LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

ESTUDOS COMPUTACIONAIS PARA NOVAS POSSIBILIDADES DE SÍNTESE DE MOLÉCULAS CANDIDATAS A FÁRMACOS

COMPUTATIONAL STUDIES FOR NEW POSSIBILITIES IN THE SYNTHESIS OF DRUG CANDIDATE MOLECULES

ESTUDIOS COMPUTACIONALES PARA NUEVAS POSIBILIDADES EN LA SÍNTESIS DE MOLÉCULAS CANDIDATAS A FÁRMACOS

https://doi.org/10.56238/levv17n57-024

Data de submissão: 09/01/2026 **Data de publicação:** 09/02/2026

Tainara Soares dos Santos
Graduação
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
E-mail: tainara.s.santos0@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0008-0691-7457
Lattes: https://lattes.cnpq.br/1306245554915907

Michelle Bueno de Moura Pereira
Doutorado
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
E-mail: michelle.antunes@ufjf.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0003-2065-1700
Lattes: http://lattes.cnpq.br/3378998327997426

Larissa Moura de Matos Franco
Mestrado
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
E-mail: larissammf2@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0008-0691-7457
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5818351350295605

Ana Carolina Menezes Mendonça Valente
Mestrado
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
E-mail: anamenezesmv@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-7840-0202
Lattes: http://lattes.cnpq.br/7164615674925588

João Eustáquio Antunes
Doutorado
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
E-mail: joao.antunes@ufjf.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0003-1693-5823
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5458972809338036

RESUMO

A descoberta de novos medicamentos é um campo desafiador, com muitas etapas de testes e aprovação regulatória. No entanto, ela tem o potencial de transformar o tratamento de doenças, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e até salvar vidas. A bioinformática desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de fármacos, permitindo uma abordagem mais eficiente e precisa no processo de descoberta e otimização de medicamentos. A triagem virtual, por exemplo, utiliza técnicas de simulações computacionais para identificar moléculas mais promissoras para alvos específicos. Isso permite a seleção mais rápida e direcionada de candidatos a fármacos promissores, reduzindo o número de compostos a serem testados experimentalmente. Após a identificação e validação de um alvo farmacológico, por exemplo as enzimas quinases em câncer, pode-se planejar moléculas promissoras para este alvo. Se o tipo de câncer for cerebral, tal como o glioblastoma, estudos de moléculas promissoras para a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica podem contribuir de maneira expressiva. Neste sentido, estudos computacionais prévios foram executados para selecionar moléculas com bons parâmetros farmacocinéticos, alta atividade biológica e possibilidade de serem sintetizadas. O objetivo deste trabalho foi realizar estudos in silico para selecionar moléculas promissoras para serem propostas como novos potenciais futuros fármacos para tratamento de Glioblastoma. Foi realizado um estudo in silico contendo 57 moléculas. Todas as moléculas propostas foram submetidas em plataformas computacionais para avaliar parâmetros farmacocinéticos como, perfil para boa biodisponibilidade oral de acordo com a "Regra dos cinco de Lipinsk, capacidade de inibição de quinases, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. No presente trabalho foi possível selecionar um grupo de moléculas mais promissoras. As moléculas 20, 39, 44, 45, 51 e 55 apresentaram potencial para atravessar a barreira hematoencefálica, de acordo com a nota final do Score definido neste estudo. Já as moléculas 20, 39, 45, 51, 54, 55, 56 e 57 mostraram-se promissoras na inibição de quinases com base nos valores de pIC50 calculados, indicando serem as mais promissoras. Já a molécula 39 destacou-se por apresentar o maior valor de pIC50 estimado e por apresentar maior valor do Score desta triagem. Portanto, através deste estudo in silico, pode-se destacar a molécula 39 como a mais promissora para a síntese e testes in vitro.

Palavras-chave: Bioinformática. Glioblastoma. Descoberta de Novos Fármacos. Estudos In Silico.

ABSTRACT

The discovery of new drugs is a challenging field involving multiple stages of testing and regulatory approval. However, it holds the potential to transform disease treatment, improve patients' quality of life, and even save lives. Bioinformatics plays a fundamental role in drug development, enabling a more efficient and precise approach to the discovery and optimization of new therapeutic agents. Virtual screening, for instance, employs computational simulations to identify the most promising molecules for specific targets. This allows for a faster and more targeted selection of potential drug candidates, reducing the number of compounds that need to be experimentally tested. After the identification and validation of a pharmacological target—such as kinase enzymes in cancer—it becomes possible to design promising molecules for that target. In the case of brain cancers, such as glioblastoma, studies focused on the ability of molecules to cross the blood–brain barrier can contribute significantly. In this context, previous computational studies were carried out to select molecules with favorable pharmacokinetic parameters, high biological activity, and feasible synthetic potential. The objective of this work was to perform in silico studies to select promising molecules that could be proposed as new potential drug candidates for glioblastoma treatment. An in silico study involving 57 molecules was conducted. All proposed molecules were evaluated using computational platforms to assess pharmacokinetic parameters such as oral bioavailability according to Lipinski's "Rule of Five," kinase inhibition potential, and ability to cross the blood–brain barrier. In this study, it was possible to identify a group of the most promising molecules. Molecules 20, 39, 44, 45, 51, and 55 demonstrated potential to cross the blood–brain barrier, according to the final Score defined in this study. Molecules 20, 39, 45, 51, 54, 55, 56, and 57 showed promising kinase inhibition activity based on their calculated pIC_{50} values, indicating them as the most promising candidates. Notably, molecule 39 stood out by presenting the highest estimated pIC_{50} value and the highest overall Score in the screening. Therefore,

through this in silico study, molecule 39 can be highlighted as the most promising candidate for synthesis and in vitro testing.

Keywords: In Silico Studing. Bioinformatics. Glioblastoma. Drug Discovery.

RESUMEN

El descubrimiento de fármacos es un campo complejo, con numerosas etapas de prueba y aprobación regulatoria. Sin embargo, tiene el potencial de transformar el tratamiento de enfermedades, mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso salvar vidas. La bioinformática desempeña un papel fundamental en el desarrollo de fármacos, permitiendo un enfoque más eficiente y preciso en el proceso de descubrimiento y optimización de fármacos. El cribado virtual, por ejemplo, utiliza técnicas de simulación computacional para identificar las moléculas más prometedoras para dianas específicas. Esto permite una selección más rápida y específica de fármacos candidatos prometedores, reduciendo el número de compuestos que se deben probar experimentalmente. Tras identificar y validar una diana farmacológica, como las enzimas quinasas en el cáncer, se pueden diseñar moléculas prometedoras para dicha diana. Si el tipo de cáncer es un cáncer cerebral, como el glioblastoma, los estudios de moléculas prometedoras con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica pueden contribuir significativamente. En este sentido, se han realizado estudios computacionales previos para seleccionar moléculas con buenos parámetros farmacocinéticos, alta actividad biológica y posibilidad de síntesis. El objetivo de este trabajo fue realizar estudios in silico para seleccionar moléculas prometedoras que se propongan como posibles fármacos futuros para el tratamiento del glioblastoma. Se realizó un estudio in silico con 57 moléculas. Todas las moléculas propuestas se sometieron a plataformas computacionales para evaluar parámetros farmacocinéticos como el perfil de buena biodisponibilidad oral según la "Regla de los Cinco" de Lipinski, la capacidad de inhibición de quinasas y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En este trabajo, se logró seleccionar un grupo de las moléculas más prometedoras. Las moléculas 20, 39, 44, 45, 51 y 55 mostraron potencial para atravesar la barrera hematoencefálica, según la puntuación final definida en este estudio. Las moléculas 20, 39, 45, 51, 54, 55, 56 y 57 mostraron un potencial prometedor en la inhibición de quinasas según los valores de pIC50 calculados, lo que las indica como las más prometedoras. La molécula 39 destacó por presentar el valor de pIC50 estimado más alto y la puntuación más alta en este cribado. Por lo tanto, mediante este estudio in silico, la molécula 39 puede destacarse como la más prometedora para la síntesis y las pruebas in vitro.

Palabras clave: Bioinformática. Glioblastoma. Descubrimiento de Nuevos Fármacos. Estudios In Silico.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta de novos medicamentos é um campo desafiador, com muitas etapas de testes e aprovação regulatória. No entanto, ela tem o potencial de transformar o tratamento de doenças, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e até salvar vidas. A bioinformática desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de fármacos, permitindo uma abordagem mais eficiente e precisa no processo de descoberta e otimização de medicamentos (STANZIONE; GIANGRECO; COLE, 2021). A triagem virtual utiliza técnicas de atracamento molecular e simulações computacionais para identificar compostos que possuem afinidade e interações favoráveis com alvos moleculares específicos. Isso permite a seleção mais rápida e direcionada de candidatos a fármacos promissores, reduzindo o número de compostos a serem testados experimentalmente (KONTOYIANNI, 2017).

Segundo Verli (2014), a bioinformática é dividida entre bioinformática clássica e bioinformática estrutural. Por definição, a clássica aborda principalmente problemáticas relacionadas a sequências de nucleotídeos e aminoácidos. Sendo bastante empregada na genética e em estudos populacionais de variabilidade gênica. A bioinformática estrutural, por sua vez, utiliza abordagens tridimensionais atreladas a práticas de química computacional e modelagem molecular, que são usadas na compreensão do comportamento entre as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Essa área de pesquisa desempenha um papel fundamental na medicina personalizada, no estudo de doenças complexas e na descoberta de novos fármacos (MORRIS; LIM-WILBY, 2008).

Dentre as práticas da bioinformática estrutural, a principal delas é o atracamento molecular. Uma abordagem computacional utilizada no desenvolvimento de fármacos para prever a interação entre uma molécula-alvo, como uma proteína, e um ligante, geralmente uma pequena molécula candidata a medicamento (MORRIS; LIM-WILBY, 2008). Por meio de algoritmos e técnicas avançadas, o molecular docking (termo em inglês para atracamento molecular) busca identificar a orientação e a conformação mais favorável para o encaixe entre o ligante e a molécula-alvo. Isso é crucial para compreender como o ligante se liga à proteína e como essa interação pode influenciar a atividade biológica (FERREIRA et al., 2015). O atracamento molecular desempenha um papel fundamental na triagem virtual de grandes bibliotecas de compostos químicos, permitindo a identificação de candidatos a fármacos promissores para estudos posteriores. Além disso, também auxilia na modificação de ligantes existentes para melhorar sua afinidade e seletividade. Essa abordagem computacional tem acelerado o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, permitindo uma seleção mais eficiente de compostos com potencial terapêutico (KAUR et al., 2019; PINZI; RASTELLI, 2019).

Os estudos computacionais possibilitam avaliar se uma molécula apresenta boa biodisponibilidade oral através da **Regra dos cinco de Lipinski**. Essa regra tem como objetivo auxiliar químicos medicinais em decisões que estão relacionadas com modificações químicas, fazendo com

que compostos com propriedades físico-químicas indesejáveis não sejam preparados. A regra foi criada com cinco propriedades moleculares que são consideradas fundamentais: o log P (coeficiente de partição octanol/água), que deve ser inferior a 5; o número de doadores de ligações de hidrogênio, que deve ser igual ou inferior a 5; o número de aceptores de ligações de hidrogênio, que deve ser igual ou inferior a 10; e a massa molecular, que deve ser inferior a 500 kDa. Além desses parâmetros, consideram-se também os principais pontos de interação para os alvos farmacológicos mais comuns, como os ligantes de receptores acoplados à proteína G, inibidores de quinases, moduladores de canais iônicos e receptores nucleares (SANTOS et al., 2022). A análise criada por **Lipinski** têm grande relevância e demonstra a importância da lipofilia na atividade farmacológica e no planejamento racional de qualquer fármaco (MIKOVSKI et al., 2018). Além da regra dos 5, O fármaco ideal deve ter uma ação específica, ser seguro, não tóxico, sem efeitos colaterais ou o mínimo possível, ser quimicamente e metabolicamente estável, ser sinteticamente viável, ser solúvel em água em concentrações terapêuticas para evitar precipitação na corrente sanguínea, ser solúvel em lipídios também, para poder atravessar as membranas lipídicas e distribuir-se pelo corpo e, finalmente, ser uma molécula única (DOYTCHINOVA, 2022).

Dentro da predição de efeitos adversos, ensaios através da plataforma ADMETlab (https://admet.scbdd.com/calcpre/index_sys/) que se refere à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de substâncias químicas, especialmente fármacos, são importantes ferramentas. Esses parâmetros desempenham um papel crucial na determinação do perfil farmacocinético e toxicológico de uma molécula (ALQAHTANI, 2017). Já a plataforma *MOLINSPIRATION* (https://www.molinspiration.com/cgi/properties) permite avaliar uma molécula quanto a sua capacidade de inibição de quinases através do seu Código *SMILES.*

Códigos *SMILES* (do inglês Simplified Molecular Input Line Entry System) são utilizados para obtenção dessas informações **in silico**. Além disso, são uma forma de representação textual simplificada de estruturas moleculares utilizadas na área de bioinformática. Esses códigos são compostos por uma sequência de caracteres que descrevem a conectividade dos átomos em uma molécula, bem como informações sobre grupos funcionais e estereoquímica. Os códigos *SMILES* são úteis para armazenar e transmitir informações moleculares de forma compacta e fácil de ser interpretada por algoritmos computacionais. Eles desempenham um papel importante em várias aplicações bioinformáticas, como a pesquisa de moléculas em bancos de dados, o planejamento de síntese química e a modelagem molecular (WEININGER,1988).

1.1 CÂNCER

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer representa a segunda principal causa de morte no mundo para todas as faixas etárias. E segundo dados de 2020 do Observatório

Global do Câncer, os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) foram responsáveis por mais de 250 mil mortes no mundo naquele ano (FERLAY et al., 2020). A sobrevida média de um paciente após o diagnóstico de glioblastoma é de apenas 15 meses (MOLINARO et al., 2019). Além da elevada mortalidade, os tumores malignos do SNC, especialmente o glioblastoma, apresentam alta agressividade, impactando grandemente não apenas a qualidade de vida do paciente, mas também afetando intensamente seu emocional e de sua família pelo declínio funcional e cognitivo do mesmo ao longo de sua terminalidade (DIAS et al., 2022).

O glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral maligno primário de alto grau mais comum, com um prognóstico extremamente ruim. Dada a baixa sobrevida com os tratamentos atualmente aprovados para GBM, novas estratégias terapêuticas são urgentemente necessárias (LOUIS et al., 2007). Glioblastomas são classificados em subtipos moleculares com base na expressão gênica ou imunoquímica (BRIDGES, 1996) . Quatro subtipos clássicos foram definidos: proneural, neural, clássico e mesenquimal. Também podem ser classificados em subtipos moleculares (ANTUNES, 2008).

De acordo com a classificação OMS de tumores de 2021, três parâmetros genéticos define o diagnóstico de glioblastoma IDH (desidrogenase de isocitrato) tipo selvagem, mutação do promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT), amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a combinação do ganho de todo o cromossomo 7 com perda de todo o cromossomo 10 (FERNANDES, 2015). Foi classificado os subtipos de glioblastoma baseado na expressão imunoquímico. Conclui-se que o subtipo clássico é representado pela mutação TP53, fazendo o subtipo altamente sensível para a radioterapia e quimioterapia com temozolomida (TMZ) adjuvante. O subtipo mesenquimal mostra mutações NF1, PTEN, AKT, MET e TRADD. Já as mutações em PDGFRA, IDH1, TP53, HIF e OLIG2 são característicos do subtipo proneural (ANTUNES, 2006).

