

Estratégias de desenvolvimento de fármacos

O Processo de descoberta de fármacos

Identificação do alvo

3 meses a 2 anos!

HTS

3-4 meses

Ativo-para-Hit (AtH)

3 meses

Hit-para-Lead (HtL)

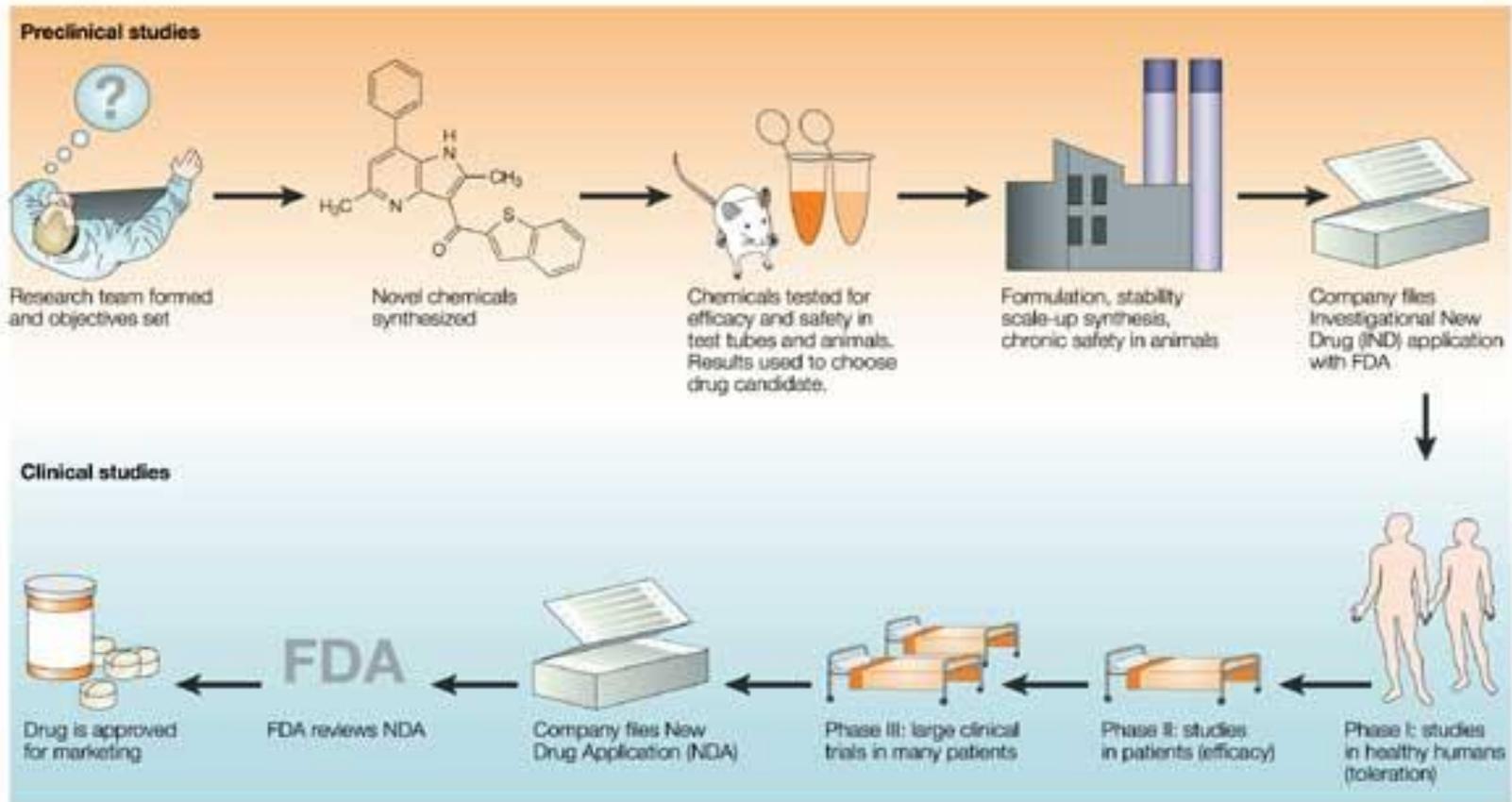
6-9 meses

Otimização de líder (LO)

2 anos

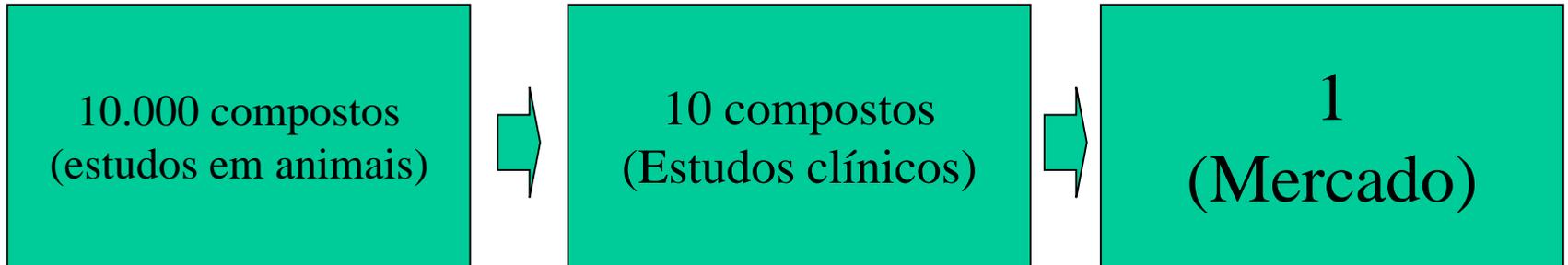
Candidato a fármaco

Etapas



Nature Reviews Drug Discovery 3, 853-862 (October 2004)

Fases

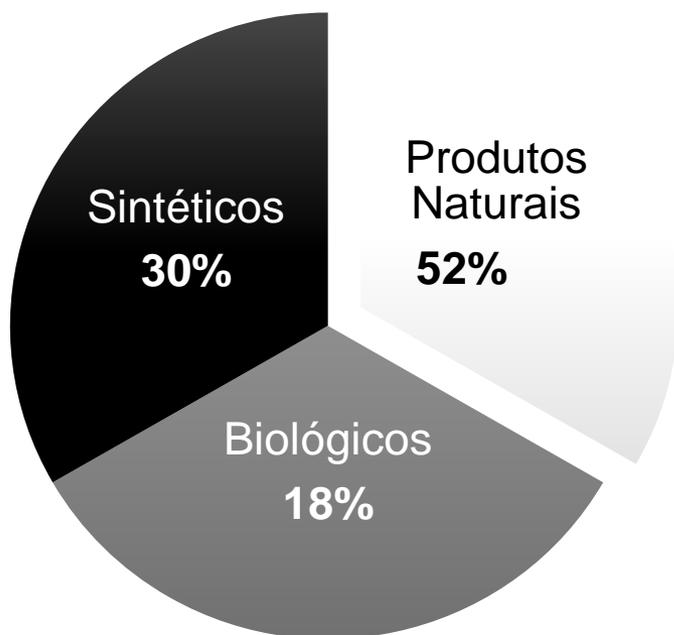


- Estudos clínicos:

- Fase 1: Segurança e tolerabilidade [dezenas de voluntários (meses-1,5 ano)]
- Fase 2: Eficácia e toxicologia, regime de doses [centenas de voluntários (1-3 anos)]
- Fase 3: Ensaios complexos em hospitais e clínicas [(milhares de voluntários (2-6 anos))]

Produtos Naturais: Potencias Fármacos

Últimos 25 anos (até 2007)



Derivados de produtos naturais

- Baseados em esqueletos de produtos naturais
- Semi-síntese

J. Nat. Prod. **2007**, 70, 461-477

Descoberta de fármacos

Fármacos não são descobertos diretamente – em geral, um composto líder é desenvolvido

Composto líder

Protótipo – atividade desejada, porém, com características indesejadas, p.e., toxicidade, efeitos colaterais, insolubilidade, problemas de metabolismo, biodisponibilidade oral

