

The USP logo is rendered in a bold, black, stylized font. The letters are interconnected, with the 'U' and 'S' sharing a vertical stroke, and the 'P' having a distinctive shape. The background of the slide features a molecular structure with yellow and blue hexagons, a hand holding a green leaf, and a blue circular pattern.The logo of the Faculdade de Ciências Farmacêuticas is a red shield-shaped emblem. It features a central figure of a snake coiled around a staff, with a leaf above it. The text 'FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS' is written in a semi-circle above the shield. Below the shield, there is a banner with the text '1911' and '1912' on either side, and 'AVENIDA SANTAS' at the bottom.

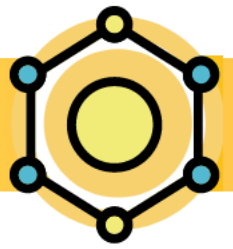
**FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)**

# ***QSAR - QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP***

**Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga**

**2024**

**Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo**



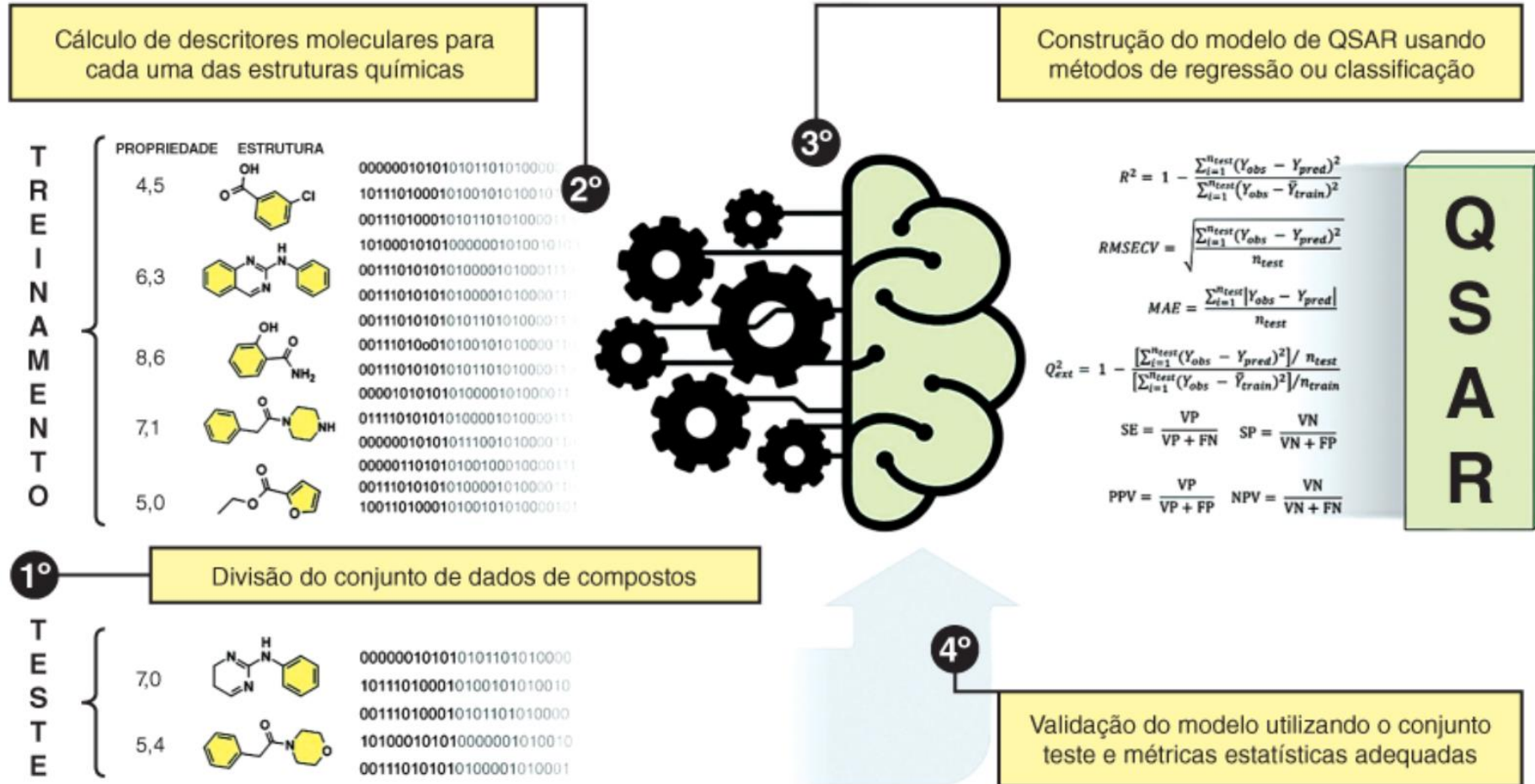
# QSAR

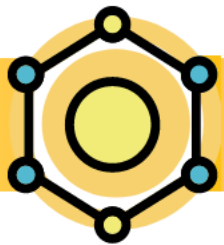
Relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) são **relações matemáticas** que ligam a estrutura química e a atividade farmacológica de forma **quantitativa** para uma série de compostos. Os métodos que podem ser usados no QSAR incluem várias técnicas de **regressão** e **reconhecimento de padrões**.

O QSAR é frequentemente considerado equivalente à quimiometria ou **análise estatística multivariada** de dados. Às vezes é usado em um sentido mais limitado como equivalente à análise de Hansch.

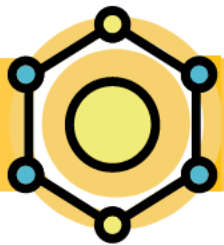
*IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.*

# QSAR





# DESCRITORES FÍSICO- QUÍMICOS



# DESCRITORES

**ELETRÔNICOS**

**LIPOFÍLICOS**

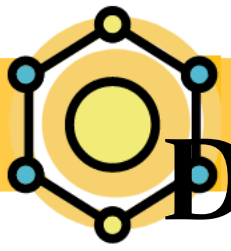
**ESTÉRICOS**

**PARÂMETROS  
FÍSICO-QUÍMICOS**

**POLARIZABILIDADE**

**VARIÁVEIS INDICADORAS**

**OUTROS PARÂMETROS**



# DESCRITORES

## PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

LIPOFÍLICOS

Log P

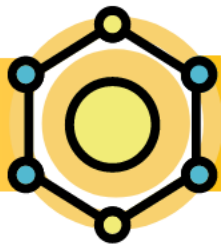
$\Pi$

f

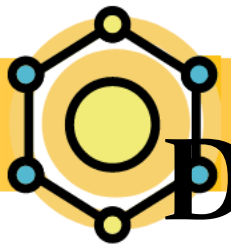
Clog P

Rm, k'

# PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	$\Pi$	MR	$\sigma_m$	$\sigma_p$	L	B1	B2	B3	B4		
H	0,00					1,00	1,00	1,00	1,00		
Br	0,86					1,95	1,95	1,95	1,95		
										<b>f revisado</b>	<b>grupo</b>
										0,724	CH <sub>3</sub>
Cl	0,71					1,80	1,80	1,80	1,80		
										0,519	CH <sub>2</sub>
										0,315	CH
F	0,14					1,35	1,35	1,35	1,35		
										0,110	C
										-0,821	OCH <sub>3</sub> <sub>alif</sub>
I	1,12					2,15	2,15	2,15	2,15		
										0,274	OCH <sub>3</sub> <sub>arom</sub>
										1,902	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
NO <sub>2</sub>	-0,28					1,70	1,70	2,44	2,44		
										-1,340	NH <sub>2</sub> <sub>alif</sub>
										-0,902	NH <sub>2</sub> <sub>arom</sub>
NH <sub>2</sub>	-1,23					1,50	1,50	1,84	1,84		
										-1,448	OH <sub>al</sub>
										-0,353	OH <sub>arom</sub>
CH <sub>3</sub>	0,56					1,52	2,04	1,90	1,90		
										0,057	Cl <sub>al</sub>
										0,933	Cl <sub>arom</sub>
OH	-0,67					1,35	1,93	1,35	1,35		
										0,258	Br <sub>al</sub>
										1,134	Br <sub>arom</sub>
COOH	-0,32					1,60	1,60	2,36	2,66		
										-0,213	F <sub>al</sub>
										0,444	F <sub>arom</sub>
OCH <sub>3</sub>	-0,02					1,35	2,87	1,90	1,90		
										0,570	I <sub>al</sub>
										1,446	I <sub>arom</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96					1,70	1,70	1,92	4,31		
										-0,915	NO <sub>2</sub> <sub>al</sub>
										-0,039	NO <sub>2</sub> <sub>arom</sub>



# DESCRITORES

**PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS**

**ELETRÔNICOS**

$\sigma$

F

R

pKa

HOMO

LEMO

OUTROS:

q, Ct,  $\mu$





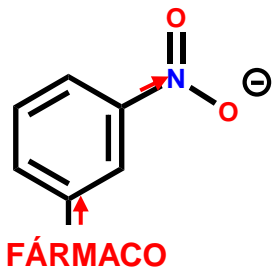
# CONSTANTE DE HAMMETT( $\sigma$ )

EXEMPLOS:

$$\sigma_p(\text{NO}_2) = 0,78$$

$$\sigma_m(\text{NO}_2) = 0,71$$

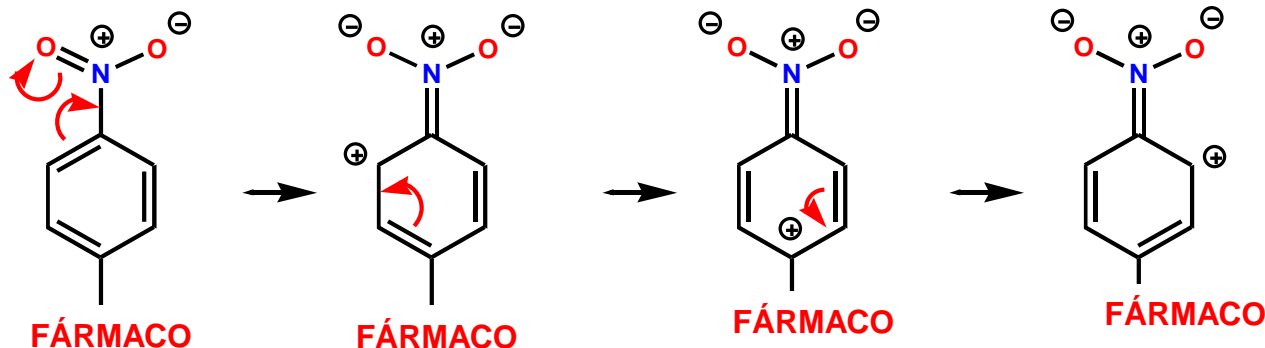
SUBSTITUIÇÃO EM *META*



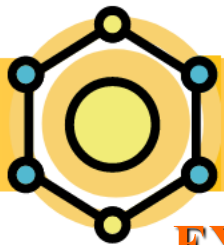
RETIRADOR DE ELÉTRONS -  
SÓ EFEITO INDUTIVO

# EXEMPLOS

*para*-Substitution



RETIRADOR DE  
ELÉTRONS -  
EFEITO INDUTIVO +  
RESSONÂNCIA

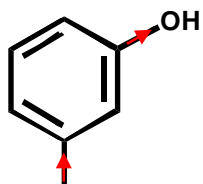


# CONSTANTE DE HAMMETT ( $\sigma$ )

**EXEMPLOS:**

$$\sigma_m (\text{OH}) = 0,12 \quad \sigma_p (\text{OH}) = -0,37$$

SUBSTITUIÇÃO EM *META*

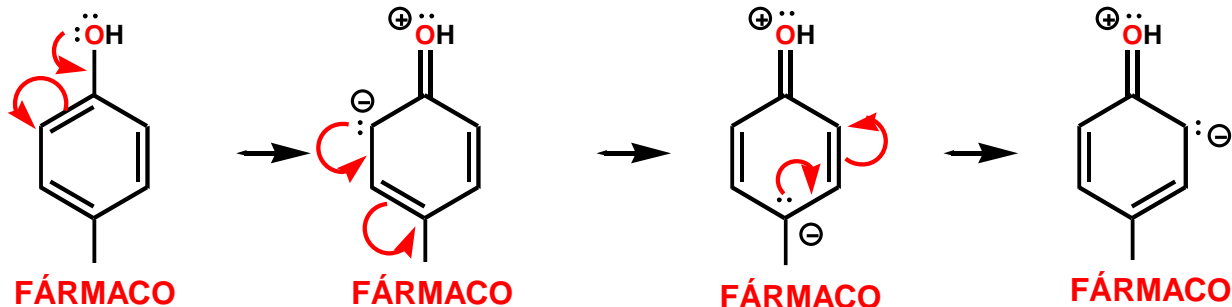


FÁRMACO

SUBSTITUIÇÃO EM *PARA*

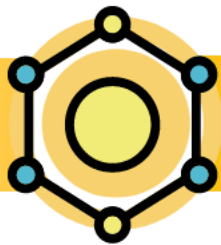
RETIRADOR DE ELÉTRONS -  
SÓ EFEITO INDUTIVO

# EXEMPLOS

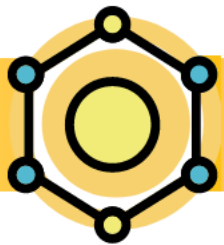


DOADOR DE  
ELÉTRONS -  
RESONÂNCIA MAIS  
IMPORTANTE

# PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	$\Pi$	MR	$\sigma_m$	$\sigma_p$	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO <sub>2</sub>	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH <sub>2</sub>	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH <sub>3</sub>	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH <sub>3</sub>	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31



# DESCRITORES

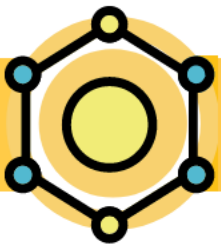
## PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

