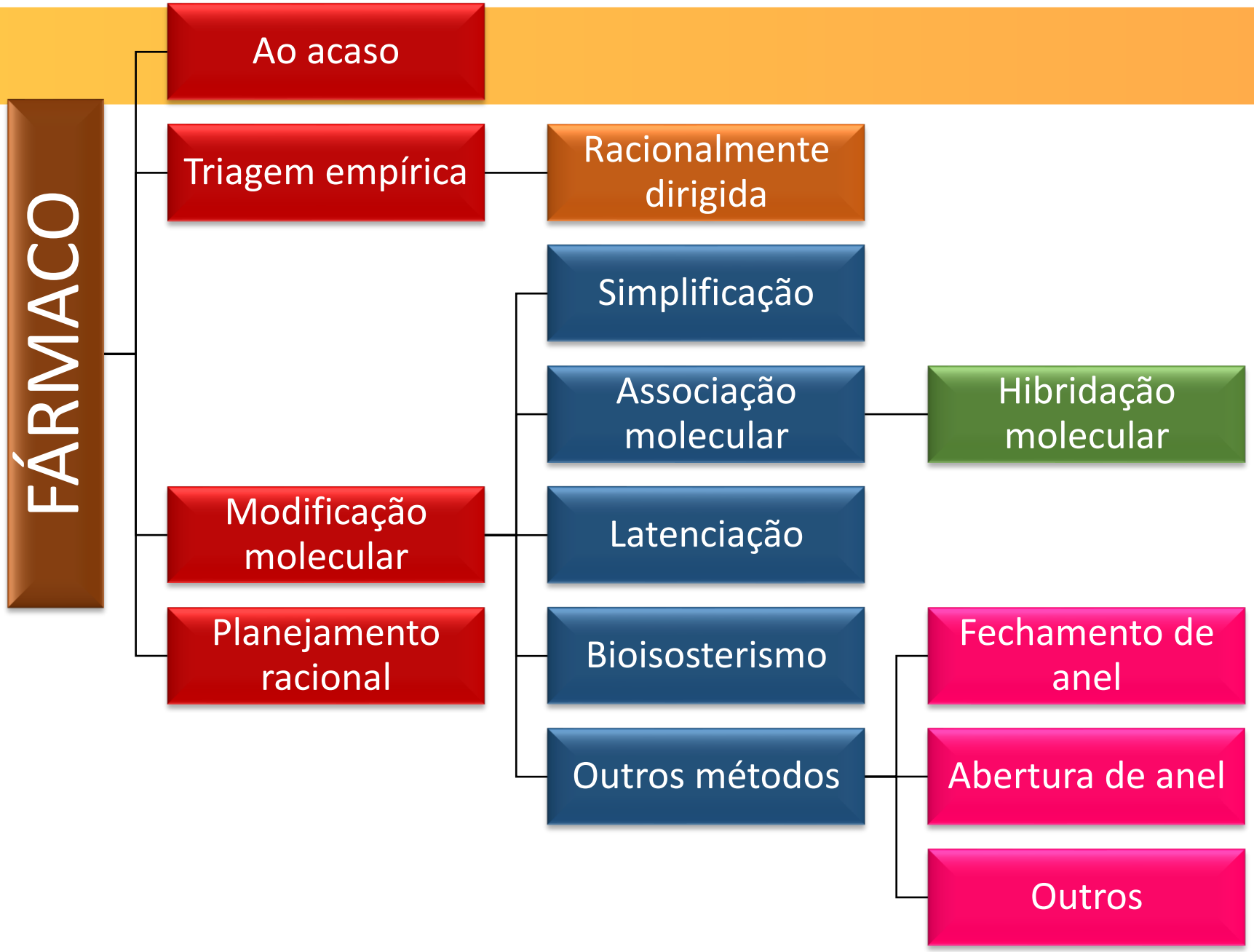
FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

MODIFICAÇÃO MOLECULAR

Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

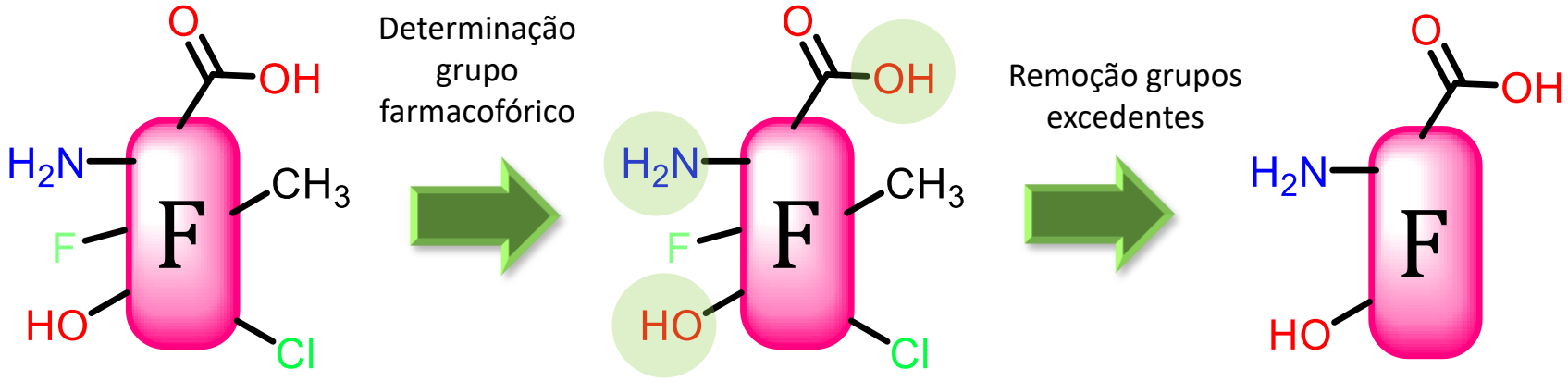
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

2024


FÁRMACO
Ao acaso
Triagem empírica
Racionalmente dirigida
Modificação molecular
Simplificação
Associação molecular
Hibridação molecular
Latenciação
Planejamento racional
Bioisosterismo
Fechamento de anel
Outros métodos
Abertura de anel
Outros

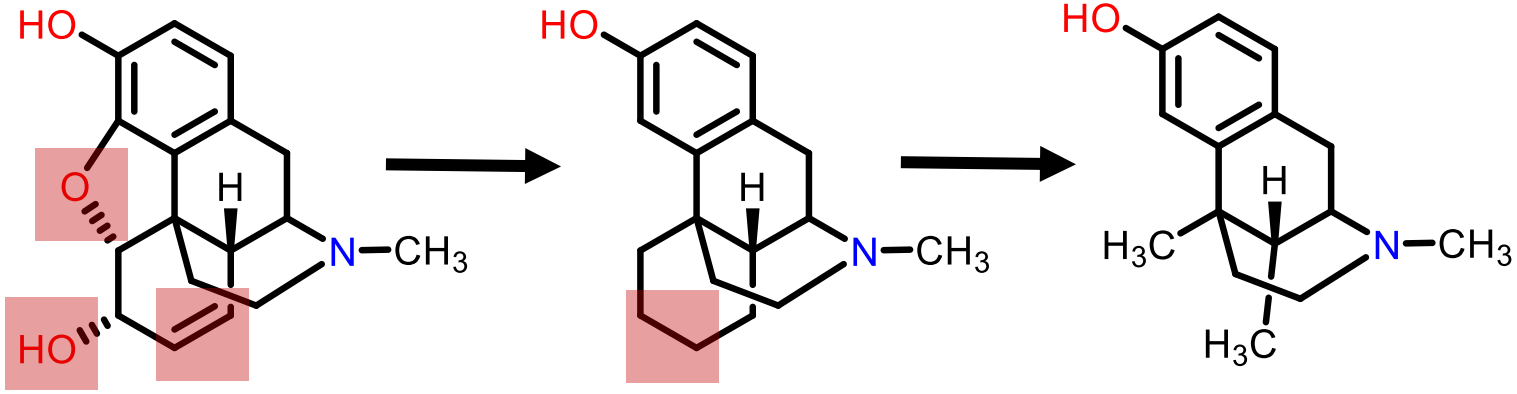
SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR



Grupos em excesso

Grupo farmacofórico

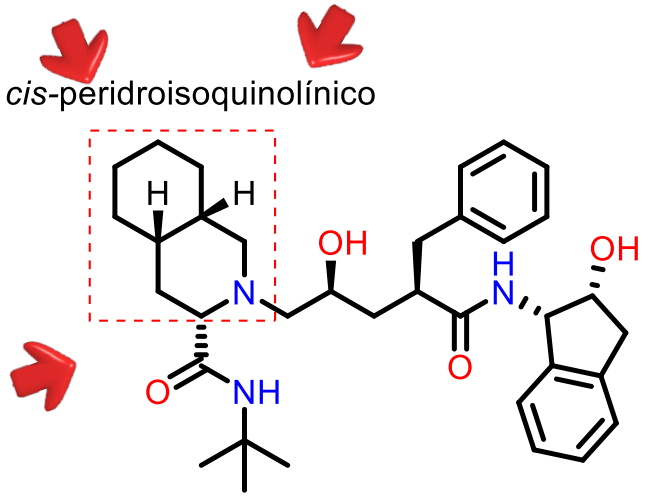


morfina

levorfanol

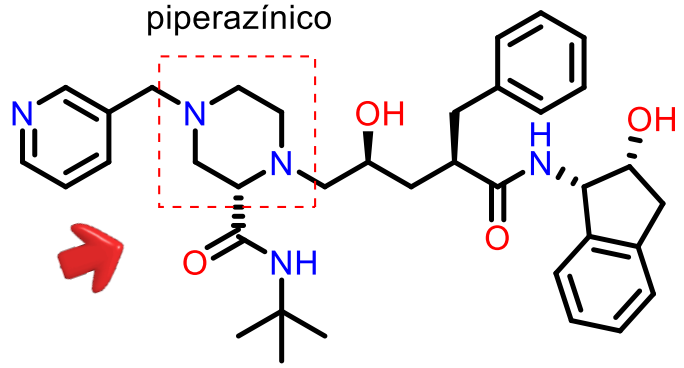
metazocina

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR



protótipo

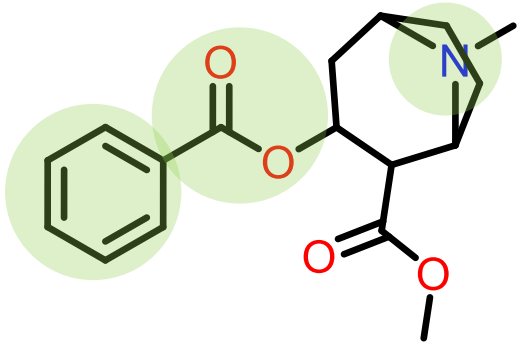
SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR



indinavir

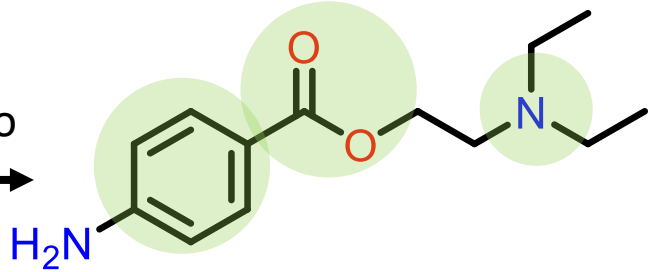
Redução massa molar, quantidade grupos funcionais, centros estereogênicos e outros

