

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**DO MÉTODO MANUAL DE TOPLISS PARA
UM MÉTODO QUANTITATIVO**

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA A UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
“MESTRE EM QUÍMICA”

Marcelo Lazzarotto

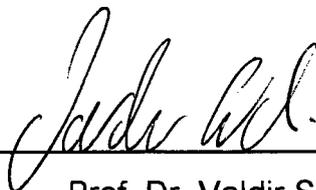
Florianópolis, Santa Catarina – Brasil

Fevereiro de 2000

DO MÉTODO MANUAL DE TOPLISS PARA UM MÉTODO QUANTITATIVO

MARCELO LAZZAROTTO

Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do título de Mestre em Química em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora:



Prof. Dr. Valdir Soldi

Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Banca Examinadora:



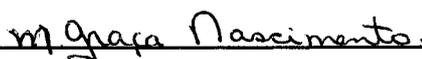
Prof. Dr. Rosendo A. Yunes

Orientador



Profa. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen

Co-orientadora



Profa. Dra. Maria Graça Nascimento

Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC



Prof. Dr. José Carlos Gesser

Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC

Florianópolis, 25 de fevereiro de 2000.

À Jesus Cristo pelo seu amor e a
Deus pela sua misericórdia.

Agradecimentos Especiais:

- Aos Professores Rosendo A. Yunes e Vilma E. F. Heinzen, pela orientação no desenvolvimento do trabalho;
- Ao meu irmão Márcio e a Francine pelo estímulo, atenção e apoio durante a realização deste trabalho.

Agradecimentos:

- Ao Professor Rosendo A. Yunes pelo apoio e orientação;
- A Vilma E. F. Heinzen pelos auxílios no desenvolvimento do trabalho;
- As colegas de trabalho Berenice e Renata;
- Ao meu irmão Márcio e a Francine pela compreensão e apoio espiritual;
- Aos meus pais pela força nos momentos difíceis;
- Aos Professores do Departamento de Química da UFSC, aos funcionários e demais colegas que de alguma forma contribuíram na minha formação;
- Aos membros da Banca Examinadora;
- Às entidades financiadoras CNPq, CAPES e UFSC;
- A Deus.

Resumo:

Podem ser aplicadas estratégias de otimização à síntese de combinações análogas para minimizar custo e tempo. Uma estratégia é a mudança do substituinte na molécula. O método manual introduzido por Topliss não utiliza conceitos estatísticos para a predição das combinações que conduzirão a atividade mais potente em uma série de análogos aromáticos substituídos, que são encontrados em 40% das moléculas orgânicas, 67% dos produtos naturais e 50% dos fármacos.

O método manual de Topliss é fundamentado na síntese de 5 derivados de compostos aromáticos contendo os substituintes: H, 4-Cl, 4-CH₃, 3,4-di-Cl e 4-OCH₃, escolhidos devido à acessibilidade sintética destes compostos. A magnitude das atividades dos 5 compostos, é comparada qualitativamente com os parâmetros físico-químicos que descrevem efeitos eletrônicos (σ) e hidrofóbicos (π). Esta análise permite avaliar o efeito de vários outros possíveis substituintes com o intuito de obter fármacos mais potentes.

Além dos parâmetros π e σ usados por Topliss, adicionou-se ao estudo das correlações parâmetros como Es (efeito estéreo) e MR (refratividade molar), individualmente ou combinados. Os efeitos relacionados por estes parâmetros são os mais importantes numa atividade. Nomearam-se de “correlação reduzida” as regressões lineares dos valores de atividade biológica de quatro ou cinco substituintes indicados por Topliss com seus parâmetros.

Para comparação, as mesmas regressões lineares são feitas com as atividades de todos os análogos indicados nos artigos em análise, a qual denominou-se de “correlação total”. A concordância de ambas as correlações

determina a eficiência da “correlação reduzida” na escolha da total. Ponderando o acima mencionado, foram consideradas significativas às correlações reduzidas com $r > 0,9$ e as correlações totais com $r > 0,7$.

Das 29 séries de compostos estudadas observou-se que 15 destas apresentam as melhores correlações reduzidas e totais com o mesmo parâmetro. Em 6 séries observou-se uma predição satisfatória da correlação reduzida sobre a total e em 4 séries foram observados resultados onde o método não funciona adequadamente. Nas 4 séries restantes foi necessário observar relações polinomiais, existência de dados de atividades não quantitativos e a necessidade de separar os compostos em *meta-* e *para-* substituídos. Com isso foi determinado:

- A capacidade de predição quantitativa das correlações reduzidas tipo Topliss;
- O uso de parâmetros estéreos (Es) e refratividade molar (MR) nas correlações com a atividade;
- Substituintes mais apropriados para o uso na correlação reduzida;
- Piores substituintes das correlações totais.

Com base nos resultados, é possível formular um método modificado de Topliss, de manual para correlação linear simples, permitindo uma determinação dos fatores mais importantes sobre a atividade, indicados pelos descritores dos substituintes e uma predição quantitativa aproximada dos compostos com a atividade mais potente.

Abstract:

Optimization strategies can be applied to the synthesis of analogous compounds in order to minimize costs and shorten time. A possible approach involves changing the substituents of the molecule. The manual method introduced by Topliss uses a non-statistical concept to predict combinations that yield the highest activity in a series of similar substituted aromatics, which are found in 40% of the organic molecules, 67% of the natural products and 50% of the drugs.

Topliss' manual method is based on the synthesis of 5 compounds derived from aromatics and which contain the following substituents: H, 4-Cl, 4-CH₃, 3,4-di-Cl and 4-OCH₃, selected for the synthetic accessibility of the corresponding compounds. The magnitude of the activity of these 5 compounds was qualitatively compared to the corresponding physical-chemical parameters that describe electronic (σ) and hydrophobic (π) effects. This analysis allowed evaluating the effect of several other possible substituents aiming at more potent drugs.

In addition to the parameters used by Topliss (π and σ), the present investigation assessed correlation parameters such as Es (steric effect) and MR (molar refractivity), either individually or combined. The effects related to these parameters were the most important ones with respect to activity. Reduced correlation was the term used to refer to linear regressions of biological activity values obtained from four or five substituents selected using Topliss' parameters.

To establish the basis for comparison, the same linear regressions were carried out for all analogous found in the revised literature, thus yielding the total correlation. Agreement between correlations determines the efficiency of the

reduced correlation. From these considerations, correlations reduced with $r > 0.9$ and total correlations with $r > 0.7$ were considered meaningful.

From 29 series of compounds, 15 depicted optimum reduced and total correlation with the same parameter. In 6 series, suitable prediction of the reduced correlation over the total one was observed, whereas the method did not work properly for the 4 remaining series. For these, additional information had to be provided, including polynomial relationships, availability of non-quantitative activity and the necessity to distinguish between *meta*- and *para*- substituted compounds. The results obtained here in allowed ascertaining

- The quantitative predictability of the reduced Topliss-type correlations,
- The use of steric parameters (E_s) and molar refractivity (MR) in correlations with activity;
- More appropriate substituents to be used in reduced correlation;
- The worst substituents for total correlations.

Finally, based on these results, it was also possible to formulate a Topliss' modified method, from manual to simple linear correlation, allowing the determination of the most important aspects on activity as indicated by the descriptors of substituents as well as an approximate quantitative prediction for the compounds with the highest activity.

Sumário:

1. INTRODUÇÃO:	1
1.1 MODO DE AÇÃO DO FÁRMACO:.....	1
1.1.1 <i>Interação fármaco-receptor:</i>	3
1.2 ESTRUTURA E ATIVIDADE:.....	3
1.3 HISTÓRICO DAS RELAÇÕES ESTRUTURA - ATIVIDADE:.....	4
1.3.1 <i>Parâmetros usados em relações estrutura-atividade:</i>	6
1.4 MODELOS ATUAIS PARA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE:.....	9
1.4.1 <i>Modelo de Free-Wilson:</i>	9
1.4.2 <i>Modelo de Fujita-Ban:</i>	13
1.4.3 <i>Modelo de Hansch-Fujita:</i>	14
1.4.4 <i>Modelo QSAR 3-D:</i>	15
1.5 MÉTODO DE TOPLISS:.....	16
1.5.1 <i>Método Manual de Topliss:</i>	17
2. OBJETIVO DA DISSERTAÇÃO:	20
3. MATERIAL E MÉTODOS:	22
3.1 MATERIAIS:.....	22
3.1.1 <i>Equipamento</i>	22
3.1.2 <i>Programas</i>	22
3.2 MÉTODOS.....	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO:	26
4.1 CORRELAÇÕES CONVERGENTES.....	26
4.1.1 <i>Melhor correlação reduzida coincide com a melhor correlação total.</i> 26	
4.1.2 <i>Melhor correlação reduzida fornece boa total, mas não a melhor: ...</i> 47	
4.1.3 <i>Uma boa correlação reduzida leva a melhor total</i>	53
4.2 CORRELAÇÕES DIVERGENTES.....	56
4.2.1 <i>Correlação reduzida é boa, mas a correlação total não e vice-versa</i> 56	
4.3 ANÁLISES DE CASOS ESPECIAIS:.....	62
4.3.1 <i>Relação polinomial:</i>	62
4.3.2 <i>Outros casos:</i>	63
4.4 SUBSTITUINTES MAIS E MENOS ADEQUADOS AS CORRELAÇÕES:.....	68

5. CONCLUSÕES:.....	70
6. GLOSSÁRIO:.....	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	72

APÊNDICES

Apêndice 1: Tabelas dos parâmetros e atividades das séries de compostos usados no trabalho.

Apêndice 2: Figura 1 - Exemplo de correlação linear simples reduzida (números ímpares) e total (números pares) com todos os parâmetros usados no estudo (π , σ , Es, MR, $\pi-\sigma$, $\pi-2\sigma$, $2\pi-\sigma$, $\pi-3\sigma$, $\pi+\sigma$, $2\pi-\pi^2$, Es+ π , Es+ σ , MR+ π , MR+ σ , Es- π , Es- σ , MR- π e MR- σ) e a atividade biológica da série de N-benzoil-sulfonamidas Estrutura 3, Tabela 1 do Apêndice 1.

ÍNDICE DE TABELAS:

<i>Tabela 1 - Atividades antiadrenérgicas das N, N-dimetil-α-bromofenetilaminas. Estrutura química, matriz estrutural e valores da atividade biológica.²⁷⁻³⁰</i>	10
<i>Tabela 2 - Atividades antiadrenérgicas das <u>N</u>, <u>N</u>-dimetil-α-bromofenetilaminas. Estrutura química, matriz estrutural e valores da atividade biológica.^{26, 28}</i>	12
<i>Tabela 3 - Exemplos da aplicação do modelo de Hansch-Fujita:</i>	15
<i>Tabela 4 - Ordem de potência para vários parâmetros físico-químicos:.....</i>	19
<i>Tabela 5 - Tabela proposta por Topliss para seleção de novos substituintes: ...</i>	19
<i>Tabela 6 - Tabela usada para seleção dos substituintes das correlações totais mais adequados para as correlações reduzidas.</i>	24
<i>Tabela 7 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais entre parâmetros usados e a atividade antibacteriana contra Escherichia coli, (3).</i>	27
<i>Tabela 8 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da fotossíntese da série de fenildimetilureias, estrutura (4).</i>	28
<i>Tabela 9 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da fenetanolamina N-metiltransferase da série de benzedrinas, estrutura (5).</i>	29
<i>Tabela 10 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade fibrinolítica da série de 2-fenetinilciclopropanecarboxilatos, estrutura (6).</i>	30
<i>Tabela 11 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da anidrase carbônica da série de sulfonamidas, estrutura (7).</i>	32
<i>Tabela 12 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da tripsina da série de amidinas, estrutura (8).</i>	33
<i>Tabela 13 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase da Escherichia coli da série de pirimidinas, estrutura (9).</i>	34
<i>Tabela 14 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos</i>	

os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 7,0, estrutura (10).	35
Tabela 15 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 6,0, estrutura (11).	37
Tabela 16 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 7,0, estrutura (11).	39
Tabela 17 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade anti-inflamatória da série de 2-fenil-1,3-indandionas, estrutura (12).	40
Tabela 18 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibidora contra a DNA polimerase derivada do <i>Bacillus subtilis</i> da série de 6-anilinouracilas, estrutura (13).	41
Tabela 19 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibidora contra a enzima alterada pol III/azp-12 derivada do <i>Bacillus subtilis</i> da série de 6-anilinouracilas, estrutura (13).	43
Tabela 20 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da anidrase carbônica da série de sulfonamidas, estrutura (7).	44
Tabela 21 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da quimiotripsina da série de éteres, estrutura (14).	45
Tabela 22 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da álcool desidrogenase da série de benzamidas, estrutura (15).	47
Tabela 23 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase da <i>Lactobacillus casei</i> da série de triazinas, estrutura (16).	48
Tabela 24 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado de galinha da série de triazinas, (16).	50
Tabela 25 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os	

<i>parâmetros usados com a atividade de hidrólise catalisada pela papaina de X-fenil-N-metanisulfonil glicinatos, estrutura (17).</i>	51
<i>Tabela 26 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado de galinha da série de benzilpirimidinas, estrutura (9).</i>	53
<i>Tabela 27 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados na oxidação pelo rim de Porco da série de fenilglicinas, estrutura (18).</i>	54
<i>Tabela 28 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da guanina deaminase do fígado de coelho da série de 9-(X-fenil)guaninas, estrutura (19).</i>	56
<i>Tabela 29 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do Lactobacillus casei da série benzilpirimidinas, (9).</i>	58
<i>Tabela 30 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade antialérgica da série de 2-fenil-8-azapurin-6-onas, estrutura (20).</i>	59
<i>Tabela 31 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade dihidrofolato redutase do fígado bovino da série de pirimidinas, (9).</i>	60
<i>Tabela 32 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade dihidrofolato redutase humana da série de triazinas, estrutura (16).</i>	62
<i>Tabela 33 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade antiinflamatória da série de ácidos ariltetrazoilalcanóicos, estrutura (21).</i>	64
<i>Tabela 34 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade hipoglicêmica da série de 9-feniltrifenilfosforanos, estrutura (22).</i>	65
<i>Tabela 35 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade de inibição da xantina oxidase da série de 9-(X-fenil)guaninas, estrutura (23).</i>	66

ABREVIações UTILIZADAS:

π \Rightarrow Efeito hidrofóbico

σ \Rightarrow Efeito eletrônico

Es \Rightarrow Efeito estéreo

MR \Rightarrow Refratividade molar

μ \Rightarrow Média global dos valores da atividade biológica.

μ_H \Rightarrow Valor da atividade biológica do composto não substituído.

QSAR \Rightarrow Quantitative Structure Activity Relationships (Relação Quantitativa Estrutura-Atividade)

SAR \Rightarrow Structure Activity Relationships (Relação Estrutura-Atividade)

IC₅₀ = CI₅₀ \Rightarrow Concentração que causa inibição de 50 % na resposta biológica

ID₅₀ = DI₅₀ \Rightarrow Dose que causa inibição de 50 % na resposta biológica

ED₅₀ = DE₅₀ \Rightarrow Dose de fármaco necessária para atingir 50% do efeito desejado

n_R \Rightarrow Número de substituintes usados na correlação reduzida

r_R \Rightarrow Valor do coeficiente de correlação da relação reduzida

n_T \Rightarrow Número de substituintes usados na correlação total

r_T \Rightarrow Valor do coeficiente de correlação da relação total

n_E \Rightarrow Número de substituintes usados na correlação total retirando algum(ns) substituinte(s)

r_E \Rightarrow Valor do coeficiente de correlação da relação total retirando algum(ns) substituinte(s)

n_m \Rightarrow Número de substituintes usados na correlação dos *meta* substituídos

r_m \Rightarrow Valor do coeficiente de correlação da relação dos *meta* substituídos

n_p \Rightarrow Número de substituintes usados na correlação dos *para* substituídos

r_p \Rightarrow Valor do coeficiente de correlação da relação dos *para* substituídos

1. Introdução:

A análise e aplicação da correlação entre estrutura química e atividade biológica tem como principal objetivo realizar um planejamento racional de novas moléculas ativas. Desta forma, foram desenvolvidos vários métodos de correlação que auxiliam na identificação dos possíveis novos grupos ou átomos que podem ser introduzidos em uma molécula para torná-la mais ativa, proporcionando assim muitas vantagens aos químicos e farmacólogos.

No Brasil, no entanto, estes estudos estão ainda iniciando, principalmente, devido ao pouco desenvolvimento da indústria farmacêutica e da dificuldade inerente à aquisição de reagentes específicos; além dos altos custos e complexidade dos testes farmacológicos e biológicos.

1.1 Modo de ação¹:

Como modelo geral para a ação do fármaco no organismo, pode-se considerar principalmente duas etapas necessárias para se obter uma resposta biológica: I) O fármaco alcança a vizinhança de algum receptor específico pelo transporte passivo, isto é, ele é aplicado em alguma região externa e através de um caminho aleatório, um número efetivo de moléculas ultrapassam várias membranas para chegar ao sítio de ação. Neste caminho os fármacos devem atravessar meios aquosos e lipídicos, sendo necessário o uso de parâmetros que descrevam este trajeto.² II) O fármaco interage com o receptor, formando um complexo molécula-receptor, levando a uma resposta biológica. Aqui a formação de uma ligação depende de fatores como distância, geometria, eletronegatividade de átomos ou grupos, aproximação de outra molécula ou de mudanças na densidade eletrônica. Quando ligações são formadas ou quebradas, estas são muito localizadas, e os efeitos estereo-eletrônicos são os mais importantes.^{2,3}

Resumindo, pode-se considerar que o efeito hidrofóbico determinará a chegada do fármaco à molécula-receptora, o efeito estereo determinará a

chegada até o sítio ativo e o efeito eletrônico a força com que este formará a ligação química com o receptor. Para cada série de compostos estes parâmetros terão contribuições diferentes na atividade observada.

Os fármacos, de acordo com a ação biológica que exercem, são divididos em duas grandes classes: *estruturalmente não-específicos* e *estruturalmente específicos*.

- Não-Específicos: São aqueles em que a ação biológica *não* está diretamente relacionada com a *estrutura química*, mas apenas na medida em que esta afeta as propriedades físico-químicas, sendo essas as responsáveis pelo efeito farmacológico que eles produzem. Entre tais propriedades podem ser citadas a adsorção, a solubilidade, o pK_a e o poder oxi-redutor, que influem na permeabilidade, despolarização das membranas celulares, coagulação das proteínas e formação de complexos.
- Específicos: São aqueles cuja ação biológica *decorre essencialmente* de sua *estrutura química*. Estes são complementares à estrutura tridimensional dos receptores existentes no organismo, formando um complexo com eles.

Vários motivos levam a acreditar que o efeito farmacológico produzido por fármacos específicos se deve a complexação deles com uma área restrita e quimicamente reativa de moléculas-receptoras em certas células do organismo, cuja topografia e grupos funcionais são complementares ou se tornam complementares a estes fármacos:

- Os fármacos estruturalmente específicos são eficientes em concentrações menores do que os fármacos estruturalmente não específicos;

- Os fármacos estruturalmente específicos apresentam características estruturais em comum, e o esqueleto fundamental, cujos grupos funcionais estão orientados numa direção espacial semelhante, é responsável pela reação biológica;

- Pequenas variações na estrutura química podem resultar em alterações substanciais na atividade farmacológica, obtendo-se assim compostos que podem ter ação análoga ou antagônica a do fármaco matriz.

1.1.1 Interação fármaco-receptor:

Para se compreender o modo e o mecanismo de ação dos fármacos é importante conhecer as forças de interação entre receptor e fármaco. A determinação destas forças por métodos experimentais é muito difícil. Todavia, admite-se que os fármacos estruturalmente específicos se ligam aos receptores mediante as mesmas forças que operam nas interações de moléculas simples. Essas forças são, na sua maioria, idênticas àquelas que estabilizam a estrutura da proteína.

As substâncias químicas que manifestam atividade farmacológica semelhante contêm, em geral, grupos funcionais comuns, tais como: anel aromático, cadeia alifática ou alicíclica, átomos de nitrogênio básico, grupo hidroxila alcoólico, grupos amida, éter ou éster, etc. A disposição estérea é, no caso dos fármacos estruturalmente específicos, de fundamental importância para a interação do fármaco com o receptor.

Na interação fármaco-receptor, e nos resultados dela advindos, são de especial importância duas grandezas: I) a disposição de carga eletrônica no fármaco e no receptor; II) a conformação do fármaco e do receptor. Decorre que a atividade dos fármacos depende de três fatores estruturais: (a) estereoquímica da molécula; (b) distância entre átomos ou grupos; (c) distribuição e configuração eletrônicas.

1.2 Estrutura e atividade:

Os termos SAR (Structure - Activity Relationships) e QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) representam o ramo do conhecimento que estuda as relações entre estrutura química e atividade das quais, as mais exploradas são as atividades biológicas e toxicológicas dos fármacos. Simplificadamente em uma SAR a estrutura e a atividade estão relacionadas qualitativa e semi quantitativamente, enquanto em uma QSAR estas relações de

estrutura-atividade são representadas através de modelos matemáticos bem definidos.

Um problema comum no planejamento de fármacos com anel aromático é encontrar os análogos de maior potência. Para tal, o pesquisador deve ter noção de química, biologia, medicina, estatística, ciências computacionais e ciência ambiental.

1.3 Histórico das relações estrutura - atividade:

O planejamento de fármacos não é um fato novo. Uma droga egípcia antiga usada contra a inflamação dos olhos é um exemplo. Esta tinha a seguinte composição: flores de cipreste, óxido de cobre, óleo mineral e esterco de animais.^{4,5} Atualmente, é conhecida a existência de uma camada de açúcar nas flores de cipreste. O óleo tem uma característica calmante importante, porém, o ingrediente ativo foi o óxido de cobre que provavelmente continha sais de cobre solúveis o suficiente para providenciar a ação antimicrobiana.⁵

Em 1868 Crum - Brown e Fraser⁶ publicaram a equação que foi considerada o primeiro trabalho na área de relações estrutura - atividade. No trabalho deles, foram feitas sucessivas injeções de alcalóides (derivados da morfina, estricnina e atropina) em cobaias. Eles assumiram que a "ação fisiológica" ϕ é função da estrutura química C, Eq. 1-1

$$\phi = f(C) \qquad \text{Eq. 1-1}$$

Segundo Tute,⁷ "isto foi realmente um imenso ato de fé, pois naquele momento nenhum número poderia ter sido atribuído a quaisquer dos lados da Eq. 1-1. Além disso eram conhecidas somente as fórmulas empíricas e não as estrutura de seus derivados". Ainda hoje não é possível relacionar matematicamente a estrutura química (ΔC) das substâncias à atividade biológica.

Richet⁸ em 1893 propôs que a toxicidade de alguns álcoois, éteres e cetonas era inversamente proporcional à sua solubilidade em água. Assim, foi proposta a Eq. 1-2, onde $\Delta\phi$ é a diferença dos valores na atividade biológica,

causadas pelas correspondentes mudanças na estrutura química e, especialmente, nas propriedades físico-químicas.

$$\Delta\phi = f(\Delta C)$$

Eq. 1-2

Rekker⁹ afirmou que “a importância dessa descoberta não poderia ter sido completamente compreendida antes de terem sido estabelecidas corretamente às relações entre comportamento lipofílico e solubilidade; e, de fato, nós temos de homenagear Richet por ter esclarecido a primeira relação entre toxicidade e lipofilicidade”.

No final do século passado, Overton¹⁰ e Meyer,¹¹ estudaram independentemente o efeito narcótico de vários compostos não ionizados. Eles verificaram a correlação deste efeito com o coeficiente de partição lipídio/água.¹²

Ferguson,¹³ em 1939, interpretou as relações não-específicas estrutura-atividade com uma base termodinâmica. Nos casos em que a atividade tóxica é consequência de um processo físico, deve haver equilíbrio termodinâmico entre a exobiofase, local onde são realizadas as medidas da concentração do fármaco, e a biofase, local onde se encontra o receptor farmacológico e que não é acessível às medidas experimentais. Nesses casos, a forma adequada de avaliar a atividade tóxica do fármaco é através da medida do seu potencial químico. Como nessas situações existe equilíbrio químico entre a biofase e a exobiofase, o potencial químico nestes dois ambientes deve ser o mesmo.^{14,15}

Hammett¹⁶ verificou que o efeito do substituinte na ionização de ácidos benzóicos pode ser usado como modelo para estimar o efeito eletrônico do substituinte em sistemas aromáticos semelhantes. Isto é, uma correlação linear é obtida relacionando o $\log K_a$ (constante de ionização) de diversos ácidos benzóicos *meta*- e *para*- substituídos e do ácido benzóico não-substituído que estão relacionados pela Eq. 1-3. Esta relação também foi descrita por Bukhardt,¹⁷ mas como Hammett desenvolveu corretamente a idéia, o nome de Bukhardt ficou no esquecimento.

$$\log(k_{R-X}/k_{R-H}) = \rho\sigma$$

Eq. 1-3

Nesta equação k_{R-X} é a constante de equilíbrio da ionização de ácidos benzóicos *meta*- e *para*- substituídos e k_{R-H} do ácido benzóico não-substituído, σ mede o efeito eletrônico do substituinte X sobre o processo de ionização e ρ é uma constante que indica a susceptibilidade da reação ao efeito eletrônico exercido pelo substituinte X. A constante σ é uma característica do substituinte, enquanto ρ é uma constante que depende apenas da reação. Para o equilíbrio de dissociação do ácido benzóico *para*- e *meta*- substituídos, ρ é igual a 1 a 25°C e 1 atm de pressão. Isto implica num valor de $\sigma_H = 0,00$ e, a partir daí, possibilitou a determinação dos valores de σ para os demais substituintes.