**ESTÉRICOS**

**Es, Es<sup>c</sup>**

**STERIMOL  
(VERLOOP)**

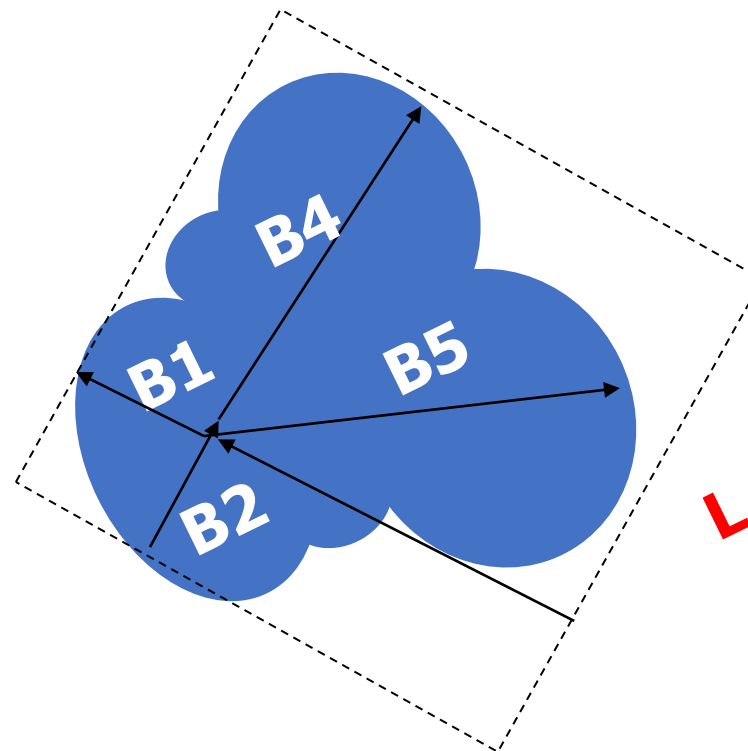
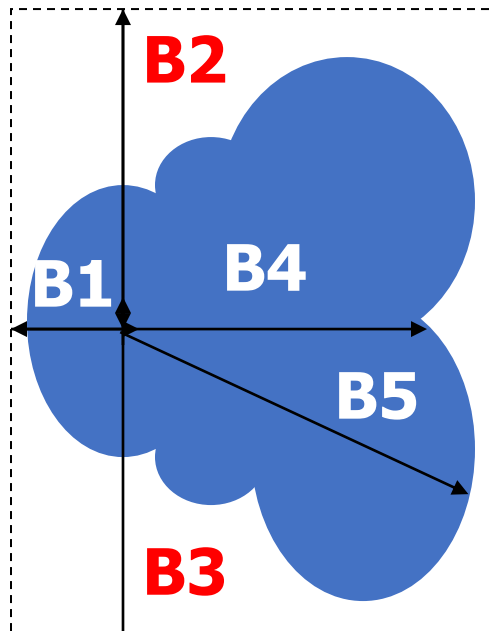
**L, B1, B2, B3, B4, B5**



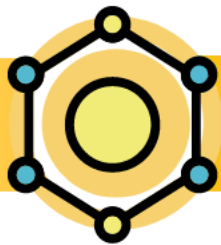
# EXEMPLOS

## PARÂMETROS STERIMOL REVISTOS

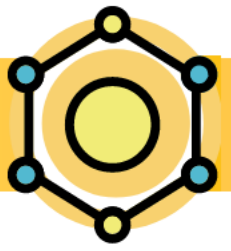
GRUPO  $\text{OCH}_3$



# PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	$\Pi$	MR	$\sigma_m$	$\sigma_p$	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO <sub>2</sub>	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH <sub>2</sub>	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH <sub>3</sub>	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH <sub>3</sub>	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31



# DESCRITORES

## PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

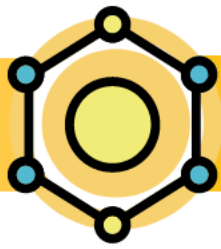
**POLARIZABILIDADE**

**RM**

**VM**

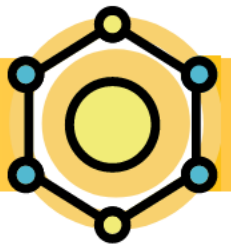


# PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	$\Pi$	MR	$\sigma_m$	$\sigma_p$	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO <sub>2</sub>	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH <sub>2</sub>	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH <sub>3</sub>	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH <sub>3</sub>	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31





# DESCRITORES

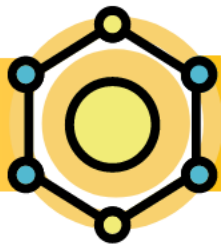
## PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

### OUTROS PARÂMETROS

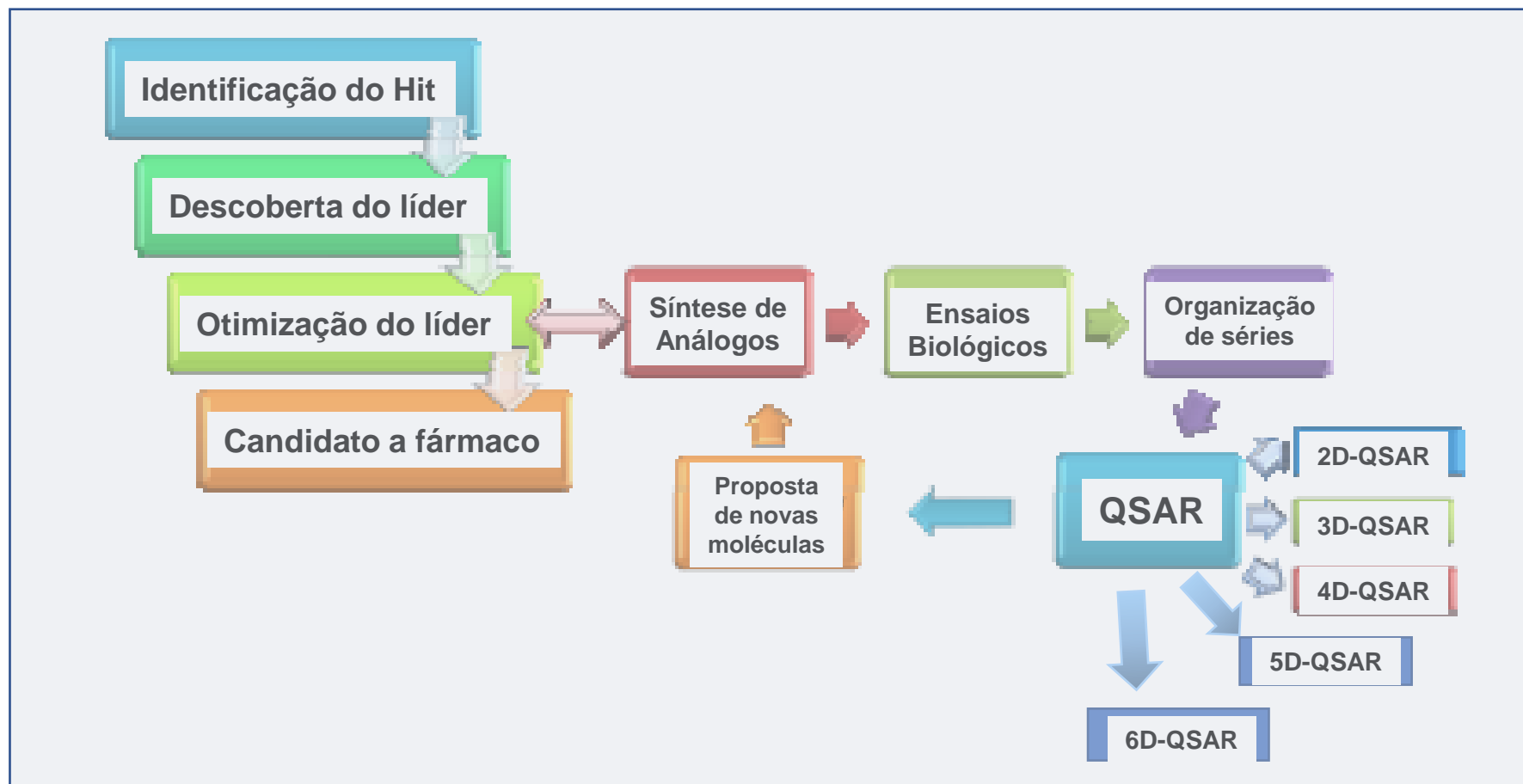
**MM, geométricos,  
Entropias conformacionais  
X, outros topológicos**

### VARIÁVEIS INDICADORAS

**Free-Wilson  
(modelos mistos)**



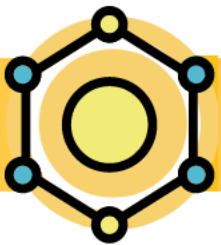
# NO PLANEJAMENTO



Fonte: Andrade *et al. Molecules*, v. 15, p.3281-3294, 2010.