Grupo farmacofórico



cocaína

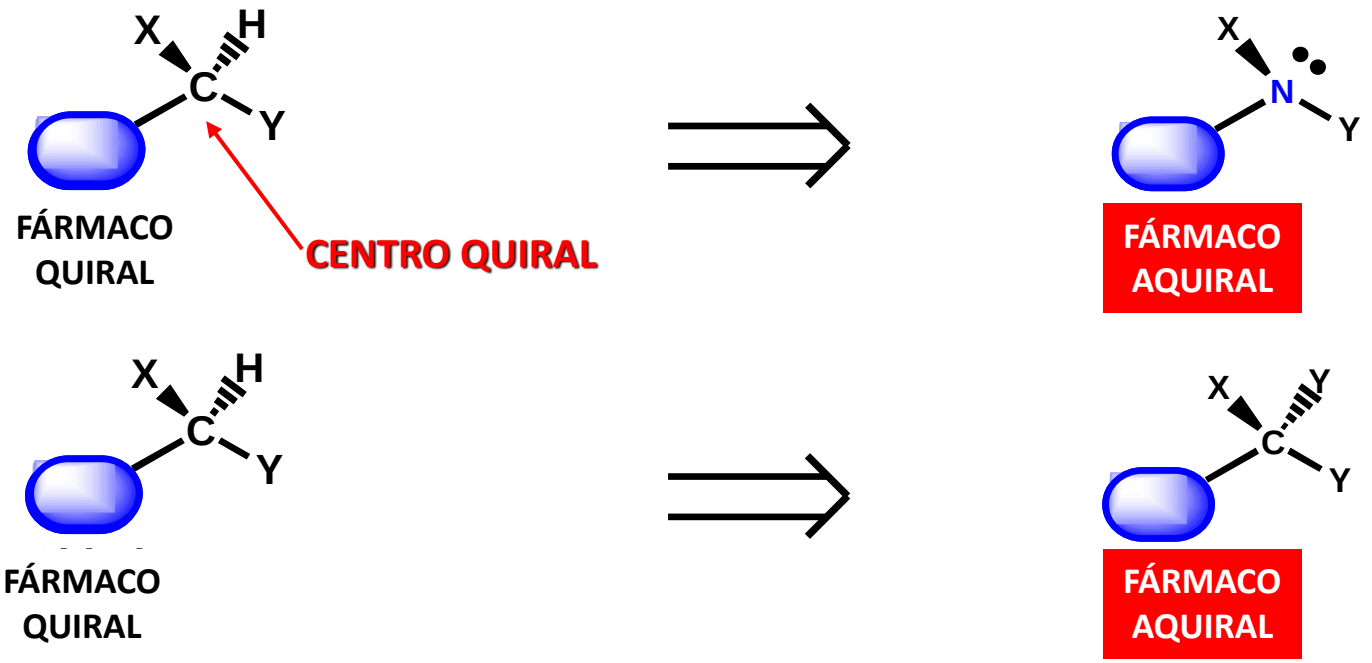
Simplificação



procaína

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR

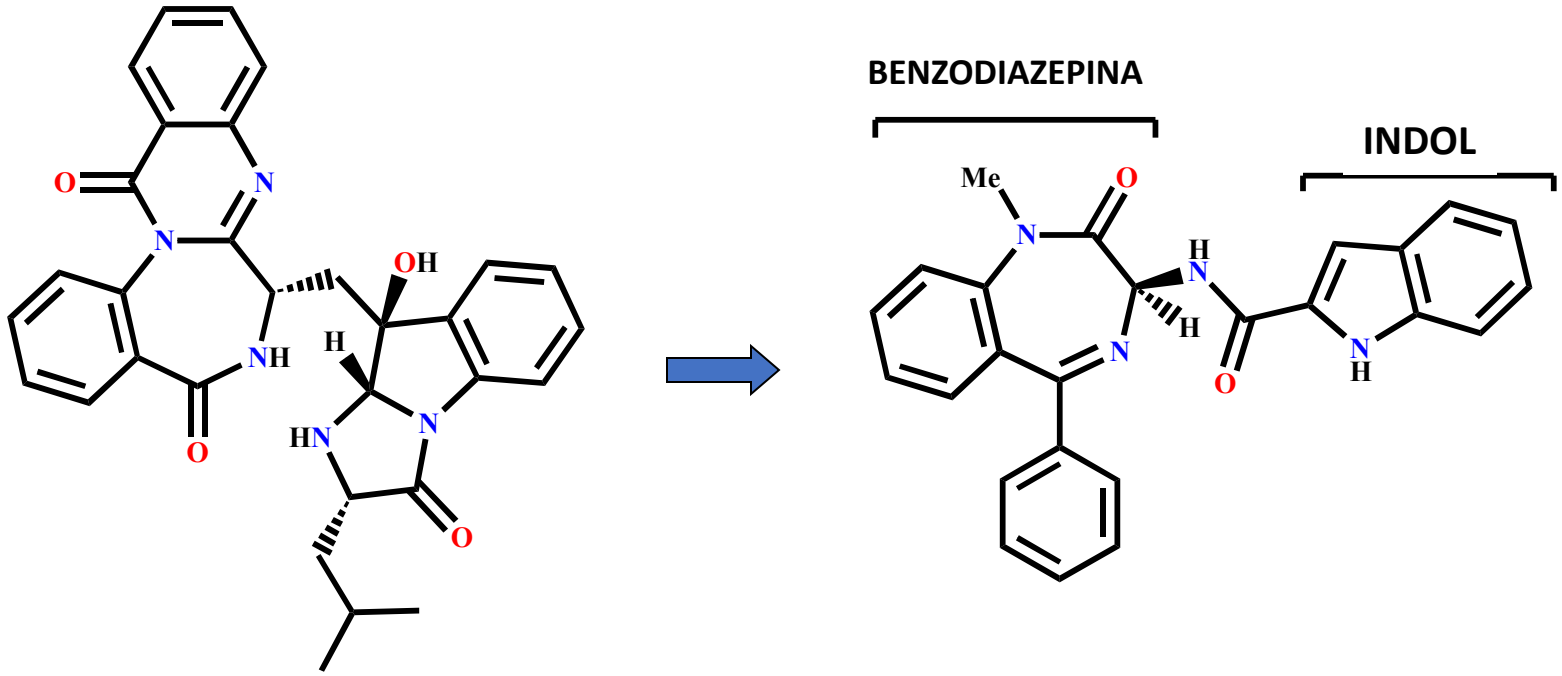
REMOÇÃO DE CENTROS QUIRAIS



Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2013.

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR

EXEMPLO

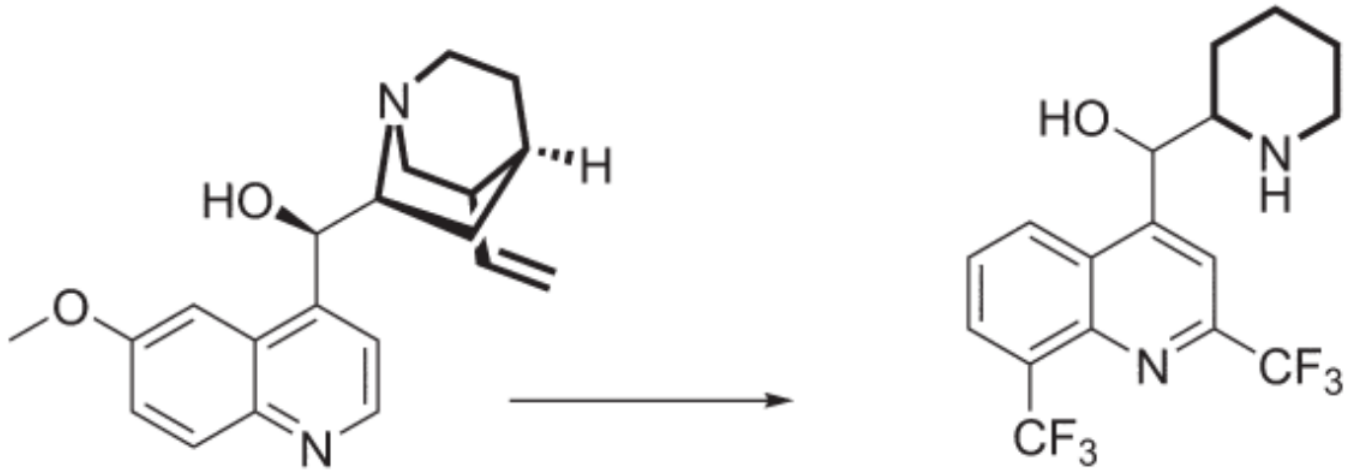


- Asperlicina (antagonista de CCK)
- Possível líder para tratamento de pânico

- Devazepida
- Anéis excedentes removidos

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2013.

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR



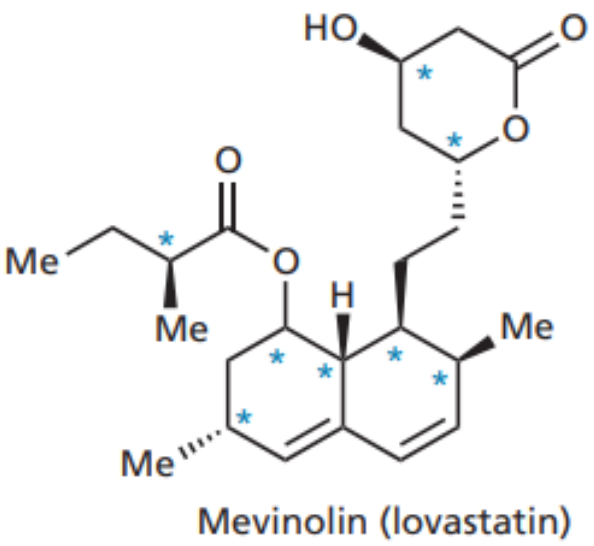
quinina (12)

mefloquina (13)

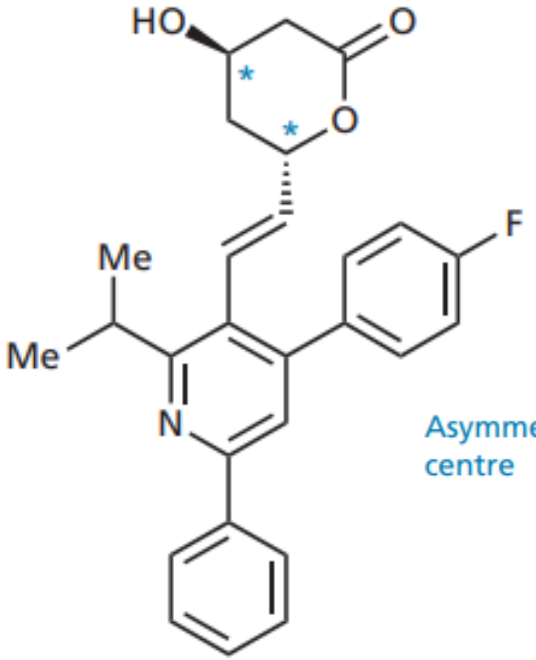
- **modificação do anel rubânico da quinina para o piperidínico**

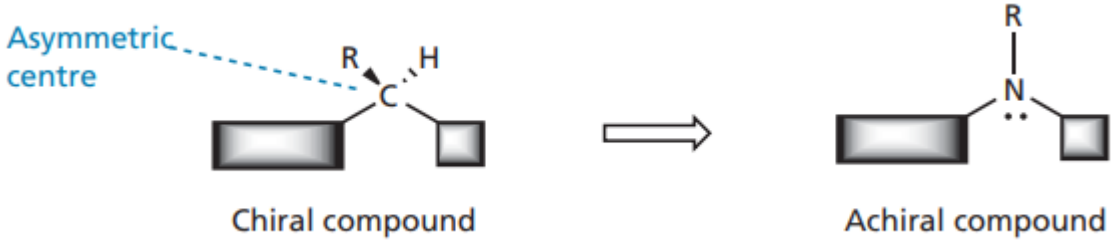
- **trifluormetilas para prevenção do metabolismo dos carbonos 2 e 8**

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR



Mevinolin (lovastatin)