Reescrevendo a Eq. 1-3 obtém-se a Eq. 1-4, para a qual um gráfico de $\log k_{R-X}$ em função dos valores de σ fornece uma reta cujo coeficiente angular é o valor de ρ e o linear é igual a atividade do composto não-substituído.

$$\log k_{R-X} = \rho\sigma + \log k_{R-H} \quad \text{Eq. 1-4}$$

A equação de Hammett é um exemplo de *relação linear de energia livre*.¹⁸

1.3.1 Parâmetros usados em relações estrutura-atividade:

Alguns parâmetros são comumente utilizados em estudos que relacionam as estruturas moleculares com as atividades.

Utilizando trabalhos anteriores desenvolvidos por Hammett,¹⁹ Hansch propôs que a atividade biológica depende fundamentalmente de uma combinação de dois fatores (Eq. 1-5): $\log P$, que representa o transporte pela membrana e a constante σ de Hammett, que representa a interação eletrônica com o receptor,²⁰

$$\log 1/C = a \log P + b \log \sigma + c \quad \text{Eq. 1-5}$$

onde C = concentração da droga necessária para produzir um efeito específico, geralmente expresso pela DI_{50} ; dose que causa inibição de 50 % na resposta biológica.

O valor de $\log P$ pode ser obtido experimentalmente a partir de um sistema octanol / água. A partir do $\log P$, foi calculado a constante de hidrofobicidade do substituinte, π , conforme a Eq. 1-6;

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad \text{Eq. 1-6}$$

onde P_X e P_H são coeficientes de partição da molécula com o substituinte X e com H, respectivamente.

Um valor positivo de π significa que o grupo substituinte aumentará a solubilidade do composto na fase orgânica (apolar), em comparação com o hidrogênio, e um valor negativo de π indica que o composto será mais solúvel na fase aquosa (polar).

Posteriormente, Hansch adiciona o valor do efeito estéreo (E_s), tornando a equação de Hansch mais completa (Eq. 1-7);

$$\log 1/C = a \log P + b \log \sigma + c E_s + d \quad \text{Eq. 1-7}$$

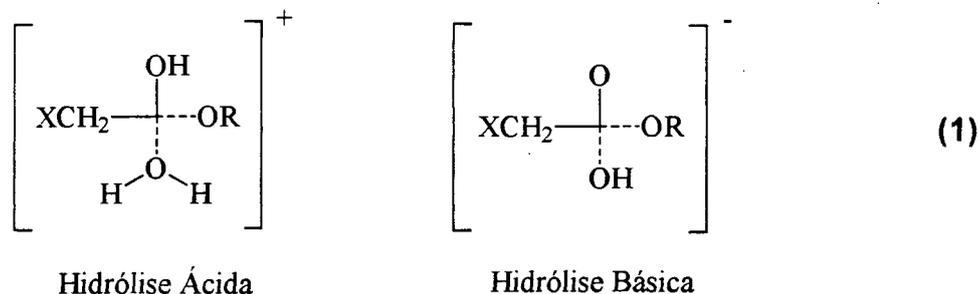
A maior dificuldade apresentada pela equação de Hansch é quantificar a contribuição independente de fatores estéreo, eletrônicos e hidrofóbicos nas reações. Taft, analisando a hidrólise de uma série ésteres, propôs um modelo para a separação das propriedades estéreas e eletrônicas dos substituintes (Eq. 1-8):

$$\sigma^* = \frac{1}{2.48} \left[\log \left(\frac{k_X}{k_H} \right)_B - \log \left(\frac{k_X}{k_H} \right)_A \right] \quad \text{Eq. 1-8}$$

Nesta equação, σ^* representa o efeito indutivo de X, k_X é a constante cinética para a hidrólise do XCH_2COOR , k_H é para a hidrólise do padrão CH_3COOR ($\sigma^* = 0$ para $X = H$), B denota hidrólise em solução básica e A para solução ácida. Com base nos estudos das equações de Hammett, Taft assumiu que o efeito de X na hidrólise ácida era puramente estérea, mas na hidrólise básica, era uma combinação de efeitos estéreo e eletrônicos. Assim o segundo termo na Eq. 1-8 quantifica o parâmetro estéreo;

$$E_S = \log \left(\frac{k_X}{k_H} \right)_A \quad \text{Eq. 1-9}$$

O modelo de Taft para a separação de propriedades eletrônicas e estéricas de substituintes considerou a hidrólise de acetatos substituídos.²¹



Uma das dificuldades de obter os valores de E_s , é que muitos ácidos acéticos substituídos ou seus ésteres são instáveis sob condições hidrolíticas. Por este motivo o efeito estérico passou a ser função do raio mínimo de van der Waals dos substituintes.²²

Outro tratamento do efeito estérico em correlação quantitativa entre estrutura e atividade (QSAR) é a refratividade molar (MR) definido pela equação de Lorentz-Lorentz²², (Eq. 1-10)

$$MR = \left(\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) \left(\frac{MW}{d} \right) \quad \text{Eq. 1-10}$$

onde: n é índice de refração; MW a massa molecular e d a densidade

Muitos anos antes do conhecimento da espectroscopia, a refratividade molar foi usada como ajuda importante na elucidação de estruturas. Ela foi primeiramente aplicada na SAR por Pauling e Pressman²³ e a seguir desenvolvida por Again e colaboradores.²⁴

Dunn²⁵ mostrou, através da Eq. 1-11, uma colinearidade significativa entre MR e E_s para 142 substituintes.

$$MR = -9,04 E_s + 12,75 \quad \text{Eq. 1-11}$$

$$n = 142; r^2 = 0,45; s = 12,8$$

1.4 Modelos atuais para relação estrutura-atividade:

Para relacionando quantitativamente a estrutura molecular com a atividade observada foram idealizados uma série de métodos e modelos. A comunidade científica usa com maior frequência os modelos descritos abaixo:

1.4.1 Modelo de Free-Wilson:

A aproximação de Free-Wilson²⁶ é um modelo que relaciona a estrutura de uma série de compostos que diferem entre si pela presença de substituintes em posições no anel aromático da molécula com a atividade. Ele propõe que a atividade seja aditiva e depende somente do tipo e da posição do substituinte, Eq. 1-12.

$$\log Ab_i = \sum a_{jk} X_{jk} + \mu \quad \text{Eq. 1-12}$$

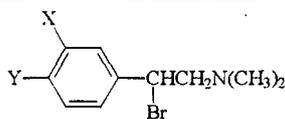
onde Ab_i é a atividade do i -ésimo composto e a_{jk} é a contribuição para a atividade do substituinte X_k , em cada posição j . Nesta expressão, quando houver o substituinte X_k na posição j , à X_{jk} será atribuído valor igual a 1, caso contrário o valor arbitrado será zero.

O processo de cálculo envolvido no modelo de Free-Wilson pode ser melhor compreendido através de um exemplo.²⁷⁻³⁰ A Tabela 1 representa a matriz estrutural dos derivados de N, N-dimetil- α -bromofenetilaminas com atividade antiadrenérgica.³¹ Os dados não mencionados na Tabela 1, representam a ausência do substituinte na posição determinada, enquanto as posições com número 1 indicam que o composto-base possui o referido substituinte na posição em questão.

Nota-se que a matriz estrutural da Tabela 1 corresponde a um sistema de 22 equações, cada qual relacionada a um composto específico, com 12 incógnitas, relativo aos substituintes presentes em suas determinadas posições,

além do termo constante, $\mu = 8,696$, que é a média global dos valores da atividade biológica.

Tabela 1 - Atividades antiadrenérgicas das N, N-dimetil- α -bromofenetilaminas. Estrutura química, matriz estrutural e valores da atividade biológica.²⁷⁻³⁰



Nº	Estrutura		Substituintes <i>meta</i> X						Substituintes <i>para</i> Y					log (1/ED ₅₀ ^a) obs.	
	X	Y	H	F	Cl	Br	I	Me	H	F	Cl	Br	I		Me
1	H	F	1							1					8,16
2	H	Cl	1								1				8,68
3	H	Br	1									1			8,89
4	H	I	1										1		9,25
5	H	Me	1											1	9,30
6	F	H		1					1						7,52
7	Cl	H			1				1						8,16
8	Br	H				1			1						8,30
9	I	H					1		1						8,40
10	Me	H						1	1						8,46
11	Cl	F			1					1					8,19
12	Br	F				1				1					8,57
13	Me	F						1		1					8,82
14	Cl	Cl			1							1			8,89
15	Br	Cl				1						1			8,92
16	Me	Cl						1				1			8,96
17	Cl	Br			1								1		9,00
18	Br	Br				1							1		9,35
19	Me	Br						1					1		9,22
20	Me	Me						1						1	9,30
21	Br	Me				1								1	9,52
22	H	H	1						1						7,46
Σ			6	1	4	5	1	5	6	4	4	4	1	3	191,32

Devido a dependência linear presente, este sistema não pode ser resolvido. Neste contexto há problemas matemáticos que tornam a aplicação deste método muito limitada. Supondo que um determinado conjunto-teste possua n compostos, diferentes entre si pela presença de m grupos substituintes em certas posições. O resultado é o aparecimento de n equações com m

incógnitas mais o termo μ . Desta forma a resolução do sistema de equações não é possível devido a dependência linear presente. Como μ é a média global dos valores da atividade biológica, a soma de todas as contribuições grupais a_{jk} precisa ser zero (Eq. 1-13).²⁷

$$\mu = \frac{1}{n} \sum \log AB_i \quad \text{Eq. 1-13}$$

Free e Wilson definiram *equações de simetria* para cada posição de substituição, baseados na suposição arbitrária de que a soma das contribuições de cada posição j de substituição é zero (Eq. 1-14):

$$\sum a_{jk} X_{jk} = 0 \quad \text{Eq. 1-14}$$

Aplicando a equação de simetria na Eq. 1-14, tem-se:

para posição *meta*:

$$6a_H + a_F + 4a_{Cl} + 5a_{Br} + a_I + 5a_{Me} = 0 \quad \text{Eq. 1-15}$$

para posição *para*:

$$6a_H + 4a_F + 4a_{Cl} + 4a_{Br} + a_I + 3a_{Me} = 0 \quad \text{Eq. 1-16}$$

Note que os coeficientes a_k das equações 1-15 e 1-16 são iguais aos valores X_{jk} da última linha da Tabela 1. Com as Eq. 1-15 e Eq. 1-16 pode-se representar os coeficientes a_k em função do a_H . Por exemplo:

para posição *meta*:

$$a_H = -1/6a_F - 2/3a_{Cl} - 5/6a_{Br} - 1/6a_I - 5/6a_{Me} \quad \text{Eq. 1-17}$$

para posição *para*:

$$a_H = -2/3a_F - 2/3a_{Cl} - 2/3a_{Br} - 1/6a_I - 1/2a_{Me} \quad \text{Eq. 1-18}$$

Desta forma, pode-se construir a Tabela 2 eliminando da Tabela 1 as colunas referentes a *meta*-H e *para*-H. Assim, substituindo-se os zeros referentes ao substituinte H pelos coeficientes do segundo membro das Eq. 1-17 e Eq. 1-18, a soma dos valores X_{jk} , da última linha torna-se zero.

Tabela 2 - Atividades antiadrenérgicas das *N*, *N*-dimetil- α -bromofenetilaminas. Estrutura química, matriz estrutural e valores da atividade biológica.^{26, 28}

N ^o	Estrutura		Substituintes <i>meta</i> X					Substituintes <i>para</i> Y					log (1/ED ₅₀ ^a)		
	X	Y	F	Cl	Br	I	Me	F	Cl	Br	I	Me	obs.	calc.	res.
1	H	F	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6	1					8,16	8,161	0,001
2	H	Cl	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6		1				8,68	8,589	0,091
3	H	Br	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6			1			8,89	8,841	0,049
4	H	I	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6				1		9,25	9,250	0,000
5	H	Me	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6					1	9,30	9,077	0,132
6	F	H	1					-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	7,52	7,520	0,045
7	Cl	H		1				-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	8,16	8,028	0,000
8	Br	H			1			-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	8,30	8,255	0,185
9	I	H				1		-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	8,40	8,400	0,178
10	Me	H					1	-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	8,46	8,275	0,025
11	Cl	F		1				1					8,19	8,368	0,205
12	Br	F			1			1					8,57	8,595	0,094
13	Me	F					1	1					8,82	8,615	0,103
14	Cl	Cl		1					1				8,89	8,796	0,083
15	Br	Cl			1				1				8,92	9,023	0,103
16	Me	Cl					1		1				8,96	9,043	0,083
17	Cl	Br		1						1			9,00	9,048	0,048
18	Br	Br			1					1			9,35	9,275	0,075
19	Me	Br					1			1			9,22	9,295	0,075
20	Me	Me					1					1	9,30	9,531	0,231
21	Br	Me			1							1	9,52	9,511	0,009
22	H	H	-1/6	-2/3	-5/6	-1/6	-5/6	-2/3	-2/3	-2/3	-1/6	-1/2	7,46	7,821	0,361
Σ			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

Pode-se agora construir um modelo multidimensional linear através da regressão linear múltipla, onde a variável dependente é a atividade biológica, e as variáveis independentes são os valores de X_{jk} , presentes na Tabela 2.

$$\begin{aligned} \log (1/ED_{50}) = & -0,553 (\pm 0,45) \text{ } m\text{-F} -0,045 (\pm 0,20) \text{ } m\text{-Cl} +0,182 \\ & (\pm 0,17) \text{ } m\text{-Br} +0,327 (\pm 0,45) \text{ } m\text{-I} +0,202 (\pm 0,17) \text{ } m\text{-Me} -0,283 \\ & (\pm 0,20) \text{ } p\text{-F} +0,144 (\pm 0,20) \text{ } p\text{-Cl} +0,397 (\pm 0,20) \text{ } p\text{-Br} +0,806 \\ & (\pm 0,45) \text{ } p\text{-I} +0,633 (\pm 0,24) \text{ } p\text{-Me} +8,696 (\pm 0,09) \end{aligned} \quad \text{Eq. 1-19}$$

$$n = 22 \quad r = 0,969 \quad s = 0,194 \quad F = 16,99$$

Este método apresenta algumas limitações para sua aplicação.^{27, 32} Os compostos da série devem possuir a mesma estrutura fundamental, caso contrário as diferenças devem ser consideradas através de parâmetro extra. No mínimo duas posições da molécula devem sofrer substituição ao longo da série para que seja possível incluir mais compostos do que variáveis. Os substituintes presentes em diferentes posições não devem interagir entre si, sob pena de tornar falso o conceito de aditividade, e o modelo é incapaz de gerar previsões acerca da atividade biológica de derivados que não estejam incluídos na série inicial.

1.4.2 Modelo de Fujita-Ban:

Este é um modelo modificado de Free-Wilson com o intuito de simplificá-lo. Fujita e Ban interpretaram μ (Eq. 1-13) como sendo o valor calculado da atividade biológica do composto não-substituído, que chamaremos μ_H (Eq. 1-20). Esta aproximação foi usada para eliminar a necessidade do uso equações de simetria e simplificar o processo de cálculo; muito comum nas relações que se estabelecem pelo modelo de Free-Wilson (Eq. 1-20).

$$\log Ab_i = \sum b_{jk} X_{jk} + \mu_H \quad \text{Eq. 1-20}$$

Nesta equação, b_{jk} é a contribuição á atividade biológica do substituinte X_k na posição j em relação ao hidrogênio. E, μ_H é o valor calculado da atividade biológica para o composto não-substituído.

Quanto as diferenças entre os modelos de Free-Wilson e de Fujita-Ban, Kubinyi salienta que, "as relações entre a modificação de Fujita-Ban e a análise

clássica de Free-Wilson são tão simples como a relação entre as escalas de temperatura Celsius e Kelvin. Somente a escolha do ponto de referência determina a magnitude dos valores".²⁷

Para aplicar o modelo de Fujita-Ban aos dados da Tabela 1 (N, N-dimetil- α -bromofenetilaminas com atividade antiadrenérgica) é necessário eliminar as colunas referentes a *meta*-H e *para*-H e analisar diretamente os demais dados a partir de uma regressão linear múltipla. (Eq. 1-21)

$$\begin{aligned} \log (1/ED_{50}) = & -0,301 (\pm 0,50) \textit{ m-F} -0,207 (\pm 0,29) \textit{ m-Cl} +0,434 \\ & (\pm 0,27) \textit{ m-Br} +0,579 (\pm 0,50) \textit{ m-I} +0,454 (\pm 0,27) \textit{ m-Me} +0,340 \\ & (\pm 0,30) \textit{ p-F} +0,768 (\pm 0,30) \textit{ p-Cl} +1,020 (\pm 0,30) \textit{ p-Br} +1,429 \\ & (\pm 0,50) \textit{ p-I} +1,256 (\pm 0,33) \textit{ p-Me} +7,821 (\pm 0,27) \end{aligned} \quad \text{Eq. 1-21}$$

$$n = 22 \quad r = 0,969 \quad s = 0,194 \quad F = 16,99$$

1.4.3 Modelo de Hansch-Fujita:

Este é o modelo para estudo de relações entre estrutura química e atividade biológica mais utilizado e difundido.³³⁻³⁵ O modelo de Hansch-Fujita³⁶ se aplica ao estudo de séries de compostos que possuem estruturas químicas semelhantes, porém diferindo entre si por um ou mais grupos substituintes em posições definidas.

Hansch, considerando as Eq. 1-3 e Eq. 1-6, propôs a Eq. 1-5 (página 6), que permite predizer estruturas mais ativas ou com menos efeitos colaterais:

Posteriormente foi adicionado o valor do efeito estereo (Es), tornando a equação de Hansch mais completa como na Eq. 1-7 (página 7), onde a dependência da atividade biológica em relação a lipofilicidade é linear,³⁷ ou como na Eq. 1-22:

$$\log 1/C = -a (\log P)^2 + b \log P + c \log \sigma + d \textit{ Es} + e \quad \text{Eq. 1-22}$$

em que a dependência da atividade biológica em relação à lipofilicidade segue um modelo parabólico ou quadrático.^{38, 39}

Porém, este método usa diversos outros parâmetros, como constantes eletrônicas de Swain e Lupton, que descrevem efeitos de campo e ressonância (F e R), ⁴⁰⁻⁴⁴ pKa, ^{45,46} entropia, ^{47,48} etc., tornando este método mais demorado, devido a inúmeras possibilidades de correlações.

Tem-se alguns exemplos de aplicação deste método na Tabela 3.

Tabela 3 - Exemplos da aplicação do modelo de Hansch-Fujita:

Dependência linear da atividade biológica em relação a lipofilicidade. ³⁷							
$\log (1/C) = a \log P + b$							
Tipos de Atividade	Compostos	a	b	n	r	s	
MIC, nervo ciático de rã	ROH	1,050 (0,10)	0,258 (0,21)	8	0,995	0,142	
Hemólise de cão	RNH ₂ . HCl	0,953 (0,32)	1,625 (0,46)	5	0,984	0,318	
MIC, B. subtilis	Fenil metacrilatos	0,617 (0,11)	1,530 (0,45)	10	0,976	0,204	
Dependência não-linear da atividade biológica em relação a lipofilicidade. ³⁹							
$\log (1/C) = a (\log P)^2 + b \log P + c$							
Tipos de Atividade	Compostos	a	b	C	n	r	s
I ₅₀ , miocôndria do fígado de rato	Alquilguanidinas	-0,09 (0,05)	0,27 (0,18)	2,77 (0,21)	10	0,989	0,180
MIC, S. aureus	C ₆ H ₅ CH ₂ N+RMe ₂	-0,21 (0,04)	0,90 (0,14)	4,80 (0,14)	12	0,979	0,158
LD ₅₀ , camundongo	Éteres	-0,29 (0,18)	1,12 (0,44)	1,85 (0,23)	25	0,864	0,208

1.4.4 Modelo QSAR 3-D:

Com o intuito de diferenciar sítios ativos do receptor com natureza quiral e com o aparecimento da química computacional, foi desenvolvido o modelo de QSAR 3-D. Este visa discriminar estruturalmente enantiômeros e suas diferentes interações sítio ativo em estudo. Portanto, neste método é necessário o conhecimento das estruturas tridimensionais tanto da molécula como do sítio ativo onde ocorre a atividade.

Através deste método são alcançados excelentes resultados.⁴⁹⁻⁵¹ No entanto, quando o conhecimento da estrutura química do receptor biológico, da conformação bio-ativa e do mapa farmacofórico são limitados, o uso deste método é dificultado, senão inviável.

Além destes métodos quantitativos de correlação, existem outros que usam aspectos teóricos, tais como o uso da mecânica quântica,⁵² de índices topológicos como o índice de conectividade molecular x ,⁵³ diversos outros parâmetros calculados computacionalmente^{2,54,55} (por ex.: HOMO, LUMO, densidades eletrônicas, dipolos moleculares, etc.) e combinações destes diferentes parâmetros^{56,57} e métodos.⁵⁸ No entanto, um dos métodos mais simples de correlação estrutura-atividade foi o proposto por Topliss.

1.5 Método de Topliss:

Topliss⁵⁹ introduziu um método não estatístico para a predição das combinações que identificarão a atividade (biológica, toxicológica, etc.) mais potente em uma série de análogos aromáticos substituídos. Utilizando os princípios básicos de Hansch, Topliss desenvolveu dois métodos para correlacionar qualitativamente a estrutura química com a atividade biológica.

O primeiro é denominado "Método da Árvore de Decisão".⁶⁰ Este modelo é realizado em etapas, onde são consideradas que as mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos, como hidrofobicidade e efeitos eletrônicos, são os principais fatores na mudança da atividade, Figura 1. Este método de relação estrutura-atividade não requer regressões múltiplas.

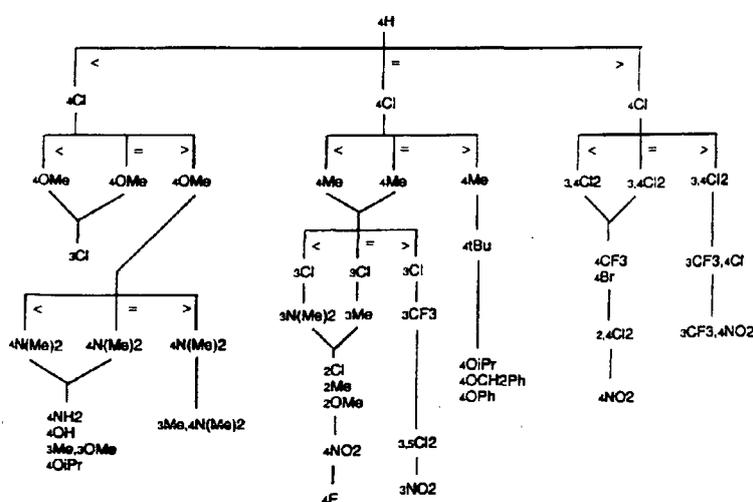


Figura 1 – Árvore da decisão de Topliss para a otimização de substituintes no anel aromático: >, é mais ativo; =, é equitativo; <, é menos ativo que o composto padrão.

O segundo é denominado "Método Manual".⁵⁹ Neste é considerado que as propriedades físico-químicas do tipo π (efeito hidrofóbico) e σ (efeito eletrônico) atuam diretamente na atividade, e também não requer regressões múltiplas para relacionar a atividade com a estrutura. A diferença entre os métodos está na forma de relacionar as combinações entre as propriedades físico-químicas com a atividade. O método da árvore de decisão não é de grande interesse devido ao longo tempo necessário para a obtenção dos derivados, já que é por etapas e requer grande disponibilidade de reagentes para síntese, além de exigir uma maior inter-relação entre química e farmacologia. O método manual, além de geralmente usar a mesma quantidade de compostos para construir a série inicial para a correlação, possui como vantagem que os primeiros compostos podem ser sintetizados sem a preocupação inicial de serem testados para quantificar suas respectivas atividades.

No entanto, Martin e Dunn⁶¹ mostraram que podem economizar aproximadamente 60% de esforço aplicando o método da árvore da decisão de Topliss em exemplos da literatura.⁶² Porém, há alguns exemplos onde este método falhou.⁶³

Uma revisão,⁶⁴ lista mais de 50 referências onde o método de Topliss foi aplicado em química medicinal.

1.5.1 Método Manual de Topliss:

O método manual de Topliss consiste em um modelo não estatístico e não computadorizado, que pode ser usado para prever quais grupos substituintes podem ser introduzidos em determinada molécula para aumentar significativamente sua atividade biológica. Uma condição para a aplicação deste método é que a estrutura tenha um anel aromático. Anéis aromáticos estão presentes em 40% das moléculas orgânicas, 67% dos produtos naturais e 50% dos fármacos.⁶⁵

O objetivo do modelo de Topliss⁶⁶ é a aplicação à sistemas biológicos. Hammett¹⁶ foi o primeiro a usar este tratamento com a sua equação (Eq. 1-3), baseado em modelos de semelhança. Hammett usou o parâmetro (σ) que mede o

efeito polar ou eletrônico de substituintes *meta*- e *para*- em anéis aromáticos em correlação com a reatividade em reações orgânicas.

As relações quantitativas estrutura-atividade são derivadas de uma extensão da equação de Hammett na biologia. O procedimento sugerido por Topliss supõe que a atividade biológica depende basicamente dos parâmetros hidrofóbico (π) e eletrônico (σ), que possuem os substituintes no anel aromático. Aqueles que não seguem esta lógica, ele sugere que seja por motivos de efeitos estéreos.

O método manual de Topliss é denominado "manual" por não envolver metodologia matemática ou estatística. Porém, o método é baseado no fato de existir que alguma correlação quantitativa entre a atividade biológica e os descritores moleculares hidrofóbico e eletrônicos dos substituintes no benzeno.

