



**AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS COM
ACTIVIDADE INIBIDORA DA
GLICOPROTEÍNA-P**

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioquímica Aplicada**

Freddy Jonathan de Jesus Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Miguel Fernandes

Funchal
2009



AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS COM
ACTIVIDADE INIBIDORA DA
GLICOPROTEÍNA-P

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioquímica Aplicada

Freddy Jonathan de Jesus Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Miguel Fernandes

Funchal
2009

Agradecimentos

Ao longo da realização do presente trabalho foram as diversas pessoas que colaboraram na experiência profissional e nos conhecimentos adquiridos. Sem esta colaboração a realização deste trabalho seria irrealizável, desta forma gostaria de agradecer:

Departamentos de Química e Biologia:

Ao **Prof. Dr. Miguel Fernandes**, na qualidade de orientador pela oportunidade, apoio, colaboração, incentivo, atenção e total disponibilidade que culminou com a realização deste trabalho, assim como a contribuição científica na revisão de todos os manuscritos.

Ao **Prof. Dr. Miguel Ângelo de Carvalho**, coordenador do curso de Mestrado em Bioquímica Aplicada, pela organização e coordenação do mestrado.

À **Prof.^a Dr.^a Paula Castilho**, Presidente do Departamento de Química da Universidade da Madeira, pelas condições disponibilizadas para a realização deste trabalho.

Aos colegas do **Laboratório de Modelação Molecular da Madeira**, por toda a ajuda, amizade e apoio demonstrados durante a realização deste trabalho.

Institutos:

Ao **Centro de Química da Madeira**, através do coordenador **Prof. Dr. João Rodrigues**, pelas condições disponibilizadas para a realização deste trabalho.

Família:

Aos meus pais, **Maria Ana Rodrigues**, **Manuel de Jesus** e irmãos **Diego Rodrigues**, **Hélder Rodrigues**, por toda a compreensão, apoio, ajuda, incentivo e alegria que sempre me concederam.

A uma das pessoas mais importantes da minha vida, **Inês Sousa**, por acreditar em mim, por todo o amor, carinho, felicidade, apoio, incentivo e compreensão demonstrada ao longo de todo este percurso até nos momentos mais difíceis.

Amigos:

Aos meus amigos a minha enorme gratidão, **Michael Caldeira**, **Rosa Perestrelo** e colegas/amigos da **Banda Recreio Camponês** entre outros, pela amizade, divertimento, apoio e compreensão.

Resumo

A resistência a múltiplos fármacos é um grande problema na terapia anticancerígena, sendo a glicoproteína-P (P-gp) uma das responsáveis por esta resistência. A realização deste trabalho incidiu principalmente no desenvolvimento de modelos matemáticos/estatísticos e “químicos”. Para os modelos matemáticos/estatísticos utilizamos métodos de *Machine Learning* como o *Support Vector Machine* (SVM) e o *Random Forest*, (RF) em relação aos modelos químicos utilizou-se farmacóforos. Os métodos acima mencionados foram aplicados a diversas proteínas P-gp, p53 e complexo p53-MDM2, utilizando duas famílias: as pifitinas para a p53 e flavonóides para P-gp e, em menor medida, um grupo diversificado de moléculas de diversas famílias químicas.

Nos modelos obtidos pelo SVM quando aplicados à P-gp e à família dos flavonóides, obtivemos bons valores através do *kernel Radial Basis Function* (RBF), com precisão de conjunto de treino de 94% e especificidade de 96%. Quanto ao conjunto de teste com previsão de 70% e especificidade de 67%, sendo que o número de falsos negativos foi o mais baixo comparativamente aos restantes *kernels*.

Aplicando o RF à família dos flavonóides verificou-se que o conjunto de treino apresenta 86% de precisão e uma especificidade de 90%, quanto ao conjunto de teste obtivemos uma previsão de 70% e uma especificidade de 60%, existindo a particularidade de o número de falsos negativos ser o mais baixo. Repetindo o procedimento anterior (RF) e utilizando um total de 63 descritores, os resultados apresentaram valores inferiores obtendo-se para o conjunto de treino 79% de precisão e 82% de especificidade. Aplicando o modelo ao conjunto de teste obteve-se 70% de previsão e 60% de especificidade. Comparando os dois métodos, escolhemos o método SVM com o *kernel* RBF como modelo que nos garante os melhores resultados de classificação. Aplicamos o método SVM à P-gp e a um conjunto de moléculas não flavonóides que são transportados pela P-gp, obteve-se bons valores através do *kernel* RBF, com precisão de conjunto de treino de 95% e especificidade de 93%. Quanto ao conjunto de teste, obtivemos uma previsão de 70% e uma especificidade de 69%, existindo a particularidade de o número de falsos negativos ser o mais baixo.

Aplicou-se o método do farmacóforo a três alvos, sendo estes, um conjunto de inibidores flavonóides e de substratos não flavonóides para a P-gp, um grupo de pifitinas para a p53 e um conjunto diversificado de estruturas para a ligação da p53-

MDM2. Em cada um dos quatro modelos de farmacóforos obtidos identificou-se três características, sendo que as características referentes ao anel aromático e ao dador de ligações de hidrogénio estão presentes em todos os modelos obtidos. Realizando o rastreio em diversas bases de dados utilizando os modelos, obtivemos *hits* com uma grande diversidade estrutural.

Abstract

The multidrug resistance is a huge problem in anticancer therapy and one of main responsible for this resistance is P-glycoprotein. In this work we used mathematical/statistical and chemical approaches. For the mathematical/statistical models we used Machine Learning methods, such as Support Vector Machine and Random Forest; for the chemical models we applied the pharmacophore method. The methods were applied to different proteins such as, P-gp, p53 and p53-MDM2 complex using two families of compounds: the pifithrin for the p53; the flavonoid for the P-gp; and to a lesser extent a diverse group of molecules from different chemical families.

The obtained models from SVM when applied to P-gp and the flavonoid family produced good results using the radial basis function kernel. The training set showed an accuracy of 94% and specificity of 96%. Relatively to the test set, the accuracy was 70% and specificity 67%, and in this case we obtained a lower number of false negatives than using others kernels. Applying the RF method to the flavonoid family produced an accuracy of 86% and specificity of 90% for the training set, for the test set we obtained an accuracy of 70% and specificity 60% and the number of false negatives was the lowest. For the last procedure (RF) using a total of 63 molecular descriptors, the results of accuracy and specificity were lower, 79% and 82%, respectively. The application of the model to the test set gave 70% and 60% for accuracy and specificity, respectively. Comparing the two methods, we chose the SVM method with the RBF kernel as the model which provides the best results of classification. Applying the SVM method to P-gp and a dataset of non-flavonoids molecules which are transported by P-gp, we obtained good results using RBF kernel, the training set showed 95% of accuracy and 93% of specificity. Relatively to the test set, the accuracy obtained was 70% and the specificity was 69%, the number of false negative was low.

The pharmacophore method was applied to the three targets under study, using flavonoids inhibitors and non-flavonoid substrates for the P-gp, a group of pifithrins for the p53 and a diverse set of structures for the p53-MDM2 complex. In each of the four pharmacophore models obtained we identified three features, with the following features: aromatic ring and hydrogen bond donor present in all obtained models. Performing the virtual screening in diverse database using the pharmacophore models, we obtained hits with high structural diversity.

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	III
<i>Abstract</i>	V
Índice	VI
Índice de Figuras	IX
Índice de Tabelas	XI
Lista de Abreviaturas	XIII
Capítulo I – Introdução	1
Capítulo II – Estado da Arte	6
Capítulo III – Alvos Moleculares	
3.1 Cancro	8
3.2 Glicoproteína-P	9
3.3 Proteína Supressora de Tumor	10
3.4 Flavonóide	12
Capítulo IV - Metodologia	
4.1 Estação de trabalho (<i>Workstation</i>)	14
4.2 Selecção das Estruturas	14
4.3 Constantes	15
4.3.1 Constante de Dissociação	15
4.3.2 Constante de Michaelis	16
4.4 Desenho e Optimização das Estruturas	16
4.5 Descritores Moleculares	17
4.5.1 Método Heurístico	20
4.6 <i>Machine Learning</i>	
4.6.1 Métodos <i>Machine Learning</i>	21
4.6.2 <i>Support Vector Machine</i>	21
4.6.2.1 <i>Support Vector</i>	22

4.6.2.2 Dimensão Vapnik-Chervonenkis (VC)	22
4.6.2.3 Estrutura das Funções de Decisão	23
4.6.2.4 Separação Não Linear	25
4.6.2.5 Conceito de Margem Grande	26
4.6.2.6 Margem Ótima	26
4.6.2.7 <i>Underfitting</i> e <i>Overfitting</i>	27
4.6.2.8 Tipos de Classificação	28
4.6.2.9 Condição de Mercer	29
4.6.2.10 Funções <i>Kernel</i>	30
4.6.3 Construção dos Modelos	31
4.6.4 Modelo de SVM	32
4.6.5 Índices de Performance	33
4.6.6 <i>Random Forest</i>	34
4.6.7 Funcionamento	35
4.6.8 Amostra <i>Bootstrap</i>	36
4.6.9 “Cultivar das árvores”	36
4.6.10 Estimativa do erro OOB	36
4.6.11 Medida da Importância das Variáveis	37
4.6.12 Modelo de RF	38
4.7 Farmacóforo	39
4.7.1 Modelo de Farmacóforo	41
4.7.2 Obtenção do Modelo	42
4.8 Rastreio Virtual	43
4.8.1 Rastreio Virtual – Procedimento	44
4.8.2 Aplicação dos Filtros	47
Capítulo V – Resultados e Discussão	
5.1 Descritores Moleculares	48
5.2 <i>Machine Learning</i>	51
5.2.1 SVM – Flavonóides Inibidores da P-gp	52
5.2.2 RF – Flavonóides Inibidores da P-gp	53
5.2.3 Comparação SVM e RF	59
5.2.4 SVM – Substratos da P-gp	60
5.3 Farmacóforo	62

5.3.1 Conjuntos	62
5.3.2 Características	64
5.4 Rastreo Virtual	67
5.4.1 Distribuição	67
5.4.2 Aplicação dos Filtros	70
5.4.3 Diversidade Estrutural	71
Capítulo VI – Conclusões e Perspectivas Futuras	
6.1 Conclusões	74
6.2 Perspectivas Futuras	76
Bibliografia	77
Anexos (Encontram-se em Formato Electrónico)	
Anexo A - Compostos da Família dos Flavonóides	84
Anexo B - Compostos Inibidores e Transportados pela P-gp	90
Anexo C - Compostos da Família das Pifitinas	97
Anexo D - Compostos Inibidores e Não-inibidores da p53-MDM2	98
Anexo E - Representações Gráficas dos Resultados de SVM	100
E.1. Flavonóides Inibidores da P-gp.	100
E.2. Compostos Transportados pela P-gp.	116
Anexo F - Representações Gráficas dos Resultados de RF	120
Anexo G - Representações Gráficas da Importância das Variáveis	123
Anexo H - Resultados do Rastreo Virtual	126

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura da glicoproteína-P obtido por homologia, a) observada lateralmente, b) observada do topo.	9
Figura 2: Estrutura cristalográfica da proteína p53.	11
Figura 3: Estrutura da pifitrina- α .	12
Figura 4: Estrutura geral dos flavonóides.	12
Figura 5: Um hiperplano separador, definido em termos de um vector director w e um desvio b .	24
Figura 6: Classificação por SVM. A linha sólida e a linha tracejada indicam o hiperplano e as margens. Os quadrados e os círculos indicam o conjunto de treino negativo e positivo. As setas verdes na margem indicam o <i>support vector</i> .	25
Figura 7: Na classificação de uma molécula pode existir três casos possíveis: Em (1), é no lado direito e suficientemente longe. Em (2), encontra-se no lado errado. Em (3), encontra-se no lado certo, mas dentro da margem e não suficientemente longe.	27
Figura 8: A transformação dos dados input para uma dimensão maior por SVMs: (a) variáveis não linearmente separáveis em uma dimensão, (b) variáveis não linearmente separáveis em duas dimensões, (c) projecção para espaço característica e classificação.	30
Figura 9: Importância das variáveis para o modelo de RF com seis descritores moleculares.	58
Figura 10: Estruturas que foram eliminadas devido ao seu tamanho, a) ciclosporina A, b) gramicidina S e c) vimblastina.	63
Figura 11: Representações das estruturas que não contribuíram para o farmacóforo final, a) adenosina, b) metformina, c) progesterona, d) haloperidol e e) quetiapina.	63
Figura 12: Exemplo ilustrativo dos farmacóforos obtidos utilizando o programa LigandScout, a) p53, b) Substratos da P-gp, c) Inibidores da ligação p53-MDM2, d) Inibidores de P-gp.	65
Figura 13: Exemplo de uma possível estrutura para cada um dos farmacóforos obtidos, a) Inibidores da p53, b) substratos da P-gp, c)	66

Inibidores da ligação p53-MDM2 e d) Inibidores da P-gp.

- Figura 14:** Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados NCI. 67
- Figura 15:** Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados ChemBridge. 68
- Figura 16:** Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados DrugBank. 68
- Figura 17:** Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados ArrayBioPharm. 68
- Figura 18:** Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da P-gp, obtidas após aplicação das regras de Lipinski. 71
- Figura 19:** Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da p53, obtidas após aplicação das regras de Lipinski. 71
- Figura 20:** Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da ligação p53-MDM2, obtidas após aplicação das regras de Lipinski. 72
- Figura 21:** Exemplos de algumas estruturas, potenciais substratos da P-gp, obtidas após aplicação das regras de Lipinski. 72

Índice de Tabelas

Tabela 1: Lista de descritores moleculares calculados através do E-Dragon.	18
Tabela 2: Grupos de descritores a qual pertencem os descritores moleculares.	19
Tabela 3: Representação das características possíveis de utilizar num farmacóforo.	40
Tabela 4: Número de estruturas existentes em cada um dos ficheiros obtidos para a criação das bases de dados.	44
Tabela 5: Número de estruturas que consta em cada base de dados após realização dos passos anteriores.	46
Tabela 6: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.	48
Tabela 7: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.	49
Tabela 8: Descritores escolhidos com os respectivos valores de correlação individual.	50
Tabela 9: Descritores escolhidos aleatoriamente com os respectivos valores de correlação individual.	50
Tabela 10: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.	51
Tabela 11: Parâmetros obtidos na validação do modelo, utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 1 para a família dos flavonóides.	52
Tabela 12: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 1 ao conjunto de teste.	53
Tabela 13: Parâmetros obtidos na validação do modelo, utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 2 para a família dos flavonóides.	54
Tabela 14: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 2 ao conjunto de teste.	55
Tabela 15: Validação dos modelos obtidos utilizando RF.	57
Tabela 16: Valores de OOB para cada um dos modelos obtidos por RF.	57
Tabela 17: Aplicação dos modelos obtido anteriormente utilizando os RF.	57

Tabela 18: Parâmetros obtidos na validação do modelo utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 1.	60
Tabela 19: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 1 ao conjunto de teste onde calculou-se a percentagem dos parâmetros de validação.	61
Tabela 20: Parâmetros obtidos na validação do modelo utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do Tipo 2.	61
Tabela 21: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 2 ao conjunto de teste onde calculou-se a percentagem dos parâmetros de validação.	62
Tabela 22: Constituição e identificação dos farmacóforos para os diferentes alvos em estudo.	64
Tabela 23: Tabela das distâncias entre cada característica para cada farmacóforo obtido.	65
Tabela 24: Valores de R^2 referentes a distribuição normal de cada farmacóforo aplicado às diferentes bases de dados.	69
Tabela 25: Número de estruturas obtidas após aplicação do primeiro filtro.	70
Tabela 26: Número de estruturas devolvidas após selecção e aplicação das regras de Lipinski.	71

Lista de Abreviaturas

3D: Tridimensional

AA: Anel Aromático

ABC: *ATP-binding Cassette*

ADMET: Absorção, Distribuição, Metabolismo, Eliminação, Toxicidade

ALH: Aceitador de Ligações de Hidrogénio

ATP: Adenosina Trifosfato

BCRP: Proteína de Resistência ao Cancro de Mama.

CDK: Cinases Dependentes da Ciclina

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

F.M.: Fórmula Molecular

FN: Falso Negativo

FP: Falso Negativo

GUI: Interface Gráfica para o Utilizador

IH: Interação Hidrofóbica

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

K_d : Constante de Dissociação

K_m : Constante Michaelis-Menten

LBD: Domínio de Ligação do Ligando

MDM2: *Mourine Doble Minute 2*

MDR: Resistência a Múltiplos Fármacos

M.M.: Massa Molecular

NF- κ B: Factor-kappa Nuclear B

nHAcc: Número de Aceitadores de Ligações Hidrogénio

nHDon: Número de Dadores de Ligações Hidrogénio

OOB: *Out-of-Bag*

p53: Supressor de Tumor

PFT: Pifitinas

P-gp: Glicoproteína-P

Q: Exactidão

QSAR: Relação Quantitativa Actividade Estrutura

QSPR: Relação Quantitativa Propriedade Estrutura

R^2 : Quadrado do Coeficiente de Correlação

R^2_{CV} : Quadrado do Coeficiente de Correlação da Validação Cruzada

RBF: *Radial Basis Function*

RF: *Random Forest*

RMSD: Quadrado do Desvio Médio

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SE: Sensibilidade

SP: Especificidade

SVM: *Support Vector Machine*

VC: Vapnik-Chervonenkis

VNP: Valor de Negativo Previsto

VPP: Valor de Positivos Previsto

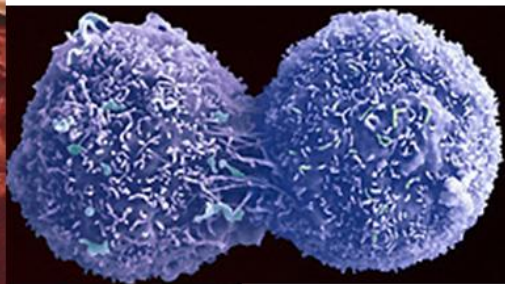
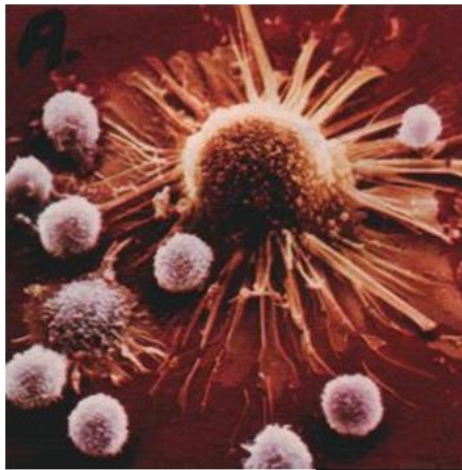
TGF β : factor- β de Crescimento Transformado

TN: Verdadeiro Negativo

TP: Verdadeiro Positivo

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO



Cap. I - Introdução

O cancro é uma doença complexa que resulta de uma acumulação progressiva de mutações genéticas e mudanças epigenéticas que diferenciam as células cancerígenas das células normais. ^[1] Nos últimos 20 – 25 anos, com os avanços tecnológicos na biologia molecular, verificou-se um aumento considerável da identificação dos processos moleculares envolvidos na tumorigénese. No entanto, todo o conhecimento adquirido é insuficiente para assumir uma total compreensão do mecanismo de desenvolvimento do cancro. ^[1]

As células neoplásicas podem adquirir numerosas anomalias genéticas, onde podemos incluir a aneuploidia, rearranjo cromossómico, deleções e rearranjo dos genes. Estudos recentes, têm também destacado a importância das alterações epigenéticas de determinados genes, que resulta na desactivação das suas funções em alguns tumores humanos. ^[1] O aparecimento do cancro pode ser originado por anomalias de diferentes combinações de genes, que por sua vez, pode ser mutado, sobre-expresso ou silenciado. ^[1] As mutações originam um comportamento anormal em todas as células neoplásicas, como o crescimento desregulado, a falta de inibição, instabilidade genómica, e a propensão para metástase. ^[1]

Uma fracção significativa das mortes anuais devido ao cancro, tem tido como principal factor, o insucesso da quimioterapia para parar e eliminar tumores. Esta incapacidade deve-se principalmente à resistência, sendo esta uma propriedade que pode estar relacionada com um tipo específico de cancro ou poderá ser adquirida com o início da quimioterapia. ^[2]

A partir do final da década de 50, a resistência à quimioterapia foi investigada utilizando modelos animais e culturas celulares, embora o mecanismo subjacente não ter sido descoberto até à década de 70. ^[2]

Estudos realizados neste âmbito, onde utilizaram células resistentes, demonstraram que a acumulação de agentes anti-cancerígenos era baixa e também sensível à perturbação da função da proteína celular. Por outro lado, a menor acumulação de fármacos anti-cancerígenos poderia ser “induzida” pela exposição prévia a agentes quimioterápicos. ^[2]

No ano de 1976, verificou-se que o agente responsável pela ineficácia dos fármacos anti-cancerígenos em culturas resistentes de linhas celulares cancerígenas, era

um transportador de membrana, designado como glicoproteína de permeabilidade (P-gp).^[2] Prevenindo a acumulação suficiente dos fármacos anti-cancerígenos em células cancerígenas, a P-gp pode conferir o fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (MDR).^[2] Os transportadores transmembranares estão envolvidos na absorção, distribuição, excreção e toxicidade, bem como na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos.^[3]

Os transportadores membros da sub-família MDR, integram a família dos transportadores *ATP-binding cassette* (ABC) e têm atraído muito interesse, uma vez que, além do seu papel fisiológico na protecção dos tecidos, expulsam uma grande variedade de fármacos e assim, são responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos, nos doentes cancerígenos.^[3]

Dos transportadores pertencentes à família ABC, existem três que são intensamente estudados ABCB1, ABCC1, e ABCG2. A sua inibição, é postulada como mecanismo para o restabelecimento da sensibilidade aos fármacos, e a interacção com os transportadores ABC tem determinado em grande medida, a utilidade clínica, efeitos colaterais e risco de toxicidade dos fármacos.^[3]

Na posse de informações tridimensionais pormenorizadas sobre a base molecular da interacção dos transportadores, teria um enorme valor potencial no design racional de novos fármacos estabelecer *in silico*, modelos para previsão da absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade (ADMET).^[3]

Grande parte dos transportadores ABC com relevância clínica, tem mostrado um padrão muito difuso e confuso em relação a especificidade do ligando. Na resistência a múltiplos fármacos e na terapia de tumores, estes os transportadores efluxão uma grande variedade de compostos de diversidade estrutural e funcional.^[3]

O escasso conhecimento, referente à base molecular desta multi-especificidade e também pela inerente promiscuidade dos transportadores ABC, faz com que os métodos de modelação molecular tradicionais sejam ineficazes na criação de modelos globais de previsão.^[3]

Os flavonóides são uma grande classe de compostos que podemos encontrar nas plantas verdes, estando identificados mais de 6500 compostos diferentes. Esta grande família pode ser classificada em várias subclasses as flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavanóis e calconas.^[5]

Como constituinte integrante da dieta e com capacidade de exercer uma ampla gama de efeitos benéficos na saúde humana, incluindo protecção contra doenças

cardiovasculares e diferentes formas de cancro, os flavonóides, são uma das famílias de compostos com capacidade inibitória dos transportadores ABC. ^[4]

Os efeitos biológicos produzidos pelos flavonóides, devem-se a mecanismos como a captura dos radicais livres, actividade anti-oxidante e capacidade quelante de iões metálicos. ^[4] Independentemente de serem naturais ou sintéticos, são conhecidos por apresentar diversas actividades biológicas e muitos compostos exibem actividade anti-tumoral ou relacionada, como seja, actividade antimitótica através da inibição da aromatase ou topoisomerase. Uma outra potencialidade conhecida é a sua capacidade para inibir enzimas como a cinase protéica C, várias cinases de tirosina ou cinases dependentes da ciclina (CDK). ^[4]

Comparando com os alcalóides ou terpenos, cujos esqueletos são ricos e variados, os flavonóides têm apenas uma pequena variedade e diversidade estrutural, que se produz por hidroxilação, metoxilação, prenilação ou glicosilação. ^[5]

O aumento do poder computacional e a melhoria contínua dos programas de modelação, permite-nos a utilização de computadores para implementar virtualmente algumas das fases da pesquisa e desenvolvimento de fármacos. ^[6]

Diversas abordagens de modelação e técnicas *in silico* podem ser aplicadas para a modelação de transportadores de fármacos. Por exemplo, os estudos de interacções fármaco – transportador podem ser abordados a partir de duas perspectivas distintas: a partir da perspectiva da proteína transportadora (alvo) ou do ligando transportado, distinguindo-se as metodologias em métodos baseados no alvo e métodos baseados no ligando. ^[6]

A aproximação baseada no alvo, implementa-se a partir da estrutura tridimensional do transportador, que em alguns casos usam modelos de homologia, para estimar a estrutura cristalográfica da proteína transportadora. Os métodos baseados no ligando, analisam o transporte ou inibição de um conjunto de ligandos (substratos e inibidores) e deduzem a interacção do modelo ligando – transportador, sem conhecimento prévio da estrutura do transportador. ^[6]

Os métodos utilizados usualmente são, relação quantitativa estrutura actividade (QSAR) e o modelo do farmacóforo. A existência de modelos de homologia de muitas proteínas, dá-nos um desafio interessante no sentido de identificar o domínio de ligação do ligando (LBD) do transportador. O tipo de ligação ao receptor, é determinado pelo reconhecimento molecular e afinidade do ligando em relação ao transportador. O tipo de ligação ao transportador é mais complexo, uma vez que, podem existir no transportador

múltiplos centros activos e a ligação do ligando, nestes centros ser muito pouco explícita. ^[6]

Os modelos de farmacóforos eram rotineiramente delineados, manualmente, na química médica, com base na intuição química. Para o caso da P-gp, a sua actividade, resulta na redução da absorção do fármaco, que pode ser reforçada pela excreção renal e através da excreção biliar dos fármacos. Assim sendo, os farmacóforos desempenham um papel significativo na determinação da disponibilidade do fármaco. ^[6]

Outros tipos de métodos que não necessitam das estruturas do transportador são os métodos de *machine learning*. Recentemente, estes métodos foram explorados para a execução destas tarefas por análise estatística, através da correlação entre as estruturas químicas e interacção com proteínas relacionadas farmacologicamente, para obtenção de modelos estatísticos de previsão de compostos cuja actividade é desconhecida. ^[7]

Os métodos de *machine learning*, utilizam métodos de *aprendizagem* supervisionados não lineares, tais como, redes neuronais e *support vector machine*, para desenvolver modelos estatísticos, capazes de prever actividades ou propriedades físico-químicas de estruturas, com um grau de diversidade química maior do que é possível utilizar com os modelos obtidos por QSAR e QSPR. ^[7]

A grande atracção dos métodos *machine learning* deve-se, às características mencionadas anteriormente, e permite o desenvolvimento alternativo de ferramentas de rastreio virtual, como complemento de outros métodos baseados no receptor e no ligando. ^[7]

Um factor central, é a selecção dos descritores moleculares relevantes, para uma determinada actividade ou alvo, que é importante para aumentar a capacidade de previsão e elucidar os mecanismos moleculares subjacentes. Existe um enorme número de descritores moleculares, que foram criados para representar quantitativamente diferentes estruturas e propriedades físico-químicas. ^[7]

Para além dos métodos referidos anteriormente, existem outros dois métodos disponíveis para o design computacional ou identificação de novos ligandos para transportadores, a aproximação *de novo*, e o rastreio virtual. ^[6] Na aproximação *de novo*, um modelo quantitativo é gerado com indicações para a síntese química dos compostos mais importantes. O passo anterior é geralmente seguido por testes *in vitro* para fornecer o *feedback* e melhorar o modelo quantitativo, que por sua vez, fornece sugestões de síntese mais precisas. O rastreio virtual, tem a vantagem de poder estudar um enorme número de compostos de fácil disponibilidade comercial, ser utilizado a partir de base

de dados moleculares, que através de critérios, tais como, requisitos para o transporte, os modelos de farmacóforos, poderão ser usados para rastrear estas bases de dados e assim, rapidamente seleccionar moléculas com afinidade potencial para o transportador alvo. ^[6]

Após finalizado o rastreio, os *hits* devolvidos são subsequentemente adquiridos e testados *in vitro* para a verificação da sua afinidade. Assim sendo, os passos requeridos, dispendiosos e morosos, nas sínteses químicas podem ser evitados pela selecção prévia dos compostos. ^[6]

O rastreio virtual é mais tolerante para os falsos positivos que os modelos de previsão de outros métodos abordados anteriormente, e subsequentemente tornou-se o método utilizado frequentemente, para a identificação de ligandos de um alvo. O modelo de farmacóforo pode ser proveniente quer de um centro de ligação do receptor (método directo), ou de um conjunto de ligandos activos (método indirecto). ^[6]

* Apresentação do trabalho no 4º Encontro Anual do Grupo de Materiais do CQM (30 de Janeiro 2009; Funchal, Madeira), e no 3rd European Conference on Chemistry for Life Sciences: *Linking Chemistry with Biological Activity* (2 – 5 de Setembro 2009; Frankfurt, Alemanha).

CAPÍTULO II

ESTADO DA ARTE



Cap. II - Estado da Arte

Este capítulo tem como principal objectivo abordar diversos trabalhos recentemente publicados que se encontram relacionados com diversos métodos aqui utilizados. O método de SVM encontra aplicações em diversas áreas científicas.

Um grupo de investigadores teve como objectivo, examinar a possibilidade de verificação da origem geográfica dos méis com base nos seus compostos voláteis. [8]

Usando metodologias cromatográficas analisaram méis de diferentes origens, e com os dados obtidos aplicaram técnicas de reconhecimento padrão supervisionado para construir regras de classificação/discriminação para prever a origem das amostras com base nos seus compostos voláteis. Utilizaram diversos métodos *Machine Learning*, e verificaram que o método de SVM obtinha uma melhor performance em comparação com os restantes métodos sendo fiável a sua utilização. [8]

Nos últimos anos vários métodos de classificação têm sido propostos, para a classificação da função dos genes, baseando-se em dados de expressão do gene ao longo do tempo. Um grupo de investigadores considerou a classificação das funções dos genes tendo em conta a análise funcional dos dados, escolhendo para tal o método SVM. Aplicaram-no aos dados dos *microarray* reais e simulados. Os resultados obtidos indicaram que o modelo de SVM é eficaz na discriminação das funções dos genes, fornece informações valiosas sobre as interacções funcionais entre os genes e permite a atribuição de novas funções para os genes com funções desconhecidas. [9]

Devido ao recente interesse na análise dos dados de *microarray* de DNA, novos métodos têm sido considerados e desenvolvidos na área de classificação estatística, em particular, o perfil de expressão dos genes. Neste estudo desejam classificar uma amostra numa categoria de diagnóstico relevante. No entanto, esta classificação dos resultados em certas patologias depende dos genes em questão. Utilizaram um algoritmo baseado no método SVM, para investigar o desempenho deste algoritmo, e o método foi aplicado a um conjunto de dados reais e simulados. Os resultados experimentais indicaram que o algoritmo proposto é conceptualmente mais simples e eficiente que outros métodos existentes utilizados na identificação de marcadores genéticos para a classificação do tipo de cancro. [10]

Sobre o método de classificação *random forest* salientamos o seguinte trabalho em que foi realizado um estudo sobre a previsão da classe fenotípica utilizando dados de expressão dos genes. Usando este método foi possível obter uma medida da importância das variáveis, para cada modelo de previsão, sendo também possível saber quais as variáveis com maior influência no modelo. Neste estudo, examinaram a importância das variáveis na identificação de um grande número de candidatos. Realizaram um extenso estudo de simulação, chegando a conclusão que a metodologia RF é eficaz para uso em problemas de classificação. ^[11]

Em outro trabalho explorou-se a automatização da classificação das estruturas das proteínas usando métodos de *machine learning* supervisionados. Construíram um conjunto domínios de proteínas. Dos diversos algoritmos disponíveis, avaliaram a sua capacidade de aprendizagem, através da representação tridimensional das estruturas do domínio. Através do RF, obtiveram valores de validação cruzada de precisão de 97%. ^[12]

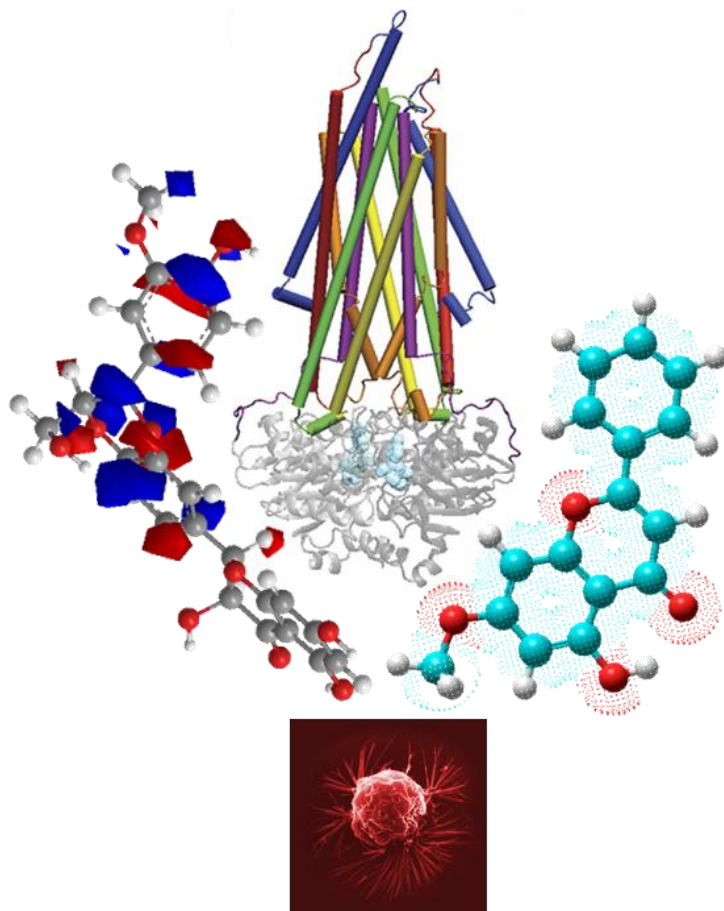
Um dos trabalhos recentes sobre a utilização de farmacóforos incide sobre a utilização de inibidores do factor- β de crescimento transformado (TGF β) como potenciais fármacos para o tratamento de fibrose e cancro. No mesmo sentido, recentemente foi identificado um considerável número de inibidores ALK5. Neste caso com o intuito de esclarecer a relação actividade – estrutura para os inibidores conhecidos da ALK5, bem como identificar novos compostos contra ALK5, utilizaram-se modelos 3D de farmacóforos com base nos inibidores conhecidos da ALK5. ^[13]

Outro estudo utilizou o factor-kappa nuclear B (NF- κ B) que está envolvido em numerosos processos celulares, tais como as respostas ao stress celular e inflamação. Para uma melhor elucidação da relação quantitativa estrutura-actividade dos inibidores de NF- κ B, e também determinação da interacção ligando-proteína, criou-se um modelo de farmacóforo. Foram encontradas cinco características que foram correctamente mapeadas na superfície do NF- κ B. Conseguiu-se que este modelo tivesse grande capacidade de identificação de inibidores do NF- κ B e capacidade de previsão de actividades de moléculas estruturalmente diversas. ^[14]

CAPÍTULO III

ALVOS

MOLECULARES



Cap. III - Alvos Moleculares

3.1 Cancro

O cancro pode ser definido como um crescimento anormal das células, causado por diversas mudanças na expressão dos genes, levando ao desequilíbrio da proliferação celular e morte celular, e em última instância, evoluindo para uma população de células que pode invadir tecidos e metastizar para sítios distantes, causando expressiva morbidade no caso de não ser tratada. ^{[15], [1], [16]} A origem do termo "cancro", é derivada do latim que significa "caranguejo", isto deve-se a forma como o tumor inicialmente aparenta. ^[16] As características que distinguem um cancro maligno de um tumor benigno são a capacidade para invadir localmente, a espalhar-se para os nodos linfáticos e metastizar para órgãos distantes no corpo. ^{[15], [16]}

O tratamento de um indivíduo diagnosticado com cancro não depende apenas do tipo de neoplasia maligna, mas também, da extensão da sua disseminação e da sua sensibilidade ao tratamento. ^{[15], [16]} A cirurgia para remoção de um tumor nem sempre é um sucesso para o tratamento da doença maligna devido à propagação microscópica. O exame microscópico das margens de recessão cirúrgica pode revelar a presença de células malignas. Se não for tratado, resultará na reincidência localizada do cancro e eventual propagação. ^[16]

Algumas células são específicas de determinados tecidos. Por exemplo, as células epiteliais são encontradas em todo o trato gastrointestinal, bexiga, pulmão, vagina, mama e pele, cerca de 70% dos cancros estão relacionados com este grupo de células. No entanto, qualquer célula tem potencial para sofrer alterações malignas e levar ao desenvolvimento de um carcinoma. ^[16] As células neoplásicas podem ter adquirido numerosas anormalias genéticas incluindo aneuploidia, rearranjos cromossómicos, amplificações, deleções, rearranjos dos genes, e perda ou ganho de função de mutação. ^[1]

Ao nível molecular, todos os cancros têm vários factores em comum, o que sugere que as lesões bioquímicas que levam à transformação maligna e progressão podem ser produzidas por um factor comum. ^[15] Os avanços tecnológicos na biologia molecular, ao longo dos últimos 20-25 anos, conduziram a um aumento dramático na identificação dos processos moleculares envolvidos na tumorigénese. ^[1]

3.2 Glicoproteína-P

A glicoproteína-P (ABCB1) é uma proteína membrana, que pertence à superfamília dos transportadores ABC. É codificada pelo gene MDR1 e actua como bomba de efluxo que consome energia (dependente do ATP).^{[17], [18], [19], [20]} A P-gp é composta por 1280 aminoácidos, o equivalente a 170KDa, dispostos em duas metades homólogas e simétricas, cada uma é composta por uma região transmembranar de seis hélice- α e um domínio citosólico, podendo esta proteína ser localizada na membrana plasmática ou na membrana intracelular.^{[17], [18], [19], [20]}

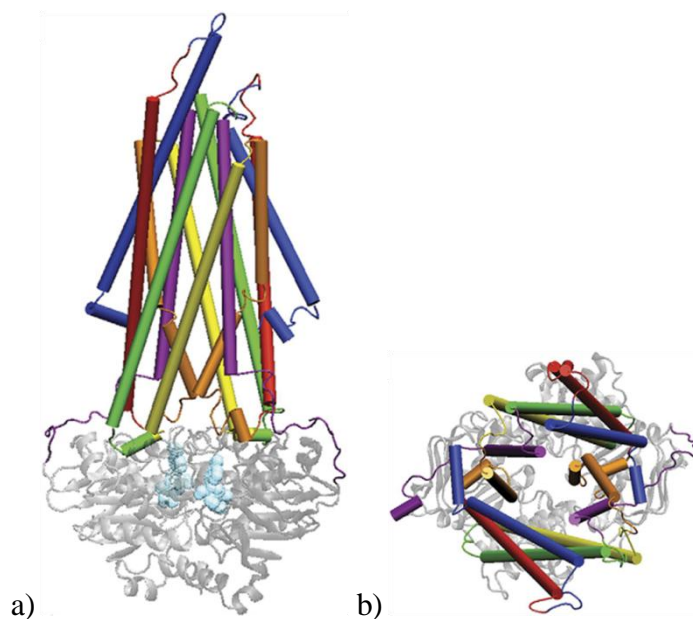


Figura 1: Estrutura da glicoproteína-P obtido por homologia, a) observada lateralmente, b) observada do topo.^[3]

A expressão da P-gp pode ocorrer em vários tecidos normais, como os intestinos, fígado, rins, pulmões, endotélio do cérebro, testículos e placenta, sendo coerente com o seu papel como um sistema natural desintoxicação e tendo efeitos acentuados sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de muitos fármacos.^[17] Sendo um transportador, efluxa uma grande variedade de estruturas e fármacos funcionais diferentes para fora da célula e desta forma limita a eficácia de muitos fármacos. Nesta grande variedade incluem-se muitos agentes anti-cancerígenos, cardíacos, inibidores da protease do HIV, imunossuppressores, antibióticos, esteróides e citocinas.^{[20], [5]} A capacidade de transportar os substratos deve-se à actividade da ATPase em hidrolisar o

ATP e fornecer a energia, fazendo com que os substratos migrem contra um gradiente de concentração. [5]

Muitos dos cancros desenvolvem resistência a múltiplos agentes quimioteráuticos. O facto da P-gp ser sobreexpressa em muitas células cancerígenas, levou muitos grupos de investigação à procura de inibidores eficazes para esta glicoproteína. Assim, pensa-se que a sobreexpressão da P-gp e consequente fenótipo de MDR são os principais obstáculos para o sucesso da quimioterapia. [17], [18], [21] Nos últimos anos grandes esforços têm sido realizados para descobrir fármacos eficazes e não tóxicos que sejam capazes de parar o efluxo da P-gp. [18], [21] A MDR é definida como a resistência a uma variedade de agentes com diferentes estruturas químicas ou mecanismos de acção. [19], [22] A base farmacológica para a MDR parece ser uma diminuição na acumulação e na retenção de fármacos por estas células. [23], [24] Estes esforços culminaram com a descoberta de um grande número de compostos estrutural e funcionalmente independentes, capazes de inibir parcialmente ou completamente a P-gp. No entanto, a estrutura 3D da P-gp não está bem caracterizada experimentalmente. A maioria dos fármacos descobertos incidiu sobre as aproximações baseadas no ligando, tais como modelos QSAR e análises de farmacóforos a fim de identificar substratos e inibidores da P-gp. [17]

3.3 Proteína Supressora de Tumor

A proteína p53 foi identificada no ano de 1979 mas só posteriormente foi identificado o seu gene. [25] A p53 desempenha um papel fundamental na regulação do ciclo celular, apoptose, reparação do DNA e senescência. [25] A p53 é uma proteína supressora de tumor, que provoca a morte das células via apoptose. Através das experiências realizadas em cultura de tecidos também foi estabelecida uma grande correlação entre a expressão da p53 e a morte neuronal. [26], [27] Devido ao seu importante papel na supressão tumoral, provavelmente é a proteína mais estudada no campo da biologia molecular e celular, uma vez que a p53 é uma das proteínas que mais frequentemente sofre mutações em tumores humanos. [25], [28] Aproximadamente 50% dos casos de cancro nos humanos tem alterações no gene p53, resultando na inactivação

ou perda da proteína p53. Portanto, a p53 e as vias dependentes da p53 constituem alvos terapêuticos atractivos para melhorar a terapia anti-cancerígena. ^{[25], [28]}

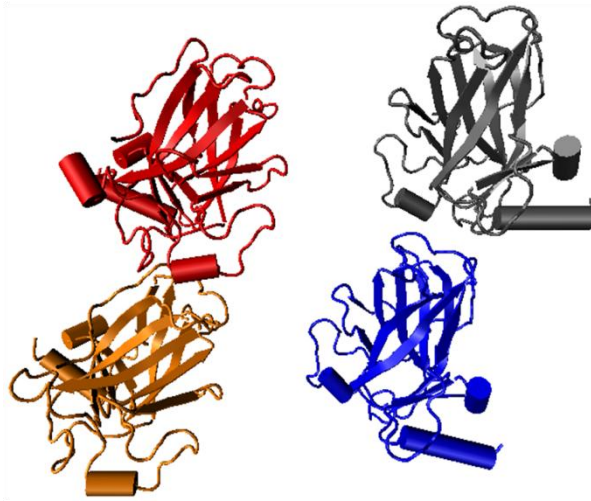


Figura 2: Estrutura cristalográfica da proteína p53. ^[29]

A principal função da p53 é organizar a defesa celular contra transformações cancerígenas. Neste papel complexo, a p53 coordena uma rede de sinais de transdução, que envolve a via da p53 para minimizar as consequências do stress oncogénico. Embora a regulação da via p53 não esteja totalmente entendida ao nível molecular, tem-se estabelecido que a p53 activada impede a progressão do cancro. ^[30] Um mecanismo para a supressão da p53, é através da utilização de um regulador, um produto do gene *murine double minute 2* (MDM2). ^[22] A utilidade terapêutica da activação da p53 por antagonismo da MDM2 dependerá de vários factores críticos: (i) a MDM2 não é o único regulador negativo conhecido da p53, existindo os seguintes reguladores Cop1, Pirh2, Daxx, PACT, MDMX e CARPs; (ii) a sinalização deficiente da p53 em células cancerígenas com p53 *wild-type* talvez reduza ou desactive a resposta ao antagonista MDM2; (iii) o possível crescimento supressivo e/ou actividade apoptótica da p53 em tecidos normais. ^{[28], [30]} Uma família de compostos, as pifitrinas (PFT), apresentam capacidade para suprimir a acção da p53. A substituição no grupo N da PFT α é importante na acção neuroprotectora. ^{[26], [27]}

A variante humana da MDM2, uma ubiquitina ligase E3, é constituída por um conjunto de 491 aminoácidos, é uma longa fosfoproteína que interage através do seu domínio terminal NH₂, com a hélice- α presente no terminal NH₂ no domínio de trans-activação da p53. A ligação MDM2 ao terminal NH₂ do domínio trans-activação da p53

bloqueia a actividade transcricional desta. Isto implica vários efeitos negativos para a p53. A estrutura cristalina do complexo p53-MDM2 já foi obtida. ^{[28], [31]}

Nos últimos anos, temos assistido a um grande interesse em explorar a interacção p53-MDM2 para induzir a acumulação da p53 e para melhorar a sua função pró-apoptótica.

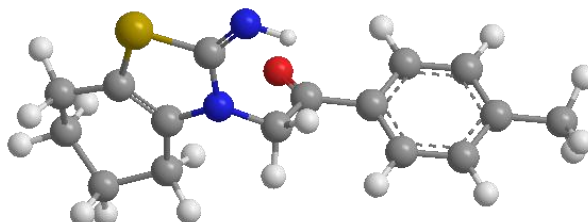


Figura 3: Estrutura da pifitrina- α .

A inibição da interacção p53-MDM2 por pequenas moléculas para a reactivação da p53 tem surgido como uma abordagem promissora para o tratamento de cancro que garantam a função do *wild-type* da p53. ^[25]

3.4 Flavonóide

Os flavonóides são um grande grupo de compostos naturais polifenólicos muito abundantes em frutas, legumes, nozes, caules, flores ou até em bebidas como o vinho e o chá. Estes compostos são importantes componentes na alimentação humana. ^{[21], [32], [5]} De acordo com Williams Harborne existem mais de 6500 flavonóides diferentes que foram identificados a partir de fontes vegetais desde 1992. De uma forma geral, estes compostos possuem um esqueleto como o descrito na figura. ^{[21], [32], [5]}

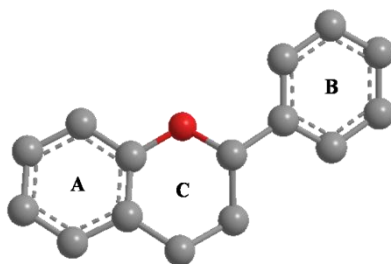


Figura 4: Estrutura geral dos flavonóides.

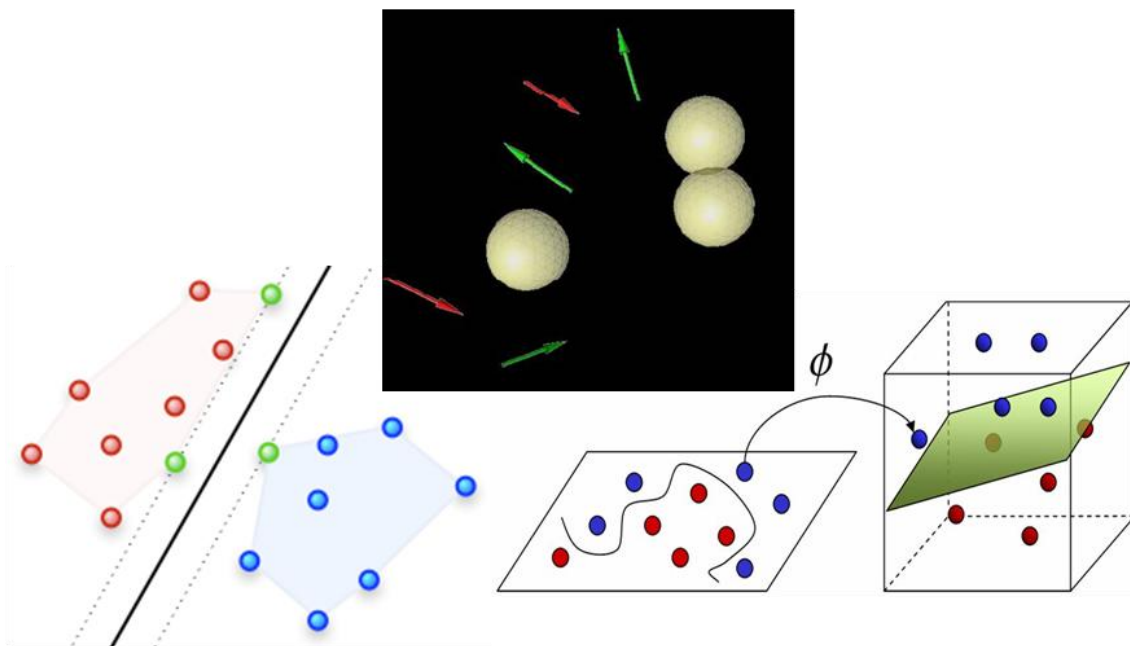
Com base na estrutura da figura 4 e através das diferentes substituições e estados de oxidação no anel C, este grande grupo, pode ser classificada em várias subclasses, entre elas flavonas, flavonóis, flavononas, flavanois, isoflavonas e calconas. [32]

O grupo dos flavonóides exibe uma notável diversidade de propriedades farmacológicas e bioquímicas, que são consideradas benéficas para a saúde humana devido às suas interações com um grande número de alvos celulares, e devido à baixa toxicidade. Dentro do conjunto destas propriedades podemos destacar, a capacidade antioxidante, antiviral, em especial anti-carcinogénica, anti-estrogénica ou estrogénicas e anti-inflamatórios. [21], [32], [5], [33] A ingestão de produtos alimentares ou extractos ricos em flavonóides, é considerada benéfica para um grande número de estados patológicos, uma vez que pode provocar a redução do risco de desenvolvimento de cancro, doenças cardiovasculares, osteoporose e outras doenças relacionadas com o envelhecimento, como as doenças degenerativas e neurodegenerativas. Existe um crescente interesse nos flavonóides das plantas para o tratamento doenças humanas e, especialmente, para controlar o vírus da imunodeficiência que é o agente causador da SIDA. [32], [33], [34], [35]

Muito do interesse nos flavonóides têm-se centrado nas suas propriedades anti-cancerígenas. Os estudos epidemiológicos têm sugerido uma associação entre a ingestão de flavonóides e uma redução do risco de certos cancros. Mais recentemente, vários estudos indicaram que os flavonóides podem interagir com vários transportadores como o MRP1 e a proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP), sugerindo possíveis interações entre fármacos e flavonóides. [21], [32], [33], [35] Outros estudos têm-se concentrado na identificação da interacção de flavonóides com a P-gp, e com êxito provaram-se os efeitos inibitórios de alguns derivados de flavonóides sobre o transportador P-gp. [21], [32], [33], [35]

CAPÍTULO IV

METODOLOGIA



Cap. IV - Metodologia

4.1 Estação de trabalho (*Workstation*)

Para a realização das diversas tarefas pretendidas foi necessário utilizar diversos computadores. Utilizamos um computador com processador Intel® Pentium® IV, com velocidade de processador de 3,06GHz, memória RAM de 765MB e sistema operativo Windows Xp Professional. O segundo computador, com processador Intel® Core2 Quad Q9450, com velocidade do processador de 2,66GHz, memória RAM de 3,25 GB e sistema operativo Windows Xp Professional. Em alguns dos casos utilizamos outro sistema operativo (Linux Kubuntu 9.00), sendo os restantes requisitos iguais ao último computador referido.

4.2 Selecção das Estruturas

Efectuamos uma pesquisa bibliográfica para realizar um levantamento de vários conjuntos de moléculas correspondentes a cada uma das seguintes classes:

- Flavonóides (inibidores e não inibidores da P-gp)
- Compostos não flavonóides (inibidores e não inibidores da P-gp)
- Inibidores da p53 (pifitrinas)
- Inibidores da ligação p53-MDM2

Para o conjunto de moléculas pertencentes à família dos flavonóides, subdividido em moléculas inibidoras e não inibidoras da P-gp, é possível separá-lo em quatro sub-famílias, as flavonas, as flavononas, as isoflavonas e as calconas. Após a pesquisa, criamos uma base de dados com um total de 92 compostos contendo inibidores e não inibidores da P-gp. Neste conjunto temos 66 inibidores e 26 não inibidores da P-gp, com uma grande variedade de substituintes. A diferenciação das moléculas inibidoras das não inibidoras foi efectuada através dos valores experimentais da constante de dissociação (K_d) associados a cada composto. ^{[36], [51], [34]}

No caso do conjunto de moléculas não flavonóides, realizamos um procedimento semelhante ao anterior. Nesta pesquisa, obteve-se um conjunto de 55 moléculas, constituído por 29 substratos e 26 não substratos da P-gp, em ambos os conjuntos obteve-se uma grande diversidade estrutural. ^{[36], [37], [38]} Os valores experimentais

utilizados para distinguir substratos de não-substratos foram a constante de Michaelis (K_m).

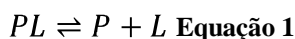
Os conjuntos de moléculas obtidas para os inibidores da p53 e para a ligação p53-MDM2 obtiveram-se nos moldes descritos anteriormente. No entanto, para estes conjuntos de moléculas não são necessários os seus valores experimentais (K_d ou K_m , por exemplo) uma vez que para o estudo em questão (farmacóforo) não utilizamos estes valores. Neste estudo os inibidores da p53 utilizados pertencem à família das pifitrinas. No caso dos inibidores da p53-MDM2, foi utilizada uma grande variedade estrutural, não se baseando apenas numa família específica. ^{[26], [27]}

4.3 Constantes

4.3.1 Constante de Dissociação

A propriedade utilizada para parâmetro de classificação como inibidores ou não inibidores foi a constante de dissociação. Esta foi obtida para o complexo formado entre os compostos e a glicoproteína-P, os valores foram retirados da bibliografia e posteriormente utilizados nas tarefas pretendidas. ^[39]

A constante de dissociação é utilizada para descrever a afinidade entre o ligando (L) e a proteína (P). A formação do complexo proteína–ligando (PL) pode ser descrito pela seguinte equação química. ^[39]



Assim sendo a constante de dissociação pode ser definida por:

$$K_d = \frac{[P] \times [L]}{[PL]} \text{ Equação 2}$$

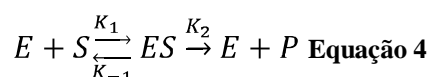
Onde [P], [L] e [PL] representam as concentrações da proteína, ligando e complexo respectivamente. Quanto menor for a constante de dissociação, mais fortemente o ligando se encontra ligado à proteína. ^[39]

4.3.2 Constante de Michaelis

A equação de Michaelis-Menten ilustra em termos matemáticos a relação entre a velocidade inicial da reacção (V_i) e a concentração de substrato $[S]$.^[39]

$$V_i = \frac{V_{max} \times [S]}{K_m + [S]} \quad \text{Equação 3}$$

A constante de Michaelis K_m é a concentração de substrato em que V_i é metade da velocidade máxima (V_{max}) atingível a uma determinada concentração de enzima. Assim, K_m tem as dimensões da concentração do substrato. Para uma típica reacção catalisada por enzima, temos^[39]



Assim sendo:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad \text{Equação 5}$$

4.4 Desenho e Optimização das Estruturas

Após a recolha das estruturas em estudo, a tarefa seguinte consistiu no seu desenho e na realização da optimização estrutural. Para a realização desta tarefa, utilizamos dois programas: o ChemBioDraw 11.0, para o desenho das estruturas, que está incluído no pacote ChemBioOffice 2008^[40] e o HyperChem 7.5^[41] para as optimizações das estruturas desenhadas. Uma vez desenhadas as moléculas, utilizamos o programa OpenBabel 2.2.0^[42] para transformar os formatos ficheiros obtidos de *cdx* para *hin*. O objectivo desta operação é torná-los compatíveis com o programa HyperChem.^[41]

Com as estruturas no formato adequado, procedemos então à optimização da geometria e minimização da energia recorrendo ao programa HyperChem. Para efectuar este passo, foi necessário adicionar átomos de hidrogénio às estruturas. Posteriormente, utilizamos o método semi-empírico *Austin Model 1* (AM1). Este método semi-empírico

é um método mecânico quântico que usa aproximações para resolver a equação de Schrödinger. ^[43]

Para a otimização foi ainda seleccionado o algoritmo Polak–Ribiere (gradiente conjugado). ^[43]

$$\gamma_{i+1} = \frac{(g_{i+1}-g_i) \times g_{i+1}}{g_i \times g_i} \text{ Equação 6}$$

O término da otimização deu-se quando o RMS atingiu os 0,001kcal/(Å×mol), sendo que todas as moléculas foram optimizadas em condições de vácuo. ^[43] Realizados estes passos, obtivemos moléculas cujas estruturas se encontravam com energia total mais baixa.

4.5 Descritores Moleculares

A classificação de um conjunto de moléculas como activas ou inactivas para um alvo biológico específico, utilizando métodos de classificação, pode ser baseado nos valores dos descritores moleculares. A classificação molecular é o resultado final de um processo lógico e matemático que transforma informação química codificada dentro de uma representação simbólica de uma molécula em um número útil ou resultado de alguma experiência padronizada. Os números obtidos, podem ser utilizados para interpretação de propriedades moleculares ou para a utilização em modelos de previsão que é o caso deste trabalho. ^[44]

Para a definição dos descritores moleculares, é normalmente necessário um conhecimento de álgebra, teoria gráfica, química computacional, teoria da reactividade orgânica e físico-química, embora em níveis diferentes. ^[44] Os descritores moleculares constituem um campo onde as mais diversas estratégias para a descoberta científica podem ser encontradas. ^[44] Através de vários programas podemos calcular vários conjuntos de descritores tais como, constitucionais, topológicos, geométricos, electrostáticos e químicos quântico semi-empíricos. ^[45] Os diversos conjuntos de descritores relacionam ou descrevem características das moléculas. Os descritores constitucionais estão relacionados com o número de átomos e ligações em cada molécula, no conjunto de descritores topológicos incluem-se índices de conectividade molecular de valência e não-valência, codificando informações sobre o tamanho,

composição e o grau de ramificação da molécula. Nestes descritores topológicos descreve-se a conectividade atómica na molécula. Os descritores geométricos descrevem o tamanho da molécula e requerem as coordenadas 3D dos átomos da molécula. Os descritores electrostáticos reflectem características da distribuição da carga na molécula, os descritores químico-quânticos dão-nos informações sobre energias de ligação e de formação, carga atómica parcial, momento dipolar, e níveis de energia das orbitais moleculares. ^[45]

Para a realização do cálculo dos descritores moleculares, foram utilizados três programas: CODESSA ^[46], MOPAC ^[47] e o E-Dragon 1.0 ^[48], este último numa versão electrónica remota, isto é, um servidor Web. A utilização destes três programas para cálculo dos descritores moleculares deve-se ao facto, de calcularem descritores diferentes e a necessidade de ter o maior número possível de descritores.

Assim sendo a utilização do programa E-Dragon 1.0 foi utilizado para cálculo dos seguintes descritores moleculares: ^[48]

Tabela 1: Lista de descritores moleculares calculados através do E-Dragon.

Abreviatura	Descrição
MLogP	Coefficiente de partição octanol – água de Moriguchi.
MlogP2	Quadrado do coeficiente de partição octanol – água de Moriguchi ($\log P^2$).
AlogP	Coefficiente de partição octanol – água de Ghose-Crippen ($\log P$).
AlogP2	Quadrado do coeficiente de partição octanol – água de Ghose-Crippen ($\log P^2$).
nHDon	Soma dos hidrogénios ligados a todos os átomos de oxigénio e azoto na molécula, número de átomos dadores de ligações de hidrogénio (N e O).
nHAcc	Número total de azotos, oxigénios e flúor na molécula, excluindo azoto com carga formal positiva e estados elevados de oxidação, número de átomos aceitadores de ligações de hidrogénio (N, O e F).
AlogPS_logS	Solubilidade aquosa.
AlogPS_logP	Coefficiente de partição octanol – água.

Para o cálculo dos descritores moleculares acima mencionados, foi necessário agrupar o conjunto de moléculas num único ficheiro em extensão *sdf*, para isso utilizou-se o programa OpenBabel 2.2.1. ^[42]

Através do sítio Web do E-Dragon, fez-se *upload* do ficheiro construído anteriormente no servidor, uma vez realizado esta tarefa, escolheu-se da lista apenas os dois grupos necessários: ^[48]

Tabela 2: Grupos de descritores a qual pertencem os descritores moleculares.

Grupos de Descritores	Descritores Moleculares
Contagem de Grupos Funcionais	nHDon, nHAcc
Propriedades Moleculares	MlogP, MlogP2, AlogP, AlogP2, AlogPS_logS, AlogPS_logP

Neste processo carregamos o ficheiro e o resultado final pode ser visualizado através do *browser* ou realizando o *download* do ficheiro de texto. ^[48] No ficheiro obtido encontramos uma diversidade de informação. ^{[48], [49]}

Calculamos dois grandes grupos de descritores moleculares, os químicos – quânticos e os termodinâmicos, usando o programa Vega ZZ com o módulo MOPAC. Para tal foi necessário utilizar os seguintes palavras-chave. ^[47]

- Descritores termodinâmicos:

FORCE PRECISE THERMO ROT=X

- Descritores químico–quânticos:

VECTORS BONDS PI POLAR PRECISE ENPART

Por defeito o parâmetro AM1 e carga total são calculados usando a carga parcial atômica, se estes já foram atribuídos. ^[50]

Para além dos descritores moleculares acima mencionados, também foram calculados outros descritores moleculares utilizando o programa CODESSA 2.7.10. ^[51]

A tarefa seguinte aos cálculos dos descritores moleculares foi a criação de um ficheiro em extensão *txt*. ^[51]

O programa CODESSA foi desenvolvido pelo grupo do investigador Katritzky, e que tem sido muito usado para obtenção de modelos de QSAR e de classificação,

cálculo de descritores e pré-selecção dos mesmos. ^{[45], [50]} O processo de selecção dos descritores moleculares descreve-se a seguir. Após o cálculo dos descritores moleculares pelos programas E-Dragon e Vega ZZ (MOPAC), criamos os ficheiros adequados para utilização no CODESSA. ^[51]

4.5.1 Método Heurístico

Podemos obter algumas centenas de descritores moleculares, e é necessário recorrer a uma eliminação prévia, para no final podermos obter um conjunto de descritores significativos e criar um modelo de SVM. A eliminação prévia é realizada utilizando o método heurístico. ^[50] No método heurístico, eliminam-se os descritores que não estão disponíveis para cada estrutura, os descritores com uma pequena variação na amplitude em todas as estruturas e os descritores que tenham um valor constante para todas as estruturas no conjunto. ^[50]

Neste trabalho utilizamos 55 estruturas de não flavonóides (inibidores e não inibidores da P-gp) e 92 estruturas de flavonóides (inibidores e não inibidores da P-gp), e existe a necessidade de limitar o número de descritores moleculares. O número de moléculas no conjunto de treino tem de ser no mínimo 5 vezes superior ao número de descritores moleculares presentes no modelo final obtido, para evitar correlações casuais. ^[52]

O segundo processo de eliminação e pré-selecção dos descritores moleculares baseia-se nos seguintes parâmetros: valor do teste F superior a 1; valor de R^2 menor que 0,1; valor do teste t menor que 0,1; e os descritores com um grande valor do coeficiente de inter-correlação superior a 0,8. ^[45] A etapa seguinte envolve a correlação de uma determinada propriedade com, o primeiro descritor da lista. ^{[45], [50]} Os melhores, tal como evidenciado pelos mais altos valores de F nas correlações, são escolhidos e utilizados para uma inclusão adicional dos descritores. A adição gradual de descritores adicionais é executada para encontrar o melhor modelo de regressão multi-parâmetro com os valores óptimos dos critérios estatísticos (maiores valores de R^2 , de R^2_{CV} , de valor F e valor mais baixo de s^2). ^{[45], [50]}

A vantagem da utilização do método heurístico é a sua grande velocidade e a não restrição no tamanho do conjunto de dados. O método heurístico, como um método com boa estimativa sobre a qualidade das correlações é uma boa ferramenta para construção de modelos. Além disso, ele irá demonstrar que descritores são

insignificantes e que descritores estão muito inter-correlacionados. Esta informação será útil para reduzir o número de descritores envolvidos. ^{[45], [50]} O método heurístico normalmente produz correlações 2 a 5 vezes mais rápido que outros métodos com qualidade comparável. A rapidez dos cálculos do método heurístico torna-o a primeira escolha como método de pré-selecção e eliminação de descritores. ^[45]

4.6 *Machine Learning*

4.6.1 Métodos *Machine Learning*

Machine learning pode ser definido como sendo programação de computadores para otimizar o desempenho de um critério utilizando dados de treino. ^[53] O modelo resultante é definido através de alguns parâmetros, e a aprendizagem é a execução de um programa para otimizar os parâmetros do modelo usando dados de treino. Este modelo pode ser de previsão para realizar previsões, descritivo para adquirir conhecimento a partir de dados já existentes. ^[53]

A *machine learning* utiliza teorias estatísticas para a construção de modelos matemáticos, porque o objectivo principal é fazer inferências a partir de uma amostra. ^[53] O papel da ciência da computação é duplo: primeiro no treino, precisamos de algoritmos eficientes para a resolução de problemas de optimização, bem como para armazenar e processar uma enorme quantidade de dados; em segundo lugar, uma vez criado o modelo, a sua representação e solução algorítmica para a inferência também precisa de ser eficiente. ^[53] Em certas aplicações, a eficiência da aprendizagem ou a eficiência do algoritmo, nomeadamente, o seu tempo de execução e complexidade podem ser tão importantes quanto a sua precisão preditiva. ^[53]

4.6.2 *Support Vector Machine*

O SVM é um conjunto de métodos supervisionados de aprendizagem utilizado para a regressão e a previsão. O algoritmo original foi proposto por Vapnik e Chervonenkis e publicado em 1963. ^[54] O SVM tornou-se uma técnica popular de classificação, esta técnica baseia-se na procura de uma fronteira ou um hiperplano que separe duas classes de compostos, por exemplo activos dos não activos. ^[54] O

hiperplano é posicionado usando exemplos no conjunto de treino que são conhecidos como *support vectors*; a utilização de subconjuntos do conjunto de treino previne o *overtraining*. Quando os dados não podem ser separados linearmente, podemos utilizar funções *kernel* para transformar em maiores dimensões.^[53] As moléculas no conjunto de teste, são mapeadas para as mesmas características espaciais e a sua actividade é prevista de modo a prever de que lado do hiperplano se encontra. O nível de confiança é dado através da distância para a fronteira, e quanto maior a distância maior é a confiança na previsão.^[53]

4.6.2.1 Support Vector

Como ponto de partida para o método SVM, vamos descrever o algoritmo de *support vector* (SV).^{[55], [56]} O algoritmo de *support vector* pode ser descrito em quatro passos. Primeiro é criada uma estrutura para as funções de decisão suficientemente simples, de forma a ser possível a formulação de uma fronteira no espaço correspondente à respectiva dimensão de Vapnik-Chervonenkis (VC). Com base neste resultado, o algoritmo da margem óptima minimiza a dimensão de VC para esta classe de funções. Este algoritmo é então generalizado em dois passos de forma a obter os SVMs.^{[55], [56]}

Para os problemas de classificação não separáveis linearmente são utilizadas funções não lineares, tendo em conta o limite da dimensão de VC.^{[55], [56]}

Utilizando uma aprendizagem supervisionada, o objectivo é aprender o *mapping* de entrada para um *output*, cujos os valores correctos são fornecidos por um supervisor, comparativamente com a aprendizagem não supervisionada, onde não existe supervisor e só temos os dados de entrada, neste caso o objectivo é encontrar as regularidades no ficheiro de entrada. Há uma estrutura para o espaço de entrada, de tal forma, que certos padrões ocorrem mais frequentemente que outros, e queremos ver o que geralmente acontece e os que não.^[53]

4.6.2.2 Dimensão Vapnik-Chervonenkis (VC)

A dimensão de VC é uma propriedade de um conjunto de funções $\{f(\mathbf{x}, a)\}$ que permite medir a sua complexidade. A dimensão de VC da classe de funções $\{f(\mathbf{x}, a)\}$ é definida como o maior número de pontos (em qualquer disposição) que pode ser

separado por membros de $\{f(\mathbf{x}, a)\}$. Um conjunto de pontos diz-se separável por uma classe de funções se, qualquer que seja a atribuição binária de uma classe a cada ponto, um membro da classe de funções é capaz de os separar. ^[57] Considerando apenas funções que correspondem ao caso de duas classes de reconhecimento padrão, temos que

$$f(\mathbf{x}, a) \in \{-1, 1\} \forall \mathbf{x}, a$$

Agora, se um conjunto determinado de l pontos pode ser marcado em todas as 2^l maneiras possíveis, e para cada marcação pode ser encontrado um membro do conjunto $\{f(\mathbf{x}, a)\}$ que atribui correctamente essas marcações, dizemos que o conjunto de pontos é “quebrado” por um conjunto de funções. ^{[53], [54]} Note-se que se a dimensão de VC é l , então existe pelo menos um conjunto de l pontos que são separáveis, mas de uma forma geral, não é verdade que todos os conjuntos de l pontos possam ser separáveis. ^[57] A utilização de um conjunto de função com valores de l pequeno é o método para diminuir o *overfitting*. A dimensão VC é um dos conceitos mais básicos da teoria da aprendizagem estatística. ^{[53], [54]}

4.6.2.3 Estrutura das Funções de Decisão

O algoritmo de *support vector* é baseado numa estrutura construída com base num conjunto de funções que definem um hiperplano. ^{[53], [54], [57]} Consideremos uma amostra em que a cada molécula está associada uma classe: -1 (inactivo) ou 1 (activo):

$$\{\mathbf{x}_i, y_i\}, i = 1, \dots, l, y_i \in \{-1, 1\}, \mathbf{x} \in R^d \text{ Equação 7}$$

O objectivo do classificador de *support vector* é encontrar um hiperplano óptimo que consiga separar estas duas classes, isto é, um hiperplano que maximize a separação entre as duas classes. Este hiperplano é formado pelos pontos x que satisfaçam a seguinte equação:

$$w \cdot \mathbf{x} + b = 0 \text{ Equação 8}$$

onde \mathbf{w} é o vector normal ao hiperplano, $|b|/\|\mathbf{w}\|$ é a distância perpendicular do hiperplano à origem, e $\|\mathbf{w}\|$ é a norma euclidiana de \mathbf{w} . [53], [54], [57]

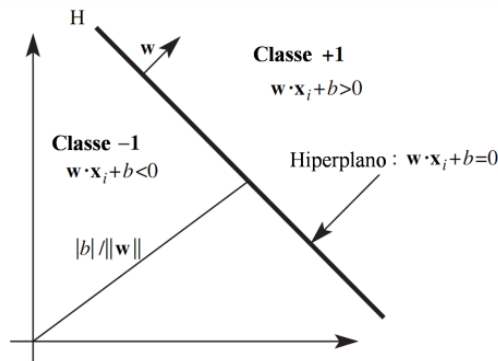


Figura 5: Um hiperplano separador, definido em termos de um vector director w e um desvio b .