Chiral compound

Achiral compound

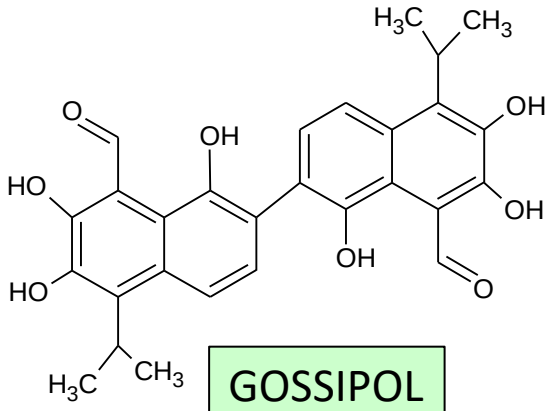
- **Redução de centros assimétricos**

- **substituindo o carbonocentro com nitrogênio**

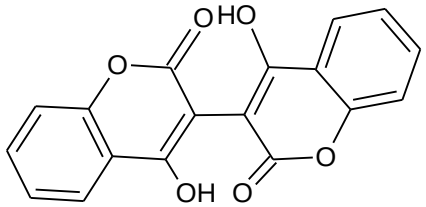
REPLICAÇÃO MOLECULAR

REPLICAÇÃO MOLECULAR

EXEMPLOS DA NATUREZA



GOSSIPOL

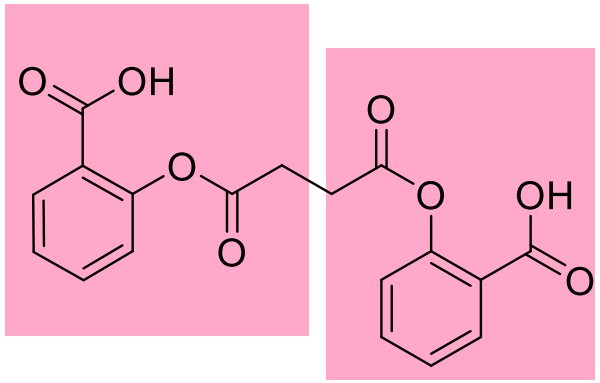


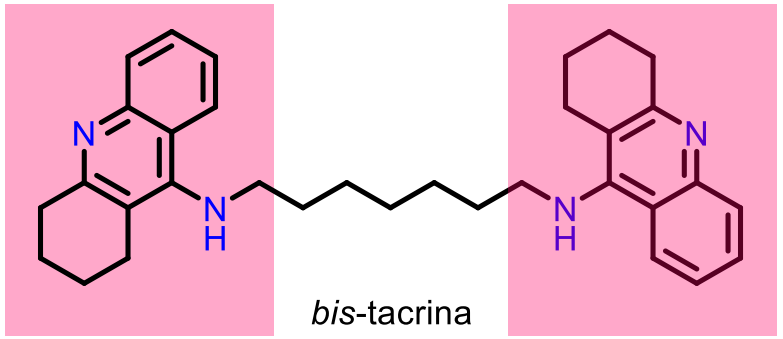
DICUMAROL

Fonte: WERMUTH, CG et al. – *The practice of Medicinal Chemistry*, 4 ed., 2015.

REPLICAÇÃO MOLECULAR

ácido *bis*-acetilsalicílico



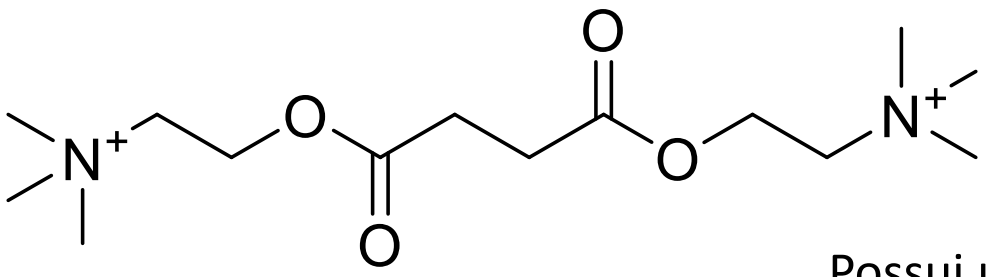


bis-tacrina

- ✓ Duas moléculas iguais;
- ✓ **Ligação covalente;**
- ✓ Pode ou não haver espaçante;
- ✓ Ação como única molécula.

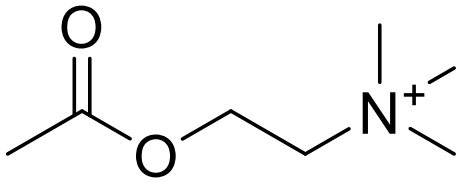
EXEMPLO

Relaxante do músculo esquelético, nas intubações, tratamento de convulsões induzidas e cirurgias



succnilcolina

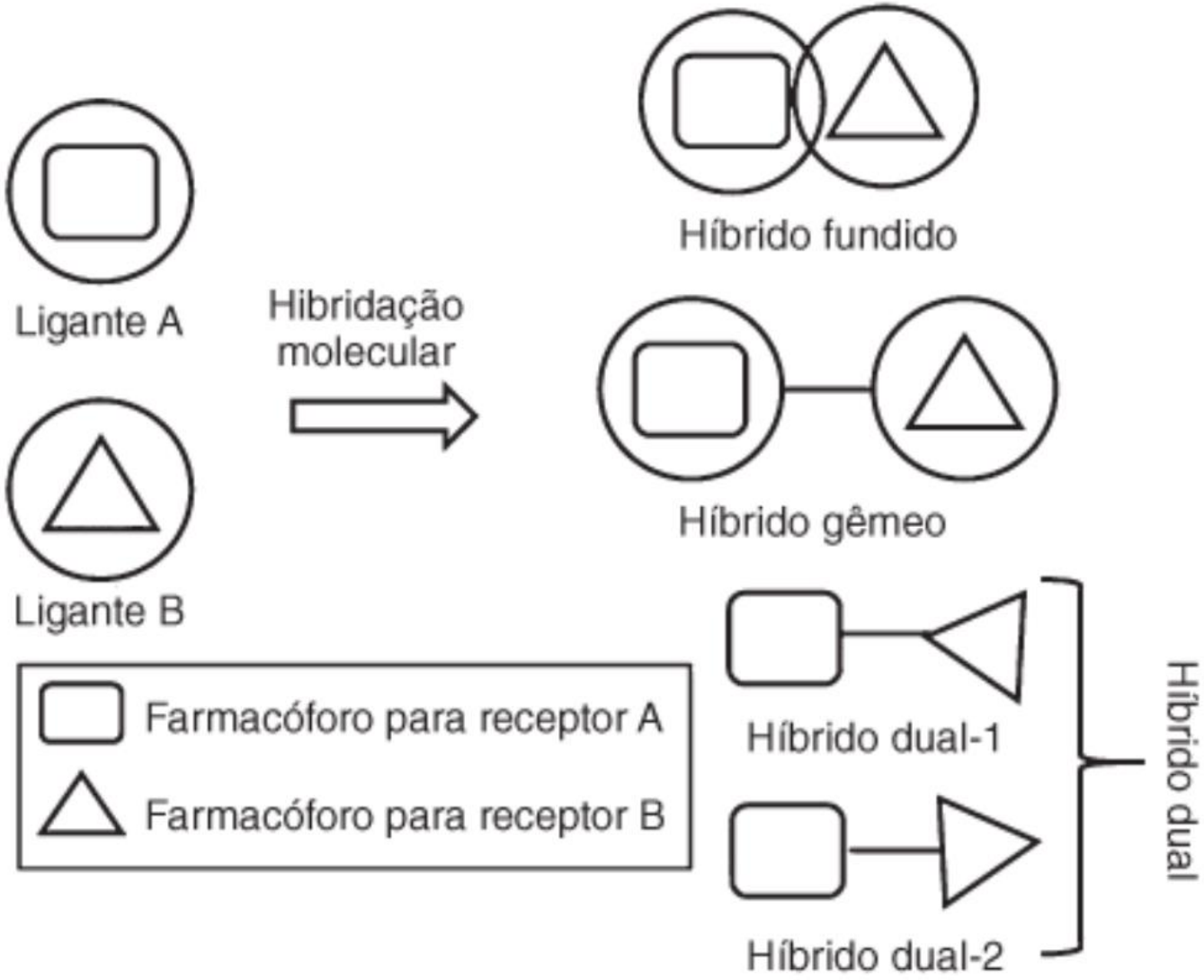
Possui uma maior duração de efeito do que a acetilcolina e não é hidrolisado pela acetilcolinesterase



