

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

Departamento de Físico-Química



UNICAMP

***Estudos teóricos aplicados à farmacologia:
omeprazol e compostos análogos***

Tese de Doutorado

Autora: Aline Thaís Bruni

Orientadora: Prof.a. Dra. Márcia M.C. Ferreira

Dezembro de 2000

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

B8356e Bruni, Aline Thaís
Estudos teóricos aplicados à farmacologia:
omeprazol e compostos análogos / Aline Thaís
Bruni.--Campinas, SP:[s.n],2000.

Orientadora: Márcia Miguel Castro Ferreira

Tese (doutorado) - Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química

1. Quimiometria. 2. Química quântica.
3. QSAR. I. Ferreira, Márcia Miguel Castro.
II. Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química. III. Título.



Ao Vitor

Agradecimentos



À Márcia Miguel Castro Ferreira, pelo apoio, amizade, orientação e confiança.

Ao Rogério Custódio, por toda a ajuda neste trabalho e também pela amizade.

À Quézia B. Cass e Ana Luiza Gusmão Degani, pela colaboração e discussões.

Aos funcionários da pós-graduação, graduação, biblioteca e xerox, pelo ótimo tratamento e disposição em resolver problemas.

Aos colegas de grupo, principalmente Luciana, Lucicleide e Marlon, por toda a amizade, ajuda e discussões.

Ao CENAPAD-SP e todos os seus funcionários, pelos recursos computacionais sem os quais este trabalho não seria realizado.

Ao CNPQ, pelo suporte financeiro.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio e paciência.

Aos amigos Amanda, Beto, Christiane, Cláudia, Claudinha, Denise, Ednalva, Hermes, Juan, Jan, Paulinho, Roberto, Sayuri, Sérgio, e todos os outros, por TUDO.

Ao Fábio Garbujo (Fabião, *"in memoriam"*), por toda a ajuda na parte computacional e pela sua saudosa amizade.

Ao Vitor, por todo amor, ajuda, compreensão e paciência.

A Deus, Santo Expedito e Santa Rita de Cássia, os santos dos pós-graduandos...

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

Resumo

A análise das propriedades físico-químicas de compostos com potencialidades farmacológicas é um fator importante na elucidação das propriedades de um determinado fármaco.

Na primeira parte deste trabalho foram escolhidos como objeto de estudo três compostos com atividade farmacológica semelhante: Omeprazol, Pantoprazol e Lansoprazol. Estes fármacos são benzimidazóis substituídos que suprimem a secreção ácido-gástrica por inibição da enzima H^+ , K^+ -Adenosina Tri-Fosfatase (H^+ , K^+ -ATPase).

Estes fármacos possuem atividade ótica, e, portanto, foi realizado o estudo das respectivas barreiras de racemização. Para o estudo da barreira de racemização inicialmente foi necessário realizar a análise conformacional das estruturas correspondentes. Nesta etapa do trabalho, uma nova metodologia foi introduzida para realizar a análise conformacional. Esta metodologia utiliza formalismo de química quântica e análise de componentes principais (PCA) para encontrar as estruturas de menor energia para cada fármaco.

Outra propriedade estudada em relação a estes fármacos foi a decomposição em meio ácido. Os resultados obtidos para a racemização e decomposição foram comparados com o objetivo de elucidar o comportamento destes fármacos.

Na segunda parte, vários compostos com estrutura similar ao omeprazol foram investigados em relação à inibição da *Helicobacter Pylori*, bactéria cuja erradicação é muito importante no que diz respeito à recorrência de úlcera péptica.

Foram aplicados modelos quimiométricos para estudar a relação entre estrutura química e a atividade biológica dos mesmos.

Abstract

Analysis of physical chemical properties of compounds is a crucial factor in the understanding the properties of a drug.

In the first part of this work three compounds with similar pharmacological activity were studied: omeprazole, pantoprazole and lansoprazole. These drugs are substituted benzimidazoles which suppress acid-gastric secretion by H^+ , K^+ -Adenosine Tri-Phosphatase (H^+ , K^+ -ATPase) enzyme inhibition.

These compounds have optical activity, and each racemization barrier was studied. Before this racemization study, it was necessary to perform the conformational analysis for corresponding drugs structures. In this step, a novel methodology was introduced to perform the conformational analysis. This methodology uses quantum chemistry formalism and Principal Component Analysis (PCA) to find the minimum energy structures for each drug.

The acid medium decomposition was also studied for these compounds. The obtained results for both racemization and decomposition were compared to elucidate the drugs behavior.

In the second part, several compounds with structure similar to omeprazole were investigated with respect to the *Helicobacter Pylori* bacterium inhibition. The eradication of this bacterium is very important on the treatment of peptic ulcer. Chemometric methods were applied to study the relationship between chemical structure and biological activity for these omeprazole close analogues.

CURRICULUM VITAE

DADOS PESSOAIS

Aline Thaís Bruni, casada, nascida em 02/02/2972 em Sorocaba, SP, Brasil.

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Doutorado: 1996-2000

Título da Tese: “Estudos Teóricos Aplicados à Farmacologia: Omeprazol e Compostos Análogos”, Instituto de Química, UNICAMP
Orientadora: Prof.a. Dra. Márcia Miguel Castro Ferreira.

Mestrado: 1994-1996.

Título da Dissertação: “Estudos Teóricos das Propriedades Estruturais e da Solvatação de Fármacos Utilizando a Teoria de Perturbação Termodinâmica”, Instituto de Química, UNICAMP
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Gomide Freitas.

Graduação: 1990-1993.

Bacharelado em Química.
Universidade Federal de São Carlos, UFSCar.

PRINCIPAIS ATIVIDADES ACADÊMICAS

- Participação nos Programas de Estágio de Capacitação Docente (PECD) (primeiro semestre de 1999 e primeiro semestre de 2000) e de Auxiliares Didáticos(1996, primeiro e segundo semestre), UNICAMP.
- Iniciação científica nos laboratórios de Síntese de Feromônios da UFSCar (1990), Química Teórica da UFSCar (1991 ao primeiro semestre de 1993), de Eletroquímica da UFSCar (1993, segundo semestre).

PUBLICAÇÕES EM REVISTAS CIENTÍFICAS

- A. T. Bruni, V. B. P. Leite, M. M. C. Ferreira, "Conformational analysis: a new approach by means of chemometrics", *Journal of Computational Chemistry*, **23**,1-15, 2002.
- A.T. Bruni, M. M. C. .Ferreira, "Omeprazole and analogue compounds: a QSAR study of activity against *Helicobacter Pylori* using theoretical descriptors", *Journal of Chemometrics*, no prelo.

PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS (últimos cinco anos)

- "A Study of Omeprazole Behavior", XI Simpósio Brasileiro de Química Teórica-SBQT, Caxambu, 2001. Nota: Este trabalho recebeu menção honrosa pelo Comitê de Avaliação.
- "Omeprazole and analogue compounds: a QSAR study of activity against *Helicobacter Pylori* using theoretical descriptors", 7th Scandinavian Symposium of Chemometrics, Copenhagen, Denmark, 2001.
- "Estudo teórico do comportamento do omeprazol, pantoprazol e lansoprazol em relação à atividade ótica e decomposição", 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-SBQ, Poços de Caldas, 2001.
- "Quimiometria aplicada a estudos conformacionais", 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-SBQ, Poços de Caldas, 2000.
- "Um estudo QSAR da toxicidade aquática de anilinas e nitrobenzenos", X Simpósio Brasileiro de Química Teórica-SBQT, Caxambu, 1999.
- "Pantoprazole and Omeprazole: systematic conformational analysis using quantum chemistry and chemometrics", X Simpósio Brasileiro de Química Teórica-SBQT, Caxambu, 1999.
- "Cálculo da barreira de racemização do omeprazol", XXIV Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión Latina-QUITEL, Puebla de Los Ángeles, México, 1998.

Índice Geral

ÍNDICE DE ESQUEMAS	XVIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIX
ÍNDICE DE TABELAS	XXI

Parte 1

Capítulo I. Considerações Gerais

I.1. CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	5
I.2. SISTEMA DE ESTUDO	7

Capítulo II. Análise Conformacional

II.1. INTRODUÇÃO	11
II.2. METODOLOGIA	16
II.3. MÉTODOS DE CÁLCULOS.....	18
II.4. ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DOS DADOS.....	19
II.5. DETALHES COMPUTACIONAIS	21
II.6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
II.6.1. ESTRUTURA BÁSICA.....	21
II.6.1.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	21
II.6.1.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	27
II.6.2. ESTRUTURA BÁSICA : ANÁLISE CONFORMACIONAL COMPLETA	31
II.6.2.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	31
II.6.2.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	34
II.6.3. OMEPRAZOL	35
II.6.3.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	35
II.6.3.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	36
II.6.4. PANTOPRAZOL	41
II.6.4.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	41
II.6.4.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	41
II.6.5. LANSOPRAZOL	45
II.6.5.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	45
II.6.5.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	45
II.7. OBSERVAÇÕES GERAIS	49

II.8. CONCLUSÕES	50
-------------------------------	-----------

Capítulo III. Comportamento dos compostos em relação à atividade ótica e decomposição

III.1. INTRODUÇÃO	53
III.2. METODOLOGIA.....	56
III.3. DETALHES COMPUTACIONAIS.....	57
III.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	59
III.4.1. BARREIRA DE RACEMIZAÇÃO.....	59
III.4.1.1. <i>Omeprazol</i>	59
III.4.1.2. <i>Pantoprazol</i>	61
III.4.1.3. <i>Lansoprazol</i>	62
III.4.1.4. <i>Tempos de meia vida</i>	63
III.4.2. REAÇÃO DE DECOMPOSIÇÃO.....	66
III.5. CONCLUSÕES.....	71

Parte 2

Capítulo I. Considerações Gerais

I.1. CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	77
I.2. SISTEMA DE ESTUDO	79

Capítulo II. Estudo QSAR

II.1. INTRODUÇÃO	83
II.2. METODOLOGIA	85
II.3. ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DOS DADOS.....	88
II.4. DETALHES COMPUTACIONAIS	91
II.5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	93
II.5.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL	93
II.5.2. COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CALCULADAS TEORICAMENTE COM AQUELAS UTILIZADAS NA LITERATURA.....	93
II.5.3.1. <i>Comparações entre as correlações obtidas para cada modelo.</i>	103
II.5.3.2. <i>Comparações entre os resultados para a validação cruzada.</i>	105
II.5.3.3. <i>Comparações entre os resultados obtidos para cada modelo.</i>	107
II.5.3.4. <i>Comparações entre os vetores de regressão</i>	111

II.5.3.5. <i>Previsão de atividade</i>	112
II.6. CONCLUSÕES	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
APÊNDICE A	133
A.1. OMEPRAZOL	133
A.1.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	133
A.1.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	134
A.2. PANTOPRAZOL	136
A.2.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	136
A.2.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	137
A.3. LANSOPRAZOL	140
A.3.1. <i>Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação</i>	140
A.3.2. <i>Análise de Componentes Principais: Refinamento</i>	141
APÊNDICE B	147
APÊNDICE C	153
MOLÉCULA 1	153
MOLÉCULA 2	154
MOLÉCULA 3	156
MOLÉCULA 4	157
MOLÉCULA 5	159
MOLÉCULA 6	160
MOLÉCULA 7	162
MOLÉCULA 8	163
OMEPRAZOL	165
LANSOPRAZOL	165
APÊNDICE D	169

Índice de Esquemas

Parte 1

Capítulo II. Análise Conformacional

Esquema II.1. Representação gráfica da Análise de Componentes Principais.	17
Esquema II.2. Representação esquemática da permutação cíclica sobre a matriz contendo os dados de energia. Os números correspondem aos ângulos diedro dados de acordo com a Figura I.1. $[E](i, j)$ são matrizes simétricas.	20
Esquema II.3. Exemplo de matriz com os valores discretos para cada ângulo de rotação.	20
Esquema II.4. Representação da permutação cíclica sobre os dados refinados de energia: (a) representação da matriz de dados para o ângulo 1, onde duas regiões diferentes foram selecionadas na busca conformacional; (b) Representação da matriz para os dados correspondentes aos ângulos 2 e 3, onde somente uma região foi selecionada durante a busca sistemática para cada um.	27
Esquema II.5. Árvore Combinatória.....	32

Capítulo III. Comportamento dos compostos em relação à atividade ótica e decomposição

Esquema III.1. Estratégia utilizada para o estudo da reação de decomposição.	68
---	----

Parte 2

Capítulo II. Estudo QSAR

Esquema II.1. Os valores da pK_a são dependentes das propriedades eletrônicas dos substituintes nos anéis de piridina e benzimidazol.....	89
Esquema II.2. Descrição das posições onde os valores de carga foram observados.	93

Índice de Figuras

Parte 1

Capítulo I. Considerações Gerais

Figura I.1. Estrutura básica do Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol.....	7
--	---

Capítulo II. Análise Conformacional

Figura II.1. Superfícies correspondentes às matrizes analisadas para cada ângulo.....	23
Figura II.2. Superfícies e curvas de nível correspondentes às matrizes analisadas para cada ângulo, com os dados nivelados em 0.12 u.a.	24
Figura II.3. Análise de Componentes Principais para os dados não nivelados.....	25
Figura II.4. Análise de Componentes principais para os dados nivelados.	25
Figura II.5. Resultados da PCA para as regiões selecionadas no refinamento da estrutura básica. Os dados estão organizados de acordo com o Esquema II.4.....	28
Figura II.6. Estrutura dos mínimos A e B individualmente e sobrepostas.....	30
Figura II.7. Análise de Componentes Principais para a rotação completa dos ângulos.....	32
Figura II.8. Análise de Componentes Principais para cada ângulo separadamente.....	33
Figura II.9. Resultados da PCA para o refinamento na análise conformacional completa.....	34
Figura II.10. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados e da estrutura de raio X	38
Figura II.11. Estruturas otimizadas e de raio X sobrepostas	39
Figura II.12. Estruturas otimizadas e de raio X sobrepostas	40
Figura II.13. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados.	43
Figura II.14. Estruturas otimizadas sobrepostas.....	44
Figura II.15. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados.	47
Figura II.16. Estruturas otimizadas sobrepostas.....	48

Capítulo III. Comportamento dos compostos em relação à atividade ótica e decomposição

Figura III.1. Metabolismo do omeprazol.....	53
Figura III.2. Reação de decomposição do omeprazol em meio ácido.	55
Figura III.3. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização.....	59
Figura III.4. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização.....	61
Figura III.5. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização.....	62

Parte 2

Capítulo I. Considerações Gerais

Figura I.1. Estruturas dos compostos estudados.	79
--	----

Capítulo II. Estudo QSAR

Figura II.1. Correlações entre $\log k'_0$ e propriedades	95
Figura II.2. Correlações entre $\log k'_0$ e propriedades: observação do espalhamento de mínimos.	96
Figura II.3. Correlações entre $t_{1/2}$ e propriedades.....	97
Figura II.4. Correlações entre $\log t_{1/2}$ e propriedades.....	98
Figura II.5. Correlações entre $t_{1/2}$ baixo e propriedades.....	98
Figura II.6. Correlações entre $t_{1/2}$ alto e propriedades.....	98
Figura II.7. Correlações entre pK _{abz} e propriedades	99
Figura II.8. Digramas de pK _{abz} e propriedades.....	99
Figura II.9. Correlações entre porcentagem de controle e propriedades.....	100

Figura II.10. Digrama de correlação entre as energias eletrônicas (E631) e os calores de formação (PM3).	101
Figura II.11. Correlações entre as porcentagens de controle e as propriedades experimentais.	104
Figura II.12. Correlações entre porcentagens de controle e propriedades (Modelo 1)	104
Figura II.13. Correlações entre porcentagens de controle e propriedades (Modelo 2)	104
Figura II.14. Correlações entre porcentagens de controle versus propriedades (Modelo 3)	105
Figura II.15. Gráficos de SEP da variância (SEV) versus número de fatores (# Factors)	106
Figura II.16. Digramas obtidos para a formulação dos modelos.	109
Figura II.17. Diagramas obtidos para a formulação do modelo.	111

Apêndice A

Figura A.1. Visualização 3D do resultado da PCA para dados não nivelados.	133
Figura A.2. Visualização 2D do resultado da PCA para os dados nivelados	133
Figura A.3. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3	134
Figura A.4. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1.	134
Figura A.5. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2.	135
Figura A.6. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3 (Visões 2D e 3D)	135
Figura A.7. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados não nivelados	136
Figura A.8. Visualização 2D do resultado da PCA para os dados nivelados	136
Figura A.9. Zoom dos mínimos de energia não visíveis.	137
Figura A.10. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3	137
Figura A.11. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1.	138
Figura A.12. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2.	138
Figura A.13. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3 (Visões 2D e 3D)	139
Figura A.14. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados não nivelados	140
Figura A.15. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados nivelados	140
Figura A.16. Zoom dos mínimos de energia não visíveis.	141
Figura A.17. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3	141
Figura A.18. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1.	142
Figura A.19. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2.	142
Figura A.20. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3.	143
Figura A.21. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 4.	143

Apêndice B

Figura B.1. Estruturas de mínimo do omeprazol e seus respectivos estados de transição.	147
Figura B.2. Estruturas de mínimo do pantoprazol e seus respectivos estados de transição.	148
Figura B.3. Estruturas de mínimo do pantoprazol e seus respectivos estados de transição.	149
Figura B.4. Estruturas otimizadas dos compostos estudados na reação de decomposição.	150

Apêndice C

Figura C.1. Estruturas sobrepostas	154
Figura C.2. Estruturas sobrepostas	156
Figura C.3. Estruturas sobrepostas	157
Figura C.4. Estruturas sobrepostas	158
Figura C.5. Estruturas sobrepostas	160
Figura C.6. Estruturas sobrepostas	161
Figura C.7. Estruturas sobrepostas	162
Figura C.8. Estruturas sobrepostas	164

Índice de Tabelas

Parte 1

Capítulo II. Análise Conformacional

Tabela II.1. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo.....	26
Tabela II.2. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	29
Tabela II.3. Características das estruturas de mínima energia.....	29
Tabela II.4. Características das estruturas de mínima energia.....	35
Tabela II.5. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo.....	35
Tabela II.6. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	36
Tabela II.7. Características das estruturas de mínima energia.....	36
Tabela II.8. Características da estrutura de raio X.....	37
Tabela II.9. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo.....	41
Tabela II.10. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	41
Tabela II.11. Características das estruturas de mínima energia.....	42
Tabela II.12. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo.....	45
Tabela II.13. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	46
Tabela II.14. Características das estruturas de mínima energia.....	46

Capítulo III. Comportamento dos compostos em relação à atividade ótica e decomposição

Tabela III.1. Barreira de rotação.....	59
Tabela III.2. Barreira de racemização.....	60
Tabela III.3. Barreira de rotação (Cálculo "Single Point").....	60
Tabela III.4. Barreira de rotação.....	61
Tabela III.5. Barreira de racemização.....	61
Tabela III.6. Barreira de rotação.....	62
Tabela III.7. Barreira de racemização.....	62
Tabela III.8. Estimativa dos tempos de meia vida.....	64
Tabela III.9. Valores de ΔH para as estruturas e carga em cada sítio.....	66
Tabela III.10. Resultados para cada estrutura relativa à Figura III.2.....	67
Tabela III.11. Diferenças de energia entre os compostos.....	67
Tabela III.12. Valores obtidos para cada composto.....	70
Tabela III.13. Diferença de energia livre entre os compostos.....	70

Parte 2

Capítulo II. Estudo QSAR

Tabela II.1. Valores experimentais apresentados na literatura.....	94
Tabela II.2. Resultados para a validação cruzada.....	105
Tabela II.3. Atividades previstas (% cont) e resíduos para os modelos PLS.....	108
Tabela II.4. Resultados para "outliers".....	110
Tabela II.5. Coeficientes de regressão para os modelos PLS utilizando 3 PC's.....	111
Tabela II.6. Resultados para a previsão.....	112

Apêndice C

Tabela C.1. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	153
Tabela C.2. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	153
Tabela C.3. Características das estruturas de mínima energia.....	153

Tabela C.4. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	154
Tabela C.5. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	154
Tabela C.6. Características das estruturas de mínima energia.....	155
Tabela C.7.Regões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	156
Tabela C.8. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	156
Tabela C.9. Características das estruturas de mínima energia.....	157
Tabela C.10. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	157
Tabela C.11. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	158
Tabela C.12. Características das estruturas de mínima energia.....	158
Tabela C.13. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	159
Tabela C.14. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	159
Tabela C.15. Características das estruturas de mínima energia.....	159
Tabela C.16.Regões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	160
Tabela C.17. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	160
Tabela C.18. Características das estruturas de mínima energia.....	161
Tabela C.19. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	162
Tabela C.20. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	162
Tabela C.21.Características das estruturas de mínima energia.....	163
Tabela C.22. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).....	163
Tabela C.23. Regiões obtidas por PCA para o refinamento.....	164
Tabela C.24. Características das estruturas de mínima energia.....	164
Tabela C.25. Características das estruturas de mínima energia.....	165
Tabela C.26. Características das estruturas de mínima energia.....	165

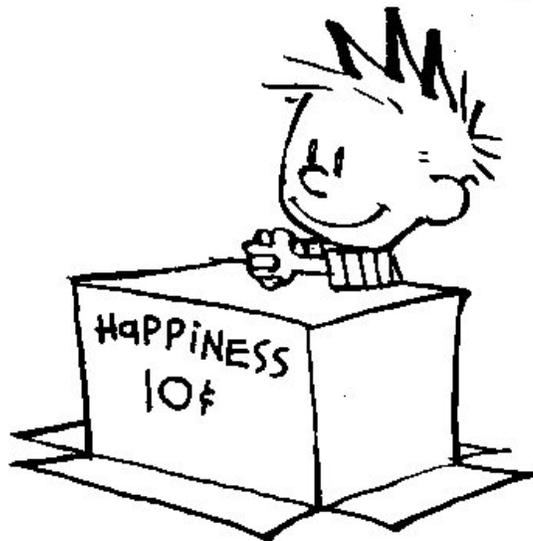
Apêndice D

Tabela D.I. Propriedades obtidas por cálculos teóricos.....	169
---	-----

Parte 1

CAPÍTULO I

Considerações Gerais



I.1. Caracterização do Problema

Três fármacos com atividade semelhante chamados omeprazol, pantoprazol e lansoprazol foram escolhidos como objeto de estudo. Estes fármacos são benzimidazóis substituídos que suprimem a secreção ácido-gástrica por inibição da enzima H^+ , K^+ -Adenosina Tri-Fosfatase (H^+ , K^+ -ATPase).¹⁻³ Outra característica apresentada por estes compostos é a atividade ótica.

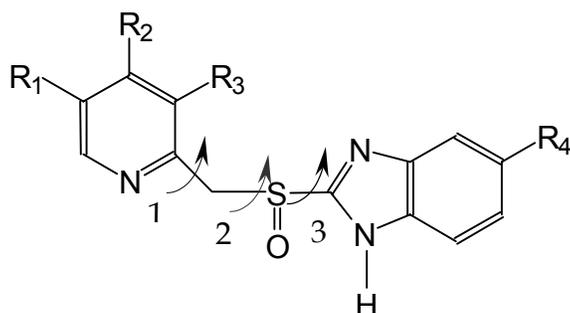
A tridimensionalidade é uma das propriedades mais importantes no que diz respeito a fármacos. A quiralidade é o termo usado para descrever a condição na qual um composto e sua imagem no espelho (imagem especular) não são superponíveis. Estes compostos são chamados enantiômeros, e possuem propriedades físicas idênticas, exceto a de rotação da luz polarizada, que possui o mesmo ângulo, porém em direções opostas. Podem interagir de formas diferentes com outros sistemas quirais, o que é de extrema importância na indústria farmacêutica. Contudo, enantiômeros puros raramente apresentam as mesmas propriedades farmacológicas e toxicológicas que seus respectivos racematos. Para ilustrar melhor isto, basta lembrar do exemplo trágico da talidomida. No caso desta droga, um dos enantiômeros funcionava como um sedativo excelente, enquanto o outro era teratogênico.⁴ A quiralidade de uma molécula não está relacionada somente a centros de carbono. Outros centros, tais como silício, fósforo, enxofre e nitrogênio também podem conferir a quiralidade a uma molécula, ou seja, também podem formar estruturas com imagens especulares não superponíveis. Além de centros atômicos, eixos e planos também podem conferir assimetria a moléculas.^{5,6} Portanto, o desenvolvimento de metodologias que possibilitem a análise e separação de drogas quirais é muito importante em estudos enantiosseletivos quanto à ação de drogas.

Para os fármacos já mencionados, a quiralidade é conferida ao enxofre presente no grupo sulfóxido da estrutura dos mesmos (Figura I.1). Para o estudo teórico destes compostos em relação à atividade ótica, algumas questões devem ser consideradas. A primeira questão a ser levantada é se a barreira de racemização muda com a

conformação da molécula. Se mudar, deve-se anteriormente achar a conformação mais estável para cada uma delas. A segunda questão está relacionada à comercialização destes fármacos, ou seja, os mesmos já estão presentes há algum tempo no mercado. Se estes compostos já são comercializados sem a preocupação com sua atividade ótica, será que ela é realmente importante? Estas questões serão discutidas no decorrer do texto.

I.2. Sistema de Estudo

A estrutura dos três fármacos a serem estudados nesta primeira parte do trabalho está representada pela Figura I.1.



Substituinte	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol
R ₁	CH ₃	-	-
R ₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃
R ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
R ₄	OCH ₃	OCF ₂ H	-

Figura I.1. Estrutura básica do Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol.

CAPÍTULO II

Análise Conformacional



II.1. Introdução

Observando a Figura I.1., é possível notar que todas as moléculas possuem ligações com rotação livre, e estas ligações estão representadas pelas setas. Para o lansoprazol, além das setas apresentadas na Figura I.1, o diedro envolvendo o substituinte R₂ também pode interferir na conformação molecular. Assim, como os compostos têm uma flexibilidade considerável, a determinação das estruturas de menor energia é um aspecto muito importante e anterior ao estudo das barreiras de racemização. Para essas drogas, muitos estudos farmacocinéticos, metabólicos e de interações com outras drogas já foram realizados, porém há poucas investigações estereoquímicas.^{2,3,7,8}

Toda informação química está intimamente ligada ao arranjo tri-dimensional e às propriedades eletrônicas de regiões específicas de um determinado composto.⁹ A maneira natural de se começar um estudo teórico de uma droga é pela determinação de sua estrutura. O objetivo principal da determinação da estrutura molecular é fornecer um ponto de partida para o entendimento das propriedades físicas, químicas e biológicas da matéria.¹⁰ Cada arranjo espacial diferente de uma molécula é chamado de conformação. Cada conformação é definida como o arranjo dos átomos de uma molécula no espaço, e este arranjo pode ser interconvertido por rotações em torno de ligações simples.^{11,12} Há muitas maneiras de se encontrar o arranjo espacial de uma molécula. Raios X, espectroscopia de ressonância magnética e espalhamento de nêutrons são técnicas experimentais muito utilizadas para a determinação de estruturas. Neste trabalho, serão enfocados somente métodos teóricos para a determinação de arranjos moleculares tri-dimensionais.

Sistemas com muitos graus de liberdade têm suas propriedades dinâmicas e termodinâmicas determinadas pela natureza das superfícies de potencial. A análise dos espaços conformacionais moleculares é utilizada para localizar estruturas estáveis de fármacos. Superfícies de energia potencial (PES - *Potential Energy Surfaces*) podem ser caracterizadas por seus pontos de mínimo, que correspondem a configurações localmente estáveis, e por regiões de transição ligando estes mínimos.¹³ Cálculos teóricos

podem ser conduzidos de várias maneiras diferentes para encontrar as estruturas de mínima energia, de acordo com a metodologia utilizada. Uma grande variedade de estratégias têm sido descritas recentemente. Estas estratégias são capazes de localizar estruturas de mínima energia nas superfícies de energia potencial do espaço conformacional. As mais comuns são geometria de distância, redes neurais, algoritmo genético, métodos de simulação (Monte Carlo e Dinâmica Molecular) e análise sistemática.

Métodos de geometria de distância em análise conformacional convertem um conjunto de distâncias de ligações em um conjunto de coordenadas cartesianas. As distâncias são dadas de acordo com os átomos ligados, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção, para ângulos com rotações livres e rígidos. Todas estas distâncias são computadas dentro de uma matriz e os valores de extremo, ou seja, mínimos e máximos, entram como limite inferior e limite superior, respectivamente.¹⁴ Redes neurais são baseadas em alguns conceitos inspirados nas teorias de redes celulares do cérebro humano.¹⁵ Têm sido aplicadas em estudos envolvendo reconhecimento de padrões e relações não lineares. Em análise conformacional, redes neurais têm sido utilizadas para prever as distâncias máximas e mínimas entre pares de heteroátomos.¹⁶ Uma outra maneira de explorar o espaço conformacional é pelo uso de algoritmos genéticos. Um algoritmo genético é um algoritmo de otimização em larga escala que mimetiza a evolução de um sistema biológico sobre uma população gerada aleatoriamente. Em análise conformacional, esta população é formada por um número de conformações. A adaptação é calculada e uma nova população é gerada de acordo com os operadores (reprodução, cruzamento e mutação). O processo é repetido até que o sistema convirja para uma estrutura de mínimo.^{17,18} Os métodos de simulação de Monte Carlo (MC) e Dinâmica Molecular (MD - *Molecular Dynamics*) também podem ser utilizados para encontrar estruturas de mínimo de um dado sistema. A principal diferença entre estes métodos está na forma de amostragem do espaço configuracional. Nos métodos de MC, a configuração é gerada aleatoriamente por variações nas coordenadas internas ou cartesianas. Cada

configuração é aceita ou não, de acordo com o algoritmo, geralmente o algoritmo de Metropolis. No método de Metropolis, os valores médios para uma estrutura estudada são dados de acordo com a função peso de Boltzmann.^{19,20} Em métodos de MD, as configurações do sistema são dadas pela integração sobre um pequeno espaço de tempo das leis de Newton para o movimento, e as novas posições atômicas e velocidades são determinadas.^{19,20} Em alguns casos, uma combinação destes métodos é utilizada para realizar a análise conformacional.²¹ O método chamado “*simulated annealing*” é um exemplo. Neste método, o sistema é colocado inicialmente em alta temperatura, e esta é gradualmente abaixada até que o mínimo configuracional seja alcançado. Em cada passo térmico, o equilíbrio é alcançado via simulações de MC ou MD, implementadas no programa.²² Em *simulated annealing*, podem existir infinitos passos de temperatura para ser equilibrados, e, neste caso, a simulação não é prática.¹¹ Todos os métodos descritos anteriormente são estocásticos. Um método estocástico é aquele onde as variáveis são geradas aleatoriamente, e o resultado é fornecido de acordo com uma densidade de probabilidade.²³ Neste sentido, não há um ponto final natural para a busca conformacional. Em alguns casos, somente um pequeno subconjunto do espaço conformacional é explorado, e a convergência do sistema não é garantida. Alguns deles podem apresentar dificuldades, dependendo das características do sistema investigado. Em geral, se somente o método padrão de Monte Carlo é usado (algoritmo de Metropolis), pode haver falhas em relação a moléculas flexíveis, devido à pequena aceitação. No entanto, há exceções onde esta dificuldade pode ser superada. Um exemplo é o fato do método de MC ter sido utilizado para encontrar conformações de mínima energia para cicloalcanos. Neste caso, condições específicas de restrição foram utilizadas. No entanto, estas condições são utilizadas em casos particulares, e geralmente não podem ser estendidas para outros sistemas.²⁴ Um método que pode ser estendido para vários sistemas, proposto por Z. Li e A. Scheraga, combina a energia de minimização e o método de Monte Carlo tradicional (com algoritmo de Metropolis) para estudar o problema de mínimos múltiplos em enovelamento de proteínas.²⁵

Por outro lado, há métodos determinísticos que mapeiam completamente o espaço conformacional. Estes são os chamados métodos de procura sistemática, onde, para uma geometria inicial, os ângulos de torção são variados por incrementos regulares.²⁶ Contudo, pode ser impossível utilizar uma busca sistemática, devido à enorme complexidade combinatória do problema. Para realizar a busca no espaço conformacional, uma série de configurações devem ser geradas por rotação sistemática em torno das ligações simples, entre 0° e 360°. Para cada caso, o número de conformações é dado por :

$$\text{Número de Conformações} = s^N, \quad (\text{II.1})$$

onde N é o número de ângulos com rotação livre, e s é o número de passos, dados por $360/\theta_i$, com θ_i sendo o incremento de diedro para o ângulo i . O número de conformações aumenta exponencialmente com o número de ligações que têm rotação livre. A explosão combinatória é o maior problema envolvido na busca sistemática. Existem algumas estratégias para controlar a explosão combinatória. Um exemplo é construir moléculas a partir de agregados. Maiores detalhes podem ser encontrados na literatura.²⁶

Este trabalho introduz uma nova metodologia para controlar a explosão combinatória na análise conformacional sistemática. Esta estratégia minimiza o tempo computacional por redução da dimensão do sistema. Métodos de química quântica e quimiometria foram combinados para encontrar as conformações que correspondem aos mínimos na superfície de energia potencial.

Muitos trabalhos publicados na literatura envolvem estratégias de tratamento de dados e utilizam quimiometria para tratar problemas conformacionais.²⁷⁻³⁰ Uma outra aplicação é o mapeamento de superfícies de energia potencial, por visualização quantitativa dos funis de energia molecular.^{13A), 31}

A metodologia introduzida neste trabalho é, em resumo, uma análise conformacional sistemática reduzida. O incremento de diedro utilizado não é menor que os apresentados na literatura para uma busca sistemática completa. Acredita-se,

portanto, ser este incremento suficiente para evitar uma variação muito brusca entre os intervalos. Se o problema da explosão combinatória é controlado, o espaço conformacional pode ser suficientemente refinado nas regiões de mínima energia, como será mostrado no decorrer do trabalho. Assim, nenhuma informação sobre o mínimo de energia é perdida.

II.2. Metodologia

As superfícies de energia foram obtidas para cada par de ângulos, de acordo com as setas indicadas na Figura I.1. O número de conformações é então dado por

$$\text{Número de conformações} = s^2 \frac{N(N-1)}{2}, \quad (\text{II.2})$$

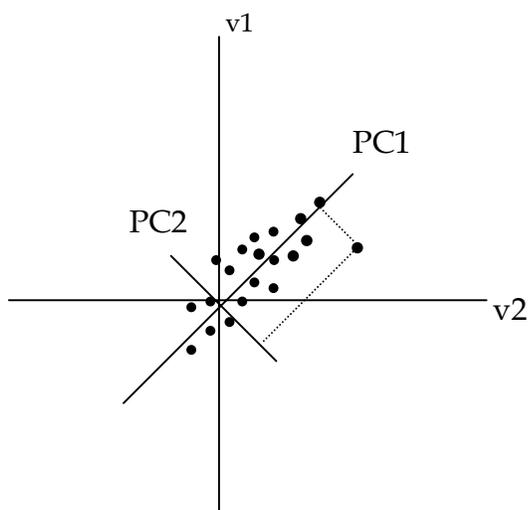
onde s tem a mesma definição da Equação II.1.

É fácil observar que o número de conformações provenientes da Equação II.1 aumenta exponencialmente com o número de ligações com rotação livre, enquanto que o número de conformações obtidas via Equação II.2 aumenta quadraticamente com N . Assim, conforme o número de ângulos com rotação livre aumenta, a diferença no número de conformações entre estas duas equações torna-se mais evidente. Após o primeiro cálculo da superfície de energia para cada par de ângulos, a técnica de análise de componentes principais (PCA - *Principal Component Analysis*,) foi utilizada para encontrar as conformações de mais baixa energia para cada molécula de acordo com a Equação II.2.

A Análise de Componentes Principais é um procedimento matemático usado para reduzir a dimensão da uma matriz de dados.^{32,33} Pode ser melhor entendida usando um exemplo de duas variáveis, como mostra o Esquema II.1. A matriz original é representada por novas variáveis, chamadas *componentes principais (PC)* ou *fatores*. Uma componente principal (ou fator) é uma combinação linear de variáveis, conforme mostra a Equação II.3 :

$$\mathbf{p}_i = \sum_{j=1}^v c_{i,j} x_j, \quad (\text{II.3})$$

onde, p_i é a i -ésima componente principal e c_{ij} é o coeficiente da variável x_j , e há ν variáveis.¹¹ A primeira componente principal de um conjunto de dados corresponde à combinação linear das variáveis que dão o melhor ajuste através dos dados quando eles são diagramados no espaço de dimensões ν . Ela maximiza a variância dos dados para que estes tenham seu maior desvio ao longo da primeira componente. A segunda componente principal e todas as subsequentes são definidas em função da máxima variância dos dados ainda não quantificados pelas componentes principais anteriores. Todas as componentes principais são ortogonais entre si. As distâncias entre as amostras são usadas para definir similaridades e diferenças. É também útil conhecer quais as variáveis contribuem mais para cada componente principal (dado fornecido pelos coeficientes c_{ij} da Equação II.3). As coordenadas das amostras em relação às PCs são os "scores", enquanto que a contribuição de cada variável para as PCs são os "loadings".³⁴



Esquema II.1. Representação gráfica da Análise de Componentes Principais.

II.3. Métodos de Cálculos

Neste trabalho foram utilizados métodos quânticos para o cálculo das superfícies de energia potencial. De uma forma resumida, para um sistema qualquer ser estudado quanticamente, a equação de Schrödinger³⁵ deve ser resolvida para todas as partículas do sistema. A equação de Schrödinger independente do tempo é escrita como:

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{II.5})$$

onde H é o operador hamiltoniano, e consiste na soma dos operadores de energia cinética e potencial relativo a todas as partículas do sistema e às interações entre elas. A equação de Schrödinger só tem solução exata para sistemas simples. Para sistemas multi-eletrônicos e moleculares, é necessário fazer uma série de aproximações. Uma das aproximações mais comuns é a de Hartree-Fock, onde o problema multi-eletrônico é recolocado por um problema uni-eletrônico, e a repulsão é tratada de forma média. A função de onda de um sistema é geralmente representada por um determinante, chamado Determinante de Slater. Esta forma de representação satisfaz o princípio de anti-simetria e de indistinguibilidade (princípio da exclusão de Pauli) em relação à permutação eletrônica.

Em nível Hartree-Fock há dois tipos de cálculos: ab-initio e semi-empírico.^{12,36} O uso de cada um deles depende do sistema e do tipo de resultados requerido. O cálculo ab-initio não ignora ou aproxima qualquer integral ou qualquer termo do Hamiltoniano. Já nos métodos semi-empíricos os cálculos são simplificados, pois os mesmos utilizam parâmetros para algumas integrais e/ou ignoram alguns termos do Hamiltoniano.

II.4. Estratégia de Tratamento dos Dados

As moléculas apresentadas na Figura I.1 têm pelo menos três ligações com rotação livre. Para introduzir e validar a metodologia proposta, a estrutura básica (correspondente à estrutura comum aos compostos, com exceção dos substituintes) foi inicialmente estudada. Duas abordagens distintas foram utilizadas para conduzir a análise conformacional sistemática.

Na primeira delas, as rotações foram feitas para pares de ângulos ((1,2), (1,3) e (2,3) na Figura I.1) e o número de conformações (pontos) é dado de acordo com a Equação II.2. A matriz a ser analisada consiste nos valores de energia provenientes das superfícies de energia potencial para cada combinação de ângulos. Estas superfícies são agrupadas de acordo com o Esquema II.2. A idéia é conduzir uma permutação cíclica nos dados, e a forma da matriz garante que nenhuma informação sobre a superfície de energia potencial total é perdida. Os valores de energia obtidos para cada rotação de ângulo em função dos outros dois, permite que o espaço conformacional seja completamente mapeado. Um exemplo de tal matriz, com os valores discretos para cada rotação de ângulos, é apresentada pelo Esquema II.3.

Na segunda abordagem, a análise foi conduzida através da matriz completa, na qual o número de conformações (pontos) segue a Equação II.1. A PCA foi aplicada sobre esta matriz de dados. As regiões contendo os pontos de mínima energia foram selecionadas e subseqüentemente refinadas. A PCA foi novamente aplicada a estes dados provenientes das regiões refinadas. Maiores detalhes sobre esta metodologia serão discutidos no momento oportuno.

$$\begin{bmatrix} [E](1,2) & [E](1,3) \\ [E](2,3) & [E](2,1) \\ [E](3,1) & [E](3,2) \end{bmatrix}$$

Esquema II.2. Representação esquemática da permutação cíclica sobre a matriz contendo os dados de energia. Os números correspondem aos ângulos diedro dados de acordo com a Figura I.1. [E](i, j) são matrizes simétricas.

