

## Processos Modernos no Desenvolvimento de Fármacos:

# Modelagem Molecular

**Carlos Rangel Rodrigues**

A modelagem molecular é uma ferramenta importante no desenvolvimento de fármacos. Neste trabalho, descrevemos os dois principais métodos empregados na elaboração de programas de modelagem molecular: métodos de mecânica molecular e métodos semi-empíricos. A enzima HIV protease (HIVPR) foi selecionada como alvo terapêutico para mostrar como a modelagem molecular pode ser utilizada no planejamento racional de novos inibidores de HIVPR

► modelagem molecular, mecânica molecular, semi-empírico, HIVPR ◀

### Introdução

Um dos mais importantes avanços no planejamento e descoberta de novos fármacos tem sido a utilização da modelagem molecular. Ela tem se firmado como uma ferramenta indispensável não somente no processo de descoberta de novos fármacos, mas também na otimização de um protótipo já existente ou obtido pelo próprio estudo de modelagem molecular.

O grande desenvolvimento da modelagem molecular deve-se em grande parte ao avanço dos recursos computacionais em termos de *hardware* (velocidade de cálculo) e *software* (programas de modelagem molecular). No passado, a utilização desta técnica era restrita a um seleto grupo de pessoas que desenvolviam os seus próprios programas de modelagem molecular. Atualmente, não é mais necessário ao usuário (modelista) compor o seu próprio programa em virtude deles poderem ser obtidos através de grandes companhias e de laboratórios acadêmicos.

A modelagem molecular fornece informações importantes para o processo de descoberta de fármacos. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de uma molécula que podem

influenciar na interação com o receptor. Como exemplos, podemos citar o mapa de potencial eletrostático, o contorno da densidade eletrônica e a energia e os coeficientes dos orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e do LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) etc. Outras informações importantes também podem ser obtidas a partir da

**A maioria dos programas de modelagem molecular é capaz de desenhar a estrutura molecular e realizar os cálculos de otimização geométrica e estudos de análise conformacional**

comparação estrutural entre diferentes moléculas, o que pode permitir a geração de um índice de similaridade que pode ser correlacionado com a atividade farmacológica. A modelagem molecular também permite a visualização tridimensional (3D) do complexo fármaco-receptor e fornece informações sobre os requisitos estruturais essenciais que permitem uma interação adequada do fármaco no seu sítio receptor. Esta ferramenta também tem o potencial de planejar teoricamente novas moléculas que satisfaçam as propriedades eletrônicas e estruturais para um perfeito encaixe no sítio receptor.

A maioria dos programas de modelagem molecular é capaz de desenhar a estrutura molecular e realizar os cálculos de otimização geométrica e es-

tudos de análise conformacional. Os arquivos de saída destes cálculos podem ser utilizados como arquivos de entrada para outros programas. Desta forma, a primeira etapa em estudos de modelagem molecular é desenhar a estrutura da molécula. Em seguida, a molécula é otimizada objetivando encontrar parâmetros geométricos tais como comprimentos e ângulos de ligação (Figura 1) que estejam próximos aos valores determinados experimentalmente. Desta forma, pode-se avaliar a qualidade do programa de modelagem molecular selecionado para efetuar os cálculos considerando que ele deve ser capaz de representar corretamente a estrutura molecular sem que os parâmetros estruturais da referida molécula tenham sido usados para elaborá-lo.

Assim, um programa de modelagem molecular deve ser capaz de adotar o princípio da *transferibilidade*, ou seja, reconhecer e transferir os parâ-

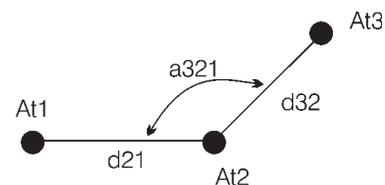


Figura 1: Representação do comprimento de ligação ( $d_{21}$  e  $d_{32}$ ) e ângulo de ligação ( $a_{321}$ ) definidos pelos átomos At1, At2 e At3.

metros embutidos no programa para uma nova molécula que apresente as mesmas características estruturais e eletrônicas das moléculas usadas para confeccionar o programa (mesmo tipo de átomos, funções químicas, hibridização molecular etc).

A rotação entre ligações saturadas, como entre átomos de carbono, permite que uma única molécula adote diversas conformações. O estudo de análise conformacional permite determinar as conformações de mínimo de energia (confôrmeros). Estes confôrmeros indicam como os grupamentos funcionais estão orientados e, portanto, revelam aspectos relevantes de como a molécula pode interagir com um receptor específico, considerando que a conformação mais estável deve estar em maior número durante o processo de interação com o receptor. Entretanto, devemos ressaltar que não existe uma relação entre a conformação mais estável e a conformação bioativa, pois a primeira pode sofrer mudanças na sua conformação original no momento em que se aproxima do sítio receptor. Este estudo conformacional é realizado considerando as rotações livres entre dois átomos consecutivos que, por sua vez, determinam um ângulo diedro, assinalando como devem estar orientados os grupamentos adjacentes a

estes dois átomos (Figura 2).

### Métodos empregados na elaboração dos programas de modelagem molecular

Um programa de modelagem molecular permite a representação, visualização, manipulação e determinação de parâmetros geométricos (comprimento e ângulo de ligação) e eletrônicos (energia dos orbitais de fronteira, momento de dipolo, potencial de ionização etc) de uma molécula isolada, além de realizar estudos em macromoléculas (proteínas) e complexos droga-receptor.