1.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico dos gliomas é baseado em exames clínicos e de imagem. Os exames são realizados em indivíduos com suspeita de lesão intracraniana devido a alterações clínicas como mudança de personalidade, deficiências neurológicas, convulsões, dores de cabeça frequentes (WELLER, 2011). O principal exame diagnóstico é a ressonância magnética (RM). Além dos exames de imagem, a confirmação e classificação do tumor são feitas através da histopatologia da biópsia do tumor ou após a ressecção cirúrgica do mesmo (ROSSEAU et al., 2008). Como não existem biomarcadores plasmáticos e os gliomas apresentam baixa incidência, não existe uma triagem clínica para esses tumores e os fatores preditivos existentes não são capazes de determinar qual a melhor abordagem terapêutica (TABATABAI et al., 2010).

1.1.2 Tratamento

As estratégias de tratamento dos GBMs são muito limitadas. A conduta mais utilizada é a máxima ressecção cirúrgica possível da massa tumoral combinada com a radioterapia fracionada (LACROIX et al., 2001). Apesar dos avanços das técnicas cirúrgicas, a cirurgia não é capaz de promover a cura devido à alta capacidade das células tumorais em infiltrar o parênquima cerebral. Muitos pesquisadores sugerem que a extensão da ressecção tem valor prognóstico (SANAI et al., 2008). A sobrevida média após a cirurgia é menor do que 12 meses (DRESEMANN 2010).O papel do uso de quimioterápicos na sobrevida de pacientes com GBM ainda é controverso, diversos estudos não observaram diferença significativa em relação ao tratamento com a radioterapia devido, em parte, a dificuldade de acesso dos agentes citotóxicos ao SNC e ao fenômeno de resistência a múltiplas drogas (MDR). Atualmente, a temozolomida (TMZ) é o tratamento de primeira linha dos GBM. Antes da TMZ, agentes alquilantes como as nitrosureias, lomustina (CCNU), carmustina (BCNU), nimustina (ACNU) e inibidores de topoisomerase como etoposídeo eram utilizados (WOLFF et al., 2008). Atualmente, existem diversos estudos clínicos avaliando o uso de inibidores da tirosina quinase, anticorpos monoclonais, entre outras terapias alvo-específicas (HUANG et al., 2007).

1.1.3 Inibidores de quinases

As quinases desempenham um papel essencial no câncer como mediadoras de vias de sinalização celulares envolvidas no crescimento, sobrevivência e proliferação celular (SILVA, et al., 2019). São enzimas responsáveis pela fosforilação de proteínas, um processo crítico para ativar ou desativar vias de sinalização intracelular. No entanto, em células cancerígenas, mutações ou amplificações genéticas podem levar à ativação desregulada de quinases, resultando em uma atividade excessiva e contínua das vias de sinalização. Isso pode promover o crescimento celular descontrolado, a evasão da morte celular programada e a indução da angiogênese (TREVOR, 2017).

Em todas as proteínas quinases existe um domínio catalítico que contém uma fenda onde se liga uma molécula de ATP. Quando ocorre uma alteração conformacional destas enzimas, bloqueiam-se os sítios de ligação de ATP causando então uma inibição alostérica. Essa inibição alostérica é muito utilizada no planejamento de fármacos e em especial moléculas de baixa massa molecular (SILVA et al., 2009). Os inibidores de proteínas quinases permeiam as células e se tornam reagentes importantes na investigação dos papeis fisiológicos das proteínas quinases, pois podem rapidamente bloquear a atividade de quinases endógenas em células e tecidos normais, bem como em linhagens celulares transformadas. Existe uma infinidade de inibidores de proteínas quinases e com essa variedade torna-se difícil a escolha de molécula que poderá ser um inibidor específico de uma proteína quinase (BAIN et al., 2007). As quinases estão envolvidas em papeis-chave de diversas vias que interferem em processos fisiológicos essenciais, principalmente no câncer, como transcrição, metabolismo,

progressão do ciclo celular, apoptose e desenvolvimento. Isso ocorre em grande parte pois as proteínas quinases catalisam a transferência de fosfato do trifosfato de adenosina (ATP) para um resíduo de serina, treonina ou tirosina de uma proteína. Com todos esses fatores, a inibição seletiva de quinases é uma abordagem terapêutica muito aceita para o tratamento do câncer (PATEL e DOERKISEN, 2010).

1.2 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma membrana muito seletiva que limita a entrada de medicamentos, biomoléculas e células no sistema nervoso central. Existem vários mecanismos para as substâncias atravessarem a BHE como difusão transmembrana, transporte ativo, entre outros. A difusão passiva de pequenas moléculas através da BHE depende da sua lipofilicidade; pequenas moléculas hidrofóbicas se difundem transcelularmente, enquanto pequenos compostos hidrofílicos podem entrar no cérebro pela rota paracelular (ALDAZ et al., 2021).

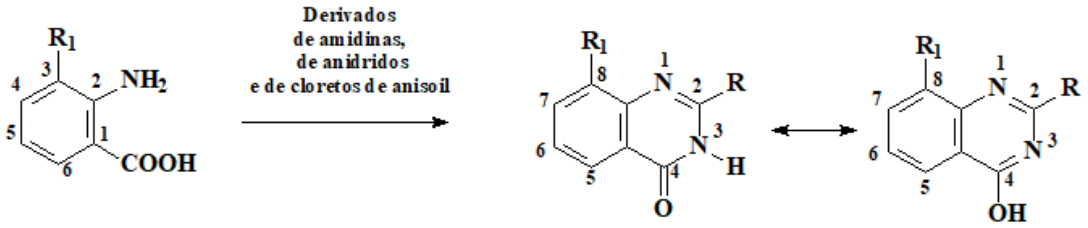
O transporte ativo através do endotélio da BHE é regulado por transportadores cassetes de ligação ao ATP (transportadores ABC) localizados nas paredes dos vasos. Os transportadores ABC mais comuns são a glicoproteína P (gp-P;também conhecida como ABCB1) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP; também conhecida como ABCG2). Os transportadores ABC regulam o efluxo do endotélio para o compartimento luminal. No entanto, esses transportadores ABC são frequentemente responsáveis por diminuir a taxa de captação de potenciais medicamentos que atravessam a BHE, uma vez que a maioria dos medicamentos antineoplásicos de baixo peso molecular são substratos para proteínas ABC. Por exemplo, o acúmulo cerebral de TKIs (inibidores de tirosina kinase), como regorafenibe, gefitinibe e tivozanibe, é restringido pela glicoproteína - P e BCRP (ALDAZ et al., 2021).

1.3 SÍNTESE DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS

A síntese de moléculas orgânicas é uma etapa limitante do desenvolvimento de novos fármacos (GOLAN et al., 2008). Assim, torna-se importante a identificação de um grupo farmacofórico cujas rotas sintéticas sejam conhecidas e testadas. O farmacóforo quinazolina, por exemplo, é amplamente reconhecido em síntese orgânica e pode ser encontrado em uma grande variedade de compostos diferentes, como por exemplo, nos derivados de 4-anilinoquinazolinas, com propriedades biológicas reconhecidas (REWCASTLE, 2000). Esses compostos já foram reportados na literatura como inibidores potentes e seletivos da atividade de tirosina quinases da família de receptores do fator de crescimento endotelial EGF (FRY, 1994).

O uso de esquema de rotas sintéticas conhecidas foi utilizado para selecionar possíveis moléculas com potencial para serem sintetizadas (Esquema 1).

Esquema 1 – Procedimento de ciclização para derivados de 4-(3H)-quinazolinonas. Reagentes e condições: (a) acetato de formamidina, 140C, 8h; (b) dicloridrato de guanidina; NaOEt, EtOH, 130C, 5h. (c) dibromoidrato de 2-aminoacetamidina, MeOH, 80C, 6h; (d-e) anidridos acético e benzóico, refluxo, 2h e NH3; (f-h) (i) Cloreto de o, m, p-anisoila, Et3N (2 eq), THF, TA, 3h; ii) NH3; iii) 5% KOH aq, EtOH, refluxo, 1h.



Fonte: Autores.

No esquema 1 os substituintes R e R1 foram racionalmente testados para possibilidade de execução da síntese e as outras etapas de estudos **in silico**.

Neste sentido, estudos computacionais prévios devem ser executados para selecionar moléculas com bons parâmetros farmacocinéticos, alta atividade biológica e também grande possibilidade de serem sintetizadas (FERNANDES et al., 2015).

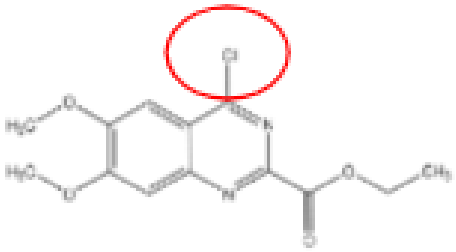
2 METODOLOGIA

2.1 DADOS COMPUTACIONAIS

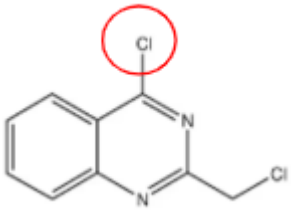
A partir do esquema 1 foram testadas em plataformas computacionais as 57 moléculas deste estudo. Para todas as moléculas propostas foram mantidos os mesmos grupos farmacofóricos derivados de quinolina Etil4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina-2-carboxilato, 4-cloro-2-(clorometil) quinazolina, variando apenas os substituintes (fig.1). Os substituintes selecionados com um círculo, foram racionalmente testados para possibilidades de execução de síntese. Todas as moléculas propostas foram desenhadas em plataformas computacionais *Molinspiration* (https://www.molinspiration.com) para obter os valores de bioatividade previstos usando a metodologia de relação quantitativa estrutura-atividade (*QSAR*) e gerar seus códigos *SMILES* (fluxograma 1).

Figura 1. Grupo farmacofórico derivado de quinazolinas:

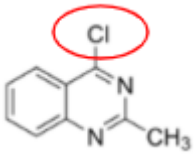
Ethyl4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline-2-carboxylate



4-Chloro-2-(chloromethyl)quinazoline



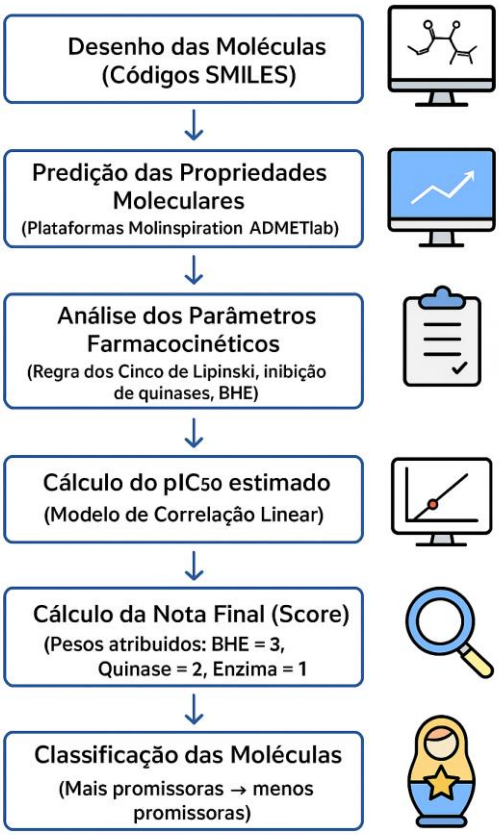
4-Chloro-2-methyl-quinazoline



Fonte: Autora do trabalho, 2025.

Desta forma, todas as moléculas propostas foram submetidas em plataformas computacionais para avaliar parâmetros farmacocinéticos. A plataforma computacional *Molinspiration* (https://www.molinspiration.com/) permitiu selecionar moléculas com probabilidade para biodisponibilidade oral de acordo com a "**Regra dos cinco de Lipinsk**". Além da biodisponibilidade oral, outros parâmetros também foram avaliados, como a capacidade de inibição de quinases e enzimas. Tal resultado, também pode ser apresentado como capacidade de uma molécula apresentar-se bioativa.

Fluxograma 1. Etapas metodológicas do estudo computacional para seleção de moléculas promissoras.



Fonte: Autora do trabalho.

Parâmetros farmacocinéticos e capacidade das moléculas deste estudo em atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) foram avaliados através da plataforma computacional *ADMETlab* (https://admet.scbdd.com/) de modo que as moléculas submetidas à plataforma pudessem ter esses parâmetros calculados. As moléculas que não apresentaram bons parâmetros farmacocinéticos foram excluídas deste estudo, uma vez que tal estudo tem como objetivo selecionar as moléculas mais promissoras, que apresentam capacidade de atravessar a BHE, capacidade de inibir quinases e serem sintetizadas.

2.2 MODELO DE CORRELAÇÃO LINEAR

A correlação linear foi feita usando os dados computacionais e experimentais. Para fazer a correlação são necessários valores computacionais e experimentais na mesma proporção. Para esta proporção, todos os valores de *pIC50* são multiplicados por dez. A equação de correlação linear fornece uma equação linear com um coeficiente de correlação (R^2). A equação linear e R^2 são usados para obter a estimativa de *pIC50* de novas moléculas que têm uma bioatividade prevista computacionalmente. Desta forma, foi possível correlacionar a probabilidade das moléculas inibirem quinases através da equação da reta e determinar o valor de *pIC50* estimado de cada molécula.

2.3 CÁLCULO PARA DETERMINAR O *SCORE*

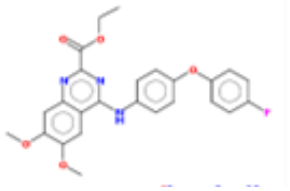
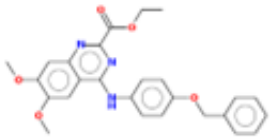
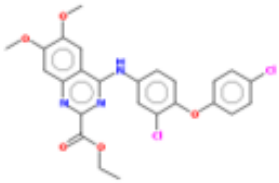
Foram realizados cálculos para determinar o *Score* de todas as moléculas propostas neste estudo (moléculas mais promissoras > moléculas menos promissoras). Para isso, foi adotado pesos para os principais critérios deste estudo: capacidade de atravessar a BHE – peso 3, capacidade de ser inibidor de quinase - peso 2 e inibidor de enzima - peso 1. Realizou-se cálculos multiplicando o valor de cada peso pelo seu respectivo parâmetro.

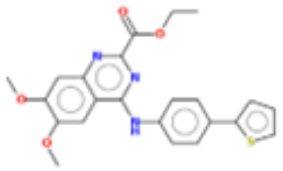
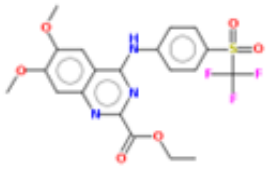
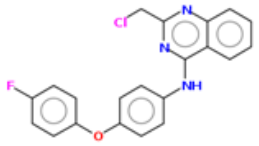
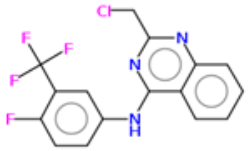
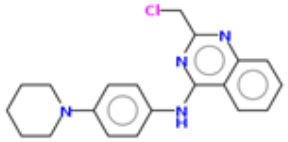
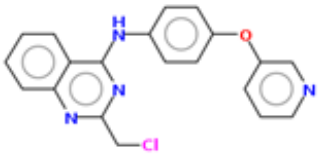
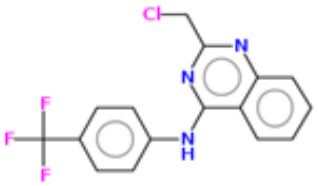
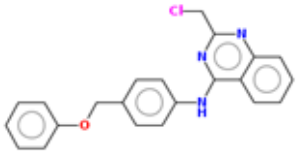
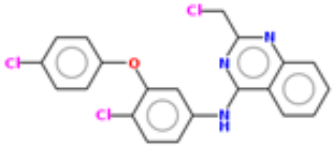
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

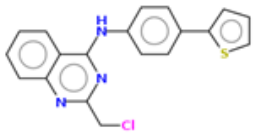
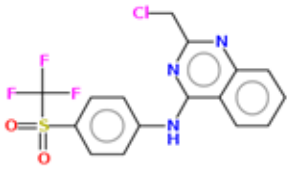
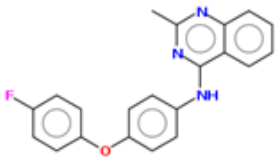
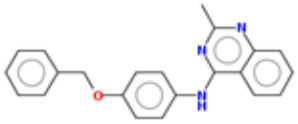
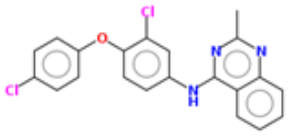
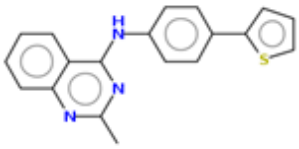
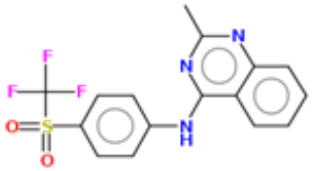
As avaliações das características farmacocinéticas e propriedades de boa biodisponibilidade oral, inibidor de quinases, capacidade de atravessar a BHE resultaram nos ANEXOS I e II, no anexo III e IV estão os resultados da classificação das moléculas.

