

# QSAR Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS Y ELECTRÓNICAS DE TIAZOLILHIDRAZONAS DERIVADAS DE 1-INDANONAS CON ACCIÓN ANTICHAGÁSICA

Guido J. Noguera, Lucas E. Fabian, María C. Soraires Santacruz, Liliana M. Finkielsztejn.

Cátedra de Química Medicinal, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Junín 956, 1113, CABA, Argentina. lfinkiel@ffyb.uba.ar.

## Introducción

La enfermedad de Chagas es una parasitosis causada por la infección que produce un protozoo flagelado llamado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). En nuestro país, la población expuesta al riesgo de contraer la enfermedad se estima en alrededor de 10 millones. La quimioterapia existente para el tratamiento de esta infección es limitada, sólo se cuenta con el nifurtimox y el benznidazol, los cuales son útiles en la etapa aguda de la enfermedad. La búsqueda de nuevos fármacos continúa y, en este sentido, hemos desarrollado la síntesis de tiazolilhidrazonas (TZHs) derivadas de 1-indanonas como potenciales agentes antichagásicos.

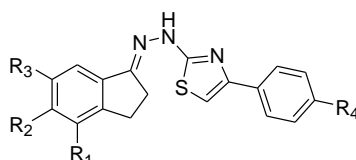


Figura1: tiazolilhidrazonas (TZHs) derivadas de 1-indanonas

Las TZHs sintetizadas fueron evaluadas frente a los distintos estadios del parásito: forma epi, tripo y amastigote de *T. cruzi*, observándose en todas las formas una muy buena actividad en comparación con la droga de referencia (benznidazol).<sup>1</sup> Con el objeto de establecer los distintos parámetros estructurales que influyen en la acción antichagásica, se llevó a cabo un estudio de relación estructura-actividad cuantitativo (QSAR) que involucró el análisis de las propiedades geométricas y electrónicas de las moléculas en el modelo QSAR resultante.

## Resultados

El estudio de relación estructura-actividad se llevó a cabo con un set de 15 TZHs, teniéndose en cuenta para el mismo la actividad de los compuestos frente a la forma epimastigote de *T. cruzi* expresada como  $CI_{50}$  (concentración de TZH que produce un 50% de la inhibición del crecimiento del parásito en este estadio). El análisis se efectuó usando el programa McQSAR,<sup>2</sup> el cual arrojó distintos modelos matemáticos, determinándose que los mejores valores estadísticos correspondían a aquellos modelos que incluían descriptores de tipo 3D, en particular los de tipo WHIM.<sup>3</sup> Teniendo en cuenta que los descriptores 3D son dependientes del arreglo espacial que caracteriza a las distintas conformaciones que puede adoptar cada molécula, se generaron los distintos ensambles conformacionales (ECs) para cada una de las 15 TZHs utilizando el programa Balloon 1.2.1,<sup>4</sup> el cual utiliza el campo de fuerza MMFF94. Se calcularon nuevamente los descriptores WHIM para los ECs resultantes y, consecuentemente, se generaron nuevos modelos. El análisis estadístico de los modelos obtenidos permitió llegar a la siguiente ecuación (donde,  $W_{\lambda 1.u}$  corresponde a un descriptor WHIM direccional geométrico y  $W_{\eta 3.e}$  corresponde a un descriptor

WHIM direccional electrónico):

$$\text{Log } 1/CI_{50} = 5,21 + 0,25 \times W\lambda 1.u - 0,86 \times W\eta 3.e$$

n=15, R<sup>2</sup>=0.919, SD=0.061, F=148.24

La inclusión de descriptores direccionales en la ecuación sugiere que la disposición espacial de ciertos átomos en el esqueleto de la molécula influye en la actividad anti-*T. cruzi*. Por otro lado, pudo establecerse la dependencia de la actividad observada con factores geométricos. En este sentido, se determinó que los valores correspondientes a los diferentes ángulos diedros que puede adoptar la molécula (átomos numerados como 1, 2, 3 y 4, Figura 2) están estrechamente relacionados con los valores de  $W\lambda 1.u$  y, por lo tanto, con la actividad antichagásica.

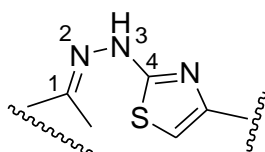


Figura 2: Átomos involucrados en el ángulo diedro estudiado

El análisis de los resultados obtenidos indica que los compuestos más activos son aquellos que poseen los valores más altos para el descriptor  $W\lambda 1.u$  y, además, estos compuestos son los que poseen valores de ángulo diedro cercanos a 90° (Tabla 1).

