

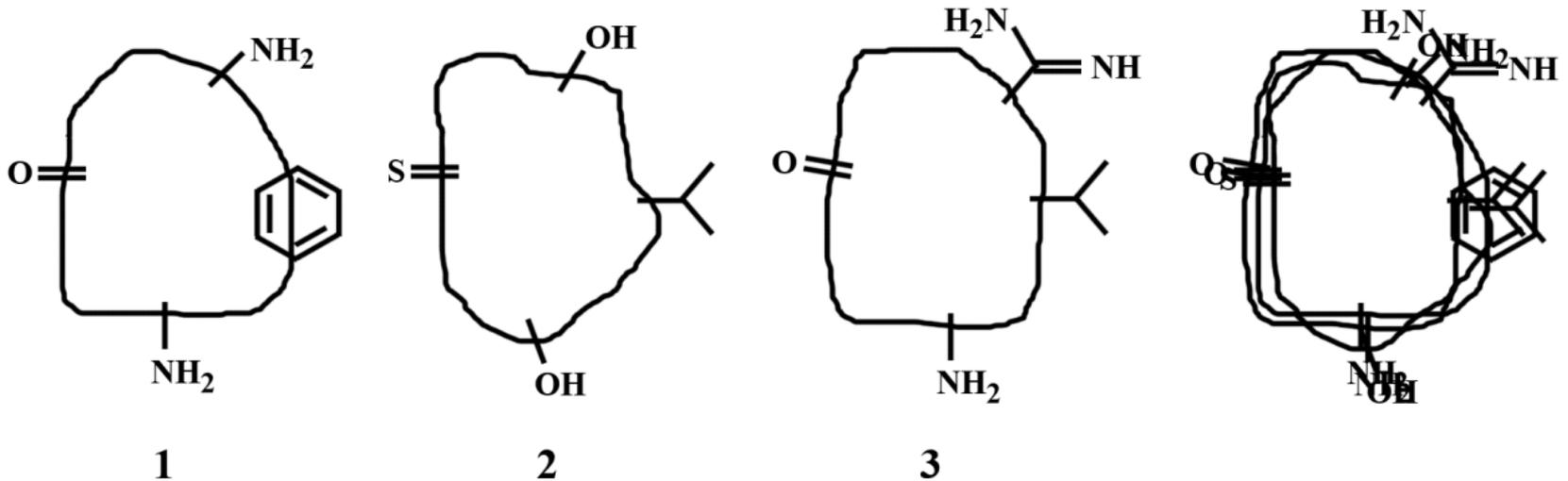
Disciplina

Química Medicinal

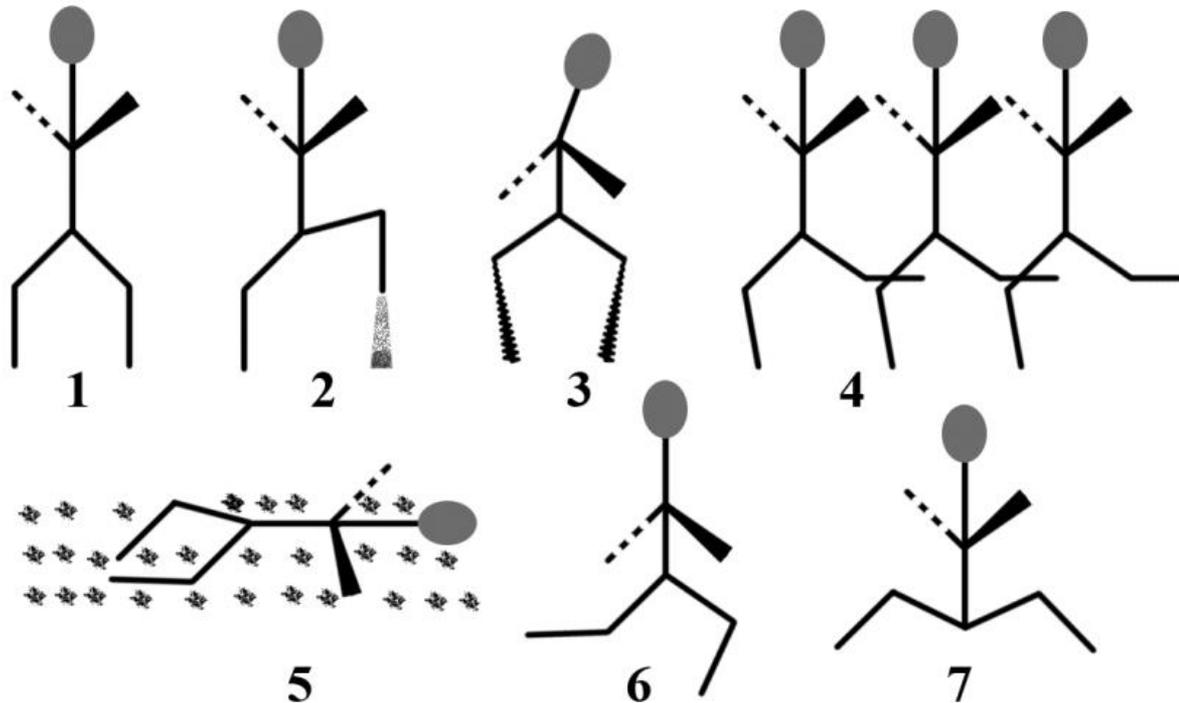
Prof. Dr. Andrei Leitão

Planejamento molecular baseado na estrutura do ligante

Superposição de ligantes

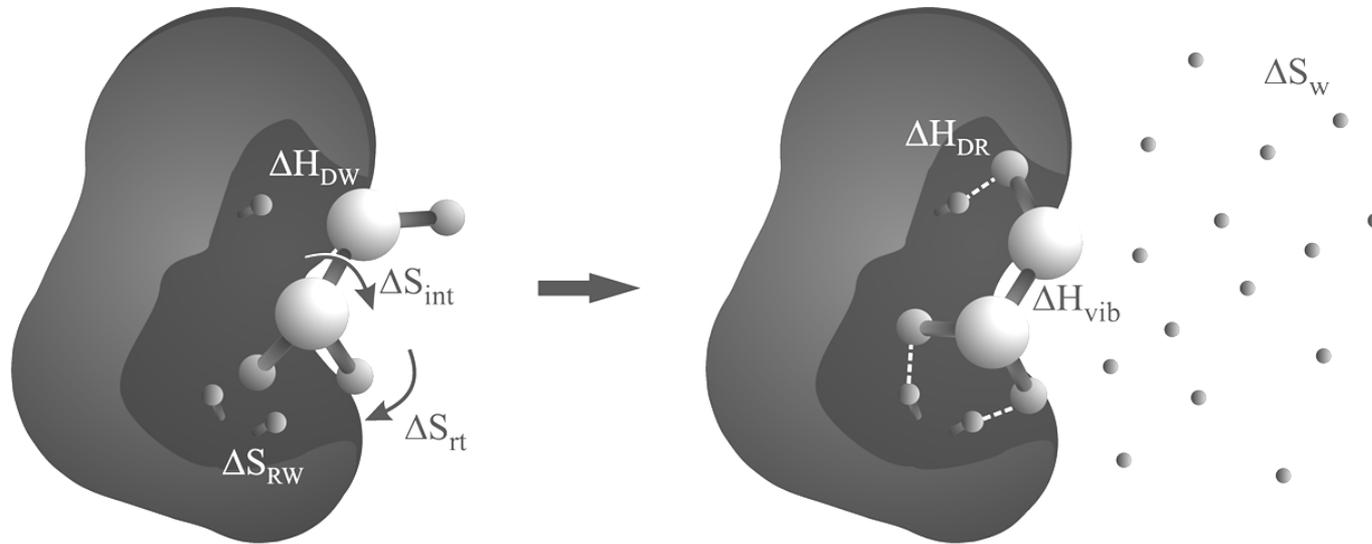


O efeito do ambiente sobre a conformação



1. Vácuo.
2. Desnivelada.
3. Em álcool.
4. Em fase condensada.