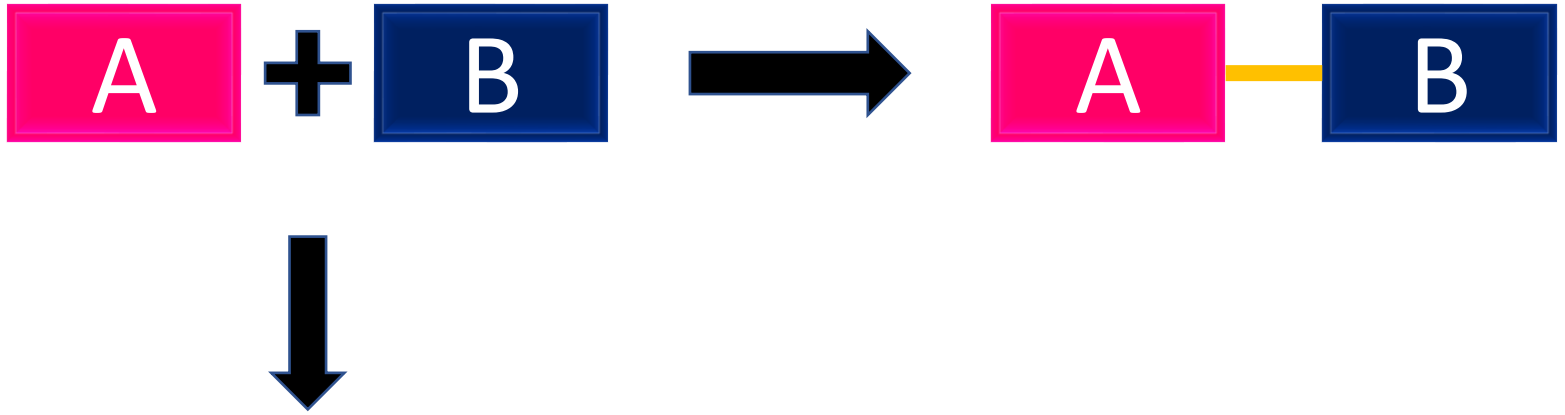
acetilcolina

HIBRIDAÇÃO MOLECULAR

HIBRIDAÇÃO MOLECULAR



HIBRIDAÇÃO MOLECULAR

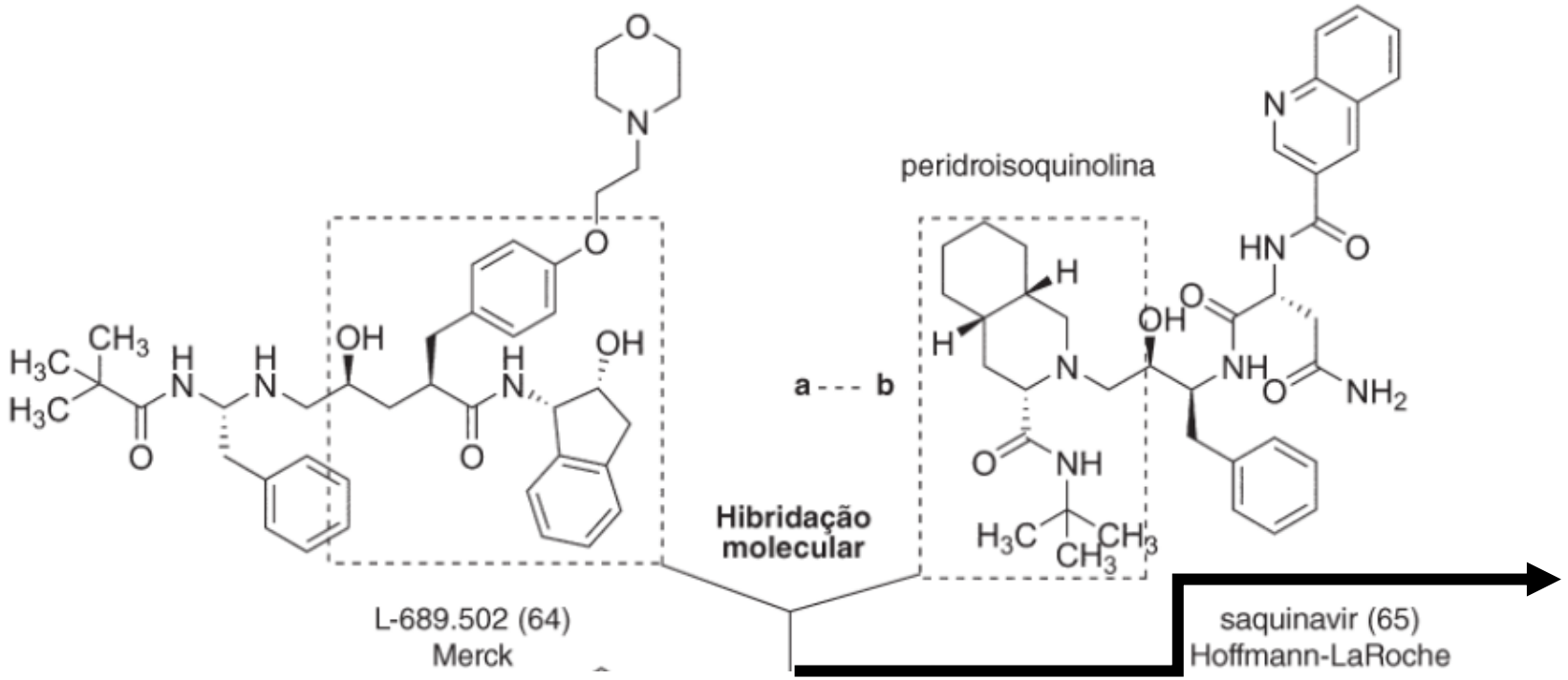


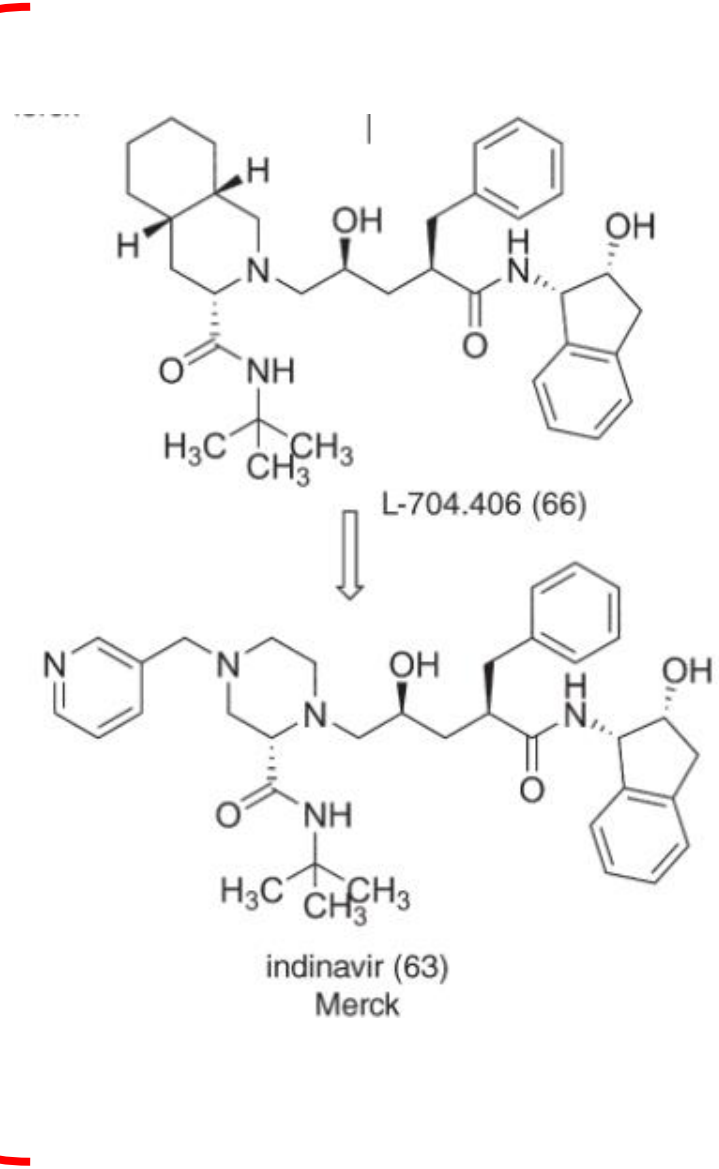
Acetaminossalol

- ✓ Duas moléculas diferentes;
- ✓ **Ligação covalente;**
- ✓ Pode ou não haver espaçante;
- ✓ Ação como única molécula.
- ✓ Sinergismo, dupla ação e modulação efeitos indesejáveis.

A *hibridação molecular* compreende a reunião de características estruturais, parciais de dois compostos bioativos distintos em uma única nova estrutura, originando uma nova substância que poderá apresentar a atividade de um dos padrões originais ou conjugar ambas as atividades em uma única molécula.

HIBRIDAÇÃO MOLECULAR

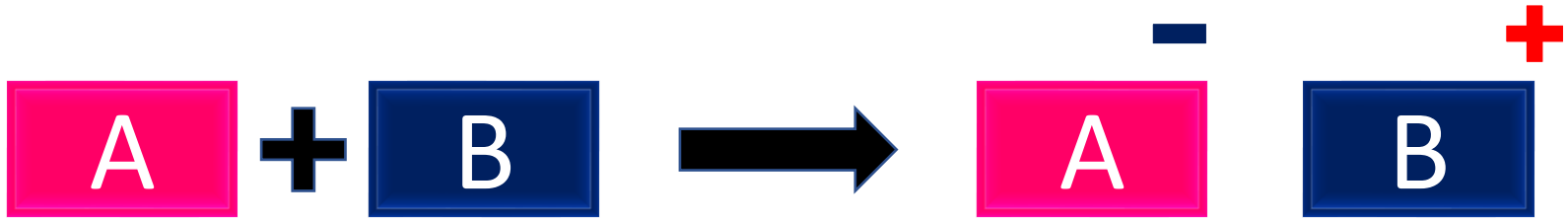


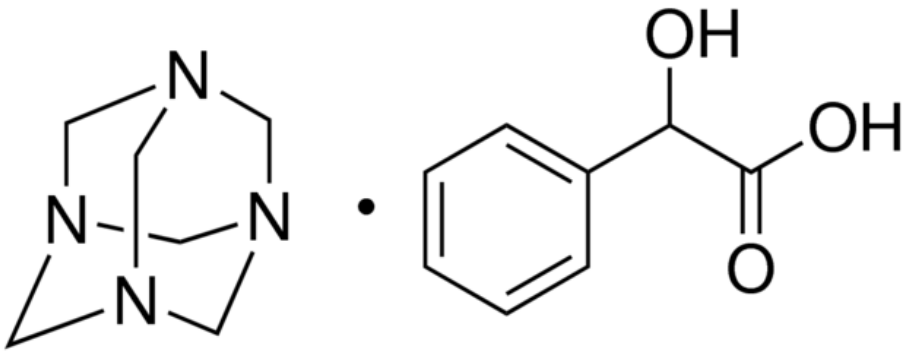


inibidor seletivo de aspartato proteases retrovirais (HIV)

ADIÇÃO MOLECULAR

ADIÇÃO MOLECULAR



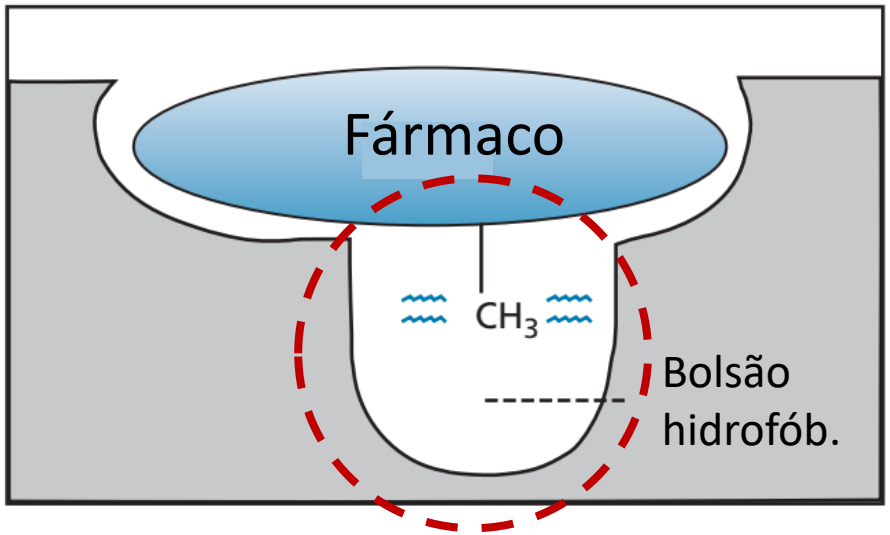


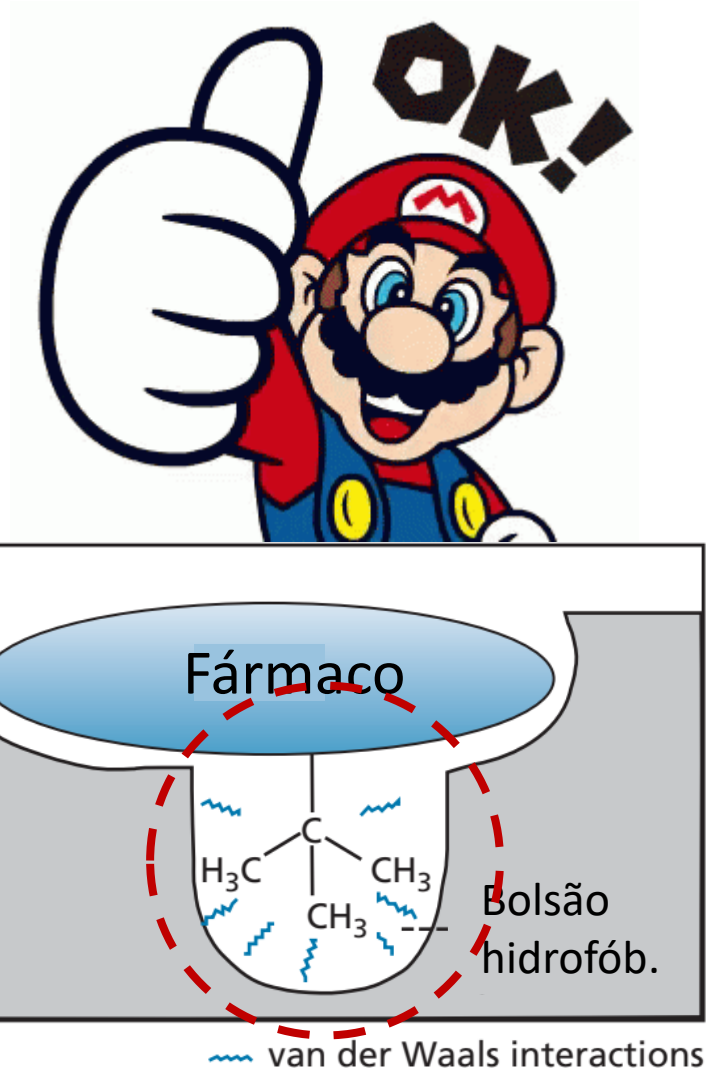
Mandelato de metenamina

- ✓ Duas moléculas diferentes (base e ácido);
- ✓ Interação **iônica**;
- ✓ Ação separada.

