FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

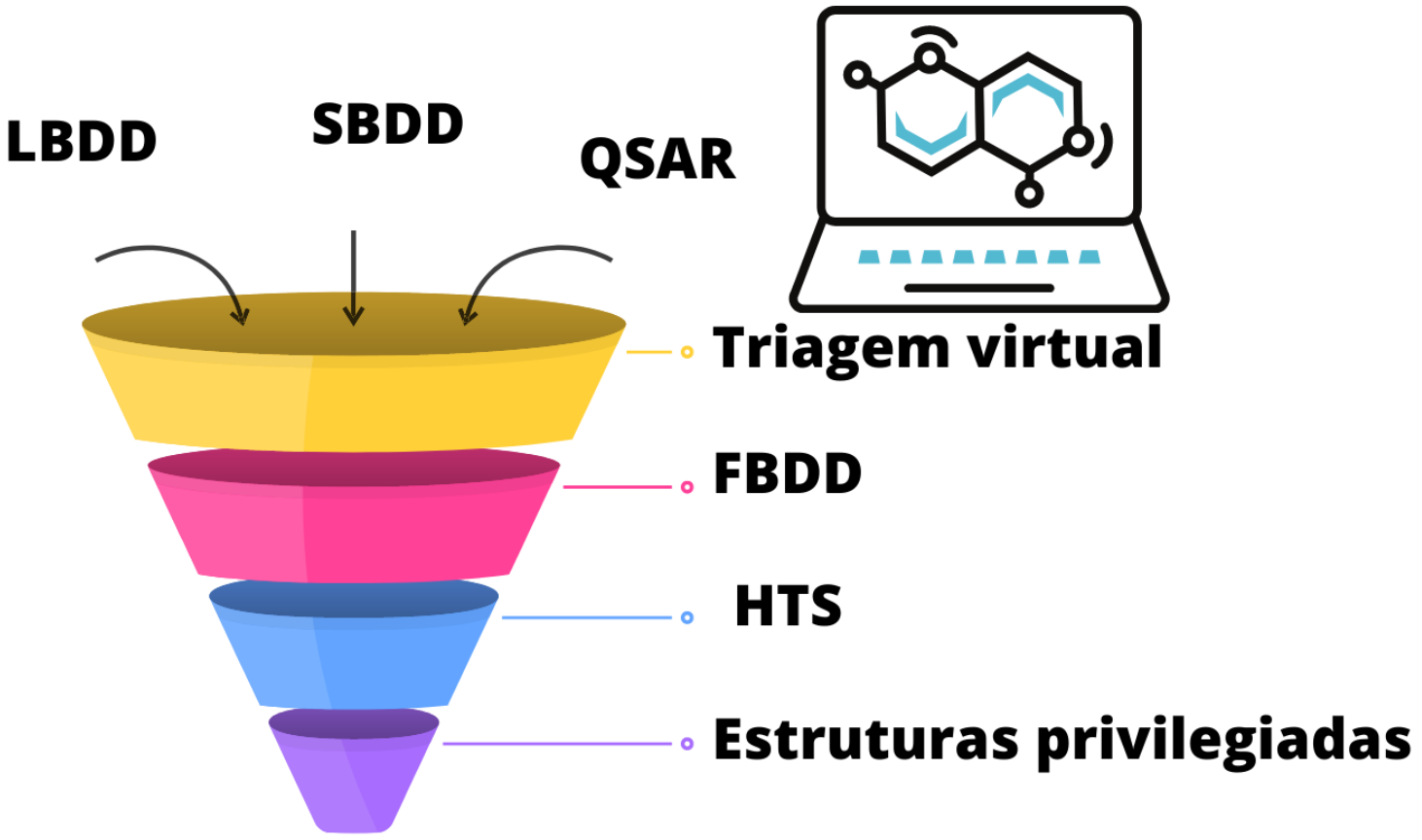
IDENTIFICAÇÃO DO ALVO, DO HIT E DO *LEAD E OTIMIZAÇÃO*

Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

2024

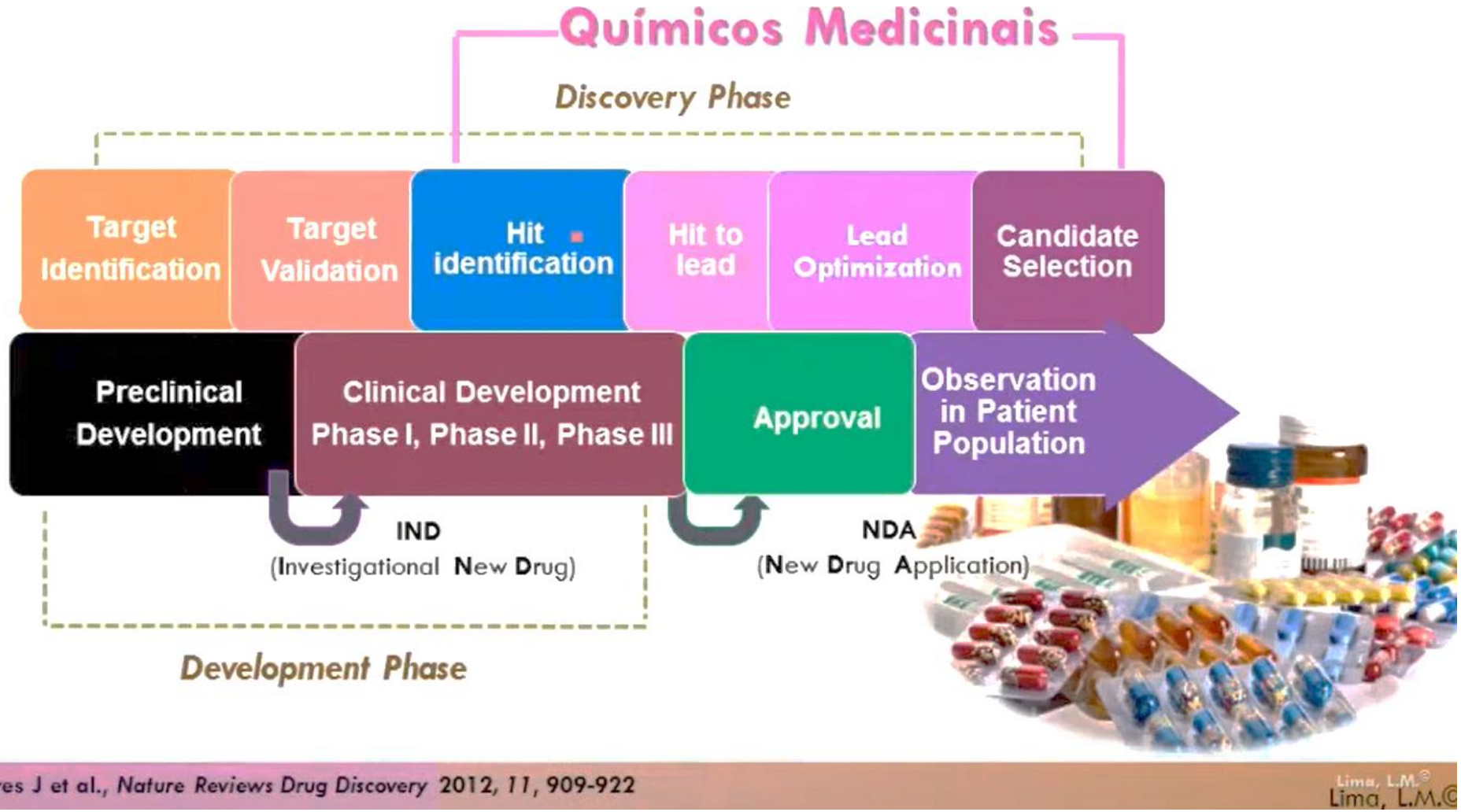
Estratégias na busca por compostos líderes



OTIMIZAÇÃO

Modificações Moleculares

Estratégias na busca por compostos líderes

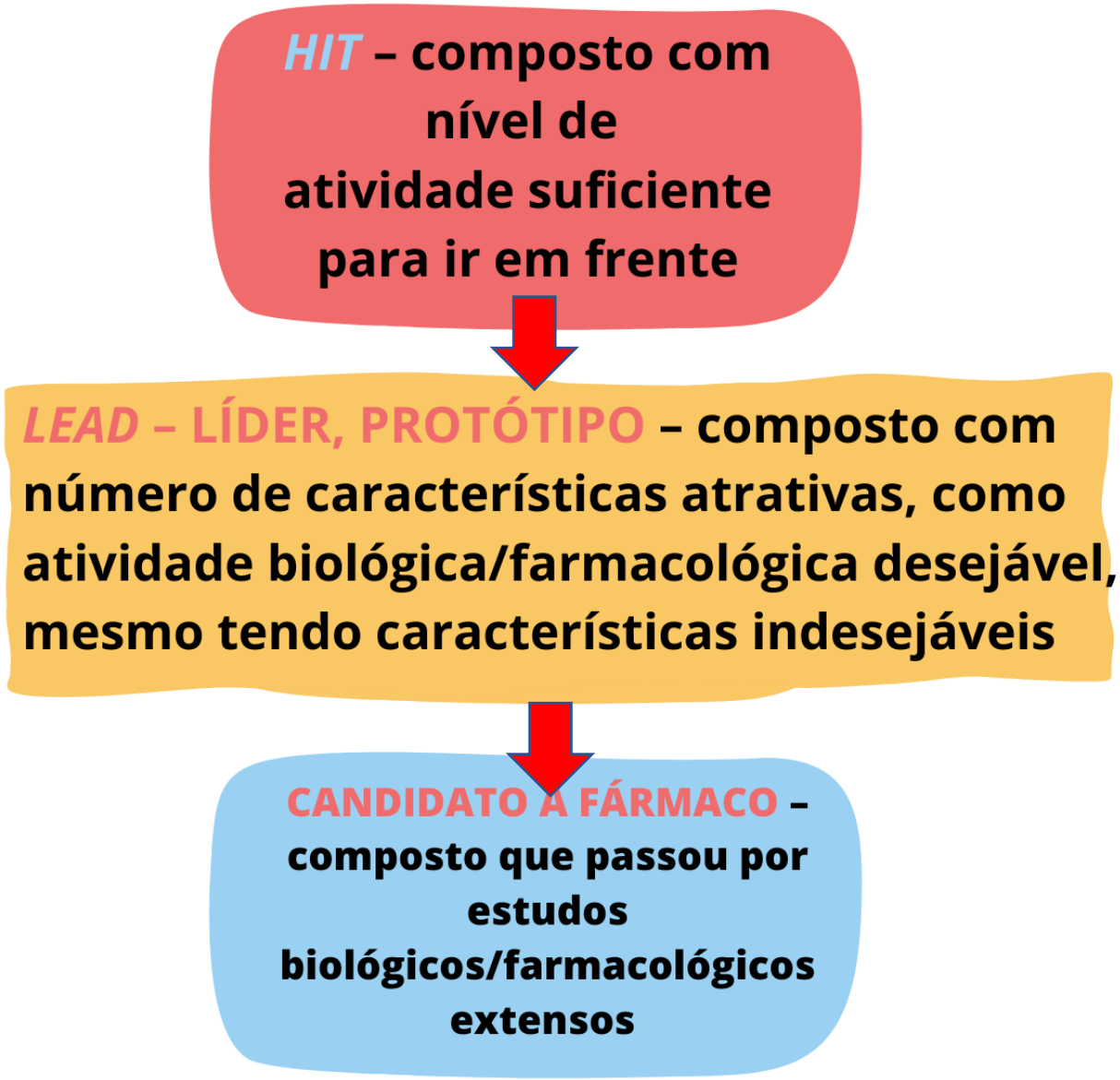


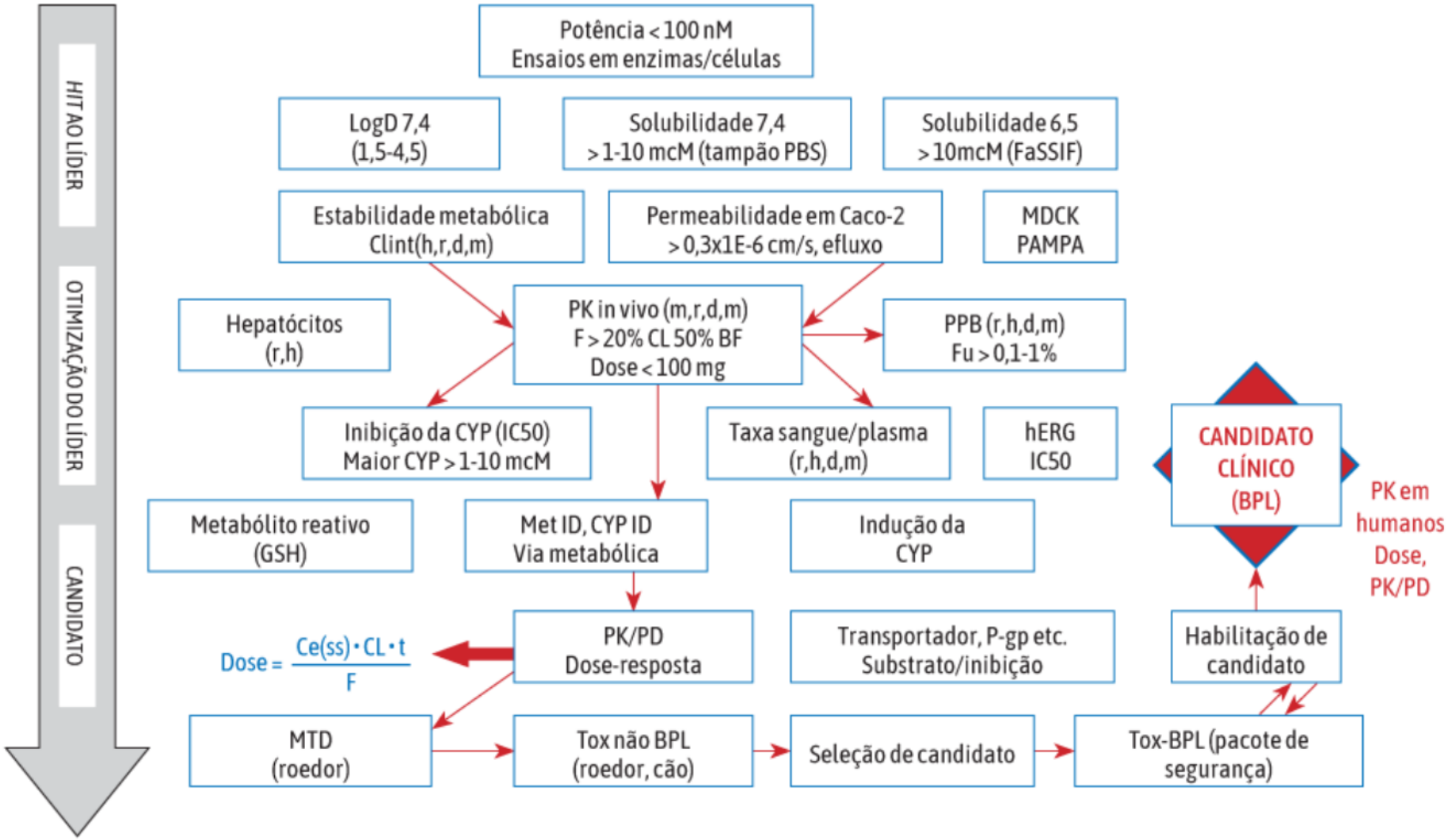
Palestra: Química Farmacêutica e Medicinal: desafios e contribuição brasileira
Palestrante: Profa. Lídia Moreira Lima – UFRJ. 2023.

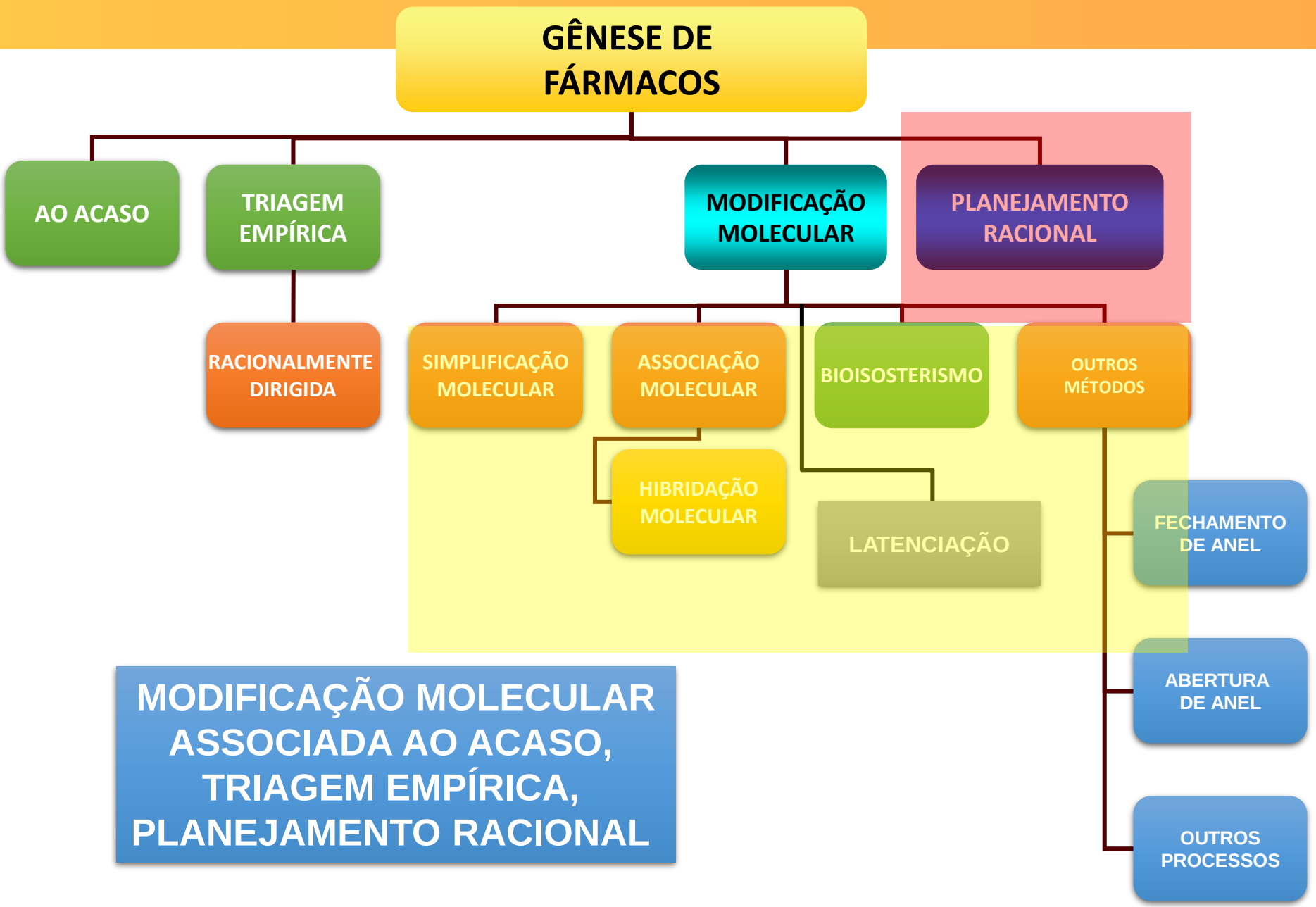
O que é um *HIT*?