Líder modificado por síntese

- aumentar atividade desejada
- minizar ou prevenir características indesejadas

Produz candidato a fármaco

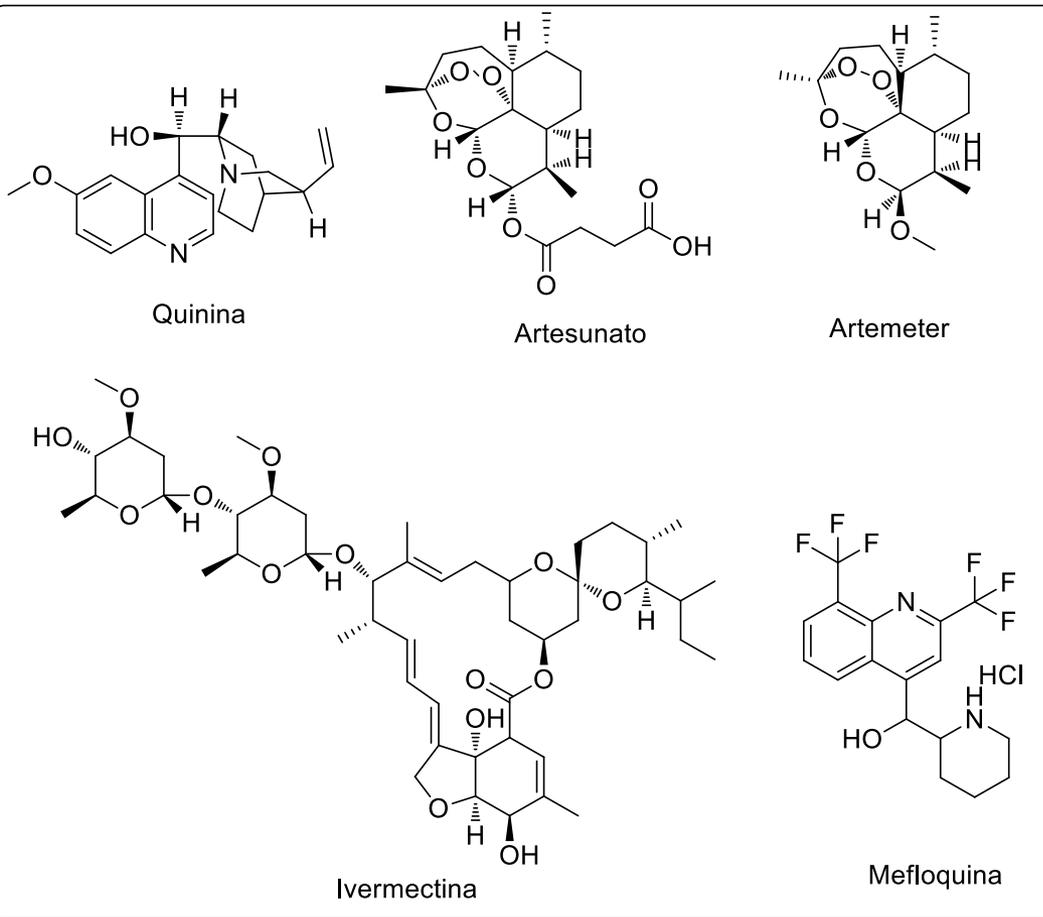
Composto líder?

Apresenta atividade biológica e sua estrutura é utilizada como ponto de partida para descoberta de novas moléculas

Geralmente obtidos em estudos de triagem ou como Metabólitos secundários de fontes naturais

Apresentam características desfavoráveis para aplicação terapêutica

Líderes:



Fonte: O. Kayser et al. Parasitol Res, 90,53-62, 2003

Descoberta do líder

Antes - bioensaio

Determinar *in vitro* ou *in vivo*, comparado ao controle, se o composto tem *atividade** e *potência*** relativa.

* Atividade farmacológica particular (intrínseca)
(antimicrobiana)

** força do efeito

Abordagens para descoberta de líderes

1. **Screening aleatório** – antes de 1935; avaliar cada composto; ainda útil; streptomicina e tetraciclinas identificadas deste modo
2. **Screening direcionado** – avalia apenas compostos relacionados a determinada atividade
3. **Estudo de metabolismo** – avaliação farmacológica de metabólitos
4. **Observações clínica** – novas atividades em ensaios clínicos; Viagra testado para angina – achado: disfunção erétil

Abordagens para descoberta de líderes

5. **Abordagem racional** – identifica causas de doenças:

- desequilíbrio metabólico
- presença de organismos estranhos
- crescimento celular anormal

Identifica os sistemas biológicos envolvidos em doenças; usa ligante natural de receptor ou substrato natural de enzima como líder; um fármaco conhecido também pode ser usado como líder

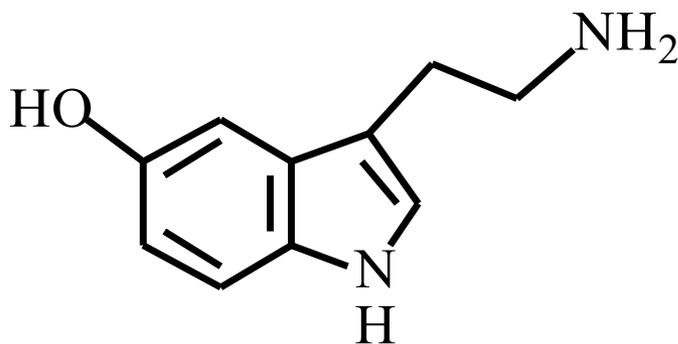
Descoberta racional de fármacos

Desequilíbrio químico - antagonismo ou agonismo de um receptor; inibição enzimática

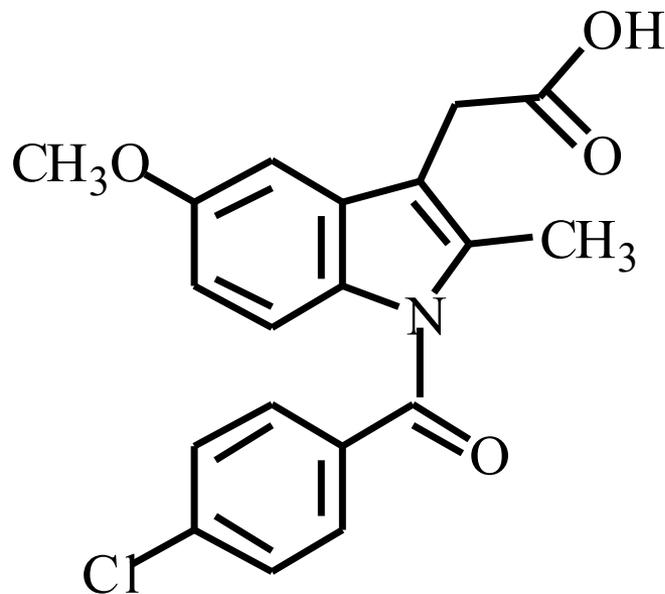
Organismo estranho ou crescimento celular anormal – inibição enzimática; interação com DNA

Exemplo de Descoberta racional de fármaco

Serotonina (**2.19**), mediador da inflamação, foi usado como protótipo para a descoberta do fármaco indometacina (**2.20**).



2.19



indomethacin
2.20

Problemas com abordagens racionais

Difícil prever toxicidade/efeitos colaterais.

Não prevê transporte/distribuição.

Não prevê metabolismo.

Modificação do líder

Farmacodinâmica: interações com alvo terapêutico

Farmacocinética: ADME

Identificação da parte ativa do composto líder

Primeiramente - farmacodinâmica

Farmacóforo – grupos relevantes para
interação com alvo e efeito biológico

Auxofóro – restante da molécula

Fármacos estruturalmente específicos:

Atuam em alvo específico (receptor ou enzima)

Atividade/potência suscetíveis à pequenas alterações estruturais

Fármacos estruturalmente inespecíficos:

Sem local de ação específico

Atividade similar com variação estrutural (anestésicos gasosos, sedativos, antisépticos)

Propriedades físico-químicas e estruturais

Lipossolubilidade (Log P)

Acidez (pKa)

Hidrossolubilidade

Basicidade (pKb)

Conformação + flexibilidade + estereoquímica + volume estrutural

Aplicação das estratégias de Modificação

– *Alguns objetivos:*

- Alterações de propriedades físico-químicas
- Alterações conformacionais
- Estabilidade química
- Interação com o alvo

Eventos após administração

Enteral:

Oral, sub-lingual, retal

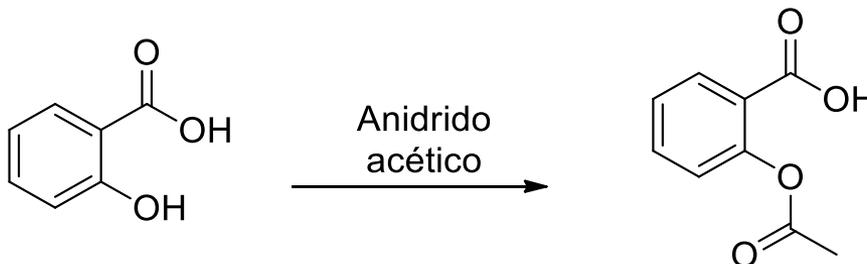
Parenteral:

Intravenoso,
intra muscular
, sub-cutânea
Spray nasal,
Patch
Aerossol



Diversidade: Modificação de PN'S

Semi-síntese



Síntese total



Complexidade estrutural

Estratégias de Química Medicinal

Estratégias

Simplificação Molecular

Bioisosterismo

Latenciação

Homologação

Princípios

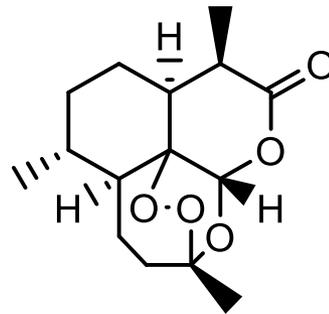
□ *Lipinski – Regra dos cinco*

1. PM < 500
2. < 5 – doadores de hidrogênio
3. < 10 – aceptores de hidrogênio
4. logP (ClogP) = [-1 e +5]

Para Produtos Naturais

Média dos que favorecem:

PM 319; Hd 3; Ha 6, log P 0



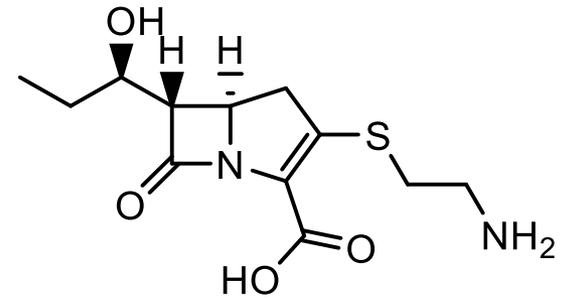
Artemisinina

PM282

log P 3,0

Hd 0

Ha 5



Tienamicina

PM 272

log P -0,9

Hd 3

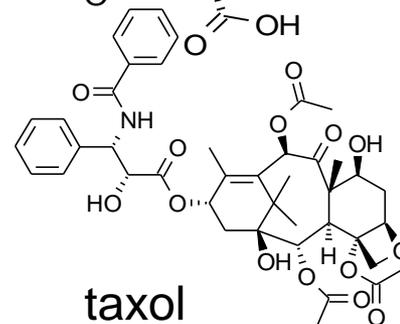
Ha 5

Descoberta de um líder em fontes diversas

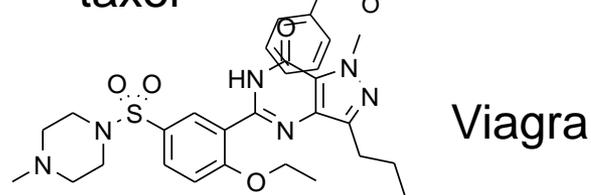
1. Descoberta ao acaso



2. Produtos naturais



3. Observação Clínica

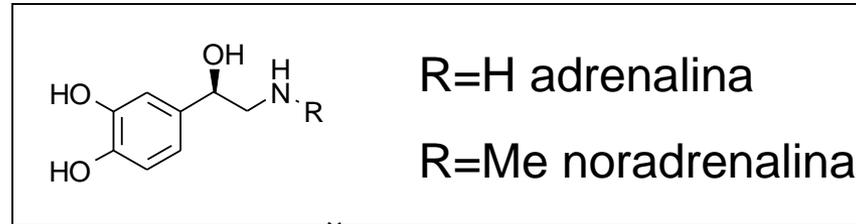


4. Ligantes naturais

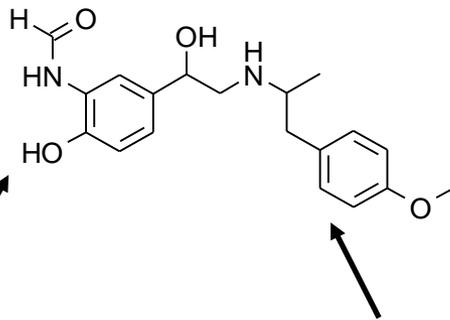
5. Fármacos existentes

6. High Throughput Screening (HTS)

Ligantes naturais



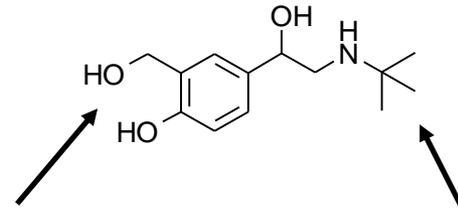
Formoterol
AstraZeneca



Bioisómero
Catecol
(toxicidade)

Maior tamanho
(seletividade e duração)

Salbutamol
GlaxoSmithKline



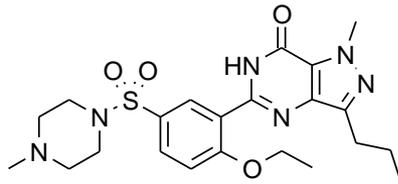
Bioisómero de catecol
(toxicidade)

Maior tamanho
(seletividade e duração)

Fármacos existentes

Também conhecidos como “Me-Too” ou “Me-Better”

Pfizer



Viagra

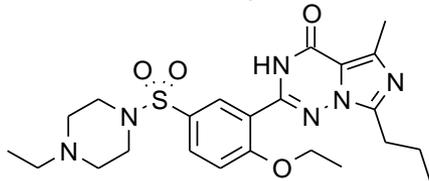
Problemas: curta duração

Efeitos colaterais múltiplos e incompatibilidade com outros fármacos

CUIDADO: Patenteamento!!



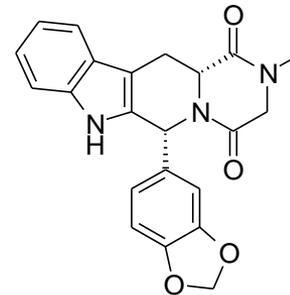
Bayer



Levitra

Menos efeitos colaterais

Eli Lilly



Cialis

Duração de 36h (“a pílula do fim-de-semana”)

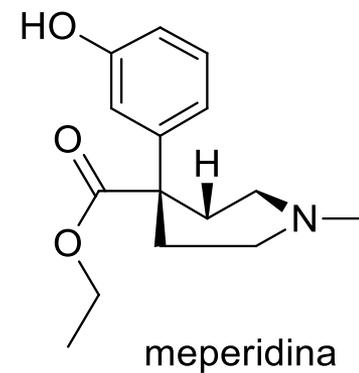
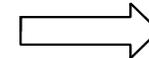
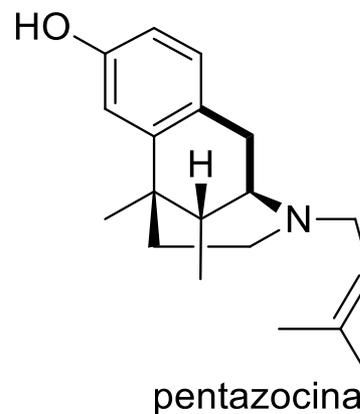
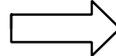
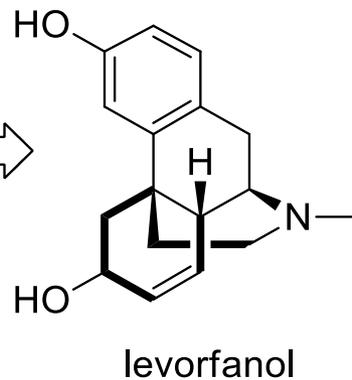
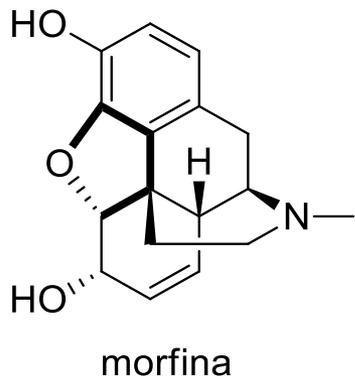
Simplificação Molecular

Resultam em moléculas estruturalmente mais
simples!