# QSAR 1D



# MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE $Ab$ E LIPOFILICIDADE

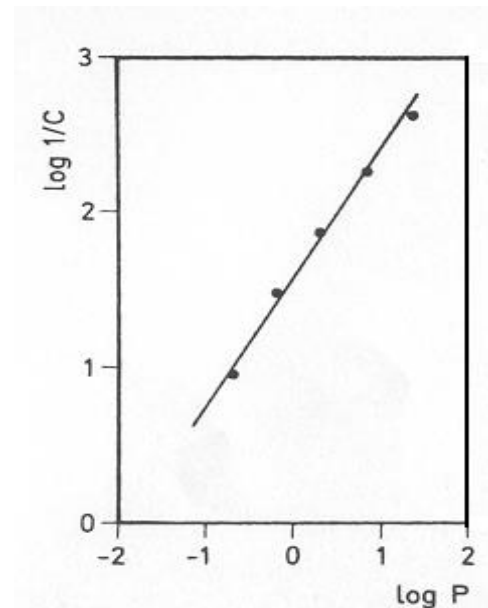
## LINEAR

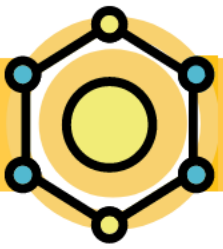
Relações Lineares entre  $Ab$  e Lipofilicidade

MODELO LINEAR

$$\log 1/C = a \log P + c$$

SÉRIES HOMÓLOGAS

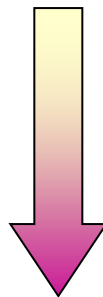




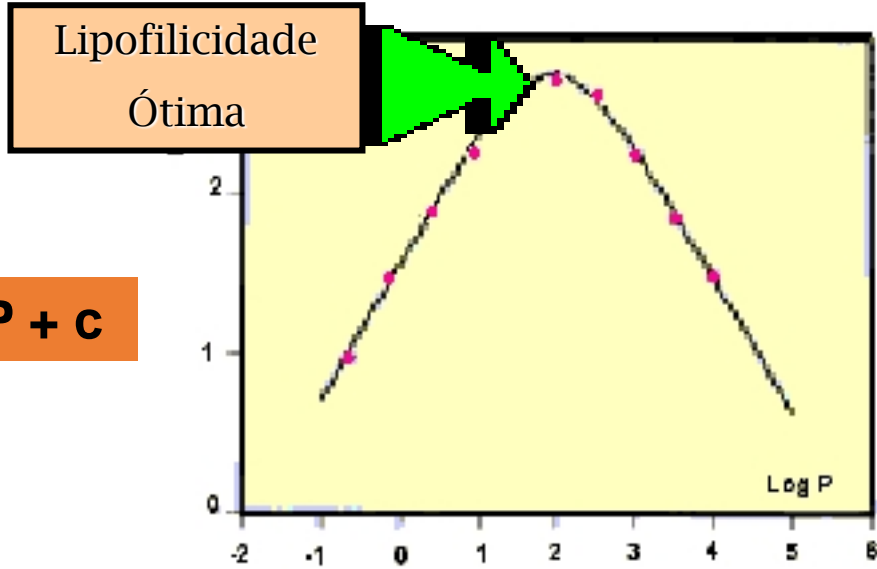
# MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE AB E LIPOFILICIDADE

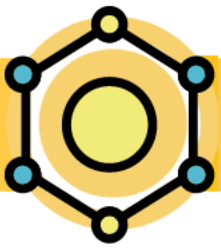
## Parabólico

$$\log 1/C = a (\log P)^2 + b \log P + c$$



$$\log 1/C = a \pi - b \pi^2 + c \sigma + d$$



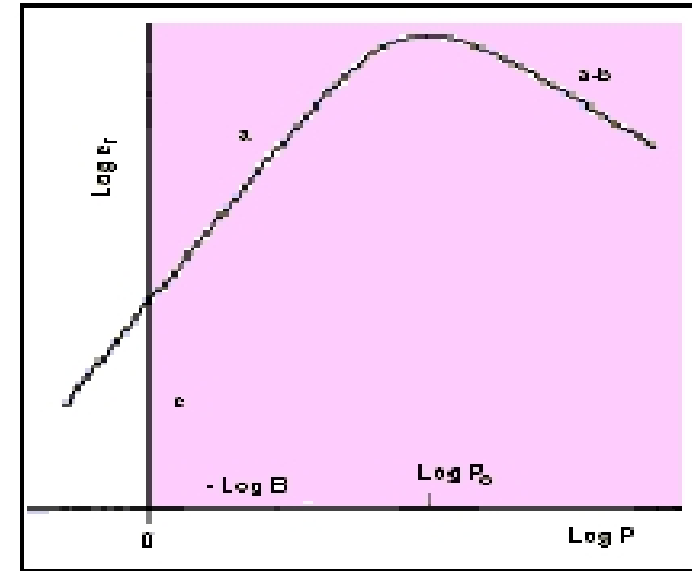
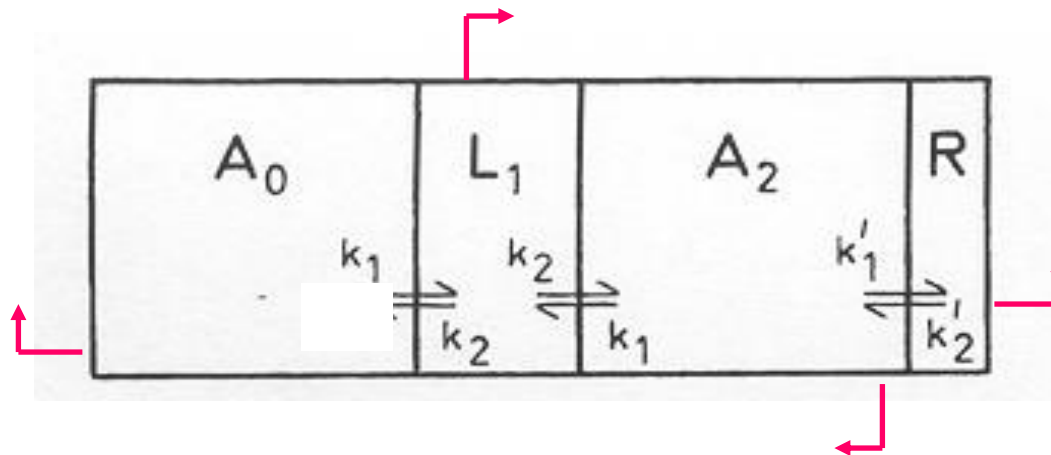


# MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE AB E LIPOFILICIDADE

## BILINEAR

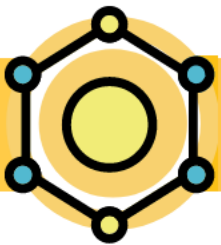
Kubinyi, 1976

SISTEMA MULTI-COMPARTIMENTAL

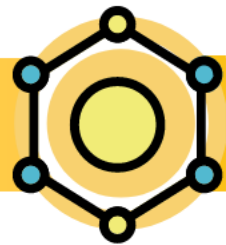


$$\log 1/C = a \log P - b \log (\beta P + 1) + c$$

RANDO, D. G.



