

Pesquisa de Compostos Ativos pela Determinação de Caminhos em Árvores de Agrupamento

Socrates Cabral de Holanda Cavalcanti. 1994

Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco

ORIENTADORES

Prof. Dr. Antonio José Alves, Depto de Farmácia

Prof. Dr. Hélio Magalhães de Oliveira, Depto de Eletrônica e Sistemas

RESUMO

Neste trabalho apresenta-se o desenvolvimento de um modelo modificado do método de classificação hierárquica visando realizar estudos de relação estrutura \times atividade. O modelo proposto tem como objetivo prever os tipos de substituintes que se pode introduzir em uma molécula orgânica para propiciar uma maior atividade biológica. Na primeira etapa do trabalho, os substituintes a serem introduzidos numa molécula protótipo são classificados usando uma variante do método de classificação hierárquica (*cluster analysis* modificado), numa etapa posterior serão efetuados estudos de relação quantitativa entre a estrutura química e a atividade biológica. Constrói-se então uma árvore de agrupamentos para cada sítio de substituição da molécula. Os diferentes compostos podem ser obtidos escolhendo-se caminhos nesta árvore; tais caminhos são determinados em conjunto com a análise da relação quantitativa entre a estrutura e a atividade (Q.S.A.R.). Esta técnica é adequada para uso em séries onde o número de sítios é maior que dois e quando há um grande número de possíveis substituintes por sítio. Com este método é possível extrapolar criteriosamente os parâmetros físico-químicos para uma determinada série, visando observar cuidadosamente se os compostos sintetizados estão na ascendente da curva entre a atividade e os parâmetros. Demonstra-se que este procedimento tem enorme flexibilidade e é de fácil interpretação. Aplicações do modelo modificado são propostas na escolha das seguintes séries de compostos: fenetilaminas com atividade antiadrenérgica, ácidos trans-3-benzoilacrílicos com atividade bacteriostática frente ao *Staphylococcus aureus* e trifluormetasulfonanilidas com atividade herbicida.

ABSTRACT

This work is intended to develop a modified cluster analysis method aiming to exploit quantitative structure-activity relationship (Q.S.A.R.). The goal of such a model is to predict which kind of substituents may be introduced into an organic molecule in order to achieve a high-biological activity. Beginning, the substituents to be introduced in the molecule are classified using the modified cluster analysis method and then quantitative-structure relationship studies are performed, so that one may build a cluster tree for each molecule site. Different compounds may be obtained looking for paths in the cluster trees, these paths are found out using, at the same time, the tree and the Q.S.A.R. equation. This technique is suitable to series in which the number of sites is greater than two and there exist a large number of possible substituents in each site. This approach allows extrapolating carefully the physicochemical parameters with the purpose of observing whether the plot activity \times parameters is increasing. It is shown that this procedure has an enormous flexibility as well as an easy interpretation. Application to a few series of substituted phenethylamines with antiadrenergic activity, trans-3-benzoylacrylic acids with bacteriostatic activity against *Staphylococcus aureus* and trifluoromethanesulfonanilides with herbicide activity are discussed.