No presente trabalho os potenciais farmacológicos das moléculas propostas foram explorados através das ferramentas computacionais avaliando parâmetros farmacocinéticos. Os parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos levantados pelo software *ADMETlab* preveem o comportamento do composto dentro do organismo, essas previsões são fundamentais para auxiliar na seleção de compostos com maior probabilidade de sucesso no desenvolvimento de medicamentos. Ao fornecer informações também sobre biodisponibilidade, o *ADMETlab* ajuda a identificar candidatos promissores com boa absorção e disponibilidade sistêmica, além de auxiliar na otimização de moléculas para melhorar suas propriedades farmacocinéticas.

Tabela 1. Avaliação da Regra de Lipinski e biodisponibilidade oral .

Moléculas	Avaliação da Regra de Lipinski
Molécula 3	
Molécula 15	
Molécula 16	

Molécula 18	
Molécula 19	
Molécula 22	
Molécula 23	
Molécula 24	
Molécula 26	
Molécula 27	
Molécula 34	
Molécula 35	

Molécula 37	
Molécula 38	
Molécula 41	
Molécula 53	
Molécula 54	
Molécula 56	
Molécula 57	

Fonte: Autora do trabalho, 2025.

A tabela 1 demonstra avaliação da **Regra de Lipinski** e a probabilidade de biodisponibilidade oral das moléculas. De acordo com os cálculos realizados, sendo avaliadas seus perfis farmacocinéticos **in silico** neste estudo, em relação à violação da regra de cinco de **Lipinski** as moléculas **3,15,16,18,19,22,23,24,26,27,34,35,37,38,41,53,54,56 e 57** tiveram violações da regra, elas apresentaram violação do requisito LogP seus valores foram >5. No entanto, todas as demais moléculas não violam nenhum requisitos desta regra, destacando-se como possíveis moléculas com biodisponibilidade oral é provável boa absorção. Portanto, essa primeira abordagem permitiu excluir

moléculas consideradas pobres em biodisponibilidade oral, ou seja, que provavelmente possuem má absorção.

Na tabela 2 é possível observar os resultados da avaliação para provável capacidade de inibir enzimas, dentre as 57 moléculas avaliadas, as moléculas **20 e 39** se destacaram, com valores > que 0,50, as demais apresentaram valores inferiores. Foram selecionadas moléculas com valores maiores que 0,50, pois demonstram que estas moléculas têm a possibilidade de 50% de inibição.

Tabela 2. Avaliação das moléculas para capacidade de inibir enzimas.

Molécula	Capacidade de inibir enzimas
Molécula 20 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,07 Modulador do canal iônico 0,14 Inibidor da quinase 0,54 Ligante do receptor nuclear -0,36 Inibidor da protease -0,27 Inibidor enzimático 0,51 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,51
Molécula 39 miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,26 Modulador de canal iônico 0,15 Inibidor de quinase 0,78 Ligante do receptor nuclear -0,23 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático 0,59 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,59

Fonte: Autora do trabalho, 2025.

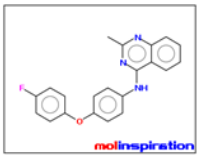
Os resultados dos cálculos para probabilidade de inibição de quinases e inibição de enzimas foram obtidos pelo uso da plataforma computacional *Molinspiration* (Anexo I e II). Tal plataforma utiliza fragmentos de moléculas que já foram testadas experimentalmente *in vitro* para criar um modelo de relação estrutura atividade (QSAR) calibrado e validado. Assim, quando novas moléculas propostas são inseridas neste modelo, o mesmo poderá predizer possibilidade de inibição das quinases e das enzimas baseando-se nesta relação QSAR (https://www.molinspiration.com/docu/midv/index.html).

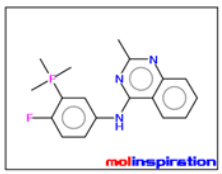
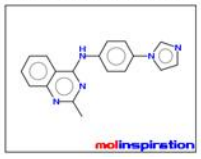
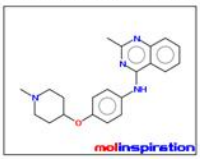
A análise de inibição de quinase foi de grande relevância para este estudo. As enzimas quinases são responsáveis pela fosforilação de proteínas que podem ativar estímulos intracelulares e extracelulares importantes no controle da atividade dessas proteínas (SILVA et al., 2009). Tais proteínas regulam diversas funções como o ciclo celular, proliferação, diferenciação, mobilidade e a sobrevivência ou morte celular. Para que essas enzimas sejam desreguladas, também há ativação através da fosforilação, porém, ocorre uma ativação anormal por algum oncogênese e consequentemente essa proteína quinase desempenha sua função de modo a auxiliar na formação de tumores e crescimento de células cancerígenas, proliferando essas células em excesso, impedindo a apoptose, entre outros mecanismos. Através dessas informações diversas drogas estão sendo produzidas na intenção de inibir o local de ligação do ATP inibindo assim, por exemplo, a cascata de

sinalização, fazendo com que não ocorra a divisão celular (LOPES et al., 2009; AZEVEDO et al., 2017).

As moléculas que apresentaram resultados promissores como possíveis inibidores de quinases estão apresentadas na tabela 3 abaixo:

Tabela 3. Avaliação para função de inibir quinases.

Molécula	Inibidor de quinase
Molécula 20 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v Ligante GPCR 0,07 Modulador do canal iônico 0,14 Inibidor da quinase 0,54 Ligante do receptor nuclear -0,36 Inibidor da protease -0,27 Inibidor enzimático 0,51 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,54
Molécula 26 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,08 Modulador de canal iônico 0,20 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,30 Inibidor de protease -0,12 Inibidor enzimático 0,19 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,47
Molécula 32 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,04 Modulador de canal iônico 0,24 Inibidor de quinase 0,37 Ligante do receptor nuclear -0,68 Inibidor de protease -0,24 Inibidor enzimático 0,21 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,37
Molécula 39 miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,26 Modulador de canal iônico 0,15 Inibidor de quinase 0,78 Ligante do receptor nuclear -0,23 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático 0,59 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,78
Molécula 40 miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,17 Modulador de canal iônico 0,01 Inibidor de quinase 0,46 Ligante do receptor nuclear -0,37 Inibidor de protease -0,18 Inibidor enzimático 0,10 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,46
Molécula 41 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,15 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,17 Inibidor de protease -0,18 Inibidor enzimático 0,13 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,47

Molécula 42 miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(F)c(F(C)(C)C)c1)c2ccccc2n3  Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,13 Modulador de canal iônico 0,07 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático 0,12 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,47
Molécula 43 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-[4-(1-piperidil)fenil]quinazolin-4-amina Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,23 Modulador de canal iônico 0,10 Inibidor de quinase 0,43 Ligante do receptor nuclear -0,29 Inibidor de protease -0,20 Inibidor enzimático 0,13 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,43
Molécula 44 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,28 Modulador de canal iônico 0,13 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,08 Inibidor enzimático 0,17 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,47
Molécula 45 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,26 Modulador de canal iônico 0,21 Inibidor de quinase 0,69 Ligante do receptor nuclear -0,16 Inibidor de protease -0,09 Inibidor enzimático 0,25 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,69
Molécula 51 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,23 Modulador de canal iônico 0,25 Inibidor de quinase 0,59 Ligante do receptor nuclear -0,56 Inibidor de protease -0,24 Inibidor enzimático 0,28 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,59
Molécula 54 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,12 Modulador do canal iônico -0,06 Inibidor da quinase 0,46 Ligante do receptor nuclear -0,20 Inibidor da protease -0,26 Inibidor enzimático 0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,46
Molécula 55 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,30 Modulador de canal iônico 0,13 Inibidor de quinase 0,50 Ligante do receptor nuclear -0,27 Inibidor de protease -0,08 Inibidor enzimático 0,20 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,50

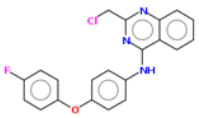
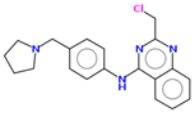
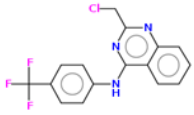
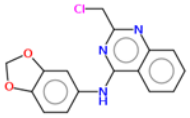
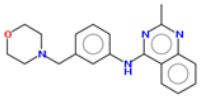
Molécula 56 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,12 Modulador de canal iônico 0,01 Inibidor de quinase 0,54 Ligante do receptor nuclear -0,28 Inibidor de protease -0,32 Inibidor enzimático 0,15 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA	0,54

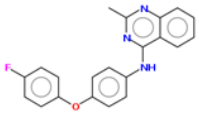
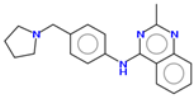
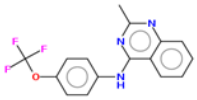
Fonte: Autora do trabalho, 2025.

Dentre as 57 moléculas avaliadas, as que apresentaram potencial para função de inibir quinases, foram as moléculas **20,39,45,51 e 56** estas se destacaram, pois obtiveram valores > 0,50.

Os parâmetros analisados foram levados em consideração os estudos **in silico** pelo software *ADMETlab* para prever a solubilidade e sua permeação a barreira hematoencefálica das moléculas estudadas (ANEXO II).

Tabela 4. Parâmetro farmacocinético da distribuição das moléculas, capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica.

Molécula	Capacidade em atravessar BHE %
Molécula 22 	0,99
Molécula 25 	0,99
Molécula 27 	0,99
Molécula 30 	0,99
Molécula 40 	0,99

Molécula 41 	0,99
Molécula 44 	0,99
Molécula 46 	0,99

Fonte: Autora do trabalho, 2025.

A Tabela 4 apresenta a avaliação do parâmetro farmacocinético da distribuição das moléculas, nos possibilitou avaliar moléculas com boa possibilidade para atravessar a barreira hematoencefálica, dentre elas, as moléculas 22,25,27,30,40,41,44 e 46 apresentaram boa permeabilidade com valores > 90%.

A permeação da barreira hematoencefálica, é essencial para a homeostase e proteção do sistema nervoso central, garantindo um ambiente adequado para o seu funcionamento. Dessa forma, fármacos capazes de penetrá-la são capazes de desencadear efeitos terapêuticos e colaterais no sistema nervoso central (BALLABH; BRAUN; NEDERGAARD, 2004). Portanto, o desenvolvimento de estratégias de entrega de medicamentos que possam contornar ou atravessar a barreira hematoencefálica de forma seletiva é uma área ativa de pesquisa na busca por tratamentos de doenças cerebrais. Enquanto fármacos com alto potencial citotóxico não devem preferencialmente atravessá-la (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Devido a seletividade da BHE em limitar a entrada de medicamentos, biomoléculas entre outras substâncias no sistema nervoso central, é de suma importância que as moléculas em alvo para este estudo sejam capazes de atravessá-la para terem sua total ação no SNC.

A elaboração de modelos matemáticos pode permitir correlacionar variáveis. Tais modelos são amplamente utilizados em química medicinal para desenvolver novas moléculas com potencial capacidade de serem novos fármacos (ANTUNES,2006). Um modelo capaz de fazer uma correlação entre a capacidade de inibição de quinase e atividade biológica (*pIC50*) foi construído com um R^2 acima de 0,7 (gráfico 1). Segundo Dancey et al., 2006 um R^2 acima de 0,7 pode ser considerado forte em termos de pontuação, uma característica importante para calibrar o modelo em estudo (JACOB, 1988). Desta forma, um modelo para correlação entre duas variáveis: *pIC50* e bioatividade preditiva foi obtido.

Portanto, a bioatividade preditiva para cada quinazolina foi obtida usando o software de computação *Molinspiration* (www.molinspiration.com/cgi-bin/properties). Contudo, foi possível propor novas moléculas e seus respectivos valores de *pIC50* estimados pelo método Correlação linear entre *pIC50* e dados calculados para inibição computacional de quinases.

O modelo de correlação linear desenvolvido neste estudo foi elaborado a partir da relação entre os valores experimentais de atividade biológica (*pIC50*) e os valores de bioatividade previstos computacionalmente obtidos pela plataforma Molinspiration, utilizando a metodologia QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship). Para permitir a comparação direta entre as variáveis, os valores de bioatividade preditiva foram ajustados por um fator de escala, mantendo a proporcionalidade entre os dados. A partir desses valores, foi gerada uma equação de regressão linear que expressa a relação matemática entre as duas variáveis, de acordo com a forma geral:

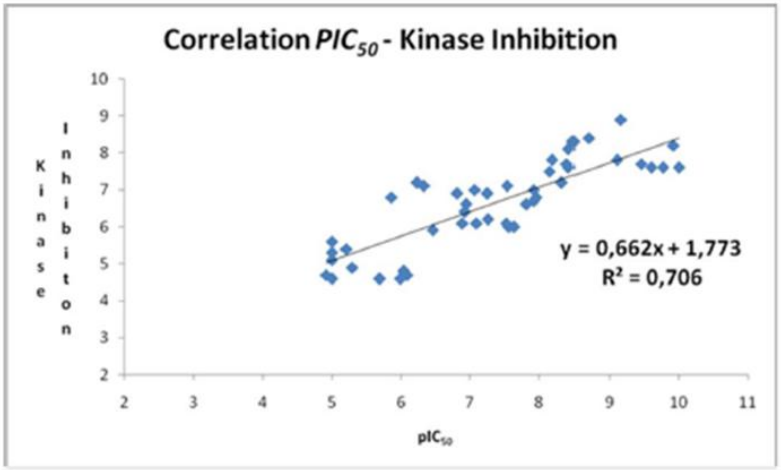
$$\mathbf{y = ax+b} \quad (1)$$

$$y = 0{,}662x + 1{,}773 \quad (2)$$

$$pIC50 = a \times (bioatividade\ prevista) + b \quad (3)$$

A análise dos resultados demonstrou um coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,706, conforme apresentado na Figura 1, o que indica uma correlação positiva e forte entre os dados experimentais e os previstos. De acordo com Dancey e Reidy (2006), valores de R^2 acima de 0,7 são considerados indicativos de forte associação, evidenciando a consistência e a confiabilidade do modelo proposto. Dessa forma, o gráfico de correlação linear comprova que o método desenvolvido é capaz de estimar, com boa precisão, o comportamento biológico das moléculas analisadas. Esse resultado valida o uso do modelo para predição de atividade biológica (pIC_{50}) de novas quinazolinas, possibilitando a seleção de compostos mais promissores como inibidores de quinase, sem a necessidade de ensaios biológicos preliminares.

Gráfico 1. Correlação linear entre pIC50 e dados calculados para inibição computacional de Quinases.

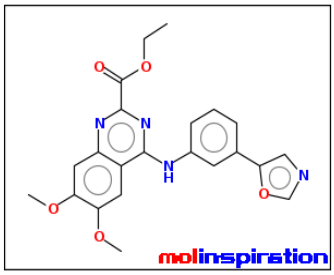


Fonte: ANTUNES, 2017.