O algoritmo de *support vector* procura o hiperplano que maximiza esta margem. Este problema pode ser formulado do seguinte modo: supondo que as moléculas satisfazem as condições

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{w} + b &\geq +1 \text{ para } y_i = +1 \\ \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{w} + b &\leq -1 \text{ para } y_i = -1 \end{aligned} \text{ Equação 8}$$

Estas duas condições podem ser descritas da seguinte forma:

$$y_i(\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{w} + b) - 1 \geq 0 \quad \forall i \text{ Equação 9}$$

Não queremos apenas que as moléculas estejam separadas pelo hiperplano, mas também queremos que estas tenham alguma distância em relação a este, para que a generalização seja melhor. [53], [54], [57] A distância do hiperplano para as moléculas mais próximas em ambos os lados é chamada de margem, é esta distância que queremos maximizar. [53], [54], [57]

Sejam H_1 e H_2 os hiperplanos definidos pelos pontos para os quais as inequações verificam a igualdade,

$$H_1: \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{w} + b = +1 \text{ Equação 10}$$

com distância perpendicular à origem $|1 - b|/\|\mathbf{w}\|$ e

$$H_2: \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{w} + b = -1 \text{ Equação 11}$$

com distância perpendicular à origem $|-1 - b|/\|\mathbf{w}\|$. Ambos têm como vector normal \mathbf{w} . Assim, a margem é $2/\|\mathbf{w}\|$.^{[53], [54], [57]}

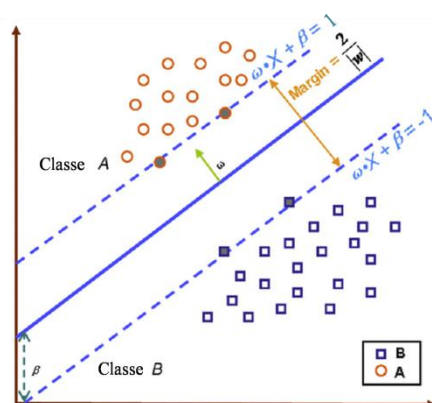


Figura 6: Classificação por SVM. A linha sólida e a linha tracejada indicam o hiperplano e as margens. Os quadrados e os círculos indicam o conjunto de treino negativo e positivo. As setas verdes na margem indicam o *support vector*.^[54]

É de notar que H_1 e H_2 são paralelos (têm o mesmo vector normal) e que não existem pontos entre eles e que a otimização maximiza a margem.^[53]

4.6.2.4 Separação Não Linear

Nos casos anteriormente abordados, falamos sobre a construção linear, mas em diversos casos as fronteiras lineares não são capazes de separar completamente as duas classes. A utilização de métodos lineares para os casos de separação não linear classifica um grande número de moléculas de forma errada o que conduz a um erro de previsão mais elevado.^[55] A introdução de funções *kernel* permite construir fronteira mais flexíveis, uma vez que transforma o espaço inicial num novo espaço, em que este se encontra numa dimensão superior ao original, onde será possível construir uma fronteira linear que separe as duas classes, sendo que no espaço original tem uma fronteira não linear.^[55]

4.6.2.5 Conceito de Margem Grande

Vapnik et al. descobriram que, se existia uma ampla margem entre as regiões de distribuição dos pontos da amostra de diferentes tipos, a dimensão VC das funções poderia ser significativamente reduzida. ^[54] Decidiram propor uma nova estratégia de cálculo: em primeiro lugar, os pontos da amostra no espaço de entrada são mapeados em um espaço de maior dimensão por uma transformação linear ou não linear, para fazer a distribuição dos pontos da amostra formando uma ampla margem e, em seguida, utilizar um hiperplano óptimo para descrever o critério de classificação das diferentes classes. ^[54] Desta forma, os modelos matemáticos do conjunto de dados linearmente ou não linearmente separáveis podem ser obtidos com boa capacidade previsão. Então, não apenas o conjunto de dados linearmente separáveis, mas também o conjunto de dados não linearmente separáveis podem ser classificados com os modelos matemáticos obtidos. ^[54]

4.6.2.6 Margem Ótima

A tarefa deste método de SVM é encontrar um hiperplano de separação óptimo, resumindo-se a um problema de otimização convexo, isto é, minimizar uma função quadrática a um conjunto de inequações lineares. Devido se tratar de um problema convexo, a sua resolução é realizada, recorrendo aos multiplicadores de Lagrange, que não serão demonstrados aqui. ^[58]

A existência de solução para este problema de otimização convexo tem de ser garantido pelas condições de Karush-Kuhn-Tucker. Assim sendo, um ponto que verifique as condições de KKT é solução do problema, ou seja, a resolução de problemas de suporte vectorial é equivalente ao encontrar solução das condições de KKT. ^[58]

No final a solução apresenta-se da seguinte forma:

$$\mathbf{w} = \sum_i^l \alpha_i y_i \mathbf{x}_i \text{ Equação 12}$$

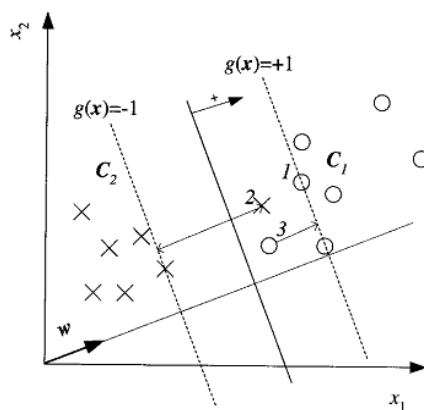


Figura 7: Na classificação de uma molécula pode existir três casos possíveis: Em (1), é no lado direito e suficientemente longe. Em (2), encontra-se no lado errado. Em (3), encontra-se no lado certo, mas dentro da margem e não suficientemente longe. ^[53]

Uma molécula pode estar do lado errado do hiperplano e ser erroneamente classificada. Num outro caso está pode estar no lado correcto, mas pode encontrar-se na margem, e assim sendo, não está suficientemente afastada do hiperplano. ^[53]

4.6.2.7 Underfitting e Overfitting

A grande maioria dos conjuntos de dados químicos exhibe não linearidade, sendo que os resultados da modelação linear de vários conjuntos de dados sofrem normalmente de algum grau de *underfitting*. ^[54] *Underfitting*, é uma fonte da imprecisão do modelo matemático obtido. No entanto foram encontradas duas formas de construir funções para esta finalidade: 1) através do teorema de Weierstrass, em que qualquer função contínua pode ser aproximada por uma polinomial com um número infinito de termos; 2) Segundo uma das três camadas das redes neuronais artificiais pode ser utilizada para aproximar qualquer função contínua. As redes neurais artificiais parecem ser a aproximação universal e têm sido amplamente utilizadas no tratamento de dados químicos. ^[54]

Na prática de tratamento de dados com SVMs, pode-se verificar que, por vezes, o ajuste dos dados conhecidos no conjunto de treino é bastante boa, mas os resultados de previsão para dados desconhecidos ou conjunto de teste não são tão bons ou mesmo completamente inaceitáveis. Nesta situação temos, geralmente, um problema de *overfitting*. ^[54] Os erros devido ao *underfitting* e ao *overfitting* não são a mesma coisa, sendo que os bons resultados no conjunto de treino não garantem a minimização do

overfitting ou a boa capacidade de previsão. O alargamento da distância de aplicação das funções pode evitar o problema *underfitting*.^[54] Para maximizar a capacidade de previsão do modelo matemático obtido, é preciso diminuir tanto *underfitting* como o *overfitting*.^[54]

4.6.2.8 Tipos de Classificação

SVM – Classificação Tipo1

Para este tipo de SVM, o treino envolve a minimização da função erro:^{[59], [54]}

$$\frac{1}{2} w^T \cdot w + C \sum_{i=1}^N \xi_i$$

sujeito às restrições:

$$\begin{aligned} y_i(w^T \cdot \phi(x_i) + b) &\geq 1 - \xi_i \\ \xi_i &\geq 0 \\ i &= 1, \dots, N \end{aligned}$$

onde C é a constante capacidade, w é o vector dos coeficientes, b uma constante e ξ_i são parâmetros para a manipulação de dados não-separáveis (*inputs*).^{[59], [54]}

O índice i identifica os N casos de treino. Note que $y \in \pm 1$ é a identificação da classe e x_i é a variável independente.^{[59], [54]}

O kernel ϕ é usado para transformar os dados de entrada (independentes) para o espaço característica. Refira-se que quanto maior o C , mais o erro é penalizado. Assim, C deve ser escolhido com cuidado para evitar o *overfitting*.^{[59], [54]}

Assim sendo, a margem varia consoante o valor de C , sendo que, quanto maior C menor é a margem, e quanto menor C maior é a margem.^{[59], [54]}

SVM – Classificação Tipo2

A margem suave do SVM padrão (C -SVM), que está descrito anteriormente, muitas vezes comporta com os seguintes problemas. Em primeiro lugar, existe um problema com a determinação do erro do parâmetro C , apesar da utilização da validação cruzada poder ser usada para determinar esse parâmetro. Em segundo lugar, o tempo necessário para um classificador de *support vectors*, para calcular a classe de uma nova

amostra é proporcional ao número de *support vectors*, quanto maior for esse número maior é o tempo de cálculo. ^[54]

A utilização de *v-support vector machine* em problemas de classificação foi introduzida por Schölkopf et al., numa tentativa de superar as desvantagens acima mencionadas de *C-SVM*. A formulação de *v-SVM* elimina a constante *C*, e introduz um novo parâmetro *v*. ^[54]

Em contraste com a classificação SVM Tipo1, a classificação SVM Tipo2 o modelo minimiza a função de erro: ^{[59], [54]}

$$\frac{1}{2}w^T \cdot w - v\rho + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \xi_i$$

sujeito às restrições:

$$y_i(w^T \cdot \phi(x_i) + b) \geq \rho - \xi_i$$

$$\xi_i \geq 0$$

$$i = 1, \dots, N$$

$$\rho \geq 0$$

4.6.2.9 Condição de Mercer

As funções obtidas podem ser muito complexas dependendo da forma em que está representada, e a dificuldade da aprendizagem pode variar de acordo com essa representação. Idealmente, deve ser escolhida uma função que se adapte ao problema em questão. Assim, uma tarefa comum de pré-processamento envolve modificar a representação dos dados: ^{[56], [60]}

$$\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_d) \mapsto \phi(\mathbf{x}) = (\phi_1(x), \dots, \phi_N(\mathbf{x})) \text{ Equação 13}$$

Este passo é equivalente a transformar o espaço original *X* num novo espaço, $Y = \{\phi_1(x) | \mathbf{x} \in X\}$ - o espaço final. ^{[56], [60]}

O objectivo da introdução das funções *kernel* de Mercer é permitir a transformação dos dados no espaço original num espaço de dimensão superior (até infinito) onde a separação linear é possível. ^{[56], [60]}

Por definição, uma função kernel *K* é tal que, para todo o $\mathbf{x}, \mathbf{z} \in X$

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \phi(\mathbf{x}_i) \cdot \phi(\mathbf{x}_j) \text{ Equação 14}$$

Onde $\phi: X \mapsto Y$ é uma função não linear do espaço original X no espaço final Y onde está definido um produto interno. [56], [60]

4.6.2.10 Funções *Kernel*

Apresentamos os *kernels* mais utilizados em SVM e que foram adoptados neste projecto. Como estas funções são geralmente calculadas em um espaço de elevada-dimensão e têm um carácter não linear, não é fácil ter uma impressão sobre a forma do hiperplano gerado por estes *kernels*. No entanto encontram-se de seguida as expressões matemáticas das mesmas. [61]

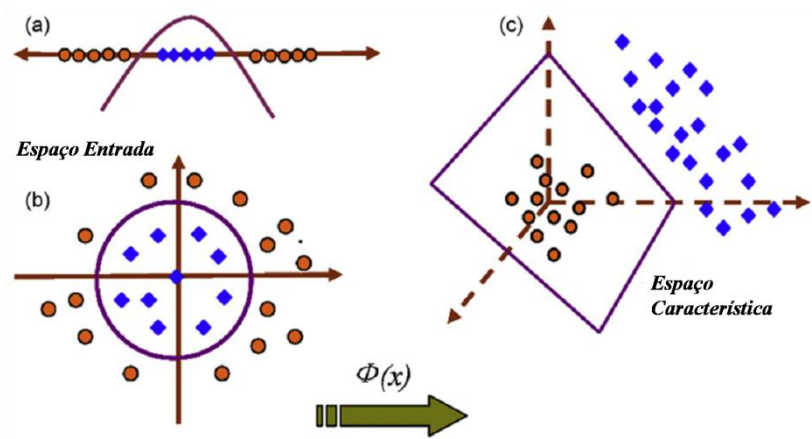


Figura 8: A transformação dos dados input para uma dimensão maior por SVMs: (a) variáveis não linearmente separáveis em uma dimensão, (b) variáveis não linearmente separáveis em duas dimensões, (c) projecção para espaço característico e classificação. [61]

Função linear: deve ser usada como um teste da não-linearidade no conjunto de treino, bem como uma referência para a eventual melhoria da classificação obtida com *kernels* não lineares. [54], [55], [61]

$$\phi = \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j \text{ Equação 15}$$

Função polinomial: é um método simples e eficiente para a modelação de relações não lineares: A desvantagem da utilização de *kernels* polinomiais é o *overfitting* que pode aparecer quando o grau da equação aumenta. Com o aumento do grau do polinómio, a superfície de classificação torna-se mais complexa. [54], [55], [61]

$$\phi = (x_i \cdot x_j + 1)^d \text{ Equação 16}$$

d – grau do polinómio

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Função básica radial: nas aplicações práticas, os parâmetros devem ser otimizados utilizando o método da validação cruzada. [54], [55], [61]

$$\phi = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2) \text{ Equação 17}$$

γ – coeficiente

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Função sigmóide: A função tangente hiperbólica (tanh), com uma forma sigmoidal, é a mais utilizada função de transferência para redes neurais artificiais. O *kernel* correspondente tem a fórmula. [54], [55], [61]

$$\phi = \tanh(\gamma x_i \cdot x_j + c) \text{ Equação 18}$$

c – constante

γ – coeficiente

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$$

4.6.3 Construção dos Modelos

Para a utilização dos métodos de classificação foram necessários construir vários conjuntos de moléculas, cujo tratamento já foi mencionado anteriormente. Através do conjunto total de moléculas obtidas, criou-se seis conjuntos de moléculas para os compostos da família dos flavonóides e construiu-se cinco conjuntos de estruturas para os transportadores da P-gp.

Para a construção dos diversos conjuntos de estruturas utilizou-se o método aleatório, este método consiste em ordenar as estruturas químicas pelos seus valores de actividade que neste caso correspondem aos valores de K_d no caso dos flavonóides e de K_m no caso dos substratos da P-gp. Uma vez ordenados, os compostos foram divididos em pequenos grupos de modo que em cada grupo contenha o mesmo número de estruturas. Após esta divisão, aleatoriamente escolheu-se uma estrutura de cada

subconjunto de forma que no final se obtenha um conjunto de grande diversidade nos valores de actividade. Este passo foi realizado para a construção dos conjuntos de treino como para os conjuntos de teste.

No final dos passos anteriores obteve-se seis conjuntos constituídos por flavonóides, sendo que o conjunto de treino continha 42 estruturas e o conjunto de teste continha 10 estruturas, respeitando a proporção de 4:1. Para os conjuntos dos substratos o número de estruturas foi o mesmo, tanto para o conjunto de treino como para o conjunto de teste, o número de conjuntos foi de cinco. Em cada conjunto de treino e teste construídos, o número de estruturas activas é igual ao número de estruturas não activas deste modo, o modelo tem igual capacidade de previsão evitando assim futuros erros.

Os seis conjuntos de treino e teste foram construídos com o intuito de cobrir o maior espaço químico, validar o método e testar posteriormente num conjunto de teste onde as suas actividades são conhecidas.

A tarefa posterior à construção dos conjuntos acima descritos, foi a criação dos ficheiros de *input* onde constam o nome das estruturas e a indicação das moléculas que são activas e as não activas, e os valores e o número de descritores moleculares que foram escolhidos e abordados anteriormente.

4.6.4 Modelo de SVM

O programa utilizado para a realização de modelos de SVM foi o *Statistica*, o objectivo deste programa é a criação de modelos matemáticos estatísticos, de forma a poder conseguir classificar um conjunto de moléculas em activas e não activas.

No programa *Statistica* utilizando a opção *machine learning* utilizou-se o método pretendido, começou-se por definir as variáveis como sendo os descritores moleculares e a classe como sendo os valores 1 e -1. Para este tipo de classificação não é necessário utilizar os valores de actividade.

Uma vez que utilizamos o ficheiro de *input* com 52 estruturas realizou-se a separação através da opção de *Sampling* e assim obteve-se um conjunto de treino e teste com 42 e 10 estruturas, respectivamente.

Como já foi abordado anteriormente, este programa utiliza dois tipos de classificação, sendo que na classificação do Tipo1 o treino envolve a minimização da função erro e no Tipo2 o modelo minimiza a função de erro.

No programa podemos encontrar diversas constantes que podem ser alteradas manualmente, ou então pode ser utilizada a validação cruzada que automaticamente ajusta estas constantes. O programa executa varrimentos num intervalo de valores previamente escolhido, e através de incrementos previamente seleccionados até chegar o valor ideal, sendo que neste trabalho utilizamos a opção da validação cruzada 10-fold.

As constantes acima mencionadas variam consoante o tipo de *kernel* que estejamos a usar, os diferentes *kernels* disponíveis são linear, polinomial sigmóide e RBF.

A validação cruzada consiste em dividir o conjunto de treino em N subconjuntos, sendo N-1 subconjuntos de treino e um subconjunto de teste, realiza-se também a permuta N vezes. No final obtemos o nosso modelo, que foi então aplicado ao conjunto de teste previamente escolhido.

Feito isto, obtemos o nosso modelo sendo que o tempo de espera é muito curto, os resultados obtidos podem ser consultados através da janela do programa. Obtêm-se valores de precisão do conjunto de treino e teste e também os valores de validação cruzada, para uma melhor exploração dos resultados o programa fornece-nos uma “matriz de confusão” para o conjunto de treino e teste.

4.6.5 Índices de Performance

Para uma melhor exploração dos resultados obtidos, e também avaliar a qualidade e validação do modelo obtido efectuou-se o cálculo de cinco índices de performance como os que se apresentam nas equações seguintes.

Sensibilidade: é definida como a probabilidade do modelo identificar correctamente a classe activa e é calculado como a razão do número de activos classificados correctamente sobre o número total de ocorrência de activos.

$$SE = \frac{TP}{TP+FN} \times 100 \text{ Equação 19}$$

Especificidade: é definida como a probabilidade do modelo identificar correctamente a classe de não activos e é calculado como a razão do número de não activos classificados correctamente sobre o número total de ocorrência de não activo.

$$SP = \frac{TN}{TN+FP} \times 100 \text{ Equação 20}$$

Exactidão: O cálculo da exactidão é definido como a percentagem de casos classificados correctamente de um conjunto em estudo.

$$Q = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100 \text{ Equação 21}$$

Valor de Positivos Previsto: refere-se a percentagem de acertos positivos.

$$VPP = \frac{TP}{TP+FP} \times 100 \text{ Equação 22}$$

Valor de Negativos Previsto: refere-se percentagem de acertos negativos.

$$VPN = \frac{TN}{TN+FN} \times 100 \text{ Equação 23}$$

Esta metodologia escolhida para a obtenção do modelo de classificação utilizando o método de SVM, foi realizada da mesma forma como descrita anteriormente, para os quatros conjuntos de descritores construídos, sendo que os seis conjuntos de treino e teste foram os mesmos para os quatro conjuntos de descritores, deste modo, poder-se comparar a influência dos tipos de descritores na previsão.

4.6.6 *Random Forest*

Outro método de classificação utilizado neste projecto foi o *random forest* que foi desenvolvido por Leo Breiman, sendo um método de classificação não supervisionado. ^{[62], [63]}

Cada árvore cresce como segue: ^{[62], [63], [64]}

1. Se o número de casos no conjunto de treino é N , amostra de N casos ao acaso - mas com substituição, a partir dos dados originais. Este exemplo será o conjunto de treino para o crescimento da árvore.
2. Se houver M variáveis de entrada, um número $m \ll M$ é especificado de tal forma que em cada nó, m variáveis são seleccionados aleatoriamente para fora

do M e a melhor divisão neste m é usado para dividir o nó. O valor de m é mantido constante durante o crescimento da floresta.

3. Cada árvore cresce na medida do possível. Não há nenhuma poda.

Características do *Random Forests* ^{[62], [63]}

- É insuperável na exactidão entre os algoritmos actuais.
- É executado eficientemente em grandes bases de dados.
- Pode processar milhares de variáveis de entrada, sem exclusão de variáveis.
- Dá estimativa das variáveis quais são importantes na classificação.
- Gera uma estimativa interna imparcial do erro de generalização como a construção da floresta avança.
- Protótipos são calculados que dão informações sobre a relação entre as variáveis e a classificação.
- Não *overfit*.
- É rápido.

4.6.7 Funcionamento

Quando o conjunto de treino para a árvore actual é estabelecido por amostragem com reposição, cerca de um terço dos casos, são deixados de fora da amostra. Estes dados OOB (*out-of-bag*) são usados para obter uma estimativa de execução imparcial do erro de classificação como árvores são adicionadas à floresta. Ele também é usado para obter estimativas de importância da variável. ^{[62], [63], [64]}

Depois cada árvore é construída, todos os dados são dirigidas para baixo da árvore, e aproximações são calculados para cada par de casos. Se dois casos ocupam o mesmo nó terminal, a sua proximidade aumenta em um. No final da corrida, as proximidades são normalizadas dividindo-se pelo número de árvores. Proximidades são utilizadas em substituição de dados ausentes e localização de *outliers*. ^{[62], [63], [64]}

RF aplica uma base de validação cruzada para estimar o erro do conjunto de teste através da utilização de amostras *Out-of-Bag*. Em primeiro lugar, com base nos dados de treino, em cada iteração *bootstrap*, os dados não incluídos na amostra *bootstrap* são previstos usando o “crescimento da árvore” com a amostra *bootstrap*. Em segundo lugar, o agregado das previsões OOB é utilizado para calcular a taxa de erro, isto é, a taxa de erro da estimativa OOB. ^{[61], [62], [63], [64]}

A classificação é conseguida através da construção de um conjunto de árvores de classificação e regressão aleatórias (CART). Para um determinado conjunto de treino,^[61]

$$A = \{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\} \text{ Equação 24}$$

onde $x_i = 1, 2, \dots, n$, é uma variável ou vector e y_i é a sua propriedade correspondente ou classe; o algoritmo base do RF é apresentado como se segue:^[61]

4.6.8 Amostra *Bootstrap*

Cada conjunto de treino é rastreado com a substituição do conjunto de dados original A . *Bootstrapping* permite a substituição, de modo que algumas das amostras serão repetidas na amostra, enquanto outras irão ser "deixadas de fora" da amostra. As amostras "deixadas de fora" constituem o *Out-of-bag* (OOB) que tem, por exemplo, um terço das amostras em A que são posteriormente utilizadas para obter uma estimativa do funcionamento imparcial do erro da classificação.^[61]

4.6.9 “Cultivar das Árvores”

Para cada amostra *bootstrap*, uma “árvore” é “cultivada”, m variáveis (m_{try}) são seleccionadas aleatoriamente a partir de todas as n variáveis ($m_{try} \leq n$) e a melhor divisão de todos os m_{try} é utilizada em cada nó.^[61]

4.6.10 Estimativa do Erro OOB

Nos *random forests*, não há necessidade de realizar validação cruzada ou um teste separado para obter uma estimativa imparcial do erro do conjunto de teste. Cada árvore é construída utilizando uma amostra de *bootstrap* diferente dos dados originais.^{[61], [62], [63]}

Cerca de um terço dos casos, são deixados de fora da amostra *bootstrap* e não são utilizados na construção da k -ésima árvore. Colocando cada caso deixado de fora na construção da árvore k -ésima abaixo da árvore k -ésima para obter uma classificação. Desta forma, a classificação de um conjunto de teste é obtida para cada caso em cerca de um terço das árvores.^{[61], [62], [63]}

No final da corrida, j é a classe que tem a maioria dos votos de cada n caso é o OOB. A proporção de vezes que j não é igual à classe verdadeira do n , calculado sobre todos os casos é a estimativa de erro OOB, isto tem provado ser imparciais em muitos testes. [61], [62], [63]

4.6.11 Medida da Importância das Variáveis.

Há dois produtos extremamente úteis quando se utiliza os RF, sendo estes, a estimativa de OOB de generalização do erro e a medida da importância das variáveis. [11], [61]

Liaw e Wiener implementaram dois algoritmos de cálculo da medida da importância das variáveis no pacote *randomForest* R [65], que diferem alguns a partir do quarto heurístico inicialmente sugeridos para medidas de importância variável. [11], [61]

O primeiro heurístico é baseado no critério de Gini, especificamente, em cada divisão da diminuição da impureza do nó de Gini é registado para a variável x_j que foi usada para formar a divisão. Esta média de todas as diminuições na impureza de Gini na floresta, onde x_j forma o rendimento da divisão da medida de importância variável de Gini $\bar{\Delta}_j$. [11], [61], [66]

O segundo método calcula importância da variável como imprecisão da diminuição média usando as observações OOB. Uma vez que cada árvore é cultivada a partir de uma amostra *bootstrap* L_b , em média, perto de um terço das observações no conjunto de dados não serão utilizados para cultivar as árvores. Nestes casos, estas observações são consideradas, as observações *Out-of-Bag* (OOB) para uma árvore. Estas observações OOB formam um teste natural definido para cada árvore, sendo este, uma alternativa melhor ao método de validação cruzada para estimar o erro da RF. [11], [61], [66]

A diferença da média de precisão do OOB versus as observações OOB permutadas sobre as árvores B é a medida da importância da variável para x_j , $\bar{\Delta}_j$. [11], [61], [66]

Utilizando um número fixo de árvores, e considerando uma variável com um *score* elevado de importância, em relação a outras variáveis indica que a variável é importante para a classificação. [11], [61], [66]

4.6.12 Modelo de RF

Para uma futura comparação de metodologias de classificação, o ficheiro de *input* para a construção dos modelos de RF, continham a mesma informação que os ficheiros para a criação dos modelos de SVM incluindo o alvo a P-gp.

Assim sendo, as estruturas químicas eram as mesmas, utilizando os mesmos seis conjuntos de treino e teste que anteriormente, assim como, os quatro conjuntos de descritores moleculares, como anteriormente, aplicamos cada conjunto de descritores aos seis conjuntos.

A tarefa seguinte foi a criação dos ficheiros de *input* onde constaram o nome das estruturas e indicação das moléculas que são activas e não activas e os valores e número de descritores moleculares, que já foram escolhidos e abordados anteriormente.

O programa utilizado para a criação do modelo de classificação de RF foi o R versão 2.8.1, é um programa livre, que nos permite obter uma diversidade de métodos estatísticos. Pode ser usado no modo comando ou utilizando a interface gráfica (GUI), basta apenas executar *Rattle package*. Através da interface gráfica que é muito acessível podendo realizar qualquer acção, uma vez que as opções são muito claras.

Para os ficheiros de *input*, estes ficheiros continham uma coluna com o nome das estruturas, as colunas com os valores dos descritores moleculares, e por último a coluna com a classe de cada estrutura (-1 e 1). O conjunto de treino e teste foram previamente separados em ficheiros, com extensão *csv*.

O programa também permite colocar todas as 52 estruturas num único ficheiro, e através dele definir qual a percentagem de moléculas naquele ficheiro pertence ao conjunto de treino, sendo que essa escolha é aleatória. Para efeitos comparativos, optou-se por escolher os mesmos grupos de treino e teste que foram utilizados no programa *Statistica*.

Feito os passos anteriores carregou-se o ficheiro do conjunto de treino, escolheu-se a opção 100%, significa que todas as moléculas do ficheiro fazem parte do conjunto de treino, e sendo o nosso alvo as categorias, isto é, as classes. No separador que corresponde aos modelos, existe diversos tipos de algoritmos de classificação, escolhemos o RF, com um número de “árvores” de 500, de sementes de 123 e utilizando a raiz quadrada do número de descritores moleculares utilizados.

Uma vez executado obtêm-se uma “matriz de confusão”, valores de OOB e uma tabela com a importância dos descritores que também podem ser visualizados graficamente.

No separador *Evaluate*, é possível realizar uma diversidade gráfica, mas mais importante é a aplicação do modelo obtido ao conjunto de teste criado previamente, e assim testar o nosso modelo, após sua execução obtêm-se novamente uma “matriz de confusão” mas para o conjunto de teste.

Com a obtenção das “matriz de confusão” do conjunto de treino e teste, procedeu-se ao cálculo dos índices de performance tal como nos modelos de SVM, com intuito explorar dos resultados obtidos e também avaliar a qualidade e validação do modelo obtido e compará-lo com o modelo de SVM.

4.7 Farmacóforo









Paul Ehrlich foi o primeiro a introduzir o termo farmacóforo nos anos de 1900 e refere-se como sendo um "quadro molecular que transporta (*phoros*) as características essenciais responsáveis para um fármaco (*pharmacon*) com actividade biológica". [6], [67]

No ano 1998 a IUPAC definiu um farmacóforo como sendo “Um farmacóforo é um conjunto de características estéricas e electrónicas que são necessárias para garantir uma óptima interacção supramolecular com uma estrutura biológica alvo específico e para desencadear (ou para bloquear) a sua resposta biológica”. [67], [68]

Como consequência da definição anterior, o farmacóforo descreve o essencial, o estérico e electrónico, com função de determinação dos pontos necessários para uma óptima interacção com um alvo farmacológico relevante. O farmacóforo não representa uma molécula real ou uma associação real de grupos funcionais, não são grupos funcionais específicos ou "pedaços de moléculas", mas sim, apenas um conceito abstracto do que representa a capacidade de interacção molecular comum de um grupo de compostos para a sua estrutura alvo. [67], [69]

Em suma, um farmacóforo é o arranjo tridimensional de características mínimas moleculares necessárias para ser bioactivo, sendo possível aplicar em bases de dados para o rastreio alvos terapêuticos. [70]

Tabela 3: Representação das características possíveis de utilizar num farmacóforo.

Dador de Ligações de Hidrogénio	Aceitador de Ligações de Hidrogénio	Anel Aromático	Interacções Hidrófobas
			
Área Positivo Ionizável	Área Negativa Ionizável	Volume de Exclusão	Ligação Metálica
			

Na tabela anterior estão representadas as características que compõem um farmacóforo, no entanto cada farmacóforo não necessita de conter cada uma destas características e cada farmacóforo pode ter características iguais. As características apresentadas na tabela anterior foram retiradas do programa LigandScout 2.02. [71]

Modelação por farmacóforo tem evoluído para um importante e bem sucedido método na descoberta de fármacos durante as últimas décadas, e muito utilizado na química terapêutica, tornou-se essencial para a descrição das moléculas e sistemas biológicos complexos, como proteínas e ácidos nucleicos. [72]

Com o aumento e aparecimento de novas tecnologias, permitiu-nos um maior conhecimento da estrutura molecular tridimensional dos alvos em estudo, o conceito farmacóforo expandiu também para incluir a exigência do arranjo espacial das "características" moleculares essenciais. [6]

A introdução de características funcionais, como aceitador de ligações de hidrogénio, dadores de ligações de hidrogénio, interacções hidrofóbicas, carga positiva/negativa e anéis aromáticos, expandiu o modelo de farmacóforo e permitiu a descoberta de uma maior diversidade de ligandos para alvos moleculares diferentes. [6]

Descritores farmacofóricos que são usados para definir um farmacóforo podem ser usados de diferentes formas nos programas de design de fármacos: (i) como uma *query* no rastreio virtual para identificar potenciais novos compostos a partir de bases de dados de moléculas semelhantes a fármacos com estruturas patenteáveis que são diferentes daquelas já descobertas, (ii) para prever as actividades de um conjunto de novos compostos ainda a ser sintetizada, (iii) para ajudar a compreender o possível

mecanismo de acção, ou (iv) para extrair (sub) estruturas potencialmente privilegiadas. [70], [73]

A modelação de farmacóforos é uma ferramenta produtiva na descoberta de compostos, com aumento do potencial e das propriedades farmacocinéticas. Esta modelação inclui métodos baseados no ligando e baseado na estrutura. [74]

Existem duas abordagens para o desenvolvimento de modelos de farmacóforos: um baseia-se na análise do conhecido da estrutura por raios-X ou RMN do receptor, o outro é a partir de um conjunto de ligandos que supõem-se ligarem-se à mesma área de inibição ou activação. No primeiro caso, as características químicas relevantes são derivadas intuitivamente a partir do conhecimento do complexo (design baseado na estrutura), na segunda abordagem, um conjunto máximo de características químicas comuns quando sobrepostas geometricamente é procurado para encontrar um *scaffold* (design baseado no ligando). [70], [72], [74], [75]

O modelo de farmacóforo também tem que mostrar boa capacidade de previsão que, no seu melhor, nos permita a concepção de novas estruturas químicas. [69]

4.7.1 Modelo de Farmacóforo

Para a obtenção de um farmacóforo utilizou-se um programa que se encontra inserido num servidor, o PharmaGist.

O *Pharmagist* é um servidor Web de utilização gratuita para elucidação de farmacóforos de um conjunto de moléculas que previamente sabemos que se ligam ao receptor do nosso alvo biológico. É um método eficiente baseado no ligando e pelo qual não necessita da estrutura do receptor alvo, para a procura de possíveis farmacóforos e fornece-nos um relatório de acordo com os *scores*. [74], [76], [77]

Cada farmacóforo candidato é detectado por múltiplos alinhamentos flexíveis dos ligandos, onde a flexibilidade dos ligandos é tratado explicitamente e numa forma determinística no processo de alinhamento, é a principal inovação. Outra importante característica do método é a capacidade de detectar farmacóforos comuns nos subconjuntos de ligandos no ficheiro de entrada, uma característica que faz o *Pharmagist* tolerante para os *outliers* e para os diversos modos de ligação. [74], [76], [77]

O alinhamento é derivado da superposição do receptor nos diferentes complexos, e em todos os casos, o *score* mais elevado detectado é muito similar em relação ao farmacóforo referência. [74], [76], [77]

O tempo de processamento pode variar de alguns segundos a uns minutos para um conjunto de ligandos e a interface do servidor é de fácil utilização, sendo este programa considerado um método altamente eficiente. [74], [76], [77]

O ficheiro de saída fornece-nos uma navegação mais conveniente do farmacóforo sugerido e uma visualização interactiva usando o *Jmol*. [74], [76], [77]

4.7.2 Obtenção do Modelo

Neste estudo pretendeu-se obter quatro farmacóforos sendo dois destes relacionados com a P-gp, um para a p53 e o outro para a p53-MDM2.

Para a obtenção de um farmacóforo foi necessário realizar uma recolha de compostos que fossem inibidores da P-gp, substratos da P-gp, inibidores de p53, e inibidores da ligação da p53-MDM2, as moléculas utilizadas encontram-se descritas em artigos científicos assim como o seu design e optimização já foram previamente abordados.

Desta forma, foram utilizados os 26 compostos inibidores da P-gp da família dos flavonóides, que tinham sido previamente utilizados no método de *machine learning* (SVM). Este conjunto de estruturas pertence ao melhor modelo obtido por SVM. Neste conjunto temos uma grande diversidade estrutural e observaram-se diversos grupos químicos ligados a diferentes pontos da molécula, e também diferentes subfamílias como as calconas, *silibinas* e flavonóides.

Em relação ao conjunto de moléculas consideradas como substratos de P-gp, foram encontradas 28 moléculas, estas moléculas são substratos porque são transportadas pela P-gp para fora da célula.

Em relação aos farmacóforos obtidos para os inibidores da p53 e para os inibidores da ligação p53-MDM2, foram realizados da mesma forma que os farmacóforos referidos anteriormente, sendo que para a obtenção do farmacóforo dos inibidores da p53 foram utilizados 15 moléculas, pertencentes à família das pifitrinas e cobrindo uma vasta gama de valores de actividade, com uma grande diversidade de substituintes. No caso dos compostos inibidores da ligação p53-MDM2, foram encontrados 14 compostos onde podemos observar uma grande diversidade estrutural e representativos de diferentes famílias químicas.

Após a recolha das moléculas necessárias para formar um conjunto de moléculas representativas para a realização de um farmacóforo, procedeu-se então a sua criação.

Após o design das moléculas para os diferentes casos procedeu-se então à transformação desses ficheiros criados inicialmente em formato *hin* agrupados num ficheiro único com formato *mol2*, sendo este o formato aceite pelo servidor. Para a modificação e a sua junção num ficheiro único utilizou-se o programa OpenBabel 2.2.1.

Após realização dos passos anteriores o ficheiro foi carregado no servidor, e o resultado final é posteriormente enviado para o correio electrónico.

Na mensagem de correio electrónico temos uma hiperligação, e por intermédio dessa hiperligação obtém-se uma tabela onde podemos observar as características individuais de cada molécula é possível também obter a partir do ficheiro de saída as coordenadas a que se encontram cada característica

Com a obtenção das coordenadas e para futuramente proceder a realização do rastreio virtual foi necessário calcular as distâncias entre cada característica, portanto utilizou-se a seguinte equação matemática denominada distância Euclidiana. ^[78]

$$d(\text{Å}) = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2} \quad \text{Equação 25} \quad \text{[78]}$$

Onde x, y, z são as coordenadas de cada ponto, em que os índices indicam as características entre as quais queremos calcular a distância. ^[78]

4.8 Rastreio Virtual

A descoberta de fármacos *in silico* é uma das estratégias mais promissoras no sentido de acelerar o processo de desenvolvimento de fármacos. ^[79]

O rastreio pode ser feito *in vitro*, mas torna-se demasiado dispendioso, pois existe milhões de produtos químicos que podem ser sintetizados. Utilizando um método de rastreio *in silico*, pode reduzir o número de moléculas necessários para testar *in vitro* e depois *in vivo*. ^{[79], [80]}

O rastreio virtual funciona com um filtro mas computacional, de um grande número de moléculas, sendo as moléculas de saída (fármacos candidatos), aquelas que têm uma maior probabilidade de serem activas para uma proteína alvo de interesse. ^{[79], [80]}

Existem dois critérios diferentes pelo qual um grande conjunto de estruturas pode ser filtrado, ou por outro lado, avaliado. Um dos critérios baseia-se na utilização

de um modelo matemático (calculado previamente), podendo este ser, uma equação de regressão linear múltipla ou de classificação, para prever ou classificar a actividade biológica de uma estrutura. Pode-se utilizar o método do farmacóforo, utilizando uma série de moléculas que após o alinhamento e identificação das características comuns dá-nos um modelo que pode ser utilizado no rastreio. ^{[79], [80]}

4.8.1 Rastreio Virtual - Procedimento

A realização de rastreio virtual em base de dados tem como base, encontrar possíveis estruturas que poderão ter propriedades para modificar a actividade de um certo alvo biológico, ou passíveis de serem transportadas por este.

As bases de dados utilizadas foram as seguintes: Open NCI ^[81], DrugBank ^[82], ArrayBioPharm ^[83], BioBlocks ^[84] e ChemBridge ^[85]. As estruturas referentes a cada base de dados encontram-se num único ficheiro com formato *sdf*.

Na tabela seguinte é possível verificar o número de estruturas existentes em cada ficheiro de cada base de dados.

Tabela 4: Número de estruturas existentes em cada um dos ficheiros obtidos para a criação das bases de dados.

Base de Dados	Nº de Estruturas
ChemBridge	436793
NCI	260071
DrugBank	4886
BioBlocks	2000
ArrayBioPharm	941

Os ficheiros NCI e ChemBridge, como podemos verificar pela tabela anterior, contêm um número de moléculas muito elevado. Assim, houve a necessidade de dividi-los em grupos mais pequenos, de modo a evitar posteriores falhas como por exemplo *crash* do programa de rastreio ou do próprio computador.

Alguma(s) estrutura(s) no ficheiro não estavam bem representadas, e tivemos de eliminá-las ou editá-las antes da sua manipulação. Para este efeito foi necessário utilizamos dois *scripts*. Um dos *scripts* serviu para transformar os ficheiros de entrada (NCI.sdf e ChemBridge.sdf) retirados das respectivas páginas Web, de entrada Unix em

MS-DOS. Sem esta transformação, os ficheiros após a divisão, não são reconhecidos no sistema operativo Windows e produzem um erro. O segundo *script* é então utilizado para a divisão dos ficheiros. Neste trabalho cada ficheiro de entrada foi dividido em 10 novos ficheiros de extensão *sdf*, onde cada ficheiro final contém o mesmo número estruturas químicas.

A primeira tarefa a ser efectuada antes da realização do rastreio foi a realização de um ajuste às estruturas existentes nos ficheiros, evitando assim possíveis erros durante o rastreio.

Os tratamentos efectuados foram a remoção de contra-íões (Na^+ , K^+ , ...), a neutralização das cargas parciais (C, S, P, O^- , NH^+ , ...), a remoção de moléculas de solvente e de outras pequenas moléculas (HCl, H_2O , ...), também foi necessário proceder à conversão de cada estrutura 2D para 3D, uma vez que se trata de rastreio virtual utilizando um farmacóforo 3D. ^[86]

Para a realização deste tratamento às estruturas utilizou-se o programa Corina com uma GUI baseado em java, que aceita como ficheiro de entrada diversos formatos (*sdf*, *rtf*, *SMILES*, *mol*, *mol2* e *ctx*), e também tem a capacidade de transformar os ficheiros de saída, em outros formatos para além dos iniciais (*pdb* e *cif*); isto é, o ficheiro de entrada pode ter extensão *sdf* e o ficheiro de saída ter extensão *pdb*. ^[86]

O ajuste acima mencionado foi realizado em todos os ficheiros que compõem as bases de dados grandes. Uma vez realizado o tratamento procedeu-se então à criação das bases de dados. O programa utilizado para o efeito foi o VLifeMDS versão 3.5, que também é o programa utilizado para a execução do rastreio utilizando os farmacóforos. Utilizando o programa VLifeMDS podemos aceder a diferentes módulos, como por exemplo o ChemDBS. É neste módulo que são criadas as bases de dados e realizado o respectivo rastreio. ^[87]

Os formatos das extensões dos ficheiros de entrada suportados para a criação da base de dados são os seguintes *sdf*, *mol2*, *SMILES* e *mds*. Como os ficheiros de entrada originais já se encontravam numa extensão compatível com o programa, não foi necessário proceder a nenhuma conversão. Uma vez iniciado o módulo utiliza-se a opção criar base de dados, e selecciona-se o(s) ficheiro(s) que se pretende utilizar para criar a base de dados. ^[87]

O tempo necessário para a criação de uma base de dados com 25000 moléculas foi, em média, de 15 minutos.

Uma vez criada a base de dados obtêm-se três ficheiros em formato Access. Aqui podemos encontrar: o ficheiro *Molecule* que contém as informações referentes ao nome do ficheiro de entrada e seu formato, assim como, o nome da molécula; o ficheiro *Descriptor* que contém os valores dos descritores moleculares calculados pelo programa, como por exemplo massa molecular, número de aceptores e dadores de hidrogénio, número de ligações com rotação livre, número de átomos (C, H, S, N, ...), índices de Balabam, entre outros, num total de 290 descritores moleculares; no terceiro ficheiro, *StructuralKeys*, podemos encontrar os descritores moleculares constitucionais. Estes dois últimos ficheiros Access podem ser muito úteis para outro tipo de estudos. [87]

Os ficheiros Microsoft Access podem ser acedidos e posteriormente adicionados novos campos com diversas informações referentes às moléculas assim como adicionar novas estruturas. [87]

Com a criação das bases de dados, podemos passar à fase seguinte, a realização do rastreio utilizando o farmacóforo.

Tabela 5: Número de estruturas que consta em cada base de dados após realização dos passos anteriores.

Ficheiro	Número de Estruturas	
	Inicial	Base de Dados
NCI	260071	257342
ArrayBioPharm	941	941
DrugBank	4886	4825
ChemBridge	436793	436763
BioBlocks	2000	54

No mesmo módulo do programa, que utilizamos para a criação das bases de dados, encontra-se uma opção *pharmacophore search*, onde escolhemos a base de dados na qual pretendemos realizar o rastreio, onde definimos as características do farmacóforo de interesse para o alvo biológico em estudo (por cada par de características definida é estabelecida uma distância previamente calculada, e em relação a esta distância é atribuída uma percentagem de tolerância máxima e mínima, que pode ou não ser o mesmo valor para este estudo foi de 20%).

Uma vez que, já tínhamos realizado a preparação referida anteriormente, não se escolheu a opção de optimização das moléculas e a opção de gerar conformações das moléculas antes do rastreio.

No final de cada rastreio, obtemos uma tabela onde é possível visualizar os valores de RMSD (desvio quadrático médio) para cada molécula e a sua estrutura 2D, assim como, o nome ou código da molécula em questão.

Para uma melhor visualização e exploração dos resultados, procedeu-se à análise visual destes mesmos resultados.

4.8.2 Aplicação dos Filtros

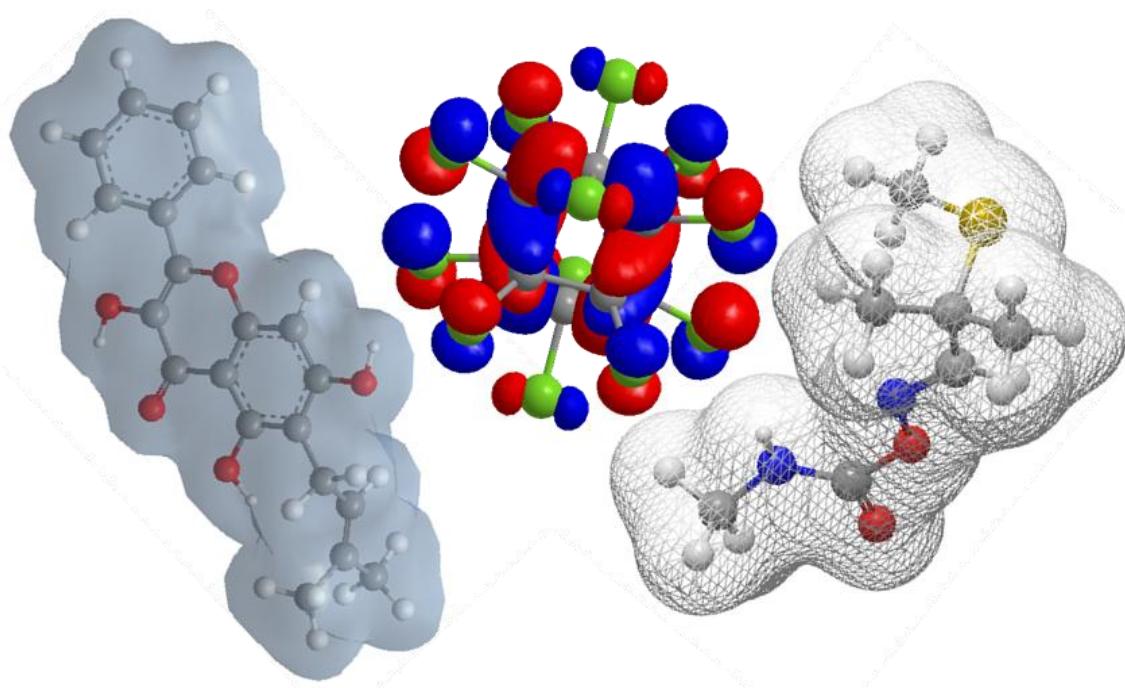
Dos resultados obtidos após o rastreio, fez-se a separação por incrementos de 0,1 unidades de RMSD e efectuou-se a contagem do número de estruturas obtidas por cada incremento. Esta contagem foi realizada para as diferentes bases de dados em estudo e para os diferentes farmacóforos obtidos.

O passo seguinte foi a aplicação de um filtro, de modo a restringir o número de estruturas obtidas após o rastreio, para que o grupo final de estruturas obtidas seja um conjunto de estruturas com maior potencialidade para o alvo pretendido, o filtro foi a utilização das estruturas com RMSD inferior a 0,1.

Na etapa seguinte utilizou-se um segundo filtro utilizado foi a observância das regras de Lipinski, que são quatro regras. As regras são: as moléculas têm, no máximo, cinco doadores de ligações de hidrogénio; as moléculas têm, no máximo, 10 aceitadores de ligações de hidrogénio; as moléculas têm, no máximo, uma massa molecular de 500; as moléculas têm, no máximo, um coeficiente de partição octanol – água de 5. ^[49]

CAPÍTULO V

RESULTADOS E DISCUSSÃO



Cap. V - Resultados e Discussão

5.1 Descritores Moleculares

Após a pesquisa referente às estruturas para os diferentes alvos moleculares, foi possível estabelecer um intervalo de concentrações para as K_d . Assim, os valores de K_d referentes aos flavonóides inibidores da P-gp, encontram-se no intervalo de concentrações $[2,00 \times 10^{-8} - 3,74 \times 10^{-5}]M$; para os flavonóides não inibidores da P-gp foi-lhes atribuído o valor de concentração $1 \times 10^{-3}M$. [4], [21], [34]

Em relação aos compostos não flavonóides que não são transportados pela P-gp, encontram-se no intervalo de concentrações $[3,00 \times 10^{-7} - 3,00 \times 10^{-3}]M$. Os compostos que são transportados (substratos) pela P-gp foi-lhes atribuída uma concentração igual a 0,1M, sendo este o valor para o qual um composto é considerado como sendo transportado por esta proteína. [36], [37], [38]

Uma vez realizada esta tarefa, procedeu-se então ao cálculo dos descritores moleculares. Em média foram obtidos 382 descritores moleculares para os flavonóides e 401 descritores moleculares para os substratos.

Após a aplicação do método heurístico, obtivemos um conjunto de 63 descritores moleculares para o conjunto dos flavonóides em que a correlação individual de cada descritor se encontra entre $[0,5374 - 0,0121]$. No caso do conjunto dos substratos da P-gp, obtivemos um conjunto de 90 descritores moleculares em que a correlação individual está compreendida entre $[0,3516 - 0,0192]$.

No final, o método apresentou-nos dois conjuntos com 10 rectas cada. No primeiro conjunto as 10 rectas estão ordenadas pelo valor do coeficiente de correlação (R^2) e no segundo grupo pelo valor do teste-F (F). Foram seleccionados quatro conjuntos de descritores moleculares em que cada conjunto contém um número diferente de descritores. No primeiro grupo constituído por seis descritores moleculares, a melhor recta tem um $R^2=0,7553$; $F=43,7305$; $s^2=0,6409$; $R_{CV}^2=0,6846$, sendo os descritores moleculares que compõem a recta encontram-se na tabela seguinte.

Tabela 6: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.

Abreviatura	Descrição	Teste-t
MlogP	Coeficiente de partição octanol – água de Moriguchi.	10,6064
AlogP2	Quadrado do coeficiente de partição octanol – água de	-6,6747

	Ghose-Crippen ($\log P^2$).	
IHA	Calor interno (300K) / número de átomos.	3,5855
MASEOA	Estado de energia atómico máximo para um átomo de Oxigénio.	2,9329
VHC	Capacidade calor vibracional da molécula (T=300K).	9,6418
MRCA	Repulsão mínima electrão – electrão para um átomo de carbono.	3,8694

A recta obtida através dos descritores acima mencionados.

$$pK_d = -5,5185 \times 10^2 + 1,6722(M\log P) + 6,3072 \times 10^{-2}(VHC) - 1,0406 \times 10^{-1}(A\log P^2) + 3,8092(IHA) + 5,3515 \times 10^{-1}(MRCA) + 1,6551(MASEOA)$$

Através da recta obtida para este caso específico podemos constatar que com a diminuição do valor de ALOGP2 diminui o valor da propriedade, para os restantes descritores da recta, com o aumento do valor destes, aumenta o valor da propriedade. Comparativamente aos valores do teste-t, é de referir que quanto maior o seu valor absoluto, mais significativo é o descritor no modelo.

Para o segundo conjunto de descritores foram utilizados três descritores, com a melhor recta de correlação com $R^2=0,6899$; $F=65,2564$; $s^2=0,7846$; $R_{CV}^2=0,6278$.

Tabela 7: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.

Abreviatura	Descrição	Teste-t
MlogP	Coeficiente de partição octanol – água de Moriguchi.	9,2913
AlogP2	Quadrado do coeficiente de partição octanol – água de Ghose-Crippen ($\log P^2$).	-5,0412
VHC	Capacidade calor vibracional da molécula (T=300K).	8,0529

A recta obtida através dos descritores acima mencionados.

$$pK_d = -4,2135 \times 10^{-1} + 1,1395(M\log P) + 5,3850 \times 10^{-2}(VHC) - 7,6358 \times 10^{-2}(A\log P^2)$$

Através da recta obtida utilizando apenas três descritores moleculares podemos constatar que com a diminuição do valor de ALOGP2 diminui o valor da propriedade,

para os restantes descritores da recta, com o aumento do valor destes, aumenta o valor da propriedade, o mesmo se constatou no para os mesmos descritores moleculares do modelo anterior. Comparativamente aos valores do teste-t, verifica-se que os valores absolutos do teste-t são elevados logo são muito significativos no modelo.

O terceiro conjunto de descritores moleculares escolhido para aplicar o método de *machine learning* foi baseado nos descritores com maior valor de correlação individual, deste modo, os descritores moleculares encontram-se na tabela seguinte.

Tabela 8: Descritores escolhidos com os respectivos valores de correlação individual.

Abreviatura	Descrição	Correlação Individual
TMEIA	Interacção electrostática molecular total / número de átomos.	0,4053
AlogP	Coefficiente de partição octanol – água de Ghose-Crippen (logP).	0,5374
NOELA	Número de níveis electrónicos ocupados / número de átomos.	0,3582

O último conjunto de descritores moleculares utilizados neste estudo foi baseado em escolha aleatória, mas tendo em conta que os descritores moleculares escolhidos para este conjunto não tivessem sido utilizados nos conjuntos anteriores.

Tabela 9: Descritores escolhidos aleatoriamente com os respectivos valores de correlação individual.

Abreviatura	Descrição	Correlação Individual
MBO	Ordem de ligação pi – pi máximo.	0,2399
FHFA	Calor final de formação / número de átomos.	0,3063
PMIBA	Momento principal de inércia B / número de átomos.	0,2295
ZPVE	Energia de vibração de uma molécula a zero absoluto.	0,2530

Aplicamos o mesmo tratamento realizado anteriormente mas para os compostos não flavonóides transportados pela P-gp, escolhendo-se a recta com os seguintes

parâmetros, $R^2=0,7256$; $F=21,1596$; $s^2=1,1314$; $R_{CV}^2=0,6350$ com os seguintes descritores moleculares que se encontram-se na tabela seguinte.

Tabela 10: Descritores que compõem a melhor recta de previsão e os respectivos valores do teste-t.

Abreviatura	Descrição	Teste-t
MPC	Carga parcial máxima (Qmax)	-5,6928
SIC0	Conteúdo informação estrutural (ordem 0)	5,0634
CIC2	Conteúdo de informação complementar (ordem 2)	-5,2117
MPCCA	Carga parcial máxima para um átomo de C [Zefirov's PC]	-4,4462
WNSA-2	WNSA-2 <i>Weighted</i> PNSA (PNSA2*TMSA/1000) [Zefirov's PC]	-3,6873
RPCG	Carga positiva relativa (QMPOS/QTPLUS) [Zefirov's PC]	2,9031

A recta obtida através dos descritores acima mencionados.

$$pK_d = 3,6468 - 6,3461 \times 10^1(\text{MPC}) + 2,6205 \times 10^{-1}(\text{SIC0}) - 2,7022 \times 10^{-2}(\text{CIC2}) - 2,9560 \times 10^1(\text{MPCCA}) - 1,3747 \times 10^{-2}(\text{WNSA-2}) + 2,0157 \times 10^1(\text{RPCG})$$

Através da recta obtida utilizando seis descritores moleculares podemos constatar que através da diminuição do valor dos seguintes descritores MPC, CIC2, MPCCA e WNSA-2, diminui o valor da propriedade, sendo que com o aumento de dos valores destes descritores SIC0 e RPCG, aumenta o valor da propriedade. Comparativamente aos valores do teste-t, é de referir que quanto maior o seu valor absoluto, mais significativo é o descritor no modelo, neste modelo esses valores não são tão elevados quanto os valores dos modelos apresentados anteriormente.

5.2 Machine Learning

Na realização do estudo dos métodos de *machine learning* tanto para o SVM como para o RF, foram necessárias utilizar as estruturas dos compostos e os seus valores de constante de dissociação e de Michaelis, e para isso foram submetidos aos vários processos já acima mencionados.

Os descritores moleculares utilizados nestas duas metodologias foram obtidos usando o método heurístico acima mencionado. A escolha do modelo de SVM e RF baseou-se no número de FN, FP, TP e TN obtidos pela “matriz de confusão” e a partir destes calcularam-se os parâmetros de validação, sendo que os valores apresentados, representam uma média de seis conjuntos de treino e teste construídos.

Os resultados aqui apresentados referem-se à utilização de métodos de *machine learning* para uma família de compostos, os flavonóides, tendo como alvo a P-gp.

5.2.1 SVM – Flavonóides Inibidores da P-gp.

Tabela 11: Parâmetros obtidos na validação do modelo, utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 1 para a família dos flavonóides.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
3Desc	Linear	86	72	100	100	78
	Polinomial	67	35	99	99	61
	RBF	86	72	100	100	78
	Sigmóide	86	72	100	100	78
3DescInd	Linear	83	70	95	94	76
	Polinomial	73	78	69	72	76
	RBF	82	69	95	93	76
	Sigmóide	83	70	97	96	77
4Desc	Linear	83	75	90	89	79
	Polinomial	83	66	99	99	75
	RBF	83	75	91	90	79
	Sigmóide	83	75	90	89	79
6Desc	Linear	87	75	98	98	80
	Polinomial	63	25	100	100	57
	RBF	85	75	96	95	80
	Sigmóide	85	74	96	95	79

Analisando os resultados acima mencionados, verificou-se valores elevados de precisão entre 82% e 87% com uma especificidade que em alguns casos chega aos

100%. No entanto, a sensibilidade é menor, assim como a VNP. Comparando os diferentes *kernels*, constata-se que o *kernel* polinomial apresenta nos diferentes conjuntos, valores muito mais baixos, e que com os restantes *kernels* obtêm-se valores muito semelhantes.

Comparando os modelos a nível do número de descritores, verificou-se que com a utilização de três descritores moleculares obtêm-se melhores valores de previsão que os restantes grupos de descritores.

Tabela 12: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 1 ao conjunto de teste.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
3Desc	Linear	75	80	70	73	79
	Polinomial	70	40	100	100	63
	RBF	75	83	67	72	81
	Sigmóide	78	83	73	76	82
3DescInd	Linear	73	77	70	71	78
	Polinomial	67	80	53	62	78
	RBF	73	77	70	71	77
	Sigmóide	73	73	73	73	74
4Desc	Linear	70	77	63	68	75
	Polinomial	72	73	70	71	73
	RBF	73	77	70	72	77
	Sigmóide	73	77	70	73	77
6Desc	Linear	72	77	67	69	77
	Polinomial	68	37	100	100	62
	RBF	70	77	63	67	76
	Sigmóide	70	77	63	67	76

Aplicando os modelos de SVM Tipo 1 ao conjunto de teste verificou-se que os valores de precisão são bons, estando na maioria dos casos acima dos 70%, sendo os valores de sensibilidade e VPP superiores ao valores de especificidade e VNP. Tal como seria de esperar os modelos SVM com *kernel* polinomial apresentam baixos valores de previsão.

Comparando os modelos obtidos para os diferentes *kernels* com base na validação acima mencionada, podemos referir que o modelo SVM com o *kernel* sigmóide utilizando apenas três descritores, apresenta melhores resultados e quando aplicado ao conjunto de teste obtemos também bons valores. Comparando os restantes *kernels* para os diferentes conjuntos de descritores podemos verificar que os valores não se diferenciam muito.

Tabela 13: Parâmetros obtidos na validação do modelo, utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 2 para a família dos flavonóides.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
3Desc	Linear	90	83	96	95	86
	Polinomial	86	74	98	98	79
	RBF	90	84	96	96	86
	Sigmóide	89	83	95	95	85
3DescInd	Linear	76	67	86	79	75
	Polinomial	87	79	94	93	82
	RBF	82	76	88	89	78
	Sigmóide	83	77	89	88	80
4Desc	Linear	79	79	80	83	78
	Polinomial	83	71	94	93	77
	RBF	85	78	92	91	81
	Sigmóide	82	77	87	86	79
6Desc	Linear	92	89	96	96	90
	Polinomial	88	86	90	91	87
	RBF	94	92	96	96	93
	Sigmóide	91	87	95	95	89

Na tabela acima mencionada apresentamos o caso de modelos obtidos por SVM do tipo 2, e para este caso calcularam-se os mesmos parâmetros da validação.

Neste tipo de classificação os valores de previsão e especificidade encontram-se acima dos 80%, sendo que a especificidade e a VNP se encontram entre 75 e 90%. Para este tipo de classificação, obtivemos modelos com melhores valores de precisão quando

comparados com tipo de classificação anterior, independentemente do número ou tipo de *kernel* usado.

Tal como no caso anterior, o *kernel* polinomial apresenta os piores valores excepto quando utilizando um conjunto de três descritores.

Com base nos modelos e comparando diferentes *kernels* usados nos diferentes conjuntos de descritores, podemos referir que o *kernel* com melhores valores e que nos dará melhores resultados no futuro será o *kernel* RBF utilizando seis descritores, uma vez que os seus valores de validação são superiores aos restantes.

Tabela 14: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 2 ao conjunto de teste.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
3Desc	Linear	75	87	63	70	84
	Polinomial	75	80	70	73	79
	RBF	78	87	70	75	85
	Sigmóide	75	83	67	72	81
3DescInd	Linear	68	67	70	68	71
	Polinomial	70	77	63	67	76
	RBF	78	77	80	79	79
	Sigmóide	72	77	67	69	77
4Desc	Linear	70	83	57	66	80
	Polinomial	70	73	67	68	74
	RBF	70	77	63	68	75
	Sigmóide	72	80	63	70	78
6Desc	Linear	68	77	60	65	74
	Polinomial	73	80	67	70	81
	RBF	75	83	67	70	84
	Sigmóide	77	83	70	72	84

Aplicando os modelos de SVM Tipo 2 ao conjunto de teste verificou-se que os valores de precisão são bons na maioria dos casos, estando acima dos 70%, sendo os valores de sensibilidade e VPP superiores aos valores de especificidade e VNP. Tal como seria de esperar os modelos SVM com *kernel* linear e polinomial apresentam baixos valores de previsão tal como nos restantes parâmetros.

Através dos resultados obtidos para os diferentes *kernels* e com base na validação acima mencionada podemos referir que o *kernel* sigmóide utilizando apenas três descritores, apresenta melhores resultados quando aplicado ao conjunto de teste. Comparando os restantes *kernels* para os diferentes conjuntos de descritores podemos verificar que os valores dos parâmetros da validação não se diferenciam muito.

Aplicando os modelos obtidos nos conjuntos de treino aos conjuntos de teste e comparando os diferentes modelos com base nos valores da validação, podemos verificar que o melhor modelo é o que usa o *kernel* RBF com seis descritores moleculares.

A escolha do modelo referido anteriormente como o melhor modelo, deveu-se ao facto dos parâmetros da validação no conjunto de treino serem superiores aos dos restantes modelos. No entanto, quando o modelo é aplicado ao conjunto de teste os parâmetros da validação, em alguns casos, são um pouco inferiores aos obtidos para os outros modelos. Esta escolha baseou-se também no facto deste modelo apresentar o menor número de FN.

Observando os resultados obtidos referentes aos parâmetros da validação para os modelos criados, verifica-se que apesar de serem elevados para o conjunto de treino, quando aplicados ao conjunto de teste o mesmo não se verifica. Este facto está relacionado com o número de moléculas presentes no conjunto de teste, como este é constituído por dez moléculas, a ocorrência de um erro de classificação diminui 10% em cada valor dos parâmetros da validação.

5.2.2 RF – Flavonóides Inibidores da P-gp.

Tal como foi abordado anteriormente a criação dos modelos assim como os dados a utilizar, os conjuntos de descritores e o cálculo dos parâmetros da validação foram os mesmos, a única diferença é a utilização de um conjunto extra de descritores moleculares. Assim sendo, na tabela seguinte encontram-se os resultados obtidos dos modelos para os diferentes conjuntos de descritores moleculares.

Tabela 15: Validação dos modelos obtidos utilizando RF.

Nº Descritores	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
63Desc	79	76	82	80	78
3Desc	83	81	86	85	82
3DescInd	76	71	81	79	74
4Desc	72	71	73	71	73
6Desc	86	81	90	89	83

Em termos de percentagens de precisão, obtemos o maior valor utilizando seis descritores seguido da utilização de três descritores moleculares, sendo qualquer um destes modelos capaz de nos fornecer bons resultados. Nestes dois casos a sensibilidade é igual mas na especificidade a utilização do modelo de seis descritores é superior.