O que é um *Lead*?

Quando um Lead torna-se candidato a fármaco?

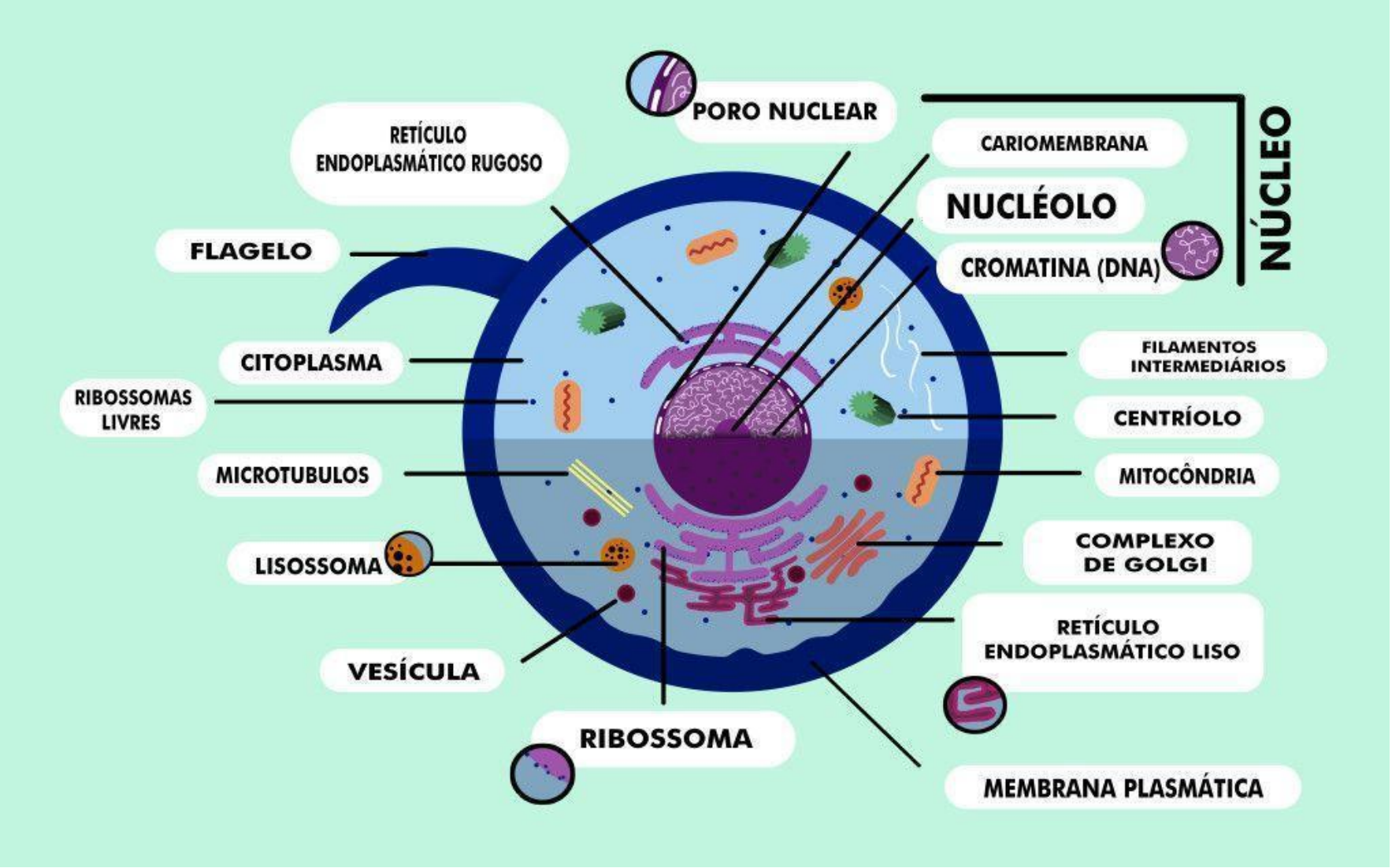



HIT AO LÍDER
OTIMIZAÇÃO DO LÍDER
CANDIDATO
Potência < 100 nM
Ensaios em enzimas/células
LogD 7,4
(1,5-4,5)
Solubilidade 7,4
> 1-10 mcM (tampão PBS)
Solubilidade 6,5
> 10mcM (FaSSIF)
Estabilidade metabólica
Clint(h,r,d,m)
Permeabilidade em Caco-2
> 0,3x1E-6 cm/s, efluxo
MDCK
PAMPA
Hepatócitos
(r,h)
PK in vivo (m,r,d,m)
F > 20% CL 50% BF
Dose < 100 mg
PPB (r,h,d,m)
Fu > 0,1-1%
Inibição da CYP (IC50)
Maior CYP > 1-10 mcM
Taxa sangue/plasma
(r,h,d,m)
hERG
IC50
CANDIDATO
CLÍNICO
(BPL)
PK em
humanos
Dose,
PK/PD
Metabólito reativo
(GSH)
Met ID, CYP ID
Via metabólica
Indução da
CYP
Dose = Ce(ss) · CL · t / F
PK/PD
Dose-resposta
Transportador, P-gp etc.
Substrato/inibição
Habilitação de
candidato
MTD
(roedor)
Tox não BPL
(roedor, cão)
Seleção de candidato
Tox-BPL (pacote de
segurança)



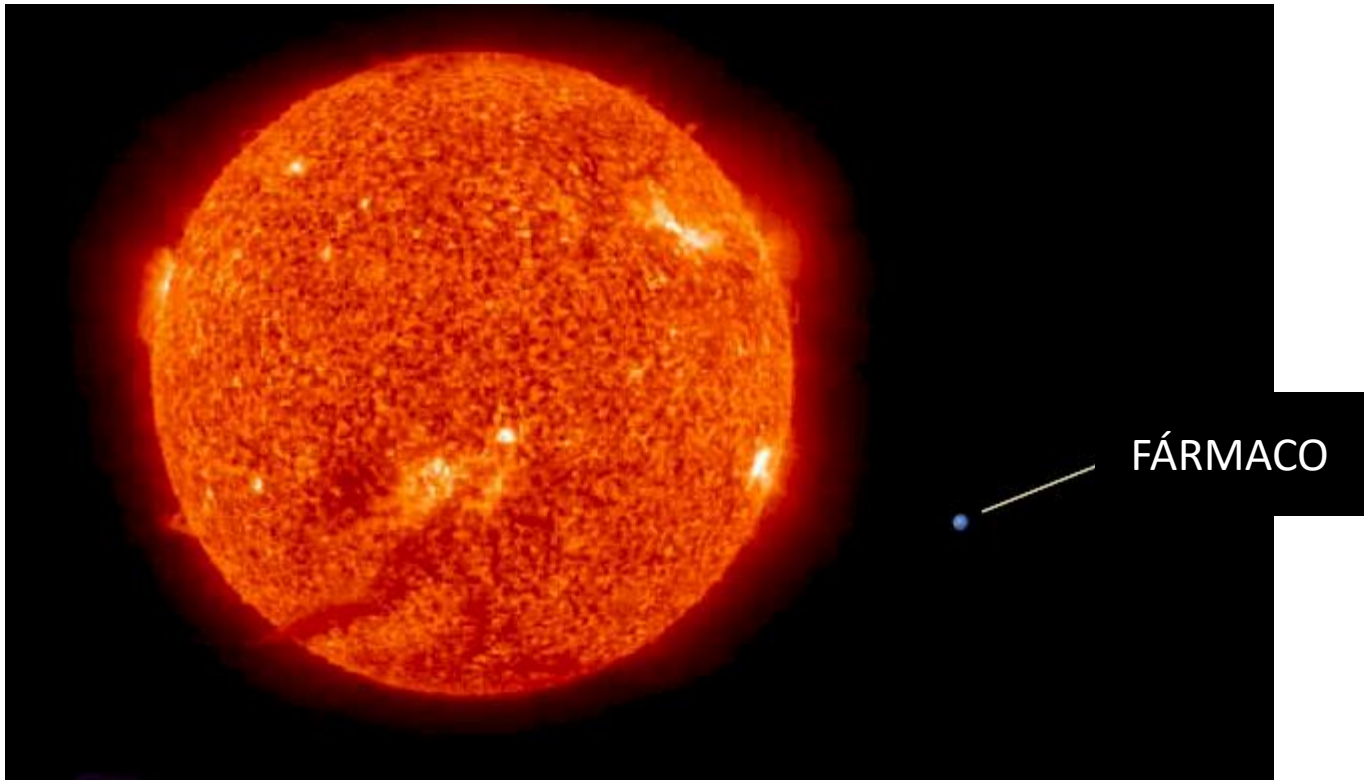
MODIFICAÇÃO MOLECULAR ASSOCIADA AO ACASO, TRIAGEM EMPÍRICA, PLANEJAMENTO RACIONAL

ESTRUTURA CELULAR



cerca de 37 trilhões de células

FÁRMACO *VERSUS* CÉLULA



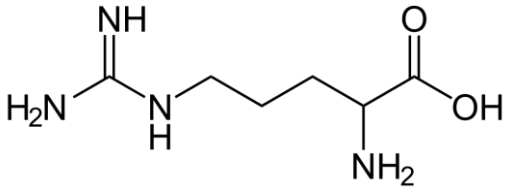
- Estruturas a nível molecular;
- Alvos: receptores, enzimas, proteínas, ácidos nucleicos;
- Grupos químicos.

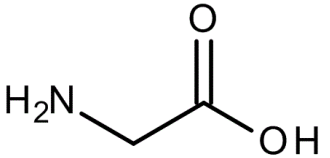
Oxford, University Press, 2013.

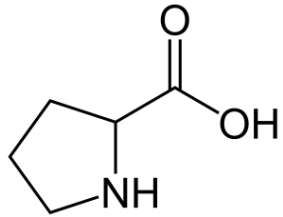
PROTEÍNAS

- Estruturais
- **Transporte**
- **Enzimas e receptores**

Synthesized in the human body			Essential to the diet		
Amino acid	Codes Three-letter	One-letter	Amino acid	Codes Three-letter	One-letter
Alanine	Ala	A	Histidine	His	H
Arginine	Arg	R	Isoleucine	Ile	I
Asparagine	Asn	N	Leucine	Leu	L
Aspartic acid	Asp	D	Lysine	Lys	K
Cysteine	Cys	C	Methionine	Met	M
Glutamic acid	Glu	E	Phenylalanine	Phe	F
Glutamine	Gln	Q	Threonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophan	Trp	W
Proline	Pro	P	Valine	Val	V
Serine	Ser	S			
Tyrosine	Tyr	Y			

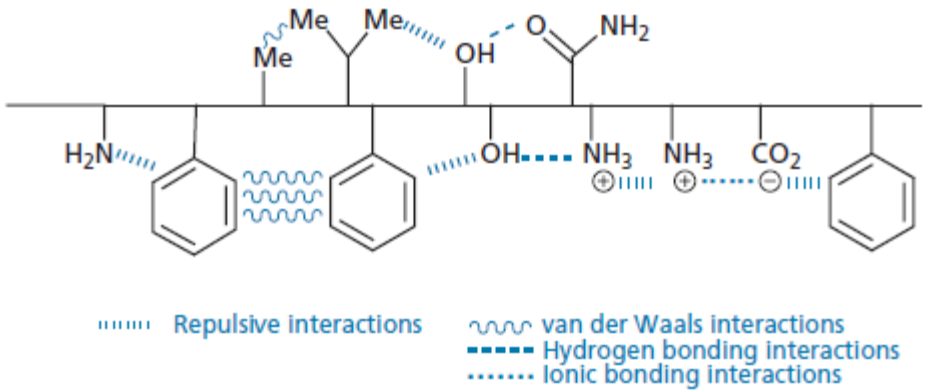




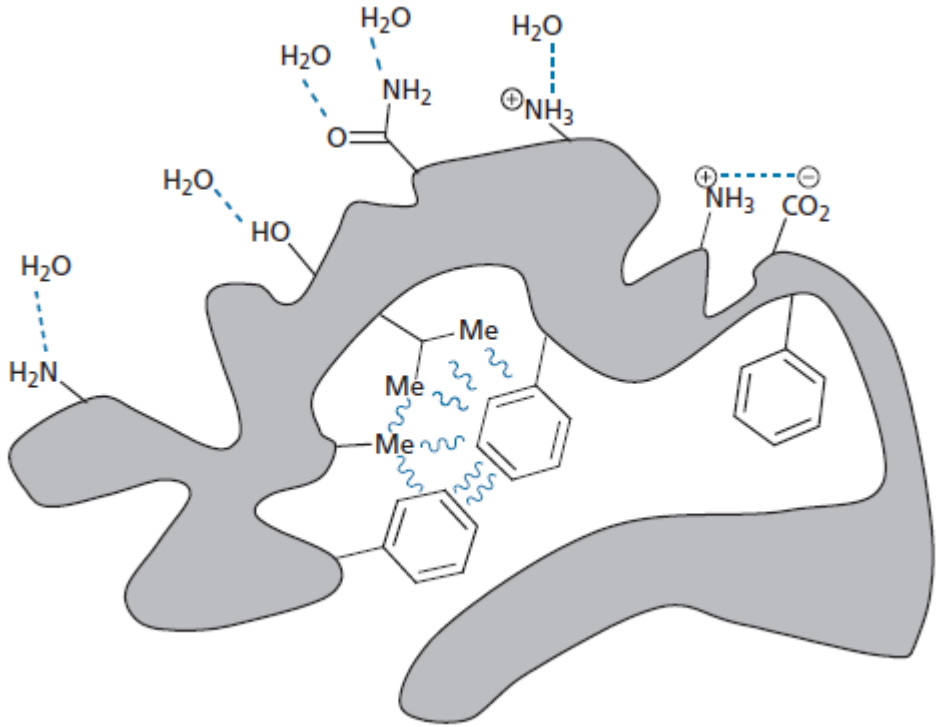


Oxford, University Press, 2013.

PROTEÍNAS



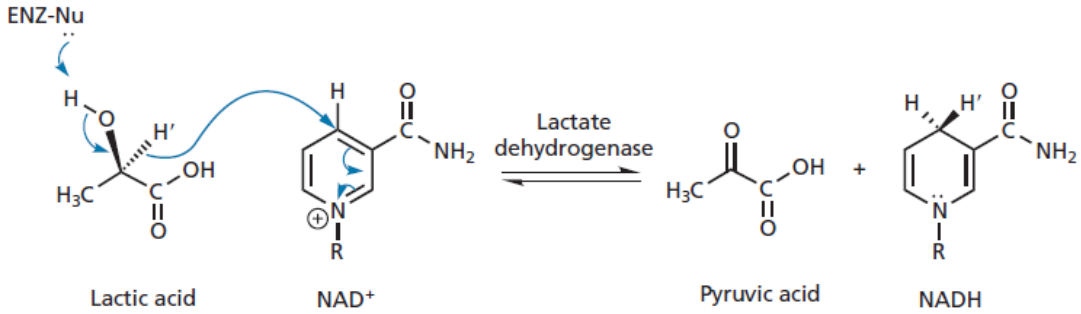
Estrutura terciária



Formação de sítios de ação

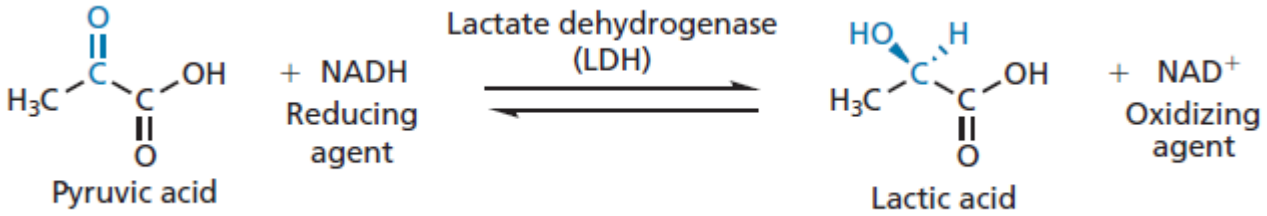
Oxford, University Press, 2013.

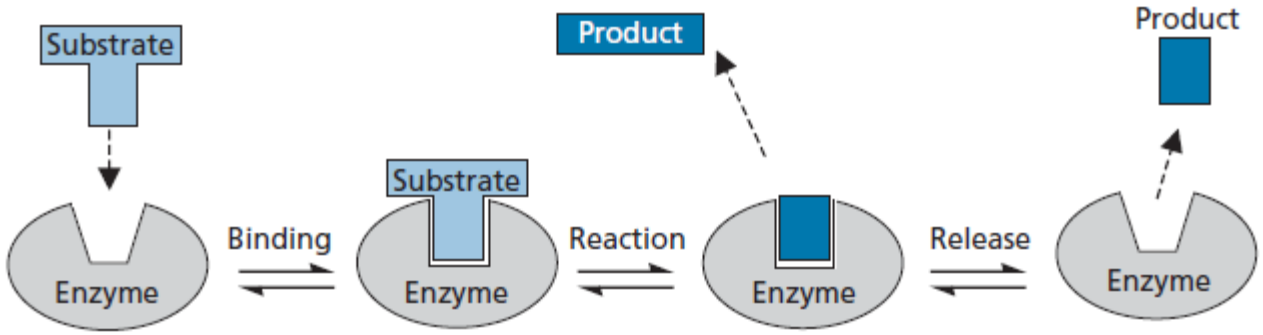
ENZIMAS



Em geral, as enzimas catalisam reações, por proporcionarem interações de ligação, catálise ácido/base, grupos nucleofílicos e cofatores.