A correção não interfere na avaliação da capacidade de inibição da quinase, mas permitiu inserir os valores de *pIC50* na mesma proporção da inibição da quinase. Assim, por exemplo, o resultado da capacidade de inibição da quinase para a molécula 1 (Fig. 2) foi de 0,39 e ao utilizar o fator de correção foi de 4,35 O resultado obtido para a molécula 2 foi de 0,18 e após utilizar o fator de correção foi de 2,96.

Figura 2. Cálculo da Molécula 1.

miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4



Pontuação de bioatividade da inspiração M

Ligante GPCR	0,03
Modulador do canal iônico	-0,01
Inibidor da quinase	0,39
Ligante do receptor nuclear	-0,18
Inibidor da protease	-0,35
Inibidor enzimático	0,23

Obter dados como texto (para copiar / co

Obtenha a geometria 3D BETA

Y=0,662x + 1,773

(R^2 =0,706)

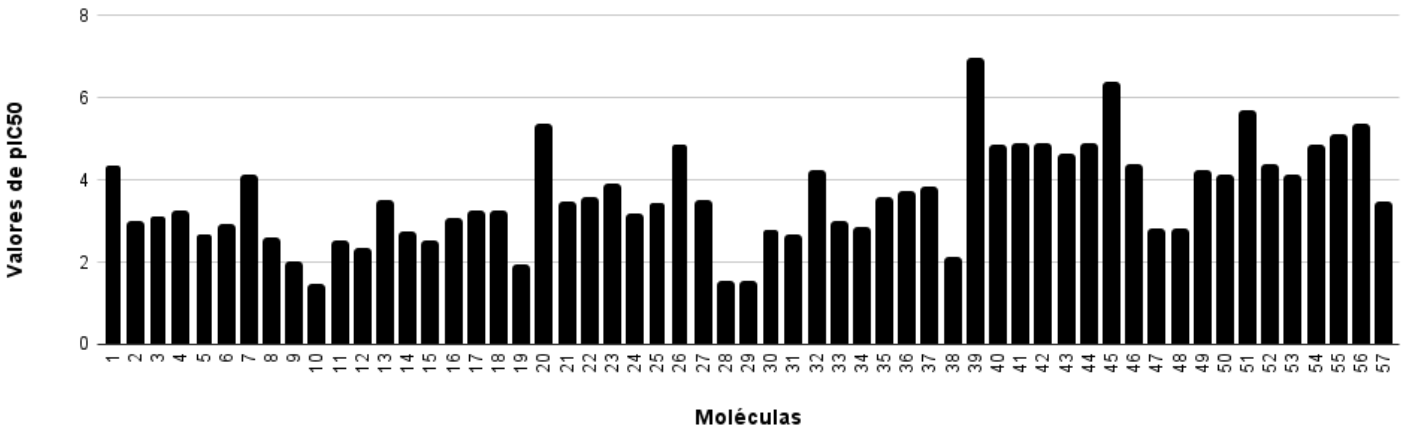
pIC_{50} = 0,662 x (0,39x10) + 1,773

Molécula 1 - pIC_{50} = 4,35

Fonte: Autores.

Os resultados obtidos desta avaliação foram gerados pela correlação entre as duas variáveis (*pIC50* e bioatividade preditiva) o que permitiu fazer a estimativa de *pIC50* ou atividade biológica para todas novas moléculas propostas pelo trabalho como possíveis inibidores de quinases, demonstrados nos gráficos 2.

Gráfico 2. Resultados dos valores de pIC50 estimado das moléculas.

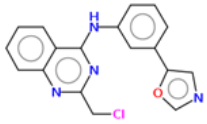
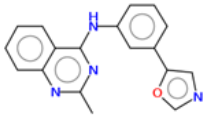
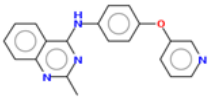
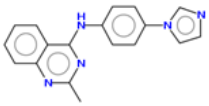


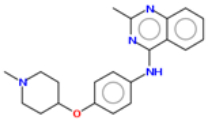
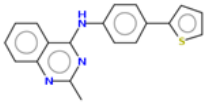
Fonte: Autora do trabalho, 2025.

No gráfico 2, podemos observar os resultados das 57 moléculas estudadas com potencial para inibir quinases segundo o valor estimado de *pIC50*.

Na tabela 5,estão descritos os resultados dos valores estimados de *pIC50* das moléculas que se destacaram, dentre elas 20,39,45,51,55,56 apresentaram valores >5,0. As moléculas 39 e 45 apresentaram valores > 6,0.

Tabela 5. Resultados dos valores de pIC50 estimado das moléculas mais promissoras.

Moléculas	Valores de pIC50 estimado
Molécula 20 	5,35
Molécula 39 	6,94
Molécula 45 	6,34
Molécula 51 	5,68

Molécula 55 	5,08
Molécula 56 	5,35

Fonte: Autora do trabalho, 2025.

Esses resultados reforçam à grande relevância da capacidade dessas moléculas em inibir quinases e devido essas enzimas estarem relacionadas com câncer atribuiu-se a esse parâmetro um peso 2 (ANEXO III). A probabilidade de cada molécula ser considerada um bom inibidor de enzimas também foi avaliada, mas como isso é um parâmetro bastante amplo em relação ao desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de câncer, foi atribuído a este parâmetro peso 1. Existem algumas evidências em relação à inibição de enzimas ser importante para o tratamento de câncer, por exemplo, nos casos das enzimas β-glicuronidase e nitroredutase que quando tem sua produção diminuída pode ocasionar a hidrólise de compostos carcinogênicos diminuindo as substâncias nocivas (DENIPOTE et al., 2010). Alguns estudos também demonstram a importância de enzimas proteolíticas no processo de invasão tumoral (CAPELOZZI, 2009).

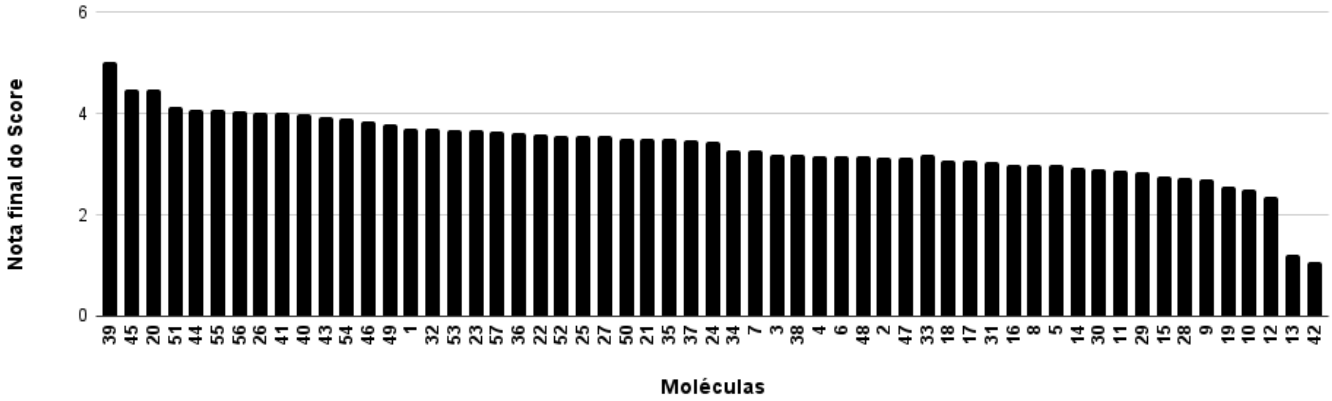
No presente estudo, uma molécula que tenha capacidade de atravessar a BHE é extremamente relevante. Assim, foi definido para esse parâmetro peso 3, uma vez que as moléculas mais promissoras deste estudo podem ser consideradas para tratamento de câncer cerebral. Nesse sentido, para que um fármaco tenha a ação desejada no local do tumor cerebral, é necessário que ele atravesse a BHE.

A classificação para determinar o *Score* das moléculas estudadas, foi realizada considerando os três parâmetros mais importantes abordados: capacidade de atravessar a BHE que recebeu a denominação BBB do inglês blood–brain barrier; inibidor de quinase e inibidor de enzimas. Para cada um destes parâmetros foi atribuído peso 3, 2 e 1 respectivamente. Para cada molécula os valores destes parâmetros foram calculados e os resultados foram multiplicados pelo respectivo peso (ANEXO III).

Dessa forma, após a realização dos cálculos e multiplicações pelos respectivos pesos um valor final denominado “Nota total” foi obtido para cada molécula. Assim, as moléculas foram todas classificadas de acordo com a sua “Nota total”(ANEXO IV).

O Gráfico 3 apresenta os resultados da classificação das moléculas com base no 'peso' atribuído a cada parâmetro analisado, permitindo assim a obtenção dos valores de '*Score*' das moléculas mais promissoras deste estudo. Quanto maior o valor do *Score*, maior é o potencial promissor da molécula.

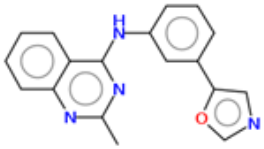
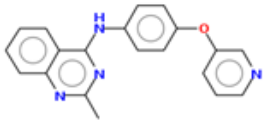
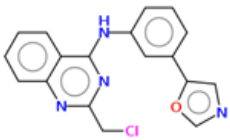
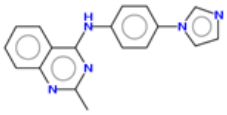
Gráfico 3. Classificação das moléculas em ordem decrescente em relação ao valor final do Score para moléculas mais promissoras neste estudo.

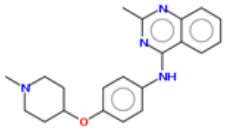


Fonte: Autora do trabalho,2025.

Na Tabela 6, estão descritos os resultados da classificação das moléculas com base na nota final do "*Score* " atribuída a cada uma. Dentre as 57 moléculas analisadas neste estudo, as moléculas 20, 39, 44, 45, 51, 55, 56, 26 e 41 obtiveram valores superiores a 4,0. Destaca-se, entretanto, a molécula 39 com valor > que 5,0

Tabela 6. Resultados da classificação das moléculas mais promissoras segundo a nota final do Score.

Classificação	Moléculas	Nota Final Score
1º	Molécula 39 	5,02
2º	Molécula 45 	4,48
3º	Molécula 20 	4,47
4º	Molécula 51 	4,13

5º	Molécula 44	4,08
6º	Molécula 55 	4,07

Fonte: Autora do trabalho,2025.

4 CONCLUSÃO

O glioblastoma é uma neoplasia agressiva e de sobrevida baixa. Apesar do conhecimento das causas genéticas e mecanismos de formação serem conhecidos, a eficiência do tratamento ainda é baixa, para a melhora da sobrevida dos pacientes. Neste estudo, foram selecionadas nove moléculas promissoras para síntese e futuros testes *in vitro*, utilizando abordagens **in silico** voltadas ao tratamento do glioblastoma. As moléculas **20, 39**, **44, 45, 51 e 55** apresentaram potencial para atravessar a barreira hematoencefálica, de acordo com a nota final do *Score*. Já as moléculas **20, 39, 45, 51, 54, 55, 56 e 57** mostraram-se promissoras na inibição de quinases, com base nos valores estimados de *pIC50*, indicando serem as mais promissoras. Portanto, através deste estudo **in silico**, pode-se destacar a molécula **39** como a mais promissora para a síntese e testes *in vitro*.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) — APQ-01789-21 e APQ-02506-22.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. As entidades financiadoras não tiveram papel no desenho do estudo; na coleta, análise ou interpretação dos dados; na redação do manuscrito; nem na decisão de publicar os resultados.

REFERÊNCIAS

ALDAZ, P., & AROZARENA, I. (2021). Tyrosine kinase inhibitors in adult glioblastoma: An (un)closed chapter? Cancers, 13(22), 5799.

ALQAHTANI, S. In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, v. 13, n. 11, p. 1147–1158, 2 nov. 2017.

ANTUNES, JOAO EUSTAQUIO; DE MOURA PEREIRA, MICHELLE BUENO, et al. New method for predict biological activity of kinases inhibitors. SCIREA Journal of Chemistry. V. 2, n. 2, April 2017.

ANTUNES, JOAO EUSTAQUIO; DE MOURA PEREIRA, MICHELLE BUENO. Rational Computational Study for New Kinase Inhibitors. Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry, v. 5, n. 3, p. 40-46, 2019.

ANTUNES JE, FREITAS MP AND RITTNER R. (2008a). Bioactivities of a series of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors as modelled by MIA-QSAR. Eur. Jour. Med. Chem. 43, 1632-1638.

ANTUNES JE, FREITAS MP, DA CUNHA EFF, RAMALHO TC AND RITTNER R. (2008b) In silico prediction of novel phosphodiesterase type-5 inhibitors derived from Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil. Bioorg. Med. Chem. 16, 7599-7606.

AZEVEDO, LIVIANE D. de et al. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. Química Nova, v. 40, p. 791-809, 2017.

BAIN, JENNY et al. The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update. Biochemical Journal, v. 408, n. 3, p. 297-315, 2007.

BALLABH P, BRAUN A, NEDERGAARD M. A barreira hematoencefálica: uma visão geral: estrutura, regulação e implicações clínicas. Neurobiol Dis. 2004 Jun; 16 (1):1-13.

BANERJEE, P. et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Research, v. 46, n. W1, p. W257–W263, 2 jul. 2018.

BIOATIVAS: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1, 3, 4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. Química Nova, v. 41, p. 110-115, 2018.

BRIDGES AJ, ZHOU H, CODY DR, REWCASTLE GW, MCMICHAEL A, SHOWALTER HDH, FRY DW, KRAKER AJ AND DENNY WA. (1996). Tyrosine Kinase Inhibitors. An Unusually Steep Structure−Activity Relationship for Analogues 4-(3-Bromoanilino)-6,7-dimethoxyquinazoline (PD 153035), a Potent Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor. Jour. Med. Chem. V.,39,p. 267-276.

CAPELOZZI, VERA LUIZA. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 35, p. 375-382, 2009.

DANCEY C AND REIDY J. (2006). Estatística Sem Matemática para Psicologia: Usando SPSS para Windows. 5. ed. Porto Alegre, Artmed.

DIAS, T. A. O., COUT, D. S., & CARDOSO, E. J. R. (2022). Quality of life in glioblastoma after the introduction of temozolomide: A systematic review. Research, Society and Development. v. 11, p.15.

DRESEMANN G. Temozolomide in malignant glioma. OncoTargets Ther. 2010. v.3, p. 139-46.

DOYTCHINOVA, I. (2022). Drug Design—Past, Present, Future. Molecules, v.27, p.5, 1496. https://doi.org/10.3390/molecules27051496.

FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., PARKIN, D. M., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., & BRAY, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview.International Journal of Cancer. Advance online publication.

FERNANDES GS, ANTUNES JE, PEREIRA MBM, MARINHO ACB, MACHADO B, MOREIRA ACS, FREITAS MP AND LANG K. (2015). In silico Pharmacokinetics Studies for Quinazolines Proposed as EGFR Inhibitors. Open Jour. Med. Chem. 5, 106-115.

FERREIRA, L. et al. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. Molecules, v. 20, n. 7, p. 13384–13421, 22 jul. 2015.

FRY, David W. et al. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Science, v. 265, n. 5175, p. 1093-1095, 1994.

GOLAN, David et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2009.

HUANG PH, CAVENEE WK, FURNARI FB, WHITE FM. Uncovering therapeutic targets for glioblastoma: a systems biology approach. Cell Cycle. 2007. 6(22):2750 4.

JACOB C. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2.ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

KAUR, T. et al. Molecular Docking in Formulation and Development. Current Drug Discovery Technologies, v. 16, n. 1, p. 30–39, 2019.

KONTOYIANNI, M. Docking and Virtual Screening in Drug Discovery. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), v. 1647, p. 255–266, 2017.

LACROIX M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J. Neurosurg. 2001. 95(2):190-8.

LOPES, NEI R.; ABREU, MARIA THERESA CL. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, p. 449-453, 2009.

LOUIS DN. et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4a edição (vol 1) IARC/WHO Geneva. 2007.

MIKOVSKI, DANIELE et al. Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 12, n. 13, p. 29-43, 2018.

