

Uso do método OPS-PLS no estudo QSAR de derivados tetrahydro-1-benzazepinas com atividade contra *Trypanosoma cruzi*.

Karyme S. S. Vilhena^{1*} (PQ), Fábio J. B. Cardoso² (PG)

¹ Universidade Federal do Pará – Campus Universitário de Tucuruí, FEC, Canteiro de Obras – UHE, Rodovia BR 422, KM 13, s/n, 68464-000, Tucuruí – PA. *karyufpa@yahoo.com.br

² Universidade Federal do Pará, ICEN, Rua Augusto Corrêa, nº1 – Guamá, 66075-110, Belém – PA.

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, tetrahydro-1-benzazepinas, QSAR, Doença de Chagas.

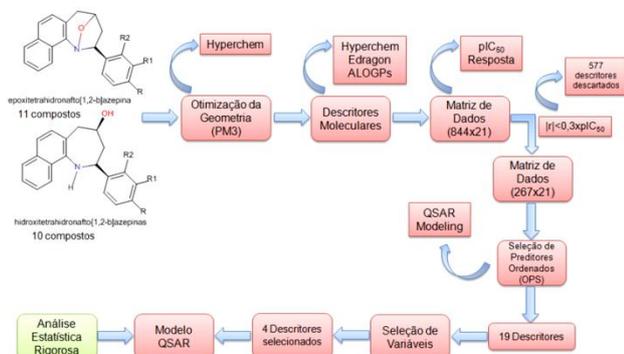
Introdução

A doença de chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* e afeta cerca de 10 milhões de pessoas do sul dos Estados Unidos até a Patagônia, causando 10.000 mortes por ano¹. No Brasil o benzonidazol é o único fármaco disponível para tratamento da doença e apresenta diversos efeitos colaterais associados². Em virtude disso, é urgente o desenvolvimento de novos agentes anti-chagásicos. Os derivados tetrahydro-1-benzazepinas possuem diversas atividades biológicas, sendo considerados promissores como agentes anti-tripanosoma³ e foram utilizados para a obtenção de um modelo QSAR capaz de fornecer um melhor conhecimento da atividade tripanosomicida e auxiliar na proposição de novos derivados.

Resultados e Discussão

Na Figura 1 é mostrada a técnica utilizada para obtenção do modelo QSAR. Os descritores selecionados na construção do modelo preditivo pelo método OPS-PLS⁴, com o software QSAR modeling⁵, revelaram que as principais características responsáveis pela atividade biológica são estruturais (**Mor18v**, **Mor24u** e **RDF090e**) e solubilidade (**logP**) como mostra a Equação 1.

Figura 1. Etapas para obtenção do modelo QSAR.



$$pIC_{50} = 3,198 - 3,455Mor18v - 3,408Mor24u - 0,362logP - 0,238RDF090e \quad (1)$$

Os descritores selecionados no modelo são capazes de explicar 84,09% (R^2) e prever 76,19% (Q^2) da variância. O valor de F calculado foi maior que o crítico (95%), e os valores de $PRESS_{val}$ foram menores que SS_y , confirmando assim a significância estatística do modelo como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros de performance do modelo QSAR obtido.

Parâmetro	VL1	VL2	VL3
Q^2	0,629	0,747	0,762
R^2	0,751	0,824	0,841
$PRESS_{val}$	3,035	2,073	1,950
V (%)	30,631	33,296	25,740
VA (%)	30,631	63,927	89,667
F	-	-	19,688
SS_y	-	-	8,189

Os resultados obtidos para a validação $L50$ e y -aleatorização demonstraram que o modelo QSAR real é robusto e não foi obtido ao acaso. Os resultados da validação externa ($15_{ctrein.}$ e 5_{cteste}) evidenciaram que o modelo tem boa predição externa indicada pelos parâmetros SEP e R^2_{pred} , cujos valores são 0,348 e 0,718, respectivamente.

Conclusões

Neste estudo foi proposto um modelo QSAR para um conjunto de 20 derivados tetrahydro-1-benzazepinas com atividade tripanosomicida. A análise estatística, validação interna e externa, LNO *cross validation* e aleatorização demonstraram que o modelo é estatisticamente significativo, robusto e pode ser usado na predição da atividade biológica de novos derivados.

Agradecimentos

Universidade Federal do Pará (UFPA) e ao Campus Universitário de Tucuruí (CAMTUC).

¹ http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/WHO_NTD_report_update_2011.pdf, acessada em Dezembro de 2014.

² Souza, L. C., et al. *Revista Virtual de Química*, **2012**, 4, 198.

³ Palma, A., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2360.

⁴ Teófilo, R. F., et al. *J. Chemom.*, **2009**, 23, 32.

⁵ Martins, J. P. A.; Ferreira, M. M. C. *Química Nova*, **2013**, 36, 554.