Por otro lado, los conformeros seleccionados por el McQSAR fueron optimizados por un método *ab-initio* (RHF 6-31G\*) mediante el programa Gaussian 09. Se observó que los valores de energía obtenida en este cálculo con respecto a los obtenidos con el programa Balloon, arrojaban una diferencia menor a 1 Kcal/mol y, en cuanto al valor del ángulo diedro considerado, la diferencia fue menor a 20°. De esta manera, se pudo corroborar que estos conformeros corresponden a un mínimo energético y, además, que los ángulos adoptan los valores medidos.

El cálculo *ab-initio* llevado a cabo con el programa Gaussian permitió la determinación de distintas propiedades electrónicas: HOMO, LUMO, momento dipolar, potencial electrostático molecular (MEP) y distintos tipos de cargas puntuales (Mulliken, RESP, NBO) sobre distintos átomos. En el análisis de estas propiedades se observó una mayor densidad de carga negativa sobre el átomo de Nitrógeno 2 en los compuestos más activos (ángulo diedro de 90°), mientras que en los compuestos menos activos (ángulo diedro de 180°) se observó una mayor densidad de carga negativa sobre el átomo de Nitrógeno 3.

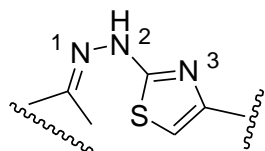


Figura 3: numeración de los tres átomos de nitrógeno.

Por otro lado, el análisis de los MEP obtenidos permitió observar que los compuestos más activos presentan una zona marcadamente negativa sobre la zona de los átomos de Nitrógeno (zona central de la molécula), en cambio, en los compuestos menos activos esa misma zona no se encuentra o es muy difusa.

Tabla 1: TZHs incluidas en el QSAR y sus descriptores calculados.

TZHs	R1	R2	R3	R4	Cl <sub>50</sub> (μM)	Wλ1.u	Angulo Diedro (°)	Wη3.e	qN2	qN3
17	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4.08	1.9267	92	0.4880	-0.678	-0.397
16	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4.27	1.9550	101	0.4206	-0.706	-0.375
8	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	4.36	1.6774	105	0.3490	-0.711	-0.377
9	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	4.53	1.6133	95	0.2734	-0.733	-0.394
14	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4.69	1.3911	95	0.3038	-0.695	-0.390
15	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	5.24	1.3722	94	0.3039	-0.649	-0.358
7	CH <sub>3</sub>	H	H	H	7.08	1.6213	95	0.4442	-0.719	-0.422
12	H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	7.15	0.9807	122	0.3240	-0.210	-0.590
6	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	7.17	1.8242	119	0.5626	-0.564	-0.401
13	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	8.59	1.7939	105	0.6037	-0.678	-0.350
3	H	H	H	Cl	8.62	1.4666	95	0.6003	-0.693	-0.400
4	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	10.14	0.9633	136	0.5551	-0.229	-0.644
10	OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	11.78	0.1739	180	0.4642	-0.400	-0.620
11	NO <sub>2</sub>	H	H	Cl	17.05	0.1569	179	0.6217	-0.390	-0.621
1	H	H	H	H	18.99	0.1488	180	0.4907	-0.214	-0.606

Las TZHs están ordenadas según actividad decreciente (Las TZHs **2** y **5** no se incluyen por su valor de Cl<sub>50</sub>>>15 μM). Cl<sub>50</sub>: concentración inhibitoria 50 sobre la forma epimastigote. qN2: carga RESP sobre el átomo de Nitrógeno 2.

### Conclusiones

El estudio QSAR realizado reveló la dependencia de la actividad tripanocida medida con factores geométricos y electrónicos. El análisis de los arreglos espaciales de los compuestos estudiados permitió establecer una relación directa entre el descriptor geométrico y el valor que adopta uno de los ángulos diedros de la función tiazolilhidrazona, observándose que en los compuestos más activos el valor del ángulo es cercano a los 90°. Por otro lado, el análisis de la distribución de la densidad electrónica, medida a través del MEP y cargas RESP en los distintos átomos de Nitrógeno, permitió definir una relación con las TZHs más activas.

### Referencias

1. Caputto, M. E.; Ciccarelli, A.; Frank, F.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Vega, D.; Finkielstein, L. M. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, **55**, 155-163.
2. Vainio M. J.; Johnson M. S. *J. Chem. Inf. Model.* 2005, **45**, 1953-1961.
3. Todeschini R.; Gramatica P. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1997, **16**, 113-119.
4. Vainio M. J.; Johnson M. S. *J. Chem. Inf. Model.* 2007, **47**, 2462 - 2474.