Determinação dos valores de coeficiente de partição para série de cloretos de N-[(N,N-dimetilamino)etil] benzoato meta-substituídos.

Elba V. M. dos Santos¹ (PG), Alberto Malvezzi¹ (PG), Antonia Tavares do Amaral¹ (PQ)*.

¹Laboratório de QSAR e Modelagem Molecular de Compostos Bioativos, Departamento de Química Fundamental - Instituto de Química - Universidade de São Paulo

Av. Prof. Lineu Prestes, 748 / Cidade Universitária / CEP 05508-000 - São Paulo, SP, Brasil

*atdamara@iq.usp.br

Palavras Chave: Coeficiente de partição, $\log P_{app}$, CLAE, anestésicos locais, análogos à procaína.

Introdução

O sucesso no desenvolvimento de novos fármacos requer não apenas estudos de otimização das interações ligante-receptor, mas é preciso que o fármaco atinja seu alvo¹. Para tanto, recomenda-se considerar os parâmetros ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) já no início do planejamento¹. A distribuição de um composto tem relação direta com sua lipossolubilidade, podendo esta ser expressa por seu coeficiente de partição, $\log P$. Sabe-se que para compostos com atividade anestésica local, como por exemplo a procaína, a hidrofobicidade é um dos fatores determinantes da sua atividade². Neste contexto, é importante avaliar a hidrofobicidade desta série de análogos à procaína, contendo grupo ionizável, determinando-se os respectivos valores do coeficiente de partição aparente ($\log P_{app}$), pois estes incluem a contribuição da ionização para a partição.

Objetivos

Dando prosseguimento a estudos realizados anteriormente no grupo envolvendo compostos estruturalmente análogos à procaína³, determinar os valores do coeficiente de partição, por CLAE ($\log P_{app}$) e por cálculo ($\log P_{calc}$), para serem utilizados, posteriormente, como parâmetro hidrofóbico em modelos QSAR para esta série de compostos.

Resultados e Discussão

Neste trabalho foram determinados os valores de $\log P_{app}$ para série de análogos à procaína (N-[(N,N-dimetilamino)etil]-R-benzoatos, onde: R=H, Me, OMe, OEt, OBut, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, CF₃, N(Me)₂, SO₂Me, SO₂Et), compostos **1-15** já obtidos no grupo^{3,4}. Os valores de $\log P_{app}$ de cada composto, foram determinados pelo método CLAE em fase reversa, procedendo-se de acordo com a literatura⁴ e, usando-se cromatógrafo Shimadzu, com injetor automático (SIL-10Ai), bomba (LC-10Ai) detector Diode Array, (SPD-M10Avp) e, coluna de fase reversa de ODS, Supelco, mod Supelcosil LC-18DB (4,6mmx4,0mm;2 μ m) e saturada com fina camada de n-octanol como fase estacionária e, como fase móvel, solução tampão (Tris-HCl, pH7,40, μ = 0,10M, NaCl) pré-saturada com octanol⁴. Todos

experimentos foram realizados em duplicata e, em sala a 23,0 $\pm$ 1,0°C. Os valores de $\log P_{app}$ de cada composto foram determinados, injetando-se, respectivamente, 1 μ l, 2 μ l, 3 μ l, 4 μ l e 5 μ l do composto. Os valores de (k') foram determinados para cada concentração a partir do tempo de retenção; onde $k' = (t_A - t_0)/t_0$ (t_A é o tempo da retenção da espécie A; t_0 é o tempo morto, determinado com Tiouréia). Dos valores de k' foram obtidos os $\log k'$ e, estes extrapolados para a concentração zero do composto. O sistema de partição foi calibrado com 7 padrões, com $\log P$ conhecidos⁴. Os valores de $\log P$ foram obtidos também por cálculo ($\log P_{calc}$), usando-se os programas CLOGP e ACDLabs. No CLOGP, v1.0, a contribuição da ionização para a partição não é considerada, no entanto, os valores são estimados de fragmentos obtidos, experimentalmente, no sistema n-octanol/água. No ACDLabs a contribuição da ionização é considerada. Para a série estudada, os valores de $\log P_{app}$ determinados por CLAE ficaram na faixa de 0,05 a 2,75, sendo os valores de incerteza de no máximo $\pm 0,1$. Observou-se efeito da concentração sobre os valores de $\log P_{app}$, exceto para o composto **11** (R = 3-CN). Os valores de $\log P_{calc}$ determinados por ACDLabs ficaram na faixa de -0,04 a 2,71. Os valores de $\log P_{calc}$ determinados por CLOGP ficaram na faixa de 0,60 a 3,77. As variações observadas entre os valores de $\log P$ obtidos por CLAE e ACDLabs e por CLAE e CLOGP ficaram nas faixas de -0,41 a 0,43 e de 0,30 a 1,06, respectivamente.

Conclusões

Neste trabalho foram determinados os valores de $\log P_{app}$ dos 15 compostos da série, observando-se efeito da concentração sobre o $\log P_{app}$, para todos compostos, exceto o **11**. Quando necessário, os valores foram extrapolados para concentração zero. Considerando-se o erro experimental e as limitações de cada programa, houve coerência entre os valores observados para esta série de compostos

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹Kubinyi, H. *Methods And Principles In Medicinal Chemistry*, 1993.

²Meng, Q. C; *et al.*, . *Anal. Biochemistry*, 2001.

³Souza, W. A. [Dissertação De Mestrado] IQ-USP,SP. 1997

⁴Malvezzi, A. [Dissertação de Mestrado] IQ-USP,SP. 2003.