Como no método de RF o problema de *overfitting* é pouco provável, utilizaram-se então 63 descritores mas os valores dos parâmetros são inferiores aos obtidos utilizando o conjunto de seis ou três descritores moleculares.

Tabela 16: Valores de OOB para cada um dos modelos obtidos por RF.

	3Desc	3DescInd	4Desc	6Desc	63Desc
OOB (%)	17,07	23,81	26,98	15,87	20,24

O valor de OOB deu-nos uma estimativa da capacidade de previsão do modelo, sendo que quanto menor o valor de OOB melhor a capacidade de previsão. Comparando as diferentes percentagens de erro OOB, estes encontram-se em valores aceitáveis e que estes valores vão de encontro com a boa capacidade de previsão do modelo.

Tabela 17: Aplicação dos modelos obtido anteriormente utilizando os RF.

Nº Descritores	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
63Desc	70	80	60	67	75
3Desc	70	80	60	67	75
3DescInd	70	80	60	67	75
4Desc	80	80	80	80	80
6Desc	70	80	60	67	75

Aplicando os modelos anteriormente obtidos aos conjuntos de teste, verificou-se que obtivemos os mesmos valores, excepto para o conjunto de quatro descritores em que os valores foram os melhores.

Para este método escolheu-se o modelo que usa seis descritores como o melhor modelo, uma vez que os valores da validação são superiores e quando aplicado obtém-se bons valores. A não escolha do modelo com quatro descritores, deve-se aos valores baixos dos parâmetros da validação do modelo. Os baixos valores dos parâmetros da validação no conjunto de teste deve-se a mesma razão que nos SVM.

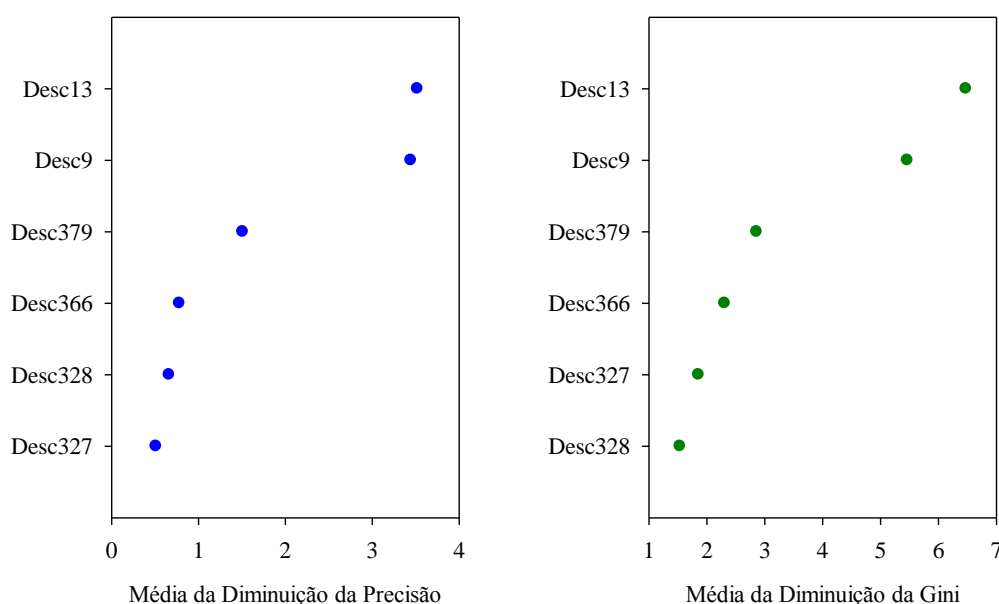


Figura 9: Importância das variáveis para o modelo de RF com seis descritores moleculares.

Analisando a figura anterior e usando o RF, foi possível saber de um conjunto de descritores moleculares quais os que são os mais importantes, sendo que quanto maior o valor da diminuição devida a um dado descritor mais importante é essa variável.

Tanto num gráfico como no outro existem duas variáveis que são mais importantes e destacam-se das restantes, como sendo as mais importantes, estas duas variáveis correspondem a:

- Desc9 – Coeficiente de partição octanol – água de Moriguchi.
- Desc13 – Quadrado do coeficiente de partição octanol – água de Ghose-Crippen ($\log P^2$).

Podemos formular que para os resultados deste caso e para este método, a actividade dos ligandos deve estar relacionada com a hidrofobicidade.

5.2.3 Comparação SVM e RF

Para verificar qual o melhor método de classificação efectuou-se então a comparação dos dois métodos abordados anteriormente. Esta comparação foi baseada nos valores dos parâmetros da validação e o número de FN. Utilizou-se o melhor modelo de cada conjunto de descritores e comparou-se com o modelo do método RF com o mesmo número de descritores.

Três descritores moleculares:

Comparando os dois modelos para este conjunto de descritores verifica-se que o número de FN e tem valores piores no modelo de RF, isto reflecte-se nos parâmetros de validação onde estes valores são melhores para o modelo de SVM utilizando o *kernel* RBF, tanto no conjunto de treino como no conjunto de teste.

Três descritores moleculares (correlação individual):

Neste caso os valores de FN e FP no modelo de RF são piores no conjunto de treino mas no conjunto de teste apresentam valores comparáveis aos obtidos com o modelo de SVM. Assim sendo, nos parâmetros da validação os modelos de SVM com o *kernel* RBF ou polinomial apresentam melhores valores no conjunto de treino e para o conjunto de teste apresentam valores comparáveis.

Quatro descritores moleculares:

O número de FN apresentam o mesmo valor nos dois modelos, no entanto o número de FP é pior no modelo RF para o conjunto de treino, mas para o conjunto de teste os valores de FP são melhores aos obtidos pelo modelo de SVM. Analisando os parâmetros de validação para o conjunto de treino o modelo de SVM com o *kernel* RBF obteve melhores resultados no conjunto de treino, e para o conjunto de teste os melhores resultados foram obtidos com o modelo RF.

Seis descritores moleculares:

Comparando este conjunto de descritores para os dois métodos em estudo verificou-se que o número de FP e FN são melhores no modelo SVM, considerando o conjunto de treino. Para o conjunto de teste os valores de FN e FP em ambos os modelos são iguais. Comparando os parâmetros de validação verificou-se que no

conjunto de treino obtêm-se melhores valores utilizando o modelo SVM com o *kernel* RBF enquanto no conjunto de teste os resultados são iguais.

Sessenta e três descritores moleculares:

Neste caso em particular e por razões de *overfitting* não foi realizado um modelo utilizando SVM. Neste caso criou-se um modelo de RF utilizando 63 descritores, e não se verificou uma diferença muito grande quando comparando com outros modelos de RF com diferentes conjuntos descritores.

5.2.4 SVM – Substratos da P-gp.

Os resultados seguintes referem-se à utilização do SVM para um grupo de compostos não flavonóides que são transportados pela P-gp. O tratamento realizado nesta secção foi ligeiramente diferente do descrito anteriormente, uma vez que só foi realizado o estudo de um único conjunto de descritores e não foi aplicado o RF, sendo as restantes operações realizadas da mesma forma.

Tabela 18: Parâmetros obtidos na validação do modelo utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do tipo 1.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
6Desc	Linear	90	95	84	86	95
	Polinomial	76	98	55	68	97
	RBF	81	93	69	75	90
	Sigmóide	79	86	71	75	84

Com a realização do SVM usando diferentes *kernels* e a classificação do Tipo1 verifica-se, que em qualquer dos modelos apresenta valores precisão superiores a 76%, sendo o modelo linear o melhor. No entanto, o modelo polinomial apresenta um valor superior na sensibilidade e VNP mas o seu valor de precisão é o mais baixo.

Tabela 19: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 1 ao conjunto de teste onde calculou-se a percentagem dos parâmetros de validação.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
6Desc	Linear	75	100	60	61	100
	Polinomial	67	100	49	53	100
	RBF	69	90	57	55	93
	Sigmóide	58	70	51	45	78

Utilizando os modelos obtidos anteriormente e aplicando aos conjuntos de teste criados, verificou-se que o modelo linear apresenta melhores resultados de previsão que os restantes modelos, apresentando no entanto uma especificidade na ordem dos 60% e em contrapartida uma sensibilidade de 100%. O modelo que utiliza o *kernel* sigmóide aplicando ao conjunto de teste apresentou resultados pobres.

Tabela 20: Parâmetros obtidos na validação do modelo utilizando o SVM e o conjunto de treino para a classificação do Tipo 2.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
6Desc	Linear	94	95	93	93	95
	Polinomial	93	97	89	90	97
	RBF	95	96	93	93	96
	Sigmóide	92	92	93	93	92

Utilizando classificação do Tipo 2, verificou-se que os parâmetros encontram-se acima dos 90%. Assim sendo, qualquer um destes modelos poderia ser considerado um bom modelo. Obtivemos valores de precisão elevados, assim como nos valores de sensibilidade e especificidade.

Tabela 21: Parâmetros obtidos na aplicação do modelo de SVM Tipo 2 ao conjunto de teste onde calculou-se a percentagem dos parâmetros de validação.

Nº Descritores	Kernel	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VNP (%)
6Desc	Linear	78	100	66	66	100
	Polinomial	75	95	63	61	95
	RBF	80	100	69	66	100
	Sigmóide	80	95	71	70	97

Na aplicação dos modelos anteriores aos conjuntos de teste verificou-se um aumento nos valores nos parâmetros da validação quando comparados com os valores da classificação do Tipo1. É possível verificar na tabela anterior que os valores de sensibilidade são elevados e em contrapartida os valores de especificidade são um pouco baixos.

Assim, o modelo escolhido com base nos parâmetros da validação do conjunto de treino e teste, para este caso específico, é o modelo que utiliza o *kernel* RBF.

5.3 Farmacóforo

5.3.1 Conjuntos

Com o intuito de obter um conjunto de características que nos permitisse estabelecer quais são as características mínimas necessárias para que uma molécula seja activa, utilizou-se o método do farmacóforo. Este método é capaz de identificar potenciais inibidores ou substratos de um alvo que se pretenda estudar.

Através do programa *PharmaGist* tentou-se obter um farmacóforo para este conjunto de moléculas os substratos, não nos foi possível obter um farmacóforo com a totalidade das moléculas em questão, porque não foram encontradas um mínimo de três características iguais. Procedeu-se então a uma selecção, que consistiu num primeiro passo na remoção de compostos macrocíclicos.

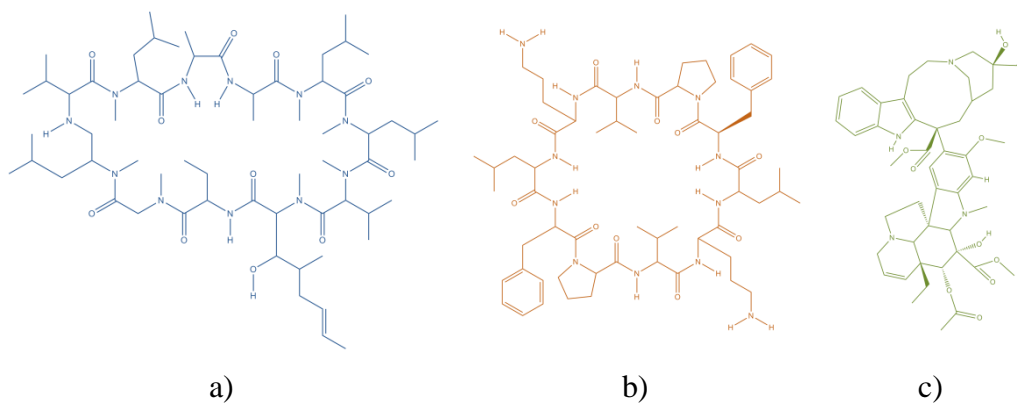


Figura 10: Estruturas que foram eliminadas devido ao seu tamanho, a) ciclosporina A, b) gramicidina S e c) vimblastina.

No segundo passo removeu-se um dos isômeros existentes de alguns compostos como o R-verapamil, S-verapamil e traohidrobupriona, a razão pela qual estes compostos foram removidos, foi por não terem influência no farmacóforo final. Os compostos que se seguem, não fizeram parte do conjunto utilizado para a criação do farmacóforo, uma vez que as suas características individuais não estavam em consonância com a maioria das restantes estruturas. Neste grupo foram incluídos as seguintes estruturas.

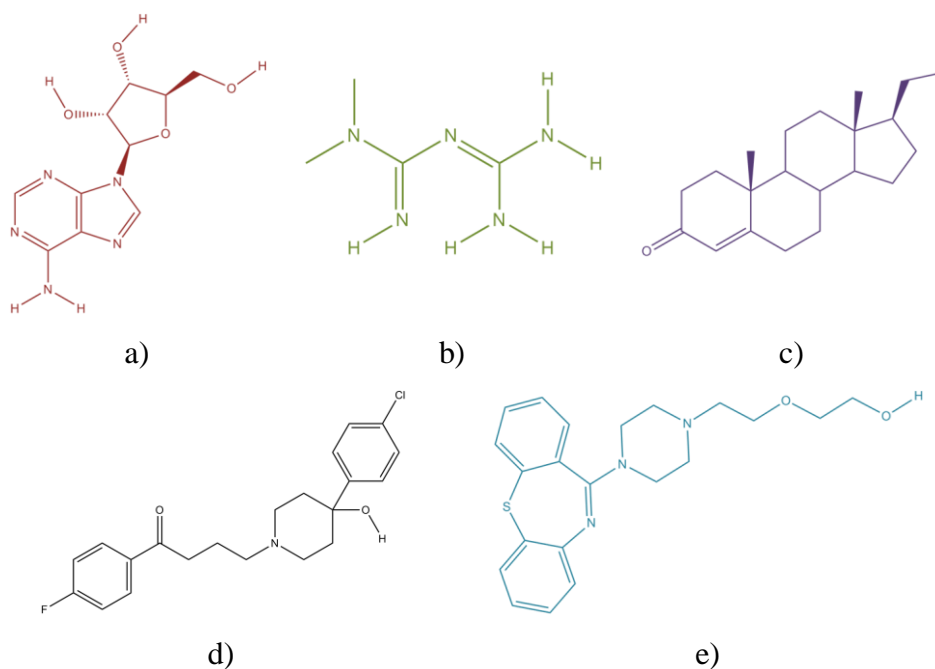


Figura 11: Representações das estruturas que não contribuíram para o farmacóforo final, a) adenosina, b) metformina, c) progesterona, d) haloperidol e e) quetiapina.

Com a eliminação dos compostos acima mencionados ficou-se com um grupo de 17 estruturas com o qual foi criado o farmacóforo.

A razão da realização deste método para os substratos da P-gp, deveu-se ao facto de ser de grande interesse, uma vez que, uma estrutura que está a ser desenhada para um alvo específico e esta preencher os requisitos mínimos necessários, isto é, a estrutura se adequar ao farmacóforo, então, existe grande probabilidade deste ser transportado pela P-gp, logo sintetizá-lo não seria viável.

O servidor também nos forneceu uma hiperligação que nos direccionou para o resultado pretendido o farmacóforo, onde foi possível observar quais as características que o compõem.

5.3.2 Características

Tabela 22: Constituição e identificação dos farmacóforos para os diferentes alvos em estudo.

Farmacóforo	Score (%)	Nº de Moléculas	Nº de Características	Características		
				AA	ALH	IH
Inibidores da P-gp	38,24	26	3	2	1	0
Substratos da P-gp	16,63	17	3	1	1	1
Inibidores da p53	23,24	15	3	1	2	0
Inibidores da p53-MDM2	24,87	14	3	2	1	0

Pode-se encontrar no mesmo ficheiro do farmacóforo a molécula que foi utilizada como elemento base do mesmo. ^[37] O ficheiro de saída contém o alinhamento de todas as moléculas utilizadas assim como as coordenadas 3D de cada característica do farmacóforo obtido.

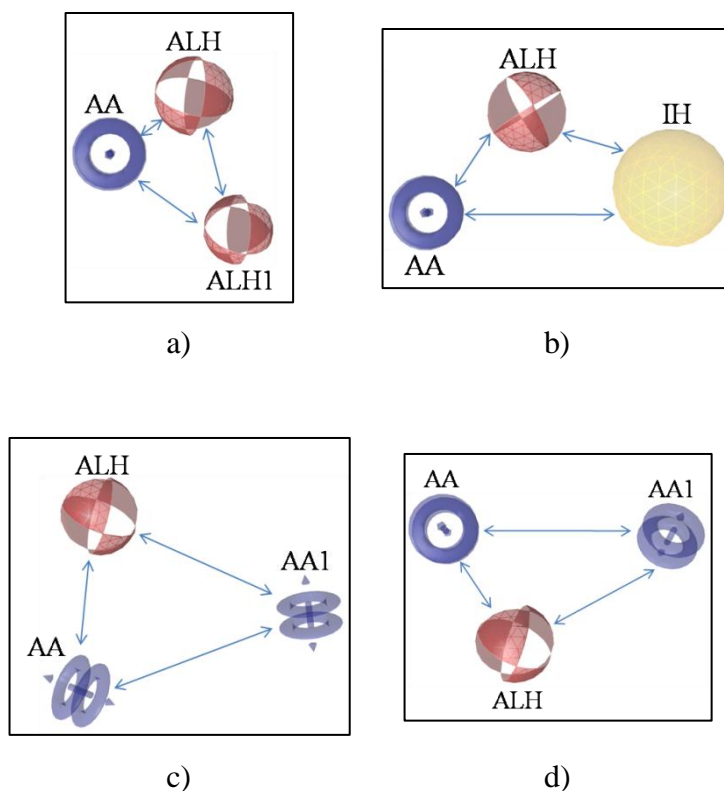


Figura 12: Exemplo ilustrativo dos farmacóforos obtidos utilizando o programa LigandScout, a) p53, b) Substratos da P-gp, c) Inibidores da ligação p53-MDM2, d) Inibidores de P-gp.

Os resultados obtidos referentes às distâncias entre as características para os diferentes alvos encontram-se na tabela seguinte.

Tabela 23: Tabela das distâncias entre cada característica para cada farmacóforo obtido.

Inibidores da P-gp		Substratos da P-gp	
Características	Distância	Características	Distância
AA-ALH	3,621	AA-ALH	3,666
AA-AA1	7,478	AA-IH	4,486
AA1-ALH	4,252	ALH-IH	3,169

p53		Inibidores da Ligação p53-MDM2	
Características	Distância	Características	Distância
ALH-ALH1	2,854	AA-ALH	4,484
AA-ALH1	3,431	ALH-AA1	6,723
AA-ALH	2,524	AA-AA1	5,405

Com as distâncias entre cada característica para cada farmacóforo descrito na tabela anterior, é possível criar estruturas simples ou complexas que preencham os requisitos mínimos.

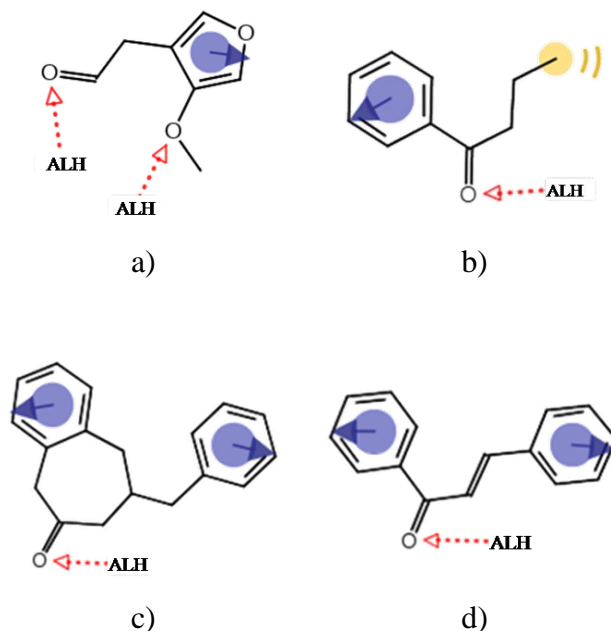


Figura 13: Exemplo de uma possível estrutura para cada um dos farmacóforos obtidos, a) Inibidores da p53, b) substratos da P-gp, c) Inibidores da ligação p53-MDM2 e d) Inibidores da P-gp.

Por sobreposição das estruturas com base nas características individuais de cada uma delas, obtivemos valores de *score* muito razoáveis, uma vez que os conjuntos abrangem uma grande variedade de estruturas químicas.

Nos resultados acima mencionados, pode-se verificar que nos quatro farmacóforos obtidos observamos que são constituídos por três características. Este é um número aceitável de características, uma vez que se obtivéssemos um número superior a três poderíamos estar a restringir a nossa selecção e tornar a pesquisa demasiado específica. Quanto à utilização de farmacóforos com um número inferior a três características, teríamos a situação inversa, os resultados obtidos após o rastreio seriam demasiado vastos e o conjunto de estruturas obtidas seria elevado, existindo a possibilidade de grande parte dessas estruturas não serem viáveis.

Após análise dos resultados obtidos para os farmacóforos dos diferentes alvos biológicos verifica-se, que das 8 características possíveis de identificar num farmacóforo existem duas que se encontram nos quatros farmacóforos obtidos neste estudo, nomeadamente, anel aromático e aceitador de ligações de hidrogénio.

Verifica-se que o farmacóforo para os inibidores da P-gp, assim como para os inibidores da p53 têm as mesmas características. No entanto, as distâncias entre as mesmas são muito diferentes.

Quanto às estruturas apresentadas na figura anterior, elas são muito simples, isto é, servem apenas de exemplo ou como *scaffold*, mas isto não impede que possamos obter estruturas muito complexas (desde que obedecem às distâncias entre as características e o tipo de característica), quando realizamos um rastreio virtual numa base de dados.

5.4 Rastreio Virtual

5.4.1 Distribuição

Após realização do procedimento experimental referente ao rastreio virtual obtivemos os resultados seguintes.

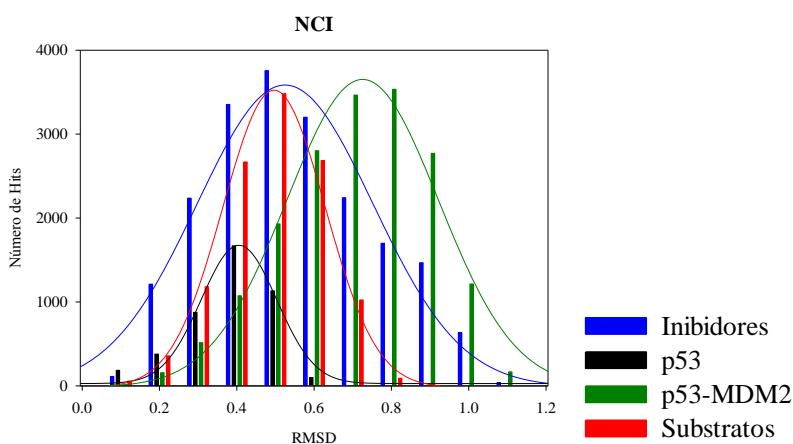


Figura 14: Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados NCI.

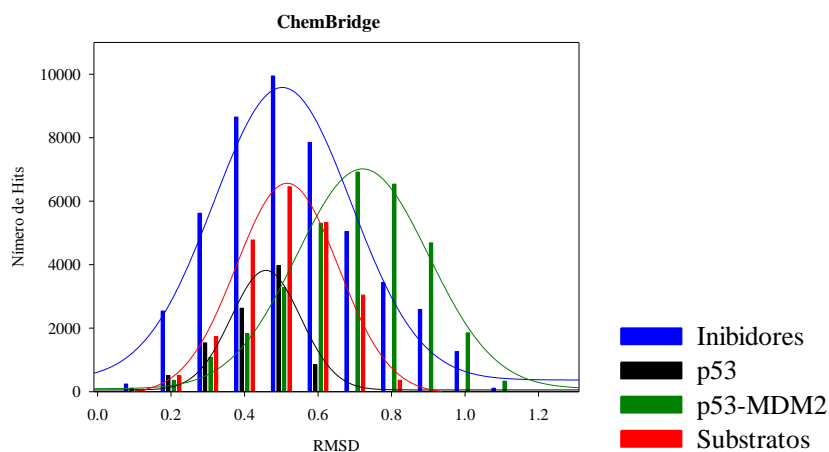


Figura 15: Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados ChemBridge.

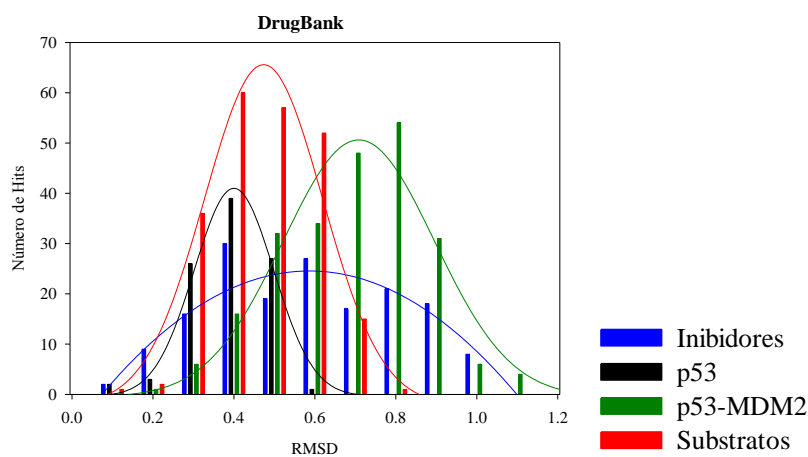


Figura 16: Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados DrugBank.

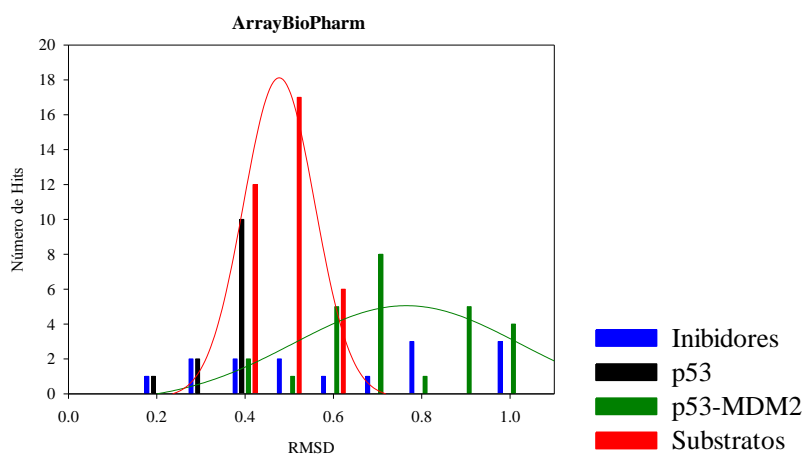


Figura 17: Gráfico representativo da distribuição dos do número de *hits* em função dos valores de RMSD e curvas de distribuição normal referentes à base de dados ArrayBioPharm.

Em relação ao rastreio da base de dados *BioBlocks* não foi possível efectuar a sua representação gráfica uma vez que o resultado obtido após o rastreio foi de três estruturas, uma referente ao farmacóforo dos inibidores da p53 e duas estruturas referentes ao farmacóforo dos substratos da P-gp.

Analisando os gráficos anteriores podemos verificar que a distribuição do número de estruturas em função dos valores de RMSD é uma distribuição normal, independentemente do farmacóforo utilizado e do alvo biológico. Para os casos das duas bases de dados maiores (NCI e ChemBridge) a distribuição é muito mais explícita, uma vez que o número de *hits* obtidos é muito maior comparativamente às restantes bases de dados.

Em relação à base de dados DrugBank, a distribuição dos *hits* em função dos valores de RMSD continua a ser uma distribuição normal, mas não é tão explícita quando comparada com as bases de dados maiores. Para esta mesma base de dados, os resultados obtidos para o farmacóforo dos inibidores da P-gp não tem uma distribuição normal. Para o caso da base de dados ArrayBioPharm, apenas obtivemos uma distribuição normal para esta base de dados, que foi para os substratos da P-gp. Para os resultados dos restantes farmacóforos, não temos uma distribuição normal, como se pode verificar pelo gráfico anterior e pela tabela seguinte.

Tabela 24: Valores de R^2 referentes a distribuição normal de cada farmacóforo aplicado às diferentes bases de dados.

Base de Dados	Farmacóforo			
	Inibidores	p53	p53-MDM2	Substratos
NCI	0,941	0,973	0,997	0,977
Chembridge	0,966	0,934	0,984	0,994
DrugBank	0,828	0,982	0,925	0,965
ArrayBioPharm	nd	nd	0,538	0,991
BioBlocks	nd	nd	nd	nd

Nota: nd – não foi possível detectar

É possível verificar por análise dos valores de R^2 que as distribuições descritas nos gráficos são distribuições normais. Pode-se ainda observar que os valores de R^2 se encontram entre [0,925 – 0,997]. Em relação à base de dados Bioblocks não foi possível

obter uma distribuição normal, logo também não foi possível calcular o R^2 , uma vez que não se obteve um número de estruturas suficientes.

Em relação aos dois casos onde se obteve uma R^2 inferior a 0,9 podemos referir, que a distribuição do número de *hits* em função dos valores de RMSD não é uma distribuição normal.

Assim sendo, utilizaram-se dois filtros: o primeiro filtro foi um valor de RMSD inferior a 0,1 para o caso da base de dados grandes (NCI, Chembridge), para as restantes bases de dados optou-se por utilizar todas as estruturas devolvidas pelo programa VLife após realização do rastreio virtual. A razão de utilizar o conjunto todo e não só as estruturas com RMSD inferior a 0,1 foi porque, o número de estruturas abaixo do valor referido anteriormente era praticamente nulo.

5.4.2 Aplicação dos Filtros

Tabela 25: Número de estruturas obtidas após aplicação do primeiro filtro.

Base de Dados	Farmacóforo			
	Inibidores	p53	p53-MDM2	Substratos
NCI	112	186	10	57
ChemBridge	241	105	56	72
DrugBank	167	98	232	224
ArrayBioPharm	15	13	26	35
BioBlocks	0	1	0	2

A partir das moléculas obtidas após o primeiro rastreio aplicou-se então o segundo rastreio. Assim sendo, todos os compostos que cumprem todas as regras de Lipinski foram seleccionadas para posterior estudo. Se uma molécula não cumprisse uma das regras era logo eliminada.

Tabela 26: Número de estruturas devolvidas após selecção e aplicação das regras de Lipinski.

Base de Dados	Farmacóforo			
	Inibidores	p53	p53-MDM2	Substratos
ArrayBioPharm	14	13	23	34
BioBlocks	0	1	0	2
DrugBank	91	65	126	165
NCI	71	112	7	28
ChemBridge	192	79	47	51

Como é possível visualizar na tabela anterior o número de estruturas obtidas é muito menor quando comparado com o número de estruturas iniciais. As figuras que se seguem demonstram a grande diversidade estrutural que se pretendia para cada alvo após a aplicação dos filtros.

5.4.3 Diversidade Estrutural

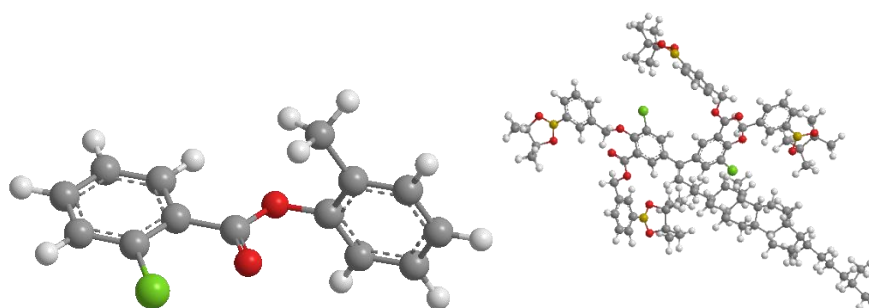


Figura 18: Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da P-gp, obtidas após aplicação das regras de Lipinski.

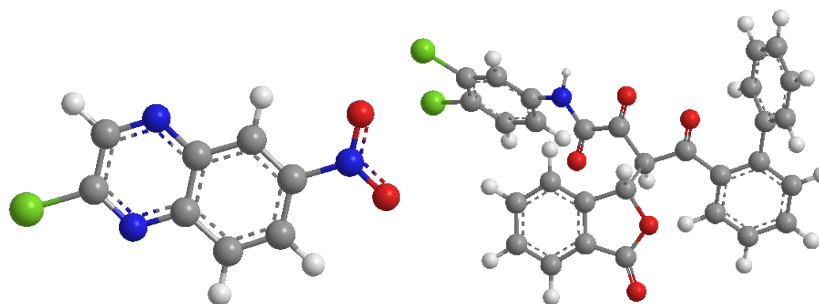


Figura 19: Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da p53, obtidas após aplicação das regras de Lipinski.

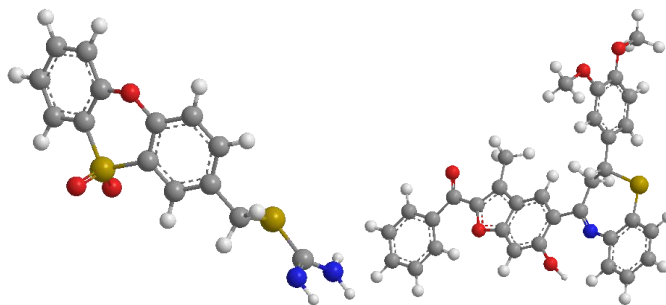


Figura 20: Exemplos de algumas estruturas, potenciais inibidores da ligação p53-MDM2, obtidas após aplicação das regras de Lipinski.

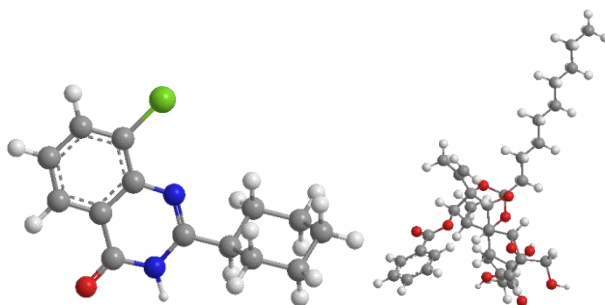


Figura 21: Exemplos de algumas estruturas, potenciais substratos da P-gp, obtidas após aplicação das regras de Lipinski.

Pode-se concluir após as tarefas realizadas, que um farmacóforo é um conjunto mínimo de características necessárias para que uma molécula seja activa diante do alvo biológico pretendido.

As estruturas obtidas por rastreio virtual utilizando cada farmacóforo e depois de aplicação dos filtros são considerados potenciais inibidores ou substratos de um determinado alvo biológico. As moléculas obtidas poderão não apresentar actividade perante o alvo, isto é, conter as características mínimas não é uma condição suficiente, mas é condição necessária.

Com a realização do rastreio obteve-se uma enorme diversidade de estruturas associado a cada farmacóforo, onde podemos encontrar moléculas diferentes mas com características e distâncias iguais.

Este estudo é importante para os fármacos e com uma vasta aplicabilidade, no caso do farmacóforo dos substratos da P-gp, pode ser utilizado para testar em possíveis compostos anti-cancerígenos para averiguar se estes poderão ser transportados caso possuam as características e as distâncias, caso possua este compostos nem chega a ser sintetizado. A utilização dos farmacóforos dos inibidores serve como uma primeira abordagem uma vez que possuem as características necessárias logo existe uma enorme

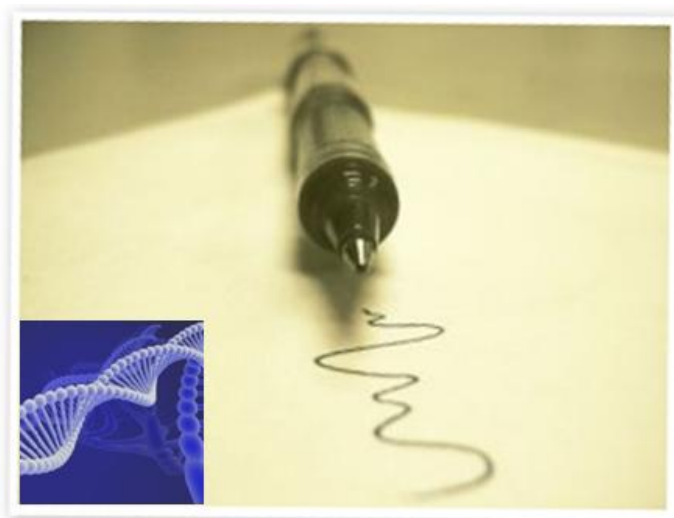
probabilidade de serem inibidores é também poder servir como *scaffold* para a descoberta de novos fármacos.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÃO E

PERSPECTIVAS

FUTURAS



Cap. VI – Conclusão e Perspectivas Futuras

6.1 Conclusão

A realização deste projecto de mestrado teve como objectivo encontrar um modelo computacional, utilizando métodos de *machine learning* que nos permita prever a capacidade de diversos compostos químicos, para inibir a glicoproteína-P com base nos descritores moleculares, e posteriormente a identificação de farmacóforos e realização do rastreio virtual para diversas proteínas. Após realização deste estudo para os diferentes métodos foi possível concluir que:

Descritores Moleculares

- O melhor modelo de SVM para os compostos inibidores da P-gp apresenta descritores que se encontram relacionados com a solubilidade.
- Utilizando o mesmo método que para os inibidores da P-gp mas em relação aos substratos, verifica-se que os descritores encontram-se associados ao conjunto de descritores moleculares electrostáticos.

Random Forest

- O modelo de RF que apresenta os melhores resultados foi o modelo que é constituído por seis descritores moleculares.
- A utilização de 63 descritores moleculares para obtenção do modelo provou não ser viável, uma vez que apresentou valores de precisão inferiores aos modelos com 3 e 6 descritores.

Support Vector Machine

- O melhor modelo de SVM obtido para os inibidores da P-gp foi o modelo que utilizou seis descritores moleculares através do kernel RBF.
- No caso do melhor modelo obtido para os substratos da P-gp obteve-se um modelo com o kernel RBF apresentando boa capacidade de previsão utilizando seis descritores moleculares.

- Os modelos escolhidos para cada alvo apresentam baixos valores de falsos negativos.

Farmacóforos

- Com o modelo obtido utilizando os flavonóides inibidores da P-gp obtivemos bons resultados, que após o rastreamento virtual revelaram-se muito interessantes devido à grande variedade estrutural obtida e aos valores de RMSD muito baixos.
- Em relação aos compostos não flavonóides não transportados pela P-gp também foi possível obter um modelo de farmacóforo, tendo em conta a existência de uma grande variedade estrutural no conjunto de moléculas.
- Em relação aos inibidores da p53 e p53-MDM2, verificou-se o mesmo que anteriormente.

Rastreamento Virtual

- Após a obtenção dos modelos, realização do rastreamento e aplicação das regras de Lipinski, obtivemos compostos com uma grande diversidade estrutural para as diferentes bases de dados e os diferentes alvos moleculares, como se pretendia.

6.2. Perspectivas Futuras

Com o concluir deste projecto, estabeleceram-se modelos capazes de classificar compostos para determinados alvos, com bons valores de previsão. Através dos modelos de farmacóforos foi possível obter uma enorme diversidade estrutural independentemente do modelo utilizado. Com base nestes resultados será possível prosseguir este estudo nas seguintes vertentes:

- I. Aplicar os modelos obtidos por SVM e RF a bases de dados para a realização de rastreio virtual.
- II. Alargar o estudo a outras metodologias de *Machine Learning* de classificação.
- III. Aplicar estes métodos de classificação a outros alvos moleculares.
- IV. Utilizar os resultados obtidos pelo rastreio virtual através dos modelos de farmacóforos e aplicar a metodologia de *docking* para uma melhor elucidação dos mecanismos de acção dos compostos.

Bibliografia

- [1] Boultonwood, J.; Fidler, C.; Molecular Analysis Of Cancer. *Humana Press*, 1^a ed., **2001**, 1 – 2.
- [2] McDevitt, C.; Callaghan, R.; How Can We Best Use Structural Information On P-Glycoprotein To Design Inhibitors? *Pharmacol Therapeut*, **2007**, *113*, 429 – 441.
- [3] Ecker, G.; Stockner, T.; Chiba, P.; Computational Models For Prediction Of Interactions With ABC-Transporters. *Drug Discov Today*, **2008**, *13*, 311 – 317.
- [4] Boumendjel, A.; Di Pietro, A.; Dumontet, C.; Barron, D.; Recent Advances In The Discovery Of Flavonoids And Analogs With High-Affinity Binding To P-Glycoprotein Responsible For Cancer Cell Multidrug Resistance. *Med Res Rev*, **2002**, *22*, 512 – 529.
- [5] Morris, M.; Zhang, S.; Flavonoid–Drug Interactions: Effects Of Flavonoids On ABC Transporters. *Life Sci*, **2006**, *78*, 2116 – 2130.
- [6] Chang, C.; Ekins, S.; Bahadduri, P.; Swaan, P.; Pharmacophore-Based Discovery Of Ligands For Drug Transporters. *Adv Drug Deliver Rev*, **2006**, *58*, 1431 – 1450.
- [7] Li, H.; Yap, C.; Ung, C.; Xue, Y.; Li, Z.; Han, L.; Lin, H.; Chen, Y.; Machine Learning Approaches For Predicting Compounds That Interact With Therapeutic And ADMET Related Proteins. *J Pharm Sci-US*, **2007**, *96*, 2838 – 2860.
- [8] Stanimirova, I.; Üstün, B.; Cajka, T.; Riddelova, K.; Hajslova, J.; Buydens, L.; Walczak, B.; Tracing The Geographical Origin Of Honeys Based On Volatile Compounds Profiles Assessment Using Pattern Recognition Techniques. *Food Chem*, **2010**, *118*, 171 – 176.
- [9] Park, C.; Koo, J.; Kim, S.; Sohn, I.; Lee, J.; Classification Of Gene Functions Using Support Vector Machine For Time-Course Gene Expression Data. *Comput Stat Data An*; **2008**, *52*, 2578 – 2587.
- [10] Shim, J.; Sohn, I.; Kim, S.; Lee, J.; Green, P.; Hwang, C.; Selecting Marker Genes For Cancer Classification Using Supervised Weighted Kernel Clustering And The Support Vector Machine. *Comput Stat Data An*, **2009**, *53*, 1736 – 1742.
- [11] Archer, K.; Kimes, R.; Empirical Characterization Of Random Forest Variable Importance Measures. *COMPUT STAT DATA AN*, **2008**, *52*, 2249 – 2260.
- [12] Jaina, P.; Garibaldi, J.; Hirst, J.; Supervised Machine Learning Algorithms For Protein Structure Classification. *Comput Biol Chem*, **2009**, *33*, 216 – 223.

- [13] Ren, J.; Li, L.; Zou, J.; Yang, L.; Yang, J.; Yang, S.; Pharmacophore Modeling And Virtual Screening For The Discovery Of New Transforming Growth Factor-B Type I Receptor (ALK5) Inhibitors. *Eur J Med Chem*, **2009**, *xxx*, 1 – 7.
- [14] Tsai, K.; Teng, L.; Shao, Y.; Chen, Y.; Lee, Y.; Li, M.; Hsiao, N.; The First Pharmacophore Model For Potent NF-kb Inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, doi:10.1016/j.bmcl.2009.08.021.
- [15] Ruddon, R.; Cancer Biology. *Oxford University Press*, 4^a ed., Nova York, **2007**.
- [16] Gabriel, J.; The Biology Of Cancer. *John Wiley & Sons*, 2^a ed., Chichester, **2007**.
- [17] Zalloum, H.; Taha, M.; Development Of Predictive *In Silico* Model For Cyclosporine- And Aureobasidin-Based P-Glycoprotein Inhibitors Employing Receptor Surface Analysis. *J Mol Graph Model*, **2008**, *27*, 439 – 451.
- [18] Bois, F.; Beney, C.; Boumendjel, A.; Mariotte, A.; Conseil, G.; Di Pietro, A.; Halogenated Chalcones With High-Affinity Binding To P-Glycoprotein: Potential Modulators Of Multidrug Resistance. *J Med Chem*, **1998**, *41*, 4161 – 4164.
- [19] Ohtani, H.; Ikegawa, T.; Honda, Y.; Kohyama, N.; Morimoto, S.; Shoyama, Y.; Juichi, M.; Naito, M.; Tsuruo, T.; Sawada, Y.; Effects Of Various Methoxyflavones On Vincristine Uptake And Multidrug Resistance To Vincristine In P-Gp-Overexpressing K562/ADM Cells. *Pharm Res*, **2007**, *24*, 1936 – 1943.
- [20] Boumendjel, A.; Baubichon-Cortay, H.; Trompier, D.; Perrotton, T.; Di Pietro, A.; Anticancer Multidrug Resistance Mediated By MRP1: Recent Advances In The Discovery Of Reversal Agents. *Med Res Rev*, **2005**, *25*, 453 – 472.
- [21] Wanga, Y.; Li, Y.; Yanga, S.; Yang, L.; An *In Silico* Approach For Screening Flavonoids As P-Glycoprotein Inhibitors Based On A Bayesian-Regularized Neural Network. *J Comput Aid Mol Des*, **2005**, *19*, 137 – 147.
- [22] Zhang, S.; Yang, X.; Morris, M.; Combined Effects Of Multiple Flavonoids On Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)-Mediated Transport. *Pharm Res*, **2004**, *21*, 1263 – 1273.
- [23] Boumendjel, A.; Beney, C.; Deka, N.; Mariotte, A.; Lawson, M.; Trompier, D.; Baubichon-Cortay, H.; Di Pietro, A.; 4-Hydroxy-6-Methoxyaurones With High-Affinity Binding To Cytosolic Domain Of P-Glycoprotein. *Chem Pharm Bull*, **2002**, *50*, 854 – 856.
- [24] Badhan, R.; Penny, J.; *In Silico* Modelling Of The Interaction Of Flavonoids With Human P-Glycoprotein Nucleotide-Binding Domain. *Eur J Med Chem*, **2006**, *41*, 285 – 295.

- [25] Shangary, S.; Wang, S.; Small-Molecule Inhibitors Of The MDM2-p53 Protein-Protein Interaction To Reactivate p53 Function: A Novel Approach For Cancer Therapy. *Annu Rev Pharmacol*, **2009**, *49*, 223 – 241.
- [26] Zhu, X.; Yu, Q.; Cutler, R.; Culmsee, C.; Holloway, H.; Lahiri, D.; Mattson, M.; Greig, N.; Novel p53 Inactivators With Neuroprotective Action: Syntheses And Pharmacological Evaluation Of 2-Imino-2,3,4,5,6,7-Hexahydrobenzothiazole And 2-Imino-2,3,4,5,6,7-Hexahydrobenzoxazole Derivatives. *J Med Chem*, **2002**, *45*, 5090 – 5097.
- [27] Beretta, G.; Gatti, L.; Benedetti, V.; Perego, P.; Zunino, F.; Small Molecules Targeting p53 To Improve Antitumor Therapy. *Mini-Rev Med Chem*, **2008**, *8*, 856 – 868.
- [28] Lu, C.; El-Deiry, W.; Targeting p53 For Enhanced Radio- And Chemo-Sensitivity. *Apoptosis*, **2009**, *14*, 597 – 606.
- [29] Protein Data Bank; <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>; Acedido em 15/01/09.
- [30] Vassilev, L.; MDM2 Inhibitors For Cancer Therapy. *Trends Mol Med*, **2006**, *13*, 23 – 31.
- [31] Moll, U.; Petrenko, O.; The MDM2-p53 Interaction. *Mol Cancer Res*, **2003**, *1*, 1001 – 1008.
- [32] Di Pietro, A.; Conseil, G.; Pérez-Victoria, J.; Dayan, G.; Baubichon-Cortay, H.; Trompier, D.; Steinfels, E.; Jault, J.; De Wet, H.; Maitrejean, M.; Comte, G.; Boumendjel, A.; Mariotte, A.; Dumontet, C.; McIntosh, D.; Goffeau, A.; Castanys, S.; Gamarro, F.; Barron, D.; Modulation By Flavonoids Of Cell Multidrug Resistance Mediated By P-Glycoprotein And Related ABC Transporters. *Cell Mol Life Sci*; **2002**, *59*, 307 – 322.
- [33] Wang, X.; Wolkoff, A.; Morris, M.; Flavonoids As A Novel Class Of Human Organic Anion-Transporting Polypeptide Oatp1b1 (Oatp-C) Modulators. *Drug Metab Dispos*, **2005**, *33*, 1666 – 1672.
- [34] Branda, W.; Schutte, M.; Williamson, G.; van Zanden, J.; Cnubbenc, N.; Grotenb, J.; Van Bladerena, P.; Rietjens, I.; Flavonoid-Mediated Inhibition Of Intestinal ABC Transporters May Affect The Oral Bioavailability Of Drugs, Food-Borne Toxic Compounds And Bioactive Ingredients. *Biomed Pharmacother*, **2006**, *60*, 508 – 519.

- [35] Harborne, J.; Williams, C.; Advances In Flavonoid Research Since 1992. *Phytochemistry*; **2000**, *55*, 481 – 504.
- [36] Xue, Y.; Yap, C.; Sun, L.; Cao, Z.; Wang, J.; Chen, Y.; Prediction Of P-Glycoprotein Substrates By A Support Vector Machine Approach. *J Chem Inf Comput Sci*, **2004**, *44*, 1497 – 1505.
- [37] Seelig, A.; Landwojtowicz, E.; Structure –Activity Relationship Of P-Glycoprotein Substrates And Modifiers. *Eur J Pharm Sci*, **2000**, *12*, 31 – 40.
- [38] Wang, J.; Zhu, H.; Gibson, B.; Markowitz, J.; Donovan, J.; DeVane, C.; Sertraline And Its Metabolite Desmethylsertraline, But Not Bupropion Or Its Three Major Metabolites, Have High Affinity For P-Glycoprotein. *Biol Pharm Bull*, **2008**, *31*, 231 – 234.
- [39] Murray, R.; Granner, D.; Mayes, P.; Rodwell, V.; Harper's Illustrated Biochemistry. *McGraw-Hill*, 26^a ed., Nova York, **2003**.
- [40] ChemBioOffice Ultra for Windows; CambridgeSoft Corp., **2008**.
- [41] Hyperchem Professional Release 7.5 for Windows; Hypercube Inc., Gainesville, **2002**.
- [42] Open Babel; http://openbabel.org/wiki/Main_Page; Acedido em 03/10/09.
- [43] Hypercube Inc, Manual de referência do HyperChem, **2002**.
- [44] Todeschini, R.; Consonni, V.; Handbook Of Molecular Descriptors. *Wiley-VCH*, **2000**.
- [45] Lu, W.; Chen, Y.; Liu, M.; Chen, X.; Hu, Z.; QSPR Prediction Of N-Octanol/Water Partition Coefficient For Polychlorinated Biphenyls. *Chemosphere*, **2007**, *69*, 469 – 478.
- [46] CODESSA PRO Software, Semichem Inc., Universidade de Florida, **2002**.
- [47] Stewart, J.; MOPAC Manual. 7^a ed., **1993**.
- [48] Tetko, I.; Gasteiger, J.; Todeschini, R.; Mauri, A.; Livingstone, D.; Ertl, P.; Palyulin, V.; Radchenko, E.; Zefirov, N.; Makarenko, A.; Tanchuk, V.; Prokopenko, V.; Virtual Computational Chemistry Laboratory – Design And Description. *J Comput Aid Mol Des*, **2005**, *19*, 453 – 463.
- [49] Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P.; Experimental And Computational Approaches To Estimate Solubility And Permeability In Drug Discovery And Development Settings. *Adv Drug Deliver Rev*, **2001**, *46*, 3 – 26.
- [50] Hu, R.; Liu, H.; Zhang, R.; Xue, C.; Yao, X.; Liu, M.; Hu, Z.; Fan, B.; QSPR Prediction Of GC Retention Indices For Nitrogen-Containing Polycyclic Aromatic

- Compounds From Heuristically Computed Molecular Descriptors. *Talanta*, **2005**, 68, 31 – 39.
- [51] Katritzky, A.; Lobanov, V.; Karelson, M.; CODESSA: Reference Manual, Version 2, Universidade de Florida, **1994**.
- [52] Lather, V.; Fernandes, M.; QSAR Models For Prediction Of Ppar δ Agonistic Activity Of Indanylacetic Acid Derivatives. *QSAR Comb Sci*, **2009**, 28, 447 – 457.
- [53] Alpaydin, E.; Introduction To Machine Learning. *MIT Press*, Cambridge, **2004**.
- [54] Chen, N.; Lu, W.; Yang, J.; Li, G.; Support Vector Machine In Chemistry. *World Scientific*, Singapore, **2004**.
- [55] Abe, S.; Support Vector Machines For Pattern Classification. *Springer*, London, **2005**.
- [56] Burges, C.; A Tutorial On Support Vector Machines For Pattern Recognition. *Data Min Knowl Disc*, **1998**, 2, 121 – 167.
- [57] Ivanciuc, O.; Applications Of Support Vector Machines In Chemistry. *Reviews In Computational Chemistry*, **2007**, 23, 291 – 400.
- [58] Cristianini, N.; Shawe-Taylor, J.; An Introduction To Support Vector Machines And Other Kernel-Based Learning Methods. *Cambridge University Press*, **2000**.
- [59] StatSoft; Inc. Electronic Statistics Textbook. Tulsa, OK, **2007**.
- [60] Kecman, V.; Learning And Soft Computing – Support Vector Machines, Neural Networks, And Fuzzy Logic Models. *MIT Press*, Cambridge, **2001**.
- [61] Zheng, L.; Watson, D.; Johnston, B.; Clark, R.; Edrada-Ebel, R.; Elseheri, W.; A Chemometric Study Of Chromatograms Of Tea Extracts By Correlation Optimization Warping In Conjunction With PCA, Support Vector Machines And Random Forest Data Modeling. *Anal Chim Acta*, **2009**, 642, 257 – 265.
- [62] Breiman, L.; Random Forests. *Mach Learn*, **2001**, 45, 5 – 32.
- [63] http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_home.htm; Acedido em 18/02/09.
- [64] Peters, J.; De Baets, B.; Verhoest, N.; Samson, R.; Degroeve, S.; De Becker, P.; Huybrechts, W.; Random Forests As A Tool For Ecohydrological Distribution Modeling. *Ecological Modeling*, **2007**, 207, 304 – 318.
- [65] R; The R Development Core Team, <http://www.r-project.org>, Acedido em 18/02/09.

- [66] Li, S.; Fedorowicz, A.; Singh, H.; Soderholm, S.; Application Of The Random Forest Method In Studies Of Local Lymph Node Assay Based Skin Sensitization Data. *J Chem Inf Model*, **2005**, *45*, 952 – 964.
- [67] Langer, T.; Hoffmann, R.; Pharmacophores And Pharmacophore Searches. *Wiley-Vch*, Weinheim, **2006**, 32.
- [68] IUPAC Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry, URL: <http://www.chem.qmu-l.ac.uk/iupac/medchem/>, Acedido em 05/01/09.
- [69] Wolber, G.; Seidel, T.; Bendix, F.; Langer, T.; Molecule–Pharmacophore Superpositioning And Pattern Matching In Computational Drug Design. *Drug Discov Today*, **2008**, *13*, 23 – 29.
- [70] Ekins, S.; Ecker, G.; Chiba, P.; Swaan, P.; Future Directions For Drug Transporter Modeling. *Xenobiotica*, **2007**, *37*, 1152 – 1170.
- [71] Wolber, G.; Dornhofer, A.; Langer, T.; Efficient Overlay Of Small Organic Molecules Using 3d Pharmacophores. *J Comput Aid Mol Des*, **2006**, *20*, 773 – 788.
- [72] Wolber, G.; Langer, T.; Ligandscout: 3-D Pharmacophores Derived From Protein-Bound Ligands And Their Use As Virtual Screening Filters. *J Chem Inf Model*, **2005**, *45*, 160 – 169.
- [73] Franke, L.; Byvatov, E.; Werz, O.; Steinhilber, D.; Schneider, P.; Schneider, G.; Extraction And Visualization Of Potential Pharmacophore Points Using Support Vector Machines: Application To Ligand-Based Virtual Screening For COX-2 Inhibitors. *J Med Chem*, **2005**, *48*, 6997 – 7004.
- [74] Yang, H.; Shen, Y.; Chen, J.; Jiang, Q.; Leng, Y.; Shen, J.; Structure-Based Virtual Screening For Identification Of Novel 11 β -HSD1 Inhibitors. *Eur J Med Chem*, **2009**, *44*, 1167 – 1171.
- [75] Steindl, T.; Schuster, D.; Wolber, G.; Laggner, C.; Langer, T.; High-Throughput Structure-Based Pharmacophore Modelling As A Basis For Successful Parallel Virtual Screening. *J Comput Aided Mol Des*, **2006**, *20*, 703 – 715.
- [76] Inbar, Y.; Schneidman-Duhovny, D.; Dror, O.; Nussinov, R.; Wolfson, H.; Deterministic Pharmacophore Detection Via Multiple Flexible Alignment Of Drug-Like Molecules. *J Comput Biol*, **2008**, *15*, 737 – 754.
- [77] Schneidman-Duhovny, D.; Dror, O.; Inbar, Y.; Nussinov, R.; Wolfson, H.; Pharmagist: A Webserver For Ligand-Based Pharmacophore Detection. *Nucleic Acids Res*, **2008**, *36*, W223 – W228.

- [78] Weisstein, E.; "Distance." From *MathWorld* – A Wolfram Web Resource. <http://mathworld.wolfram.com/Distance.html>.
- [79] Jacq, N.; Breton, V.; Chen, H.; Ho, L.; Hofmann, M.; Kasam, V.; Lee, H.; Legré, Y.; Lin, S.; Maaß, A.; Medernach, E.; Merelli, I.; Milanese, L.; Rastelli, G.; Reichstadt, M.; Salzemann, J.; Schwichtenberg, H.; Wu, Y.; Zimmermann, M.; Virtual Screening On Large Scale Grids. *Parallel Comput*, **2007**, *33*, 289 – 301.
- [80] Chen, B.; Harrison, R.; Papadatos, G.; Willett, P.; Wood, D.; Lewell, X.; Greenidge, P.; Stiefl, N.; Evaluation Of Machine-Learning Methods For Ligand-Based Virtual Screening. *J Comput Aided Mol Des*, **2007**, *21*, 53 – 62.
- [81] Open NCI DataBase, <http://cactus.nci.nih.gov/ncidb2/download.html>. Acedido em 25/02/09.
- [82] Wishart, D.; Knox, C.; Guo, A.; Cheng, D.; Shrivastava, S.; Tzur, D.; Gautam, B.; Hassanali, M.; Drugbank: A Knowledge Base For Drugs, Drug Actions And Drug Targets. *Nucleic Acids Res*, **2008**, *36*, D901 – D906.
- [83] ArrayBioPharma DataBase, <http://www.arraybiopharma.com>. Acedido em 25/02/09.
- [84] BioBlocks DataBase, <http://www.bioblocks.com>. Acedido em 26/02/09.
- [85] Chembridge DataBase, <http://www.chembridge.com/data.html>. Acedido em 26/02/09.
- [86] Molecular Networks, <http://www.molecular-networks.com/index.html>. Acedido em 03/03/09.
- [87] VLifeMDS2.0; Molecular Design Suite, Vlife Sciences Technologies Pvt. Ltd., Pune, India, **2004** (www.vlifesciences.com).

Organização dos Anexos

Nestes anexos que se encontram em suporte electrónico, irá encontrá-los divididos de acordo com os tópicos estudados. Deste modo, os anexos encontram-se divididos na seguinte forma:

- Anexo A - Compostos da Família dos Flavonóides
- Anexo B - Compostos Inibidores e Transportados pela P-gp
- Anexo C - Compostos da Família das Pifitrinas
- Anexo D - Compostos Inibidores e Não-inibidores da p53-MDM2
- Anexo E - Representações Gráficas dos Resultados de SVM
- Anexo F - Representações Gráficas dos Resultados de RF
- Anexo G - Representações Gráficas da Importância das Variáveis
- Anexo H - Resultados do Rastreo Virtual

No **Anexo A - Compostos da Família dos Flavonóides**, encontram-se as estruturas dos compostos da família dos flavonóides, encontrando-se inibidores e não inibidores da P-gp utilizados nos estudos de SVM, RF e farmacóforo.

No **Anexo B - Compostos Inibidores e Transportados pela P-gp**, estão representadas estruturas de diversos compostos de diferentes famílias sendo alguns destes inibidores e outros transportadores da P-gp, usados no estudo de SVM e farmacóforo.

No **Anexo C - Compostos da Família das Pifitrinas**, encontram-se representadas as estruturas químicas dos compostos da família das pifitrinas inibidores da p53, utilizados no método do farmacóforo.

No **Anexo D - Compostos Inibidores e Não-inibidores da p53-MDM2**, encontram-se representadas as estruturas de diversos compostos de diferentes famílias como sendo inibidores da ligação p53-MDM2, utilizados no método do farmacóforo.

No **Anexo E - Representações Gráficas dos Resultados de SVM**, encontram-se representados os gráficos obtidos através dos resultados de SVM para os diferentes alvos.

No **Anexo F - Representações Gráficas dos Resultados de RF**, encontram-se as representações gráficas dos resultados de RF referente a família de compostos dos flavonóides para a P-gp.

No **Anexo G - Representações Gráficas da Importância das Variáveis**, resultados da importância das variáveis obtidos através do método de RF, para a família dos flavonóides.

No **Anexo H - Resultados do Rastreo Virtual**, resultados obtidos através do rastreo virtual após aplicação dos filtros.



AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS COM
ACTIVIDADE INIBIDORA DA
GLICOPROTEÍNA-P

ANEXOS

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioquímica Aplicada

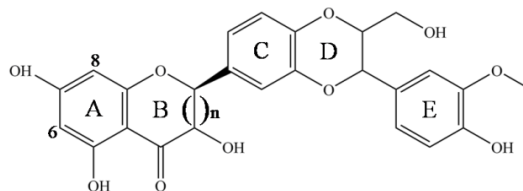
Freddy Jonathan de Jesus Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Miguel Fernandes

Funchal
2009

Anexo A - Compostos da Família dos Flavonóides.

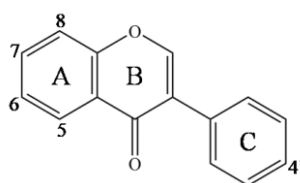
Tabela 1A: Compostos da sub-família dos flavonóides (dehidrosilibina), utilizados para a construção de modelos de SVM, RF e farmacóforos para o alvo terapêutico P-gp.



Dehidrosilibina

Código	Substituintes		n	Propriedade
	6	8		pK _d
Dhs1	H	H	Dupla	5,658
Dhs2	Prenil	H	Dupla	6,432
Dhs3	H	Prenil	Dupla	6,602
Dhs4	Geranil	H	Dupla	6,745
Dhs5	H	Geranil	Dupla	6,921
Dhs6	H	H	Simples	5,167

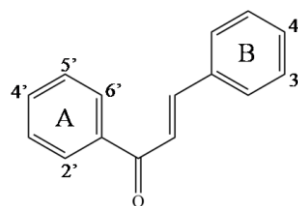
Tabela 2A: Compostos da sub-família dos flavonóides (isoflavona), utilizados para a construção de modelos de SVM, RF e farmacóforos para o alvo terapêutico P-gp.



Isoflavona

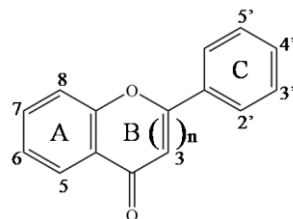
Código	Substituinte					Propriedade
	5	6	7	8	4'	pK _d
Ifla1	H	H	OH	H	OH	3,000
Ifla2	OH	H	OH	H	OCH ₃	3,000
Ifla3	OH	H	OH	H	OH	4,577

Tabela 3A: Compostos da sub-família dos flavonóides (calcona), utilizados para a construção de modelos de SVM, RF e farmacóforos para o alvo terapêutico P-gp.