Ângulo	2				3				
	Rotação	0°	30°	...	330°	0°	30°	...	330°
1	0°	Valores de Energia				Valores de Energia			
	30°								
	.								
	.								
	330°								
Ângulo	3				1				
	Rotação	0°	30°	...	330°	0°	30°	...	330°
2	0°	Valores de Energia				Valores de Energia			
	30°								
	.								
	.								
	330°								
Ângulo	1				2				
	Rotação	0°	30°	...	330°	0°	30°	...	330°
3	0°	Valores de Energia				Valores de Energia			
	30°								
	.								
	.								
	330°								

Esquema II.3. Exemplo de matriz com os valores discretos para cada ângulo de rotação.

Comparando as aproximações, pode ser observado que, no segundo caso, o número de pontos é maior que no primeiro. Contudo, os resultados irão mostrar que as regiões selecionadas são exatamente as mesmas.

II.5. Detalhes Computacionais

As estruturas iniciais das três drogas foram inicialmente construídas pelo programa Spartan.³⁷ O método semi-empírico PM3³⁸, implementado nos programas Gaussian 94 e 98³⁹, foi escolhido para conduzir os cálculos. Logo após serem construídas, as moléculas foram pré-otimizadas com o método PM3.

Em seguida, foram calculadas todas as barreiras de rotação, utilizando os métodos AM1⁴⁰ e PM3. Não houve diferença na obtenção das regiões, ou seja, nos dois casos as mesmas regiões de mínimo para todas as moléculas foram encontradas. No entanto, os valores para calor de formação obtidos para a otimização de algumas das estruturas finais apresentaram valores significativamente maiores quando o método AM1 foi utilizado. Isto porque, o método AM1, implementado nos programas Gaussian 94 e 98, não apresenta parametrização para o enxofre. Estes parâmetros são então resgatados do método MNDO, e a mistura de métodos faz com que os valores absolutos não sejam confiáveis, apesar de a diferença entre dois pontos nas superfícies de energia potencial serem reproduzidas. Assim, como o método PM3 apresenta parametrização para o enxofre, ele foi escolhido para realizar os cálculos de análise conformacional. Todas as matrizes de dados foram feitas utilizando o programa MATLAB.⁴¹ Para a análise de componentes principais foi utilizado o método implementado no programa PIROUETTE.⁴²

II.6. Resultados e Discussões

II.6.1. ESTRUTURA BÁSICA

II.6.1.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

Três superfícies de energia potencial foram geradas para cada ângulo estudado. Os resultados obtidos são os valores de energia para as rotações do primeiro par de diedros, com um incremento de ângulo de 30°. A matriz de dados, construída de acordo com o Esquema II.2, contém os valores de energia das superfícies. A Figura II.1 mostra estas superfícies para a estrutura básica, onde as coordenadas dos ângulos indicam a energia envolvida na rotação de cada ângulo em função dos outros dois.

A matriz de dados de energia teve os seus valores de pico nivelados, com o objetivo melhorar a visualização das superfícies correspondentes. No caso da estrutura básica o corte foi feito em um valor de 0,12 hartrees (ou unidades atômicas, u.a.) e as superfícies resultantes são apresentadas na Figura II.2.

A partir das Figuras II.1 e II.2, pode ser visto que a superfície de potencial para o ângulo 2 apresenta maior número de pontos com alta energia, e é a mais rugosa. A superfície de potencial para o ângulo 1 não é tão rugosa, e há um maior número de pontos com valores de energia mais baixos. Finalmente, para o ângulo 3, a superfície de potencial tem poucos pontos com alta energia.

A análise de componentes principais foi realizada com os dados auto-escalados em todos os casos. Inicialmente, a análise foi feita para a matriz contendo as superfícies não niveladas, e este resultado está apresentado na Figura II.3. Há 64% de informação acumulada na primeira e na segunda componentes principais. Observa-se claramente que todas as curvas convergem para um único ponto. A Figura II.4 apresenta os resultados correspondentes à matriz que contém as superfícies com os dados nivelados. Neste caso, a porcentagem de informação acumulada nas duas primeiras componentes principais aumenta, ficando em torno de 73%.

A primeira componente principal (ou Fator 1) é relacionada ao gradiente de energia (Fig. II.4). A segunda componente principal (ou Fator 2) está relacionada com a rugosidade das superfícies. Superfícies menos rugosas apresentam valores mais positivos na segunda componente principal. Os resultados podem ser melhor entendidos observando a Figura II.4. Os pontos relativos à rotação para o ângulo 2 estão localizados mais à direita para a primeira componente principal, enquanto aqueles

relativos aos ângulos 1 e 3 estão aproximadamente na mesma região, mais à esquerda, indicando que possuem energia mais baixa. Na segunda componente principal, a superfície para o ângulo 2, tendo a maior rugosidade, fica separada mais abaixo do diagrama. A superfície relativa ao ângulo 1 encontra-se no meio, e finalmente, tem-se a superfície relativa ao ângulo 3, que é a menos rugosa e ocupa a parte superior do diagrama. A rugosidade de cada superfície é facilmente observada pelas curvas de nível apresentadas na Figura II.2.

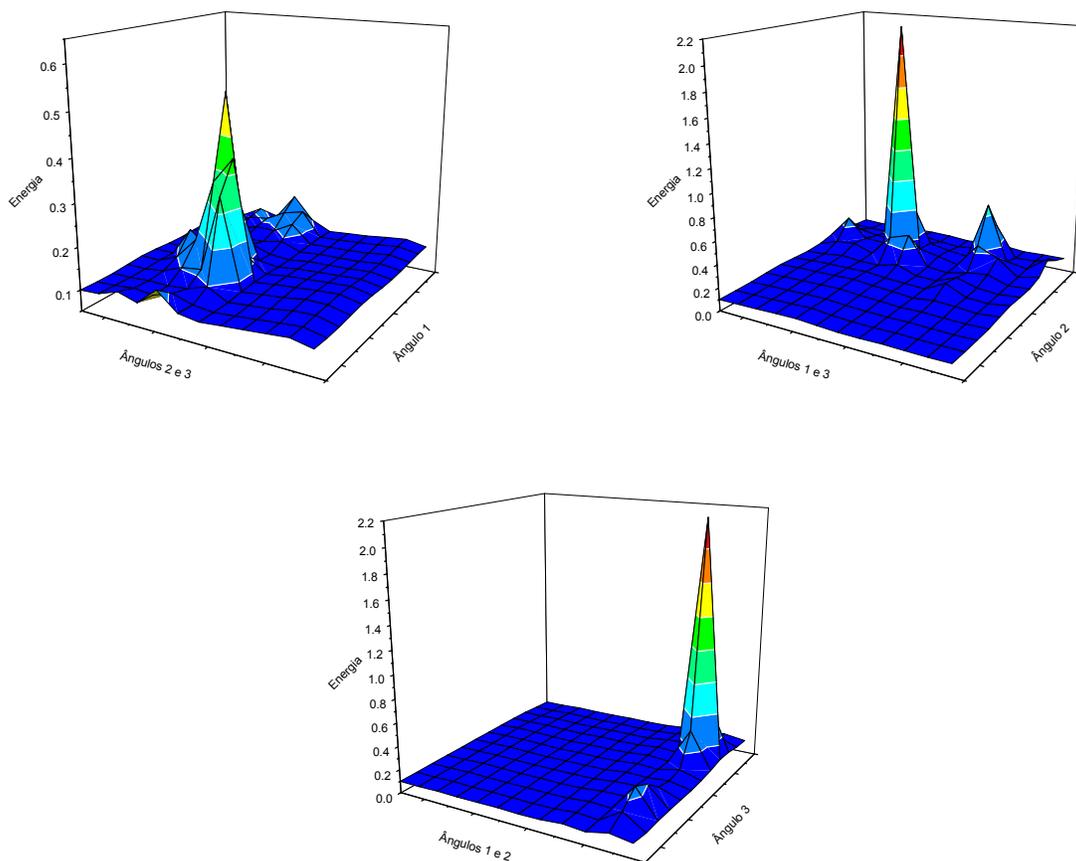


Figura II.1. Superfícies correspondentes às matrizes analisadas para cada ângulo.

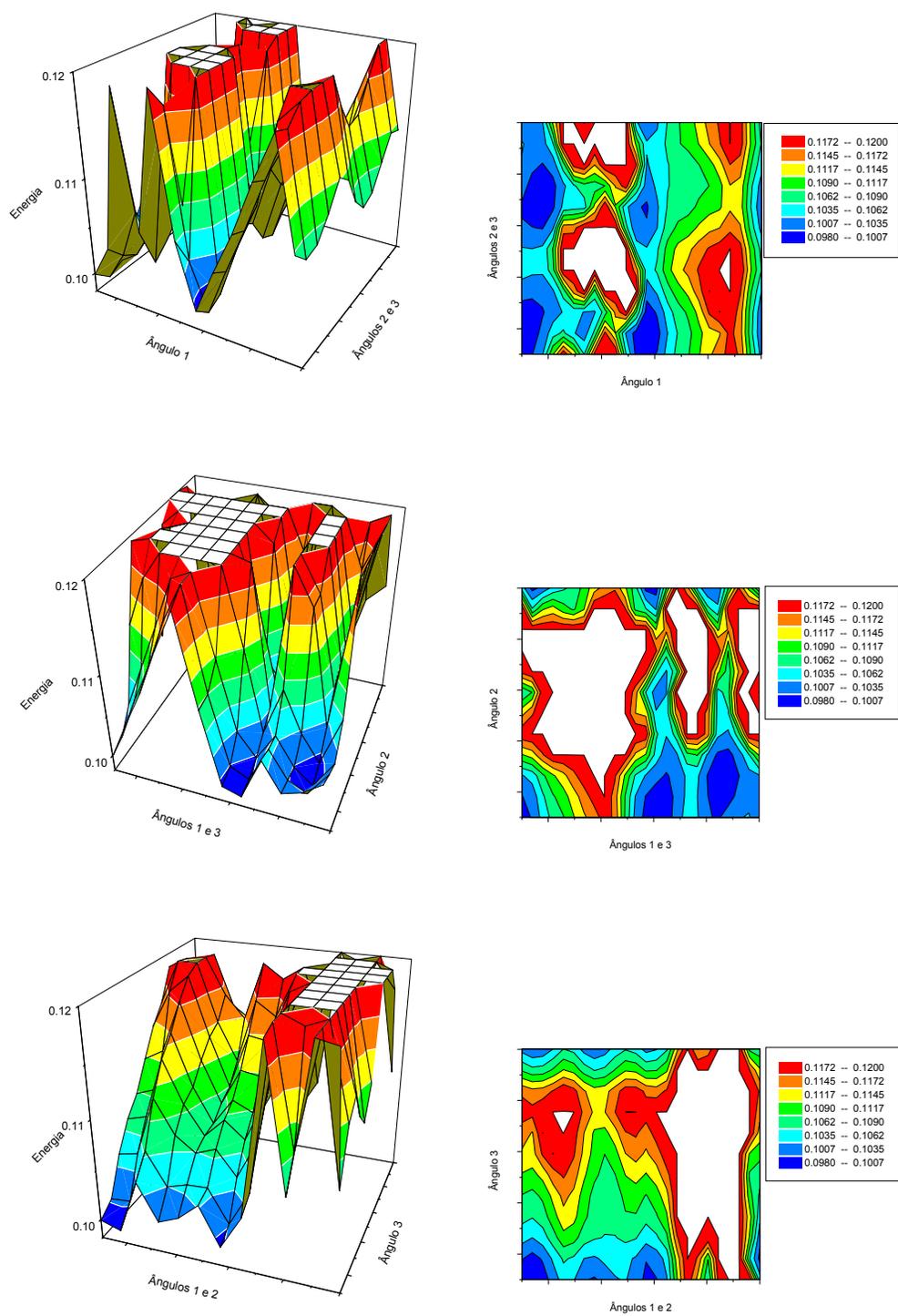


Figura II.2. Superfícies e curvas de nível correspondentes às matrizes analisadas para cada ângulo, com os dados nivelados em 0.12 u.a.

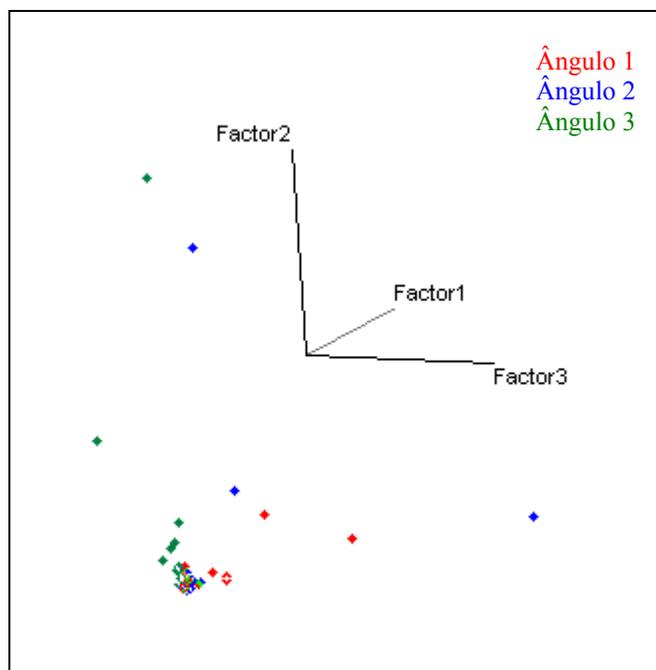


Figura II.3. Análise de Componentes Principais para os dados não nivelados.

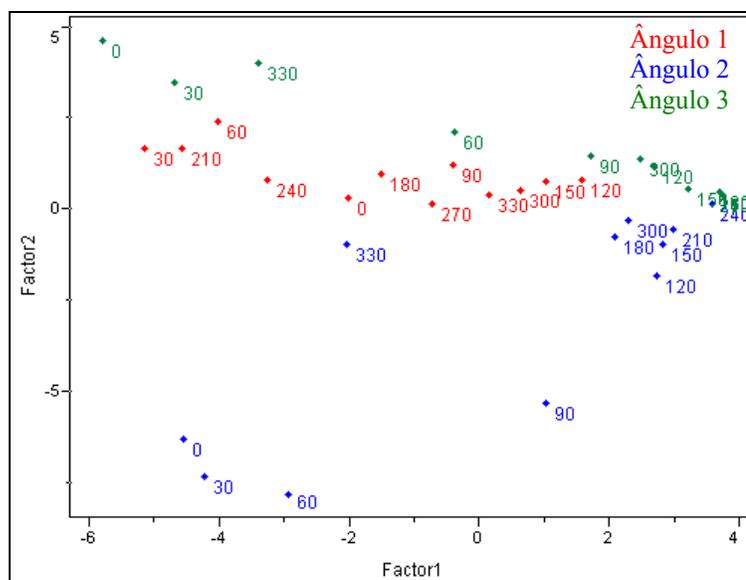


Figura II.4. Análise de Componentes principais para os dados nivelados.

Uma análise mais profunda dos resultados da PCA na Figura II.4 permite identificar e selecionar as regiões de mínima energia. Para isso, foi utilizado o seguinte procedimento:

1. Para cada ângulo (α), o ponto (P_α) localizado no extremo esquerdo da primeira componente principal foi selecionado.
2. Em seguida os pontos mais próximos (em relação ao eixo do Fator 1) foram levado em consideração.
 - 2.a. No caso dos pontos adicionados serem adjacentes a P_α ($\pm 30^\circ$), somente um intervalo é tomado para posterior refinamento.
 - 2.b. Os pontos não selecionados por 2.a., mas também presentes no extremo esquerdo também devem ser levados em consideração. Neste caso, dois intervalos devem ser definidos e submetidos ao refinamento.
3. Para definir a mesma dimensão matricial em todos os casos, uma variação de 60° foi considerada para cada região.
4. Para garantir a captura do mínimo, um valor adicional de 10° foi adicionado aos extremos do intervalo de 60° .

Os intervalos para estas regiões estão apresentados na Tabela II.I. A primeira coluna mostra quantas regiões foram separadas para cada ângulo de acordo com os resultados obtidos por PCA na Figura II.5. Duas regiões foram separadas para o ângulo 1, e somente uma foi separada para os ângulos 2 e 3. A segunda coluna tem o intervalo de rotação correspondente encontrado para cada valor (ver Fig. II.4). A terceira coluna apresenta os valores iniciais obtidos a partir da pré-otimização de cada estrutura, e a quarta apresenta os valores reais obtidos a partir da soma realizada entre o valor inicial e a rotação correspondente.

Tabela II.1. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo			
Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	$0^\circ - 60^\circ$	$48,48^\circ$	$48,48^\circ - 108,48^\circ$
1 (b)	$180^\circ - 240^\circ$	$48,48^\circ$	$228,48^\circ - 288,48^\circ$
2	$0^\circ - 60^\circ$	$209,79^\circ$	$209,79^\circ - 269,79^\circ$
3	$330^\circ - 30^\circ$	$289,09^\circ$	$259,09^\circ - 319,09^\circ$

II.6.1.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

Uma vez definidas as regiões de mínima energia, o refinamento foi realizado nas superfícies correspondentes, agora com incremento de 5°. Contudo, como já comentado anteriormente, em alguns casos a matriz de dados para o refinamento não pode ser simultaneamente analisada para todo ângulo, de acordo com o Esquema II.2. Isto acontece quando um número diferente de regiões é obtido, e, conseqüentemente, a dimensão da matriz muda. Isto pode ser melhor explicado observando o Esquema II.4, onde duas regiões ((a) e (b)) foram selecionadas para o ângulo 1, e somente uma foi selecionada para os ângulos 2 e 3.

$$\begin{bmatrix} [E](1(a), 2) & [E](1(a),3) \\ [E](1(b), 2) & [E](1(b),3) \end{bmatrix}$$

(a)

$$\begin{bmatrix} [E](2,1(a)) & [E](2,1(b)) & [E](2,3) \\ [E](3,1(a)) & [E](3,1(b)) & [E](3,2) \end{bmatrix}$$

(b)

Esquema II.4. Representação da permutação cíclica sobre os dados refinados de energia: (a) representação da matriz de dados para o ângulo 1, onde duas regiões diferentes foram selecionadas na busca conformacional; (b) Representação da matriz para os dados correspondentes aos ângulos 2 e 3, onde somente uma região foi selecionada durante a busca sistemática para cada um.

Os resultados da PCA para o refinamento da estrutura básica são mostrados pela Figuras II.5, para aos ângulos 1, 2 e 3 respectivamente. É interessante notar que todos os gráficos obtidos por PCA possuem uma curvatura parabólica, como era de se esperar. Quando a variação dos dados diminui, a primeira e a segunda componentes principais descrevem as curvas de energia clara e eficientemente. Estas curvas convergem para um mínimo, que corresponde exatamente aos valores de mínima energia. Neste caso, a

porcentagem de informação presente nas duas primeiras componentes principais está em torno de 95% para o ângulo 1, 93% para o ângulo 2 e 99% para o ângulo 3. É observada também, para ângulo 2, a formação de um pequeno "ombro" na curva no valor em torno de 0°. Isto poderia significar mais uma parábola onde estaria presente um mínimo de energia. No entanto, este seria com certeza um mínimo local, já que a curva descrita contém a maior parte das informações nas duas primeiras componentes principais (93%). A Tabela II.2 mostra os valores correspondentes às rotações representando os mínimos de energia em cada parábola, os intervalos de 60° obtidos a partir da primeira rotação e o ângulo real correspondente.

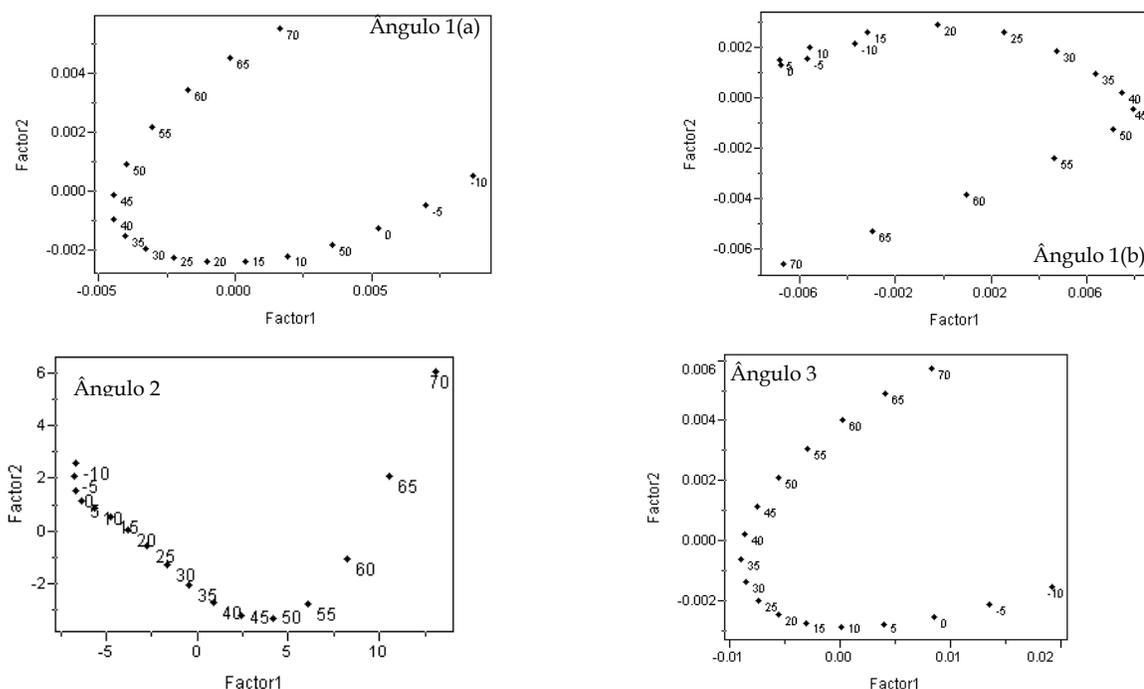


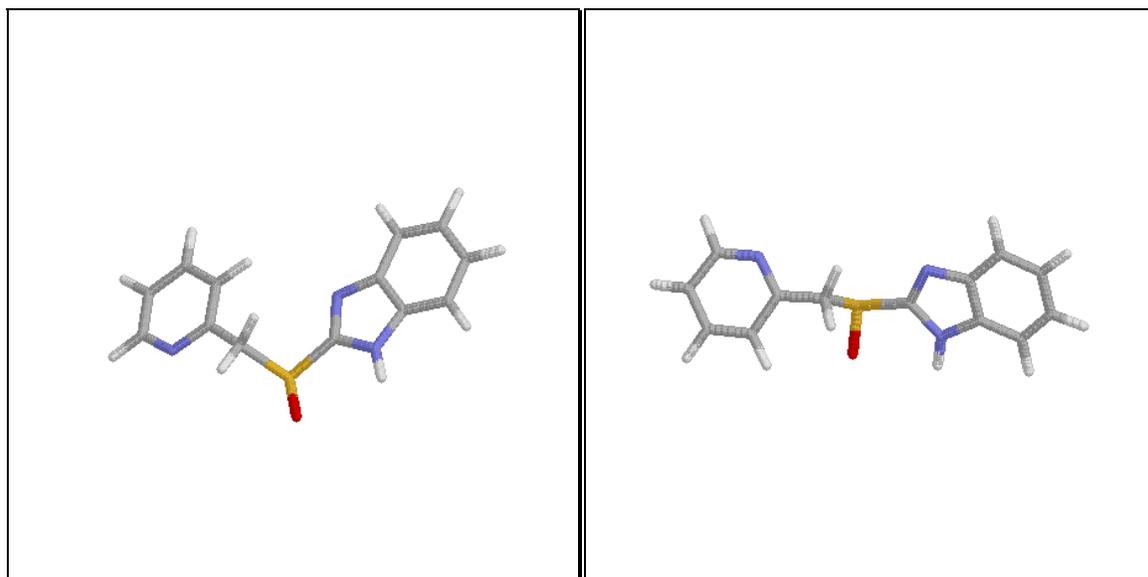
Figura II.5. Resultados da PCA para as regiões selecionadas no refinamento da estrutura básica. Os dados estão organizados de acordo com o Esquema II.4.

Combinando estes valores de ângulos, duas geometrias foram obtidas, que correspondem às estruturas de mínima energia. Estas geometrias foram submetidas a uma otimização final com o método semi-empírico PM3.

A Figura II.6 mostra estas estruturas obtidas para cada mínimo e também a sobreposição das mesmas. A Tabela II.3 mostra os valores de ângulos e energias obtidos em cada caso. A partir das estruturas otimizadas com o método PM3, foi realizado um cálculo em um único ponto (“single point”), com o método ab-initio em nível Hartree-Fock utilizando a base 6-31G**.³⁶ Em todos os casos, os valores de energia são praticamente os mesmos para os dois mínimos. Maiores discussões referentes a estes resultados serão retomadas posteriormente.

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	45°	48,48° - 108,48°	93,48°
1 (b)	45°	228,48° - 288,48°	273,48°
2	45°	209,79° - 269,79°	254,79°
3	35°	259,09° - 319,09°	294,09°

Estrutura	Ângulo	Valor obtido	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹	E_{elet} (HF/6-31G**) / u.a.
A	1	92,29°	54,96	-1134,33
	2	107,10°		
	3	298,32°		
B	1	266,45°	54,71	-1134,35
	2	175,70°		
	3	296,45°		



Estrutura A

Estrutura B

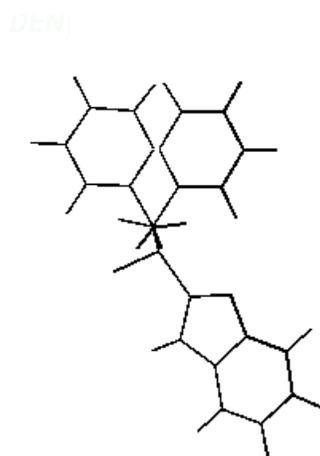


Figura II.6. Estrutura dos mínimos A e B individualmente e sobrepostas

II.6.2. ESTRUTURA BÁSICA : ANÁLISE CONFORMACIONAL COMPLETA

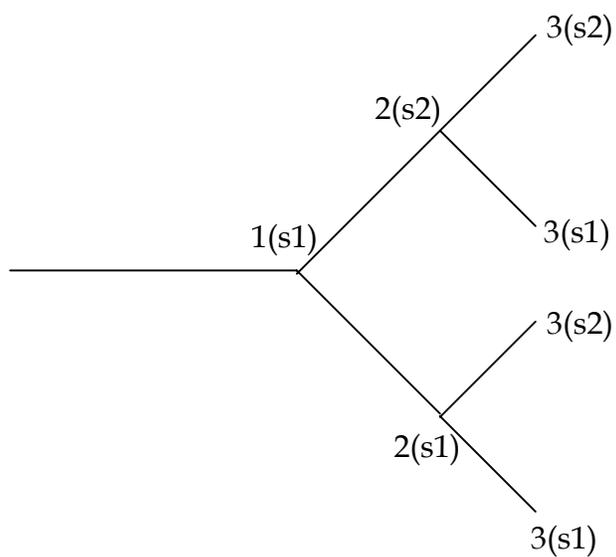
II.6.2.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

Como já foi dito anteriormente, para a estrutura básica foram realizadas as rotações dos dois tipos: a sistemática completa, feita de acordo com a Equação II.1, e a sistemática por pares, feita de acordo com a Equação II.2. Aqui serão mostrados os resultados para a análise conformacional sistemática realizada de acordo com a Equação II.1.

Na estrutura básica, existem três ligações com rotação livre, como também já foi dito. Não é possível, portanto, visualizar a superfície, já que esta possui quatro dimensões. Para que esta visualização fosse possível, foi realizada uma análise de componentes principais sobre a variação de cada ângulo. Tome como exemplo a árvore combinatória dada para três ângulos apresentada pelo Esquema II.5, sendo s o número de passos tal como na Equação II.1. Foi construída para cada ângulo uma matriz onde o número de linhas é dado pelo número de troncos, e as colunas são formadas pelo número de ramificações. No caso deste conjunto de dados, a matriz construída contém 12 linhas e 144 colunas para cada ângulo.

Os ângulos foram analisados em conjunto, e este resultado está representado pela Figura II.7. Quando todos os dados são analisados de uma só vez, as duas primeiras componentes principais acumulam 50% de informação. Percebe-se claramente que para todos os dados os pontos convergem para um mínimo de energia.

A Figura II.8 apresenta a análise de cada ângulo individualmente, para uma melhor visualização. Comparando esta Figura com a Figura II.4, observa-se que foram obtidas exatamente as mesmas regiões para cada um dos ângulos em questão. Neste caso, a porcentagem de informação nas duas primeiras componentes principais aumenta, ficando em torno de 73% para o ângulo 1, 81% para o Ângulo 2 e 83% para o ângulo 3.



Esquema II.5. Árvore Combinatória

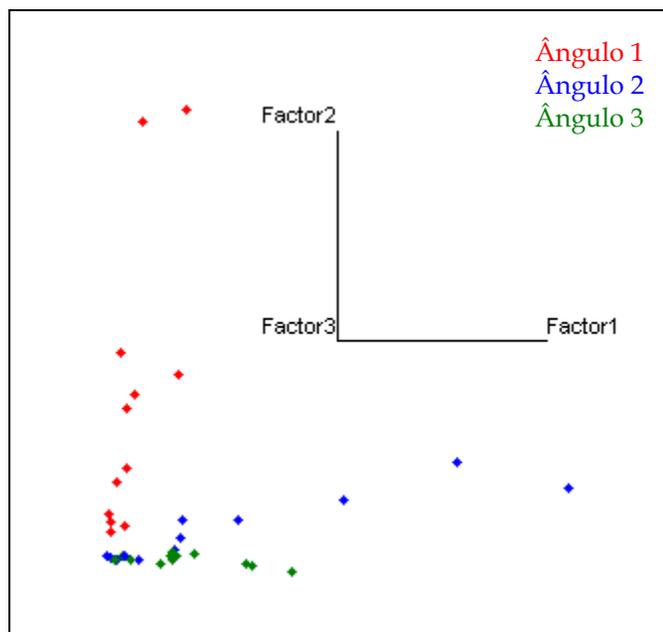


Figura II.7. Análise de Componentes Principais para a rotação completa dos ângulos.

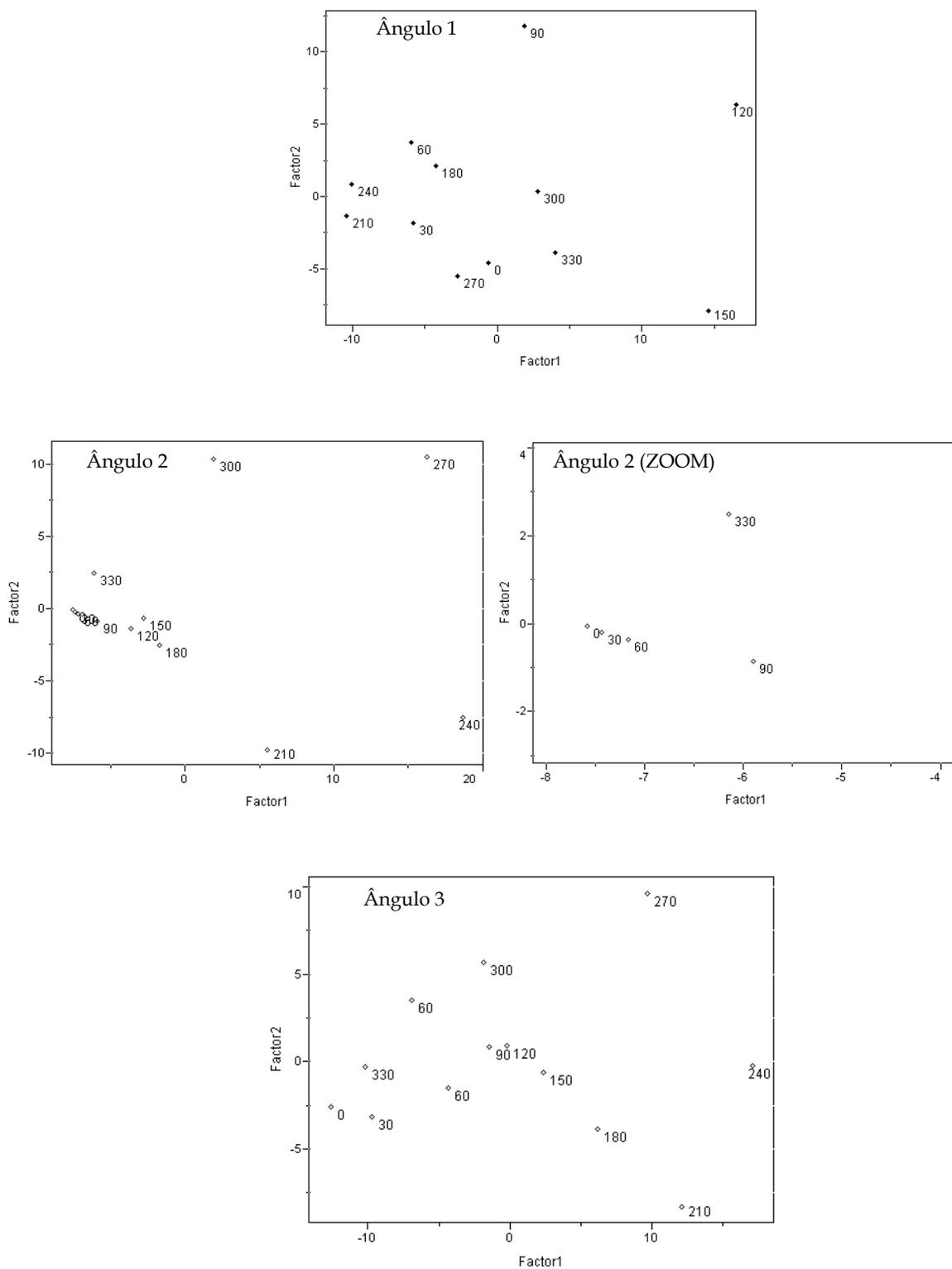


Figura II.8. Análise de Componentes Principais para cada ângulo separadamente.

II.6.2.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

Novamente, as regiões separadas para cada ângulo foram refinadas com um incremento de 5°. A Figura II.9 apresenta os resultados para cada análise de componentes principais. Comparando estas figuras com aquelas obtidas para o refinamento de acordo com o método fundamentado na Equação II.2 (Fig. II.5), observa-se que para todos os ângulos foram encontrados exatamente os mesmos valores. A Tabela II.4 mostra os valores da otimização.

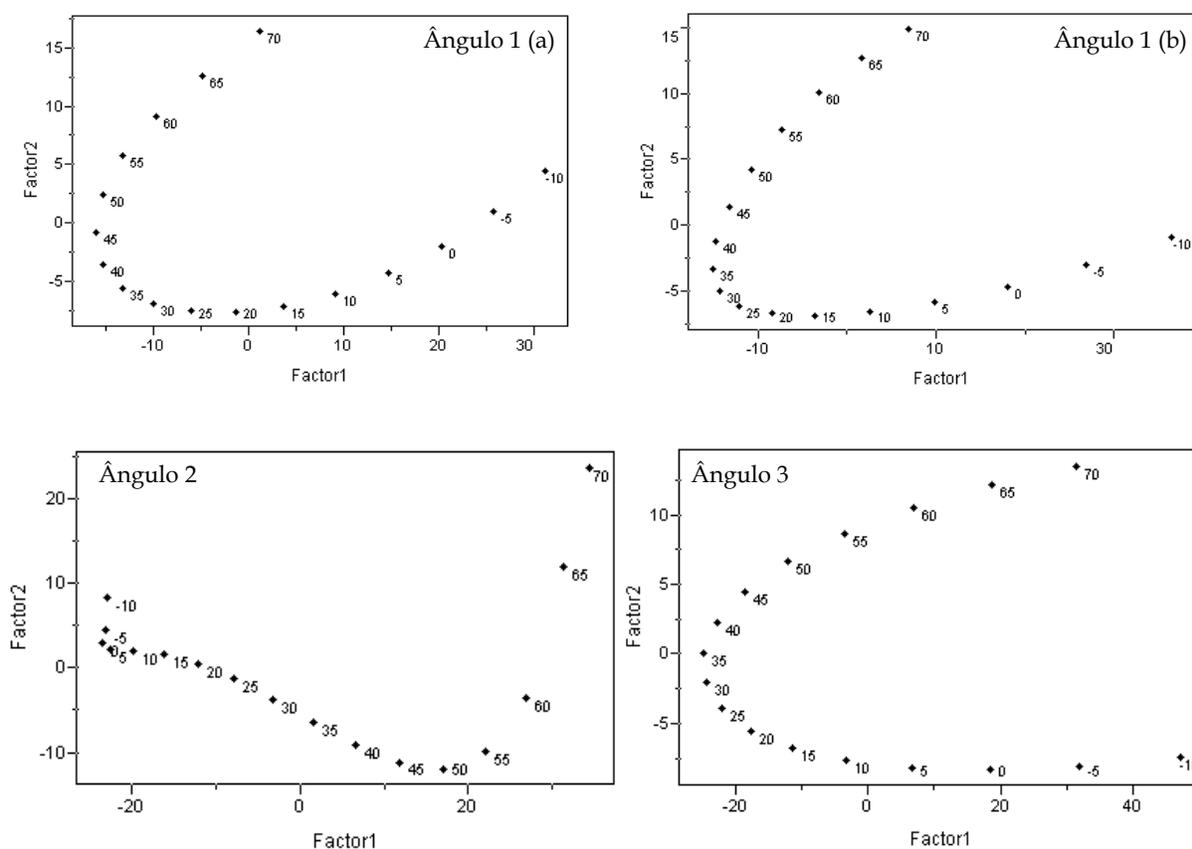


Figura II.9. Resultados da PCA para o refinamento na análise conformacional completa.

Tabela II.4. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹	E_{elet} (HF/6-31G**) / u.a.
A	1	92,37°	54,96	-1134,33
	2	107,07°		
	3	298,36°		
B	1	266,46°	54,71	-1134,35
	2	175,69°		
	3	296,42°		

Pela Tabela II.4 se observa que foram obtidas exatamente as mesmas estruturas representadas pela Tabela II.3. Isto comprova, mais uma vez, que os dois métodos são equivalentes. Apesar de pequenas distorções em alguns casos, são obtidos exatamente os mesmos mínimos de energia para os dois casos.

II.6.3. OMEPRAZOL

II.6.3.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

De acordo com o mesmo procedimento descrito anteriormente para separar as regiões contendo os mínimos de energia, duas regiões foram separadas para os ângulos 1 e 3, e somente uma para o ângulo 2. Todas as figuras correspondentes aos resultados até o final deste capítulo estão apresentadas no Apêndice A. As Figuras A.1 e A.2 (ver Apêndice A) mostram os resultados da PCA para a rotação dos diedros com incremento de 30°. A Figura A.1 contém os dados não nivelados e a Figura A.2 contém os dados nivelados, para uma melhor visualização. A Tabela II.5 contém os resultados numéricos correspondentes:

Tabela II.5. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	180° - 240°	68,94°	248,94° - 308,94°
1 (b)	300° - 0°	68,94°	8,94° - 68,94°
2	60° - 120°	37,22°	97,22° - 157,22°
3 (a)	300° - 0°	273,98°	213,98° - 273,98°
3 (b)	120° - 180°	273,98°	33,98° - 93,98°

II.6.3.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

Após definir as regiões de mínima energia, o refinamento foi conduzido, agora com incremento menor, de 5°. Também é possível notar aqui que todas as curvas têm o mesmo comportamento daquele já mencionado no caso da estrutura básica (ver Apêndice A, Figs. A.3-6). A Tabela II.6 mostra os resultados numéricos obtidos para o refinamento das superfícies.

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	45°	248,94° - 308,94°	293,94°
1 (b)	5°	8,94° - 68,94°	13,94°
2	40°	97,22° - 157,22°	137,22°
3 (a)	30°	218,98° - 278,98°	248,98°
3 (b)	25°	33,98° - 93,98°	58,98°

Combinando estes valores de diedro, quatro estruturas de mínima energia foram encontradas e a otimização final foi realizada. Os valores correspondentes de ângulos e energias estão apresentados na Tabela II.7.