A grande maioria dos programas de modelagem molecular é capaz de retratar entidades químicas com um alto grau de precisão. Esta afirmação é oriunda de estudos comparativos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos experimentalmente. Os métodos mais empregados para a obtenção de propriedades moleculares são: a mecânica molecular e os métodos semi-empíricos.

### Mecânica molecular

Mecânica molecular (MM) é um método que calcula a estrutura e a energia das moléculas com base nos

movimentos dos núcleos. Os elétrons não são considerados explicitamente mas, ao contrário, é assumido que eles encontrarão uma distribuição ótima, uma vez que as posições dos núcleos são conhecidas. Esta idéia é baseada na aproximação de Born-Oppenheimer. Esta aproximação estabelece que os núcleos são mais pesados e, portanto, movem-se mais lentamente do que os elétrons. Desta forma, os movimentos nucleares, as vibrações e as rotações podem ser estudadas separadamente, admitindo que os elétrons movem-se rapidamente e ajustam-se aos movimentos do núcleo.

Assim, pode-se admitir que a mecânica molecular trata a molécula como uma coleção de esferas conectadas por molas, onde as esferas representam os núcleos e as molas representam as ligações (Figura 3).

O campo de força é usado para calcular a energia e a geometria de uma molécula. Ele é elaborado de forma que contenha uma coleção de diferentes tipos de átomos, parâmetros (para comprimento e ângulos de ligação e etc.) e equações para calcular a energia de uma molécula. Em um determinado campo de força, um dado elemento pode ter diferentes tipos de átomos. Por exemplo, o etilbenzeno contém átomos de carbono com hibridização  $sp^3$  e átomos de carbono aromático ( $sp^2$ ). Os átomos de carbono com hibridização  $sp^3$  apresentam uma geometria de ligação tetraédrica, enquanto átomos de carbono aromático têm uma geometria trigonal (planar). O

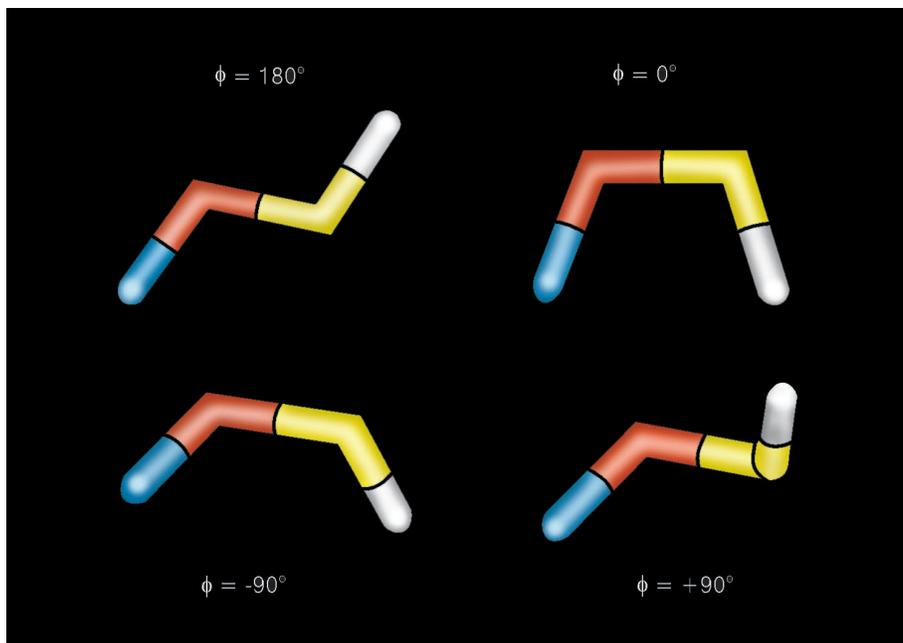


Figura 2: Representação do ângulo de diedro delimitados por quatro átomos consecutivos, assinalando diferentes valores de ângulo de diedro.

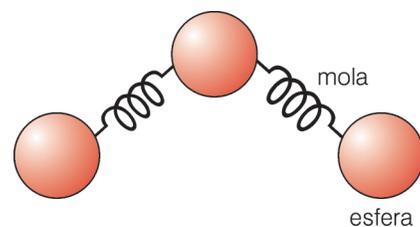


Figura 3: Representação de uma molécula utilizando princípios de modelagem molecular onde as esferas são os átomos e a mola representa a ligação entre eles.

comprimento de ligação entre os átomos de carbono (C-C) no grupo etil difere do comprimento C-C no grupo fenila e o comprimento da ligação entre o átomo de carbono etila e o átomo de carbono da fenila ligados diretamente é diferente de todos os comprimentos de ligação no etilbenzeno. Os campos de força contêm parâmetros para estes diferentes tipos de ligação. A energia total de uma molécula pode ser dividida em várias partes denominadas forças potenciais ou equações de energia potencial. Estas forças potenciais são calculadas independentemente e somadas para obter a energia total da molécula. Exemplos de forças potenciais são as equações de energias associadas com a deformação do comprimento ( $s$ ), ângulo de ligação ( $a$ ), ângulo de torsão ( $t$ ), interações de van der Waals (vdW) etc. Estas equações definem a superfície de energia potencial de uma molécula.

$$E_{\text{TOTAL}} = E_s + E_a + E_t + E_{\text{vdW}} \quad (1)$$

### Deformação no comprimento de ligação

Se uma determinada ligação é comprimida ou estirada a energia sobe (Figura 4). Desta forma, o campo de força é parametrizado com valores de distância, por exemplo, para uma ligação C-C com hibridização  $sp^3$  e o desvio destes valores acarreta um aumento na energia da molécula

### Deformação angular

A função potencial para a deforma-

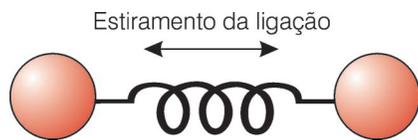


Figura 4: Deformação no comprimento de ligação.