Calcona

Código	Substituinte						Propriedade
	3	4	2'	4'	5'	6'	pK _d
Cal1	H	H	OH	OH	H	OH	5,337
Cal2	H	OH	OH	OH	H	OH	5,319
Cal3	H	OCH ₃	OH	OH	H	OH	5,638
Cal4	H	F	OH	OH	H	OH	5,444
Cal5	H	Cl	OH	OH	H	OH	5,886
Cal6	H	Br	OH	OH	H	OH	6,244
Cal7	H	I	OH	OH	H	OH	6,602
Cal8	H	C ₂ H ₅	OH	OH	H	OH	5,678
Cal9	H	C ₄ H ₉	OH	OH	H	OH	6,000
Cal10	H	C ₆ H ₁₃	OH	OH	H	OH	6,567
Cal11	H	C ₆ H ₁₁	OH	OH	H	OH	6,276
Cal12	H	C ₈ H ₁₇	OH	OH	H	OH	7,699
Cal13	H	C ₁₀ H ₂₁	OH	OH	H	OH	7,222
Cal14	H	C ₁₄ H ₂₉	OH	OH	H	OH	4,848
Cal15	OH	OH	OH	OH	Prenil	OH	6,357
Cal16	Prenil	H	OH	H	H	H	6,276
Cal17	H	OC ₁₀ H ₂₁	OH	OH	H	OH	7,222
Cal18	H	OC ₂ H ₅	OH	OH	H	OH	5,585
Cal19	H	OC ₆ H ₁₃	OH	OH	H	OH	6,569
Cal20	H	OC ₄ H ₉	OH	OH	H	OH	6,000
Cal21	H	OC ₈ H ₁₇	OH	OH	H	OH	7,699
Cal22	OH	OH	OH	OH	H	OH	3,000

Tabela 4A: Compostos da sub-família dos flavonóides (flavona), utilizados para a construção de modelos de SVM, RF e farmacóforos para o alvo terapêutico P-gp.*Flavona*

Código	Substituinte										n	Propriedade
	3	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	pKd		
Fla1	OH	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Dupla	5,000
Fla2	OH	OH	H	OH	H	H	H	H	H	H	Dupla	5,276
Fla3	OH	OH	H	OH	DMA	H	H	H	H	H	Dupla	6,347
Fla4	OH	OH	Prenil	OH	H	H	H	H	H	H	Dupla	6,678
Fla5	OH	OH	H	OH	H	H	H	OH	H	H	Dupla	5,174
Fla6	OH	OH	H	OH	H	H	H	OCH ₃	H	H	Dupla	5,347
Fla7	OH	OH	H	OH	DMA	H	H	OCH ₃	H	H	Dupla	6,699
Fla8	OH	OH	H	OH	H	H	H	F	H	H	Dupla	5,167
Fla9	OH	OH	H	OH	H	Cl	H	Cl	H	H	Dupla	5,398
Fla10	OH	OH	H	OH	H	H	H	I	H	H	Dupla	5,959
Fla11	OH	OH	H	OH	H	H	H	H	H	H	Dupla	5,700

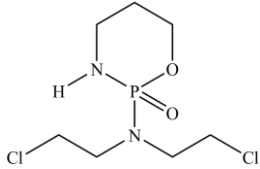
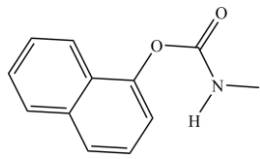
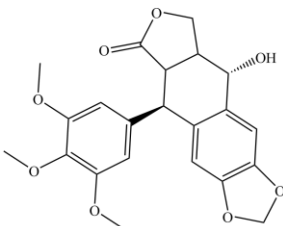
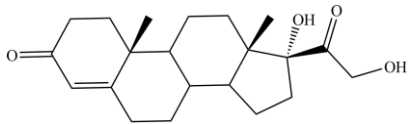
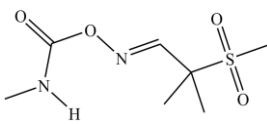
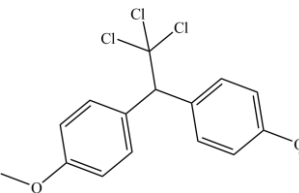
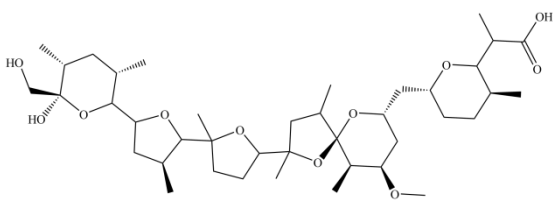
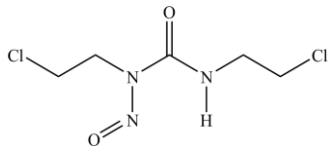
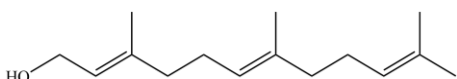
Fla12	OH	OH	H	OH	H	H	H	C ₈ H ₁₇	H	Dupla	7,240
Fla13	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	DMA	H	H	H	H	Dupla	6,824
Fla14	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H	Dupla	5,155
Fla15	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Dupla	4,470
Fla16	H	H	H	OH	H	H	H	H	H	Dupla	4,457
Fla17	H	OH	H	OH	H	H	H	H	H	Dupla	5,051
Fla18	H	OH	CH ₃	OH	H	H	H	H	H	Dupla	5,509
Fla19	H	OH	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	Dupla	5,201
Fla20	H	OH	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	Dupla	5,886
Fla21	H	OH	H	OH	H	H	H	OH	H	Dupla	4,996
Fla22	H	OH	H	OH	H	H	F	F	H	Dupla	5,201
Fla23	H	OH	H	OH	H	H	H	I	H	Dupla	5,658
Fla24	H	OH	H	O-iPr	H	H	H	H	H	Dupla	5,886
Fla25	H	OH	iPr	OH	H	H	H	H	H	Dupla	6,678
Fla26	H	OH	iPr	O-iPr	H	H	H	H	H	Dupla	6,553
Fla27	H	OH	iPr	O-iPr	iPr	H	H	H	H	Dupla	7,481
Fla28	H	OH	Bn	OH	H	H	H	H	H	Dupla	6,469
Fla29	H	OH	H	OH	Bn	H	H	H	H	Dupla	6,004
Fla30	H	OH	Bn	OH	Bn	H	H	H	H	Dupla	7,444
Fla31	H	OH	H	OBn	H	H	H	H	H	Dupla	7,167

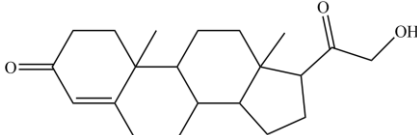
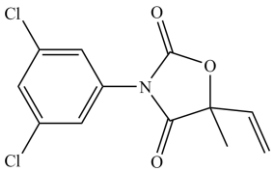
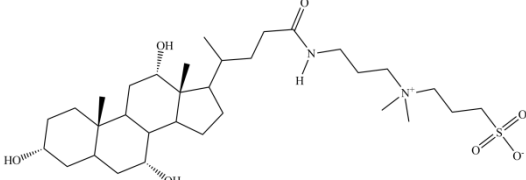
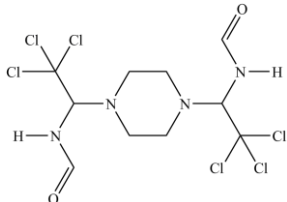
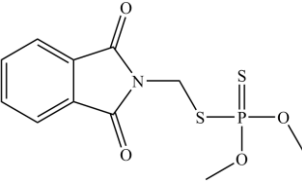
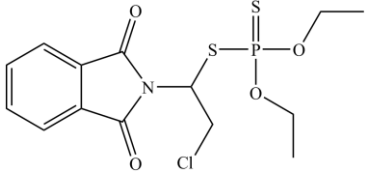
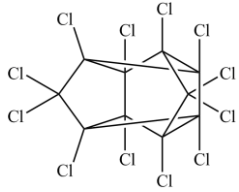
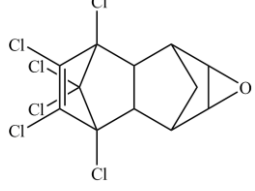
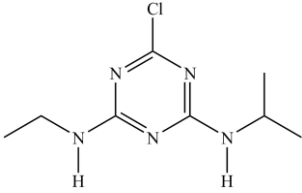
Fla32	H	OH	Prenil	OH	H	H	H	H	H	Dupla	6,523
Fla33	H	OH	H	OH	DMA	H	H	H	H	Dupla	6,699
Fla34	H	OH	H	OH	Prenil	H	H	H	H	Dupla	6,553
Fla35	H	OH	Prenil	OH	Prenil	H	H	H	H	Dupla	7,820
Fla36	H	OH	Geranil	OH	H	H	H	H	H	Dupla	7,347
Fla37	H	OH	H	OH	Geranil	H	H	H	H	Dupla	7,602
Fla38	H	OH	H	OH	DMA	H	H	OH	H	Dupla	6,155
Fla39	OH	H	H	H	H	H	OH	OH	H	Dupla	3,000
Fla40	OH	H	H	H	H	H	OH	H	H	Dupla	3,000
Fla41	H	H	H	H	H	H	OH	OH	H	Dupla	3,000
Fla42	H	H	H	H	H	H	H	OH	H	Dupla	3,000
Fla43	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	Dupla	3,000
Fla44	H	OH	H	OH	H	H	H	OCH ₃	H	Dupla	3,000
Fla45	H	OH	OH	OH	H	H	H	H	H	Dupla	3,000
Fla46	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H	Simples	3,000
Fla47	H	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	Dupla	3,000
Fla48	H	OH	H	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	Dupla	3,000
Fla49	H	OH	H	C ₁₁ H ₂₁ O ₁₀	H	H	OH	OCH ₃	H	Dupla	3,000
Fla50	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	OH	Simples	3,000
Fla51	2H	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H	Simples	3,000

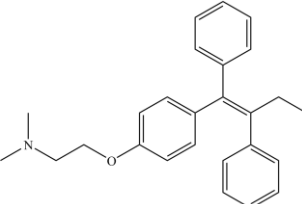
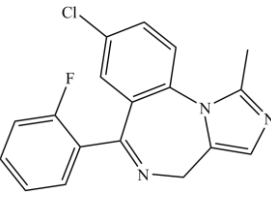
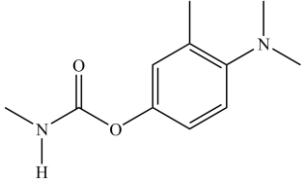
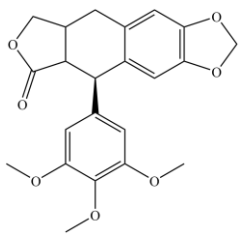
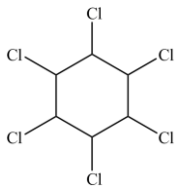
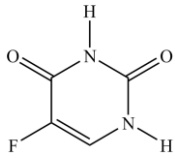
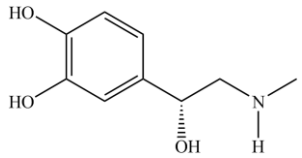
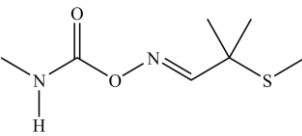
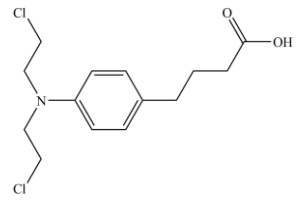
Fla52	OH	H	H	OH	H	H	OH	OH	H	Dupla	3,000
Fla53	H	OH	H	OCH ₃	C ₆ H ₁₂ ON	CH ₃	H	H	H	Dupla	3,000
Fla54	2H	OH	H	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	Simples	3,000
Fla55	OH	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	Dupla	3,000
Fla56	H	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H	Dupla	3,000
Fla57	OH	OH	H	OH	H	OH	H	OH	H	Dupla	3,000
Fla58	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	OH	Dupla	3,000
Fla59	OH	H	H	OH	H	H	OH	OH	OH	Dupla	3,000
Fla60	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	Dupla	3,000
Fla61	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Simples	3,000

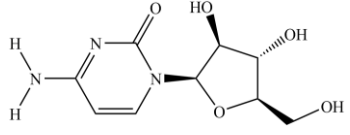
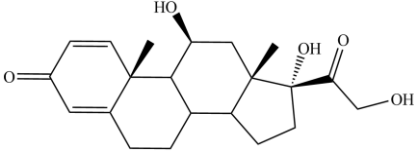
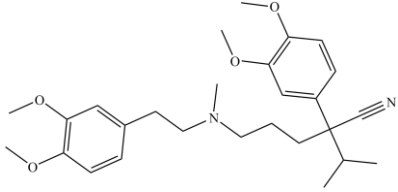
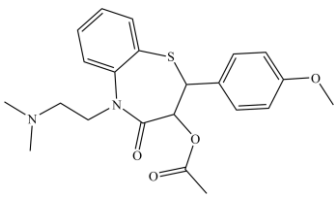
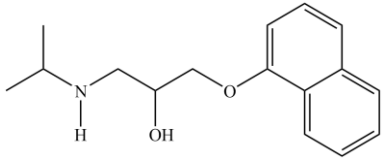
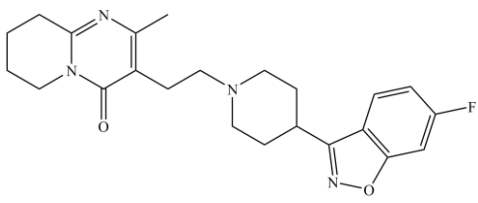
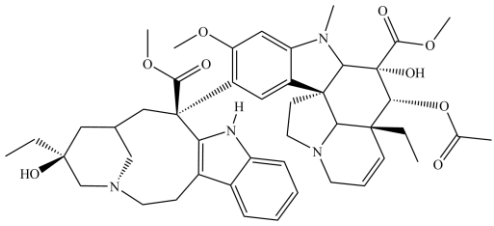
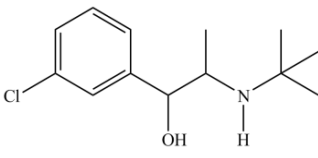
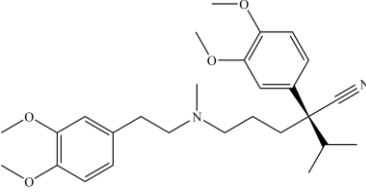
Anexo B - Compostos Inibidores e Transportados pela P-gp.

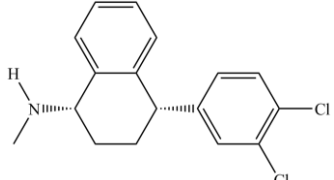
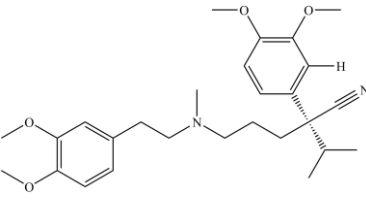
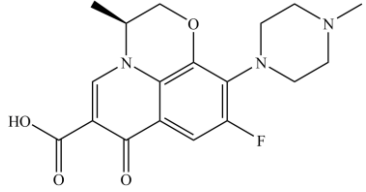
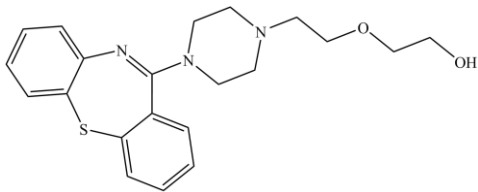
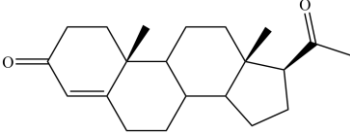
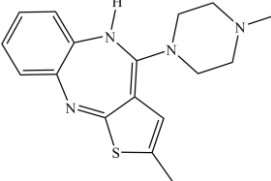
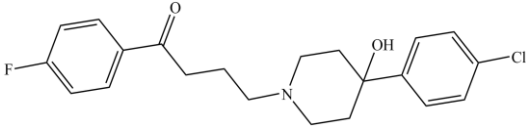
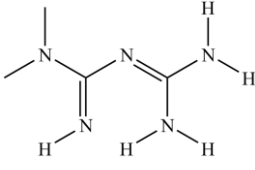
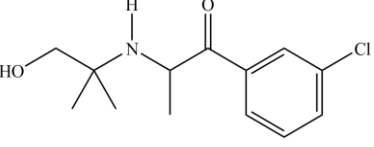
Tabela 1B: Estruturas utilizadas para a realização do modelo de farmacóforo e SVM dos substratos P-gp.

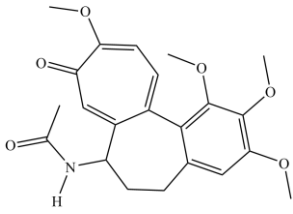
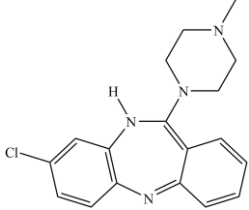
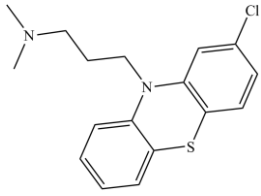
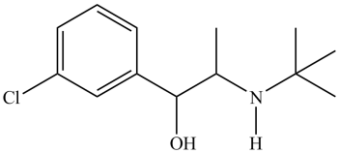
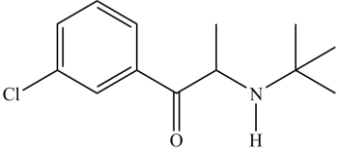
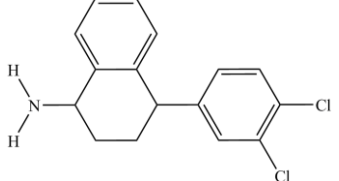
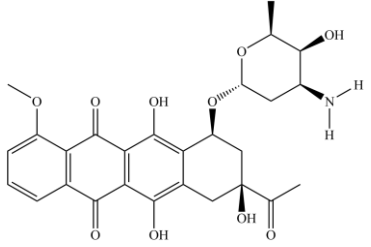
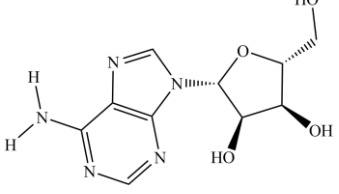
Nome	Estrutura	$-\log(K_m)$	Classe
Ciclofosfamida		1,000	-1
Carbaril		1,000	-1
Epipodofilotoxina		1,000	-1
Cortodoxone		1,000	-1
Aldoxicarbe		1,000	-1
Metoxicloro		1,000	-1
Nigericina		1,000	-1
Carmustina		1,000	-1
Farnesol		1,000	-1

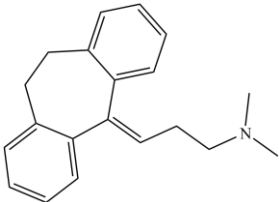
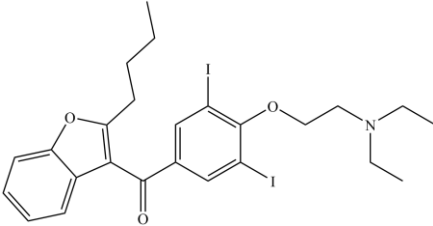
Desoxicorticosterona		1,000	-1
Vinclozolina		1,000	-1
Chaps		1,000	-1
Triforina		1,000	-1
Fosmete		1,000	-1
Dialifos		1,000	-1
Mirex		1,000	-1
Dieldrina		1,000	-1
Atrazina		1,000	-1

Tamoxifeno		1,000	-1
Midazolam		1,000	-1
Aminocarbe		1,000	-1
Deoxipodofilotoxina		1,000	-1
Lindane		1,000	-1
Fluorouracil		1,000	-1
Epinefrina		1,000	-1
Aldicarbe		1,000	-1
Clorambucil		1,000	-1

Citarabina		1,000	-1
Prednisolona		1,000	-1
Verapamil		5,060	1
Diltiazem		4,135	1
Propranolol		3,770	1
Risperidona		4,907	1
Vimblastina		5,886	1
Treo-hidrobupropiona		2,685	1
S-Verapamil		5,602	1

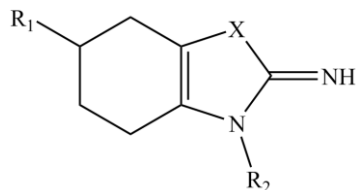
Sertralina		5,328	1
R-Verapamil		5,602	1
Levofloxacin		2,523	1
Quetiapina		4,910	1
Progesterona		4,757	1
Olanzapina		5,081	1
Haloperidol		4,481	1
Metformina		3,406	1
Hidroxibupropiona		3,497	1

Colchicina		3,075	1
Clozapina		4,237	1
Clorpromazina		4,562	1
Eritrohidrobupropiona		3,961	1
Bupropiona		2,573	1
Desmetilsertralina		5,187	1
Daunorubicina		6,523	1
Adenosina		4,545	1

Amitriptilina		5,523	1
Amiodarona		5,495	1

Anexo C - Compostos da Família das Pifitinas.

Tabela 1C: Estruturas utilizadas para a realização do modelo de farmacóforo dos inibidores da p53.

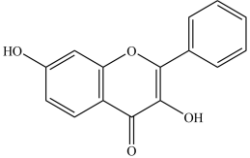
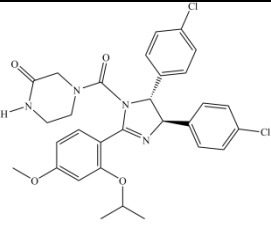
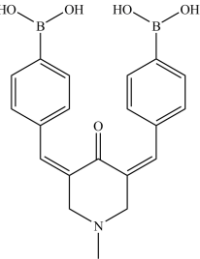
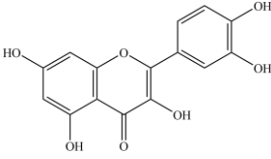
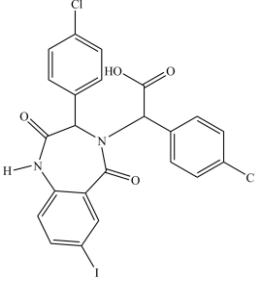
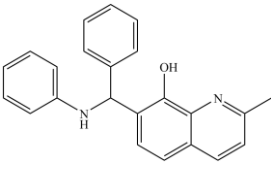
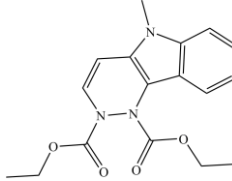
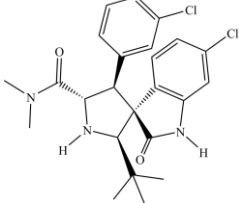
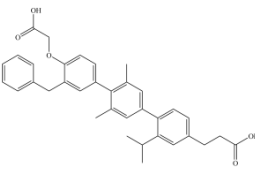
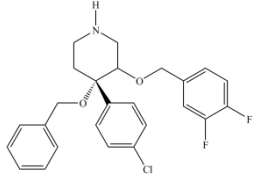
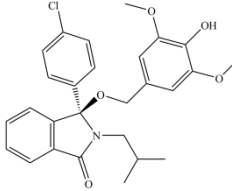
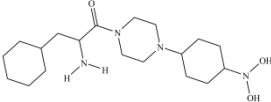


Estrutura base.

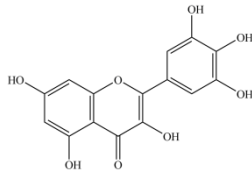
Código	R ₁	R ₂	X	Código	R ₁	R ₂	X
Comp2	H		S	Comp10	H		S
Comp3	H		S	Comp11	H		S
Comp4	H		S	Comp12	H		S
Comp5	H		S	Comp13	H		S
Comp6	CH ₃		S	Comp14	H		S
Comp7	H		S	Comp15	H		O
Comp8	H		S	Comp16	H		O
Comp9	H		S				

Anexo D - Compostos Inibidores e Não-inibidores da p53-MDM2.

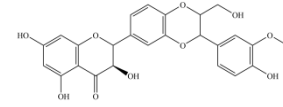
Tabela 1D: Estruturas utilizadas para a realização do modelo de farmacóforo dos inibidores da ligação p53-MDM2.

Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
3,7-Dihidroxi flavona		<i>Nutlin-3</i>	
Ácido Diborónico*		Quercetina	
Benzodiazepina*		Quinolinol*	
Indoles*		Espiro oxindol*	
Hélice Mimética*		Piperidina*	
Isoindolinona*		Piperazina*	

Miricetina



Silimarina



* Apenas foi escolhido uma estrutura do grupo.

Anexo E - Representações Gráficas dos Resultados de SVM.

E.1. Flavonóides Inibidores da P-gp.

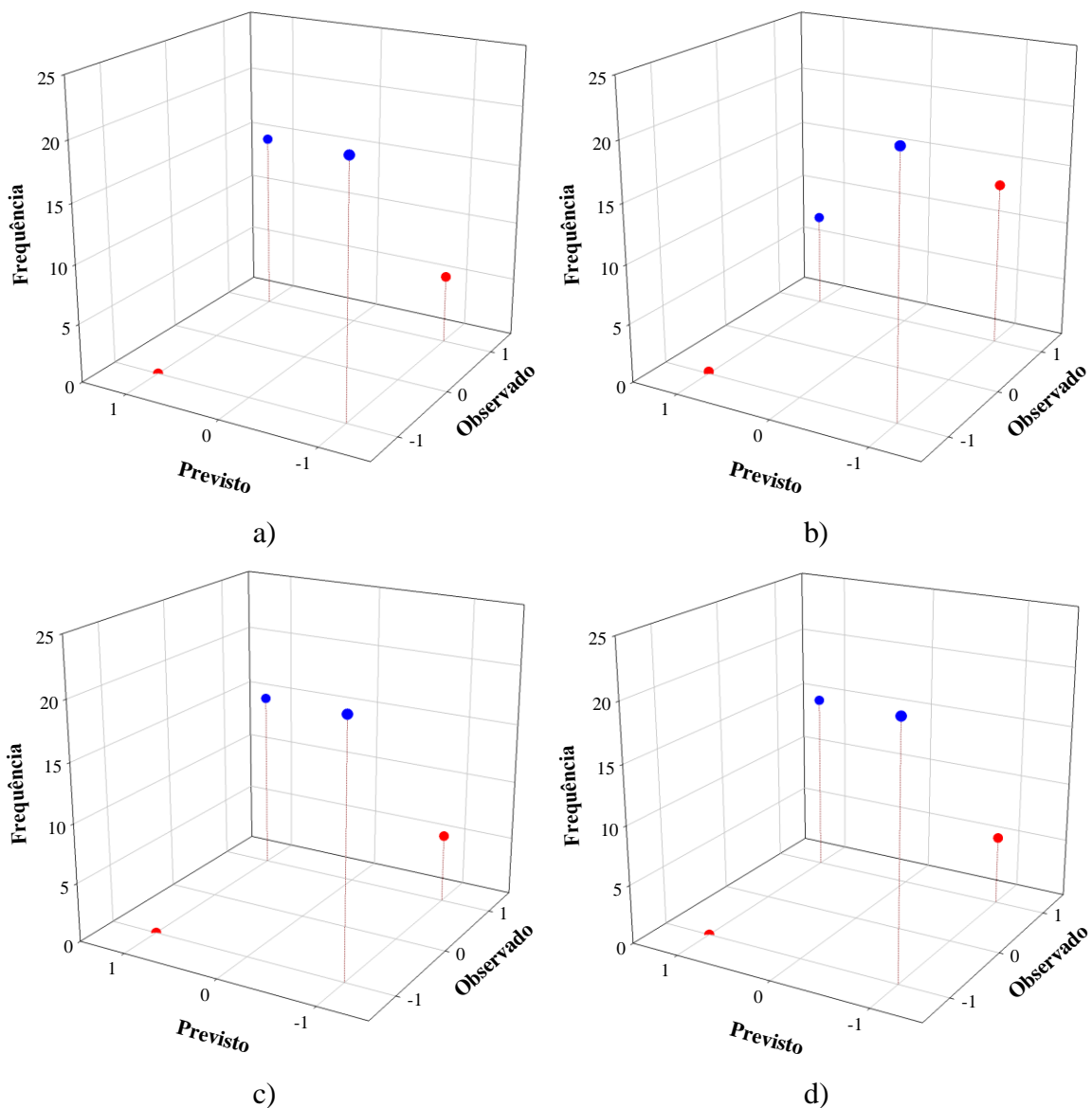


Figura 1E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 1) com três descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

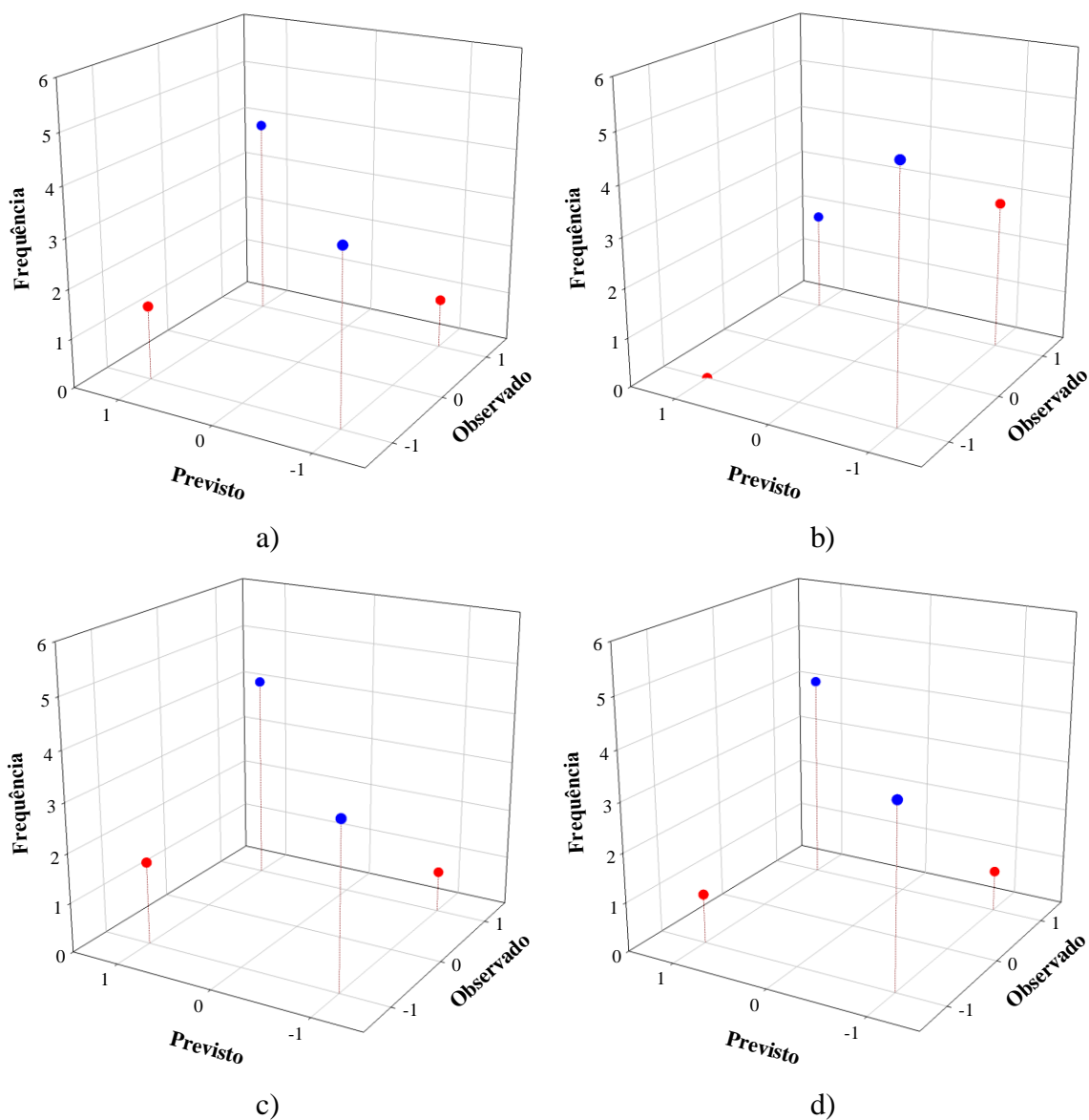


Figura 2E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com três descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

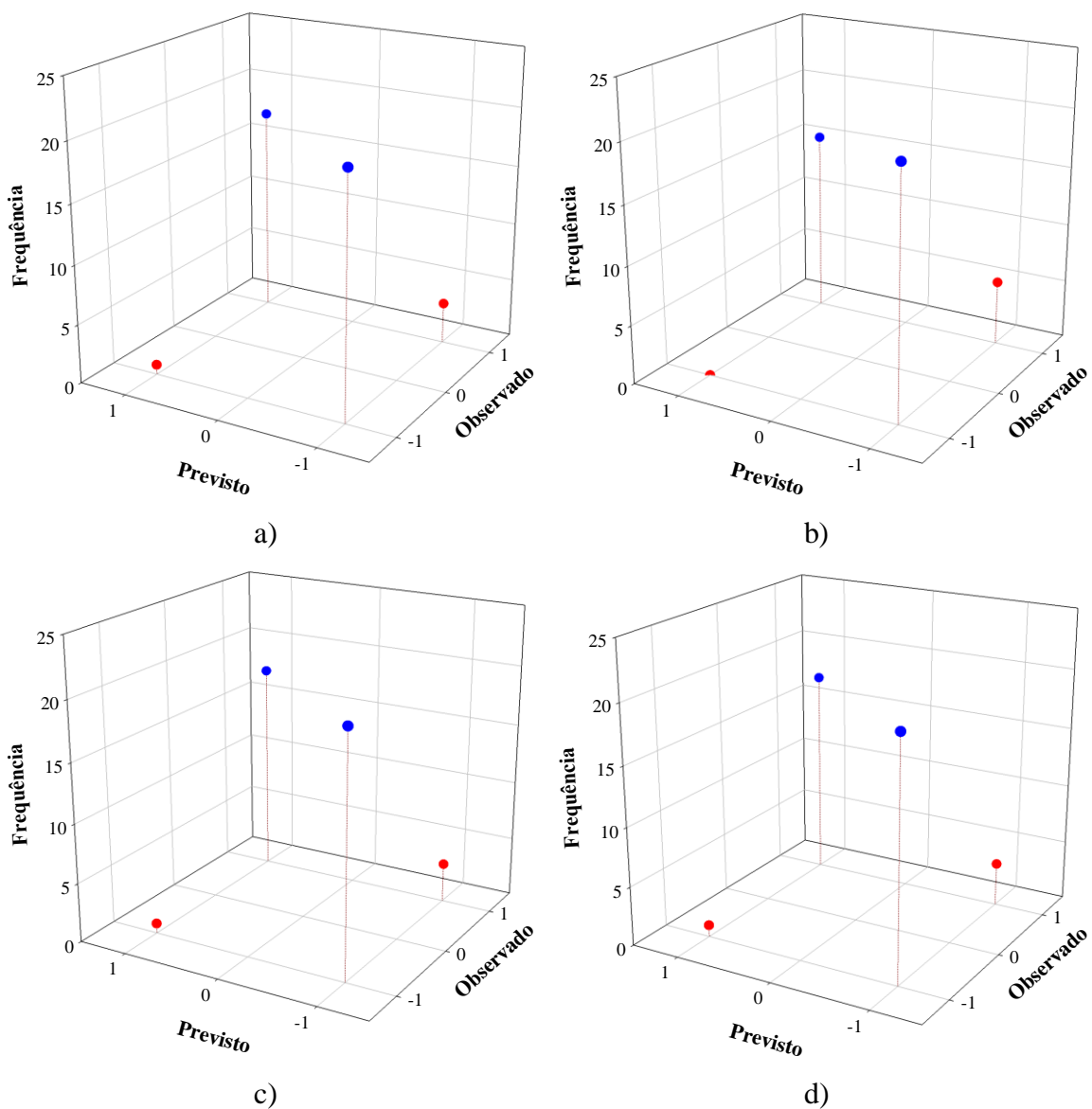


Figura 3E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 2) com três descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

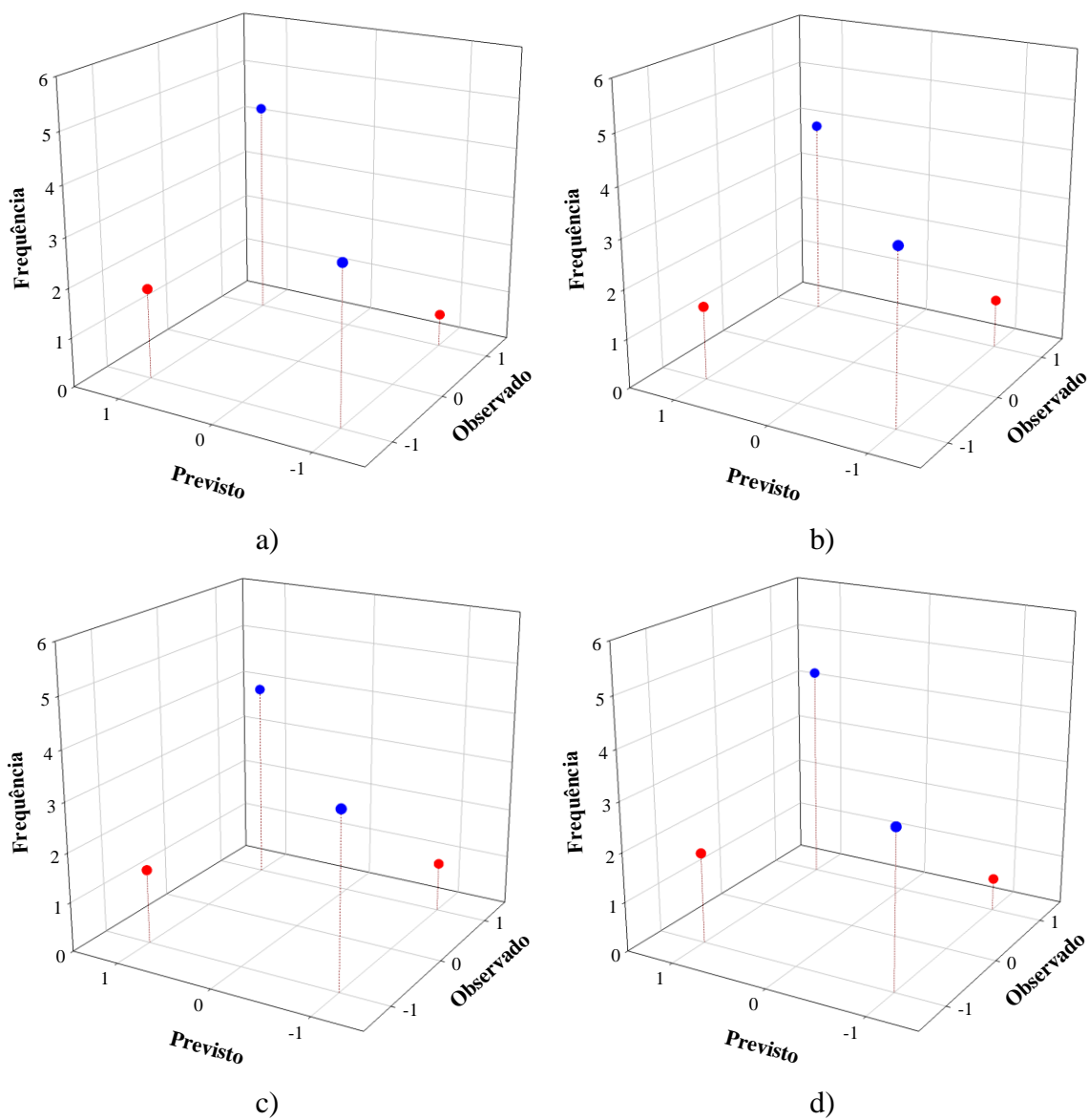


Figura 4E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 2 ao conjunto de teste com três descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

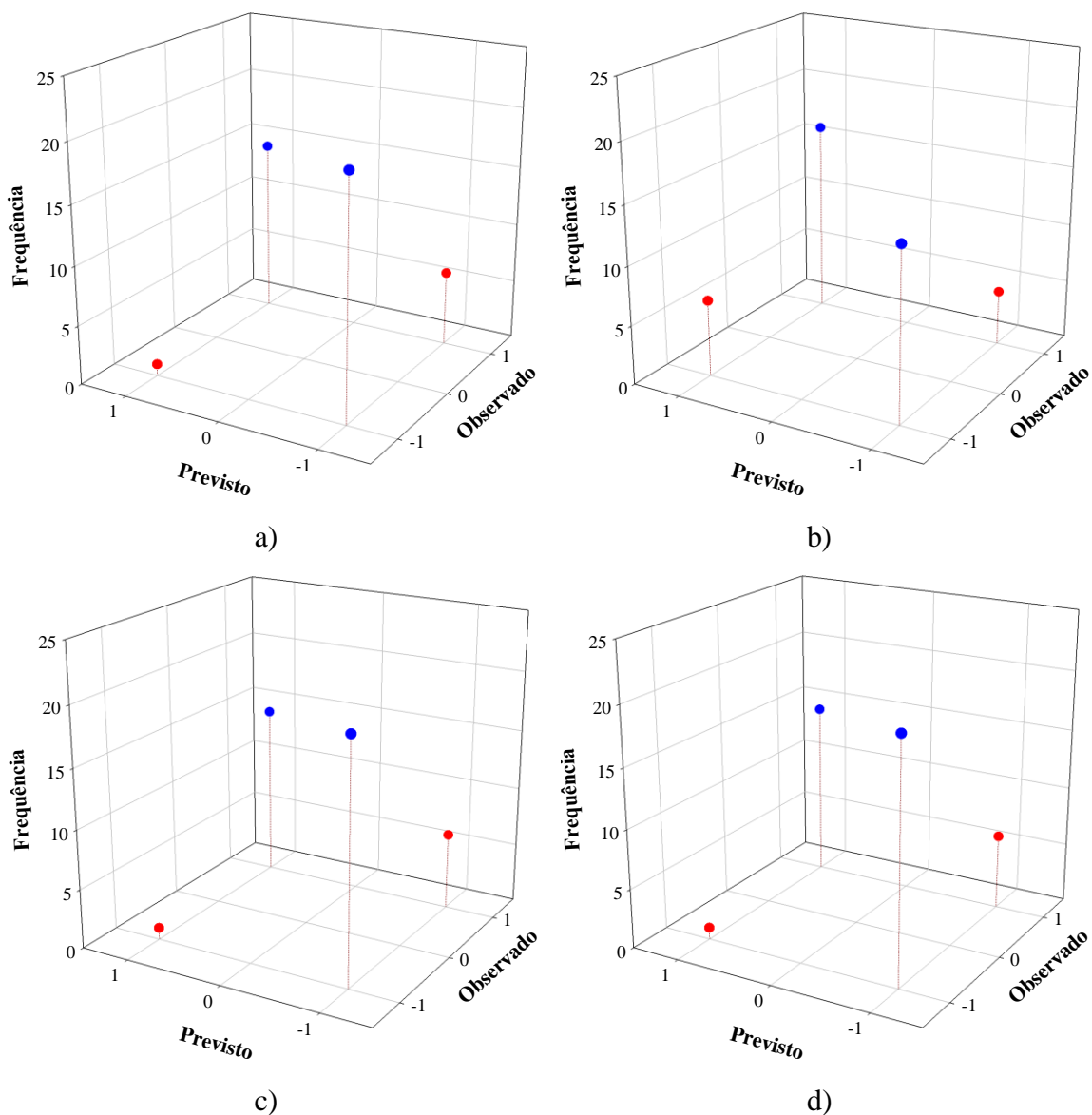


Figura 5E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 1) com três descritores moleculares de maior valor de correlação individual para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

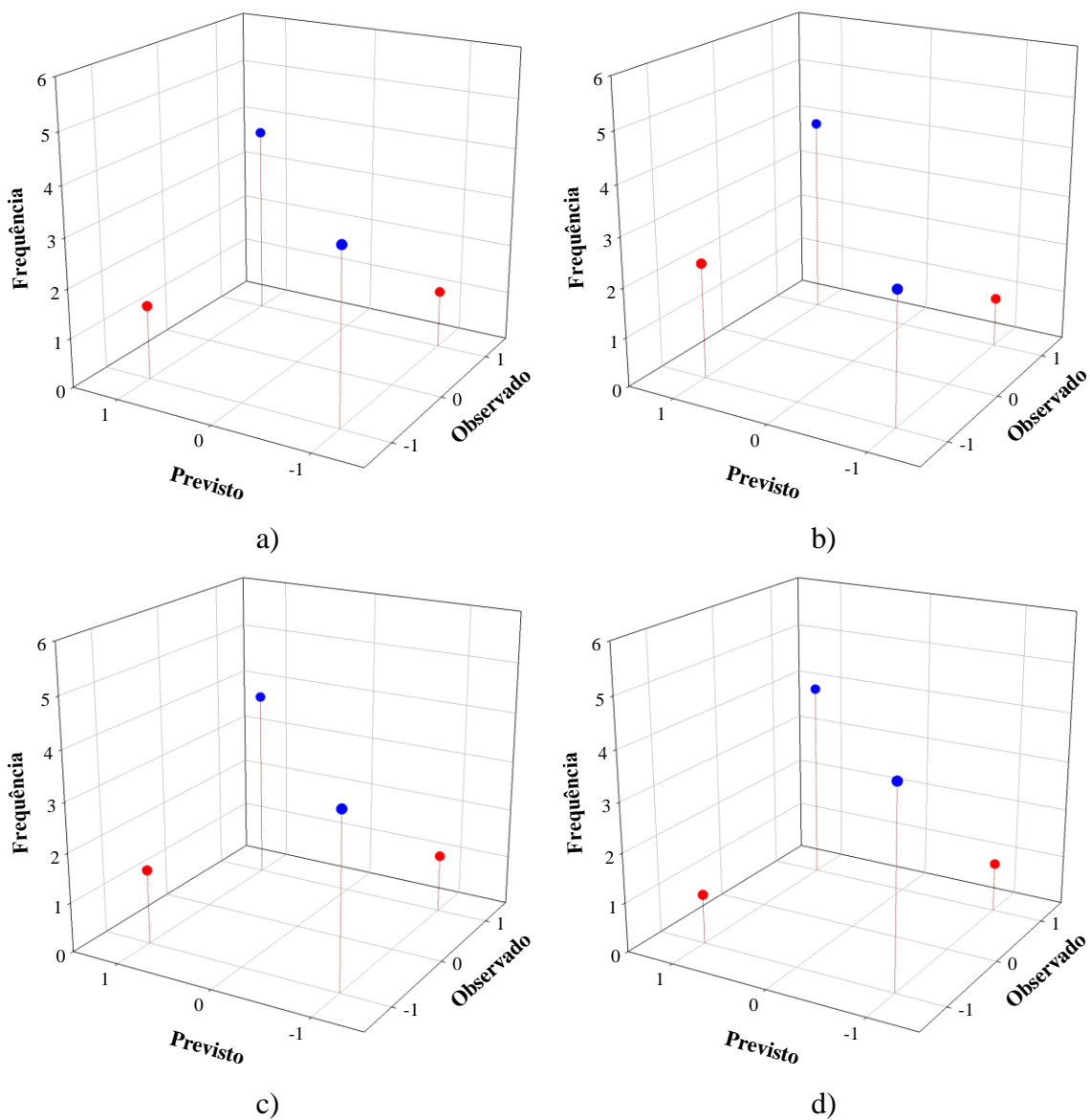


Figura 6E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com três descritores moleculares de maior valor de correlação individual para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

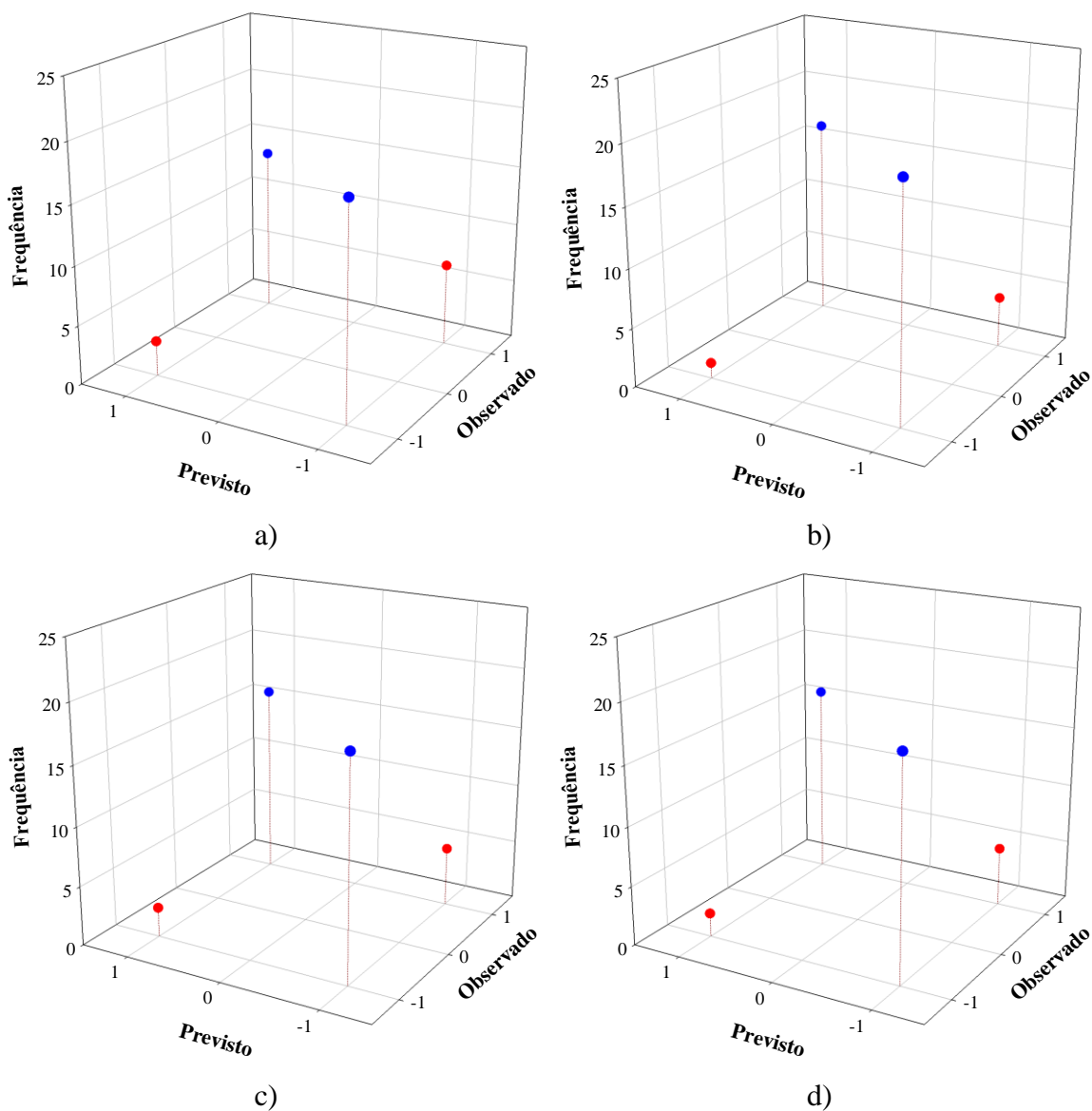


Figura 7E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 2) com três descritores moleculares de maior valor de correlação individual para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

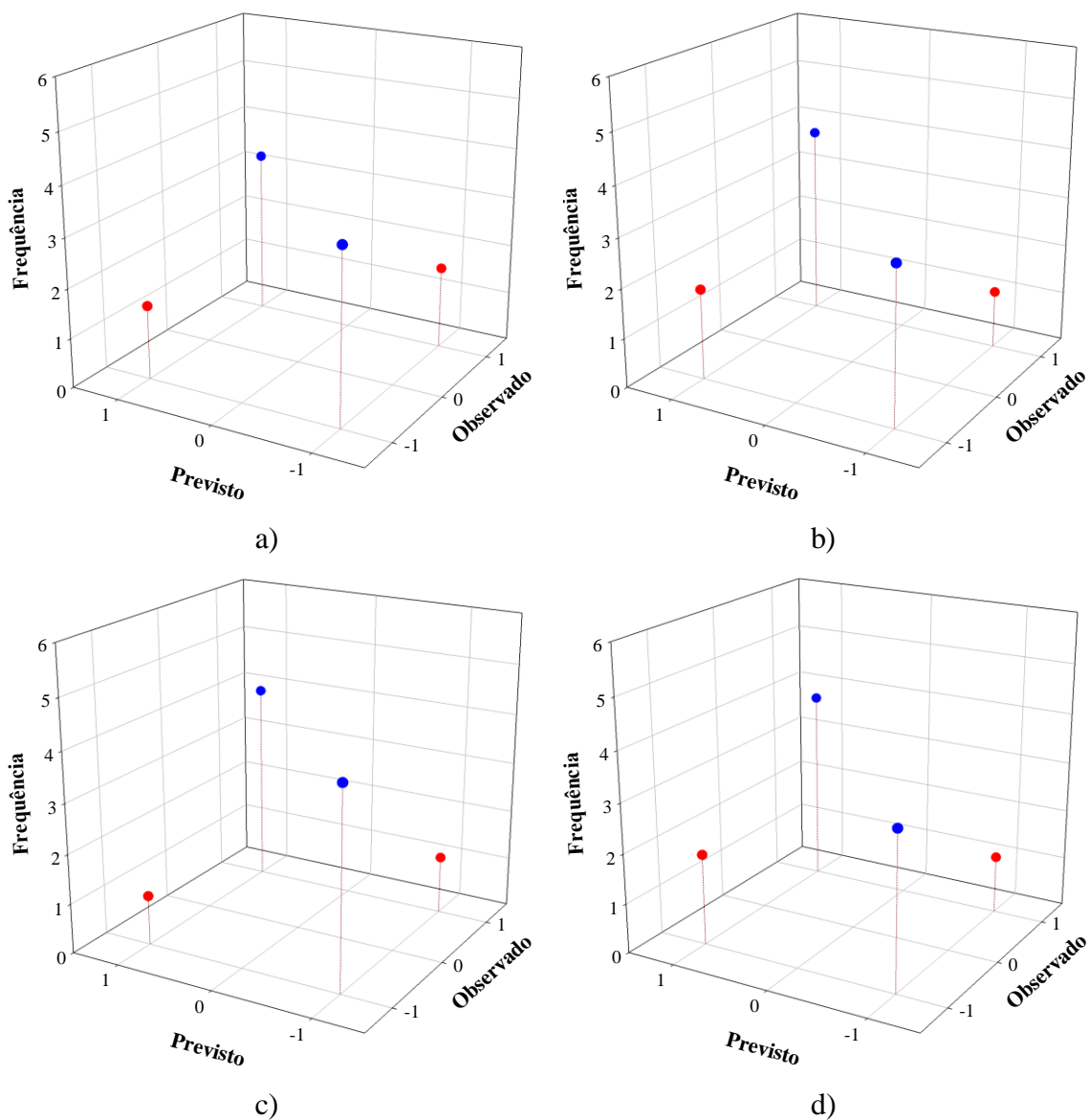


Figura 8E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com três descritores moleculares de maior valor de correlação individual para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

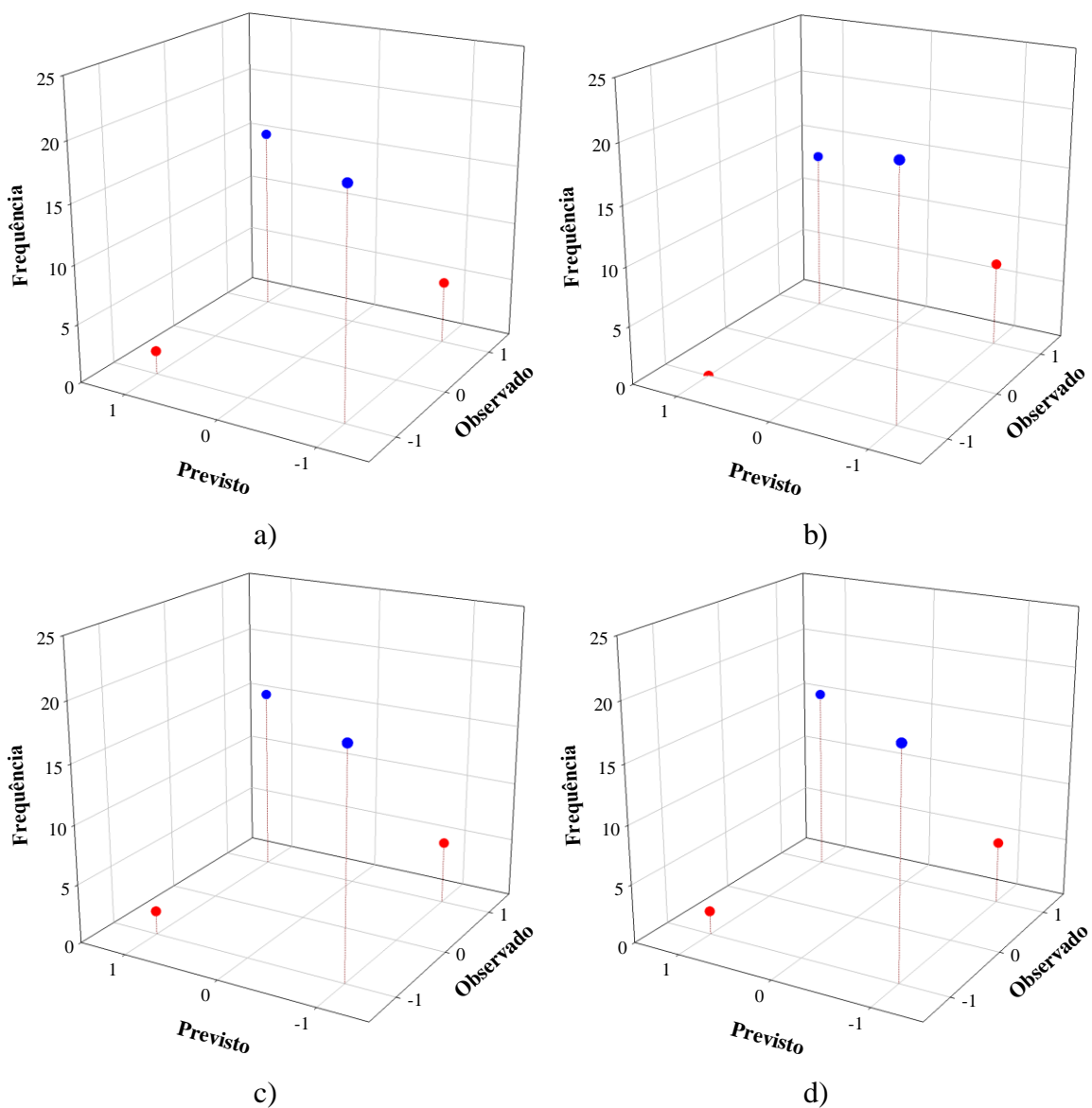


Figura 9E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 1) com quatro descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides:

a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

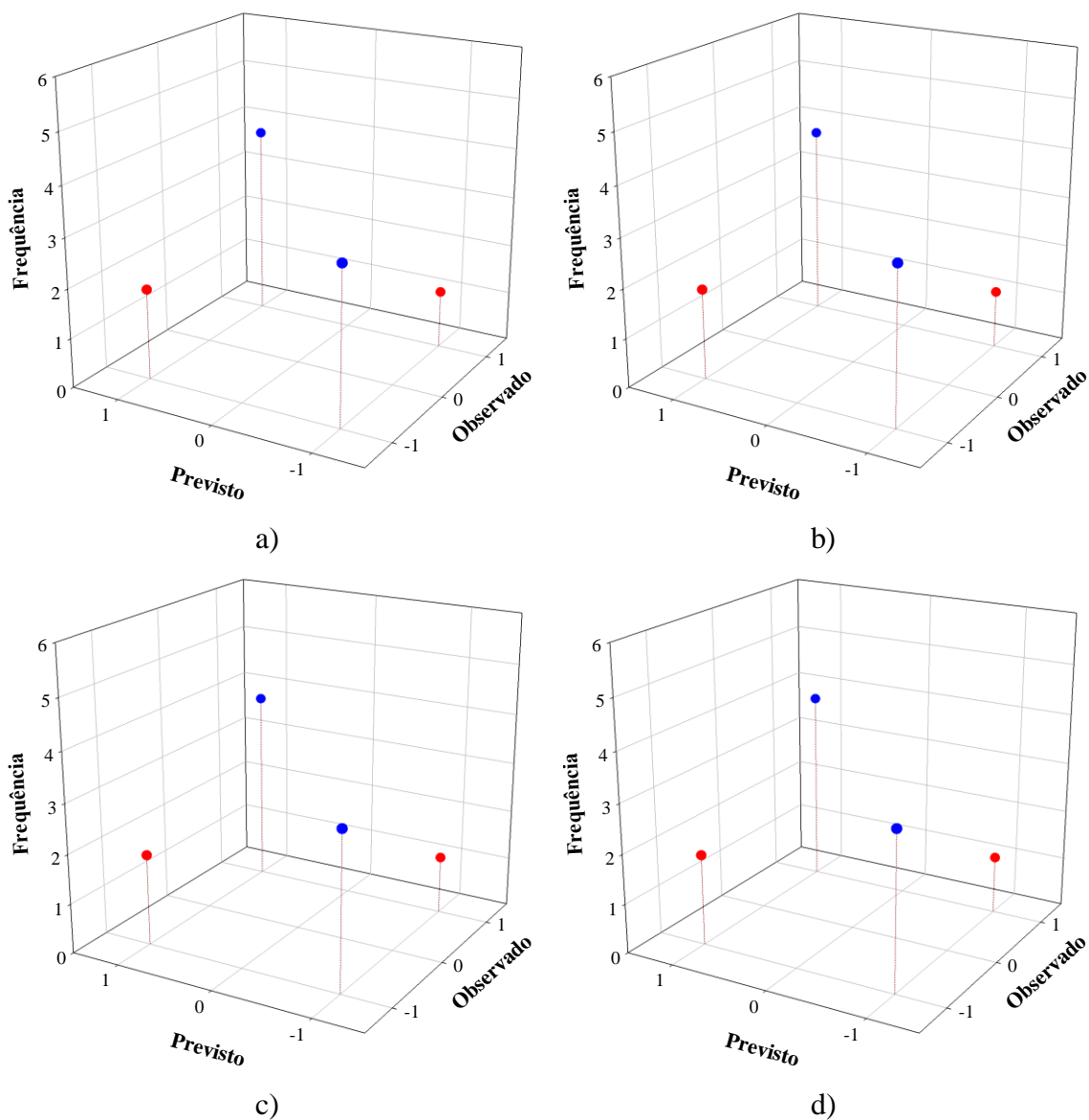


Figura 10E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com quatro descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

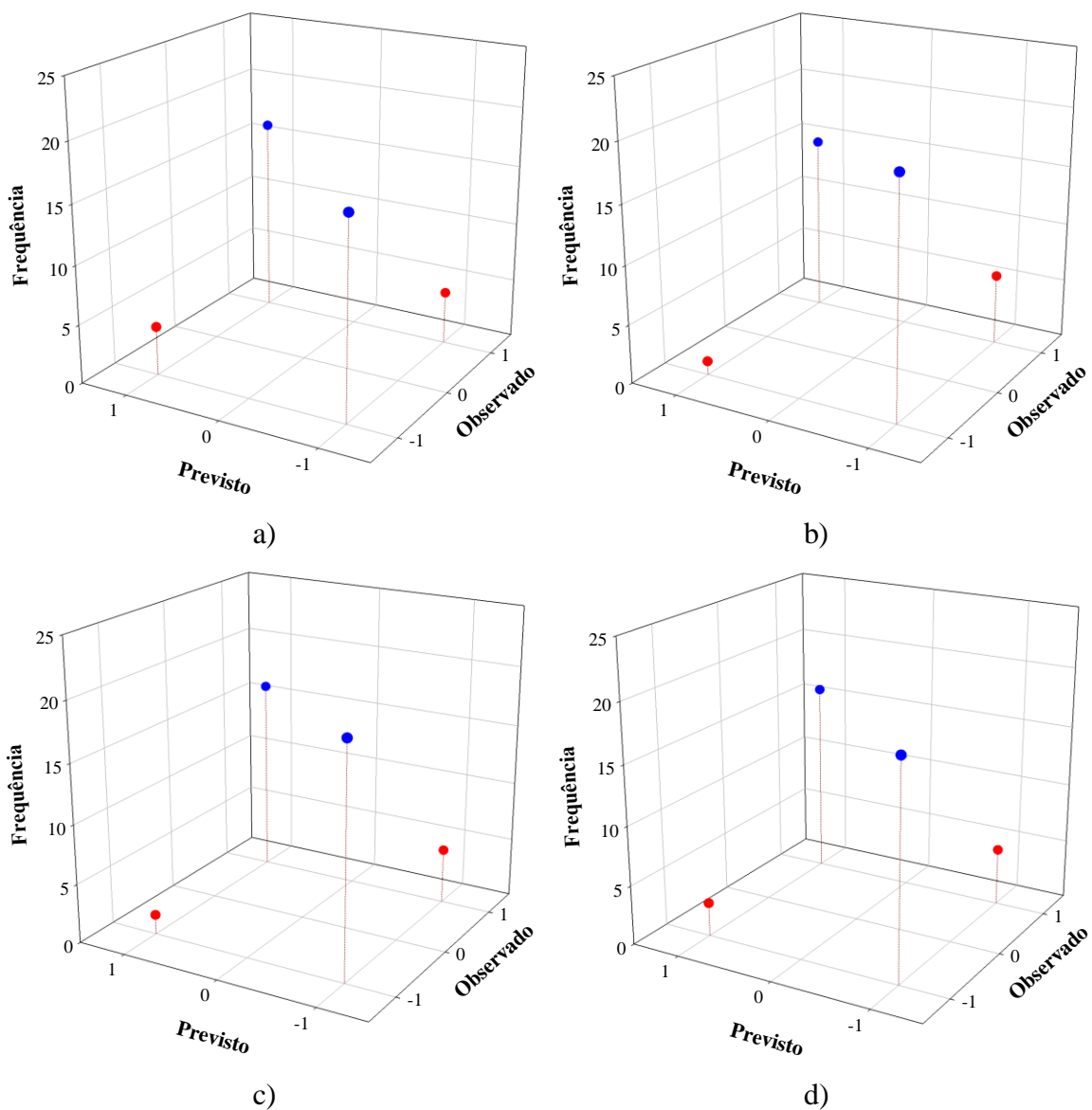


Figura 11E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 2) com quatro descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides:

a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

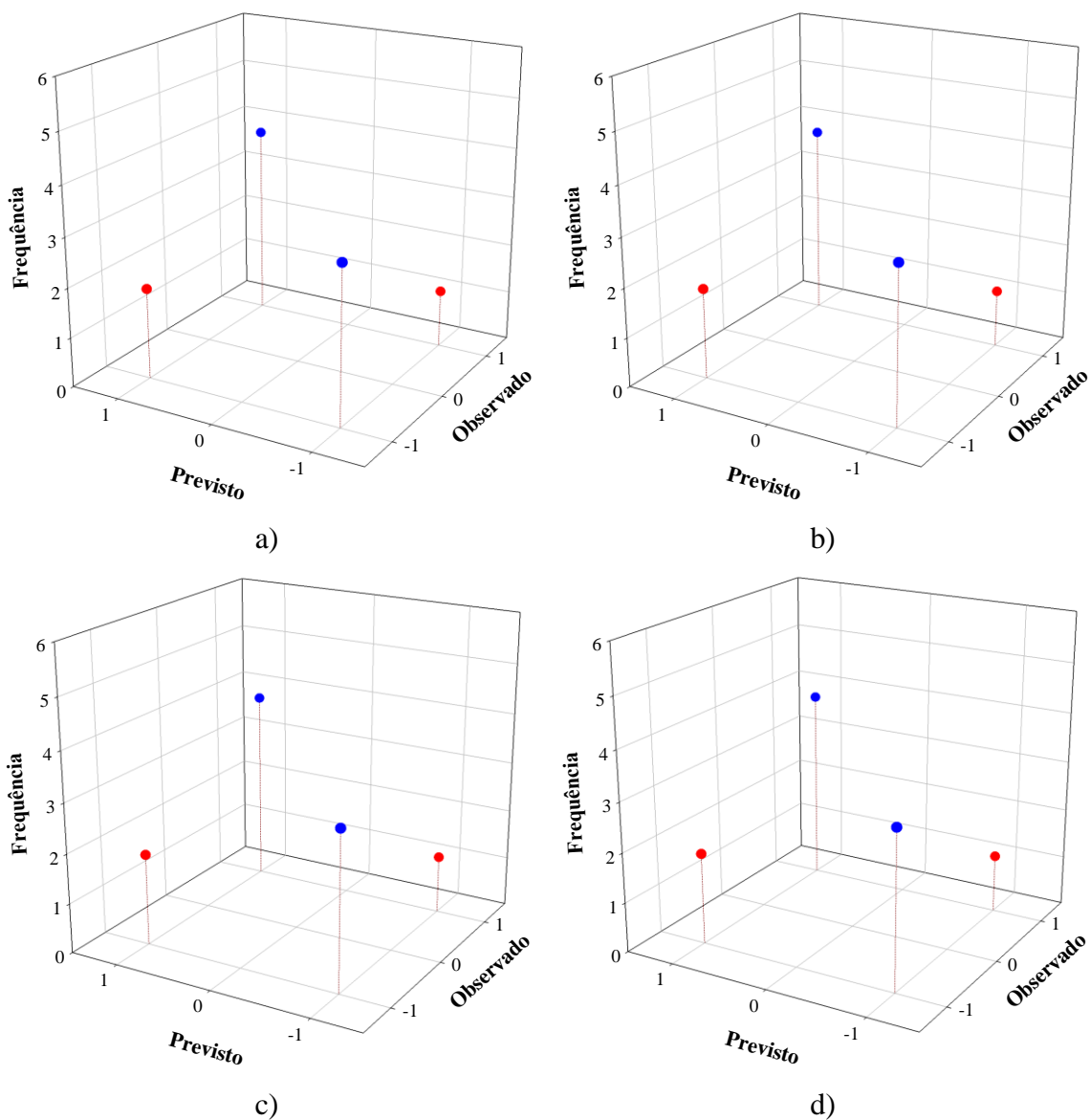


Figura 12E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 2 ao conjunto de teste com quatro descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

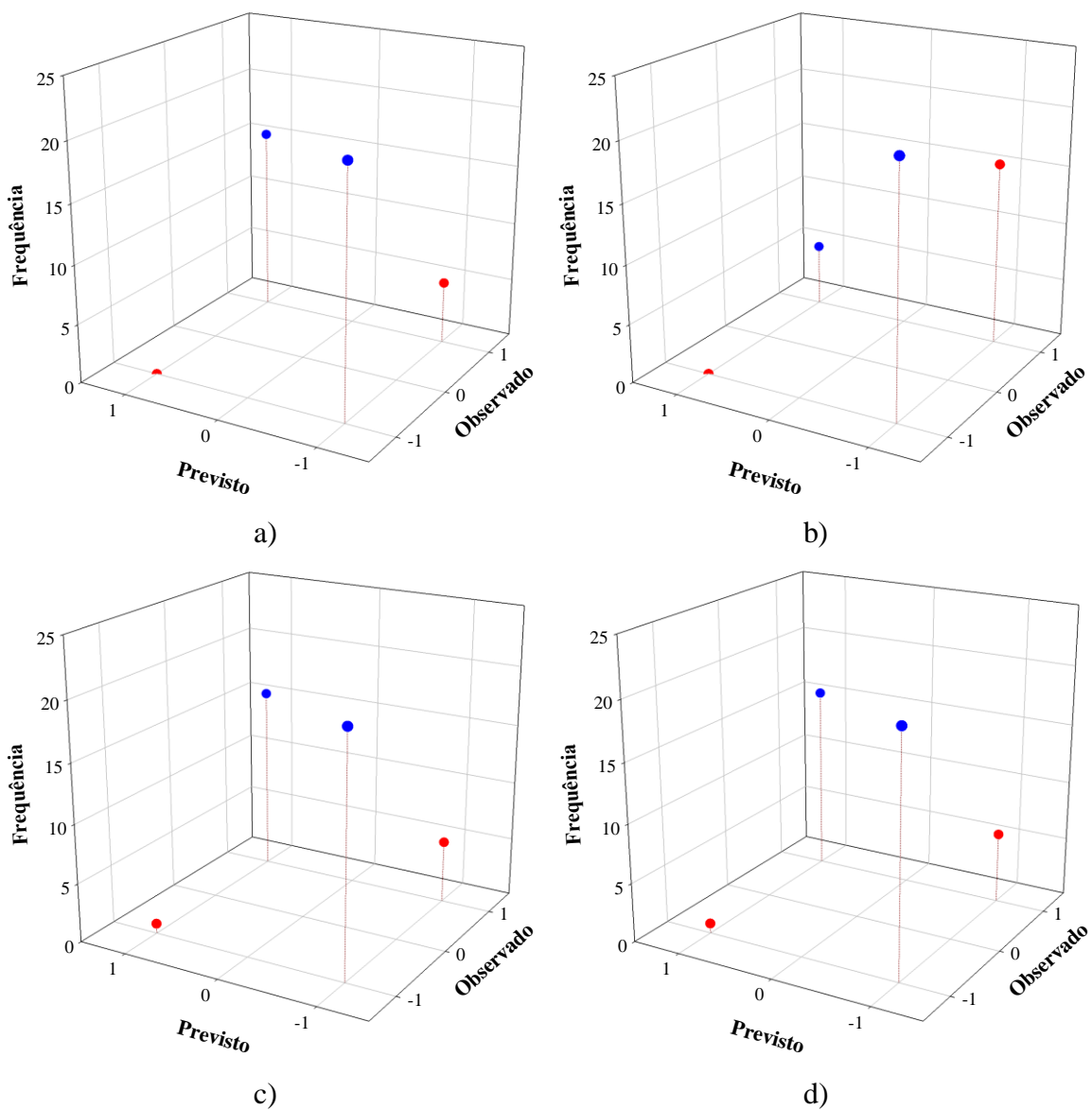


Figura 13E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 1) com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