# QSAR 2D



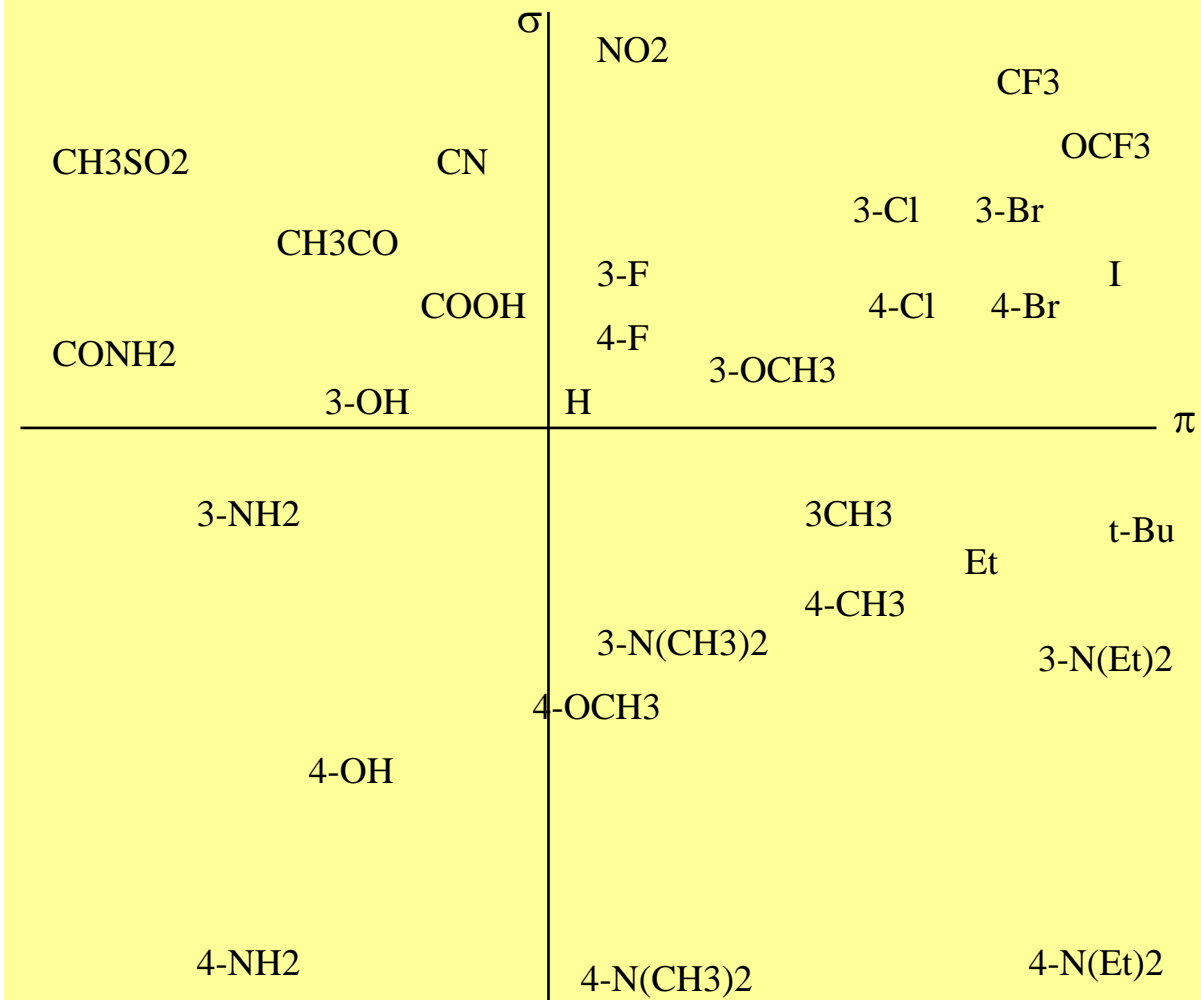
# EQUAÇÃO DE HANCH

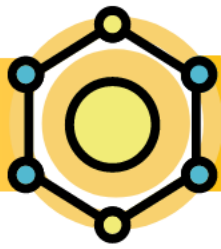
$$\begin{aligned} \mathbf{AB} = & \mathbf{f(PARÂMETROS HIDROFÓBICOS) +} \\ & \mathbf{f(PARÂMETROS ELETRÔNICOS) +} \\ & \mathbf{f(PARÂMETROS ESTÉRICOS) +} \\ & \mathbf{f(OUTROS PARÂMETROS) + correção} \end{aligned}$$





# DIAGRAMA DE CRAIG





# REGRAS PARA DERIVAÇÃO (HANSCH)

Dados biológicos devem cobrir faixa de dois ou mais unidades logarítmicas

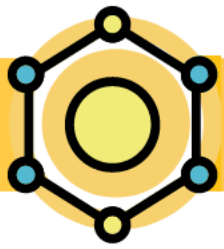
- Seleção das variáveis – devem ser independentes  $r < 0,6 - 0,7$
- Parâmetros físico-químicos bem distribuídos
- Justificativa da escolha – escolha racional e validada estatisticamente
- Princípio da parcimônia – mais de uma equação descrever o modelo
- optar pela equação mais simples

Número de termos – 1 parâmetro para cada 5 dados biológicos

Modelos qualitativos – consistentes com modelos físico-químicos e bioquímicos conhecidos

Matriz de intercorrelação

	$\pi$	$\sigma_m$	$\sigma_p$	$MR_m$	$MR_p$	$L_m$	$L_p$	I
$\pi$	1	0,086	0,038	0,002	0,07	0,013	0,036	0,002
$\sigma_m$		1	0,028	0,1	0,131	0,243	0,078	0,003
$\sigma_p$			1	0,005	0,065	0,019	0,058	0,000
$MR_m$				1	0,02	0,757	0,027	0,007
$MR_p$					1	0,043	0,874	0,002
$L_m$						1	0,049	0,001
$L_p$							1	0,001
I								1



# EQUAÇÃO MODELO CLÁSSICO

## VALIDAÇÃO ESTATÍSTICA

Intervalos de 95% de confiança  
os coeficientes

$$\text{Log } 1/C = 1,15(\pm 0,20)\pi - 1,46(\pm 0,40)\sigma^+ + 7,82(\pm 0,20)$$

$n = 22$ ;  $r = 0,945$ ;  $s = 0,196$ ;  $F = 78,6$ ;  $Q^2 = 0,841$ ;  $\text{Spres} = 0,238$

Número  
de compostos

Coefficiente de correlação  
Medida da qualidade  
relativa do modelo

Desvio padrão  
Medida da qualidade  
absoluta do modelo

Valor de Fischer  
Medida da significância  
estatística do modelo

Coefficiente de  
validação cruzada

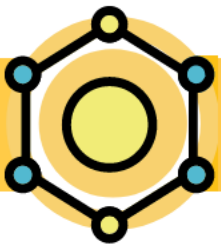
Medida da capacidade  
preditiva do modelo

Desvio padrão da  
validação cruzada

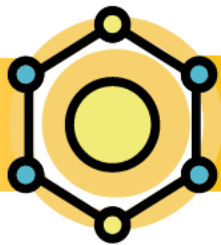


Structure

Structure Name



# QSAR 3D



# PRINCIPAIS MÉTODOS

PROPRIEDADES ESTÉRICAS  
PROPRIEDADES ELETROSTÁTICAS  
PROPRIEDADES HIDROFÓBICAS  
DOADOR DE LIGAÇÃO DE H  
ACCEPTOR DE LIGAÇÃO DE H