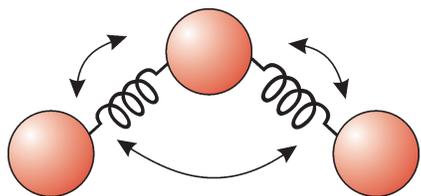


Figura 5: Deformação no ângulo de ligação.

ção angular (Figura 5) deve considerar os diferentes tipos de átomos e hibridização molecular. Assim, o campo de força deve ser capaz de contemplar casos especiais, como por exemplo o ciclobutano.

### Barreira de energia de rotações intramoleculares (ângulos de torsão)

A análise conformacional envolve a rotação do ângulo de torsão  $\theta$  que é formado por quatro átomos (A1, A2, A3 e A4). Estas rotações intramoleculares exigem energia. Na Figura 6, o valor de ângulo de torsão  $\theta$  é de  $180^\circ$  e posiciona os átomos A1 e A4 o mais distante possível (conformação mais estável). Mudanças no ângulo de torsão  $\theta$  ocasionam uma aproximação dos referidos átomos provocando um aumento de energia do sistema.

### Interações de van der Waals

O raio de van der Waals de um átomo é o seu tamanho efetivo. Quando dois átomos não ligados são aproximados, a atração de van der Waals entre eles aumenta (decréscimo na energia). Quando a distância entre eles é igual à soma dos raios de van der Waals, a atração é máxima. Se os átomos são aproximados ainda mais, ocorre uma forte repulsão de van der Waals (Figura 7).

### Métodos semi-empíricos

Os métodos semi-empíricos são baseados no mesmo formalismo dos métodos *ab initio*, mas parte de seus parâmetros são ajustados a dados experimentais. A parametrização dos métodos semi-empíricos com dados experimentais aumentou significativamente a acuracidade química e a velocidade dos métodos de orbitais moleculares. O sucesso desta abordagem é indicado por inúmeros estudos, cujos resultados de cálculos de energia produzem variações na faixa de  $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  em relação aos dados experimentais. Os métodos semi-empíricos mais recentes são AM1 (*Austin Model 1*) e PM3 (*Parametric Method 3*) contidos em diversos pacotes de cálculos teóricos. Do ponto de

vista da estrutura das ligações hidrogênio, importantes em sistemas biológicos, o método PM3 tem apresentado resultados mais próximos aos obtidos experimentalmente e por cálculos *ab initio*.

As diversas aproximações semi-empíricas permitem evitar o cálculo de um grande número de integrais, o que possibilita a aplicação destes métodos em sistemas com um número maior de átomos. Nestes métodos, os núcleos são assumidos em sucessivas posições estacionárias, sobre as quais a distribuição espacial ótima dos elétrons é calculada pela resolução da equação de Schrödinger. O processo é repetido até que a energia não mais varie dentro de um limite escolhido, ou seja, até se alcançar um ponto estacionário da superfície de energia. Em um sistema no estado fundamental, isto significa que a geometria é tal que o calor de formação ( $\Delta H_f$ ) é um mínimo irredutível (na verdade um mínimo irredutível local), ou seja, todas as suas constantes de força são positivas; para estados de transição, o sistema deve ter exatamente uma constante de força negativa. Deste modo, tem-se tornado prática comum nos trabalhos teóricos de qualidade a avaliação de todas as segundas derivadas (constantes de força) da energia molecular em função dos parâmetros moleculares, para se determinar inequivocamente a natureza dos pontos estacionários encontrados no processo de otimização da geometria molecular.

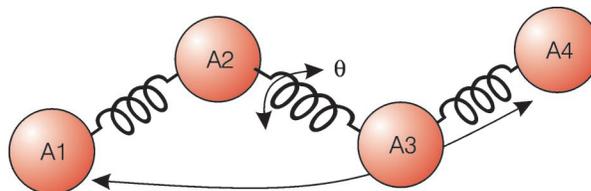


Figura 6: Ângulo de torsão ( $\theta$ ) com um valor de  $180^\circ$ .

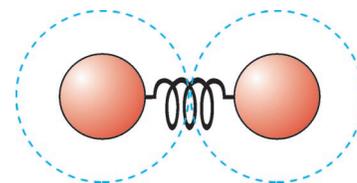


Figura 7: Interações de van der Waals.