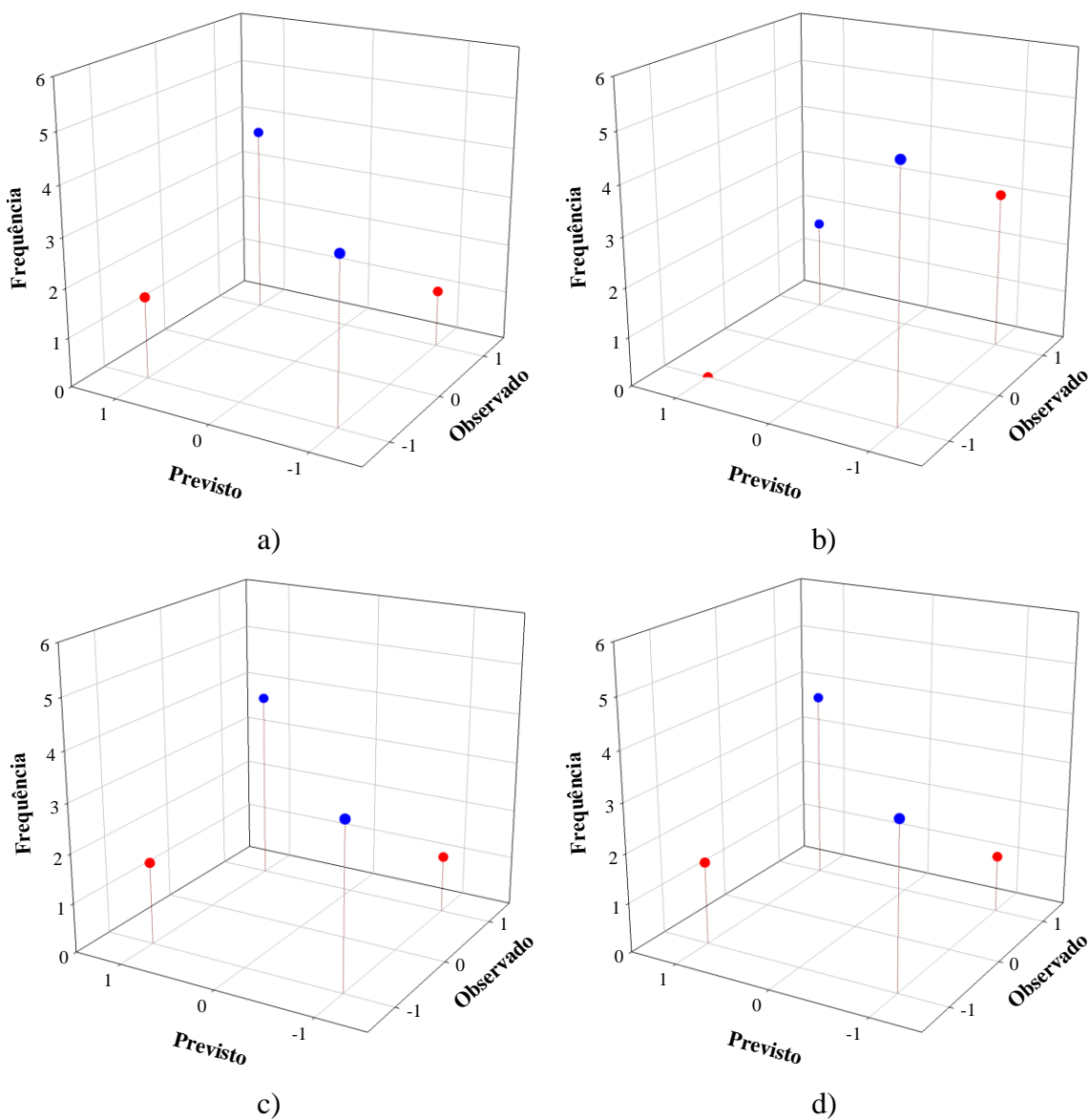


Figura 14E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

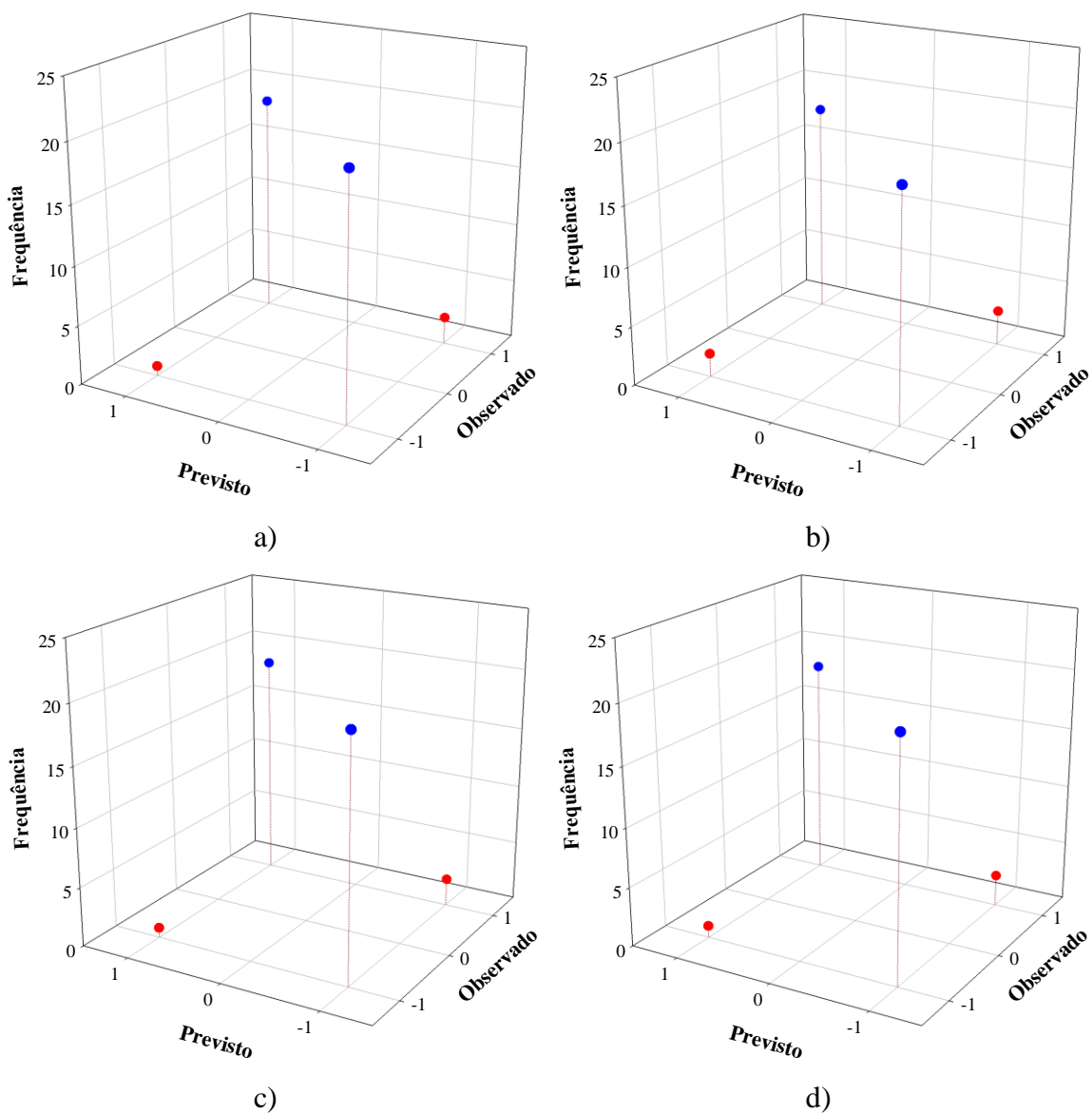


Figura 15E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 2) com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

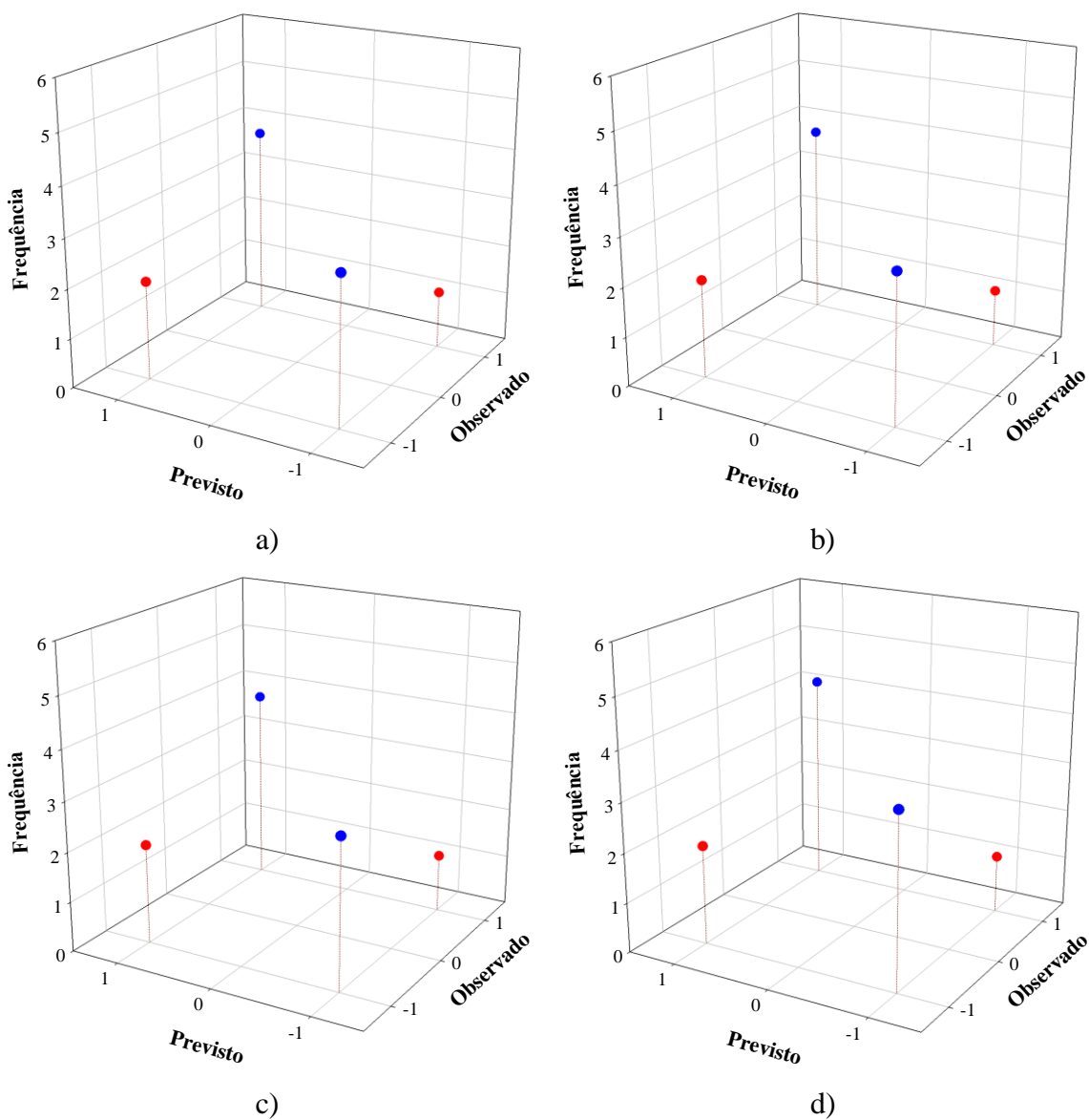


Figura 16E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 2 ao conjunto de teste com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente à família dos flavonóides: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

E.2. Compostos Transportados pela P-gp.

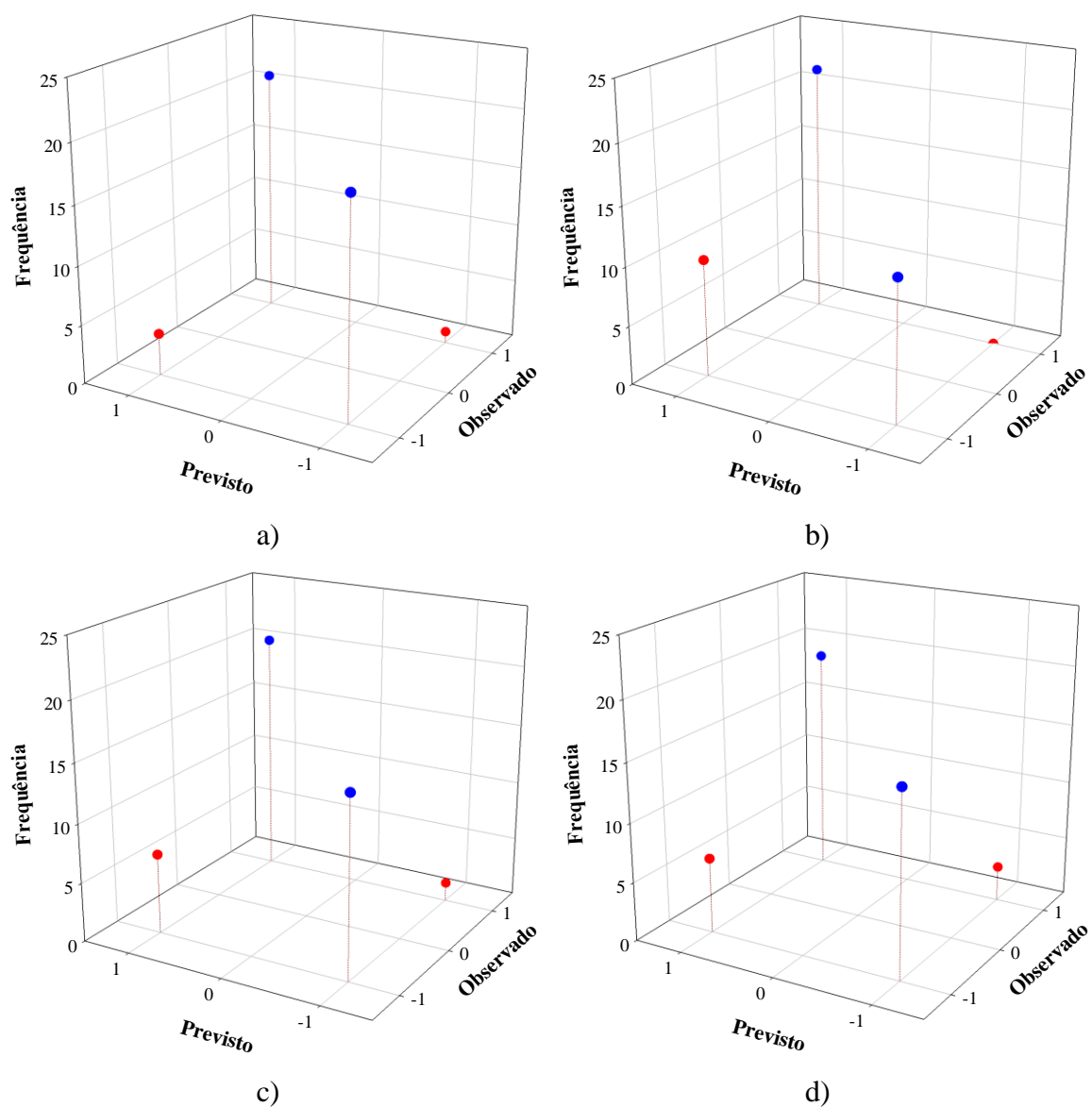


Figura 17E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 1) com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente aos substratos não flavonóides da P-gp: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

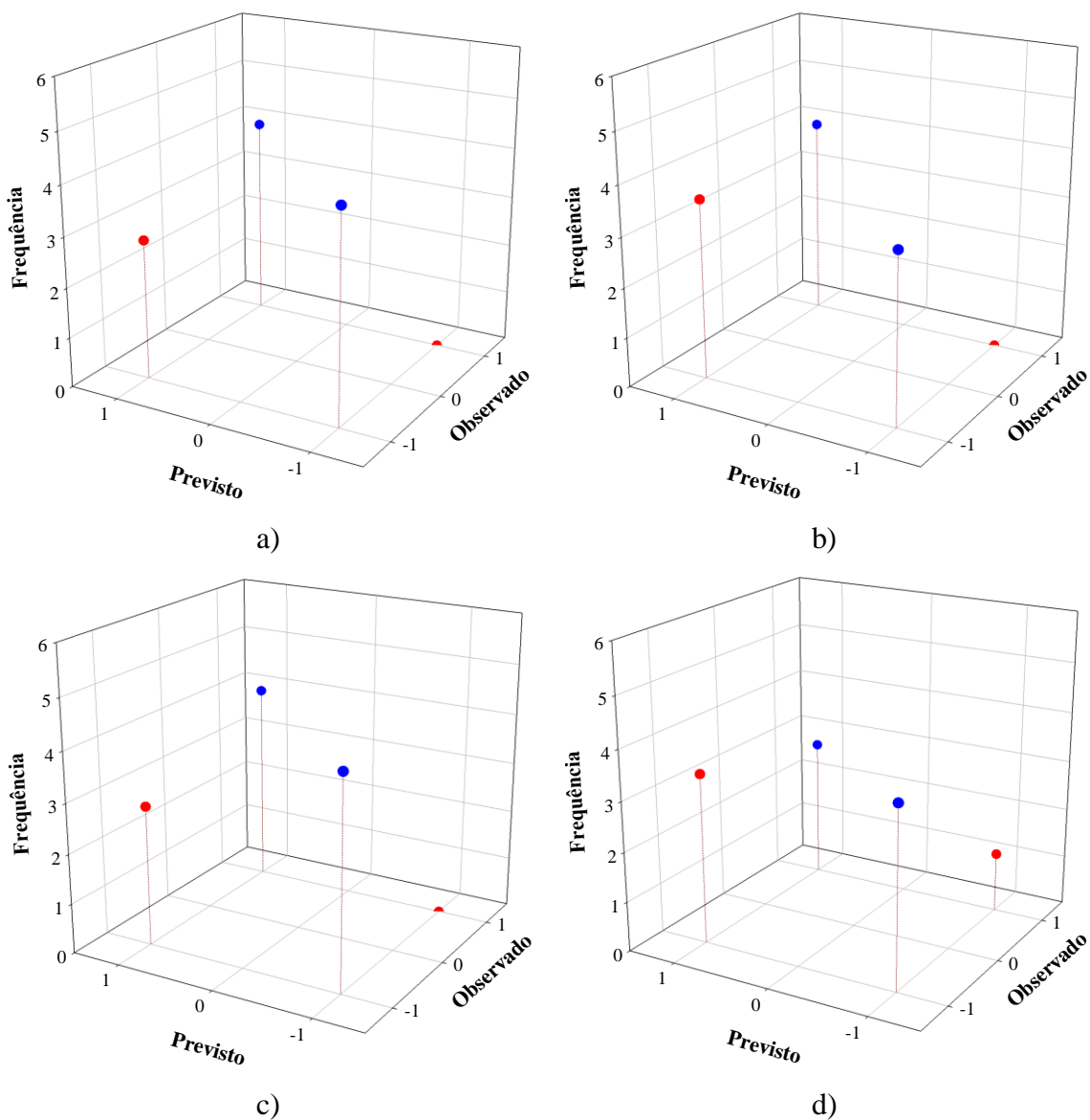


Figura 18E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 1 ao conjunto de teste com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente aos substratos não flavonóides da P-gp: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

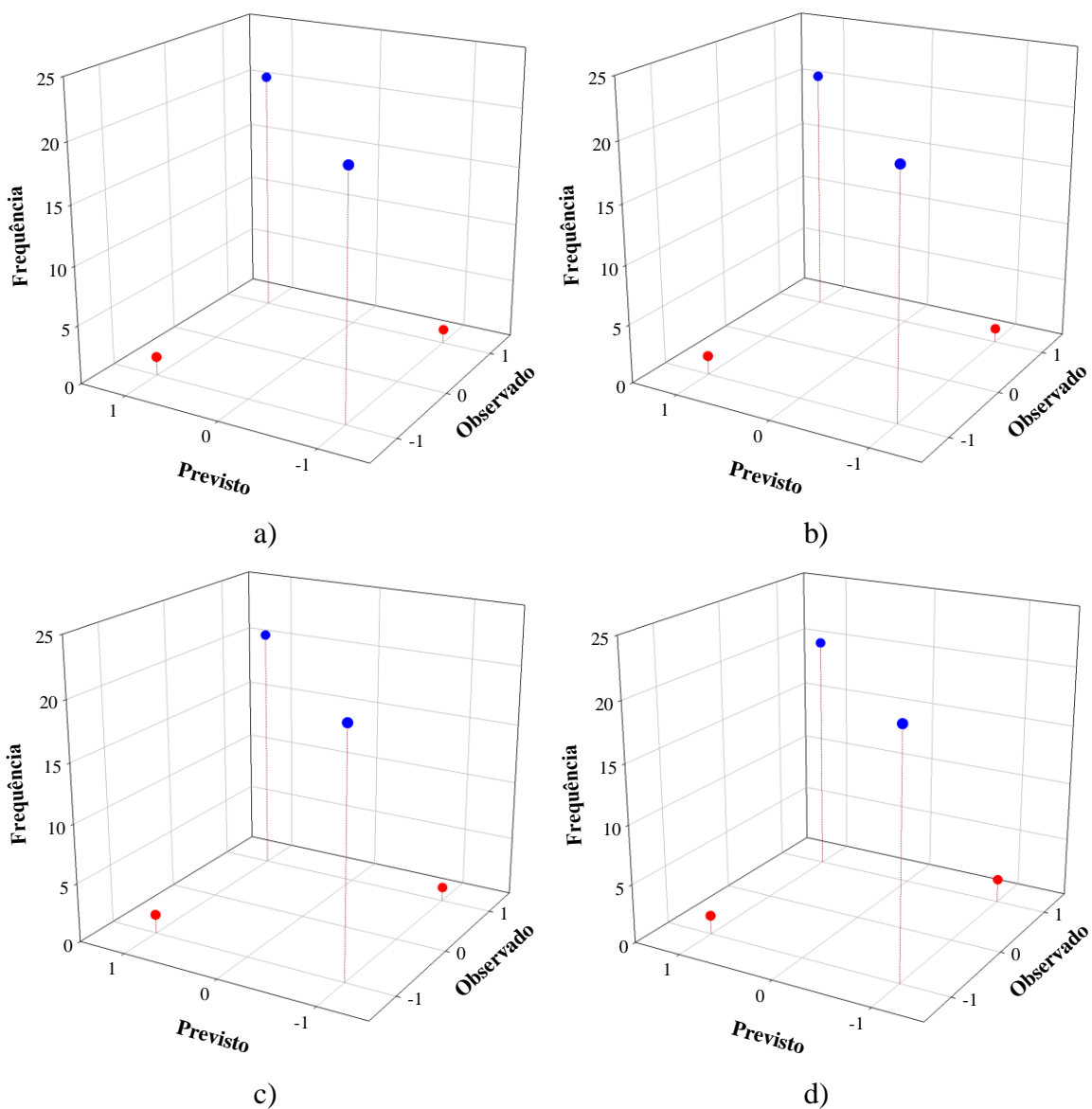


Figura 19E: Representações gráficas dos resultados obtidos por SVM (conjunto de treino e classificação tipo 2) com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente aos substratos não flavonóides da P-gp: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

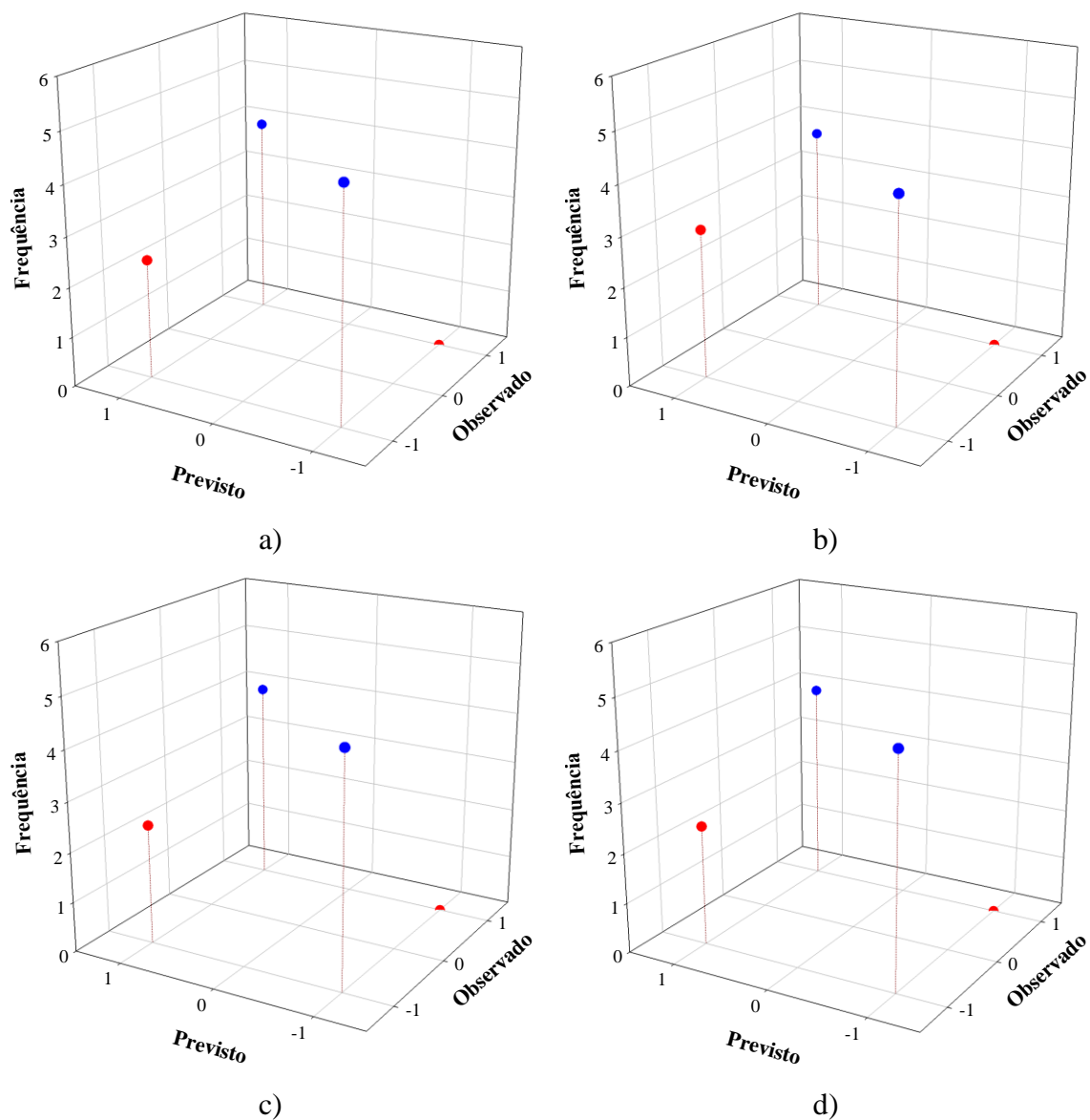


Figura 20E: Aplicação do modelo obtido por SVM no conjunto de treino e classificação tipo 2 ao conjunto de teste com seis descritores moleculares para os diferentes *kernels* referente aos substratos não flavonóides da P-gp: a) linear, b) polinomial, c) RBF e d) sigmoide.

Anexo F - Representações Gráficas dos Resultados de RF.

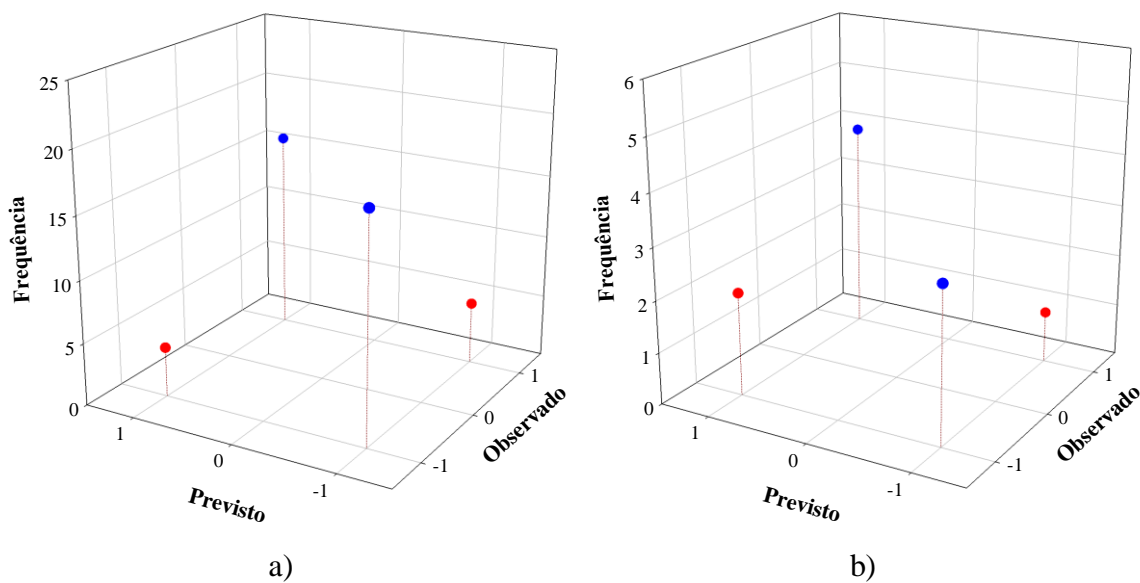


Figura 1F: Representação gráfica dos resultados obtidos por RF, utilizando sessenta e três descritores moleculares para os flavonóides inibidores da P-gp: a) conjunto de treino e b) conjunto de teste.

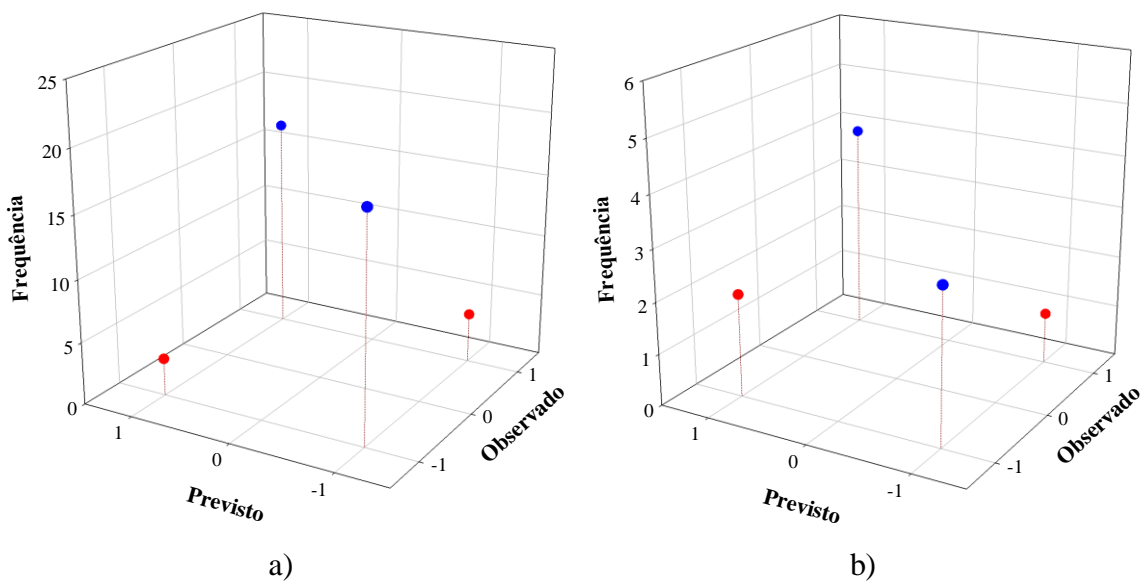


Figura 2F: Representação gráfica dos resultados obtidos por RF, utilizando três descritores moleculares para os flavonóides inibidores da P-gp: a) conjunto de treino e b) conjunto de teste.

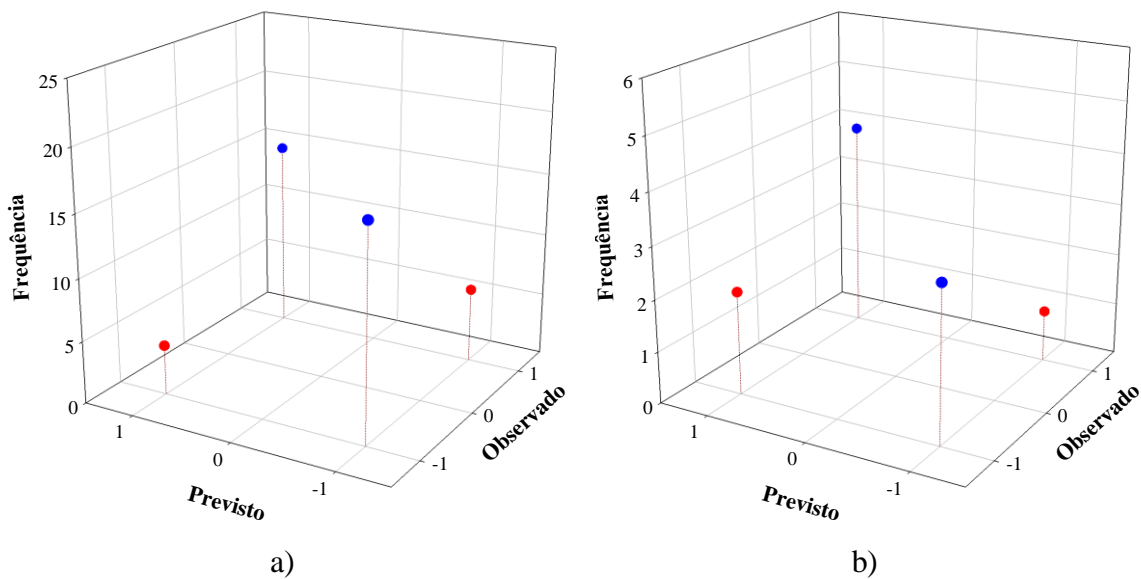


Figura 3F: Representação gráfica dos resultados obtidos por RF, utilizando três descritores moleculares com melhor correlação individual para os flavonóides inibidores da P-gp: a) conjunto de treino e b) conjunto de teste.

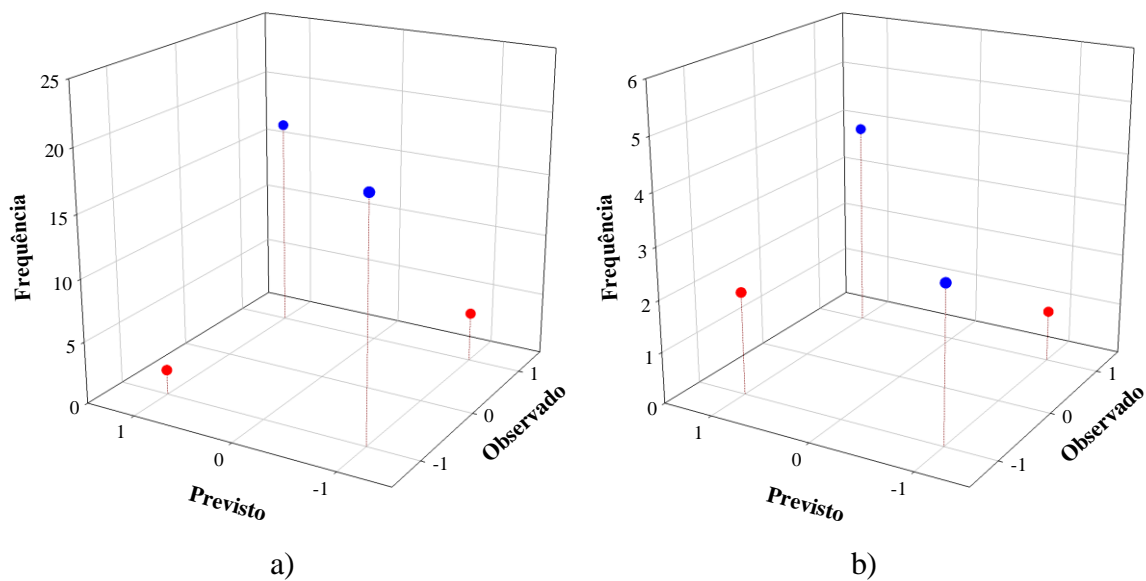


Figura 4F: Representação gráfica dos resultados obtidos por RF, utilizando seis descritores moleculares para os flavonóides inibidores da P-gp: a) conjunto de treino e b) conjunto de teste.

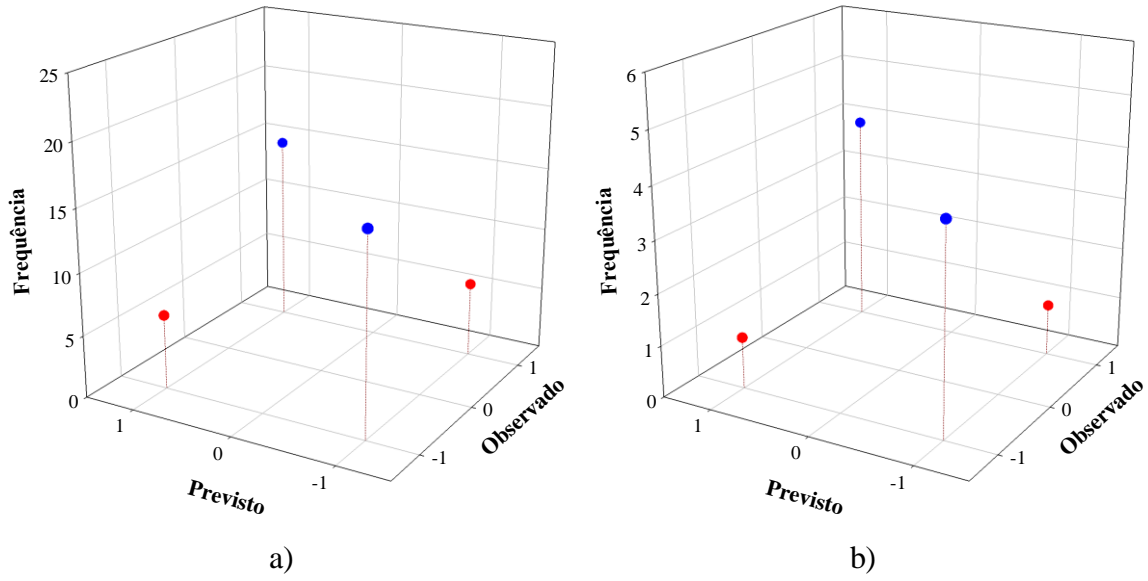


Figura 5F: Representação gráfica dos resultados obtidos por RF, utilizando quatro descritores moleculares para os flavonóides inibidores da P-gp: a) conjunto de treino e b) conjunto de teste.

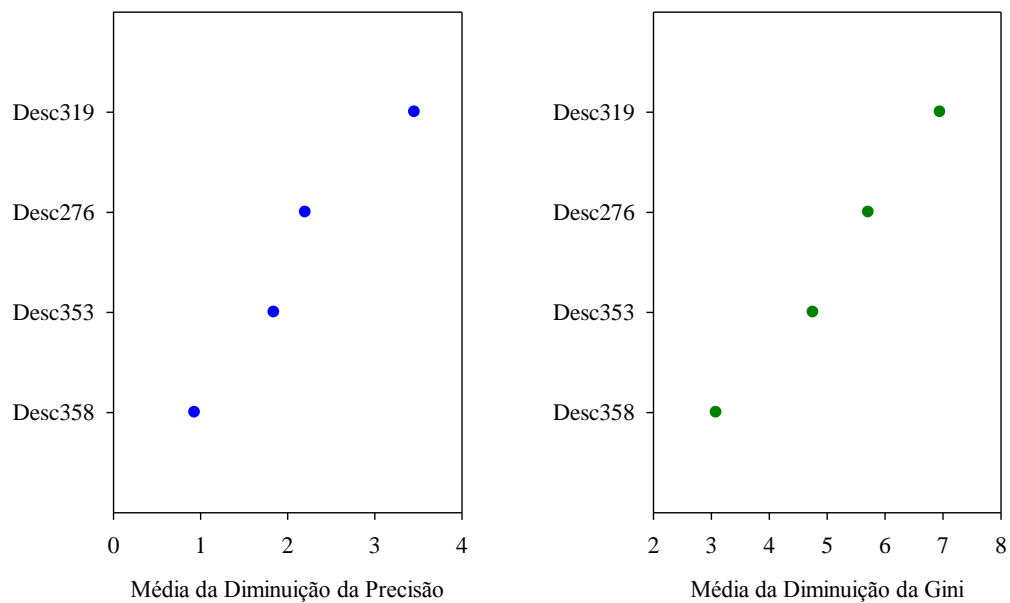


Figura 2G: Importância das variáveis para o modelo de RF com quatro descritores moleculares.

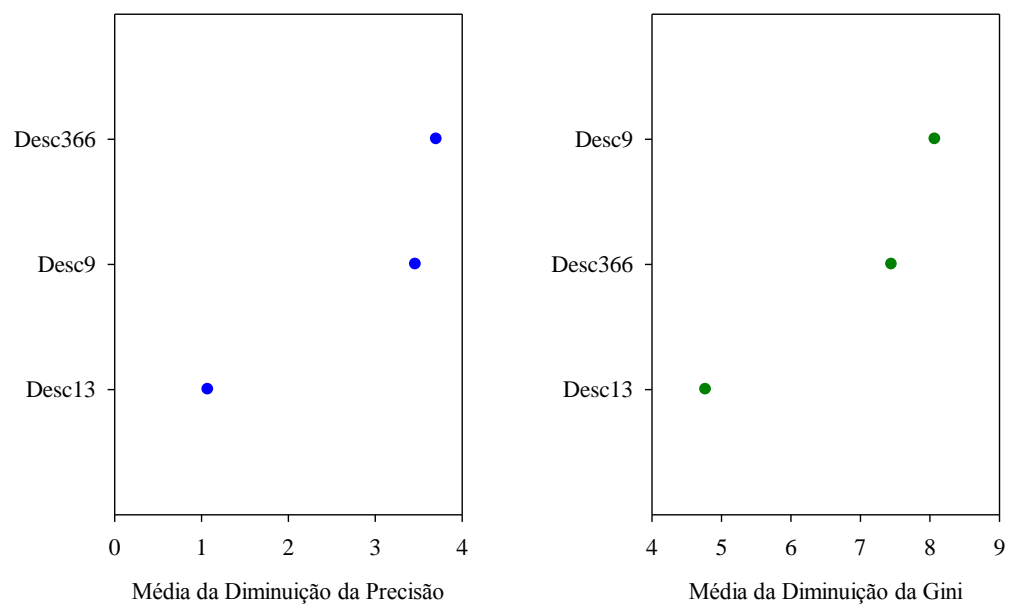


Figura 3G: Importância das variáveis para o modelo de RF com três descritores moleculares.

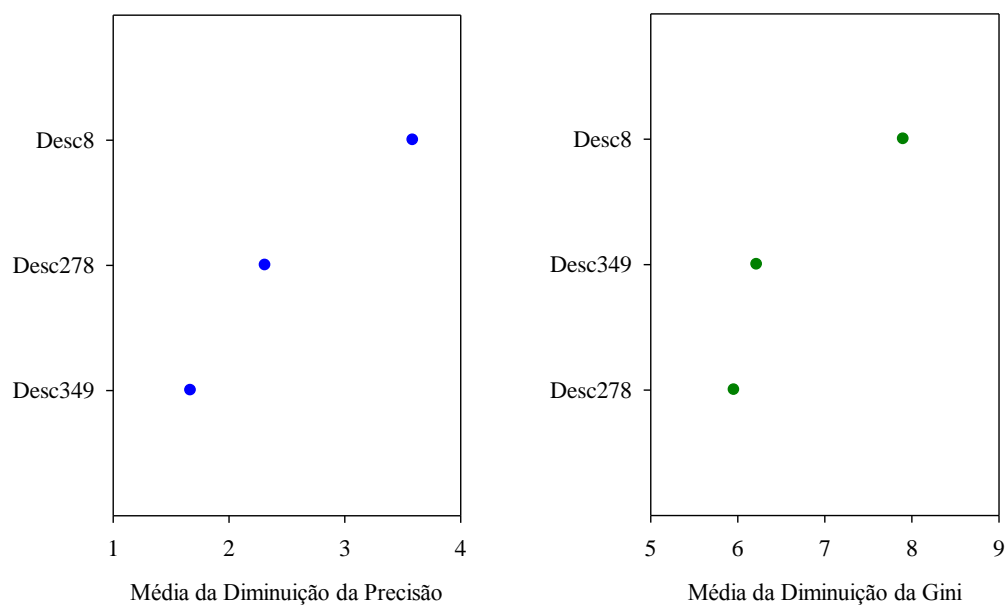


Figura 4G: Importância das variáveis para o modelo de RF com três descritores moleculares de maior valor de correlação individual.

Anexo H - Resultados do Rastreo Virtual.

Tabela 1H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ArrayBioPharm.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c1c(cc(c(c1)C)NC(=O)c1ccccc1)[N+](=O)[O-]</chem>	A1229-0	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	0,177	256,280	2,995	1	4
<chem>c1c(cc(c(c1)Cl)NC(=O)c1ccccc1)[N+](=O)[O-]</chem>	F1077-0	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₃	0,218	276,690	3,174	1	4
<chem>c1(ccc2c(c1)c(cc(n2)c1ccccc1)C(=O)O)Br</chem>	C1115-0	C ₁₆ H ₁₀ NBrO ₂	0,284	328,170	4,316	1	3
<chem>c1ccc2c(c1)c(=O)n(c(n2)[C@@H](C)NC(=O)OC(C)(C)C)c1ccc(cc1)OCC</chem>	A1062-0	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₄	0,386	409,530	4,169	1	7
<chem>c1(c(cc2c(c1)c(cnc2CN1C(=O)c2c(C1=O)cccc2)C(=O)OCC)OC)OC</chem>	C1047-0	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₆	0,414	420,450	2,804	0	8
<chem>c1(cnc(cn1)C)NC(=O)Oc1ccccc1</chem>	A1315-0	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	0,432	229,260	1,691	1	5
<chem>c1cccc(c1C(=O)O)N\N=C\c1ccccc1</chem>	C1045-0	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ N ₂	0,521	240,280	2,888	2	4
<chem>c1ccc2c(c1)c(cc(n2)c1ncccc1)C(=O)O</chem>	C1114-0	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	0,606	250,270	2,417	1	4
<chem>N1(Cc2c(C(=O)OCC)sc(n2)Nc2cccc2)C(=O)c2c(C1=O)cccc2</chem>	C1044-0	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	0,731	407,480	3,917	1	7
<chem>c1(ccc(c(c1)C(=O)O)NC(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)ccc2)OC</chem>	C1100-0	C ₂₃ H ₁₉ O ₅ N	0,773	389,430	4,126	2	6
<chem>c1(ccc(c(c1)C(=O)O)NC(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)ccc2)OCC1CC1</chem>	C1214-0	C ₂₆ H ₂₃ O ₅ N	0,773	429,500	4,946	2	6

<chem>c1ccc(c(c1)Cl)Sc1ccccc1CNCCN(C)C</chem>	A1045-0	$C_{17}H_{21}ClSN_2$	0,923	320,920	4,289	1	2
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)Oc1ccc(cc1)F</chem>	2PBS-Q05-0	$C_{12}H_8SO_3ClF$	0,936	286,720	3,505	0	4
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)Oc1ccccc1</chem>	2PBS-0-0	$C_{12}H_9SO_3Cl$	0,937	268,730	3,300	0	3

Tabela 2H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da p53 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ArrayBioPharm.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>C1CN(CCC1(C#N)c1c2ccc(cc2ncc1)Cl)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	A1173-0	$C_{20}H_{22}N_3O_2Cl$	0,175	371,900	3,805	0	5
<chem>c1ccncc1c1ccnc(n1)N</chem>	A1020-0	$C_9H_8N_4$	0,284	172,210	0,622	2	4
<chem>c1(ccc2c(c1)c(ncn2)OC)O</chem>	B1071-0	$C_9H_8N_2O_2$	0,296	176,190	1,644	1	4
<chem>c1(cn(en1)Cc1ccccc1)C(=O)Oc1c(c(c(c1F)F)F)F</chem>	C1120-0	$C_{17}H_9N_2O_2F_5$	0,306	368,280	4,395	0	8
<chem>N(C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cccc2)[C@H](C(=O)O)CN1C(=O)c2c(C1=O)cccc2</chem>	C1049-0	$C_{26}H_{20}N_2O_6$	0,321	456,480	3,341	2	8
<chem>c1(c(cc2c(c1)c(nc(n2)C)N1CCNCC1)OC)OC</chem>	A1122-0	$C_{15}H_{20}N_4O_2$	0,326	288,390	1,434	1	6
<chem>N1(Cc2c(C(=O)OCC)sc(n2)Nc2cccc2)C(=O)c2c(C1=O)cccc2</chem>	C1044-0	$C_{21}H_{17}N_3O_4S$	0,354	407,480	3,917	1	7
<chem>c1ccnc(c1)SC1CCNCC1</chem>	4NSA-P02-1	$C_{10}H_{14}N_2S$	0,381	194,330	1,335	1	2
<chem>C(CC#N)[C@H](NC(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cccc2)C(=O)O</chem>	C1099-0	$C_{20}H_{18}N_2O_4$	0,385	350,400	2,960	2	6

<chem>c1(ccc(c(c1)C(=O)O)NC(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cc cc2)OC</chem>	C1100-0	C ₂₃ H ₁₉ O ₅ N	0,388	389,430	4,126	2	6
<chem>c1(ccc(c(c1)C(=O)O)NC(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cc cc2)OCC1CC1</chem>	C1214-0	C ₂₆ H ₂₃ O ₅ N	0,388	429,500	4,946	2	6
<chem>C1CN[C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)ccc c2)C(=O)O</chem>	C1084-0	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	0,392	352,420	2,287	2	6
<chem>C1CN([C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)ccc c2)C(=O)O)C(=O)c1cccc1</chem>	C1102-0	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	0,392	456,530	3,747	1	7

Tabela 3H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da ligação p53-MDM2 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ArrayBioPharm.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c1(ccc(cc1)N[C@@H](C#N)c1cccc1)C(=O)O</chem>	C1005-0	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	0,329	252,290	2,799	2	4
<chem>c1(cnc(cc1)OC)/C=C(\C(=O)NCCCCc1cccc1)NC(= O)c1cccc1</chem>	A1164-0	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃	0,334	429,560	4,184	2	6
<chem>c1ccc(cc1Oc1nccn1)C=O</chem>	3PBL-P26-0	C ₁₁ H ₈ O ₂ N ₂	0,423	200,210	1,892	0	4
<chem>c1ccc2c(c1)[C@@H](CN=C2CC1)c1cccc1</chem>	G1013-1	C ₁₆ H ₁₄ NCl	0,508	255,760	4,002	0	1
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)Oc1ccc(cc1)C</chem>	2PBS-Q06-0	C ₁₃ H ₁₁ SO ₃ Cl	0,513	282,760	3,786	0	3
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)Oc1ccc(cc1)F</chem>	2PBS-Q05-0	C ₁₂ H ₈ SO ₃ ClF	0,530	286,720	3,505	0	4

<chem>c1cccc(c1)P(=O)(C(OCC)OCC)c1ccccc1</chem>	F1060-0	<chem>C17H21PO3</chem>	0,554	304,350	3,711	0	3
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)Oc1ccccc1</chem>	2PBS-0-0	<chem>C12H9SO3Cl</chem>	0,555	268,730	3,300	0	3
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2c(C)cccc2)c1</chem>	3PBS-S03-0	<chem>C13H11ClSO3</chem>	0,601	282,760	3,786	0	3
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2c(Cl)cccc2)c1</chem>	3PBS-S02-0	<chem>C12H8Cl2SO3</chem>	0,603	303,170	3,964	0	3
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2ccccc2)c1</chem>	3PBS-0-0	<chem>C12H9ClSO3</chem>	0,607	268,730	3,300	0	3
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2cc(Cl)cc(Cl)c2)c1</chem>	3PBS-Q03-0	<chem>C12H7Cl3SO3</chem>	0,607	337,610	4,628	0	3
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2c(OC)cccc2)c1</chem>	3PBS-S01-0	<chem>C13H11ClSO4</chem>	0,612	298,760	3,283	0	4
<chem>CIS(=O)(=O)c1cccc(Oc2ccc(C(F)(F)F)cc2)c1</chem>	3PBS-Q07-0	<chem>C13H8ClSO3F3</chem>	0,662	336,730	4,242	0	6
<chem>c1ccc(c(c1)Oc1cncn1)C=O</chem>	2PBL-P25-0	<chem>C11H8O2N2</chem>	0,750	200,210	1,388	0	4
<chem>c1c(ccc(c1)[C@@H](c1ccccc1)C#N)F</chem>	F1018-0	<chem>C14H10FN</chem>	0,822	211,250	3,444	0	2
<chem>c1(c(cc2c(c1)c(cnc2CN1C(=O)c2c(C1=O)cccc2)C(=O)OCC)OC)OC</chem>	C1047-0	<chem>C23H20N2O6</chem>	0,833	420,450	2,804	0	8
<chem>C1CN([C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)ccc2)C(=O)O)C(=O)c1ccccc1</chem>	C1102-0	<chem>C27H24N2O5</chem>	0,858	456,530	3,747	1	7
<chem>C1CN[C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cccc2)C(=O)O</chem>	C1084-0	<chem>C20H20N2O4</chem>	0,858	352,420	2,287	2	6
<chem>c1ccc(c(c1)S(=O)(=O)Cl)c1ccccc1</chem>	2PNS-0-0	<chem>C12H9SO2Cl</chem>	0,908	252,730	3,258	0	2
<chem>c1c(c(c(c(c1C(=O)OC)Nc1ccccc1)F)N)[N+](=O)[O-]</chem>	C1069-0	<chem>C14H12O4N3F</chem>	0,945	305,290	2,589	3	7
<chem>Clc1c([C@@H](CS(=O)(=O)Cl)c2ccccc2)cccc1</chem>	DES-S02-0	<chem>C14H12Cl2SO2</chem>	0,951	315,230	4,083	0	2
<chem>O=S(=O)(CC(c1ccccc1)c1ccccc1)Cl</chem>	DES-0-0	<chem>C14H13O2SCl</chem>	0,961	280,790	3,419	0	2

Tabela 4H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ArrayBioPharm.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>C1CN([C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cccc2)C(=O)O)C(=O)c1cccc1</chem>	C1102-0	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	0,344	456,530	3,747	1	7
<chem>C1CN[C@@H](CN1C(=O)OCC1c2c(c3c1cccc3)cccc2)C(=O)O</chem>	C1084-0	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	0,344	352,420	2,287	2	6
<chem>C1CNC[C@@H](C1)Sc1ccc(cc1)Cl</chem>	3NSA-Q02-1	C ₁₁ H ₁₄ NSCl	0,357	227,780	3,129	1	1
<chem>c1(c(cc2c(c1)c(nc(n2)C)N1CCNCC1)OC)OC</chem>	A1122-0	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	0,363	288,390	1,434	1	6
<chem>C1CNC[C@@H](C1)Sc1ccc(cc1)F</chem>	3NSA-Q05-1	C ₁₁ H ₁₄ NSF	0,366	211,330	2,670	1	2
<chem>c1(c(c(cc1)C(=O)OC)CBr)Br</chem>	G1011-0	C ₉ H ₈ Br ₂ O ₂	0,372	307,970	3,178	0	2
<chem>c1ccc(c(c1)SC1CCNCC1)OC</chem>	4NSA-S01-1	C ₁₂ H ₁₇ SNO	0,376	223,370	1,930	1	2
<chem>C1CNC[C@@H](C1)Sc1cccc1</chem>	3NSA-0-1	C ₁₁ H ₁₅ NS	0,385	193,340	2,464	1	1
<chem>C1CNC[C@@](C1)(Cc1ccc(cc1)OC)C(=O)OCC</chem>	33NE-Q01-1	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	0,386	277,400	2,484	1	4
<chem>c1c(ccc(c1)SC1CCNCC1)Cl</chem>	4NSA-Q02-1	C ₁₁ H ₁₄ SNCl	0,388	227,780	2,611	1	1
<chem>c1c(ccc(c1)SC1CCNCC1)F</chem>	4NSA-Q05-1	C ₁₁ H ₁₄ SNF	0,399	211,330	2,152	1	2
<chem>N1CCC(Sc2sc3cccc3n2)CC1</chem>	A1011-0	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ S ₂	0,399	250,420	2,572	1	2
<chem>C1CNC[C@@](C1)(Cc1ccncc1)C(=O)OCC</chem>	33NE-P04-1	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	0,416	248,360	1,350	1	4
<chem>C1CNC(=O)[C@@](C1)(C(=O)OCC)c1cccc1</chem>	A1171-0	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	0,423	247,320	1,715	1	4
<chem>c1cccc(c1)SC1CCNCC1</chem>	4NSA-0-1	C ₁₁ H ₁₅ SN	0,428	193,340	1,947	1	1
<chem>c1(ccc2c(c1)c(cc(n2)C)C(=O)OC(C)(C)C)Cl</chem>	C1211-0	C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ Cl	0,435	277,770	3,750	0	3

<chem>c1ccnc(c1)SC1CCNCC1</chem>	4NSA-P02-1	<chem>C10H14N2S</chem>	0,436	194,330	1,335	1	2
<chem>C1CNC[C@@H](C1)Sc1ccc(cc1)OC</chem>	3NSA-Q01-1	<chem>C12H17NSO</chem>	0,441	223,370	2,448	1	2
<chem>c1ccc2c(c1)c(cc(n2)C(Br)Br)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	G1009-0	<chem>C15H15NO2Br2</chem>	0,446	401,110	4,698	0	3
<chem>c1ccc(c(c1)SC1CCNCC1)Cl</chem>	4NSA-S02-1	<chem>C11H14SNCl</chem>	0,447	227,780	2,611	1	1
<chem>C1CN(CCC1(C#N)c1c2ccc(cc2nc1)Cl)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	A1173-0	<chem>C20H22N3O2Cl</chem>	0,459	371,900	3,805	0	5
<chem>c1ccc2c(c1)c(=O)n(c(n2)[C@@H](C)NC(=O)OC(C)(C)C)C1ccc(cc1)OCC</chem>	A1062-0	<chem>C23H27N3O4</chem>	0,467	409,530	4,169	1	7
<chem>c1(cn(cn1)Cc1ccccc1)C(=O)Oc1c(c(c(c1F)F)F)F</chem>	C1120-0	<chem>C17H9N2O2F5</chem>	0,474	368,280	4,395	0	8
<chem>c1ccc(c(c1)Cl)Sc1ccccc1C=O</chem>	D1013-0	<chem>C13H9ClSO</chem>	0,474	248,740	4,372	0	1
<chem>C1CNC[C@@](C1)(Cc1cnccc1)C(=O)OCC</chem>	33NE-P03-1	<chem>C14H20N2O2</chem>	0,479	248,360	1,350	1	4
<chem>C1CC(CCN1C(=O)OC(C)(C)C)[C@@H](c1ncccc1)O</chem>	B1098-01	<chem>C16H24N2O3</chem>	0,479	292,420	2,055	1	5
<chem>C1CNC[C@@](C1)(Cc1cc(c(cc1)Cl)Cl)C(=O)OCC</chem>	33NE-Q04-1	<chem>C15H19NCl2O2</chem>	0,488	316,250	3,830	1	3
<chem>c1c(ccc(c1)SC1CCNCC1)OC</chem>	4NSA-Q01-1	<chem>C12H17SNO</chem>	0,494	223,370	1,930	1	2
<chem>S(=O)(=O)(N1CCN(CC1)C(=O)OC(C)(C)C)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	C1002-0	<chem>C16H22SO6N2</chem>	0,517	370,470	1,867	1	8
<chem>C1CNC[C@@](C1)(Cc1ccc(cc1)C(F)(F)F)C(=O)OCC</chem>	33NE-Q07-4	<chem>C16H20NO2F3</chem>	0,525	315,370	3,443	1	6
<chem>c1(ccc2c(n1)c(ccc2)Br)Br</chem>	F1030-0	<chem>C9H5NBr2</chem>	0,538	286,950	3,747	0	1
<chem>c1cc(ccc1O)C(O)(C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	B1011-0	<chem>C9H6O2F6</chem>	0,563	260,150	2,858	2	8
<chem>c1(c(nc(nc1)SC)Nc1ccc(cc1)C(F)(F)F)C(=O)O</chem>	C1229-0	<chem>C13H10N3SO2F3</chem>	0,567	329,330	3,750	2	8

<chem>c1cccc(c1C(=O)O)N\N=C\c1ccccc1</chem>	C1045-0	$C_{14}H_{12}O_2N_2$	0,587	240,280	2,888	2	4
---	---------	----------------------	-------	---------	-------	---	---

Tabela 5H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados BioBlocks.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c1ccc2c(c1)c(nc(n2)C(=O)OCC)Cl</chem>	QZ001	$C_{11}H_9N_2O_2Cl$	0,461	236,670	2,568	0	4
<chem>N1=Cc2c(cc(c2)OC)OC)C[C@H]1C</chem>	AA571-1	$C_{12}H_{15}NO_2$	0,282	205,280	2,269	0	3

Tabela 6H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados BioBlocks.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>[C@@H]1([C@H](C(=O)O)C[C@@H](CC1)O)C(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	AA563	$C_{15}H_{18}O_4$	0,388	262,330	2,105	2	4

Tabela 7H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da p53 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados DrugBank.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>O(C1C[C@H]2N3[C@H](CC(C2)C(=O)C3)C1)C(=O)c1c2c([nH]c1)cccc2</chem>	757	$C_{19}H_{20}O_3N_2$	0,062	324,410	2,109	1	4
<chem>COc1ccc(OC)c(CN(C)c2cnc3nc(N)nc(N)c3c2)c1</chem>	2583	$C_{17}H_{20}O_2N_6$	0,062	340,430	1,713	4	8

<chem>COC(=O)C1=C(C)CC(=O)c2c(O)c3C(=O)c4c(O)cccc4C(=O)c3cc12</chem>	4064	$C_{21}H_{14}O_7$	0,121	378,350	2,612	2	7
<chem>COc1cc(CN(C)c2cnc3nc(N)nc(N)c3c2)cc(OC)c1</chem>	3987	$C_{17}H_{20}O_2N_6$	0,162	340,430	1,713	4	8
<chem>O1[C@@H](C(=O)N2CCN(CC2)c2nc3c(c(n2)N)cc(O)C)c(OC)c3)COc2c1cccc2</chem>	590	$C_{23}H_{25}O_5N_5$	0,204	451,530	2,592	2	10
<chem>Clc1cc2N[C@H](N(S(=O)(=O)c2cc1S(=O)(=O)N)C)CSCC(F)(F)F</chem>	1324	$C_{11}H_{13}ClS_3F_3O_4N_3$	0,204	439,930	2,412	3	10
<chem>C1CCCN1CCCOc1c(cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc2c(c1F)cc([nH]2)C)OC</chem>	4849	$C_{25}H_{27}N_4O_3F$	0,251	450,560	4,761	1	7
<chem>COc1ccc(OC)c(/C=C/c2cnc3nc(N)nc(N)c3c2)C)c1</chem>	3060	$C_{18}H_{19}O_2N_5$	0,258	337,420	2,440	4	7
<chem>O1[C@@H](CCC1)C(=O)NCCCN(c1nc2c(c(n1)N)cc(OC)c(OC)c2)C</chem>	346	$C_{19}H_{27}O_4N_5$	0,264	389,510	1,526	3	9
<chem>O1[C@@H](c2ccccc2)C(=O)N=C1N</chem>	1230	$C_9H_8O_2N_2$	0,270	176,190	1,336	2	4
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncccn1)c1ccc(N)cc1</chem>	359	$C_{10}H_{10}SO_2N_4$	0,271	250,310	0,786	3	6
<chem>O[C@@]12CCN(C1=Nc1c(C2=O)cc(cc1)C)c1cccc1</chem>	1944	$C_{18}H_{16}O_2N_2$	0,278	292,360	3,046	1	4
<chem>O(C(=O)C(C)(C)C)c1c(OC(=O)C(C)(C)C)ccc([C@H](O)CNC)c1</chem>	449	$C_{19}H_{29}O_5N$	0,279	351,490	3,485	2	6
<chem>O1Cc2c(c(O)c(c(OC)c2C)C\C=C(\CCC(=O)O)C)C1=O</chem>	1024	$C_{17}H_{20}O_6$	0,283	320,370	3,107	2	6
<chem>Clc1nc2nc(N3[C@@H](CC(=O)CCC(C)C)c4c(C3=O)</chem>	4903	$C_{23}H_{22}ClO_2N_3$	0,284	407,930	4,768	0	5

<chem>cccc4)ccc2cc1</chem>							
<chem>O(C(=O)c1ccc(N)cc1)CC</chem>	1086	<chem>C9H11O2N</chem>	0,293	165,210	1,288	2	3
<chem>O=C1NC(=O)NC(=O)C1(CC)c1cccc1</chem>	1174	<chem>C12H12O3N2</chem>	0,297	232,260	1,321	2	5
<chem>S(=O)(=O)(N(c1c(cccc1C(=O)NO)C)Cc1ccnc1)c1ccc(OC)cc1</chem>	2071	<chem>C21H21SO5N3</chem>	0,299	427,520	2,692	2	8
<chem>O=C1N(C(=O)NC(=O)[C@]1(CC)c1cccc1)C</chem>	849	<chem>C13H14O3N2</chem>	0,300	246,290	1,527	1	5
<chem>COc1ccc(cc1)N1C[C@@H](O)c2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N</chem>	1964	<chem>C13H14O6N2S3</chem>	0,301	390,500	1,109	3	8
<chem>S(=O)(=O)(c1ccc(C2=C(c3ccccc3)C(=O)OC2)cc1)C</chem>	533	<chem>C17H14SO4</chem>	0,305	314,380	2,872	0	4
<chem>O=C(N1CCN(CC1)c1nc2c(c(n1)N)cc(OC)c(OC)c2)c1occc1</chem>	457	<chem>C19H21O4N5</chem>	0,307	383,450	2,108	2	9
<chem>Sc1cccn1</chem>	3329	<chem>C5H5SN</chem>	0,315	111,180	1,578	0	1
<chem>O(CCN(CC)CC)C(=O)c1ccc(N)cc1</chem>	721	<chem>C13H20O2N2</chem>	0,315	236,350	1,775	2	4
<chem>COc1cc2nenc(Nc3cccc(O)c3)c2cc1OC</chem>	3365	<chem>C16H15O3N3</chem>	0,327	297,340	3,177	2	6
<chem>COc1ccc(OC)c(Cc2cnc3nc(N)nc(N)c3c2C)c1</chem>	3695	<chem>C17H19O2N5</chem>	0,328	325,410	2,428	4	7
<chem>O=C1N(c2nc(nc(c2CC1)C)C)Cc1ccc(cc1)c1c(cccc1)c1n[nH]nn1</chem>	1349	<chem>C23H21ON7</chem>	0,340	411,510	3,052	1	7
<chem>S(=O)(=O)([N-]c1ncccn1)c1ccc(N)cc1</chem>	5245	<chem>C10H9SO2N4</chem>	0,341	249,300	0,928	2	6
<chem>O(C(c1cccc1)(c1cccc1)C(=O)OCCN(C)C)CC</chem>	1461	<chem>C20H25O3N</chem>	0,351	327,460	3,510	0	4
<chem>S(=O)(=O)(N1CCCNCC1)c1c2c(ccc1)c(=O)[nH]cc2</chem>	4707	<chem>C14H17SO3N3</chem>	0,358	307,410	-0,148	2	6