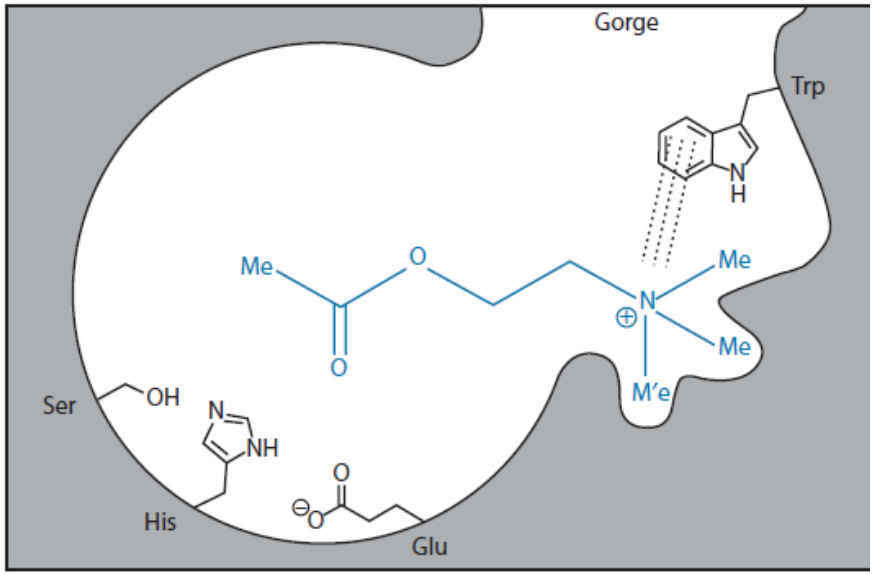
- Catalisam reações

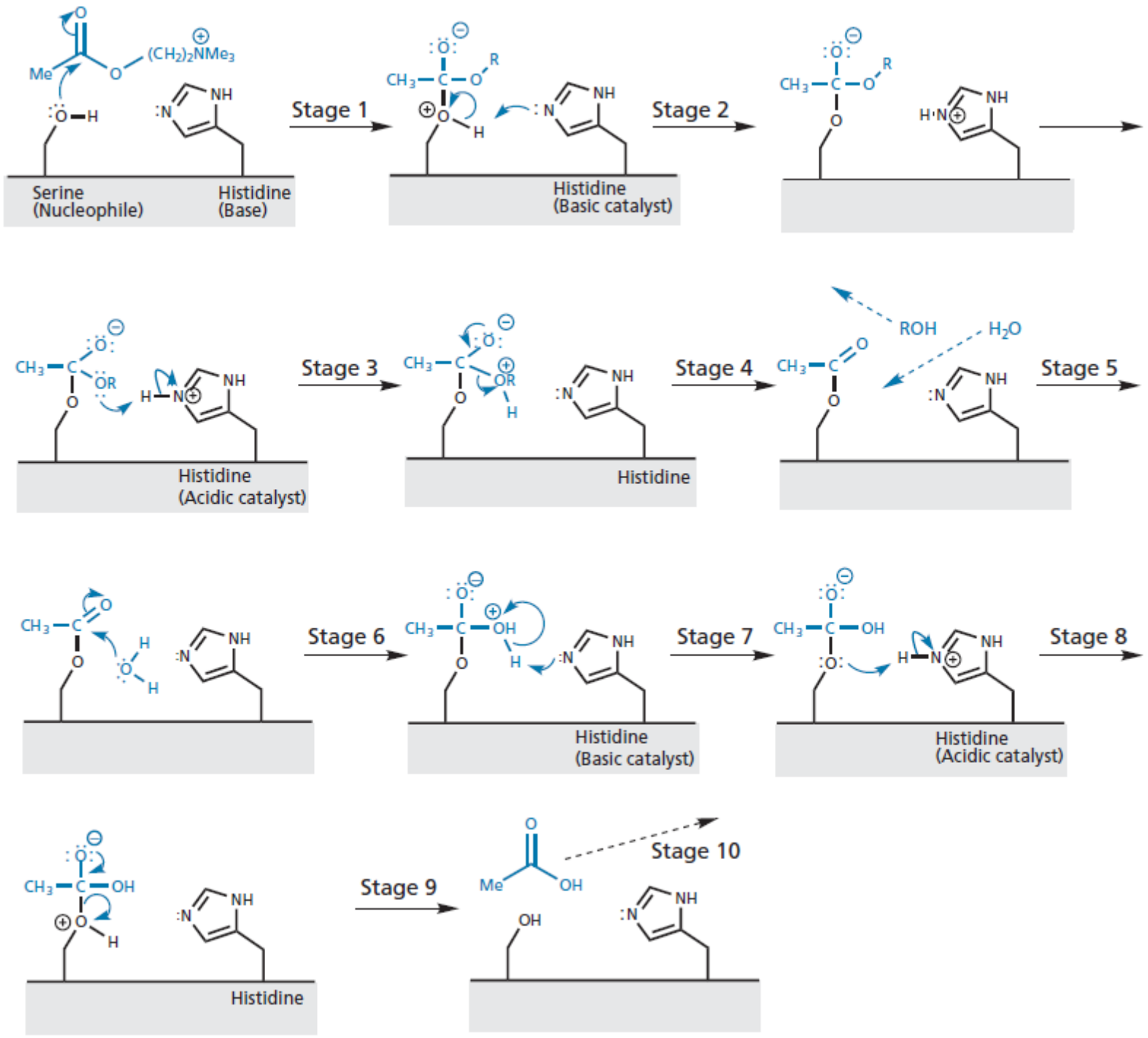




Oxford, University Press, 2013.

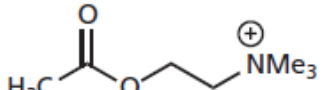
ENZIMAS
EXEMPLO



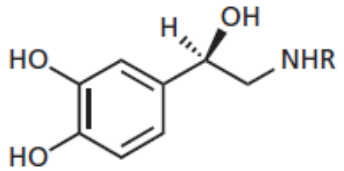


RECEPTORES

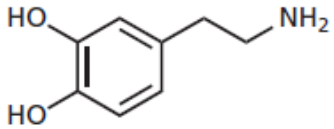
- Ligantes ativam respostas



Acetylcholine

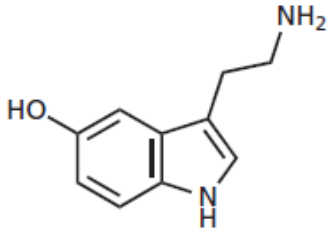


R=H Noradrenaline
R=Me Adrenaline

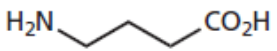


Dopamine

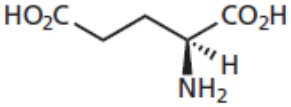
Glycine



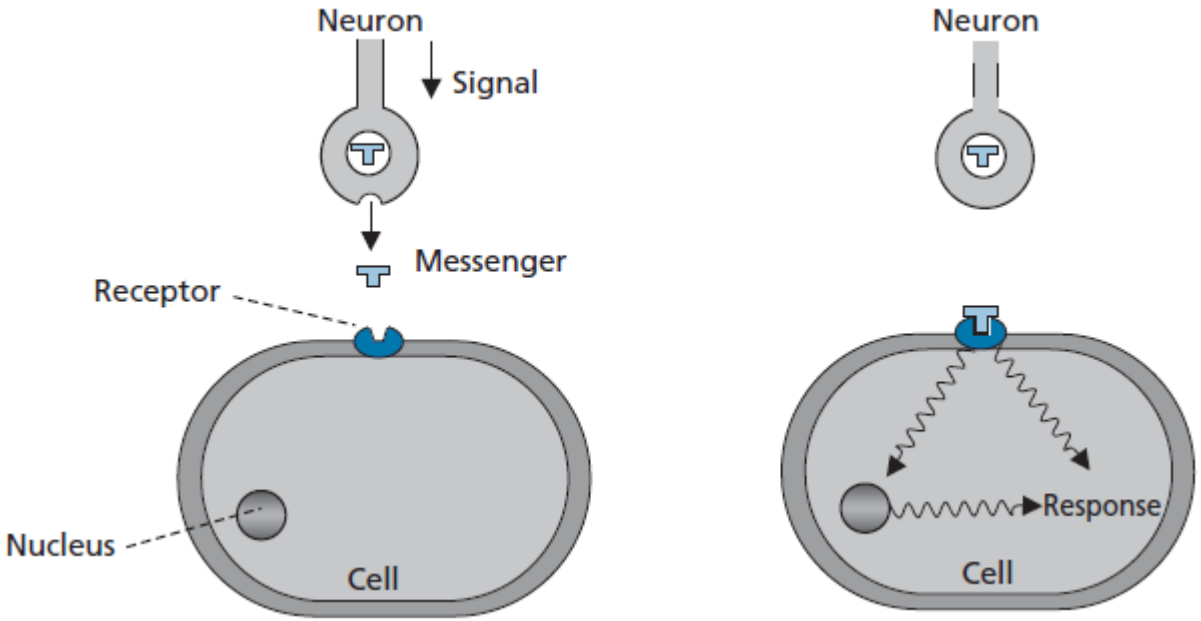
Serotonin



γ-Aminobutyric acid



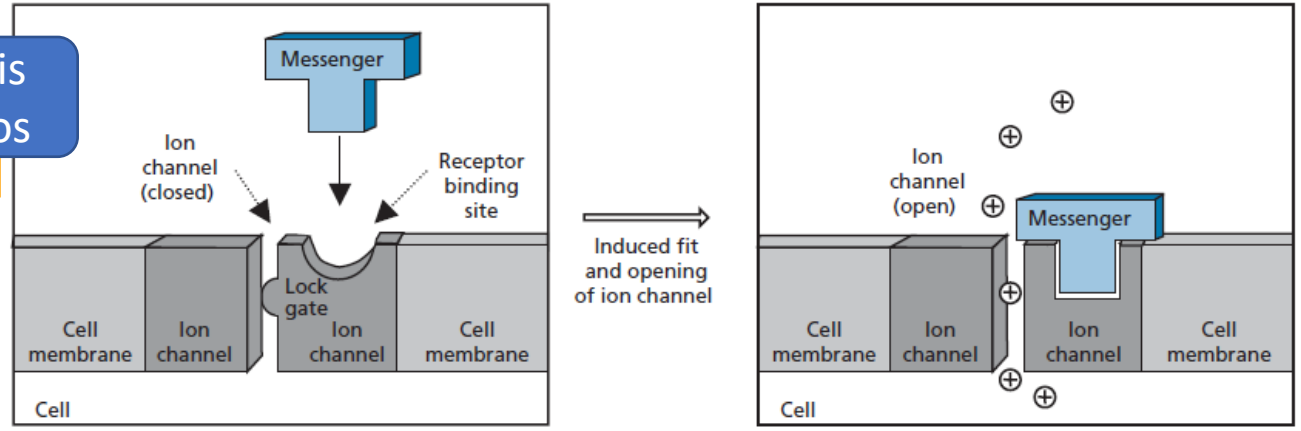
Glutamic acid



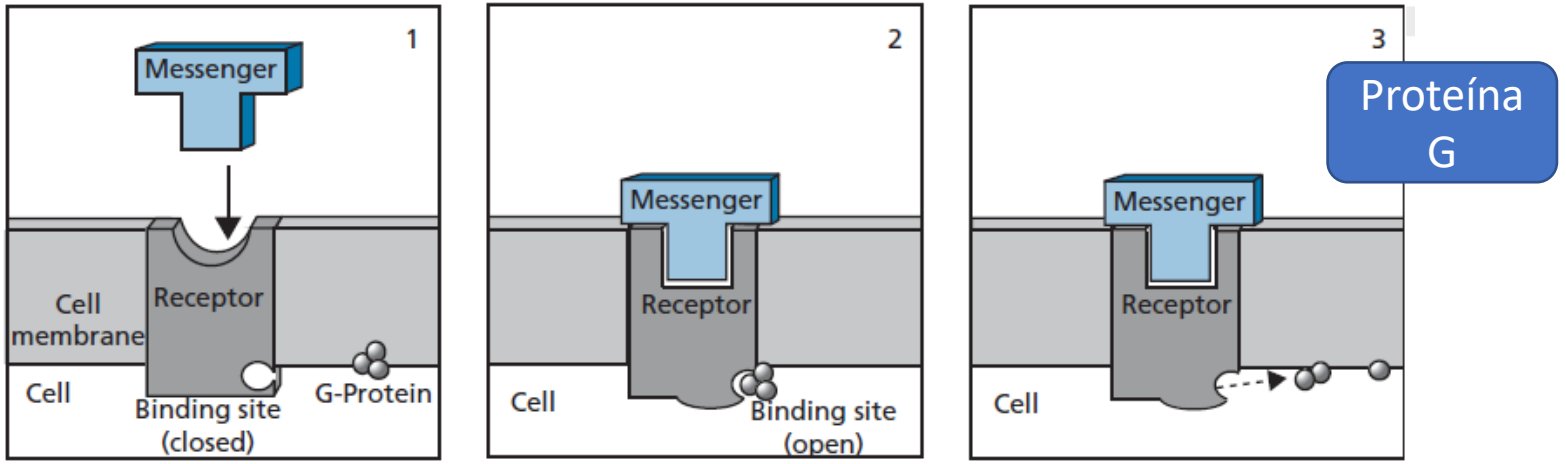
Oxford, University Press, 2013.

RECEPTORES

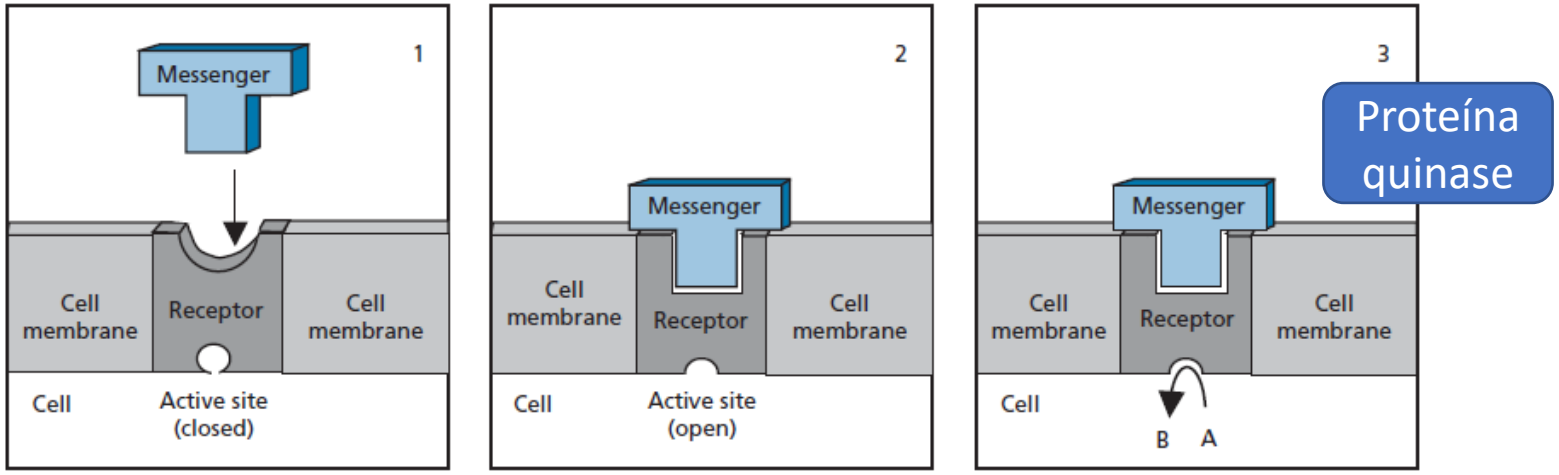
Canais iônicos



Proteína G



Proteína quinase



1. ESCOLHA DA DOENÇA

FONTE: PATRICK, 2008

2. ESCOLHA DO ALVO

1. Tipo do alvo
   - Receptor
   - Enzima
   - Ácidos nucleícos
   - Lipídeos
   - Carboidratos

Muitos alvos ainda não identificados

Avanços na genômica e proteômica auxiliam na identificação de novos alvos promissores

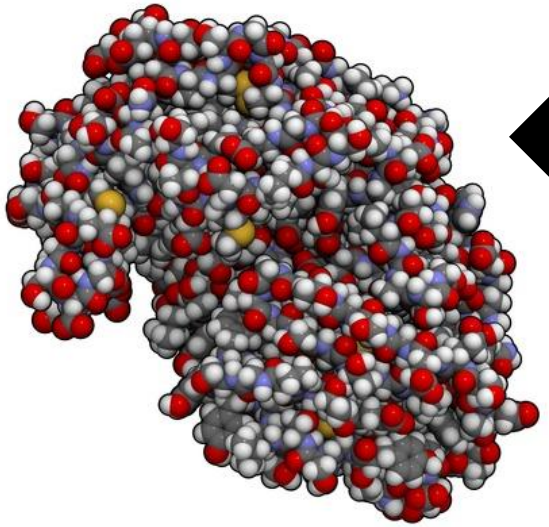
Novos alvos, sem ligantes

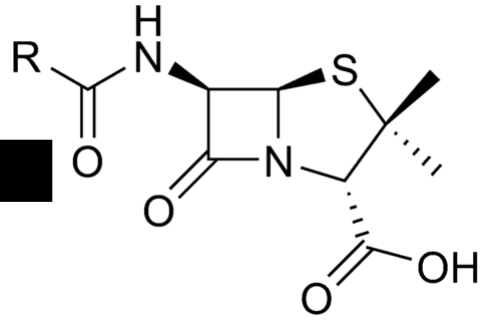
Oxford, University Press, 2013.

Receptores órfãos

2. ESCOLHA DO ALVO

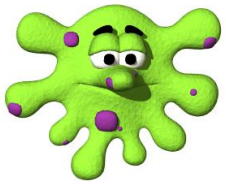
2. Especificidade e seletividade entre espécies





penicilina

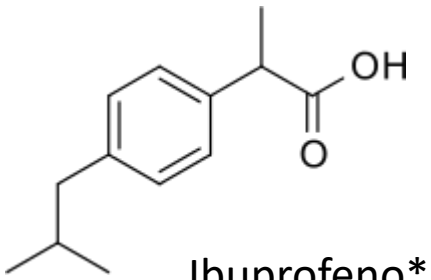
Proteínas de ligação à penicilina



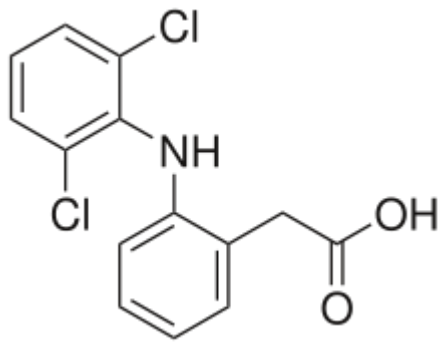
Oxford, University Press, 2013.