5. Em água.
6. Perturbada pelo receptor.
7. Em contato com o receptor

Representação esquemática da interação intermolecular



S_{rt} = entropia de rotação

S_{int} = entropia interna do fármaco

S_{RW} = entropia solvente-receptor

S_w = entropia do solvente

H_{vib} = entalpia vibracional

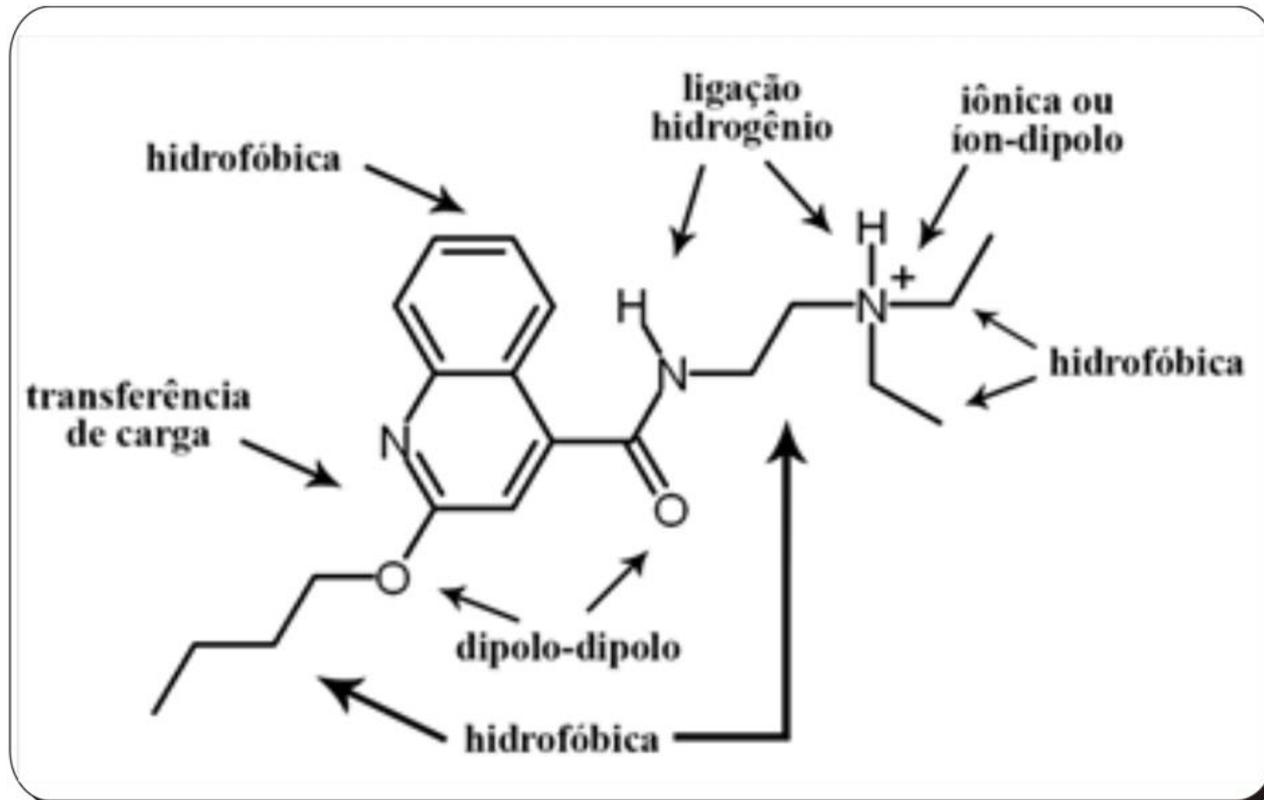
H_{DW} = entalpia da interação fármaco-solvente