<chem>COc1cc(CN(C)c2nc3nc(N)nc(N)c3c2)cc(OC)c1OC</chem>	2919	<chem>C18H22O3N6</chem>	0,359	370,460	1,697	4	9
<chem>CCCSCc1cc(N)cc2c(=O)[nH]c(nc12)N</chem>	2599	<chem>C12H16SN4O</chem>	0,360	264,390	1,263	5	5
<chem>Cc1c(CNc2cccc3neccc23)cnc2nc(N)nc(N)c12</chem>	3351	<chem>C18H17N7</chem>	0,360	331,420	2,065	5	7
<chem>s1c(C(O)(C(=O)OC2C[C@H]3[N+](C@H)(C@H)4O[C@@H]34)C2)(C)C)c2sccc2)ccc1</chem>	1409	<chem>C19H22S2O4N</chem>	0,360	392,560	0,898	1	4
<chem>S([C@@H](C(=O)NCC(=O)O)C)C(=O)c1sccc1</chem>	1423	<chem>C10H11S2O4N</chem>	0,370	273,360	1,517	2	5
<chem>O(C(=O)C1=C(NC(=C([C@H]1c1cc([N+](=O)[O-])ccc1)C(=O)OC)C)CCN(Cc1cccc1)C</chem>	622	<chem>C26H29O6N3</chem>	0,371	479,580	3,489	1	8
<chem>O=C(Nc1cc(Nc2nc(c3cccnc3)cn2)c(cc1)C)c1ccc(CN2CCN(CC2)C)cc1</chem>	619	<chem>C29H31ON7</chem>	0,375	493,670	4,221	2	8
<chem>COc1cc2nenc(Nc3cccc(SC)c3)c2cc1OC</chem>	2984	<chem>C17H17O2N3S</chem>	0,376	327,440	3,986	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncccc1)c1ccc(N)cc1</chem>	891	<chem>C11H11SO2N3</chem>	0,377	249,320	1,432	3	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nc(ccn1)C)c1ccc(N)cc1</chem>	1581	<chem>C11H12SO2N4</chem>	0,377	264,340	1,068	3	6
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nc(ccn1)C)C)c1ccc(N)cc1</chem>	1582	<chem>C12H14SO2N4</chem>	0,377	278,370	1,351	3	6
<chem>Clc1cc(Nc2nenc3c2cc(NC(=O)C=C)c(OCCCN2CCOC)C2)c3)ccc1F</chem>	5424	<chem>C24H25ClFO3N5</chem>	0,381	485,990	4,038	2	9
<chem>O(c1c(OCCOC)cc2nenc(Nc3cc(ccc3)C#C)c2c1)CCOC</chem>	530	<chem>C22H23O4N3</chem>	0,384	393,480	4,310	1	7
<chem>O1NC(=N[C@@H](CN2CCCC2)C1)c1cccnc1</chem>	5444	<chem>C14H20ON4</chem>	0,385	260,380	1,092	1	5
<chem>NC(=O)/C=C\C(=C(/Nc1n2cccc2cc1C=O)C(=O)O)C</chem>	2876	<chem>C16H15N3O6S</chem>	0,406	377,410	0,508	4	8
<chem>S(=O)=O</chem>							

<chem>CCOc1cc2ncnc(Nc3cccc(c3)c3csc(CO)n3)c2cc1OCC</chem>	2848	<chem>C22H22O3N4S</chem>	0,406	422,550	4,347	2	7
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncc(OCCOC)cn1)c1cccc1</chem>	1382	<chem>C13H15SO4N3</chem>	0,407	309,380	1,385	1	7
<chem>S(=O)(=O)(Nc1noc(c1)C)c1ccc(N)cc1</chem>	1015	<chem>C10H11SO3N3</chem>	0,410	253,310	1,182	3	6
<chem>o1c2c(c3n(CC)c(cc(=O)c3cc2c(=O)cc1C(=O)O)C(=O)O)CCC</chem>	716	<chem>C19H17O7N</chem>	0,412	371,370	2,541	2	8
<chem>OC(=O)/C(=N/C(=O)[C@@H](CS)CCc1cccc1)c1sc(Cn2cnnn2)cc1</chem>	2706	<chem>C19H19O3N5S2</chem>	0,433	429,570	3,807	1	7
<chem>O=C(C(c1ccnc1)(C)C)c1ccnc1</chem>	1011	<chem>C14H14ON2</chem>	0,440	226,300	1,847	0	3
<chem>O([C@H]1[C@@H](CN2[C@@H](C1)c1c(CC2)cc(O)C)c(OC)c1)C(=O)N(CC)CC)C(=O)C</chem>	767	<chem>C22H32O5N2</chem>	0,441	404,560	1,846	0	7
<chem>O1[C@@](c2cc(OCCC)c(OC)cc2)(C)C=NC1=O</chem>	1647	<chem>C14H17O4N</chem>	0,441	263,320	3,062	0	5
<chem>COc1cccc(c1)N1CCc2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N</chem>	2602	<chem>C13H14O5N2S3</chem>	0,442	374,500	1,941	2	7
<chem>O=C(Nc1cc(Nc2nc(c3ccnc3)cn2)ccc1)c1ccc(CN2CCN(CC2)C)cc1</chem>	4739	<chem>C28H29ON7</chem>	0,447	479,640	3,734	2	8
<chem>S(=O)(=O)(N)c1ccc(NC(=S)OCCC)cc1</chem>	3333	<chem>C10H14S2O3N2</chem>	0,452	274,400	2,193	3	5
<chem>O(C(=O)C1=C(NC(=C([C@H]1c1cc([N+](=O)[O-]))ccc1)C(=O)OC)C)C)CC</chem>	1054	<chem>C18H20O6N2</chem>	0,452	360,400	2,115	1	7
<chem>O(C(=O)C1=C(NC(=C([C@H]1c1cc([N+](=O)[O-]))ccc1)C(=O)OCCOC)C)C)C(C)C</chem>	393	<chem>C21H26O7N2</chem>	0,455	418,490	2,362	1	8
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OC(C)C)cc2c(oc(c2C(=O)NC)c2ccc(</chem>	5884	<chem>C20H21SFO5N2</chem>	0,459	420,500	3,450	2	8

<chem>F)cc2)c1)C</chem>								
<chem>Clc1c2c([nH]c1)c(NS(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)ccc2</chem>	6370	<chem>C14H12ClS2O4N3</chem>	0,460	385,880	2,576	4	6	
<chem>O=C1NCNC(=O)C1(CC)c1cccc1</chem>	794	<chem>C12H14O2N2</chem>	0,462	218,280	0,931	2	4	
<chem>COc1cc(cc(OC)c1OC)N(C)Cc1cnc2nc(N)nc(N)c2c1C</chem>	2104	<chem>C19H24O3N6</chem>	0,473	384,490	2,183	4	9	
<chem>Clc1cc2N[C@H](N(C(=O)c2cc1S(=O)(=O)N)c1c(cccc1)C)C</chem>	524	<chem>C16H16ClSO3N3</chem>	0,474	365,870	2,587	3	6	
<chem>Clc1cc2N[C@H](NS(=O)(=O)c2cc1S(=O)(=O)N)[C@H]1[C@H]2C[C@@H](C1)C=C2</chem>	606	<chem>C14H16ClS2O4N3</chem>	0,489	389,920	1,546	4	7	
<chem>CN(C)CCSCc1cc(N)cc2c(=O)[nH]c(nc12)N</chem>	4004	<chem>C13H19N5SO</chem>	0,518	293,440	0,529	5	6	

Tabela 8H: Compostos obtidos através do rastreamento virtual referentes aos inibidores da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados DrugBank.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cccnc2)cc1Nc1nccc(n1)c1ccnc1</chem>	3878	<chem>C22H18N6O</chem>	0,058	382,460	3,039	2	7
<chem>O(c1cc2[C@]3([C@H](N(CC3)C)N(c2cc1)C)C)C(=O)Nc1cccc1</chem>	4892	<chem>C20H23O2N3</chem>	0,077	337,460	3,927	1	5
<chem>Clc1c2c(n(c(O)c(c2=O)C(=O)N(CC)c2cccc2)C)ccc1</chem>	6685	<chem>C19H17ClO3N2</chem>	0,109	356,830	3,945	1	5
<chem>Cc1cccc1CC(=O)Nc1cc(C)c(c(C)c1)S(=O)(=O)NCC(=O)O</chem>	1689	<chem>C19H22O5N2S</chem>	0,136	390,500	2,883	3	7

<chem>Clc1ccc(Cc2nn([C@H]3CCCN(CC3)C)c(=O)c3c2cccc3)cc1</chem>	972	$C_{22}H_{24}ClON_3$	0,170	381,940	4,094	0	4
<chem>S1[C@H]([C@@H](OC(=O)C)C(=O)N(CCN(C)C)c2c1cccc2)c1ccc(OC)cc1</chem>	343	$C_{22}H_{26}SO_4N_2$	0,187	414,570	3,200	0	6
<chem>o1c(O)c([C@H](CC)c2cccc2)c(=O)c2c1cccc2</chem>	946	$C_{18}H_{16}O_3$	0,191	280,340	4,445	1	3
<chem>NC(=N)c1ccc(NC(=O)Nc2ccc(Oc3cccc3)cc2)cc1</chem>	3337	$C_{20}H_{18}N_4O_2$	0,238	346,420	3,109	5	6
<chem>O=C1Nc2c(/C1=C\c1[nH]c(cc1C)C)cccc2</chem>	6436	$C_{15}H_{14}ON_2$	0,250	238,310	2,748	2	2
<chem>COc1cccc(c1)N1CCc2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N</chem>	2602	$C_{13}H_{14}O_5N_2S_3$	0,262	374,500	1,941	2	7
<chem>OCC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)OCc1cccc1</chem>	1871	$C_{27}H_{28}O_5N_2$	0,264	460,570	3,937	3	7
<chem>O\N=C1\C(=C2/C(=O)Nc3cc(Br)ccc23)Nc2cccc12</chem>	3444	$C_{16}H_{10}O_2N_3Br$	0,267	356,190	2,712	3	5
<chem>Cn1nc(cc1NC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C(C)(C)C</chem>	2277	$C_{15}H_{19}N_4OCl$	0,287	306,830	3,791	2	4
<chem>NC(=N)c1ccc2cc(ccc2c1)C(=O)Nc1cccc1</chem>	1977	$C_{18}H_{15}N_3O$	0,295	289,360	2,549	4	4
<chem>OC(=O)[C@H]1Cc2cccc2CN1S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c1cccc1</chem>	3207	$C_{22}H_{19}O_4NS$	0,302	393,490	4,346	1	5
<chem>CN(C(=O)C)c1cccc(c1)c1nnc2ccc(nn12)c1cccc1</chem>	4154	$C_{20}H_{17}N_5O$	0,305	343,420	3,158	0	5
<chem>COC(=O)C1=C(C)CC(=O)c2c(O)c3C(=O)c4c(O)cccc4C(=O)c3cc12</chem>	4064	$C_{21}H_{14}O_7$	0,308	378,350	2,612	2	7
<chem>O=C1N(CCc2c1n(nc2C(=O)N)c1ccc(OC)cc1)c1ccc(N2CCCC2=O)cc1</chem>	6605	$C_{25}H_{25}O_4N_5$	0,313	459,550	2,865	2	8

<chem>Clc1c(c2nc(sc2)NC(=O)c2n(c3c(c2)cccc3)CC(=O)O)ccc1</chem>	4867	$C_{20}H_{14}ClSO_3N_3$	0,317	411,890	4,684	2	5
<chem>COc1cccc(c1)NIC(=Cc2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N)CN1CCOCC1</chem>	3598	$C_{18}H_{21}O_6N_3S_3$	0,325	471,630	1,546	2	9
<chem>O=C(Nc1cc(Nc2nc(c3ccnc3)ccn2)c(cc1)C)c1ccc(CN2CCN(CC2)C)cc1</chem>	619	$C_{29}H_{31}ON_7$	0,331	493,670	4,221	2	8
<chem>O(CCCCc1cccc1)c1ccc(cc1)C(=O)Nc1cc2oc(cc(=O)c2cc1)c1n[nH]nn1</chem>	1411	$C_{27}H_{23}O_4N_5$	0,334	481,550	4,673	2	8
<chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(=O)O)[C@@H](NC(=O)c1cccc1)Cc1ccc(O)cc1</chem>	522	$C_{23}H_{20}O_5N_2$	0,339	404,450	3,158	4	7
<chem>Fc1c(cc(CNC(=O)c2ncnc(C(=O)Nc3cc(c(F)cc3)C)c2)c1)C</chem>	4760	$C_{22}H_{20}F_2O_2N_4$	0,340	410,460	3,875	2	8
<chem>CC(C)[C@H]1NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2705	$C_{24}H_{26}N_4O$	0,358	386,540	3,381	5	5
<chem>Clc1c([C@@H](OCc2ccsc2Cl)Cn2ccnc2)ccc(Cl)c1</chem>	1007	$C_{16}H_{13}Cl_3SON_2$	0,361	387,730	4,438	0	2
<chem>OC(=O)C[C@@H](NC(=O)c1scc(c1)c1ccc(cc1)c1cnc1)c1cccc1</chem>	3367	$C_{25}H_{20}O_3N_2S$	0,362	428,540	4,194	2	5
<chem>C1CCCN1CCCOc1c(cc2c(c1)ncnc2Oc1ccc2c(c1F)cc([nH]2)C)OC</chem>	4849	$C_{25}H_{27}N_4O_3F$	0,366	450,560	4,761	1	7
<chem>Oc1cc([C@]2([C@H](CN(CC2)C[C@H](Cc2cccc2)C(</chem>	6274	$C_{25}H_{32}O_4N_2$	0,375	424,590	3,708	3	6

<chem>=O)NCC(=O)O)C)C)ccc1</chem>							
<chem>[S@H](=O)(CCC1C(=O)N(N(C1=O)c1ccccc1)c1ccccc1)c1ccccc1</chem>	1138	<chem>C₂₃H₂₀SO₃N₂</chem>	0,380	404,520	3,434	0	5
<chem>O(C[C@@H](O)CNCCC)c1c(C(=O)CCc2ccccc2)cccc1</chem>	1182	<chem>C₂₁H₂₇O₃N</chem>	0,385	341,490	3,673	2	4
<chem>COc1cc(OC)cc(c1)c1nc(N)c(CN)c(n1)c1ccc(Cl)cc1Cl</chem>	2004	<chem>C₁₉H₁₈O₂N₄Cl₂</chem>	0,392	405,310	3,813	4	6
<chem>O=C(N[C@@H](C)\C=C\C(=O)C=O)[C@H](NC(=O)O)Cc1ccccc1)Cc1ccccc1</chem>	1810	<chem>C₂₃H₂₄O₅N₂</chem>	0,406	408,490	3,106	2	7
<chem>o1c(O)c([C@@H](CC(=O)C)c2ccc([N+](=O)[O-])cc2)c(=O)c2c1ccccc2</chem>	1418	<chem>C₁₉H₁₅O₆N</chem>	0,425	353,350	3,022	1	6
<chem>OCC(=O)[C@@H](CCc1ccccc1)NC(=O)[C@@H](Cc1ccccc1)NC(=O)OCc1ccccc1</chem>	2128	<chem>C₂₇H₂₉O₅N₃</chem>	0,431	475,590	3,243	3	8
<chem>Clc1nc2nc(N3[C@@H](CC(=O)CCC(C)C)c4c(C3=O)cccc4)ccc2cc1</chem>	4903	<chem>C₂₃H₂₂ClO₂N₃</chem>	0,460	407,930	4,768	0	5
<chem>Nc1nc(O)c2nn(nc2n1)c1cccc(c1)C(=O)NCc1ccccc1Sc1ccccc1CO</chem>	3231	<chem>C₂₅H₂₁N₇O₃S</chem>	0,461	499,600	3,941	5	9
<chem>CC1(C)C=CC(C)(C)c2cc(NC(=O)c3ccc(cc3)C(=O)O)ccc12</chem>	3873	<chem>C₂₂H₂₃NO₃</chem>	0,465	349,460	4,204	2	4
<chem>Clc1ccc(N2[C@H](OC(=O)N3CCN(CC3)C)c3ncnc3C2=O)nc1</chem>	1198	<chem>C₁₇H₁₇ClO₃N₆</chem>	0,465	388,850	1,381	0	9
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(</chem>	2932	<chem>C₁₈H₁₄SF₄O₄N₂</chem>	0,492	430,410	2,927	2	10

<chem>F(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>								
<chem>O\N=C1\C(=C2/C(=O)Nc3ccccc23)Nc2ccccc12</chem>	2052	<chem>C16H11O2N3</chem>	0,492	277,300	1,964	3	5	
<chem>Fc1ccc(CN(C2CCN(CC2)C)C(=O)NCc2ccc(OCC(C)C)c2)cc1</chem>	5316	<chem>C25H34FO2N3</chem>	0,500	427,620	4,234	1	6	
<chem>Cc1nc(N)sc1c1ccnc(Nc2ccccc2)[N+](=O)[O-]n1</chem>	2833	<chem>C14H12N6SO2</chem>	0,509	328,390	2,788	3	7	
<chem>CC(C)C1=NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2473	<chem>C24H24N4O</chem>	0,514	384,520	3,753	4	5	
<chem>Clc1ccc(C(=O)n2c3c(c(c2C)CC(=O)O)cc(OC)cc3)cc1</chem>	328	<chem>C19H16ClO4N</chem>	0,517	357,810	4,211	1	4	
<chem>CN1CCN(CC1)Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc1ccc(C)c(Nc2nccc(n2)c2cccnc2)c1</chem>	3261	<chem>C29H31N7O</chem>	0,520	493,670	4,221	2	8	
<chem>Clc1ccc(c2nc3c(nc2)cccc3C(=O)N)cc1</chem>	3509	<chem>C15H10ClON3</chem>	0,526	283,730	2,908	2	4	
<chem>CN[C@H]1CN(c2ccccc(OC)c2)S(=O)(=O)c2sc(cc12)S(=O)(=O)N</chem>	3221	<chem>C14H17N3O5S3</chem>	0,533	403,550	1,251	3	8	
<chem>O(C(=O)C1(CCN(CC1)CCc1ccc(N)cc1)c1ccccc1)CC</chem>	913	<chem>C22H28O2N2</chem>	0,536	352,520	3,604	2	4	
<chem>Oc1ccc(cc1)c1cnc2ccc3cncnc3c2c1</chem>	3623	<chem>C18H12ON2</chem>	0,538	272,320	3,025	1	3	
<chem>C[C@@H](NC(=O)c1cc(F)ccc1O)c1ccc(Br)cc1</chem>	2880	<chem>C15H13NO2FBr</chem>	0,538	338,190	3,686	2	4	
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(F)(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>	1128	<chem>C18H14SF4O4N2</chem>	0,545	430,410	2,927	2	10	
<chem>Clc1ccc(N2[C@@H](OC(=O)N3CCN(CC3)C)c3nccnc3C2=O)nc1</chem>	402	<chem>C17H17ClO3N6</chem>	0,545	388,850	1,381	0	9	

<chem>O=C(N1CCN(CC1)c1nc2c(c(n1)N)cc(OC)c(OC)c2)c1occc1</chem>	457	$C_{19}H_{21}O_4N_5$	0,550	383,450	2,108	2	9
<chem>Oc1ccc(CC(=O)Nc2ncc(nc2Cc2ccccc2)c2ccc(O)cc2)cc1</chem>	4049	$C_{25}H_{21}O_3N_3$	0,569	411,490	4,281	3	6
<chem>Clc1cc2c(N(CCN(CC)CC)C(=O)CN=C2c2c(F)cccc2)cc1</chem>	690	$C_{21}H_{23}ClFON_3$	0,570	387,920	4,427	0	5
<chem>O=C(NCc1ccnc1)c1ncnc(C(=O)NCc2ccnc2)c1</chem>	4761	$C_{18}H_{16}O_2N_6$	0,582	348,400	0,190	2	8
<chem>C[C@@]1(O)\C(=C2/C(=O)Nc3ccc(cc23)S(=O)(=O)N2CCC(O)CC2)Nc2ccccc12</chem>	3583	$C_{22}H_{23}O_5N_3S$	0,597	441,550	0,759	4	8
<chem>Clc1c(S(=O)(=O)N)cc(C(=O)NN2[C@@H](Cc3c2ccccc3)C)cc1</chem>	808	$C_{16}H_{16}ClSO_3N_3$	0,598	365,870	2,771	3	6
<chem>NC(=N)c1ccc(NC(=O)Nc2ccc(Cl)cc2)cc1</chem>	4336	$C_{14}H_{13}N_4OCl$	0,613	288,760	2,213	5	5
<chem>O(CC(=O)N(c1c(C(=O)NCc2occc2)cccc1)C)c1ccccc1</chem>	6439	$C_{21}H_{20}O_4N_2$	0,624	364,430	3,056	1	6
<chem>s1c2c(c(NCCN(CC)CC)ccc2C)c(=O)c2c1ccccc2</chem>	4967	$C_{20}H_{24}SON_2$	0,637	340,530	4,654	1	3
<chem>OO[C@@]1(Cc2ccc(O)cc2)N=c2n(cc(nc2Cc2ccccc2)c2ccc(O)cc2)C1=O</chem>	2241	$C_{26}H_{21}O_5N_3$	0,654	455,500	3,356	3	8
<chem>O=C(OCc1ccccc1)c1ccccc1</chem>	2775	$C_{14}H_{12}O_2$	0,667	212,260	3,269	0	2
<chem>NS(=O)(=O)c1sc2c(c1)[C@@H](O)CN(Cc1secc1)S2(=O)=O</chem>	4089	$C_{11}H_{12}N_2S_4O_5$	0,669	380,530	0,990	3	7
<chem>COc1cccc(c1)N1C=Cc2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N</chem>	4371	$C_{13}H_{12}O_5N_2S_3$	0,677	372,480	1,555	2	7
<chem>Clc1c(cc(NC(=O)Nc2ccc(Oc3cc(ncc3)C(=O)NC)cc2)cc</chem>	398	$C_{21}H_{16}ClF_3O_3N_4$	0,684	464,860	4,176	3	10

1)C(F)(F)F								
Clc1c(NC(=O)c2sc(Nc3nc(nc(N4CCN(CC4)CCO)c3)C)nc2)c(ccc1)C	1254	C ₂₂ H ₂₆ ClSO ₂ N ₇	0,687	488,070	3,439	3	9	
O[C@@]12CCN(C1=Nc1c(C2=O)cc(cc1)C)c1cccc1	1944	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂	0,704	292,360	3,046	1	4	
Clc1cc2C(=Nc3c(Oc2cc1)cccc3)N1CCNCC1	543	C ₁₇ H ₁₆ ClON ₃	0,713	313,810	3,422	1	4	
OC(=O)Cc1ccc2C(=O)c3cccc(O)c3C(=O)c2c1O	3037	C ₁₆ H ₁₀ O ₆	0,716	298,260	1,913	3	6	
Clc1c([C@@H](OCc2ccc(Cl)cc2)Cn2ccnc2)ccc(Cl)c1	1127	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₃ ON ₂	0,718	381,700	4,981	0	2	
CN(C)CCCNC(=O)c1cccc2c(N)c3cccc3nc12	2842	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	0,720	322,450	2,016	3	5	
COc1ccc(cc1OC1CCCC1)C(=O)Nc1c(Cl)cncc1Cl	1791	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ N ₂ Cl ₂	0,731	381,280	4,162	1	5	
Clc1ccc(C(=O)c2n(c(cc2C)CC(=O)O)C)cc1	4828	C ₁₅ H ₁₄ ClO ₃ N	0,737	291,750	3,906	1	3	
O[B](O)c1cccc(NS(=O)(=O)c2ccc(c2)S(=O)(=O)c2cccc2)c1	2858	C ₁₆ H ₁₄ O ₆ BNS ₃	0,761	423,330	3,633	3	7	
FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)c2c(oc2)C)cc1	1097	C ₁₂ H ₉ F ₃ O ₂ N ₂	0,769	270,230	2,157	1	7	
Clc1cc2C(=Nc3c(Oc2cc1)cccc3)N1CCN(CC1)C	408	C ₁₈ H ₁₈ ClON ₃	0,772	327,840	3,958	0	4	
O=C1c2c(C(=O)c3c1c(O)ccc3)cccc2O	4816	C ₁₄ H ₈ O ₄	0,787	240,220	2,274	2	4	
Oc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]1CNCCC[C@H]1OC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)c1cccc1O	1940	C ₂₇ H ₂₆ O ₆ N ₂	0,801	474,550	3,533	4	8	
o1c(O)c([C@@H](CC(=O)C)c2cccc2)c(=O)c2c1cccc2	682	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	0,805	308,350	3,128	1	4	
Clc1c(NC(=O)c2cc(OCC3CC3)c(OC(F)F)cc2)c(Cl)cncc1	1656	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ F ₂ O ₃ N ₂	0,839	403,230	4,402	1	7	
Clc1cc2c(N(CCC#N)C(=O)[C@@H](O)N=C2c2c(F)ccc	1594	C ₁₈ H ₁₃ ClFO ₂ N ₃	0,854	357,790	3,229	1	6	

c2)cc1								
Clc1cc2c(N(C(=O)CN=C2c2c(F)cccc2)C)cc1	1567	C ₁₆ H ₁₂ ClFON ₂	0,863	302,750	3,590	0	4	
O[C@@H](c1c(cc2c(c1O)C(=O)c1c(C2=O)cccc1O)CC(=O)OC)C[C@H](O)CC	4624	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	0,877	414,440	2,012	4	8	
S(=O)(=O)(Nc1n[nH]nn1)c1cc2c(oc3c(c2=O)cccc3)cc1	4698	C ₁₄ H ₉ SO ₄ N ₅	0,893	343,350	2,295	2	8	
NCc1cc(CSc2cccc2)c2nc(N)[nH]c(=O)c2c1	4239	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ SO	0,905	312,430	1,819	5	5	
S1c2c(C(=Nc3c1cccc3)N1CCN(CC1)CCOCCO)cccc2	1224	C ₂₁ H ₂₅ SO ₂ N ₃	0,915	383,560	3,181	1	5	
CN(C)CCNC(=O)c1cccc2c(N)c3cccc(Br)c3nc12	2390	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ OBr	0,923	387,310	2,702	3	5	
O1C[C@@H](OC(=O)NCc2cc(NC(=O)Nc3cc(OC)c(cc3)c3ocnc3)ccc2)CC1	4862	C ₂₃ H ₂₄ O ₆ N ₄	0,978	452,510	1,763	3	10	
CC[C@H]1CNc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12	2551	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O	0,995	372,510	2,936	5	5	

Tabela 9H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da ligação p53-MDM2 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados

DrugBank.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
Clc1c2c(n(c(O)c(c2=O)C(=O)N(CC)c2cccc2)C)ccc1	6685	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₃ N ₂	0,152	356,830	3,945	1	5
O[C@@]12CCN(C1=Nc1c(C2=O)cc(cc1)C)c1cccc1	1944	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂	0,278	292,360	3,046	1	4
COC(=O)[C@@]1(O)C[C@H]2O[C@]1(C)n1c3cccc3c3c4	2152	C ₂₇ H ₂₁ O ₅ N ₃	0,287	467,510	3,556	2	6

<chem>CNC(=O)c4c4c5cccc5n2c4c13</chem>							
<chem>O=c1[nH]c2c(n(C3CC3)c3ncccc13)ncccc2C</chem>	238	<chem>C15H14ON4</chem>	0,287	266,330	2,294	1	5
<chem>Fc1cc2/C(=C\c3[nH]c(c(c3C)C(=O)NCCN(CC)CC)C)C(=O)Nc2cc1</chem>	1268	<chem>C22H27FO2N4</chem>	0,303	398,530	2,998	3	6
<chem>O=CN1CCN(CC1)c1ccc(C[C@H]2C(=O)Nc3cccc23)cc1</chem>	2058	<chem>C20H21O2N3</chem>	0,305	335,440	2,102	1	5
<chem>O=C(NCc1ccnc1)c1nenc(C(=O)NCc2ccnc2)c1</chem>	4761	<chem>C18H16O2N6</chem>	0,312	348,400	0,190	2	8
<chem>CC(C)C1=NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2473	<chem>C24H24N4O</chem>	0,316	384,520	3,753	4	5
<chem>O=C(N1c2c(C=Cc3c1cccc3)cccc2)N</chem>	564	<chem>C15H12ON2</chem>	0,335	236,290	2,679	2	3
<chem>O=C(N(Cc1ccnc1)CC)[C@@H](c1cccc1)CO</chem>	809	<chem>C17H20O2N2</chem>	0,335	284,390	1,432	1	4
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)[C@@H](Cc1cccc1)C)c1cccc1)CC</chem>	1557	<chem>C23H30ON2</chem>	0,361	350,550	4,216	0	3
<chem>Cc1ccc(Nc2nccc(n2)c2ccnc(c2)N2CCN(CCN)CC2)cc1Cl</chem>	3916	<chem>C22H26N7Cl</chem>	0,365	424,000	3,899	3	7
<chem>O=C(N([C@H]1[C@@H](CN(CC1)CCc1cccc1)C)c1cccc1)CC</chem>	1571	<chem>C23H30ON2</chem>	0,370	350,550	4,287	0	3
<chem>Clc1ccc(C2(O)CCN(CC2)CCC(c2cccc2)(c2cccc2)C(=O)N(C)C)cc1</chem>	836	<chem>C29H33ClO2N2</chem>	0,373	477,090	4,636	1	4
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)[C@@H](Cc1cccc1)C)c1cccc1)C</chem>	1532	<chem>C22H28ON2</chem>	0,375	336,520	3,549	0	3
<chem>Nc1nc(O)c2nn(nc2n1)c1ccc(c1)C(=O)NCc1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>	3571	<chem>C18H13N7O2Cl2</chem>	0,395	430,280	3,756	4	8
<chem>O=C1N(CC(=O)N2[C@@H]1Cc1c([nH]c3c1cccc3)[C@H]2c1cc2OCOc2cc1)C</chem>	820	<chem>C22H19O4N3</chem>	0,413	389,440	2,610	1	6

<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1cc(F)c(F)c(F)c1</chem>	2861	<chem>C14H11N2SO3F3</chem>	0,416	344,340	2,066	3	8
<chem>O=C1[C@H](CCc2n(c3c(c12)cccc3)C)Cn1c(ncc1)C</chem>	904	<chem>C18H19ON3</chem>	0,425	293,400	2,635	0	2
<chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(=O)O)[C@@H](NC(=O)c1ccccc1)Cc1c cc(O)cc1</chem>	522	<chem>C23H20O5N2</chem>	0,426	404,450	3,158	4	7
<chem>CN[C@H]1CN(c2cccc(OC)c2)S(=O)(=O)c2sc(cc12)S(=O)(=O)N</chem>	3221	<chem>C14H17N3O5S3</chem>	0,433	403,550	1,251	3	8
<chem>Clc1c(S(=O)(=O)N)cc([C@]2(O)NC(=O)c3c2cccc3)cc1</chem>	310	<chem>C14H11ClSO4N2</chem>	0,447	338,790	1,507	4	6
<chem>S1[C@@H](Cc2ccc(OCCN(c3ncccc3)C)cc2)C(=O)NC1=O</chem>	412	<chem>C18H19SO3N3</chem>	0,458	357,470	3,375	1	6
<chem>Oc1ccc(cc1)c1c(O)c(=O)c2c(O)cc(O)cc2o1</chem>	1852	<chem>C15H10O6</chem>	0,460	286,250	1,771	4	6
<chem>s1c2c(c(NCCN(CC)CC)ccc2C)c(=O)c2c1cccc2</chem>	4967	<chem>C20H24SON2</chem>	0,470	340,530	4,654	1	3
<chem>CC[C@@H](CNC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N)c1ccc2[nH]c cc2c1</chem>	3596	<chem>C19H21N3O3S</chem>	0,470	371,500	2,840	4	5
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1ccc(F)c(F)c1F</chem>	4549	<chem>C14H11N2SO3F3</chem>	0,474	344,340	2,066	3	8
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1c(F)c(F)c(F)c1F</chem>	2610	<chem>C14H9N2SO3F5</chem>	0,485	380,320	2,477	3	10
<chem>O[C@@H](CN[C@@H](Cc1ccc(OC)cc1)C)c1cc(NC=O)c(O)cc1</chem>	1274	<chem>C19H24O4N2</chem>	0,492	344,450	1,929	4	6
<chem>O[C@@H](CN[C@@H](Cc1ccc(OC)cc1)C)c1cc(NC=O)c(O)cc1</chem>	983	<chem>C19H24O4N2</chem>	0,492	344,450	1,929	4	6
<chem>O=c1[nH][nH]c(=O)c2cc(ccc12)[n+]1nc(/C=C\c2ccccc2)nn1 c1sc2ccccc2n1</chem>	1897	<chem>C24H16O2N7S</chem>	0,495	466,540	4,066	2	7

<chem>OC(=O)Cc1ccc2C(=O)c3cccc(O)c3C(=O)c2c1O</chem>	3037	<chem>C16H10O6</chem>	0,503	298,260	1,913	3	6
<chem>Oc1ccc(cc1)[C@H]1CC(=O)c2ccccc2O1</chem>	4429	<chem>C15H12O3</chem>	0,512	240,270	2,833	1	3
<chem>[S@H](=O)(CCC1C(=O)N(N(C1=O)c1cccc1)c1cccc1)c1cccc1</chem>	1138	<chem>C23H20SO3N2</chem>	0,517	404,520	3,434	0	5
<chem>OC(=O)[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)[C@@H](S)Cc1cccc1</chem>	3949	<chem>C27H28O5N2S</chem>	0,518	492,640	4,362	4	7
<chem>O(CC(=O)N(c1c(C(=O)NCc2occc2)cccc1)C)c1cccc1</chem>	6439	<chem>C21H20O4N2</chem>	0,540	364,430	3,056	1	6
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1cccc1)c1cccc1)CC</chem>	6220	<chem>C22H28ON2</chem>	0,544	336,520	3,839	0	3
<chem>O=C(N[C@@H](Cc1cccc1)C(=O)C[N+]#N)OCc1cccc1</chem>	2766	<chem>C18H18O3N3</chem>	0,544	324,390	3,461	1	5
<chem>Clc1c([C@H](N2CCc3sccc3C2)C(=O)OC)cccc1</chem>	758	<chem>C16H16ClSO2N</chem>	0,547	321,850	3,842	0	3
<chem>Clc1c(cc(NC(=O)Nc2ccc(Oc3cc(ncc3)C(=O)NC)cc2)cc1)C(F)(F)F</chem>	398	<chem>C21H16ClF3O3N4</chem>	0,559	464,860	4,176	3	10
<chem>Oc1ccc(CC(=O)Nc2ncc(nc2Cc2ccccc2)c2ccc(O)cc2)cc1</chem>	4049	<chem>C25H21O3N3</chem>	0,562	411,490	4,281	3	6
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(F)(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>	1128	<chem>C18H14SF4O4N2</chem>	0,586	430,410	2,927	2	10
<chem>CCCCC[C@@](O)(Cn1ccnc1)c1ccc(Cl)cc1Cl</chem>	2617	<chem>C17H22ON2Cl2</chem>	0,591	341,310	4,878	1	2
<chem>Oc1ccc(cc1)c1enc2ccc3cncnc3c2c1</chem>	3623	<chem>C18H12ON2</chem>	0,602	272,320	3,025	1	3
<chem>O=C(N1CCN(CC1)C1c2ccccc2c2ccccc12)c1ccc2[nH]ccc2c1</chem>	4289	<chem>C26H23ON3</chem>	0,605	393,520	4,379	1	3
<chem>OC(=O)Cc1c2[nH]c(=O)c3ccccc3n2c2ccccc12</chem>	1765	<chem>C17H12O3N2</chem>	0,608	292,310	2,624	2	4

<chem>O[C@H]1[C@@H](Oc2cc(O)cc(O)c2C1=O)c1ccc(O)c(O)c1</chem>	2224	$C_{15}H_{12}O_7$	0,610	304,270	1,485	5	7
<chem>O=C1Cc2c(N(c3c1cccc3)C(=O)N)cccc2</chem>	776	$C_{15}H_{12}O_2N_2$	0,613	252,290	2,132	2	4
<chem>CC(C)[C@H]1NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2705	$C_{24}H_{26}N_4O$	0,614	386,540	3,381	5	5
<chem>Clc1cc2c(N(CCC#N)C(=O)[C@@H](O)N=C2c2c(F)cccc2)c1</chem>	1594	$C_{18}H_{13}ClFO_2N_3$	0,621	357,790	3,229	1	6
<chem>Oc1cc(O)c2c(=O)c(c(oc2c1)c1ccc(O)c(O)c1)O</chem>	4216	$C_{15}H_{10}O_7$	0,626	302,250	1,504	5	7
<chem>BrC1cc(F)c(CN2C(=O)[C@@]3(n4c(C2=O)ccc4)CC(=O)NC3=O)cc1</chem>	5327	$C_{17}H_{11}BrFO_4N_3$	0,626	420,210	1,932	1	7
<chem>OO[C@@]1(Cc2ccc3ccccc3c2)N=C2[C@@H](Cc3ccccc3)NC(=CN2C1=O)c1ccc(O)cc1</chem>	4118	$C_{30}H_{25}O_4N_3$	0,647	491,580	4,453	3	7
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1c(F)cccc1F</chem>	3844	$C_{14}H_{12}N_2SO_3F_2$	0,647	326,350	1,861	3	7
<chem>Clc1ccc(N2[C@H](OC(=O)N3CCN(CC3)C)c3ncnc3C2=O)nc1</chem>	1198	$C_{17}H_{17}ClO_3N_6$	0,647	388,850	1,381	0	9
<chem>Clc1c([C@@H](OCc2ccc(Cl)cc2)Cn2ccnc2)ccc(Cl)c1</chem>	1127	$C_{18}H_{15}Cl_3ON_2$	0,648	381,700	4,981	0	2
<chem>COc1cc(C[C@H]2COC(=O)[C@H]2Cc2ccc(O)c(OC)c2)ccc1O</chem>	4200	$C_{20}H_{22}O_6$	0,648	358,420	3,468	2	6
<chem>S1c2c(C(=Nc3c1cccc3)N1CCN(CC1)CCOCCO)cccc2</chem>	1224	$C_{21}H_{25}SO_2N_3$	0,649	383,560	3,181	1	5
<chem>NC(=O)c1cn(cn1)[C@@H](CO)CCc1ccc2ccccc12</chem>	3572	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	0,650	309,400	2,112	3	4

<chem>Clc1c([C@@H](OCc2ccsc2Cl)Cn2ccnc2)ccc(Cl)c1</chem>	1007	$C_{16}H_{13}Cl_3SON_2$	0,652	387,730	4,438	0	2
<chem>O1[C@@H]2[C@]34[C@H]([C@H](N(CC3)C)Cc3c4c1c(O)Cc1ccccc1)cc3)C=C[C@@H]2O</chem>	1573	$C_{24}H_{25}O_3N$	0,655	375,500	3,221	1	4
<chem>O[C@@H](CNC1Cc2c(C1)cc(c2)CC)CC)c1c2c([nH]c(=O)cc2)c(O)cc1</chem>	5039	$C_{24}H_{28}O_3N_2$	0,659	392,540	3,905	4	5
<chem>OO[C@@]1(Cc2ccc(O)cc2)N=c2n(cc(nc2Cc2ccccc2)c2ccc(O)cc2)C1=O</chem>	2241	$C_{26}H_{21}O_5N_3$	0,665	455,500	3,356	3	8
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1ccccc1)c1ccccc1)CC</chem>	813	$C_{22}H_{28}ON_2$	0,665	336,520	3,839	0	3
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1ccc(F)cc1</chem>	2429	$C_{14}H_{13}N_2SO_3F$	0,666	308,360	1,655	3	6
<chem>O=C(OCc1ccccc1)c1ccccc1</chem>	2775	$C_{14}H_{12}O_2$	0,668	212,260	3,269	0	2
<chem>COc1ccc(cc1)N1C[C@@H](O)c2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N</chem>	1964	$C_{13}H_{14}O_6N_2S_3$	0,683	390,500	1,109	3	8
<chem>COc1cc(OC)c(/C=C2\C(=O)Nc3ccccc23)c(OC)c1</chem>	3083	$C_{18}H_{17}O_4N$	0,684	311,360	2,682	1	5
<chem>OC(=O)[C@H]1Cc2ccccc2CN1S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c1ccccc1</chem>	3207	$C_{22}H_{19}O_4NS$	0,684	393,490	4,346	1	5
<chem>O(CCCCc1ccccc1)c1ccc(cc1)C(=O)Nc1cc2oc(cc(=O)c2cc1)c1n[nH]nn1</chem>	1411	$C_{27}H_{23}O_4N_5$	0,689	481,550	4,673	2	8
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(F)(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>	2932	$C_{18}H_{14}SF_4O_4N_2$	0,691	430,410	2,927	2	10
<chem>Clc1c(c2oc3c([C@@H]4[C@H](O)CN(CC4)C)c(O)cc(O)c3</chem>	3496	$C_{21}H_{20}ClO_5N$	0,694	401,870	3,058	3	6

<chem>c(=O)c2cccc1</chem>							
<chem>O[B](O)c1cccc(NS(=O)(=O)c2scc(c2)S(=O)(=O)c2cccc2)c1</chem>	2858	<chem>C16H14O6BNS3</chem>	0,699	423,330	3,633	3	7
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1c(F)cc(F)cc1F</chem>	2221	<chem>C14H11N2SO3F3</chem>	0,703	344,340	2,066	3	8
<chem>CN1CCN(CC1)Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc1ccc(C)c(Nc2cccc(n2)c2ccnc2)c1</chem>	3261	<chem>C29H31N7O</chem>	0,706	493,670	4,221	2	8
<chem>COc1cccc(c1)N1C(=Cc2cc(sc2S1(=O)=O)S(=O)(=O)N)CN1CCOCC1</chem>	3598	<chem>C18H21O6N3S3</chem>	0,708	471,630	1,546	2	9
<chem>O(C[C@@H](O)CNCCC)c1c(C(=O)CCc2cccc2)cccc1</chem>	1182	<chem>C21H27O3N</chem>	0,714	341,490	3,673	2	4
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1cccc1)c1cccc1)CC</chem>	5853	<chem>C22H28ON2</chem>	0,718	336,520	3,839	0	3
<chem>OCC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)OCc1cccc1</chem>	1871	<chem>C27H28O5N2</chem>	0,728	460,570	3,937	3	7
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1cc(F)ccc1F</chem>	3039	<chem>C14H12N2SO3F2</chem>	0,729	326,350	1,861	3	7
<chem>S(=O)(=O)(N(c1c(ccc1C(=O)NO)C)Cc1ccnc1)c1ccc(OC)c1</chem>	2071	<chem>C21H21SO5N3</chem>	0,729	427,520	2,692	2	8
<chem>COC(=O)C1=C(C)CC(=O)c2c(O)c3C(=O)c4c(O)cccc4C(=O)c3cc12</chem>	4064	<chem>C21H14O7</chem>	0,732	378,350	2,612	2	7
<chem>S1[C@H]([C@@H](OC(=O)C)C(=O)N(CCN(C)C)c2c1cccc2)c1ccc(OC)cc1</chem>	343	<chem>C22H26SO4N2</chem>	0,733	414,570	3,200	0	6
<chem>OC(=O)C(=O)N(c1cccc1C(=O)O)c1cccc2cccc12</chem>	3982	<chem>C19H13O5N</chem>	0,733	335,330	2,996	2	6

<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1ccccc1</chem>	1748	<chem>C14H14N2SO3</chem>	0,734	290,370	1,450	3	5
<chem>OP(=O)(O)[C@@H](C(=O)c1ccc2ccccc2c1)c1ccccc2ccccc12</chem>	2360	<chem>C22H17O4P</chem>	0,735	376,360	3,577	2	4
<chem>Clc1ccc(N2[C@@H](OC(=O)N3CCN(CC3)C)c3nccnc3C2=O)nc1</chem>	402	<chem>C17H17ClO3N6</chem>	0,738	388,850	1,381	0	9
<chem>s1c2CCN([C@@H](C(=O)C3CC3)c3c(F)cccc3)Cc2cc1OC(=O)C</chem>	6209	<chem>C20H20SFO3N</chem>	0,745	373,480	3,768	0	5
<chem>Cc1ccc(NC(=O)c2ccnc2)cc1Nc1nccc(n1)c1ccnc1</chem>	3878	<chem>C22H18N6O</chem>	0,745	382,460	3,039	2	7
<chem>O=C(N1CCC(CC1)c1cc(ccc1)CN)c1cc(CCc2ccccc2)cnc1</chem>	4764	<chem>C26H29ON3</chem>	0,747	399,580	3,831	2	4
<chem>Oc1ccc(cc1)[C@H]1CC(=O)c2c(O)cc(O)cc2O1</chem>	3467	<chem>C15H12O5</chem>	0,753	272,270	2,298	3	5
<chem>Clc1ccc([C@]2(O)N3C(=NCC3)c3c2ccccc3)cc1</chem>	579	<chem>C16H13ClON2</chem>	0,758	284,760	3,488	1	3
<chem>CN(c1ccc(cc1)C(=O)NO)S(=O)(=O)c1sc(cc1)c1ccccc1</chem>	2917	<chem>C17H15N3O4S2</chem>	0,760	389,490	2,663	2	7
<chem>O=C1N(CCc2n(c3c(c12)cccc3)C)Cc1nc[nH]c1C</chem>	969	<chem>C17H18ON4</chem>	0,775	294,390	1,868	1	3
<chem>O=C(Nc1cc(Nc2nc(c3ccnc3)ccn2)ccc1)c1ccc(CN2CCN(C2)C)cc1</chem>	4739	<chem>C28H29ON7</chem>	0,776	479,640	3,734	2	8
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1ccccc1F</chem>	2069	<chem>C14H13N2SO3F</chem>	0,777	308,360	1,655	3	6
<chem>S(=O)(=O)(NC(=O)NC(C)C)c1c(Nc2cc(ccc2)C)ccnc1</chem>	214	<chem>C16H20SO3N4</chem>	0,779	348,470	2,133	3	7
<chem>O=C1C(C(=O)c2c1ccccc2)c1ccccc1</chem>	498	<chem>C15H10O2</chem>	0,786	222,250	2,820	0	2
<chem>S(=O)(=O)(Nc1n[nH]nn1)c1cc2c(oc3c(c2=O)cccc3)cc1</chem>	4698	<chem>C14H9SO4N5</chem>	0,794	343,350	2,295	2	8
<chem>Clc1ccc(Cc2nn([C@H]3CCCN(CC3)C)c(=O)c3c2ccccc3)cc1</chem>	972	<chem>C22H24ClON3</chem>	0,803	381,940	4,094	0	4
<chem>O[P@@](=O)(OCc1ccccc1)Oc1ccccc1C=O</chem>	3078	<chem>C14H13O5P</chem>	0,819	292,240	2,346	1	5

<chem>NS(=O)(=O)c1sc2c(C=C(CN3CCOCC3)N(c3cccc(O)c3)S2(=O)=O)c1</chem>	3262	<chem>C17H19N3S3O6</chem>	0,822	457,600	1,295	3	9
<chem>S(=O)(=O)(c1ccc(C2=C(c3cccc3)C(=O)OC2)cc1)C</chem>	533	<chem>C17H14SO4</chem>	0,825	314,380	2,872	0	4
<chem>O(c1c(cccc1)C(=O)O)C(=O)c1c(O)cccc1</chem>	1399	<chem>C14H10O5</chem>	0,831	258,240	2,599	2	5
<chem>OCC(=O)[C@@H](CCc1cccc1)NC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)OCc1ccnc1</chem>	2128	<chem>C27H29O5N3</chem>	0,841	475,590	3,243	3	8
<chem>C[C@@H](NC(=O)[C@@H](Cc1cccc1)NC(=O)[C@@H](S)Cc1cccc1)C(=O)O</chem>	2558	<chem>C21H24N2O4S</chem>	0,849	400,540	3,074	3	6
<chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NCc1ccc(F)cc1F</chem>	4180	<chem>C14H12N2SO3F2</chem>	0,859	326,350	1,861	3	7
<chem>N12[C@@H](c3c(Cc4c1cccc4)cccc3)CN=C2N</chem>	751	<chem>C16H15N3</chem>	0,862	249,340	3,371	2	3
<chem>On1c2ccnc2c(c2ccc(F)cc2)c1c1ccnc1</chem>	2195	<chem>C18H12ON3F</chem>	0,865	305,330	3,772	1	4
<chem>Nc1nc(O)c2nm(nc2n1)c1cccc(c1)C(=O)NCc1cccc1Sc1cccc1CO</chem>	3231	<chem>C25H21N7O3S</chem>	0,867	499,600	3,941	5	9
<chem>O=C(N1CCN(CC1)c1nc2c(c(n1)N)cc(OC)c(OC)c2)c1occc1</chem>	457	<chem>C19H21O4N5</chem>	0,870	383,450	2,108	2	9
<chem>Brc1ccc(C(=O)c2c(N)c(CC(=O)O)ccc2)cc1</chem>	963	<chem>C15H12BrO3N</chem>	0,871	334,180	2,875	3	4
<chem>CN[C@H]1CN(c2cccc(OC)c2)S(=O)(=O)c2sc(cc12)S(=O)(=O)N</chem>	2220	<chem>C14H17N3O5S3</chem>	0,880	403,550	1,251	3	8
<chem>OC(=O)Cc1ccc2Cc3cccc(O)c3C(=O)c2c1O</chem>	2019	<chem>C16H12O5</chem>	0,883	284,280	2,483	3	5
<chem>Fc1ccc(CN(C2CCN(CC2)C)C(=O)NCc2ccc(OCC(C)C)cc2)cc1</chem>	5316	<chem>C25H34FO2N3</chem>	0,885	427,620	4,234	1	6

<chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)Oc2ccc(Cl)cc2)cc1</chem>	5377	$C_{12}H_8Cl_2SO_3$	0,886	303,170	4,294	0	3
<chem>CN[C@H]1C[C@H]2O[C@@](C)([C@H]1OC)n1c3ccccc3c3c4[C@@H](O)NC(=O)c4c4c5ccccc5n2c4c13</chem>	1933	$C_{28}H_{26}N_4O_4$	0,892	482,580	3,480	3	6
<chem>O[C@@H](c1c(cc2c(c1O)C(=O)c1c(C2=O)cccc1O)CC(=O)OC)C[C@H](O)CC</chem>	4624	$C_{22}H_{22}O_8$	0,892	414,440	2,012	4	8
<chem>Clc1c([C@@]23OCCN2CC(=O)Nc2c3cc(Cl)cc2)cccc1</chem>	1553	$C_{17}H_{14}Cl_2O_2N_2$	0,895	349,230	3,702	1	4
<chem>S(=O)(=O)(CCc1cc2c(C[C@@H]3N(CCC3)C)c[nH]c2cc1)c1cccc1</chem>	216	$C_{22}H_{26}SO_2N_2$	0,901	382,570	4,439	1	3
<chem>CN[C@H]1C[C@H]2O[C@@](C)([C@H]1OC)n1c3ccccc3c3c4CNC(=O)c4c4c5ccccc5n2c4c13</chem>	2010	$C_{28}H_{26}N_4O_3$	0,903	466,580	3,820	2	5
<chem>COC1=CC(=O)c2n(C)c(C)c(COc3ccccc3)c2C1=O</chem>	3626	$C_{18}H_{17}O_4N$	0,905	311,360	2,563	0	4
<chem>O=C(NCc1cc(ccc1)C)c1ncnc(C(=O)NCc2cc(ccc2)C)c1</chem>	4759	$C_{22}H_{22}O_2N_4$	0,920	374,480	3,464	2	6
<chem>S(=O)(=O)(N)c1c(Oc2ccccc2)c(N2CCCC2)cc(c1)C(=O)O</chem>	2925	$C_{17}H_{18}SO_5N_2$	1,011	362,440	2,446	3	7
<chem>Clc1c2c([nH]c1)c(NS(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)ccc2</chem>	6370	$C_{14}H_{12}ClS_2O_4N_3$	1,057	385,880	2,576	4	6
<chem>Oc1cc([C@]2([C@H](CN(CC2)C[C@H](Cc2ccccc2)C(=O)NCC(=O)O)C)C)ccc1</chem>	6274	$C_{25}H_{32}O_4N_2$	1,085	424,590	3,708	3	6

Tabela 10H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados DrugBank.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1ccccc1)c1ccccc1)CC</chem>	6220	$C_{22}H_{28}ON_2$	0,040	336,520	3,839	0	3
<chem>O1[C@@H]2[C@@H]([C@H]([C@H](O)C2)\C=C\[C@@H](O)[C@@H](CC#CC)C)c2c1c(ccc2)CCCC(=O)O</chem>	5229	$C_{24}H_{30}O_5$	0,134	398,540	3,892	3	5
<chem>COC(=O)C1=C(C)CC(=O)c2c(O)c3C(=O)c4c(O)cccc4C(=O)c3cc12</chem>	4064	$C_{21}H_{14}O_7$	0,160	378,350	2,612	2	7
<chem>O[C@@H]1[C@]23[C@@H](N(c4c3ccccc4)C)[C@H]3N4[C@H]([C@@H]1[C@@H](C3)[C@@H]([C@H]4O)CC)C2</chem>	1426	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	0,203	326,480	1,932	2	4
<chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N1CN(Cc2ccccc2)C(=O)C[C@H]1C(=O)NO</chem>	4140	$C_{19}H_{21}O_6SN_3$	0,205	419,500	1,093	2	9
<chem>Clc1c(Cl)c(Cl)c2C(=O)OCc2c1Cl</chem>	3302	$C_8H_2Cl_4O_2$	0,216	271,900	4,097	0	2
<chem>O=C(Nc1c(ccc1)C)[C@H](NCCC)C</chem>	750	$C_{13}H_{20}ON_2$	0,218	220,350	2,370	2	3
<chem>o1c(O)c([C@@H](CC(=O)C)c2ccccc2)c(=O)c2c1ccccc2</chem>	682	$C_{19}H_{16}O_4$	0,223	308,350	3,128	1	4
<chem>O1[C@@H](C(=O)N2CCN(CC2)c2nc3c(c(n2)N)cc(OC)c(OC)c3)COc2c1ccccc2</chem>	590	$C_{23}H_{25}O_5N_5$	0,228	451,530	2,592	2	10
<chem>Clc1cc2[C@@](OC(=O)Nc2cc1)(C#CC1CC1)C(F)(F)F</chem>	625	$C_{14}H_9ClF_3O_2N$	0,234	315,690	4,382	1	6
<chem>Clc1cc2c(n3c(nnc3C)CN=C2c2c(Cl)ccccc2)cc1</chem>	897	$C_{17}H_{12}Cl_2N_4$	0,238	343,230	4,391	0	3

<chem>O[C@@H]([C@@H](NCCc1ccc(O)cc1)C)c1ccc(O)cc1</chem>	867	<chem>C17H21O3N</chem>	0,240	287,390	2,604	4	4
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OC(C)C)cc2c(oc(c2C(=O)NC)c2ccc(F)cc2)c1)C</chem>	5884	<chem>C20H21SFO5N2</chem>	0,247	420,500	3,450	2	8
<chem>c1(cc(=O)[nH]c2c1cc(cc2)N1[C@@H](CC[C@@H]1[C@@H](C(F)(F)F)O)C)C(F)(F)F</chem>	DB05234	<chem>C17H16F6N2O2</chem>	0,247	394,350	3,681	2	10
<chem>O=C(C(C[C@H](N(C)C)C)(c1ccccc1)c1ccccc1)CC</chem>	333	<chem>C21H27ON</chem>	0,250	309,490	4,320	0	2
<chem>O[C@@H](CNC(C)(C)C)c1cc(OC(=O)N(C)C)cc(OC(=O)N(C)C)c1</chem>	1408	<chem>C18H29O5N3</chem>	0,253	367,500	1,727	2	8
<chem>O([C@@H]([C@@H]1Cc2c(C(=O)C1)c(O)c1c(c2)ccc(c1O)[C@@H](CC)C)C(=O)[C@@H](O)[C@H](O)C)C</chem>	4240	<chem>C24H30O7</chem>	0,257	430,540	2,970	4	7
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nc(ccn1)C)c1ccc(N)cc1</chem>	1581	<chem>C11H12SO2N4</chem>	0,257	264,340	1,068	3	6
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nc(cc(n1)C)C)c1ccc(N)cc1</chem>	1582	<chem>C12H14SO2N4</chem>	0,257	278,370	1,351	3	6
<chem>Clc1cc2N[C@H](N(C(=O)c2cc1S(=O)(=O)N)c1c(cccc1)C)C</chem>	524	<chem>C16H16ClSO3N3</chem>	0,258	365,870	2,587	3	6
<chem>Clc1cc2\C(=C/CCN3CCN(CC3)CCO)c3c(Sc2cc1)cccc3</chem>	1624	<chem>C22H25ClSON2</chem>	0,263	401,010	4,542	1	3
<chem>O[C@@H](CN[C@@H](Cc1ccc(OC)cc1)C)c1cc(NC(=O)c(O)cc1</chem>	1274	<chem>C19H24O4N2</chem>	0,275	344,450	1,929	4	6
<chem>O[C@@H](c1c(cc2c(c1O)C(=O)c1c(C2=O)cccc1O)CC(=O)OC)C[C@H](O)CC</chem>	4624	<chem>C22H22O8</chem>	0,275	414,440	2,012	4	8
<chem>FC(F)(F)c1cc(NC(=O)C(C)C)ccc1[N+](=O)[O-]</chem>	499	<chem>C11H11F3O3N2</chem>	0,280	276,240	2,917	1	7

<chem>CC(=O)Nc1ncccc(n1)c1n2cccc2nc1C</chem>	2538	<chem>C14H13ON5</chem>	0,287	267,320	1,516	1	5
<chem>Cc1cccc(n1)C1=C(CNN1)c1ccc2ncccc2n1</chem>	4434	<chem>C17H15N5</chem>	0,289	289,370	1,798	2	5
<chem>Clc1cc2C(=N[C@@H](C(=O)Nc2cc1)C(=O)OCC)c1c(F)cccc1</chem>	1545	<chem>C18H14ClFO3N2</chem>	0,295	360,790	3,682	1	6
<chem>OC(CCCN1CCCC1)(c1cccc1)c1cccc1</chem>	1231	<chem>C21H27ON</chem>	0,295	309,490	4,392	1	2
<chem>S1c2c(C(=Nc3c1cccc3)N1CCN(CC1)CCOCCO)cccc2</chem>	1224	<chem>C21H25SO2N3</chem>	0,297	383,560	3,181	1	5
<chem>n1c2c(CCCC2)c(N)c2c1cccc2</chem>	382	<chem>C13H14N2</chem>	0,303	198,290	2,790	2	2
<chem>Clc1cc2C(=NCC(=O)Nc2cc1)c1c(Cl)cccc1</chem>	1511	<chem>C15H10Cl2ON2</chem>	0,305	305,170	3,843	1	3
<chem>Clc1cc2C(=N[C@H](O)C(=O)Nc2cc1)c1c(Cl)cccc1</chem>	186	<chem>C15H10Cl2O2N2</chem>	0,305	321,170	3,504	2	4
<chem>C[N+](C)(C)c1cccc(c1)C(O)(O)C(F)(F)F</chem>	3359	<chem>C11H15NO2F3</chem>	0,313	250,270	0,584	2	5
<chem>CC(C)C1=NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2473	<chem>C24H24N4O</chem>	0,322	384,520	3,753	4	5
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(F)(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>	1128	<chem>C18H14SF4O4N2</chem>	0,322	430,410	2,927	2	10
<chem>Fc1cc2/C(=C\c3[nH]c(c(c3C)C(=O)NCCN(CC)CC)C)C(=O)Nc2cc1</chem>	1268	<chem>C22H27FO2N4</chem>	0,325	398,530	2,998	3	6
<chem>S1c2c(N(CCCN3CCN(CC3)C)c3c1cccc3)cc(SCC)cc2</chem>	372	<chem>C22H29S2N3</chem>	0,325	399,680	4,923	0	3
<chem>C[C@@H](O)[C@@H](N)C1=N/C(=C/c2c[nH]c3cccc23)C(=O)N1CCO</chem>	1653	<chem>C17H20O3N4</chem>	0,325	328,410	0,080	5	6
<chem>Clc1cc2=C(N(O)CC(=N/C)/N=c2cc1)c1cccc1</chem>	475	<chem>C16H14ClON3</chem>	0,325	299,780	3,331	1	4

<chem>OC1([C@@H](CN(C)C)c2ccc(OC)cc2)CCCC1</chem>	285	<chem>C17H27O2N</chem>	0,327	277,450	3,022	1	3
<chem>O[C@@H]([C@H](NC(C)C)CC)c1c2c([nH]c(=O)cc2)c(O)cc1</chem>	1366	<chem>C16H22O3N2</chem>	0,330	290,400	1,640	4	5
<chem>Fc1c([C@](O)([C@@H](C)c2ncnc2F)Cn2ncnc2)ccc(F)c1</chem>	582	<chem>C16H14F3ON5</chem>	0,330	349,350	2,072	1	8
<chem>[O-][N+](=O)c1cccc2C(=O)C=Cc12</chem>	4479	<chem>C9H5O3N</chem>	0,333	175,150	1,766	0	3
<chem>O=C1N(CCC1)C(=O)c1ccc(OC)cc1</chem>	4599	<chem>C12H13O3N</chem>	0,339	219,260	1,267	0	4
<chem>O[C@@](C1CCCC1)(c1cccc1)C(=O)OCC#CCN(CC)CC</chem>	1062	<chem>C22H31O3N</chem>	0,347	357,540	4,646	1	4
<chem>O[C@@H](Cc1cc(O)c(OC)cc1)c1cc(OC)c(OC)c(OC)c1</chem>	5284	<chem>C18H22O6</chem>	0,351	334,400	2,826	2	6
<chem>I/C=C/CN1[C@H]2[C@H]([C@H](C[C@@H]1CC2)c1ccc(F)cc1)C(=O)OC</chem>	4947	<chem>C18H21IFO2N</chem>	0,352	429,300	3,376	0	4
<chem>O(CC1(N(c2ccccc2)C(=O)CC)CCN(CC1)CCn1nnn(c1=O)CC)C</chem>	802	<chem>C21H32O3N6</chem>	0,353	416,590	2,245	0	9
<chem>O=C1Oc2ccccc2C(=O)[C@H]1C[C@H]1C(=O)Oc2ccc cc2C1=O</chem>	4392	<chem>C19H12O6</chem>	0,353	336,310	2,802	0	6
<chem>COc1ccc(cc1OC1CCCC1)C1(CCC(CC1)C(=O)O)C#N</chem>	3849	<chem>C20H25O4N</chem>	0,354	343,460	4,149	1	5
<chem>O\N=C1\C(=C2/C(=O)Nc3ccccc23)Nc2ccccc12</chem>	2052	<chem>C16H11O2N3</chem>	0,356	277,300	1,964	3	5
<chem>Clc1c(ccc(OCC(=O)O)c1Cl)C(=O)c1sccc1</chem>	4831	<chem>C13H8Cl2SO4</chem>	0,358	331,180	4,170	1	4
<chem>S([C@@H](C(=O)NCC(=O)O)C)C(=O)c1sccc1</chem>	1423	<chem>C10H11S2O4N</chem>	0,359	273,360	1,517	2	5

<chem>Clc1cc(C(=O)[C@@H](NC(C)(C)C)C)ccc1</chem>	1156	<chem>C13H18ClON</chem>	0,360	239,770	3,227	1	2
<chem>Clc1cc2c(n3c(CN=C2c2c(F)cccc2)enc3C)cc1</chem>	683	<chem>C18H13ClFN3</chem>	0,362	325,790	4,340	0	3
<chem>O[C@@]([C@H]1[C@H]2C[C@@H](C1)C=C2)(CCN1CCCC1)c1cccc1</chem>	810	<chem>C21H29ON</chem>	0,365	311,510	3,649	1	2
<chem>CN(C)CCNC(=O)c1cccc2c(N)c3cccc(Br)c3nc12</chem>	2390	<chem>C18H19N4OBr</chem>	0,368	387,310	2,702	3	5
<chem>s1c(CCN2CCC(N(c3cccc3)C(=O)CC)(CC2)COC)ccc1</chem>	708	<chem>C22H30SO2N2</chem>	0,369	386,610	3,231	0	4
<chem>O=C(N([C@H]1[C@@H](CN(CC1)CCc1cccc1)C)c1cccc1)CC</chem>	1571	<chem>C23H30ON2</chem>	0,370	350,550	4,287	0	3
<chem>O1c2cc3C[C@H](N(N=C(c3cc2OC1)c1ccc(N)cc1)C(=O)C)C</chem>	4982	<chem>C19H19O3N3</chem>	0,372	337,410	2,344	2	6
<chem>S(=O)(=O)(C[C@@](O)(C)C(=O)Nc1cc(c(cc1)C#N)C(F)(F)F)c1ccc(F)cc1</chem>	2932	<chem>C18H14SF4O4N2</chem>	0,373	430,410	2,927	2	10
<chem>C[C@@H](O)[C@@H](N)C1=N/C(=C/c2c[nH]c3cccc23)C(=O)N1CC=O</chem>	3914	<chem>C17H18O3N4</chem>	0,374	326,390	0,336	4	6
<chem>O[C@@](C1CCCC1)(CCN1CCCC1)c1cccc1</chem>	942	<chem>C19H29ON</chem>	0,376	287,490	3,961	1	2
<chem>O([C@@H](C(C[C@H](N(C)C)C)(c1cccc1)c1cccc1)CC)C(=O)C</chem>	1555	<chem>C23H31O2N</chem>	0,378	353,550	4,738	0	3
<chem>O([C@H](C(C[C@H](N(C)C)C)(c1cccc1)c1cccc1)CC)C(=O)C</chem>	1522	<chem>C23H31O2N</chem>	0,378	353,550	4,738	0	3
<chem>O([C@@H](C(C[C@H](N(C)C)C)(c1cccc1)c1cccc1)</chem>	1433	<chem>C23H31O2N</chem>	0,378	353,550	4,738	0	3

<chem>CC)C(=O)C</chem>							
<chem>O([C@H](C(C[C@H](N(C)C)C)(c1ccccc1)c1ccccc1)CC)C(=O)C</chem>	1227	<chem>C23H31O2N</chem>	0,378	353,550	4,738	0	3
<chem>CC(C)[C@H]1NCCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2705	<chem>C24H26N4O</chem>	0,379	386,540	3,381	5	5
<chem>O[C@@H](C(C[C@H](N(C)C)C)(c1ccccc1)c1ccccc1)C</chem>	1498	<chem>C21H29ON</chem>	0,381	311,510	4,359	1	2
<chem>S1C2=N[C@H](CN2CC1)c1ccccc1</chem>	848	<chem>C11H12SN2</chem>	0,386	204,320	2,816	0	2
<chem>O[C@@H]([C@H](NC)C)c1ccccc1</chem>	1364	<chem>C10H15ON</chem>	0,386	165,260	1,235	2	2
<chem>O[C@H]([C@H](NC)C)c1ccccc1</chem>	852	<chem>C10H15ON</chem>	0,386	165,260	1,235	2	2
<chem>O[C@@H](CN1CCC(N(c2ccccc2)C(=O)CC)CC1)c1ccccc1</chem>	1453	<chem>C22H28O2N2</chem>	0,395	352,520	3,007	1	4
<chem>O[C@@H](CN1C[C@H]([C@H](N(c2ccccc2)C(=O)C)CC1)C)c1ccccc1</chem>	1570	<chem>C23H30O2N2</chem>	0,395	366,550	3,456	1	4
<chem>O=C1N(CCCc2c1n(nc2C(=O)N)c1ccc(OC)cc1)c1ccc(N2CCCC2=O)cc1</chem>	6605	<chem>C25H25O4N5</chem>	0,396	459,550	2,865	2	8
<chem>S(\C(=N/OS(=O)(=O)O)Cc1ccccc1)CC</chem>	4779	<chem>C10H13S2O4N</chem>	0,402	275,380	1,932	1	5
<chem>BrC1cc(C(=O)OC[C@H]2C[C@H]3(OC)[C@H](N(C)2)C)Cc2c4c3ccccc4n(c2)C)enc1</chem>	699	<chem>C24H26BrO3N3</chem>	0,405	484,430	3,462	0	5
<chem>O=C1N(CC(=O)N2[C@H]1Cc1c([nH]c3c1ccccc3)[C@</chem>	820	<chem>C22H19O4N3</chem>	0,405	389,440	2,610	1	6