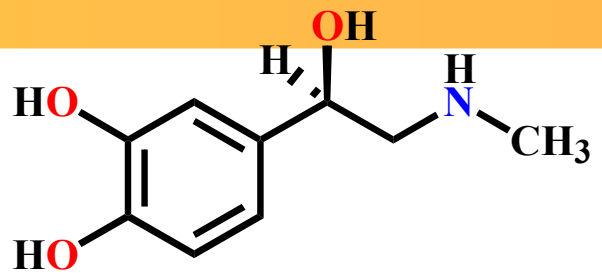
VARIAÇÃO DOS GRUPOS ALQUILA

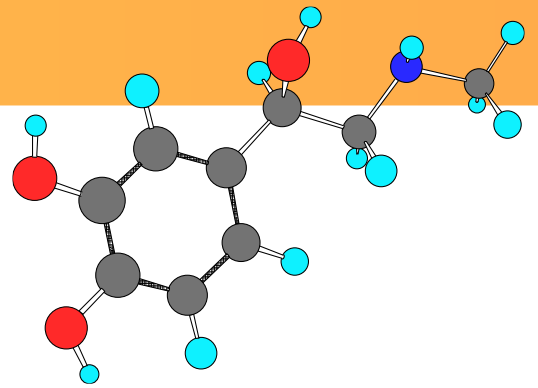
VARIAÇÃO DOS GRUPOS ALQUILA



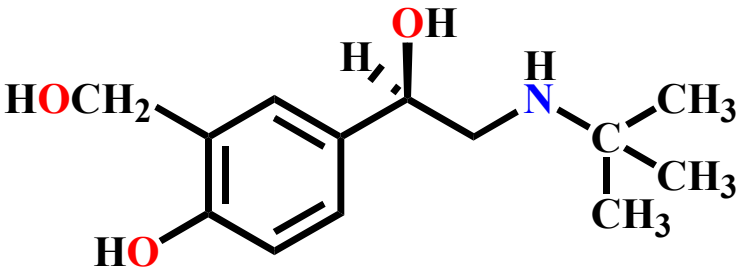


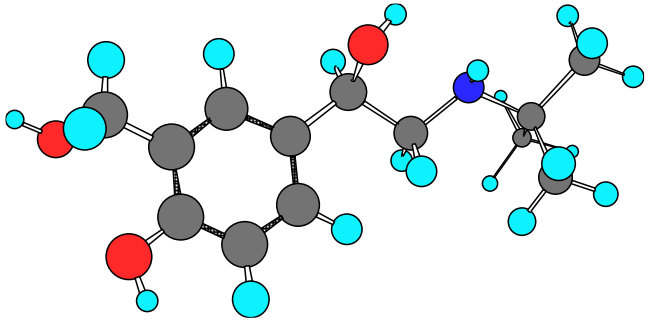
EPINEFRINA
(ADRENALINA)



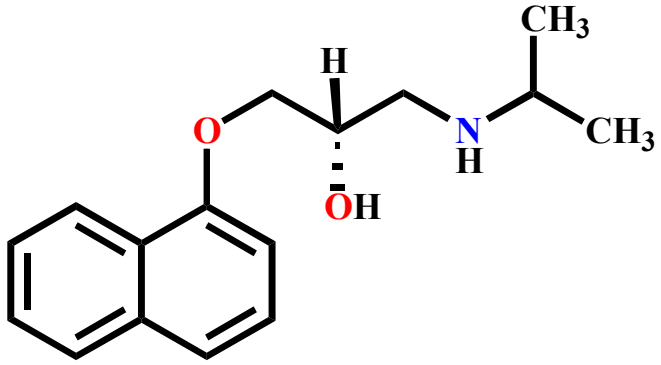


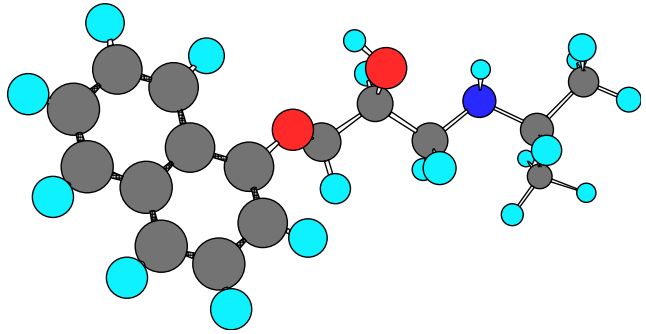
Salbutamol
(Antiasmático)





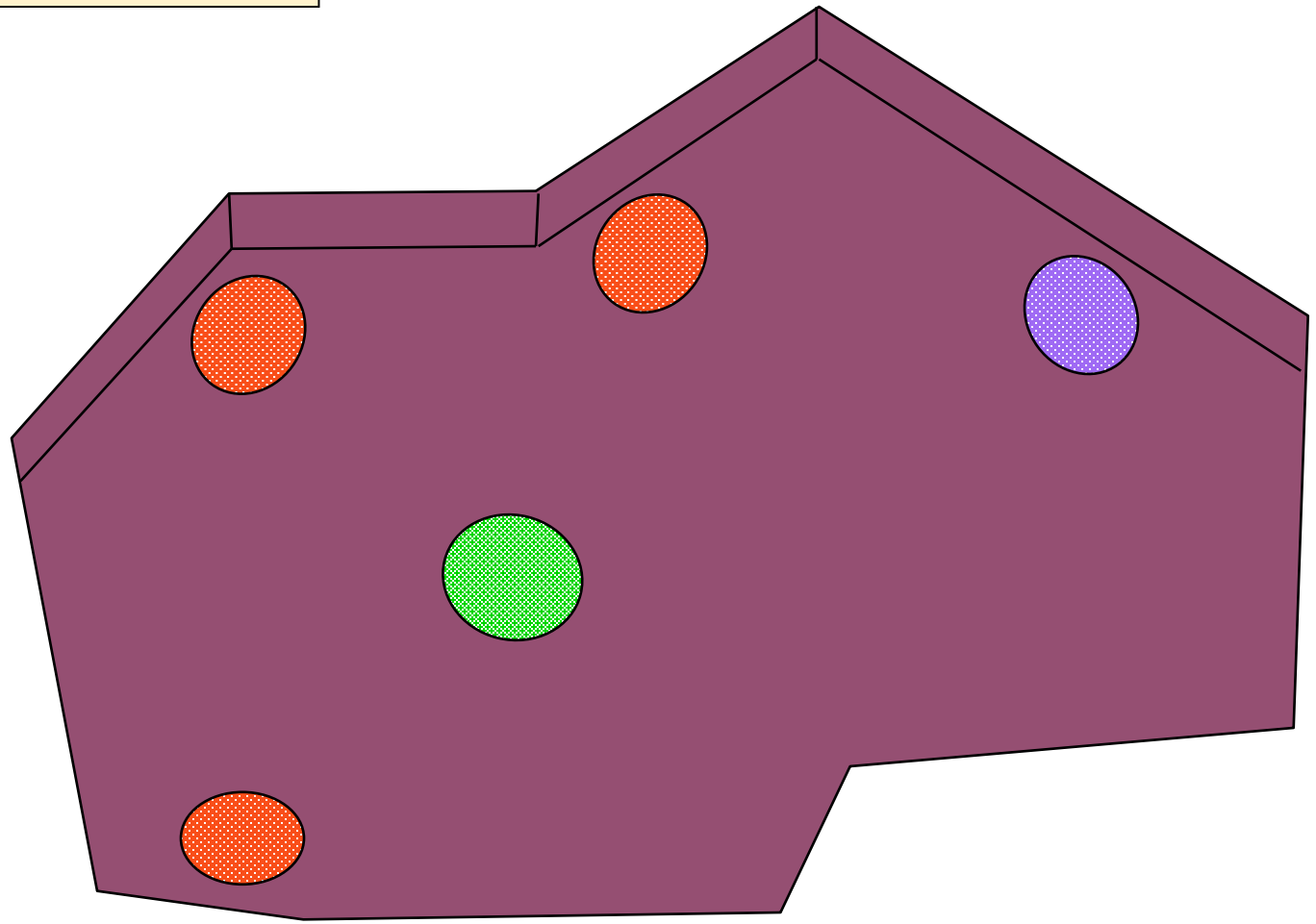
Propranolol
(β-Bloqueador)