H_{DR} = entalpia da interação fármaco-receptor

Quando o alvo é desconhecido

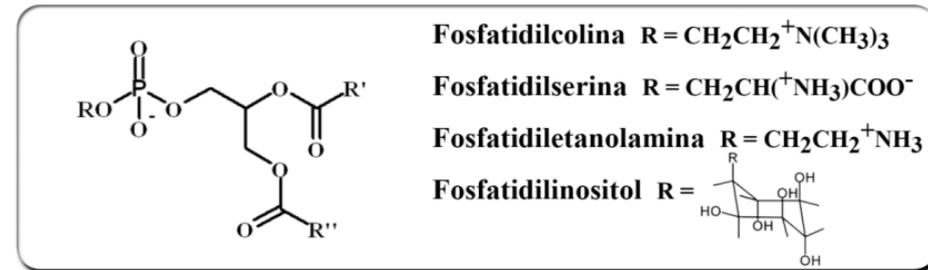
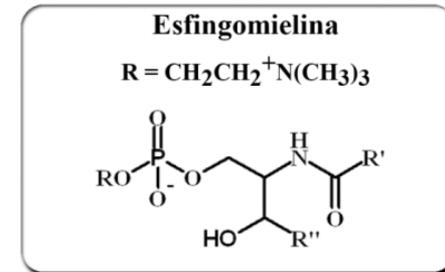
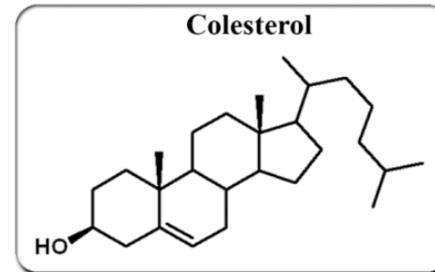
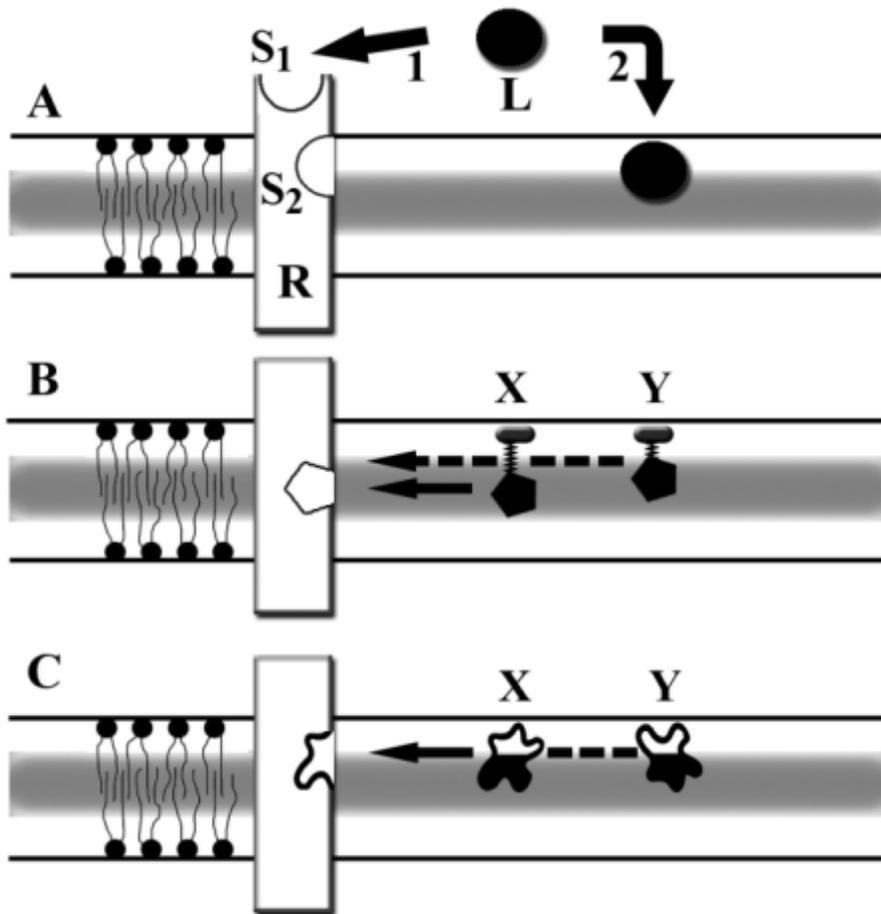
Inferência das interações intermoleculares

Dibucaína (anestésico local)



A importância da lipofilia

Interação em um alvo na membrana celular



Relação estrutura-atividade

Pode ser:

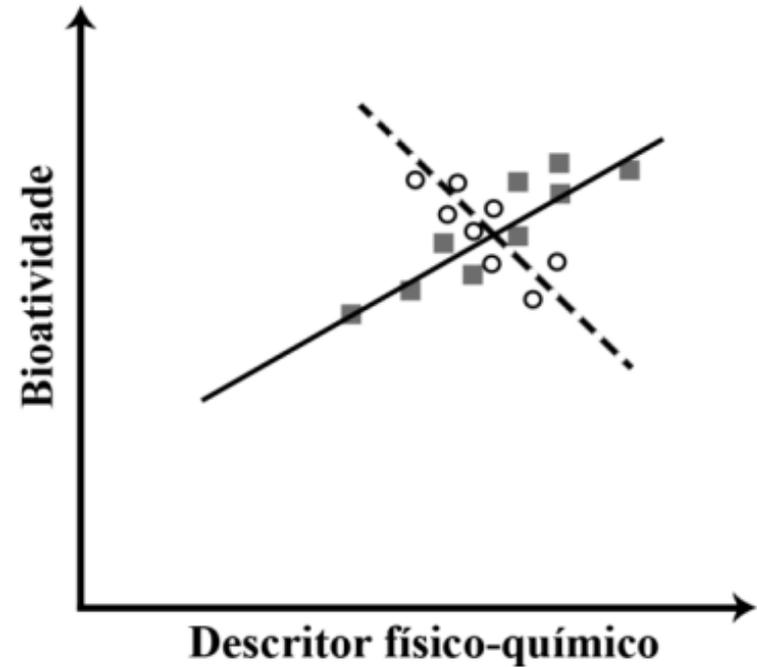
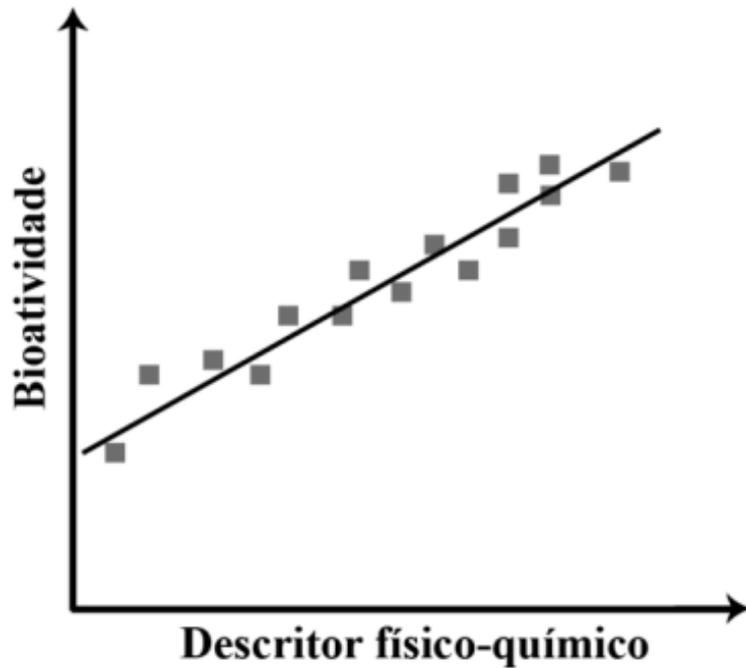
1. Qualitativa
2. Semi-quantitativa
3. Quantitativa