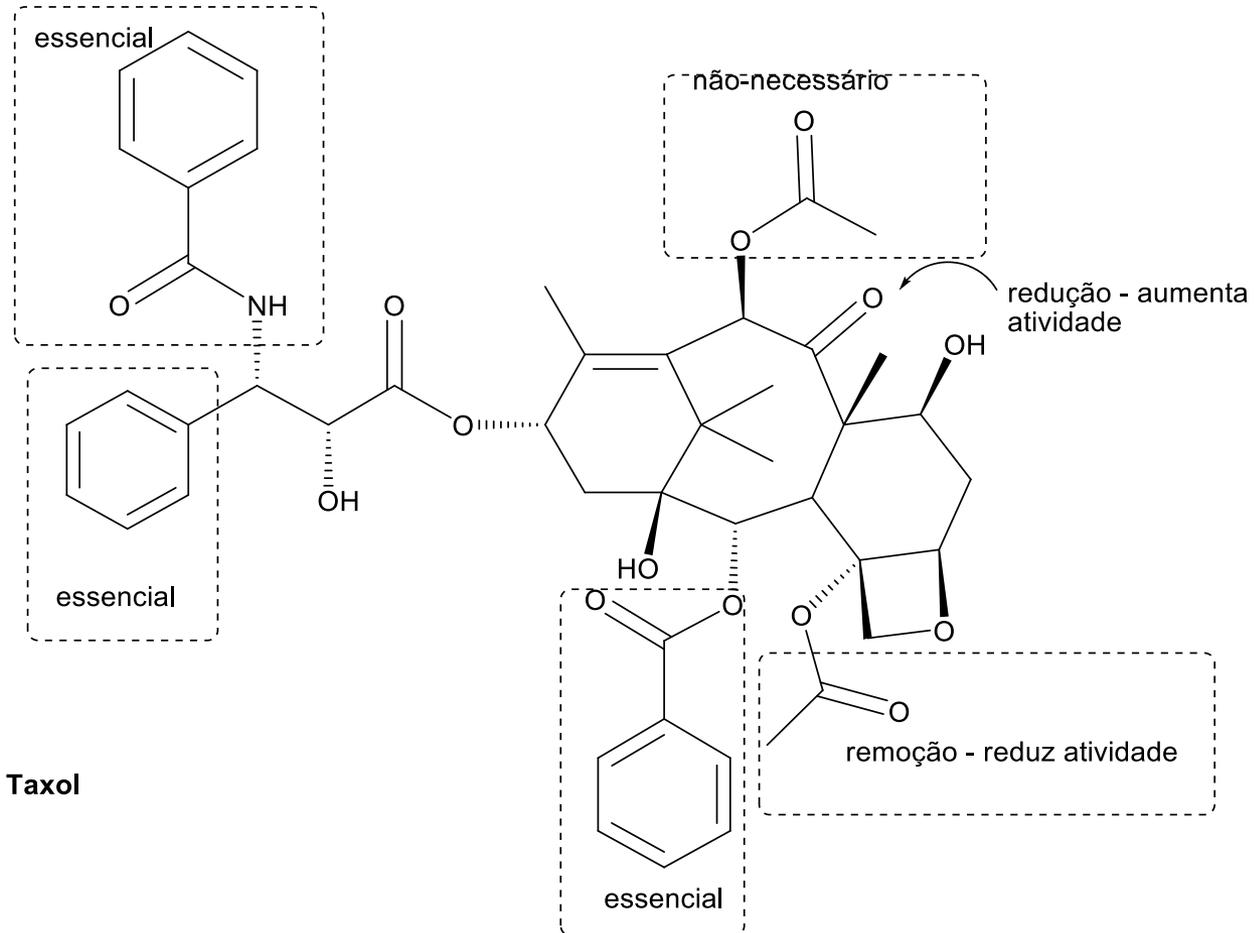
“Striptease” molecular

Simplificação Molecular

Receptores opióides



Simplificação Molecular



Bioisosterismo

Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49

23

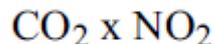
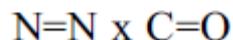
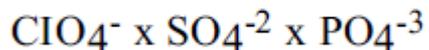
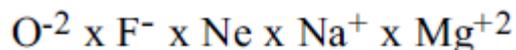
Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design

Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro*

Isosterismo

Langmuir - 1919

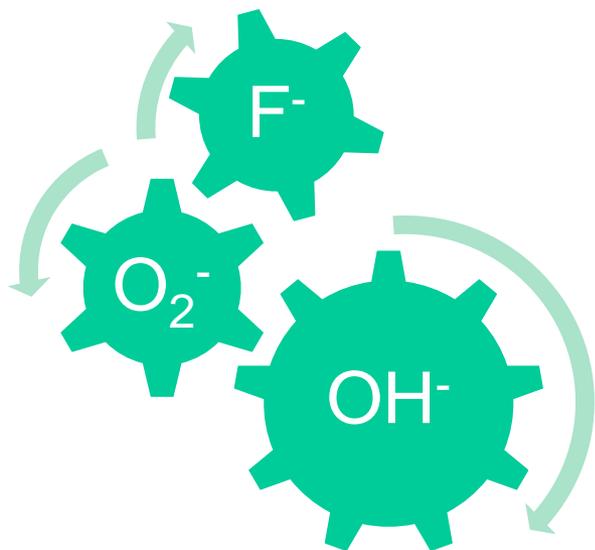
Isosterismo: resumindo “...*substituição de um átomo ou grupo de átomo por outros similares eletrônica e estericamente...*”



Lei de substituição de hidreto – Grimm (1925)

Adição de H confere ao agregado características do átomo seguinte de maior número atômico

- *Pseudoátomos*



Número de elétrons

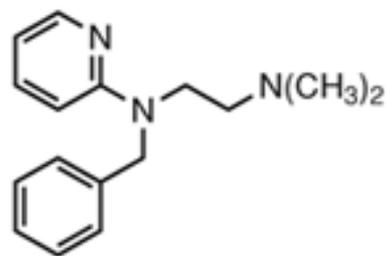
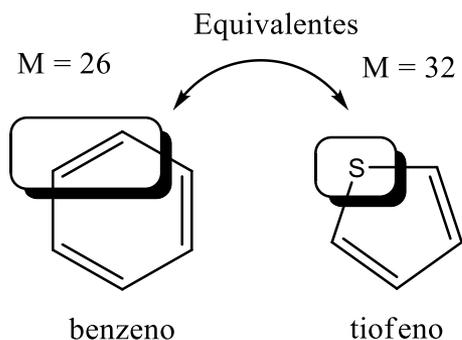
6	7	8	9	10	11
C_4^-	N_3^-	-O-	-F	Ne	Na^+
	CH_3^-	-NH-	-OH	FH	
		- CH_2^-	- NH_2	OH_2	
			- CH_3	NH_3	OH_3^+
				CH_4	NH_4^+

F^- e OH^- são pseudoátomos

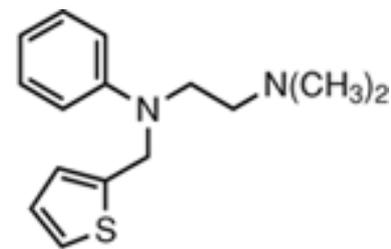
Isosterismo

Erlenmeyer – expansão do conceito (1932)

- São isósteros:
 - elementos de uma mesma coluna da tabela periódica
 - Pseudoátomos (Cl e CN, por exemplo)
 - Anéis equivalentes



Tripelennamine



Methaphenilene

Conceitos atuais

- Isósteros:
 - Volume e formas similares
 - Ponto de ebulição, densidade, viscosidade e condutividade térmica similares
 - Distintas: momento dipolar, polaridade, polarizabilidade, tamanho

Bioisosterismo

**Friedman - Isósteros
com mesmo tipo de
atividade biológica;**

**Válido para agonistas,
antagonistas,
agonistas parciais**

- Bioisósteros clássicos e não-clássicos:
 - **Clássicos:** Erlenmeyer
 - **Não-clássicos:** Não seguem as definições estéricas e eletrônicas dos clássicos.
 - Substituição isostérica ideal:
 - Não altera significativamente a interação do fármaco com seu alvo terapêutico.

Bioisósteros

- **Bioisósteros monovalentes:**

- F, H
- OH, NH,
- F, OH, NH ou CH₃ para H
- SH, OH
- Cl, Br, CF₃

- **Bioisósteros divalentes:**

-C=S, -C=O, -C=NH, -C=C-

- **Átomos ou grupos trivalentes:**

-CH=, -N=, -P=,

- **Átomos tetrasubstituídos:**

NR₄⁺, CR₄, PR₄⁺

- **Anéis:**



benzeno



tiofeno

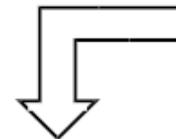


piridina



furano

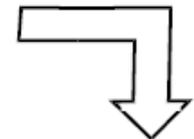
Bioisosterism



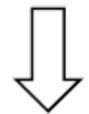
Classic



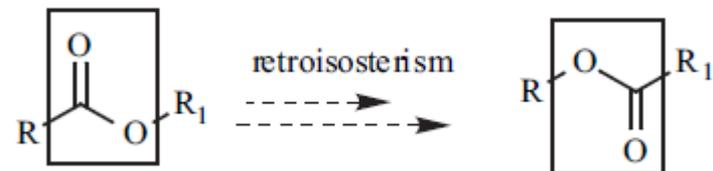
- Mono, Di, Tri, Tetravalent atoms or groups
- Ring Equivalents



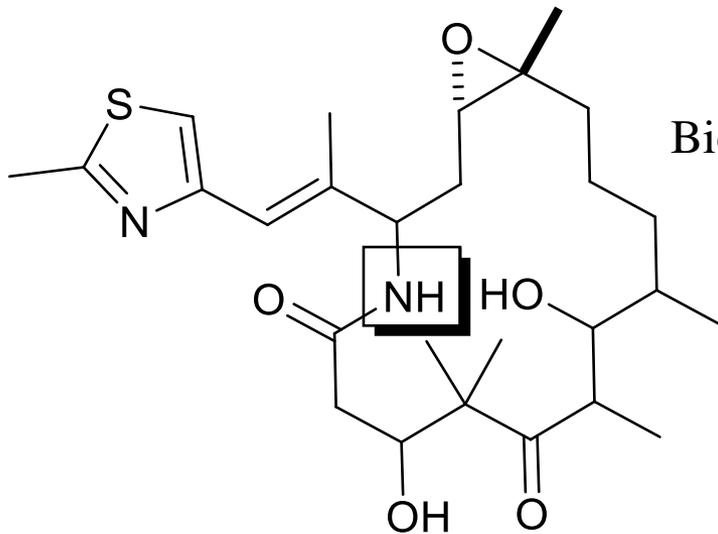
Non-Classic



- Functional Groups
- Non-Cyclic or Cyclic
- Retroisosterism

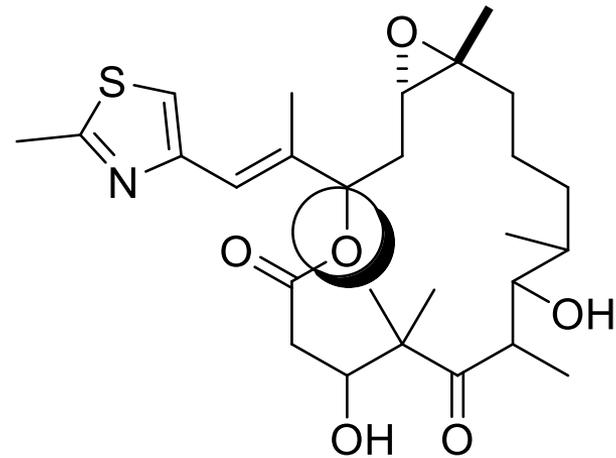
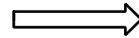