## Planejamento de novos inibidores com base na estrutura do complexo da enzima HIV protease co-cristalizado com um ligante

### Inibidores de HIV protease

Os estudos experimentais de cristalografia de raios-X do complexo droga-receptor permitem identificar a conformação bioativa da droga que interage com o bioreceptor. O conhecimento desta bioconformação é de grande utilidade para planejar novos ligantes que apresentem os grupamentos farmacofóricos na mesma disposição estereoespacial, permitindo uma perfeita interação com a biomacromolécula. Assim, a primeira etapa no processo de planejamento de novos fármacos consiste na análise conformacional das moléculas-alvo. O conhecimento das conformações mais estáveis permite a sobreposição das mesmas com a conformação do inibidor complexado no sítio, antecipando possíveis modificações estruturais que atendam aos requisitos conformacionais essenciais para interação com o receptor.

Baseando-se na importância dos grupos químicos presentes nos seus sítios catalíticos, as proteases são separadas em quatro grandes classes – serinil (como a tripsina), metálica (como a carboxipeptidase), cisteinil (cruzipaina) e aspartil (como a HIV-1 protease).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado como o provável agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Vários processos biológicos têm sido alvo para uma intervenção terapêutica. Um dos alvos mais promissores foi a identificação de uma aspartil protease essencial para o processo de replicação viral (HIV-PR). Esta protease também está relacionada ao alto grau de infectividade viral. Isto foi comprovado através da mutação direcionada em determinados resíduos de aminoácidos aspartáticos do sítio catalítico.

O conhecimento da estrutura tridimensional da HIV protease co-cristalizada com um ligante permite o planejamento de novos inibidores que apresentem grupamentos químicos que aumentam a interação pela enzima

provocando um maior potencial inibitório. Esta nova abordagem é conhecida como “planejamento de novos fármacos baseando-se na estrutura 3D da enzima co-cristalizada com o ligante” e exige o desenvolvimento de programas de modelagem molecular que sejam capazes de responder a determinadas questões, como selecionar e priorizar novos ligantes no sítio receptor. A utilização desta nova metodologia exige a estrutura 3D da proteína, enzima ou receptor cristalizada ou um modelo teórico obtido por estudos de homologia baseando-se na sequência primária de enzimas da mesma família complexada com um ligante. Este complexo age como ponto de partida para identificar o modo de ligação, a conformação do ligante em investigação e aspectos essenciais que determinam a sua afinidade pela enzima alvo. Este conhecimento é usado para conceber novas idéias de como otimizar um ligante existente ou como desenvolver novos análogos alternativos. As discussões com especialistas em química orgânica sintética, nessa fase, são importantes para eliminar propostas sintéticas sem um propósito prático. Este novo composto deve ser sintetizado e avaliado farmacologicamente. Em seguida, o seu modo de ligação pode ser determinado por métodos bioquímicos, cristalográficos e espectroscópicos. A vantagem importante desta abordagem é a informação fornecida pela nova estrutura 3D do complexo proteína-ligante. Se um ligante não demonstra a afinidade esperada ou o perfil inibitório desejado, as análises citadas anteriormente fornecem, freqüentemente, informa-

ções que podem explicar a ausência de atividade. Isto pode fornecer novas idéias de como é a interação com a enzima e, desta forma, propor novos inibidores.

A estrutura cristalina da HIV aspartil protease foi determinada por cristalografia de raios-X e um grande número de inibidores foram propostos empregando-se técnicas de modelagem molecular, que visam a proposição ou a modificação estrutural de inibidores conhecidos utilizando as informações 3D do cristal, de modo a obter-se uma perfeita interação com o sítio catalítico da enzima. Uma nomenclatura padrão é usada para designar os resíduos ou sub-unidades do substrato/inibidor (P<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>', P<sub>2</sub>', P<sub>3</sub>') que se ligam aos sub-sítios correspondentes na enzima (S<sub>3</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>', S<sub>2</sub>', S<sub>3</sub>') (Figura 8).

Um grupo de pesquisadores da Dupont Merck (De Lucca *et al.*, 1997; De Lucca *et al.*, 1999) descreveu o planejamento racional de uma série de derivados, com a sub-unidade uréica inserida em um anel de sete membros, como potentes inibidores da HIVPR protease. Esta nova classe de inibidores foi descoberta com base em estudos preliminares da relação entre a estrutura molecular dos derivados diamino dióis com suas atividades biológicas, o que permitiu a construção de um modelo farmacofórico 3D. Este modelo foi utilizado para a pesquisa de novos candidatos a inibidores em bancos de dados de estruturas moleculares, onde os derivados cíclicos da uréia foram identificados. Estes derivados são uma versão cíclica dos inibidores lineares diamino diol. A estrutura

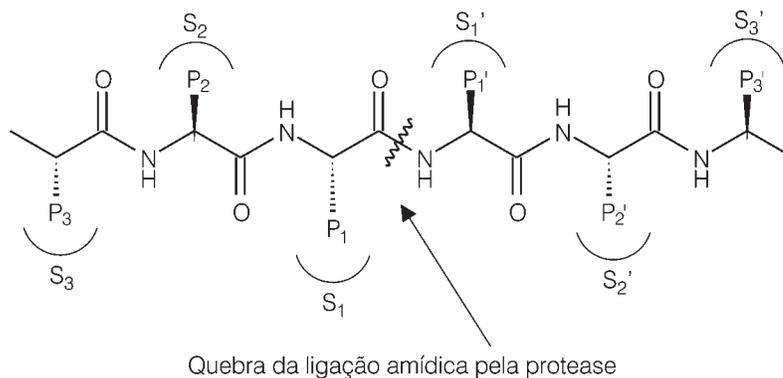


Figura 8: A letra P indica as regiões do substrato que interagem com os respectivos resíduos de aminoácidos do sítio catalítico da enzima (denotados pela letra S).

de raios-X da HIVPR protease foi utilizada e através do emprego de técnicas computacionais, modificações estruturais nos derivados da uréia foram idealizadas com o objetivo de promover interações com os principais sítios da aspartil protease. O átomo de oxigênio da carbonila da uréia foi planejado para deslocar a única molécula de água estrutural presente em complexos com inibidores lineares (Figura 9).