SELETIVIDADE NA AÇÃO

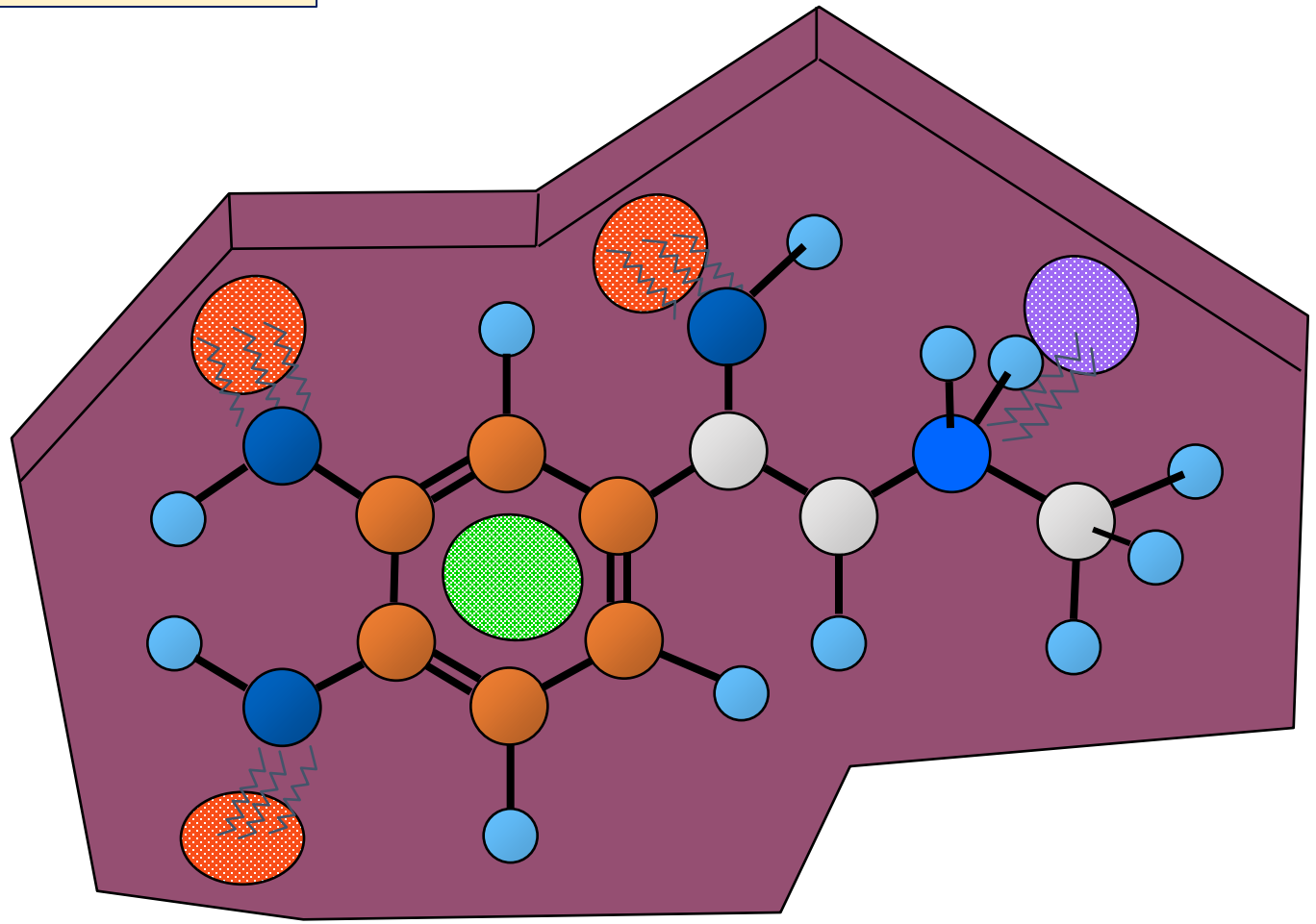
RECEPTOR α-Adrenérgico



Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

INTERAÇÃO EPINEFRINA

RECEPTOR α-Adrenérgico

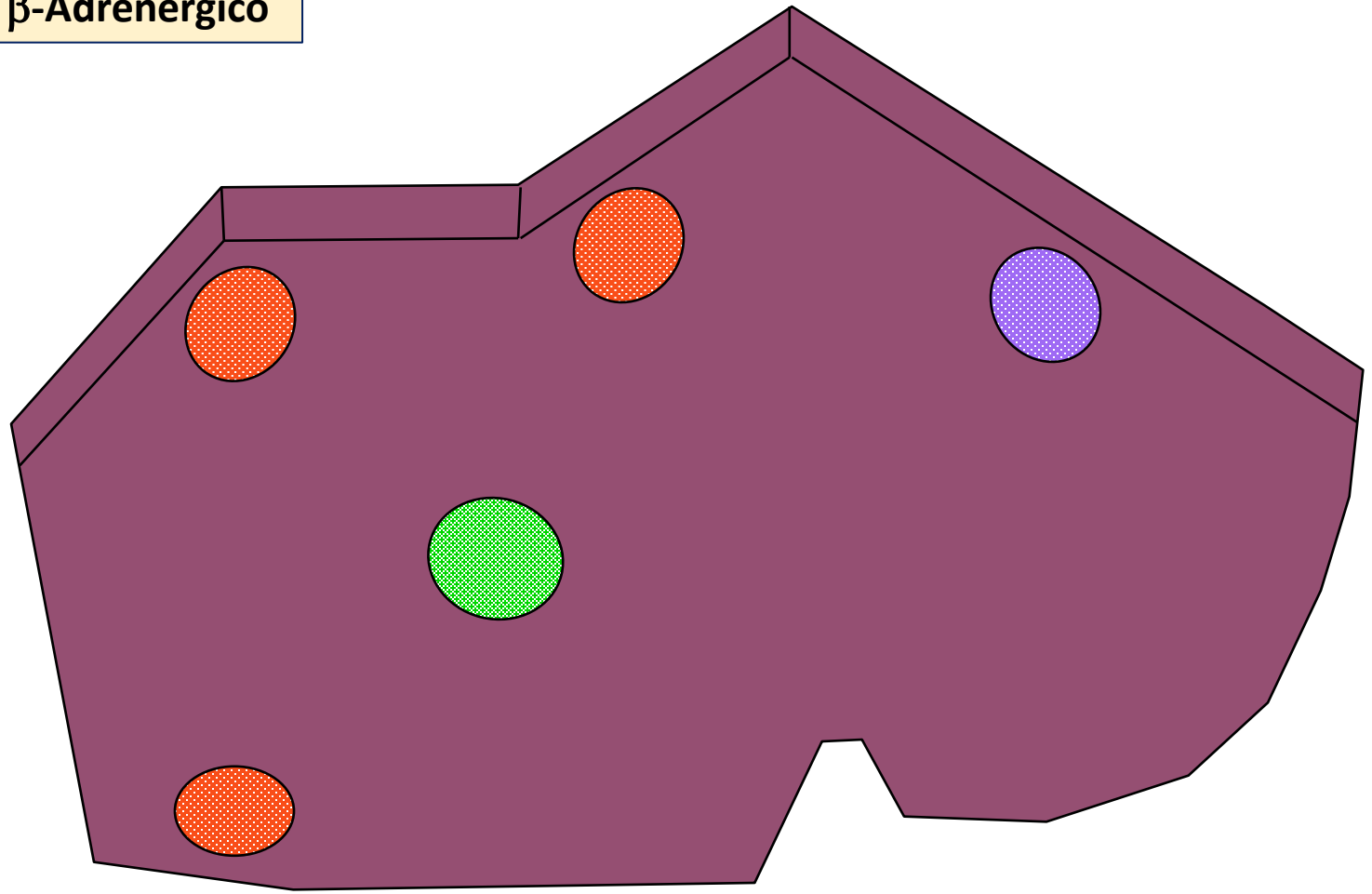


EPINEFRINA

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

SELETIVIDADE NA AÇÃO

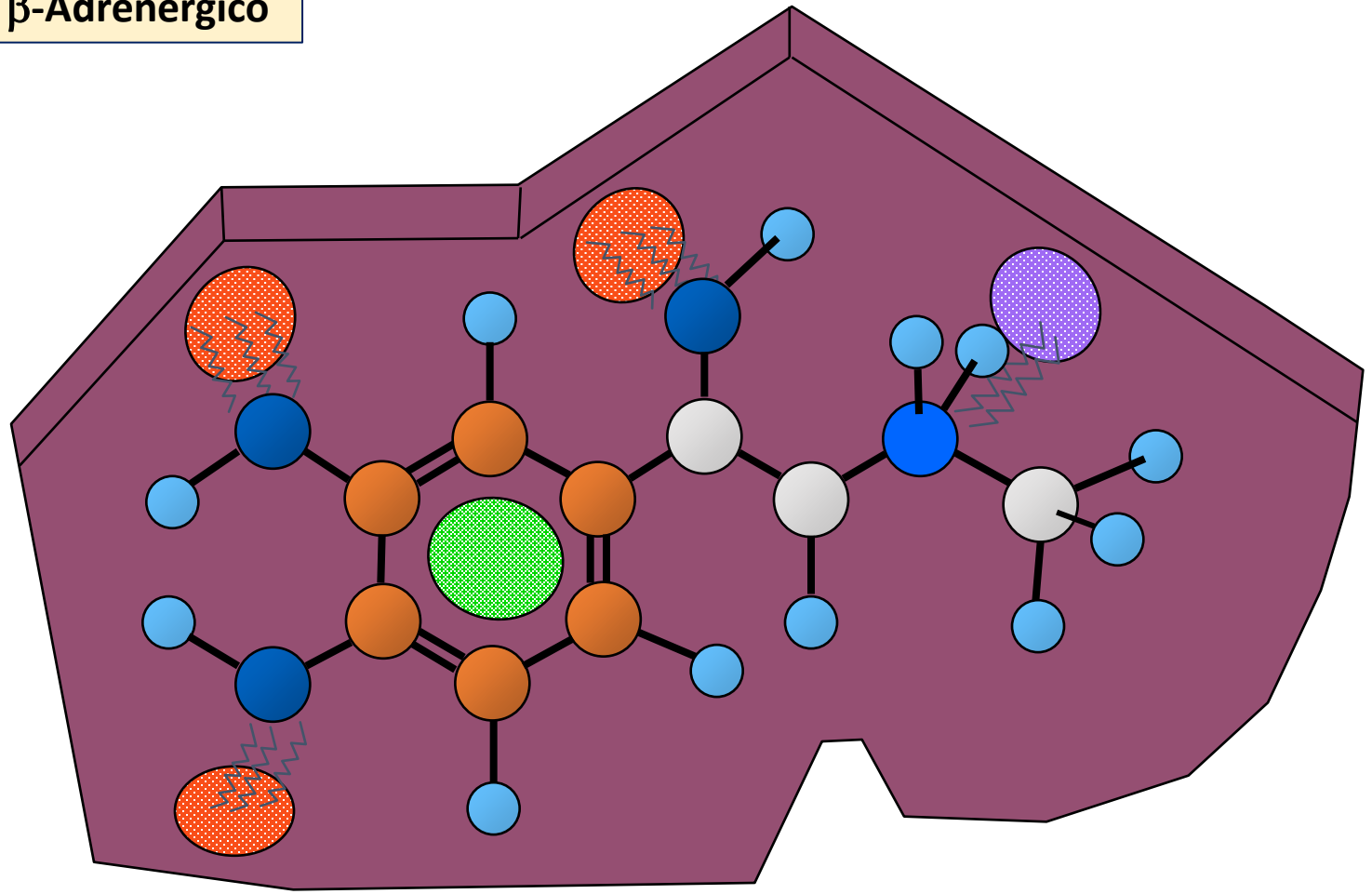
RECEPTOR β-Adrenérgico



Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

INTERAÇÃO EPINEFRINA

RECEPTOR β-Adrenérgico

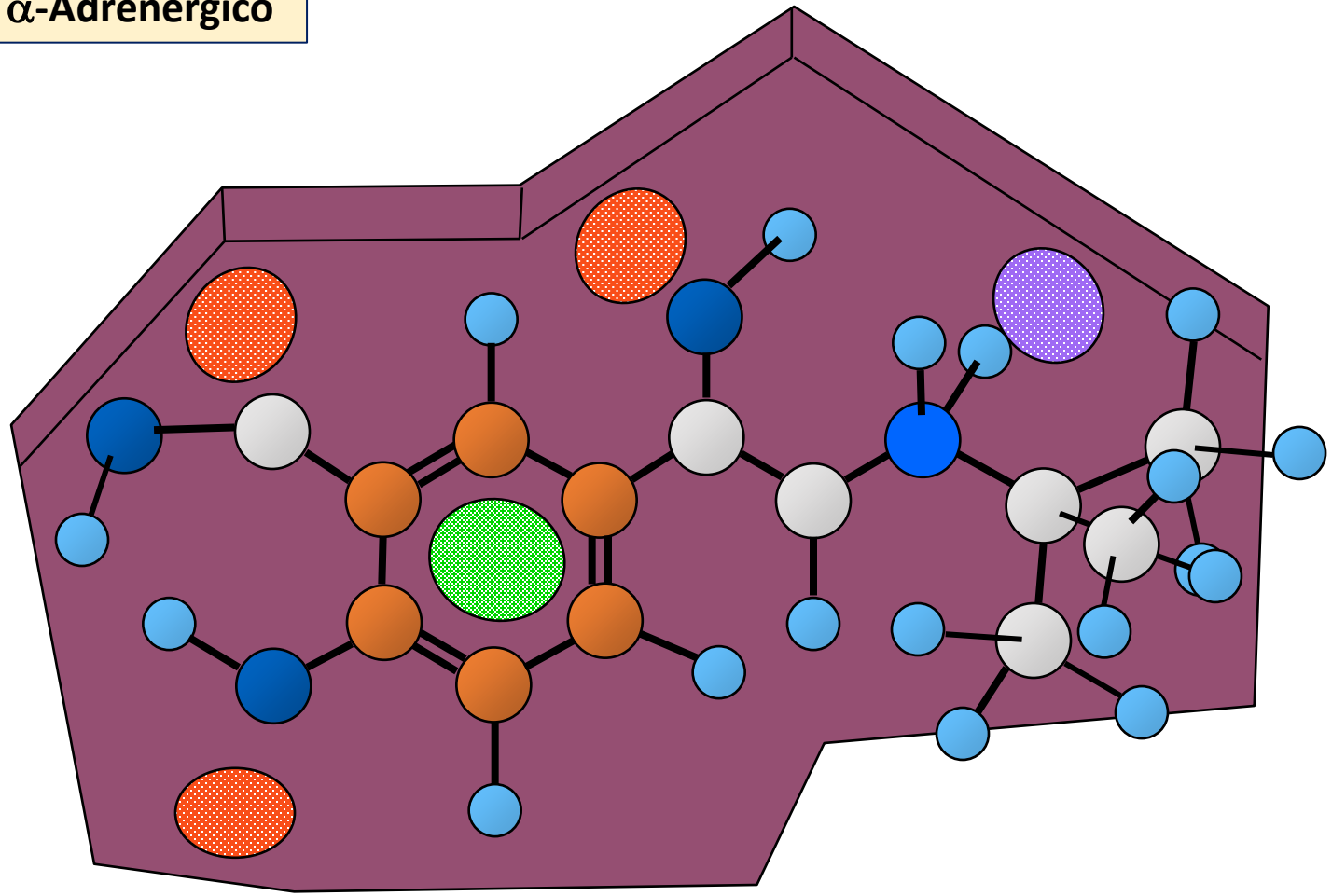


EPINEFRINA

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

INTERAÇÃO SALBUTAMOL

RECEPTOR α-Adrenérgico

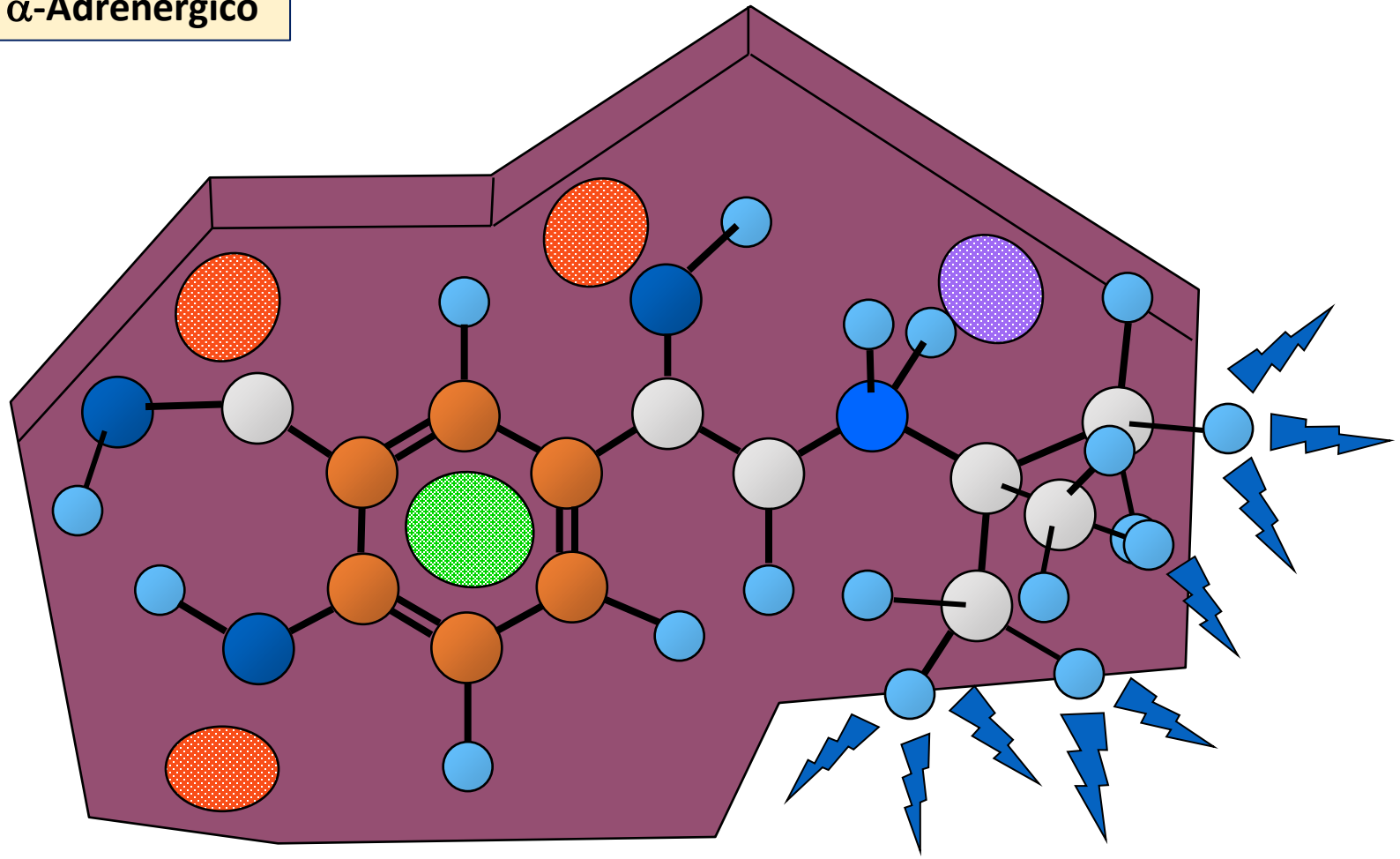


SALBUTAMOL

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