Exemplo



Ixabepilona

Bioisosterismo



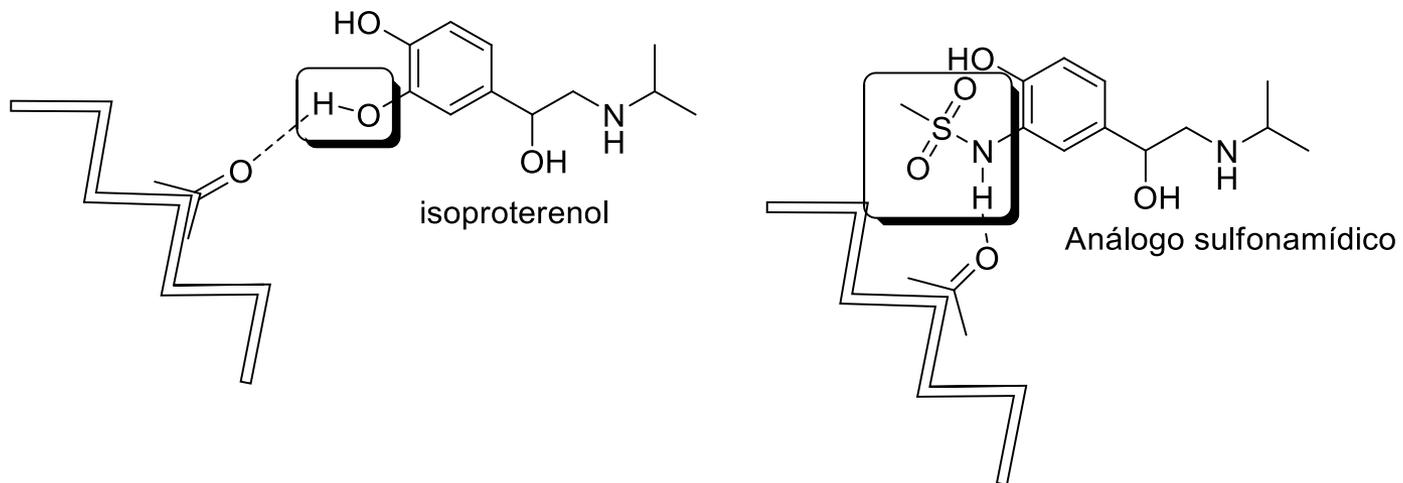
Epotilona

Instabilidade metabólica

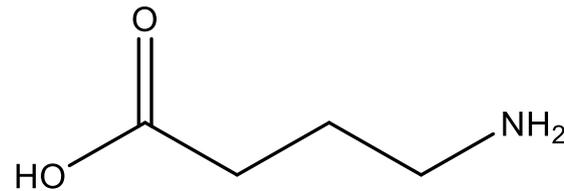
Macrolídeos – tratamento de câncer de mama
(poli ou monoterapia)

Bioisósteros Não-clássicos

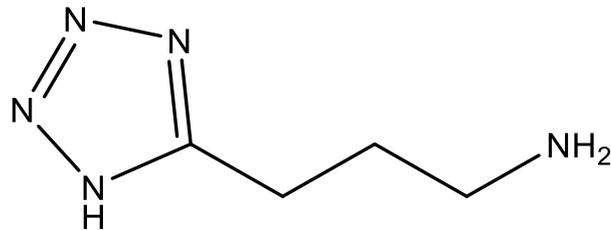
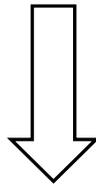
- Neste exemplo:
 - Fatores estéricos *versus* acidez e ligação de hidrogênio
 - Não atendem as regras de Grim e Erlenmeyer – mantêm atividade biológica similar



Exemplo não-clássico



GABA

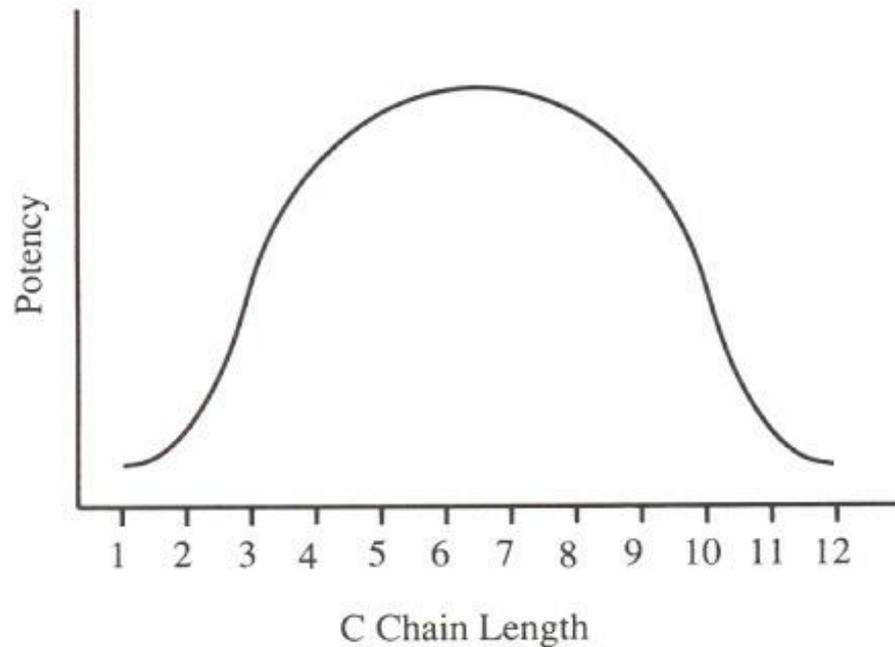


Agente anticonvulsivante

Homologação

Homologação

- Extensão molecular – cadeia prolongada
 - Adição sequencial de CH_2

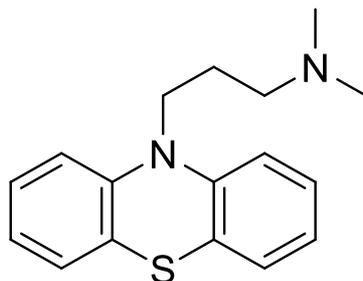


Homologação

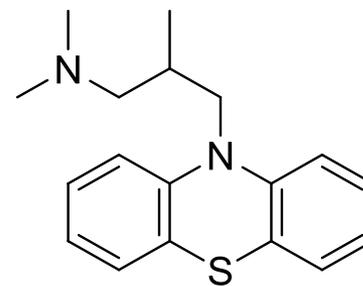
Alteração estérica e de lipofilicidade



prometazina
antiespasmódico e
antihistamínico



promazina
aumenta atividade sedativa e
tranquilizante



trimeprazina
redução de atividade sedativa

Hibridização molecular

Current Medicinal Chemistry, 2007, 14, 1829-1852

Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes

Cláudio Viegas-Junior¹, Amanda Danuello¹, Vanderlan da Silva Bolzani¹, Eliezer J. Barreiro² and Carlos Alberto Manssour Fraga^{*,2}

Hibridização molecular

Características estruturais de
dois compostos = nova estrutura

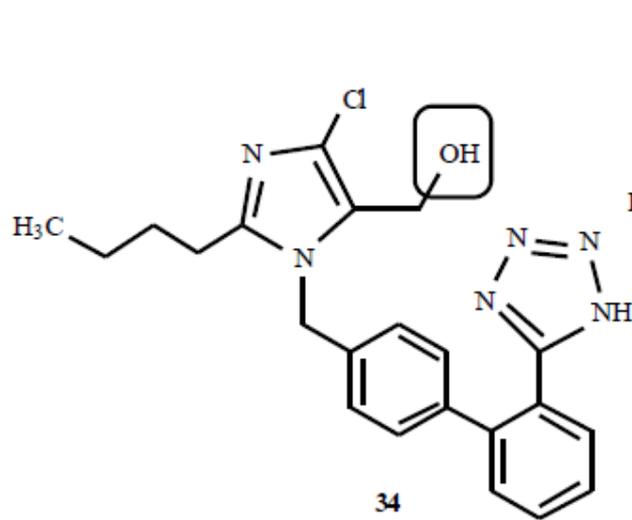
Conjugar 2 atividades em uma única
molécula

Inovação no padrão estrutural – Patente!