CoMFA

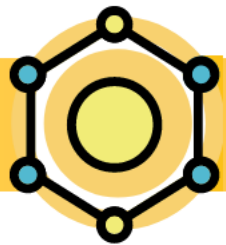
*Comparative Molecular Field  
Analysis*

Cramer III, R.D. *et al.*, 1988

*Comparative Molecular Similarity  
Indices Analysis*

Klebe, G., 1998

CoMSIA

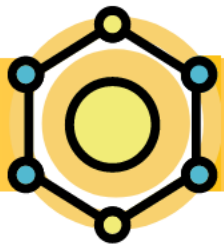


# CARACTERÍSTICAS

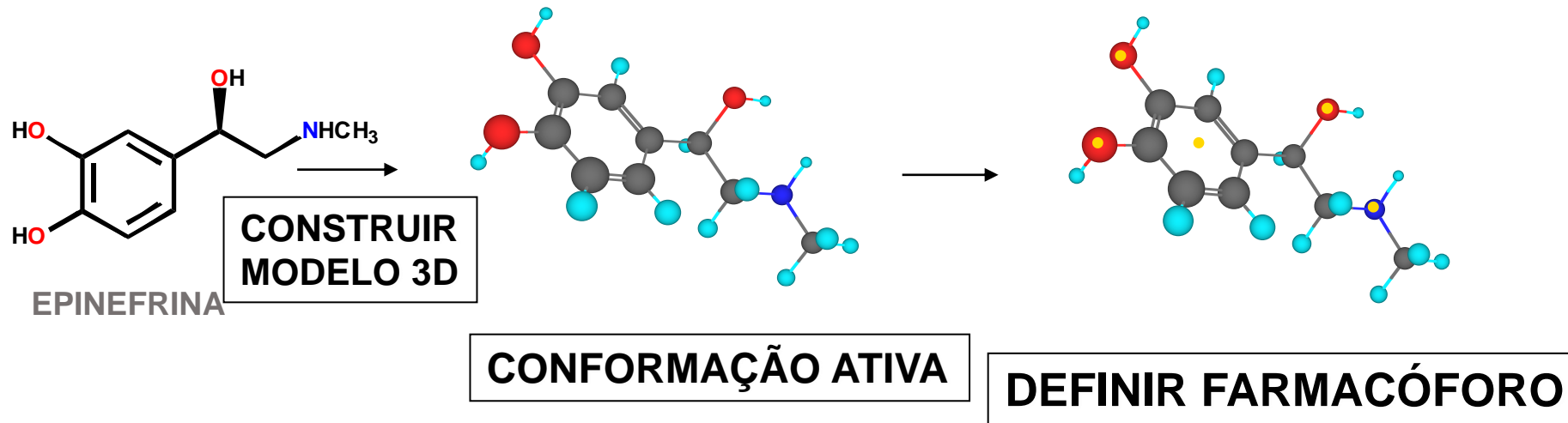
- NÃO ENVOLVE CONSTANTES OU MEDIDAS EXPERIMENTAIS
- PROPRIEDADES CONHECIDAS COMO CAMPOS MOLECULARES:  
ELETROSTÁTICO
- CAMPO ESTÉRICO – TAMANHO E FORMA DA MOLÉCULA
- CAMPO ELETROSTÁTICO - REGIÕES DA MOLÉCULA POBRES OU RICAS DE ELÉTRONS
- PROPRIEDADES HIDROFÓBICAS RELATIVAMENTE NÃO IMPORTANTES

# VANTAGENS EM RELAÇÃO AO 2D QSAR

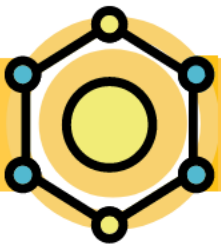
- NÃO DEPENDE DE VALORES EXPERIMENTAIS
- PODE SER APLICADO COM SUBSTITUINTES NÃO COMUNS
- NÃO SE RESTRINGE A COMPOSTOS DA MESMA CLASSE ESTRUTURAL
- CAPACIDADE PREDITIVA



