

Estudo de *docking* molecular de novos derivados do lumiracoxib com potencial atividade anti-inflamatória seletiva para COX-2.

Fábio Mendes dos Santos *(IC), Célia Maria Corrêa (PQ) fabiomendes2005@yahoo.com.br

Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Farmácia-Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, CEP 35400000, Minas Gerais, Brasil.

Palavras Chave: inibidores COX-2, anti-inflamatório, não hepatotóxico, AutoDock4.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) clássicos inibem as isoformas da ciclooxigenase-COX-1 (constitutiva) e COX-2 (induzida), diminuindo a dor e inflamação e são responsabilizados pelos efeitos indesejáveis sobre o TGI. O fármaco diclofenaco é um antiinflamatório não seletivo da COX. Apesar da similaridade estrutural com o diclofenaco, o lumiracoxib é seletivo para COX-2¹ e foi retirado em 2008 do mercado por apresentar efeito hepatotóxico. Neste trabalho, planejamos uma série de novos derivados antiinflamatórios não hepatotóxicos seletivos para a COX-2 a partir do protótipo lumiracoxib utilizando a estratégia de bioisosterismo (**Figura 1**). Estudos de *docking* molecular dos derivados com as isoformas da COX utilizou o programa livre AutoDock4². Os resultados obtidos foram comparados aos anteriormente obtidos³ com o programa comercial FlexX (Sybil, Tripos)⁴.

Resultados e Discussão

Estudos de *docking* molecular utilizou o programa AutoDock4 flexível e as estruturas cristalinas das isoformas: COX-1 complexada com éster metílico do flurbiprofeno (1HT5, RMSD=1,19Å); COX-2 complexada com diclofenaco (1PXX, RMSD=0,992Å), lumiracoxib e derivados. As estruturas **2b** e **3** interagem no sítio ativo da COX-2 com menor energia livre de *binding* (ΔG_{bind}) em relação ao sítio da COX-1.

As seguintes interações dos fármacos diclofenaco e lumiracoxib e de alguns de seus derivados propostos com os aminoácidos presentes nos sítios ativos das isoformas da COX foram observadas³. Os grupos carboxilatos do diclofenaco e do lumiracoxib fizeram interações por ligações de hidrogênio com os resíduos dos aminoácidos SER530 e TYR385 no sítio ativo da COX-2.

As análises dos complexos resultantes da interação do éster metílico do flurbiprofeno e o diclofenaco mostraram as mesmas ligações de hidrogênio com os resíduos ARG120 e TYR355 do sítio da COX-1, como já descrito na literatura.

Por outro lado, a análise das conformações resultantes do *docking* com o lumiracoxib e derivados não demonstrou interações de ligação de hidrogênio com os aminoácidos citados acima devido ao posicionamento do grupo metila presente

em sua estrutura. Isto explica a menor inibição da COX-1 pelo lumiracoxib e derivados (**Tabela 1**).

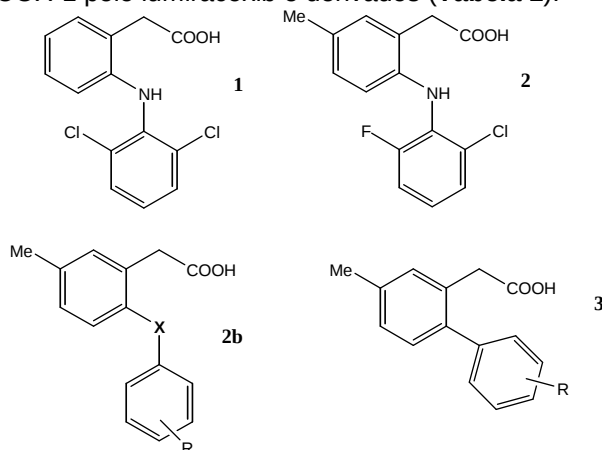


Figura 1. Estruturas do diclofenaco (**1**), lumiracoxib (**2**) e derivados propostos (**2b** e **3**).

Tabela 1. Energia livre de *binding* (ΔG_{bind}) calculado por *docking* do diclofenaco, lumiracoxib e dos derivados **2b** e **3** sobre as isoformas COX.

Compostos	ΔG_{bind} (Kcal/mol) COX-2		ΔG_{bind} (Kcal/mol) COX-1	
	AutoDock4 flexível	FlexX Score	AutoDock4	FlexX Score
Diclofenaco	-8,73	-5,38	-7,16	-6,15
Lumiracoxib	-7,49	-5,15	-5,99	-3,69
2b	-8,07	-	-6,13	-
3	-8,75	-5,80	-6,71	-3,75

Conclusões

Pela análise dos resultados obtidos com o Autodock4 os derivados propostos do lumiracoxib **2b** e **3** foram considerados promissores inibidores seletivos para COX-2, tendo em vista as diferenças de energia livre (ΔG_{bind}) calculadas para os complexos resultantes com as isoformas COX-1/COX-2.

Agradecimentos

Bolsa de IC: PROPP/UFOP

¹Esser, R. et al., *Br. J. Pharmacol.*, **2005**, 144, 538.

²Morris, G. et. al., *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 16, 2786.

³Corrêa, C. M.; Paula, A. F., Silva, G. M. S., Sant'Anna, C. M. R. et al., *Lett. Drug Design & Drug Discovery*, **2007**, 6, 4,422.

⁴Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. *J. Mol. Biol.*, **1996**, 261, 470.