

# **SINPRONAT**

**SIMPÓSIO NACIONAL DE  
FARMACOLOGIA E QUÍMICA DE  
PRODUTOS NATURAIS**

**3, 4, 5, de Novembro / 83**

**ANAIS**

  
**ANO 15** Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-UFPA

CORRELAÇÃO ENTRE A ESTRUTURA E A ATIVIDADE  
DE GUANILHIDRAZONAS APLICANDO O MODELO DE  
FREE E WILSON MODIFICADO.

Hélio M. de OLIVEIRA<sup>1</sup>  
Nereide S. R. SANTOS<sup>2</sup>  
Antonio J. ALVES<sup>3</sup>  
Gilbert BERGÉ<sup>4</sup>  
Pierre FULCRAND<sup>4</sup>

RESUMO

Guanilhidrazonas derivadas de feniltioacetaldéidos e feniltiopropânonas substituídas sintetizadas por ALVES (1983), apresentaram uma importante atividade inibidora no crescimento de raízes do Lepidium sativum L. (Agrião do Seco). Este fitoteste é utilizado como um teste primário para os compostos potencialmente anticancerígenos.

Com a utilização deste teste, pode-se obter valores de atividade suficientemente precisos ( $pI_{50}$ ) para estabelecer relações quantitativas entre a estrutura destes compostos e suas atividades inibidoras, utilizando o modelo de FREE e WILSON modificado.

RÉSUMÉ

Des guanylhydrazonas dérivés de phenylthioacétaldéhydes et phenylthiopropânonés substitués synthétisés par ALVES (1983) ont présenté une importante activité inhibitrice sur la croissance de la radicule du Lepidium sativum L. (Cresson alénois). Ce phytotest est un test primaire pour les composés à visée anticancéreuse.

Ce test nous a permis d'obtenir des valeurs d'activités suffisamment précises ( $pI_{50}$ ) pour établir des relations quantitatives entre la structure de ces composés et leurs activités inhibitrice, en utilisant la méthode de FREE e WILSON modifié.

- 
- 1 - Mestre - Prof. do Deptº de Eletrônica e Sistemas da UFPE.
  - 2 - Farm. Industrial - Curso de Mestrado em Farmácia da UFPE.
  - 3 - Mestre e Docteur d'État - Prof. Deptº de Farmácia da UFPE.
  - 4 - Docteur d'État - Faculté de Pharmacie - Montpellier França.

## INTRODUÇÃO

A idéia de correlacionar a atividade biológica com a estrutura química de Fármacos, não é nova. Muitos métodos foram elaborados com a finalidade de racionalizar a síntese de medicamentos. Entre os mais recentes, citaremos o de FREE e WILSON (1964) e o misto FREE e WILSON/HANSCH in KUBINY (1976). Esses visam todos a exprimir a resposta biológica em função de parâmetros característicos da estrutura química.

### Modelo de FREE E WILSON

O método de FREE e WILSON foi proposto em 1964, a hipótese anunciada foi a seguinte: cada vez que um substituinte particular aparece numa mesma posição na molécula, supõe-se que ele apresenta um papel constante e aditivo na atividade biológica geral. Esta hipótese corresponde a seguinte equação:

$$RB = \sum_{ij} a_{ij} (X)_{ij} + \mu (I)$$
, onde RB é a resposta biológica,  $a_{ij}$  representa o coeficiente de regressão do substituinte i na posição j, o parâmetro  $(X)_{ij}$  toma o valor 0 ou 1 segundo a ausência ou presença do substituinte i na posição j,  $\mu$  é a RB calculada do composto Nº 1 (Quadro 1).

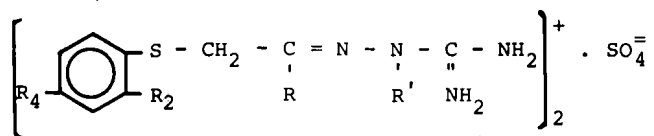
### Modelo Misto FREE e WILSON/HANSCH

Há casos que as atividades biológicas são relacionadas aos parâmetros físico-químicos de maneira linear e em outras de maneira parabólica. KUBINYI (1976), introduziu na equação I o quadrado do log P, criando assim o modelo misto de FREE e WILSON/HANSCH, que corresponde a equação geral (II).

$$RB = b_1 (\log P)^2 + \sum_{ij} a_{ij} (X)_{ij} + \mu (II)$$

$b_1$  é o coeficiente de regressão e log P é o coeficiente de partição, que mede o caráter hidrófobo de uma molécula. Desta maneira, as variações da resposta biológica são explicadas em parte pela lipofilia dos compostos, que age de maneira parabólica e em parte pelas contribuições à atividade biológica que são implicitamente função das propriedades físico-químicas do substituinte que age de maneira linear. De posse das constantes fragmentais de REKKER (1977), calcula-se a lipofilia de cada substituinte, e dos  $*pI_{50}$

de cada molécula, constrói-se a seguinte matriz, segundo FUGITA e BAN (1971).