Estrutura	Ângulo	Valor obtido	E _{PM3} /kcal mol ⁻¹	E _{6-31G**} /u.a.
A	1	12,88°	-33,49	-1440,18
	2	151,48°		
	3	297,75°		
B	1	79,19°	-35,94	-1440,18
	2	181,75°		
	3	62,02°		
C	1	281,84°	-36,19	-1440,19
	2	171,89°		
	3	298,19°		
D	1	284,59°	-36,39	-1440,18
	2	81,88°		
	3	74,70°		

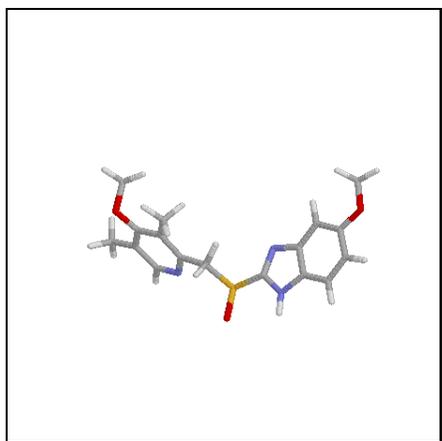
Pode-se observar que todas as estruturas encontradas apresentam valores de energia muito próximos. Outra observação importante pode ser feita comparando os valores obtidos para os ângulos após a otimização com aqueles vindos da combinação dos valores obtidos por PCA (Tabela II.6). Em todos os mínimos de energia encontrados, tem-se que o ângulo 2 é o que mais sofre variação a partir do valor pré-definido pela Tabela II.6. Isto ocorre devido ao fato deste ângulo estar entre os outros dois, como pode ser observado pela Figura I.1. Assim, o seu valor final vai depender de como os ângulos 1 e 3 se acomodam após a otimização.

A Tabela II.8 apresenta os valores relativos a estes ângulos para a estrutura de raio X.⁴³ Quando os ângulos são simplesmente observados pelas Tabelas II.7 e II.8, as semelhanças entre as estruturas encontradas e a estrutura de raio X não são facilmente observadas.

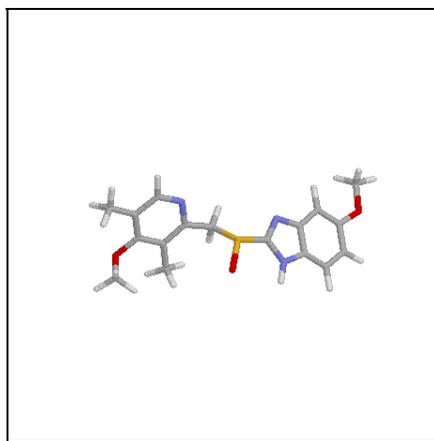
Tabela II.8. Características da estrutura de raio X

Raio X	1	326,34°
	2	179,08°
	3	238,68°

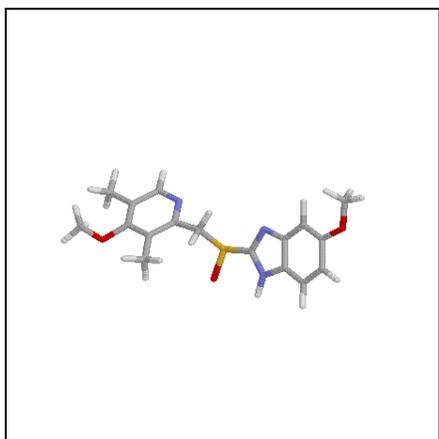
Assim, para uma melhor comparação com as estruturas encontradas, a estrutura de raio X foi sobreposta a todos os mínimos de energia. A Figura II.10 mostra as estruturas obtidas individualmente. Na Figura II.11 está a representação de todas as figuras sobrepostas, e a estrutura em vermelho corresponde à de raio X. Para uma melhor visualização, tem-se na Figura II.12 a comparação entre cada estrutura obtida e a de raio X, novamente representada pela cor vermelha. Observando a Figura II.12 (b), tem-se que a estrutura B é praticamente a imagem especular da estrutura de raio X, ou seja, é o seu enantiômero. A estrutura C (II.12(c)) é o mesmo isômero que o raio X, e muito parecida com a mesma. Portanto, a estrutura B é o enantiômero da estrutura C. Isso pode ser melhor visualizado observando a Figura II.12(e). Pode então ser considerado que foi obtido um único mínimo, já que as propriedades de enantiômeros são as mesmas. Tem-se, então, a obtenção de três mínimos de energia para o omeprazol.



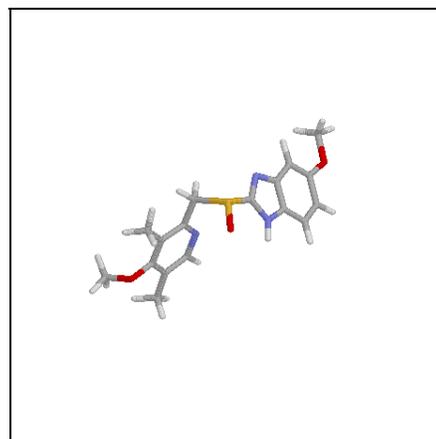
Estrutura A



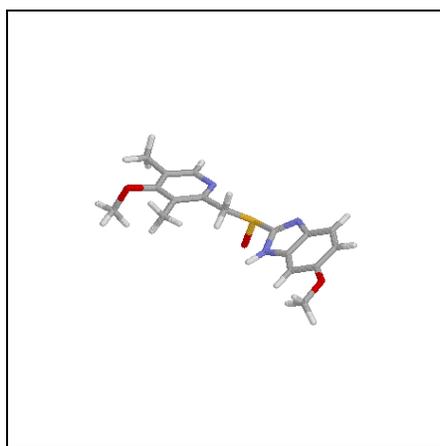
Estrutura B



Estrutura C



Estrutura D



Raio X

Figura II.10. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados e da estrutura de raio X

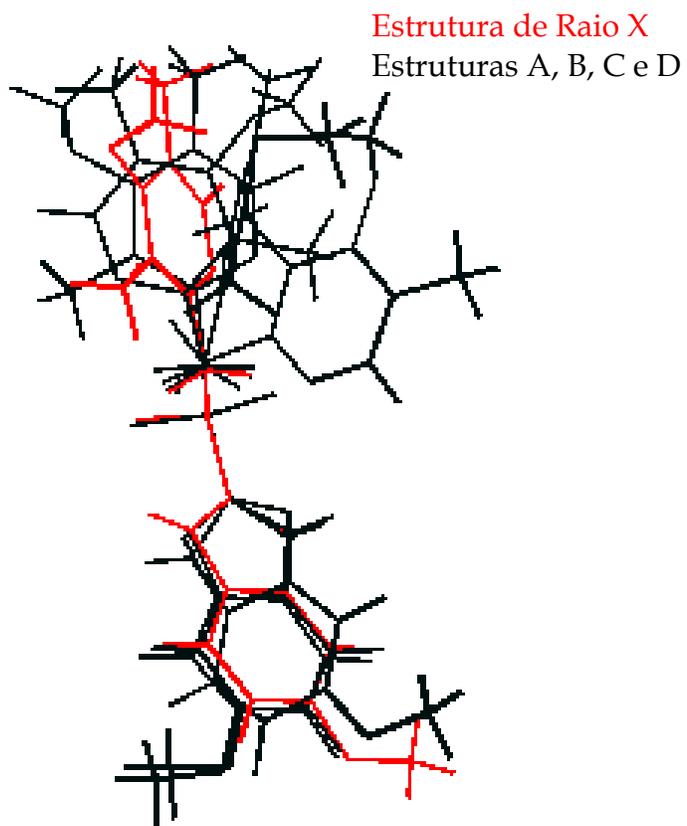
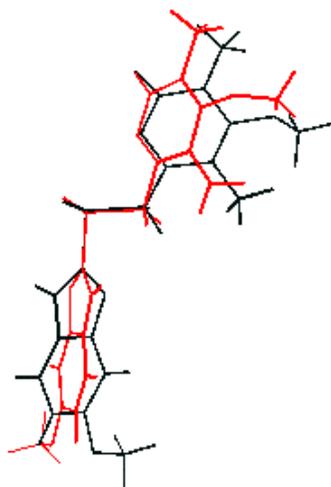
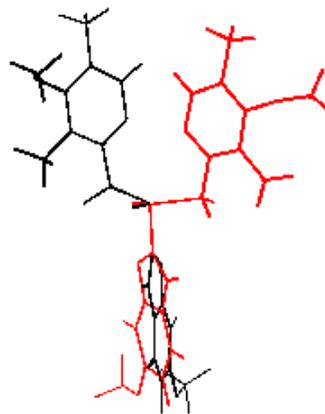


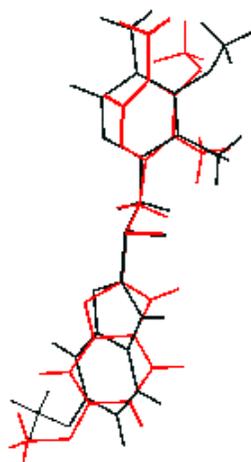
Figura II.11. Estruturas otimizadas e de raio X sobrepostas



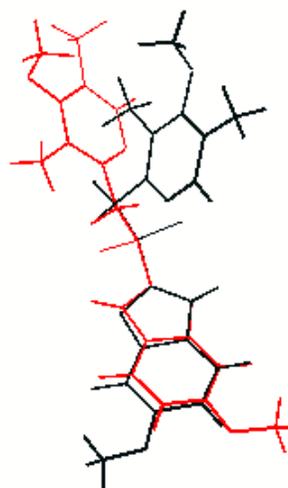
Estrutura A x Raio X



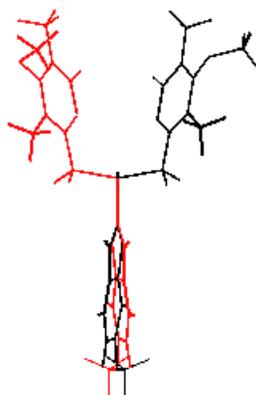
Estrutura B x Raio X



Estrutura C x Raio X



Estrutura D x Raio X



Estrutura B x Estrutura C

Figura II.12. Estruturas otimizadas e de raio X sobrepostas

II.6.4. PANTOPRAZOL

II.6.4.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

No caso do pantoprazol, foram também separadas duas regiões para os ângulos 1 e 3 (a e b), enquanto uma foi separada para o ângulo 2 quando se utiliza um incremento igual a 30°. As Figuras A.7-9 (Apêndice A) e a Tabela II.9 mostram os resultados para a análise de componentes principais.

Tabela II.9 Regiões obtidas por PCA para cada ângulo			
Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	300° - 0°	84,93°	24,93° - 84,93°
1 (b)	150° - 210°	84,93°	234,93° - 294,93°
2	60° - 120°	52,48°	112,48° - 172,48°
3 (a)	330° - 30°	266,84°	236,84° - 296,84°
3 (b)	90° - 150°	266,84°	356,84° - 56,84°

II.6.4.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

As regiões obtidas foram refinadas com um incremento de ângulo de 5°. Os resultados obtidos pela PCA seguem nas Figuras A.10-13 (Apêndice A) e estão numericamente apresentados na Tabela II.10.

Tabela II.10. Regiões obtidas por PCA para o refinamento			
Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	30°	24,93° - 84,93°	54,93°
1 (b)	15°	234,93° - 294,93°	249,93°
2	35°	112,48° - 172,48°	147,48°
3 (a)	25°	236,84° - 296,84°	261,84°
3 (b)	60°	356,84° - 56,84°	56,84°

Combinando os valores da Tabela II.10, obtém-se quatro estruturas de mínima energia, e os valores correspondentes aos ângulos após a otimização e às energias obtidas estão apresentados na Tabela II.11.

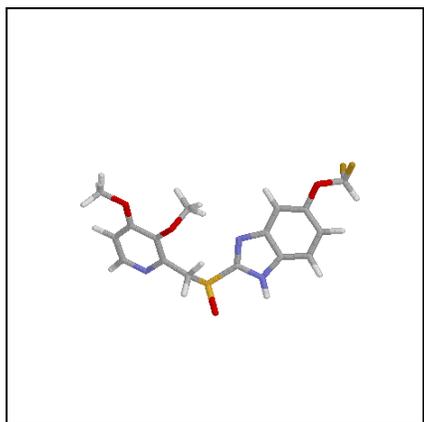
Tabela II.11. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹	E_{elet} (HF/6-31G**) / u.a.
A	1	49,37°	-157,67	-1673,69
	2	119,22°		
	3	295,36°		
B	1	68,93°	-158,57	-1673,70
	2	177,83°		
	3	62,82°		
C	1	291,09°	-158,57	-1673,70
	2	182,18°		
	3	297,05°		
D	1	290,96°	-158,74	-1673,70
	2	182,23°		
	3	297,22°		

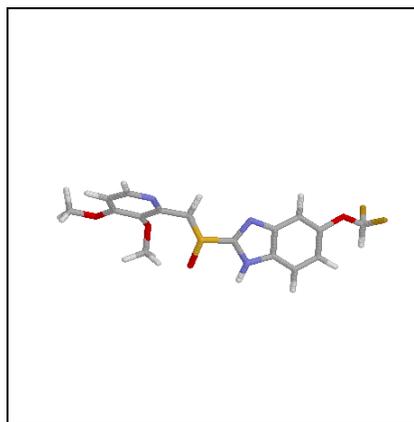
Pelos dados obtidos, há algumas observações interessantes. Os mínimos C e D são praticamente a mesma estrutura, como se pode observar pelos valores de ângulo obtidos. As Figuras II.13 e II.14 mostram as estruturas de mínimo obtidas individualmente e sobrepostas, respectivamente.

Na Figura II.14(b), tem-se a sobreposição das estruturas C e D, comprovando a semelhança entre elas. Outra observação interessante pode ser feita quando as estruturas C e/ou D são sobrepostas em relação à estrutura A (Fig.II.14(c)). Nota-se, assim como aconteceu para o omeprazol, que estas moléculas são pares de enantiômeros. Resumindo, se a estrutura C é igual à estrutura D, e estas duas são enantiômeros da estrutura B. Pode então ser considerado que foi obtido um único mínimo, já que, como já foi dito anteriormente, as propriedades de enantiômeros são as mesmas. Assim, tem-se a obtenção de dois mínimos de energia para o pantoprazol.

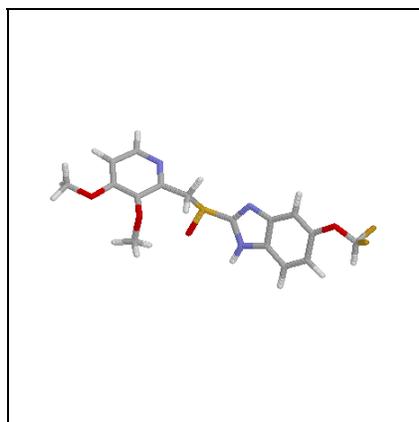
Infelizmente não há na literatura registrada a estrutura de raio X para novamente serem feitas comparações.



Estrutura A



Estrutura B

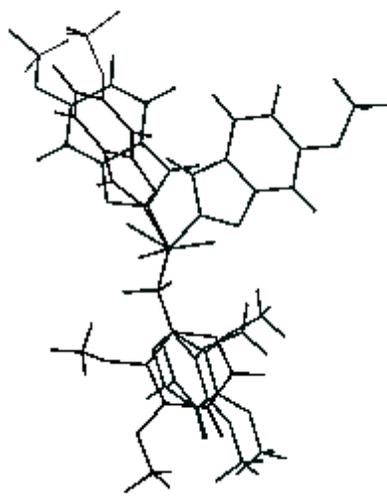


Estrutura C (D)

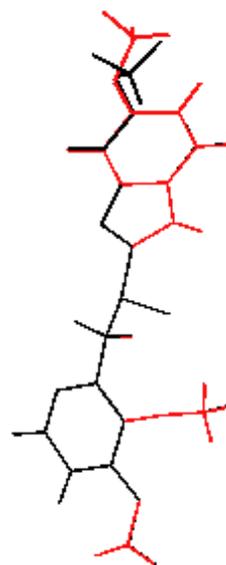
Figura II.13. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados.

MOLDEN

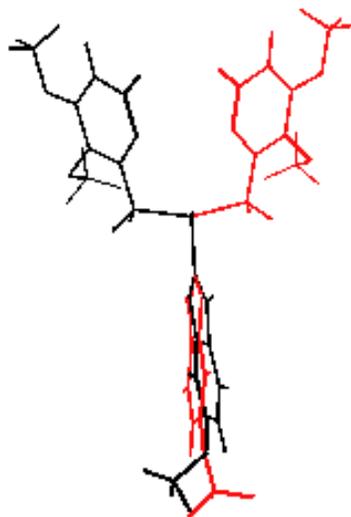
N)



(a) Estruturas sobrepostas



(b) Estrutura C x Estrutura D



(c) Estrutura B x Estrutura C (e/ou D)

Figura II.14. Estruturas otimizadas sobrepostas

II. 6.5. LANSOPRAZOL

II.6.5.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

Enquanto para as duas moléculas anteriores três ângulos diedro foram estudados simultaneamente, neste caso quatro ângulos precisam ser levados em consideração. Um substituinte a mais (R_2 na Figura I.1) precisa ser girado nesta molécula, por causa dos efeitos estéricos. Assim, de acordo com as Figuras A.14-16 (Apêndice A), duas regiões novamente foram obtidas para os ângulos 1 e 3, e somente uma foi obtida para os ângulos 2 e 4. Os resultados estão resumidos na Tabela II.12.

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	180° - 240°	65,02°	245,02° - 305,02°
1 (b)	300° - 0°	65,02°	5,02° - 65,02°
2	60° - 120°	53,29°	113,29° - 173,29°
3 (a)	330° - 30°	251,64°	221,64° - 281,64°
3 (b)	120° - 180°	251,64°	11,64° - 71,64°
	330° - 60°	67,35°	52,35° - 112,35°

Para o ângulo 4, foi encontrada uma região mais larga que o valor de 60°. Para resolver este problema, foi pego então um valor central correspondente a 60°, ou seja, foi escolhido um valor entre 345° e 45°. Como o cálculo ainda foi realizado com uma margem de mais ou menos 10° sobre este valor, tem-se, portanto, uma variação total de 335° a 55°, cobrindo praticamente toda a região de variação deste ângulo.

II.6.5.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

As Figuras A.17-21 (Apêndice A) mostram os resultados obtidos no refinamento para os ângulos 1, 2 3 e 4, respectivamente. A Tabela II.13 mostra os valores correspondentes para cada ângulo. Os dados correspondentes às quatro estruturas de mínimo encontradas bem como os valores de energia estão apresentados na Tabela II.14. Neste caso também não há dados na literatura para a estrutura de raio-x deste composto. As

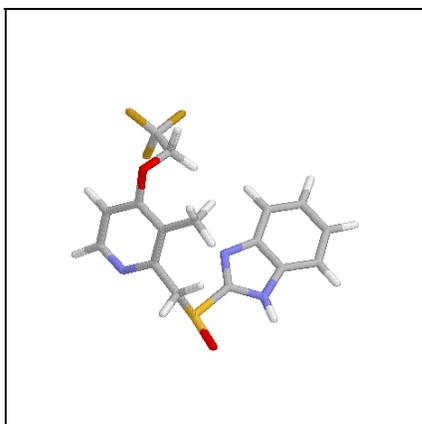
Figuras II.15 e II.16 mostram as estruturas após a otimização. Assim como aconteceu para os dois casos anteriores, as estruturas B e C são enantiômeros, como pode ser observado pela Figura II.16 (b). Assim, também pode ser considerado aqui que três geometrias de mínima energia foram obtidas.

Tabela II.13. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

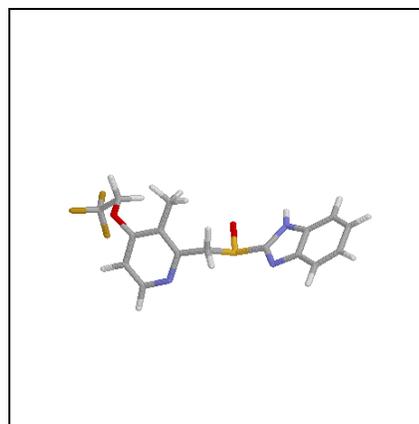
Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	15°	245,02° - 305,02°	260,02°
1 (b)	45°	5,02° - 65,02°	50,02°
2	45°	113,29° - 173,29°	158,29°
3 (a)	25°	221,64° - 281,64°	246,64°
3 (b)	40°	11,64° - 71,64°	51,64°
4	20°	52,35° - 112,35°	72,35°

Tabela II.14. Características das estruturas de mínima energia

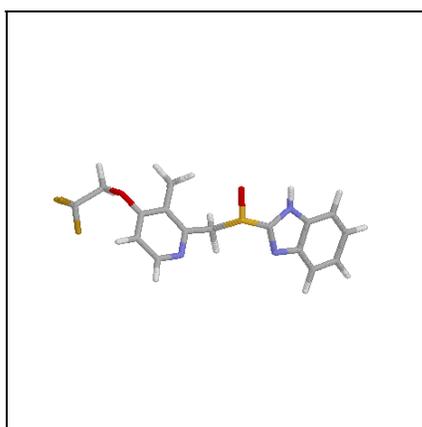
Estrutura	Ângulo	Valor obtido	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹	E_{elet} (HF/6-31G**) / u.a.
A	1	65,39°	-145,87	-1622,87
	2	80,29°		
	3	293,29°		
	4	89,38°		
B	1	81,32°	-146,10	-1622,88
	2	179,82°		
	3	61,12°		
	4	97,37°		
C	1	277,72°	-144,72	-1622,88
	2	170,00°		
	3	298,69°		
	4	96,00°		
D	1	276,50°	-144,01	-1622,88
	2	225,40°		
	3	63,55°		
	4	96,14°		



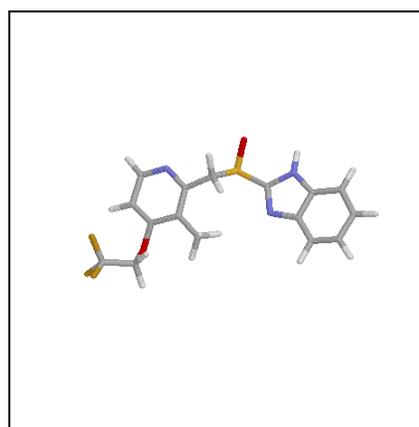
Estrutura A



Estrutura B



Estrutura C



Estrutura D

Figura II.15. Estruturas otimizadas dos mínimos encontrados.

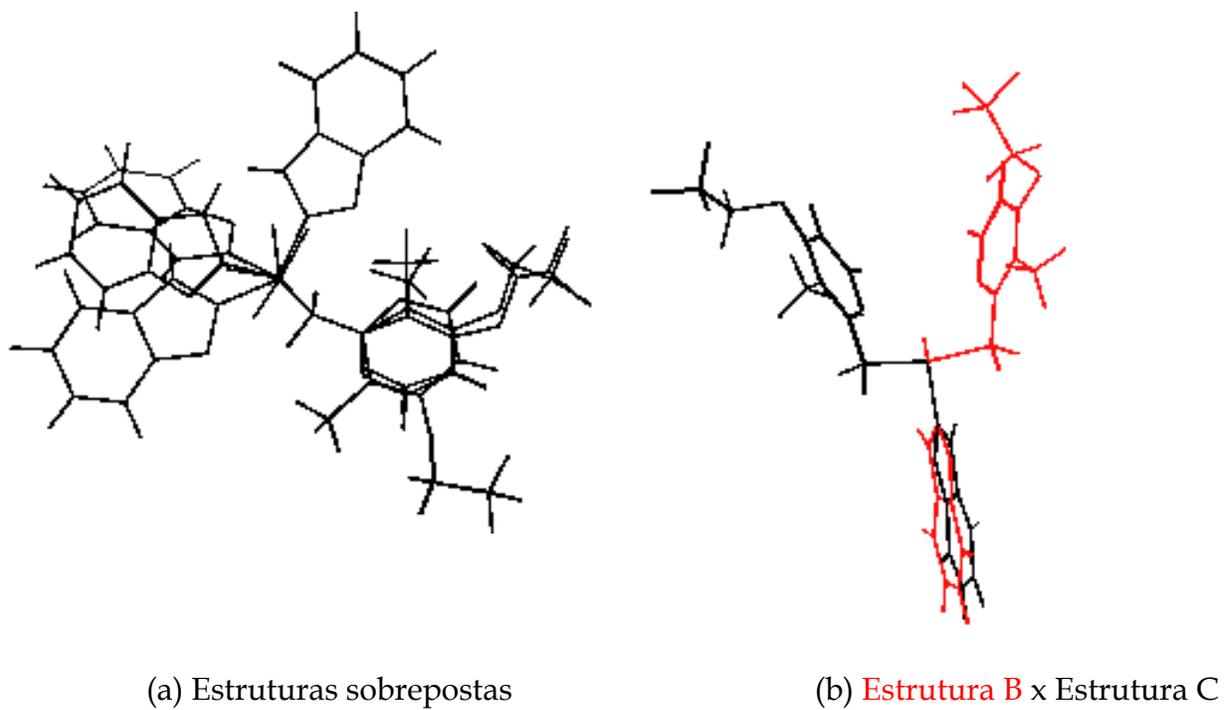


Figura II.16. Estruturas otimizadas sobrepostas

II.7. Observações Gerais

Apesar de terem sido obtidos valores positivos para a energia da estrutura básica com o método semi-empírico PM3, isto não quer dizer que esta não está em um ponto de mínimo. Com certeza esta estrutura não é estável, visto que esta não está reportada na literatura. Esta estrutura foi utilizada para comprovar a viabilidade da metodologia proposta. O cálculo realizado de forma completa mostra que realmente chegou-se a uma estrutura de mínima energia.

Quando se comparam os ângulos encontrados para as estruturas selecionadas, observa-se que os mínimos C para todos os compostos substituídos (omeprazol, pantoprazol e lansoprazol) são muito parecidos com o mínimo B encontrado para a estrutura básica. Além disso, também se observou que para o omeprazol, pantoprazol e lansoprazol as estruturas B são os enantiômeros da estrutura C.

Em relação aos valores de energia tem-se que, tanto para o cálculo semi empírico como ab-initio, a tendência energética foi a mesma, ou seja, a estrutura básica possui a energia mais alta, seguida do omeprazol, lansoprazol e pantoprazol em sentido decrescente de valores de energia. Assim, conclui-se que os substituintes são os responsáveis não só pela estabilização da estrutura carbônica básica, como também são os responsáveis pelas diferenças energéticas entre todas as estruturas de mínimo encontradas para os compostos estudados.

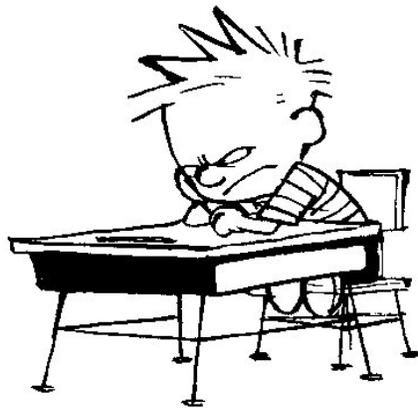
II.8. Conclusões

Uma nova metodologia de análise conformacional que controla a explosão combinatória foi proposta. A Análise de Componentes Principais associada a cálculos de mecânica quântica foi utilizada para descrever estruturas de mínima energia. A metodologia pode ser útil para tratar não somente estruturas de pequeno e médio porte, como também moléculas maiores. Devido à redução da dimensão por PCA, a eficiência do método aumenta e torna prático o estudo de moléculas mais complexas. O limite máximo de números de diedros que o método pode ser aplicado será investigado em trabalhos futuros.

Uma outra conclusão importante é feita quando se compara o número de mínimos de energia encontrados para a estrutura básica e para as outras moléculas. Se o cálculo fosse inicialmente realizado com a estrutura carbônica básica e depois fossem adicionados os substituintes, todas as moléculas teriam apenas dois mínimos de energia. Um número maior de conformações foi encontrado somente quando a análise foi conduzida na molécula substituída desde o princípio do procedimento. Assim, a inclusão prévia de cada substituinte para a realização dos cálculos é de extrema importância.

CAPÍTULO III

Comportamento dos compostos em relação
à atividade ótica e decomposição



III.1. Introdução

Como já foi dito anteriormente, estes fármacos já se encontram no mercado, e não há preocupação com a atividade ótica dos mesmos. Assim, o que justificaria o estudo desta barreira de racemização?

Esta discussão será iniciada levando em consideração o omeprazol, que é a droga de maior uso no mercado. O omeprazol é geralmente administrado como racemato, e é metabolizado no fígado. O metabolismo do omeprazol pode seguir dois caminhos distintos, de acordo com a enzima responsável pela metabolização.^{44,45} Estes caminhos são representados pela Figura III.1.

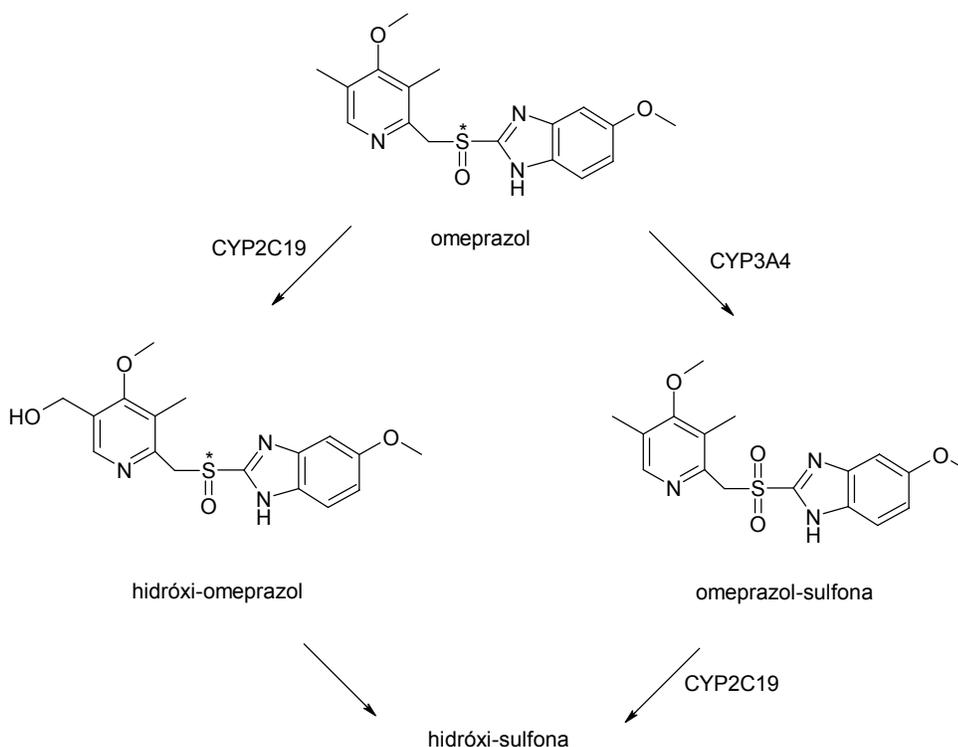


Figura III.1. Metabolismo do omeprazol.

Inicialmente, é necessário prestar atenção na marcação do centro quiral (que neste caso é o átomo de enxofre). O caminho envolvendo a enzima CYP2C19 é o preferencial na metabolização. É formado o hidróxi-omeprazol, e o centro quiral não é afetado. Em menor extensão, o omeprazol também é metabolizado pela enzima CYP3A4 e obtém-se o composto chamado omeprazol-sulfona. Neste caso, o enxofre é oxidado, e a sulfona resultante não possui atividade ótica. Esta sulfona é subseqüentemente hidroxilada pela enzima CYP2C19. Estudos mostram que a enzima CYP2C19 é estereoseletiva, e o isômero (+) omeprazol é hidroxilado preferencialmente quando a sulfona não é um intermediário na metabolização.^{44,45} Além disso, sua atividade enzimática é polimorficamente distribuída: aproximadamente 3% dos indivíduos da população branca são considerados metabolizadores pobres, isto é, eles possuem uma ausência genética da enzima CYP2C19. No entanto, entre a população oriental, em torno de 15 a 20% dos indivíduos são fenotipados como metabolizadores pobres. Assim, a eliminação de um dos enantiômeros via enzima CYP2C19 estaria comprometida nesta população. A sulfoxidação do omeprazol pode ser o caminho metabólico predominante em tais indivíduos, e a eliminação da droga demoraria mais tempo a se processar.

O outro ponto importante está relacionado com a atividade do omeprazol. Na literatura é mostrado que o omeprazol é uma pró-droga, ou seja, não é exatamente o inibidor ativo da enzima responsável pela produção ácido-gástrica (H^+ , K^+ -ATPase). Há decomposição em meio ácido, e o composto ativo formado é uma sulfenamida aquiral.¹ A reação de decomposição está representada pela Figura III.2. Nesta reação, a sulfenamida (4) -ou seu ácido sulfênico correspondente (3)- é, na realidade, o inibidor ativo formado “*in vivo*” a partir do omeprazol.

Além disso, em um estudo realizado por Erlandsson e colaboradores⁸, foi determinada para o omeprazol uma barreira de racemização de 26 kcal/mol. Contudo, este valor não condiz com resultados experimentais obtidos pelo grupo de pesquisa da Dra. Quézia B. Cass, que reproduziu o procedimento apresentado na literatura, e somente a decomposição do composto foi observada.⁴⁶

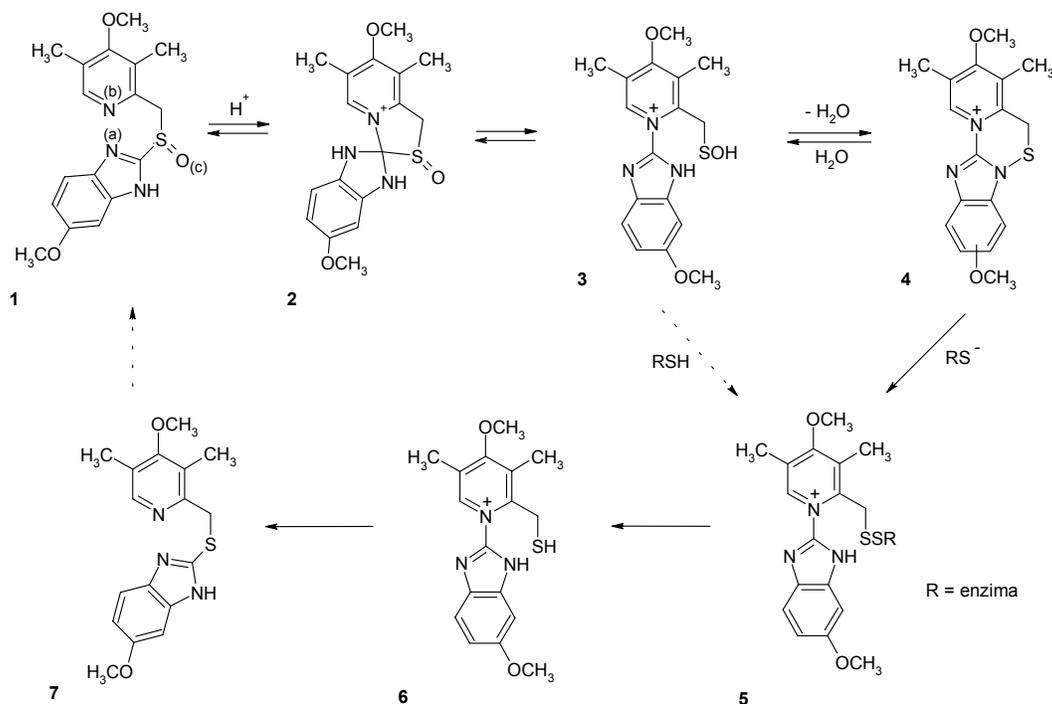


Figura III.2. Reação de decomposição do omeprazol em meio ácido.

Resumindo, a motivação para o estudo da barreira de racemização destes compostos está fundamentada em dois fatores:

- a) Haver na população oriental uma quantidade considerável de indivíduos fenotipados como metabolizadores pobres na enzima cujo caminho metabólico é estereosseletivo.
- b) Existir um dado experimental para a barreira do omeprazol já publicado, onde, tanto valor quanto experimento, não são factíveis de reprodutibilidade.

Assim, nesta parte do trabalho, as barreiras de racemização dos três compostos foram estudadas. A energia envolvida na reação de decomposição do omeprazol também foi investigada e comparada com aquela requerida para a inversão piramidal, podendo-se, então, ter uma idéia da tendência de comportamento destas drogas.

III.2. Metodologia

Encontrados os mínimos de energia, partiu-se para o cálculo das barreiras de racemização. O centro quiral destas moléculas é um enxofre ligado a um oxigênio, ou seja, um grupo sulfóxido. Poucos trabalhos são encontrados na literatura envolvendo métodos teóricos para determinação de barreiras de racemização. Dentre estes, pode-se destacar trabalhos onde programas computacionais foram formulados para simular perfis de eluição de cromatografia a gás (GC) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).⁴⁷ No caso deste trabalho, as barreiras de racemização não serão obtidas desta forma, e sim através de formalismo de química quântica. Neste sentido, há alguns trabalhos publicados utilizando este formalismo para calcular barreiras de racemização de helicenos^{48,49}, amidas quirais⁵⁰ e alguns tipos de sulfóxidos.⁵¹

No trabalho de Alenmark,⁵¹ os sulfóxidos estudados estão presentes em anéis de cinco membros. Não foi feita análise conformacional e foi estabelecido como estado de transição na inversão piramidal um intermediário planar. Testes de frequência foram realizados para caracterizar o estado fundamental e o de transição. A barreira de racemização foi determinada a partir da diferença de energia entre o estado de transição e o estado fundamental. Para os cálculos foi utilizado o método semi-empírico AM1. A suposição de um intermediário planar, apesar de ter sido confirmado pelos cálculos de Alenmark, não pode ser generalizada para todos os compostos envolvendo sulfóxidos. Por este motivo, o diedro envolvendo a ligação S-O foi girado sistematicamente para a obtenção da inversão piramidal em cada um dos mínimos de energia para as três moléculas (omeprazol, pantoprazol e lansoprazol).

Em seguida, foi realizada a reação de decomposição do omeprazol, de acordo com o mecanismo apresentado na Figura III.2. A energia envolvida na reação de decomposição destes fármacos foi investigada e comparada com aquela requerida para a inversão piramidal, podendo-se então ter uma idéia da tendência do comportamento destes fármacos.

III.3. Detalhes Computacionais

Para o cálculo da barreira de racemização foi utilizado inicialmente o método semi-empírico PM3, implementado no programa Gaussian 98. Para um teste comparativo, como são usados somente os valores relativos entre estado de transição e o estado fundamental, foram também feitos cálculos com o método AM1, para verificar se as diferenças entre estes dados são reprodutíveis.

Para o omeprazol, em uma das conformações de mínima energia, foram realizados alguns cálculos mais elaborados. Foi feito um cálculo em um único ponto ("*single point*") para as estruturas do ponto mais alto da curva e do estado fundamental, utilizando o método *ab-initio* em nível Hartree-Fock com a base 6-31G**. Em seguida, para cada ponto mais alto da curva foi feito um cálculo para estado de transição.

Um dos principais problemas do método Hartree-Fock é negligenciar efeitos de correlação eletrônica. Os modelos baseados na teoria de funcional densidade (DFT) fornecem uma aproximação alternativa para o tratamento da correlação eletrônica. O conceito de função de onda é substituído pelo de densidade eletrônica. Desta forma, os termos de energia do sistema são todos expressos como um funcional único (uma função de uma função) da densidade eletrônica. Para quantificar o quão significativos são os efeitos de correlação, o método DFT do tipo B3LYP/6-31G** foi utilizado.^{12,35,36}

Para o cálculo da reação de decomposição da droga, inicialmente foi adicionado um hidrogênio ao omeprazol, em três sítios diferentes, representados por (a), (b) e (c) no composto 1 da Figura III.2. As estruturas resultantes foram otimizadas e as energias foram comparadas. Isto foi realizado com o intuito de testar se realmente o nitrogênio correspondente ao sítio (a) é o preferencial para a ligação com o H⁺ do meio. Um cálculo de distribuição de cargas parciais utilizando o método CHELPG⁵² com a base 6-31G** também foi realizado para auxiliar a decisão. Em seguida, os compostos representados pelos números (2), e (4) na Figura III.2 foram estudados. O composto (3) não foi estudado, pois, como descrito anteriormente, tanto este composto (ácido sulfênico), como a sulfenamida (4), são considerados ativos. A única diferença entre eles é uma

molécula de água. Alguns testes preliminares realizados confirmaram a afirmação anterior.