A resposta biológica é a variável dependente.

As estruturas químicas e suas propriedades são variáveis independentes.

Relação quantitativa estrutura-atividade

Qual modelo estatístico é válido?



Relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR)

Equação geral para um modelo linear:

$$\log(\text{RB}) = a_i(\pm\text{LC})X_i + a_j(\pm\text{LC})X_j + \dots + a_p(\pm\text{LC})X_p + b(\pm\text{LC})$$

$$(n = \text{NC}; R^2 = \text{CC}; s = \text{DP}; F = \text{V}; Q^2 = \text{VC})$$

RB = resposta biológica (potência, afinidade, etc.)

a = coeficiente angular para a variável independente

LC = 95% do limite de confiança da variável independente

X = a variável independente

b = intercepto com a variável dependente

n = número de compostos (NC) no modelo

R^2 = coeficiente de correlação (CC)

s = desvio padrão (DP)

F = variância (V)

Q^2 = variância da validação cruzada (VC).

Relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR)

Dependência de $\log(1/C)$ em relação a $\log P_{\text{oct}}$

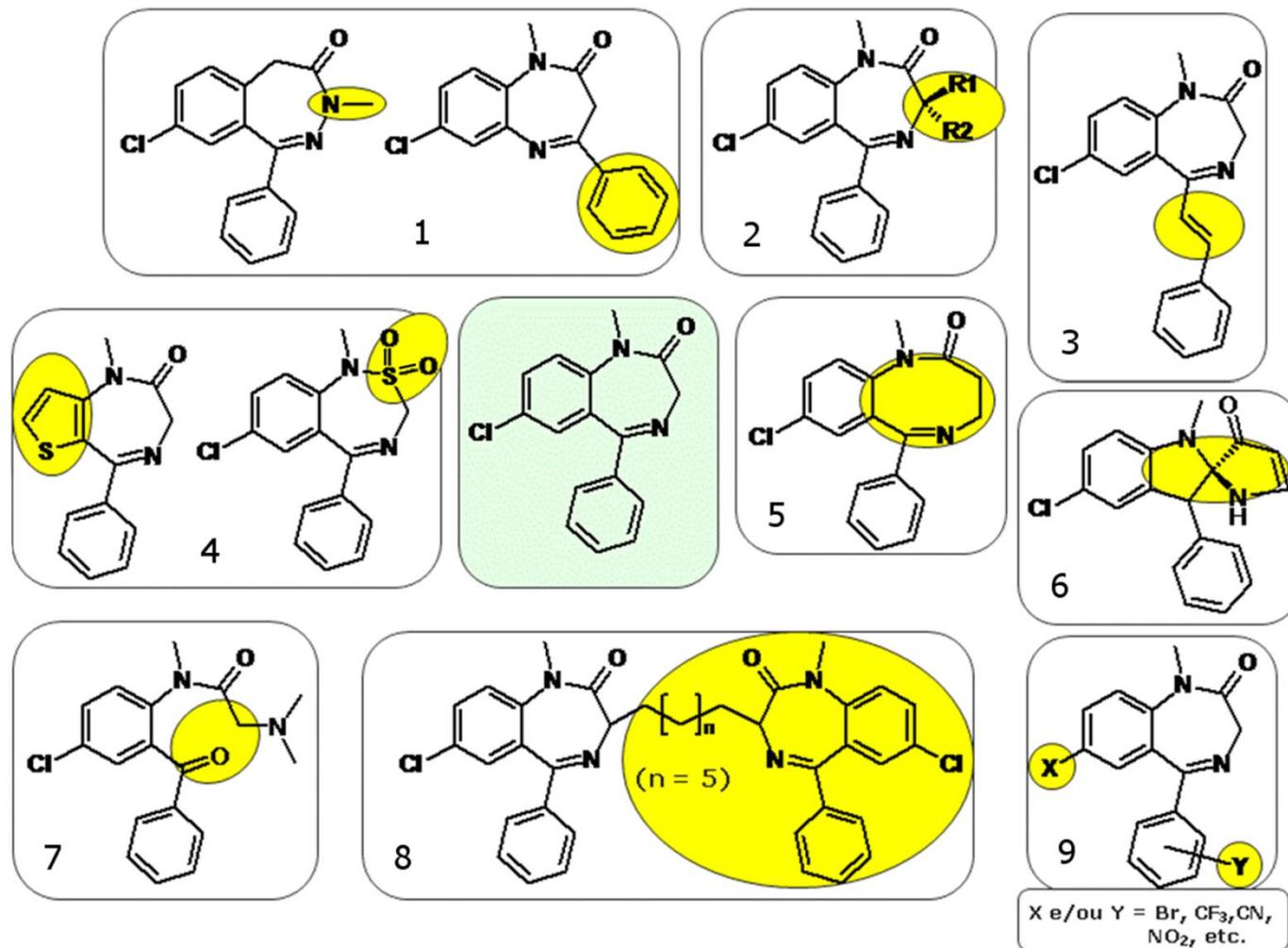
$$\log(1/C) = 0,94\log P_{\text{oct}} + 0,87$$