Exemplo - Hibridização

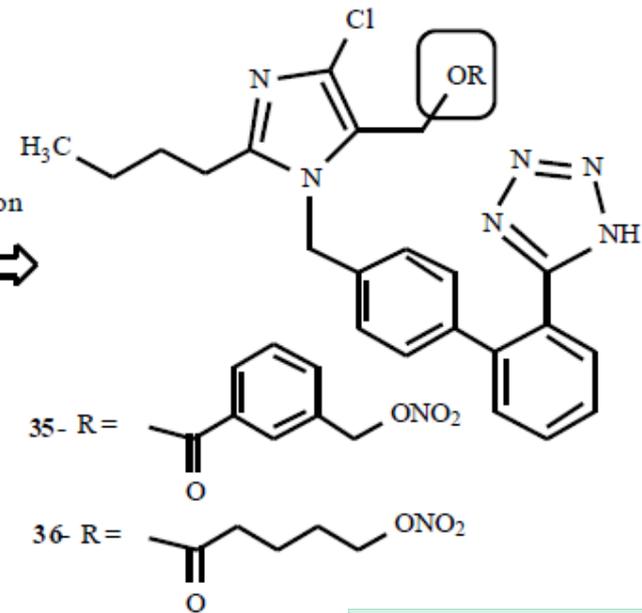
Anti-hipertensivo

Grupo doadores de NO



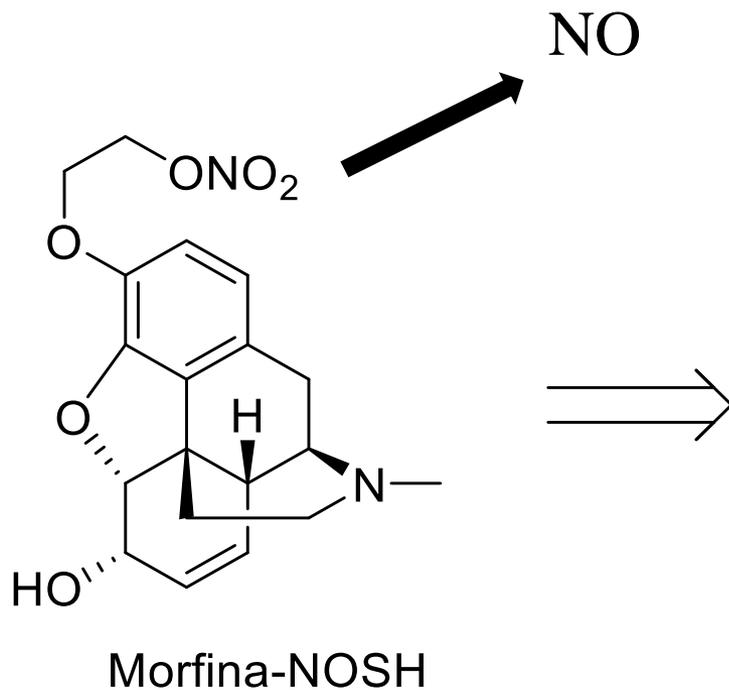
Losartan

Hybridization by Introduction of NO-donor subunits

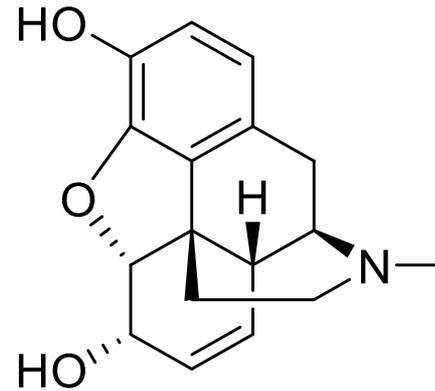


Vasodilatação!

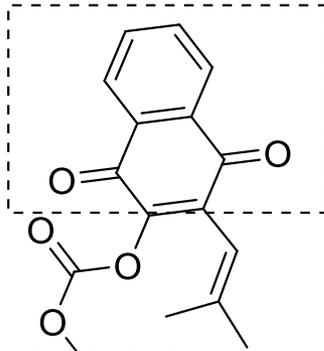
Exemplo - hibridização



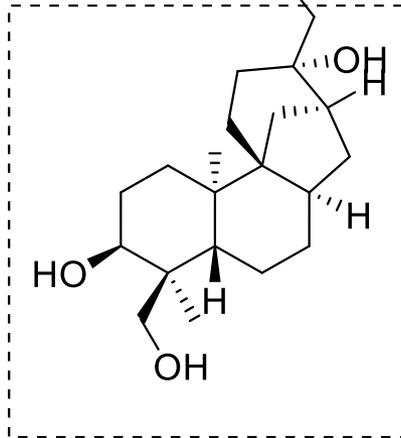
Aumenta a concentração
do fármaco no local de ação!



Exemplo - Hidridização



Formação de radicais livres



Inibição polimerase alfa

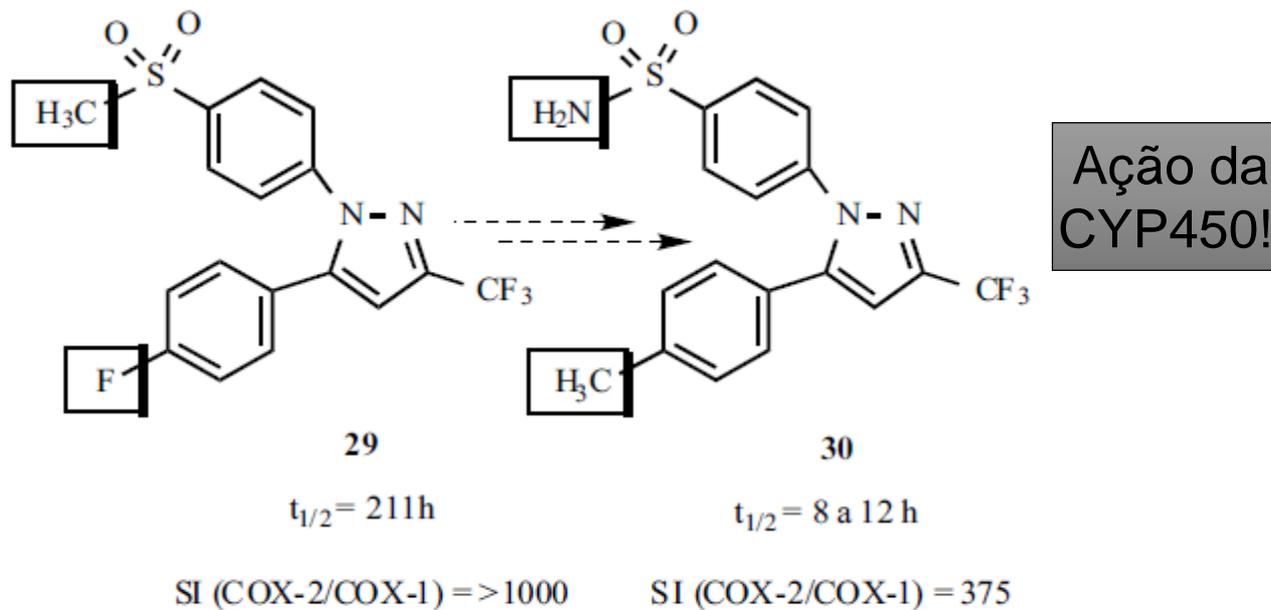
Mecanismos diferentes...

Ação sinérgica antiparasitária!

EXEMPLOS DE SUCESSO!

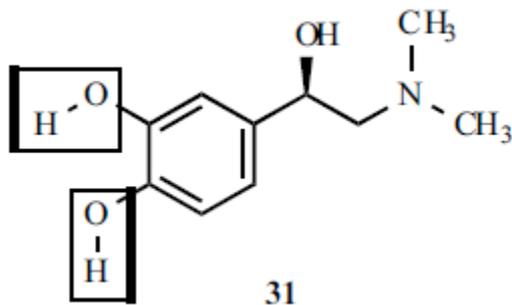
Exemplo – bioisosterismo!

Novos anti-inflamatórios:

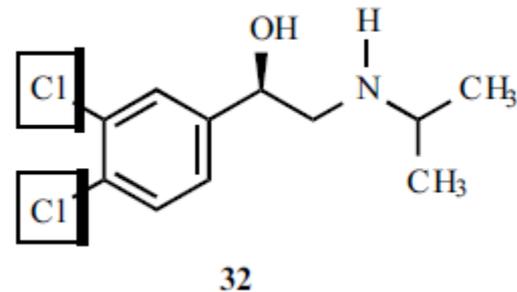


Exemplo- bioisosterismo!

Aprimoramento de simpatomiméticos



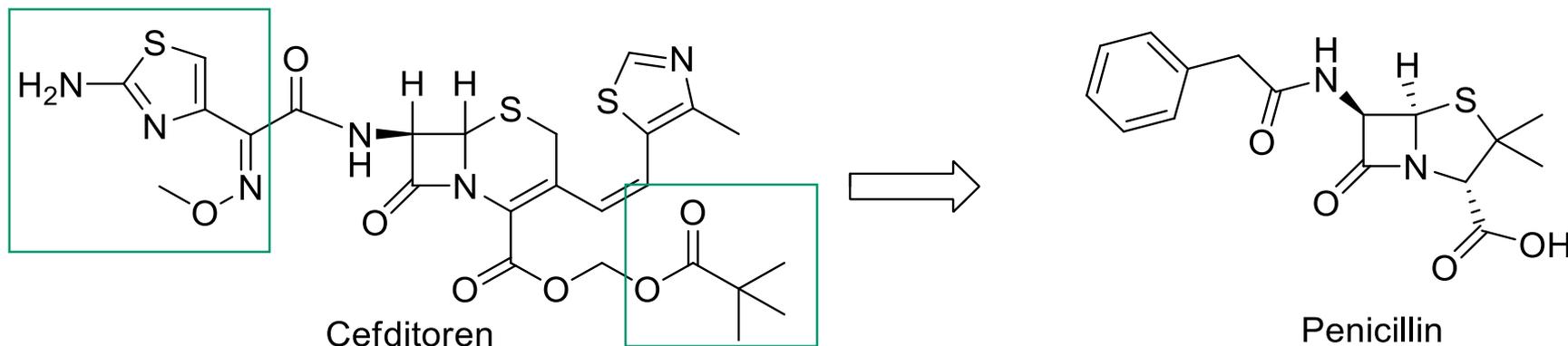
isoproterenol



dicloroisoproterenol

Aumento de $t_{1/2}$ vida

Exemplo: Bioisosterismo+ Latenciação

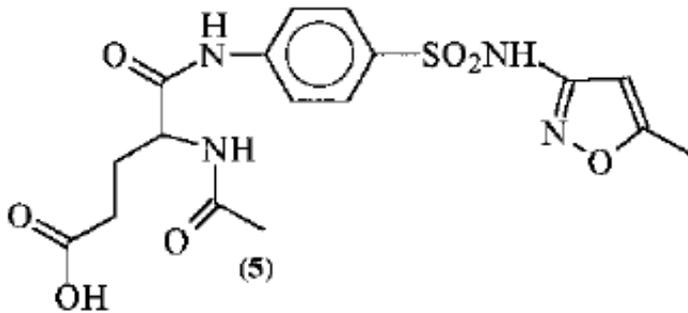


Pneumonia, infecções dérmicas

Antimicrobiano – Pró-fármaco + bioisómero

Soma de estratégias – derivado não-óbvio

Exemplo- latenciação!

