

## Estudos das Relações Quantitativas entre a Estrutura e Atividade de Uma Série de Derivados da Isoniazida

Carolina H. Andrade (PG),<sup>1</sup> Livia de B. Salum (PG),<sup>2</sup> Kerly F. M. Pasqualoto (PQ),<sup>3</sup>  
 Elizabeth I. Ferreira (PQ),<sup>1</sup> Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>2</sup>  
 \*carolhorta@usp.br

<sup>1</sup> LAPEN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – USP. <sup>2</sup> LQMC, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo – USP. <sup>3</sup> LQTA, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Palavras Chave: Tuberculose, hidrazidas, HQSAR

### Introdução

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública em vários países do mundo. Um terço da população mundial está infectada com o bacilo da TB. A isoniazida (INH) é fármaco de primeira escolha utilizado no tratamento da TB e logo após sua introdução na terapêutica (1950), cepas resistentes de *M. tuberculosis* foram isoladas. O aumento da proliferação de micobactérias multi-resistentes aos fármacos disponíveis no tratamento da TB torna essencial a pesquisa de novos compostos ativos. Diversas técnicas computacionais em Química Medicinal podem ser utilizadas como estratégias úteis no planejamento de novos candidatos a fármacos. Holograma QSAR (HQSAR, Tripos Inc., EUA) é uma técnica empregada em nossos laboratórios para gerar modelos preditivos com uma variedade de aplicações. No método HQSAR, a estrutura molecular é convertida em fragmentos estruturais, que são utilizados como descritores na construção de modelos de QSAR.<sup>1</sup> O presente trabalho descreve a criação de modelo de HQSAR preditivo para uma série de análogos da INH.<sup>2</sup>

### Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de HQSAR consiste em 52 hidrazidas derivadas da INH, e os respectivos valores de concentração inibitória mínima (MIC). Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.2.4 (Tripos Inc. USA). Combinações foram testadas no processo de otimização dos modelos de HQSAR considerando a variação de parâmetros de distinção de fragmentos (átomo, ligação, conectividade, hidrogênio, doador e aceptor), de tamanho dos fragmentos (de 2-5 a 7-10) e do comprimento do holograma (53-401). A Tabela 1 apresenta os resultados dos modelos gerados empregando várias combinações de distinção de fragmentos. O melhor modelo foi gerado utilizando A/B/C/DA como distinção de fragmento e tamanho padrão do fragmento (4-7). Os parâmetros estatísticos obtidos foram  $q^2 = 0,71$  e  $r^2 = 0,89$ .

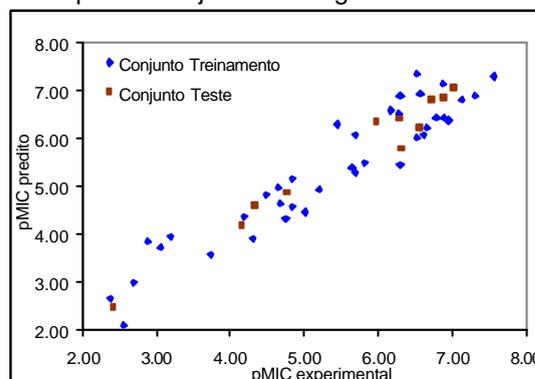
30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

**Tabela 1.** Influência da distinção de fragmento nos parâmetros estatísticos.

Distinção	$q^2$	$r^2$	HL	N
A/B/H	0,49	0,74	71	5
A/B/C/H	0,44	0,75	151	4
A/B/C/H/DA	0,60	0,79	151	3
<b>A/B/C/DA</b>	<b>0,71</b>	<b>0,89</b>	<b>151</b>	<b>4</b>

\* (A) tipos de átomos, (B) ligação, (C) conectividade, (H) hidrogênio, (DA) doador-aceptor, (HL) comprimento do holograma, (N) número de componentes principais.

Um conjunto teste com 11 compostos foi utilizado para validação externa do modelo. A Figura 1 apresenta o gráfico dos valores experimentais *versus* previstos para o conjunto investigado.



**Figura 1.** Propriedade biológica experimental e prevista para os conjuntos treinamento e teste.

### Conclusões

O modelo de HQSAR obtido possui consistência interna e externa com boa capacidade preditiva, podendo ser útil no planejamento de novos tuberculostáticos dentro desta diversidade química.

### Agradecimentos

FAPESP, CNPq

<sup>1</sup> Lowis D. R., *Tripos Technical Notes*, **1997**, Vol 1, No. 5.

<sup>2</sup> Bernstein, J.; Jambor, W.P.; Lott, W.A.; Steinberg, B.A.; Yale, H.L. *Am. Rev. Tuberc.* **1953**, 67, 354.