<chem>H]2c1cc2OCOc2cc1)C</chem>							
<chem>O=c1n(C2CCN(CC2)CCC(c2ccccc2)(c2ccccc2)C#N)c2c(n1C(=O)CC)cccc2</chem>	1459	<chem>C31H32O2N4</chem>	0,406	492,670	4,910	0	6
<chem>COc1cc(C[C@H]2COC(=O)[C@H]2Cc2ccc(O)c(OC)c2)ccc1O</chem>	4200	<chem>C20H22O6</chem>	0,407	358,420	3,468	2	6
<chem>Clc1nc2nc(N3[C@@H](CC(=O)CCC(C)C)c4c(C3=O)ccc4)ccc2cc1</chem>	4903	<chem>C23H22ClO2N3</chem>	0,412	407,930	4,768	0	5
<chem>Clc1c2c([nH]c1)c(NS(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)ccc2</chem>	6370	<chem>C14H12ClS2O4N3</chem>	0,412	385,880	2,576	4	6
<chem>O=c1n(n(c1N(C)C)C)C)c1cccc1</chem>	1424	<chem>C13H17ON3</chem>	0,416	231,330	1,391	0	4
<chem>O[C@@H](C[C@H]1N([C@H](CCC1)CC(=O)c1cccc1)C)c1cccc1</chem>	5137	<chem>C22H27O2N</chem>	0,418	337,500	3,934	1	3
<chem>C[C@@]12CCc3c(ccc4cc(O)ccc34)[C@H]1CCC2=O</chem>	3515	<chem>C18H18O2</chem>	0,422	266,360	3,637	1	2
<chem>S(=O)(=O)(NC(=O)NC(C)C)c1c(Nc2cc(ccc2)C)ccnc1</chem>	214	<chem>C16H20SO3N4</chem>	0,424	348,470	2,133	3	7
<chem>Oc1ccc(cc1)/C=C\C(=O)c1ccc(O)cc1O</chem>	3285	<chem>C15H12O4</chem>	0,424	256,270	2,900	3	4
<chem>CC[C@H]1CNCc2ccc(NC(=O)c3ccc4cc(ccc4c3)C(=N)N)cc12</chem>	2551	<chem>C23H24N4O</chem>	0,425	372,510	2,936	5	5
<chem>FC(F)(F)c1nc2c(c([C@@H](O)[C@H]3NCCCC3)c1)ccc2C(F)(F)F</chem>	358	<chem>C17H16F6ON2</chem>	0,426	378,350	4,302	2	9
<chem>C[C@@]1(Cn2ccnn2)[C@@H](N2[C@@H](CC2=O)S</chem>	1606	<chem>C10H12N4O5S</chem>	0,429	300,330	-1,107	1	8

<chem>1(=O)=O)C(=O)O</chem>							
<chem>Fc1ccc(c2c(c(nc(c2/C=C\[C@@H](O)C[C@@H](O)CC(=O)O)C(C)C)C(C)C)COC)cc1</chem>	439	<chem>C26H34FO5N</chem>	0,437	459,610	4,179	3	7
<chem>Clc1cc2c(N(C(=O)CN=C2c2cccc2)C)cc1</chem>	829	<chem>C16H13ClON2</chem>	0,448	284,760	3,385	0	3
<chem>O[C@H]([C@@H]1N2C[C@@H]([C@H](C1)CC2)C=C)c1c2c(nc1)ccc(OC)c2</chem>	908	<chem>C20H24O2N2</chem>	0,451	324,460	2,734	1	4
<chem>O(C(=O)C(C)(C)C)c1c(OC(=O)C(C)(C)C)ccc([C@H](O)CNC)c1</chem>	449	<chem>C19H29O5N</chem>	0,451	351,490	3,485	2	6
<chem>OC[C@H]1O[C@@H]([C@@H](O)[C@H]1O)c1c[nH]c2c(=O)[nH]cnc12</chem>	2796	<chem>C11H13O5N3</chem>	0,452	267,270	-1,713	5	7
<chem>COc1ccc(cc1OC)C(=O)N1CCCc2cc(ccc12)C1=NNC(=O)S[C@H]1C</chem>	3944	<chem>C22H23O4N3S</chem>	0,452	425,550	3,967	1	7
<chem>O=C1NN=C([C@@H](C1)C)c1ccc(N\N=C(\C#N)C#N)cc1</chem>	922	<chem>C14H12ON6</chem>	0,453	280,320	1,182	2	7
<chem>CN(Cc1cn(C)c2cccc12)C(=O)/C=C\c1cnc2NC(=O)CCc2c1</chem>	1691	<chem>C22H22N4O2</chem>	0,454	374,480	2,629	1	5
<chem>O1[C@@](c2[nH]c3c(c2CC1)cccc3CC)(CC)CC(=O)O</chem>	749	<chem>C17H21O3N</chem>	0,454	287,390	3,698	2	3
<chem>O=C1N(c2nc(nc(c2CC1)C)C)Cc1ccc(cc1)c1c(ccc1)c1[nH]nn1</chem>	1349	<chem>C23H21ON7</chem>	0,455	411,510	3,052	1	7
<chem>Cc1sc(c(C)n1)c1ccnc(N)n1</chem>	2091	<chem>C9H10SN4</chem>	0,460	206,300	1,063	2	4

<chem>COc1ccc2c(=O)c(coc2c1)c1ccc(O)cc1</chem>	4202	<chem>C16H12O4</chem>	0,463	268,280	2,583	1	4
<chem>O=c1[nH]c(=O)c2c1c1c([nH]c3c1cc(O)cc3)cc2c1ccccc1</chem>	4608	<chem>C20H12O3N2</chem>	0,463	328,340	3,401	3	4
<chem>BrC1CC2C(NC(=O)CN=C2C2NCCCC2)CC1</chem>	1558	<chem>C14H10BrON3</chem>	0,463	316,170	2,541	1	4
<chem>COC(=O)[C@@]1(O)C[C@H]2O[C@]1(C)n1c3ccccc3c3c4CNC(=O)c4c4c5ccccc5n2c4c13</chem>	2152	<chem>C27H21O5N3</chem>	0,464	467,510	3,556	2	6
<chem>O=C1N=c2c(=C1Nc1ccc(O)cc1)cccc2</chem>	3650	<chem>C14H10O2N2</chem>	0,465	238,260	2,437	2	4
<chem>O1Cc2c([C@@](O)(CC)C1=O)cc1n(Cc3c1nc1c(c3)c(CN(C)C)c(O)cc1)c2=O</chem>	1030	<chem>C23H23O5N3</chem>	0,470	421,490	1,552	2	8
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1cccc1)c1cccc1)CC</chem>	813	<chem>C22H28ON2</chem>	0,472	336,520	3,839	0	3
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)[C@@H](Cc1cccc1)C)c1cccc1)CC</chem>	1557	<chem>C23H30ON2</chem>	0,472	350,550	4,216	0	3
<chem>O1[C@@H]2[C@]34[C@](O)([C@H](N(CC3)CC3CC3)Cc3c4c1c(O)cc3)CC[C@@H]2O</chem>	5762	<chem>C21H27O4N</chem>	0,472	357,490	2,094	3	5
<chem>Clc1cc(C(=O)N[C@H]2[C@H](OC)CN(CC2)CCCOc2c(F)cc2)c(OC)cc1N</chem>	604	<chem>C23H29ClFO4N3</chem>	0,472	466,000	2,786	3	8
<chem>S(=O)(=O)(c1cc(C(=O)NC[C@H]2N(CCC2)CC)c(OC)c1N)CC</chem>	6288	<chem>C17H27SO4N3</chem>	0,474	369,540	1,127	3	7
<chem>Cn1cc(c2cc(F)ccc12)C1=C(C(=O)NC1=O)c1cccc(NC[C@@H](O)CO)c1</chem>	1772	<chem>C22H20N3FO4</chem>	0,479	409,450	2,027	4	7
<chem>OC(=O)c1cc(NC2=C(C(=O)NC2=O)c2cccc(Cl)c2)ccc1</chem>	1793	<chem>C17H10O4N2Cl2</chem>	0,479	377,190	3,107	3	6

C1 CN(C)CCn1cc(c2ccccc12)C1=C(C(=O)NC1=O)c1c[n H]c2ccccc12	3777	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₂	0,480	412,530	3,557	2	4
ONC(=O)CC1(CCOCC1)S(=O)(=O)c1ccc(Oc2ccc(Cl)cc 2)cc1	2049	C ₁₉ H ₂₀ O ₆ NSCl	0,481	425,920	2,023	2	7
O[C@@H]([C@H]1N2C[C@@H]([C@@H](C1)CC2) C=C)c1c2c(nc1)ccc(OC)c2	468	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₂	0,483	324,460	2,734	1	4
Cn1cc(c2ccccc12)C1=C(C(=O)NC1=O)c1cn(CCCN)c2c cccc12	1946	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂	0,487	398,500	2,795	3	4
O(C(c1ccccc1)(c1ccccc1)C(=O)OCCN(C)C)CC	1461	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N	0,488	327,460	3,510	0	4
N12[C@@H](CN(CC1)C)c1c(Cc3c2nccc3)cccc1	370	C ₁₇ H ₁₉ N ₃	0,489	265,390	3,095	0	3
CCC(CC)Nc1cc(ccc1N1C(=O)CCC1(CO)CO)C(=O)O	3475	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	0,490	350,460	1,405	4	7
O\N=C1\C(=C2/C(=O)Nc3cc(Br)ccc23)Nc2ccccc12	3444	C ₁₆ H ₁₀ O ₂ N ₃ Br	0,490	356,190	2,712	3	5
Clc1c(c2oc3c([C@@H]4[C@H](O)CN(CC4)C)c(O)cc(O)c3c(=O)c2)cccc1	3496	C ₂₁ H ₂₀ ClO ₅ N	0,496	401,870	3,058	3	6
OO[C@@]1(Cc2ccc(O)cc2)N=c2n(cc(nc2Cc2ccccc2)c2 ccc(O)cc2)C1=O	2241	C ₂₆ H ₂₁ O ₅ N ₃	0,497	455,500	3,356	3	8
S(Sc1[nH]ccn1)[C@@H](CC)C	5448	C ₇ H ₁₂ S ₂ N ₂	0,500	188,350	2,641	1	1
O=C1N(C(=O)[C@@H]2C3CCC([C@H]12)CC3)c1c2c (c([N+](=O)[O-])cc1)cccc2	4709	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ N ₂	0,502	350,400	3,391	0	5

<chem>OO[C@@]1(Cc2ccc(O)cc2)N=C2[C@@H](CC3CCCC3)NC(=CN2C1=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3960	<chem>C25H27O5N3</chem>	0,506	449,550	3,493	4	8
<chem>O(C(=O)C1(N(c2ccccc2)C(=O)CC)CCN(CC1)CCC(=O)OC)C</chem>	899	<chem>C20H28O5N2</chem>	0,511	376,500	1,666	0	7
<chem>OC1(CCCC1)[C@@H](c1ccccc1)C(=O)OCCN(C)C</chem>	979	<chem>C17H25O3N</chem>	0,515	291,430	2,489	1	4
<chem>C[C@@H](\C=C(/C)/C=C\C(=O)NO)C(=O)c1ccc(cc1)N(C)C</chem>	4297	<chem>C17H22O3N2</chem>	0,515	302,410	2,403	2	5
<chem>O1[C@@H]2[C@]34[C@](O)([C@H](N(CC3)CC3CC3)Cc3c4c1c(O)cc3)CC[C@@H]2O</chem>	844	<chem>C21H27O4N</chem>	0,516	357,490	2,094	3	5
<chem>S(=O)(=O)(N1CCN(CC1)C)c1cc(c2[nH]c3c(nnc3c(=O)n2)C)CCC)c(OCC)cc1</chem>	203	<chem>C22H30SO4N6</chem>	0,518	474,650	3,244	1	9
<chem>ONC(=O)C[C@H]1Sc2ccccc2NC1=O</chem>	2036	<chem>C10H10O3N2S</chem>	0,521	238,290	0,166	3	5
<chem>FC(F)(F)c1cc(N2C(=O)C(NC2=O)(C)C)ccc1[N+](=O)[O-]</chem>	665	<chem>C12H10F3O4N3</chem>	0,522	317,250	2,255	1	9
<chem>O=C(c1cc(c2n3nc(NCC4CC4)ccc3nc2)ccc1)C</chem>	4715	<chem>C18H18ON4</chem>	0,524	306,400	3,200	1	4
<chem>S1c2c(\C=C/CCN3CCN(CC3)CCO)c3c1ccccc3)cc(cc2)C(F)(F)F</chem>	875	<chem>C23H25SF3ON2</chem>	0,525	434,570	4,820	1	6
<chem>CN[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C(=O)N1CCC[C@H]1C(=O)N[C@H]1CCCc2ccccc12)C(C)(C)C</chem>	2628	<chem>C25H38N4O3</chem>	0,525	442,670	2,770	3	7
<chem>OC1=CC(=O)C(=O)c2c1ccccc2</chem>	4744	<chem>C10H6O3</chem>	0,534	174,160	1,045	1	3

<chem>o1c(O)c([C@@H](CC(=O)C)c2ccc([N+](=O)[O-])cc2)c(=O)c2c1cccc2</chem>	1418	<chem>C19H15O6N</chem>	0,537	353,350	3,022	1	6
<chem>O1CCN(CCC(c2ccccc2)(c2ccccc2)C(=O)OCC)CC1</chem>	1475	<chem>C22H27O3N</chem>	0,538	353,500	3,577	0	4
<chem>Fc1c(N2C[C@H]3[C@H](NCCC3)C2)c(OC)c2n(C3CC3)cc(c(=O)c2c1)C(=O)O</chem>	218	<chem>C21H24FO4N3</chem>	0,543	401,480	1,978	2	8
<chem>NS(=O)(=O)Oc1ccc2c3c(CCCCC3)c(=O)oc2c1</chem>	2292	<chem>C14H15NSO5</chem>	0,544	309,370	2,650	2	6
<chem>S1c2c(N(C[C@H](N(C)C)C)c3c1cccc3)cc(cc2)C(=O)C</chem>	777	<chem>C20H24SON2</chem>	0,545	340,530	4,797	0	3
<chem>S1c2c(N(CCCN3CCN(CC3)CCO)c3c1cccc3)cc(cc2)C(=O)CC</chem>	1038	<chem>C24H31SO2N3</chem>	0,545	425,650	3,900	1	5
<chem>CC[n+]1c(C)c(C(=O)OC(C)C)c(c2ccccc2Cl)c(C(=O)O)c1C(=O)O</chem>	4055	<chem>C20H21NO6Cl</chem>	0,546	406,870	3,815	2	6
<chem>O(C(=O)C1(N(c2ccccc2)C(=O)CC)CCN(CC1)CCc1cccc1)C</chem>	1535	<chem>C24H30O3N2</chem>	0,547	394,560	3,615	0	5
<chem>Clc1cc(Nc2nc(N[C@H](C(C)C)CO)nc3n(C(C)C)cnc23)ccc1</chem>	4751	<chem>C19H25ClON6</chem>	0,551	388,950	4,323	3	6
<chem>o1c2c(c3n(CC)c(cc(=O)c3cc2c(=O)cc1C(=O)O)C(=O)O)CCC</chem>	716	<chem>C19H17O7N</chem>	0,551	371,370	2,541	2	8
<chem>O=c1n(c2ccccc2)cc(cc1)C</chem>	4951	<chem>C12H11ON</chem>	0,554	185,240	1,905	0	2
<chem>COC(=O)[C@@H](C)c1ccc(c(F)c1)c1cccc1</chem>	3753	<chem>C16H15O2F</chem>	0,555	258,310	3,907	0	3

<chem>O=C(N1CCC(CC1)c1cc(ccc1)CN)c1cc(CCc2ccccc2)cnc1</chem>	4764	$C_{26}H_{29}ON_3$	0,580	399,580	3,831	2	4
<chem>O=c1[nH][nH]c(=O)c2cc(ccc12)[n+]1nc(/C=C\c2ccccc2)nn1c1sc2ccccc2n1</chem>	1897	$C_{24}H_{16}O_2N_7S$	0,581	466,540	4,066	2	7
<chem>o1c(O)c([C@H](CC)c2ccccc2)c(=O)c2c1cccc2</chem>	946	$C_{18}H_{16}O_3$	0,581	280,340	4,445	1	3
<chem>N[C@H]1Oc2ccccc2[C@@H](O)S1</chem>	3972	$C_8H_9NO_2S$	0,582	183,250	1,787	3	3
<chem>O=C(C(c1ccnc1)(C)C)c1ccnc1</chem>	1011	$C_{14}H_{14}ON_2$	0,588	226,300	1,847	0	3
<chem>Clc1c(C(=O)C(=C)CC)ccc(OCC(=O)O)c1Cl</chem>	903	$C_{13}H_{12}Cl_2O_4$	0,589	303,150	4,152	1	4
<chem>S([C@@H]1C[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)CO)\C(=N/OS(=O)(=O)O)Cc1ccccc1</chem>	4659	$C_{15}H_{21}S_2O_8N$	0,592	407,510	-0,360	5	9
<chem>s1c(C(O)(C(=O)OC2C[C@H]3[N+](C@H)(C@H)4O[C@@H]34)C2)(C)C)c2sccc2)ccc1</chem>	1409	$C_{19}H_{22}S_2O_4N$	0,597	392,560	0,898	1	4
<chem>O=C(N(c1c(cccc1)C)CC)/C=C\C</chem>	265	$C_{13}H_{17}ON$	0,607	203,310	3,091	0	2
<chem>S(=O)(=O)(N1[C@@H]([C@H](O[C@@H](C1=S)CN)O)C)C)c1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>	5100	$C_{18}H_{21}S_2O_5N_3$	0,623	423,560	1,632	2	8
<chem>s1c2CCN([C@@H](C(=O)C3CC3)c3c(F)cccc3)Cc2cc1OC(=O)C</chem>	6209	$C_{20}H_{20}SFO_3N$	0,637	373,480	3,768	0	5
<chem>O=C(N(C1CCN(CC1)CCc1ccccc1)c1ccccc1)CC</chem>	5853	$C_{22}H_{28}ON_2$	0,641	336,520	3,839	0	3
<chem>O[C@@H](CN[C@@H](CCc1ccccc1)C)c1cc(c(O)cc1)C(=O)N</chem>	598	$C_{19}H_{24}O_3N_2$	0,652	328,450	2,330	5	5

<chem>Oc1c(cc(N\N=C2/C=C(C(=O)C=C2)C(=O)O)cc1)C(=O)O</chem>	1250	$C_{14}H_{10}O_6N_2$	0,671	302,260	1,004	4	8
<chem>Clc1c(C(=O)c2cn3c(nc(Nc4ccc(S(=O)(=O)N)cc4)c3)cc2)c(Cl)ccc1</chem>	4607	$C_{20}H_{14}Cl_2SO_3N_4$	0,732	461,350	4,783	3	6

Tabela 11H: Compostos obtidos através do rastreamento virtual referentes aos inibidores da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados NCI.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>Clc1c(cccc1)C(=O)Oc1ccccc1C</chem>	NSC_11284	$C_{14}H_{11}ClO_2$	0,037	246,700	4,413	0	2
<chem>c1c(cccc1)S[C@@H](c1ccccc1)C(=O)NN</chem>	NSC_148009	$C_{14}H_{14}OSN_2$	0,043	258,370	2,559	3	3
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@H]([C@H]1c1ccc(c1)OC)Cl</chem>	NSC_650004	$C_{18}H_{17}O_3N_2Cl$	0,044	344,820	2,636	1	5
<chem>c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c2ccccc2ccc1</chem>	NSC_44660	$C_{17}H_{14}N_2O$	0,047	262,330	3,431	2	3
<chem>c1c(cccc1)S[C@@H](c1ccccc1)C(=O)NNC(=O)C(Cl)Cl</chem>	NSC_148010	$C_{16}H_{14}O_2SN_2Cl_2$	0,047	369,290	3,616	2	4
<chem>c1c(c(ccc1)OC)OC(=O)Oc1ccccc1OC</chem>	NSC_37138	$C_{15}H_{14}O_5$	0,052	274,290	3,785	0	5
<chem>c1c(c(ccc1)OC)OC(=O)Oc1ccccc1OC</chem>	NSC_3798	$C_{15}H_{14}O_5$	0,052	274,290	3,785	0	5
<chem>c1c(cccc1)S[C@@H](c1ccccc1)CC(=O)O</chem>	NSC_12770	$C_{15}H_{14}O_2S$	0,052	258,360	3,688	1	2
<chem>c1c(cccc1)S[C@@H](c1ccccc1)CCCO</chem>	NSC_139002	$C_{16}H_{18}SO$	0,053	258,410	4,087	1	1
<chem>C(Nc1ccc(cc1)CCC(=O)C(Cl)c1c(c(N)nc(n1)N)c1ccc(c</chem>	NSC_210895	$C_{21}H_{21}N_5Cl_2O$	0,060	430,370	4,448	5	6

c1)Cl								
<chem>o1c2c(ccc(c2cc1C(=O)C)C(=O)c1cccc1)OC</chem>	NSC_205056	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	0,060	294,320	3,553	0	4	
<chem>o1cccc1C(=O)Nc1c(cccc1C)C</chem>	NSC_406527	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N	0,061	215,270	2,982	1	3	
<chem>c1cccc1OC(=O)Oc1cccc1</chem>	NSC_37087	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	0,064	214,230	3,818	0	3	
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@@H]([C@H]1c1ccc(cc1)O)Cl</chem>	NSC_650005	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N ₂ Cl	0,066	330,790	2,385	2	5	
<chem>c1(ccc2c(c1)c(=O)n(c(n2)C)c1cccc(c1)C)NC(=S)Nc1cccc1</chem>	NSC_679220	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ OS	0,067	400,540	4,690	2	5	
<chem>O=c1c2c3cccc3ccc2oc2c1c1cccc1cc2</chem>	NSC_126398	C ₂₁ H ₁₂ O ₂	0,067	296,330	4,781	0	2	
<chem>C(Nc1ccc(cc1)/C=C\C(=O)CCl)c1c(c(N)nc(n1)N)c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_212463	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ Cl ₂ O	0,068	428,350	4,425	5	6	
<chem>BrC1cc(c(c2cccc12)NS(=O)(=O)c1cccc1)C</chem>	NSC_159414	C ₁₇ H ₁₄ BrSO ₂ N	0,069	376,290	4,933	1	3	
<chem>N1(c2c(c3cccc3c(c2)NS(=O)(=O)c2cccc2)O)CCOC1</chem>	NSC_156807	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	0,069	384,490	3,281	2	6	
<chem>c12c(c3c(c4n(CC3)c(=O)c3c(n4)cccc3)[nH]2)cc(cc1)Br</chem>	NSC_675477	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ BrO	0,071	366,230	4,108	1	3	
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@@H]([C@H]1c1ccc(cc1)OC)O)Cl</chem>	NSC_650009	C ₁₈ H ₁₇ O ₄ N ₂ Cl	0,074	360,820	2,369	2	6	
<chem>Clc1ccc(c(Cl)c1)CSc1nnc(cc1)C</chem>	NSC_66081	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S	0,076	285,210	4,488	0	2	
<chem>N(=C\c1cccc1O)/c1c2c(nccc2)c(cc1)O</chem>	NSC_95210	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	0,077	264,300	3,078	2	4	

<chem>O1[C@@H]([C@H]1c1cccc1Cl)C(=O)c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_125835	<chem>C16H13O3Cl</chem>	0,077	288,740	3,627	0	3
<chem>O(C(=O)c1cccc1)[C@H]1[C@@H](CCCC1)c1cccc1</chem>	NSC_69165	<chem>C19H20O2</chem>	0,077	280,390	4,895	0	2
<chem>n1nn(c(=O)c2c1cccc2)c1cccc1C</chem>	NSC_141649	<chem>C14H11N3O</chem>	0,078	237,280	3,895	0	4
<chem>c1c(c2c([nH]1)nc(n(c2=N)c1cccc1)C)C</chem>	NSC_351542	<chem>C14H14N4</chem>	0,079	238,320	2,991	2	3
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@@H]([C@H]1c1ccc(c(c1)OC)O)Br)Cl</chem>	NSC_650010	<chem>C18H16O4N2ClBr</chem>	0,079	439,710	3,117	2	6
<chem>c1(c(cc(cc1OC)/C=C(\c1[nH]c2c(n1)cc(cc2)[N+](=O)[O-])NC(=O)c1cccc1)OC)OC</chem>	NSC_624438	<chem>C25H22O6N4</chem>	0,079	474,510	4,073	2	8
<chem>c1(nn2c(=O)/c(=C\c3ccc(cc3)Cl)sc2n1)c1cccc1</chem>	NSC_282760	<chem>C17H10N3OSCl</chem>	0,080	339,820	4,531	0	3
<chem>c1ccc2c(c1)c(=O)oc(n2)c1cccc(c1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_163529	<chem>C14H8O4N2</chem>	0,081	268,240	3,035	0	5
<chem>Clc1c(cc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C(F)(F)F</chem>	NSC_114133	<chem>C14H9Cl2F3N2O</chem>	0,081	349,150	4,794	2	6
<chem>C(Cc1ccc(cc1)NC(=O)CBr)c1c(c(N)nc(n1)N)c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_104132	<chem>C20H19N5ClOBr</chem>	0,081	460,790	4,250	5	6
<chem>c1cccc(c1OC(=O)Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NC1CCCC1)OC</chem>	NSC_112319	<chem>C20H24N2SO5</chem>	0,081	404,530	4,118	2	7
<chem>O=C(c1c(cc(cc1)NC(=O)c1cccc1)O)O</chem>	NSC_159686	<chem>C14H11O4N</chem>	0,083	257,260	1,952	3	5
<chem>C(Nc1ccc(cc1)C(=O)CCl)c1c(c(N)nc(n1)N)c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_210894	<chem>C19H17N5OCl2</chem>	0,083	402,310	4,107	5	6
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@H]([C@H]1c1ccc(c</chem>	NSC_650008	<chem>C19H19O4N2Cl</chem>	0,083	374,850	2,620	1	6

(c1)OC)OC)Cl							
c1c(c(ccc1)C(=O)O)OC(=O)Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N C1CCCCC1	NSC_112323	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SO ₆	0,084	418,510	3,739	3	8
c1cc(ccc1S[C@@H]/C=c1/c(nnc(N)[nH]1)C)c1cccs1)Cl	NSC_698028	C ₁₆ H ₁₅ S ₂ ClN ₄	0,085	362,940	3,819	3	4
c1ccc2c(c1)[C@@](C(=N2)c1c(c2c(cccc2)[nH]1)CC(=O)OC)(CC(=O)OC)O	NSC_692348	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	0,086	392,440	3,017	2	6
c1cc2c3C[C@@H](C(=O)Oc3ccc2cc1)C(=O)c1ccc(cc1)Cl	NSC_302562	C ₂₀ H ₁₃ O ₃ Cl	0,086	336,780	4,876	0	3
n1c2c(c(c3CCCCc13)NC(=O)Nc1cccc1)cccc2	NSC_380709	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O	0,087	331,450	4,686	2	4
c1ccc2c(c1)cc1c(n2)S(=O)(=O)C(=ClO)c1cccc1	NSC_300919	C ₁₇ H ₁₁ NSO ₃	0,087	309,360	2,955	1	4
O(c1c(cccc1)C(=O)OC)C(=O)c1cccc1	NSC_142011	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	0,087	256,270	3,117	0	4
C(Nc1ccc(cc1)C(=O)CCl)c1c(c(N)nc(n1)N)c1cc(Cl)c(cc1)Cl	NSC_159691	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ Cl ₃ O	0,088	436,750	4,771	5	6
c1c(cc(cc1)C)OC(=O)Oc1cccc(c1)C	NSC_6345	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	0,090	242,290	4,790	0	3
Fc1c(cccc1)NC(=O)Nc1ccc(cc1C)[N+](=O)[O-]	NSC_213985	C ₁₄ H ₁₂ FN ₃ O ₃	0,090	289,290	3,109	2	6
C(Cc1ccc(cc1)NC(=O)C)c1c(c(Cl)nc(n1)NC(=O)C)c1cc(Cl)c(cc1)Cl	NSC_212308	C ₂₂ H ₁₉ N ₄ Cl ₃ O ₂	0,091	477,800	4,972	2	6
O(c1ccc(cc1)NC(=O)C)C(=O)Nc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])C	NSC_216552	C ₁₆ H ₁₅ O ₅ N ₃	0,092	329,340	2,671	2	7

<chem>c1cc(ccc1S(=O)(=O)Nc1cccc(c1)C(=O)O)NC(=O)C</chem>	NSC_68432	C ₁₅ H ₁₄ O ₅ N ₂ S	0,092	334,380	1,515	3	7
<chem>[nH]1[nH]c(nnc1c1ccc(cc1)OC)c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_111242	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	0,092	296,360	2,544	2	6
<chem>c1c(ccc2c1c(=O)n(c(=S)[nH]2)c1ccc(cc1)Br)Br</chem>	NSC_639730	C ₁₄ H ₈ ON ₂ SBr ₂	0,093	412,110	4,743	1	3
<chem>c1c(ccc2c1c(=O)n(c(n2)CNc1cccc1)c1cccc1)Br</chem>	NSC_640648	C ₂₁ H ₁₆ ON ₃ Br	0,093	406,300	4,898	1	4
<chem>O(c1ccc(F)cc1)C(=O)Nc1c(ccc(c1)[N+](=O)[O-])OC</chem>	NSC_213823	C ₁₄ H ₁₁ O ₅ FN ₂	0,094	306,270	3,254	1	7
<chem>c1c(ccc2c1c(=O)n(c(n2)COC(=O)c1c(ccc1)O)c1cccc1)Br</chem>	NSC_640658	C ₂₂ H ₁₅ O ₄ N ₂ Br	0,094	451,290	4,678	1	6
<chem>Fc1c(ccc1)CSc1nnc(cc1)C</chem>	NSC_69021	C ₁₂ H ₁₁ FN ₂ S	0,094	234,320	3,365	0	3
<chem>s1cc(cc1)SCc1cccc1</chem>	NSC_32183	C ₁₁ H ₁₀ S ₂	0,095	206,350	3,617	0	0
<chem>C(Oc1ccc(cc1)C(=O)CCl)c1c(c(N)nc(n1)N)c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_159696	C ₁₉ H ₁₆ O ₂ N ₄ Cl ₂	0,095	403,290	4,282	4	6
<chem>c1c(ccc2c1c(=O)n(c(=S)[nH]2)c1ccc(cc1)C)Br</chem>	NSC_639731	C ₁₅ H ₁₁ ON ₂ SBr	0,095	347,250	4,481	1	3
<chem>Fc1ccc2c(c1)c(=O)n(mn2)c1cccc1</chem>	NSC_286609	C ₁₃ H ₈ FON ₃	0,095	241,240	3,614	0	5
<chem>c1ccc(c(c1)C(=O)N\N=C\c1cccc1O)Nc1cccc1C(=O)N\N=C\c1c(ccc1)O</chem>	NSC_698452	C ₂₈ H ₂₃ O ₄ N ₅	0,096	493,560	4,552	5	9
<chem>C(=C\c1cccc1)/c1c(c(N)nc(n1)N)c1cc(Cl)c(cc1)Cl</chem>	NSC_125355	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ Cl ₂	0,097	357,260	4,880	4	4
<chem>O(c1ccc(cc1)SC)C(=O)Nc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]C</chem>	NSC_216540	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	0,097	318,380	4,093	1	5
<chem>n1nn(c(=O)c2c1cccc2)c1cccc1</chem>	NSC_118293	C ₁₃ H ₉ N ₃ O	0,097	223,250	3,409	0	4
<chem>c1cc(ccc1S(=O)(=O)N(c1ccc(cc1)CCC(=O)OC)CCO)C</chem>	NSC_34702	C ₁₉ H ₂₃ O ₅ NS	0,097	377,500	3,437	1	6

<chem>n1ncc(SCc2ccccc2Cl)c2c1cccc2</chem>	NSC_66096	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ SCl	0,099	286,800	4,339	0	2
<chem>C(=[N+](\N=C/c1ccccc1)C)/c1ccccc1</chem>	NSC_78033	C ₁₅ H ₁₅ N ₂	0,099	223,320	2,019	0	1
<chem>c1ccc2c(c1)ccc(n2)N\N=C\c1c(cccc1)O</chem>	NSC_89534	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	0,099	263,320	3,742	2	4
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)NN1C(=O)[C@H]([C@H]1c1ccc(c1)[N+](=O)[O-])Cl</chem>	NSC_650002	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ N ₃ Cl	0,100	359,790	2,547	1	6
<chem>Clc1cccc(c1Cl)NC(=O)Nc1ccc(cc1)O</chem>	NSC_216503	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	0,100	297,150	3,584	3	4
<chem>c1cc([nH]c1)\C=N/c1c(C(=S)N)cccc1</chem>	NSC_292671	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ S	0,100	229,330	2,713	3	2

Tabela 12H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da p53 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados NCI.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>C1(N=[N+])([O-]) [C@](C1)(OC(=O)c1ccc(cc1)OC)C)(C)C</chem>	NSC_264707	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	0,027	278,340	1,441	0	5
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc2c(n1)cc(c(c2)C)C</chem>	NSC_259937	C ₁₇ H ₁₅ N ₃	0,030	261,350	4,454	0	2
<chem>c12c(nc(c(n1)c1cccn1)c1ncccc1)ccc(c2)N</chem>	NSC_697063	C ₁₈ H ₁₃ N ₅	0,031	299,360	2,997	2	5
<chem>c1(ccc2c(c1)nc(c(n2)C)O)N</chem>	NSC_646371	C ₉ H ₉ N ₃ O	0,031	175,210	1,102	3	4
<chem>c1c(cc2c(c1)ncc(n2)Nc1ccc(cc1)C#N)N</chem>	NSC_653250	C ₁₅ H ₁₁ N ₅	0,031	261,310	2,516	3	5
<chem>c1c(cc2c(c1)nc(cn2)Nc1ccc(cc1)C#N)N</chem>	NSC_653248	C ₁₅ H ₁₁ N ₅	0,031	261,310	2,516	3	5
<chem>c1c(cc2c(c1)ncc(n2)NCc1ccc(cc1)F)N</chem>	NSC_653251	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ F	0,031	268,320	2,684	3	5
<chem>c1c(cc2c(c1)ncc(n2)Nc1ccc(c(c1)Cl)Cl)N</chem>	NSC_653249	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ Cl ₂	0,031	305,180	3,966	3	4

<chem>c1ccc2c(c1)nc1c(n2)cc(c(c1)N(C)C)OC(=O)C</chem>	NSC_275416	$C_{16}H_{15}N_3O_2$	0,032	281,340	2,990	0	5
<chem>[C@@H]12[C@@H](N(CC1)C(=O)OCc1ccccc1)[C@H]1([C@H](O2)OC)OCc1ccccc1</chem>	NSC_639725	$C_{22}H_{25}NO_5$	0,032	383,480	2,983	0	6
<chem>c1ccc2c(c1)nc1c(n2)cc2c(c1)N(CCO2)CCO</chem>	NSC_275422	$C_{16}H_{15}N_3O_2$	0,032	281,340	2,485	1	5
<chem>c1ccc2c(c1)nc1c(n2)cc(c(c1)N(C)C)O</chem>	NSC_275415	$C_{14}H_{13}N_3O$	0,035	239,300	2,954	1	4
<chem>c1c(c(Sc2ccnc(Sc3c(cccn3)[N+](=O)[O-])n2)ncc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_311067	$C_{14}H_8N_6S_2O_4$	0,046	388,420	3,914	0	8
<chem>n1c(c(nc2ccc(cc12)N)c1ccccc1)c1ccccc1</chem>	NSC_402619	$C_{20}H_{15}N_3$	0,048	297,380	4,441	2	3
<chem>O=c1o[nH]c(n1)c1c(n(cn1)Cc1ccccc1)N</chem>	NSC_290949	$C_{12}H_{11}O_2N_5$	0,049	257,280	1,199	3	6
<chem>n1c2c(ncc1)ccc(c2)N</chem>	NSC_41810	$C_8H_7N_3$	0,050	145,180	0,548	2	3
<chem>c1(cc2c(cc1)ncc(n2)Nc1ccc(cc1)F)N</chem>	NSC_652763	$C_{14}H_{11}N_4F$	0,051	254,290	2,842	3	5
<chem>c1(cc2c(cc1)nc(cn2)Nc1ccc(cc1)F)N</chem>	NSC_652760	$C_{14}H_{11}N_4F$	0,051	254,290	2,842	3	5
<chem>c1(cc2c(cc1)ncc(n2)NCc1ccc(cc1)OC)N</chem>	NSC_652765	$C_{16}H_{16}N_4O$	0,051	280,360	2,463	3	5
<chem>c1(cc2c(cc1)nc(cn2)Nc1ccc(c(c1)Cl)Cl)N</chem>	NSC_652762	$C_{14}H_{10}N_4Cl_2$	0,051	305,180	3,966	3	4
<chem>c1(cc2c(cc1)ncc(n2)NCc1ccc(c(c1)OC)OC)N</chem>	NSC_652764	$C_{17}H_{18}N_4O_2$	0,051	310,390	2,446	3	6
<chem>c1(cc2c(cc1)nc(cn2)NCc1cc(c(cc1)OC)OC)N</chem>	NSC_652761	$C_{17}H_{18}N_4O_2$	0,051	310,390	2,446	3	6
<chem>c1(cc2c(cc1)nc(cn2)NCc1cc(c(c(c1)OC)OC)OC)N</chem>	NSC_651632	$C_{18}H_{20}N_4O_3$	0,051	340,420	2,430	3	7
<chem>c1(cc2c(cc1)nc(cn2)Nc1cc(c(c(c1)OC)OC)OC)N</chem>	NSC_651631	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	0,051	326,390	2,588	3	7
<chem>n1nnc(n1c1ccccc1)SC(=O)Sc1nnnn1c1ccccc1</chem>	NSC_636854	$C_{15}H_{10}N_8S_2O$	0,052	382,470	4,489	0	7
<chem>n1c(c2[nH]ncc2nc1N)N</chem>	NSC_75815	$C_5H_6N_6$	0,054	150,170	-0,310	5	5

<chem>n1c2cc(ccc2nc2c1cc(cc2)N)C#N</chem>	NSC_402854	C ₁₃ H ₈ N ₄	0,056	220,250	2,192	2	4
<chem>n1c2c(nc(Cl)c1)ccc(c2)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_37404	C ₈ H ₄ N ₃ ClO ₂	0,056	209,600	2,062	0	4
<chem>c1c2c(cc3c1[C@H]([C@@H]1COC(=O)[C@@H]1[C@H]3[C@@H]1=CC(=O)C(=O)C(=C1)OC)Nc1ccc(F)cc1)OCO2</chem>	NSC_642324	C ₂₆ H ₂₀ O ₇ NF	0,056	477,470	2,403	1	9
<chem>C1=C(C(=O)O[C@H]1C)Sc1ccccc1</chem>	NSC_641315	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S	0,058	206,280	2,589	0	2
<chem>[C@@]12([C@@H]3CC[C@H]1CCN2C(=O)[C@@H]3OC(=O)[C@@H](OC)c1ccccc1)C</chem>	NSC_644577	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	0,058	329,430	2,063	0	5
<chem>c1c(ccc2c1nc(c(n2)C(=O)[C@@H](O)c1cc(c(cc1)O)OC)O)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_641599	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₇	0,058	371,330	2,499	3	9
<chem>c1(cc(cc2c1O[C@@H](C[C@H]2OC(=O)C)c1ccc(c(c1)OC)OC)CC=C)OC</chem>	NSC_641527	C ₂₃ H ₂₆ O ₆	0,058	398,490	4,069	0	6
<chem>c1cccc2c1[C@@H](C(=O)O2)[C@@H](c1ccc(cc1)OC)\C(=N\O)c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_641607	C ₂₄ H ₂₁ O ₅ N	0,058	403,460	4,431	1	6
<chem>c1c(ccc2c1nc(c(n2)/C(=N\NC(=O)Cc1ccccc1)[C@@H](O)c1ccc1)O)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_641602	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆	0,058	447,440	3,306	3	10
<chem>c1cccc2c1[C@@H](OC2=O)[C@@H](C(=O)c1ccccc1F)C(=O)C(=O)Nc1cc(ccc1OC)OC</chem>	NSC_640991	C ₂₆ H ₂₀ O ₇ FN	0,058	477,470	3,642	1	9
<chem>c1cccc2c1nc1c(n2)cc(n1CCO)C(C)(C)O</chem>	NSC_611325	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂	0,059	271,350	2,012	2	4
<chem>Clc1c(c(ccc1)NC(=O)Oc1ccccc1)OC(=O)C</chem>	NSC_205676	C ₁₆ H ₁₄ ClO ₄ N	0,061	319,760	4,089	1	5

<chem>c1cccc2c1C(=O)c1c(C2=O)c(OC)c(c2c1OC(C)(C)C2)C1O[C@H]([C@H](O1)C)C</chem>	NSC_644620	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	0,061	408,480	3,879	0	6
<chem>O=[N+](=[O-])c1cc2c(cc1)ncc(n2)[C@@H]([N+](=O)[O-])C(=O)C(=O)Nc1cccc(c1)C(=O)C</chem>	NSC_648631	C ₁₉ H ₁₃ O ₇ N ₅	0,061	423,370	2,017	1	10
<chem>c1(ccc2c(c1)N=Cc1cccc1NCCNc1c(cccc1)C=N2)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_307147	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂	0,061	385,460	4,353	2	6
<chem>c1(ccc2c(c1)nc(c(n2)CC(=O)c1cccc1)CC(=O)c1cccc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_373091	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	0,061	411,440	4,924	0	6
<chem>c1(ccc2c(c1)nc(c(n2)CC(=O)c1cccc1)CC(=O)c1cccnc1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_373237	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₄	0,061	413,420	2,622	0	8
<chem>c1(c(nc(c(c1c1ccc(cc1)OC)C#N)Sc1cccc1N)N)C#N</chem>	NSC_701018	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ SO	0,061	373,470	3,643	4	6
<chem>O=C1[C@]23O[C@@]3([C@H]([C@]([C@H]([C@@H]2O)C)(O)C(=O)[C@H]2O[C@@H]2C)O)[C@@H](c2c1cccc2O)O</chem>	NSC_65380	C ₁₉ H ₂₀ O ₉	0,061	392,390	-1,433	5	9
<chem>c1(ccc2c(c1)nc(c(n2)c1cccc1)c1cccn1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_690016	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₂	0,062	329,340	3,638	0	6
<chem>c12cc(ccc1ncc(n2)Nc1cc(c(c1)OC)OC)OC)N</chem>	NSC_649148	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃	0,063	326,390	2,588	3	7
<chem>c12cc(ccc1ncc(n2)NCc1cc(c(c1)OC)OC)OC)N</chem>	NSC_649149	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃	0,063	340,420	2,430	3	7
<chem>N#CSc1ccc2c(c1)ccn2[C@H]1OC[C@@H]([C@@H]([C@@H]1O)O)O</chem>	NSC_264322	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ SO ₄	0,063	306,370	1,159	3	5
<chem>n1c(c(nc2ccc(cc12)O)c1cccc1)c1cccc1</chem>	NSC_36558	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O	0,064	298,360	4,921	1	3

<chem>n1cnc2c(c1NCCCN(C)C)c(no2)C</chem>	NSC_265523	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O	0,064	235,330	0,596	1	6
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)ncc(n2)[C@@H]([N+](=O)[O-])\C(=N\N)C(=O)Nc1cccc(c1C)C)[O-]</chem>	NSC_646809	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₅	0,064	423,430	2,812	3	10
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)[C@@H](C(=O)OC)C(=O)C(=O)Nc1ccc(cc1)C)[O-]</chem>	NSC_642031	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₇	0,064	424,400	2,762	2	10
<chem>O=C1N(C(=O)c2ccccc12)[C@@H](Cc1cc(ccc1)NP(=S)(N1CC1)N1CC1)C(=O)OC</chem>	NSC_74237	C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₄ SP	0,064	470,530	3,199	1	8
<chem>n1c2ccccc2c(Sc2ccc(cc2)C)nc1</chem>	NSC_65067	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S	0,065	252,360	4,532	0	2
<chem>c1nn2cnc3c(c2n1)c(C(=O)N)cn3[C@H]1O[C@H]([C@@H]([C@@H]1O)O)CO</chem>	NSC_317622	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₅	0,066	334,330	-2,285	5	9
<chem>n1c(c(c(nc1N)SC)N)C</chem>	NSC_73574	C ₆ H ₁₀ N ₄ S	0,067	170,270	0,443	4	4
<chem>CC(=C/C(=O)[C@@H](C(=O)C(=O)Nc1nc2c(s1)cc(cc2)[N+](=O)[O-])C(=O)C(=O)OC)/C</chem>	NSC_641407	C ₁₈ H ₁₅ O ₈ N ₃ S	0,067	433,430	2,092	1	10
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)ncc(n2)[C@@H]([N+](=O)[O-])C(=O)C(=O)Nc1cccc1C)[O-]</chem>	NSC_644735	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₆	0,068	395,360	2,763	1	9
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ccncc1</chem>	NSC_370591	C ₁₆ H ₁₃ N ₇	0,068	303,360	2,595	1	6
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1cnccc1</chem>	NSC_370590	C ₁₆ H ₁₃ N ₇	0,068	303,360	2,595	1	6
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ncccc1</chem>	NSC_370589	C ₁₆ H ₁₃ N ₇	0,068	303,360	3,024	1	6
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_370592	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O	0,068	332,400	3,730	1	6
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_370587	C ₁₇ H ₁₃ N ₆ Cl	0,068	336,810	4,410	1	5

<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(o1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_370588	$C_{15}H_{11}N_7O_3$	0,068	337,330	3,160	1	8
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)N(C)C</chem>	NSC_370593	$C_{19}H_{19}N_7$	0,068	345,450	3,908	1	6
<chem>c1ccc2c(c1)c1c(n2C)nc(nn1)N\N=C\c1cccc1[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_370594	$C_{17}H_{13}N_7O_2$	0,068	347,370	3,640	1	7
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1cccc1</chem>	NSC_370583	$C_{16}H_{11}BrN_6$	0,068	367,230	4,289	2	5
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_370582	$C_{17}H_{13}BrN_6O$	0,068	397,260	4,272	2	6
<chem>n1cnc2c(c1SC)n([C@H]1O[C@H]([C@@H]([C@@H]1O)O)CO)nc2</chem>	NSC_264311	$C_{11}H_{14}N_4SO_4$	0,070	298,360	-0,234	3	7
<chem>S(=O)(=O)(c1ccc(s1)C(=O)O)N</chem>	NSC_372522	$C_5H_5S_2O_4N$	0,071	207,250	0,341	3	5
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)NN</chem>	NSC_370573	$C_9H_7BrN_6$	0,071	279,120	1,945	4	5
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccncc1</chem>	NSC_370579	$C_{15}H_{10}BrN_7$	0,071	368,220	3,138	2	6
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1cnccc1</chem>	NSC_370578	$C_{15}H_{10}BrN_7$	0,071	368,220	3,138	2	6
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccccn1</chem>	NSC_370577	$C_{15}H_{10}BrN_7$	0,071	368,220	3,566	2	6
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1sccc1</chem>	NSC_370576	$C_{14}H_9BrN_6S$	0,071	373,260	4,242	2	5
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)Cl</chem>	NSC_370574	$C_{16}H_{10}BrN_6Cl$	0,071	401,670	4,953	2	5
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(o1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_370575	$C_{14}H_8BrN_7O_3$	0,071	402,190	3,703	2	8
<chem>BrC1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)N(C)C</chem>	NSC_370580	$C_{18}H_{16}BrN_7$	0,071	410,310	4,451	2	6

<chem>c1ccc2c(c1)c(en2[C@H]1O[C@H]([C@@H]([C@@H]([C@@H]1O)O)O)CO)CCNC(=O)C</chem>	NSC_264321	$C_{18}H_{24}O_6N_2$	0,071	364,440	-0,377	5	7
<chem>c1c(ccc2c1nc(en2)[C@@H]([N+](=O)[O-])C(=O)C(=O)Nc1cc(ccc1C)C)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_648633	$C_{19}H_{15}N_5O_6$	0,072	409,390	3,249	1	9
<chem>c1c(ccc2c1nc(en2)[C@@H]([N+](=O)[O-])C(=N/N)/C(=O)Nc1c(ccc(c1)C)C)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_648660	$C_{19}H_{17}N_7O_5$	0,072	423,430	2,812	3	10
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)C(=N\N)/[C@@H](O)c1ccc(cc1)C)[O-]</chem>	NSC_647582	$C_{17}H_{15}N_5O_4$	0,072	353,370	2,831	4	8
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)C(=O)[C@@H](O)c1cc2c(cc1)OCO2)[O-]</chem>	NSC_646824	$C_{17}H_{11}N_3O_7$	0,072	369,310	2,550	2	9
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)CC(=O)C(=O)Nc1cccc1[N+](=O)[O-])[O-]</chem>	NSC_647088	$C_{17}H_{11}N_5O_7$	0,072	397,330	2,339	2	10
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)C(=N\N)/[C@@H](O)c1cc(c(cc1)Cl)Cl)[O-]</chem>	NSC_647592	$C_{16}H_{11}N_5O_4Cl$ 2	0,072	408,220	3,674	4	8
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)CC(=O)C(=O)Nc1c(ccc1)OC)OC)[O-]</chem>	NSC_647089	$C_{19}H_{16}N_4O_7$	0,072	412,390	2,412	2	10
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)CC(=O)C(=O)Nc1c(ccc1C(C)C)C(C)C)[O-]</chem>	NSC_647090	$C_{23}H_{24}N_4O_5$	0,072	436,510	4,833	2	8
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)C(=N/Nc1cccc1)/[C@@H](O)c1cc2c(cc1)OCO2)[O-]</chem>	NSC_647583	$C_{23}H_{17}N_5O_6$	0,072	459,450	4,245	3	10

<chem>c12nc(nnc1cc(nc2N)NC(=O)OCC)c1ccccc1</chem>	NSC_644621	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₂	0,074	310,350	2,263	3	8
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(cn2)C(=O)[C@@H](O)c1cc(c(cc1)O)OC)[O-]</chem>	NSC_646829	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₆	0,074	355,330	2,227	2	8
<chem>[N+](=O)(c1cc2c(cc1)nc(c(n2)O)C(=N/Nc1ccccc1)/[C@@H](O)c1ccco1)[O-]</chem>	NSC_646834	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₅	0,074	405,400	3,872	3	9
<chem>O(CCOC(=O)c1c(c[nH]c1)c1ccccc1)CCOC(=O)c1c(c[nH]c1)c1ccccc1</chem>	NSC_625229	C ₂₆ H ₂₄ O ₅ N ₂	0,074	444,520	4,283	2	5
<chem>c1cc(cc2c1nc(c(n2)O)CC(=O)C(=O)Nc1c(cc(c(c1)Cl)Cl)Cl)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_648636	C ₁₇ H ₉ N ₄ O ₅ Cl ₃	0,074	455,650	4,438	2	8
<chem>O=c1n2C(=N)c3ccccc3c2nc2c1ccccc2</chem>	NSC_222317	C ₁₅ H ₉ ON ₃	0,075	247,270	2,373	1	4
<chem>c1ccc2c(c1)c1c([nH]2)nc(nn1)N\N=C\c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_370598	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O	0,077	318,370	3,524	2	6
<chem>c1ccc2c(c1)C(=O)N(C2=O)N(c1nc2c(s1)cccc2)C(=O)C</chem>	NSC_372554	C ₁₇ H ₁₁ O ₃ N ₃ S	0,077	337,380	2,440	0	6
<chem>n1ccnc2c1n(nc2)[C@@H]1O[C@@H]([C@@H]([C@@H]1O)O)CO</chem>	NSC_213287	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄	0,080	252,260	-1,778	3	7
<chem>n1c(c(nc2c1n(nc2)C)C)C</chem>	NSC_179494	C ₈ H ₁₀ N ₄	0,081	162,220	0,432	0	3
<chem>c1ccc2c(n1)c(NC(=O)C1=C(Nc3cccc4c3nccc4)CCC1)ccc2</chem>	NSC_255967	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	0,087	380,480	3,909	2	5
<chem>n1c2ccc(n1)SCCSCCCSCCS2</chem>	NSC_669604	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S ₄	0,088	304,570	3,482	0	2
<chem>c1c(cc2c(c1)nc1c(n2)S\C(=C(C#N)\C#N)S1)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_269614	C ₁₂ H ₃ N ₅ S ₂ O ₂	0,088	313,340	3,497	0	6

<chem>n1c2c(nc(c1C)C)cc(c(c2)N=[N+]=[NH-])N=O</chem>	NSC_404721	C ₁₀ H ₈ N ₆ O	0,089	228,240	0,932	0	6
<chem>n1c2ccccc2c(SCc2occc2)nc1</chem>	NSC_65068	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ SO	0,089	242,320	3,448	0	3
<chem>S(c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-])S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NSC_124783	C ₁₃ H ₁₁ S ₂ O ₄ N	0,092	309,390	3,904	0	4
<chem>c1(c2c([nH]cn2)ncn1)c1nc2c([nH]1)ncnc2</chem>	NSC_521225	C ₁₀ H ₆ N ₈	0,093	238,240	-0,224	2	6
<chem>N([C@@H](CCCN(CC)CC)C)c1c2c(nc(en2)c2c(Cl)ccc2)nc(c1)N</chem>	NSC_127953	C ₂₂ H ₂₉ N ₆ Cl	0,093	413,020	4,408	3	6
<chem>s1s\c(=N/c2cc3c(cc2)OCO3)nc1N(C)C</chem>	NSC_622685	C ₁₁ H ₁₁ S ₂ N ₃ O ₂	0,095	281,390	3,952	0	5
<chem>O=C1OC(=O)C(=O)c2c1cccc2</chem>	NSC_65072	C ₉ H ₄ O ₄	0,096	176,130	1,190	0	4
<chem>n1cc(ccc1)C(=N/NC(=O)[C@@H](C)S[C@@H](C)C(=O)N\N=C(/c1cccnc1)C)/C</chem>	NSC_67653	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	0,096	412,570	1,047	2	8
<chem>c12c(nc3c(n1)c(c1c3c(ccn1)OCC)OC)C)cccc2</chem>	NSC_684706	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	0,097	319,390	4,048	0	5
<chem>c1(ccc2c(n1)c1c(c(c2)N)ccc(n1)C)C</chem>	NSC_664733	C ₁₄ H ₁₃ N ₃	0,098	223,300	2,021	2	3

Tabela 13H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da ligação p53-MDM2 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados NCI.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c1ccc2c(c1N)C(=O)c1c(C2=O)ncn1</chem>	NSC_362344	C ₁₂ H ₇ O ₂ N ₃	0,075	225,220	0,618	2	5
<chem>c12N3[C@@H]([C@@]4(CCC3=O)c3c(N=C4)cccc3)Cc1cccc2</chem>	NSC_633574	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O	0,075	288,370	2,769	0	3

<chem>c1ccc2c(c1)Oc1c(S2(=O)=O)cc(cc1)CSC(=N)N</chem>	NSC_691901	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ S ₂ N ₂	0,076	320,420	2,809	3	5
<chem>N1(C(=O)/C(=C2SS\C(=C3\C(=NN(C3=O)c3ccccc3)C)S/2)C(=N1)C)c1ccccc1</chem>	NSC_290665	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₃	0,079	464,630	4,232	0	6
<chem>c1cc(cc(c1OC)CNc1ccc(cc1)C(=O)OC)OC</chem>	NSC_676448	C ₁₇ H ₁₉ O ₄ N	0,093	301,370	3,045	1	5
<chem>Clc1cccc(c1S(=O)(=O)F)/C=C\c1ccc(cc1Cl)[N+](=O)[O-]</chem>	NSC_211795	C ₁₄ H ₈ Cl ₂ FSO ₄ N	0,096	376,200	4,662	0	5
<chem>c1c(c(ccc1)C#N)CNc1ccc(cc1OC)OC</chem>	NSC_154727	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂	0,097	268,340	3,068	1	4

Tabela 14H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados NCI.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c1(c(cc(cc1)C(=N/NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C)/CC)C)C</chem>	NSC_306853	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	0,033	330,490	4,687	4	1
<chem>N1=CCCc2n1c1nnc(cc1c2)C</chem>	NSC_193042	C ₁₀ H ₁₀ N ₄	0,038	186,240	1,122	3	0
<chem>c1(ccc2c(c1)OCCC1=C2SC[C@]2(C1=NCC2)C)OC</chem>	NSC_618094	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ SN	0,040	301,440	2,799	3	0
<chem>N1(C(=C(C(C(=C1C)C(=O)OCC)c1ccc(cc1)Cl)C(=O)OCC)C)C</chem>	NSC_294130	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄ Cl	0,041	377,900	3,770	5	0
<chem>c1(c(cc2c(c1C#N)oc(=O)c(c2C)c1ccccc1)C)C</chem>	NSC_372783	C ₁₉ H ₁₅ O ₂ N	0,041	289,350	4,676	3	0
<chem>C12(CC1)[C@@H]1c3ccccc3[C@H]2[C@@H]2[C@H]1NC2=O</chem>	NSC_194650	C ₁₄ H ₁₃ NO	0,044	211,280	1,192	2	1
<chem>Brc1n2c(C(=N/O)/[C@H](Br)C2)cc1</chem>	NSC_168857	C ₇ H ₆ Br ₂ N ₂ O	0,046	293,950	2,554	2	1

<chem>Clc1cccc2c1nc([nH]c2=O)C1CCCCC1</chem>	NSC_627405	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O	0,056	262,760	3,620	3	1
<chem>C(=O)(O)[C@H]1[C@H]2N(C)[C@@H](C[C@@H]1OC(=O)c1cccc1)CC2</chem>	NSC_72927	C ₁₆ H ₁₉ O ₄ N	0,057	289,360	1,868	5	1
<chem>c1ccc2c(c1)C(=O)/C(=C\c1ccc(cc1)O)C2=O</chem>	NSC_281759	C ₁₆ H ₁₀ O ₃	0,057	250,260	2,969	3	1
<chem>c1ccc2c(c1)C(=O)C(=C\c1cc(c(c1)C)O)C)/C2=O</chem>	NSC_281760	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	0,058	278,320	3,941	3	1
<chem>N1=C2[C@]3([C@H](CCC3)CCC2)c2cccc12</chem>	NSC_142692	C ₁₅ H ₁₇ N	0,061	211,330	3,430	1	0
<chem>c1cc(OC)ccc1C1=NC(=O)OC1(C)C</chem>	NSC_374974	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	0,065	219,260	2,723	4	0
<chem>c1ccc2c(c1)C(=O)/C(=C\c1cc(c(c1)CC)O)CC)C2=O</chem>	NSC_281761	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	0,068	306,380	4,854	3	1
<chem>s1c(ccc1)C(=O)C1CCCCC1</chem>	NSC_71459	C ₁₁ H ₁₄ SO	0,071	194,320	3,650	1	0
<chem>O1c2ccc(cc2OC1)\C=C/C(=O)c1ccc(cc1O)O</chem>	NSC_37437	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	0,077	284,280	2,935	5	2
<chem>o1c2cccc2cc(c1=O)c1cccc1</chem>	NSC_14860	C ₁₅ H ₁₀ O ₂	0,079	222,250	3,378	2	0
<chem>c1c(cc(c1C)O)C)C(=O)C=C</chem>	NSC_48673	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	0,082	176,230	2,973	2	1
<chem>[C@@H]1([C@@H]([C@H]1c1ccc(cc1)C)C(=O)NC)c1cccc1</chem>	NSC_207637	C ₁₈ H ₁₉ NO	0,087	265,380	3,186	2	1
<chem>N1(CC(=O)N(c2ccc(cc2)N(C)C)C(=O)C1)Cc1cccc1</chem>	NSC_146513	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	0,087	323,430	2,805	5	0
<chem>N(=C\c1cccc1O)/NC(=O)Cc1c2cccc2ccc1</chem>	NSC_217077	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	0,089	304,370	3,359	4	2
<chem>N1[C@@](c2cccc3cccc23)(NC(=O)c2c1cccc2)C</chem>	NSC_175632	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O	0,091	288,370	3,296	3	2
<chem>BrC1ccc(/C(=N\NC(=N)N)C2CC2)cc1</chem>	NSC_72050	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₄	0,093	281,180	2,514	4	4
<chem>N(=C1\c2cccc2C(=O)c2c1cccc2)/Nc1cccc1</chem>	NSC_87170	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O	0,094	298,360	4,503	3	1
<chem>c1cccc1C(=O)OC(C(=O)c1cccc1)(C)C</chem>	NSC_402215	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	0,096	268,330	3,737	3	0

<chem>c1c(cccc1)[C@@](C)(O)C(=N/CCCC)/C</chem>	NSC_401760	C ₁₄ H ₂₁ ON	0,097	219,360	2,704	2	1
<chem>O1c2ccc(cc2OC1)C(=O)\C=C/c1cccc1</chem>	NSC_204994	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	0,098	252,280	3,470	3	0
<chem>[o+]1ccc(cc1)SCC(=O)c1ccc(cc1)OC</chem>	NSC_4219	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ S	0,099	261,340	2,869	3	0

Tabela 15H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ChemBridge.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>C1(=C\c2cc(Cl)ccc2)/C(=O)c2c(C1=O)cccc2</chem>	5117662	C ₁₆ H ₉ O ₂ Cl	0,098	268,700	3,901	0	2
<chem>C1([C@@H](C1)C(=O)NCc1cccc1)(c1cccc1)c1cccc1</chem>	5216725	C ₂₃ H ₂₁ NO	0,084	327,450	4,238	1	2
<chem>n1(nc(c2c(c1=O)cccc2)C)c1c2c(ccc1)cccc2</chem>	5243868	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O	0,060	286,350	3,525	0	3
<chem>N1(C(=O)/C=C\c2ccc(Cl)cc2)CCN(CC1)c1cccc1</chem>	7184335	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ OCl	0,070	326,850	4,006	0	3
<chem>C(=O)(C(c1cccc1)c1cccc1)OCC(=O)c1cccc1</chem>	5162999	C ₂₂ H ₁₈ O ₃	0,070	330,400	4,684	0	3
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(Br)cc1)cccc2)C</chem>	5919113	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ OBr	0,076	341,220	3,916	0	3
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(Br)cc1)cccc2)CC</chem>	5903605	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ OBr	0,076	355,250	4,265	0	3
<chem>n1(c(=O)c(nc2c1cccc2)/C=C\c1ccc(Cl)cc1)C</chem>	9002998	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ OCl	0,099	296,770	3,696	0	3
<chem>N1(C(=O)CCc2ccc(cc2)C)CCN(CC1)c1cccc1</chem>	9123673	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	0,075	308,460	3,851	0	3
<chem>C(=O)(c1c(SCCOC)cccc1)N1CCC(Cc2cccc2)CC1</chem>	7908328	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ S	0,098	369,570	4,312	0	3
<chem>C(=O)(Nc1cncnc1)C[C@@H](c1cccc1)C</chem>	6818913	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	0,097	240,330	2,207	1	3
<chem>C1(=Nc2c(C1=N/c1cccc1)cccc2)Nc1cccc1</chem>	5225682	C ₂₀ H ₁₅ N ₃	0,081	297,380	4,817	1	3
<chem>c1(c(OCC(C)C)ccc(c1)CC(=O)NCc1cccc1)Cl</chem>	5922308	C ₁₉ H ₂₂ NO ₂ Cl	0,056	331,870	4,496	1	3

<chem>c12oc3c(c1ccc(NC(=O)c1c(Br)cccc1)c2)cccc3</chem>	5477901	<chem>C19H12O2NBr</chem>	0,053	366,220	4,867	1	3
<chem>C(=O)(c1c(SCc2ccccc2)cccc1)Nc1ncc(Br)cc1</chem>	6053402	<chem>C19H15N2SOBr</chem>	0,072	399,330	4,877	1	3
<chem>c1(=O)[nH]c(nc2c1cccc2)/C=C\c1ccc(cc1)CC</chem>	7775660	<chem>C18H16N2O</chem>	0,098	276,360	3,904	1	3
<chem>S(=O)(=O)(c1c2c(ccc1)cccc2)Nc1cc(c(cc1)C)C</chem>	7671627	<chem>C18H17SNO2</chem>	0,087	311,430	4,671	1	3
<chem>c1(NC(=O)Cc2ccc(Cl)cc2)cc(ccc1O)Cl</chem>	7925758	<chem>C14H11NO2Cl2</chem>	0,092	296,160	3,711	2	3
<chem>c1(c(cc(cc1Cl)NC(=O)CCc1ccccc1)Cl)O</chem>	7925487	<chem>C15H13NO2Cl2</chem>	0,081	310,190	4,167	2	3
<chem>N(=C\c1cc(c(cc1)OC)OC)/c1c(C#N)cccc1</chem>	5105268	<chem>C16H14N2O2</chem>	0,099	266,320	3,273	0	4
<chem>N1(c2ccc(cc2)C)CCN(\N=C/c2ncccc2)CC1</chem>	5902685	<chem>C17H20N4</chem>	0,091	280,410	3,359	0	4
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)\N=C\c1ccc(Cl)cc1</chem>	5191404	<chem>C15H9N2O2Cl</chem>	0,087	284,710	3,172	0	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(F)cc1)cccc2)CC</chem>	6758272	<chem>C18H15N2OF</chem>	0,078	294,350	3,722	0	4
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)\N=C\c1ccc(SC)cc1</chem>	5195016	<chem>C16H12N2O2S</chem>	0,073	296,370	3,050	0	4
<chem>N1(C(=O)/C=C\c2ccc(F)cc2)CCN(CC1)c1ccccc1</chem>	6411131	<chem>C19H19N2OF</chem>	0,066	310,400	3,547	0	4
<chem>C(=O)(N1CCN(c2ccc(cc2)F)CC1)C[C@@H](c1ccccc1)C</chem>	6787695	<chem>C20H23N2OF</chem>	0,094	326,450	3,822	0	4
<chem>c12n(c3c(nc1Oc1ccc(c4ccccc4)cc1)cccc3)cnn2</chem>	6000440	<chem>C21H14N4O</chem>	0,085	338,390	4,705	0	4
<chem>C(=O)(c1cc(c(cc1)OC)Br)OCC(=O)c1ccccc1</chem>	6840762	<chem>C16H13O4Br</chem>	0,099	349,190	3,887	0	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(F)cc1)cccc2)Cc1ccccc1</chem>	6773880	<chem>C23H17N2OF</chem>	0,071	356,420	4,956	0	4
<chem>C1(=N/C(=C/c2cc(OCC)ccc2)C(=O)O1)c1c(ccc(c1)Cl)Cl</chem>	5894591	<chem>C18H13NO3Cl2</chem>	0,093	362,220	4,974	0	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(Br)cc1)cccc2)c1ncccc1</chem>	6774406	<chem>C21H14N3OBr</chem>	0,063	404,280	4,881	0	4
<chem>[N+](=O)(c1c(OC(=O)c2c(Cl)cccc2)cccc1)[O-]</chem>	7245067	<chem>C13H8NO4Cl</chem>	0,083	277,670	3,821	0	4
<chem>[N+](=O)(c1c(OC(=O)c2c(Br)cccc2)cccc1)[O-]</chem>	7265145	<chem>C13H8NO4Br</chem>	0,078	322,120	3,905	0	4