III.4. Resultados e Discussões

III.4.1. BARREIRA DE RACEMIZAÇÃO

III.4.1.1. Omeprazol

Os resultados obtidos para o omeprazol estão apresentados na Figuras III.3 para os métodos semi-emíricos AM1 e PM3. A energia está representada em hartrees (ou unidades atômicas, u.a.), e a coordenada de reação corresponde à rotação sistemática ângulo diedro contendo o grupo quiral (sulfóxido). A Tabela III.1 mostra os valores encontrados em cada caso.

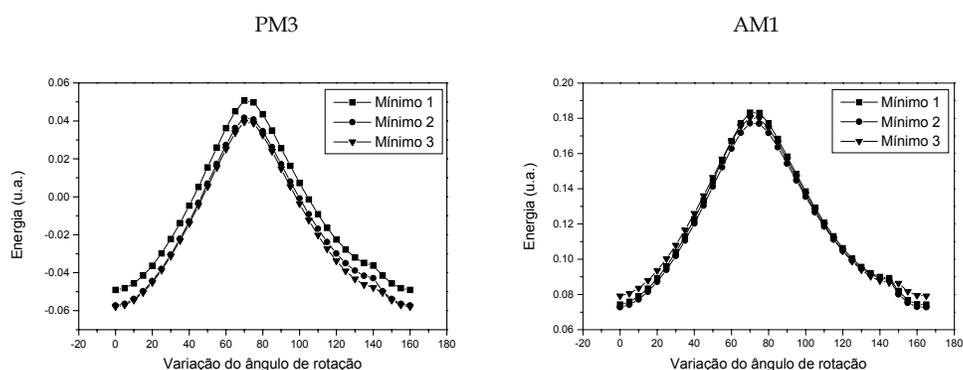


Figura III.3. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização

Tabela III.1 Barreira de rotação		
Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	62,60	68,32
B	62,09	65,54
C	61,08	63,44

Pela Figura III.3 e pela Tabela III.1, observa-se que a diferença de energia na barreira rotacional é praticamente a mesma para todos os mínimos de energia. Desta forma, para o ponto mais alto de cada curva, foram realizados cálculos para estado de transição e frequência. Foi obtido um único valor negativo para a frequência em cada caso, comprovando que este estado corresponde a um estado de transição. A geometria

do enxofre passou de piramidal a planar, e isto está de acordo com a literatura.⁵¹ As estruturas para cada caso podem ser conferidas no Apêndice B. A diferença de energia entre os estado de transição e os respectivos estados fundamentais foi calculada para a obtenção dos valores relativos às barreiras de racemização.

Os valores estão apresentados na Tabela III.2.

Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	42,97	44.13
B	43,76	44,27
C	43,95	44,75

Comparando as Tabelas III.1 e III.2, observa-se um considerável abaixamento na energia relativo ao ponto mais alto da barreira rotacional, (em torno de 60 kcal mol⁻¹) para o estado de transição (em torno de 40 kcal mol⁻¹).

A Tabela III.3 mostra os resultados obtidos para o cálculo "single point" realizado com os métodos HF/6-31G**, e B3LYP/6-31G**. Já que a barreira rotacional para os métodos AM1 e PM3 não variou de forma efetiva, estes cálculos foram conduzidos somente para um dos mínimos do omeprazol. Deve-se ressaltar que estes cálculos foram realizados apenas para a obtenção de um teste qualitativo para verificar se existem efeitos de correlação eletrônica. Foi obtido praticamente o mesmo valor nos dois cálculos, o que indica que os efeitos de correlação eletrônica são os mesmos nos dois casos, e, portanto, os mesmos resultados são reproduzidos nos diferentes tipos de cálculos.

Método	$\Delta E_e^*/\text{kcal mol}^{-1}$
HF/6-31G**	59,48
B3LYP/6-31G**	59,98

* ΔE_e = variação de energia eletrônica

III.4.1.2. Pantoprazol

A Figura III.4 mostra os resultados para as barreiras rotacionais calculadas para o pantoprazol. Os resultados numéricos estão apresentados na Tabela III.4.

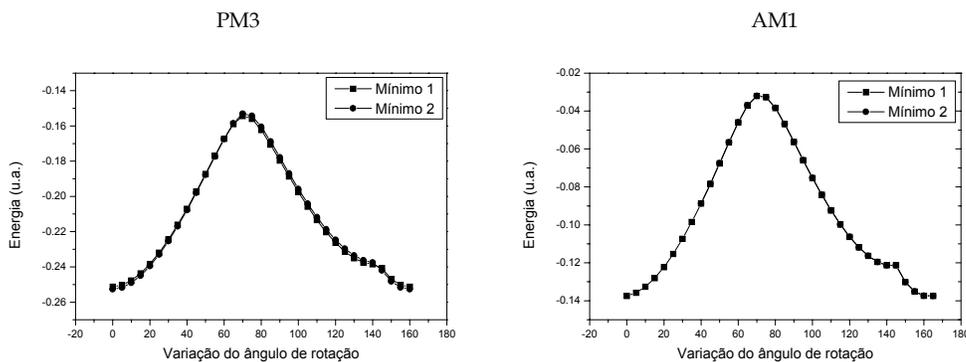


Figura III.4. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização

Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	60,84	66,12
B	62,51	66,14

Para o pantoprazol, os resultados são parecidos com aqueles mostrados para o omeprazol, ou seja, as barreiras rotacionais permanecem praticamente inalteradas para os mínimos de energia, e não mudam significativamente quando o método de cálculo muda. A Tabela III.5 apresenta os resultados para as barreiras de racemização. Novamente, um grande abaixamento de energia do ponto mais alto da barreira rotacional para o estado de transição é observado.

Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	43,01	47,98
B	43,09	47,86

III.4.1.3. Lansoprazol

A Figura III.5 mostra os resultados da barreira de racemização para o lansoprazol. As Tabelas III.6 e III.7 apresentam os resultados numéricos das barreiras rotacionais e de racemização, respectivamente.

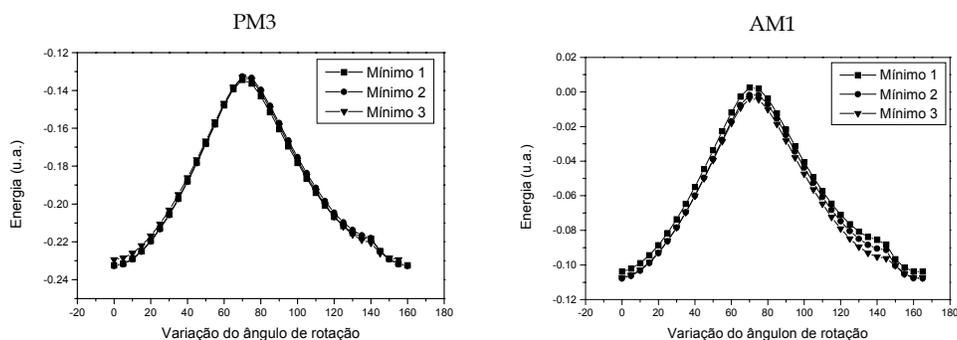


Figura III.5. Resultados para os métodos PM3 e AM1 para as barreiras de racemização

Tabela III.6. Barreira de rotação

Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	61,55	63,56
B	62,72	67,05
C	60,53	64,97

Tabela III.7. Barreira de racemização

Estrutura	Energia PM3/ kcal	Energia AM1/kcal
A	43,77	47,35
B	43,99	48,02
C	43,15	47,70

De forma similar aos compostos anteriores (omeprazol e pantoprazol), obtém-se o mesmo valor de barreira para os mínimos de energia em questão. A tendência de comportamento observado para as barreiras de racemização também é a mesma.

III.4.1.4. Tempos de meia vida

Em todos os casos, para os três fármacos, observa-se que a barreira manteve-se praticamente no mesmo valor para todos os mínimos de energia de cada um deles. Assim, partir-se-á para a análise de quão realista tornar-se-ia o processo de racemização para estes compostos.

Através da Equação de Eyring⁵³ (Eq. III.1), pode-se relacionar o valor obtido para estas barreiras com o tempo necessário para que o processo ocorra. Esta equação fornece a constante de velocidade, que, neste caso, é relativa ao processo de racemização. Como os valores foram muito parecidos em todos os casos, o valor médio da energia encontrada para as barreiras foi utilizado para os cálculos.

$$k = \frac{k_b}{h} T e^{\frac{-\Delta G}{RT}}, \quad (\text{III.1})$$

onde:

k = Constante de velocidade;

k_b = Constante de Boltzmann;

h = Constante de Planck;

T = Temperatura (Kelvin);

ΔG = Energia Livre (barreira de racemização);

R = Constante Universal dos Gases;

De posse da constante de velocidade, é possível relacioná-la ao tempo de meia vida necessário para que o processo ocorra. Isto pode ser demonstrado através da Equação III.2:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}. \quad (\text{III.2})$$

A Tabela III.8 mostra os valores dos tempos de meia-vida para cada um dos compostos:

Tabela III.8. Estimativa dos tempos de meia vida

$$T=100^{\circ}\text{C}, \Delta\bar{G} = \sum_i \Delta G_i / n_i$$

Molécula	$\Delta\bar{G} / \text{kJ mol}^{-1}$	k (s ⁻¹)	$t_{1/2}$ (anos)
Omeprazol	182,12	2,43x10 ⁻¹³	9,04 x 10 ⁴
Pantoprazol	180,12	4,63x10 ⁻¹³	1,05x10 ⁵
Lansoprazol	182,58	2.85x10 ⁻¹³	4,74x10 ⁴

Pelos valores obtidos para o tempo de meia-vida a uma temperatura de 100°C, conclui-se que é impossível que os compostos passem pelo processo de racemização, pois o tempo necessário para isto seria da ordem de milhares de anos. Para que pudesse ocorrer racemização a uma temperatura de 100°C, seria necessário um valor de energia para a barreira correspondendo a aproximadamente 30 kcal mol⁻¹. Para estes valores obtidos, a racemização só seria possível a uma temperatura de aproximadamente 200°C, e ainda assim o processo levaria em torno de dois a três meses para ocorrer, dependendo da droga.

No início deste trabalho, um dos objetivos era investigar o valor destas barreiras de racemização na presença de líquidos. Assim, poder-se-ia ter uma noção da influência do meio sobre os valores de energia. A diferença de energia livre seria calculada entre os estados fundamental e de transição para as drogas em questão. As mesmas estruturas obtidas para o cálculo quântico seriam utilizadas. A Teoria de Perturbação Termodinâmica é a ferramenta de cálculo utilizada nestes casos.⁵⁴ Este procedimento tem sido usado na literatura com o objetivo de obter o valor de estabilização do solvente quando são estudadas barreiras rotacionais.^{55,56}

A variação de energia livre de um determinado sistema é dada como:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \tag{III.3}$$

onde:

ΔG : Variação de Energia Livre

ΔH : Variação de Entalpia

T : Temperatura do Sistema

ΔS : Variação de Entropia

A diferença de energia livre entre o cálculo no vácuo e no líquido se caracteriza pela inclusão da contribuição entrópica relativa ao meio. Uma alta mudança na energia livre de solvatação entre os pontos mais alto e mais baixo da curva para a barreira seria caracterizada por uma expressiva contribuição do termo $T\Delta S$. Em termos de cálculos teóricos, onde se deseja verificar os efeitos da influência do meio sobre a variação de energia livre entre dois estados energéticos diferentes, tem-se que o valor da contribuição entrópica só será efetivo se a organização do sistema em questão mudar significativamente de um estado energético para outro.^{57,58} No caso deste trabalho, o cálculo da influência do meio não foi realizado por dois motivos. O primeiro deles está relacionado com a estratégia de cálculo utilizada para a determinação das barreiras. Como já descrito anteriormente, para a determinação da energia envolvendo a inversão piramidal do grupo sulfóxido, o diedro envolvendo a ligação S-O foi girado sistematicamente. Levando em consideração a dimensão dos compostos e o fato da diferença entre o estado fundamental e o de transição é configuração do enxofre (passou de piramidal para planar), acredita-se que a organização do solvente não vai mudar de forma significativa em torno destes dois estados a ponto de serem obtidos valores baixos o suficiente para que os compostos racemizem. O outro motivo está relacionado com os resultados experimentais obtidos pelo grupo da Dra. Quézia B. Cass do Departamento de Química da UFSCar, que colaborou com este trabalho. De acordo com os resultados experimentais observados pelo grupo de pesquisa citado, o que ocorre não é a racemização, e sim a decomposição das drogas em questão. O experimento apresentado na literatura⁸ também foi reproduzido por este grupo de pesquisa, e novamente a decomposição foi a única observação.

Desta forma, o estudo da reação de decomposição tornou-se importante tanto para verificar os resultados experimentais quanto para verificar o comportamento das drogas em questão.

III.4.2. REAÇÃO DE DECOMPOSIÇÃO

Inicialmente foi feito um teste para verificar em qual posição (a), (b) e (c) do omeprazol ocorreria a protonação (Fig. III.2). Isto porque, para que o intermediário de número (2) sugerido pela literatura seja formado, o nitrogênio correspondente à posição (a) no anel benzimidazólico teria que ser protonado.

Para este teste, três estruturas contendo um próton nas posições já especificadas foram otimizadas pelo método semi-empírico PM3. Um cálculo de distribuição de cargas parciais também foi realizado para o teste comparativo, utilizando o método CHELPG com a base 6-31G**. Os resultados estão apresentados na Tabela III.9.

Tabela III.9. Valores de ΔH para as estruturas e carga em cada sítio

Sítio	ΔH (kcal mol ⁻¹)	Carga (eV)
(a)	96,73	-0,719242
(b)	104,40	-0,537383
(c)	110,31	-0,583529

De acordo Tabela III.9, as informações caminham no sentido de protonação do sítio (a), já que a energia relativa aos outros dois compostos foi maior, e este sítio apresenta o valor mais negativo para a carga.

Após todos os testes e observações iniciais já descritos, partiu-se para o cálculo das estruturas relativas aos intermediários e à sulfenamida, apresentados na Figura III.2. Inicialmente, estas estruturas foram otimizadas com o método PM3 e AM1. Em seguida, com a estrutura otimizada relativa ao método PM3[†], foi realizado um cálculo em um

[†] As estruturas otimizadas pelo método AM1 são praticamente iguais. Foram utilizadas aquelas otimizadas pelo método PM3 devido ao fato deste ser a base dos cálculos de todo este trabalho.

único ponto (“single point”) com os métodos HF/6-31G**, CEP-31G** e B3LYP/6-31G**. Estes valores obtidos estão apresentados na Tabela III.10. As diferenças de energia de um composto para outro foi calculada, e os resultados estão apresentados na Tabela III.11.

Tabela III.10. Resultados para cada estrutura relativa à Figura III.2

Estrutura	$\Delta H_f / \text{kcal mol}^{-1}$		Energia eletrônica (u.a.)		
	PM3	AM1	HF/6-31G**	CEP-31G**	B3LYP/6-31G**
Omepr. Protonado (1')	96,73	172,06	-1439,84	-190,04	-1447,07
Intermediário (2)	108,68	185,90	-1440,55	-190,69	-1447,69
Ácido sulfênico (3)	100,14	150,16	-1439,88	-190,73	-1447,72
Sulfenamida (4)	153,89	215,73	-1364,56	-173,86	-1371,29
Água	-53,47	-59,25	-76,02	-16,86	-76,42

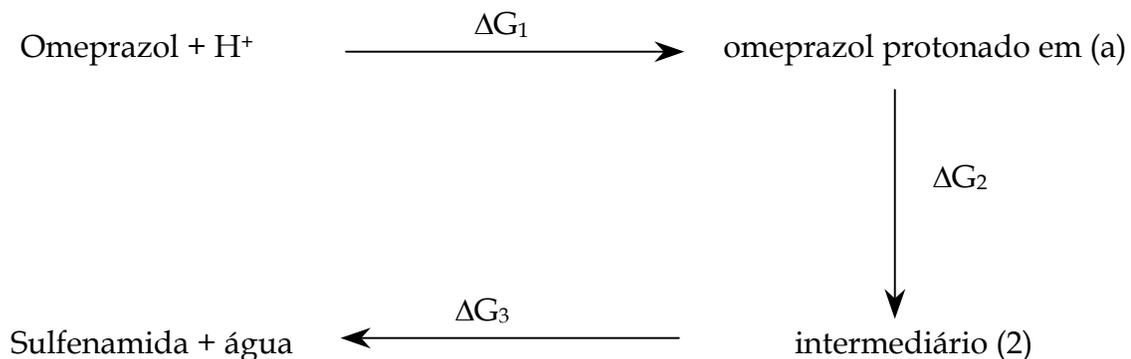
Tabela III.11. Diferenças de energia entre os compostos

Passo	$\Delta H_f / \text{kcal mol}^{-1}$		Energia eletrônica(u.a.)		
	ΔE_{PM3}	ΔE_{AM1}	$\Delta E_{HF/6-31G^{**}}$	$\Delta E_{CEP-31G^{**}}$	$\Delta E_{B3LYP/6-31G^{**}}$
(2) → (1')	11,95	13,84	-0,7133	-0,6524	-0,6157
(3) → (2)	-8,64	-35,74	0,6725	-0,0378	-0,0331
(4) → (3)	53,75	65,57	75,32	16,87	76,43

De acordo com as Tabelas III.10 e III.11, observa-se que a energia decai no sentido de formação do ácido sulfênico (3) somente quando o método utilizado para o cálculo não é semi-empírico. No entanto, a sulfenamida (4) apresenta um valor de energia bem acima de todos os compostos precursores. A diferença entre as energias destes compostos apresentadas pela Tabela III.11 é aproximadamente igual à energia da molécula de água apresentada pela Tabela III.10 para os métodos PM3, HF/6-31G**, CEP-31G** e B3LYP/6-31G**. Levando em consideração que a partir do ácido sulfênico (3) há perda de uma molécula de água para a formação da sulfenamida (4), esta molécula de água deve ser também computada para a reação se a sulfenamida é

escolhida como o composto ativo. Ainda sobre a Tabela III.10, observa-se uma diferença na tendência da energia eletrônica entre o cálculo com a combinação HF/6-31G** para aquelas observadas com os cálculos CEP-31G** e B3LYP/6-31G**. Esta diferença de comportamento está relacionada ao fato da energia do omeprazol protonado cair para o intermediário (2) e novamente subir para o ácido sulfênico com cálculo HF/6-31G**. Isto não é observado para os cálculos CEP-31G** e B3LYP/6-31G**, onde as energias decrescem do omeprazol protonado até o ácido sulfênico. Resumindo, com tantas diferenças de comportamento observadas e lembrando o fato que as estruturas previamente otimizadas pelo método semi-empírico PM3 foram utilizadas, partiu-se para uma nova estratégia para realizar o cálculo desta reação.

Na nova estratégia, todos os compostos foram recalculados com a combinação HF/6-31G**. As otimizações, bem como cálculos vibracionais e de frequência, foram realizados para o omeprazol neutro e protonado, para o intermediário (2), para a sulfenamida (4) e para a molécula de água. O programa TITAN³⁷ foi utilizado para conduzir os cálculos. O Esquema III.1 apresenta a reação conforme ela foi realizada. A diferença de energia livre foi calculada para cada passo, obedecendo ao conjunto de Equações III.4.⁵⁹ O valor total foi obtido a partir da soma destes passos. Todos os resultados obtidos estão apresentados na Tabela III.12 e III.13.



Esquema III.1. Estratégia utilizada para o estudo da reação de decomposição.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta H = \Delta E - \Delta(PV) \quad (\text{III.4})$$

$$\Delta E = \Delta E_e^0 + \Delta E_v^0 + \Delta(\Delta E_v) + \Delta E_r + \Delta E_t$$

O sobrescrito ⁰ significa valor a 0 Kelvin, enquanto que as outras propriedades são calculadas a 298,15 K.

No conjunto de equações III.4, tem-se que:

ΔE = energia interna;

$\Delta(PV)$ = variação na pressão e no volume do sistema;

ΔE_e^0 = diferença de energia eletrônica entre produtos e reagentes a 0 Kelvin;

ΔE_v^0 = diferença de energia vibracional entre produtos e reagentes no ponto zero (0 Kelvin);

$\Delta(\Delta E_v)$ = mudança na diferença de energia vibracional entre 0 e 298,15 K;

ΔE_r = diferença de energia rotacional entre produtos e reagentes;

ΔE_t = diferença de energia translacional entre produtos e reagentes.

Para a Tabela III.12 foram utilizados os valores de entalpia para cada propriedade. A entropia total corresponde à somatória das contribuições vibracionais, rotacionais e translacionais. Exceto para a energia eletrônica, que é dada em unidades atômicas, todos os outros valores são dados em kcal mol⁻¹. Para a Tabela III.13, o valor de ΔG foi calculado para cada passo, e os valores são dados em kcal mol⁻¹. Para o H⁺, o único valor diferente de zero é a contribuição translacional, visto que não há elétrons.

Tabela III.12. Valores obtidos para cada composto

Composto	E_e^0 (u.a.)	H_v^0 (kcal mol ⁻¹)	H_v (kcal mol ⁻¹)	H_r (kcal mol ⁻¹)	H_t (kcal mol ⁻¹)	$S(Total)$ (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)
H ⁺	0	0	0	0	0,889	0
Omeprazol	-1440,23	229,830	241,649	0,889	0,889	157,466
Omepr. Protonado	-1440,62	238,598	250,669	0,889	0,889	159,923
Intermediário (2)	-1440,61	238,704	250,403	0,889	0,889	154,812
Sulfenamida	-1364,62	221,202	231,785	0,889	0,889	145,051
Água	-76,02	14,553	14,554	0,889	0,889	44,959

Tabela III.13. Diferença de energia livre entre os compostos

			$\Delta G/\text{kcal mol}^{-1}$
Omeprazol protonado	→	Omeprazol	-237,51
Intermediário (2)	→	Omeprazol protonado	9,98
Sulfenamida + Água	→	Intermediário (2)	-39,25
$\Delta G Total/\text{kcal mol}^{-1}$			-266,78

Como pode ser observado pelos resultados apresentados, a energia livre cai bruscamente do omeprazol ao omeprazol protonado. Em seguida a energia sobe até o intermediário 2, e, por último, cai novamente para a sulfenamida. O valor total de energia livre mostra que esta reação é extremamente favorável no sentido de formação da sulfenamida, já que foi obtido um valor de $-266,78 \text{ kcal mol}^{-1}$. Deve-se ressaltar que este valor corresponde a uma reação extremamente exotérmica para acontecer no corpo humano. No entanto, este é apenas o valor de uma semi-reação, ou seja, não está sendo quantificado o valor energético do contra-íon correspondente ao H⁺. Além disso, também deve ser enfatizado que este cálculo foi realizado sem levar em consideração a influência do meio. Como o cálculo foi realizado com espécies carregadas, a energia de solvatação proveniente da influência do meio também poderia baixar este valor. Assim, este valor extremamente exotérmico deve ser tomado somente como um teste qualitativo de tendência.

III.5. Conclusões

Em termos de estudos teóricos, pode-se concluir que os métodos semi-empíricos foram suficientes para estudar o sistema quando não há formação de compostos carregados, como no caso das barreiras de racemização. No entanto, para a reação de decomposição, os resultados obtidos com estes métodos não foram profícuos.

Os valores obtidos para as barreiras de racemização mostram que o processo não é favorável para ocorrer, confirmando os resultados experimentais do grupo de pesquisa da Dra. Quézia B. Cass (UFSCar), que colaborou com este trabalho. Para a reação de decomposição, os valores obtidos mostram exatamente o contrário, ou seja, a decomposição do omeprazol em meio ácido é muito favorável, já que foi obtido um valor negativo para a energia livre do processo.

Desta forma, em termos práticos, seria possível separar a mistura racêmica, já que a energia necessária para a interconversão dos isômeros é alta. Isto seria de extrema importância no que diz respeito à comercialização da droga, visto que ela poderia ser administrada na forma enantiomericamente adequada para aqueles indivíduos metabolizadores pobres na enzima (CYP2C19).

Parte 2

CAPÍTULO I

Considerações Gerais



I.1. Caracterização do problema

A úlcera péptica é uma área de escoriação da mucosa causada pela ação digestiva do suco gástrico. A causa habitual da ulceração é um desequilíbrio entre os fatores gastrointestinais defensivos (forças de resistência da mucosa) e agressivos (velocidade de secreção do suco gástrico).⁶⁰

Muitos agentes anti-úlceras que possuem efeitos gastro-protetores e/ou anti-secreção têm sido desenvolvidos baseados na causa da úlcera péptica. Contudo, o fato de haver uma grande proporção nos casos de recorrência de úlceras quando o tratamento é interrompido é um dos maiores problemas encontrados. Assim, a recorrência foi considerada por muito tempo como um processo natural no que diz respeito a úlceras pépticas.⁶¹

A descoberta de um novo organismo no estômago chamado *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) fez com que o conceito relacionado à recorrência mudasse de forma significativa. Isso porque, sendo bem aceito que a *H. Pylori* é o maior fator de causa da úlcera péptica, a erradicação desta bactéria resulta em um dramático decréscimo na velocidade de recorrência em pacientes com a doença.⁶²⁻⁶⁴

Com base nesses fatores, uma grande variedade de drogas anti-*H.Pylori*, tais como antibióticos e agentes bactericidas têm sido utilizados nos tratamentos. Contudo, efeitos colaterais associados a estas drogas são comuns, e a necessidade de tratamentos alternativos torna-se evidente. Além disso, a possibilidade de desenvolvimento de resistência também é um fator a ser considerado.⁶⁵

O omeprazol e alguns análogos têm sido estudados como uma alternativa no tratamento de úlcera péptica. Como já visto no Capítulo III da Parte I deste trabalho, o omeprazol é uma pró-droga, facilmente convertido à sulfenamida em baixo pH.

Na literatura, existe um trabalho onde a atividade destes compostos em relação à inibição da *H.Pylori* foi testada. Esta atividade foi relacionada às propriedades medidas experimentalmente para cada composto. Estas propriedades estão intimamente ligadas à velocidade de conversão do omeprazol e alguns análogos nas respectivas

sulfenamidas.^{66,67} Assim, com todos os dados obtidos foi construído um modelo para a previsão da atividade de novos compostos, também análogos ao omeprazol.

Neste trabalho, propriedades calculadas teoricamente serão correlacionadas aos valores de atividade expressos na literatura. O objetivo é encontrar um modelo que utilize não só as propriedades experimentais, mas também as teóricas para a determinação da relação entre estrutura química e atividade biológica das drogas. O trabalho realizado na literatura bem como todas as considerações teóricas relevantes serão explicadas adiante.

I.2. Sistema de Estudo

Nesta parte do trabalho, inicialmente dez moléculas são estudadas. Estes compostos são derivados do omeprazol, e a Figura I.1 mostra a estrutura para cada um deles.

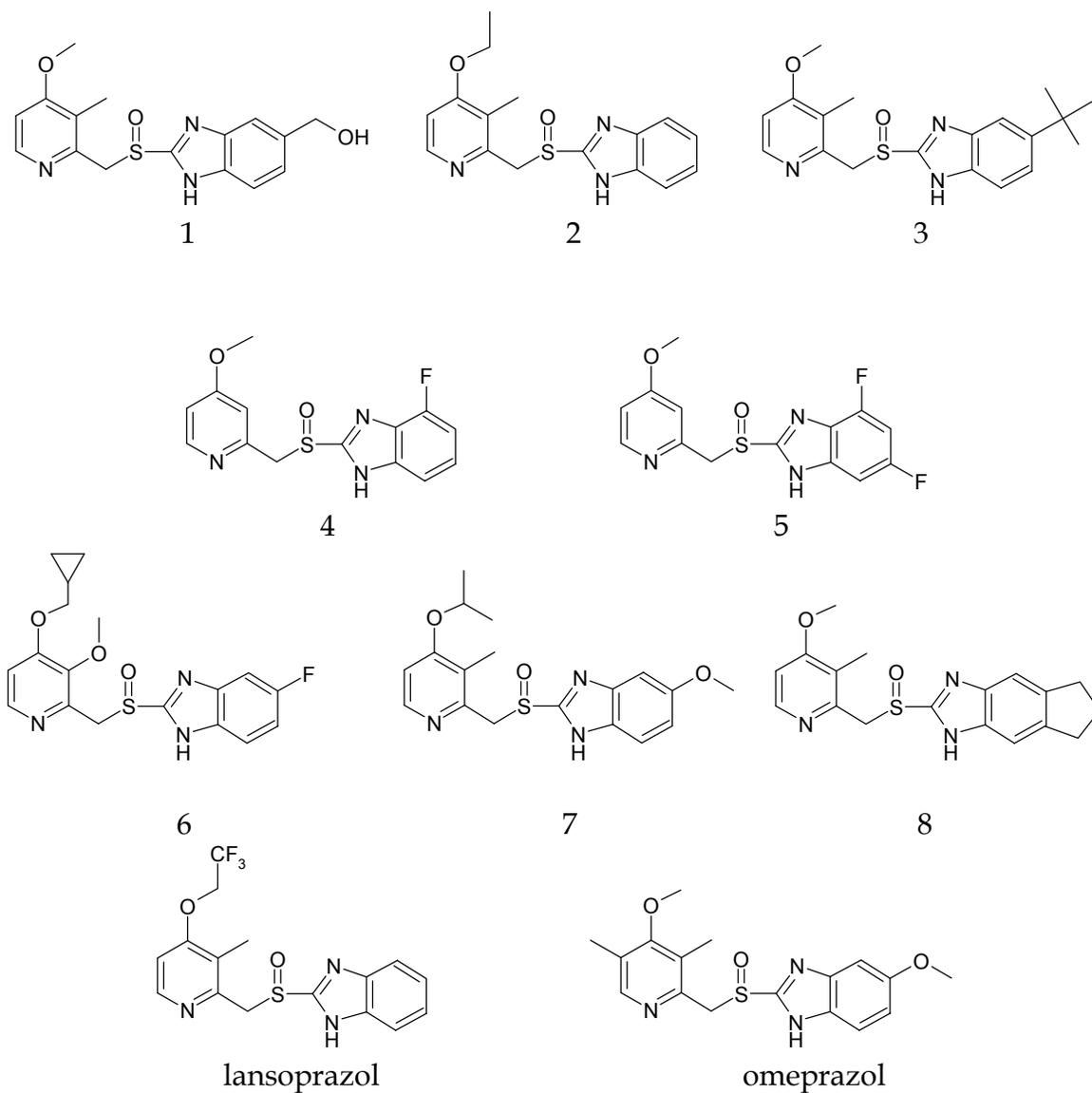


Figura I.1. Estruturas dos compostos estudados.

CAPÍTULO II

Estudo QSAR



II.1. Introdução

O maior objetivo da pesquisa farmacológica é desenhar moléculas que podem interferir com caminhos bioquímicos específicos em sistemas vivos.⁶⁸ Estudos em nível molecular sobre a estrutura química são de grande importância em pesquisa farmacológica. Em química medicinal, este estudo é utilizado para fornecer informações sobre as propriedades eletrônicas, estéricas, hidrofóbicas e hidrofílicas de um determinado composto. Estes fatores podem determinar as interações deste composto com o sítio ligante de um receptor. Relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (QSAR- *Quantitative Structure Activity Relationships*) descrevem a atividade biológica de moléculas com potencial farmacológico como uma função de suas propriedades estruturais.⁶⁹⁻⁷¹

Como consequência do avanço computacional, muitas ferramentas foram geradas e amplamente utilizadas para construir representações e modelos da estrutura molecular.⁷² O comportamento e as características de uma determinada molécula ou conjuntos das mesmas são simulados através de ferramentas quânticas e clássicas.⁷³ Estas simulações fornecem várias propriedades que são muito úteis em química medicinal, pois podem explicar conexões entre estrutura e atividade.⁷⁴

No processo de modelagem molecular, a atividade biológica é geralmente determinada para um conjunto de compostos com estruturas análogas. Este conceito consiste no fato que a similaridade química é também refletida na atividade biológica, ou seja, compostos quimicamente parecidos ou análogos podem ser relacionados tanto no modo de ação como em termos de potências relativas. Esta hipótese fundamental têm sido muito utilizada em química medicinal.⁷⁵ Existem várias técnicas matemáticas que podem ser utilizadas para estudar as relações entre cada estrutura modelada e sua respectiva atividade. Redes neurais, algoritmos genéticos e técnicas quimiométricas têm sido consideradas ferramentas de grande importância no desenvolvimento destas relações. Muitos exemplos da aplicação destas técnicas podem ser encontrados na literatura.⁷⁶⁻⁸¹

Neste trabalho, foram utilizadas técnicas quimiométricas para realizar o estudo das relações entre estrutura química e atividade biológica para o omeprazol e alguns compostos análogos, com atividade anti-*H. Pylori*.

A *H. Pylori* geralmente vive no estômago e requer a enzima chamada urease para colonizar a mucosa. Esta enzima, pela quebra da uréia no suco gástrico, gera os íons bicarbonato e amônio em torno da *H. Pylori*, permitindo que esta passe de forma segura através da barreira ácido-gástrica e chegue até a mucosa. A produção de amônia eleva o pH da mucosa gástrica, e amônia em grande concentração induz inflamações.⁸²

De acordo com este mecanismo de ação da bactéria, Kühler e colaboradores estudaram a ação do omeprazol e análogos em sua inibição.⁶⁶ O procedimento apresentado consiste em comparar a produção de amônia na urease ativa, ou seja, com a *H. Pylori* presente, e inativa. Em seguida, determinou-se que a amônia foi formada somente quando a espécie ativa estava presente. As drogas foram então adicionadas, e a porcentagem de amônia restante após a adição foi medida. A atividade foi quantificada em termos de uma variável determinada como porcentagem de controle. Esta variável corresponde à porcentagem de amônia restante após a adição destes fármacos. Outras propriedades experimentais de interesse foram medidas, e um modelo QSAR foi construído para a previsão da atividade de novos compostos. Novas discussões sobre o procedimento usado neste trabalho serão retomadas no momento oportuno.

Desta forma, com base no trabalho experimental mencionado, os compostos em questão foram estudados por métodos de química quântica. As propriedades calculadas foram então comparadas com as experimentais apresentadas no trabalho mencionado na literatura. A seguir, todas as informações sobre o trabalho realizado serão discutidas.

II.2. Metodologia

Para esta parte do trabalho, foram utilizadas as técnicas quimiométricas de análise de componentes principais (Principal Component Analysis, PCA) e mínimos quadrados parciais, (Partial Least Squares, PLS).^{33,83-85}

A análise de componentes principais foi utilizada para a análise conformacional de cada composto, tal como especificado na Parte I.

Para realizar o estudo QSAR, os dados foram expressos em termos de uma matriz X . Nesta matriz, o número de linhas é igual ao número de amostras do sistema, enquanto que as colunas possuem todas as informações sobre as propriedades calculadas e/ou experimentalmente determinadas para cada amostra. Devem existir nesta matriz um ou mais vetores y , denominados como variáveis dependentes, que caracterizam um conjunto de dados quanto às atividades e outras propriedades, de acordo com o estudo a ser realizado. Inicialmente, as propriedades determinadas de cada amostra são comparadas ao vetor y com o objetivo de determinar as correlações existentes. Tendo sido determinadas as propriedades que melhor se correlacionam com o vetor em questão, o processo de validação do modelo é realizado. A validação consiste em otimizar estas correlações para uma melhor descrição da propriedade de interesse.

O PLS é um método de regressão que foi utilizado neste trabalho para a obtenção dos modelos estrutura-atividade. A principal suposição desta metodologia é que a variável dependente y possa ser descrita como combinação linear das informações da matriz X como na análise de componentes principais. O vetor de regressão β , que contém os coeficientes de regressão, nos diz quais descritores são importantes na modelagem da resposta biológica y . A diferença, neste caso, é que as componentes principais são “otimizadas” para melhor descrever a relação entre a matriz X e o vetor y simultaneamente (e por isto chamadas de variáveis latentes).

$$y=X\beta \tag{II.1}$$

Para a determinação do número de PC's do modelo e a presença de amostras com comportamento diferenciado, é utilizado o método de validação cruzada. Este método consiste em remover uma amostra i do conjunto de dados e construir um modelo que é utilizado para prever a propriedade da amostra removida. O erro de previsão dado pela diferença entre o valor previsto e o valor experimental da atividade ou propriedade de interesse é calculado para cada amostra, e em seguida somam-se os quadrados dos erros de previsão (Prediction Error Sum of Squares, *PRESS*). O desvio-padrão da validação cruzada (Standard Error of Prediction, *SEP*) dado por

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}, \quad (\text{II.2})$$

é utilizado como critério de validação do modelo. Este processo é repetido para tantas componentes principais quanto forem necessárias para que se obtenha o menor erro de previsão possível. Também deve ser levada em consideração, durante a validação do método, a existência de amostras que estão fora do comportamento previsto (*outliers*). O diagnóstico destas amostras dentro de um conjunto é feito utilizando valores chamados de *leverage* e *Resíduo de Student*, que geralmente são visualizados no mesmo gráfico.

A *leverage* é uma medida da influência da amostra no modelo de regressão. Um valor de *leverage* pequeno indica que a amostra em questão influencia pouco na construção do modelo. Geometricamente, pode-se dizer que a *leverage* é distância de cada amostra ao centróide do conjunto de dados. O limite sugerido para a *leverage* é dado como:

$$h = \frac{2k}{n}, \quad (\text{II.3})$$

onde k é o número de componentes principais e n é o número de amostras.

O *Resíduo de Student* consiste em converter os resíduos de cada amostra para o desvio padrão:

$$r_i = \frac{(Y_i - \hat{Y}_i)}{s\sqrt{1-h_i}}. \quad (\text{II.4})$$

Na equação (II.4), r_i é o *Resíduo de Student* para a i -ésima amostra, h_i é o valor de *leverage* para a mesma e s é o desvio padrão, dado por:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_i (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - k - 1}}, \quad (\text{II.5})$$

onde, novamente, n é o número de amostras e k o número de PC's. Como os resíduos de *Student* são definidos em unidades de desvio padrão do valor médio, os valores além de $\pm 2,5$ são considerados altos.

II.3. Estratégia de Tratamento dos Dados

Inicialmente, alguns aspectos do trabalho de Kühler e colaboradores, que foi tomado como base neste estudo, devem ser discutidos. Foi construído no trabalho mencionado um modelo para previsão de amostras ativas e inativas. Os compostos apresentados na Figura I.1 foram também o objeto de estudo. O tempo de meia vida referente à velocidade de conversão de cada pró-droga em sua sulfenamida correspondente foi calculado (esta reação de decomposição para cada composto é análoga àquela apresentada no Capítulo II da Parte I, Figura II.2). As propriedades eletrônicas dos substituintes nos anéis benzimidazóis e piridina foram quantificados em termos da contribuição relativa para os valores de pKa em cada um destes anéis (pK_{ap} e pK_{abz}, Esquema II.1). Uma outra propriedade quantificada foi a lipofilicidade total, dada de acordo com o tempo de retenção cromatográfico, k' :

$$k' = \frac{t_R - t_v}{t_v}. \quad (\text{II.6})$$

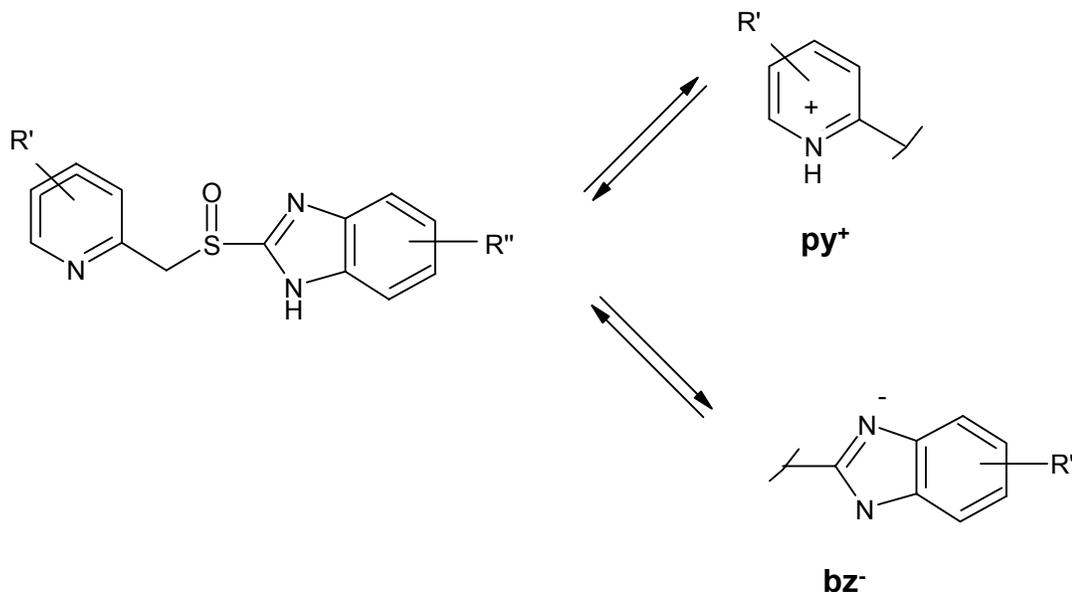
A lipofilicidade absoluta foi substituída por um valor relativo, k'_0 , dado em função de um composto de referência (omeprazol). Isto foi feito com o objetivo de compensar as variações entre diferentes experimentos. Assim, este novo valor para a lipofilicidade foi dado por:

$$k'_0 = \log \left(\frac{6,72k'}{k'_{\text{omeprazol}}} \right). \quad (\text{II.7})$$

De acordo com os autores, as propriedades estéricas dos compostos foram julgadas menos importantes e não foram levadas em consideração.