MOLINARO, A.M., TAYLOR, J.W., WIENCKE, J.K., & WRENSCH, M.R. (2019). Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nature Reviews Neurology, 15(7), 405-41721(6):720-7.

MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS. Disponível em: <https://www.molinspiration.com/>.

MORRIS, G. M.; LIM-WILBY, M. Molecular Docking. Em: KUKOL, A. (Ed.). Molecular Modeling of Proteins. Methods Molecular BiologyTM. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. p. 365–382.

PATEL NP, LYON KA, HUANG JH. The effect of race on the prognosis of the glioblastoma patient: a brief review. Neurological research. 2019; 41(11), 967-971.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 18, p. 4331, jan. 2019.

REWCASTLE, G. W. et al. Synthesis of 4-(Phenylamino) pyrimidine Derivatives as ATP-Competitive Protein Kinase Inhibitors with Potential for Cancer Chemotherap. Current Organic Chemistry, v. 4, n. 7, p. 679-706, 2000.

ROUSSEAU A, MOKHTARI K, DUYCKAERTS C. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed? Curr Opin Neurol. 2008.

SANAI N, BERGER MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery. 2008

SANTOS, T. S. Uso da Bioinformática para selecionar moléculas candidatas a fármacos.2022. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação). Instituto Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora. Governador Valadares.83 f.2022.

SILVA B. V, et al., Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos, Quim. Nova, Vol. 32, No. 2, 453-462, 2009.

STANZIONE, F.; GIANGRECO, I.; COLE, J. C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. Em: Progress in Medicinal Chemistry. [s.l.] Elsevier, 2021. v. 60p. 273–343.

TABATABAI G. et al. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. Acta Neuropathol. 2010.120(5):585-92.

VERLI, H. (Org.). Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular. 1ª edição: SBBq, 2014.

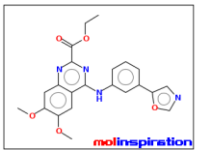
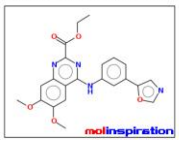
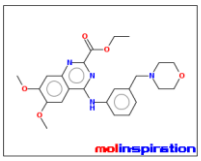
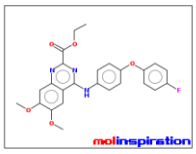
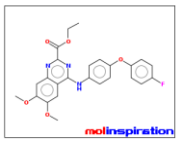
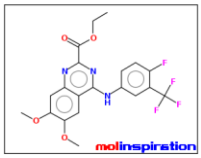
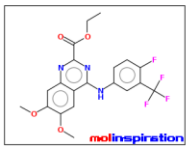
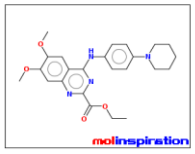
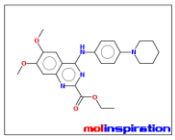
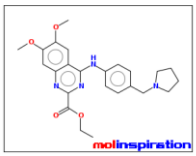
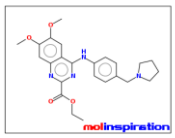
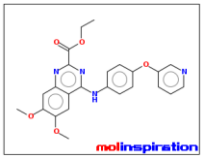
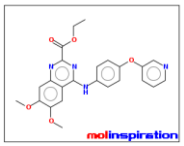
WEININGER, D. SMILES, A chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, v. 28, n. 1, p. 31–36, 1 fev. 1988.

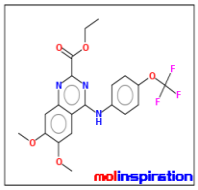
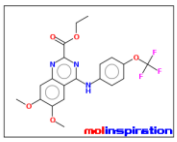
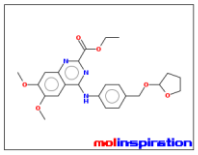
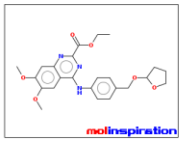
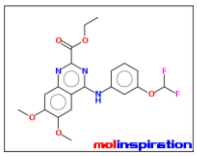
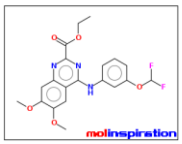
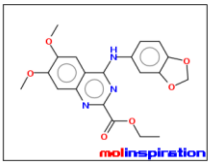
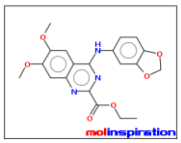
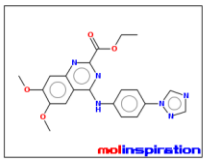
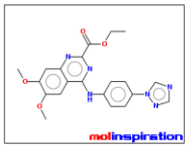
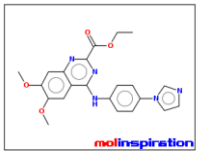
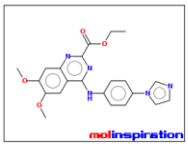
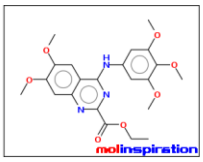
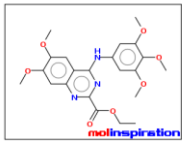
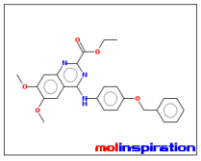
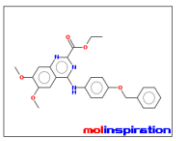
WELLER M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma. Swiss Med Wkly. 2011. 141:w13210.

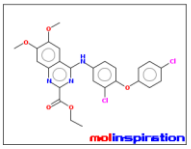
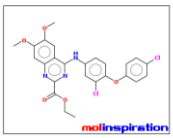
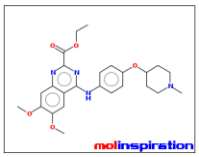
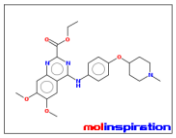
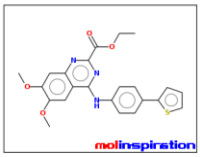
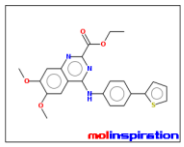
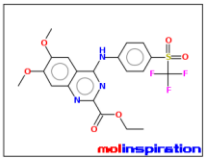
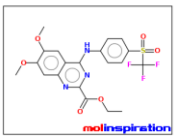
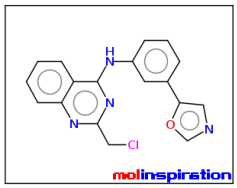
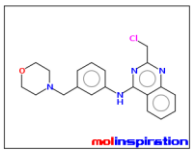
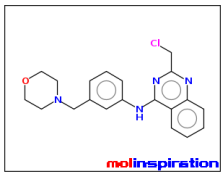
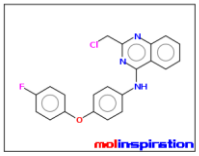
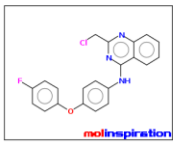
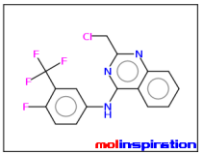
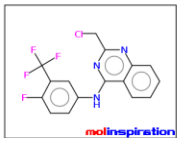
WOLFF JE. et al. Nitrosourea efficacy in high-grade glioma: a survival gain analysis summarizing 504 cohorts with 24193 patients. J Neurooncol. 2008. 88(1):57-63.

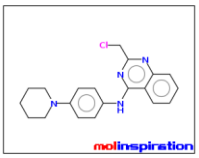
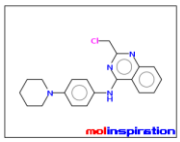
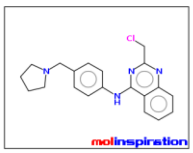
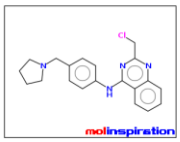
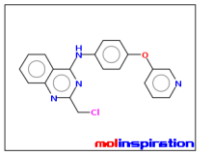
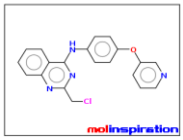
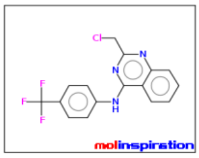
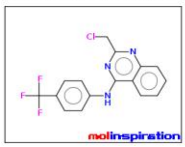
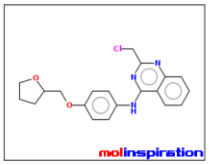
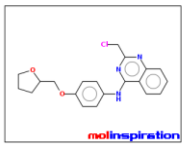
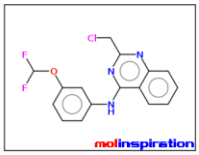
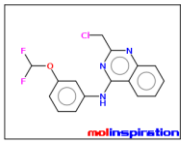
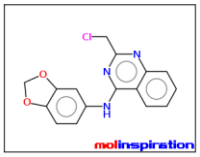
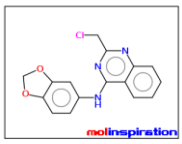
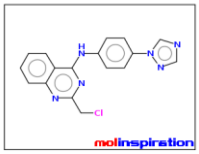
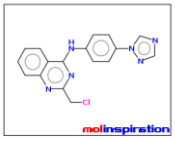
ANEXO I: Cálculo de Propriedades Moleculares: Pontuação de Bioatividade das moléculas:

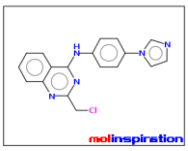
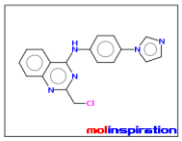
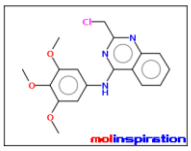
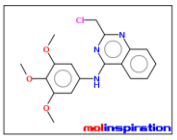
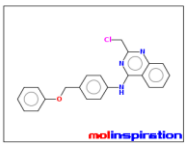
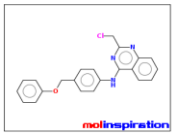
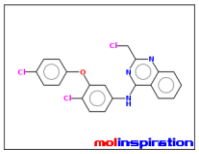
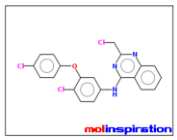
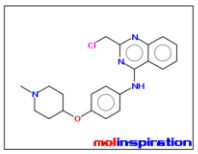
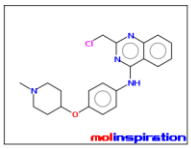
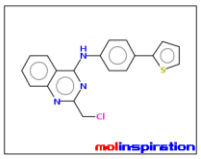
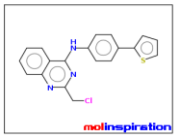
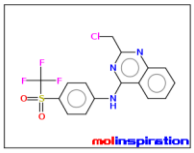
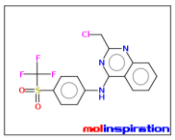
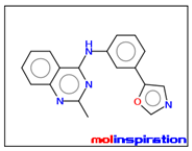
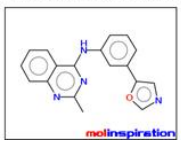
Tabela 7

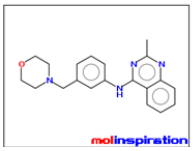
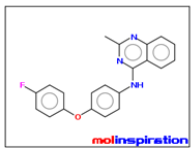
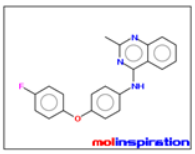
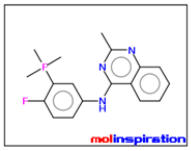
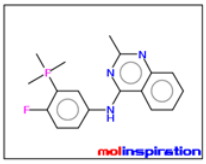
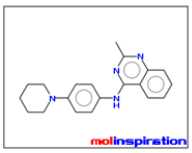
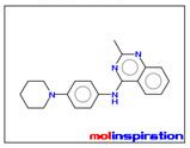
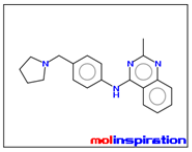
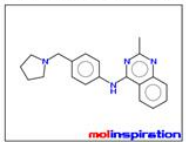
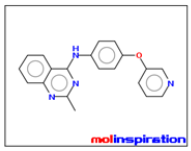
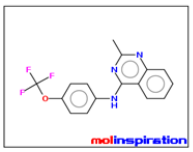
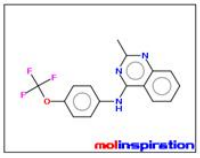
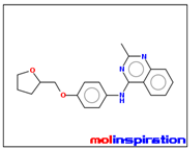
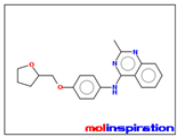
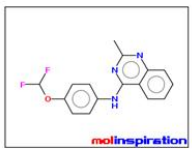
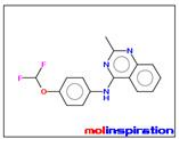
Moléculas	Cálculos das propriedades moleculares	Cálculos das pontuações de bioatividade
Molécula 1	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,77 TPSA 108,62 natoms 31 SM 420,43 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 364,78	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,03 Modulador do canal iônico -0,01 Inibidor da quinase 0,39 Ligante do receptor nuclear -0,18 Inibidor da protease -0,35 Inibidor enzimático 0,23 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 2	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.21 TPSA 95.06 natoms 33 SM 452,51 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 410.89	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,02 Modulador de canal iônico -0,10 Inibidor de quinase 0,18 Ligante do receptor nuclear -0,30 Inibidor de protease -0,29 Inibidor enzimático -0,12 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 3	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,51 TPSA 91,82 natoms 34 SM 463,46 não 8 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 9 volume 401.28	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,04 Modulador de canal iônico -0,07 Inibidor de quinase 0,20 Ligante do receptor nuclear -0,14 Inibidor de protease -0,29 Inibidor enzimático -0,09 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 4	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(F)c(C(F)(F)F)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,58 TPSA 82,58 natoms 31 MM 439,37 não 7 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 352.19	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(F)c(C(F)(F)F)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022 Ligante GPCR 0,03 Modulador do canal iônico -0,01 Inibidor da quinase 0,22 Ligante do receptor nuclear -0,12 Inibidor da protease -0,33 Inibidor enzimático -0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 5	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,60 TPSA 85,82 natoms 32 MM 436,51 não 8 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 401.91	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,00 Modulador do canal iônico -0,05 Inibidor da quinase 0,14 Ligante do receptor nuclear -0,24 Inibidor da protease -0,30 Inibidor da enzima -0,11 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 6	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,79 TPSA 85,82 natoms 32 MM 436,51 não 8 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 401.91	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,04 Modulador do canal iônico -0,03 Inibidor da quinase 0,17 Ligante do receptor nuclear -0,26 Inibidor da protease -0,22 Inibidor enzimático -0,08 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 7	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.0 miLogP 4,27 TPSA 104,71 natoms 33 MM 446,46 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 392.19	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,04 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,35 Ligante do receptor nuclear -0,14 Inibidor de protease -0,23 Inibidor enzimático -0,01 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA

