

## CPCA e PCA em séries de derivados de compostos 2-amino-tiofênicos como agentes antifúngicos.

Luciana Scotti (PQ)<sup>1\*</sup>, Marcus Tullius Scotti (PQ)<sup>2</sup>, Edeltrudes de Oliveira Lima (PQ)<sup>3</sup>, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (PQ)<sup>4</sup>, Marcelo Sobral da Silva (PQ)<sup>1</sup> [luciana.scotti@gmail.com](mailto:luciana.scotti@gmail.com)

1 – Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Campus I;

2 – Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Campus IV;

3 - Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas;

4 – Universidade Estadual da Paraíba, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas Bioativas

Palavras Chave: CPCA, PCA, antifúngico.

### Introdução

Tendo em mente o aumento da incidência de infecções fúngicas sistêmicas nas últimas décadas, o aumento da taxa de mortalidade causada por estas infecções oportunistas e que o tratamento medicamentoso disponível é comprometido devido ao aparecimento de formas resistentes; a elucidação das características moleculares de derivados 2-amino-tiofênicos relacionados à atividade antifúngica é de interesse fundamental. Soma-se a esse fato, a importância de se utilizar novos fármacos no tratamento destas infecções.

Assim, este estudo pretendeu buscar informações para determinar o grupo farmacofórico destes compostos heterocíclicos, utilizando ferramentas de quimiometria. Derivados de compostos 2-amino-tiofênicos tiveram sua atividade antifúngica determinada experimentalmente contra os agentes infecciosos: *Candida krusei* e *Cryptococcus neoformans* e expressa na Mínima Concentração Fungicida (MCF). Posteriormente foram selecionados para composição de duas séries de estudo, formada por vinte (20) espécies cada. Após otimização da geometria<sup>1</sup> foram submetidos às metodologias CPCA e PCA no programa VolSurf+<sup>2</sup>.

### Resultados e Discussão

Duas séries de compostos derivados do 2-amino-tiofênico, sendo cada série composta por vinte (20) moléculas, foram desenhadas no programa HyperChem 8.0 e as geometrias otimizadas utilizando-se campo de força de mecânica molecular MM+ e o método semi-empírico AM1 (Austin Model 1)<sup>1</sup>. As estruturas otimizadas das espécies foram submetidas à análise conformacional, usando-se o método randômico. O confômero de energia mínima foi selecionado, convertido para formato .sdf e importado no programa VolSurf+<sup>2</sup>.

Posteriormente, os compostos foram submetidos às ferramentas quimiométricas: Principal Component Analysis (PCA) e Consensus PCA (CPCA).

Tanto na investigação da série que tinha sua atividade antifúngica determinada contra *Candida*

*krusei* quanto na série contra *Cryptococcus neoformans*, a análise de CPCA teve a variância explicada pelo PC1 e PC2 em aproximada 60%. Os blocos de descritores de maior peso foram H2O e LOGS.

O *plot scores* no PCA empregando atividade contra as duas cepas apresentaram boa separação entre compostos ativos e inativos.

No *plot loadings* encontramos como principais descritores:

SOLY-solubilidade intrínseca.

LOGS10 E 11-solubilidade intrínseca calculada em diferentes pH.

Caco2 e SKIN-dados de permeabilidade nas células da pele e CACO2.

L1 E 2GS- dados de solubilidade por Legendre polinômios que são utilizados para diferenciar a solubilidade entre compostos semelhantes.

FLEX\_RB - relaciona-se com a flexibilidade e o número de ligações rotacionáveis.

### Conclusões

As ferramentas quimiométricas utilizadas produziram bons resultados. Podemos notar descritores relacionados às propriedades farmacocinéticas, CACO2, SKIN, L1,2GS, SOLY, LOGS10,11 como importantes para ocorrer a atividade antifúngica. Todos estes descritores ressaltam a importância da solubilidade para a atividade.

### Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro do CNPq.

<sup>1</sup>COHEN, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.361.

<sup>2</sup>CRUCIANI G., PASTOR M., GUBA W., *VolSurf: a new tool for the pharmacokinetic optimization of lead compounds*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.11, supl.2, p.S29-S39, 2000.