2. ESCOLHA DO ALVO

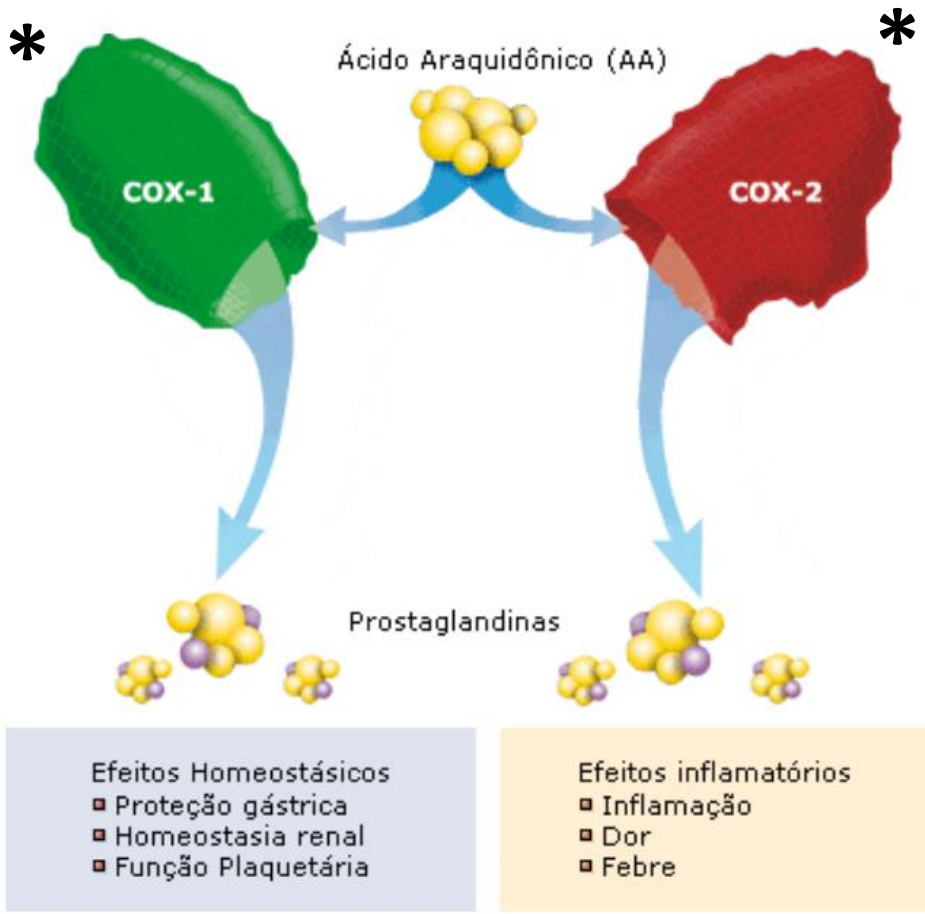
3. Especificidade e seletividade no organismo



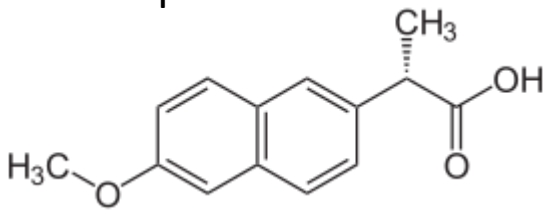
Ibuprofeno*

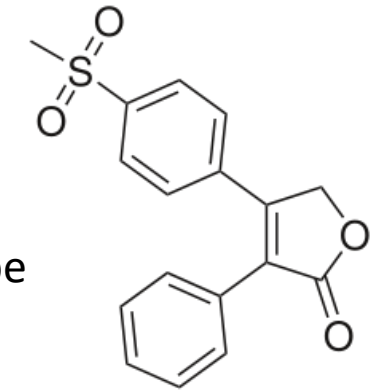


Diclofenaco*



naproxeno

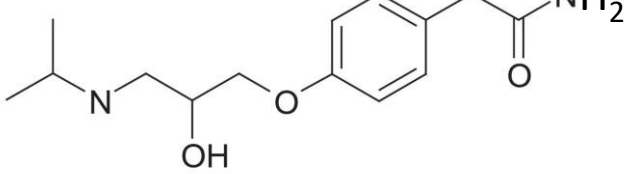




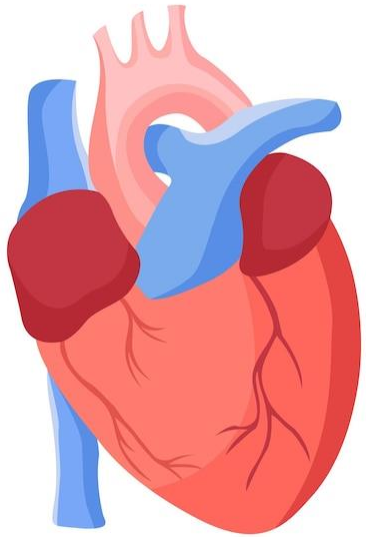
rofecoxibe

2. ESCOLHA DO ALVO

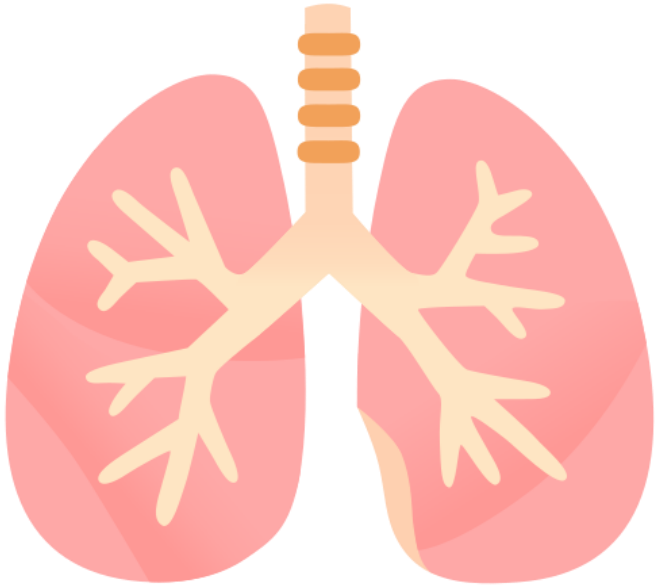
4. Especificidade e seletividade em órgão e tecidos



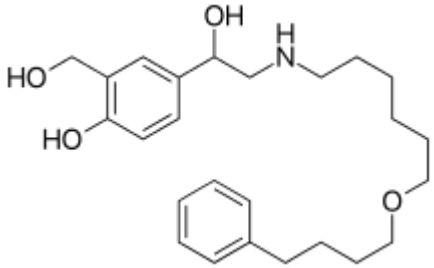
Atenolol



β_1



β_2



salmeterol

Oxford, University Press, 2013.

2. ESCOLHA DO ALVO

5. CUIDADO

Ex.: Hipertensão - Variedade de receptores e enzimas que podem ser alvo no seu tratamento: β1 - adrenoceptores, canais iônicos de cálcio, enzima conversora de angiotensina (ECA), canais iônicos de potássio e receptores de angiotensina II.

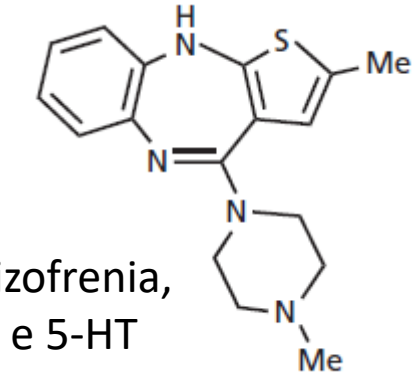
MULTIALVOS

Combinação de fármacos

- Cancer
- HIV

Fármacos promíscuos

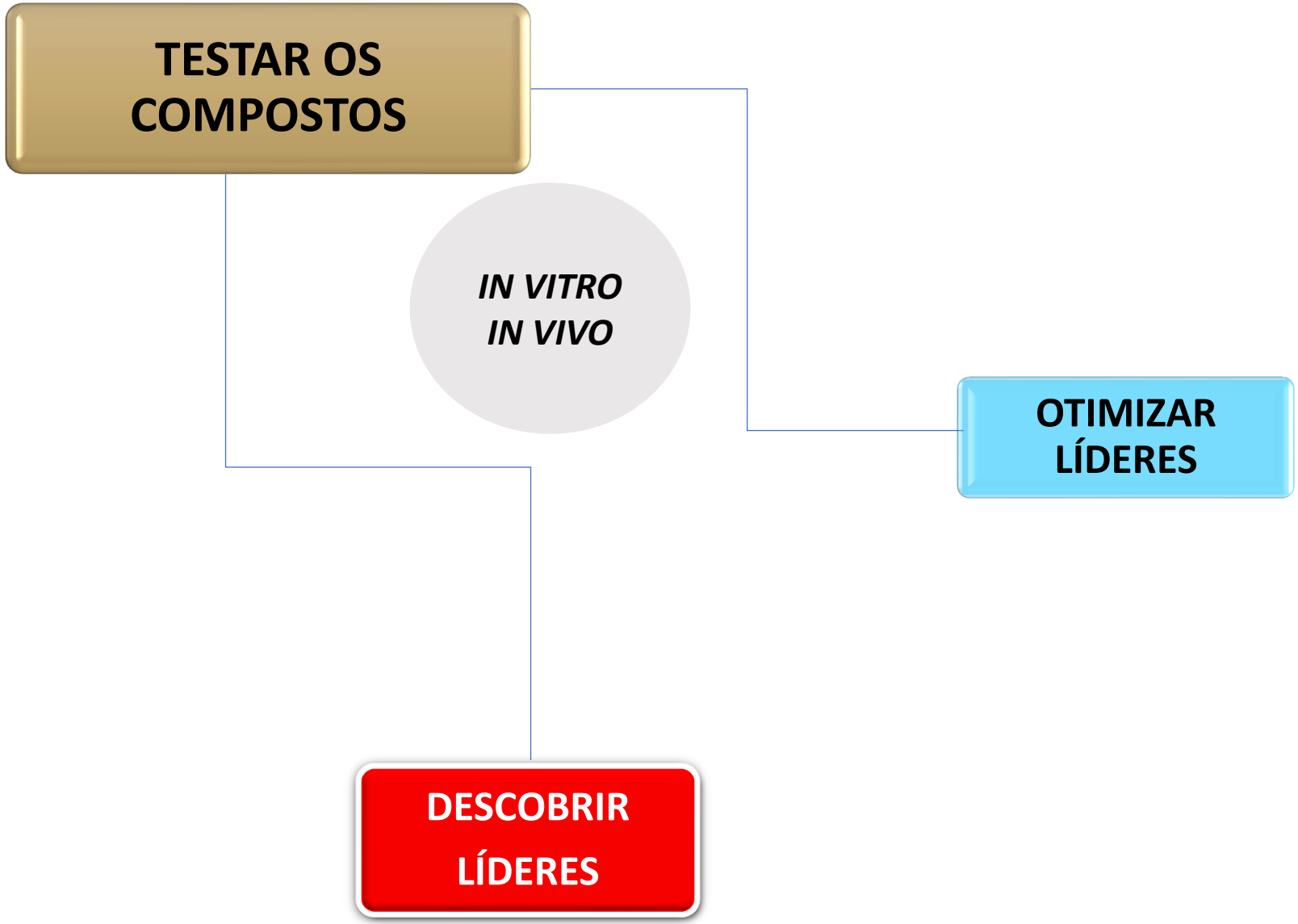
Serotonina, dopamina, muscarina, noradrenalina e histamina



Usada esquizofrenia, ação em DA e 5-HT

olanzapina

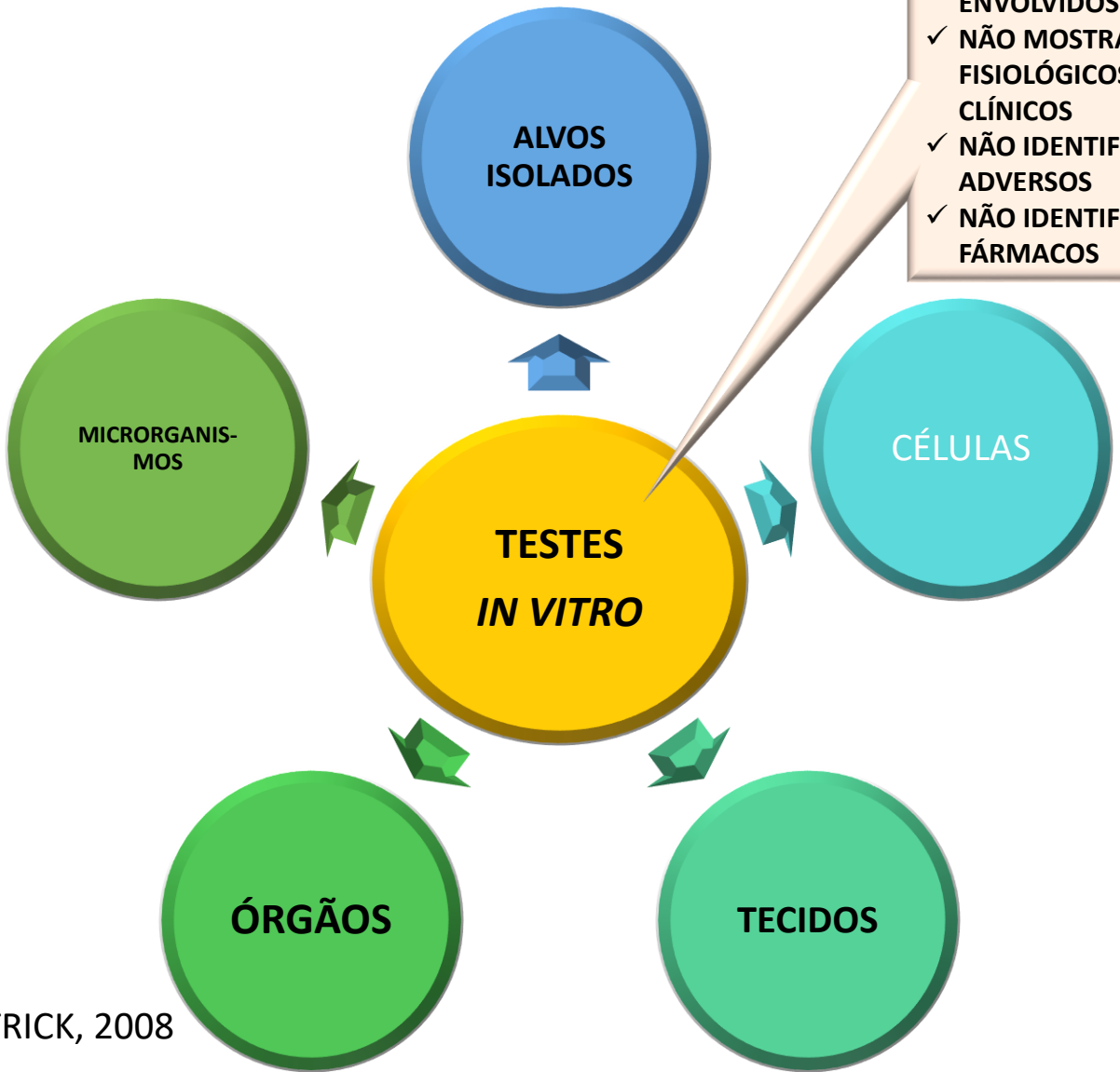
3. TESTES DOS COMPOSTOS



FONTE: PATRICK, 2008

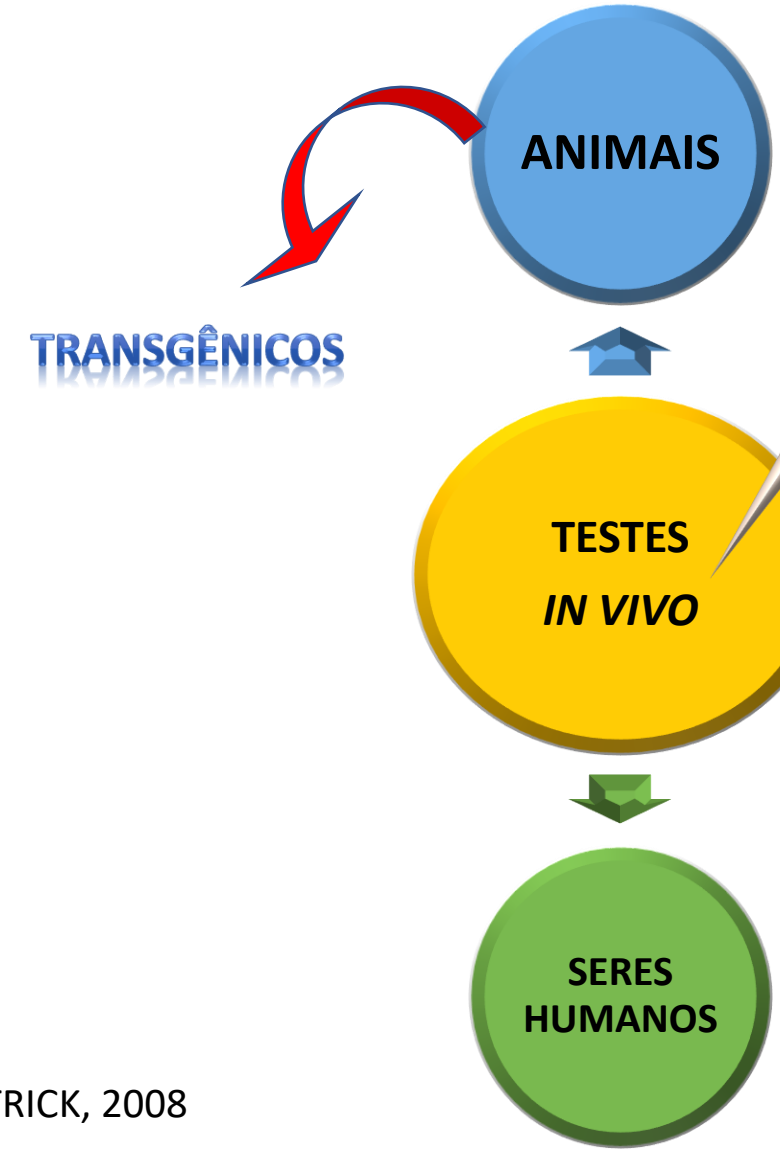
3. TESTES DOS COMPOSTOS

- ✓ TESTES DE ROTINA
- ✓ HTS
- ✓ INTERAÇÃO ALVO-COMPOSTO
- ✓ MENOS FATORES ENVOLVIDOS
- ✓ NÃO MOSTRA EFEITOS FISIOLÓGICOS OU CLÍNICOS
- ✓ NÃO IDENTIFICA EFEITOS ADVERSOS
- ✓ NÃO IDENTIFICA PRÓ-FÁRMACOS



FONTE: PATRICK, 2008

3. TESTES DOS COMPOSTOS

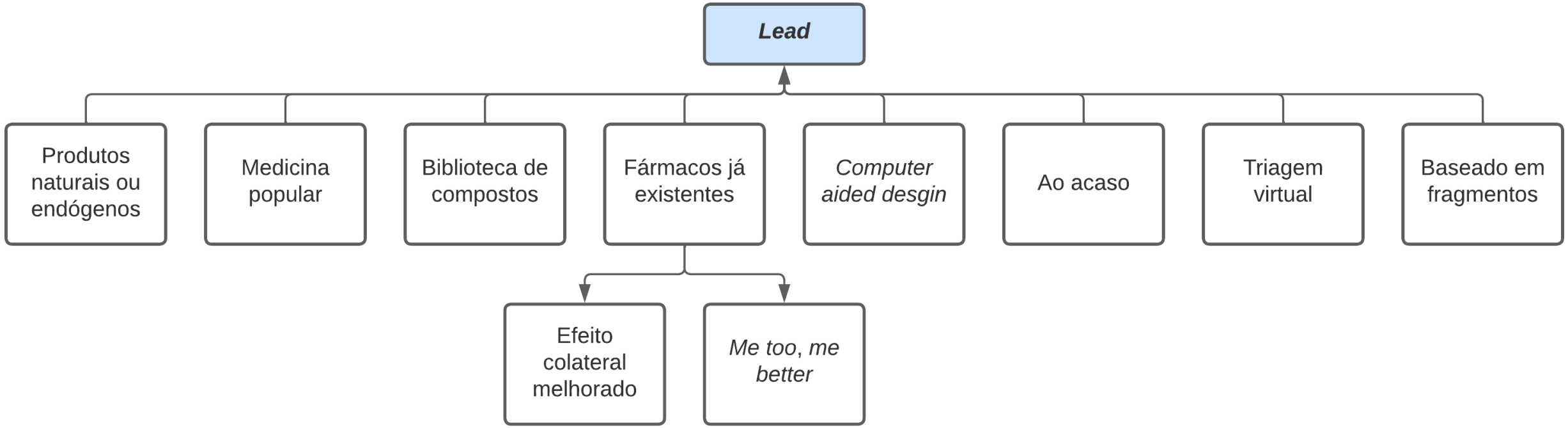


- ✓ COMPOSTO ATINGE ALVO
- ✓ MUITOS FATORES ENVOLVIDOS
- ✓ MEDIDA DE EFEITOS FISIOLÓGICOS OU CLÍNICOS
- ✓ IDENTIFICA EFEITOS ADVERSOS
- ✓ IDENTIFICA PRÓ-FÁRMACOS
- ✓ MEDE POTÊNCIA
- ✓ MEDE ÍNDICE TERAPÊUTICO

FONTE: PATRICK, 2008

4. IDENTIFICAÇÃO DO *LEAD*

O nível de atividade pode não ser muito grande e pode haver efeitos colaterais indesejáveis, mas o *lead* fornece um começo para o processo de planejamento e desenvolvimento de fármacos.