Como já dito anteriormente, a *H. Pylori* liga-se à urease produzindo amônia. Para a urease-*H. Pylori* positiva houve produção 1,44 mM de amônia 10 minutos após a adição

de uréia ao sistema. Para a urease-*H. Pylori* negativa não foi detectada amônia após a adição de uréia.



Esquema II.1. Os valores da pKa são dependentes das propriedades eletrônicas dos substituintes nos anéis de piridina e benzimidazol.

Os efeitos do omeprazol e seus análogos, a uma concentração de 1, 10 e 100 μ M, foram testados na atividade da urease-*H. Pylori*. A atividade destes compostos foi medida em termos de uma variável chamada porcentagem de controle, definida como a porcentagem de amônia restante após a adição destas drogas.

Assim, os autores utilizaram as quatro variáveis medidas, ou seja, tempo de meia vida, pK_{py}, pK_{bz} e lipofilicidade para modelarem a atividade biológica utilizando para tal o método PLS. Como variável dependente associada à atividade, foi utilizada a porcentagem de controle. Assim, com base neste trabalho apresentado, algumas questões podem ser levantadas:

1. Seria possível construir um modelo baseado em propriedades calculadas através de métodos de química quântica para a previsão da atividade?

2. Será que, em termos de formulação de um modelo teórico, somente as propriedades eletrônicas são importantes para a determinação das atividades, como afirmam os autores no trabalho experimental?

Para responder a estas questões, inicialmente tentou-se reproduzir o modelo descrito na literatura. Em seguida todas as variáveis calculadas com métodos teóricos para este trabalho foram correlacionadas com as variáveis do modelo, a fim de se entender quais delas são realmente importantes para a descrição das atividades.

II.4. Detalhes Computacionais

Todos os compostos apresentados na Figura I.1 passaram pelo mesmo processo de análise conformacional já descrito no Capítulo II da Parte I deste trabalho. Novamente, para realizar a análise conformacional foi utilizado o programa Gaussian 98.³⁹

Em seguida, após a obtenção das estruturas de mínima energia para cada composto, um cálculo em um único ponto (*"single point"*) foi realizado para todos os mínimos de todos os compostos com o método Hartree Fock na base 6-31G**, e várias propriedades foram calculadas. Estes cálculos foram realizados com o programa PC Spartan Pro.³⁷

As propriedades calculadas para esta parte do trabalho foram:

1) Físico-Químicas

- calor de formação, calculado com o método semi-empírico PM3;
- energia eletrônica, calculada em um único ponto (*"single point"*) com o método ab-initio HF/6-31G**;
- energia do HOMO;
- energia do LUMO;
- dureza molecular: diferença da energia de ionização e seu ânion. Pode ser aproximada como a metade da separação entre os orbitais de fronteira;
- eletronegatividade: definida pelo valor médio da energia de ionização e da afinidade eletrônica;
- momento de dipolo: primeira derivada da energia em relação a um campo elétrico aplicado. É uma medida da assimetria na distribuição de carga parcial, e é dado como um vetor em três dimensões;
- cargas de potencial eletrostático em todos os sítios;

2) Parâmetros estéricos

- volume molecular;
- área molecular;
- ovalidade.

3) Outros parâmetros:

- coeficiente de partição octanol-água ($\text{LogP}_{\text{GC}}^{86}$): este coeficiente indica a hidrofobicidade do sistema, e consiste na distribuição relativa da concentração de uma determinada droga em octanol e água;
- peso molecular.

II.5. Resultados e Discussões

II.5.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL

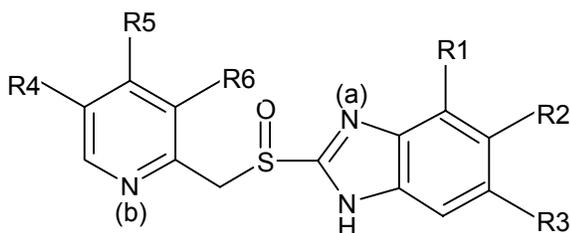
Os resultados referentes a todas as estruturas de mínima energia encontradas para cada um dos compostos estão apresentados no Apêndice C.

II.5.2. COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CALCULADAS TEORICAMENTE COM AQUELAS UTILIZADAS NA LITERATURA.

Inicialmente, as propriedades calculadas teoricamente foram comparadas com as propriedades experimentais apresentadas na literatura. As propriedades experimentais estão apresentadas na Tabela II.1. Os dados numéricos calculados para todos os compostos em todos os mínimos energéticos encontrados para cada um deles estão apresentados no Apêndice D.

De acordo com a Tabela II.1, a inibição a 1 e 10 μ M é muito menor para a maioria dos compostos. Assim, somente a porcentagem de controle a 100 μ M foi utilizada, tanto para a comparação entre propriedades teóricas, quanto para a construção do modelo da literatura, que será abordado adiante.

Em todos os diagramas de comparação que serão apresentados, os valores R1, R2, R3, R4, R5, R6, N(a) e N(b) correspondem aos valores de cargas em todas as posições da estrutura básica onde podem existir substituintes, tal como especificado no Esquema II.2:



Esquema II.2. Descrição das posições onde os valores de carga foram observados.

Tabela II.1. Valores experimentais apresentados na literatura

Composto	pK _{apy}	pK _{abz}	log k' ₀	t _{1/2} (min.)	Porcentagem de Controle		
					Concentração (μM)		
					1	10	100
1	4,7	8,6	0,18	60	72	38	32
2	4,9	8,8	0,92	54	76	38	8
3	4,8	9,1	1,55	60	105	42	1
4	4,4	7,5	0,26	1380	93	95	58
5	4,1	7,6	0,60	1920	106	89	80
6	3,8	8,4	1,16	3000	104	94	84
7	5,1	8,9	1,22	90	86	35	0
8	4,9	9,4	1,21	70	36	35	0
Ome	4,0	8,7	0,83	1380	109	96	64
Ome ‡	4,0	8,7	0,83	55	115	88	28
Lanso	3,9	8,7	1,10	780	105	103	29

Ome‡: Omeprazol em pH=6

Em primeiro lugar, temos a comparação com a lipofilicidade expressa como $\log k'_0$. A Figura II.1 apresenta os diagramas de correlação entre todas as variáveis de todas as amostras em todos os mínimos de energia com o $\log k'_0$.

Pelos diagramas apresentados, várias observações podem ser feitas. A primeira delas está relacionada às correlações. As correlações mais significativas ocorrem com propriedades tais como: volume, área, ovalidade e peso. Isto era de se esperar, pois k'_0 está diretamente ligado ao tempo de retenção. Quanto maior a massa molecular, mais lenta é a passagem pela coluna, e então o tempo de retenção também é maior. O mesmo pode ser dito em relação ao volume e à área molecular. Estas propriedades são intrinsecamente dependentes das estruturas, ou melhor, de como os átomos estão arranjados no espaço (exceto peso molecular). Isto comprova que as propriedades estéricas, em termos de determinação teórica, são de extrema importância.

Pode-se observar que a lipofilicidade experimental não apresenta boa correlação com aquela calculada ($\log P_{GC}$). Isto ocorre devido ao fato que, para moléculas polares, os valores teóricos calculados para o coeficiente de partição octanol-água ($\log P$) devem ser corrigidos para valores de coeficientes de partição aparente, chamado $\log D$.^{87,88} Como há valores experimentais para a lipofilicidade, a correção não foi utilizada aqui.

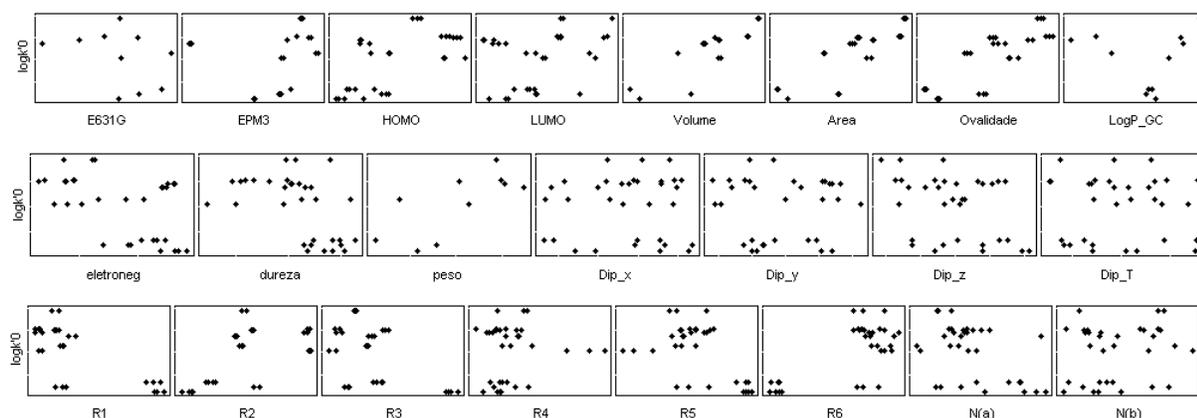


Figura II.1. Correlações entre $\log k'_0$ e propriedades

Além de $\log k'_0$ ser bem correlacionada com propriedades estéricas, as propriedades eletrônicas relacionadas aos substituintes também devem influenciar no valor do tempo de retenção. Para a maioria das propriedades eletrônicas, observa-se um grande espalhamento das amostras. A Figura II.2 mostra alguns exemplos. Nas correlações apresentadas por esta figura, observa-se claramente o espalhamento das diferentes estruturas de mínima energia obtidas para cada composto ao longo do eixo correspondente à variável em questão. É fácil observar, em todos os casos, que existe pelo menos uma estrutura de mínima energia para cada amostra ao longo da diagonal de cada correlograma. Isto comprova a importância da determinação da estrutura. Todas as estruturas de mínimo encontradas para todos os compostos são energeticamente muito parecidas. No entanto, as propriedades eletrônicas calculadas são extremamente sensíveis à variação estrutural.

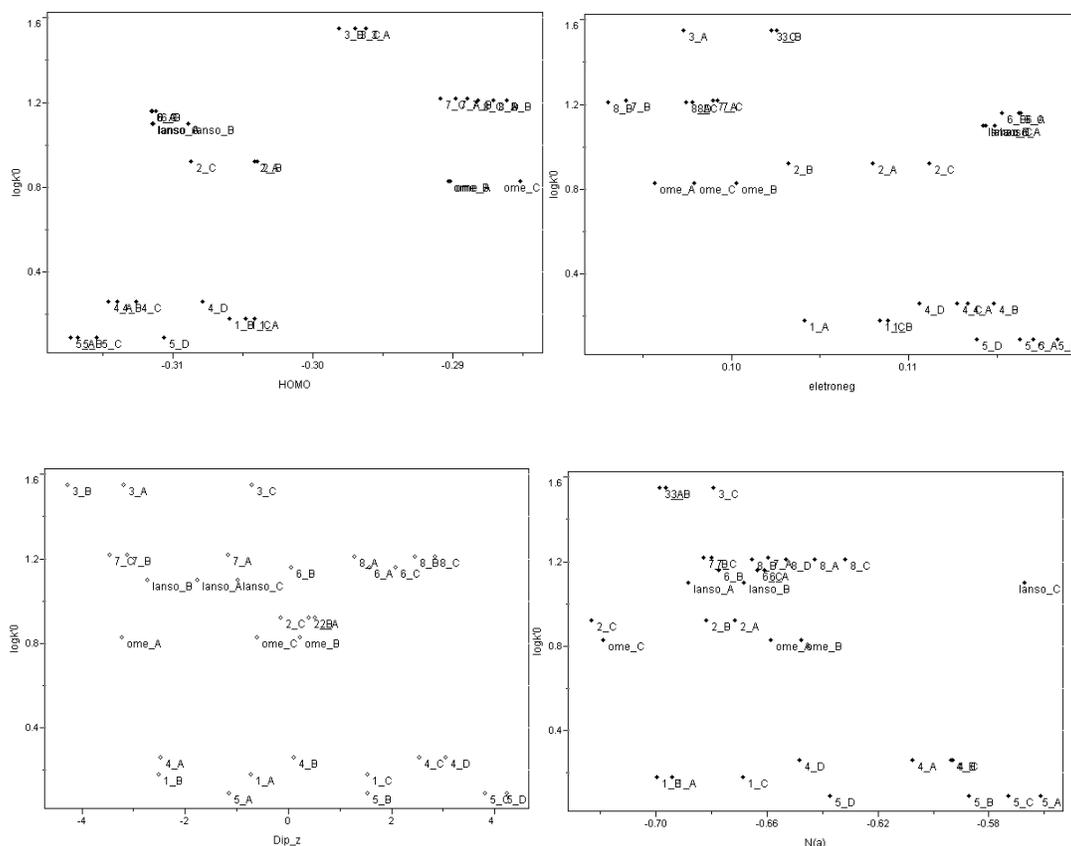


Figura II.2. Correlações entre $\log k'_0$ e propriedades: observação do espalhamento de mínimos.

Ainda com relação à Figura II.1, observa-se que as cargas nos substituintes R1, R2 e R3 presentes no anel benzimidazol (Esquemas II.1 e II.2) são as que menos sofrem o efeito da variação estrutural entre os mínimos, e apresentam uma certa correlação com a lipofilicidade. Para R1 e R3, a lipofilicidade decresce com o aumento da carga. Isto significa que, quanto mais “retirador de elétrons” for o substituinte, maior será a carga na posição do anel, e, portanto, menor será o tempo de retenção da amostra. Para R2 o comportamento é contrário. Assim, pode-se dizer que, para este conjunto de amostras, as propriedades estéricas e a carga na posição R2 são diretamente proporcionais à lipofilicidade, enquanto que as cargas em R1 e R3 são inversamente proporcionais.

Em seguida, todas as propriedades calculadas foram comparadas com o tempo de meia vida medido experimentalmente. A Figura II.3 mostra estas correlações. Observa-se que, exceto para um composto (6, Figura I.1) o tempo de meia-vida apresenta uma

boa correlação com os substituintes em R1, R2 e R3 do anel benzimidazólico. É interessante observar também que as cargas nos substituintes em R1 e R3 crescem diretamente com o tempo de meia-vida enquanto R2 decresce. Este comportamento é exatamente o contrário do que acontece para a lipofilicidade. Para a maioria dos descritores, observa-se claramente que há alguns pontos espalhados, enquanto outros se encontram na parte inferior dos diagramas. Isso ocorre devido ao fato de existirem dois grupos bem definidos: os de alto valor de tempo de meia-vida e os de baixo valor (ver Tabela II.1). Quando analisados em conjunto, a escala utilizada dificulta a identificação de qualquer correlação. Uma alternativa foi utilizar o logaritmo do tempo de meia vida ($\log t_{1/2}$). No entanto, como mostram os diagramas da Figura II.4, a visualização das correlações não apresentou melhora significativa. Para uma melhor visualização destas correlações, os compostos foram separados em dois grupos: os de alto e os de baixo tempo de meia vida. Os resultados são apresentados pelas Figuras II.5 e II.6. Observa-se, por estes diagramas, que a visualização das correlações não melhorou quando a separação dos grupos foi realizada. Além disso, as cargas em R1, R2 e R3 que antes apresentavam algum tipo de correlação não são mais significativas.

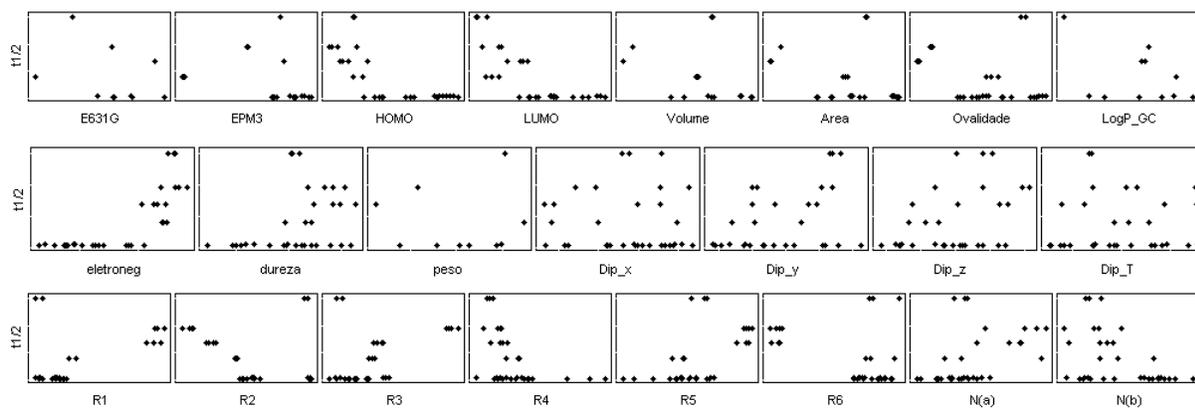


Figura II.3. Correlações entre $t_{1/2}$ e propriedades

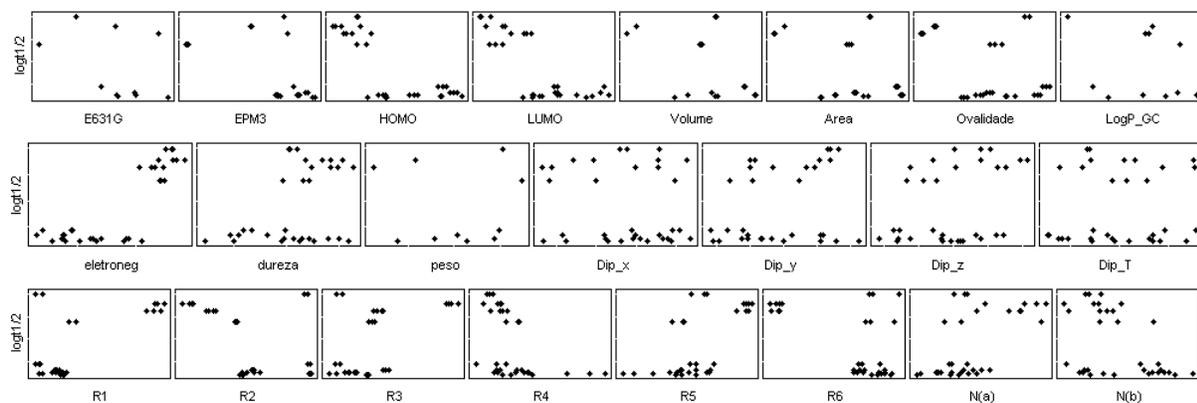


Figura II.4. Correlações entre $\log t_{1/2}$ e propriedades

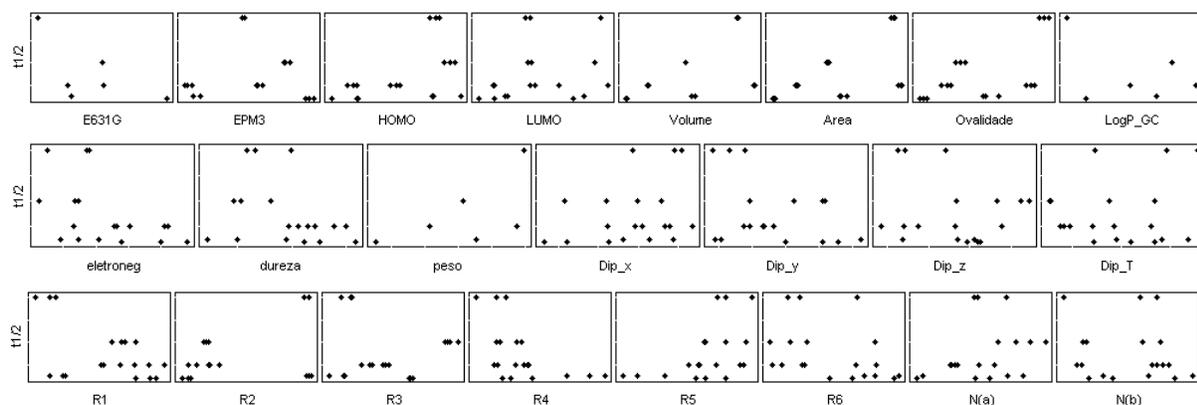


Figura II.5. Correlações entre $t_{1/2}$ baixo e propriedades

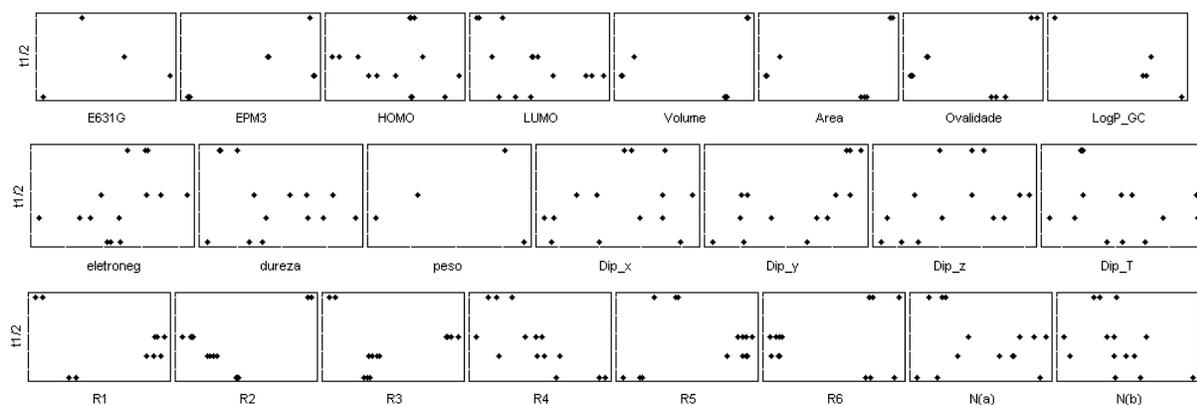


Figura II.6. Correlações entre $t_{1/2}$ alto e propriedades

Ainda comparando as variáveis calculadas com as experimentais, podem ser feitas correlações com os valores de pK_{py} e pK_{abz} (ver Esquema II.1). As Figuras II.7 e II.8 mostram estes resultados. As cargas nos substituintes do anel da piridina (R4, R5, R6

e N(b)) não são bem correlacionadas com os respectivos valores de pK_{ap}. Para pK_{abz} as cargas em R1, R2 e R3 referentes aos substituintes nestes anéis também não são bem correlacionadas. Para o nitrogênio presente no anel benzimidazólico (N(a)) pode-se encontrar alguma correlação se o espalhamento de mínimos for desconsiderado. pK_{abz} mostra-se melhor correlacionado com volume, área e ovalidade que pK_{ap}.

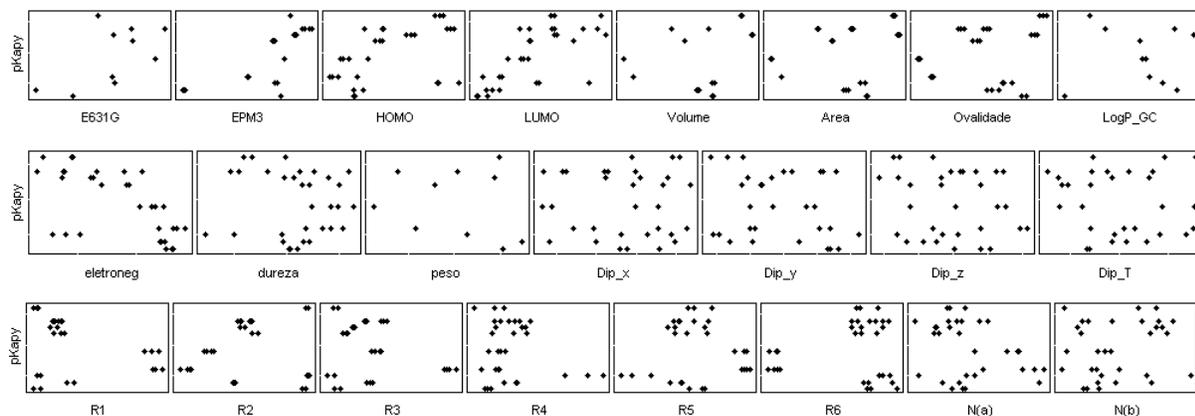


Figura II.7. Correlações entre pK_{ap} e propriedades

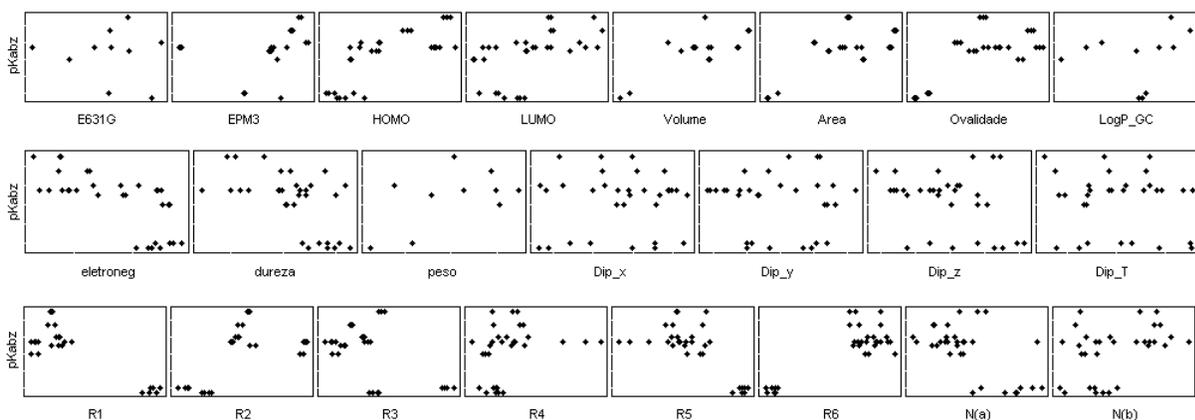


Figura II.8. Digramas de pK_{abz} e propriedades

Para as comparações relativas às porcentagens de controle medidas, os compostos 7 e 8 foram retirados do conjunto de dados. Isto porque, no modelo apresentado por Kühler e colaboradores, estes compostos foram utilizados para

previsão e não para a formulação do modelo. A Figura II.9 mostra os resultados obtidos, o último conjunto de quadros corresponde às correlações entre a porcentagem de controle e as propriedades experimentais.

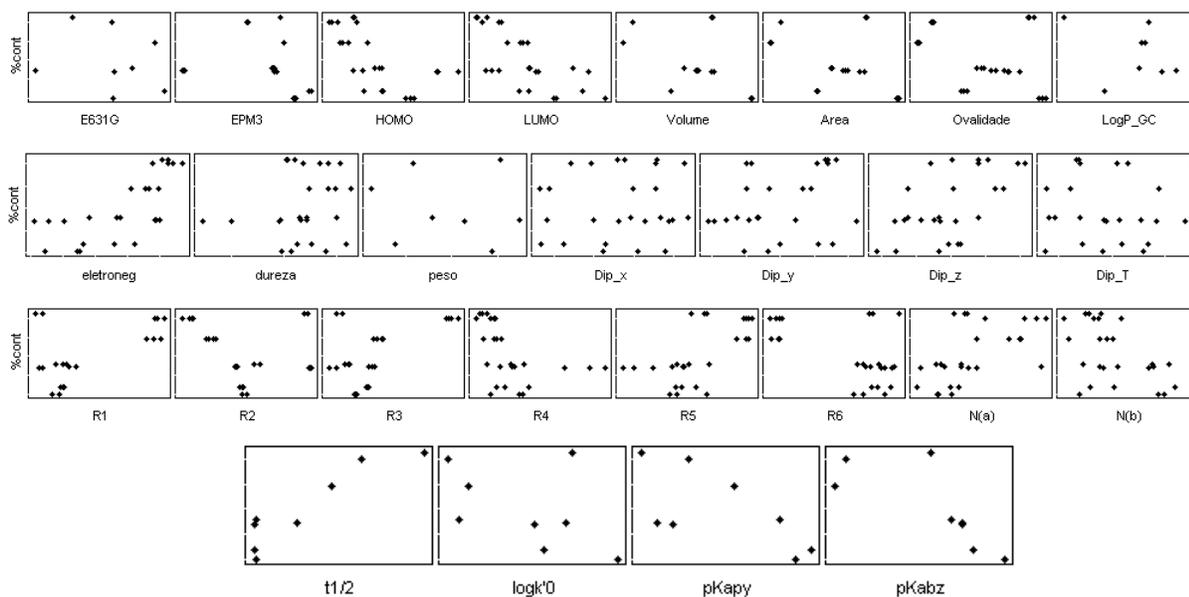


Figura II.9. Correlações entre porcentagem de controle e propriedades

Observa-se, a partir da Figura II.9, que as propriedades eletrônicas são as que melhor se correlacionam com a porcentagem de controle. Variáveis como volume, área, ovalidade e peso aparentemente não apresentam nenhuma influência.

Assim, com base em todas as observações apresentadas, conclui-se que é necessário que sejam formados grupos de variáveis onde o espalhamento das propriedades relativas às diferentes estruturas de mínima energia para cada composto diminua. Sugere-se a formação de alguns grupos a serem analisados:

1. Amostras selecionadas de acordo com os respectivos valores para calor de formação, ou seja, dentro de cada grupo de mínima energia, foram selecionadas aquelas conformações correspondentes aos calores de formação (PM3) mais baixos.

2. Amostras selecionadas de acordo com o valor da energia calculada pela combinação HF/6-31G**. Apesar de existir uma certa correlação entre os valores de calor de formação e energia eletrônica, como mostra a Figura II.17, nem sempre os menores valores para o calor de formação PM3 possuem os menores valores para energia eletrônica 6-31G**. Os valores absolutos podem ser comparados no Apêndice C.

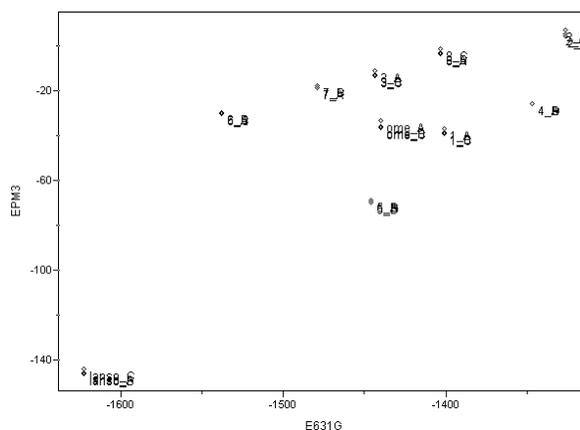


Figura II.10. Digrama de correlação entre as energias eletrônicas (E631) e os calores de formação (PM3).

3. Amostras selecionadas de acordo com a similaridade estrutural. Para todos os compostos foram encontradas, como resultado da análise conformacional, estruturas muito parecidas com o mínimo B para a estrutura básica (Parte I, Tabela II.3). Nem sempre estes foram os mínimos de menor energia para os compostos e, portanto, formam um grupo diferente.

Para todos os conjuntos mencionados, a porcentagem de controle experimental (% cont.) foi utilizada como variável dependente associada à atividade. O objetivo é verificar se existe uma melhora no modelo de Kühler e colaboradores quando descritores teóricos são utilizados para a previsão das atividades destes compostos.

II.5.3. FORMULAÇÃO DE MODELOS PARA PREVISÃO

Para todos os modelos, as estruturas correspondentes aos compostos 7 e 8 foram retiradas, pois, como já dito anteriormente, estes compostos foram utilizados para previsão. O Quadro II.1. apresenta os compostos selecionados de acordo com a propriedade específica de cada grupo de separação. Todas as características correspondentes às estruturas selecionadas em cada caso podem ser conferidas pelos Apêndices C e D. O Quadro II.2 apresenta todas as características relativas ao procedimento para as construções dos modelos que incluem descritores teóricos.

Quadro II.1. Características dos conjuntos separados		
Grupo	Critério para seleção	Estruturas correspondentes
1	Calor de Formação (PM3)	1_C, 2_A, 3_C, 4_D, 5_D, 6_C, Lanso_B, Ome_C
2	Energia eletrônica (HF/6-31G**)	1_C, 2_B, 3_C, 4_C, 5_C, 6_C, Lanso_B, Ome_B
3	Similaridade estrutural	1_C, 2_A, 3_C, 4_C, 5_C, 6_A, Lanso_B, Ome_B

Quadro II.2. Características do procedimento	
Variáveis selecionadas	LUMO , eletroneg., Dip. Z, $t_{1/2}$ e pK _a
Pré-tratamento:	auto-escalamento
Método de validação:	cruzada

Pode-se notar que, para alguns compostos (1, 3 e Lanso), foram selecionadas exatamente as mesmas estruturas de mínima energia. Em todos os modelos foram escolhidas as mesmas propriedades.

O modelo apresentado por Kühler e colaboradores para estrutura-atividade biológica também foi reproduzido, com o objetivo de serem obtidas comparações. Todos os valores envolvidos estão apresentados na Tabela II.1. Como já comentado, a inibição a 1 e 10 μ M é muito menor para a maioria dos compostos. Assim, somente a porcentagem de controle a 100 μ M foi utilizada como variável dependente (y) para a

modelagem. Os autores descrevem que somente a primeira componente principal no modelo PLS foi significativa de acordo com a validação cruzada, mas que a força de previsão obtida para o modelo foi boa ($r=0,92$). Contudo, a variância acumulada pela primeira componente e os resíduos encontrados para o modelo não estão especificados. O único comentário refere-se ao fato que, de acordo com os coeficientes de regressão, para maximizar a inibição da urease-*H. Pylori* positiva, o tempo de meia vida deve ter o menor valor possível, enquanto que os valores de pK_{apy} , pK_{abz} e $\log k'_0$ devem ter o maior valor possível. Os autores também comentam que a variável mais importante é o tempo de meia vida, e a menos importante é o $\log k'_0$.

II.5.3.1. Comparações entre as correlações obtidas para cada modelo.

As Figuras II.11 - 14 mostram como cada variável independente (X) se correlaciona com o valor da porcentagem de controle (y) em cada um dos modelos. É fácil observar que, para o modelo da literatura, a melhor correlação encontrada corresponde ao tempo de meia vida. Esta é também a única correlação crescente, ou seja, quanto maior o tempo de meia vida para a conversão do compostos em sua sulfenamida correspondente, maior será a porcentagem de amônia encontrada. Isso quer dizer que, quanto menor o tempo necessário para a interconversão, maior será a atividade do composto. Para as outras variáveis há uma correlação menor, e o comportamento é contrário ao apresentado pelo tempo de meia vida.

Pelas características dos diagramas apresentados para as propriedades teóricas, algumas considerações podem ser feitas. Observa-se que, em alguns casos, o perfil de correlação das variáveis muda significativamente. As propriedades eletrônicas são as que mais variam de um conjunto para outro. As cargas eletrônicas referentes aos substituintes e ao nitrogênio do anel da piridina (R4, R5, R6 e N(b)) possuem grande alteração quando o conjunto de dados muda. As cargas no nitrogênio do anel benzimidazol também sofrem uma alteração considerável no perfil de correlação. No

entanto, pode-se observar que as cargas nos substituintes relativos a este anel possuem comportamento estável em todos os modelos.

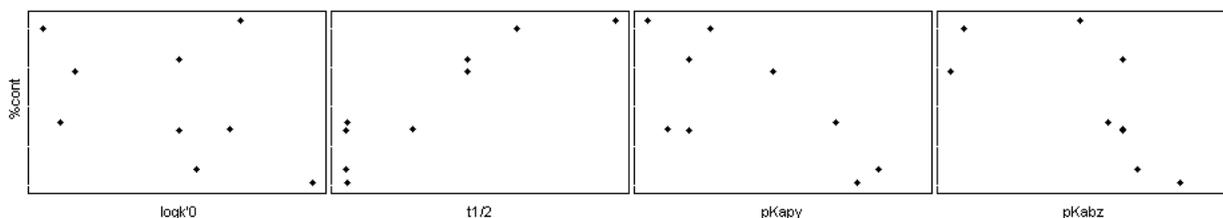


Figura II.11. Correlações entre as porcentagens de controle e as propriedades experimentais.

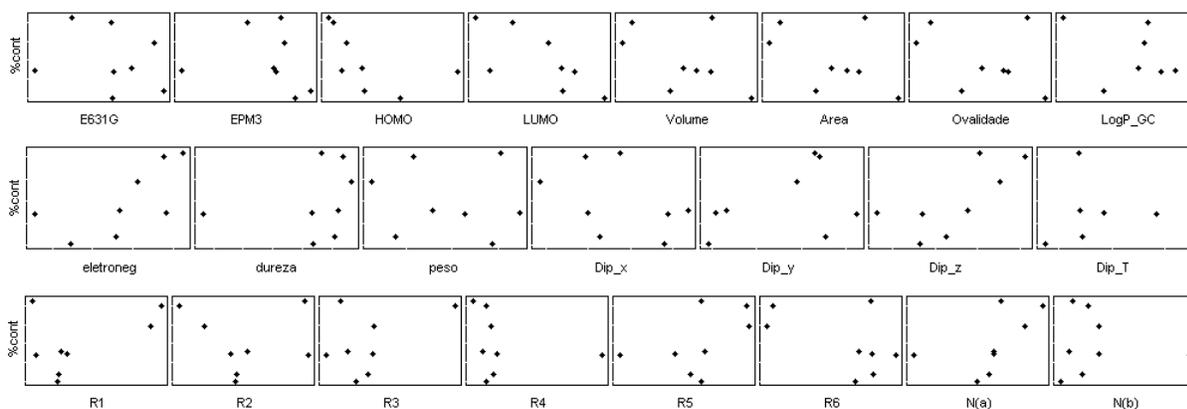


Figura II.12. Correlações entre porcentagens de controle e propriedades (Modelo 1)

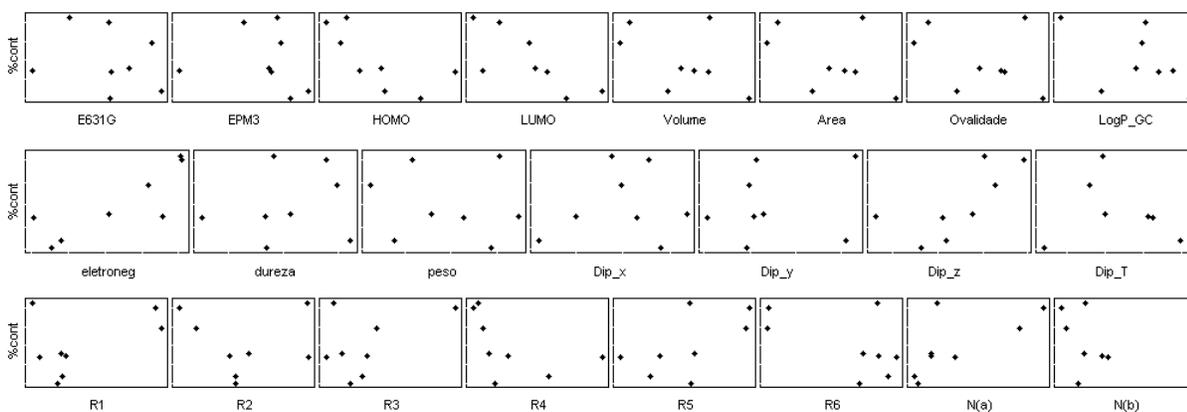


Figura II.13. Correlações entre porcentagens de controle e propriedades (Modelo 2)

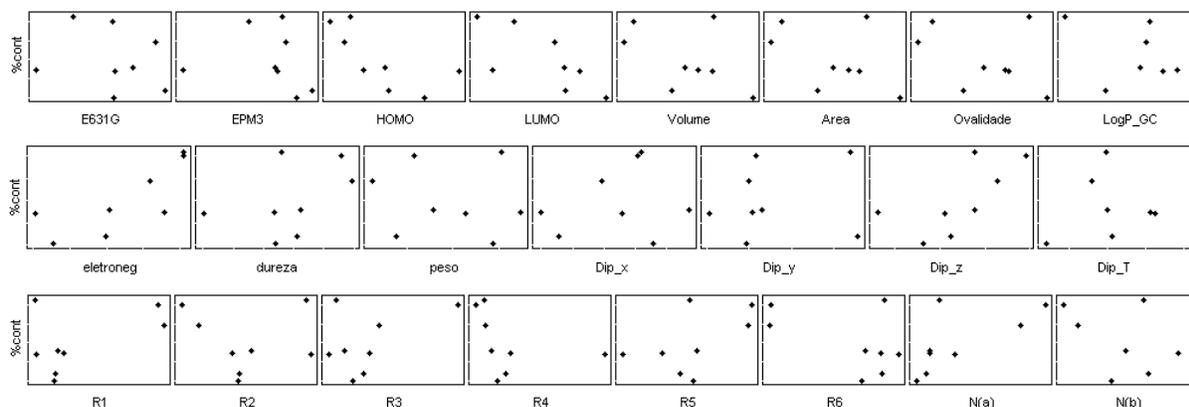


Figura II.14. Correlações entre porcentagens de controle versus propriedades (Modelo 3)

II.5.3.2. Comparações entre os resultados para a validação cruzada.

