

## Estudos de QSAR 3D para um Conjunto de Arilpiperazinas com Afinidade pelo Receptor 5-HT<sub>1A</sub>

Karen C. Weber (PG)<sup>1</sup>, Káthia M. Honório (PQ)<sup>2</sup>, Lívia B. Salum (PG)<sup>3</sup>, Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>3</sup>, Albérico B. F. Da Silva (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química de São Carlos – USP, <sup>2</sup>Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, <sup>3</sup>Instituto de Física de São Carlos – USP.

Palavras-Chave: QSAR 3D, Arilpiperazinas, Receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

### Introdução

Embora façam parte da classe mais prescrita de antidepressivos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina apresentam diversas propriedades indesejáveis, tais como demora no início da ação terapêutica, eficácia moderada e efeitos colaterais. Uma das estratégias empregadas pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de antidepressivos mais eficazes é a combinação, em uma mesma molécula, de propriedades de inibição da recaptação de serotonina com capacidade de antagonizar o receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Com este intuito, Martínez-Esparza e colaboradores planejaram uma série de compostos arilpiperazínicos capazes de inibir a recaptação de serotonina e, simultaneamente, atuarem como antagonistas do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>1,2</sup> No presente trabalho, o método CoMFA (Análise Comparativa entre Campos Moleculares) foi empregado para identificar e quantificar as relações tridimensionais entre a estrutura e a afinidade pelo receptor 5-HT<sub>1A</sub> da série de compostos arilpiperazínicos estudados.

### Resultados e Discussão

O estudo de QSAR 3D CoMFA foi realizado para um conjunto de 73 ligantes arilpiperazínicos associados aos correspondentes valores da propriedade biológica ( $K_i$ ), utilizando o módulo QSAR implementado no pacote SYBYL 7.3 (Tripos Inc., EUA). O alinhamento tridimensional foi realizado com base nas estruturas minimizadas com o método semi-empírico AM1. Diversos modelos foram construídos e a seleção do melhor modelo foi baseada na qualidade dos principais parâmetros estatísticos. O melhor modelo obtido forneceu bons resultados ( $q^2 = 0,692$ ,  $r^2 = 0,863$  e  $SEE = 0,390$ ), o que indica que este modelo é apropriado para prever valores de  $pK_i$  de novos ligantes do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. A robustez do modelo foi avaliada utilizando um conjunto-teste contendo 18 compostos e os resultados obtidos demonstram boa concordância entre os valores experimentais e preditos (ver Figura 1). Os mapas de contorno estérico e eletrostático resultantes do modelo CoMFA para o composto mais ativo da série são apresentados na Figura 2.

31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

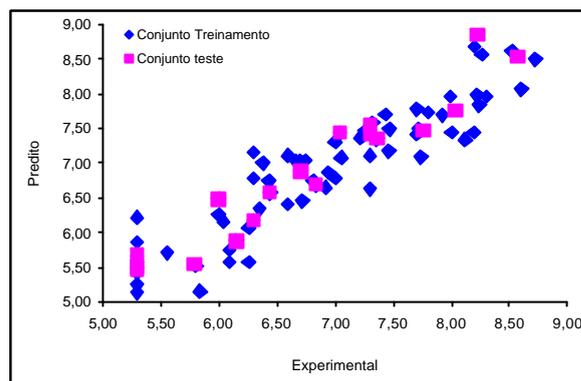


Figura 1. Valores de  $pK_i$  preditos x experimentais para o conjunto de dados.

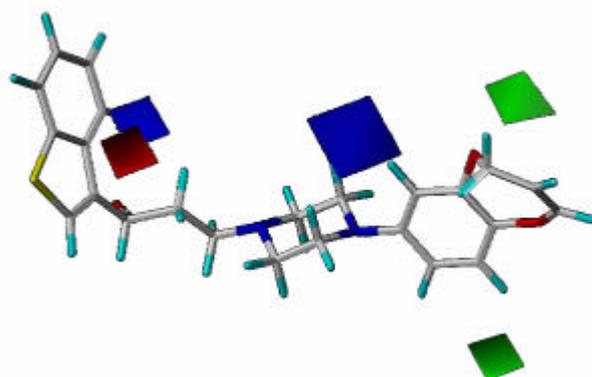


Figura 2 Mapas de contorno obtidos com o método CoMFA.

### Conclusões

Os resultados obtidos apresentam concordância com estudos anteriores sobre as características tridimensionais desejáveis em ligantes do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Os parâmetros estatísticos e os testes realizados indicam que o modelo pode ser empregado no planejamento de novos ligantes do receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

### Agradecimentos

FAPESP, CNPq, FINEP

<sup>1</sup> J. Martínez-Esparza et al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 418.

<sup>2</sup> L. Orús et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4128.