(n = 51; r = 0,97)

A lipofilia é um fator importante para a atividade biológica desta série de moléculas

**51 substâncias (álcoois, éteres e amidas)
testadas como narcóticas em rãs**

Estratégias clássicas de modificação molecular

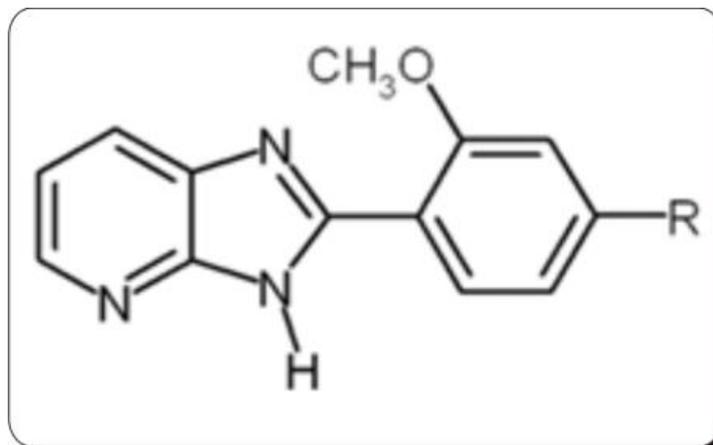


(1) Isômeros de posição, (2) Isomeria óptica, (3) Vinilogação, (4) Isósteros, (5) Expansão de anel, (6) Espiralacção, (7) Abertura de anel, (8) Simetria, (9) Substituição.

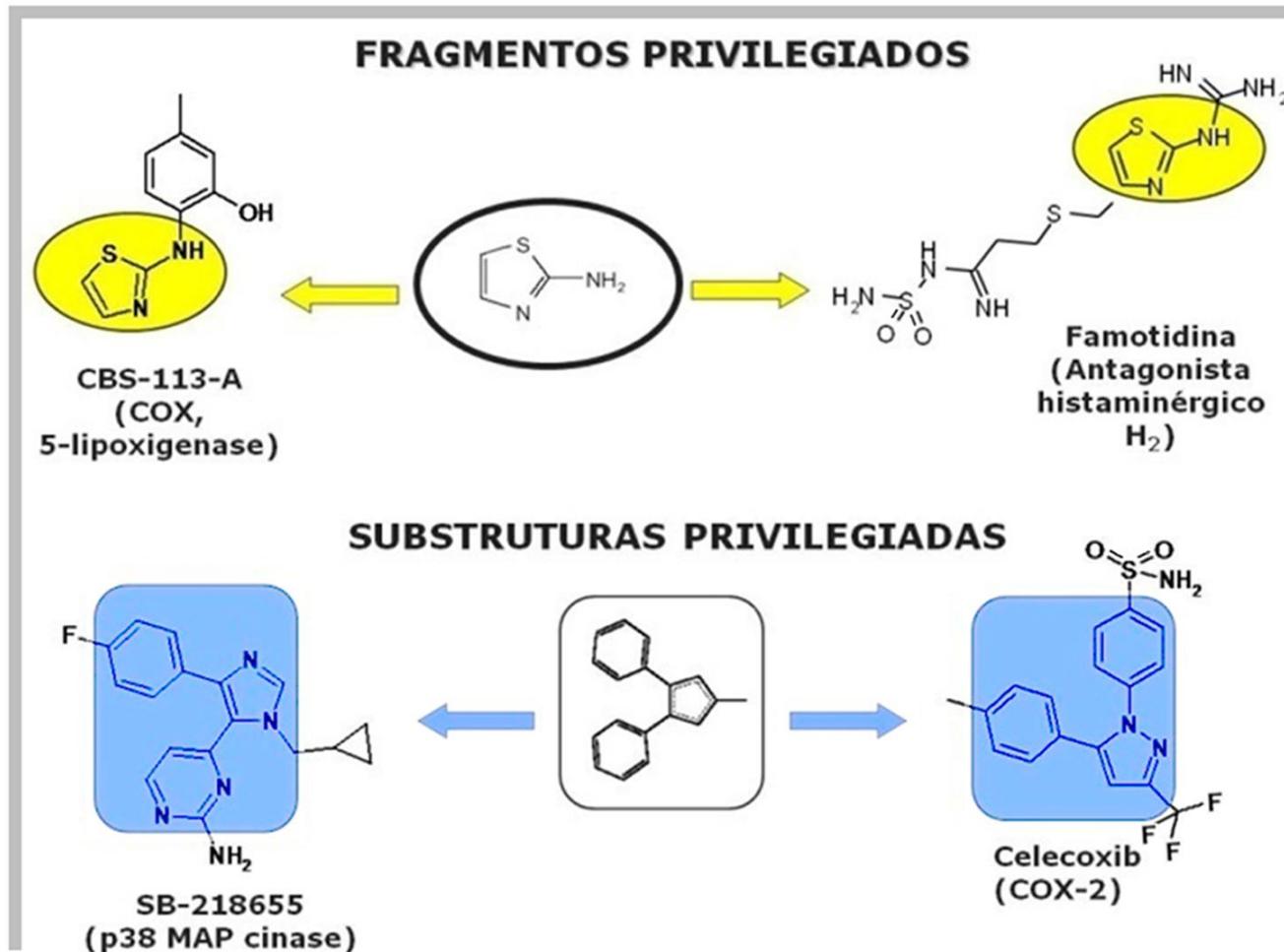
Relação entre propriedades química e efeito adverso

✓ Estudo de compostos cardiotônicos

Composto	log P	R	Efeito adverso
sulmazol	2,59	OCH ₃	Visões muito brilhantes
derivado	1,17	S(O)CH ₃	-



Estrutura privilegiadas



A termodinâmica e a abordagem de Andrews

Contribuição de grupos funcionais para as interações ligante-macromolécula.