Tabela II.2. Resultados para a validação cruzada

Modelo	Comp. Princ.	Var. %Acumulada	SEV	Q ²	R ²
1	PC1	63,06	13,57	0,80	0,88
	PC2	81,41	11,11	0,87	0,97
	PC3	97,13	4,78	0,97	0,99
	PC4	99,70	12,53	0,84	0,99
2	PC1	65,93	8,57	0,91	0,93
	PC2	88,21	7,05	0,95	0,99
	PC3	96,03	5,85	0,96	1,00
	PC4	98,86	6,31	0,96	1,00
3	PC1	63,12	10,98	0,86	0,90
	PC2	84,15	8,15	0,93	0,98
	PC3	96,83	4,46	0,98	0,99
	PC4	98,96	8,35	0,92	0,99
Literatura	PC1	53,94	11,50	0,84	0,92
	PC2	76,20	10,09	0,88	0,94
	PC3	91,58	11,29	0,89	0,97
	PC4	100,00	7,48	0,94	0,98

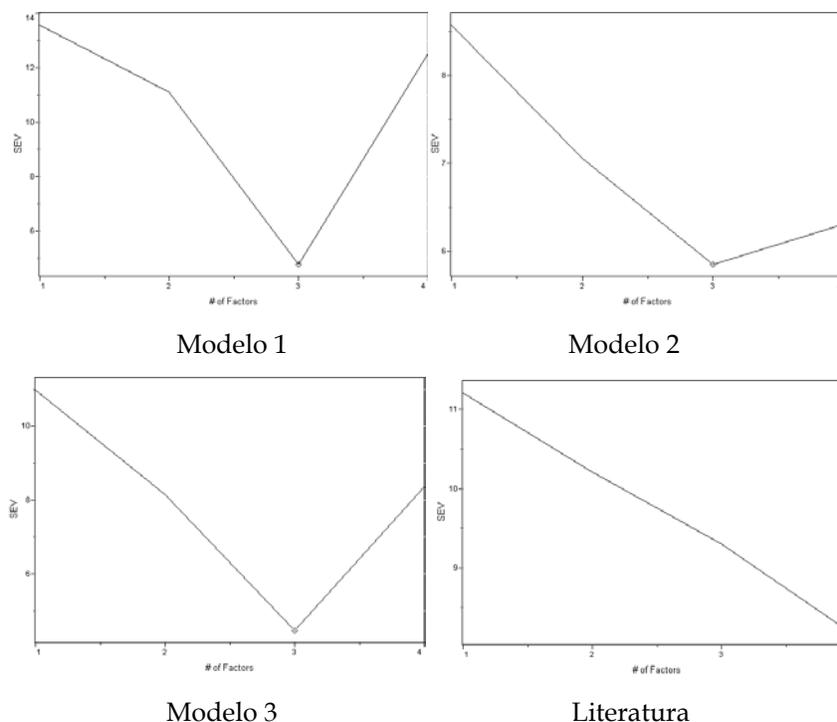


Figura II.15. Gráficos de SEP da variância (SEV) versus número de fatores (# Factors)

A Tabela II.2, bem como a Figura II.15, mostram as características obtidas para cada componente principal para a validação cruzada. Avaliando em conjunto a Tabela II.2 e a Figura II.15, é fácil observar que os resultados relativos ao modelo da literatura apresentam um comportamento diferente daqueles obtidos para os modelos onde os descritores teóricos foram incluídos. Isso porque, em todos os modelos teóricos, observa-se claramente o ponto de mínimo erro, correspondente à terceira componente principal. Na quarta componente principal o erro volta a subir. Para os resultados da literatura, o erro decresce até a quarta componente, e isto justifica o porquê dos autores utilizarem somente a primeira componente principal. Assim, para os três modelos teóricos a regressão foi feita para três componentes principais, enquanto que os dados da literatura foram reproduzidos com uma componente principal. O coeficiente de regressão (r) em todos os casos foi bom.

Avaliando a terceira coluna da Tabela II.2, observa-se que, para os três modelos contendo descritores teóricos onde três componentes principais são utilizadas, a

porcentagem de variância descrita fica em torno 97%. Já para o modelo da literatura, onde somente uma componente principal foi utilizada, a porcentagem de variância descrita é muito baixa, ou seja, somente 54% das informações estão contidas nesta primeira componente.

II.5.3.3. Comparações entre os resultados obtidos para cada modelo.

A Tabela II.3 apresenta as atividades previstas e experimentais para todos os modelos. Os valores em negrito correspondem às amostras com erros dentro de uma faixa de 10% em cada um dos modelos. Para o Modelo 1, as amostras 1, 2 e 3 apresentam erros fora deste limite. No Modelo 2, somente o composto 3 apresenta erros maiores que 10%. Já para o Modelo 3, são reproduzidas as mesmas amostras com alto resíduo que no Modelo 1, ou seja, os compostos 1, 2 e 3. Contudo, para o Modelo da Literatura, os resíduos encontrados foram extremamente altos, e existe somente uma amostra com erro menor que 10%.

A Figura II.16 apresenta os gráficos referentes a cada um dos modelos. É fácil observar que, para o gráfico referente ao modelo da literatura, os compostos estão mais afastados da reta de regressão, comprovando o alto resíduo apresentado.

Tabela II.3. Atividades previstas (% cont) e resíduos para os modelos PLS				
Modelo	Amostra	Y (%cont)	Y (%cont) prevista	Resíduo
1	1	32,0	25,0	7,0
	2	8,0	12,3	-4,3
	3	1,0	3,6	-2,6
	4	58,0	56,7	1,3
	5	80,0	80,7	-0,7
	6	84,0	85,9	-1,9
	Lanso	29,0	27,7	1,3
	Ome	28,0	28,1	-0,1
2	1	32,0	30,1	1,9
	2	8,0	7,3	0,7
	3	1,0	4,2	-3,2
	4	58,0	56,5	1,5
	5	80,0	81,2	-1,2
	6	84,0	84,7	-0,7
	Lanso	29,0	28,2	0,8
	Ome	28,0	27,7	0,3
3	1	32,0	26,2	5,8
	2	8,0	13,3	-5,3
	3	1,0	1,4	-0,4
	4	58,0	55,8	2,2
	5	80,0	81,9	-1,9
	6	84,0	84,6	-0,6
	Lanso	29,0	27,9	1,1
	Ome	28,0	28,9	-0,9
Literatura †	1	32,0	27,0	5,0
	2	8,0	9,7	-1,7
	3	1,0	-1,1	2,1
	4	58,0	68,4	-10,4
	5	80,0	82,1	-2,1
	6	84,0	74,7	9,3
	Lanso	29,0	40,8	-11,8
	Ome	28,0	33,0	-5,0
Ome‡	64,0	49,2	14,8	

† Resultados para uma PC

‡ Omeprazol em pH= 6

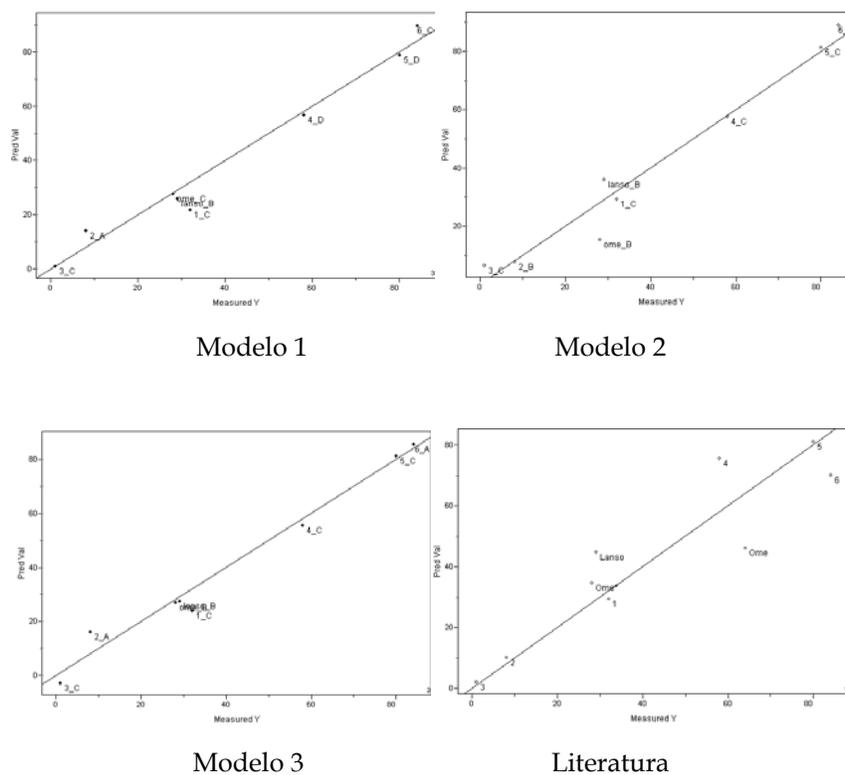


Figura II.16. Digramas obtidos para a formulação dos modelos.

Para dar continuidade às discussões, os resultados referentes à caracterização de “outliers” serão apresentados. Observando a Tabela II.4 e a Figura II.17, tem-se que, para os três modelos apresentados incluindo descritores teóricos, sempre as mesmas amostras possuem alto valor de *leverage*, (omeprazol e lansoprazol). Isto significa que estas amostras são as que mais contribuem para o modelo. Já para o modelo da literatura, as amostras com alto valor de *leverage* são as correspondentes aos compostos 3 e 5. Para todos os casos, os valores para *Resíduo de Student* são baixos, e, portanto, estas amostras não devem ser consideradas *outliers*.

Tabela II.4. Resultados para "outliers"			
Modelo	Amostra	Leverage	Resíduo de Student
1	1	0,12	1,85
	2	0,29	-1,26
	3	0,24	-0,74
	4	0,14	0,34
	5	0,30	-0,20
	6	0,38	-0,60
	Lanso	0,74	0,64
	Ome	0,80	-0,076
2	1	0,08	1,00
	2	0,31	0,43
	3	0,22	-1,84
	4	0,12	0,82
	5	0,30	-0,78
	6	0,33	-0,46
	Lanso	0,76	0,80
	Ome	0,87	0,45
3	1	0,12	1,63
	2	0,30	-1,65
	3	0,24	-0,11
	4	0,13	0,62
	5	0,32	-0,61
	6	0,36	-0,21
	Lanso	0,74	0,54
	Ome	0,78	-0,52
Literatura	1	0,04	0,58
	2	0,18	-0,21
	3	0,29	0,28
	4	0,10	-1,25
	5	0,23	-0,28
	6	0,16	1,15
	Lanso	0,01	1,69
	Ome	0,01	-0,58
Ome [‡]	0,00	-1,35	

[‡] Omeprazol em pH= 6

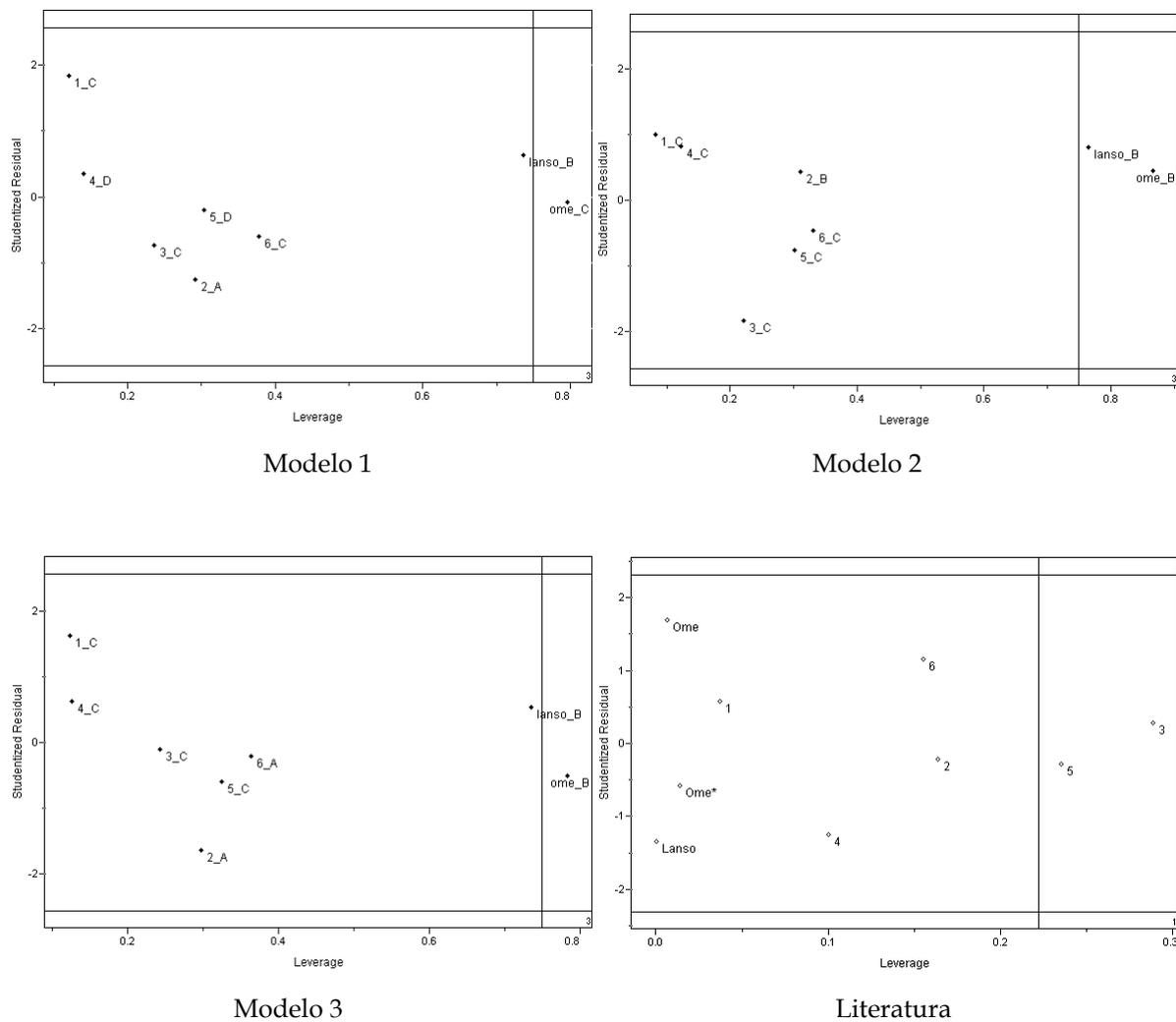


Figura II.17. Diagramas obtidos para a formulação do modelo.

II.5.3.4. Comparações entre os vetores de regressão

Tabela II.5. Coeficientes de regressão para os modelos PLS utilizando 3 PC's

Modelo	LUMO	eletroneg.	Dip _Z	<i>t</i> ½	pK _{ap}
1	-0,10	0,01	0,52	0,33	-0,37
2	-0,15	0,13	0,49	0,26	-0,27
3	-0,09	0,10	0,48	0,33	-0,35
Literatura †	log <i>k</i> ' ₀	<i>t</i> ½	pK _{ap}	pK _{abz}	
	-0.20	0,42	-0,32	-0,32	

† Resultado para uma PC (Componente Principal)

De acordo com a Tabela II.5, observa-se que a coordenada Z do momento de dipolo molecular (Dip_Z) é a variável que possui maior contribuição para os três modelos utilizando as variáveis teóricas, seguida do tempo de meia vida, pK_{ap}, lumo e, por fim, eletronegatividade (a ordem das duas últimas variáveis é inversa no Modelo 3). Para o modelo da literatura, os resultados confirmam a observação dos autores, onde o tempo de meia vida é a variável mais importante e o log *k'*₀ é a menos importante.

II.5.3.5. Previsão de atividade

Modelo	Amostra	Y (%cont) Prevista
1	7	-6,8
	8	15,7
2	7	-6,5
	8	14,5
3	7	-10,5
	8	11,8
Literatura	7	0,1
	8	-4,3

De acordo com a Tabela II.6, observa-se que, para o modelo da literatura, o comportamento foi contrário ao dos outros três modelos, ou seja, a amostra prevista como mais ativa foi a 8, e nos outros modelos a amostra 7 foi prevista como mais ativa. Entre os três modelos que incluem descritores teóricos, todos os resultados foram bem parecidos.

II.6. Conclusões

O modelo apresentado na literatura, apesar de apresentar um bom coeficiente de correlação (0,92) possui a maioria das amostras com resíduos muito altos para uma componente principal. Quando variáveis teóricas são incluídas para a elaboração dos modelos, os resíduos apresentam valores muito mais baixos. É difícil escolher, entre os três modelos apresentados neste trabalho, qual deles é o melhor, pois todos os valores de previsão para as amostras 7 e 8 foram parecidos. Contudo, no Modelo 2, onde as amostras separadas por mais baixa energia eletrônica foram utilizadas, a maioria dos compostos que descreve todos os níveis de atividade (ativo, intermediário e não-ativo) foram previstos com erro menor ou igual a 10%. Assim, pode-se dizer que este modelo contempla melhor todos os níveis de atividade, ou seja, erra menos para compostos diferentes.

A conclusão mais importante relacionada aos resultados está na importância de se realizar a análise conformacional para um conjunto de compostos quando se deseja fazer um estudo QSAR utilizando descritores teóricos. É claro por este estudo que as propriedades eletrônicas são dependentes da maneira como os átomos de um determinado composto estão distribuídos no espaço, isto é, as propriedades eletrônicas calculadas são extremamente dependentes da conformação. Entre as propriedades eletrônicas, especialmente a energia do LUMO e a eletronegatividade se mostraram importantes para modelar a porcentagem de controle, indicando que interações moleculares fortes estão envolvidas. Finalmente, não é possível dizer que as propriedades estéricas não são relevantes, embora elas não tenham mostrado boa correlação com a porcentagem de controle para o conjunto de dados em questão.

Referências Bibliográficas



Referências Bibliográficas

1. P. Lindberg, P. Nordberg, T. Alminger, A. Brändström, B. Wallmark, "The mechanism of action of the gastric-acid secretion inhibitor omeprazole." *Journal of Medicinal Chemistry*, **29**,1329 (1986).
2. M. Tanaka, H. Yamazaki, H. Hokusui, N. Nakamichi, H. Sekino, "Differential stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor in extensive and poor metabolizers of pantoprazole - A preliminary study." *Chirality*, **9**,17 (1997).
3. B. D. Landes, J. D. Petite, B. Flouvat, "Clinical pharmacokinetics of lansoprazole." *Clinical Pharmacokinetics*, **28**,1158 (1995).
4. K. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, (1995).
5. N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, *Química Orgânica*, Segunda Edição, Editora Guanabara, 1978.
6. F. A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Second Edition, Plenum Press, 1984.
7. T. Anderson, "Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole." *Clinical Pharmacokinetics*, **31**, 9 (1996).

8. P. Erlandsson, R. Isaksson, P. Lorentzon, P. Lindberg, "Resolution of the enantiomers of omeprazole and some of its analogs by liquid-chromatography on a trisphenylcarbamoylecellulose-based stationary phase - the effect of the enantiomers of omeprazole on gastric glands." *Journal of Chromatography*, **532**, 305 (1990).
9. J. Gasteiger, J. Sadowski, J. Schuur, P. Selzer, L. Steinhauer, V. Steinhauer, "Chemical information in 3D space." *Journal of Chemical Information and Computer Science*, **36**, 1030 (1996).
10. H. B. Bürgi, "Structure correlation and chemistry." *Acta Crystallographica A*, **54**, 873 (1998).
11. A. R. Leach, *Molecular Modelling*, Addison-Wesley Longman Ltd., England, 1996.
12. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1999.
13. A)O. M. Becker, "Principal coordinate maps of molecular potential energy surfaces." *Journal of Computational Chemistry*, **19**, 1255 (1998). B) F. A. L. Anet, "Inflection points and chaotic behavior in searching the conformational space of cyclononane." *Journal of the American Chemical Society*, **112**, 7172 (1990). C)I. Kolossváry and W.C. Guida, "Comprehensive conformational-analysis of the 4-membered to 12-membered ring cycloalkanes - identification of the complete set of interconversion pathways on the MM2 potential-energy hypersurface." *Journal of the American Chemical Society*, **115**, 2107 (1993).

14. D. C. Spellmeyer, A. K. Wong, M. J. Bower, J. M. Blaney, "Conformational analysis using distance geometry methods." *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **15**, 18 (1997).
15. E. P. P. A. Derks, M. L. M. Beckers, W. J. Melssen, L.M.C. Buydens, "Parallel processing of chemical information in a local area network .2. A parallel cross-validation procedure for artificial neural networks." *Computational Chemistry*, **20**, 439 (1996).
16. S. N. Jordan, A. R. Leach, J. Bradshaw, "The application of neural networks in conformational-analysis .1. Prediction of minimum and maximum interatomic distances." *Journal of Chemical Information and Computer Science*, **35**, 640 (1995).
17. E. P. P. A. Derks, M. L. M. Beckers, W. J. Melssen, L.M.C. Buydens, "Parallel processing of chemical information in a local area network .3. Using genetic algorithms for conformational analysis of biomacromolecules." *Computational Chemistry*, **20**, 449 (1996).
18. C. B. Lucasius, G. Kateman, "Understanding and using genetic algorithms .2. Representation, configuration and hybridization." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **25**, 99 (1994).
19. W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, "Monte Carlo versus molecular dynamics for conformational sampling." *Journal of Physical Chemistry*, **100**, 14508 (1996).
20. M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, 1989.

21. A. R. Leach, A. S. Smellie, "A combined model-building and distance geometry approach to automated conformational-analysis and search." *Journal of Chemical Information and Computer Science*, **32**, 379 (1992).
22. A) K. J. Naidoo, J. W. Brady, "The application of simulated annealing to the conformational analysis of disaccharides." *Chemical Physics*, **224**, 263 (1997). B)V. Villani, "Methodological procedures of molecular dynamics simulated annealing for the chain folding of the flexible tetrapeptide Boc-Gly-Leu-Gly-Gly-NMe with analysis of the evolution mechanism." *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **363**, 43 (1996).
23. A) H. Risken, *The Fokker-Planck Equation, Methods of Solution and Applications, Second Edition*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1996. B) N. G. Van Kampen, *Stochastic Process in Physics and Chemistry*, Elsevier Science Publishers, B.V. New York, 1981.
24. M. Saunders, K. N. Houk, Y. D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang and W. C. Guida, "Conformations of cycloheptadecane - a comparison of methods for conformational searching." *Journal of the American Chemical Society*, **112**, 1419 (1990).
25. Z. Q. Li, H. A. Scheraga, "Monte Carlo-minimization approach to the multiple-minima problem in protein folding." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States Of America*, **84**, 6611 (1987).
26. D. D. Beusen, E. F. B. Shands, S. F. Karasek, G. R. Marshall, R.A. Dammkoehler, "Systematic search in conformational analysis." *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **370**, 157 (1996).

27. F. H. Allen, M. J. Doyle, H. Tread, "Automated conformational-analysis from crystallographic data .6. Principal-component analysis for n-membered carbocyclic rings (n = 4,5,6) - symmetry considerations and correlations with ring-puckering parameters." *Acta Crystallographica B*, **47**, 412 (1991).
28. O. Carugo, "Use of the estimated errors of the data in structure-correlation studies." *Acta Crystallographica B*, **51**, 314 (1995).
29. P. R. Raithby, G. P. Shields, F. H. Allen, "Conformational analysis of macrocyclic ether ligands .1. 1,4,7,10-tetraoxacyclododecane and 1,4,7,10-tetrathiacyclododecane." *Acta Crystallographica B*, **53**, 241 (1997).
30. P. R. Raithby, G. P. Shields, F. H. Allen, "Conformational analysis of 14- and 16-membered unsaturated oxa, thia, and seleno macrocyclic ligands." *Structural Chemistry*, **8**, 385 (1997).
31. O. M. Becker, "Quantitative visualization of a macromolecular potential energy funnel.", *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **398**, 507 (1997).
32. S. Wold, K. Esbensen, P. Geladi, "Principal Component Analysis." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **2**, 37 (1987).
33. K. R. Beebe, R. J. Pell, M. B. Seasholtz, *Chemometrics: A Practical Guide*, John Wiley & Sons, New York, 1998.

34. G. H. Golub and C. F. Van Loan, *Matrix Computations*, The Johns Hopkins University Press, London, 1989.
35. A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, McGraw-Hill, New York, 1989.
36. T. Clark; *A Handbook of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1985.
37. A) W. J. Hehre, L. D. Burke, A. J. Shusterman, W. W. Huang, W. J. Pietro, *Spartan 4.0*, Wavefunction, Inc., 1995. B) W. J. Hehre, B. J. Deppmeier, P. H. Klunzinger, J. Yu., L. Lou, *PC Spartan Pro*, Wavefunction, Inc., 1999. C) W. J. Hehre, P. H. Klunzinger, J. Yu., L. Lou, *TITAN*, Wavefunction, Inc. and Schrödinger, Inc., 1999.
38. J. J. P. Stewart, "Optimization of Parameters for Semiempirical Methods.1. Method." *Journal of Computational Chemistry*, **10**, 209 (1989).
39. Gaussian 98 (Revision A. 1), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B.G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G.A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zarkrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzales and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.

40. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, J. P. P. Stewart, "The development and use of quantum-mechanical molecular-models .76. AM1 - a new general-purpose quantum-mechanical molecular-model." *Journal of the American Chemical Society*, **107**, 3902 (1985).
41. Matlab, Mathworks Inc., Natick, M.A. (1998).
42. Pirouette Multivariate Data Analysis for IBM PV Systems, Version 2.0, Infometrics, Seattle, W. A. (2000).
43. H. Ohishi, Y. In, T. Ishida, M. Inoue, "Structure of 5- methoxy-2- [(4-methoxy- 3,5- dimethyl- 2- pyridinyl) methyl] sulfinil)- 1H-benzimidazole (omeprazole)." *Acta Crystallographica C* , **45** 1921 (1989).
44. G. Tybring, Y. Böttiger, J. Widén, L. Bertilsson, "Enantioselective hydroxylation of omeprazole catalyzed by CYP2C19 in Swedish white subjects." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **62**, 129 (1997).
45. Y. Bottiger, G. Tybring, E. Gotharson, L. Bertilsson, "Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **62**, 384 (1997).
46. A. L. G. Degani, Q. B. Cass, *Omeprazol, Lansoprazol e Pantoprazol: Análise e separação enantiomérica por CLAE quiral, estudos de barreiras de racemização e investigações farmacocinéticas enantiosseletivas*. Universidade Federal de São Carlos (comunicação pessoal).

47. K. Cabrera, M. Jung, M. Fluck, V. Schurig, "Determination of enantiomerization barriers by computer simulation of experimental elution profiles obtained by high-performance liquid chromatography on a chiral stationary phase." *Journal of Chromatography A*, **731**, 315 (1996).
48. S. Grimme, S.D. Peyerimhoff, "Theoretical study of the structures and racemization barriers of [n] helicenes (n=3-6,8)." *Chemical Physics*, **204**, 411 (1996).
49. R. H. Janke, G. Haufe, E. U. Würthwein, J. H. Borkent, "Racemization barriers of helicenes: A computational study." *Journal of the American Chemical Society*, **118**, 6031 (1996).
50. D. P. Curran, G. R. Hale, S. J. Geib, A. Balog, Q. B. Cass, A. L. G. Degani, M. Z. Hernandez, L. C. G. Freitas, "Rotational features of carbon-nitrogen bonds in axially chiral o-tert-butyl anilides and related molecules. Potential substrates for the 'prochiral auxiliary' approach to asymmetric synthesis." *Tetrahedron:Asymmetry*, **8**, 3995 (1997).
51. S. Allenmark, J. Oxelbark, "Inversion barriers in sulfoxide functions studied by enantioselective liquid chromatography and chiroptical methods." *Chirality*, **9**,638 (1997).
52. C. M. Breneman; K. B. Wiberg; "Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials - the need for high sampling density in formamide conformational-analysis." *Journal of Computational Chemistry*, **11**, 361 (1990).

53. P. W. Atkins, *Physical Chemistry*, fourth edition, Oxford University Press, 1990.
54. R. W. Zwanzig, "High-temperature equation of state by a perturbation method .1. Nonpolar gases." *Journal of Chemical Physics*, **22**, 1420 (1954).
55. J. D. Evanseck, K. N. Houk, J. M. Briggs, W. L. Jorgensen, "Quantification of solvent effects on the acidities of Z-ester and E-ester from fluid simulations." *Journal of the American Chemical Society*, **116**, 10630 (1994).
56. P. I. Nagy, W. J. Dunn III, J. Alagona, C. Ghio, "Theoretical calculations on 1,2-ethanediol - gauche trans equilibrium in gas-phase and aqueous-solution." *Journal of the American Chemical Society*, **113**, 6719 (1991).
57. J. M. M. Cordeiro, L. C. G. Freitas, "Study of water and dimethylformamide interaction by computer simulation." *Z. Naturforsch*, **54 a**, 110 (1999).
58. P. Belletato, L. C. G. Freitas, E. P.G.; Arêas, P. S.; Santos, "Computer simulation of liquid tetramethylurea and its aqueous solution." *Physical Chemistry & Chemical Physics*, **1**, 4769 (1999).
59. J. B. Foresman and A. Frish, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Second Edition, Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1996.
60. C. A. Guyton, *Tratado de Fisiologia Médica*, 8ª edição, Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1991.

61. Y. Katsura, T. Tomishi, Y. Inoue, K. Sakane, Y. Matsumoto, H. Ishikawa, H. Takasugi, "Anti-*Helicobacter pylori* agents. 1. 2-(Alkylguanidino)-4-furylthiazoles and related compounds". *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 2462 (1997).
62. Y. Glupczynski, A. Burette, "Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection: problems and pitfalls." *The American Journal of Gastroenterology*, **85**, 1545 (1990).
63. N. Chiba, B. V. Rao, J. W. Rademaker, R. H. Hunt, "Meta analysis and efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*." *The American Journal of Gastroenterology*, **87**, 1716 (1992).
64. A) G. N. J. Tytgat, "Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication." B) S. J. Rune, "Treatment strategies for symptom resolution, healing, and *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients." C) A. Lee, "Future research in peptic ulcer disease." D) P. Malfertheiner, M. Deltenre, "*Helicobacter pylori* eradication: the rational treatment for peptic ulcer disease- chairmen's conclusion." *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **29** (suppl-205), 31-60 (1994).
65. Y. Katsura, S. Nishino, M. Ohno, K. Sakane, Y. Matsumoto, C. Morinaga, H. Ishikawa, H. Takasugi, "Anti-*Helicobacter pylori* agents. 3. 2-[(Arylalkyl)guanidino]-4-furylthiazoles." *Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 2920 (1999).

66. T. C. Kühler, J. Fryklund, N. A. Bergaman, J. Weiliotz, A. Lee, H. Larsson, "Structure-activity relationship of omeprazole and analogues as *Helicobacter pylori* urease inhibitors." *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**,4906 (1995).
67. T. C. Kühler, M. Swanson, V. Shcherbuchin, H. Larsson, B. Melgard, J. E. Sjöström, "Structure-activity relationship of 2- [[(2- pyridyl) methyl] thio]-1 H-benzimidazoles as anti *Helicobacter pylori* agents in vitro and evaluation of their in vivo efficacy." *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**,1777 (1998).
68. C. Lemmen, T. Lengauer, "Computational methods for the structural alignment of molecules." *Journal of Computer Aided Molecular Design*, **14**, 215 (2000).
69. C. A. Montanari, "Medicinal chemistry - contribution and outlook in the development of pharmacotherapy." *Química Nova*, **18**, 56 (1995).
70. G.H. Loew, H.O. Villar, I. Alkorta, "Strategies for indirect computer-aided drug design." *Pharmaceutical Research* **10**, 475 (1993).
71. I. G. Csizmadia, R. D. Enriz, . "The role of computational medicinal chemistry in the drug discovery process." *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **504**, ix-x (2000).
72. A) Y. C. Martin, "3D-QSAR: Current state, scope, and limitations." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **12/13/14**, 3 (1998); B) G. Cruciani, S. Clementi, M. Pastor, "GOLPE-Guided region selection." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **12/13/14**, 71 (1998); C) W. J.

- Dunn III, A. J. Hopfinger, "3D QSAR of flexible molecules using tensor representation." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **12/13/14**, 167 (1998).
73. A) B. Beck, T. Clark, "Some biological applications of semiempirical MO theory." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **9/10/11**, 131 (1998); B) W. Andreoni, "Density functional theory and molecular dynamics: A new perspective for simulations of biological systems." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **9/10/11**, 161 (1998).
74. R. Carbó-Dórca, L. Amat, E. Besalú, X. Gironés, D. Robert, "Quantum mechanical origin of QSAR: Theory and applications." *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **504**, 181-228 (2000).
75. H. Kubinyi, "Similarity and dissimilarity: A Medicinal Chemist's View." *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **9/10/11**, 225 (1998).
76. M. Pastor, G. Cruciani, S. Clementi, "Smart region definition: A new way to improve the predictive ability and interpretability of three-dimensional quantitative structure-activity relationships." *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 1455 (1997).
77. V. Cecchetti, E. Filipponi, A. Fravolini, O. Tabarrini, D. Bonelli, M. Clementi, G. Cruciani and S. Clementi, "Chemometric methodologies in quantitative structure-activity relationship study: The antibacterial activity of 6-aminoquinolonas." *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 1698 (1997).

78. J. Nilson, H. Wikström, "GRID/GOLPE 3D Quantitative structure-activity relationship study on a set of benzamides and naphthamides, with affinity for dopamine D₃ receptor subtype." *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 833(1997).
79. Ajay, "A unified framework for using neural networks to build QSARs." *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 3565 (1993).
80. S. Sau So and M. Karplus, "Evolutionary optimization in quantitative structure-activity relationship: an application of genetic neural networks." *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 1521 (1996).
81. S. Sau So and M. Karplus, "Genetic neural networks for quantitative structure-activity relationships: improvements and application of benzodiazepine affinity for benzodiazepine/GABA_A receptors." *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 5246 (1996).
82. B. J. Marshall, "Helicobacter Pylori." *The American Journal of Gastroenterology*, **89**, S116 (1994).
83. P. Geladi, B. R. Kowalski, "Partial Least Squares regression - a Tutorial." *Analytical Chemistry Acta*, **1**, 181 (1996).
84. H. Martens, T. Næs, *Multivariate Calibration*, John Willey & Sons, New York, 1989.
85. M. M. C. Ferreira, A. M. Antunes, M. S. Melo, P. L. O. Volpe, "Chemometrics I: Multivariate Calibration: a Tutorial." *Química Nova*, **22**, 724 (1999).

86. A. K. Ghose, A. Pritchett, G. M. Crippen, "Atomic physicochemical parameters for three-dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships III: Modeling hydrophobic interactions." *Journal of Computational Chemistry*, **9**, 80 (1988).
87. Y. H. Zhao, G. D. Ji, M. T. D. Cronin, J. C. Dearden, "QSAR study of the toxicity of benzoic acids to *Vibrio fischeri*, *Daphnia magna* and carp." *The Science of the Total Environment*, **216**, 205 (1998).
88. $P=D[1+10^{pH-pK_a}]$.