Oxford, University Press, 2013.

PROPRIEDADES DO *LEAD*

- ✓ MM<500
- ✓ < 5 grupos doadores de H
- ✓ Não mais do que 10 aceptores H
- ✓ logP <5

- Regras para compostos ativos via oral: Lipinski (regra dos 5) e parâmetros de Veber
  - Peso molecular de 100–350 amu e um valor de Clog P de 1–3

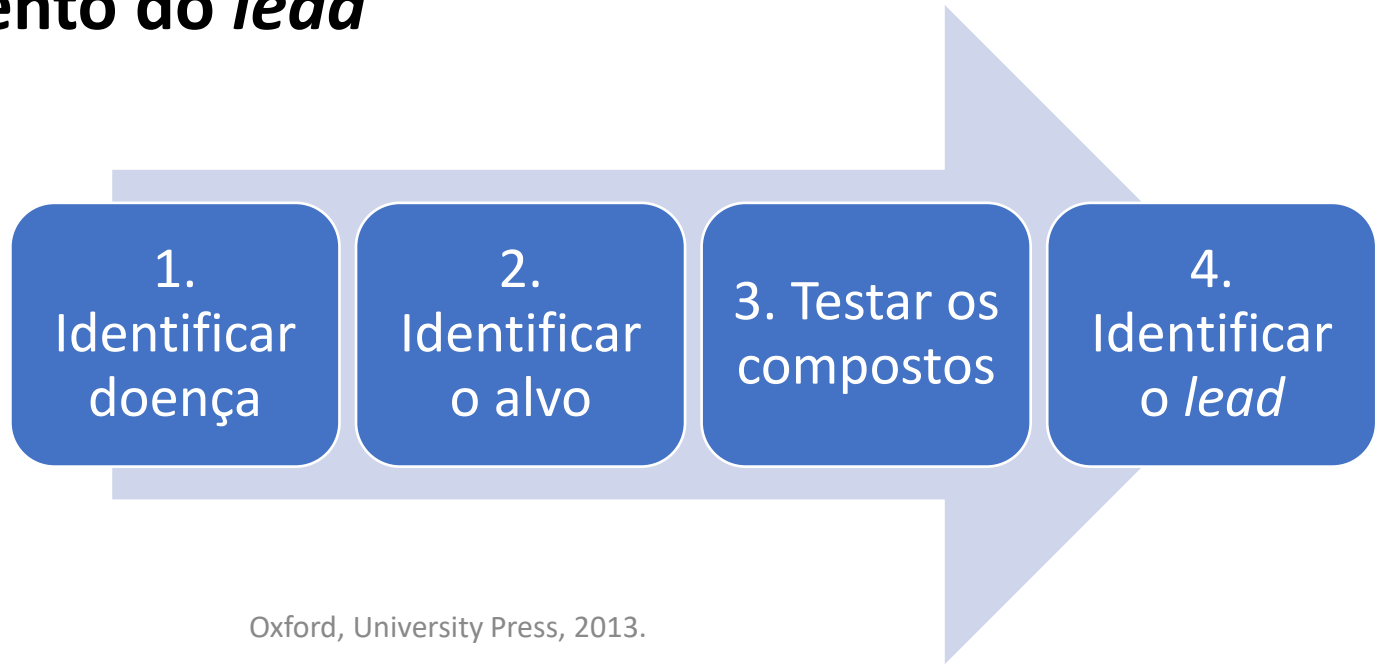
- Regra dos 3 → planejamento baseado em fragmento
  - Um peso molecular inferior a 300 amu
  - Não mais de três dadores de ligações de hidrogênio
  - Não mais do que três aceitadores de ligações de hidrogénio
  - cLog P = 3
  - Não mais do que três ligações rotativas
  - Uma área de superfície polar = 60 $Å^2$

Oxford, University Press, 2013.

PROPRIEDADES DO *LEAD*

- Isolado e puro
- Determinar estrutura (RMN, espectroscopia de massas, etc)

Etapas desenvolvimento do *lead*



Oxford, University Press, 2013.

PRATICANDO

1. O que se entende por especificidade e seletividade do alvo? Por que é importante?

2. Você está empregado como químico medicinal e foi solicitado para iniciar um programa de pesquisa destinado a encontrar um fármaco que impedirá o funcionamento de um novo receptor de tirosina quinase. Não existem compostos líderes conhecidos que tenham essa propriedade. Que abordagens você pode fazer para estabelecer um composto líder?

PROCESSO DE OTIMIZAÇÃO *LEAD*

Lead

REA (relação entre estrutura química e atividade biológica)

Cristaolografia de raio X

Empiricamente

Modelagem molecular

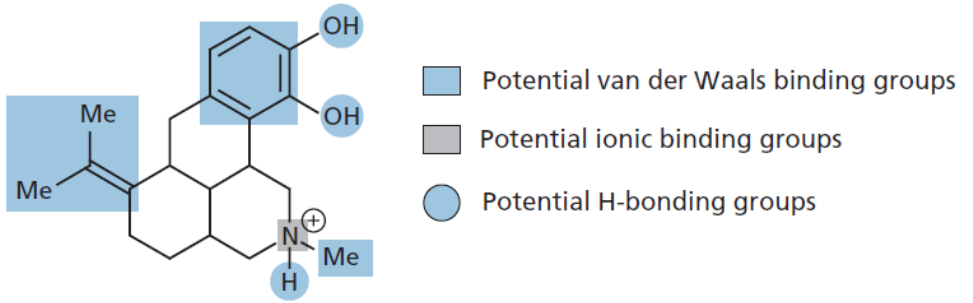
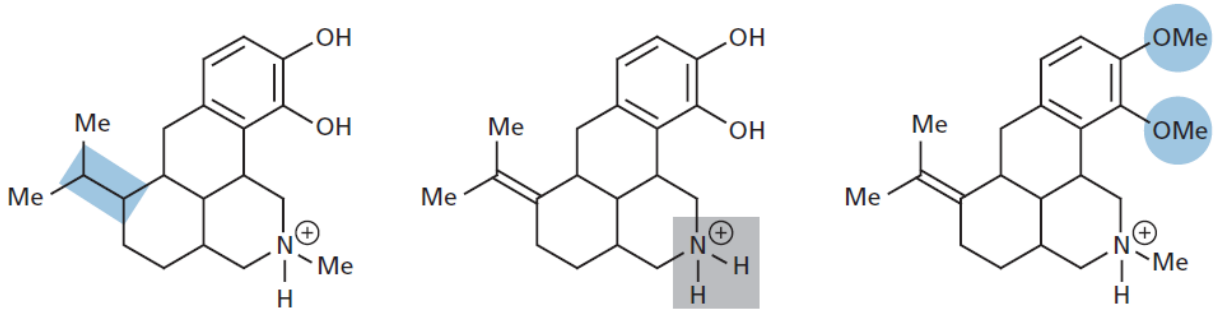


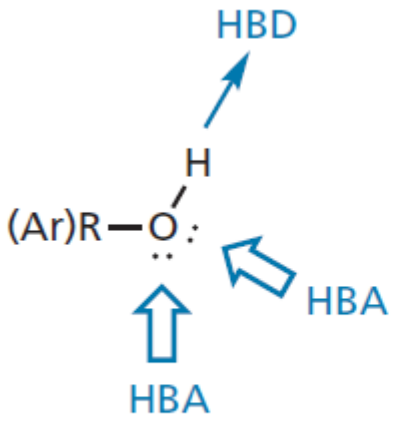
FIGURE 13.1 Glipine.



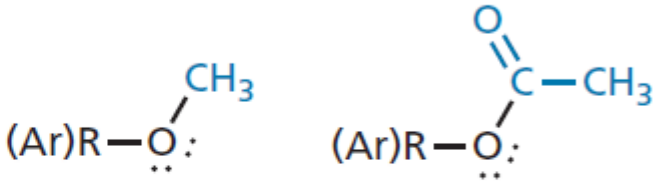
Oxford, University Press, 2013.

ESTUDO DA REA

PAPEL DOS ÁLCOOIS E FENÓIS COMO LIGANTES



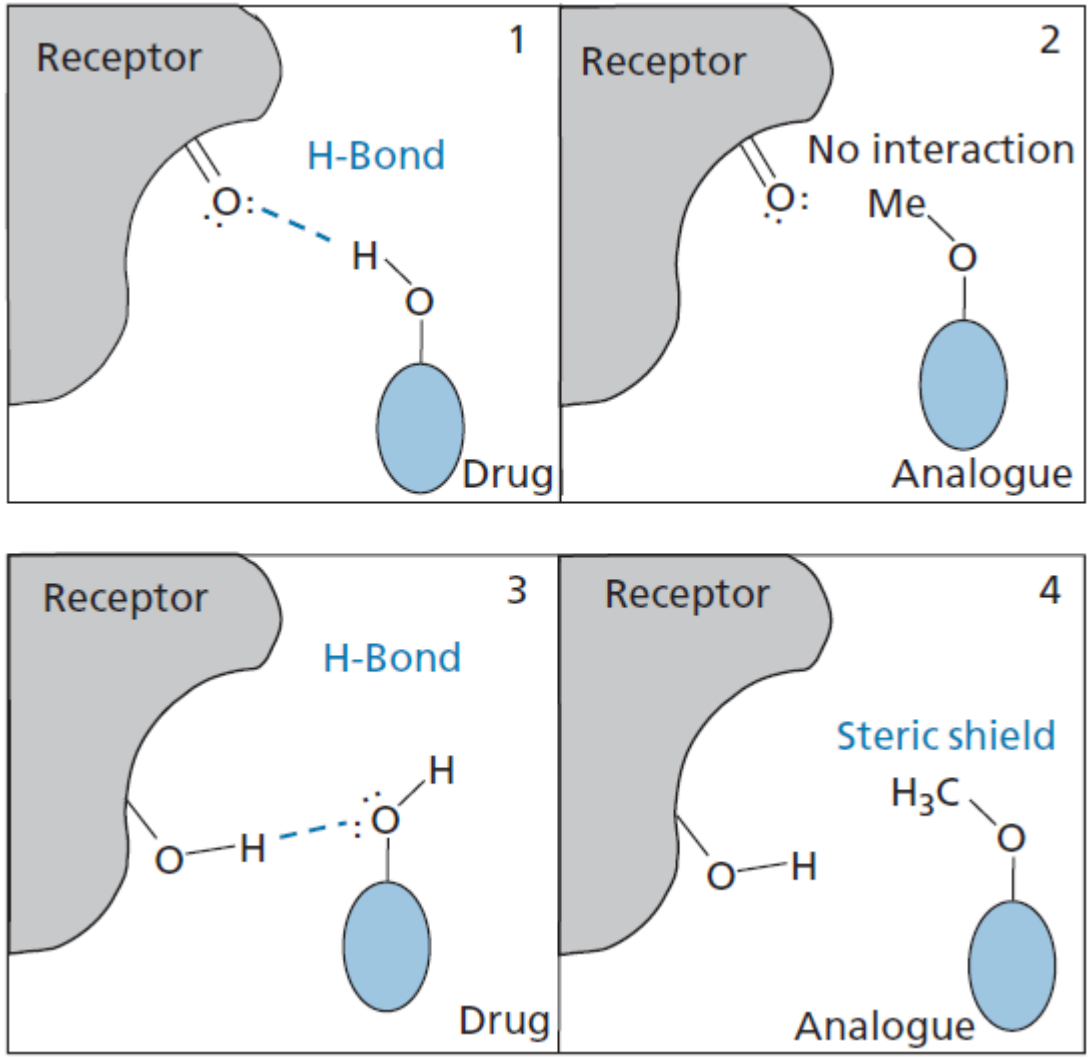
Alcohol or phenol



Methyl ether Ester

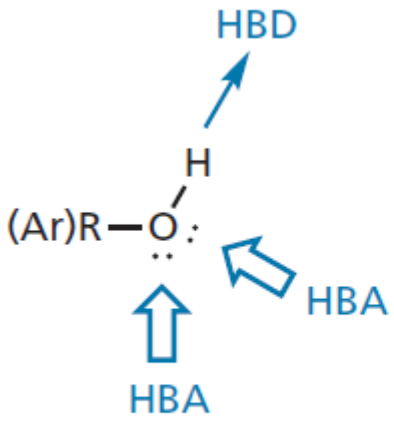
Analogues

Modificar por éter e éster é uma opção para checar a importância → diminuição ou perda de LigH

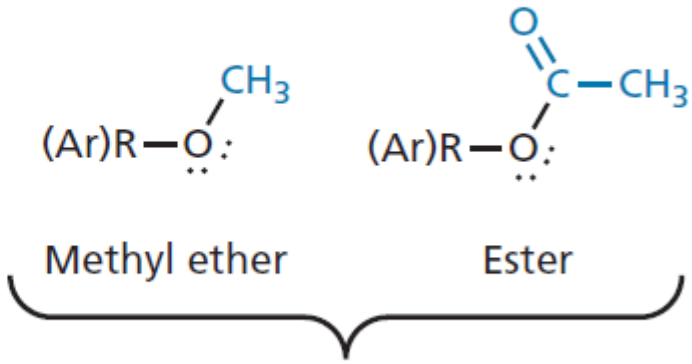


Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DOS ÁLCOOIS E FENÓIS COMO LIGANTES

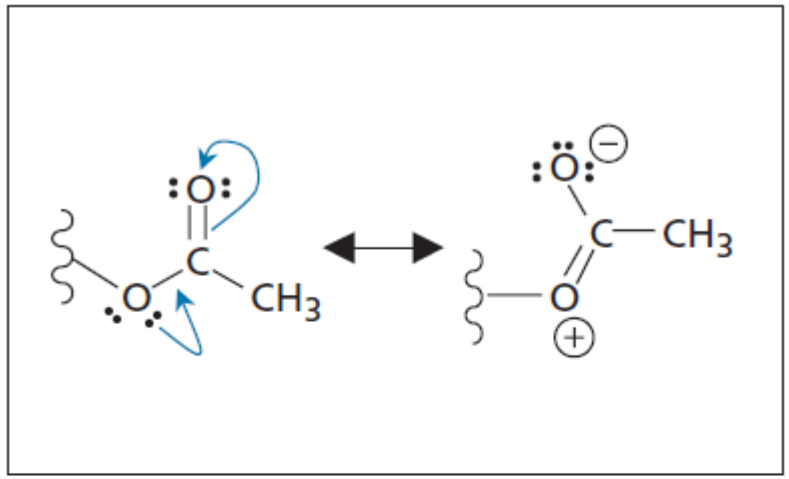


Alcohol or phenol

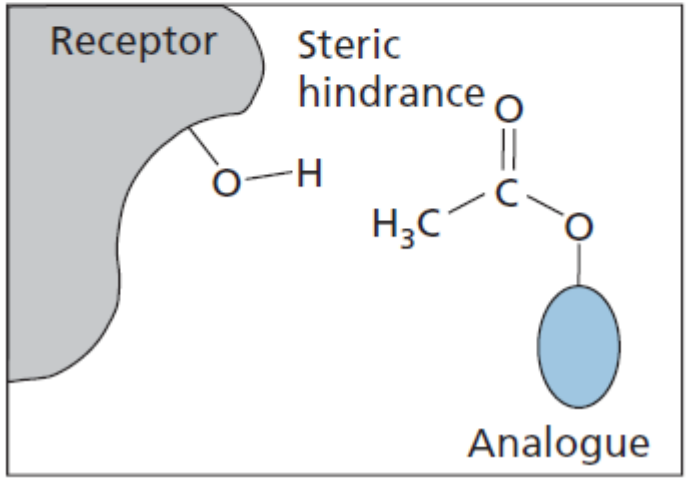


Analogues

Modificar por éter e éster é uma opção para checar a importância → diminuição ou perda de LigH



Electronic factor



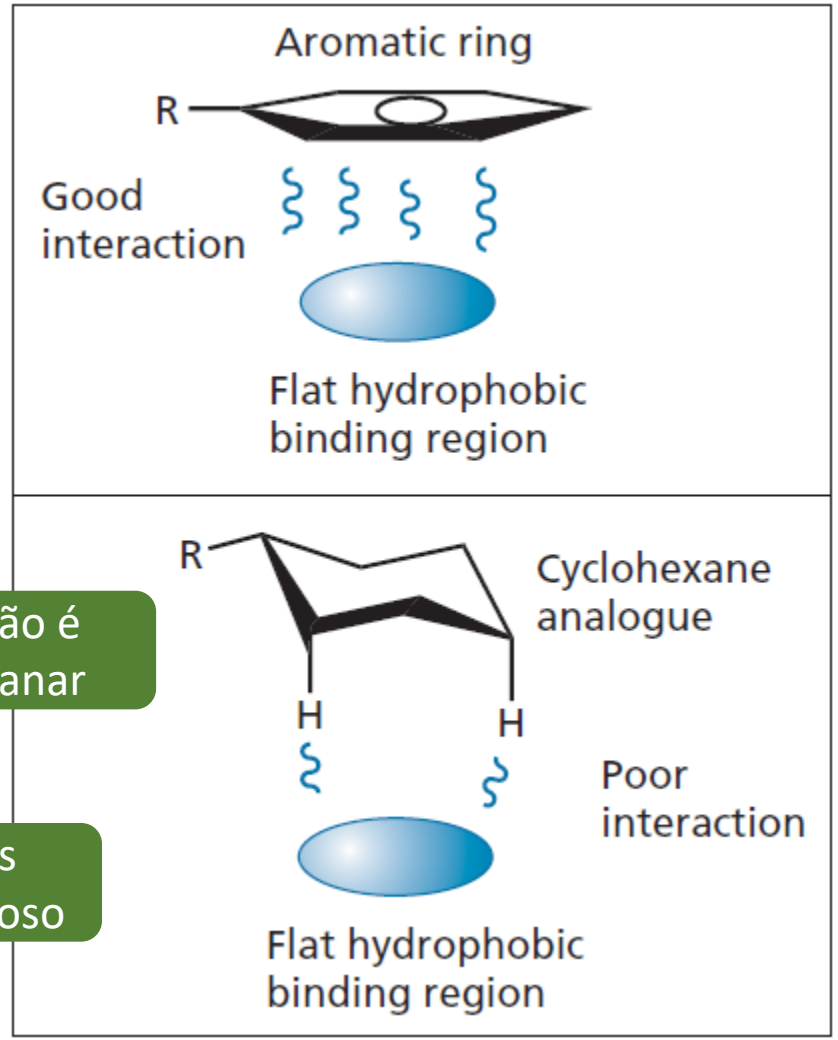
Steric factor

Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DOS AROMÁTICOS COMO LIGANTES