O método manual é fundamentado na síntese de 5 derivados de compostos aromáticos contendo os seguintes substituintes: H, 4-Cl, 3,4-di-Cl, 4-CH₃ e 4-OCH₃, escolhidos devido à acessibilidade sintética destes compostos. A atividade biológica é avaliada em relação aos parâmetros π (constante de hidrofobicidade), σ (constante de Hammett), e π e σ relacionados (π - σ , π -2 σ , π -3 σ , π + σ , etc.).

A ordem de potência projetada destes 5 derivados para vários parâmetros relacionados são mostrados na Tabela 4. A seguir, os compostos experimentalmente testados são colocados em ordem de atividade e comparado com a ordem destes parâmetros. A Tabela 5, indica uma seleção de novos substituintes que podem melhorar a atividade farmacológica dos compostos em estudo.

Este método foi usado com sucesso em vários estudos descritos na literatura⁶⁷⁻⁷⁰ e demonstra que uma série de quatro análogos aromáticos com diferentes substituintes permite uma racionalização guiando a resultados satisfatórios.⁷¹

É interessante observar que baseado nos resultados de séries com 4 ou 5 análogo, é possível propor produtos sintéticos que apresentarão maior atividade, e direcionar a síntese dos compostos farmacologicamente mais potentes. A maior vantagem da aplicação deste método de correlação entre estrutura e atividade

consiste na sua simplicidade, possibilitando bons resultados rapidamente, e não requer o uso de procedimentos estatísticos e computadorizados, embora uma deficiência do método consiste em não se estender a outros parâmetros que não sejam π e σ .

Tabela 4 - Ordem de potência para vários parâmetros físico-químicos:

Substituinte	π	$2\pi-\pi^2$	σ	$\pi+\sigma$	$2\pi-\sigma$	$\pi-\sigma$	$\pi-2\sigma$	$\pi-3\sigma$	E_4^a
3,4-di-Cl	1	1-2	1	1	1	1-2	3-4	5	2-5
4-Cl	2	1-2	2	2	2-3	3	3-4	3-4	2-5
4-CH ₃	3	3	4	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH ₃	4-5	4-5	5	5	4	4	2	2	2-5
H	4-5	4-5	3	4	5	5	5	3-4	1

(a) efeito estéreo desfavorável dos *para*- substituintes.

Tabela 5 - Tabela proposta por Topliss para seleção de novos substituintes:

Prováveis Parâmetros Ativos	Seleção de Novos Substituintes
$\pi, \pi+\sigma, \sigma$	3-CF ₃ ; 4-Cl; 4-NO ₂ ; 4-CF ₃ ; 2,4-di-Cl; 4-C ₆ H ₉ ; 4-C ₆ H ₁₁
$\pi, 2\pi-\sigma, \pi-\sigma$	4-CH(CH ₃) ₂ ; 4-C(CH ₃) ₃ ; 3,4-(CH ₃) ₂ ; 4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; 4-OCH ₂ Ph; 4-N(C ₂ H ₅) ₂
$\pi-2\sigma, \pi-3\sigma, \sigma$	4-N(C ₂ H ₅) ₂ ; 4-N(CH ₃) ₂ ; 4-NH ₂ ; 4-NHC ₄ H ₉ ; 4-OCH(CH ₃) ₂ ; 3-CH ₃ ; 4-OCH ₃
$2\pi-\pi^2$	4-Br; 3-CF ₃ ; 3,4-(CH ₃) ₂ ; 4-C ₂ H ₅ ; 3-Cl; 3-CH ₃ ; 3-N(CH ₃) ₂ ; 3,5-di-Cl

2. Objetivo da Dissertação:

Os químicos que trabalham em Química Medicinal têm por preocupação aplicar os métodos já presentes na literatura, com o objetivo de obter-se modelos para uma série de compostos com uma determinada atividade.

Quando se trabalha com um número muito grande de compostos com atividade biológica, a técnica usada para a análise de variáveis mais importantes é a de regressão linear múltipla.

Mas quando se trata de otimizar a potência de atividade de um composto líder (*leader*), por modificação estrutural existem estratégias de otimização que procuram minimizar os custos.⁷² Aqui diferentes variáveis devem ser consideradas ao mesmo tempo. Mudar uma variável cada vez tomaria muito tempo (muitos experimentos), e um elevado custo.

Existem técnicas que se aplicam a dois tipos de programas de sínteses: desenho de peptídeos e mudança de substituintes.

Várias estratégias foram sugeridas para selecionar quais são os mais adequados parâmetros físico-químicos dos substituintes a serem usados em uma série de compostos. O conhecido método de Craig que é um gráfico bidimensional de descritores selecionados de substituintes, por exemplo: σ de Hammett e π de Hansch. Incluso pode realizar-se um gráfico tridimensional com descritores que possam refletir as propriedades estéreas, lipofílicas e eletrônicas dos substituintes.

Hansch e Leo tem usado o método de análise de grupo.⁷³

O método da árvore de Topliss, que é em sua essência seguido também do método manual de Topliss, é um outro método que pode ser usado para otimizar substituintes em compostos aromáticos.

O interesse neste trabalho é otimizar o método manual de Topliss para seleção de substituintes aromáticos de uma forma que permita selecionar rápida e eficientemente os descritores dos substituintes mais importantes e a possibilidade de uma análise o mais completa possível do amplo campo destes descritores.

Este método poderia ser usado para sintetizar o conjunto teste, e posteriormente aplicar novas metodologias de correlação quantitativa entre estrutura e atividade.^{74,75}

O objetivo deste trabalho é melhorar o método de Topliss, que é um método qualitativo de análise, para um método quantitativo de análise a partir de processos de regressão simples (uma equação linear) e, assim, aumentar a sua capacidade de predição. Para avaliar o efeito estéreo foram incluídos os parâmetros (Es)⁷⁶ e (MR) e combinações diferentes de (Es) com (π) e (σ) e (MR) com (π) e (σ).

Nas relações dos valores de potência de atividade biológica com os parâmetros, foi aceito coeficiente de correlação, r , maior que 0,7 como critério de análise dos descritores avaliados.⁵⁹

O trabalho foi dividido nos seguintes objetivos específicos:

- Analisar a função matemática de correlação entre estrutura e atividade mais apropriada. Caso alguma seja identificada, empregar os parâmetros usados por Topliss e outros;
- Análise da correlação reduzida em relação a correlação total;
- Determinar quais dos parâmetros físico-químicos (eletrônicos, hidrofóbicos ou estéreos) na correlação reduzida são predominantes (na reação usada) no que diz respeito a sua efetividade para predizer a correlação total;
- Proposta de um método melhorado;
 - ⇒ Novos parâmetros relacionados aos 4 ou 5 substituintes da correlação reduzida de Topliss incluindo os estéreos;
 - ⇒ Revisão do método de Topliss, com a proposição de equações lineares ou não-lineares;
 - ⇒ Proposta de novos substituintes para a correlação reduzida;
 - ⇒ Avaliar a adequação dos parâmetros dos substituintes com as correlações totais, discriminando àqueles seguem de maneira insatisfatória.

3. Materiais e Métodos:

3.1 Materiais:

3.1.1 Equipamento

Computador pessoal com processador Pentium de 100MHz, 256 Kbytes de memória cache, 16 Mbytes de memória RAM e 1 Gbyte de Disco Fixo.

3.1.2 Programas

Microsoft Windows 95;

Microsoft Winword 7.0;

MicroCal Origin 5.0, número de série G43S5-9478-7055154.

3.2 Métodos

Neste estudo, são feitas correlações lineares entre os valores de atividade experimentais obtidos da literatura e os parâmetros (π , σ , Es, MR) tabelados⁷⁷ para 4 a 5 substituintes diferentes do anel benzênico, usando o método de Topliss. Porém, foram adicionadas correlações com parâmetros estéreos Es e MR e combinados com σ e π .

Este trabalho foi aplicado a estruturas semelhantes a (2), onde R é uma cadeia fixa da molécula e X é o substituinte responsável pela alteração da atividade.



(2)

Considera-se importante comparar as regressões lineares dos parâmetros com a atividade biológica dos quatro ou cinco compostos substituídos indicados por Topliss, para a qual foi denominado de “correlação reduzida”. As mesmas regressões lineares foram feitas com todos os substituintes indicados nos artigos, a que se tem acesso em tabelas. A este se denominou “correlação total”. A concordância de ambas as correlações determina a extensão e a eficiência de predição do “método reduzido”. Levando em conta o coeficiente de determinação ($r^2 > 0,49$), foram consideradas significativas às correlações reduzidas com $r > 0,9$ e as correlações totais com $r > 0,7$.⁷⁸ Um exemplo é mostrado no Apêndice 2 onde a série de compostos analisada foi das N-benzoil-sulfonamidas com atividade antibacteriana contra *Escherichia coli*.

Com isso será possível determinar:

- Função de correlação (linear, parabólica, etc.);
- Capacidade de prognóstico das correlações reduzidas tipo Topliss;
- Substituintes mais definidos a serem usados na correlação reduzida.

Isto levará a formulação de um método modificado de Topliss de manual para correlação linear simples que permitirá a predição “quantitativa” rápida para a obtenção de uma determinada potência de atividade, possibilitando economia de etapas de sínteses.

Foram feitas 18 correlações reduzidas entre a atividade e os parâmetros (π , σ , Es, MR, $\pi-\sigma$, $2\pi-\sigma$, $\pi-2\sigma$, $\pi-3\sigma$, $\pi+\sigma$, $2\pi-\pi^2$, Es+ π , Es+ σ , MR+ π , MR+ σ , Es- π ,

Es- σ , MR- π e MR- σ) para cada grupo de dados, também aplicados às totais. Os valores das constantes físico-químicas π , σ , Es e MR são encontrados em tabelas. Os valores usados neste trabalho foram retirados das tabelas da referência 77.

Além disso, é importante a determinação dos substituintes que melhor posicionam-se no gráfico de correlação com todos os análogos. Isto permitirá o uso de novos substituintes para a correlação reduzida, podendo corrigir erros que os análogos com grupos 4-CH₃, H, 4-OCH₃, 4-Cl e 3,4-di-Cl não os identificam.

Esta determinação foi feita usando a equação da melhor reta de correlação de todos os análogos para calcular a atividade. Determinou-se a atividade calculada com a experimental, onde a razão desta diferença com o experimental serviu para identificar os substituintes que melhor se posicionam na correlação. Com posse destes dados, foram dadas notas de 1 a 10 a cada 5% de variação de razão entre as atividades conforme a Tabela 6:

Tabela 6 - Tabela usada para seleção dos substituintes das correlações totais mais adequados para as correlações reduzidas.

Razão: $R = \frac{\Delta \text{atividade}}{\text{atividade experimental}} \times 100$	Nota
R > 95%	10
95% > R > 90%	09
90% > R > 85%	08
85% > R > 80%	07
80% > R > 75%	06
75% > R > 70%	05
70% > R > 65%	04
65% > R > 60%	03
60% > R > 55%	02
55% > R > 50%	01
R < 50%	00

Com estas notas para cada substituinte de cada correlação total, procedeu-se a soma e o cálculo da média de cada um.

De semelhante modo, procedeu-se a determinação dos substituintes que tiveram os piores desempenhos nas correlações totais.

Todos os cálculos estatísticos foram feitos usando o software MicroCal Origin 5.0. Para organizar e visualizar os dados através de tabelas usou-se o editor de texto Microsoft Winword 7.0.

4. Resultados e Discussão:

Usando as séries de compostos descritas, foram aplicadas regressões lineares e não lineares (polinomiais e parabólicas) às correlações entre a atividade e parâmetros descritores das estruturas moleculares. Foi identificada a importância de comparar a atividade biológica através de regressões lineares simples com os parâmetros físico-químicos de quatro ou cinco substituintes indicados por Topliss, denominada de correlação reduzida. Foram feitas as mesmas regressões lineares com todos substituintes (dos quais era possível saber os valores dos parâmetros de Topliss) indicados no artigo, denominados de correlação total. Observando a concordância de ambos é possível determinar a extensão e eficiência de predição do "método reduzido". Em geral, podem ser aceitos valores de coeficiente de correlação, r , numa equação de regressão em estudos de QSAR ao redor, ou maior que 0,9 para dados *in vitro* e 0,8 para dados *in vivo*. Seus valores dependem não só da qualidade de ajuste mas também na discrepância global dos dados biológicos.²

Porém, foi considerado que quando $r > |0,70|$, tem-se um coeficiente de determinação maior que 0,49 ($r^2 > |0,49|$), significando que a regressão explica mais que 50% da variação total de y .⁷⁸ A partir destas análises, foram obtidas as seguintes classes de resultados:

4.1 Correlações Convergentes

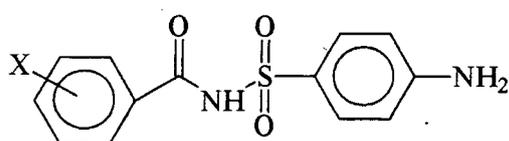
4.1.1 Melhor correlação reduzida coincide com a melhor correlação total

Uma série de 13 N-benzoil-sulfonamidas, estrutura (3), com atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* (Tabela 1 do Apêndice 1) foi estudada pelo grupo de Cammarata⁷¹ (ref. 15 de Topliss⁵⁹). A ordem expressa de quatro análogos disponíveis sugere que a atividade é dependente de σ .

Tabela 7 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais entre parâmetros usados e a atividade antibacteriana contra *Escherichia coli*, (3).

Parâmetros	Π_R	Γ_R	Π_T	Γ_T
π	4	0,445	13	0,578
σ	4	0,982	13	0,902
Es	4	0,084	13	0,075
MR	4	0,282	13	0,282
$\pi-\sigma$	4	0,150	13	0,781
$2\pi-\sigma$	4	0,184	13	0,706
$\pi-2\sigma$	4	0,680	13	0,853
$\pi-3\sigma$	4	0,878	13	0,881
$\pi+\sigma$	4	0,720	13	0,093
$2\pi-\pi^2$	4	0,389	13	0,740
Es+ π	4	0,692	13	0,551
Es+ σ	4	0,450	13	0,330
MR+ π	4	0,160	13	0,508
MR+ σ	4	0,437	13	0,489
Es- π	4	0,139	13	0,266
Es- σ	4	0,289	13	0,427
MR- π	4	0,603	13	0,514
MR- σ	4	0,711	13	0,672

A correlação reduzida de quatro substituintes (4-CH₃, H, 4-OCH₃, 4-Cl) e σ fornece um coeficiente de correlação de 0,982 (Tabela 7). A correlação total com 13 análogos fornece um valor de r de 0,902. Ambas correlações são consistentes e indicam que o efeito eletrônico é o principal fator que participa na atividade destes compostos. (Ref. 71, $\log 1/C = -1,06\sigma + 5,15$; N=13; R=0,87)



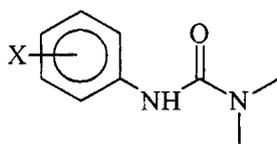
(3)

Uma série de herbicidas fenildimetilureias, estrutura (4), que inibem a fotossíntese (Tabela 2 do Apêndice 1)⁷⁹ (ref. 17 de Topliss⁵⁹), mostram que a ordem dos cinco análogos corresponde ao parâmetro $\pi+\sigma$.

Tabela 8 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da fotossíntese da série de fenildimetilureias, estrutura (4).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	5	0,944	12	0,827
σ	5	0,962	12	0,638
Es	5	0,814	11	0,279
MR	5	0,737	12	0,370
$\pi-\sigma$	5	0,666	12	0,337
$2\pi-\sigma$	5	0,872	12	0,605
$\pi-2\sigma$	5	0,316	12	0,054
$\pi-3\sigma$	5	0,734	12	0,249
$\pi+\sigma$	5	0,982	12	0,952
$2\pi-\pi^2$	5	0,644	12	0,724
Es $+\pi$	5	0,119	11	0,600
Es $+\sigma$	5	0,455	11	0,509
MR $+\pi$	5	0,922	12	0,564
MR $+\sigma$	5	0,961	12	0,280
Es $-\pi$	5	0,887	11	0,245
Es $-\sigma$	5	0,936	11	0,082
MR $-\pi$	5	0,657	12	0,805
MR $-\sigma$	5	0,114	12	0,619

A análise de regressão com cinco análogos (4-CH₃, H, 3,4-di-Cl, 4-OCH₃, 4-Cl) expressa um valor de $r = 0,982$ (Tabela 8) e a regressão com os 12 análogos desta série leva a um bom coeficiente de correlação: $r = 0,952$. Ambos resultados fortalecem os encontrados por Hansch e Deutsch, obtidos na mesma série por análise de regressão múltipla. Este fato apóia o uso de parâmetros combinados π e σ . (Ref. 79, $\log 1/C = 0,544\sigma + 1,29\pi + 4,183$; $N=12$; $R=0,944$)



(4)

No estudo de uma série de benzedrinas 3 - e 4 - substituídas, estrutura (5), com atividades inibidoras da fenetanolamina N-metiltransferase (Tabela 3 do Apêndice 1)⁶⁹ (ref. 13 Topliss⁵⁹), a escala de potência expressa pelas combinações de Topliss sugere uma dependência de $\pi+\sigma$ ou, possivelmente, uma dependência de efeitos hidrofóbicos (π) ou eletrônicos (σ).

Tabela 9 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da fenetanolamina N-metiltransferase da série de benzedrinas, estrutura (5).

Parâmetros	Π_R	Γ_R	Π_T	Γ_T	Π_E	Γ_E
π	5	0,964	22	0,238	18	0,392
σ	5	0,950	22	0,636	18	0,783
Es	5	0,841	21	0,477	17	0,430
MR	5	0,704	22	0,250	18	0,313
$\pi-\sigma$	5	0,712	22	0,016	18	0,077
$2\pi-\sigma$	5	0,902	22	0,131	18	0,235
$\pi-2\sigma$	5	0,259	22	0,202	18	0,189
$\pi-3\sigma$	5	0,695	22	0,357	18	0,364
$\pi+\sigma$	5	0,990	22	0,398	18	0,636
$2\pi-\pi^2$	5	0,663	22	0,198	18	0,453
Es $+\pi$	5	0,151	21	0,109	17	0,059
Es $+\sigma$	5	0,498	21	0,209	17	0,120
MR $+\pi$	5	0,921	22	0,011	18	0,028
MR $+\sigma$	5	0,935	22	0,003	18	0,027
Es $-\pi$	5	0,911	21	0,469	17	0,523
Es $-\sigma$	5	0,952	21	0,641	17	0,648
MR $-\pi$	5	0,717	22	0,517	18	0,792
MR $-\sigma$	5	0,138	22	0,435	18	0,509

A regressão linear mostra um coeficiente da correlação reduzida de 0,990 (Tabela 9) para $\pi+\sigma$, 0,964 para π e 0,950 para σ . Não obstante, para os 22 compostos estudados, nenhuma das combinações de Topliss mostraram uma boa correlação. Tem-se como melhor coeficiente de correlação com a dependência de σ ($r = 0,636$). Porém, este resultado não é satisfatório. Neste caso, é importante notar que os compostos que fornecem os piores valores com respeito à linha de correlação são os que possuem o grupo 4-OH no composto mono-substituído e nos di-substituídos. Retirando estes da análise, tem-se uma dependência de σ com um valor para r de 0,783, analisando a relação entre as potências de atividade com o parâmetro σ de 18 compostos. Provavelmente, este fato está relacionado com a característica ácida que o grupo fenol possui. (Ref. 69, $\rho_{150} = 0,455\pi + 2,18\sigma + 2,747$; $N=22$; $R=0,843$)



Uma série de 2-fenetinilciclopropanocarboxilatos, estrutura (6), que exibem atividade fibrinolítica (Tabela 4 do Apêndice 1)⁸⁰ (ref. 21 de Topliss⁵⁹) fornecem como correspondente da melhor correlação reduzida, a melhor correlação total.

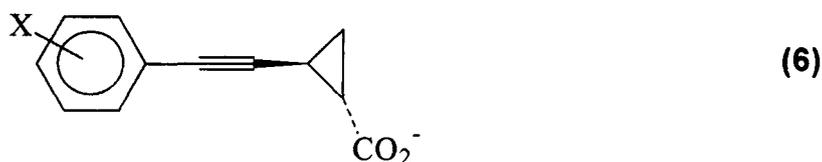
Tabela 10 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade fibrinolítica da série de 2-fenetinilciclopropanocarboxilatos, estrutura (6).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,973	8	0,867
σ	4	0,688	8	0,703
Es	4	0,740	8	0,670
MR	4	0,267	8	0,555
$\pi-\sigma$	4	0,693	8	0,548
$2\pi-\sigma$	4	0,888	8	0,771
$\pi-2\sigma$	4	0,171	8	0,018
$\pi-3\sigma$	4	0,156	8	0,312

Continuação:

$\pi+\sigma$	4	0,974	8	0,885
$2\pi-\pi^2$	4	0,953	8	0,827
$Es+\pi$	4	0,106	8	0,040
$Es+\sigma$	4	0,431	8	0,306
$MR+\pi$	4	0,837	8	0,819
$MR+\sigma$	4	0,756	8	0,846
$Es-\pi$	4	0,872	8	0,789
$Es-\sigma$	4	0,937	8	0,855
$MR-\pi$	4	0,696	8	0,467
$MR-\sigma$	4	0,173	8	0,019

As análises de regressão com π e $\pi+\sigma$ fornecem bons coeficientes de correlação (Tabela 10) ($r = 0,973$ e $r = 0,974$ para quatro análogos e, respectivamente, para os nove análogos $r = 0,867$ e $r = 0,885$). Topliss indicou a dependência de π . Neste caso, o efeito hidrofóbico é o mais importante, porém com a inclusão de efeitos eletrônicos o resultado fica melhor. (Ref. 80, $\log 1/C = 0,538 \log P + 2,006$; $N=9$; $R=0,861$)

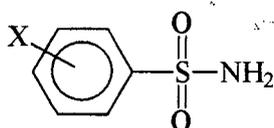


Numa série de sulfonamidas substituídas, estrutura (7), que apresenta atividade inibitória da anidrase carbônica (Tabela 5 do Apêndice 1)⁶⁷ (ref. 14 de Topliss⁵⁹), a ordem de acordo com potência biológica no grupo de substituintes selecionado por Topliss, indica uma relação com π ou $\pi+\sigma$.

Tabela 11 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da anidrase carbônica da série de sulfonamidas, estrutura (7).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	5	0,953	16	0,486
σ	5	0,908	16	0,942
Es	5	0,876	14	0,811
MR	5	0,830	16	0,654
$\pi-\sigma$	5	0,737	16	0,258
$2\pi-\sigma$	5	0,904	16	0,113
$\pi-2\sigma$	5	0,193	16	0,649
$\pi-3\sigma$	5	0,633	16	0,782
$\pi+\sigma$	5	0,966	16	0,843
$2\pi-\pi^2$	5	0,644	16	0,491
Es $+\pi$	5	0,267	14	0,562
Es $+\sigma$	5	0,569	14	0,606
MR $+\pi$	5	0,968	16	0,663
MR $+\sigma$	5	0,989	16	0,966
Es $-\pi$	5	0,926	14	0,861
Es $-\sigma$	5	0,963	14	0,885
MR $-\pi$	5	0,578	16	0,175
MR $-\sigma$	5	0,040	16	0,620

Para a correlação reduzida, com cinco substituintes, r é de 0,989 com MR $+\sigma$ (Tabela 11). Retirando da correlação total os compostos *orto*-substituídos (2-Cl, 2-CH₃, 2-NO₂), a melhor regressão foi com MR $+\sigma$ e $r = 0,966$. Efeitos estéreo-eletrônicos podem estar relacionados a estes substituintes na posição *orto*. Por este motivo deliberou-se retirá-los da correlação. (Ref. 67, $\log 1/K_i = 0,455\beta + 0,820\sigma + 0,324$; N=16; R=0,980; onde β é um parâmetro hidrofóbico)



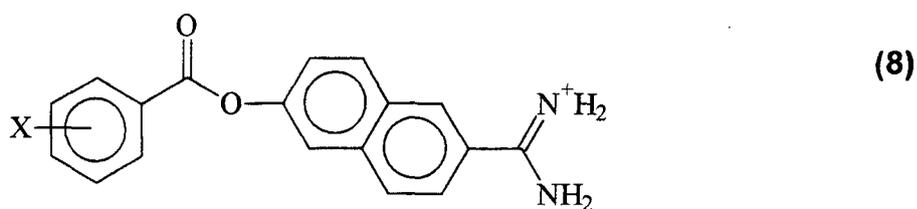
(7)

A série de 23 amidinas, estrutura (8), com atividade inibidora da tripsina (Tabela 6 do Apêndice 1) estudadas por Recanatini⁸¹ e por Aoyama,⁸² tem o melhor resultado de correlação reduzida entre a atividade e o parâmetro MR- σ .