Nº	$(\Delta f)^2$	R	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>					R'	pI <sub>50</sub>
		Me	CH(Me) <sub>2</sub>	Cl	Br	Me	OMe	C(Me) <sub>3</sub>	Me	
1	0,0									3,81
2	0,5476			1						4,62
3	0,8649				1					4,60
4	0,2704					1				4,50
5	0,0064						1			4,01
6	2,4336		1							4,33
7	4,3264							1		4,33
8	1,5876			1						4,30
9	1,0816	1				1				4,56
10	0,0529								1	4,17
11	0,9409			1					1	4,62
12	1,3456				1				1	4,62
13	0,5625					1			1	4,69
14	0,0961						1		1	4,27
15	3,2041		1						1	4,25
16	5,3361							1	1	4,20

$$\Delta f = \sum f_R - \sum f_H$$

#### QUADRO I

Matriz Reduzida Segundo Fugita BAN do Modelo Misto.

O cálculo de regressão múltipla efetuada a partir desta matriz reduzida fornece os resultados apresentados na tabela' II.

\*pI<sub>50</sub> é a concentração normal da substância que inibe 50% do crescimento das raízes do *Lepidium sativum*.

Natureza do substituinte i	Posição j	Contribuição à atividade $a_{ij}$	Intervalo de confiança $\alpha = 0,05$
Me	R	0,375	0,293
CH(Me) <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>	1,756	0,746
Cl	R <sub>4</sub>	0,972	0,248
Br	R <sub>4</sub>	1,183	0,324
Me	R <sub>4</sub>	0,840	0,180
OMe	R <sub>4</sub>	0,163	0,160
C(Me) <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	2,781	1,263
Me	R'	0,319	0,143

$$a_{H_R} = a_{H_{R_2}} = a_{H_{R_4}} = a_{H_{R'}} = 0$$

$$pI_{50} = b_1 (\Delta f)^2 + \sum_{ij} a_{ij} (X)_{ij} + \mu$$

$$b_1 = -0,522(+0,261) \text{ e } \mu = 3,844(\pm 0,131)$$

$$n=16 \text{ r}=0,99 \text{ r}^2=0,97 \text{ s}=0,065 \text{ F}_6^9=23,76 \text{ } (\alpha < 0,001)$$

#### QUADRO II

Contribuição dos substituintes à atividade biológica segundo o modelo misto de FREE e WILSON/HANSCH.

O cálculo dos  $pI_{50}$  teórico de compostos não incluídos no nosso estudo pode ser feito pela seguinte equação:

$$pI_{50} \text{ calculado} = -0,522x(\Delta f)^2 + \sum_{ij} a_{ij} (X)_{ij} + 3,844$$

#### CONCLUSÕES

Analisando-se o quadro II, pode-se notar que 97% da variância das atividades biológicas são explicadas pelo modelo misto.

Os coeficientes de regressão são significativos ao nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

O sinal do parâmetro  $(\Delta f^2)$  é negativo e indica que a relação parabólica entre a atividade biológica e a lipofilia apresenta um máximo.

Todos os coeficientes de regressão relativo aos diferentes substituintes são positivos e indica que eles apresentam uma ação favorável na atividade biológica, comparando-se ao hidrogênio.

Levando-se em consideração os substituintes utilizados neste estudo, a saber: 2 tipos em R, 2 em R<sub>2</sub>, 6 em R<sub>4</sub> e 2 em R', tem-se a possibilidade de calcular e atividade biológica de 32(48-16 = 32) compostos novos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, A.J. 1983. "Correlation entre la structure et l'activité sur la croissance cellulaire de nouvelles guanylhydrazones et de leurs isostères derivés d'arylthioacetaldehydes et d'arylthiopropiones." Tese de Docteur d'Etat, Université de Montpellier I.
- FREE, S.M. e WILSON, J.W. 1964. A mathematical contribution structure activity studies. J. Med. Chem. 7:395-9.
- FUJITA, T. e BAN T. 1971. Structure-activity study of phenethylamines as substrates of bio-synthetic enzymes of sympathetic transmitters. J. Med. Chem. 14(2): 148-52.
- KUBINYI, H. 1976. Quantitative structure activity relationships. 2. A mixed approach, based on HANSCH and FREE-WILSON analysis. J. Med. Chem. 19(5): 587-99.
- REKKER, R.F. 1977. The hydrophobic fragmental constant. Amsterdam, Elsevier. v.1.