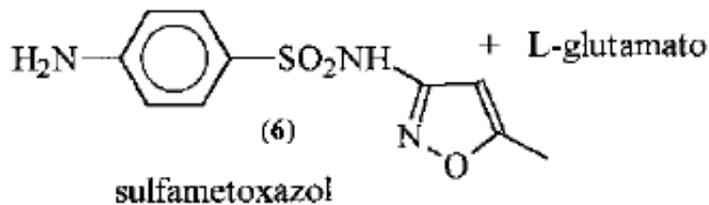


N-acetil-L- γ -glutamilsulfametoxazol

↓
acilase

acetato + L- γ -glutamilsulfametoxazol

↓
 γ -glutamiltranspeptidase

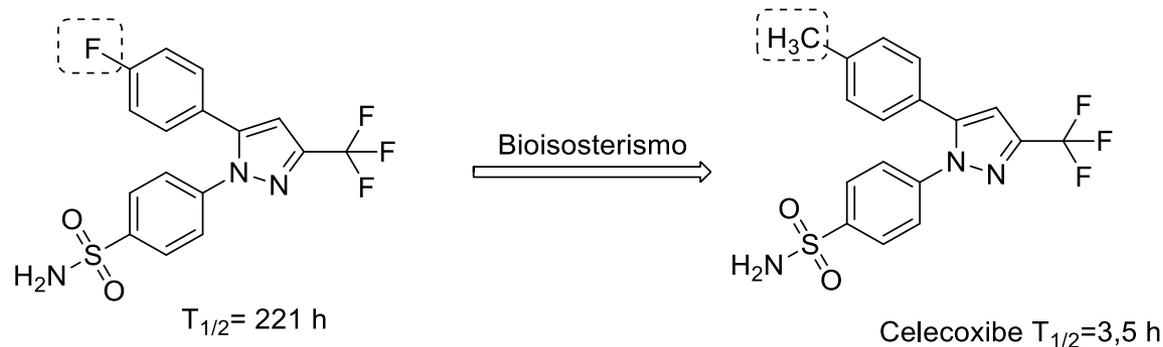


Redução da toxicidade!

Antibiótico de ação renal

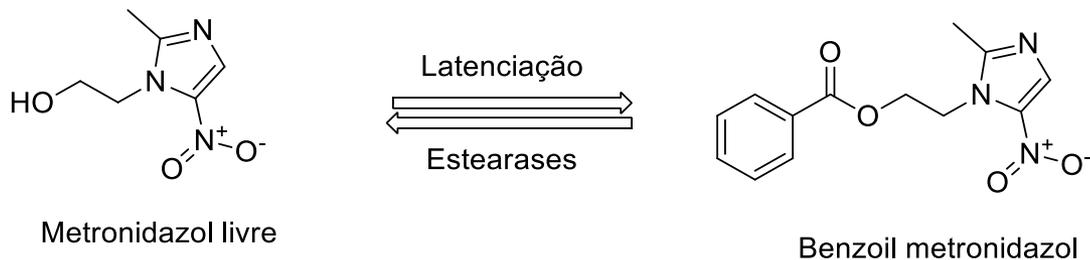
Recapitulando....

Bioisosterismo

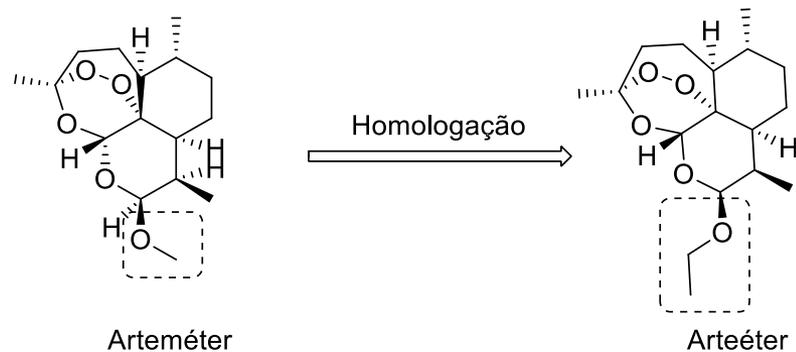


Fonte: *Journal of medicinal chemistry*. 2011 Apr 28;54(8):2529-91

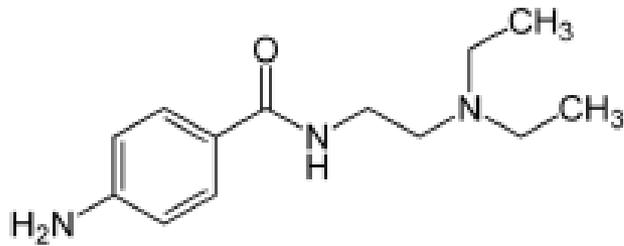
Latenciação



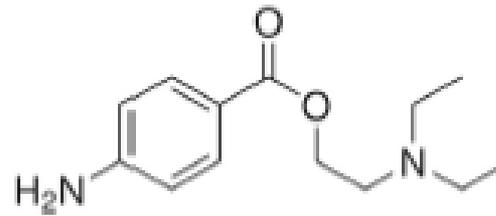
Homologação



Para pensar....



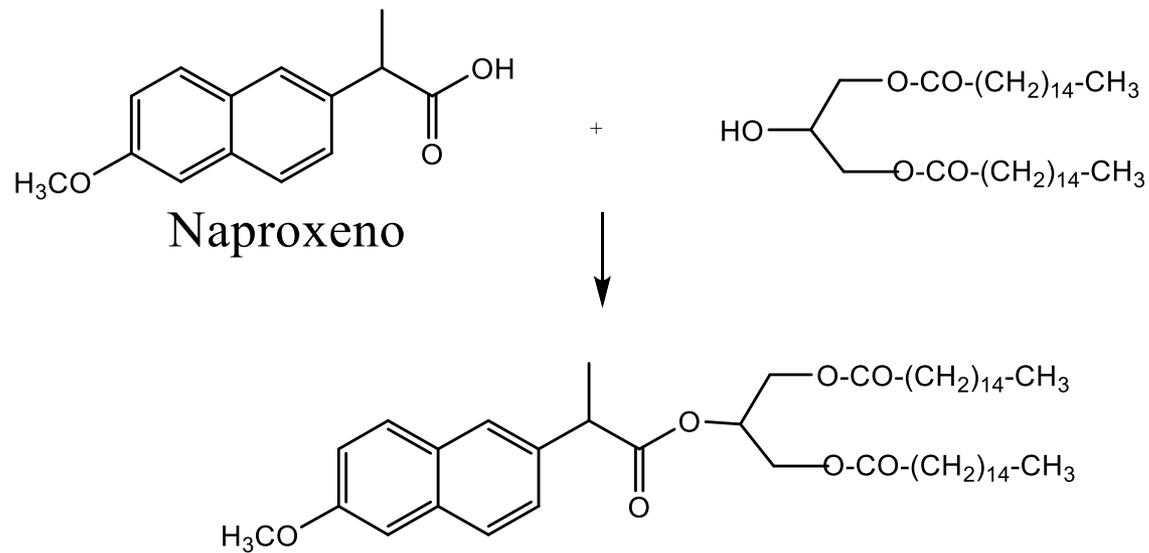
Procainamida



Procaina

Qual estratégia???

Para pensar...



Qual estratégia???