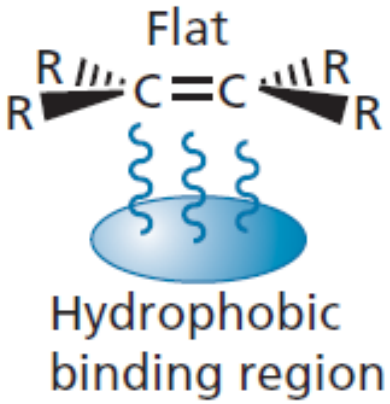
Aromáticos podem interagir com um cátions através de dipolo induzido e fazer ligH

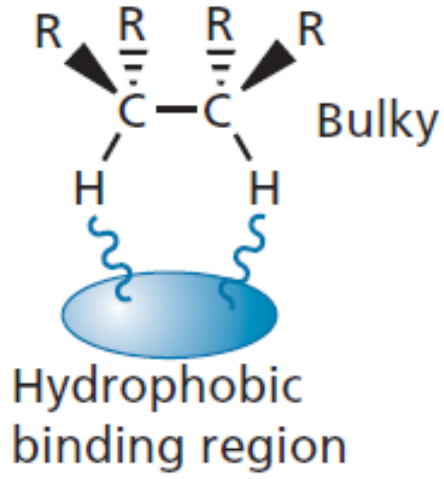
Os anéis aromáticos são estruturas planas e hidrofóbicas, comumente envolvidas nas interações de Van der Waal



Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DOS ALCENOS COMO LIGANTES

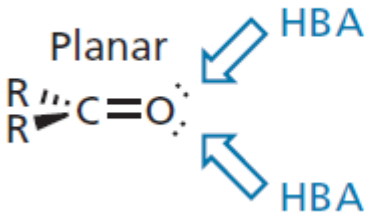


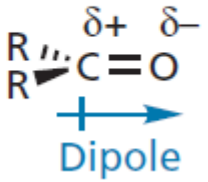


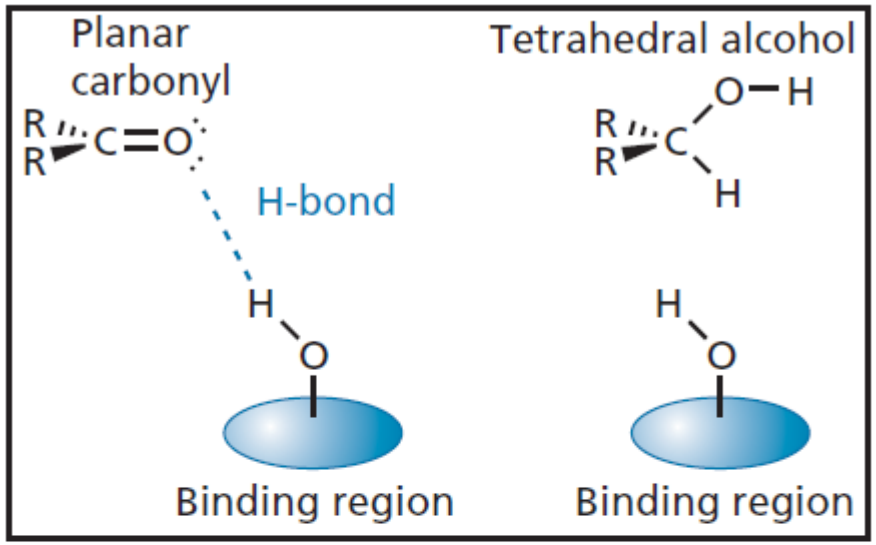
São estruturas planas e hidrofóbicas, comumente envolvidas nas interações de Van der Waal

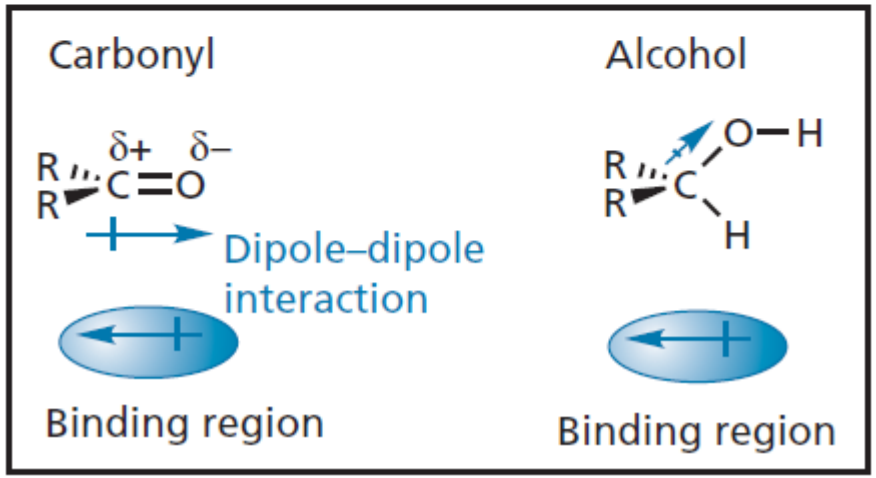
Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DAS CETONAS E ALDEÍDOS COMO LIGANTES





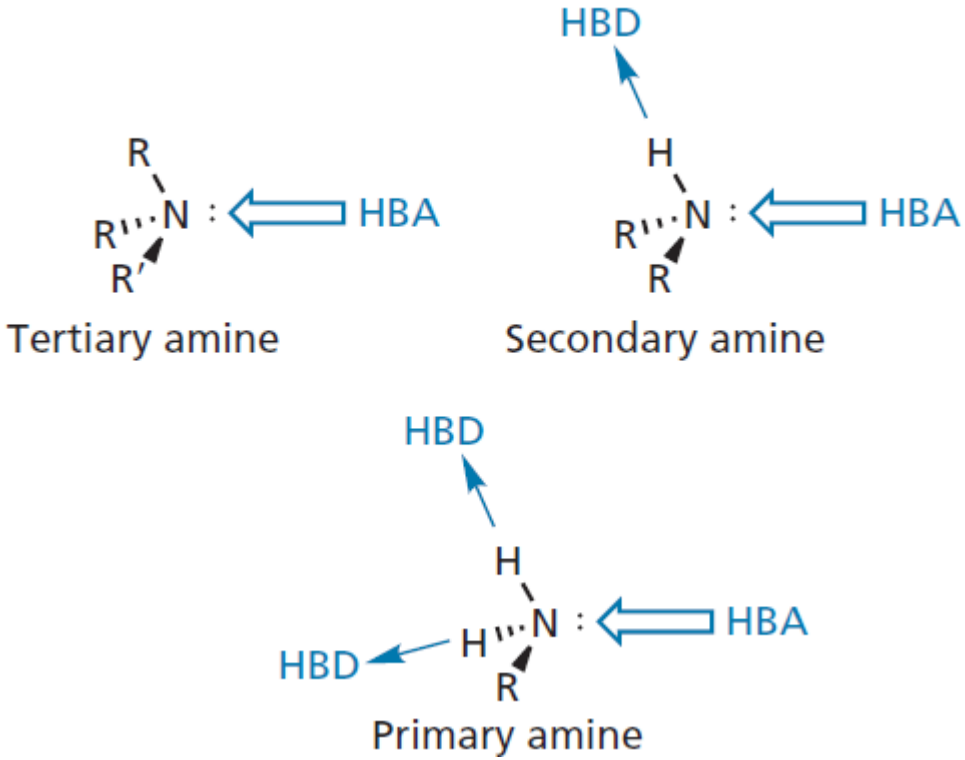


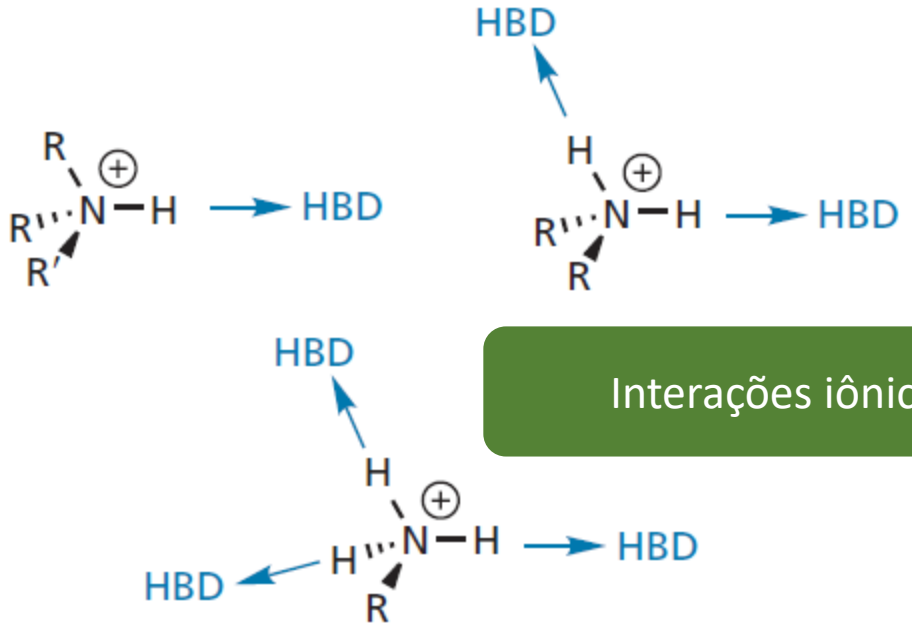


Aldeídos são menos presentes em fármacos → reatividade. Semelhantes a cetonas usa-se mesma estratégia

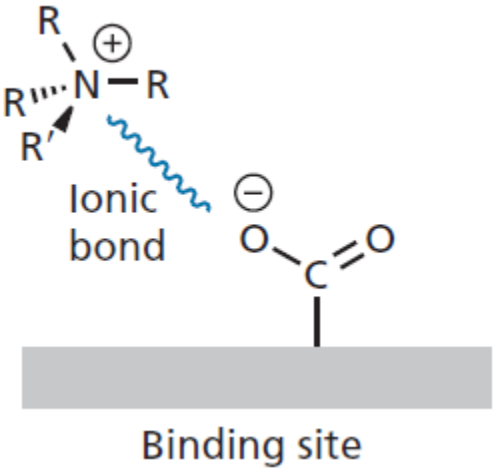
Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DAS AMINAS COMO LIGANTES





Interações iônicas

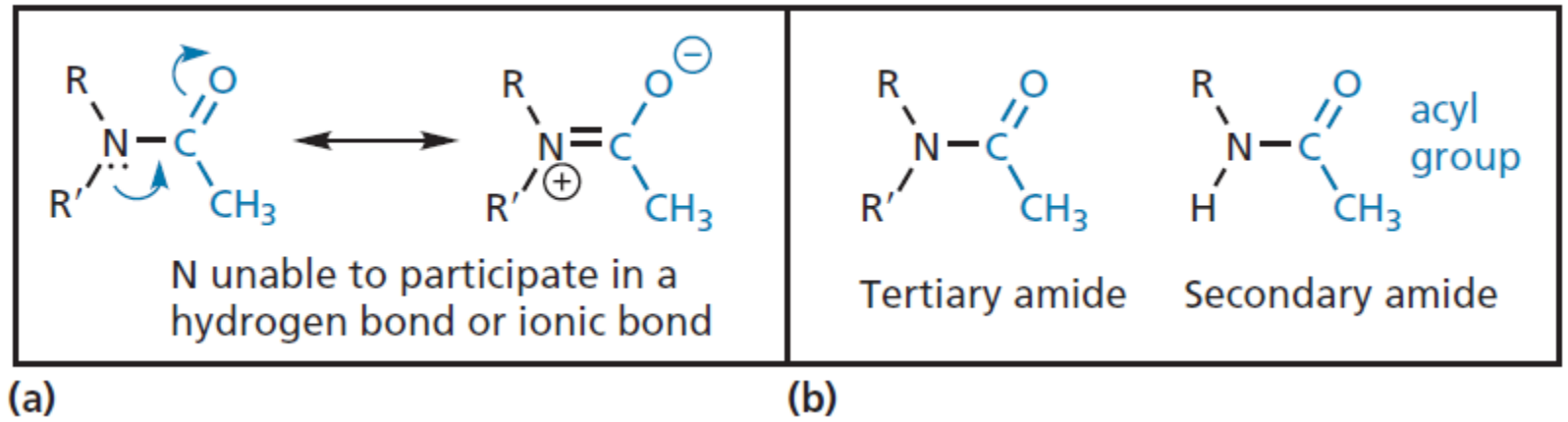


Aminas aromáticas e heteroaromáticas → HBD

Oxford, University Press, 2013.

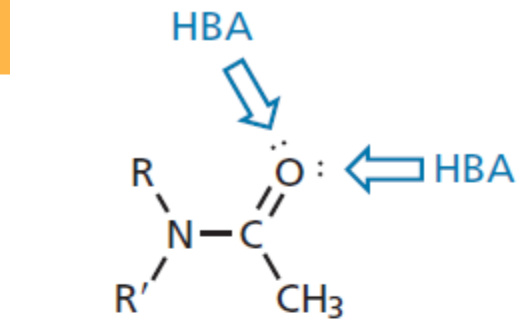
PAPEL DAS AMINAS COMO LIGANTES

Amina

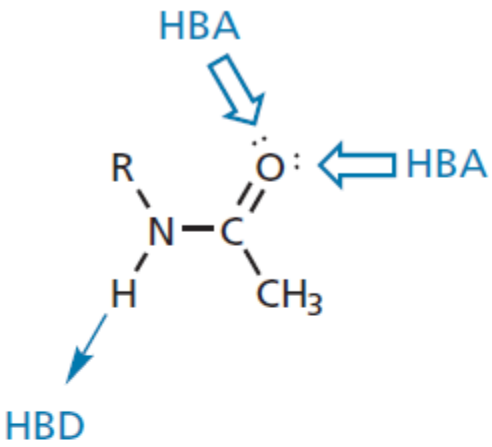


Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DAS AMIDAS COMO LIGANTES

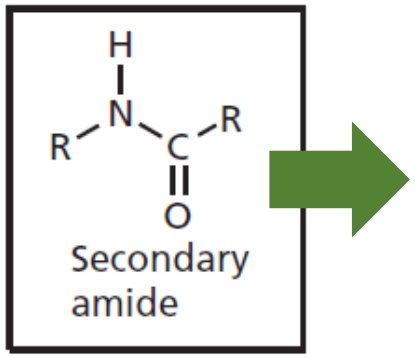


Tertiary amide

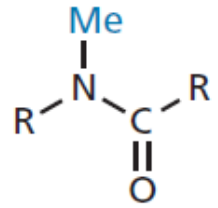


Secondary amide

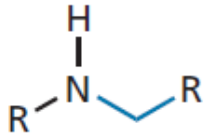
Quando amida está na periferia



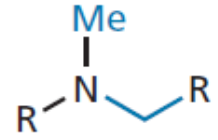
Secondary amide



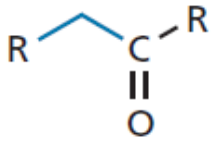
N-Methylated amide



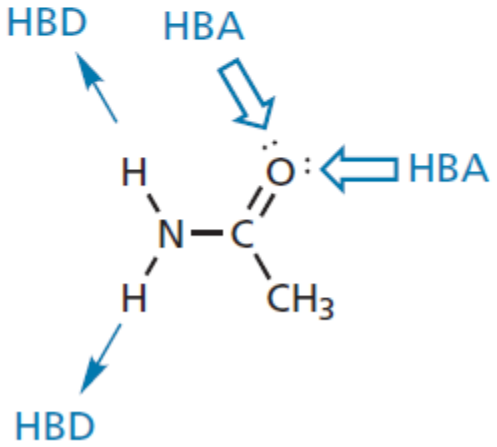
Secondary amine



N-Methylated tertiary amine

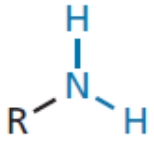


Ketone

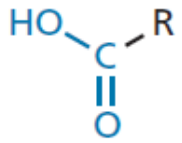


Primary amide

Alkene



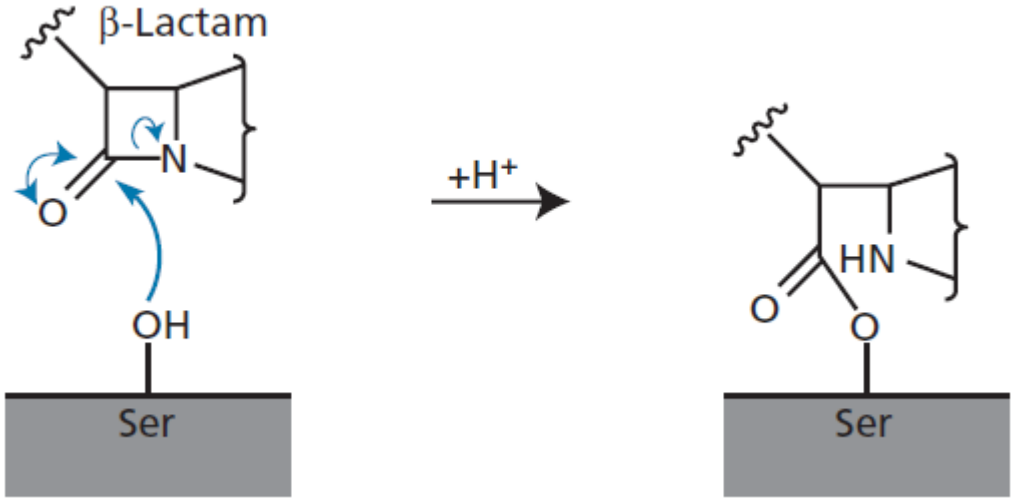
Primary amine



Carboxylic acid

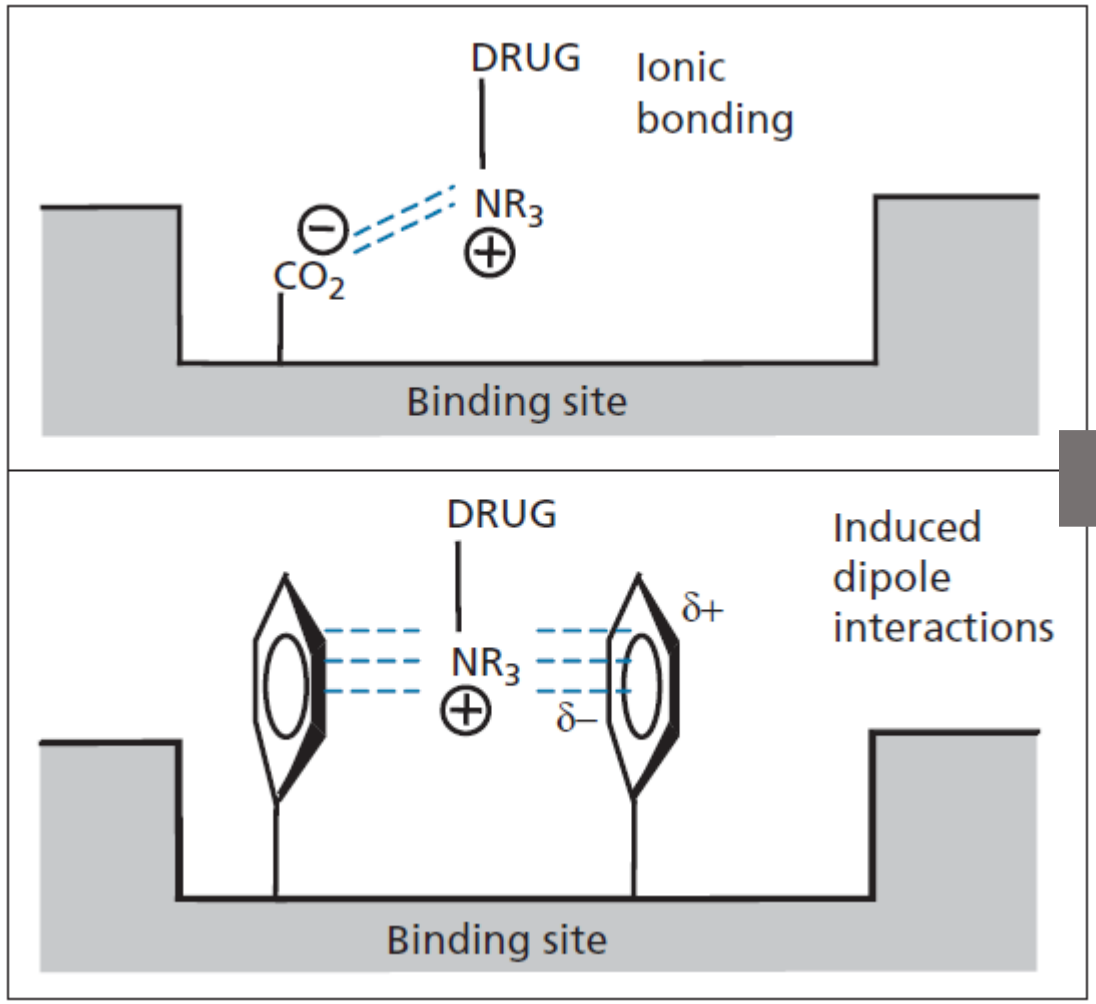
PAPEL DAS AMIDAS COMO LIGANTES

Amidas cíclicas → **Lactama**



Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DO SAL DE AMÔNIO QUATERNÁRIO COMO LIGANTE