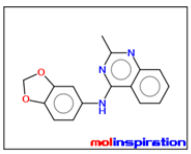
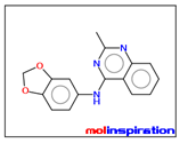
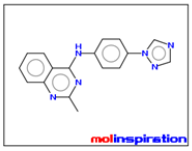
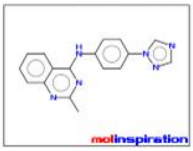
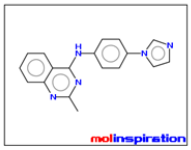
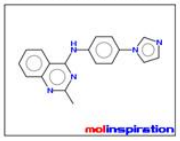
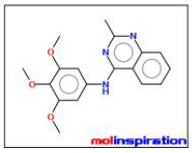
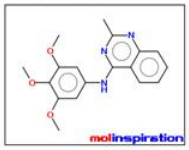
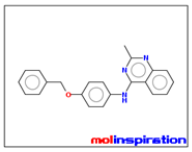
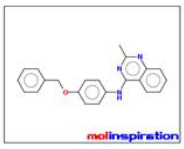
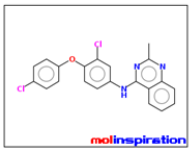
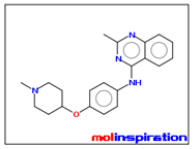
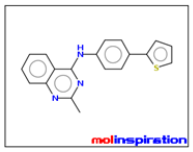
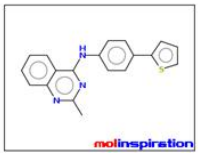
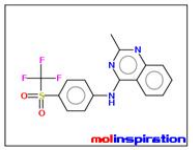
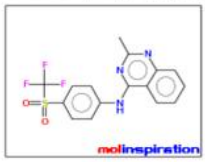
Molécula 8	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,56 TPSA 91,82 natoms 31 MM 437,37 não 8 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 356.24	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,02 Modulador de canal iônico 0,04 Inibidor de quinase 0,12 Ligante do receptor nuclear -0,09 Inibidor de protease -0,26 Inibidor enzimático -0,11 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 9	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(COC1CCCO1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.90 TPSA 101.05 natoms 33 SM 453,50 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 10 volume 407.12	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(COC1CCCO1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,18 Modulador de canal iônico 0,12 Inibidor de quinase 0,03 Ligante do receptor nuclear -0,22 Inibidor de protease -0,15 Inibidor enzimático 0,06 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 10	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1cccc(OC(F)F)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.18 TPSA 91.82 natoms 30 SM 419,38 não 8 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 351,63	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1cccc(OC(F)F)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,20 Modulador de canal iônico -0,23 Inibidor de quinase -0,05 Ligante do receptor nuclear -0,37 Inibidor de protease -0,79 Inibidor enzimático -0,16 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 11	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v20 miLogP 3,48 TPSA 101,05 natoms 29 397,39 MW não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 7 volume 339,88	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,08 Modulador de canal iônico -0,15 Inibidor de quinase 0,11 Ligante do receptor nuclear -0,38 Inibidor de protease -0,42 Inibidor enzimático -0,15 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 12	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022. miLogP 2,38 TPSA 113,30 natoms 31 SM 420,43 não 10 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 364,42	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022 Ligante GPCR -0,10 Modulador de canal iônico -0,11 Inibidor de quinase 0,08 Ligante do receptor nuclear -0,42 Inibidor de protease -0,34 Inibidor enzimático -0,20 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 13	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 2,92 TPSA 100,41 natoms 31 SM 419,44 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 368,57	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022 Ligante GPCR 0,00 Modulador de canal iônico 0,06 Inibidor de quinase 0,26 Ligante do receptor nuclear -0,43 Inibidor de protease -0,33 Inibidor enzimático 0,00 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 14	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1cc(OC)c(OC)c(OC)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.0 miLogP 3.22 TPSA 110.29 natoms 32 MM 443,46 não 10 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 10 volume 392,59	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1cc(OC)c(OC)c(OC)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.0 Ligante GPCR -0,08 Modulador de canal iônico -0,08 Inibidor de quinase 0,14 Ligante do receptor nuclear -0,30 Inibidor de protease -0,36 Inibidor enzimático -0,11 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 15	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,24 TPSA 91,82 natoms 34 SM 459,50 não 8 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 10 volume 413.15	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,04 Modulador de canal iônico -0,06 Inibidor de quinase 0,11 Ligante do receptor nuclear -0,18 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático -0,09 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA

Molécula 16	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,63 TPSA 91,82 natoms 35 MW 514,37 nON 8 nOHNH 1 nviolações 2 nrotb 9 volume 423.42	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,06 Modulador de canal iônico -0,16 Inibidor de quinase 0,19 Ligante do receptor nuclear -0,17 Inibidor de protease -0,34 Inibidor enzimático -0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 17	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,33 TPSA 95,06 natoms 34 MM 466,54 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 427,48	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,08 Modulador do canal iônico -0,00 Inibidor da quinase 0,22 Ligante do receptor nuclear -0,23 Inibidor da protease -0,21 Inibidor enzimático -0,03 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 18	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.17 TPSA 82.58 natoms 31 SM 435,50 não 7 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 8 volume 378.08	miSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,08 Modulador do canal iônico -0,12 Inibidor da quinase 0,22 Ligante do receptor nuclear -0,22 Inibidor da protease -0,38 Inibidor enzimático -0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 19	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022 miLogP 6.01 TPSA 116.73 natoms 33 MM 485,44 não 9 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 9 volume 378.69	miSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,05 Modulador de canal iônico -0,04 Inibidor de quinase 0,02 Ligante do receptor nuclear -0,21 Inibidor de protease -0,19 Inibidor enzimático -0,01 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 20	miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspir miLogP 4,52 TPSA 63,84 natoms 24 MM 336,78 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 282,69	miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,07 Modulador do canal iônico 0,14 Inibidor da quinase 0,54 Ligante do receptor nuclear -0,36 Inibidor da protease -0,27 Inibidor enzimático 0,51 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 21	miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,96 TPSA 50,28 natoms 26 MM 368,87 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 328.81	miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Molinspiration bioactivity score v2022.08 GPCR ligand -0.01 Ion channel modulator 0.01 Kinase inhibitor 0.25 Nuclear receptor ligand -0.49 Protease inhibitor -0.20 Enzyme inhibitor 0.04 Get data as text (for copy / paste). Get 3D geometry BETA
Molécula 22	miSMILES: Fc4ccc(Oc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3)cc4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,25 TPSA 47,05 natoms 27 MM 379,82 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 319.20	miSMILES: Fc4ccc(Oc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3)cc4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,01 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,27 Ligante do receptor nuclear -0,29 Inibidor de protease -0,20 Inibidor enzimático 0,07 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 23	miSMILES: Fc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3C(F)(F)F  Motor de propriedade Molinspiration v2022. miLogP 5,32 TPSA 37,81 natoms 24 MM 355,72 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 270.10	miSMILES: Fc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3C(F)(F)F  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,08 Modulador de canal iônico 0,15 Inibidor de quinase 0,32 Ligante do receptor nuclear -0,28 Inibidor de protease -0,25 Inibidor enzimático 0,08 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA

Molécula 24	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.34 TPSA 41.05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 319.82	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,04 Modulador de canal iônico 0,10 Inibidor de quinase 0,21 Ligante do receptor nuclear -0,43 Inibidor de protease -0,21 Inibidor enzimático 0,07 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 25	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,54 TPSA 41,05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 319.82	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,09 Modulador de canal iônico 0,13 Inibidor de quinase 0,25 Ligante do receptor nuclear -0,46 Inibidor de protease -0,10 Inibidor enzimático 0,11 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 26	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.02 TPSA 59.94 natoms 26 MM 362,82 não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 310.11	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,08 Modulador de canal iônico 0,20 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,30 Inibidor de protease -0,12 Inibidor enzimático 0,19 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 27	miSMILES: FC(F)(F)c3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,23 TPSA 37,81 natoms 23 MM 337,73 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 265.17	miSMILES: FC(F)(F)c3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,01 Modulador de canal iônico 0,16 Inibidor de quinase 0,26 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,27 Inibidor enzimático 0,07 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 28	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(OCC1CCCO1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v20 miLogP 4,76 TPSA 56,28 natoms 26 SM 369,85 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 6 volume 325.03	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(OCC1CCCO1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.0 Ligante GPCR -0,17 Modulador de canal iônico -0,17 Inibidor de quinase -0,04 Ligante do receptor nuclear -0,57 Inibidor de protease -0,45 Inibidor enzimático -0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 29	miSMILES: FC(F)Oc3cccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)c3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.0 miLogP 4,92 TPSA 47,05 natoms 23 MM 335,74 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 269,55	miSMILES: FC(F)Oc3cccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)c3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.0 Ligante GPCR -0,24 Modulador de canal iônico -0,14 Inibidor de quinase -0,04 Ligante do receptor nuclear -0,61 Inibidor de protease -0,88 Inibidor enzimático 0,01 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 30	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.0 miLogP 4.22 TPSA 56.28 natoms 22 MM 313,74 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 257,80	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,10 Modulador de canal iônico -0,04 Inibidor de quinase 0,15 Ligante do receptor nuclear -0,66 Inibidor de protease -0,43 Inibidor enzimático 0,02 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 31	[illegible]  Motor de propriedade Molinspiration v2022.0 miLogP 3.13 TPSA 68.53 natoms 24 MM 336,79 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 282.33	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,09 Modulador do canal iônico 0,03 Inibidor da quinase 0,13 Ligante do receptor nuclear -0,68 Inibidor da protease -0,26 Inibidor da enzima -0,04 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA

Molécula 32	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,67 TPSA 55,64 natoms 24 SM 335,80 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 286,49	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,04 Modulador de canal iônico 0,24 Inibidor de quinase 0,37 Ligante do receptor nuclear -0,68 Inibidor de protease -0,24 Inibidor enzimático 0,21 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 33	miSMILES: COc3cc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,96 TPSA 65,51 natoms 25 MM 359,81 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 6 volume 310.51	miSMILES: COc3cc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,12 Modulador de canal iônico -0,03 Inibidor de quinase 0,18 Ligante do receptor nuclear -0,58 Inibidor de protease -0,36 Inibidor enzimático 0,01 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 34	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(COc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,99 TPSA 47,05 natoms 27 MM 375,86 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 6 volume 331.07	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(COc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,03 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,16 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,19 Inibidor enzimático 0,08 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 35	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Cl)c(Oc1ccc(Cl)cc1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 7,37 TPSA 47,05 natoms 28 SM 430,72 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 341.34	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Cl)c(Oc1ccc(Cl)cc1)c2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,05 Modulador de canal iônico -0,06 Inibidor de quinase 0,27 Ligante do receptor nuclear -0,34 Inibidor de protease -0,25 Inibidor enzimático 0,06 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 36	miSMILES: CN4CCC(Oc3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3)CC4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.08 TPSA 50.28 natoms 27 SM 382,89 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 345,39	miSMILES: CN4CCC(Oc3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3)CC4  Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,12 Modulador de canal iônico 0,12 Inibidor de quinase 0,29 Ligante do receptor nuclear -0,40 Inibidor de protease -0,10 Inibidor enzimático 0,14 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 37	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,91 TPSA 37,81 natoms 24 SM 351,86 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 295,99	miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,07 Modulador do canal iônico 0,01 Inibidor da quinase 0,31 Ligante do receptor nuclear -0,41 Inibidor da protease -0,31 Inibidor enzimático 0,09 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 38	miSMILES: O=S(=O)(c3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3)C(F)(F)F  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,75 TPSA 71,95 natoms 26 SM 401,80 não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 296.60	miSMILES: O=S(=O)(c3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3)C(F)(F)F  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,03 Modulador do canal iônico 0,09 Inibidor da quinase 0,05 Ligante do receptor nuclear -0,39 Inibidor da protease -0,06 Inibidor enzimático 0,18 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 39	miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,92 TPSA 63,84 natoms 23 MM 302,34 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 268.92	miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,26 Modulador de canal iônico 0,15 Inibidor de quinase 0,78 Ligante do receptor nuclear -0,23 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático 0,59 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA

Molécula 40	miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,37 TPSA 50,28 natoms 25 MM 334,42 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 315.03	miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022 Ligante GPCR 0,17 Modulador de canal iônico 0,01 Inibidor de quinase 0,46 Ligante do receptor nuclear -0,37 Inibidor de protease -0,18 Inibidor enzimático 0,10 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 41	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,66 TPSA 47,05 natoms 26 MM 345,38 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 305.42	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2 Ligante GPCR 0,15 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,17 Inibidor de protease -0,18 Inibidor enzimático 0,13 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 42	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(F)c(F(C)(C)C)c1)c2ccccc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,24 TPSA 37,81 natoms 23 MM 316,38 não 3 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 288.38	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(F)c(F(C)(C)C)c1)c2ccccc2n3  Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.0 Ligante GPCR 0,13 Modulador de canal iônico 0,07 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,28 Inibidor enzimático 0,12 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 43	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-[4-(1-piperidil)fenil]quinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,75 TPSA 41,05 natoms 24 SM 318,42 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 306.05	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-[4-(1-piperidil)fenil]quinazolin-4-amina  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022. Ligante GPCR 0,23 Modulador de canal iônico 0,10 Inibidor de quinase 0,43 Ligante do receptor nuclear -0,29 Inibidor de protease -0,20 Inibidor enzimático 0,13 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 44	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,95 TPSA 41,05 natoms 24 SM 318,42 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 306.05	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,28 Modulador de canal iônico 0,13 Inibidor de quinase 0,47 Ligante do receptor nuclear -0,33 Inibidor de protease -0,08 Inibidor enzimático 0,17 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 45	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,42 TPSA 59,94 natoms 25 328,38 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 296.33	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,26 Modulador de canal iônico 0,21 Inibidor de quinase 0,69 Ligante do receptor nuclear -0,16 Inibidor de protease -0,09 Inibidor enzimático 0,25 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 46	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,71 TPSA 47,05 natoms 23 SM 319,29 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 260,38	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3  Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,19 Modulador de canal iônico 0,19 Inibidor de quinase 0,39 Ligante do receptor nuclear -0,09 Inibidor de protease -0,17 Inibidor enzimático 0,12 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 47	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCC1CCCO1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.17 TPSA 56.28 natoms 25 335,41 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 311.26	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCC1CCCO1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,00 Modulador de canal iônico -0,18 Inibidor de quinase 0,15 Ligante do receptor nuclear -0,45 Inibidor de protease -0,44 Inibidor enzimático -0,05 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 48	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)F)cc1)c2ccccc2n3 N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilquinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,35 TPSA 47,05 natoms 22 SM 301,30 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 255,77	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)F)cc1)c2ccccc2n3 N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilquinazolin-4-amina  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR -0,05 Modulador de canal iônico -0,14 Inibidor de quinase 0,15 Ligante do receptor nuclear -0,47 Inibidor de protease -0,89 Inibidor enzimático 0,09 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA

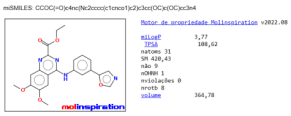
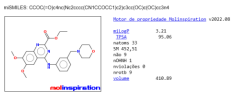
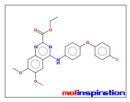
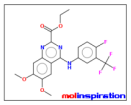
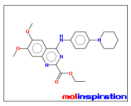
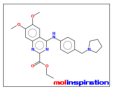
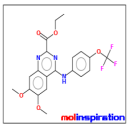
Molécula 49	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,63 TPSA 56,28 natoms 21 SM 279,30 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 2 volume 244.02	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,08 Modulador do canal iônico -0,04 Inibidor da quinase 0,37 Ligante do receptor nuclear -0,55 Inibidor da protease -0,45 Inibidor enzimático 0,09 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 50	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 2,54 TPSA 68,53 natoms 23 MM 302,34 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 268.56	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v20 Ligante GPCR 0,10 Modulador de canal iônico 0,03 Inibidor de quinase 0,35 Ligante do receptor nuclear -0,56 Inibidor de protease -0,26 Inibidor enzimático 0,02 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 51	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.07 TPSA 55.64 natoms 23 SM 301,35 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 272,71	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,23 Modulador de canal iônico 0,25 Inibidor de quinase 0,59 Ligante do receptor nuclear -0,56 Inibidor de protease -0,24 Inibidor enzimático 0,28 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 52	miSMILES: COc3cc(Nc1nc(C)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC 2-Metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)quinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,37 TPSA 65,51 natoms 24 325,37 MW não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 296,73	miSMILES: COc3cc(Nc1nc(C)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC 2-Metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)quinazolin-4-amina  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022. Ligante GPCR 0,06 Modulador do canal iônico -0,02 Inibidor da quinase 0,39 Ligante do receptor nuclear -0,46 Inibidor da protease -0,36 Inibidor enzimático 0,07 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 53	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-(4-fenilmetoxifenil)quinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,39 TPSA 47,05 natoms 26 341,41 MW não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 317.29	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-(4-fenilmetoxifenil)quinazolin-4-amina  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,14 Modulador de canal iônico 0,05 Inibidor de quinase 0,35 Ligante do receptor nuclear -0,20 Inibidor de protease -0,17 Inibidor enzimático 0,13 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 54	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,78 TPSA 47,05 natoms 27 MM 396,28 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 327.56	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,12 Modulador do canal iônico -0,06 Inibidor da quinase 0,46 Ligante do receptor nuclear -0,20 Inibidor da protease -0,26 Inibidor enzimático 0,10 Obter dados como texto (para copiar/colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 55	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,48 TPSA 50,28 natoms 26 348,45 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 331.62	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3ccccc3n4 Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,30 Modulador de canal iônico 0,13 Inibidor de quinase 0,50 Ligante do receptor nuclear -0,27 Inibidor de protease -0,08 Inibidor enzimático 0,20 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 56	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,32 TPSA 37,81 natoms 23 MM 317,42 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 3 volume 282.21	miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4  Pontuação de bioatividade de Molinspiration v2022.08 Ligante GPCR 0,12 Modulador de canal iônico 0,01 Inibidor de quinase 0,54 Ligante do receptor nuclear -0,28 Inibidor de protease -0,32 Inibidor enzimático 0,15 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA
Molécula 57	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6.16 TPSA 71.95 natoms 25 367,35 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 282.82	miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3  Pontuação de bioatividade da inspiração Molinspirati Ligante GPCR 0,15 Modulador de canal iônico 0,09 Inibidor de quinase 0,25 Ligante do receptor nuclear -0,26 Inibidor de protease -0,04 Inibidor enzimático 0,25 Obter dados como texto (para copiar / colar). Obtenha a geometria 3D BETA