Desta forma, os derivados da uréia de sete membros mostraram um alinhamento adequado e apresentaram um alto grau de complementariedade dos seus substituintes com os respectivos resíduos de aminoácidos do sítio catalítico da aspartil protease. Este trabalho resultou em dois candidatos para estudos clínicos: DMP323 e DMP450 (Figura 10). É importante ressaltar que

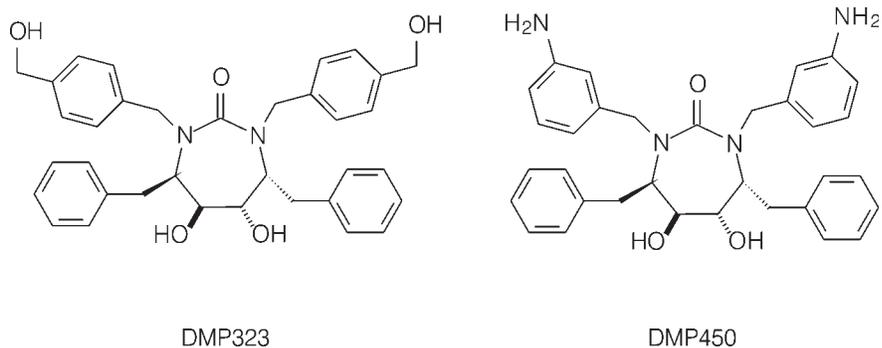


Figura 10: Estrutura dos compostos DMP323 e DMP450.

estas uréias cíclicas foram identificadas a partir do inibidor linear diamino diol.

A análise da estrutura do inibidor DMP450 co-cristalizado com a HIVPR permitiu compreender os requisitos estruturais que tornam as uréias cíclicas potentes inibidores (Figura 11). A

característica mais evidente é uma rede de ligações de hidrogênio entre Ile50/50' e a função carbonílica da uréia e entre os grupos dióis e os resíduos dos aminoácidos aspárticos catalíticos -Asp25 e 25'- (Figura 9). Uma outra característica importante destes inibidores é a restrição conformacional que arranja os grupos benzílicos *trans* diaxial em P1 em uma disposição que permite uma perfeita interação com os resíduos de aminoácidos lipofílicos do sub-sítio S1 (Figura 8). Os grupos N-benzílicos desempenham duas funções importantes: contribuem para uma interação com o sub-sítio lipofílico S2 da protease como também orientam os substituintes nas posições *meta* e *para* na direção dos sub-sítios S2/S3 da enzima que possuem resíduos de aminoácidos polares tais como Asp29, Asp30 e Gly48.

Uma abordagem semelhante foi adotada para a descoberta de novos inibidores mais potentes de HIV protease. Assim, foi explorada a possibilidade de se ciclar outros inibidores lineares de HIV protease. Entretanto, neste processo é importante manter a estereoquímica correta dos átomos de carbono como também observar a conformação do anel e a sua interação com a enzima. O derivado diamino álcool, um dos primeiros inibidores lineares desenvolvidos pela Abbott, foi selecionado para o processo de ciclização.

O anel tetrahidropirimidinona de seis membros possui os substituintes aromáticos com uma orientação *trans*-1,3-di-benzila (substituintes P1/P1') com um dos grupos benzilas na posição axial e o outro na posição equatorial (Figura 10). Desta forma, a orientação di-axial observada para os

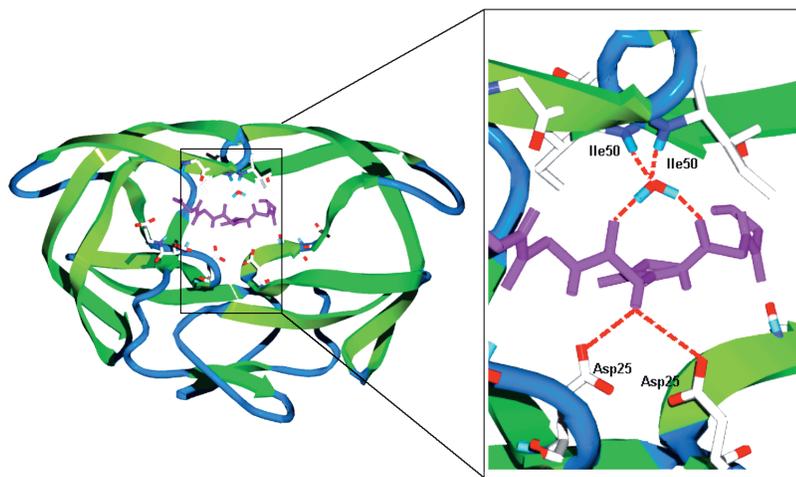
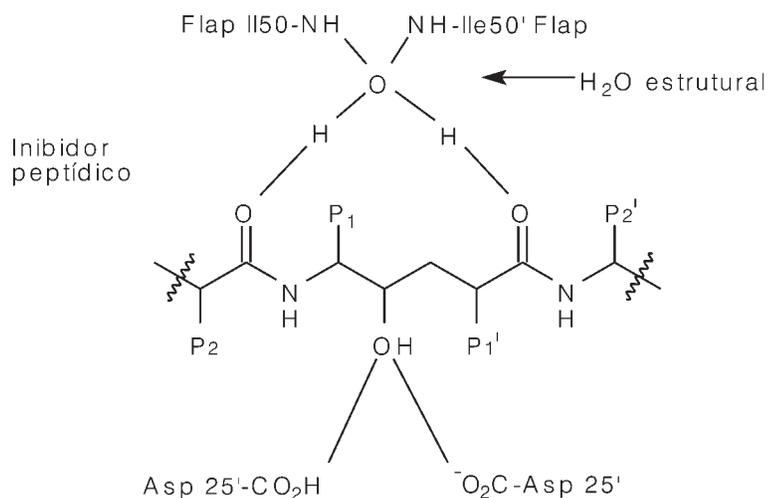