INTERAÇÃO SALBUTAMOL

RECEPTOR α-Adrenérgico

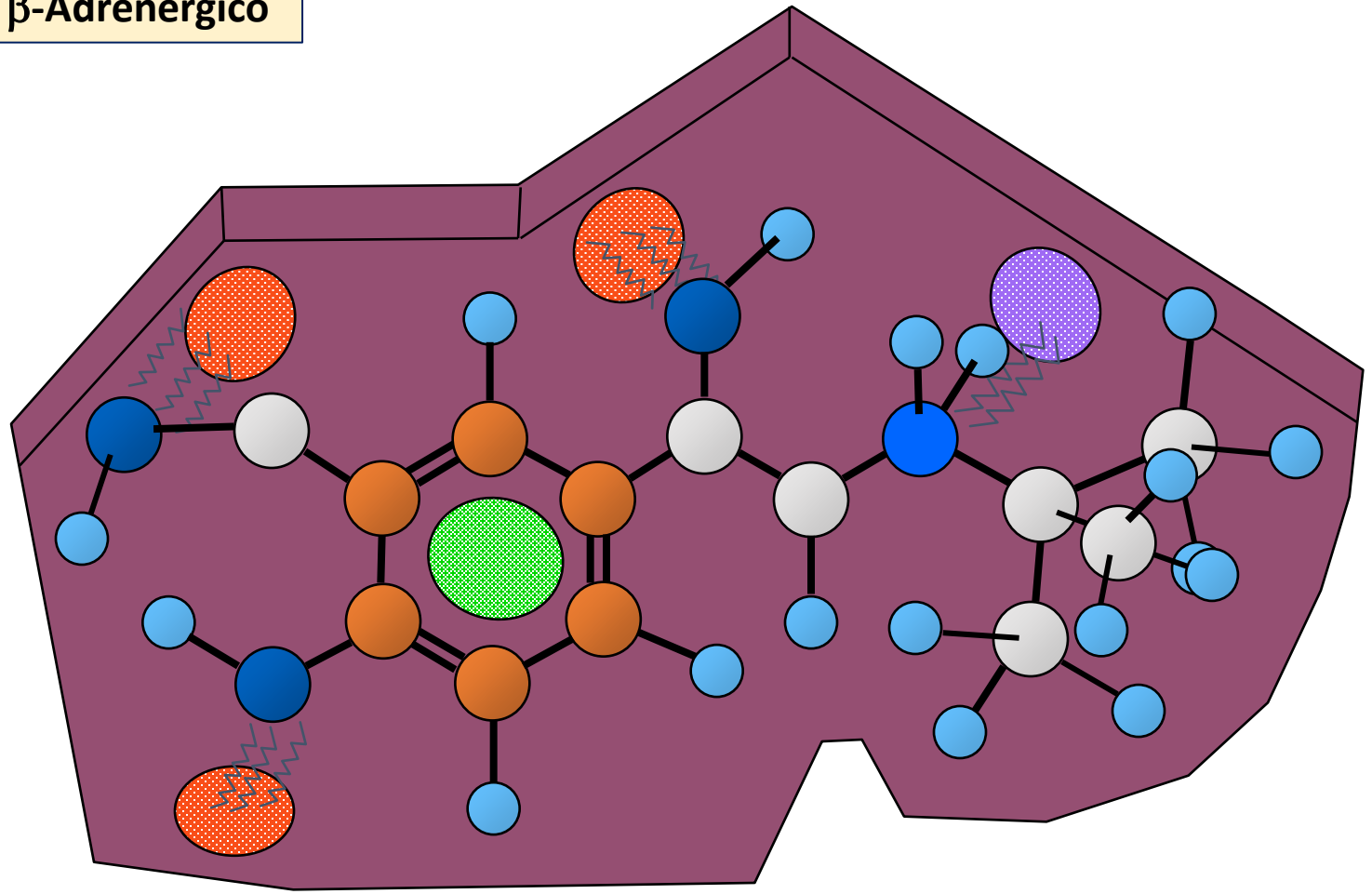


SALBUTAMOL

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

INTERAÇÃO SALBUTAMOL

RECEPTOR β-Adrenérgico

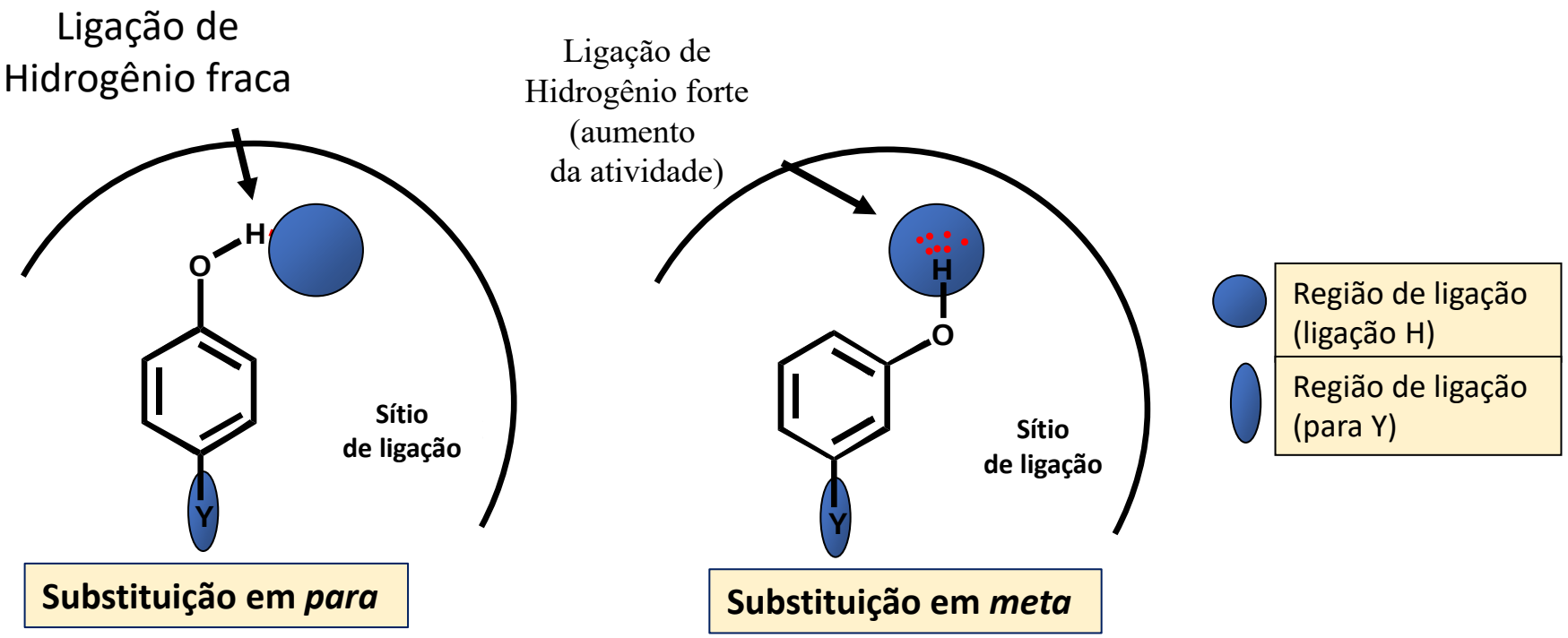


SALBUTAMOL

Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

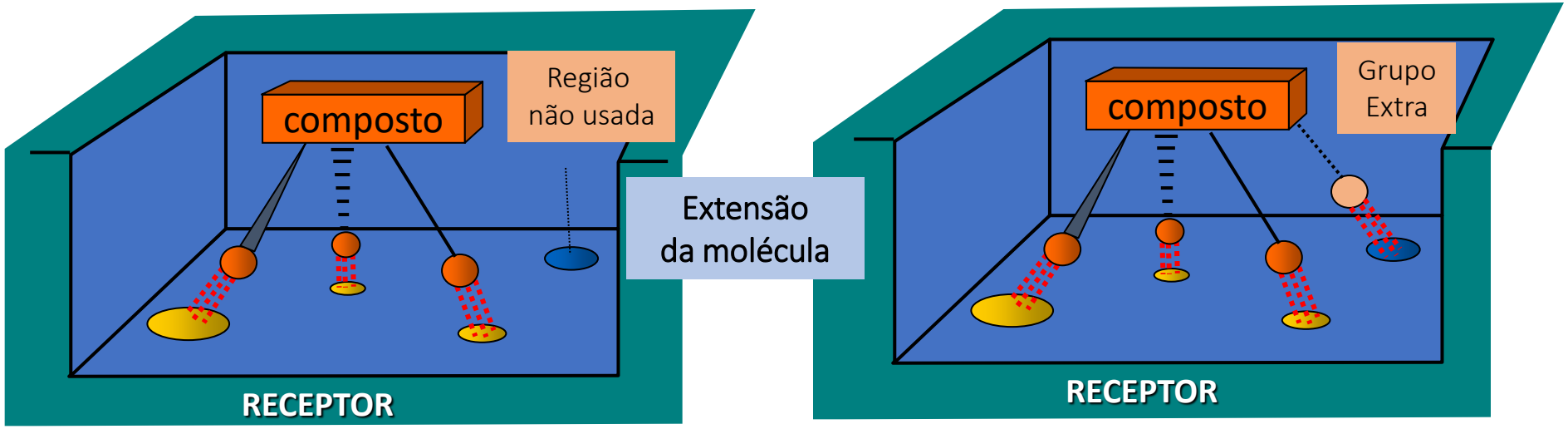
VARIAÇÃO DE SUBSTITUINTES EM AROMÁTICOS

VARIAÇÃO DE SUBSTITUÍNTES



ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS

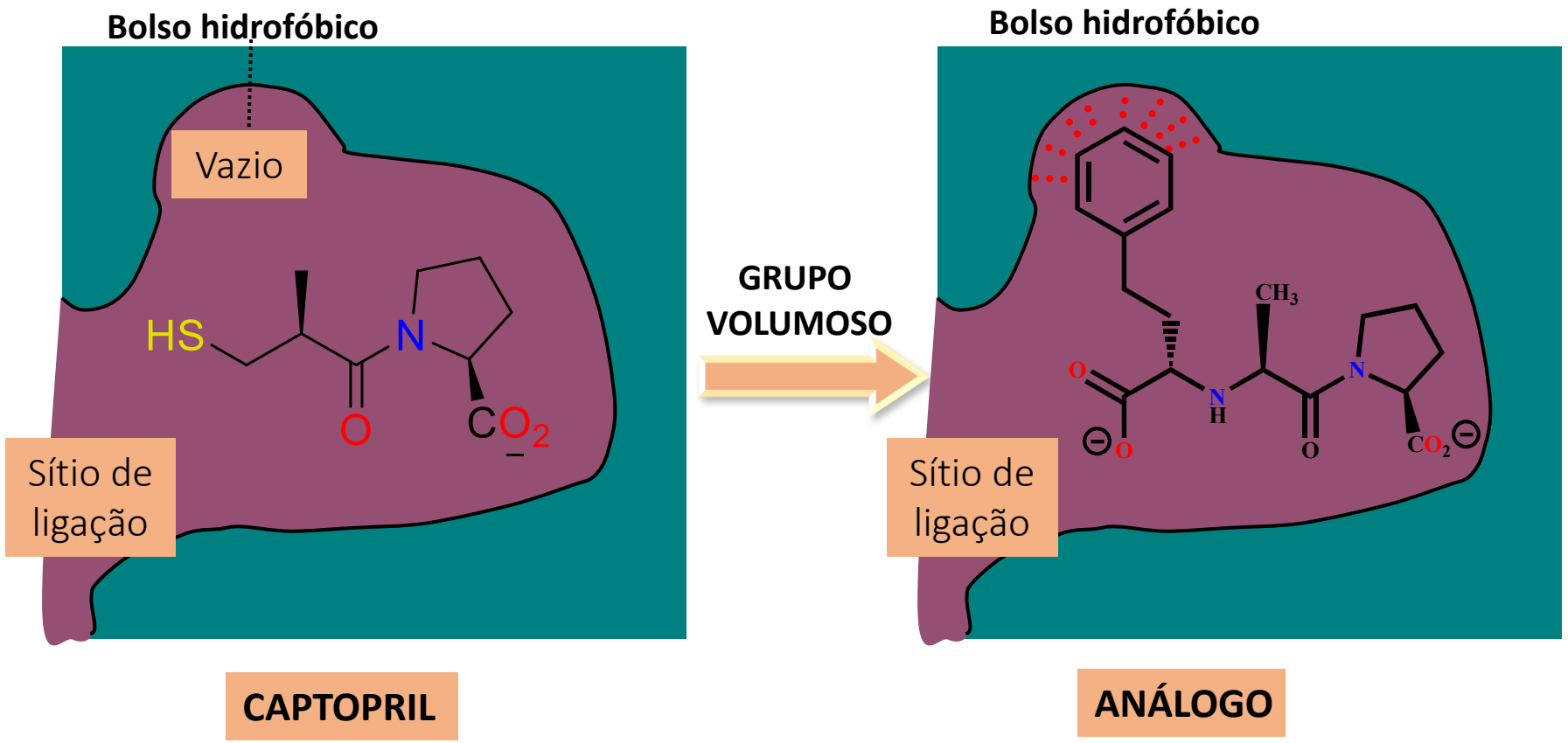
ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS



Regiões de ligação no receptor

Grupo ligante do composto

ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS

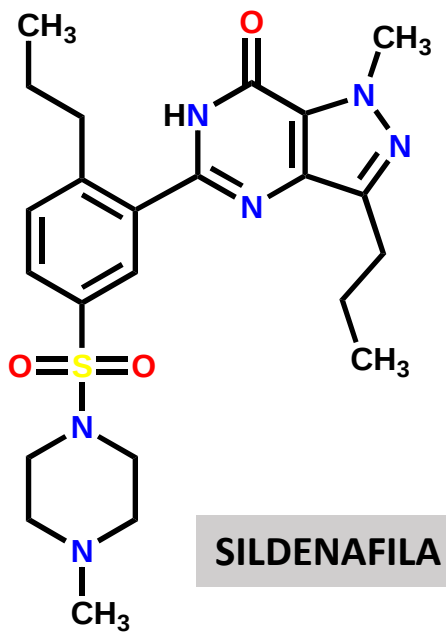