Latenciação

REVISÃO

O PROCESSO DE LATENCIAÇÃO NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

Chung Man Chin

Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - CP 502 - 14801-902 - Araraquara - SP

Elizabeth Igne Ferreira

Departamento de Farmácia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - CP 66083 - 05389-970 - São Paulo - SP

Recebido em 5/9/97; aceito em 1/4/98

Latenciação

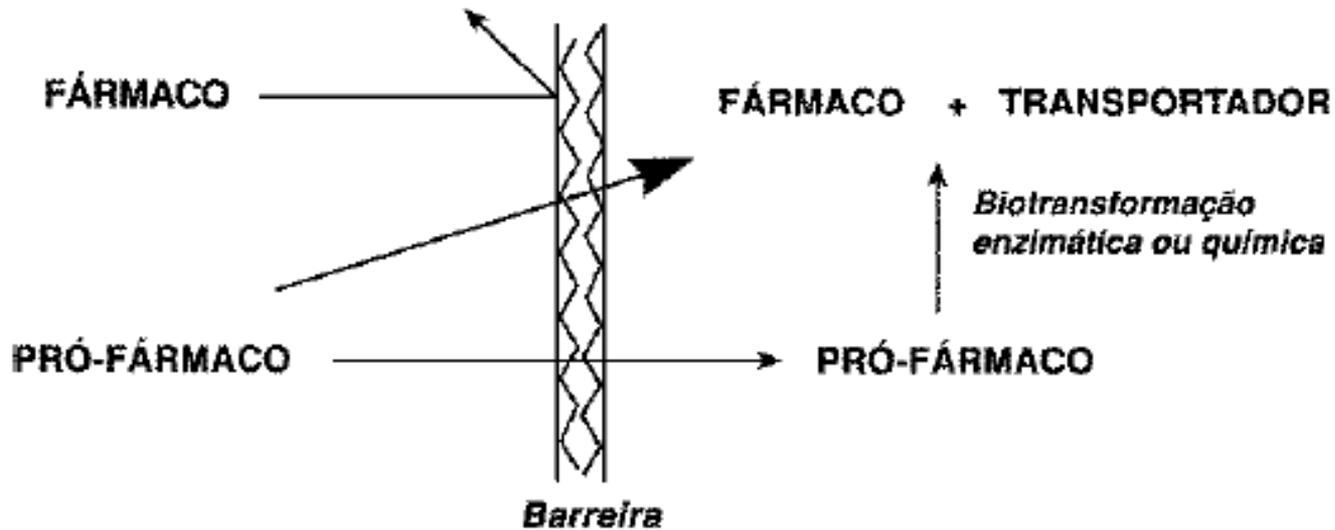
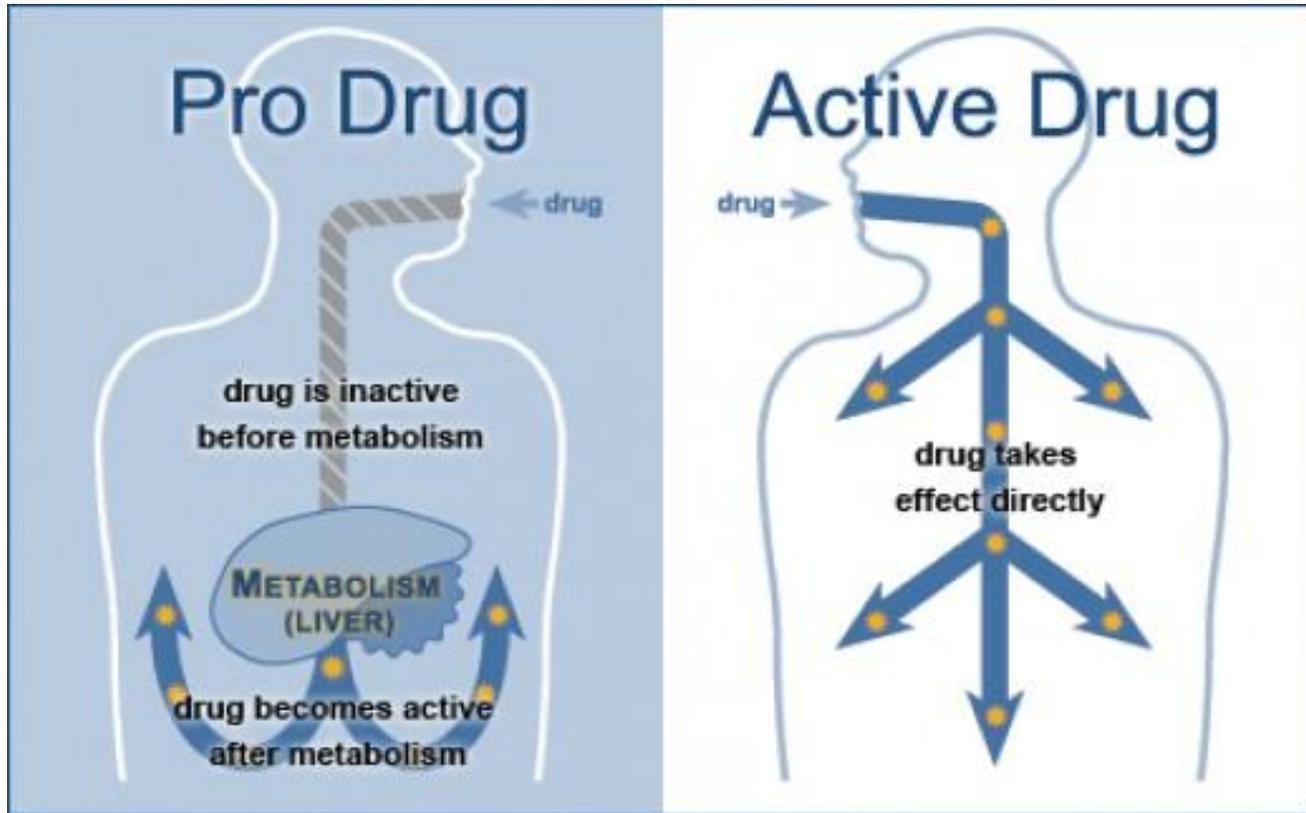


Figura 1. Representação esquemática do conceito de pró-fármacos³.

Latenciação

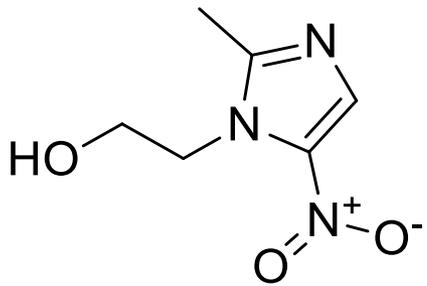


Disponível em: <http://eparmacology.hubpages.com/hub/Pharmacological-Effects-Prodrugs-Definition-Examples-and-Sources-of-Drug-Information>

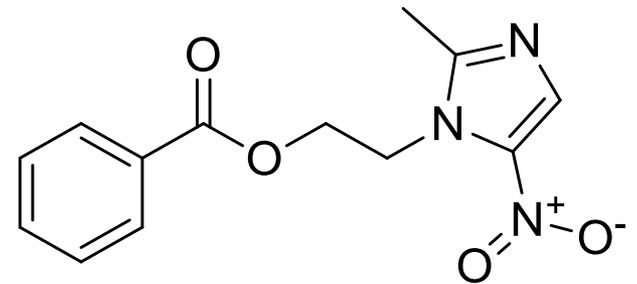
Considerações para o desenvolvimento de pró-fármacos

- Existência de grupos funcionais no fármaco capazes de sofrer derivatização;
- Existência de mecanismos e/ou sistemas no organismo capazes de bioativar o pró-fármaco;
- Uma transformação metabólica particular pode ser espécie-específica;
- Facilidade e simplicidade de síntese e purificação do pró-fármaco;
- Estabilidade química do pró-fármaco;
- Regeneração *in vivo* da molécula do fármaco em quantidades ideais;
- Toxicidades do transportador e do próprio pró-fármaco.

Latenciação



Metronidazol livre

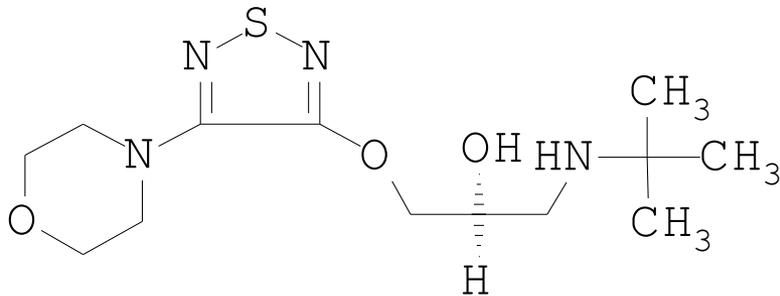


Benzoil metronidazol

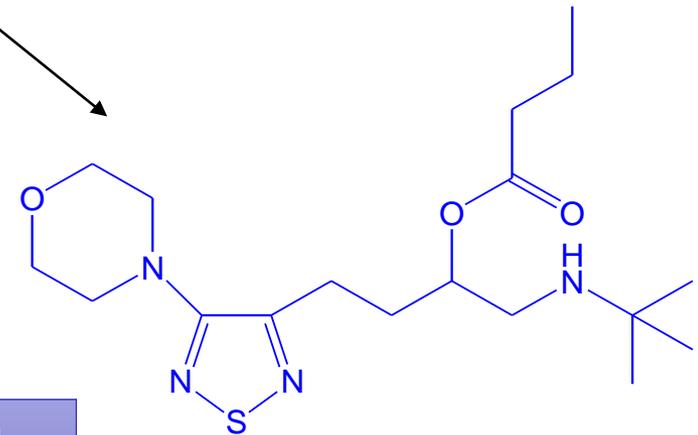
Aplicações práticas:

- Aumentar lipofilicidade,
- Aumentar duração dos efeitos farmacológicos,
- Aumentar especificidade,
- Diminuir toxicidade,
- Aperfeiçoar formulação farmacêutica.

Caso timolol



Timolol – protonado em pH fisiológico
Log P = -0,04



Butiril – aumento da lipofilicidade

Butiril-timolol

Classificação de Pró-fármacos

Wermuth

- Transportadores ou clássicos
- Bioprecursores
- Mistos
- Dirigidos