Figura 9: Inibidor linear co-cristalizado com HIV protease. O sítio catalítico é mostrado evidenciando a interação do inibidor peptídico do tipo substrato com uma molécula de água (ligação de hidrogênio em tracejado vermelho) que é substituída nos inibidores cíclicos pela interação direta com a enzima.

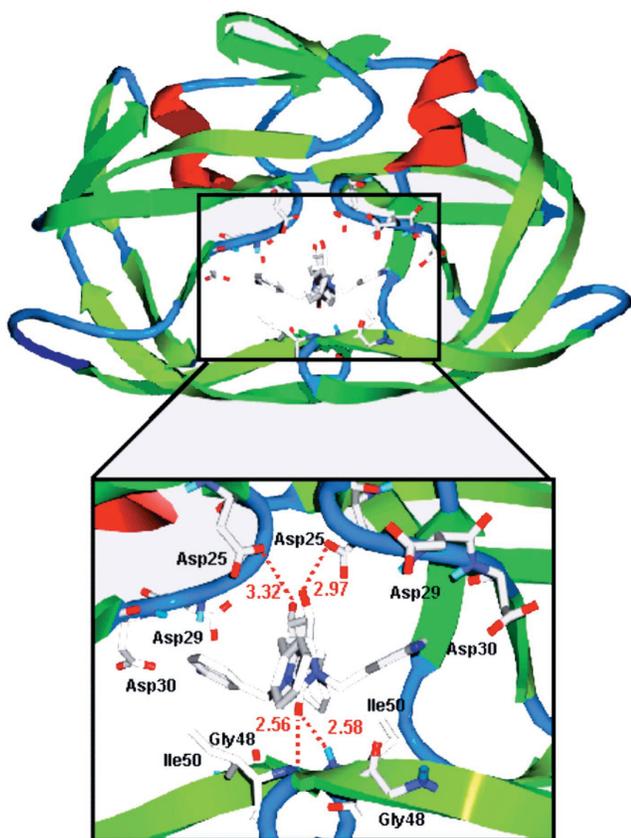


Figura 11: Inibidor DMP450 co-cristalizado com HIV protease. A visualização do sítio catalítico ressalta as interações do inibidor cíclico direto com a enzima não havendo interações com a água.

derivados da uréia cíclica de sete membros não pode ser observada no derivado da tetrahidropirimidinona. Assim, o grupo benzila equatorial (Figura 10) do anel de seis membros pode não interagir do mesmo modo com a enzima que o grupo benzila no anel de sete membros da uréia, considerando que este último posiciona ambos os grupos benzila (P1/P1') na posição axial. Entretanto, a mudança do grupo benzila equatorial (P1') por fenetila, embora mantenha este substituinte na posição equatorial, pode posicionar o anel benzila em uma posição axial (Figura 12).

Estudos de modelagem molecular foram realizados e a sobreposição da uréia cíclica com o derivado tetrahidropirimidinona foi realizada considerando os substituintes benzila em P1 e P1' como também benzila e fenetila em P1 e P1', respectivamente (Figura 13).

Considerando que o derivado DMP450 possui os requisitos estruturais adequados para interagir com a

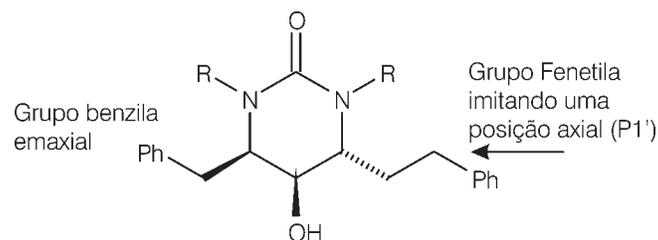


Figura 12: Derivado tetrahidropirimidinona com os grupos benzila (P1) e fenetila em (P1').