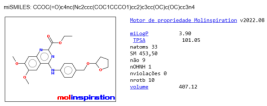
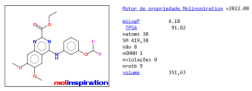
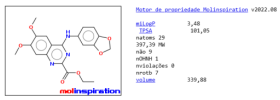
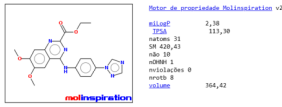
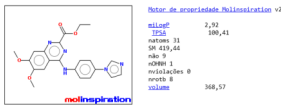
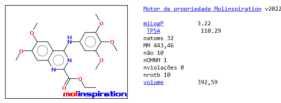
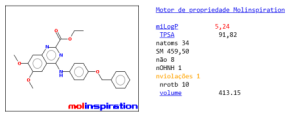
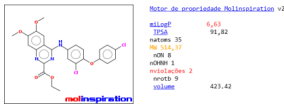
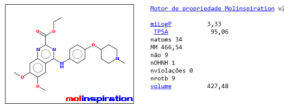
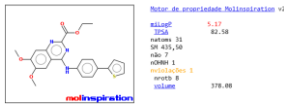
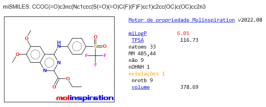
Nota: Estudo 1: moléculas 1 a 19, farmacofórico Ethyl4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline-2-carboxylate; Estudo 2: molécula 20 - 39 farmacofórico 4-Chloro-2-(chloromethyl)quinazoline; Estudo 3: molécula 40-57 farmacofórico 4-Chloro-2-methyl-quinazoline.

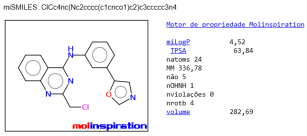
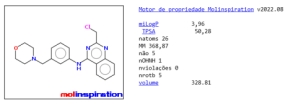
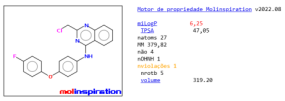
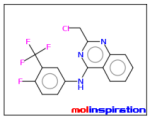
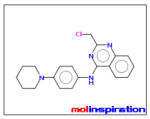
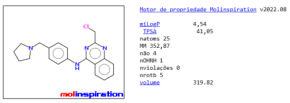
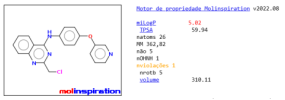
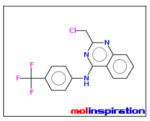
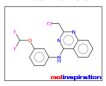
Fonte: Autores.

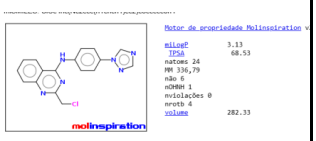
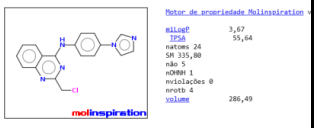
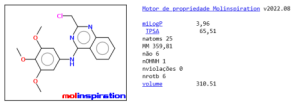
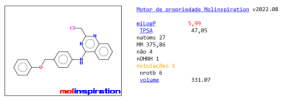
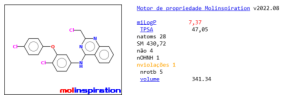
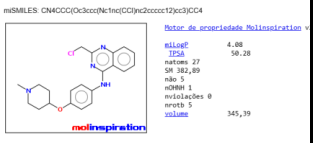
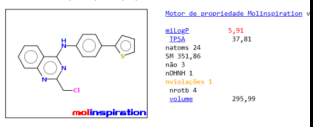
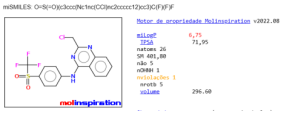
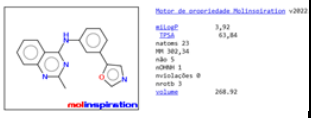
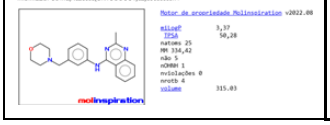
ANEXO II: Avaliação das moléculas através dos cálculos das propriedades moleculares e do valor do *Score*:

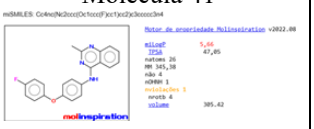
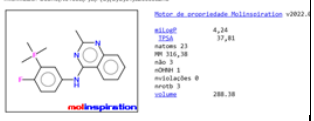
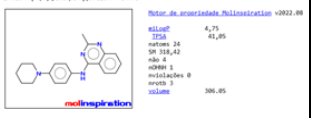
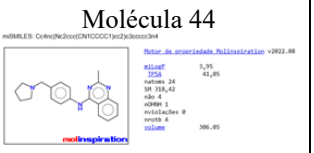
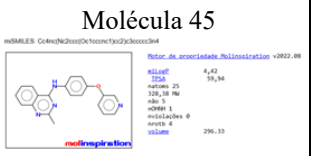
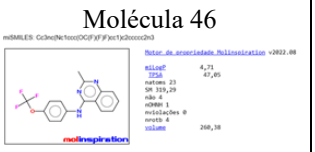
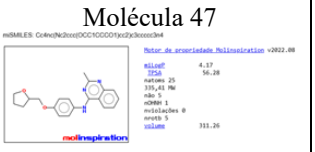
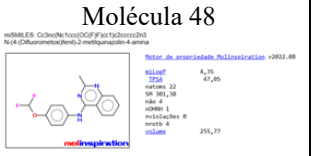
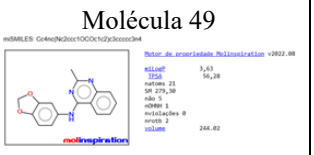
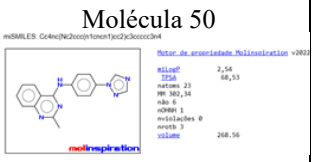
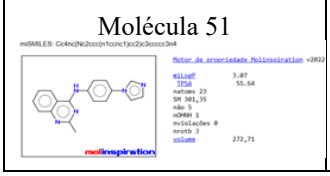
Tabela 8

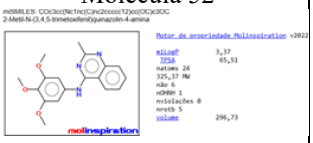
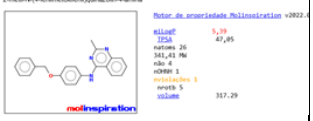
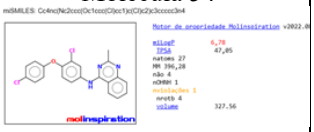
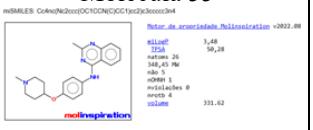
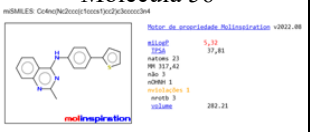
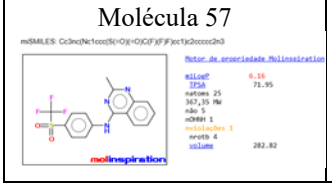
Moléculas	Distribuição - BBB (barreira hemato encefálica)	Inibidor de quinase	Inibidor de enzima	Nota final
Molécula 1 	0,896x3=2,688	0,39x2=0,78	0,23x1=0,23	3,70
Molécula 2 	0,962x3=2,886	0,18x2=0,36	-0,12x1= -0,12	3,13
Molécula 3 	0,96x3=2,88	0,20x2=0,40	-0,09x1= -0,09	3,19
Molécula 4 	0,942x3=2,826	0,22x2=0,44	-0,10x1= -0,10	3,17
Molécula 5 	0,937x3=2,811	0,14x2=0,28	-0,11x1= -0,11	2,98
Molécula 6 	0,965x3=2,895	0,17x2=0,34	-0,08x1= -0,08	3,16
Molécula 7	0,89x3=2,58	0,35x2=0,7	-0,01x1= -0,01	3,27
Molécula 8 	0,953x3=2,859	0,12x2=0,24	-0,11x1= -0,11	2,99

Molécula 9 	0,851x3=2,553	0,03x2=0,09	0,06x1=0,06	2,70
Molécula 10 	0,921x3=2,763	-0,05x2= -0,1	-0,16x1= -0,16	2,50
Molécula 11 	0,94x3=2,82	0,11x2=0,22	-0,15x1= -0,15	2,89
Molécula 12 	0,801x3=2,403	0,08x2=0,16	-0,20x1= -0,20	2,36
Molécula 13 	0,701x3=0,703	0,26x2=0,52	0,00	1,22
Molécula 14 	0,923x3=2,77	0,14x2=0,28	-0,11x1= -0,11	2,94
Molécula 15 	0,872x3=2,616	0,11x2=0,22	-0,09x1= -0,09	2,75
Molécula 16 	0,908x3=2,724	0,19x2=0,38	-0,10x1= -0,10	3,00
Molécula 17 	0,891x3=2,673	0,22x2=0,44	-0,03x1= -0,03	3,08
Molécula 18 	0,825x3=2,745	0,22x2=0,44	-0,10x1= -0,10	3,09
Molécula 19 	0,848x3=2,544	0,02x2=0,04	-0,01x1= -0,01	2,57

Molécula 20 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration miLogP 4,52 TPSA 63,84 natoms 24 MM 336,78 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 282,69	0,96x3=2,88	0,54x2=1,08	0,51x1=0,51	4,5
Molécula 21 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,96 TPSA 50,28 natoms 26 MM 368,87 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 328.81	0,988x3=2,964	0,25x2=0,50	0,04x1= 0,04	3,50
Molécula 22 miSMILES: Fc4ccc(Oc3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3)cc4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,25 TPSA 47,05 natoms 27 MM 379,82 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 319.20	0,991x3=2,973	0,27x2=0,54	0,07x1= 0,07	3,58
Molécula 23 miSMILES: Fc3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3C(F)(F)F  Motor de propriedade Molinspiration miLogP 5,32 TPSA 37,81 natoms 24 MM 355,72 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 270.10	0,982x3=2,946	0,32x2=0,64	0,08x1= 0,08	3,67
Molécula 24 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration miLogP 5,34 TPSA 41.05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 319.82	0,983x3=2,949	0,21x2=0,42	0,07x1= 0,07	3,44
Molécula 25 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,94 TPSA 41,05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 319.82	0,988x3=2,964	0,25x2=0,50	0,11x1= 0,11	3,57
Molécula 26 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Oc1ccccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,02 TPSA 59,94 natoms 26 MM 362,82 não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 310.11	0,968x3=2,9	0,47x2=0,94	0,19x1= 0,19	4,03
Molécula 27 miSMILES: FC(F)(F)c3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)cc3  Motor de propriedade Molinspiration miLogP 5,23 TPSA 37,81 natoms 23 MM 337,73 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 265.17	0,99x3=2,97	0,26x2=0,52	0,07x1= 0,07	3,56
Molécula 28 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(OCC1CCCO1)cc2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,76 TPSA 56,28 natoms 26 SM 369,85 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 6 volume 325.85	0,966x3=2,898	-0,04x2= -0,08	-0,10x1= -0,10	2,72
Molécula 29 miSMILES: FC(F)Oc3ccc(Nc1nc(CCl)nc2ccccc12)c3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,52 TPSA 47,05 natoms 21 MM 319,74 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 269,55	0,976x3=2,91	-0,04x2= -0,08	0,01x1= 0,01	2,84
Molécula 30 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.22 TPSA 56.28 natoms 22 MM 313,74 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 257,80	0,986x3=2,58	0,15x2=0,30	0,02x1= 0,02	2,90

Molécula 31 	0,939x3=2,82	0,13x2=0,26	-0,04x1= -0,04	3,04
Molécula 32 	0,915x3=2,745	0,37x2=0,74	0,21x1=0,21	3,70
Molécula 33 	0,942x3=2,826	0,18x2=0,36	0,01x1=0,01	3,20
Molécula 34 	0,961x3=2,883	0,16x2=0,32	0,08x1= 0,08	3,28
Molécula 35 	0,968x3=2,904	0,27x2=0,54	0,06x1= 0,06	3,50
Molécula 36 	0,964x3=2,892	0,29x2=0,58	0,14x1= 0,14	3,61
Molécula 37 	0,952x3=2,775	0,31x2=0,62	0,09x1= 0,09	3,49
Molécula 38 	0,967x3=2,901	0,05x2=0,1	0,18x1= 0,18	3,18
Molécula 39 	0,956x3=2,87	0,78x2=1,56	0,59x1=0,59	5,02
Molécula 40 	0,99x3=2,97	0,46x2=0,92	0,10x1= 0,10	3,99

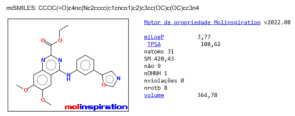
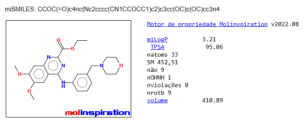
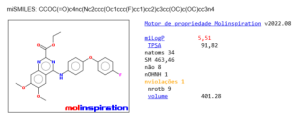
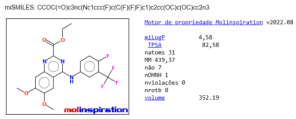
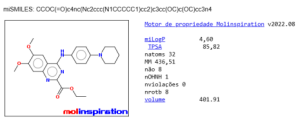
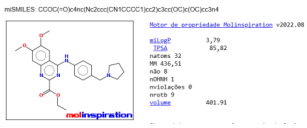
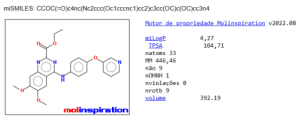
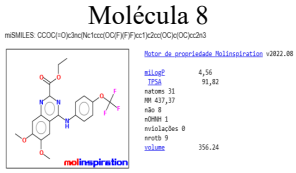
Molécula 41 	0,988x3=2,964	0,46x2=0,92	0,13x1= 0,13	4,01
Molécula 42 	Não foi possível calcular.	0,47x2=0,94	0,12x1= 0,12	1,06
Molécula 43 	0,982x3=2,946	0,43x2=0,86	0,13x1= 0,13	3,94
Molécula 44 	0,99x3=2,97	0,47x2=0,94	0,17x1= 0,17	4,08
Molécula 45 	0,949x3=2,847	0,69x2=1,38	0,25x1= 0,25	4,48
Molécula 46 	0,986x3=2,958	0,39x2=0,78	0,12x1= 0,12	3,86
Molécula 47 	0,958x3=2,874	0,15x2= 0,30	-0,05x1= -0,05	3,12
Molécula 48 	0,973x3=2,919	0,15x2= 0,15	0,09x1= 0,09	3,16
Molécula 49 	0,982x3=2,946	0,37x2=0,74	0,09x1= 0,09	3,78
Molécula 50 	0,927x3=2,781	0,35x2=0,70	0,02x1= 0,02	3,50
Molécula 51 	0,89x3=2,67	0,59x2=1,18	0,28x1=0,28	4,13