Tabela 12 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da tripsina da série de amidinas, estrutura (8).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,217	23	0,277
σ	4	0,843	23	0,705
Es	4	0,349	14	0,152
MR	4	0,784	23	0,557
π - σ	4	0,329	23	0,506
2π - σ	4	0,032	23	0,409
π - 2σ	4	0,745	23	0,617
π - 3σ	4	0,868	23	0,667
π + σ	4	0,501	23	0,048
2π - π^2	4	0,192	23	0,124
Es+ π	4	0,878	14	0,027
Es+ σ	4	0,646	14	0,298
MR+ π	4	0,277	23	0,478
MR+ σ	4	0,148	23	0,147
Es- π	4	0,121	14	0,187
Es- σ	4	0,007	14	0,471
MR- π	4	0,749	23	0,175
MR- σ	4	0,988	23	0,777

Para os quatro substituintes usados (4-CH₃, H, 4-OCH₃, 4-Cl) o valor de r foi 0,988 (Tabela 12). Na regressão com todos os análogos da série obtém-se o coeficiente de correlação $r = 0,777$, apoiando o uso da combinação dos parâmetros MR e σ . (Refs. 81, 82, $pK_i = 0,47MR - 1,40\sigma + 2,59$; N=21; R=0,915)

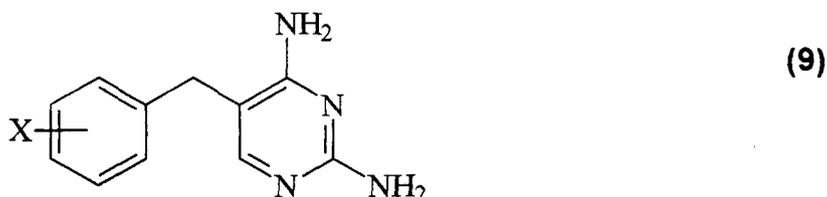


Outro exemplo pode ser mostrado em uma série de 23 pirimidinas, estrutura (9), com atividade inibitória da dihidrofolato redutase da *Escherichia coli* (Tabela 7 do Apêndice 1) estudada pelo grupo de Dietrich.⁸³

Tabela 13 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase da *Escherichia coli* da série de pirimidinas, estrutura (9).

Parâmetros	Π_R	Γ_R	Π_T	Γ_T	Π_E	Γ_E
π	5	0,002	23	0,107	22	0,091
σ	5	0,497	22	0,042	22	0,042
Es	5	0,314	20	0,243	20	0,243
MR	5	0,927	23	0,637	22	0,770
π - σ	5	0,145	22	0,112	22	0,112
2π - σ	5	0,067	22	0,105	22	0,105
π - 2σ	5	0,316	22	0,107	22	0,107
π - 3σ	5	0,465	22	0,096	22	0,096
π + σ	5	0,112	22	0,055	22	0,055
2π - π^2	5	0,021	23	0,123	22	0,117
Es+ π	5	0,166	20	0,145	20	0,145
Es+ σ	5	0,460	20	0,278	20	0,278
MR+ π	5	0,275	23	0,504	22	0,653
MR+ σ	5	0,487	22	0,636	22	0,636
Es- π	5	0,166	20	0,318	20	0,318
Es- σ	5	0,104	20	0,206	20	0,206
MR- π	5	0,282	23	0,386	22	0,382
MR- σ	5	0,897	22	0,671	22	0,671

A ordem expressa com a correlação de quatro análogos sugere que a atividade é dependente de MR, fornecendo um coeficiente de correlação de 0,927 (Tabela 13). A correlação total com 23 análogos fornece um r de 0,637. Excluindo o substituinte 3-OCH₂C₆H₅ da correlação total, observa-se um $r = 0,770$ com o parâmetro MR. (Ref. 83, $\log 1/C = 1,38MR'_{3,5} + 0,82MR'_4 + 5,77$; N=23; R=0,918)



O processo de acilação da quimiotripsina em pH = 7,0 (Tabela 8 do Apêndice 1) pela série de 14 ésteres, estrutura (10), estudada pelo grupo de Hubbard e Kirsch,⁸⁴ traz outra evidência de sustentação no uso deste método.

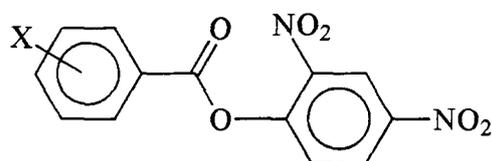
Tabela 14 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 7,0, estrutura (10).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,946	14	0,182
σ	4	0,647	14	0,628
Es	4	0,755	14	0,662
MR	4	0,389	14	0,470
$\pi-\sigma$	4	0,690	14	0,144
$2\pi-\sigma$	4	0,871	14	0,005
$\pi-2\sigma$	4	0,192	14	0,312
$\pi-3\sigma$	4	0,124	14	0,400
$\pi+\sigma$	4	0,937	14	0,582
$2\pi-\pi^2$	4	0,920	14	0,126
Es+ π	4	0,165	14	0,561
Es+ σ	4	0,461	14	0,428

Continuação:

MR+ π	4	0,884	14	0,338
MR+ σ	4	0,843	14	0,879
Es- π	4	0,869	14	0,543
Es- σ	4	0,934	14	0,754
MR- π	4	0,585	14	0,149
MR- σ	4	0,066	14	0,064
σ^+	4	0,456	14	0,582
π - σ^+	4	0,452	14	0,198
2 π - σ^+	4	0,814	14	0,044
π -2 σ^+	4	0,009	14	0,358
π -3 σ^+	4	0,178	14	0,430
π + σ^+	4	0,801	14	0,583
Es+ σ^+	4	0,329	14	0,355
MR+ σ^+	4	0,950	14	0,879
Es- σ^+	4	0,898	14	0,741
MR- σ^+	4	0,108	14	0,132

A correlação com os quatro substituintes (4-CH₃, H, 4-OCH₃ e 4-Cl) sugere a dependência da atividade com MR+ σ^+ , onde o coeficiente de correlação observado foi de 0,950 (Tabela 14). As correlações totais com os 14 análogos, a com MR+ σ^+ forneceu um $r = 0,879$. Neste exemplo também foram analisadas as correlações totais e reduzidas entre a atividade e MR+ σ , fornecendo resultados igualmente bons. A regressão linear com os 14 compostos forneceu um $r = 0,879$, igual a regressão com o parâmetro MR+ σ^+ . E com 4 análogos a correlação foi de 0,843. Estes resultados indicam que a refratividade molar e o efeito eletrônico são os parâmetros determinantes na reação, e não a natureza do estado de transição ser positivo ou neutro durante o processo de acilação da quimiotripsina. (Ref. 84, $\log k_2 = 0,97\sigma^+ + 0,96MR-p + 4,87$; N=14; R=0,949)



(10)

O mesmo processo de acilação da quimiotripsina, em pH = 6,0 (Tabela 9 do Apêndice 1), é outro exemplo de coincidência da correlação reduzida com a total. A série analisada é composta de 13 benzoatos de p-nitrofenila, estrutura (11), estudado pelo mesmo grupo.⁸⁴

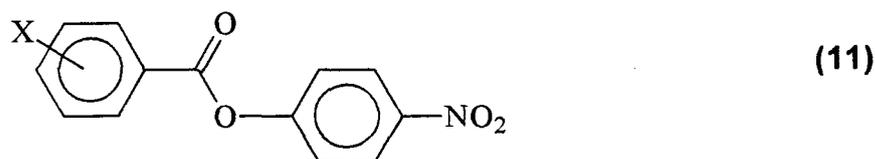
Tabela 15 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 6,0, estrutura (11).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,833	13	0,473
σ	4	0,690	13	0,361
Es	4	0,619	13	0,603
MR	4	0,437	13	0,713
π - σ	4	0,523	13	0,197
2π - σ	4	0,727	13	0,322
π - 2σ	4	0,032	13	0,028
π - 3σ	4	0,255	13	0,069
π + σ	4	0,875	13	0,716
2π - π^2	4	0,791	13	0,116
Es+ π	4	0,066	13	0,280
Es+ σ	4	0,318	13	0,496
MR+ π	4	0,831	13	0,648
MR+ σ	4	0,921	13	0,891
Es- π	4	0,738	13	0,645
Es- σ	4	0,826	13	0,612
MR- π	4	0,449	13	$1,37 \cdot 10^{-4}$
MR- σ	4	0,055	13	0,266
σ^+	4	0,417	13	0,373
π - σ^+	4	0,383	13	0,124
2π - σ^+	4	0,709	13	0,278
π - $2\sigma^+$	4	0,026	13	0,058
π - $3\sigma^+$	4	0,174	13	0,148

Continuação:

$\pi+\sigma^+$	4	0,715	13	0,693
$Es+\sigma^+$	4	0,246	13	0,425
$MR+\sigma^+$	4	0,945	13	0,877
$Es-\sigma^+$	4	0,763	13	0,608
$MR-\sigma^+$	4	0,061	13	0,150

Tem-se como resultados das correlações reduzidas 0,945 quando a atividade é relacionada com $MR+\sigma^+$ e 0,921 com $MR+\sigma$ (Tabela 15). Nos dois casos o significado físico-químico é praticamente igual. Na correlação com todos os 13 substituintes da série, foram obtidos 0,891 na correlação com $MR+\sigma$ e 0,877 para $MR+\sigma^+$. (Ref. 84, $\log k_2 = 0,83\Sigma MR + 0,49\Sigma\sigma^+ + 2,57$; $N=13$; $R=0,933$)



Existem exemplos onde duas ou três correlações reduzidas têm valores muito bons e próximos, que na prática podem ser considerados como coincidentes. Experimentalmente, observou-se que análises de regressão linear entre os parâmetros e a atividade com correlações reduzidas de coeficiente de correlação maior que 0,95, não devem ser descartada a possibilidade de que estas forneçam a melhor correlação total. Desta forma, consideram-se todas as análises com $r \geq 0,95$ como relevantes e coincidentes. Nesta linha relatam-se os seguintes exemplos.

O estudo do processo de acilação da quimiotripsina em $\text{pH} = 7,0$ (Tabela 9 do Apêndice 1) pela série de benzoatos de p-nitrofenila, estrutura (11), estudada pelo grupo de Hubbard e Kirsch,⁸⁴ é um exemplo de duas correlações reduzidas com valores de $r \geq 0,95$.

Tabela 16 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros da série de ésteres usados na acilação da quimiotripsina em pH = 7,0, estrutura (11).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,919	15	0,485
σ	4	0,836	15	0,285
Es	4	0,547	15	0,590
MR	4	0,048	15	0,641
$\pi-\sigma$	4	0,525	15	0,260
$2\pi-\sigma$	4	0,777	15	0,363
$\pi-2\sigma$	4	0,049	15	0,115
$\pi-3\sigma$	4	0,371	15	0,025
$\pi+\sigma$	4	0,996	15	0,707
$2\pi-\pi^2$	4	0,900	15	0,029
Es+ π	4	0,166	15	0,251
Es+ σ	4	0,195	15	0,478
MR+ π	4	0,625	15	0,596
MR+ σ	4	0,557	15	0,849
Es- π	4	0,730	15	0,610
Es- σ	4	0,814	15	0,613
MR- π	4	0,869	15	0,008
MR- σ	4	0,470	15	0,321
σ^+	4	0,785	15	0,338
$\pi-\sigma^+$	4	0,088	15	0,191
$2\pi-\sigma^+$	4	0,583	15	0,324
$\pi-2\sigma^+$	4	0,404	15	0,019
$\pi-3\sigma^+$	4	0,559	15	0,075
$\pi+\sigma^+$	4	0,981	15	0,709
Es+ σ^+	4	0,025	15	0,414
MR+ σ^+	4	0,960	15	0,870
Es- σ^+	4	0,928	15	0,617
MR- σ^+	4	0,522	15	0,220

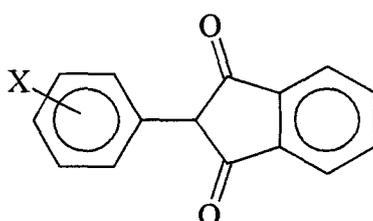
A correlação reduzida com os quatro substituintes (4-CH₃, 4-OCH₃, H e 4-Cl) sugere que a atividade é dependente de $\pi+\sigma$ ou $MR+\sigma^+$ com coeficientes de correlação de 0,996 e 0,960, respectivamente (Tabela 16). As correlações totais com os 15 análogos estudados fornecem $r = 0,707$ para $\pi+\sigma$ e $r = 0,870$ para $MR+\sigma^+$. (Ref. 84, $\log k_2 = 0,62\Sigma\sigma^+ + 0,59\Sigma MR + 3,09$; $N=14$; $R=0,907$)

Este caso também é observado na série de 2-fenil-1,3-indandionas, estrutura (12)⁸⁵ (ref. 22 de Topliss⁵⁹) que são agentes não esteroidais que com atividade anti-inflamatória. Os valores das atividades desta série estão descritos na Tabela 14 do Apêndice 1.

Tabela 17 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade anti-inflamatória da série de 2-fenil-1,3-indandionas, estrutura (12).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,999	23	0,956
σ	4	0,548	23	0,412
Es	4	0,845	24	0,726
MR	4	0,288	24	0,858
$\pi-\sigma$	4	0,823	23	0,967
$2\pi-\sigma$	4	0,965	23	0,969
$\pi-2\sigma$	4	0,356	23	0,937
$\pi-3\sigma$	4	0,032	23	0,891
$\pi+\sigma$	4	0,934	23	0,876
$2\pi-\pi^2$	4	0,995	23	0,556
Es $+\pi$	4	0,259	23	0,115
Es $+\sigma$	4	0,583	23	0,861
MR $+\pi$	4	0,867	23	0,919
MR $+\sigma$	4	0,675	23	0,758
Es $-\pi$	4	0,948	23	0,900
Es $-\sigma$	4	0,981	23	0,740
MR $-\pi$	4	0,704	23	0,415
MR $-\sigma$	4	0,085	23	0,831

Aplicando análise de regressão múltipla, o grupo de van der Berg⁸⁵ concluiu que π era o parâmetro mais importante no controle da atividade e que σ tem um papel secundário. Topliss sugere a dependência do parâmetro $2\pi-\sigma$, onde na correlação reduzida tem $r = 0,965$ (Tabela 17). A correlação total com os 23 análogos fornece um excelente $r = 0,969$. Porém, a melhor correlação reduzida foi de 0,999 com o parâmetro π , a total correspondente foi de 0,956. (Ref. 85, $\log C_{50} = 0,500\pi_{mp} + 0,569\pi_0 - 0,244\sigma + 0,204Es^\circ + 3,315$; $N=44$; $R=0,981$)



(12)

Este fato também é observado em uma série de 6-anilinoouracilas, estrutura (13), com atividade inibidora contra a DNA polimerase derivada do *Bacillus subtilis* (Tabela 10 do Apêndice 1) que foi estudada pelo grupo de Wright e Gambino.⁸⁶

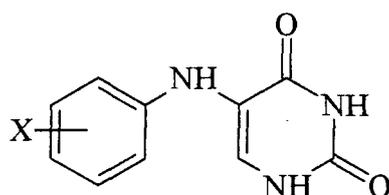
Tabela 18 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibidora contra a DNA polimerase derivada do *Bacillus subtilis* da série de 6-anilinoouracilas, estrutura (13).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_E	r_E
π	4	0,976	36	0,336	31	0,766
σ	4	0,879	36	0,343	31	0,314
Es	4	0,992	36	0,399	31	0,501
MR	4	0,714	36	0,046	31	0,304
$\pi-\sigma$	4	0,884	36	0,251	31	0,745
$2\pi-\sigma$	4	0,980	36	0,298	31	0,767
$\pi-2\sigma$	4	0,390	36	0,141	31	0,622
$\pi-3\sigma$	4	0,705	36	0,035	31	0,443
$\pi+\sigma$	4	0,951	36	0,385	31	0,727

Continuação:

$2\pi-\pi^2$	4	0,647	36	0,539	31	0,612
Es+ π	4	0,006	36	0,175	31	0,024
Es+ σ	4	0,660	36	0,321	31	0,428
MR+ π	4	0,973	36	0,256	31	0,693
MR+ σ	4	0,878	36	0,196	31	0,418
Es- π	4	0,995	36	0,427	31	0,683
Es- σ	4	0,991	36	0,460	31	0,552
MR- π	4	0,787	36	0,366	31	0,611
MR- σ	4	0,491	36	0,103	31	0,120

Análises lineares com quatro análogos (4-CH₃, 3,4-di-Cl, 4-OCH₃ e 4-Cl) propõem a dependência da atividade com $2\pi-\sigma$, $r = 0,980$ (Tabela 18), ou Es- π , $r = 0,995$. Como observa-se, os dois coeficientes de correlação das regressões lineares para a correlação reduzida são muito bons. Os resultados das correlações com os 36 análogos da série são insatisfatórios ($r = 0,298$ para $2\pi-\sigma$ e $r = 0,427$ para Es- π). No entanto, é observada a necessidade de retirar os substituintes 3-n-Bu; 4-n-Bu; 4-i-Pr; 4-n-Pr e o di-substituído 3-Me,4-n-Bu. O provável motivo destes compostos terem procedido de forma não esperada se deve a grande hidrofobicidade que os grupos alquílicos de mais de 3 carbonos possuem. Com isto, os 31 análogos restantes fornecem um resultado de r de 0,767 para $2\pi-\sigma$ e $r = 0,683$ para Es- π . (Ref. 86, $pK_i = 1,00\pi_m + 0,71\pi_p + 3,87MR_m - 2,30(MR_m)^2 + 2,86MR_p - 2,18(MR_p)^2 + 2,50$; N=37; R=0,942)



(13)

Há mais de uma correlação reduzida com $r \geq 0,95$, também observada na série de análogos 6-anilinouracilas, estrutura (13), com atividade inibidora contra a enzima alterada pol III/azp-12, derivada do *Bacillus subtilis* (Tabela 10 do Apêndice 1). Estudada pelo grupo de Wright e Gambino.⁶⁶

Tabela 19 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibidora contra a enzima alterada por III/azp-12 derivada do *Bacillus subtilis* da série de 6-anilinouracilas, estrutura (13).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_E	r_E
π	4	0,946	36	0,574	33	0,826
σ	4	0,975	36	0,447	33	0,441
Es	4	0,882	36	0,547	33	0,597
MR	4	0,816	36	0,188	33	0,342
$\pi-\sigma$	4	0,667	36	0,470	33	0,755
$2\pi-\sigma$	4	0,891	36	0,529	33	0,803
$\pi-2\sigma$	4	0,687	36	0,323	33	0,586
$\pi-3\sigma$	4	0,902	36	0,171	33	0,380
$\pi+\sigma$	4	0,972	36	0,623	33	0,821
$2\pi-\pi^2$	4	0,528	36	0,687	33	0,710
Es+ π	4	0,254	36	0,146	33	0,071
Es+ σ	4	0,365	36	0,444	33	0,496
MR+ π	4	0,989	36	0,484	33	0,751
MR+ σ	4	0,984	36	0,375	33	0,514
Es- π	4	0,925	36	0,640	33	0,782
Es- σ	4	0,963	36	0,626	33	0,671
MR- π	4	0,686	36	0,547	33	0,666
MR- σ	4	0,520	36	0,023	33	0,095

Como resultados da correlação reduzida obtiveram-se três valores com excelentes coeficientes: $r = 0,946$ para π , $r = 0,972$ para $\pi+\sigma$ e $r = 0,989$ para MR+ π (Tabela 19). Os coeficientes de correlação com todos os substituintes tiveram como resultados 0,574 para π , 0,623 para $\pi+\sigma$ e 0,484 para MR+ π , que são insatisfatórios. A mesma necessidade de eliminar da correlação total os substituintes com elevado efeito hidrofóbico (3-n-Bu; 4-n-Bu; e o di-substituído 3-Me,4-n-Bu) foi mantida. Porém, neste caso desviaram-se apenas compostos com substituintes alquílicos com mais de 4 carbonos. Provavelmente esta enzima

alterada possui um sítio ativo que é menos sujeito a mudanças nos valores de atividade provenientes de efeitos hidrofóbicos dos compostos em questão. Desta forma, para os demais 33 substituintes, os resultados foram: $r = 0,826$ para π , $r = 0,821$ para $\pi+\sigma$ e $r = 0,751$ para $MR+\pi$. (Ref. 86, $pK_i = 1,26\pi_m + 1,13\pi_p + 2,51MR_m - 1,67(MR_m)^2 + 3,48MR_p - 2,42(MR_p)^2 + 2,39$; $N=37$; $R=0,948$)

Outro exemplo é a relação entre as atividades inibitória da anidrase carbônica (Tabela 11 do Apêndice 1) ⁶⁷ de uma série de sulfonamidas substituídas, (7), estudada por Kakeya, com os parâmetros deste trabalho.

Tabela 20 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da anidrase carbônica da série de sulfonamidas, estrutura (7).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	5	0,969	16	0,491
σ	5	0,895	16	0,945
Es	5	0,891	14	0,719
MR	5	0,799	16	0,588
$\pi-\sigma$	5	0,778	16	0,256
$2\pi-\sigma$	5	0,930	16	0,116
$\pi-2\sigma$	5	0,139	16	0,649
$\pi-3\sigma$	5	0,59	16	0,783
$\pi+\sigma$	5	0,972	16	0,848
$2\pi-\pi^2$	5	0,756	16	0,489
Es+ π	5	0,272	14	0,477
Es+ σ	5	0,596	14	0,476
MR+ π	5	0,965	16	0,641
MR+ σ	5	0,963	16	0,940
Es- π	5	0,941	14	0,781
Es- σ	5	0,969	14	0,820
MR- π	5	0,632	16	0,211
MR- σ	5	0,019	16	0,666

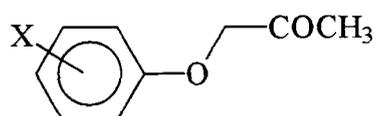
Nos resultados das regressões lineares reduzidas, os melhores valores encontrados para r foram: 0,972 com $\pi+\sigma$ e 0,963 com $MR+\sigma$ (Tabela 20). Neste caso a correlação total dos 16 análogos da série para o parâmetro $\pi+\sigma$ é encontrado um coeficiente de correlação de 0,848 e para o parâmetro $MR+\sigma$ um $r = 0,940$. (Ref. 67, $pK_i = 0,223\pi + 0,839\sigma + 0,481$; $N=16$; $R=0,958$)

Finalmente, pode também ser observado na inibição da quimiotripsina (Tabela 12 do Apêndice 1) pela série de 11 análogos, estrutura (14), estudados por Baker e Hurlbut.⁸⁷

Tabela 21 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da quimiotripsina da série de éteres, estrutura (14).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	5	0,882	11	0,692
σ	5	0,980	11	0,339
Es	5	0,713	11	0,515
MR	5	0,679	11	0,487
$\pi-\sigma$	5	0,539	11	0,374
$2\pi-\sigma$	5	0,784	11	0,526
$\pi-2\sigma$	5	0,459	11	0,160
$\pi-3\sigma$	5	0,826	11	0,034
$\pi+\sigma$	5	0,948	11	0,880
$2\pi-\pi^2$	5	0,542	11	0,548
Es+ π	5	0,013	11	0,009
Es+ σ	5	0,315	11	0,420
MR+ π	5	0,858	11	0,738
MR+ σ	5	0,935	11	0,472
Es- π	5	0,802	11	0,769
Es- σ	5	0,868	11	0,515
MR- π	5	0,623	11	0,528
MR- σ	5	0,194	11	0,012

Na regressão linear da correlação reduzida entre a atividade e os parâmetros σ e $\pi+\sigma$ obteve-se como coeficientes de correlação 0,980 e 0,948, respectivamente (Tabela 21). As correlações totais com a atividade usando estes parâmetros conduziram aos $r = 0,338$ para σ e $r = 0,880$ para $\pi+\sigma$. Neste caso, uma das correlações dirige a um resultado muito bom e, noutro caso, um resultado de dispersão total. (Ref. 87, $\log 1/I/S = 0,798\pi + 0,459\sigma + 0,868X - 1,964$; $N=15$; $R=0,913$)



(14)

4.1.2 Melhor correlação reduzida fornece boa total, mas não a melhor:

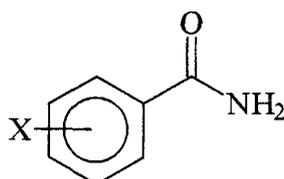
Nesta classe de resultados a correlação reduzida é melhor com um parâmetro fornecendo uma total com coeficiente de determinação maior de 50%. No entanto, a correlação total tem melhor resultado com outro parâmetro.

Em uma série de benzamidas, estrutura (15), que inibem a álcool desidrogenase (Tabela 13 do Apêndice 1)⁷⁰ (ref. 20 de Topliss⁵⁹), Topliss expressa a ordem (usando Tabela 4, página 19) sugerindo uma dependência de atividade com π - σ .