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{médio}} &= T\Delta S_{\text{rt}} + n_{\text{DOF}} \cdot E_{\text{DOF}} + \sum n_X \cdot E_X \\ &= -14 - 0,7n_{\text{DOF}} + 0,7n_{\text{C}(\text{sp}^2)} + 0,8n_{\text{C}(\text{sp}^3)} + 11,5n_{\text{N}^+} + 1,2n_{\text{N}} \\ &\quad + 8,2n_{\text{COO}^-} + 10,0n_{\text{PO}_4^{-2}} + 2,5n_{\text{OH}} + 3,4n_{\text{C=O}} + 1,1n_{\text{O,S}} + 1,3n_{\text{Hal}}\end{aligned}$$

DOF é o número de graus de liberdade, E é a energia de interação para o grupo definido como subscrito

A termodinâmica e a abordagem de Andrews

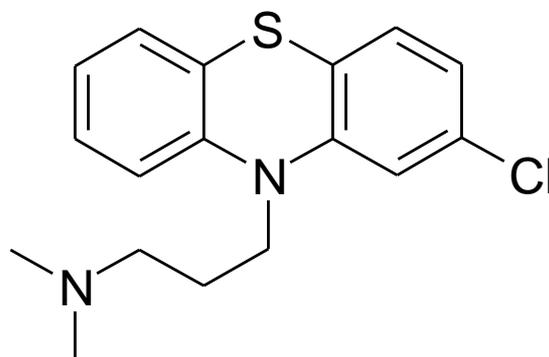
Eficiência: grupos carregados > grupos polares > grupos não-polares

- (1) grupos carregados, CO_2^- (8,2); PO_4^{2-} (10,0); N^+ (11,5);
- (2) grupos polares, N (1,2); OH (2,5); CO (3,4); (tio)éter S ou O (1,1); halogênios (1,3);
- (3) grupos não-polares, C_{sp}^2 (0,7); C_{sp}^3 (0,8)

Graus de liberdade: mudanças conformacionais internas que contribuem com $-0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ para cada ligação com rotação livre.

A termodinâmica e a abordagem de Andrews

Exemplo: interação da clorpromazina no receptor D2



Valor observado: 12,3 kcal mol⁻¹.

Valor calculado:

$$12C_{sp^2} + 5C_{sp^3} + 1N^+ + 1N + 1S + 1\text{halogênio} - 4DOF - 14 =$$
$$(12 \times 0,7) + (5 \times 0,8) + (1 \times 11,5) + (1 \times 1,2) + (1 \times 1,1) + (1 \times 1,3) - (4 \times 0,7) - 14 = 10,7$$

Diferença: 1,6 kcal mol⁻¹.

Eficiência do ligante

$$\Delta G = RT \ln K_d$$

$$\text{Eficiência do ligante (LE)} = \Delta G / N_{\text{átomos pesados}} \quad (\text{LE} = -\Delta G / \text{HAC}).$$

Fármacos: $LE > 1,5$

Fragmentos e substâncias com características de ligantes:
 $0,3 < LE < 1,5$

Substâncias obtidas de ensaio em massa: $LE < 0,3$

Eficiência do ligante

Exemplos

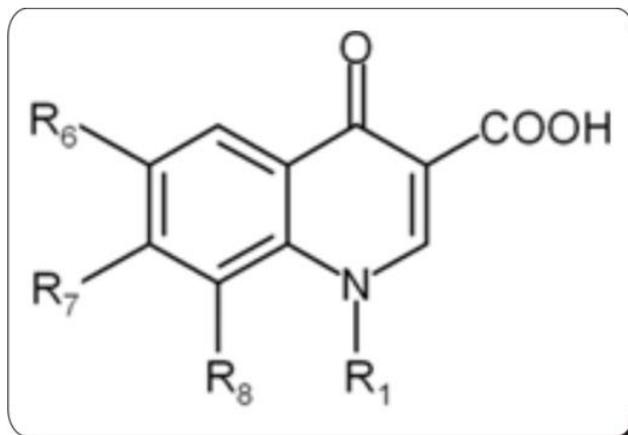
Para um composto com potência elevada (10 nM):

Se tiver 38 átomos pesados: LE = 0,29

Se tiver 41 átomos pesados: LE = 0,27

Se tiver 30 átomos pesados: LE = 0,36

Química combinatória



Agentes antibacterianos derivados de ácidos quinolinocarboxílicos

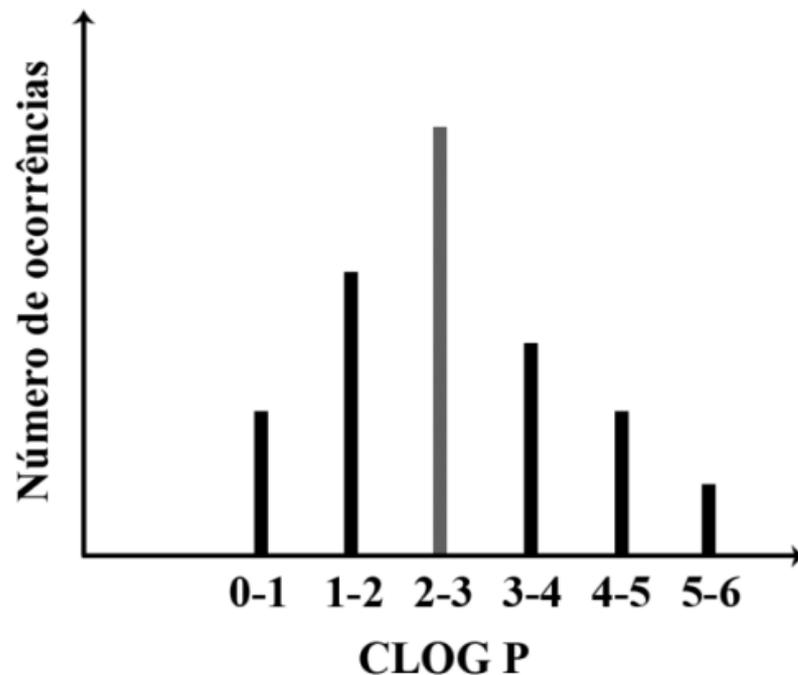
166 substituintes gerariam $166^4 = 7,6 \cdot 10^8$ moléculas

Necessidade de coleção focada!