HIV protease, pode-se concluir que o derivado tetrahidropirimidinona com o substituinte fenetila em P1' deve apresentar um melhor perfil inibitório do que com o substituinte benzila, devido a uma melhor sobreposição do primeiro com a uréia cíclica. A inserção de heteroátomos nos substituintes N-benzila pode provocar um aumento da afinidade pela enzima e, conseqüentemente, um aumento da inibição da protease devido ao aumento do número de ligação hidrogênio onde os mesmos podem atuar como doador ou acceptor de ligação hidrogênio. O inibidor mais potente ( $K = 0,018$  nM) foi encontrado com o substituinte fenetila em P1' e com a função amidoxima na posição *meta* do anel N-benzila. A

estrutura cristalina da amidoxima complexada com a HIV protease foi obtida e o modo de interação é semelhante ao DPM450.

estutura cristalina da amidoxima complexada com a HIV protease foi obtida e o modo de interação é semelhante ao DPM450.

A análise da estrutura do complexo mostra uma rede de ligação de hidrogênio entre a carbonila da uréia e os resíduos Ile50/50' e entre o grupo OH do tetrahidropirimidinona e os resíduos Asp25/25' do sítio catalítico (Figura 14). A interação do OH da função álcool do anel de seis membros é assimétrica e deslocada na direção de um dos aspartatos. Isto permite uma maximização da interação com os sub-sítios S1/S1'. A estrutura de raios-X sugere que a função amidoxima liga-se à enzima através da formação de ligação de hidrogênio com os resíduos Asp30 e Gly48 (Figura 14) nas duas formas tautoméricas, o que pode ser responsável pela enorme potência deste derivado.

A sobreposição da conformação do derivado tetrahidropirimidinona com a conformação do derivado da uréia cíclica (DMP450), ambos complexados a HIV protease, demonstrou um excelente entrosamento de todos os quatro

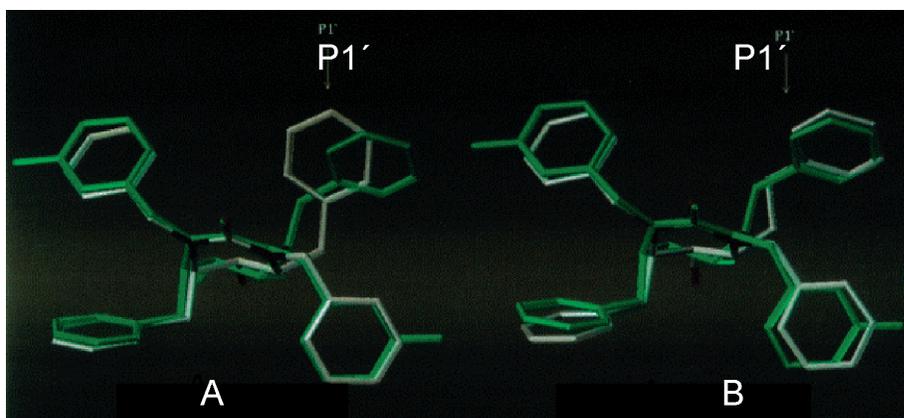


Figura 13: Conformação de DMP450 (verde), obtida do complexo com HIVPR, sobreposto com (A) um modelo do inibidor tetrahidropirimidinona tendo o substituinte benzil (P1') (branco) e (B) com um modelo do inibidor tetrahidropirimidinona tendo o substituinte fenetila (P1') (branco).

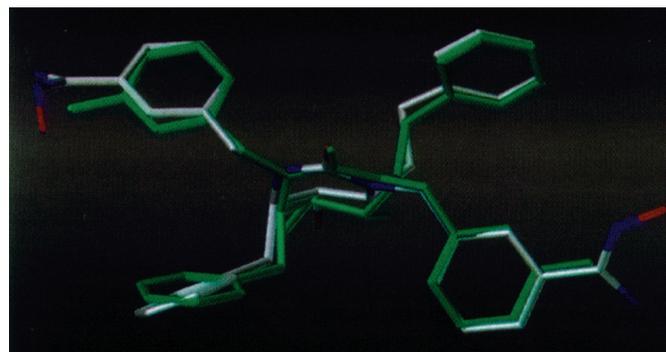
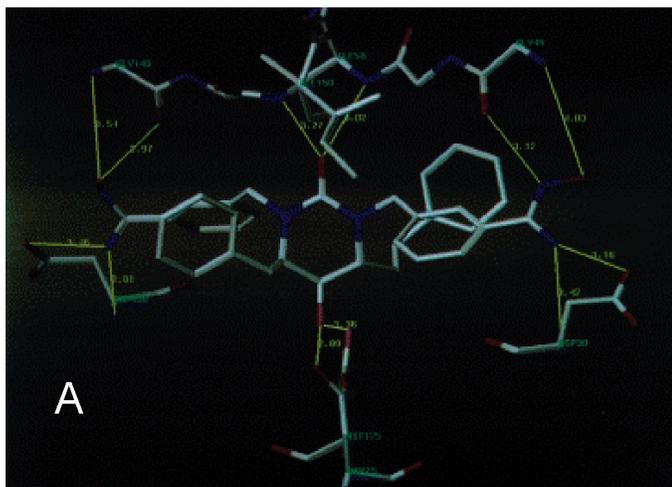


Figura 15: Sobreposição de DMP450 (verde) com a amidoxima (branco) nas suas conformações obtidas a partir de análise de raios-X dos seus respectivos complexos com a HIVPR. Existe um bom ajuste entre os quatro anéis fenila, maximizando as interações com os resíduos de aminoácidos do sítio catalítico (ver Figura 14 B).

