

Estudo de QSAR-2D de compostos imídicos com atividade antinociceptiva.

Maria Elena Walter (PG)^{1*}; Ricardo J. Nunes (PQ)¹; Carlos A. Montanari (PQ)².

* melenawalter@ig.com.br

1- LABSEAT- Depto de Química – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

2- NEQUIM – Depto de Química – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Palavras Chave: compostos imídicos, QSAR-2D, Antinociceptivos.

Introdução

Ímidas cíclicas são compostos que contêm o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, sendo R um átomo de hidrogênio, grupo alquil ou grupo arila. Estes compostos são obtidos através de síntese rápida, de certa forma fácil e com bons rendimentos¹, o que é essencial para o uso na área de Química Medicinal. Todas as sulfonamidas testadas nestes estudos exibiram considerável ação analgésica e algumas mais eficazes do que a aspirina e paracetamol, sob as mesmas condições. O estudo envolve o desenvolvimento de um modelo de QSAR para uma série de ímidas previamente estudadas. Uma investigação estatística PLS² foi realizada no SYBYL. Esta análise foi utilizada para estudar a relação entre os dados experimentais (IC_{50}) e os valores calculados no programa DRAGON, das ímidas cíclicas.

Resultados e Discussão

Tendo como objetivo planejar de forma racional novos compostos biologicamente ativos, buscou-se uma relação quantitativa entre a atividade antinociceptiva e a estrutura dos respectivos compostos já sintetizados e biologicamente testados. Um conjunto de mais de 800 parâmetros físico-químicos foram calculados para as 33 ímidas constituintes do banco de dados. O modelo obtido (Eq. 1), com 5 variáveis estereo e

eletrostáticas, apresenta uma boa capacidade preditiva, pois além de apresentar 78% da referida

capacidade, os erros percentuais ficaram abaixo dos 20% aceitáveis. Das 37 previsões (série de treino, série de teste e série de validação lateral) feitas para compostos com potência antinociceptiva conhecida, 31 tiveram erro inferior a 10%.

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} = & 0.93\text{Mor24v}(\pm 0.38) - .47\text{Mor31v}(\pm 0.35) + 1.24 \\ & \text{Mor28p}(\pm 0.22) + 3.03\text{ATS1v}(\pm 0.43) \\ & + 3.96\text{MATS1v}(\pm 1.11) + 3.17 \quad (\text{Eq.1}) \\ n = & 26 \quad F = 79.178 \quad s = 0.340 \quad r^2_{\text{cv}} = 0.788 \quad r^2 = 0.805 \end{aligned}$$

Conclusões

Através deste modelo, foi possível verificar a importância de parâmetros eletrostáticos e estereo na descrição da atividade biológica. Não foi possível idealizar uma alteração na estrutura da molécula, com base nestes parâmetros, com o intuito de melhorar a resposta biológica. Contudo, isto não invalida o modelo para o planejamento de novos compostos biologicamente ativos, já que modelos de QSAR é útil para prever a potência biológicas.

Agradecimentos

UFSC; NEQUIM- UFMG; CNPq

¹ Campos, F. de; Correa, R.; Souza, M. de; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Cechinel-Filho, V.; Studies on New Cyclic Imides Obtained from Aminophenone with Analgesic Properties – *Drug Res.* **2002**, 52, 6, 455-461.

Sociedade Brasileira de Química – SBQ/MG

² Ferreira, M. M.; Multivariate QSAR, *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**,

Vol. 13, 6, 742-753.