## MODELAGEM MOLECULAR

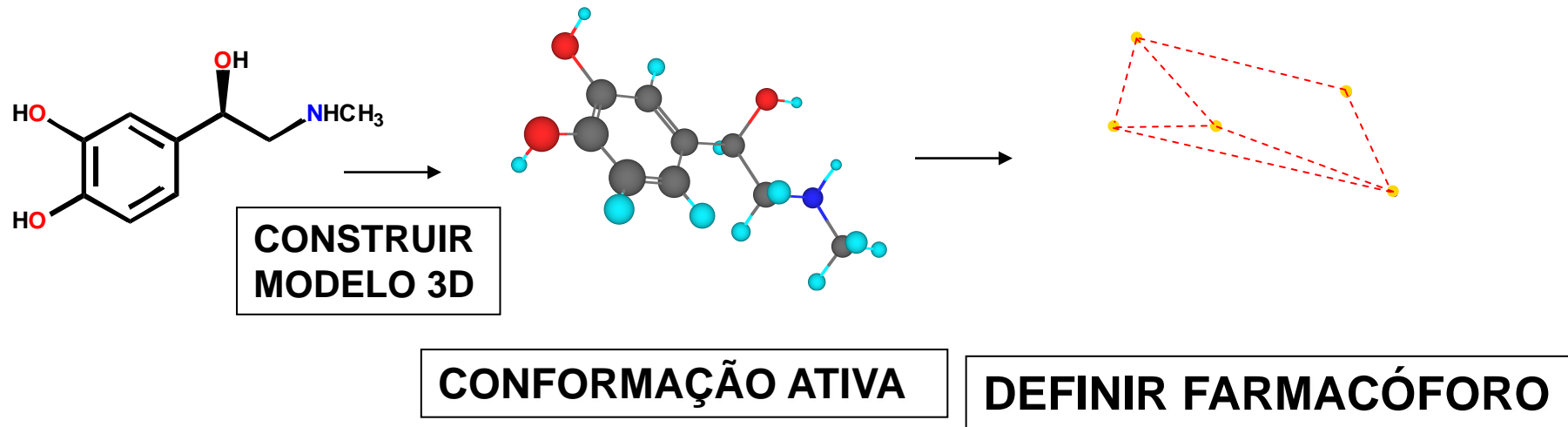


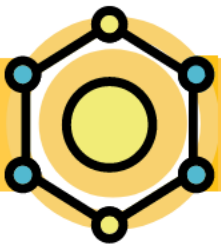




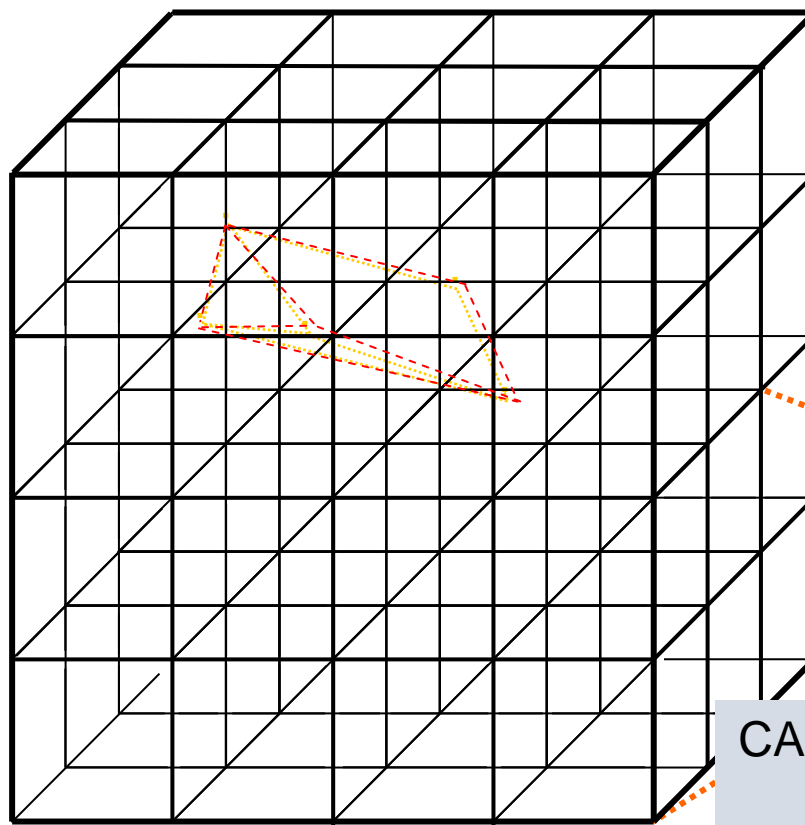
# CoMFA

TRIPOS®





## 1. COLOCAR O FARMACÓFORO NA GRADE



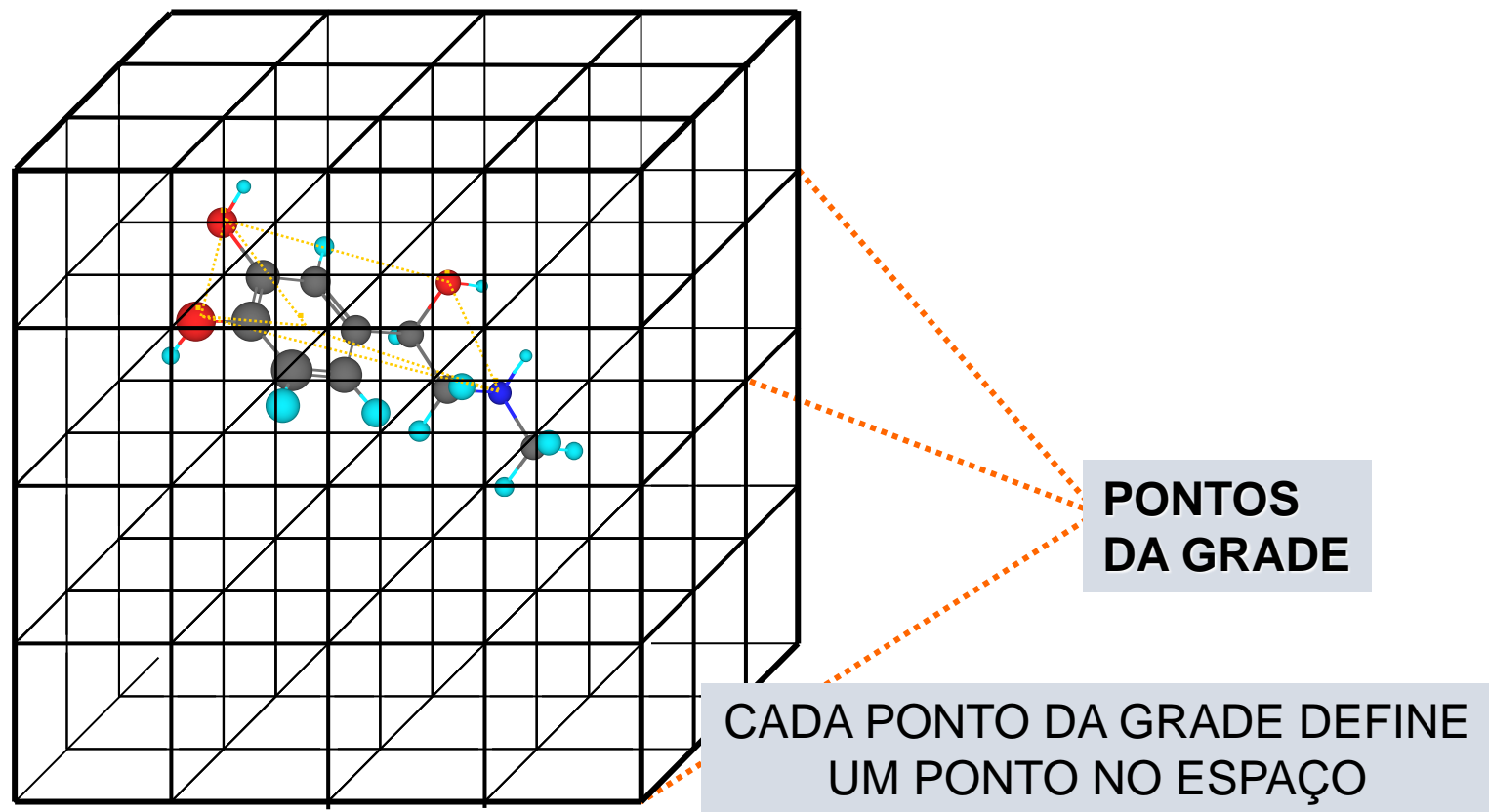
**PONTOS  
DA GRADE**

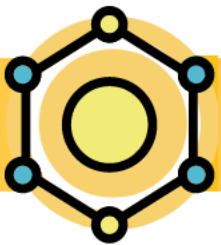
**CADA PONTO DA GRADE DEFINE  
UM PONTO NO ESPAÇO**