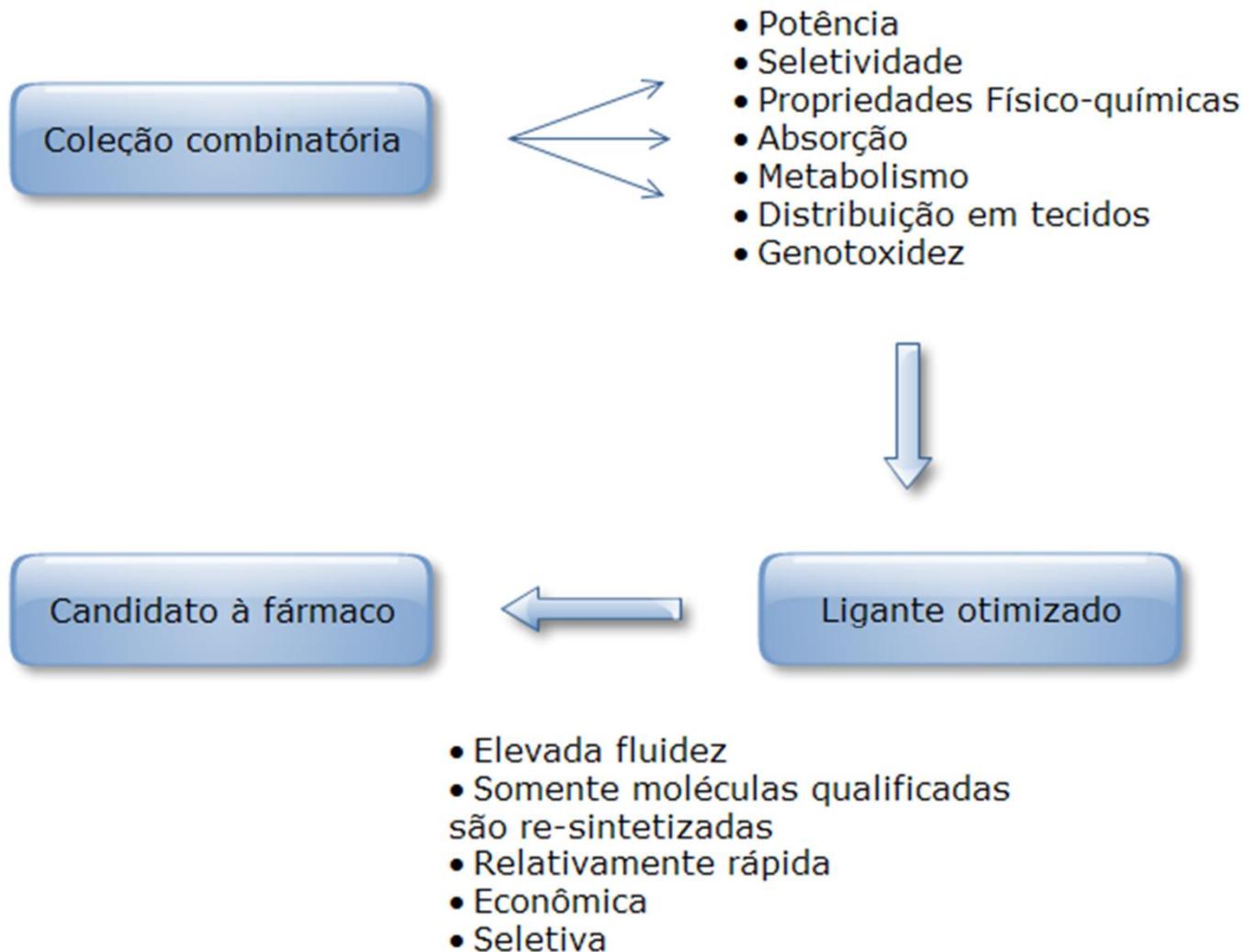
Química combinatória

Como obter uma coleção focada para fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central?

Uma possibilidade é olhar o coeficiente de partição calculado



O planejamento na química combinatória



O planejamento na química combinatória

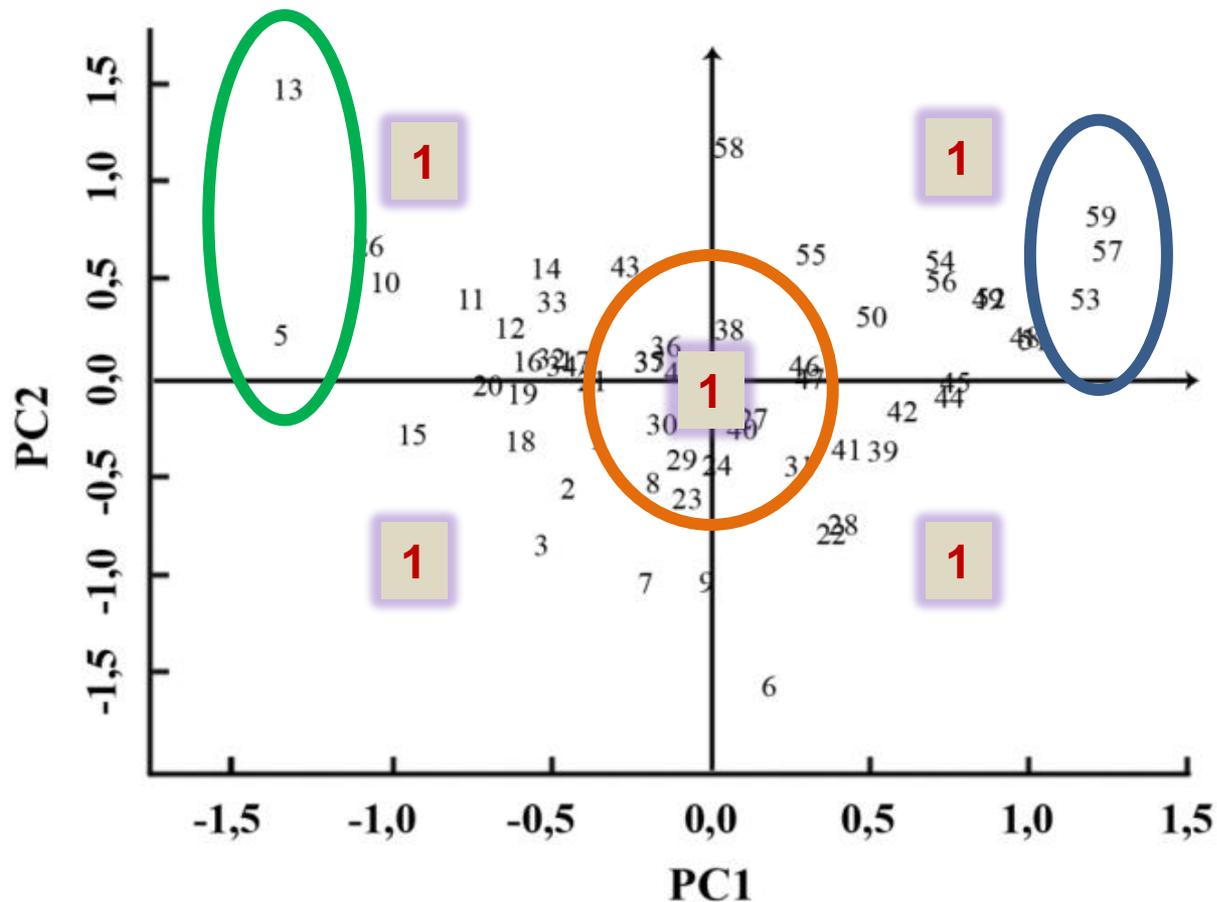
59 substituintes possíveis para a síntese de derivados.

