

## Relações quantitativas entre a estrutura e atividade para uma série de antichagásicos derivados do fenarimol

Anacleto Silva de Souza (PG), Leonardo L. G. Ferreira\* (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ)  
\*leonardo@ifsc.usp.br

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, QSAR.

### Introdução

Os dados mais recentes divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que entre 8 e 10 milhões de pessoas são portadoras da doença de Chagas.<sup>1</sup> A doença causa 50 mil mortes por ano, e aproximadamente 100 milhões de pessoas encontram-se sob o risco de contrair a doença. Endêmica na América Latina, a doença de Chagas tem se alastrado para outras regiões do planeta como a América do Norte, Europa, Ásia e Oceania. O agente etiológico da doença, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, é transmitido principalmente através das fezes de algumas espécies de triatomíneos (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, e *Triatoma dimidiata*). A OMS qualifica a doença de Chagas como uma doença tropical negligenciada de alta prioridade, para a qual não existe tratamento eficaz e seguro. Neste trabalho, uma série de derivados do fenarimol (Figura 1), com acentuada atividade antichagásica, foi investigada quanto às relações entre a estrutura e atividade. O método de fragmentação molecular HQSAR (na sigla inglesa para *Hologram Quantitative Structure-Activity Relationships*) foi utilizado para identificar e quantificar as relações estrutura-atividade predominantes dentro desta diversidade química.

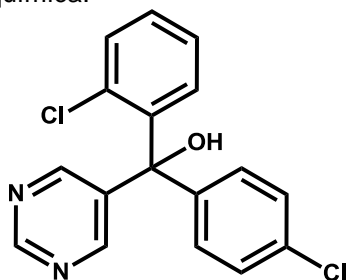


Figura 1. Estrutura do fenarimol ( $IC_{50} = 350$  nM).

### Resultados e Discussão

Um conjunto de 77 derivados do fungicida fenarimol, com valores de  $IC_{50}$  (concentração necessária para inibir em 50% a proliferação do parasita) determinados em ensaios *in vitro* com o *T. cruzi*, foi selecionado para os estudos de QSAR.<sup>2</sup> O composto mais potente da série é ilustrado na Figura 2. O modelo de HQSAR mais consistente

apresentou valores de  $q^2 = 0,57$  e  $r^2 = 0,90$  (coeficientes de correlação com e sem validação cruzada, respectivamente).

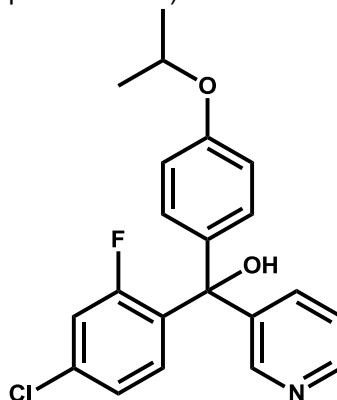


Figura 2. Estrutura do composto mais potente da série ( $IC_{50} = 1$  nM).

As seguintes características foram utilizadas na geração dos fragmentos moleculares: átomos; ligações; conectividade; e átomos de hidrogênio. A validação externa, realizada através da predição da potência de um conjunto teste, confirmou o poder preditivo do modelo ( $r^2_{pred} = 0,66$ ). Os mapas de contribuição gerados pelo modelo identificaram as principais características estruturais que determinam a atividade biológica deste conjunto.

### Conclusões

O modelo de HQSAR desenvolvido possui alta consistência estatística, e demonstra elevada capacidade para estimar a atividade de novos compostos. O melhor modelo de HQSAR revelou os fragmentos moleculares mais fortemente correlacionados com a potência desta série. Estes resultados fornecem indicações importantes para o planejamento de novas moléculas com atividade antichagásica promissora.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPESP

<sup>1</sup> Goupil, L. S.; McKerrow, J. H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11131.

<sup>2</sup> Keenan, M. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189.