Apêndice A



Apêndice A

A.1. OMEPRAZOL

A.1.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

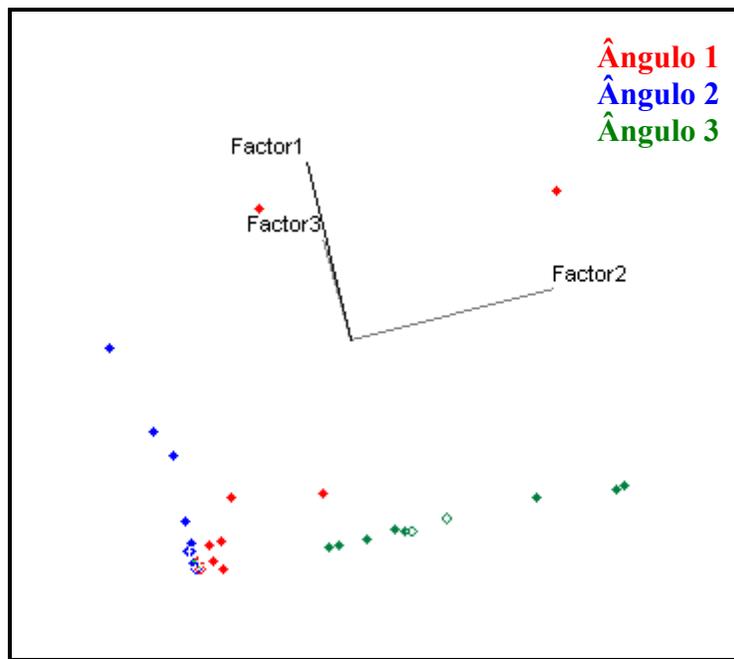


Figura A.1. Visualização 3D do resultado da PCA para dados não nivelados

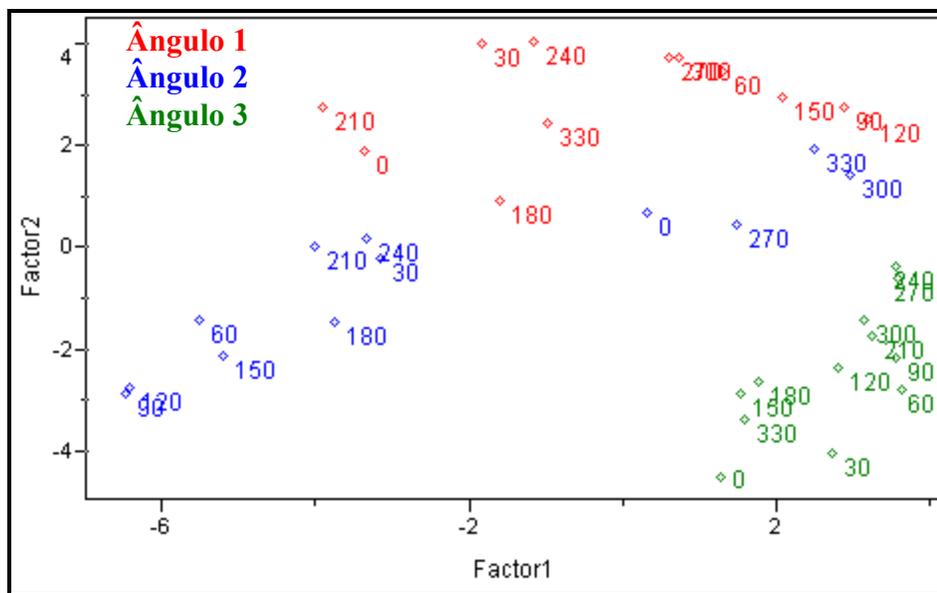


Figura A.2. Visualização 2D do resultado da PCA para os dados nivelados

A.1.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

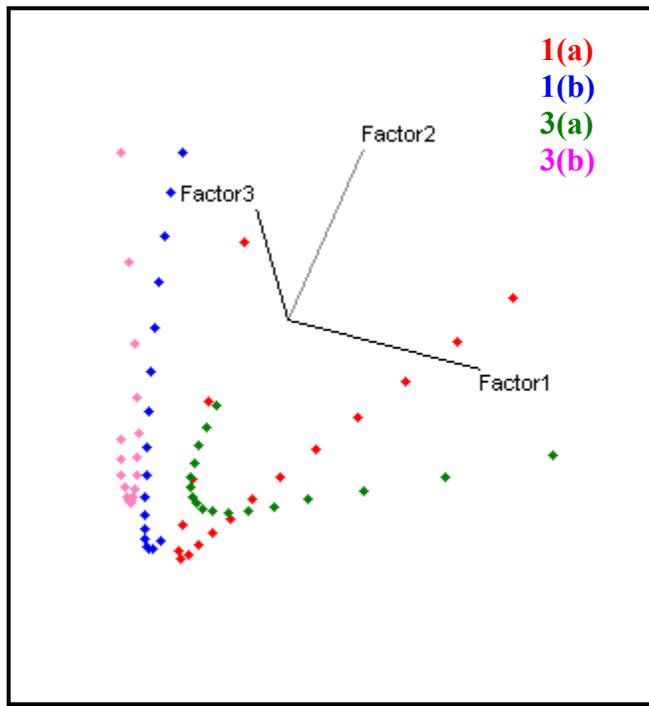


Figura A.3. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3

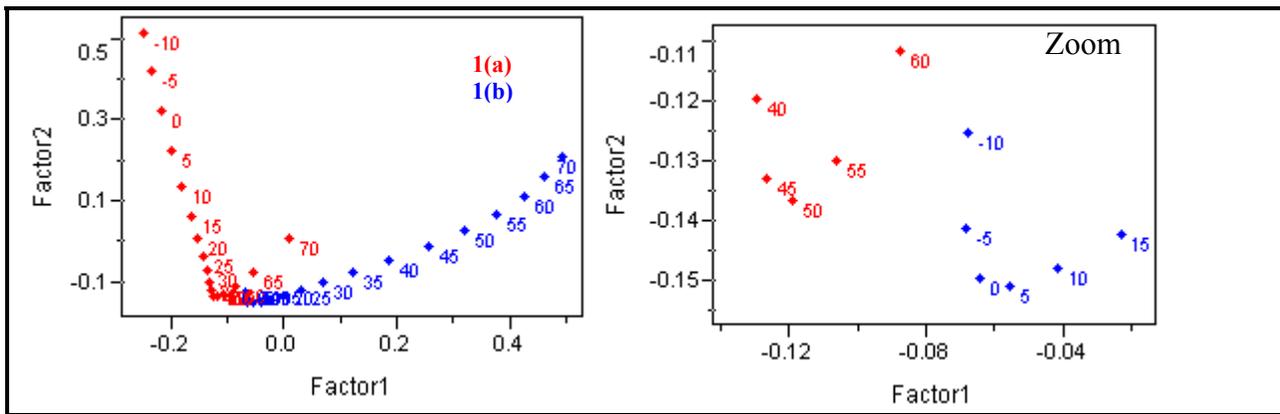


Figura A.4. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1

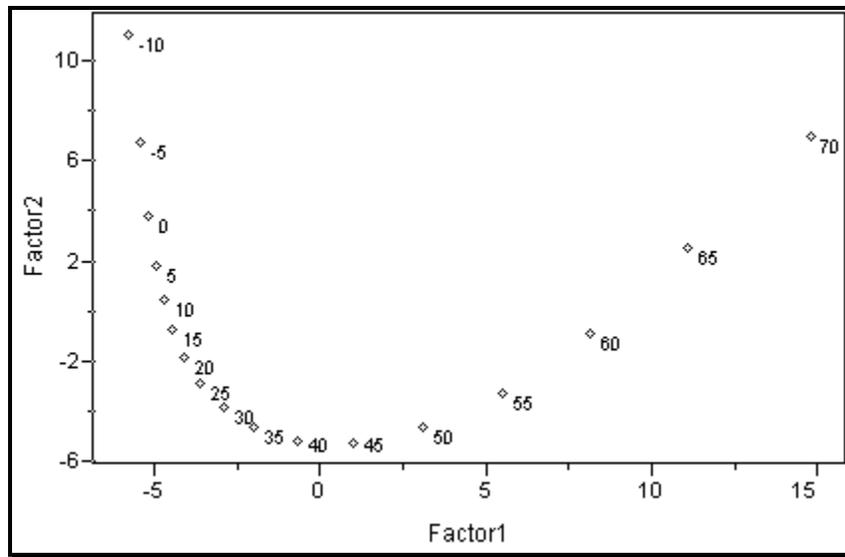


Figura A.5. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2

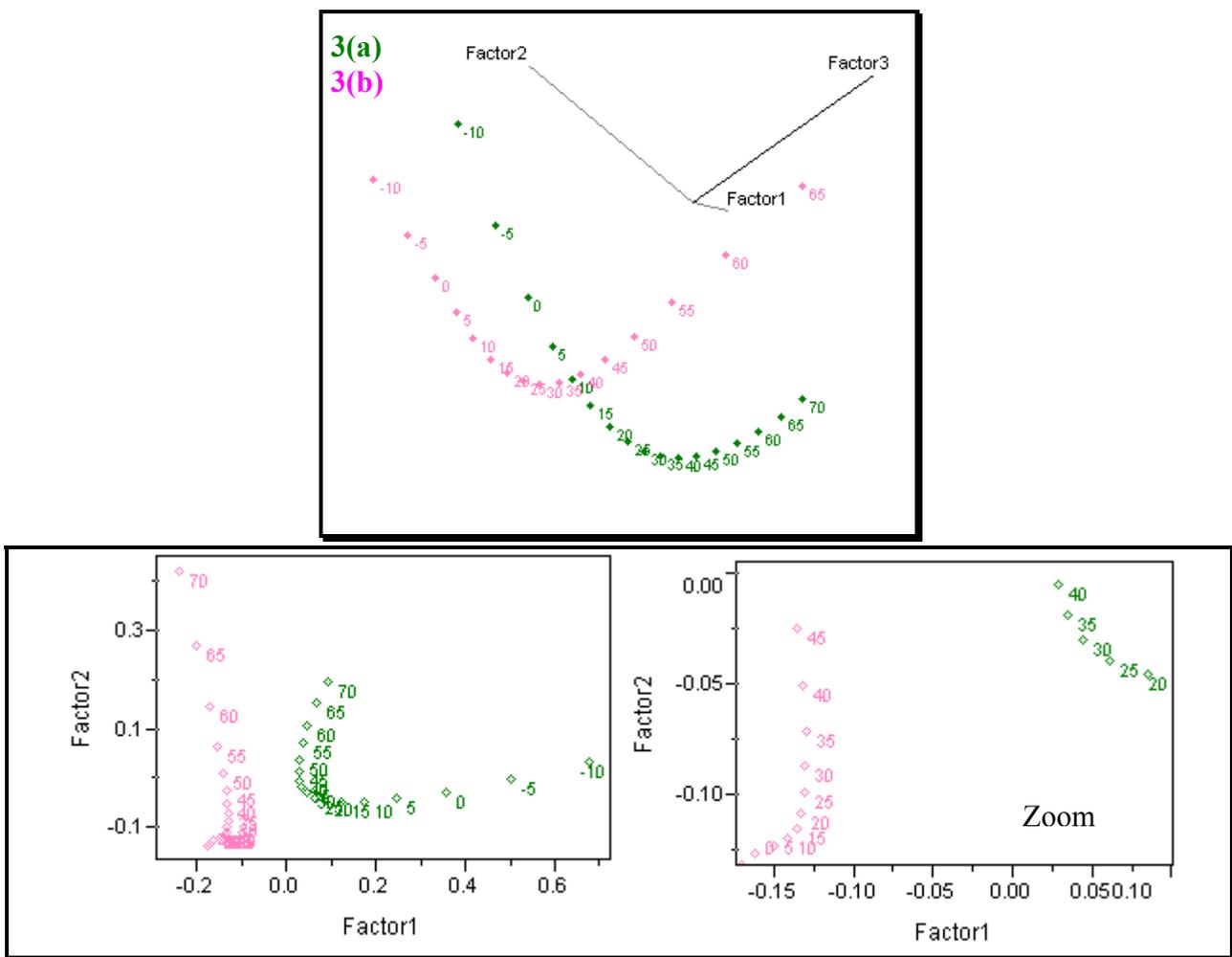


Figura A.6. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3 (Visões 2D e 3D)

A.2. PANTOPRAZOL

A.2.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

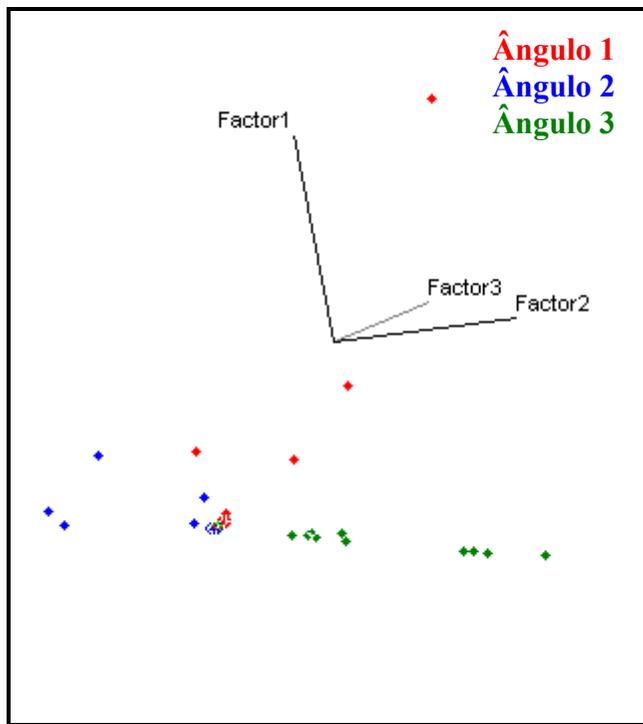


Figura A.7. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados não nivelados

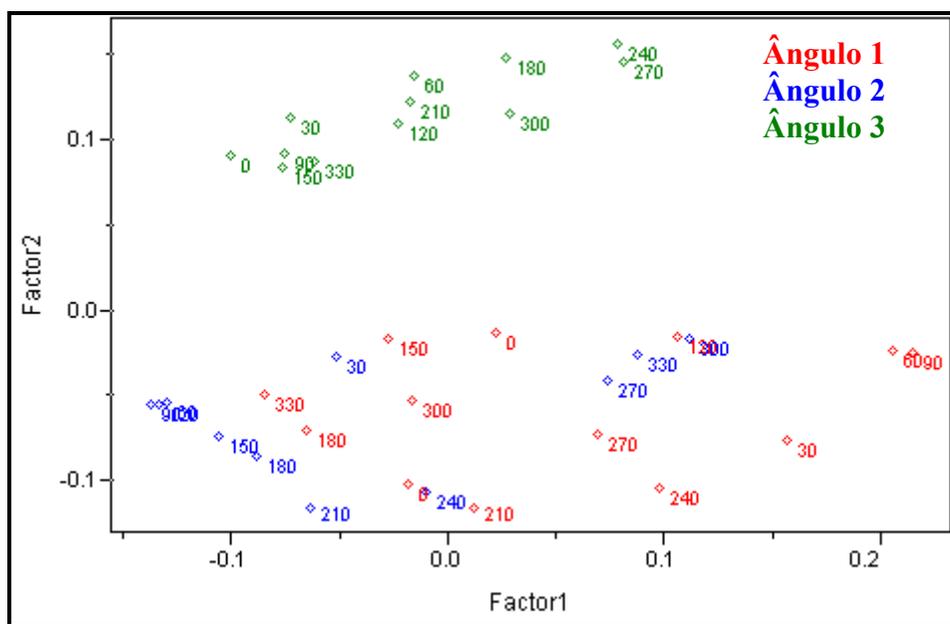


Figura A.8. Visualização 2D do resultado da PCA para os dados nivelados

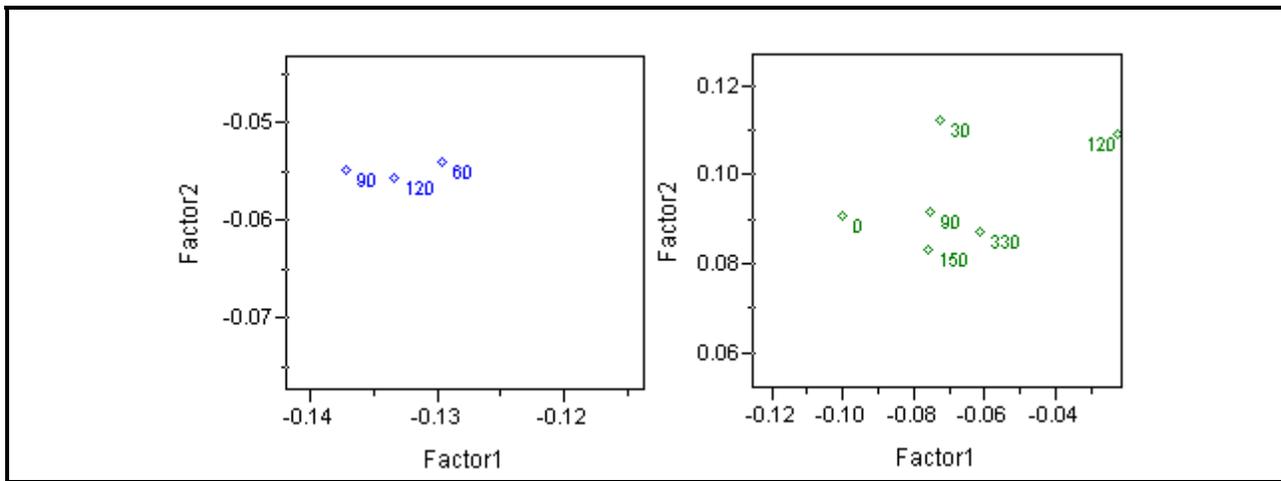


Figura A.9. Zoom dos mínimos de energia não visíveis.

A.2.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

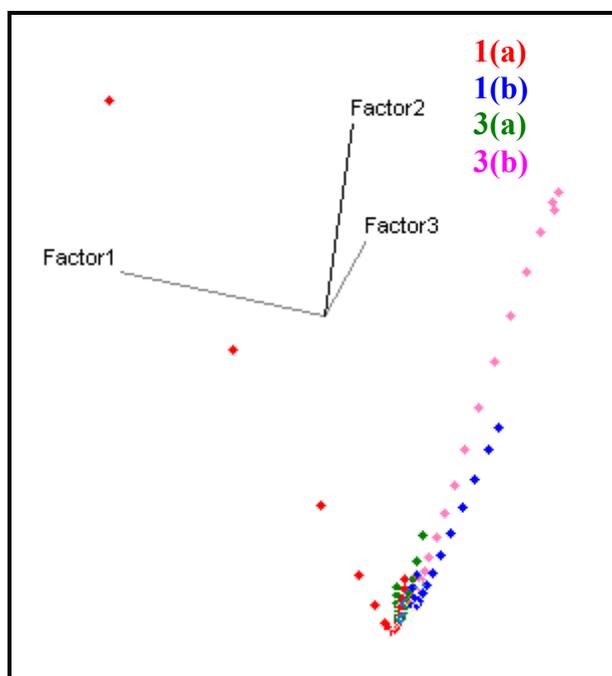


Figura A.10. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3

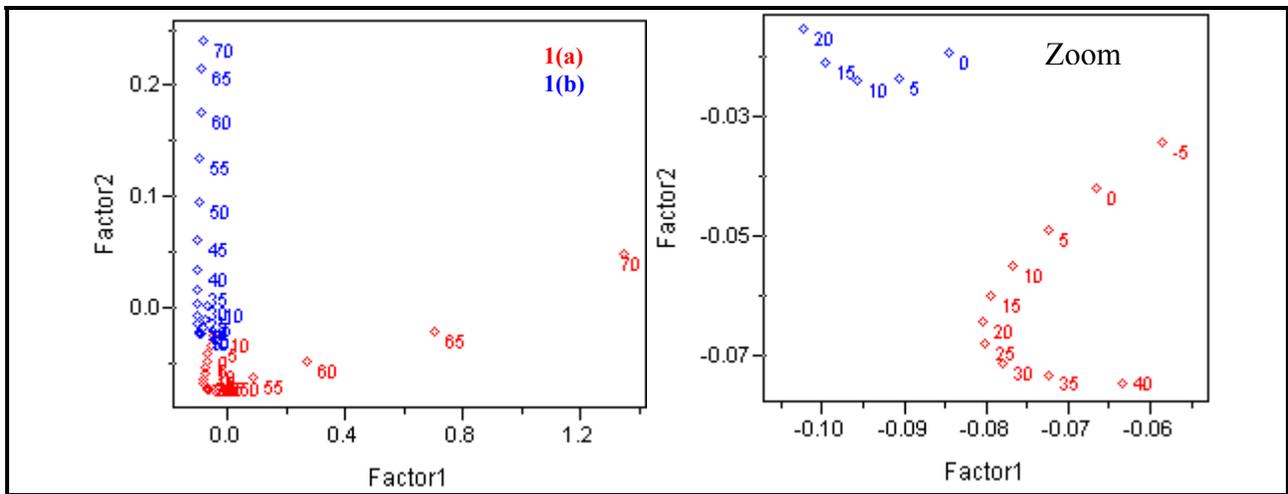


Figura A.11. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1

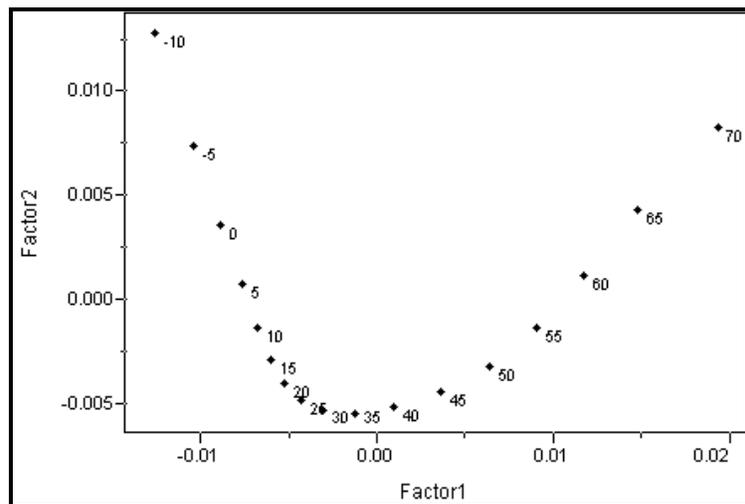


Figura A.12. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2

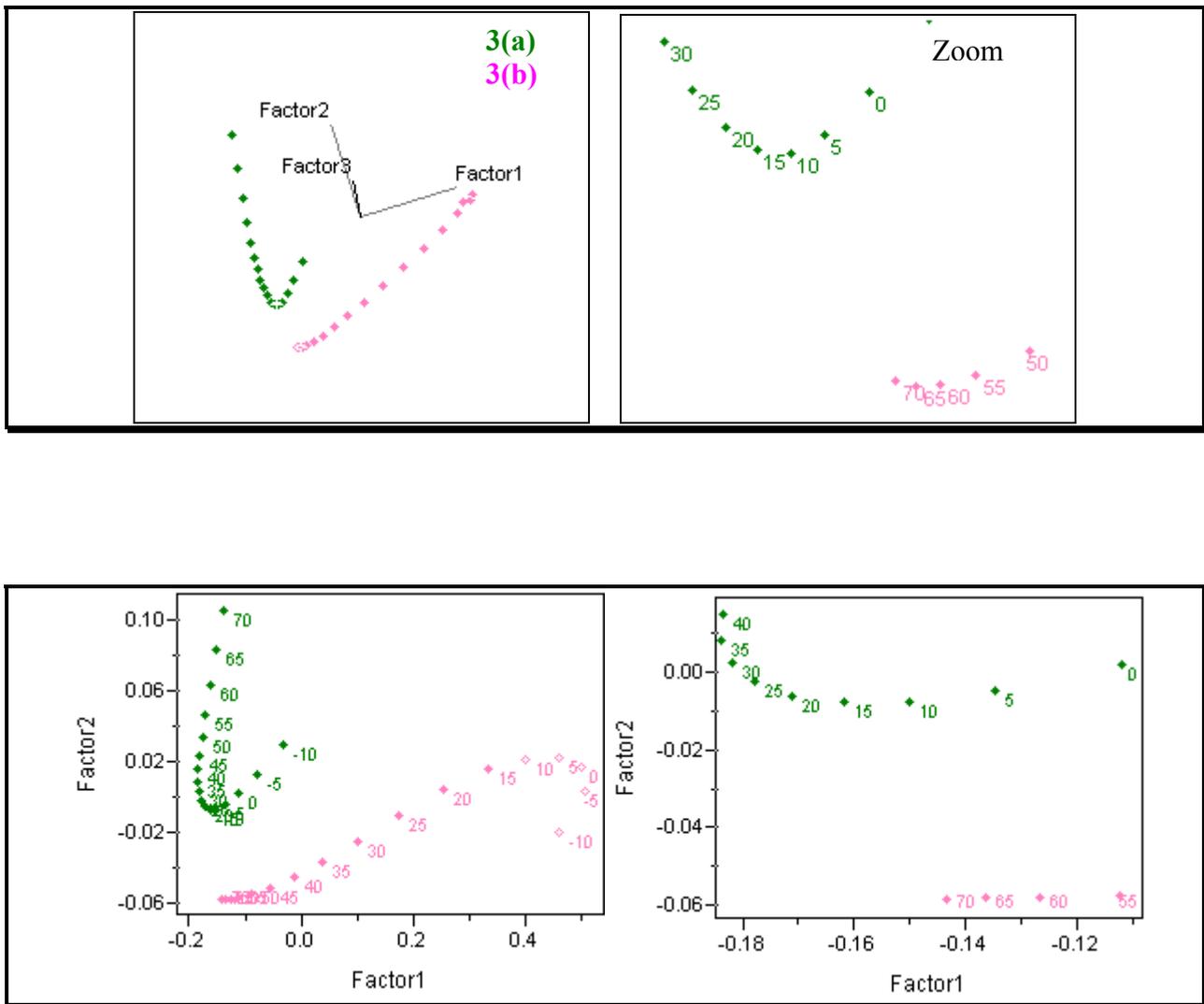


Figura A.13. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3 (Visões 2D e 3D)

A.3. LANSOPRAZOL

A.3.1. Análise de Componentes Principais: Primeira Rotação

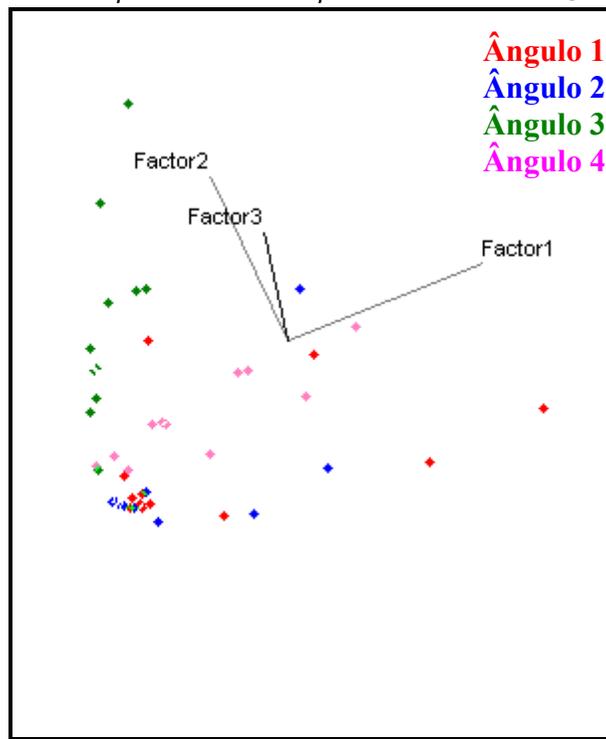


Figura A.14. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados não nivelados

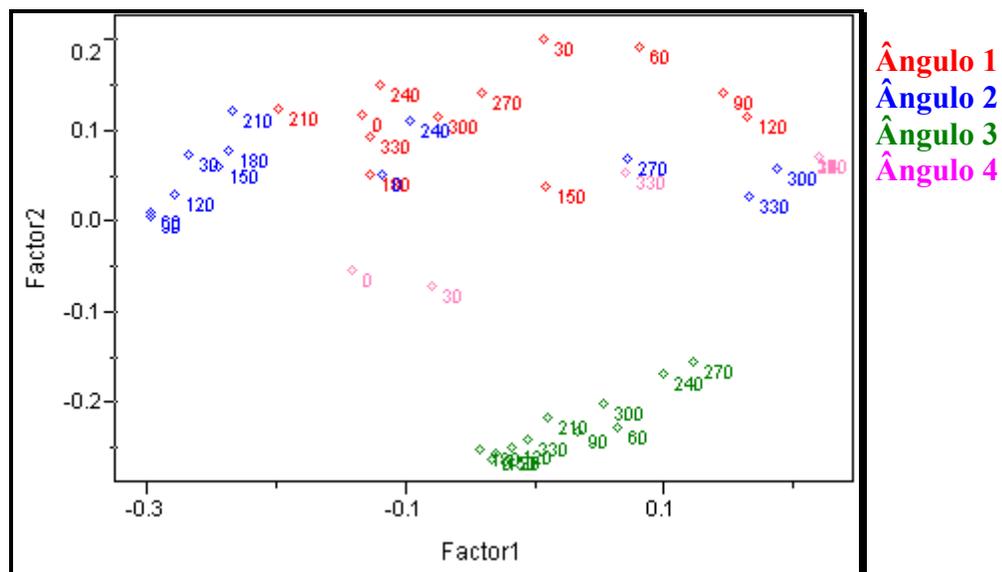


Figura A.15. Visualização 3D do resultado da PCA para os dados nivelados

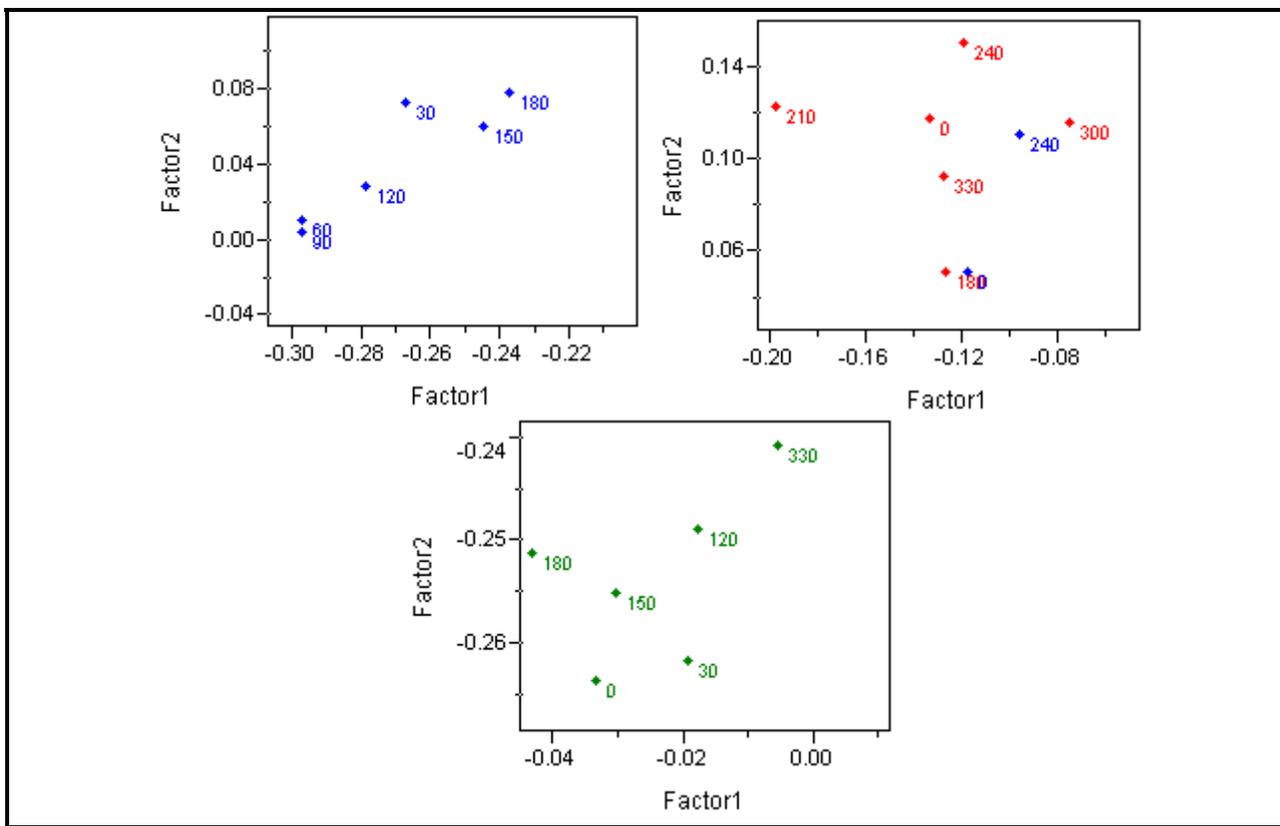


Figura A.16. Zoom dos mínimos de energia não visíveis

A.3.2. Análise de Componentes Principais: Refinamento

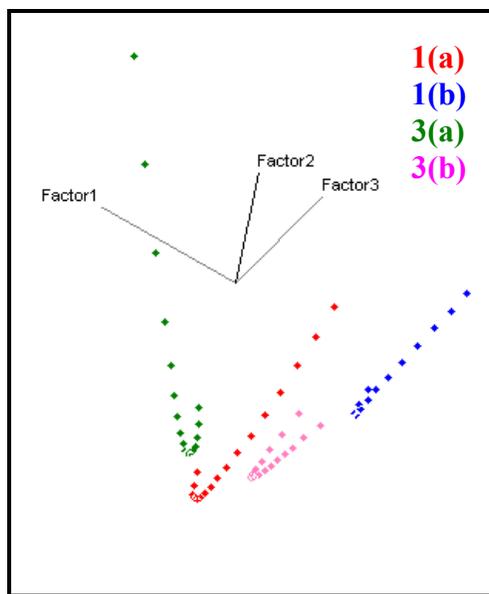


Figura A.17. Visualização 3D do resultado da PCA para o refinamento dos ângulos 1 e 3

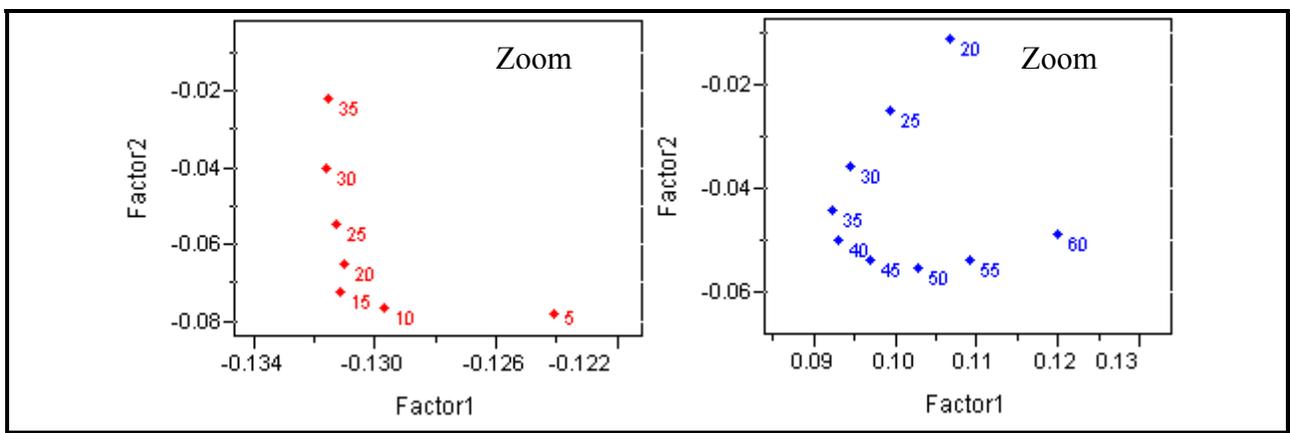
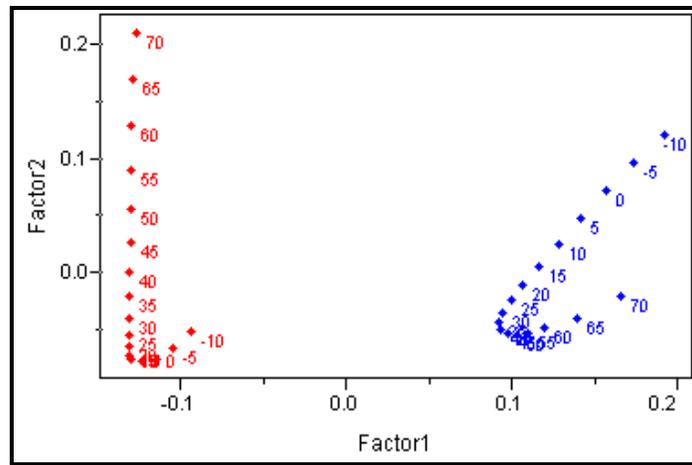


Figura A.18. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 1

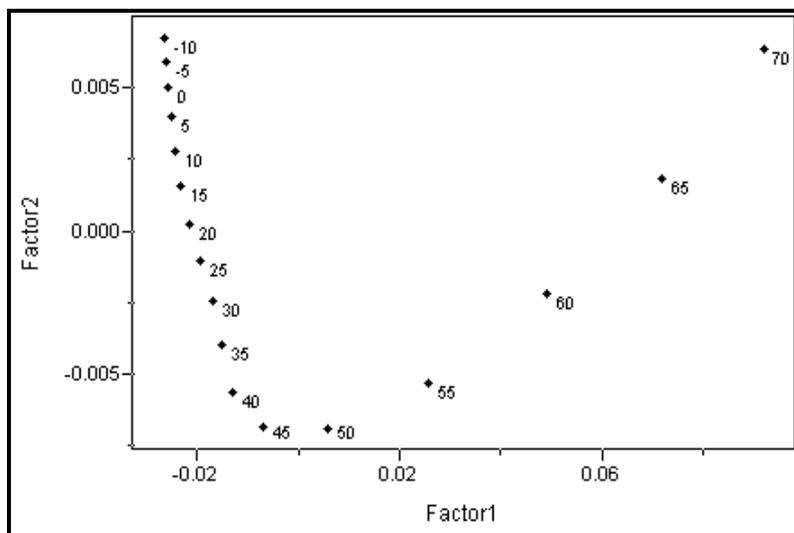


Figura A.19. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 2

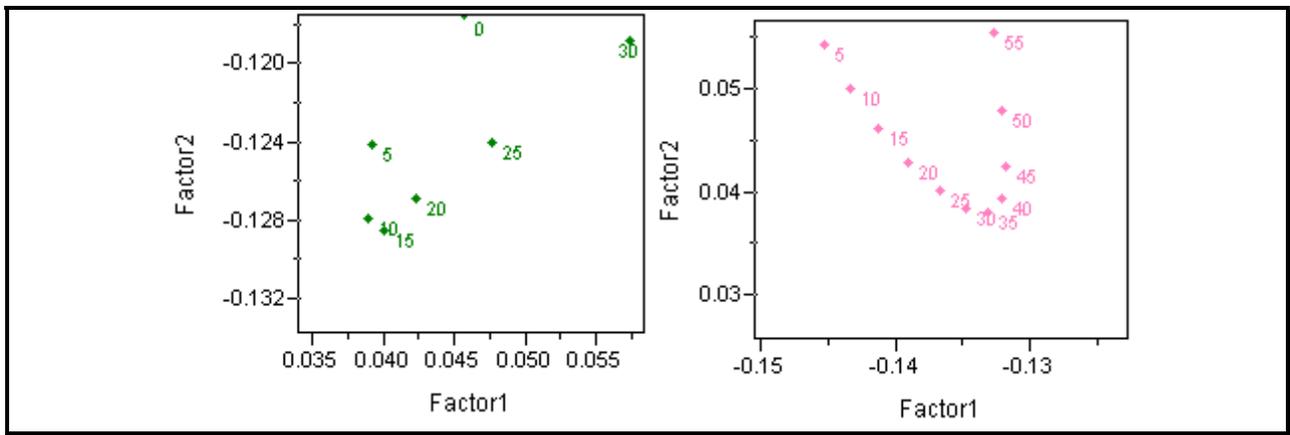
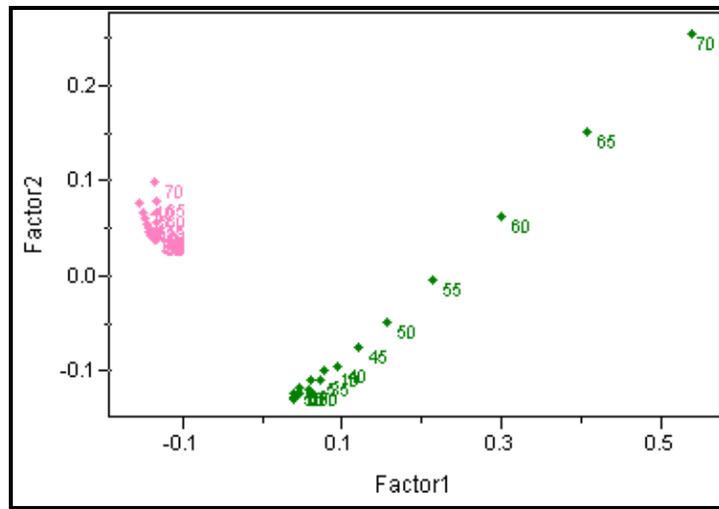


Figura A.20. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 3

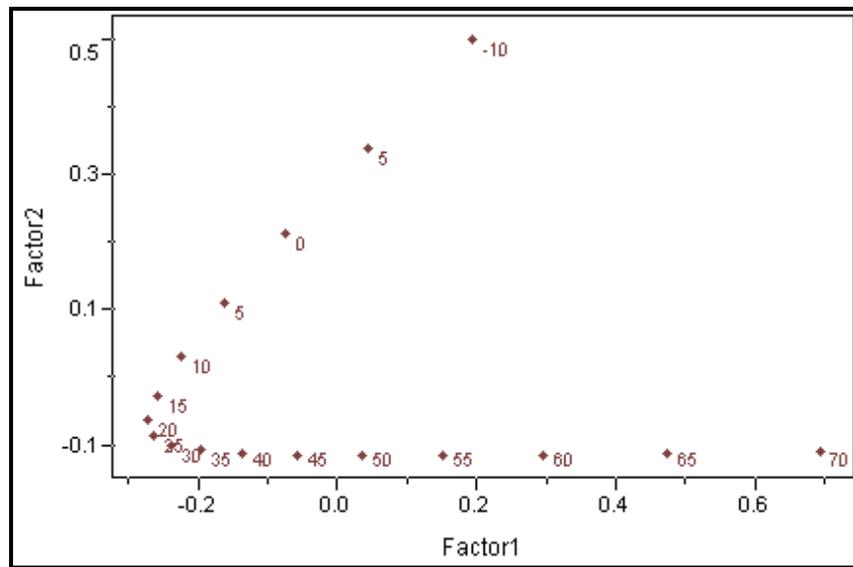


Figura A.21. Resultados da PCA para o refinamento do ângulo 4

Apêndice B



Apêndice B

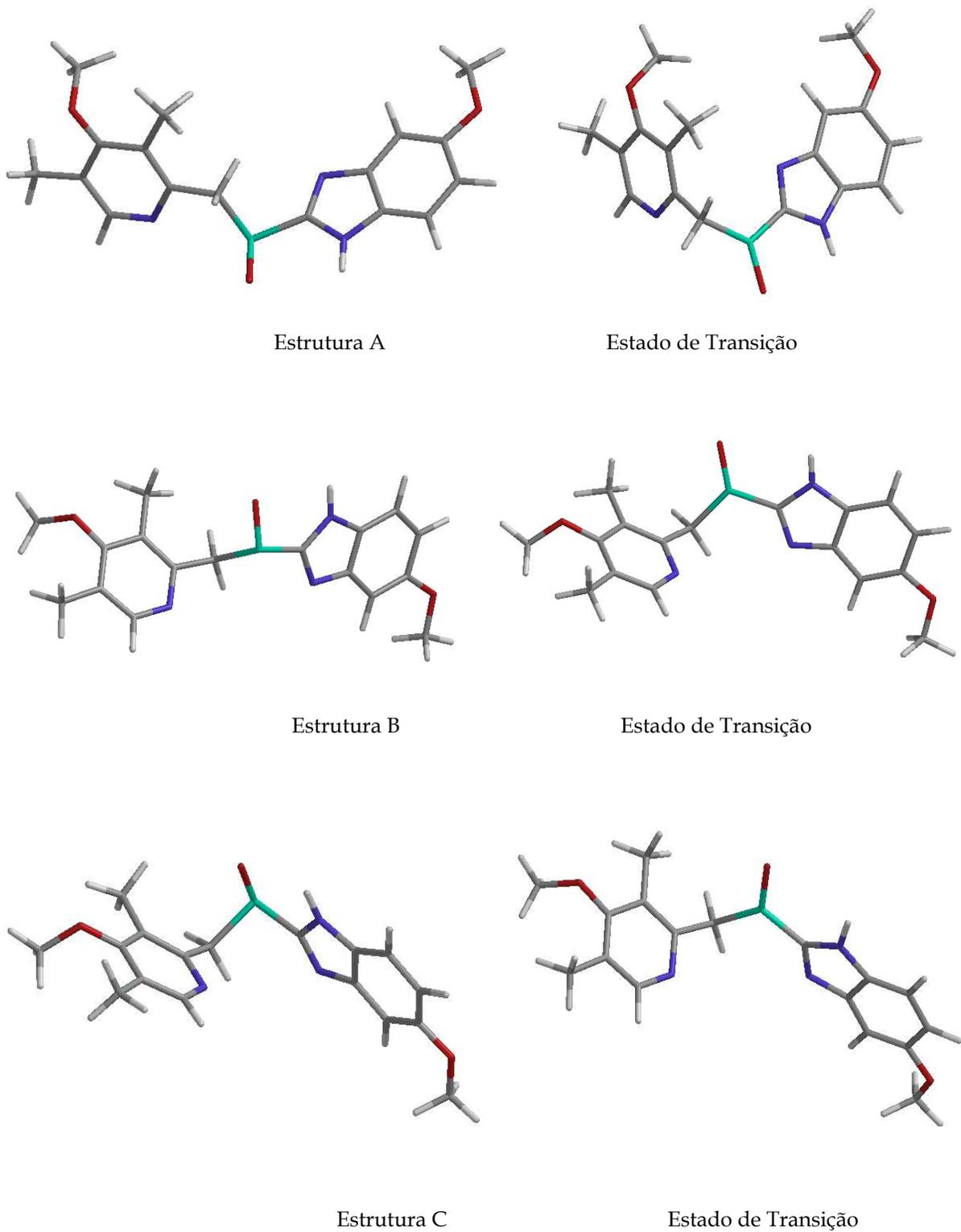


Figura B.1. Estruturas de mínimo do omeprazol e seus respectivos estados de transição.