Tabela 22 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da álcool desidrogenase da série de benzamidas, estrutura (15).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,799	15	0,490
σ	4	0,001	15	0,608
Es	4	0,993	14	0,010
MR	4	0,711	15	0,327
π - σ	4	0,966	15	0,703
2π - σ	4	0,917	15	0,625
π - 2σ	4	0,784	15	0,750
π - 3σ	4	0,556	15	0,746
π + σ	4	0,566	15	0,126
2π - π^2	4	0,812	15	0,403
Es+ π	4	0,763	14	0,349
Es+ σ	4	0,929	14	0,341
MR+ π	4	0,957	15	0,484
MR+ σ	4	0,686	15	0,115
Es- π	4	0,952	14	0,290
Es- σ	4	0,912	14	0,220
MR- π	4	0,225	15	0,270
MR- σ	4	0,966	15	0,606

A análise linear da regressão reduzida com π - σ leva a um $r = 0,966$, enquanto a análise de regressão total dá $r = 0,703$ (Tabela 22). Contudo, na correlação total com π - 2σ tem-se um $r = 0,750$ e $r = 0,746$ com π - 3σ (na correlação reduzida se tem os coeficientes 0,784 e 0,556 respectivamente). (Ref. 70, $\log 1/K_{ER,I} = 0,453\pi - 0,804\sigma - 0,232Es - 2,369$; $N=14$; $R=0,953$)



(15)

Uma série de 37 triazinas, estrutura (17), com atividade inibidora da dihidrofolato redutase da *Lactobacillus casei* (Tabela 15 do Apêndice 1) foi estudada pelo grupo de Hansch.⁸⁸

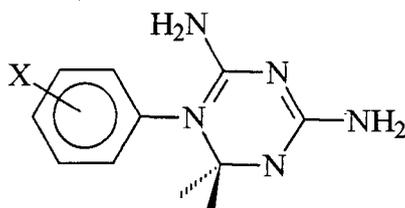
Tabela 23 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase da *Lactobacillus casei* da série de triazinas, estrutura (17).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_E	r_E
π	4	0,236	38	0,561	36	0,724
σ	4	0,924	37	0,368	35	0,415
Es	4	0,340	25	0,207	23	0,049
MR	4	0,614	37	0,220	35	0,322
π - σ	4	0,363	37	0,572	35	0,739
2π - σ	4	0,037	37	0,560	35	0,730
π - 2σ	4	0,819	37	0,575	35	0,727
π - 3σ	4	0,953	37	0,564	35	0,700
π + σ	4	0,547	37	0,452	35	0,595
2π - π^2	4	0,192	38	0,632	36	0,648
Es+ π	4	0,885	25	0,381	23	0,439
Es+ σ	4	0,668	25	0,214	23	0,039

Continuação:

MR+ π	4	0,171	37	0,469	35	0,648
MR+ σ	4	0,074	36	0,011	34	0,050
ES- π	4	0,108	25	0,003	23	0,299
ES- σ	4	0,031	25	0,180	23	0,053
MR- π	4	0,647	37	0,450	35	0,496
MR- σ	4	0,912	36	0,256	34	0,384

Obteve-se uma correlação de 0,953 para quatro substituintes (4-OCH₃, H, 4-CH₃, 4-Cl) com o parâmetro π - 3σ e a atividade (Tabela 23). Este é o melhor resultado de correlação reduzida. Na correlação com todos os 37 substituintes, o coeficiente de correlação reduz para 0,564, onde os compostos substituídos com 4-C(CH₃)₃ e com 4-C \equiv CC₆H₅ foram os principais responsáveis pela redução da correlação. Supõe-se que estes compostos desviaram-se pelas características estéricas e hidrofóbicas elevadas, podendo provocar a quebra na capacidade de predição para os compostos substituídos com estes grupos. Eliminando estes compostos, o coeficiente de correlação aumenta para aceitáveis 0,700. Ainda nesta série, a correlação total entre π - σ e a atividade, tem-se $r = 0,572$ (retirando os substituintes 4-C \equiv CC₆H₅ e 4-C(CH₃)₃ da correlação total, $r = 0,739$). A correlação reduzida para o parâmetro π - σ é de inaceitáveis 0,363. (Ref. 88, *meta*: $\log 1/K_{i, app} = 0,83\pi'_3 - 0,91\log(\beta \cdot 10^{\pi'_3} + 1) + 0,711 + 4,60$; N=38; R=0,961; *para*: $\log 1/K_{i, app} = 0,33\pi'_4 + 4,18$; N=32; R=0,765)



(17)

Neste mesmo sentido, foi feita a análise linear de 49 triazinas, estrutura (17), com atividade inibidora da dihidrofolate redutase do fígado de galinha (Tabela 15 do Apêndice 1) estudadas por Hansch e colaboradores.⁸⁸

Tabela 24 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado de galinha da série de triazinas, (17).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_E	r_E
π	4	0,885	49	0,628	47	0,750
σ	4	0,405	49	0,227	47	0,206
Es	4	0,732	31	0,112	30	0,026
MR	4	0,069	49	0,004	47	0,071
$\pi-\sigma$	4	0,786	48	0,616	46	0,717
$2\pi-\sigma$	4	0,882	48	0,624	46	0,738
$\pi-2\sigma$	4	0,408	48	0,582	46	0,658
$\pi-3\sigma$	4	0,126	48	0,542	46	0,600
$\pi+\sigma$	4	0,795	48	0,575	46	0,713
$2\pi-\pi^2$	4	0,913	49	0,650	47	0,712
Es+ π	4	0,199	31	0,591	30	0,640
Es+ σ	4	0,531	31	0,187	30	0,112
MR+ π	4	0,589	48	0,410	46	0,549
MR+ σ	4	0,226	48	0,138	46	0,061
Es- π	4	0,829	31	0,242	30	0,415
Es- σ	4	0,823	31	0,030	30	0,058
MR- π	4	0,853	48	0,696	46	0,729
MR- σ	4	0,260	48	0,044	46	0,109

O melhor resultado para a correlação reduzida com os mesmos quatro substituintes leva a um coeficiente de 0,913 para $2\pi-\pi^2$ (Tabela 24). Usando os demais substituintes, $r = 0,650$. Como no caso anterior, há necessidade de eliminar dois substituintes da correlação total que são 4-COOC₂H₅ e 4-C≡CC₆H₅. A exclusão do substituinte 4-C≡CC₆H₅ pode ser compreensível pelo mesmo motivo citado anteriormente. No entanto, o desvio do substituinte 4-COOC₂H₅ não era esperado. O motivo pode estar na hidrólise do grupo éster do substituinte. O erro pode estar no uso dos parâmetros relativos a um substituinte enquanto a atividade é promovida pelo composto hidrolisado. Outro motivo possível para o desvio da linha de correlação para o composto substituído com 4-COOC₂H₅ é o

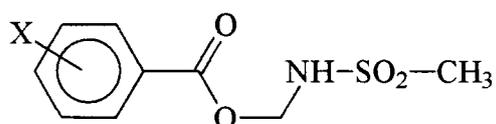
da conjugação dos elétrons π da carboxila com o anel aromático. Com a retirada destes substituintes, o coeficiente de correlação é 0,712. Porém, a melhor correlação total observada com os 47 análogos foi de 0,750 somente com o parâmetro π . A correlação reduzida para o parâmetro π apresenta $r = 0,885$ e a correlação com todos da série é 0,628. (Ref. 88, *meta*: $\log 1/K_{i\text{ app}} = 0,85\sum\pi' - 1,04\log(\beta \cdot 10^{\sum\pi'} + 1) + 0,57\sigma + 6,36$; $N=101$; $R=0,910$)

Finalmente estudou-se a hidrólise de 29 X-fenil-N-metanisulfonil glicinatos, estrutura (18), catalisada pela papaina (Tabela 16 do Apêndice 1), estudadas anteriormente por Carotti.⁸⁹

Tabela 25 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade de hidrólise catalisada pela papaina de X-fenil-N-metanisulfonil glicinatos, estrutura (18).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,705	29	0,769
σ	4	0,369	29	0,230
Es	4	0,706	24	0,773
MR	4	0,752	29	0,750
$\pi-\sigma$	4	0,593	29	0,607
$2\pi-\sigma$	4	0,687	29	0,694
$\pi-2\sigma$	4	0,271	29	0,440
$\pi-3\sigma$	4	0,044	29	0,309
$\pi+\sigma$	4	0,652	29	0,841
$2\pi-\pi^2$	4	0,667	29	0,270
Es+ π	4	0,375	24	0,135
Es+ σ	4	0,520	24	0,677
MR+ π	4	0,913	29	0,818
MR+ σ	4	0,994	29	0,820
Es- π	4	0,736	24	0,845
Es- σ	4	0,786	24	0,777
MR- π	4	0,111	29	0,159
MR- σ	4	0,332	29	0,567

Neste caso, observou-se uma excelente correlação reduzida entre o parâmetro $MR+\sigma$ e a atividade ($r = 0,994$) (Tabela 25). Quando a análise é ampliada para todos os 29 compostos da série tem-se um bom coeficiente de correlação de 0,820. Contudo, a correlação com $\pi+\sigma$ de todos os substituintes com a atividade fornece $r = 0,841$ e na análise reduzida o resultado é $r = 0,652$, longe do valor aceitável. Nesta análise, também é observado um resultado muito bom para a correlação total de $Es-\pi$ para os 24 análogos disponíveis nas tabelas de parâmetros físico-químicos, onde $r = 0,845$. Como resultado para a correlação reduzida tem-se $r = 0,736$. (Ref. 89, $\log 1/K_m = 0,63\pi'_3 + 0,46MR_4 + 0,55\sigma + 2,00$; $N=35$; $R=0,945$)



(18)

4.1.3 Uma boa correlação reduzida leva a melhor total

São mostrados alguns resultados onde a melhor correlação reduzida não corresponde a uma boa total. No entanto, a melhor correlação total é boa com um parâmetro onde a reduzida não é a melhor, mas é boa.

Em uma série de 48 benzilpirimidinas, estrutura (9), com atividade inibidora da dihidrofolato redutase do fígado de galinha (Tabela 17 do Apêndice 1) foi encontrado um fato interessante. Neste caso, a melhor correlação reduzida está associada a um resultado de dispersão total quando se relaciona a atividade de todos os compostos da série com o parâmetro em questão. Porém, a melhor correlação total tem uma correlação reduzida relativamente boa. Esta série foi estudada inicialmente por Selassie.⁹⁰

Tabela 26 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado de galinha da série de benzilpirimidinas, estrutura (9).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,570	50	0,690
σ	4	0,935	48	0,253
Es	4	0,026	34	0,149
MR	4	0,553	50	0,197
$\pi-\sigma$	4	0,034	48	0,572
$2\pi-\sigma$	4	0,343	48	0,631
$\pi-2\sigma$	4	0,503	48	0,443
$\pi-3\sigma$	4	0,733	48	0,326
$\pi+\sigma$	4	0,788	48	0,727
$2\pi-\pi^2$	4	0,547	50	0,590
Es+ π	4	0,652	34	0,432
Es+ σ	4	0,329	34	0,076
MR+ π	4	0,100	50	0,506
MR+ σ	4	0,140	48	0,187
Es- π	4	0,260	34	0,592

Continuação:

Es- σ	4	0,372	34	0,206
MR- π	4	0,907	50	0,474
MR- σ	4	0,875	48	0,035

O melhor resultado de correlação reduzida foi considerando a atividade e o parâmetro σ , com $r = 0,935$ (Tabela 26). Para esta correlação considerou-se quatro substituintes (4-CH₃, H, 4-OCH₃, 4-Cl). Ampliando para a correlação com os 48 análogos, o coeficiente de correlação de 0,253 demonstra a dispersão deste sistema. No entanto é obtida uma correlação de 0,727 quando a atividade é relacionada com o parâmetro $\pi+\sigma$. No entanto, para a correlação reduzida, tem-se um valor de $r = 0,788$. (Ref. 90, $\log 1/K_i = 0,41\pi_3 + 0,42\pi_3 - 0,69MR_5 + 0,34\sigma - 1,09\log[\beta_3(10^{\pi_3})+1] + 0,47\pi_5 - 0,30\log[\beta_4(10^{\pi_4})+1] + 4,66$; N=68; R=0,871)

Este fato também se reflete na oxidação pelo rim de Porco (Tabela 18 do Apêndice 1) de uma série de 14 feniiglicinas, estrutura (19), substituídas na porção benzênica estudada por Fujita.⁹¹

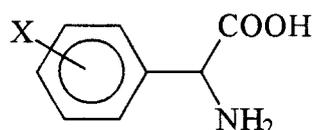
Tabela 27 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados na oxidação pelo rim de Porco da série de feniiglicinas, estrutura (19).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,213	14	0,639
σ	4	0,727	14	0,617
Es	4	0,309	13	0,042
MR	4	0,868	14	0,540
$\pi-\sigma$	4	0,252	14	0,256
$2\pi-\sigma$	4	0,002	14	0,472
$\pi-2\sigma$	4	0,617	14	0,098
$\pi-3\sigma$	4	0,731	14	0,284
$\pi+\sigma$	4	0,450	14	0,766
$2\pi-\pi^2$	4	0,207	14	0,606
Es+ π	4	0,802	13	0,670

Continuação:

Es+ σ	4	0,564	13	0,406
MR+ π	4	0,327	14	0,270
MR+ σ	4	0,314	14	0,116
Es- π	4	0,098	13	0,492
Es- σ	4	0,013	13	0,184
MR- π	4	0,805	14	0,876
MR- σ	4	0,987	14	0,687

Nesta análise, foi obtido como resultado um coeficiente de correlação reduzida de 0,987 (Tabela 27) quando relacionou-se a atividade com o parâmetro MR- σ dos quatro substituintes de Topliss. A correlação total teve como resultado um $r = 0,687$. Este não é um resultado de correlação satisfatório. Contudo, a correlação do parâmetro MR- π de todos os análogos da série com a atividade leva a um coeficiente de correlação de 0,876. A correlação reduzida do parâmetro MR- π com os valores de atividade fornece um resultado de 0,805. (Ref. 91, $\log 1/K_m = 0,300\pi_3 + 0,593\sigma_1 + 0,212(Es-3) + 2,339$; N=14; R=0,860)



(19)

4.2 Correlações Divergentes

4.2.1 Correlação reduzida é boa, mas a correlação total não e vice-versa

Uma série de 9-(X-fenil)guaninas, estrutura (20),⁹² (ref. 18 Topliss⁵⁹) que inibem a guanina deaminase do fígado de coelho (Tabela 19 do Apêndice 1) é um caso especial onde ambas as correlações, reduzida e a total, são insatisfatórias. Topliss em seu artigo,⁵⁹ considera que o grupo 4-OCH₃ tenha fatores que influenciam na atividade que não são considerados com os parâmetros usados. Sem considerar o análogo substituído 4-OCH₃, a ordem de potência para os quatro análogos restantes sugere uma dependência de $\pi+\sigma$.

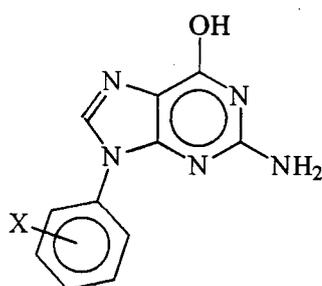
Tabela 28 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da guanina deaminase do fígado de coelho da série de 9-(X-fenil)guaninas, estrutura (20).

Parâmetros	Π_R	Γ_R	Π_T	Γ_T	Π_E	Γ_E
π	4	0,990	25	0,326	21	0,444
σ	4	0,768	25	0,144	21	0,300
Es	4	0,973	20	0,364	17	0,586
MR	4	0,998	25	0,516	21	0,681
$\pi-\sigma$	4	0,879	25	0,282	21	0,343
$2\pi-\sigma$	4	0,983	25	0,308	21	0,398
$\pi-2\sigma$	4	0,174	25	0,214	21	0,224
$\pi-3\sigma$	4	0,302	25	0,148	21	0,119
$\pi+\sigma$	4	0,951	25	0,337	21	0,498
$2\pi-\pi^2$	4	0,713	25	0,290	21	0,304
Es+ π	4	0,679	20	0,206	17	0,200
Es+ σ	4	0,803	20	0,359	17	0,526
MR+ π	4	0,994	25	0,471	21	0,634
MR+ σ	4	0,950	25	0,550	21	0,789

Continuação:

Es- π	4	0,991	20	0,450	17	0,696
Es- σ	4	0,996	20	0,339	17	0,589
MR- π	4	0,932	25	0,084	21	0,097
MR- σ	4	0,703	25	0,408	21	0,490

A correlação reduzida com os quatro análogos fornece um valor de 0,951 (Tabela 28). Porém a correlação total, com 25 análogos mostra como resultado um coeficiente de correlação inaceitável ($r = 0,337$). A correlação reduzida obtida com o parâmetro MR+ σ é $r = 0,946$. Sua correlação total também não demonstra significância com $r = 0,550$. No entanto, é importante notar que os compostos que apresentam maior desvio da correlação são os com grupo 4-OR. Retirando estes, obtém-se: $r = 0,789$ para $n = 21$, com o parâmetro MR+ σ . Isto permite a análise de efeitos especiais que alguns grupos tem sobre a atividade, permitindo uma orientação na procura de melhores respostas biológicas. (Ref. 92, $\log 1/C = 0,380\pi - 4 + 0,690MR - 3 + 1,100(ES - 2) + 1,336D + 3,747$; $N=32$; $R=0,928$)



(20)

Observa-se outro exemplo onde a correlação reduzida fornece um bom resultado e a total não na série de 50 benzilpirimidinas, estrutura (9), com atividade inibitória da dihidrofolato redutase do *Lactobacillus casei* (Tabela 17 do Apêndice 1) estudada por Selassie.⁹⁰

Tabela 29 – Coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade inibitória da dihidrofolato redutase do *Lactobacillus casei* da série benzilpirimidinas, (9).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,367	50	0,371
σ	4	0,072	48	0,020
Es	4	0,610	34	0,266
MR	4	0,963	50	0,569
$\pi-\sigma$	4	0,494	48	0,331
$2\pi-\sigma$	4	0,445	48	0,347
$\pi-2\sigma$	4	0,441	48	0,290
$\pi-3\sigma$	4	0,342	48	0,246
$\pi+\sigma$	4	0,231	48	0,347
$2\pi-\pi^2$	4	0,338	50	0,238
Es+ π	4	0,620	34	0,034
Es+ σ	4	0,597	34	0,257
MR+ π	4	0,790	50	0,545
MR+ σ	4	0,880	48	0,552
Es- π	4	0,532	34	0,421
Es- σ	4	0,534	34	0,262
MR- π	4	0,345	50	0,218
MR- σ	4	0,711	48	0,515

Neste caso foi observada que a melhor correlação reduzida é a do parâmetro MR com a atividade para quatro substituintes com $r = 0,963$ (Tabela 29). Quando se relacionam os parâmetros dos 50 substituintes com as respectivas atividades, não é observada nenhuma correlação aceitável. No entanto, para a correlação com 40 análogos tem-se um $r = 0,715$. (Ref. 90, $\log 1/K_i = 1,24MR'_4 + 0,52MR'_3 + 0,36MR'_5 - 0,10MR^2_5 + 0,46\pi_4 + 0,31\pi_3 - 0,92 \log[\beta_4(10^{\pi_4})+1] - 0,71 \log[\beta_3(10^{\pi_3})+1] + 5,45$; N=65; R=0,894)

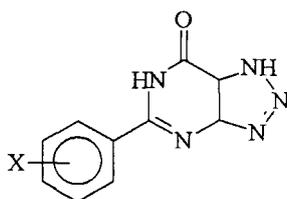
A série de quatorze 2-fenil-8-azapurin-6-onas, estrutura (21), com atividade antialérgica (Tabela 20 do Apêndice 1) foi estudada pelo grupo de Woolridge⁹³ (ref. 23 Topliss⁵⁹).

Tabela 30 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade antialérgica da série de 2-fenil-8-azapurin-6-onas, estrutura (21).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,229	14	0,157
σ	4	0,657	14	0,006
Es	4	0,730	11	0,121
MR	4	0,765	16	0,594
π - σ	4	0,737	14	0,140
2π - σ	4	0,482	14	0,149
π - 2σ	4	0,970	14	0,121
π - 3σ	4	0,952	14	0,104
π + σ	4	0,108	14	0,164
2π - π^2	4	0,268	14	0,291
Es+ π	4	0,999	11	0,609
Es+ σ	4	0,931	11	0,263
MR+ π	4	0,583	14	0,487
MR+ σ	4	0,265	14	0,702
Es- π	4	0,546	11	0,400
Es- σ	4	0,426	11	0,006
MR- π	4	0,331	14	0,617
MR- σ	4	0,878	14	0,679

Nesta, a melhor regressão para a correlação reduzida encontrada foi a da atividade com o parâmetro Es+ π com quatro substituintes (4-CH₃, 4-OCH₃, H, 4-Cl), com $r = 0,999$ (Tabela 30). Contudo, a correlação com todos os substituintes foi de 0,609. Quando é feita a correlação total da atividade com o parâmetro MR+ σ , obtém-se como resultado um coeficiente de correlação

aceitável de 0,702. Sua correlação reduzida é de 0,265. (Ref. 93, $\log [MW \times I] = 1,034 + 0,014\Delta v + 1,135Es$; $N=34$; $R=0,869$)



(21)

O mesmo resultado é ilustrado numa série de 22 pirimidinas, estrutura (9), com atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado bovino (Tabela 21 do Apêndice 1) estudado inicialmente pelo grupo de Blaney.⁹⁴

Tabela 31 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade dihidrofolato redutase do fígado bovino da série de pirimidinas, (9).

Parâmetros	Π_R	Γ_R	Π_T	Γ_T
π	4	0,214	23	0,689
σ	4	0,686	22	0,574
Es	4	0,709	20	0,187
MR	4	0,657	23	0,357
$\pi-\sigma$	4	0,739	22	0,306
$2\pi-\sigma$	4	0,474	22	0,473
$\pi-2\sigma$	4	0,989	22	0,005
$\pi-3\sigma$	4	0,978	22	0,179
$\pi+\sigma$	4	0,131	22	0,735
$2\pi-\pi^2$	4	0,263	23	0,549
Es+ π	4	0,982	20	0,123
Es+ σ	4	0,923	20	0,064
MR+ π	4	0,513	23	0,715
MR+ σ	4	0,139	22	0,330
Es- π	4	0,527	20	0,555
Es- σ	4	0,396	20	0,280
MR- π	4	0,269	23	0,251
MR- σ	4	0,818	22	0,277

Neste exemplo, a melhor regressão para a correlação reduzida foi entre a atividade e o parâmetro $\pi-2\sigma$, com quatro substituintes (4-CH₃, H, 4-OCH₃ e 4-Cl). Seu valor foi $r = 0,989$ (Tabela 31). Contudo, na correlação com os 22 substituintes foi caracterizada uma dispersão total, o que pode ser observado pelo coeficiente de correlação de 0,005. Porém quando é feita a correlação total do parâmetro $\pi+\sigma$ com a atividade obtém-se um $r = 0,735$. (Ref. 94, $\log 1/C = 0,622\pi_3 + 0,332\sum\sigma + 4,99$; N=23; R=0,931)

Através destes exemplos é necessário advertir que no uso do método modificado de Topliss, a melhor correlação reduzida pode conduzir a uma correlação total insatisfatória. Isto é explicado considerando que os descritores escolhidos para a correlação reduzida não são os que determinam a atividade.

Alguns casos de erros nas correlações podem ser relacionadas com problemas nas determinações das atividades, ou seja, erros experimentais. Evidentemente estes erros irão se refletir quando for almejado obter-se alguma correlação das atividades com os parâmetros descritores das mesmas.

4.3 Análises de casos especiais:

4.3.1 Relação polinomial:

Dentre as correlações realizadas neste trabalho, uma apresentou tendência polinomial, todas as outras correlações foram linear simples. A relação que teve esta particularidade foi da série de 97 triazinas, estrutura (17), com atividade de inibição da dihidrofolato redutase humana (Tabela 22 do Apêndice 1). Estas atividades foram medidas pelo grupo de Hathaway⁹⁵.

Tabela 32 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade dihidrofolato redutase humana da série de triazinas, estrutura (17).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T
π	4	0,865	97	0,752
σ	4	0,800	84	0,607
Es	4	0,470	29	0,598
MR	4	0,255	49	0,307
$\pi-\sigma$	4	0,485	84	0,756
$2\pi-\sigma$	4	0,727	84	0,764
$\pi-2\sigma$	4	0,061	84	0,731
$\pi-3\sigma$	4	0,366	84	0,704
$\pi+\sigma$	4	0,943	84	0,733
$2\pi-\pi^2$	4	0,859	97	0,302
Es+ π	4	0,236	29	0,546
Es+ σ	4	0,136	29	0,487
MR+ π	4	0,473	49	0,559
MR+ σ	4	0,332	49	0,254
Es- π	4	0,660	29	0,529
Es- σ	4	0,730	29	0,623
MR- π	4	0,965	49	0,630
MR- σ	4	0,596	49	0,334

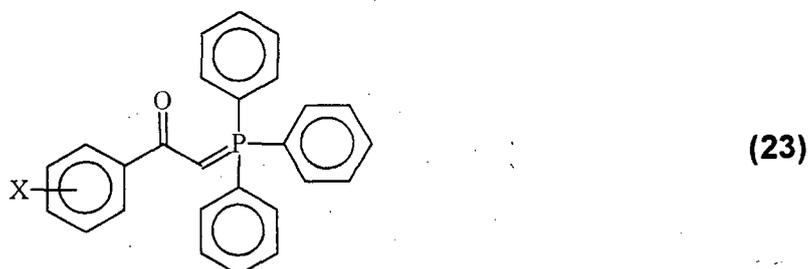
O melhor resultado da correlação reduzida com os quatro substituintes leva a um coeficiente de 0,943 com o parâmetro $\pi+\sigma$ (Tabela 32). Na correlação com todos os substituintes tem-se uma relação polinomial com $r = 0,733$ com o mesmo parâmetro. Contudo, o melhor resultado obtido na correlação total foi de 0,764 com o parâmetro $2\pi-\sigma$. A correlação reduzida da atividade com $2\pi-\sigma$ foi 0,727. (Ref. 95, *para*: $\log 1/K_i = 0,78\pi'_4 - 0,78 \log[\beta(10^{\pi'_4}) + 1,26] - 0,88\sigma + 5,83$; $N=35$; $R=0,953$; *meta*: $\log 1/K_i = 1,07\pi'_3 - 1,10 \log[\beta(10^{\pi'_3}) + 0,50] + 0,82\sigma + 6,07$; $N=60$; $R=0,890$)

De modo análogo aos exemplos do item 4.1.2 da página 47, a melhor correlação linear reduzida fornece uma boa tendência para a total polinomial. Contudo, outra relação parabólica fornece a melhor correlação total.

4.3.2 Outros casos:

Há artigos indicados por Topliss (ref. 12, 16 e 19 de Topliss) onde existem problemas de correlação que dificultam a análise de predição pelos métodos usados até o momento. Estes estão descritos abaixo.

Tem-se o exemplo do estudo realizado pelo grupo de Buckler⁹⁶ (ref. 12 Topliss⁵⁹) onde são relacionados valores de doses únicas de alguns ácidos ariltetrazoilalcanóicos, estrutura (22), com atividade antiinflamatória (Tabela 23 do Apêndice 1). O mesmo ocorre com os dados publicados por Blank⁹⁷ (ref. 19 Topliss⁵⁹) de uma série de 9 fenaciltrifenilfosforanos, estrutura (23) com atividade hipoglicêmica (Tabela 24 do Apêndice 1).