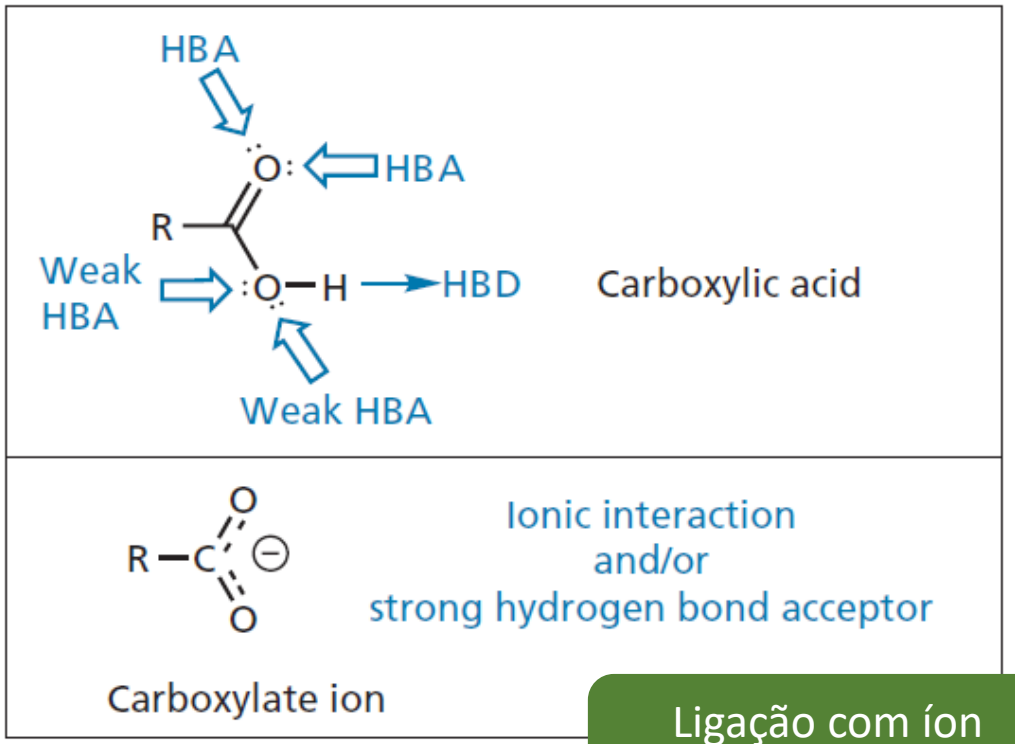


Conversão para amina terciária

Conversão amida

Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS COM LIGANTES

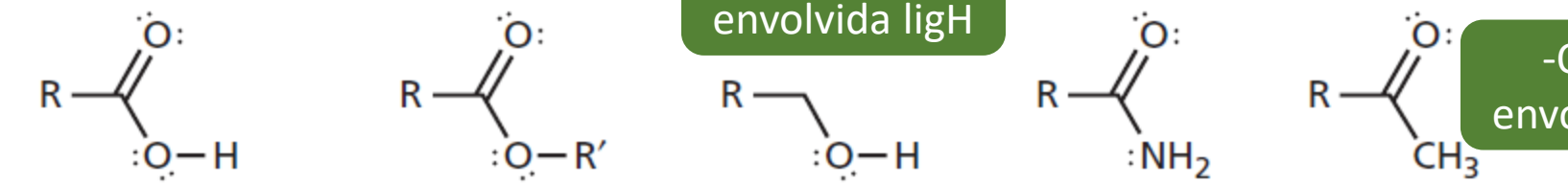


-OH está envolvida ligH

Carbonila está envolvida ligH

-OH está envolvida ligH

Ligação com íon metálico de cofatores

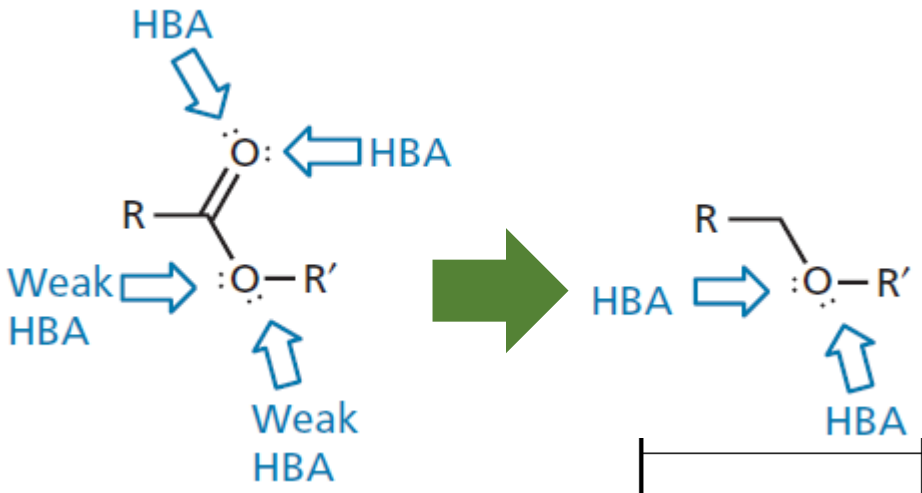


Nenhum ioniza

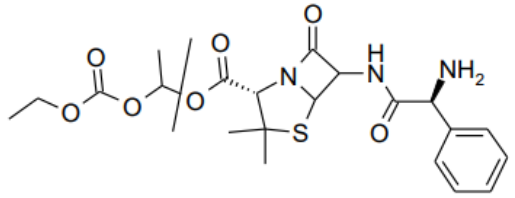
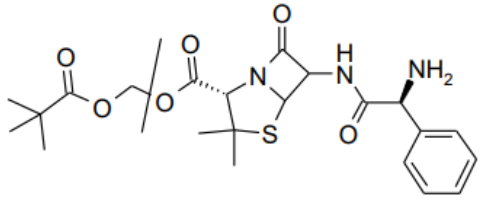
Analogues

Oxford, University Pre

PAPEL DOS ÉSTERES COMO LIGANTES



São extensamente metabolizados

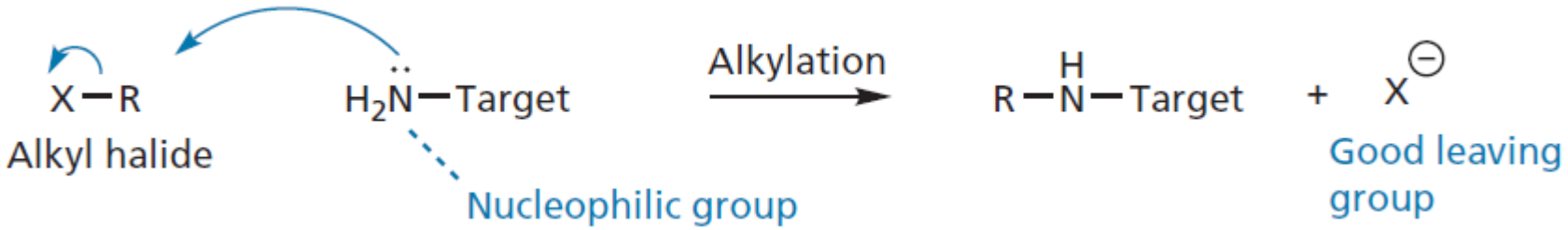
		depois	antes
Bacampicillin [43,117,118]		83-89	32-55
Pivampicillin [43,117]		87-94	32-55

Oxford, University Press, 2013.

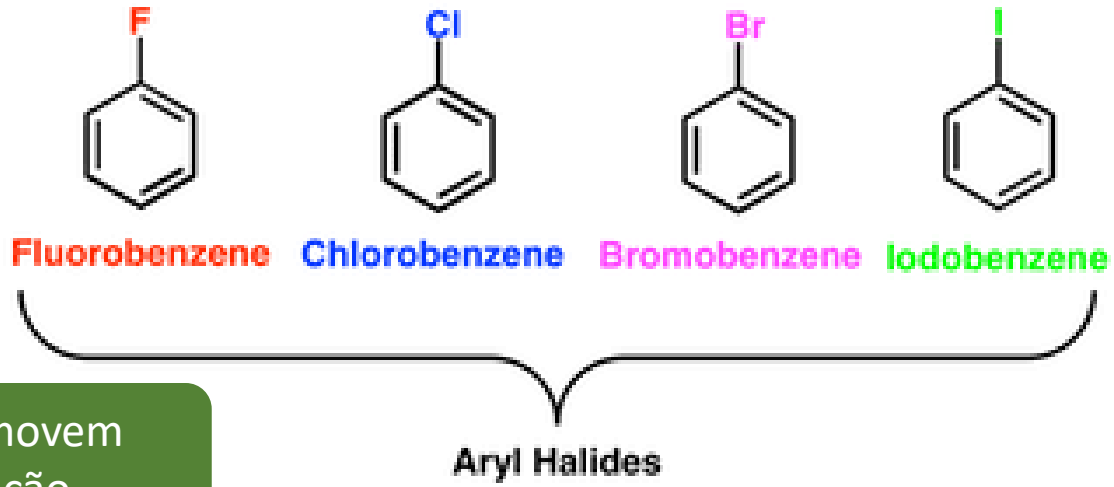
PAPEL DOS HALETOS DE ALQUILA E ARILA COMO LIGANTES

Qual o problema desses agentes?

Qual doença podem ser usados?



Reação de alquilação

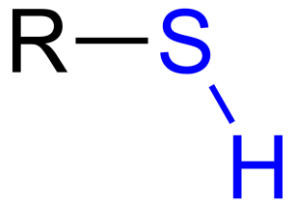


Não promovem alquilação

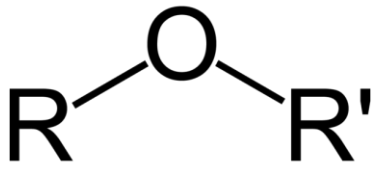
Flúor → não promove alquilação. Bioisostero do H em ligações C-H → diminui metabolismo

Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DO TIOL E ÉTER COMO LIGANTES



Boa interação com íons metálicos
Conversão para álcool



Aceptor de LigH
Conversão com grupos volumosos
Substituição –O por CH_2
Éter aromático são péssimos aceptores

Oxford, University Press, 2013.

PAPEL DO ALQUIL COMO LIGANTES

C-H

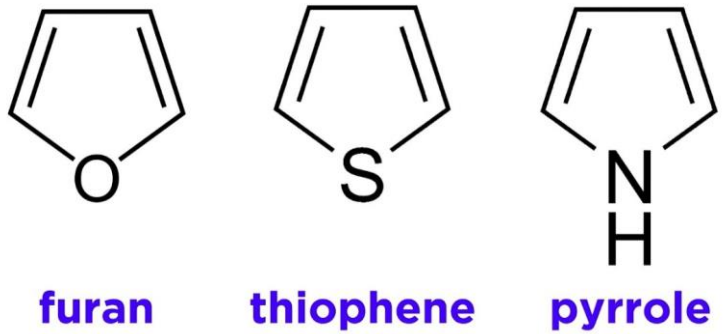
Interação de Van der Waals
Diminuição característica hidrofóbica

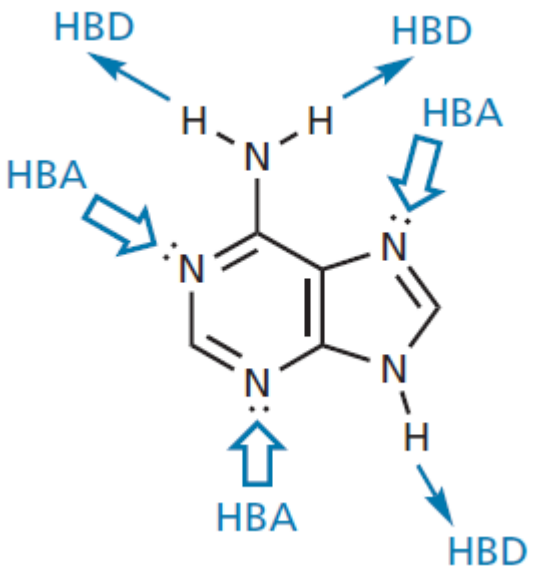
Oxford, University Press, 2013.

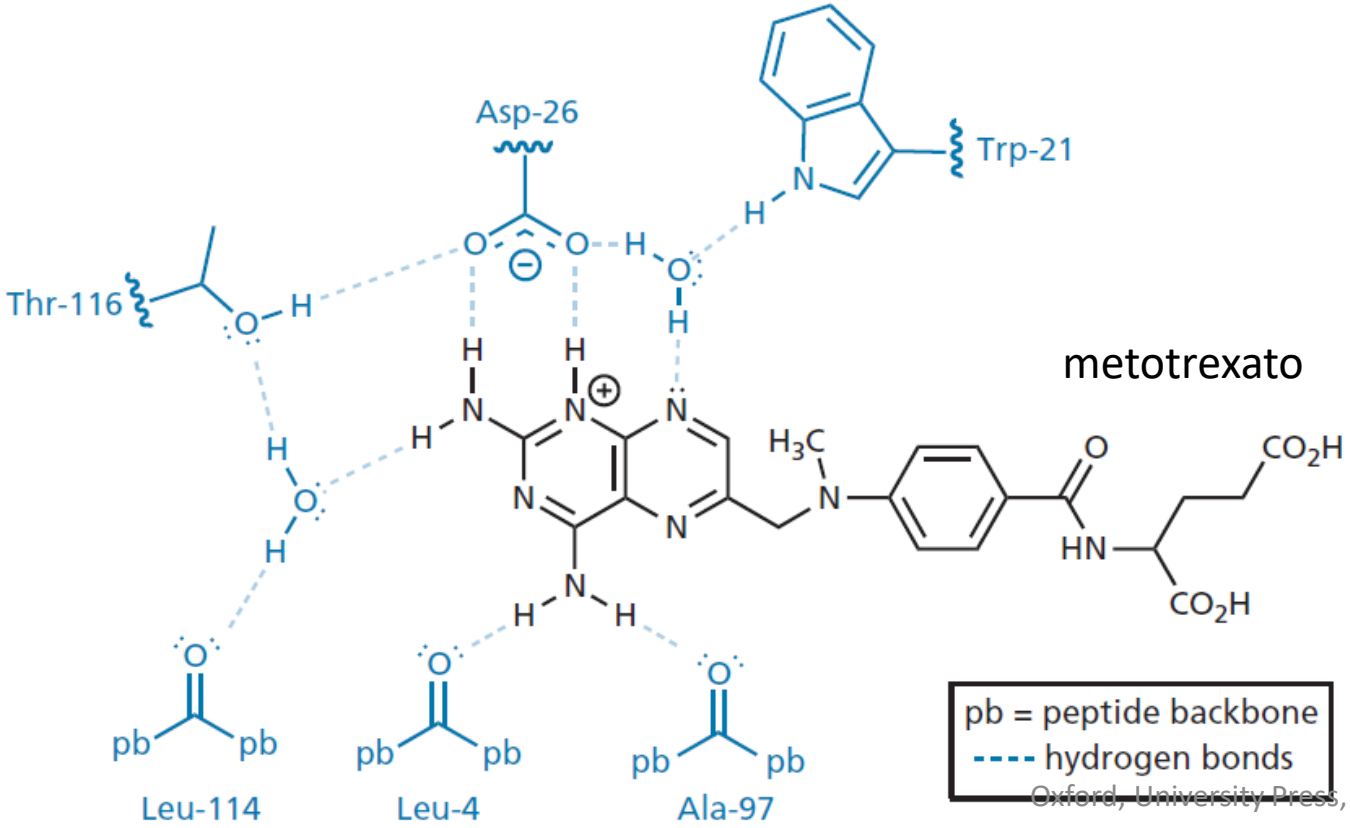
PAPEL DOS HETEROCÍCLICOS COMO LIGANTES

Interação de Van der Waals
Átomos individuais interagem ligH e iônica

Benzeno → heterocíclicos diferentes

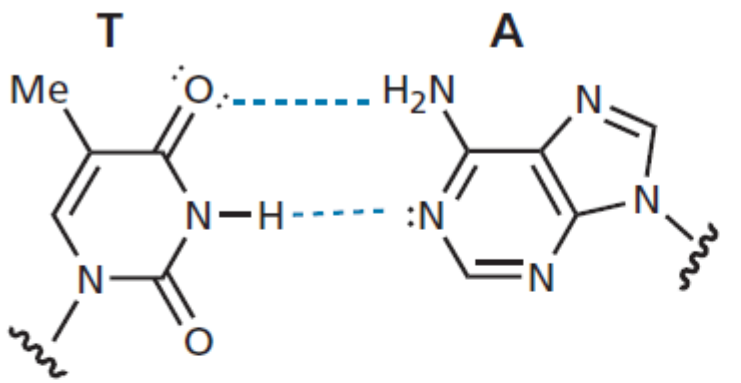


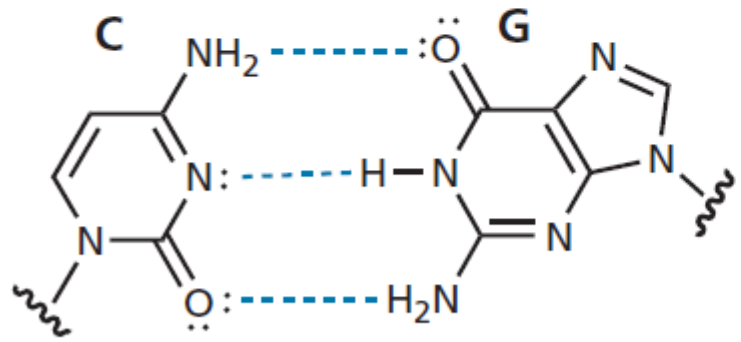




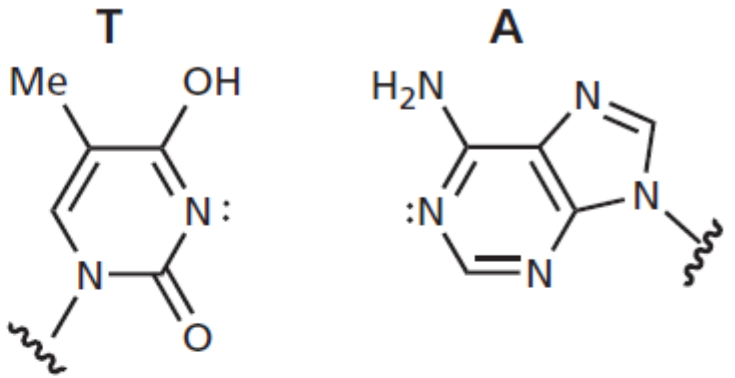
Oxford, University Press, 2013.

