

Avaliação da atividade e seletividade por QSAR da série de 2-amino-4-oxo-5-substituída-6-etiltieno [2,3-d] pirimidinas

Valéria Neris Santos¹ (IC), Gracy Kelly Santos Macêdo¹ (IC), Marcelo L. dos Santos^{1*} (PQ), Nivan B. da C. Júnior² (PQ). *mleitesantos@hotmail.com

¹Departamento de Química (DQCI), Universidade Federal de Sergipe, Campus Prof Alberto Carvalho, Itabaiana-SE. ²Departamento de Química (DQI), Universidade Federal de Sergipe, Campus Prof Aloísio de Campos, São Cristóvão-SE.

Palavras Chave: DHFR, QSAR, Toxoplasmose.

Introdução

As terapias aplicadas no tratamento da toxoplasmose apresentam intensos efeitos colaterais. Por isso, há um enorme interesse no desenvolvimento de novos inibidores da enzima diidrofolato redutase (DHFR)^[1]. No sentido de estabelecer modelos de QSAR tanto para atividade quanto para seletividade utilizamos o conjunto de 2-amino-4-oxo-5-substituída-6-etiltieno [2,3-d] pirimidinas, composto por 15 moléculas (t1-t15)^[2]. Além destas, também foi incluído na construção e validação dos modelos a estrutura do pemetrexed (PMX), um importante inibidor da DHFR. Os modelos de QSAR foram obtidos através de Regressões Lineares Múltiplas (RLM), utilizando os recursos disponíveis no programa CACheWorkSystem Pro Versão 6.01. (CACH). As técnicas de análise utilizadas estão disponíveis no programa STATISTICA 6.0.

Resultados e Discussão

Com a atividade (IC₅₀) e seletividade (SI) de drogas contra o *Toxoplasma gondii* (Tg) obtidas na literatura, construímos ao todo 98 modelos de QSAR. Os melhores obtidos são apresentados na tabela 01.

Tabela 01: Melhores modelos obtidos para atividade (InIC₅₀) e seletividade (InSI)

Modelos	R ²	F (v1,v2)
Modelo1: InIC ₅₀ = 306,06 Q _{C7} + 6,96 f _r ^N _{C1} - 121,93	0,921	57,92 (2,10)
Modelo2: InIC ₅₀ = - 0,700 ² X ^v + 0,00215 S _{N,A} C1 + 0,75	0,868	33,06 (2,10)
Modelo3: InSI = - 0,375 ¹ K + - 103,01 f _r ^R _{C12} - 139,20 Q _{C9} - 10,88	0,804	12,29 (3,9)

Em parênteses estão os graus de liberdade do modelo.

Os valores de R² têm um grau de ajuste razoável e F é no mínimo três vezes o tabelado a 95% de confiança. Tanto descritores estruturais (²X^v e ¹K) quanto eletrônicos (Q, S_{N,A} e F_r^R) foram utilizados. Na figura 01 podemos observar a capacidade de previsão dos valores de atividade para o modelo1.

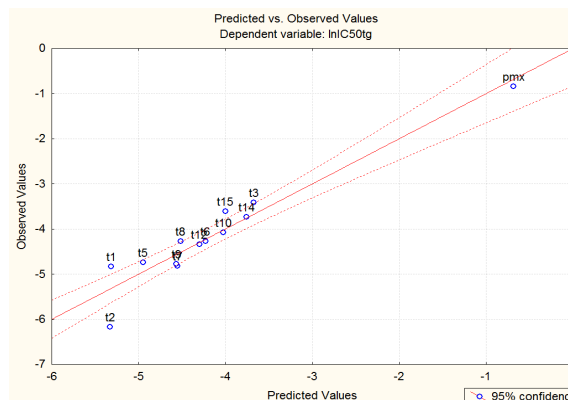


Figura 01: Atividades (InIC₅₀) previstas contra as observadas para modelo1.

Pela análise gráfica, percebemos que o composto líder PMX apresenta-se deslocado dos demais. Assim, apesar do bom ajuste encontrado, as diferenças estruturais do PMX foram suficientes para diferenciá-lo das demais moléculas. Os erros para as previsões de atividade e seletividade das drogas são apresentados na tabela 02.

Tabela 02: Erros para as previsões de atividade e seletividade

Grupo teste	Erro do InIC ₅₀ (%)		Erro do InSI (%)
	Modelo1	Modelo2	Modelo3
t4	11,8	0,1	0,5
t11	12,6	0,0	12,4
t13	7,7	0,1	9,2

Podemos observar que os erros de previsão do conjunto de validação externo foram inferiores a 13%. Além de ter apresentado um bom ajuste, o modelo1 apresentou os menores erros de previsão.

Conclusões

Obtivemos bons modelos para atividade e seletividade. Na sequência iremos elaborar novos modelos em o PMX e propor novas estruturas inéditas para a série estudada.

Agradecimentos

PIBIC/UFS/CNPq e PIIC/UFS/COPES.

^[1] Rosowsky, A. *et al. J. Med. Chem.* 2003, 46, 1726-1736.

^[2] Gangjee, A. *et al. J. Med. Chem.* 2009, 52, 4892-4902.