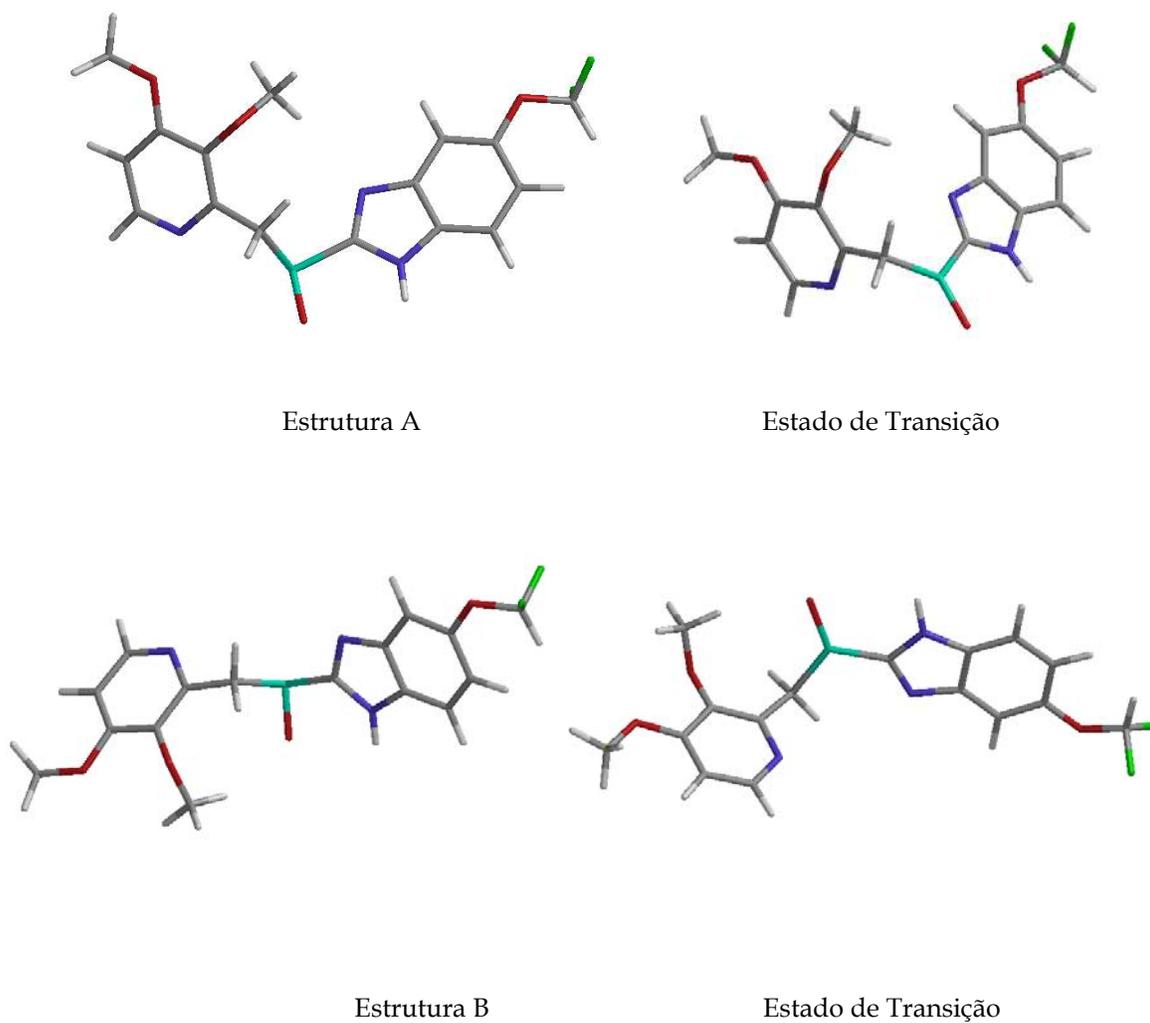


Figura B.2. Estruturas de mínimo do pantoprazol e seus respectivos estados de transição.

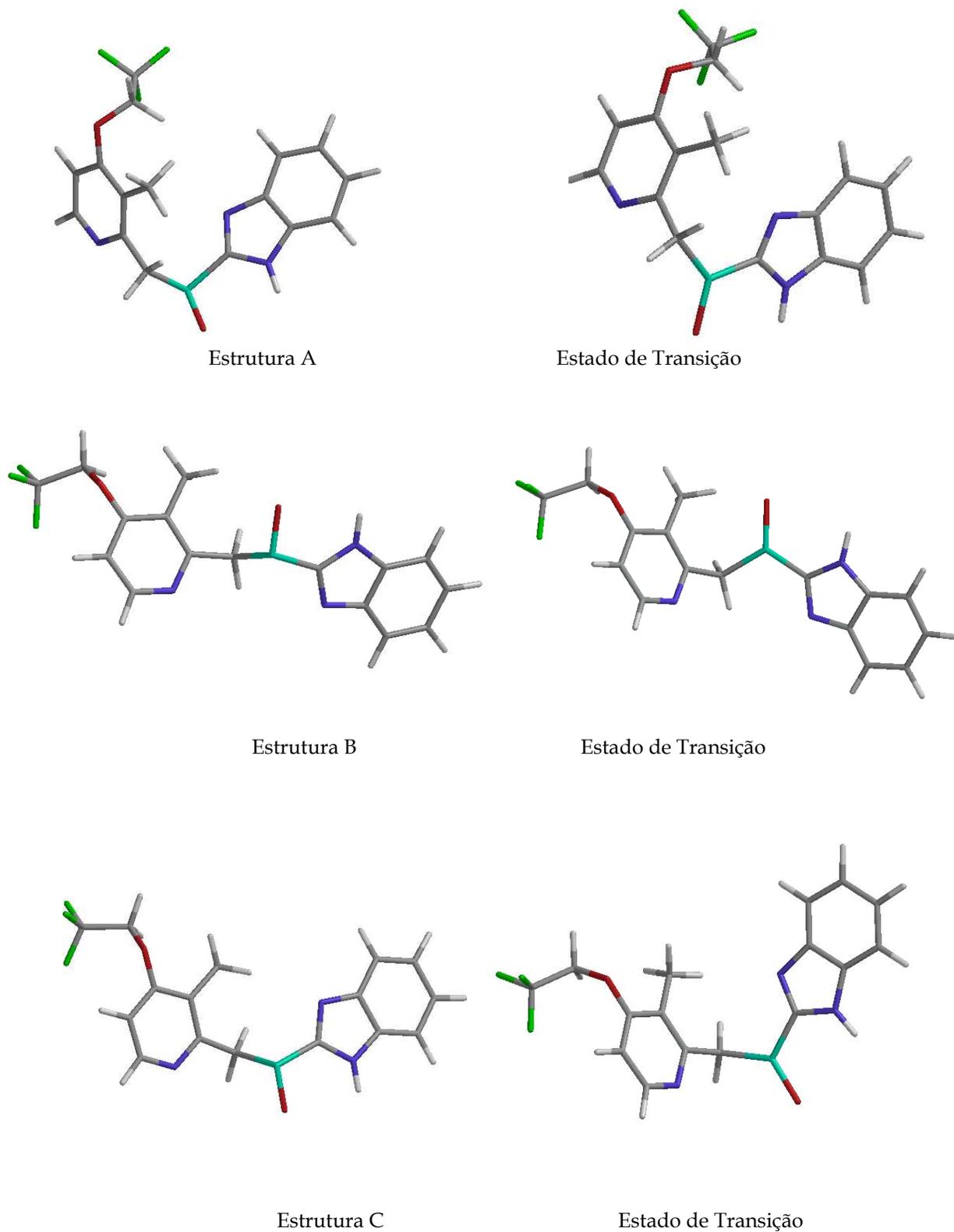


Figura B.3. Estruturas de mínimo do pantoprazol e seus respectivos estados de transição.

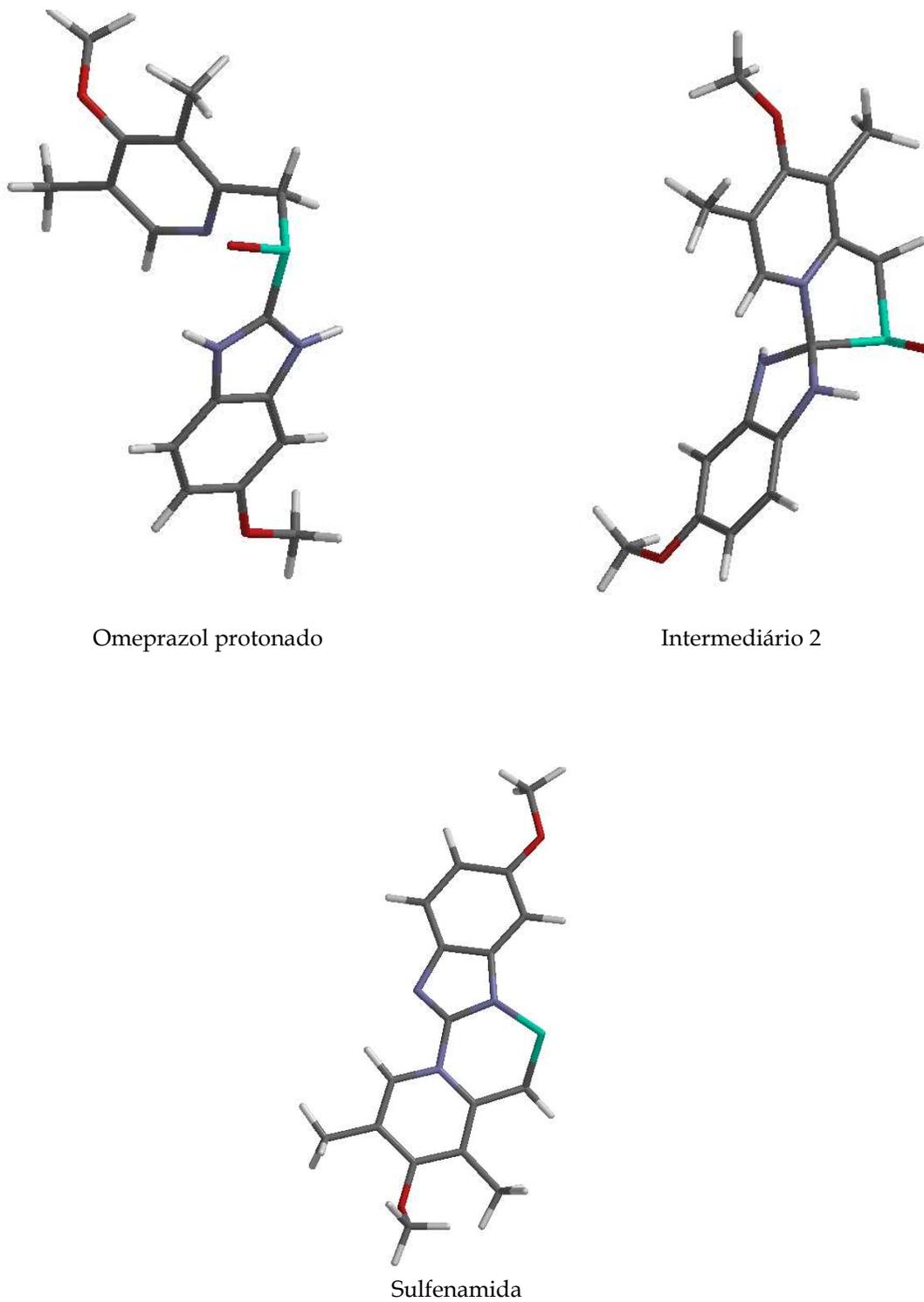


Figura B.4. Estruturas otimizadas dos compostos estudados na reação de decomposição.

Apêndice C



Apêndice C

MOLÉCULA 1

Tabela C.1. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação).

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	30° - 90°	2,78°	32,78° - 92,78°
1(b)	270° - 330°	2,78°	272,78° - 332,78°
2	240° - 300°	242,30°	122,30° - 182,30°
3	330° - 30°	287,35°	257,35° - 317,35°

Tabela C.2. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	0°	32,78° - 92,78°	32,78°
1(a2)	55°	32,78° - 92,78°	82,78°
1 (b)	0°	272,78° - 332,78°	272,78°
1(b2)	50°	272,78° - 332,78°	322,78
2	30°	122,30° - 182,30°	152,30°
3	35°	257,35° - 317,35°	292,35°

Tabela C.3. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	7,65°	-36,80
	2	115,70°	
	3	297,71°	
B	1	65,97°	-38,49
	2	116,18°	
	3	293,93°	
C.1	1	285,37°	-39,03
	2	175,00°	
	3	297,93°	
C.2	1	285,37°	-39,03
	2	175,00°	
	3	297,92°	

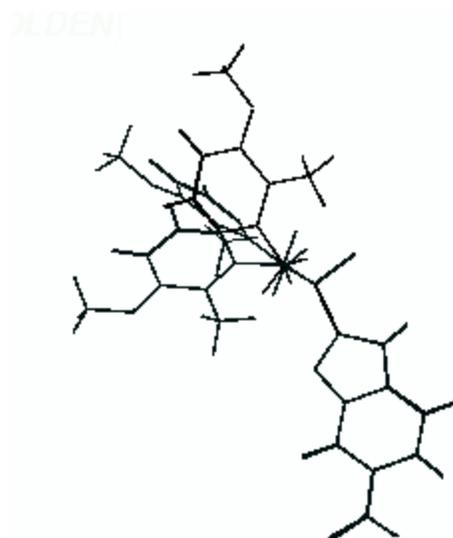


Figura C.1. Estruturas sobrepostas

MOLÉCULA 2

Tabela C.4. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação)

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	270° - 330°	12,35°	282,35° - 342,35°
1(b)	0° - 60°	12,35°	12,35° - 72,35°
2	330° - 30°	128,79°	98,79° - 158,79°
3	330° - 30°	288,18°	258,18° - 318,18°
4	330° - 30°	76,11°	46,11° - 106,11°

Tabela C.5. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	40°	282,35° - 342,35°	322,35°
1 (b)	0°	12,35° - 72,35°	12,35°
1 (c)	50°	12,35° - 72,35°	32,35°
2 (a)	20°	98,79° - 158,79°	118,79°
2 (b)	45°	98,79° - 158,79°	143,79°
2 (c)	70°	98,79° - 158,79°	168,79°
3	35°	258,18° - 318,18°	293,18°
4	30°	46,11° - 106,11°	76,11°

Tabela C.6. Características das estruturas de mínima energia			
Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A.1	1	281,89°	4,31
	2	171,89°	
	3	298,29°	
	4	77,98°	
A.2	1	281,89°	4,31
	2	171,89°	
	3	298,29°	
	4	77,98°	
A.3	1	281,89°	4,31
	2	171,89°	
	3	298,29°	
	4	77,98°	
B.1	1	13,36°	6,97
	2	150,87°	
	3	287,86°	
	4	76,03°	
B.2	1	13,36°	6,97
	2	150,87°	
	3	287,86°	
	4	76,03°	
B.3	1	13,36°	6,97
	2	150,87°	
	3	287,86°	
	4	76,03°	
C.1	1	65,85°	5,25
	2	73,44°	
	3	288,39°	
	4	76,71°	
C.2	1	65,85°	5,25
	2	73,44°	
	3	288,39°	
	4	76,71°	
C.3	1	65,85°	5,25
	2	73,44°	
	3	288,39°	
	4	76,71°	

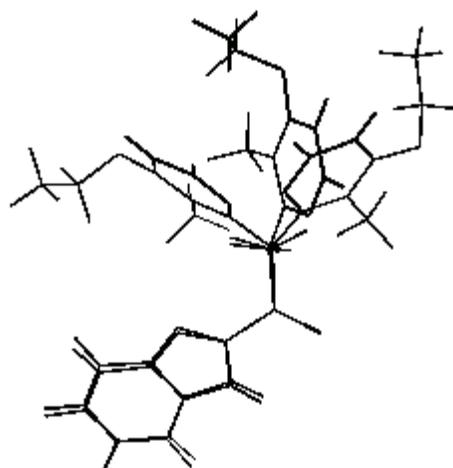


Figura C.2. Estruturas sobrepostas

MOLÉCULA 3

Tabela C.7. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação)			
Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	30° - 90°	2,23°	32,23° - 92,23°
1(b)	270° - 330°	2,23°	272,23° - 332,23°
2	330° - 30°	242,76°	212,76° - 272,76°
3	330° - 30°	286,99°	256,99° - 286,99°

Tabela C.8. Regiões obtidas por PCA para o refinamento			
Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	0°	32,23° - 92,23°	32,23°
1(a2)	45°	32,23° - 92,23°	77,23°
1 (b)	0°	272,23° - 332,23°	272,23°
1(b2)	65°	272,23° - 332,23°	337,23°
2	25°	212,76° - 272,76°	237,36°
3	40°	256,99° - 286,99°	296,99°

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	7,38°	-11,29
	2	155,65°	
	3	297,46°	
B	1	67,21°	-13,00
	2	119,15°	
	3	294,14°	
C.1	1	284,95°	-13,58
	2	174,99°	
	3	297,62°	
C.2	1	284,97°	-13,58
	2	175,02°	
	3	297,62°	

MOLDEN

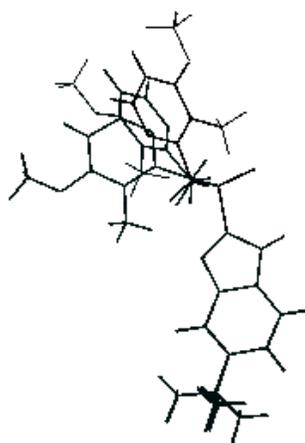


Figura C.3. Estruturas sobrepostas

MOLÉCULA 4

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	0° - 60°	41,14°	41,14° - 101,14°
1(b)	210° - 270°	41,14°	251,14° - 311,14°
2	330° - 30°	109,21°	79,21° - 139,21°
3(a)	330° - 30°	288,59°	258,59° - 318,59°
3(b)	120° - 180°	288,59°	48,59° - 108,59°

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1(a)	35°	41,14° - 101,14°	76,14°
1(b)	25°	251,14° - 311,14°	276,14°
2	15°	79,21° - 139,21°	94,21°
3(a)	45°	258,59° - 318,59°	303,59°
3(b)	55°	48,59° - 108,59°	103,59°

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	87,90°	-25,71
	2	109,97°	
	3	298,77°	
B	1	96,45°	-25,67
	2	84,23°	
	3	60,88°	
C	1	273,20°	-25,43
	2	176,15°	
	3	297,32°	
D	1	285,48°	-26,39
	2	82,27°	
	3	75,13°	

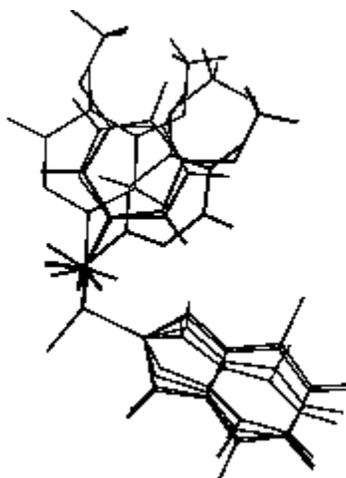


Figura C.4. Estruturas sobrepostas

 MOLÉCULA 5

Tabela C.13. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação)

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	30° - 90°	41,14°	71,14° - 131,14°
1(b)	210° - 270°	41,14°	251,14° - 311,14°
2	330° - 30°	109,21°	79,21° - 139,21°
3(a)	300° - 0°	288,59°	228,59° - 288,59°
3(b)	120° - 180°	288,59°	48,59° - 108,59°

Tabela C.14. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1(a)	15°	71,14° - 131,14°	86,14°
1(b)	25°	251,14° - 311,14°	276,14°
2	25°	79,21° - 139,21°	104,21°
3(a)	40°	228,59° - 288,59°	268,59°
3(b)	45°	48,59° - 108,59°	93,59°

Tabela C.15. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	86,39°	-68,79
	2	109,50°	
	3	298,50°	
B	1	96,20°	-68,78
	2	83,57°	
	3	61,21°	
C	1	273,58°	-68,62
	2	175,58°	
	3	297,27°	
D	1	286,80°	-69,66
	2	81,24°	
	3	75,35°	

LUCN1

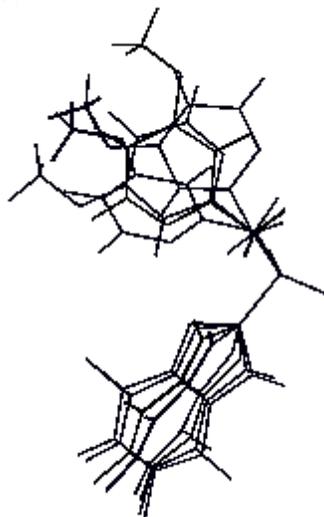


Figura C.5. Estruturas sobrepostas

MOLÉCULA 6

Tabela C.16. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação)

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1(a)	270° - 330°	31,68°	301,69° - 1,69°
1(b)	0° - 60°	31,68°	31,68° - 91,68°
2	180° - 240°	292,70°	112,70° - 172,70°
3	330° - 30°	286,98°	256,98° - 316,98°
4	330-30°	97,27°	67,27°-127.27°

Tabela C.17. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	30°	301,69° - 1,69°	331,69°
1 (b)	-5°	31,68° - 91,68°	26,68°
1 (c)	45°	31,68° - 91,68°	76,68°
2 (a)	0°	112,70° - 172,70°	112,70°
2 (b)	50°	112,70° - 172,70°	162,70°
3	35°	256,98° - 316,98°	291,68°
4	30°	67,27°-127.27°	97,27°

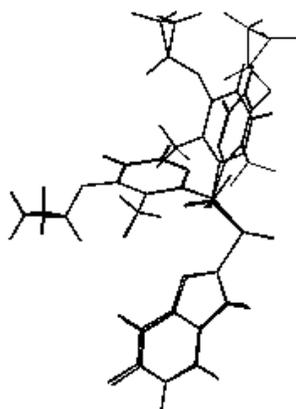


Figura C.6. Estruturas sobrepostas

Tabela C.18. Características das estruturas de mínima energia			
Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A.1	1	282,50°	-4,55
	2	172,21°	
	3	299,03°	
	4	95,21°	
A.2	1	282,52°	-4,54
	2	172,19°	
	3	298,99°	
	4	95,19°	
B	1	346,77°	-2,68
	2	166,59°	
	3	298,94°	
	4	93,97°	
C.1	1	64,19°	-4,32
	2	73,39°	
	3	289,77°	
	4	94,90°	
C.2	1	64,20°	-4,32
	2	73,39°	
	3	289,78°	
	4	94,92°	
C.3	1	64,19°	-4,33
	2	73,42°	
	3	289,77°	
	4	94,89°	

MOLÉCULA 7

Tabela C.19. Regiões obtidas por PCA para cada ângulo (Primeira Rotação)

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	270° - 330°	26,09°	296,09° - 356,09°
1 (b)	0° - 60°	26,09°	26,09° - 86,09°
2	180° - 240°	295,16°	115,16° - 175,16°
3	330° - 30°	286,82°	256,82° - 316,82°
4	330° - 30°	200,55°	170,55° - 230,55°

Tabela C.20. Regiões obtidas por PCA para o refinamento

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	30°	296,09° - 356,09°	326,09°
1 (b)	-10°	26,09° - 86,09°	16,09°
1 (c)	45°	26,09° - 86,09°	71,09°
2 (a)	0°	115,16° - 175,16°	115,16°
2 (b)	55°	115,16° - 175,16°	170,16°
3	30°	256,82° - 316,82°	286,82°
4	30°	170,55° - 230,55°	200,55°

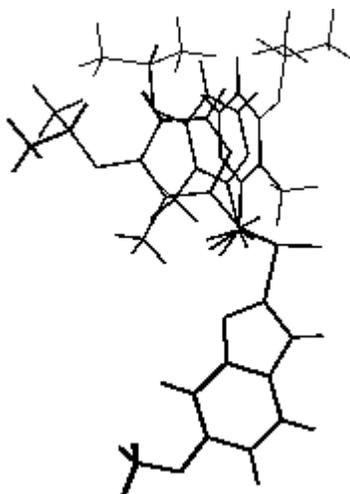


Figura C.7. Estruturas sobrepostas

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A.1	1	285,73°	-18,67
	2	175,60°	
	3	297,83°	
	4	207,49°	
A.2	1	285,73°	-18,66
	2	175,62°	
	3	297,83°	
	4	207,47°	
B	1	5,78°	-17,63
	2	156,7	
	3	297,68°	
	4	204,74°	
C.1	1	68,77°	-17,62
	2	122,56°	
	3	294,82°	
	4	207,41°	
C.2	1	68,78°	-17,63
	2	122,56°	
	3	294,82°	
	4	207,40°	
C.3	1	68,78°	-17,62
	2	122,56°	
	3	294,83°	
	4	207,41°	

MOLÉCULA 8

Ângulo	Rotação	Valor inicial	Valor separado por PCA
1 (a)	270° - 330°	26,86°	296,86° - 356,86°
1 (b)	0° - 60°	26,86°	26,86° - 86,86°
2	180° - 240°	294,41°	114,41° - 184,41°
3 (a)	0° - 60°	286,57°	286,57° - 346,57°
3 (b)	150° - 210°	286,57°	76,57° - 136,57°

Ângulo	Rotação	Região Inicial	Valor obtido
1 (a)	30°	296,86° - 356,86°	326,86°
1 (b)	75°	296,86° - 356,86°	11,86°
1 (c)	50°	26,86° - 86,86°	76,86°
2	35°	114,41° - 184,41°	149,41°
3 (a)	15°	286,57° - 346,57°	301,57°
3 (b)	30°	76,57° - 136,57°	106,57°

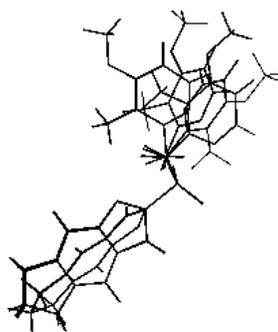


Figura C.8. Estruturas sobrepostas

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	284,92°	-3,80
	2	175,08°	
	3	297,25°	
A.en	1	75,09°	-3,24
	2	184,88°	
	3	62,73°	
B	1	7,50°	-1,52
	2	155,39°	
	3	297,15°	
A.2	1	284,91°	-3,81
	2	175,05°	
	3	297,25°	
C	1	67,49°	-3,24
	2	119,39°	
	3	293,81°	
A.3	1	284,92°	-3,80
	2	174,99°	
	3	297,23°	

Todos os outros resultados relativos ao omeprazol e ao lansoprazol já foram apresentados no Capítulo II da Parte I.

OMEPRAZOL

Tabela C.25. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	12,88°	-33,49
	2	151,48°	
	3	297,75°	
B	1	281,84°	-36,19
	2	171,89°	
	3	298,19°	
C	1	284,59°	-36,39
	2	81,88°	
	3	74,70°	

LANSOPRAZOL

Tabela C.26. Características das estruturas de mínima energia

Estrutura	Ângulo	Valor obtido para os ângulos	ΔH_f (PM3)/kcal mol ⁻¹
A	1	65,39°	-145,87
	2	80,29°	
	3	293,29°	
	4	89,38	
C	1	277,72°	-146,10
	2	170,00°	
	3	298,69°	
	4	96,00	
D	1	276,50°	-144,01
	2	225,40°	
	3	63,55°	
	4	96,14	

Apêndice D



Apêndice D

Tabela D.I. Propriedades obtidas por cálculos teóricos								
Composto	E631G**	EPM3	HOMO	LUMO	Volume	Área	Ovalidade	LogP_GC
1_A	-1401,16	-36,8	-0,3	0,1	298,04	353,05	1,64	1,48
1_B	-1401,16	-38,49	-0,31	0,09	297,85	353,64	1,64	1,48
1_C	-1401,16	-39,03	-0,3	0,09	297,85	354,2	1,64	1,48
2_A	-1326,31	4,31	-0,3	0,09	289,56	343,81	1,62	-0,04
2_B	-1326,31	6,97	-0,3	0,1	289,79	343,58	1,62	-0,04
2_C	-1326,31	5,25	-0,31	0,09	289,63	344,45	1,63	-0,04
3_A	-1443,41	-11,29	-0,3	0,1	338,88	397,44	1,69	3,76
3_B	-1443,41	-13	-0,3	0,09	338,7	398,03	1,69	3,76
3_C	-1443,41	-13,58	-0,3	0,09	338,7	398,6	1,7	3,76
4_A	-1347,08	-25,71	-0,31	0,09	261,16	313,1	1,58	1,56
4_B	-1347,08	-25,67	-0,31	0,08	261,1	312,88	1,58	1,73
4_C	-1347,08	-25,91	-0,31	0,09	261,12	313,28	1,59	1,73
4_D	-1347,08	-26	-0,31	0,09	261,09	313,2	1,59	1,73
5_A	-1445,93	-68,79	-0,32	0,08	266,59	319,87	1,6	1,88
5_B	-1445,93	-68,78	-0,32	0,08	266,54	319,72	1,6	1,88
5_C	-1445,93	-69,03	-0,32	0,08	266,56	320,03	1,6	1,88
5_D	-1445,93	-69,66	-0,31	0,08	266,52	319,99	1,6	1,88
6_A	-1537,83	-30,24	-0,31	0,08	314,84	376,37	1,68	-1,77
6_B	-1537,83	-29,93	-0,31	0,08	314,96	377,43	1,69	-1,77
6_C	-1537,83	-30,24	-0,31	0,08	314,84	376,33	1,68	-1,77
7_A	-1479,23	-18,66	-0,29	0,09	332,25	395,61	1,71	-0,7
7_B	-1479,23	-17,63	-0,29	0,1	332,43	394,37	1,7	-0,7
7_C	-1479,23	-17,62	-0,29	0,09	332,24	395	1,7	-0,7
8_A	-1403,22	-3,8	-0,29	0,09	312,41	367,64	1,65	2,95
8_B	-1403,22	-3,24	-0,29	0,1	312,6	366,5	1,65	2,95
8_C	-1403,21	-1,52	-0,29	0,09	312,41	367,07	1,65	2,95
Lanso_A	-1622,87	-145,87	-0,31	0,08	305,17	361,42	1,65	3,03
Lanso_B	-1622,88	-146,1	-0,31	0,08	305,85	364,48	1,66	3,03
Lanso_C	-1622,88	-144,01	-0,31	0,08	306,18	363,16	1,65	3,03
Ome_A	-1440,18	-33,49	-0,29	0,1	316	375,43	1,67	2,42
Ome_B	-1440,18	-36,19	-0,29	0,09	314,7	372,16	1,66	2,42
Ome_C	-1440,18	-36,39	-0,29	0,09	314,64	372,39	1,66	2,42

Composto	eletroneg	dureza	peso	Dip_x	Dip_y	Dip_z	Dip_T
1_A	0,1	0,2	331,39	1,35	-2,52	-0,74	2,95
1_B	0,11	0,2	331,39	-0,13	-1,26	-2,52	2,82
1_C	0,11	0,2	331,39	2,71	-1,38	1,54	3,4
2_A	0,11	0,2	315,39	-1,44	3,09	0,52	3,44
2_B	0,1	0,2	315,39	-3,54	2,19	0,39	4,18
2_C	0,11	0,2	315,39	-4,68	-0,02	-0,15	4,68
3_A	0,1	0,2	357,48	0,21	-2,12	-3,2	3,84
3_B	0,1	0,2	357,48	-1,52	-0,73	-4,28	4,6
3_C	0,1	0,19	357,48	1,59	-2,15	-0,72	2,77
4_A	0,11	0,2	305,33	1,1	-0,65	-2,47	2,78
4_B	0,11	0,2	305,33	-4,7	1,32	0,11	4,88
4_C	0,11	0,2	305,33	-0,06	-2,02	2,53	3,24
4_D	0,11	0,2	305,33	-4,25	1,81	3,04	5,52
5_A	0,12	0,2	323,32	2,52	-1,98	-1,16	3,41
5_B	0,12	0,2	323,32	-3,13	2,16	1,54	4,1
5_C	0,12	0,2	323,32	1,08	-1,69	3,81	4,31
5_D	0,11	0,2	323,32	-2,14	2,8	4,23	5,5
6_A	0,12	0,2	361,39	1,18	2,77	1,56	3,39
6_B	0,12	0,2	361,39	-0,81	3,25	0,05	3,35
6_C	0,12	0,2	361,39	-0,46	2,62	2,08	3,38
7_A	0,1	0,19	359,45	2,2	-2,41	-1,18	3,47
7_B	0,09	0,19	359,45	1,82	-3,32	-3,13	4,92
7_C	0,1	0,19	359,45	-0,24	-4,33	-3,46	5,55
8_A	0,1	0,19	341,43	-0,02	2,19	1,28	2,54
8_B	0,09	0,19	341,43	-1,6	2,34	2,45	3,75
8_C	0,1	0,19	341,43	-3,69	0,51	2,84	4,68
Lanso_A	0,11	0,2	369,37	1,95	-3,19	-1,77	4,13
Lanso_B	0,11	0,19	369,37	-2	-1,83	-2,73	3,85
Lanso_C	0,11	0,2	369,37	-4,34	0,92	-0,98	4,55
Ome_A	0,1	0,19	345,42	-0,73	-4,22	-3,23	5,37
Ome_B	0,1	0,19	345,42	0,58	-3,85	0,23	3,9
Ome_C	0,1	0,19	345,42	1,78	4,45	-0,61	4,83

Composto	R1	R2	R3	R4	R5	R6	N(a)	N(b)
1_A	-0,33	0	-0,34	-0,43	0,47	-0,29	-0,69	-0,53
1_B	-0,41	0,05	-0,37	-0,51	0,53	-0,19	-0,7	-0,57
1_C	-0,36	0	-0,33	-0,65	0,62	-0,33	-0,67	-0,77
2_A	-0,38	-0,09	-0,19	-0,6	0,56	-0,24	-0,67	-0,75
2_B	-0,34	-0,1	-0,18	-0,41	0,46	-0,2	-0,68	-0,51
2_C	-0,36	-0,13	-0,2	-0,55	0,49	-0,12	-0,72	-0,68
3_A	-0,44	-0,06	-0,29	-0,44	0,43	-0,29	-0,7	-0,56
3_B	-0,44	-0,06	-0,28	-0,46	0,47	-0,15	-0,7	-0,54
3_C	-0,38	-0,1	-0,27	-0,63	0,61	-0,35	-0,68	-0,78
4_A	0,27	-0,33	-0,12	-0,6	0,8	-0,83	-0,61	-0,68
4_B	0,33	-0,39	-0,07	-0,57	0,75	-0,82	-0,59	-0,7
4_C	0,37	-0,41	-0,08	-0,68	0,82	-0,83	-0,59	-0,81
4_D	0,27	-0,35	-0,14	-0,61	0,81	-0,87	-0,65	-0,72
5_A	0,34	-0,53	0,44	-0,6	0,79	-0,81	-0,56	-0,66
5_B	0,4	-0,62	0,52	-0,61	0,81	-0,88	-0,59	-0,72
5_C	0,34	-0,54	0,47	-0,72	0,83	-0,82	-0,57	-0,82
5_D	0,35	-0,56	0,45	-0,63	0,8	-0,84	-0,64	-0,74
6_A	-0,51	0,44	-0,39	-0,68	0,6	-0,23	-0,66	-0,75
6_B	-0,51	0,47	-0,44	-0,66	0,54	-0,07	-0,68	-0,72
6_C	-0,56	0,47	-0,39	-0,7	0,61	-0,25	-0,66	-0,76
7_A	-0,53	0,47	-0,41	-0,76	0,65	-0,32	-0,66	-0,81
7_B	-0,53	0,49	-0,45	-0,64	0,56	-0,3	-0,68	-0,61
7_C	-0,56	0,49	-0,41	-0,58	0,53	-0,19	-0,68	-0,56
8_A	-0,41	-0,01	-0,05	-0,64	0,63	-0,35	-0,64	-0,76
8_B	-0,4	0	-0,06	-0,5	0,49	-0,32	-0,67	-0,6
8_C	-0,42	-0,01	-0,02	-0,48	0,49	-0,15	-0,63	-0,55
Lanso_A	-0,31	-0,15	-0,18	-0,49	0,45	-0,09	-0,69	-0,67
Lanso_B	-0,32	-0,14	-0,15	-0,58	0,49	-0,25	-0,67	-0,72
Lanso_C	-0,26	-0,17	-0,14	-0,5	0,5	-0,28	-0,57	-0,57
Ome_A	-0,51	0,49	-0,44	0,05	0,21	-0,18	-0,66	-0,46
Ome_B	-0,51	0,48	-0,43	-0,19	0,35	-0,16	-0,65	-0,71
Ome_C	-0,54	0,5	-0,49	-0,04	0,26	-0,11	-0,72	-0,58

Fim