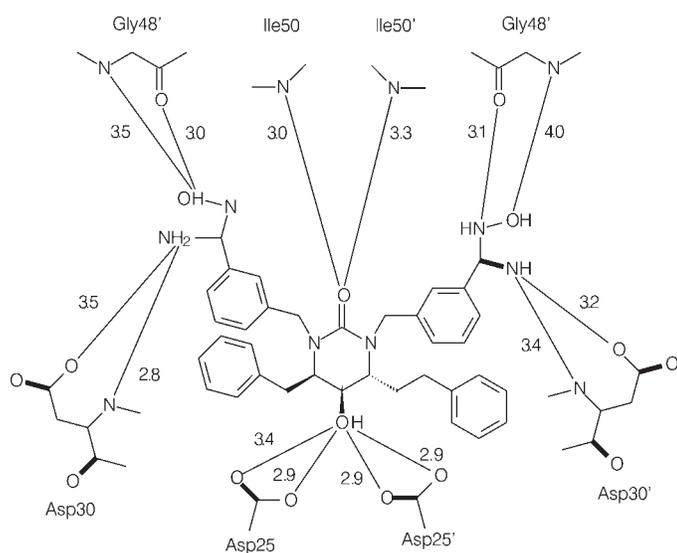


Figura 14: (A) Estrutura de raios-X do complexo da amidoxima com a HIV protease mostra as interações de ligação hidrogênio. O átomo de oxigênio da uréia atua comoceptor de ligação hidrogênio de ambos os resíduos de Ile50/50' sem a participação da molécula de água estrutural. O grupo hidróxi está assimetricamente ligado aos dois resíduos Asp catalíticos. (B) Esquema da ligação hidrogênio da amidoxima com a HIV protease com as distâncias assinaladas em Å. Note que o substituinte amidoxima parece ligar-se nas duas diferentes formas tautoméricas.

anéis fenilas e confirmou os estudos de planejamento iniciais utilizando a modelagem molecular (Figura 15). A síntese do derivado benzila foi realizada e o resultado farmacológico mostrou que o mesmo é cerca de 100 vezes menos ativo do que o derivado fenetila na posição P1'. Isto comprova outra vez os dados obtidos por modelagem molecular.

## Conclusões

Os estudos de modelagem molecular propiciaram a obtenção de novos inibidores de HIV protease mais potentes. Assim, a modelagem molecular tem se tornado uma ferramenta importante no planejamento de novos fármacos. A sua importância pode ser observada no grande interesse de companhias voltadas na elaboração de programas de modelagem (*software*) que buscam retratar com acurácia os parâmetros eletrônicos e estruturais tanto de moléculas isoladas quanto complexadas a uma biomacromolécula (enzima, proteína ou receptor) traduzindo com maior precisão o processo de interação fármaco-receptor.

**Carlos Rangel Rodrigues** ([rangel@pharma.ufrj.br](mailto:rangel@pharma.ufrj.br)), graduado em ciências farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da UFRJ em 1991, mestre e doutor pelo DQO-IQ da UFRJ, é professor adjunto da Faculdade Farmácia – UFRJ e responsável pelo setor de Química Computacional do LASSBio, desenvolvendo projetos na área de química medicinal.

## Leitura complementar

ALLINGER, N.L. A Hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 99, p. 8127, 1977.

BARREIRO, E.J.; RODRIGUES C.R.; ALBUQUERQUE M.G.; SANT'ANNA C.M.R. e ALENCASTRO, R.B. Modelagem molecular: Uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química Nova*, v. 20 n. 3, p. 300-310, 1997.

DE LUCCA, G.V.; LIANG, J.; ALDRICH, P.E.; CALABRESE, J.; CORDOVA, B.; KLABE, R.M.; RAYNER, M.M. e CHANG, C-H. Design, synthesis, and evaluation of

tetrahydropyrimidinones as an example of a general approach to nonpeptide HIV protease inhibitors. *J. Med. Chem.*, v. 40 n. 11, p. 1707-1719, 1997.

DE LUCCA, G.V.; LIANG, J. E DE LUCCA, I. Stereospecific synthesis, structure-activity relationship, and oral bioavailability of tetrahydropyrimidin-2-one HIV protease inhibitors. *J. Med. Chem.*, v. 42 n. 1, p. 135-152, 1999.

DEWAR, M.J.S.; ZOEIBISCH, E.G.; HEALY, E.F. e STEWART, J.J.P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 3902-3909, 1985.

LEUNG, D.; ABBENANTE, G. e FAIRLIE,

D.P. Protease inhibitors: Current status and future prospects. *J. Med. Chem.*, v. 43 n. 3, p. 305-341, 2000.

MMX force field of PCMODEL "PCMODEL", Gilbert, K. Serena Software: Bloomington, IN, 1993.

NUGIEL, D.A.; JACOBS, K.; WORLEY, T.; PATEL, M.; KALTENBACH III, R.F.; MEYER, D.T.; JADHAV, P.K.; DE LUCCA, G.V.; SMYSER, T.E.; KLABE, R.M.; BACHELER, L.T.; RAYNER, M.M. e SEITZ, P.S. Preparation and structure-activity relationship of novel P1/P1'-substituted cyclic urea-based human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors. *J. Med. Chem.*, v. 39 p. 11, n. 2156-2169, 1996.