# CoMFA

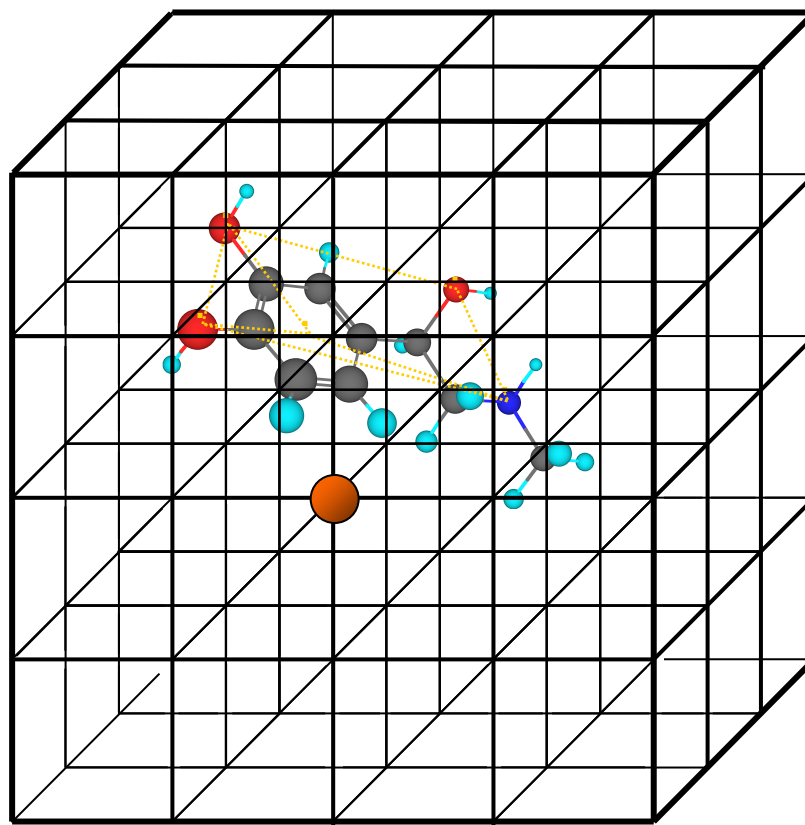
POSICIONAR A MOLÉCULA PARA SE SUPERPOR AO FARMACÓFORO





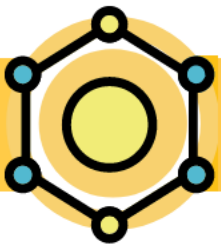
# CoMFA

ÁTOMO SONDA COLOCADO EM CADA PONTO DA GRADE

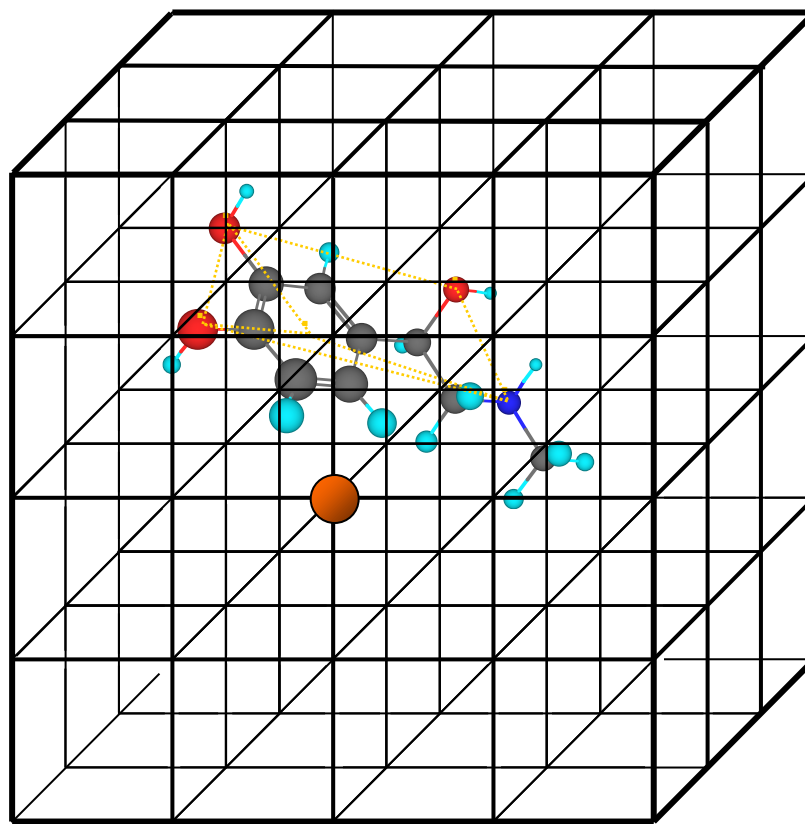


● **Átomo sonda**

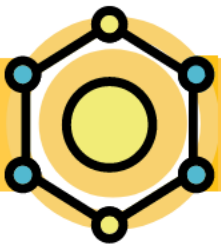
ÁTOMO SONDA =  
PRÓTON OU CARBONO  $sp^3$



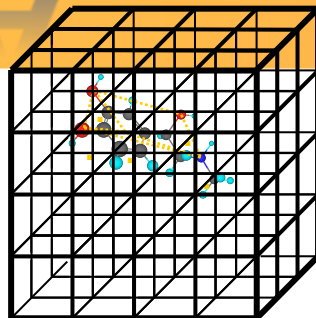
## ÁTOMO SONDA COLOCADO EM CADA PONTO DA GRADE



MEDIR A INTERAÇÃO ESTÉRICA OU ELETROSTÁTICA DO ÁTOMO SONDA  
COM A MOLÉCULA EM CADA PONTO DA GRADE



# CoMFA

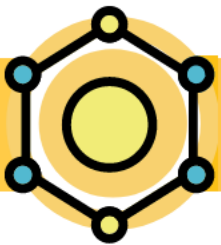


CAMPOS TABULADOS  
PARA CADA COMPOSTO  
EM CADA PONTO DA GRADE

Composto	Atividade Biológica	Campos Estéricos(S) nos pontos da grade (001-998)					Campos Eletrostáticos(E) nos pontos da grade (001-098)				
		S001	S002	S003	S004	S005 etc	E001	E002	E003	E004	E005 etc
1	5,1										
2	6,8										
3	5,3										
4	6,4										
5	6,1										

↓ ANÁLISE DOS MÍNIMOS QUADRADOS (PLS)

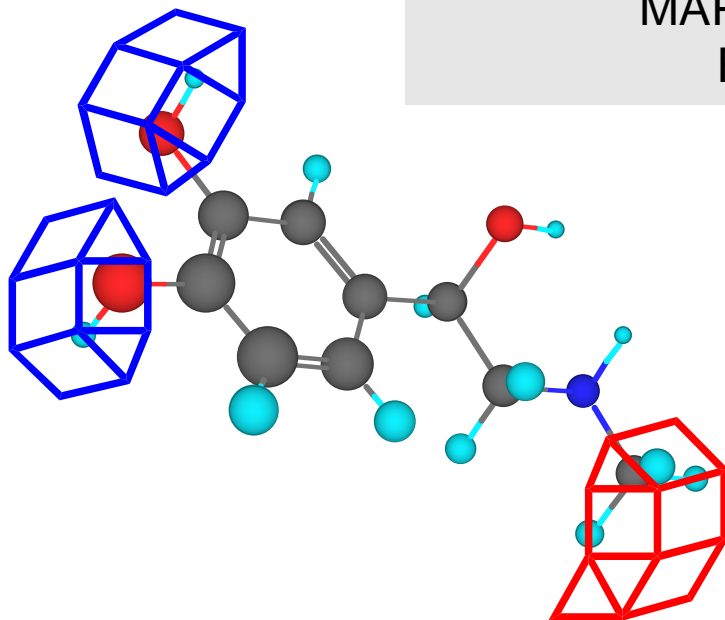
$$\text{Equação QSAR} \quad \text{Atividade} = aS001 + bS002 + \dots + mS998 + nE001 + \dots + yE998 + z$$



# CoMFA

## REPRESENTAÇÃO GRÁFICA

CAMPOS DEFINIDOS, USANDO  
MAPAS PARA MOLÉCULA  
REPRESENTATIVA





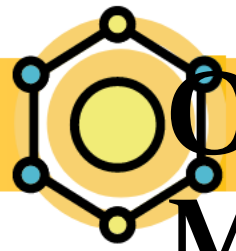
# CoMFA

## PROBLEMAS POTENCIAIS

- CONHECER A CONFOMAÇÃO ATIVA – MAIS FÁCIL PARA ESTRUTURAS RÍGIDAS
- ALINHAMENTO NEM SEMPRE FÁCIL
- ASSEGURAR-SE QUE TODOS OS COMPOSTOS INTERAGEM COM O ALVO DE MODO SEMELHANTE
- PEQUENAS DIFERENÇAS DE ORIENTAÇÃO NA GRADE LEVAM A DIFERENTES RESULTADOS
- SUPERESTIMAR A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS







# OUTROS MÉTODOS MULTIDIMENSIONAIS

## 4D-QSAR

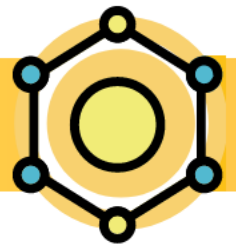
QUARTA DIMENSÃO - TEMPO

## 5D-QSAR

QUINTA DIMENSÃO –  
REPRESENTAÇÃO MÚLTIPLA DA HIPÓTESE DO ENCAIXE INDUZIDO

## 6D-QSAR

VARIAÇÃO DO 5D-QSAR COM  
INTRODUÇÃO DE SOLVATAÇÃO  
(DIFERENTES SOLVENTES)



OBRIGADO