

# Planejamento de Fármacos Utilizando Classificação Hierárquica (Novas Séries Químicas)

Maria da Paz Nascimento Moreno. 1995

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 é consagrado ao planejamento de fármacos utilizando métodos de classificação hierárquica. Apresenta-se um método de classificação aglomerativa como ferramenta de auxílio ao planejamento de fármacos, de forma a agrupar substituintes homólogos com base em seus parâmetros físico-químicos. Agrupados estes substituintes, estuda-se uma relação entre esta classificação e as respostas biológicas destes compostos; para isto aplicou-se o modelo à séries químicas com estudo de relação Quantitativa estrutura-atividade (QSAR) baseado em parâmetros do tipo hidrófobos, eletrônicos e/ou estéricos. Este método, inicialmente descrito por Cavalcanti, é implementado por um novo algoritmo, para o qual foi desenvolvido um aplicativo destinado a sua aplicação (NEWCLUS). Este programa foi modificado a medida que surgiam problemas ou dificuldades na aplicação do modelo. O procedimento foi aplicado a algumas séries químicas, escolhidas com base em critérios pré-definidos, pôde-se assim fazer uma análise do modelo, ou seja, comparar os resultados teóricos obtidos com os resultados experimentais, para cada uma das séries investigadas. Em particular, foram consideradas uma série de 2-iril-1,3-indadionas com atividade anti-inflamatória, uma série de derivados do Ácido Propiônico 2-[4-(tiazol-2-il)fenil] com ação inibidora da ciclooxigenase, uma série de N2-Fenilguaninas com ação antiviral contra Herpes, e finalmente uma série de Guanidinotizolecarboxamidas com atividade anticancerígena. Isso foi feito buscando-se uma relação entre os grupos formados pelo modelo e suas atividades biológicas, utilizando-se as árvores de agrupamentos (dendrogramas). A preocupação enfim foi testar o modelo, tornando-o prático e ao mesmo tempo verificar sua eficiência em agrupar o conjunto de dados fornecidos pelas séries. Constatou-se que o "software" desenvolvido constitui uma ferramenta de apoio no planejamento de novos fármacos potencialmente ativos.

## ABSTRACT

This work is devoted to drug design using hierarchical clustering techniques. We present a bottom-up method that allows to categorize homologue substituents based upon their physicochemical parameters. Accomplished the clustering, we analyze the relationship between such an agglomerative clustering and the biological response of compounds. In order to do so, we apply our procedure just to series having known Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) based on hydrophobic, electronic and/or steric parameters. A new algorithm for which we develop dedicated software named NEWCUS implements this method first described by Cavalcanti. This software has been modified as and when problems appear in applications. The procedure was applied for a few chemical series chosen according to pre-defined criteria, and we were able to perform an analysis of our approach by comparing theoretical and experimental results for each studied series. In particular, we consider a series of 2-aryl-1,3-Indadiones with anti-inflammatory activity, a series of propionic acid derivatives inhibiting cyclooxygenase, a series of phenylguanines inhibiting Herpes virus kinase and a series of guannidinothiazolecarboxamides with anti-tumor activity. That was done looking for a relationship between generated clusters and biological responses, by means of clustering trees called *dendrograms*. Our intent was mainly to test the model making it practical and verifying at the same time its efficiency when clustering data sets furnished by chemical series. The software we develop may become an valuable tool when designing new potential active drugs.