Sabe-se que medidas de doses únicas não transmitem confiabilidade de dados por não haver um tratamento estatístico, deixando de ser observada a reprodutibilidade dos resultados. No entanto, estão relacionados na tabela abaixo os resultados das correlações reduzidas e totais destes grupos de compostos, onde é observada a necessidade de separar as correlações dos compostos *meta-* e *para-* substituídos, Tabela 33 e Tabela 34:

Tabela 33 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade antiinflamatória da série de ácidos ariltetrazoilalcanóicos, estrutura (22).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_m	r_m	n_p	r_p
π	5	0,203	26	0,419	11	0,562	11	0,212
σ	5	0,644	26	0,116	11	0,331	11	0,349
Es	5	0,099	23	0,288	10	0,491	9	0,675
MR	5	0,016	26	0,205	11	0,324	11	0,260
$\pi-\sigma$	5	0,306	26	0,354	11	0,499	11	0,319
$2\pi-\sigma$	5	0,019	26	0,396	11	0,537	11	0,275
$\pi-2\sigma$	5	0,950	26	0,254	11	0,390	11	0,362
$\pi-3\sigma$	5	0,913	26	0,171	11	0,265	11	0,376
$\pi+\sigma$	5	0,378	26	0,410	11	0,579	11	0,046
$2\pi-\pi^2$	5	0,202	26	0,450	11	0,818	11	0,124
Es+ π	5	0,702	23	0,490	10	0,776	9	0,819
Es+ σ	5	0,522	23	0,442	10	0,613	9	0,769
MR+ π	5	0,123	26	0,197	11	0,149	11	0,097
MR+ σ	5	0,333	26	0,099	11	0,208	11	0,350
Es- π	5	0,037	23	0,029	10	0,036	9	0,388
Es- σ	5	0,154	23	0,183	10	0,370	9	0,591
MR- π	5	0,312	26	0,534	11	0,836	11	0,265
MR- σ	5	0,635	26	0,279	11	0,425	11	0,093

Tabela 34 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade hipoglicêmica da série de 9 fenaciltrifenilfosforanos, estrutura (23).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_m	r_m	n_p	r_p
π	5	0,465	12	0,141	5	0,190	7	0,060
σ	5	0,098	12	0,126	5	0,087	7	0,017
Es	5	0,721	10	0,399	5	0,328	5	0,583
MR	5	0,793	12	0,351	5	0,717	7	0,470
$\pi-\sigma$	5	0,714	12	0,074	5	0,307	7	0,062
$2\pi-\sigma$	5	0,574	12	0,113	5	0,251	7	0,064
$\pi-2\sigma$	5	0,601	12	0,003	5	0,325	7	0,051
$\pi-3\sigma$	5	0,287	12	0,047	5	0,269	7	0,042
$\pi+\sigma$	5	0,340	12	0,160	5	0,102	7	0,037
$2\pi-\pi^2$	5	0,244	12	0,075	5	0,139	7	0,023
Es $+\pi$	5	0,911	10	0,292	5	0,373	5	0,744
Es $+\sigma$	5	0,866	10	0,491	5	0,402	5	0,803
MR $+\pi$	5	0,639	12	0,293	5	0,197	7	0,386
MR $+\sigma$	5	0,535	12	0,294	5	0,532	7	0,297
Es $-\pi$	5	0,616	10	0,407	5	0,293	5	0,484
Es $-\sigma$	5	0,564	10	0,318	5	0,262	5	0,415
MR $-\pi$	5	0,100	12	0,067	5	0,587	7	0,219
MR $-\sigma$	5	0,777	12	0,215	5	0,562	7	0,422

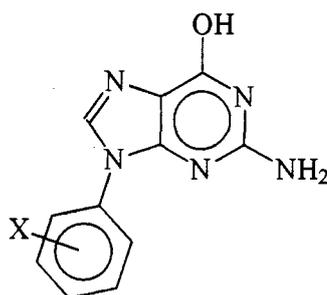
A necessidade de separar os compostos em *meta*- e *para*- é atribuída a dependência da atividade com efeitos estéreos dos substituintes. A formulação desta hipótese é fortalecida com a observação dos parâmetros aos quais a atividade se relacionou melhor nos dois casos, na relação da atividade com os substituintes em *meta* e em *para*. Este fato fortalece a existência de efeitos estéreos fortes em algumas reações.

Mesma necessidade de separar compostos *meta*- e *para*- substituídos é observada na série de compostos estudada por Silipo e Hansch, estrutura (24),

^{92,98} (ref. 16 Topliss⁵⁹) com atividade de inibição da xantina oxidase (Tabela 25 do Apêndice 1). Os melhores resultados são observados na Tabela 35:

Tabela 35 – Valores dos coeficientes das correlações reduzidas e totais de todos os parâmetros usados com a atividade de inibição da xantina oxidase da série de 9-(X-fenil)guaninas, estrutura (24).

Parâmetros	n_R	r_R	n_T	r_T	n_m	r_m	n_p	r_p
π	5	0,662	25	0,090	9	0,707	15	0,062
σ	5	0,357	25	0,260	9	0,253	15	0,177
Es	5	0,691	20	0,209	7	0,880	12	0,030
MR	5	0,350	25	0,324	9	0,839	15	0,149
π - σ	5	0,794	25	0,006	9	0,688	15	0,007
2π - σ	5	0,734	25	0,049	9	0,701	15	0,035
π - 2σ	5	0,419	25	0,073	9	0,637	15	0,044
π - 3σ	5	0,034	25	0,130	9	0,561	15	0,082
π + σ	5	0,567	25	0,158	9	0,701	15	0,108
2π - π^2	5	0,963	25	0,123	9	0,538	15	0,053
Es+ π	5	0,406	20	0,009	7	0,203	12	0,245
Es+ σ	5	0,670	20	0,157	7	0,835	12	0,024
MR+ π	5	0,575	25	0,222	9	0,927	15	0,104
MR+ σ	5	0,403	25	0,413	9	0,893	15	0,224
Es- π	5	0,689	20	0,214	7	0,947	12	0,118
Es- σ	5	0,634	20	0,235	7	0,895	12	0,032
MR- π	5	0,624	25	0,179	9	0,219	15	0,043
MR- σ	5	0,042	25	0,193	9	0,764	15	0,052



(24)

Neste caso pode ser observado uma dispersão dos substituintes na posição *para* na correlação total. Provavelmente este fato está relacionado a efeitos estéreos provocados pelos compostos *para*-substituídos, problemas de impedimentos estéreos são inerentes às reações enzimáticas. O melhor resultado observado relacionando-se os compostos 4-substituídos com a atividade, foi de $r = 0,224$ com o parâmetro $MR+\sigma$. Verifica-se que os substituintes da posição *para*- estão provocando algum tipo de interação que não é prevista por nenhum dos parâmetros usado neste estudo.

Observando os resultados dos compostos *meta*- substituídos, são verificadas boas correlações com parâmetros que expressam efeitos estéreos. O melhor resultado foi usando o parâmetro $Es-\pi$ com um $r = 0,947$, mantendo a previsão já mencionada quando estudada a referência de Topliss. (Refs. 92, 98, $\log 1/C = 1,47Es-2 + 0,40Es-4$; $N=30$; $R=0,857$).

4.4 Substituintes mais e menos adequados as correlações:

Com o intuito de direcionar futuras pesquisas e proporcionar melhores resultados, colocou-se como objetivo identificar os substituintes que melhor se adaptam as correlações lineares. Este estudo é feito considerando as melhores correlações totais entre a atividade e os parâmetros usados. Desta forma, acrescentando estes nas correlações reduzidas, o desvio padrão tende a ficar menor.

Foram relacionados os substituintes que melhor descrevem a atividade. Analisando o número de vezes que os mesmos se apresentam e as porcentagens que estes tem de desvio das atividades experimentais. Esses estão relacionados em ordem decrescente: 4-Cl, 3-Cl, 3-CF₃, 4-F, 4-OCH₃, 4-CH₃, H, 4-Br, 3-F, 3-OCH₃, 4-CF₃, 3-Br, 3-OH, 4-C₂H₅, 3,4-(Cl)₂. Os substituintes usados no método manual de Topliss estão sublinhados

Da mesma forma foram relacionados os substituintes menos adequados das correlações totais, onde a idéia é o de dar subsídios no caso das correlações totais terem pontos discrepantes. Eles são: 4-NHCH₃, 4-COOC₂H₅, 3-SO₂NH₂, 4-COOCH₃, 4-SO₂NH₂, 4-SO₂CH₃, 4-CONH₂.

Considerando o trabalho de Waterbeemd e colaboradores⁹⁹ com respeito às principais propriedades de 74 descritores, é possível observar que o substituinte NHCH₃ tenha características fortes de doação de elétrons e de formar ligações de hidrogênio, SO₂NH₂ e SO₂CH₃ tem um caráter forte receptor de elétron. Os outros: COOCH₃, COOC₂H₅ e CONH₂ têm características moderadas elétron-receptoras e moderadas capacidades de formar ligações de hidrogênio. É possível que esta característica não possa ser explicada completamente pelos descritores usados. Assim, deveriam ser usados outros descritores físico-químicos ou estruturais para interpretar o(s) efeito(s) destes substituintes. Com o objetivo de obter-se uma maior diversidade estrutural e cobrir, tanto quanto possível, todo espaço de variáveis, estes substituintes deveriam ser incluídos para obter um conjunto treino e serem usados em técnicas experimentais mais avançadas para o planejamento racional de compostos biologicamente ativos.

Com respeito aos substituintes, este estudo nos leva a sugerir: i) dez substituintes a mais que o número indicado por Topliss podem ser usados para aplicar a "correlação linear reduzida" entre a atividade e os parâmetros indicados acima; ii) deveriam ser incluídos os substituintes menos adequados das correlações totais em um conjunto treino de compostos para serem aplicadas técnicas experimentais mais avançadas de planejamento.

Cabe salientar que todos os resultados obtidos neste trabalho são experimentais, não havendo aproximações ou qualquer forma de indução dos resultados, por exemplo, através da seleção de substituintes.

5. Conclusões:

O Método Manual de Topliss é importante para economizar esforço obtendo os compostos mais potentes de uma série de análogo que exibem uma determinada atividade.

Com base nos resultados, nós estamos propondo a modificação do método manual de Topliss usando mesmo número de compostos na correlação reduzida (quatro ou cinco) e uma análise de regressão linear entre a atividade e combinações entre os parâmetros π , σ , Es e MR. Este método modificado tem as seguintes vantagens:

- define qual função da correlação é melhor: linear ou não-linear;
- prediz quantitativamente o aumento da potência que pode ser obtida com um determinado substituinte;
- analisa o efeito estéreo usando parâmetro quantitativo e sua combinação com parâmetros que medem os efeitos hidrofóbico e eletrônico;
- dá uma indicação clara dos 15 substituintes mais adequados a correlação, oferecendo mais possibilidades de sínteses para obter a correlação reduzida, inclusive classificados por ordem de prioridade para a síntese.

Desta forma, devido a simplicidade do método que é proposto, o uso inicial deste é interessante visando economia de tempo e reagentes no laboratório. A probabilidade de que este conduza a resultados, no mínimo bons, é grande.

Pela análise dos resultados como um todo, vê-se que na maioria dos casos a melhor correlação reduzida direciona para uma dependência entre a atividade e o parâmetro em questão dos demais compostos substituídos. Isto é, se a correlação dos 4 ou 5 análogos aromáticos com suas respectivas atividades não conduzir a melhor total, pelo menos trará uma determinação razoável da atividade através dos parâmetros dos possíveis substituintes a serem usados com o objetivo de potencializar a atividade da série de compostos com que se está trabalhando.

6. Glossário:

Análogo: ou pró-fármacos são compostos estruturalmente semelhantes a um fármaco protótipo.

Biofase: local da ação primária do fármaco, em que se encontra o receptor farmacológico e que não é acessível às medidas experimentais

Composto líder: Composto biologicamente ativo responsável pela escolha de uma série de compostos com o intuito de potencializar uma atividade.

Conformação bio-ativa: Conformação molecular responsável pela resposta biológica observada.

Conjunto-teste :grupo de compostos usados com o intuito de preparar um modelo.

Conjunto-treino: grupo de compostos usados com o intuito de validar um modelo criado por um conjunto-teste.

Correlação Reduzida: Análise de relação entre a atividade e os parâmetros físico-químicos de 4 ou 5 análogos.

Correlação Total: Análise de relação entre a potência de atividade de todos os análogos encontrados na literatura com os parâmetros físico-químicos tabelados.

Derivado: Composto sintetizado a partir de outro com estrutura semelhante.

Descritores: *Vide* Parâmetros físico-químicos.

Exobiofase: onde são realizadas as medidas da concentração do fármaco

Farmacóforo: Mapa que representa as interações mais importantes entre o fármaco e o receptor.

Parâmetros físico-químicos: Dados matemáticos que correspondem a uma determinada propriedade molecular.

Transporte Passivo: é o transporte da espécie química do meio mais concentrado para o meio menos concentrado, com o objetivo de igualar os potenciais químicos dos meios.

7. Referências Bibliográficas:

- 1 Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica*. Edição Guanabara: Rio de Janeiro, **1988**.
- 2 Kubinyi, H. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*. V. 1 . VCH Weinheim **1993**.
- 3 Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*. Oxford University Press. V. 36. **1996**.
- 4 Partington, J. R. *History of chemistry*. V. 1.
- 5 Hansch, C.; Leo, A. *Exploring QSAR*, V. 1; ACS Professional Reference Book: Washington, DC, **1995**, p. 513.
- 6 Crum – Brown, A.; Fraser, T. R. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* **1868 – 1869**, 25, 151, 693.
- 7 Tute, M. S. In *Physical Chemical Properties of Drugs*; Yalkowsky, S. H.; Sinkula, A. A.; Valvani, S. C., Eds.; Marcel Dekker: New York, **1980**;p 141.
- 8 Richet, C. C. *R. Seances Soc. Biol.* **1893**, 9, 775.
- 9 Rekker, R. F. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1992**, 11, 195.
- 10 Overton, E., *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*, G. Fiscer, Jena, 1901; Tradução para o inglês por Lipnick, R. L., ed., *Studies on Narcosis, Charles Ernest Overton*, Chapman and Hall, London, **1991**.
- 11 Meyer, H. *Arch. Exp. Pathol Pharmacol.* **1899**, 42, 109.
- 12 Lipnick, R. L., *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, 7, 161; **1989**, 10, 265.
- 13 Ferguson, J. *Proc. Royal Soc. London, Ser. B.* **1939**, 127, 387.
- 14 Korolkovas, A. *Fundamentos de Farmacologia Molecular*, Universidade de São Paulo, **1974**, .
- 15 Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*; 2nd ed.; Wiley-Interscience: New York, **1988**.
- 16 Hammett, L. P., *Chem Rev.*, **1935**, 17 , 125.
- 17 Burkhardt, G. N. *Nature (London)*, **1935**, 136, 684.
- 18 Ritchie, C. D.; Sager, W. F. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1964**, 2, 323.
- 19 Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*. Ed. McGraw-Hill, New York, USA, **1970**.
- 20 Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5175.

-
- 21 Unger, S. H.; Hansch, C. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1976**, 26, 91.
- 22 Hansch, C.; Leo, A. *Exploring QSAR*. ACS Professional Reference Book: Washington, DC, **1995**, p. 69 - 96
- 23 Pauling, L.; Pressman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1003.
- 24 Agin, D.; Hersch, L.; Holtzman, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1965**, 53, 952.
- 25 Dunn, W. J., III *Eur. J. Med. Chem. Chim. Theo.* **1977**, 12, 109.
- 26 Free, S. M. Jr.; Wilson, J. W. *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 395.
- 27 Kubinyi, H. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1988**, 7, 121.
- 28 Kubinyi, H; Kehrhahn, O. -H. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 578.
- 29 Kubinyi, H; Kehrhahn, O. -H. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1040.
- 30 Kubinyi, H; *The Free-Wilson Method and its Relationship to the Extratermodynamic Approach*, In *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study, and Therapeutic Application of Chemical Compounds*; Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B., Eds.; Pergamon: New York, **1990**; Vol. 4, p 589.
- 31 Graham, J. P. D.; Karrar, M. A. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 103.
- 32 Martin, Y. C. *Quantitative Drug Design: A Critical Introduction*; Marcel Dekker: New York, **1978**.
- 33 Gao, H.; Katzenellenbogen, J. A.; Garg, R.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 723.
- 34 Yang, G. F.; Liu, H. Y.; Yang, X. F.; Yang, H. Z.; *Chin. J. Chem.* **1998**, 16, 521.
- 35 Zhang, L. T.; Gao, H.; Hansch, C.; Selassie, C. D.; *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2.* **1998**, 11, 2553.
- 36 Hansch, C.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1616.
- 37 Hansch, C.; Dunn III, W. J. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 1.
- 38 Hansch, C.; Stewart, A. R.; Anderson, S. M.; Bentley, D. *J. Med. Chem.* **1967**, 11, 1.
- 39 Hansch, C.; Clayton, J. M. *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 1.
- 40 Swain, C. G.; Lupton, Jr., E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4328.
- 41 Caliendo, G.; Cirino, G.; Greco, G.; Novellino, E.; Perissutti, E.; Pinto, A.; Santagada, V.; Silipo, C.; Vitali, T. *Fármaco* **1994**, 49, 153.
- 42 Yang, H.; Henkin, J.; Kim, K. H.; Greer, J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2956.
- 43 Dunn III, W. J.; Greenberg, M. J.; Callejas, S. S. *J. Med. Chem.* **1976**, 19,

-
- 1299.
- 44 Wilkerson, W.W.; Galbraith, W.; Gaus-Brangs, K.; Grubb, M.; Hewes, W. E.; Jaffee, B.; Kenney, J.P.; Kerr, J.; Wong, N. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 988.
- 45 Hansch, C.; Kiehs, K.; Lawrence, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5770.
- 46 Yasuda, Y.; Tochikubo, K.; Hachisuka, Y.; Tomida, H.; Ikeda, K.; *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 315.
- 47 de Compadre, R. L. L.; Pearlstein, R. A.; Hopfinger, A. J.; Seydel, J. K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 900.
- 48 de Compadre, R. L. L.; Pearlstein, R. A.; Hopfinger, A. J.; Seydel, J. K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2315.
- 49 Borosy, A. P.; Morvay, M.; Matyus, P. *Chemometrics Intell. Lab. Syst.* **1999**, *47*, 239.
- 50 Talele, T. T.; Kulkarni, V. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 204.
- 51 Cramer III, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959.
- 52 Gupta, S. P.; Singh, P.; Bindal, M. C. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 633.
- 53 Testa, B. & Kier, L. B. *Medicinal Research Reviews.* **1991**, *11*, 035.
- 54 Kubinyi, H. *IInd Workshop on Chemical Structure and Biological Activity.* São Paulo - SP, L 06, **1994**.
- 55 Bruns, R. E. *IInd Workshop on Chemical Structure and Biological Activity.* São Paulo - SP, L 03, **1994**.
- 56 *International Journal of Quantum Chemistry.* **1994**, *Suppl 21*, 181.
- 57 *Theochem-Journal of Molecular Structure* **1996**, *367*, 139-149.
- 58 *Indian Journal of Chemistry Section B - Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.* **1996**, *35*, 929.
- 59 Topliss, J. C. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 463.
- 60 Topliss, J. C. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1006.
- 61 Martin, Y. C.; Dunn III, W. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 578.
- 62 Franke, R. *Theoretical Drug Design Methods Elsevier*, Berlin, **1984**.
- 63 Cramer, R. D.; Snaler, K. M.; Willis, C. R.; Charktin, L. W.; Thomas, J.; Sutton, B. M. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 714.
- 64 Ramsden, C. A. *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study & Therapeutic Application of Chemical Compounds:*

-
- Quantitative Drug Design, (Hansch C., Sammes P. G, Taylor J. B. eds) Vol. 4 Pergamon Press, Oxford, **1990**
- 65 P. J. Goodford, *Adv. Pharmacol. Chemother.*, **1971**, *11*, 106.
- 66 Krygowski T. M., Wozniak K. Similarity models: statistical tools and problems in using them. In: Similarity models in organic chemistry, biochemistry and related fields (Zalewski R. I., Krygowski T. M., Shorter J. eds) Elsevier, Amsterdam, **1991**
- 67 Kakeya, N.; Yata, N.; Kamada, A.; Aoki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2558.
- 68 Buckler, R. T.; Hayao, S.; Lorenzetti, O. J.; Sancilio, L. F.; Hartzler, H. E.; Strycker, W. G. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 725.
- 69 Fuller, R. W.; Mills, J.; Marsh, M. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 322.
- 70 Hansch, C.; Kim, K. H.; Sarma, R. H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6447.
- 71 Cammarata, A.; Allen, R. C.; Seydel, J. K.; Wempe, E. *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 1496.
- 72 Carlson, R.; Nordhal, A. *Topics Curr Chem.* **1993**, *166*, 1-64.
- 73 Hansch, C; Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. Wiley. USA **1979**.
- 74 Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; Nunes, R. J.; Frazer, J. W.; Cordes, E. H. *Pharmazie* **1999**, *54*, 698.
- 75 Furutin, V.; Masterson, L.; Andricopulo, A. D.; Cheng, J.; Riley, B. Hakimi, R.; Frazer, J. W.; Cordes, E. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2422.
- 76 Unger SH, Hansch C **1976** Quantitative models of steric effects. In: Progress in Physical Organic Chemistry (Taft R. W. ed) John Wiley, New York.
- 77 Hansch, C.; Leo, A. Hoekman, D. Exploring QSAR, Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants V. 2; ACS Professional Reference Book: Washington, DC, 1995, p. 513.
- 78 P. L. O. Costa Neto, *Estatística*, ed. Edgard Blücher, São Paulo, Brasil, **1977**, pp. 179-223.
- 79 Hansch, C.; Deutsch, E. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1966**, *112*, 381.
- 80 Yoshimoto, M.; von Kaulla, K. N.; Hansch, C. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 950.
- 81 Recanatini, M.; Klein, T.; Chung-Zheng, Y.; McClarin, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1202.

-
- 82 Aoyama, T.; Okutome, T.; Nakayama, T.; Yaegashi, T.; Matsui, R.; Nunomora, S.; Kurumi, M.; Sakurai, Y.; Fuji, S.; *Chem Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1458.
- 83 Dietrich, S. W.; Blaney, J. M.; Reynolds, M. A.; Jow, P. Y. C.; Hansch, C. J. *Med. Chem.* **1980**, *23*, 1205.
- 84 Hubbard, C.D.; Kirsch, J. F. *Biochemistry* **1966**, *11*, 2483.
- 85 van den Berg, G.; Bultsma, T.; Rekker, R. F.; Nauta, W. T. *Eur. J. Med. Chem.* **1975**, *10*, 242.
- 86 Wrught, G. E.; Gambino, J. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 181.
- 87 Baker, B. R.; Hurlbut, J. J. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1129.
- 88 Hansch, C.; Hathaway, B. A.; Guo, Zong-ru; Selassie, C. D.; Dietrich, S. W.; Blaney, J. M.; Langridge, R.; Volz, K. W.; Kaufman, B. T. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 129.
- 89 Carotti, A.; Smith, R. N.; Wong, S.; Hansch, C.; Blaney, J. M.; Langridge, R. *Arch. Biochim. Biophys.* **1984**, *229*, 112.
- 90 Selassie, C. D.; Fang, Zhao-Xia; Li, Ren-li; Hansch, C.; Debnath, G.; Klein, T. E.; Langridge, R.; Kaufman, B. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1895.
- 91 Fujita, T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 923.
- 92 Silipo, C.; Hansch, C. *Il Farmaco* **1974**, *30*, 35.
- 93 Broughton, B. J.; Chaplen, P.; Knowles, P.; Lunt, E.; Marshall, M. S.; Pain, D. L.; Wooldridge, K. R. H.; *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1117.
- 94 Blaney, J. M.; Dietrich, S. W.; Reynolds, M. A.; Hansch, C. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 614.
- 95 Hathaway, B. A.; Guo, Zong-ru; Hansch, C.; Delcamp, T. J. Susten, S. S.; Freisheim, J. H. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 144.
- 96 Buckler, R. T.; Hayao, S.; Lorenzetti, O. J.; Sancilio, L. F.; Hartzler, H. E.; Strycker, W. G. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 725.
- 97 Blank, B.; Di Tullio, N. W.; Deviney, L.; Roberts, J. T.; Saunders, L. H. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 952.
- 98 Silipo, C.; Hansch, C. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 62.
- 99 Waterbeemd Van de, H., Tayar El, N., Carrupt, P. et al., *J. Comp. Aided Mol. Design* **1989**, *3*, 111.

Apêndice 1 - Tabelas dos parâmetros e atividades das séries de compostos usadas no trabalho.