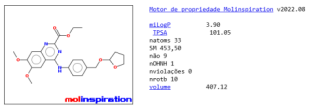
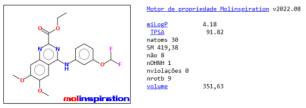
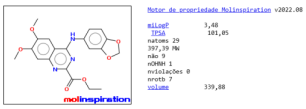
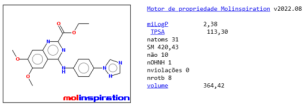
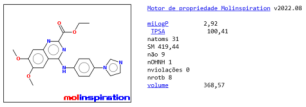
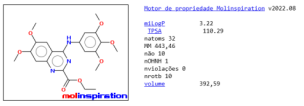
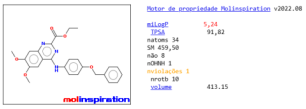
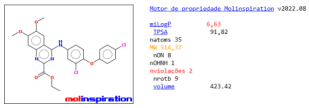
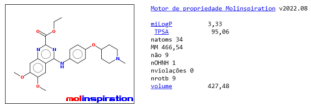
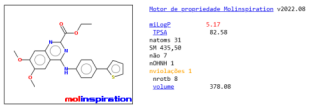
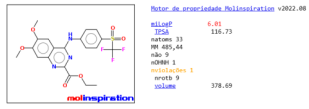
Molécula 52 	0,906x3=2,718	0,39x2=0,78	0,07x1=0,07	3,57
Molécula 53 	0,954x3=2,862	0,35x2=0,70	0,13x1= 0,13	3,69
Molécula 54 	0,968x3=2,904	0,49x2=0,92	0,10x1= 0,10	3,92
Molécula 55 	0,957x3=2,871	0,50x2=1	0,20x1= 0,20	4,07
Molécula 56 	0,941x3=2,823	0,54x2=1,08	0,15x1= 0,15	4,05
Molécula 57 	0,965x3=2,895	0,25x2=0,50	0,25x1= 0,25	3,65

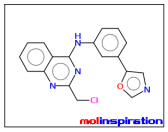
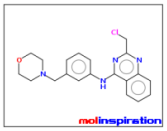
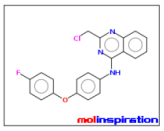
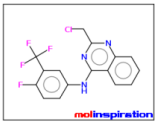
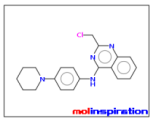
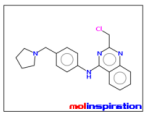
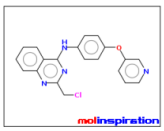
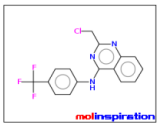
Fonte: Autores.

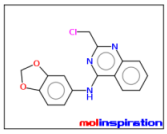
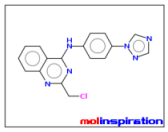
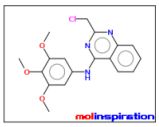
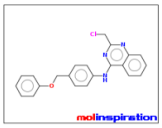
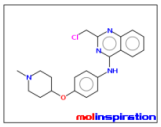
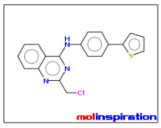
ANEXO III: Cálculos dos valores de *pIC50* estimado das moléculas:

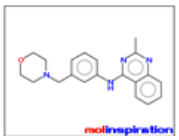
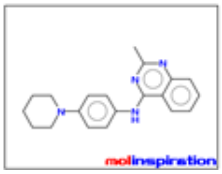
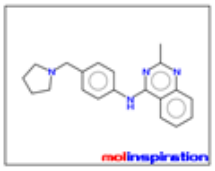
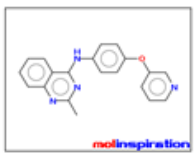
Tabela 9

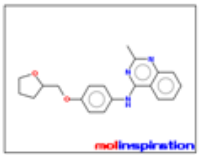
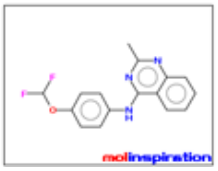
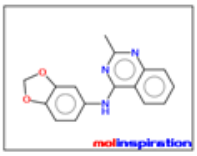
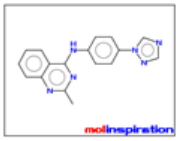
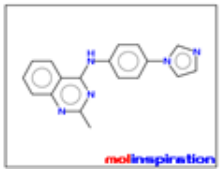
Moléculas	valores de pIC50
Molécula 1 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,39x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,35
Molécula 2 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,18x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,96
Molécula 3 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,20x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,10
Molécula 4 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,22x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,23
Molécula 5 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,14x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,69
Molécula 6 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,17x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,89
Molécula 7 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,35x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,09
Molécula 8 	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,12x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,57

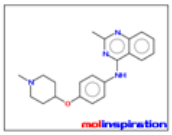
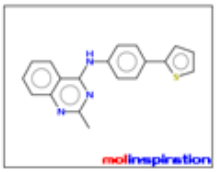
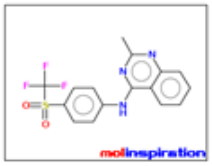
Molécula 9 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(COC1CCCO1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.90 TPSA 101.05 natoms 33 SM 453,50 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 10 volume 407.12	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,03 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 1,97$
Molécula 10 mSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(OC(F)F)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.18 TPSA 91.82 natoms 30 SM 419,38 não 8 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 351,63	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (-0,05 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 1,44$
Molécula 11 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,48 TPSA 101,05 natoms 29 397,39 MW não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 7 volume 339,08	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,11 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 2,50$
Molécula 12 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1ncsc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 2,38 TPSA 113,30 natoms 31 SM 420,43 não 10 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 364,42	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,08 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 2,30$
Molécula 13 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 2,92 TPSA 100,41 natoms 31 SM 419,44 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 8 volume 360,57	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,26 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 3,49$
Molécula 14 mSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1cc(OC)c(OC)c(OC)c1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.22 TPSA 110.29 natoms 32 MM 443,46 não 10 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 10 volume 392,59	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,14 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 2,70$
Molécula 15 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,24 TPSA 91,82 natoms 34 SM 459,50 não 8 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 10 volume 413.15	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,11 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 2,50$
Molécula 16 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OCc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,63 TPSA 91,82 natoms 35 Mw 514,37 nON 8 nOHNH 1 nviolações 2 nrotb 9 volume 423.42	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,19 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 3,03$
Molécula 17 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,33 TPSA 95,06 natoms 34 MM 466,54 não 9 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 9 volume 427,48	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,22 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 3,23$
Molécula 18 mSMILES: CCOC(=O)c4nc(Nc2ccc(c1ccss1)cc2)c3cc(OC)c(OC)cc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.17 TPSA 82.58 natoms 31 SM 435,50 não 7 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 8 volume 378.08	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,22 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 3,22$
Molécula 19 mSMILES: CCOC(=O)c3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2cc(OC)c(OC)cc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6.01 TPSA 116.73 natoms 33 MM 485,44 não 9 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 9 volume 378.69	$Y=0,662x + 1,773$ $(R^2 = 0,706)$ $pIC_{50} = 0,662 \times (0,02 \times 10) + 1,773$ $pIC_{50} = 1,90$

Molécula 20 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,52 TPSA 63,84 natoms 24 MM 336,78 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 282,69	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,54x10) + 1,773 pIC_{50} = 5,35
Molécula 21 miSMILES: ClCc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,96 TPSA 50,28 natoms 26 MM 368,87 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 328.81	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,25x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,43
Molécula 22 miSMILES: Fc4ccc(Oc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3)cc4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,25 TPSA 47,05 natoms 27 MM 379,82 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 319.20	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,27x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,56
Molécula 23 miSMILES: Fc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3C(F)(F)F  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,32 TPSA 37,81 natoms 24 MM 355,72 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 270.10	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,32x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,89
Molécula 24 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.34 TPSA 41.05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 319.82	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,21x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,16
Molécula 25 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,54 TPSA 41,05 natoms 25 MM 352,87 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 319.82	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,25x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,43
Molécula 26 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5.02 TPSA 59.94 natoms 26 MM 362,82 não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 310.11	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,47x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,88
Molécula 27 miSMILES: FC(F)(F)c3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,23 TPSA 37,81 natoms 23 MM 337,73 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 265.17	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,26x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,49
Molécula 28 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(OCC1CCO1)cc2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,76 TPSA 56,28 natoms 26 SN 369,85 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 6 volume 325.03	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (-0,04x10) + 1,773 pIC_{50} = 1,51

Molécula 29 miSMILES: FC(F)Oc3cccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)c3 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,92 TPSA 47,05 natoms 23 MM 335,74 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 269,55	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (-0,04x10) + 1,773 pIC_{50} = 1,51
Molécula 30 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.22 TPSA 56.28 natoms 22 MM 313,74 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 257,80	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,15x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,77
Molécula 31  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.13 TPSA 68.53 natoms 24 MM 336,79 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 282.33	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,13x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,63
Molécula 32 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,67 TPSA 55,64 natoms 24 SM 335,80 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 286,49	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,37x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,22
Molécula 33 miSMILES: COc3cc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,96 TPSA 65,51 natoms 25 MM 359,81 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 6 volume 310.51	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,18x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,96
Molécula 34 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(COc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,99 TPSA 47,05 natoms 27 MM 375,86 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 6 volume 331.07	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,16x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,83
Molécula 35 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(Cl)c(Oc1ccc(Cl)cc1)c2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 7,37 TPSA 47,05 natoms 28 SM 430,72 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 341.34	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,27x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,56
Molécula 36 miSMILES: CN4CCC(Oc3ccc(Nc1nc(Cl)nc2ccccc12)cc3)CC4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.08 TPSA 50.28 natoms 27 SM 382,89 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 345,39	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,29x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,69
Molécula 37 miSMILES: ClCc4nc(Nc2ccc(c1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,91 TPSA 37,81 natoms 24 SM 351,86 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 295,99	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,31x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,82

Molécula 38 miSMILES: O=S(=O)(c3ccc(Nc1nc(CC)nc2ccccc12)cc3)C(F)(F)F Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,75 TPSA 71,95 natoms 26 SM 401,80 não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 296.60	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,05x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,10
Molécula 39 miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(c1cnco1)c2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,92 TPSA 63,84 natoms 23 MM 302,34 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 268.92	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,78x10) + 1,773 pIC_{50} = 6,94
Molécula 40 miSMILES: Cc4nc(Nc2cccc(CN1CCOCC1)c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,37 TPSA 50,28 natoms 25 MM 334,42 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 315.03	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,46x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,82
Molécula 41 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(F)cc1)cc2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,66 TPSA 47,05 natoms 26 MM 345,38 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 305.42	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,47x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,88
Molécula 42 miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(F)c(F)(C)(C)C)c1)c2ccccc2n3 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,24 TPSA 37,81 natoms 23 MM 316,38 não 3 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 288.38	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,47x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,88
Molécula 43 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(N1CCCCC1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-[4-(1-piperidil)fenil]quinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,75 TPSA 41,05 natoms 24 SM 318,42 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 306.05	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,43x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,62
Molécula 44 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(CN1CCCC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,95 TPSA 41,05 natoms 24 SM 318,42 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 306.05	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,47x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,88
Molécula 45 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1cccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,42 TPSA 59,94 natoms 25 328,38 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 296.33	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,69x10) + 1,773 pIC_{50} = 6,34

Molécula 46 miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,71 TPSA 47,05 natoms 23 SM 319,29 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 260,38	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,39x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,35
Molécula 47 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCC1OCCO1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4.17 TPSA 56.28 natoms 25 335,41 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 331.26	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,15x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,77
Molécula 48 miSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(OC(F)F)cc1)c2ccccc2n3 N-(4-(Difluorometox)fenil)-2-metilquinazolin-4-amina  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 4,35 TPSA 47,05 natoms 22 SM 301,30 não 4 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 255,77	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,15x10) + 1,773 pIC_{50} = 2,77
Molécula 49 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc1OCOc1c2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,63 TPSA 56,28 natoms 21 SM 279,30 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 2 volume 244.02	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,37x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,22
Molécula 50 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1cncn1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 2,54 TPSA 68,53 natoms 23 MM 302,34 não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 268.56	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,35x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,09
Molécula 51 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(n1ccnc1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3.07 TPSA 55.64 natoms 23 SM 301,35 não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 3 volume 272,71	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,59x10) + 1,773 pIC_{50} = 5,68
Molécula 52 miSMILES: COc3cc(Nc1nc(C)nc2ccccc12)cc(OC)c3OC 2-Metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)quinazolin-4-amina Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,37 TPSA 65,51 natoms 24 325,37 MW não 6 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 5 volume 296,73	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,39x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,35
Molécula 53 miSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OCc1ccccc1)cc2)c3ccccc3n4 2-metil-N-(4-fenilmetoxifenil)quinazolin-4-amina Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,39 TPSA 47,05 natoms 26 341,41 MW não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 5 volume 317.29	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,35x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,09

Molécula 54 mSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(Oc1ccc(Cl)cc1)c(Cl)c2)c3ccccc3n4 Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6,78 TPSA 47,05 natoms 27 MM 396,28 não 4 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 327.56	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,46x10) + 1,773 pIC_{50} = 4,82
Molécula 55 mSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(OC1CCN(C)CC1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 3,48 TPSA 50,28 natoms 26 348,45 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 0 nrotb 4 volume 331.62	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,50x10) + 1,773 pIC_{50} = 5,08
Molécula 56 mSMILES: Cc4nc(Nc2ccc(c1cccs1)cc2)c3ccccc3n4  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 5,32 TPSA 37,81 natoms 23 MM 317,42 não 3 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 3 volume 282.21	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,54x10) + 1,773 pIC_{50} = 5,35
Molécula 57 mSMILES: Cc3nc(Nc1ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc1)c2ccccc2n3  Motor de propriedade Molinspiration v2022.08 miLogP 6.16 TPSA 71.95 natoms 25 367,35 MW não 5 nOHNH 1 nviolações 1 nrotb 4 volume 282.82	Y=0,662x + 1,773 (R^2 =0,706) pIC_{50} = 0,662 x (0,25x10) + 1,773 pIC_{50} = 3,43

Fonte: Autores.

ANEXO IV: Classificação das moléculas na ordem das mais promissoras para menos promissoras através da nota final do Score.

Tabela 10

Classificação das moléculas	Moléculas	Nota final do Score
1º	39	5,05
2º	45	4,48
3º	20	4,47
4º	51	4,13
5º	44	4,08
6º	55	4,07
7º	56	4,05
8º	26	4,03
9º	41	4,01
10º	40	3,99
11º	43	3,94
12º	54	3,92
13º	46	3,86
14º	49	3,78
15º	1	3,7
15º	32	3,7
16º	53	3,69
17º	23	3,67
18º	57	3,65
19º	36	3,61
20º	22	3,58
21º	52	3,57
21º	25	3,57
22º	27	3,56
23º	50	3,5
23º	21	3,5
23º	35	3,5
24º	37	3,49
25º	24	3,44
26	34	3,28
27º	7	3,27
28º	3	3,19
29º	38	3,18
30º	4	3,17
31º	6	3,16
31º	48	3,16
32º	2	3,13
33º	47	3,12

34º	33	3,2
35º	18	3,09
36º	17	3,08
37º	31	3,04
38º	16	3
39º	8	2,99
40º	5	2,98
41º	14	2,94
42º	30	2,9
43º	11	2,89
44º	29	2,84
45º	15	2,75
46º	28	2,72
47º	9	2,7
48º	19	2,57
49º	10	2,5
50º	12	2,36
51º	13	1,22
52º	42	1,06

Fonte: Autores.