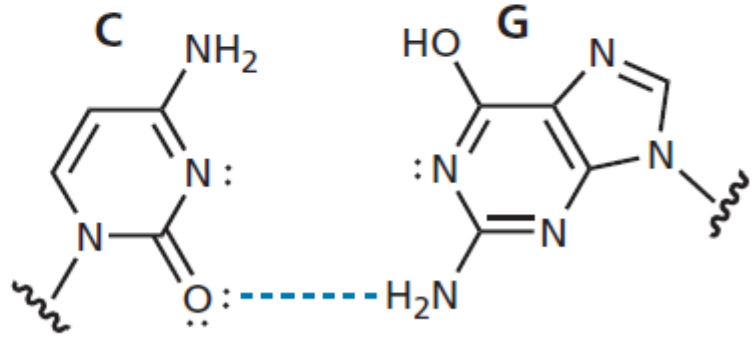
PAPEL DOS HETEROCÍCLICOS COMO LIGANTES





Correct tautomers for base-pairing





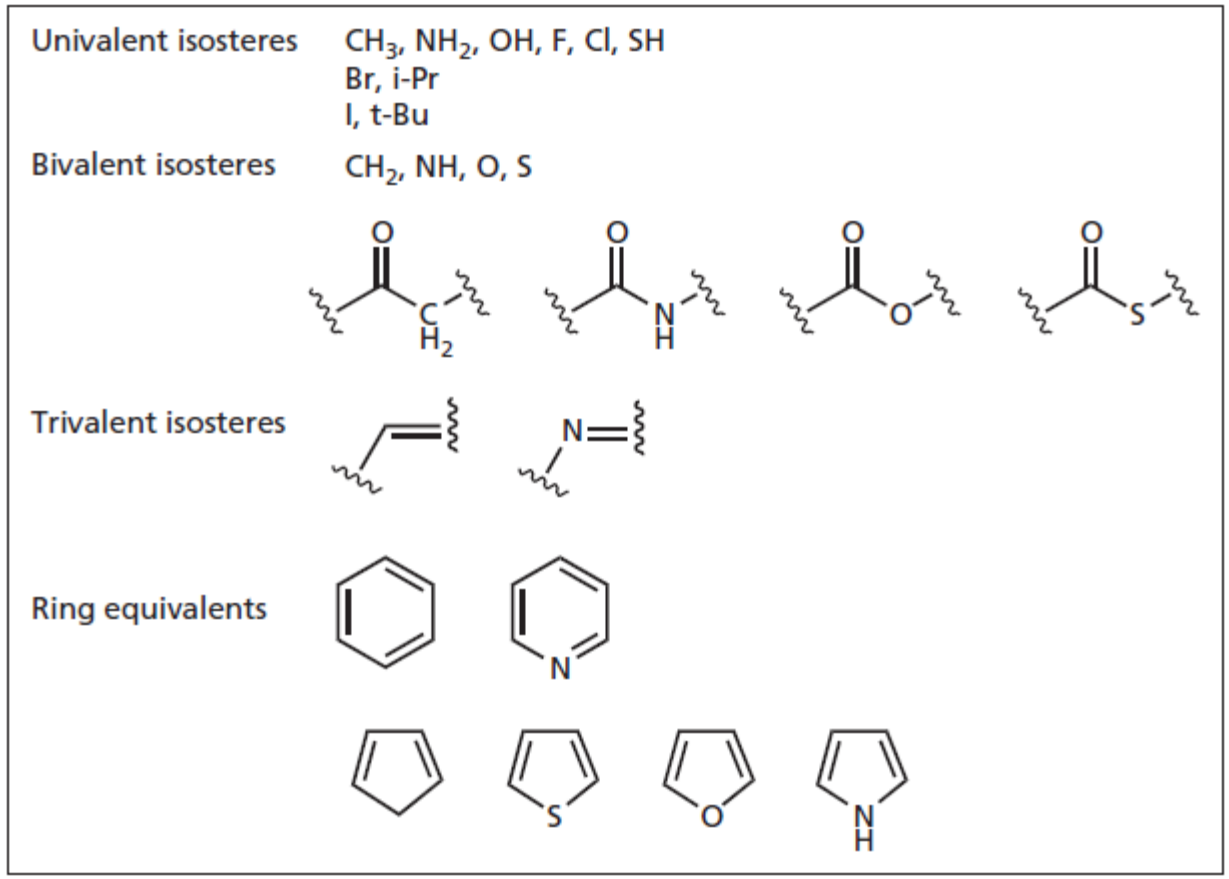
Tautomers resulting in weak base-pairing

Problema na avaliação

Oxford, University Press, 2013.

ISOSTEROS

- Átomos ou grupo de átomos → mesma valência ou propriedades FQ semelhantes

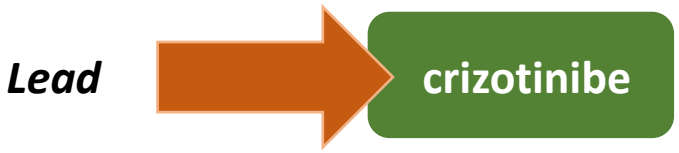


Alterar polaridade
Alterar fatores estéricos
Alterar interações intermoleculares

OUTRAS ABORDAGENS E DEFINIÇÕES

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO EM PROPRIEDADES

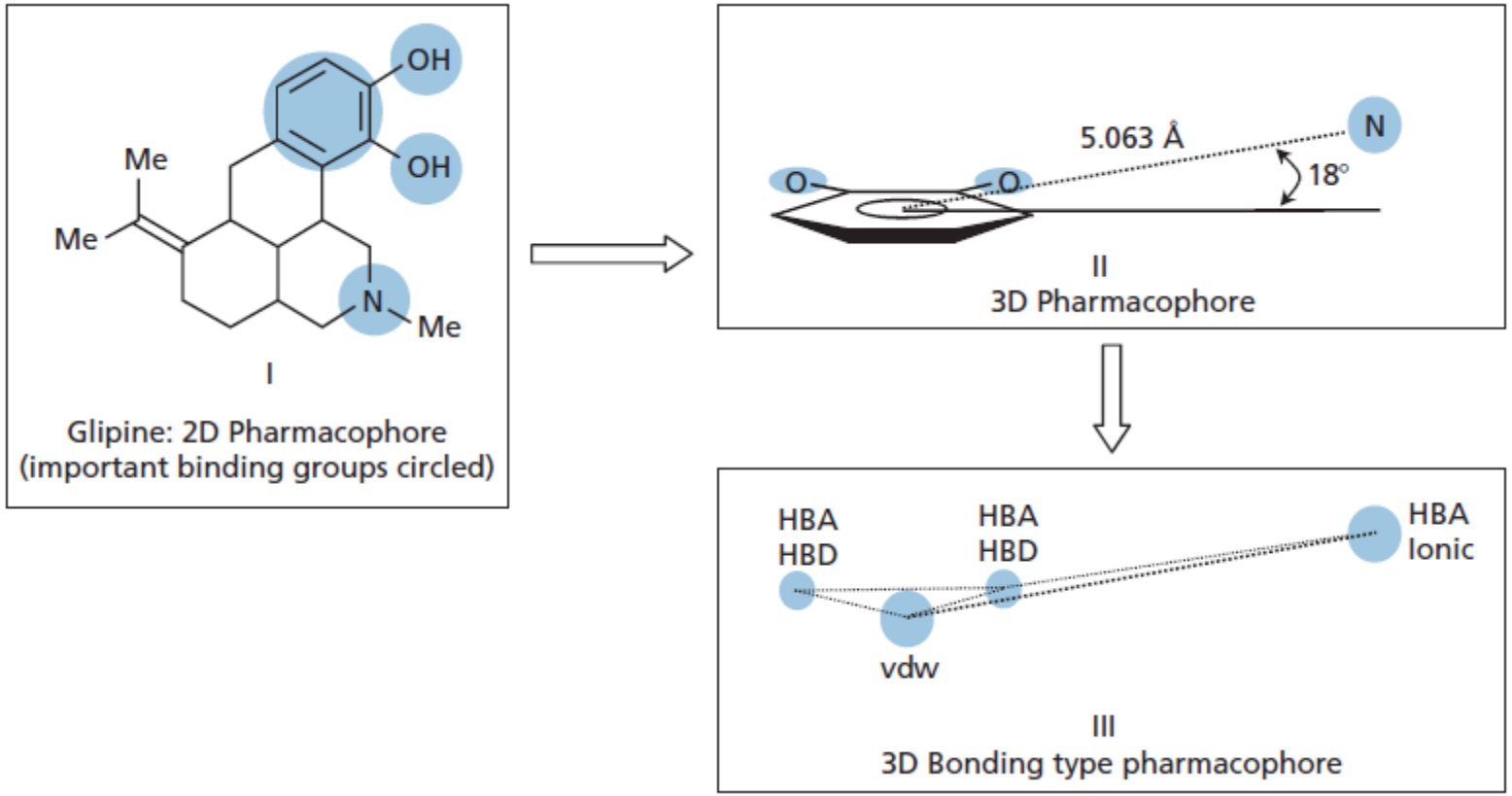
- Calcular hidrofobicidade → saber problemas farmacocinéticos
  - Interação com outros alvos
  - São geralmente menos solúveis
  - São mais propensos a produzir metabolitos tóxicos
- Eficiência lipofílica: **LipE** = pIC_{50} (pK_i) – CLogD
- Fármacos com boa LipE → alta atividade



Oxford, University Press, 2013.

GRUPOS FARMACOFÓRICOS

- Grupos importantes para atividade



Oxford, University Press, 2013.

Estruturas rígidas → GF facilmente identificados
Estruturas flexíveis → diversas conformações

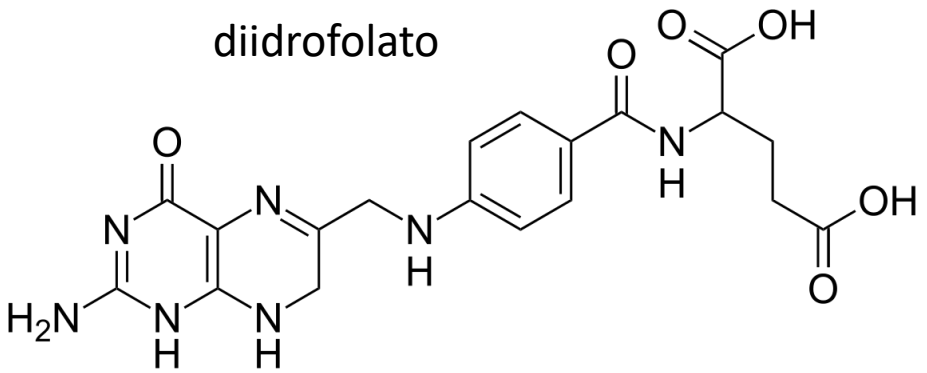
- ✓ Promover rigidez
- ✓ Cristalizar
- ✓ RMN

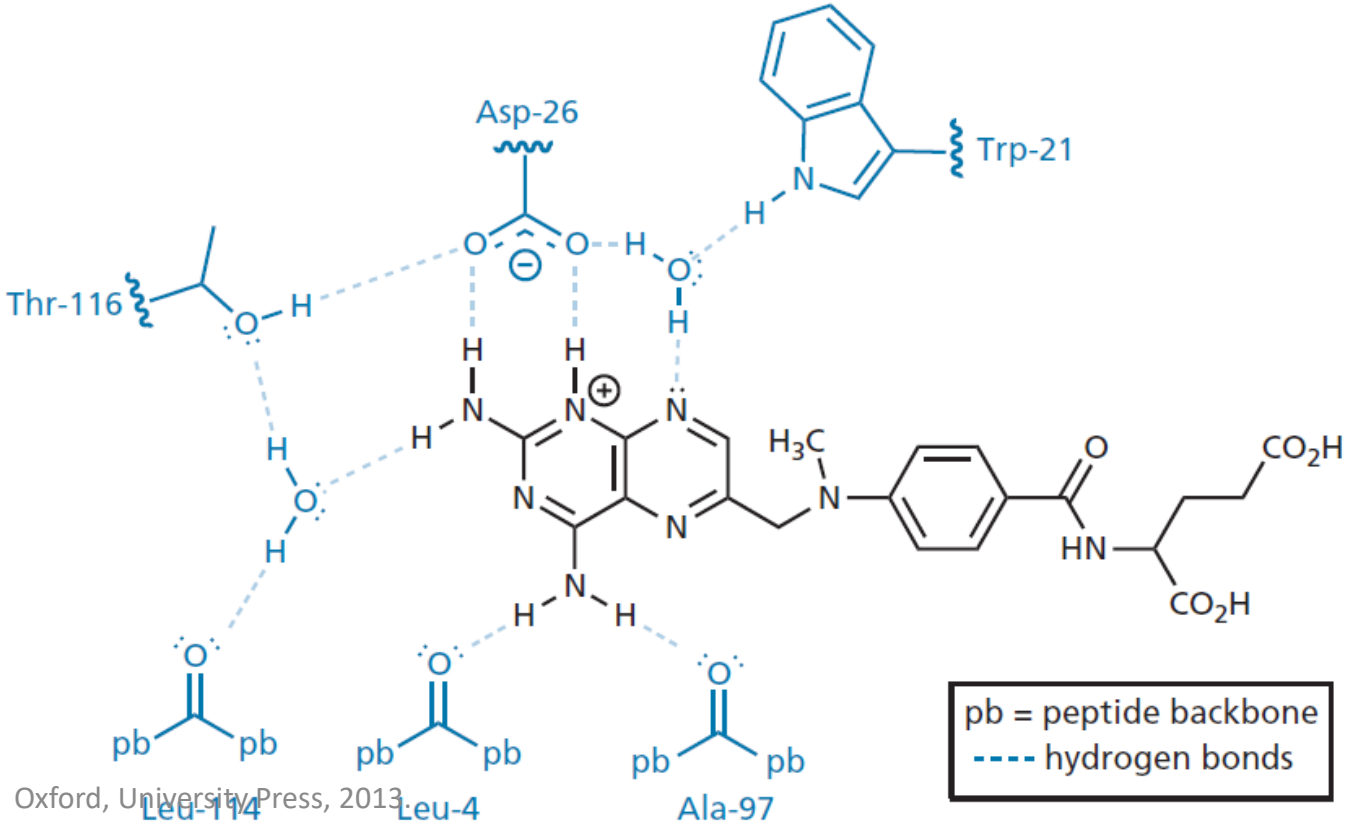
CUIDADO
Esqueleto da molécula e tamanho da molécula devem ser considerados

PRATICANDO

- O metotrexato inibe a enzima diidrofolato redutase. O sistema de anel de pteridina do metotrexato liga-se ao local de ligação, como mostrado na Fig. abaixo . Sugira como o diidrofolato (o substrato natural para a enzima) pode se ligar.

diidrofolato

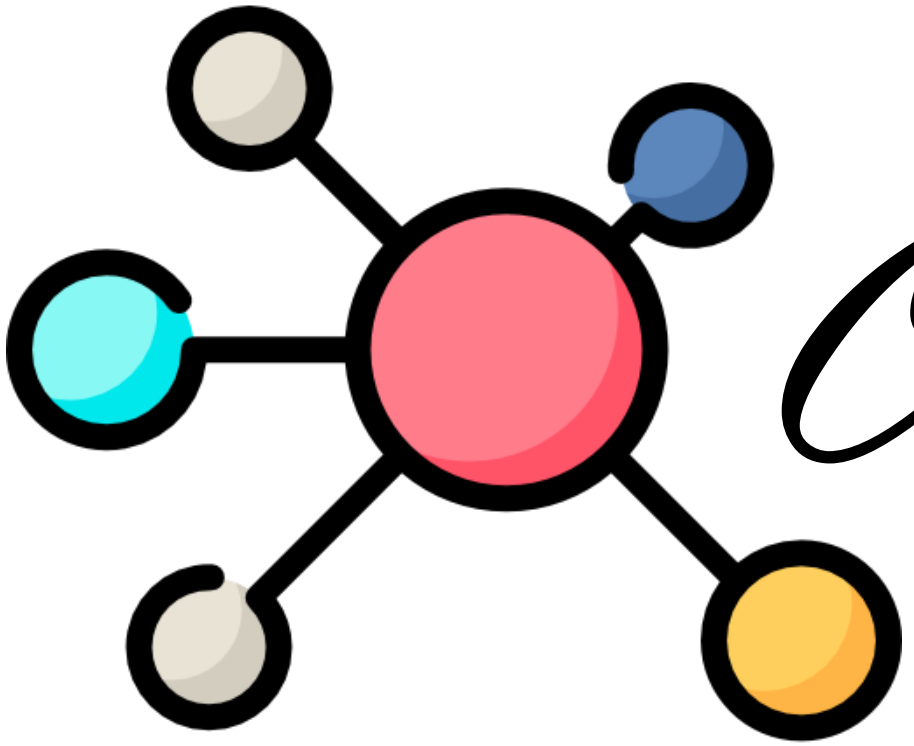




Oxford, University Press, 2013

“Não basta conhecer.
É preciso aplicar.
Não basta querer.
É preciso fazer”.

Goeth



Obrigado!