Todos eles têm a mesma importância para a diversidade química?

1	Br	13	SO ₂ CF ₃	25	NHCONH ₂	37	NHCOCH ₃	49	C(CH ₃) ₃
2	Cl	14	SCF ₃	26	SO ₂ CH ₃	38	NHCOOCH ₃	50	OC ₄ H ₉
3	F	15	CN	27	SCH ₃	39	C ₂ H ₅	51	NHC ₄ H ₉
4	I	16	SCN	28	NHCH ₃	40	OC ₂ H ₅	52	N(C ₂ H ₅) ₂
5	NO ₂	17	NCS	29	C ₂ H	41	N(CH ₃) ₂	53	C ₅ H ₁₁
6	H	18	CHO	30	CH ₂ CN	42	C ₃ H ₅	54	C ₆ H ₅
7	OH	19	COOH	31	C ₂ H ₃	43	COOC ₂ H ₅	55	OC ₆ H ₅
8	SH	20	CONH ₂	32	COCH ₃	44	C ₃ H ₇	56	NHC ₆ H ₅
9	NH ₂	21	OCNH ₂	33	COOCH ₃	45	CH(CH ₃) ₂	57	C ₆ H ₁₁
10	SO ₂ NH ₂	22	CH ₃	34	OCOCH ₃	46	OC ₃ H ₇	58	COC ₆ H ₅
11	CF ₃	23	OCH ₃	35	CH ₂ COOH	47	OCH(CH ₃) ₂	59	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
12	OCF ₃	24	CH ₂ OH	36	OCH ₂ COOH	48	C ₄ H ₉		

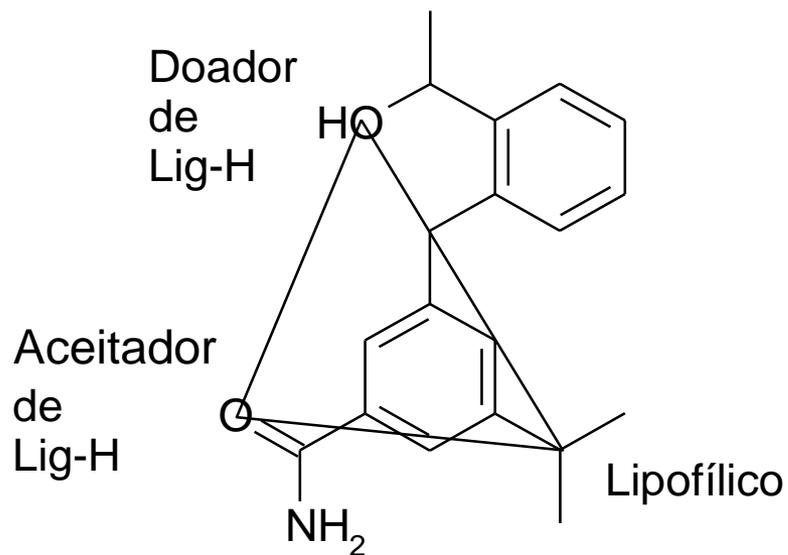
O planejamento na química combinatória

Quais derivados seriam sintetizados?



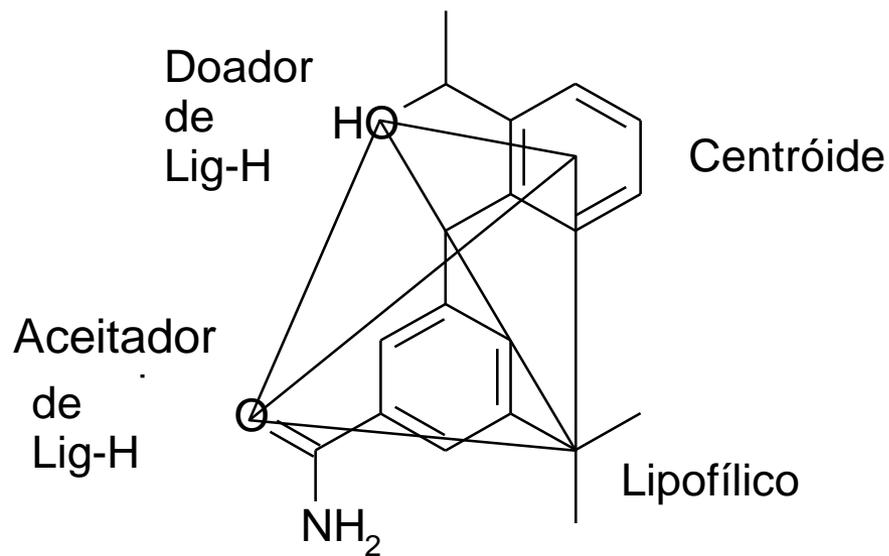
Farmacóforo

Hipótese bidimensional



e

tridimensional



Estratégia paralela de otimização

