risco de efeito tumorigênico foi previsto para o composto **15**.

Tabela 2 - Predição de toxicidade, determinadas na ferramenta Osiris, para os compostos 2-32

Compostos	Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução
2	Green	Green	Green	Green
3	Green	Green	Green	Green
4	Green	Green	Green	Green
5	Green	Green	Red	Green
6	Yellow	Green	Yellow	Green
7	Green	Green	Yellow	Red
8	Green	Green	Red	Green
9	Green	Green	Green	Green
10	Green	Green	Green	Green
11	Green	Green	Green	Green
12	Green	Green	Green	Green
13	Green	Green	Red	Green
14	Green	Green	Red	Green
15	Green	Red	Red	Green
16	Green	Green	Green	Green
17	Green	Yellow	Green	Green
18	Green	Green	Green	Green
19	Green	Green	Red	Green
20	Green	Green	Green	Green
21	Green	Green	Green	Green
22	Green	Green	Green	Green
23	Green	Green	Green	Green
24	Green	Green	Green	Green
25	Green	Green	Green	Green
26	Green	Green	Green	Green
27	Green	Green	Green	Green
28	Green	Green	Green	Green
29	Green	Green	Green	Green
30	Green	Green	Green	Green
31	Green	Green	Green	Green
32	Green	Green	Green	Green

Fonte: Autoria própria (2023).

A ferramenta Swiss Target Prediction foi utilizada para o entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes a bioatividade, prevendo as classes alvo biomoleculares mais prováveis. É possível observar que, para 10 dos compostos avaliados o alvo enzimático previsto são anidrases carbônicas. 12 dos compostos avaliados possuem como potenciais alvos enzimáticos enzimas da classe da quinase, que regulam processos importantes no organismo, entre eles divisão, proliferação e diferenciação celular. Problemas nessas sinalizações resultam em patologias como câncer, inflamação ou doenças cardiovasculares. Segundo Toledo (2014), cerca de 25% dos esforços da indústria



farmacêutica está focada no desenvolvimento de compostos capazes de modular a atividade dessas enzimas.

Tabela 3 - Predição de alvos enzimáticos, determinadas na ferramenta Swiss Target Prediction, para os compostos 1-32

Composto	Alvo	Classe do alvo
1	Anidrase carbônica	Liase
2	Anidrase carbônica	Liase
3	Aldose redutase	Enzima
4	Proteína secretada	Transtirretina
5	Anidrase carbônica	Liase
6	Anidrase carbônica	Liase
7	Glicoproteína-P 1	Transporte ativo primário
8	Anidrase carbônica	Liase
9	Anidrase carbônica	Liase
10	Anidrase carbônica	Liase
11	Receptor metabotrópico de glutamato 2	Receptores acoplados às proteínas G
12	Anidrase carbônica	Liase
13	Serine/threonine-protein Quinase GAK	Quinase
14	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
15	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
16	Anidrase carbônica	Liase
17	Anidrase carbônica	Liase
18	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
19	MAP Quinase p38 alpha	Quinase
20	Receptor de fator de crescimento de fibroblasto	Quinase
21	Receptor de fator de crescimento do hepatócito do hepatócito	Quinase
22	Receptor de melatonina 1A	Receptores acoplados às proteínas G
23	Ciclooxigenase-2	Oxidoreductase
24	Receptor de fator de crescimento epidermal	Quinase
25	Receptor de fator de crescimento epidermal	Quinase
26	Receptor de serotonina 2a (5-HT2a)	Receptores acoplados às proteínas G
27	Ciclooxigenase-2	Oxidoreductase
28	Metaloproteínase matriz	Protease
29	Receptor de tirosine quinase erbB-2	Quinase
30	MAP Quinase ERK2	Quinase
31	Serine/threonine-protein Quinase B raf	Quinase
32	Metaloproteínase matriz, Caspase	Protease

Fonte: A autoria própria (2023).

CONCLUSÃO

O uso das ferramentas computacionais - tais como Chemskech, Molinspiration, Swiss Target Prediction e Osiris - são fundamentais para a avaliação de novos candidatos a fármacos. Estas ferramentas foram importantes para analisar a toxicidade, biodisponibilidade oral e prever potenciais bioatividades. Os resultados indicam a



potencialidade da continuação de estudos, passando para estudos *in vitro* e/ou *in vivo* com as substâncias mais promissoras.

Agradecimento

Agradecimento destinado à UTFPR pelo apoio financeiro.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AYOUB, I. M. et al. Anti-allergic, anti-inflammatory, and anti-hyperglycemic activity of *Chasmanthe aethiopica* leaf extract and its profiling using LC/MS and GLC/MS. **Plants**, v. 10, n. 6, p. 1118, 2021.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GURUNG, A. B.; ALI, M. A.; LEE, J.; FARAH, M. A.; AL-ANAZI, K. M. An Updated Review of Computer-Aided Drug Design and Its Application to COVID-19. **BioMed Research International**, v. 2021, 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. 23, n. 1, p. 3-25, 2001.

PANTALEÃO, S. Q. et al. Recent advances in the prediction of pharmacokinetics properties in drug design studies: a review. **Chem Med Chem**, v. 17, n. 1, p. e202100542, 2022.

TOLEDO, K. **Estudo ajuda a entender funcionamento da ‘chave liga e desliga’ de proteínas**. 2014. Disponível em: <https://bit.ly/44Uci1l>. Acesso em: 07 jan. 2023.