Tabela 1 – Relação de parâmetros e atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* da série de N-benzoil-sulfonamidas.⁷¹

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	5,4
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	5,4
H	0	0	0	0,1	5,25
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,1
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	4,65
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	4,5
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	4,05
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	5,4
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	5,4
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	5,62
4-n-Pr	1,55	-0,13	-1,43	1,5	5,18
3,4-(CH ₃) ₂	1,12	-0,24	-2,48	1,12	5,4
3-CH ₃ ,4-OCH ₃	0,54	-0,34	-1,79	1,35	5,25

Tabela 2 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da fotossíntese da série de substituintes dos herbicidas fenildimetilureias.⁷⁹

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
H	0	0	0	0,1	4,4
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,4
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	5,7
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	6,7
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	5,1
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	4,82
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	5,4
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	5,22
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	4,52
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	4,3
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	3,7
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	2,7

Tabela 3 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da fenetanolamina N-metiltransferase da série das benzedrinas.⁶⁹

Substituinte	π	σ	Es	MR	pI ₅₀
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	5,1
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	4,23
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	4
3,4-F ₂	0,28	0,4	-1,1	0,18	3,85
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	3,75
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	3,6
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	3,3
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	3,17
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	3,14
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	3,01
H	0	0	0	0,1	2,89
3,4-(CH ₃) ₂	1,12	-0,24	-2,48	1,12	2,85
4-OC ₆ H ₅	2,08	-0,03	-	2,77	2,76
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	2,57
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	2,07
3-OCH ₃ ,4-OC ₂ H ₅	0,36	-0,12	-0,55	2,04	2,06
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	2
3-Br,4-OH	0,19	0,02	-1,71	1,17	4,15
3-Cl,4-OH	0,04	0	-1,52	0,88	4,15
3,4-(OH) ₂	-1,34	-0,25	-1,1	0,56	3,3
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	3,12
3-OH	-0,67	0,12	-0,55	0,28	2,77

Tabela 4 – Relação de parâmetros e da atividade fibrinolítica da série de substituintes dos 2-fenetilciclopropanecarboxilatos.⁸⁰

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	1,7
H	0	0	0	0,1	1,7
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	1,74
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	1,82
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	1,92
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	2,05
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	2,22
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	2,22

Tabela 5 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da anidrase carbônica da série de sulfonamidas substituídas.⁶⁷

Substituinte	π	σ	Es	MR	log 1/K _i (0.2°)
4-NHCH ₃	-0,47	-0,7	-	1,03	-0,176
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	-0,363
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	0,347
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	0,42
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	0,301
H	0	0	0	0,1	0,215
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	0,721
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	0,921
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	0,638
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	0,959
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	0,959
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	0,886
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	1,046
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	1,4
3-NO ₂ ,4-Cl	0,43	0,94	-3,49	1,34	1,769
3-CF ₃ ,4-NO ₂	0,6	1,21	-4,92	1,24	1,854

Tabela 6 – Relação de parâmetros e da atividade inibidora da tripsina da série de amidinas.^{81, 82}

Substituinte	π	σ	Es	MR	pK _i
H	0	0	0	0,1	2,4
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	3
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	3,52
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	3,3
4-OC ₄ H ₉	1,8	-0,32	-	2,17	4,4
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-0,23	-	3,22	4,4
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	3,52
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	4,22
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	3,52
4-OCOCH ₃	-0,64	0,31	-	1,25	3,4
4-SCH ₃	0,61	0	-1,07	1,38	2,7
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	2,52
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	2,52
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	2,4
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	2,52
4-COOCH ₃	-0,01	0,45	-	1,29	3,52
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	2,7
4-CH=NOCH ₃	0,4	0,3	-	1,57	3,05
4-SO ₂ NH ₂	-1,82	0,6	-	1,23	2
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	2
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	2
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	2,7
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	2,1

Tabela 7 – Relação de parâmetros e atividade inibitória da dihidrofolato redutase da *Escherichia coli* da série de Pirimidinas.⁸³

Substituinte	π	σ	Es	MR	log(1/C)
H	0	0	0	0,1	6,18
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	6,2
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	6,23
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	6,3
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	6,35
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	6,45
3,4-(OH) ₂	-1,34	-0,25	-1,1	0,56	6,46
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	6,48
4-OCF ₃	1,04	0,35	-	0,79	6,57
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	6,65
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	6,7
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	6,78
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	6,82
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	6,82
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	6,89
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	6,93
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	6,96
3-NO ₂ ,4-NHCOCH ₃	-1,25	0,71	-6,52	2,23	6,97
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-	-	3,22	6,99
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	7,02
3-CF ₃ ,4-OCH ₃	0,86	0,16	-2,95	1,29	7,69
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	7,72
3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0,06	-0,03	-1,65	2,37	8,87

Tabela 8 – Relação de parâmetros e da atividade de acilação da quimiotripsina em pH = 7,0 da série de ésteres X-C₆H₄COOC₆H₃-2,4-di-NO₂.⁸⁴

Substituinte	π	σ	Es	MR	σ^+	log(1/C)
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	-0,07	4,75
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	-0,07	4,83
H	0	0	0	0,1	0	4,86
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	-0,78	4,96
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	-0,31	5,22
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	0,35	5,25
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	0,4	5,47
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	0,52	5,47
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	-0,3	5,53
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	0,11	5,55
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	0,66	5,94
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	-0,28	5,99
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	0,79	6,17
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	0,61	6,4

Tabela 9 – Relação de parâmetros e da atividade de acilação da quimiotripsina da série de ésteres X-C₆H₄COOC₆H₄-4-NO₂.⁸⁴

Substituinte	π	σ	Es	MR	σ^+	log(1/C) em pH=6,0	log(1/C) em pH=7,0
H	0	0	0	0,1	0	2,64	3,16
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	-0,07	2,74	3,11
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	-0,78	2,78	2,97
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	-0,31	2,85	3,31
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	0,35	3,17	3,6
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	0,52	3,22	3,59
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	0,11	3,27	3,56
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	0,66	3,35	3,94
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	0,61	3,41	3,95
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	0,4	3,43	3,77
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	-0,3	3,5	3,97
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	0,79	3,55	3,96
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	-0,28	3,87	4,44
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	-0,07	-	3,29
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	-0,26	-	4,07

Tabela 10 – Relação de parâmetros e da atividade inibidora contra a DNA polimerase e pol III/azp-12 derivada do *Bacillus subtilis* da série de 6-anilinou racilas.⁸⁶

Substituente	π	σ	Es	MR	pK _i para pol III	pK _i para pol III/azp-12
3-C ₂ H ₅	1,02	-0,07	-1,31	1,03	5,54	4,73
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	5,33	4,69
3-CH ₂ Cl	0,17	0,11	-1,3	1,05	5,12	5,26
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	4,99	4,66
3-n-Pr	1,55	-0,06	-1,43	1,5	4,77	4,85
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	4,76	4,16
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	4,6	4,85
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	4,6	4,38
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	4,5	5,4
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	4,37	3,75
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	4,18	4,7
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	4	4,95
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	3,92	3,92
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	3,47	4,66
3-CH ₂ OH	-1,03	0	-1,21	0,72	3,38	2,29
4-n-Pr	1,55	-0,13	-1,43	1,5	3,35	4,28
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	3,19	2,41
3-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,08	-1,63	1,96	3,16	3,33
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	2,75	2,42
4-CH ₂ OH	-1,03	0	-1,21	0,72	2,5	2,71
4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,16	-1,63	1,96	2,31	2,66
3-C ₂ H ₅ ,4-CH ₃	1,58	-0,24	-2,55	1,59	6,72	5,85
3-CH ₂ Cl,4-CH ₃	0,73	-0,06	-2,54	1,61	6,59	6,82
3-I,4-CH ₃	1,68	0,18	-2,86	1,95	6,42	6,55
3-Cl,4-CH ₃	1,27	0,2	-2,21	1,16	6,2	6,08
3,4-(CH ₃) ₂	1,12	-0,24	-2,48	1,12	6,04	5,46
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	6,03	6,48
3-CH ₃ ,4-Br	2,54	0,36	-4,42	2,32	6	6,07

Continuação:

3-CH ₃ ,4-NH ₂	-0,67	-0,73	-1,85	1,1	4,72	3,8
3-CH ₃ ,4-C ₂ H ₅	1,58	-0,22	-2,55	1,59	4,72	5,38
3-CH ₂ OH,4-CH ₃	-0,47	-0,17	-2,45	1,28	4,11	3,7
3-CH ₃ ,4-C ₃ H ₇	1,11	-0,39	-5	2,87	4,01	4,86
3-NH ₂ ,4-CH ₃	-0,67	-0,33	-1,85	1,1	3,91	3,53
3-CH ₃ ,4-NHCOCH ₃	-0,41	-0,07	2,76	2,05	3,33	2,81
3-NHCOCH ₃ ,4-CH ₃	-0,41	0,04	2,76	2,05	3,33	2,73
3-CH ₃ ,4-C ₄ H ₉	2,69	-0,23	-2,87	2,52	3,16	3,88

Tabela 11 – Relação de parâmetros e das atividades inibitória da anidrase carbônica de uma série de sulfonamidas. ⁶⁷

Substituinte	π	σ	Es	MR	pK _i 15 °C
H	0	0	0	0,1	0,124
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	-3,98
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	0,959
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	0,496
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	1,187
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	0,959
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	1,26
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	0,301
4-NHCH ₃	-0,47	-0,7	-	1,03	-0,046
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	0,886
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	0,921
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	0,223
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	1,125
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	1,522
3-NO ₂ ,4-Cl	0,43	0,94	-3,49	1,34	1,602
3-CF ₃ ,4-NO ₂	0,6	1,21	-4,92	1,24	1,658

Tabela 12 – Relação de parâmetros e das atividades inibitória da quimiotripsina de uma série de análogos do tipo $X-C_6H_4OCH_2COCH_3$.⁸⁷

Substituinte	π	σ	Es	MR	$\log 1/(I/S)$
H	0	0	0	0,1	-1,77
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	-1,3
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	-1,4
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	-2,22
3-CN	-0,57	0,56	-0,51	0,63	-2,05
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	-1,92
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	-1,96
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	-1,77
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	-1,3
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	-0,74
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	-0,57

Tabela 13 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da álcool desidrogenase da série de benzamidas.⁷⁰

Substituinte	π	σ	Es	MR	$\log K_{ER,I}$
H	0	0	0	0,1	-2,72
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	-3,3
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	-2,9
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	-2,99
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	-2,89
3-OH	-0,67	0,12	-0,55	0,28	-2,9
3-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,16	-	1,55	-2,3
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	-1,5
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	-2,62
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	-1,93
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	-2,62
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	-2,48
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	-1,78
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	-1,7
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	-2,2

Tabela 14 – Relação de parâmetros e da atividade de desacoplamento da fosforilação oxidativa na mitocôndria do rato vivo da série de substituintes das 2-fenil-1,3-indandionas.⁸⁵

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
H	0	0	0	0,1	3,74
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	4,01
3-C ₂ H ₅	1,02	-0,07	-1,31	1,03	4,42
3-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,04	-1,71	1,5	4,69
3-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,1	-2,78	1,96	4,95
3,5-(CH ₃) ₂	1,12	-0,14	-2,48	1,12	4,42
3,5-(C ₂ H ₅) ₂	2,04	-0,14	-2,62	2,06	5,06
3,5-(CH(CH ₃) ₂) ₂	3,06	-0,08	-3,42	3	5,41
3,5-(C(CH ₃) ₃) ₂	3,96	-0,2	-5,56	3,92	5,61
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	3,62
3,5-(OCH ₃) ₂	-0,04	0,24	-1,1	1,58	3,38
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	3,99
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	4,02
3,5-(Cl) ₂	1,42	0,74	-1,94	1,2	4,31
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	4,1
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	4,53
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	4,87
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	5,03
4-C ₈ H ₁₇	-	-	-1,57	3,82	5,66
4-C ₆ H ₅	1,96	-0,01	-3,43	2,54	4,98
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	3,75
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	4,11
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	4,2
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	4,31

Tabela 15 – Relação de parâmetros e da atividade inibidora da dihidrofolate redutase da *Lactobacillus casei* e do fígado de galinha de uma série de Triazinas.⁸⁸

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/K _i) Fígado de galinha	log (1/K _i) L.casei
H	0	0	0	0,1	6,69	4,7
3-SO ₂ NH ₂	-1,8	0,53	-	1,23	5	2,93
3-CONH ₂	-1,5	0,28	-	0,98	5,07	
3-COCH ₃	-0,6	0,38	-	1,12	5,56	4,24
3-COOC ₂ H ₅	0,51	0,37	-	1,75	5,2	
3-OH	-0,7	0,12	-0,55	0,28	5,57	3,85
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	7,01	4,77
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	6,79	4,88
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	7,36	
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	7,35	
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	7,44	5,18
3-NO ₂	-0,3	0,71	-2,52	0,74	6,95	4,74
3-CN	-0,6	0,56	-0,51	0,63	6,94	5,31
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	7,08	4,96
3-C ₂ H ₅	1,02	-0,07	-1,31	1,03	7	5,4
3-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,1	-2,78	1,96	6,75	
3-OCH ₃	-0	0,12	-0,55	0,79	6,41	4,52
3-OC ₂ H ₅	0,38	0,1	-	1,25	6,47	5,19
3-OC ₃ H ₇	1,05	0,1	-	1,71	5,92	5,58
3-OC ₄ H ₉	1,8	0,1	-	2,17	6,2	
3-OC ₅ H ₁₁	-	0,1	-	2,63	6,28	
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-	-	3,22	6,93	5,68
3-CH ₂ OC ₆ H ₅	1,66	0,06	-1,44	3,22	7,28	6,57
4-SO ₂ NH ₂	-1,8	0,6	-	1,23	4,7	2,97
4-SO ₂ CH ₃	-1,6	0,72	-	1,35	5,25	2,71
4-CONH ₂	-1,5	0,36	-	0,98	4,95	3,18
4-COCH ₃	-0,6	0,5	-	1,12	5,69	3,52
4-COOCH ₃	-0	0,45	-	1,29	4,75	3,39

Continuação:

4-COOC ₂ H ₅	0,51	0,45	-	1,75	4,45	3,41
4-OH	-0,7	-0,37	-0,55	0,28	5,7	4,91
4-NH ₂	-1,2	-0,66	-0,61	0,54	5,67	3,94
4-NHCOCH ₃	-1	0	-4	1,49	4,69	3,9
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	6,77	3,68
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	6,89	4,65
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	6,95	4,76
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	7,12	4,57
4-I	1,12	0,18	-1,62	1,39	6,93	4,43
4-CN	-0,6	0,66	-0,51	0,63	4,95	3,3
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	7,09	4,17
4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,16	-1,63	1,96	7,38	5,05
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	6,71	3,56
4-CCC ₆ H ₅	2,65	0,16	-3,09	3,32	5,57	3,86
4-OCH ₃	-0	-0,27	-0,55	0,79	6,48	4,1
4-OC ₃ H ₇	1,05	-0,25	-	1,71	5,9	
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-0,23	-	3,22	7,53	5,19
4-CCH	0,4	0,23		0,95	6,05	3,88
3-SO ₂ NH ₂ ,4-Cl	-1,1	0,76	-	1,83	5,66	
3,4-(OCH ₃) ₂	-0	-0,15	-1,1	1,58	6,01	
3-NH ₂ ,4-C ₂ H ₅	-0,2	-0,31	-1,92	1,57	6,5	
3,5-(Cl) ₂	1,42	0,74	-1,94	1,2	7,03	

Tabela 16 – Relação de parâmetros e da atividade de X-fenil-N-metanisulfonil glicinatos catalisada pela papaína.⁸⁹

Substituinte	π	σ	Es	MR	$\log 1/K_m$
H	0	0	0	0,1	1,79
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	2,08
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	1,95
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	2,38
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	2,05
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	2,13
4-CHO	-0,65	0,42	-	0,69	2,33
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	2,57
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	2,71
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	3,12
4-OC ₄ H ₉	1,8	-0,32	-	2,17	2,78
4-C ₆ H ₅	1,96	-0,01	-3,43	2,54	3,09
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	2,23
3-C ₂ H ₅	1,02	-0,07	-1,31	1,03	2,86
3-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,04	-1,71	1,5	3,01
3-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,1	-2,78	1,96	3,37
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	2,29
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	1,98
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	2,93
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	2,79
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	3
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	2,76
3-C ₆ H ₅	1,96	0,06	-3,43	2,54	2,91
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	0,1	-	3,22	3,03
3-COCH ₃	-0,55	0,38	-	1,12	2,4
3-CN	-0,57	0,56	-0,51	0,63	2,48
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	2,53
3,5-(Cl) ₂	1,42	0,74	-1,94	1,2	3,06
3,4,5-(Cl) ₃	2,13	0,97	-2,91	1,8	3,33

Tabela 17 – Relação de parâmetros e da atividade inibidora da dihidrofolate redutase da *Lactobacillus casei* e do fígado de galinha de uma série de Benzilpirimidinas.⁹⁰

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/K _i) Fígado de galinha	log (1/K _i) L.casei
3,4,5-(C ₂ H ₅) ₃	3,06	-0,29	-3,93	3,09	5,25	6,88
3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0,06	-0,03	-1,65	2,37	3,98	6,88
3,5-(OCH ₃) ₂ ,4-N(CH ₃) ₂	0,14	-0,59	--	3,13	4,15	6,45
3,5-(OCH ₃) ₂ ,4-Br	0,82	0,47	-2,26	2,47	4,54	7,28
3,5-(CH ₂ OH) ₂	-2,06	0	-2,42	1,44	3,23	5,73
3,5-(OCH ₃) ₂	-0,04	0,24	-1,1	1,58	4,12	6,42
3,5-(OC ₂ H ₅) ₂	0,76	0,2	-	2,5	4,14	6,41
3-OC ₂ H ₅ ,5-OC ₃ H ₇	1,43	0,2	-	2,96	4,36	6,23
3,5-(OC ₃ H ₇) ₂	2,1	0,2	-	3,42	4,13	6,19
3,5-(CH ₃) ₂	1,12	-0,14	-2,48	1,12	4,61	5,87
3,4-(OH) ₂	-1,34	-0,25	-1,1	0,56	3,59	5,84
3-NO ₂ ,4-NHCOCH ₃	-1,25	0,71	-6,52	2,23	4,34	6
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	4,46	6,92
3-OH,4-OCH ₃	-0,69	-0,15	-1,1	1,58	3,85	6,59
3-OCH ₃ ,4-OSO ₂ CH ₃	-0,9	0,48	-0,55	2,49	4,59	6,44
3-OCH ₃ ,4-OH	-0,69	-0,25	-1,1	1,07	4,31	6,47
3-OCH ₃ ,4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,64	-0,11	-	4,01	4,72	6,5
3-OSO ₂ CH ₃ ,4-OCH ₃	-0,9	0,12	-	2,49	4,53	6,67
3-OCH ₂ C ₆ H ₅ ,4-OCH ₃	1,64	-	-	4,01	4,74	6,91
3-CF ₃ ,4-OCH ₃	0,86	0,16	-2,95	1,29	4,99	7,1
3-OC ₂ H ₅ ,4-OCH ₂ C ₆ H ₅	2,04	-0,13	-	4,47	4,74	6,51
3-CH ₂ OH	-1,03	0	-1,21	0,72	4,31	5,67
3-OSO ₂ CH ₃	-0,88	0,39	-	1,7	4,33	5,92
3-CH ₂ OCH ₃	-0,78	0,08	-1,43	1,21	4,37	5,64
3-OH	-0,67	0,12	-0,55	0,28	3,87	5,82
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	4,45	5,93
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	4,7	5,38
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	4,72	5,78

Continuação:

3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	5,01	5,9
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	5,03	6,23
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	4,92	6,16
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	4,79	6,67
3-OC ₄ H ₉	1,8	0,1	-	2,17	5,22	6,13
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-	-	3,22	5,63	6,15
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	3,73	5,47
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	4,26	6,05
4-OSO ₂ CH ₃	-0,88	0,36	-	1,7	4,31	6,49
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	4,17	6,38
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	4,37	6
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	4,29	6,25
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	4,79	5,67
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	4,01	6,17
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	4,56	5,83
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	4,83	6,19
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	4,79	6,21
4-OCF ₃	1,04	0,35	-	0,79	4,32	6,3
4-OC ₄ H ₉	1,8	-0,32	-	2,17	4,67	6,37
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-0,23	-	3,22	4,83	6,35
4-C ₆ H ₅	1,96	-0,01	-3,43	2,54	5,26	6,41
H	0	0	0	0,1	4,71	5,2

Tabela 18 – Relação de parâmetros e da atividade de oxidação pelo rim de Porco de uma série de Fenilglicinas.⁹¹

Substituinte	π	σ	Es	MR	$\log 1/K_m$
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	2,07
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	2,19
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	2,32
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	2,22
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	2,52
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	2,65
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	2,67
H	0	0	0	0,1	2,83
3-NH ₂	-1,23	-0,16	-0,61	0,54	2,22
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	2,64
3-OH	-0,67	0,12	-0,55	0,28	2,18
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	2,85
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	2,85
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	2,41

Tabela 19 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da guanina deaminase do fígado de coelho da série de benzamidas 9-(X-fenil)guaninas.⁹²

Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	4,47
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	4,58
4-CONH ₂	-1,49	0,36	-	0,98	4,89
H	0	0	0	0,1	5
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	5,03
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	5,15
3-NH ₂	-1,23	-0,16	-0,61	0,54	5,23
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	5,27
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	5,35
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	5,42
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,42
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	5,45
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	5,6
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	5,7
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	5,89
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	5,92
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	6
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	6,03
4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,16	-1,63	1,96	6,19
3-NHCHO	-0,98	0,19	-	1,03	6,36
4-C ₆ H ₅	1,96	-0,01	-3,43	2,54	6,47
3-C ₆ H ₅	1,96	0,06	-3,43	2,54	6,62
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	6,7
4-OC ₂ H ₅	0,38	-0,24	-	1,25	7,01
3-NHCOC ₆ H ₅	0,49	0,02	-	3,46	7,3

Tabela 20 – Relação de parâmetros e da atividade antialérgica da série de 2-fenil-8-azapurin-6-onas.⁹³

Substituinte	π	σ	Es	MR	log [MW x I]
H	0	0	0	0,1	2,931
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	2,959
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	2,687
3-OC ₆ H ₁₃	-	-	-	3,07	2,797
3-SCH ₃	0,61	0,15	-1,07	1,38	2,016
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	3,051
3-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,16	-	1,55	2,108
3-CH ₂ C ₆ H ₅	2,01	-0,08	-1,51	3	2,084
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	2,26
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	2,695
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	2,661
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	2,386
4-OC ₃ H ₇	1,05	-0,25	-	1,71	2,734
4-OC ₆ H ₁₃	-	-	-	3,07	1,797
4-SO ₂ CH ₃	-1,63	0,72	-	1,35	2,066
4-CH ₂ C ₆ H ₅	2,01	-0,09	-1,51	3	1,783

Tabela 21 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da dihidrofolato redutase do fígado bovino da série de pirimidinas.⁹⁴

Substituinte	π	σ	Es	MR	log(1/C)
3,4-(OH) ₂	-1,34	-0,25	-1,1	0,56	4,3
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	4,57
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	4,76
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	4,8
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	4,92
4-OCF ₃	1,04	0,35	-	0,79	4,99
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	5,02
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	5,02
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	5,09
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,1
3,4,5-(OCH ₃) ₃	-0,06	-0,03	-1,65	2,37	5,1
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	5,15
3-NO ₂ ,4-NHCOCH ₃	-1,25	0,71	-6,52	2,23	5,16
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	5,17
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	5,18
H	0	0	0	0,1	5,19
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	5,22
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	5,33
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	5,47
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	5,53
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	5,54
3-CF ₃ ,4-OCH ₃	0,86	0,16	-2,95	1,29	5,79
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-	-	3,22	6,1

Tabela 22 – Relação de parâmetros e da atividade de inibição da dihidrofolate redutase humana de uma série de triazinas.⁹⁵

Substituinte	π	σ	Es	MR	log 1/K _i
H	0	0	0	0,1	5,78
3-SO ₂ NH ₂	-1,82	0,53	--	1,23	4,55
3-CONH ₂	-1,49	0,28	--	0,98	4,64
3-COCH ₃	-0,55	0,38	--	1,12	5,46
3-COOC ₂ H ₅	0,51	0,37	--	1,75	4,95
3-OH	-0,67	0,12	-0,55	0,28	5,53
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	6,67
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	6,61
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	7,03
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	7,21
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	7,17
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	6,09
3-CN	-0,57	0,56	-0,51	0,63	6,3
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	6,74
3-C ₂ H ₅	1,02	-0,07	-1,31	1,03	6,93
3-C ₆ H ₁₃	3,21	-0,16	-1,54	2,89	7,02
3-C ₉ H ₁₉	4,83	-0,16	--	--	6,66
3-C ₁₂ H ₂₅	6,45	-0,16	--	5,68	6,52
3-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,1	-2,78	1,96	6,39
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	5,78
3-OC ₂ H ₅	0,38	0,1	--	1,25	5,66
3-OC ₃ H ₇	1,05	0,1	--	1,71	5,68
3-OC ₄ H ₉	1,54	0,1	--	2,17	6,08
3-OC ₅ H ₁₁	2,08	0,1	--	2,63	6,09
3-OC ₆ H ₁₃	2,62	0,1	--	3,07	6,12
3-OC ₉ H ₁₉	4,29	0,1	--	--	6,78
3-OC ₁₁ H ₂₃	5,37	0,1	--	--	6,61
3-OC ₁₂ H ₂₅	5,91	0,1	--	--	6,69

Continuação:

3-OC ₁₃ H ₂₇	6,45	0,1	--	--	6,54
3-OC ₁₄ H ₂₉	6,99	0,1	--	--	6,34
3-O(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	1,68	0,1	--	--	6,82
3-O(CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ -3'-CF ₃	2,56	0,1	--	--	6,92
3-O(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	2,71	0,1	--	--	6,94
3-O(CH ₂) ₄ C ₆ H ₄ -3'-CF ₃	3,5	0,1	--	--	6,9
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	0,1	--	3,22	6,72
3-OCH ₂ C ₆ H ₃ -3',4'-Cl ₂	1,66	0,1	--	--	6,83
3-OCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-CONH ₂	1,66	0,1	--	--	6,95
3-OCH ₂ -1-adamantil	3,61	0,1	--	--	6,11
3-OCH ₂ -c-C ₆ H ₁₁	1,43	0,06	--	--	6,64
3-CH ₂ NHC ₆ H ₃ -3',5'-(CONH ₂) ₂	1	0,06	--	--	6,78
3-CH ₂ NHC ₆ H ₄ -4'-SO ₂ NH ₂	1	0,06	--	--	7,2
3-CH ₂ OC ₆ H ₅	1,66	0,06	-1,44	3,22	7,23
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-Cl	1,66	0,06	--	--	7,44
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-CN	1,66	0,06	--	--	7,44
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-OCH ₃	1,66	0,06	--	--	7,33
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-CH ₂ OH	1,66	0,06	--	--	7,04
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-CH ₃	1,66	0,06	--	--	7,22
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-CH ₂ CH ₃	1,66	0,06	--	--	7,37
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-CH(CH ₃) ₂	1,66	0,06	--	--	7,15
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-C(CH ₃) ₃	1,66	0,06	--	--	7,47
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-C ₆ H ₅	1,66	0,06	--	--	7,14
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-NHCOCH ₃	1,66	0,06	--	--	7,3
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-NHCSNH ₂	1,66	0,06	--	--	7,16
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -3'-NHCONH ₂	1,66	0,06	--	--	7,39
3-CH ₂ OC ₆ H ₄ -4'-(CH ₂) ₄ CH ₃	1,66	0,06	--	--	6,73
3-CH ₂ O-2-naftil	1,66	0,06	--	--	7,12
3-CH ₂ O-1-naftil	1,66	0,06	--	--	6,89
3-CH ₂ SC ₆ H ₅	2,3	0,06	--	3,79	6,93
3-CH ₂ SC ₆ H ₄ -3'-CH ₃	2,3	0,06	--	--	7,12
3-CH ₂ SeC ₆ H ₅	2,37	0,06	--	--	7,52
3-SCH ₂ C ₆ H ₅	2,3	0,03	--	--	7,37

Continuação:

3-SCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-Cl	2,3	0,03	--	--	7,2
4-SO ₂ NH ₂	-1,82	0,6	-	1,23	3,81
4-SO ₂ CH ₃	-1,63	0,72	-	1,35	4,08
4-CONH ₂	-1,49	0,36	-	0,98	3,64
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	4,5
4-COOCH ₃	-0,01	0,45	-	1,29	3,85
4-COOC ₂ H ₅	0,51	0,45	-	1,75	3,46
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	4,57
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	4,65
4-NHCOCH ₃	-0,97	0	-4	1,49	4,23
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	5,58
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	6,15
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	6,2
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	5,76
4-I	1,12	0,18	-1,62	1,39	5,51
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	3,69
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	5,97
4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,16	-1,63	1,96	6,27
4-(CH ₂) ₈ CH ₃	4,83	--	--	--	6,52
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	5,66
4-CCC ₆ H ₅	2,65	0,16	-3,09	3,32	5,42
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	5,31
4-OC ₃ H ₇	1,05	-0,25	-	1,71	5,57
4-OC ₆ H ₁₃	2,62	--	--	--	5,53
4-OC ₁₀ H ₂₁	5,37	--	--	--	5,68
4-OC ₁₁ H ₂₃	5,91	--	--	--	5,85
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1,66	-0,23	-	3,22	6,93
4-OCH ₂ C ₆ H ₃ -3',4'-di-Cl	1,66	--	--	--	6,46
4-OCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-SO ₂ NH ₂	1,66	--	--	--	7,21
4-OCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-CONH ₂	1,66	--	--	--	7,23
4-OCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-CH ₂ OH	1,66	--	--	--	7,12
4-CH ₂ SC ₆ H ₅	2,3	--	--	--	7,33
4-CH ₂ SC ₆ H ₄ -2'-CH ₃	2,3	--	--	--	7,18

Continuação:

4-CH ₂ SC ₆ H ₄ -3'-CH ₃	2,3	--	--	--	7,22
4-SCH ₂ C ₆ H ₅	2,3	--	--	--	7,01
4-SCH ₂ C ₆ H ₄ -4'-Cl	2,3	--	--	--	6,97

Tabela 23 – Relação de parâmetros e da atividade antiinflamatória da série ácidos ariltetrazoilalcanóicos.⁹⁶

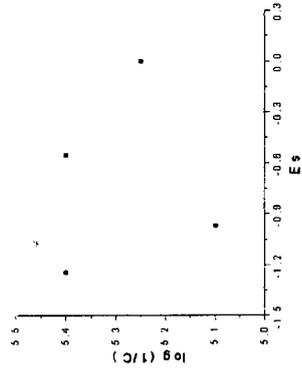
Substituinte	π	σ	Es	MR	AI
H	0	0	0	0,1	8,2
4-F	0,14	0,06	-0,55	0,09	6,4
3-F	0,14	0,34	-0,55	0,09	11,2
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,9
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	11,2
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	7,9
3,5-(Cl) ₂	1,42	0,74	-1,94	1,2	11,1
4-Br	0,86	0,23	-1,16	0,89	9,2
3-Br	0,86	0,39	-1,16	0,89	11,2
3,5-Br ₂	1,72	0,78	-2,32	1,78	2,6
3-I	1,12	0,35	-1,62	1,39	8,4
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	3,7
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	5,7
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	3,1
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	7,9
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	5
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	4,9
4-COCH ₃	-0,55	0,5	-	1,12	3,2
3-NO ₂	-0,28	0,71	-2,52	0,74	6
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	1,1
3,5-(NO ₂) ₂	-0,56	1,42	-5,04	1,48	6
3-NH ₂	-1,23	-0,16	-0,61	0,54	0,3
3-NHCOCH ₃	-0,97	0,21	-4	1,49	1,1
3-N=NC ₆ H ₅	1,69	0,32	-	3,13	4,8
4-SO ₂ NH ₂	-1,82	0,6	-	1,23	5,2
3,4-(OCH ₃) ₂	-0,04	-0,15	-1,1	1,58	3,5

Tabela 24 – Relação de parâmetros e da atividade hipoglicêmica da série de Fenaciltrifenilfosforanos.⁹⁷

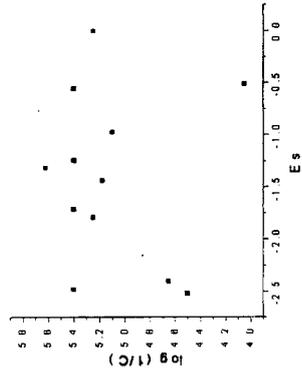
Substituinte	π	σ	Es	MR	Atividade (4 hs)
H	0	0	0	0,1	-24
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	-22
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	-4
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	-30
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	-2
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	-42
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	-4
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	-42
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	-21
4-COOCH ₃	-0,01	0,45	-	1,29	-8
4-CO ₂ H	-0,32	0,45	-	0,69	-8
3,4-(Cl) ₂	1,42	0,6	-1,94	1,2	2

Tabela 25 – Relação de parâmetros e da atividade inibitória da xantina oxidase da série de 9-(X-fenil)guaninas. ^{92, 98}

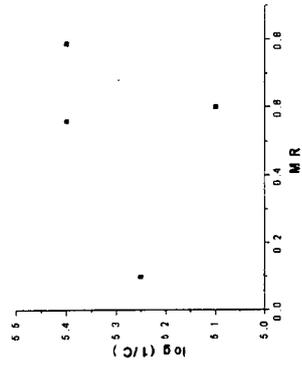
Substituinte	π	σ	Es	MR	log (1/C)
4-NH ₂	-1,23	-0,66	-0,61	0,54	5,43
4-N(CH ₃) ₂	0,18	-0,83	-	1,55	5,68
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	5,74
4-C(CH ₃) ₃	1,98	-0,2	-2,78	1,96	5,74
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	5,8
4-CF ₃	0,88	0,54	-2,4	0,5	5,89
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	6,17
4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,13	-0,16	-1,63	1,96	6,21
3-NH ₂	-1,23	-0,16	-0,61	0,54	6,22
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	6,3
4-CONH ₂	-1,49	0,36	-	0,98	6,38
H	0	0	0	0,1	6,39
3-Cl	0,71	0,37	-0,97	0,6	6,57
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	6,6
4-C ₆ H ₅	1,96	-0,01	-3,43	2,54	6,6
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	6,62
3-NHCHO	-0,98	0,19	-	1,03	6,64
3-OCH ₃	-0,02	0,12	-0,55	0,79	6,66
4-OH	-0,67	-0,37	-0,55	0,28	6,68
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	6,82
4-OC ₂ H ₅	0,38	-0,24	-	1,25	6,96
3-C ₆ H ₅	1,96	0,06	-3,43	2,54	7,09
3-NHCOC ₆ H ₅	0,49	0,02	-	3,46	7,14



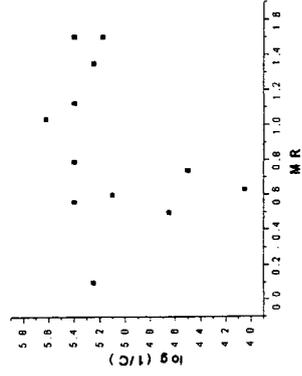
R = -0,084; SD = 0,660; N = 4 (5)



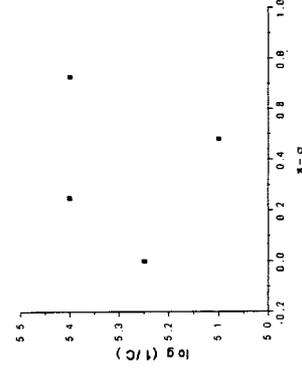
R = 0,075; SD = 0,817; N = 13 (6)



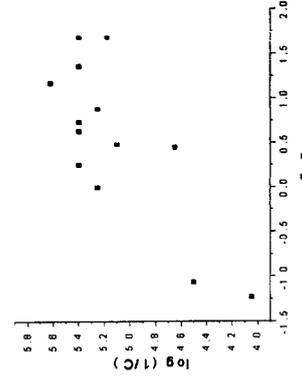
R = 0,282; SD = 0,344; N = 4 (7)



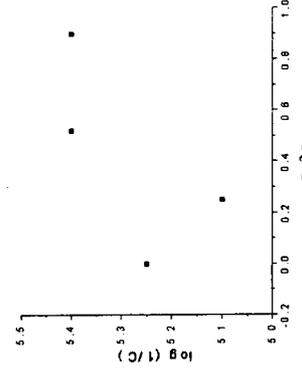
R = 0,282; SD = 0,427; N = 13 (8)



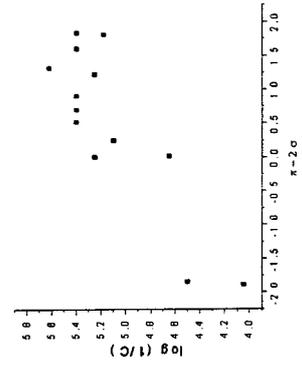
R = 0,150; SD = 0,378; N = 4 (9)



R = 0,781; SD = 0,593; N = 13 (10)



R = 0,680; SD = 0,346; N = 4 (11)



R = 0,853; SD = 0,665; N = 13 (12)

(5) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es.

(6) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es.

(7) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR

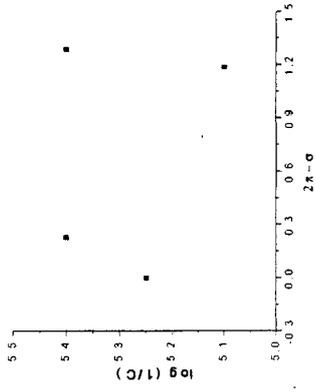
(8) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR.

(9) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro $\pi\text{-}\sigma$.

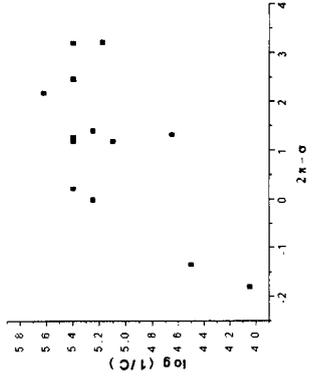
(10) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro $\pi\text{-}\sigma$.

(11) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro $\pi\text{-}2\sigma$.

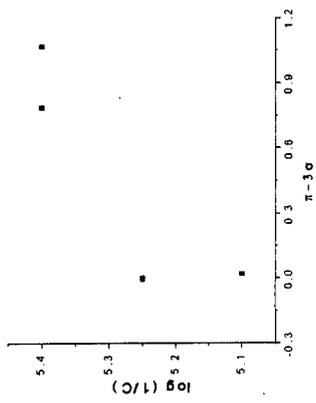
(12) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro $\pi\text{-}2\sigma$.



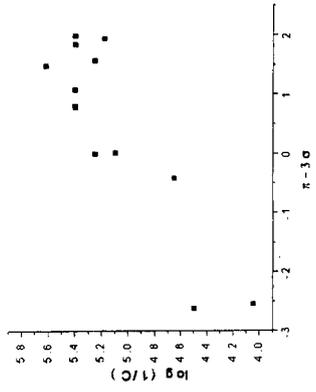
R = -0,184; SD = 0,792; N = 4
(13)



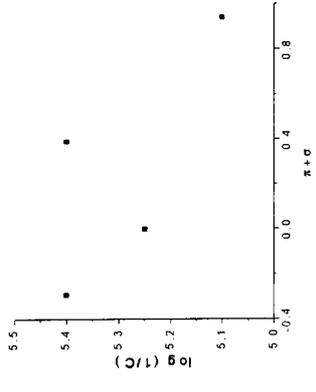
R = 0,706; SD = 1,142; N = 13
(14)



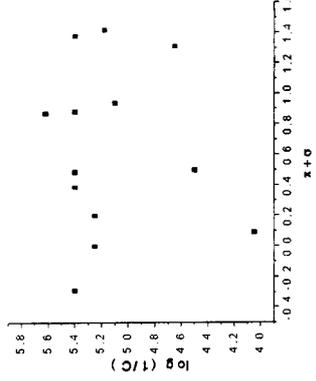
R = 0,878; SD = 0,319; N = 4
(15)



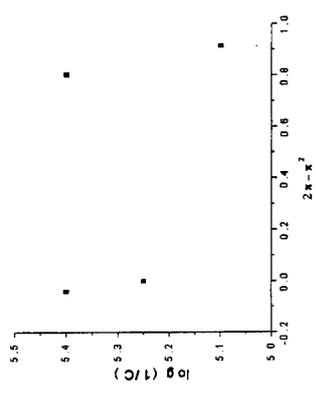
R = 0,881; SD = 0,766; N = 13
(16)



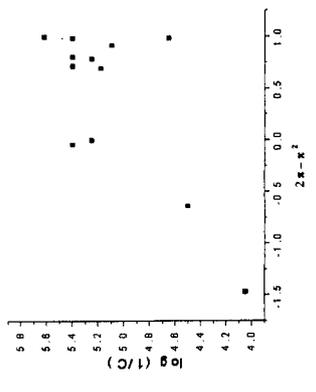
R = -0,720; SD = 0,452; N = 4
(17)



R = 0,093; SD = 0,576; N = 13
(18)

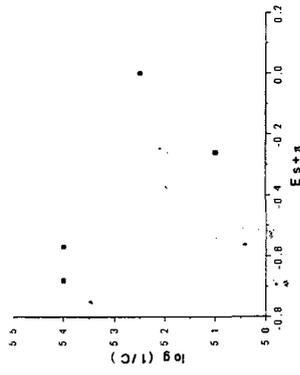


R = -0,389; SD = 0,577; N = 4
(19)



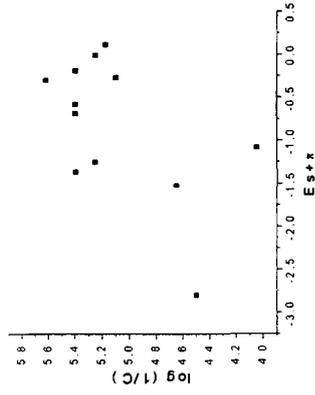
R = 0,740; SD = 0,532; N = 13
(20)

- (13) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro 2π-σ.
- (14) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro 2π-σ.
- (15) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro π-3σ.
- (16) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro π-3σ.
- (17) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro π+σ.
- (18) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro π+σ.
- (19) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro 2π-π².
- (20) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro 2π-π².



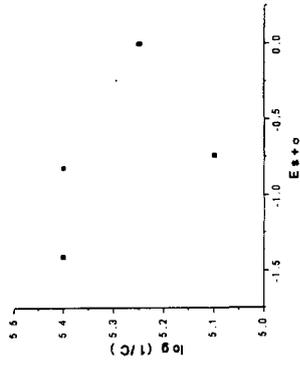
R = -0,692; SD = 0,272; N = 4

(21)



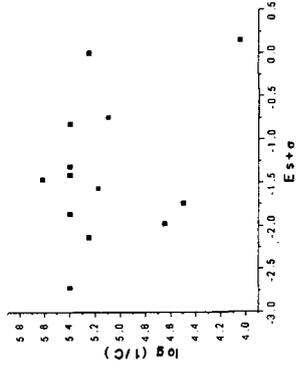
R = 0,551; SD = 0,694; N = 13

(22)



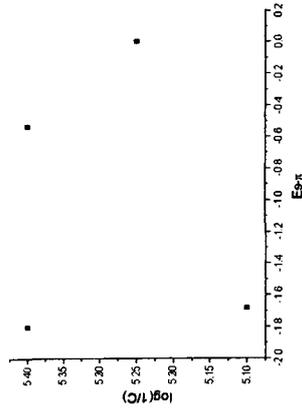
R = -0,450; SD = 0,632; N = 4

(23)



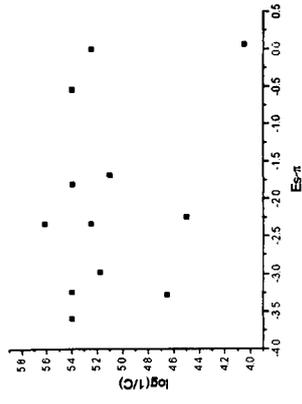
R = -0,330; SD = 0,808; N = 13

(24)



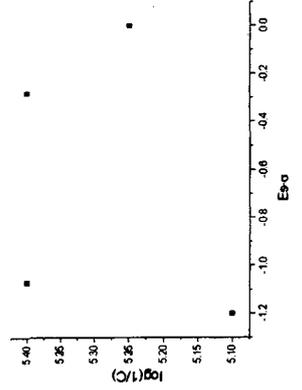
R = 0,139; SD = 1,067; N = 4

(25)



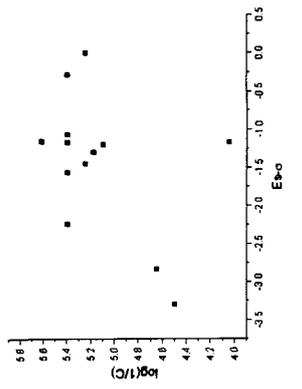
R = 0,266; SD = 1,218; N = 13

(26)



R = 0,289; SD = 0,690; N = 4

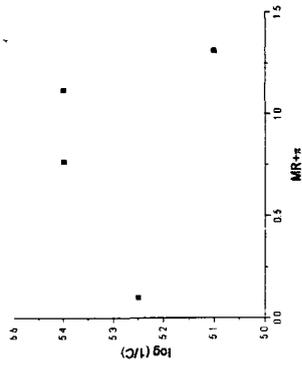
(27)



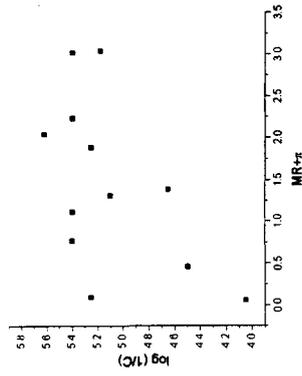
R = 0,427; SD = 0,858; N = 13

(28)

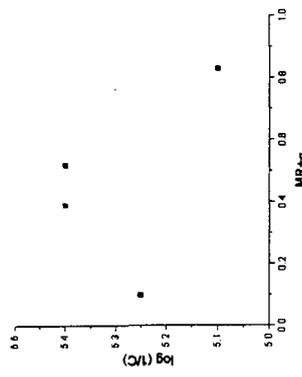
- (21) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es+π.
 (22) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es+π.
 (23) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es+σ.
 (24) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es+σ.
 (25) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es-π.
 (26) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es-π.
 (27) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es-σ.
 (28) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro Es-σ.



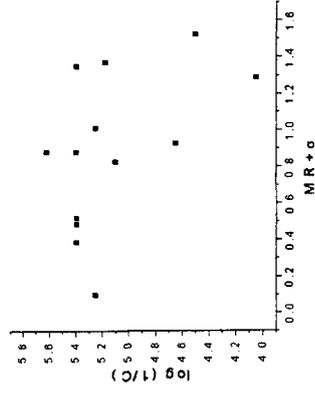
R = -0,160; SD = 0,644; N = 4 (29)



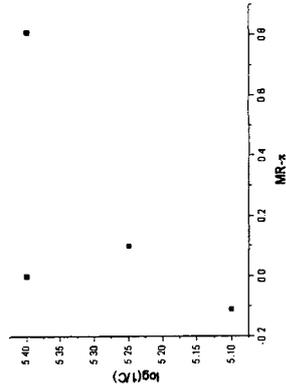
R = 0,508; SD = 0,887; N = 13 (30)



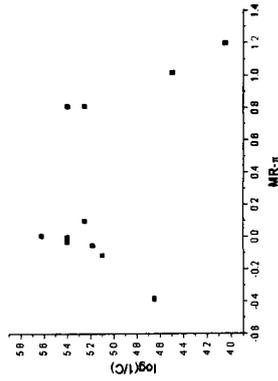
R = -0,437; SD = 0,334; N = 4 (31)



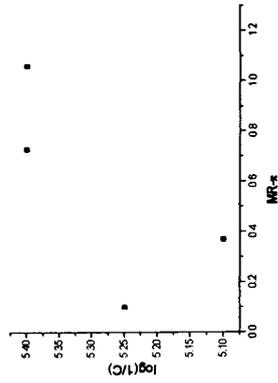
R = -0,489; SD = 0,389; N = 13 (32)



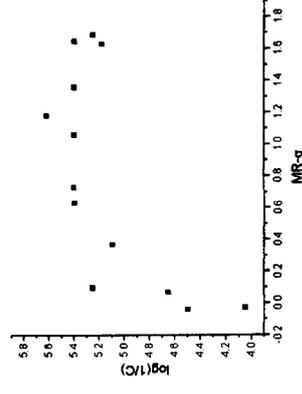
R = 0, 603; SD = 0, 406; N = 4 (33)



R = -0, 514; SD = 0, 454; N = 13 (34)



R = 0, 711; SD = 0, 361; N = 4 (35)



R = 0, 672; SD = 0, 517; N = 13 (36)

- (29) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+π.
 (30) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+π.
 (31) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+σ.
 (32) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+σ.
 (33) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+π.
 (34) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+π.
 (35) Gráfico da correlação reduzida (4-Cl, H, 4-OCH₃, 4-CH₃) da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+σ.
 (36) Gráfico da correlação total da atividade (log 1/C) com o parâmetro MR+σ.

Tabela 1 – Parâmetros físico-químicos e a atividade dos substituintes usados nas correlações da figura 1 (apêndice 2):

Substituintes	π	σ	Es	MR	$\pi-\sigma$	$2\pi-\sigma$	$\pi-2\sigma$	$\pi-3\sigma$	$\pi+\sigma$	$2\pi-\pi^2$	Es $+\pi$	Es $+\sigma$	MR $+\pi$	MR $+\sigma$	log (1/C)
4-OCH ₃	-0,02	-0,27	-0,55	0,79	0,25	0,23	0,52	0,79	-0,29	-0,04	-0,57	-0,82	0,77	0,52	5,4
4-CH ₃	0,56	-0,17	-1,24	0,56	0,73	1,29	0,9	1,07	0,39	0,81	-0,68	-1,41	1,12	0,39	5,4
H	0	0	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	5,25
4-Cl	0,71	0,23	-0,97	0,6	0,48	1,19	0,25	0,02	0,94	0,92	-0,26	-0,74	1,31	0,83	5,1
3-CF ₃	0,88	0,43	-2,4	0,5	0,45	1,33	0,02	-0,41	1,31	0,99	-1,52	-1,97	1,38	0,93	4,65
4-NO ₂	-0,28	0,78	-2,52	0,74	-1,06	-1,34	-1,84	-2,62	0,5	-0,64	-2,8	-1,74	0,46	1,52	4,5
4-CN	-0,57	0,66	-0,51	0,63	-1,23	-1,8	-1,89	-2,55	0,09	-1,46	-1,08	0,15	0,06	1,29	4,05
3-CH ₃	0,56	-0,07	-1,24	0,56	0,63	1,19	0,7	0,77	0,49	0,81	-0,68	-1,31	1,12	0,49	5,4
4-CH(CH ₃) ₂	1,53	-0,15	-1,71	1,5	1,68	3,21	1,83	1,98	1,38	0,72	-0,18	-1,86	3,03	1,35	5,4
4-C ₂ H ₅	1,02	-0,15	-1,31	1,03	1,17	2,19	1,32	1,47	0,87	1	-0,29	-1,46	2,05	0,88	5,62
4-n-Pr	1,55	-0,13	-1,43	1,5	1,68	3,23	1,81	1,94	1,42	0,7	0,12	-1,56	3,05	1,37	5,18
3,4-(CH ₃) ₂	1,12	-0,24	-2,48	1,12	1,36	2,48	1,6	1,84	0,88	0,99	-1,36	-2,72	2,24	0,88	5,4
3-CH ₃ ,4-OCH ₃	0,54	-0,34	-1,79	1,35	0,88	1,42	1,22	1,56	0,2	0,79	-1,25	-2,13	1,89	1,01	5,25