<chem>N1(C(=O)CCc2ccc(cc2)C)CCN(c2ccc(cc2)F)CC1</chem>	9118828	<chem>C20H23N2OF</chem>	0,074	326,450	4,056	0	4
<chem>C(=O)(c1c(c2ccccc2)cccc1)N1CCN(c2ccc(cc2)F)CC1</chem>	7709564	<chem>C23H21N2OF</chem>	0,068	360,460	4,597	0	4
<chem>C(=O)(N\N=C\c1cnccc1)c1ccccc1</chem>	5104580	<chem>C13H11N3O</chem>	0,076	225,270	1,533	1	4
<chem>[N+](=O)(c1ccc(C(=O)CNC2ccc(cc2)C)cc1)[O-]</chem>	5249186	<chem>C15H14N2O3</chem>	0,029	270,310	3,489	1	4
<chem>[N+](=O)(c1cc(NC(=O)c2c(Cl)cccc2)c(cc1)C)[O-]</chem>	5561620	<chem>C14H11N2O3Cl</chem>	0,077	290,720	3,660	1	4
<chem>c12oc3c(c1ccc(NC(=O)c1c(F)cccc1)c2)cccc3</chem>	6712645	<chem>C19H12O2NF</chem>	0,063	305,320	4,324	1	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccccc1)cccc2)CCCO</chem>	6334565	<chem>C19H18N2O2</chem>	0,059	306,390	2,690	1	4
<chem>C1(=C/c2ccc(cc2)C(C)C)/C(=O)N(NC1=O)c1ccccc1</chem>	5559978	<chem>C19H18N2O2</chem>	0,090	306,390	3,446	1	4
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccccc2)/C1=O)c1ccccc1</chem>	5909501	<chem>C17H12N2SO2</chem>	0,033	308,380	3,546	1	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1CNc1ccccc1)cccc2)c1ccccc1</chem>	5130651	<chem>C21H17N3O</chem>	0,084	327,410	4,150	1	4
<chem>[N+](=O)(c1cc(NC(=O)c2c(Br)cccc2)c(cc1)C)[O-]</chem>	5571985	<chem>C14H11N2O3Br</chem>	0,077	335,170	3,744	1	4
<chem>[N+](=O)(c1c(cc(C(=O)Nc2c(Br)cccc2)cc1)Cl)[O-]</chem>	5570085	<chem>C13H8N2O3ClBr</chem>	0,076	355,580	3,922	1	4
<chem>[N+](=O)(c1cc(NC(=O)c2c(I)cccc2)c(cc1)C)[O-]</chem>	5659459	<chem>C14H11N2O3I</chem>	0,084	382,170	3,574	1	4
<chem>c1(NC(=O)COc2c(cc(cc2)C)Br)cc(ccc1OC)Cl</chem>	6026594	<chem>C16H15NO3BrCl</chem>	0,092	384,670	4,546	1	4
<chem>c1(NC(=O)COc2c(cc(cc2)Br)C)cc(ccc1OC)Cl</chem>	6015143	<chem>C16H15NO3ClBr</chem>	0,076	384,670	4,546	1	4
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1ccc(Br)cc1)cccc2)CCCO</chem>	6322316	<chem>C19H17N2O2Br</chem>	0,074	385,280	3,439	1	4
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccc(Br)cc2)/C1=O)c1ccc(cc1)C</chem>	5907968	<chem>C18H13N2SO2Br</chem>	0,080	401,300	4,781	1	4
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccc(SC)cc2)/C1=O)c1ccc(cc1)Br</chem>	6356886	<chem>C18H13N2S2O2Br</chem>	0,088	433,370	4,836	1	4
<chem>n1(c(=S)[nH]c2c(c1=O)cccc2)CCcn1cncc1</chem>	7936314	<chem>C14H14N4SO</chem>	0,085	286,390	1,474	1	4
<chem>C(=O)(C(Oc1ccc(Cl)cc1)(C)C)Nc1cnccc1</chem>	7321931	<chem>C15H15N2O2Cl</chem>	0,098	290,770	2,760	1	4

<chem>c1(sc(cc1)Cl)C(=O)Nc1cc2c(OCCO2)cc1</chem>	9096968	<chem>C13H10SNO3Cl</chem>	0,099	295,760	2,813	1	4
<chem>C(=O)(c1c(SCCOC)cccc1)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	7908325	<chem>C15H15N2O2SCl</chem>	0,094	322,840	3,079	1	4
<chem>c1(sc2c(c1)C[C@@H](CC2)C)C(=O)Nc1cc2c(OCCO2)cc1</chem>	9097141	<chem>C18H19SNO3</chem>	0,079	329,450	3,989	1	4
<chem>N1(C(=O)C[C@@H](C1)C(=O)Nc1ccc(cc1)CCCC)c1c(C)cccc1</chem>	7748470	<chem>C22H26N2O2</chem>	0,048	350,500	4,227	1	4
<chem>C(=O)(c1c(Sc2c(C#N)cccc2)cccc1)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	9013033	<chem>C19H12N3SOCl</chem>	0,090	365,860	4,665	1	4
<chem>N1(C(=O)C[C@@H](C1)C(=O)Nc1ccc(I)cc1)c1c(CC)cccc1</chem>	7915699	<chem>C19H19N2O2I</chem>	0,058	434,300	3,407	1	4
<chem>C(=O)(Nc1ccc(cc1O)Cl)[C@@H](Oc1cccc1)C</chem>	7780720	<chem>C15H14NO3Cl</chem>	0,098	291,750	3,438	2	4
<chem>c1(c(cc(cc1Cl)NC(=O)COc1ccc(cc1)C)Cl)O</chem>	7896805	<chem>C15H13NO3Cl2</chem>	0,096	326,190	4,211	2	4
<chem>c1(C(=O)O\N=C\c2ccc(cc2)Br)N)c(ccc(c1)C)C</chem>	7762867	<chem>C16H15N2O2Br</chem>	0,099	347,230	4,263	2	4
<chem>C(=O)(Nc1ccc(cc1O)Cl)[C@@H](Oc1ccc(Br)cc1)C</chem>	7779939	<chem>C15H13NO3ClBr</chem>	0,060	370,640	4,186	2	4
<chem>N1(C(=O)/C=C\c2ccc(F)cc2)CCN(c2ncccc2)CC1</chem>	6946251	<chem>C18H18N3OF</chem>	0,074	311,390	2,935	0	5
<chem>N1(C(=O)/C=C\c2ccc(cc2)OC)CCN(c2ccc(cc2)F)CC1</chem>	6843704	<chem>C20H21N2O2F</chem>	0,050	340,430	3,530	0	5
<chem>N1=C(OC(=O)C/I=C/c1c(ccc(c1)C)C)c1cc([N+](=O)[O-])c(cc1)Cl</chem>	5900156	<chem>C18H13N2O4Cl</chem>	0,097	356,780	4,844	0	5
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1C)cccc2)c1c([N+](=O)[O-])cc(cc1)Br</chem>	5130544	<chem>C15H10N3O3Br</chem>	0,054	360,180	3,255	0	5
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1/C=C\c1cccc1)cccc2)c1c([N+](=O)[O-])cccc1</chem>	5914555	<chem>C22H15N3O3</chem>	0,051	369,400	4,638	0	5
<chem>c12c(c(OC(=O)c3c(Cl)cccc3)ccc1c(cc(=O)o2)C)C(=O)CC</chem>	6827891	<chem>C20H15O5Cl</chem>	0,058	370,800	4,849	0	5
<chem>N1(C(=S)SC(=C/c2cc([N+](=O)[O-</chem>	6815785	<chem>C18H14N2S2O4</chem>	0,072	386,480	4,988	0	5

<chem>])c(cc2)C/C1=O)c1ccc(cc1)OC</chem>							
<chem>C12(C(=O)N(c3c1cccc3)CN1CCCC1)OCC(CO2)(c1cccc1)C</chem>	6951751	<chem>C24H28N2O3</chem>	0,087	392,540	3,710	0	5
<chem>S(=O)(=O)(N1[C@@H](SCC1)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1)c1cc2c(cc1)cccc2</chem>	5925756	<chem>C19H16S2N2O4</chem>	0,093	400,510	4,490	0	5
<chem>n1(c(=O)c2c(nc1C)ccc(c2)I)c1c([N+](=O)[O-])cc(cc1)C</chem>	6410886	<chem>C16H12N3O3I</chem>	0,079	421,210	3,571	0	5
<chem>C(=O)(c1c(I)cccc1)N1CCN(c2c(cc([N+](=O)[O-])cc2)Cl)CC1</chem>	6029145	<chem>C17H15N3O3Cl</chem>	0,059	471,700	4,010	0	5
<chem>C(=O)(OCc1ccc(C(=O)OC)cc1)c1ncccc1</chem>	7746291	<chem>C15H13O4N</chem>	0,039	271,290	2,402	0	5
<chem>c12c(c(cc(=O)o2)CC)ccc(c1C)OC(=O)c1cc(OC)ccc1</chem>	7675327	<chem>C20H18O5</chem>	0,083	338,380	4,704	0	5
<chem>n1(c(nc2c(c1=O)cccc2)SCC(=O)C(C)(C)C)Cc1occc1</chem>	7369144	<chem>C19H20N2SO3</chem>	0,049	356,480	4,417	0	5
<chem>c12c(c(cc(=O)o1)CC)cc(c(c2)OC(=O)c1cc(OC)ccc1)Cl</chem>	7671025	<chem>C19H15O5Cl</chem>	0,085	358,790	4,882	0	5
<chem>C(=O)(c1c(Cl)cccc1)N1CCN(c2c(cc([N+](=O)[O-])cc2)C)CC1</chem>	7918544	<chem>C18H18N3O3Cl</chem>	0,042	359,840	3,918	0	5
<chem>[N+](=O)(c1c(NC(=O)c2c(F)cccc2)ccc(c1)C)[O-]</chem>	5246220	<chem>C14H11N2O3F</chem>	0,073	274,270	3,201	1	5
<chem>c1(c(cc(cc1)OC)OC)\C(=N/NC(=O)c1cccc1)C</chem>	5105378	<chem>C17H18N2O3</chem>	0,076	298,370	2,631	1	5
<chem>N1(C(=O)C[C@@H](C1)C(=O)Nc1ccc(F)cc1)c1c(C)cccc1</chem>	6743059	<chem>C18H17N2O2F</chem>	0,099	312,370	2,578	1	5
<chem>[C@H]1(C(=O)Nc2ccc(C(=O)C)cc2)[C@@H](OC(=O)C1)c1cccc1</chem>	5106034	<chem>C19H17O4N</chem>	0,033	323,370	2,103	1	5
<chem>[N+](=O)(c1cc(\C(=N/NC(=O)c2ccc(C(C)(C)C)cc2)ccc1)[O-</chem>	5546931	<chem>C18H19N3O3</chem>	0,066	325,400	3,978	1	5

]							
<chem>C1(=C/c2ccc(N(CC)CC)cc2)/C(=O)N(NC1=O)c1ccccc1</chem>	5572931	<chem>C20H21N3O2</chem>	0,054	335,440	3,112	1	5
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccc(F)cc2)/C1=O)c1ccc(cc1)C</chem>	5905275	<chem>C18H13N2SO2F</chem>	0,085	340,400	4,238	1	5
<chem>n1(c(nnn1)SCc1c(cc(cc1C)C)C)c1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	6480191	<chem>C18H18N4SO2</chem>	0,093	354,470	4,796	1	5
<chem>C1(=C\c2cc(c(cc2)F)Br)/C(=O)N(NC1=O)c1ccccc1</chem>	5980986	<chem>C16H10N2O2BrF</chem>	0,095	361,180	3,206	1	5
<chem>c1(c(cc(c(c1)Br)OC)OC)\C=N/NC(=O)c1ccccc1</chem>	5191616	<chem>C16H15N2O3Br</chem>	0,013	363,230	3,399	1	5
<chem>C1(=C\c2ccc(N(c3ccccc3)C)cc2)/C(=O)N(NC1=O)c1ccccc1</chem>	6874125	<chem>C23H19N3O2</chem>	0,097	369,450	4,008	1	5
<chem>C1(=C/c2ccc(N(C)C)cc2)/C(=O)N(NC1=O)c1cc(cc(c1)Cl)C</chem>	6723434	<chem>C18H15N3O2Cl2</chem>	0,099	376,260	3,743	1	5
l							
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OCC)cccc1)c1cc(c(cc1)OC)Br</chem>	6030006	<chem>C15H16SNO4Br</chem>	0,080	386,290	3,855	1	5
<chem>C1(=N\Nc2c3ncccc3ccc2)/C(=O)N(c2c1cc(cc2Br)C)C</chem>	5622546	<chem>C19H15N4OBr</chem>	0,069	395,280	3,992	1	5
<chem>C(=O)(N1CCC(C(=O)Nc2c(cc(cc2)Cl)Cl)CC1)c1ccc(cc1)F</chem>	6952043	<chem>C19H17N2O2Cl2F</chem>	0,086	395,280	4,035	1	5
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccc(F)cc2)/C1=O)c1ccc(cc1)Br</chem>	6030775	<chem>C17H10N2SO2FB</chem>	0,067	405,260	4,500	1	5
		r					
<chem>n1(c(nc2c(c1=O)cccc2)\C=C1/C(=O)Nc2c1cccc2)c1c2c(ccc1)cccc2</chem>	6032794	<chem>C27H17N3O2</chem>	0,040	415,470	4,567	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncccc1)c1cc(c(cc1)OC)CC</chem>	9069350	<chem>C14H16SN2O3</chem>	0,076	292,390	3,105	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nc(ccc1)C)c1cc(c(cc1)OC)CC</chem>	9076914	<chem>C15H18SN2O3</chem>	0,069	306,420	3,387	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncccc1)c1cc(c(cc1)OCC)CC</chem>	9063050	<chem>C15H18SN2O3</chem>	0,076	306,420	3,453	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1ncccc1)c1cc(c(cc1)OCCC)C</chem>	9064140	<chem>C15H18SN2O3</chem>	0,084	306,420	3,521	1	5

<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OCC)cccc1)c1cc(c(cc1)OC)Cl</chem>	7906593	<chem>C15H16SNO4Cl</chem>	0,080	341,840	3,771	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1cc([N+](=O)[O-])ccc1C)c1cc2c(cc1)cccc2</chem>	7916658	<chem>C17H14SN2O4</chem>	0,096	342,400	4,079	1	5
<chem>C(=O)(Nc1nc(c(cc1)Br)C)c1cc2c(OCCO2)cc1</chem>	9014336	<chem>C15H13N2O3Br</chem>	0,064	349,200	2,820	1	5
<chem>C(=O)(C(Oc1ccc(Cl)cc1)(C)C)Nc1cc(cc(c1)OC)OC</chem>	7344881	<chem>C18H20NO4Cl</chem>	0,069	349,840	3,878	1	5
<chem>[N+](=O)(c1cc(NC(=O)c2c3c(c(Cl)ccc3)ccc2)c(cc1)OC)[O-]</chem> <chem>]</chem>	9012611	<chem>C18H13N2O4Cl</chem>	0,097	356,780	4,066	1	5
<chem>C1(=N\c2cc(C(=O)O)ccc2)/N(C(=O)/C(=C/c2ccc(Cl)cc2)S1)</chem> <chem>)CC</chem>	7400896	<chem>C19H15N2SO3Cl</chem>	0,077	386,880	4,603	1	5
<chem>N1(C(=S)SC(=C/c2c(c(cc(c2)Cl)OC)O)/C1=O)c1ccc(cc1)O</chem> <chem>C</chem>	7407758	<chem>C18H14NS2O4Cl</chem>	0,074	407,920	4,988	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OC)cccc1)c1cc(c(cc1)OC)I</chem>	7906439	<chem>C14H14SNO4I</chem>	0,077	419,260	3,336	1	5
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OCC)cccc1)c1cc(c(cc1)OC)I</chem>	7936640	<chem>C15H16SNO4I</chem>	0,077	433,290	3,684	1	5
<chem>c12nen(c1ncnc2N)CCOc1ccc(cc1)C</chem>	6763575	<chem>C14H15N5O</chem>	0,055	269,340	1,743	2	5
<chem>C1(=N\Nc2c3ncccc3ccc2)/C(=O)Nc2c1cccc2C</chem>	5620741	<chem>C18H14N4O</chem>	0,095	302,360	3,038	2	5
<chem>c1(C(=O)N\N=C(\c2ncccc2)C)c(ccc(c1)Br)O</chem>	5636413	<chem>C14H12N3O2Br</chem>	0,095	334,190	2,423	2	5
<chem>c1(C(=O)N\N=C(\c2ncccc2)C)c(ccc(c1)I)O</chem>	5627552	<chem>C14H12N3O2I</chem>	0,095	381,190	2,253	2	5
<chem>[C@H](c1c2c(ccc1O)cccc2)(c1c(OC)cccc1)NC(=O)COc1cc</chem> <chem>ccc1</chem>	6399571	<chem>C26H23NO4</chem>	0,096	413,500	4,907	2	5
<chem>C1(=N\Nc2c3ncccc3ccc2)/C(=O)Nc2c1cc(cc2)I</chem>	5620529	<chem>C17H11N4OI</chem>	0,096	414,220	3,130	2	5
<chem>c1(C(=O)C(=O)Nc2cc3c(OCCO3)cc2)c[nH]c2c1cccc2CC</chem>	9015500	<chem>C20H18N2O4</chem>	0,098	350,400	3,522	2	5

<chem>C1(=C(Nc2n([C@H]1c1ccc(SC)cc1)ncn2)C)C(=O)Nc1cccc1</chem>	7936361	<chem>C20H19N5OS</chem>	0,083	377,510	3,313	2	5
<chem>c1(C(=O)Nc2nc(ccc2)C)c(ccc(NC(=O)c2c(Cl)cccc2)c1)Cl</chem>	9007196	<chem>C20H15N3O2Cl2</chem>	0,026	400,280	4,399	2	5
<chem>N(=C(/c1cc(N)ccc1)C)/NC(=O)c1ccc(cc1)O</chem>	5227701	<chem>C15H15N3O2</chem>	0,097	269,330	1,650	4	5
<chem>C1(=N/C(=C/c2ccc(cc2)OCC=C)C(=O)O1)c1cc([N+](=O)[O-])ccc1Cl</chem>	5895619	<chem>C19H13N2O5Cl</chem>	0,059	384,790	4,472	0	6
<chem>[N+](=O)(c1ccc(C(=O)Oc2c(C(=O)/C=C\c3secc3)ccc(c2)OC)cc1)[O-]</chem>	6930704	<chem>C21H15NO6S</chem>	0,029	409,440	4,965	0	6
<chem>n12c(=NC(=C([C@H]2c2ccc(cc2)F)C(=O)OCC)C)sc(=C\c2cccc2)/c1=O</chem>	5483528	<chem>C23H19N2SO3F</chem>	0,090	422,510	4,658	0	6
<chem>C(=O)(N1CCN(c2ccc(cc2)OC)CC1)c1cc2c(OCCO2)cc1</chem>	9095585	<chem>C20H22N2O4</chem>	0,058	354,440	2,643	0	6
<chem>c1(C(=O)N2CCN(c3nccc3)CC2)c2c(ccc1OCC)cccc2</chem>	9098144	<chem>C21H22N4O2</chem>	0,074	362,470	2,857	0	6
<chem>c12c(nc3n1cc(n3Cc1occc1)C)n(c(=O)n(c2=O)Cc1cccc1)C</chem>	9078171	<chem>C21H19N5O3</chem>	0,034	389,450	3,416	0	6
<chem>c1(c(=O)c2c(oc1)cc(OC(=O)c1c(Br)cccc1)cc2)Oc1cc(OC)cc1</chem>	7376938	<chem>C23H15O6Br</chem>	0,042	467,280	4,817	0	6
<chem>[N+](=O)(c1ccc(CC(=O)Nc2cc(cc(c2)OC)OC)cc1)[O-]</chem>	6429479	<chem>C16H16N2O5</chem>	0,068	316,340	2,511	1	6
<chem>C1(=C/c2ccc(C(=O)OC)cc2)/C(=O)N(NC1=O)c1cccc1</chem>	5556930	<chem>C18H14N2O4</chem>	0,068	322,340	2,108	1	6
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c([N+](=O)[O-])cc(cc1)OC)Cc1cccc1</chem>	5533531	<chem>C14H14SN2O5</chem>	0,079	322,370	2,675	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)N(c2c1cc(cc2)C)C</chem>	5225874	<chem>C18H17N3O3</chem>	0,080	323,380	2,440	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)N(c2c1cccc2)C</chem>	5225462	<chem>C18H17N3O3</chem>	0,073	323,380	2,440	1	6

<chem>c1([N+](=O)[O-])c(NC(=O)c2cc3c(OCCO3)cc2)ccc(c1)Cl</chem>	6952293	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₅ Cl	0,035	334,730	2,959	1	6
<chem>N1(C(=O)C[C@@H](C(=O)Nc2c(C(=O)OC)cccc2)C1)c1ccc1</chem>	5569977	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	0,087	338,390	1,742	1	6
<chem>n1c(oc2c1cc(NC(=O)/C=C\c1ccc(cc1)OC)cc2)c1cnc1</chem>	6002816	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	0,077	371,420	3,366	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)N(c2c1cc(cc2)Br)C</chem>	5225947	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₃ Br	0,080	388,240	2,702	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)N(c2c1cc(cc2)Br)C</chem>	5225914	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₃ Br	0,077	402,270	3,189	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)N(c2c1cc(cc2)Br)C</chem>	5225344	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₃ Br	0,061	402,270	3,189	1	6
<chem>n12c(=NC(=C([C@H]1c1sccc1)C(=O)OCC)C)sc(=C/c1c(O)cccc1)/c2=O</chem>	5832981	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ S ₂ O ₄	0,088	426,550	4,139	1	6
<chem>C1(=C(/NC(=O)c2ccccc2)C(=O)OC(C)C)/c2c(c3c1cccc3)cc</chem>	5862321	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	0,092	428,470	4,430	1	6
<chem>c([N+](=O)[O-])c2</chem>							
<chem>C(=O)(c1c(C(F)(F)F)cccc1)Nc1cc(OCC)ccc1</chem>	7900796	C ₁₆ H ₁₄ NO ₂ F ₃	0,096	309,310	3,889	1	6
<chem>c1(c(nm(c1)CCC#N)c1sccc1)C(=O)Nc1c([N+](=O)[O-])cc(cc1)C</chem>	7931407	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ SO ₃	0,096	381,450	3,524	1	6
<chem>c1(nc2c(c(C(=O)Nc3nc(ccc3)C)c1)cccc2)c1c(cc(cc1)OC)OC</chem>	7275701	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	0,093	399,480	4,386	1	6
<chem>C1(=N\Nc2c3ncccc3ccc2)/C(=O)Nc2c1cc(cc2)F</chem>	5622022	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ OF	0,086	306,320	2,757	2	6
<chem>C(=C\c1c(c(OC)ccc1)O)/(C(=O)Nc1ccc(F)cc1)C#N</chem>	5884279	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ O ₃ F	0,096	312,320	2,843	2	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2c(OC)cccc2)/C(=O)Nc2c1cc(cc2)Br</chem>	5225689	C ₁₆ H ₁₂ N ₃ O ₃ Br	0,087	374,210	2,497	2	6
<chem>c1([N+](=O)[O-])c(c(cc(c1)Cl)\C=N/NC(=O)c1ccc(cc1)Br)O</chem>	5477342	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄ ClBr	0,068	398,610	3,723	2	6

<chem>c1(c(OCC(=O)O)ccc(c1)Br)\C=N/Nc1c2ncccc2ccc1</chem>	5619929	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₃ Br	0,023	400,250	3,872	2	6
<chem>c1(S(=O)(=O)NCc2ccccc2)sc(nc1)NC(=O)C</chem>	9117848	C ₁₂ H ₁₃ S ₂ N ₃ O ₃	0,065	311,420	0,761	2	6
<chem>[C@H]1(C(=O)Nc2cc(C(=O)O)ccc2)[C@@H](OC(=O)C1)c1ccccc1</chem>	7694636	C ₁₈ H ₁₅ O ₅ N	0,071	325,340	1,968	2	6
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)ccc([N+](=O)[O-])c2)c1ccc(Oc2ccc(C#N)cc2)cc1</chem>	5161853	C ₂₁ H ₁₁ N ₃ O ₅	0,064	385,350	3,773	0	7
<chem>S(=O)(=O)(N1CCN(c2cc(c([N+](=O)[O-])cc2)SCc2occc2)CC1)C</chem>	6945731	C ₁₆ H ₁₉ S ₂ N ₃ O ₅	0,090	397,520	2,939	0	7
<chem>c1(c(=O)c2c(oc1)cc(OC(=O)c1c(F)cccc1)cc2)Oc1ccc(cc1)OC</chem>	7194179	C ₂₃ H ₁₅ O ₆ F	0,055	406,380	4,274	0	7
<chem>N1(C(=O)[C@@H](CC1=O)N1CCN(Cc2cc3c(OCO3)cc2)C1)c1cc(c(cc1)C)Cl</chem>	5936231	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ Cl	0,092	441,950	3,582	0	7
<chem>c1(c(C(=O)OCC(=O)c2ccccc2)c2c(nc1C)cccc2)C(=O)OCC(=O)c1ccccc1</chem>	6431815	C ₂₈ H ₂₁ NO ₆	0,086	467,500	4,948	0	7
<chem>n1(nc(c2c(c1=O)cccc2)C)c1nnc(N2CCOCC2)cc1</chem>	7998017	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	0,088	323,390	1,926	0	7
<chem>N1(\C(=N\c2ccccc2)SC(=C/c2c(cc3c(c2)OCO3)OC)/C1=O)Cc1occc1</chem>	7377479	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ SO ₅	0,086	434,500	4,716	0	7
<chem>c1(c(=O)oc2c(c1)cccc2)c1cc(C(=O)N2CCN(c3c(cc([N+](=O)[O-])cc3)Cl)CC2)ccc1</chem>	9013344	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₅ Cl	0,055	489,940	4,981	0	7
<chem>n1c(oc2c1nccc2)c1ccc(NC(=O)c2cc([N+](=O)[O-])</chem>	6717216	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₄	0,087	374,380	3,491	1	7

<chem>]c(cc2)C)cc1</chem>							
<chem>c1(c(\C=N/NC(=O)c2ccc(cc2)Cl)ccc(c1)OC(=O)C)OC(=O)C</chem>	5572705	<chem>C18H15O5N2Cl</chem>	0,057	374,800	2,883	1	7
<chem>C1(=C/c2cc(c(cc2)OC)Br)/C(=O)N(NC1=O)c1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem>	5632377	<chem>C20H17N2O5Br</chem>	0,060	445,290	3,188	1	7
<chem>c1([N+](=O)[O-])cn(nc1)[C@@H](C(=O)Nc1cc(ccc1OC)OC)C</chem>	7978400	<chem>C14H16N4O5</chem>	0,085	320,340	1,569	1	7
<chem>[N+](=O)(c1c(CC(=O)Nc2cc(C(F)(F)F)c(cc2)Cl)cccc1)[O-]S(=O)(=O)(N(CC(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C)c1cc2c(OCO2)cc1)C</chem>	7333458	<chem>C15H10N2O3F3Cl</chem>	0,080	358,720	4,151	1	7
<chem>S(=O)(=O)(c1c2c(ccc1)cccc2)Nc1ccc(S(=O)(=O)N2CCOCC2)cc1</chem>	7930502	<chem>C18H20SN2O5</chem>	0,095	376,470	2,569	1	7
<chem>S(=O)(=O)(c1c2c(ccc1)cccc2)Nc1ccc(S(=O)(=O)N2CCOCC2)cc1</chem>	7999072	<chem>C20H20S2N2O5</chem>	0,066	432,560	3,028	1	7
<chem>C(=O)(N1CCN(c2ccc(NC(=O)c3cc4c(OCCO4)cc3)cc2)CC1)c1ccc(cc1)C</chem>	7682859	<chem>C27H27N3O4</chem>	0,070	457,570	3,930	1	7
<chem>N1(C(=O)SC(=C/c2cn(c3c2cccc3)CC(=O)Nc2ccc(cc2)C)/C1=O)[C@@H](C(=O)OC)C</chem>	7406615	<chem>C25H23N3SO5</chem>	0,098	477,580	4,282	1	7
<chem>C(=O)(N1CCN(c2c(cc(NC(=O)c3cc4c(OCCO4)cc3)cc2)Cl)CC1)c1cccc1</chem>	9011869	<chem>C26H24N3O4Cl</chem>	0,042	477,980	4,108	1	7
<chem>C(=O)(N1CCN(c2c(cc(NC(=O)c3cc4c(OCCO4)cc3)cc2)Cl)CC1)c1sccc1</chem>	9009880	<chem>C24H22N3SO4Cl</chem>	0,035	484,010	4,062	1	7

<chem>N1C(=N)SC(=C\c2cc(c(OC(=O)c3cc(F)ccc3)cc2)OC)/C1=O</chem>	6402214	<chem>C18H13N2SO4F</chem>	0,050	372,400	3,618	2	7
<chem>c1(S(=O)(=O)NCc2ccccc2)sc(NC(=O)c2ccccc2)nn1</chem>	5193577	<chem>C16H14S2N4O3</chem>	0,064	374,480	2,319	2	7
<chem>S(=O)(=O)(Nc1nccs1)c1ccc(NS(=O)(=O)Cc2ccccc2)cc1</chem>	6838910	<chem>C16H15S3N3O4</chem>	0,080	409,550	2,754	2	7
<chem>[N+](=O)(c1ccc(/C=C/NC(=O)c2c(Cl)cccc2)C(=O)NCc2oc</chem> <chem>cc2)cc1)[O-]</chem>	5908415	<chem>C21H16N3O5Cl</chem>	0,098	425,850	3,532	2	7
<chem>N1C(=N)SC(=C\c2cc(c(OC(=O)c3cc(OC)ccc3)cc2)OC)/C1=</chem> <chem>O</chem>	7334172	<chem>C19H16N2SO5</chem>	0,093	384,440	3,396	2	7
<chem>c1(c(cc(C(=O)O)N=C(\c2ccc(cc2)Cl)N)cc1OCC)OCC)OCC</chem>	7324027	<chem>C20H23N2O5Cl</chem>	0,098	406,900	4,204	2	7
<chem>S(=O)(=O)(N([C@@H](C(=O)Nc1c(C(=O)NCC=C)cccc1)C</chem> <chem>)c1cc(c(cc1)C)C</chem>	7990711	<chem>C22H27SN3O4</chem>	0,096	429,590	3,592	2	7
<chem>n12c(nnn2)NC(=C([C@H]1c1cc(c(cc1)OC)Br)C(=O)Nc1ccc</chem> <chem>cc1)C</chem>	7766658	<chem>C19H17N6O2Br</chem>	0,067	441,320	3,196	2	7
<chem>c1(c(=O)c2c(oc1)cc(OC(=O)c1cc(OC)ccc1)cc2)Oc1ccc(C(=</chem> <chem>O)OC)cc1</chem>	7359256	<chem>C25H18O8</chem>	0,079	446,430	3,924	0	8
<chem>S(=O)(=O)(N\N=C\c1cc(c(OC(=O)c2cc(F)ccc2)cc1)OC)c1c</chem> <chem>cc(cc1)C</chem>	6402063	<chem>C22H19SN2O5F</chem>	0,090	442,500	4,688	1	8
<chem>N1(N=C(C[C@H]1c1cc(c(cc1)OC)OC)c1cc(NS(=O)(=O)C)</chem> <chem>ccc1)C(=O)C</chem>	7909529	<chem>C20H23N3SO5</chem>	0,082	417,530	2,103	1	8
<chem>C1(=C\c2cc(c(OC(=O)c3c(F)ccc3)cc2)OCC)/C(=O)N(NC1</chem> <chem>=O)c1cccc1</chem>	7333466	<chem>C25H19N2O5F</chem>	0,084	446,460	4,222	1	8

<chem>N1(C(=O)/C(=C/c2cc(c(OC(=O)c3cc(ccc3)C)cc2)OCC)C(=O)NC1=O)c1cccc1</chem>	7324685	<chem>C27H22N2O6</chem>	0,096	470,510	4,898	1	8
<chem>N1(C(=O)/C(=C\c2cc(c(OC(=O)c3cc(ccc3)C)cc2)OCC)C(=O)NC1=O)Cc1cccc1</chem>	7322271	<chem>C28H24N2O6</chem>	0,096	484,540	4,905	1	8
<chem>N1(C(=S)NC(=O)C(=C\c2ccc(O[C@H](C(=O)O)C)cc2)/C1=O)c1ccc(cc1)OCC</chem>	6410493	<chem>C22H20N2SO6</chem>	0,086	440,510	3,909	2	8
<chem>c1(c(=O)oc2c(c1)cccc2OC)c1nc(sc1)N\N=C\c1c(cc(N(CC)C)C)cc1)O</chem>	5939734	<chem>C24H24O4N4S</chem>	0,053	464,590	4,834	2	8
<chem>c12c(nc(nc1NC(=O)c1cccc1)SCC(=O)Nc1nccs1)oc(c2C)Cn12c(nnn2)NC(=C([C@H]1c1cc(c(cc1)O)OCC)C(=O)Nc1cccc1)C</chem>	7988653	<chem>C20H17N5O3S2</chem>	0,047	439,560	3,280	2	8
<chem>7693017</chem>	<chem>C20H20N6O3</chem>	0,051	392,460	2,529	3	8	
<chem>[C@@](C(F)(F)F)(C(=O)OCC)(c1ccc(N(C(=O)c2cc(F)ccc2)CC)cc1)O</chem>	5138946	<chem>C20H19NO4F4</chem>	0,081	413,400	3,932	1	9
<chem>c1(c(=O)c2c(oc1)cc(OC(=O)CNC(=O)OC(C)(C)C)cc2)c1cc2c(OCCO2)cc1</chem>	5235447	<chem>C24H23O8N</chem>	0,053	453,480	3,268	1	9
<chem>c1(nc2c(o1)ccc(NC(=O)c1c(N3CCOCC3)ccc([N+](=O)[O-])c1)c2)c1c(cc(cc1)F)Cl</chem>	7986347	<chem>C24H18N4O5ClF</chem>	0,082	496,910	4,680	1	9
<chem>C(=O)(Nc1nc(NC(=O)c2cc3c(OCO3)cc2)ccc1)c1cc2c(OCO2)cc1</chem>	5245737	<chem>C21H15N3O6</chem>	0,072	405,390	2,863	2	9
<chem>N1(C(=O)/C(=C\c2ccc(O[C@H](C(=O)O)C)cc2)C(=O)NC1</chem>	6410917	<chem>C22H20N2O7</chem>	0,088	424,440	3,010	2	9

<chem>=O)c1cc(OCC)ccc1</chem>							
<chem>c12c(nc(nc1NC(=O)c1ccccc1)SCC(=O)Nc1c(C(=O)OC)cccc</chem>	7982942	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	0,045	490,580	4,138	2	9
<chem>1)oc(c2C)C</chem>							

Tabela 16H: Compostos obtidos através do rastreamento virtual referentes aos inibidores da p53 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ChemBridge.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)C)nc1c(n2)cccc1</chem>	7397792	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	0,073	247,320	3,968	0	2
<chem>c12c(c3c(n1CC)ccc(c3)C)nc1c(n2)cccc1</chem>	7373795	C ₁₇ H ₁₅ N ₃	0,065	261,350	4,316	0	2
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)CC)nc1c(n2)cccc1</chem>	7747406	C ₁₇ H ₁₅ N ₃	0,073	261,350	4,424	0	2
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cccc3C)CC=C</chem>	7747430	C ₁₈ H ₁₅ N ₃	0,082	273,360	4,584	0	2
<chem>c12c(c3c(n1CC=C)ccc(c3)C)nc1c(n2)cccc1</chem>	7688976	C ₁₈ H ₁₅ N ₃	0,073	273,360	4,584	0	2
<chem>c12c(c3c(n1CC=C)ccc(c3)Cl)nc1c(n2)cccc1</chem>	7413307	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ Cl	0,073	293,770	4,763	0	2
<chem>c12c(c3c(n1CC=C)ccc(c3)Br)nc1c(n2)cccc1</chem>	7724004	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ Br	0,073	338,220	4,847	0	2
<chem>c12c(nc3c(n2)cc(cc3)C)c2c([nH]1)cccc2</chem>	5186216	C ₁₅ H ₁₁ N ₃	0,081	233,290	3,762	1	2
<chem>c12[nH]c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3C)C</chem>	7763324	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	0,094	247,320	4,248	1	2
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)OCC)nc1c(n2)cccc1</chem>	7763478	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	0,073	277,350	3,814	0	3
<chem>c12oc3c(c1ncnc2Sc1cccc1)cccc3</chem>	5932623	C ₁₆ H ₁₀ ON ₂ S	0,090	278,350	4,641	0	3
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)Br)nnc(n2)S</chem>	5921951	C ₁₀ H ₇ N ₄ SBr	0,068	295,180	3,400	0	3
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)SC</chem>	5225629	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S	0,073	230,320	3,114	1	3

<chem>c12c(c3c([nH]1)c(cc(c3)C)C)nnc(n2)S</chem>	6380692	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S	0,090	230,320	3,418	1	3
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)Cl)nnc(n1)SC</chem>	7719616	C ₁₀ H ₇ N ₄ SCl	0,099	250,730	3,292	1	3
<chem>c12c(c3c([nH]1)c(cc(c3)C)C)nnc(n2)SCC=C</chem>	6372419	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	0,067	270,390	4,217	1	3
<chem>c12c(c3c([nH]1)c(cc(c3)C)C)nnc(n2)SC(C)C</chem>	6373522	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S	0,067	272,410	4,327	1	3
<chem>c12c(c3c([nH]1)c(cc(c3)C)C)nnc(n2)SCCCC</chem>	6379915	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S	0,067	286,440	4,929	1	3
<chem>n1c2c(nc(c1C)C)ccc(c2)N</chem>	4003404	C ₁₀ H ₁₁ N ₃	0,092	173,240	1,113	2	3
<chem>c1(Sc2nnc(c3c2cccc3)C)nc(cc(n1)C)C</chem>	6040451	C ₁₅ H ₁₄ SN ₄	0,069	282,400	3,368	0	4
<chem>c1(nnc(c2c1cccc2)c1cccc1)N1CCOCC1</chem>	5241885	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	0,092	291,380	3,456	0	4
<chem>c12c(nc3c(n1)cc([N+](=O)[O-])cc3)c1c3c2cccc3ccc1</chem>	5161996	C ₁₈ H ₉ N ₃ O ₂	0,057	299,300	4,161	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)C)CC(=O)OC</chem>	7398981	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	0,091	305,360	3,888	0	4
<chem>n12c(sc(n1)c1ccncc1)nnc2CSc1cccc1</chem>	9069114	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ S ₂	0,045	325,450	3,171	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)C)CC(=O)OC(C)C</chem>	7978295	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	0,091	333,420	4,614	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)Cl)CC(=O)OCC</chem>	7735336	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	0,091	339,800	4,415	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)C)CCN1CCOCC1</chem>	7728727	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O	0,075	346,470	3,794	0	4
<chem>C(C(=O)OCCCN(CC)CC)(c1cccc1)(c1cccc1)OC</chem>	5152808	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N	0,099	355,520	3,922	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)Br)CC(=O)OC</chem>	7209395	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ O ₂ Br	0,091	370,220	4,150	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)Br)CCN1CCOCC1</chem>	7748061	C ₂₀ H ₁₉ N ₄ OBr	0,066	411,330	4,056	0	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)C)CC(=O)O</chem>	7392520	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	0,091	291,330	3,637	1	4
<chem>S(=O)(=O)(Nc1c(OC)cccc1)c1ccc(C(C)(C)C)cc1</chem>	5482987	C ₁₇ H ₂₁ SNO ₃	0,073	319,460	4,174	1	4
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)Br)CC(=O)O</chem>	7722004	C ₁₆ H ₁₀ N ₃ O ₂ Br	0,091	356,190	3,899	1	4

<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)CCn1c2c(nc3c(n2)cccc3)c2c1cccc2</chem>	7197252	<chem>C24H16N4O2</chem>	0,065	392,440	4,162	0	5
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)Br)nnc(n2)SCCN1CCOCC1</chem>	6330216	<chem>C16H18N5SOBr</chem>	0,073	408,360	3,409	0	5
<chem>c12n(c3c(c1nc1c(n2)cccc1)cc(cc3)Br)CCN1C(=O)CCC1=O</chem>	7195306	<chem>C20H15N4O2Br</chem>	0,094	423,290	3,462	0	5
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)CCn1c2c(c3c1ccc(c3)Br)nc1c(n2)cccc1</chem>	7203490	<chem>C24H15N4O2Br</chem>	0,014	471,330	4,911	0	5
<chem>c1(noc(c1)C)NC(=O)[C@@H](Sc1cccc1)c1cccc1</chem>	9105111	<chem>C17H15N3O2S</chem>	0,094	325,420	3,361	1	5
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1cccc1</chem>	5492044	<chem>C17H14N6</chem>	0,073	302,370	4,026	2	5
<chem>[N+](=O)(c1ccc(\C=N/NC(=O)c2c3[nH]ccc3ccc2)cc1)[O-]</chem>	5236808	<chem>C16H12N4O3</chem>	0,067	308,320	2,871	2	5
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1ccc(Cl)cc1</chem>	5489649	<chem>C17H13N6Cl</chem>	0,073	336,810	4,691	2	5
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)NN</chem>	5225637	<chem>C10H10N6</chem>	0,073	214,260	1,683	4	5
<chem>c1(c(nc2c(n1)cc([N+](=O)[O-])cc2)c1occc1)c1occc1</chem>	5253428	<chem>C16H9N3O4</chem>	0,057	307,280	3,873	0	6
<chem>C(=O)([C@@H](Sc1nnc(c2cc(c(cc2)OC)OC)cc1)C)N(CC=C)CC=C</chem>	9073546	<chem>C21H25N3SO3</chem>	0,082	399,560	4,297	0	6
<chem>c12c(nnc(n1)SC)c1c(N[C@H](O2)c2occc2)cccc1</chem>	5484549	<chem>C15H12N4O2S</chem>	0,073	312,380	3,922	1	6
<chem>[C@]12(c3c([C@@](C1(C)C)(CC2)C)nc1c(n3)cc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)O</chem>	7744027	<chem>C17H17N3O4</chem>	0,081	327,370	3,223	1	6
<chem>c12c([nH]c3c([nH]1)cccc3)nc1c(n2)cc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	6874399	<chem>C14H9N5O2</chem>	0,057	279,280	3,537	2	6

<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1ncccc1</chem>	5619459	<chem>C16H13N7</chem>	0,073	303,360	3,304	2	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\C=C/c1occc1</chem>	5491558	<chem>C17H14N6O</chem>	0,073	318,370	3,782	2	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\C(=C/c1occc1)C</chem>	5620007	<chem>C18H16N6O</chem>	0,073	332,400	4,228	2	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1cc(O)ccc1</chem>	5620104	<chem>C17H14N6O</chem>	0,073	318,370	3,759	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C(\c1ccc(cc1)O)C</chem>	5624637	<chem>C18H16N6O</chem>	0,073	332,400	3,739	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C(\c1c(O)cccc1)C</chem>	5619420	<chem>C18H16N6O</chem>	0,073	332,400	3,739	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Cl)O</chem>	5624753	<chem>C17H13N6ClO</chem>	0,073	352,810	4,423	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5486691	<chem>C17H13N6BrO</chem>	0,073	397,260	4,507	3	6
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)OC(=O)c1c(OC)cccc1OC</chem>	5261386	<chem>C17H13NO6</chem>	0,076	327,310	2,310	0	7
<chem>n1(c2c([N+](=O)[O-])ccc(c2)N2CCOCC2)nc(c2c(c1=O)cccc2)C</chem>	5469339	<chem>C19H18N4O4</chem>	0,057	366,410	2,361	0	7
<chem>c1(nnc(c2c1cccc2)c1ccc(OCC(=O)N2CCCC2)cc1)N1CCOCC1</chem>	7413995	<chem>C25H28N4O3</chem>	0,097	432,570	3,836	0	7
<chem>c12c(c3c(n1C)ccc(c3)Br)nnc(n2)SCC(=O)Nc1sc(nn1)SCC</chem>	6348395	<chem>C16H14N7S3OBr</chem>	0,073	496,480	4,338	1	7
<chem>n1(c2c(c(=O)n(c1=O)C)nc1c(n2)cc(N)cc1)C</chem>	5240517	<chem>C12H11N5O2</chem>	0,068	257,280	0,662	2	7
<chem>n1(c2c(c(=O)n(c1=O)C)nc1c(n2)cc(c(c1)C)N)C</chem>	5240973	<chem>C13H13N5O2</chem>	0,067	271,310	1,148	2	7
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	5481714	<chem>C17H13N7O2</chem>	0,073	347,370	3,921	2	7

<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c(cc2c(c1)OC O2)Cl</chem>	5619597	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ Cl	0,073	380,820	4,459	2	7
<chem>n1nc(SCC(=O)Nc2ccc(cc2)OC)ccc1Nc1ccc(cc1)OC</chem>	7244274	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ SO ₃	0,084	396,510	4,199	2	7
<chem>C1(=N\Nc2nc3c(c4c([nH]3)c(ccc4)C)nn2)/C(=O)N(c2c1c c(cc2Br)C)C</chem>	5622404	C ₂₀ H ₁₆ N ₇ OBr	0,083	450,330	4,548	2	7
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1cc(c(cc1)O)O CC</chem>	5618784	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂	0,073	362,430	4,091	3	7
<chem>c12c([nH]c(=O)[nH]c1=O)nc1c(n2)cc(c(c1)N)C</chem>	5240506	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₂	0,030	243,250	0,736	4	7
<chem>c1(c(nc2c(n1)cc([N+](=O)[O-]))cc2)N1CCOCC1)N1CCOCC1</chem>	5817174	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄	0,043	345,400	1,967	0	8
<chem>S(=O)(=O)(N1CCCCC1)c1cc(C(=O)Oc2c3c(c([N+](=O))[O-])cc2)cccn3)ccc1</chem>	7977784	C ₂₂ H ₂₁ SN ₃ O ₆	0,057	455,530	4,358	0	8
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)COC(=O)CSc1nc2c(c3c(n2C(C)C)cccc3)nn1</chem>	6327126	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	0,074	461,540	4,144	0	8
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)cccc2)COC(=O)CSc1nc2c(nn1)c1c([nH]2)cccc1</chem>	5920604	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	0,097	419,450	3,212	1	8
<chem>C1(=N\Nc2nc3c(nn2)c2c([nH]3)cccc2)/C(=O)Nc2c1cc(cc 2)F</chem>	5620979	C ₁₇ H ₁₀ N ₇ OF	0,069	347,340	2,827	3	8
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1cc(c(c(c1)OC) O)OC</chem>	5620920	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₃	0,073	378,430	3,726	3	8

<chem>N1(OC(=O)c2cc(OC(=O)OC)cnc2)C(=O)CCC1=O</chem>	5486452	<chem>C12H10N2O7</chem>	0,073	294,240	0,155	0	9
<chem>S(=O)(=O)(N1CCOCC1)c1cc(C(=O)Oc2c3c(c([N+](=O)[O-])cc2)ccn3)ccc1</chem>	7977973	<chem>C20H17SN3O7</chem>	0,057	443,470	2,672	0	9
<chem>N1([C@@](CC(=N1)c1cccc1)(C(F)(F)F)O)C(=O)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	6873516	<chem>C16H17N2O4F3</chem>	0,031	358,350	2,719	1	9
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c([N+](=O)[O-])cc2c(c1)OCO2</chem>	5489767	<chem>C18H13N7O4</chem>	0,073	391,380	3,689	2	9
<chem>C1(=N/Nc2nc3c(c4c([nH]3)c(ccc4)C)nn2)/c2c(N(C1=O)C)ccc([N+](=O)[O-])c2</chem>	5618968	<chem>C19H14N8O3</chem>	0,092	402,410	3,208	2	9
<chem>c1(c(non1)N)NC(=O)CSc1nc2c(nn1)c1c([nH]2)cccc1</chem>	7907909	<chem>C13H10N8O2S</chem>	0,091	342,380	1,614	4	9

Tabela 17H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos inibidores da ligação p53-MDM2 após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados

ChemBridge.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>C1(=C(N(C(=C/c2sccc2)/C1=O)c1cccc1)C)C(=O)OC</chem>	5919628	<chem>C18H15NSO3</chem>	0,090	325,410	3,449	0	4
<chem>C1(=C(N(C(=C\c2sccc2)/C1=O)c1ccc(cc1)Cl)C)C(=O)OC</chem>	6434917	<chem>C18H14NSO3Cl</chem>	0,069	359,850	4,113	0	4
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N(C)C</chem>	5846701	<chem>C18H20SN2O2</chem>	0,078	328,470	3,228	1	4
<chem>c12c(C(=O)N[C@H](S1)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1)cc(s2)CC</chem>	5103867	<chem>C14H12S2N2O3</chem>	0,094	320,420	3,675	1	4
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCCC1</chem>	5847723	<chem>C20H22SN2O2</chem>	0,082	354,510	3,689	1	4

<chem>c1(c(sc2c1CCCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCCC1</chem>	5845297	C ₂₁ H ₂₄ SN ₂ O ₂	0,078	368,540	4,146	1	4
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCCCC1</chem>	5843113	C ₂₁ H ₂₄ SN ₂ O ₂	0,093	368,540	4,146	1	4
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCCCC1</chem>	5848370	C ₂₂ H ₂₆ SN ₂ O ₂	0,091	382,570	4,602	1	4
<chem>c1(c(c2c(s1)CCC2)C(=O)NC)NC(=O)c1cc(ccc1)C</chem>	5846218	C ₁₇ H ₁₈ SN ₂ O ₂	0,078	314,440	3,023	2	4
<chem>C1(=C(NC(=S)N[C@@H]1c1c(ccc(c1)I)OC)c1cccc1)C(=O)C</chem>	7905746	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ SO ₂ I	0,097	464,350	3,496	2	4
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	5848929	C ₂₀ H ₂₄ SN ₂ O ₂	0,078	356,530	3,954	2	4
<chem>C(=C/c1cccc1)/(NC(=O)c1ccc(cc1)C)C(=O)NCc1ccc(cc1)C</chem>	6718926	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	0,058	384,510	4,551	2	4
<chem>n1c(nc2c(c1N)cccc2)Nc1cc(Cl)ccc1</chem>	7753438	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ Cl	0,046	270,740	3,916	3	4
<chem>c1(c(OC(=O)c2ccncc2)cccc1)C(=O)OC</chem>	5144408	C ₁₄ H ₁₁ O ₄ N	0,063	257,260	1,967	0	5
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCOCC1</chem>	5845847	C ₂₀ H ₂₂ SN ₂ O ₃	0,086	370,510	2,916	1	5
<chem>N1(C(=O)C[C@H](C1=O)Sc1c(C(=O)O)cccc1)c1ccc(cc1)C</chem>	5655019	C ₁₈ H ₁₅ NSO ₄	0,091	341,410	3,265	1	5
<chem>c1(c(sc2c1CCCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)N1CCOCC1</chem>	5838096	C ₂₁ H ₂₄ SN ₂ O ₃	0,091	384,540	3,372	1	5
<chem>c1(c(c(c(s1)C)c1cccc1)C(=O)OC)NC(=O)Oc1cccc1</chem>	7990602	C ₂₀ H ₁₇ SNO ₄	0,084	367,450	4,476	1	5
<chem>c1(c(c(es1)c1ccc(cc1)F)C(=O)OC)NC(=O)c1cc(c(cc1)C)C</chem>	7246668	C ₂₁ H ₁₈ NSO ₃ F	0,069	383,470	4,953	1	5
<chem>c1(c(c(c(s1)C)C)C(=O)OC)NC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	7232135	C ₁₅ H ₁₅ SN ₂ O ₃ Cl	0,088	338,840	3,461	2	5
<chem>c1(c(c2c(s1)CCCC2)C(=O)OC)NC(=O)Nc1cccc1</chem>	6288897	C ₁₇ H ₁₈ SN ₂ O ₃	0,031	330,440	3,548	2	5
<chem>c1(c(c2c(s1)CCC2)C(=O)NCc1occc1)NC(=O)c1cc(ccc1)C</chem>	5840118	C ₂₁ H ₂₀ SN ₂ O ₃	0,078	380,500	4,001	2	5
<chem>c1(c(sc2c1CCCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)Nc1ncccc1</chem>	5843584	C ₂₂ H ₂₁ SN ₃ O ₂	0,077	391,530	4,444	2	5
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)OC</chem>	5838991	C ₂₃ H ₂₂ SN ₂ O ₃	0,078	406,540	4,583	2	5
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)Nc1c(OC)cccc1</chem>	5838275	C ₂₃ H ₂₂ SN ₂ O ₃	0,078	406,540	4,583	2	5

<chem>c1(c(c2c(s1)CCCC2)C(=O)OC)NC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	7235772	C ₁₈ H ₁₉ SN ₂ O ₃ Cl	0,074	378,910	4,669	2	5
<chem>c1(c(sc2c1CCC2)NC(=O)c1cc(ccc1)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)OCC</chem>	5836753	C ₂₄ H ₂₄ SN ₂ O ₃	0,078	420,570	4,932	2	5
<chem>n1c(nc2c(c1N)cccc2)Nc1cc(F)ccc1</chem>	7756366	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ F	0,028	254,290	3,457	3	5
<chem>S1(=O)(=O)c2c(C(=O)c3c1cccc3)ccc(c1nn[nH]n1)c2</chem>	5582494	C ₁₄ H ₈ SN ₄ O ₃	0,057	312,330	1,976	1	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2nc3c(cc2)cccc3)/C(=O)N(c2c1cc(cc2)Br)C</chem>	5635994	C ₁₉ H ₁₃ N ₄ O ₂ Br	0,099	409,260	3,334	1	6
<chem>c1(nc2c(s1)cccc2)c1c(C(=O)NCc2cc3c(OCO3)cc2)cccn1</chem>	9020261	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ SO ₃	0,073	389,460	3,677	1	6
<chem>c1(c(c2c(s1)cccc2)C(=O)OCC)NC(=O)c1c(c([N+](=O)[O-])ccc1)C</chem>	7253166	C ₁₉ H ₁₆ SN ₂ O ₅	0,095	384,440	4,186	1	6
<chem>c1(c(NC(=O)Nc2cccc(cc2)OC)ccc(c1)Br)C(=O)OC</chem>	6940952	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₄ Br	0,092	379,230	3,110	2	6
<chem>[N+](=O)(c1ccc(C(=O)N\C(=C\c2ccc(Br)cc2)C(=O)NCc2ccccc2)cc1)[O-]</chem>	5853026	C ₂₃ H ₁₈ N ₃ O ₄ Br	0,079	480,340	4,221	2	6
<chem>c1(c(c2c(s1)CCCC2)C(=O)OCC)NC(=O)c1cc(NC(=O)CCC)cc1</chem>	7908308	C ₂₂ H ₂₆ SN ₂ O ₄	0,038	414,570	4,232	2	6
<chem>C1(=N/NC(=O)c2cc(O)ccc2)/C(=O)Nc2c1cccc2C</chem>	5225654	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	0,089	295,320	1,983	3	6
<chem>n1c(nc2c(c1NCCO)cccc2)Nc1c(F)cccc1</chem>	7772826	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ FO	0,078	298,350	3,473	3	6
<chem>N1(C(=O)c2c(C1=O)ccc(c2)C(=O)OCc1ccc(cc1)C)Cc1cc2c(O)CO2)cc1</chem>	7936042	C ₂₅ H ₁₉ NO ₆	0,081	429,450	4,139	0	7
<chem>c1(c(c(c(s1)C)C)C(=O)OCC)NC(=O)c1ccc(N2C(=O)CCC2=O)cc1</chem>	5890325	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ SO ₅	0,063	400,490	2,397	1	7
<chem>c1(c(c(c(s1)C)C)C(=O)OCC)NC(=O)c1ccc(n2nnc2)cc1</chem>	9079603	C ₁₇ H ₁₇ SN ₅ O ₃	0,087	371,460	2,473	1	7

<chem>c1(c(c(c(s1)C)C)C(=O)OCC)NC(=O)c1cc(n2nnc2)ccc1</chem>	9074626	C ₁₇ H ₁₇ SN ₅ O ₃	0,071	371,460	2,473	1	7
<chem>c1(c(NC(=O)c2ccc(N3C(=O)CCC3=O)cc2)sc1c1sccc1)C(=O)OCC</chem>	5896858	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ S ₂ O ₅	0,055	454,560	3,237	1	7
<chem>c1(c(c(es1)c1cccc1)C(=O)OCC)NC(=O)c1ccc(N2C(=O)CCC2=O)cc1</chem>	5889390	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ SO ₅	0,089	448,530	3,284	1	7
<chem>C(=O)(c1c(NC(=O)c2ccc([N+](=O)[O-])cc2)cccc1)N1CCN(Cc2cccc2)CC1</chem>	6049096	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	0,057	444,530	3,464	1	7
<chem>c1(c(c2c(s1)CCCC2)C(=O)OCC)NC(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	6770978	C ₁₉ H ₁₈ SN ₃ O ₃ F ₃	0,095	397,450	4,931	1	7
<chem>S(=O)(=O)(Nc1cccc1)c1ccc(\N=C2/[C@@H](C(=O)c3c2cccc3)c2ccc(cc2)OC)cc1</chem>	5476872	C ₂₇ H ₂₁ SN ₃ O ₄	0,077	483,580	4,989	1	7
<chem>C(=O)(c1ncccc1)N\N=C\c1c(ccc(/N=N\c2cccc2)c1)O</chem>	5553931	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	0,069	345,390	4,063	2	7

Tabela 18H: Compostos obtidos através do rastreo virtual referentes aos substratos da P-gp após aplicação da regra de Lipinski, utilizando a base de dados ChemBridge.

Identificação	Código	F.M.	RMSD	M.M.	ALOGP	nHDon	nHAcc
<chem>N1(Cc2ccc(cc2)CC)CCOCC1</chem>	5431591	C ₁₃ H ₁₉ NO	0,098	205,330	2,534	0	2
<chem>C(=O)(Oc1c(c(cc1)C)C)C1CCCC1</chem>	7981403	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	0,098	232,350	4,697	0	2
<chem>C12=C(Nc3c(S[C@H]1c1cccc1)cccc3)C[C@@H](CC2=O)C</chem>	7987412	C ₂₀ H ₁₉ SNO	0,090	321,470	4,225	1	2
<chem>C(=O)(c1cc(c2ccc(cc2)OC)ccc1)N(C)C</chem>	7401480	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	0,094	255,340	2,746	0	3

<chem>c1(/C=N\c2ccc(C#N)cc2)c2c(ccc1O)cccc2</chem>	5226864	<chem>C18H12N2O</chem>	0,091	272,320	3,946	1	3
<chem>c12c([nH]c(=S)n(c1=O)c1ccc(cc1)Cl)sc1c2CCCC1</chem>	5934902	<chem>C15H11N2S2OCl</chem>	0,085	334,870	4,624	1	3
<chem>C(=O)(C(Oc1ccc(Cl)cc1)(C)C)Nc1ccc(cc1)CC</chem>	7318627	<chem>C18H20NO2Cl</chem>	0,091	317,840	4,853	1	3
<chem>N1(C(=O)NC2CCCCC2)c2c([C@@H](CC1(C)C)C)cc(cc2)C</chem>	5872737	<chem>C20H30N2O</chem>	0,099	314,520	4,862	1	3
<chem>c1(/C=N\c2ccc(cc2)CCO)c2c(ccc1O)cccc2</chem>	5123276	<chem>C19H17NO2</chem>	0,091	291,370	3,784	2	3
<chem>N1(C(=O)[C@H]2[C@@H](C1=O)C1c3c(C2c2c1cccc2)cccc3)c1ncs1</chem>	5635249	<chem>C21H14N2SO2</chem>	0,067	358,440	2,797	0	4
<chem>[N+](=O)(c1c(OC(=O)C2CCCCC2)cccc1)[O-]</chem>	7265213	<chem>C13H15NO4</chem>	0,093	249,290	3,619	0	4
<chem>N1(C(=O)[C@H]2[C@H](C1=O)CC=C(C2)Cl)c1ccc(cc1)O</chem>	5814541	<chem>C14H12NO3Cl</chem>	0,069	277,720	1,978	1	4
<chem>c12c(nc3c(n2)cccc3)c2c(C/1=N/O)cccc2</chem>	5210294	<chem>C15H9N3O</chem>	0,051	247,270	3,331	1	4
<chem>n1c2n(cc1c1ccc(NC(=O)[C@@H](Oc3cccc3)C)cc1)cccc2</chem>	7988402	<chem>C22H19N3O2</chem>	0,056	357,440	4,290	1	4
<chem>C12=C(c3c(N[C@H]1c1ccc(NC(=O)C)cc1)ccc1c3cccc1)CC(CC2=O)(C)C</chem>	5626255	<chem>C27H26N2O2</chem>	0,086	410,550	4,251	2	4
<chem>c1(nc2c(s1)cccc2)N\N=C/c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5566238	<chem>C14H10N3SBrO</chem>	0,056	348,240	4,391	2	4
<chem>C(=N\N=C/c1c(ccc(c1)C)O)(/SC)N</chem>	5555651	<chem>C10H13N3SO</chem>	0,080	223,330	2,463	3	4
<chem>c1(nc2c([nH]1)cccc2)N\N=C\c1c(ccc(c1)Cl)O</chem>	6050027	<chem>C14H11N4ClO</chem>	0,056	286,740	3,738	3	4
<chem>c12C(=O)c3c(C(=O)c1ccc(c2O)C(=O)OC)cccc3</chem>	5814056	<chem>C16H10O5</chem>	0,081	282,260	2,396	1	5
<chem>c12C(=O)CC(Oc1cc(cc2O)OCC(=O)c1cccc1)(C)C</chem>	7910928	<chem>C19H18O5</chem>	0,081	326,370	3,256	1	5
<chem>n1(c(nnc1)SCC(=O)Nc1cc2sc(nc2cc1)SCc1c2c(ccc1)cccc2)C</chem>	6313842	<chem>C23H19N5S3O</chem>	0,093	477,680	4,992	1	5
<chem>C(=O)(c1ncccc1)N\N=C\c1c(ccc(c1)I)O</chem>	5543876	<chem>C13H10N3O2I</chem>	0,047	367,160	2,272	2	5

<chem>C(=O)(c1ncccc1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Cl)O</chem>	5529982	<chem>C13H10N3O2Cl</chem>	0,051	275,710	2,358	2	5
<chem>c1(oc(cc1)Br)C(=O)N\N=C\c1c2c(ccc1O)cccc2</chem>	5557901	<chem>C16H11O3N2Br</chem>	0,099	359,190	3,288	2	5
<chem>C12(NC(=O)N\N=C\c3c(ccc(c3)Br)O)CC3CC(C1)CC(C2)C3</chem>	5531632	<chem>C18H22N3O2Br</chem>	0,065	392,330	3,639	3	5
<chem>C12(NC(=O)N\N=C\c3c4c(ccc3O)cccc4)CC3CC(C2)CC(C1)C3</chem>	5562662	<chem>C22H25N3O2</chem>	0,099	363,500	3,799	3	5
<chem>c1(nc2c(s1)cccc2)N\N=C\c1c(c(c(c1)Br)O)Br)O</chem>	5482349	<chem>C14H9N3SBr2O2</chem>	0,047	443,130	4,872	3	5
<chem>C(=O)(Oc1c2cc(OC(=O)N(C)C)ccc2ccc1)N(C)C</chem>	7203403	<chem>C16H18O4N2</chem>	0,096	302,360	2,677	0	6
<chem>c12C(=O)CC(Oc1cc(cc2O)OCc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)(C)C</chem>	7910925	<chem>C18H17NO6</chem>	0,081	343,360	3,264	1	6
<chem>C12=C(NC3=C([C@H]2c2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)CCC3)c2c(C1=O)cccc2</chem>	7664552	<chem>C23H16NO2F3</chem>	0,086	395,400	3,866	1	6
<chem>C(=O)(N1CCN(c2ccc(NC(=O)c3ccc(OC(C)C)cc3)cc2)CC1)c1c(C)cccc1</chem>	7678196	<chem>C28H31N3O3</chem>	0,089	457,620	4,854	1	6
<chem>c1(nnn[nH]1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5486578	<chem>C8H7N6BrO</chem>	0,073	283,110	1,760	3	6
<chem>C(=O)(C(=O)Nc1c(c(Cl)ccc1)C)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5558368	<chem>C16H13N3O3ClBr</chem>	0,051	410,670	3,581	3	6
<chem>c12c(nnc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O)c1c([nH]2)cccc1</chem>	5488012	<chem>C16H11N6BrO</chem>	0,061	383,230	4,021	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Cl)O</chem>	5624753	<chem>C17H13N6ClO</chem>	0,062	352,810	4,423	3	6
<chem>c12c(c3c([nH]2)ccc(c3)C)nnc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5486691	<chem>C17H13N6BrO</chem>	0,061	397,260	4,507	3	6
<chem>C(=O)(c1cc(NC(=O)CCCCC)ccc1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O</chem>	5117962	<chem>C21H24N3O3Br</chem>	0,051	446,380	4,777	3	6
<chem>S(=O)(=O)(CC(=O)N1CCN(Cc2cc3c(OCO3)cc2)CC1)c1cccc1</chem>	9003455	<chem>C20H22SN2O5</chem>	0,055	402,510	2,144	0	7

<chem>N1(C(=O)[C@@H](CC1=O)N1CCC(C(=O)N2CCCCC2)CC1)c1ccc(cc1)OCC</chem>	7990792	<chem>C23H31N3O4</chem>	0,091	413,570	2,259	0	7
<chem>N1(C(=O)[C@@H](CC1=O)N1CCC(C(=O)N2CCCCC2)C1)c1ccc(cc1)OC</chem>	7977934	<chem>C23H31N3O4</chem>	0,084	413,570	2,366	0	7
<chem>c1([C@@H](S(=O)(=O)c2ccc(cc2)OC)C#N)c(nc2c(n1)cccc2)N1CCCC1</chem>	9076603	<chem>C21H20SN4O3</chem>	0,041	408,520	3,951	0	7
<chem>C12=C(NC(=C([C@H]2c2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)OCC)C)c2c(C1=O)cccc2</chem>	7691326	<chem>C23H18NO3F3</chem>	0,051	413,420	4,117	1	7
<chem>c12nc(nn1c(cc(n2)C)C)C(=O)N\N=C/c1c2c(ccc1O)cccc2</chem>	5248070	<chem>C19H16N6O2</chem>	0,096	360,410	2,360	2	7
<chem>C(=O)([C@@H](c1cccc1)O)N\N=C\c1c(ccc(/N=N\c2cccc2)c1)O</chem>	5528023	<chem>C21H18N4O3</chem>	0,037	374,430	4,275	3	7
<chem>C(C(=O)Nc1ccc(CC(=O)OCC)cc1)(C(F)F)(F)F</chem>	9013139	<chem>C13H13NO3F4</chem>	0,096	307,270	2,275	1	8
<chem>S(=O)(=O)(C(F)(F)F)c1cc(NC(=O)C)c(cc1)OC</chem>	6435221	<chem>C10H10SNO4F3</chem>	0,095	297,280	2,596	1	8
<chem>N1(C(=S)SC(=C/c2c(=O)n3c(nc2NCC)ccc(c3)C)/C1=O)Cc1cc2c(OCO2)cc1</chem>	7319226	<chem>C23H20N4S2O4</chem>	0,086	480,610	3,298	1	8
<chem>n1(c(nc2c(c1=O)cccc2)c1cccc1)NC(=O)CSc1n(c(nn1)c1ccnc1)CC=C</chem>	7978288	<chem>C26H21N7SO2</chem>	0,098	495,610	3,643	1	8
<chem>c12[C@@H](C(=C(Oc1cc(oc2=O)C)N)C#N)c1c([N+](=O)[O-])cc(c1)OC)OC</chem>	5154909	<chem>C18H15N3O7</chem>	0,085	385,360	1,209	2	9
<chem>c1(nc(cc(n1)N\N=C\c1c(ccc(c1)Br)O)N1CCOCC1)N1CCOC</chem>	5562434	<chem>C19H23N6O3Br</chem>	0,053	463,380	3,285	2	9

C1								
<chem>c1(c(non1)N)C(=O)N\N=C/c1c(c(cc(c1)Br)OC)O</chem>	5612087	C ₁₁ H ₁₀ N ₅ O ₄ Br	0,033	356,160	1,173	4	9	