CAPTOPRIL

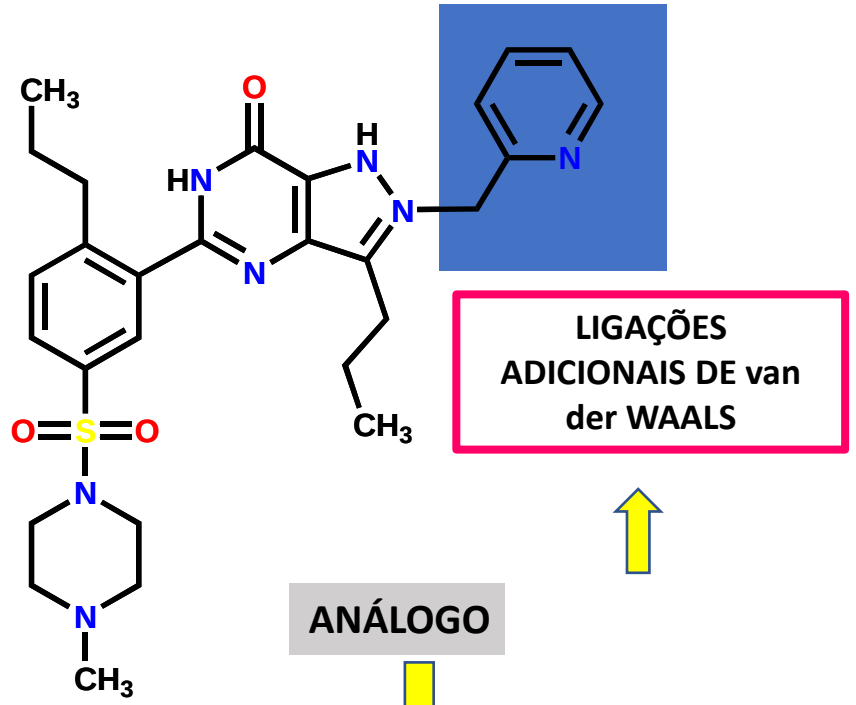
ANÁLOGO

ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS

SEGUNDA GERAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA IMPOTÊNCIA



SILDENAFILA



LIGAÇÕES ADICIONAIS DE van der WAALS

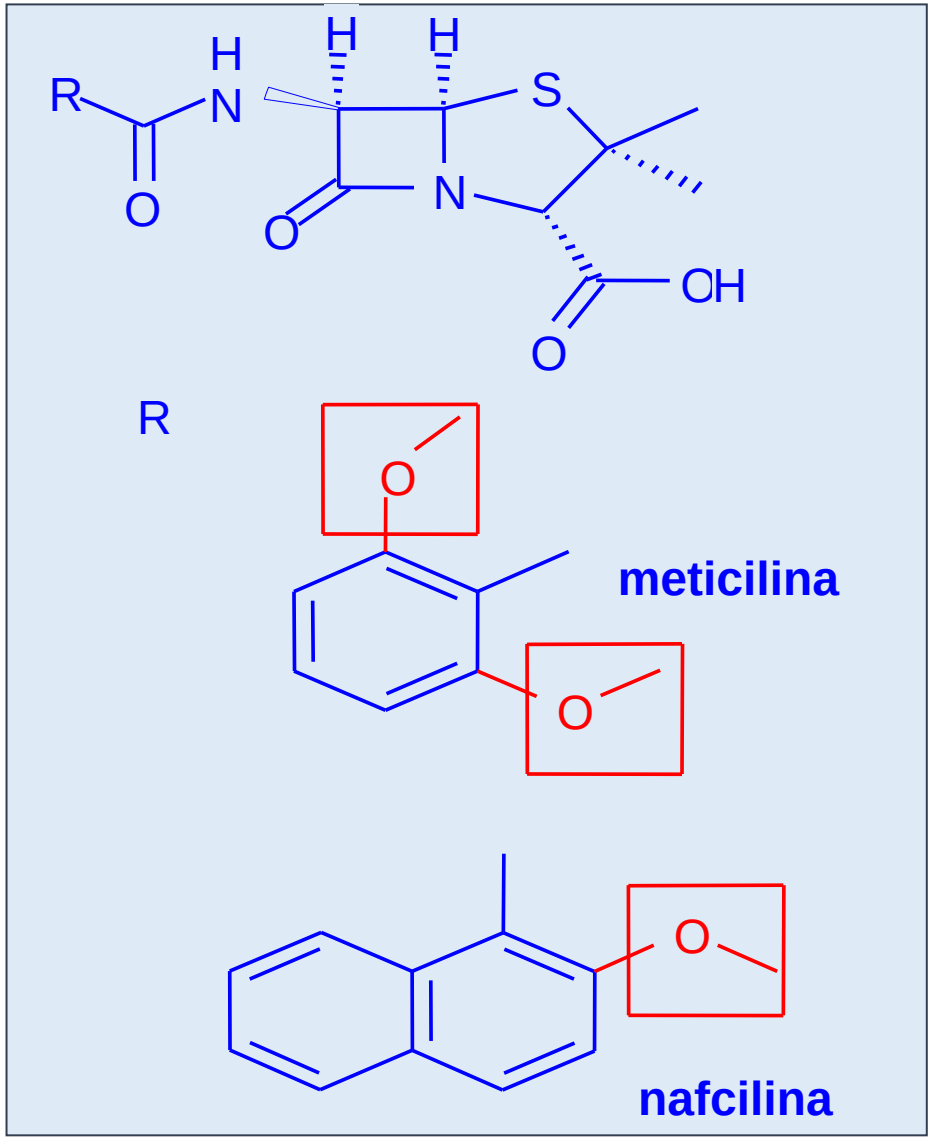
ANÁLOGO

AUMENTO DE SELETIVIDADE PELO ALVO

ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS

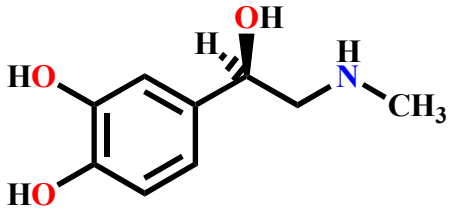
PROTEÇÃO
CONTRA
AÇÃO ENZIMÁTICA

PENICILINAS
RESISTENTES
A BETA-LACTAMASES

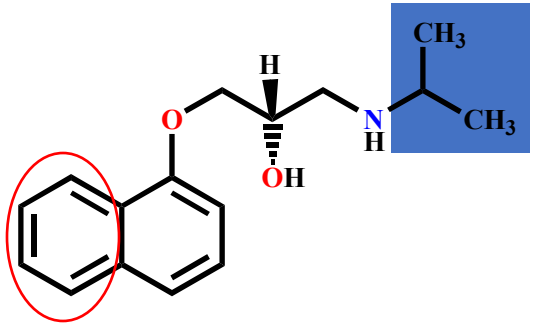


ADIÇÃO DE GRUPOS VOLUMOSOS

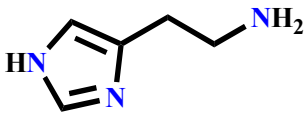
TRANSFORMAÇÃO DE AGONISTAS EM ANTAGONISTAS



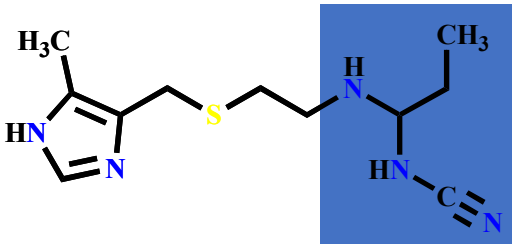
Epinefrina



Propranolol
(β-Bloqueador)



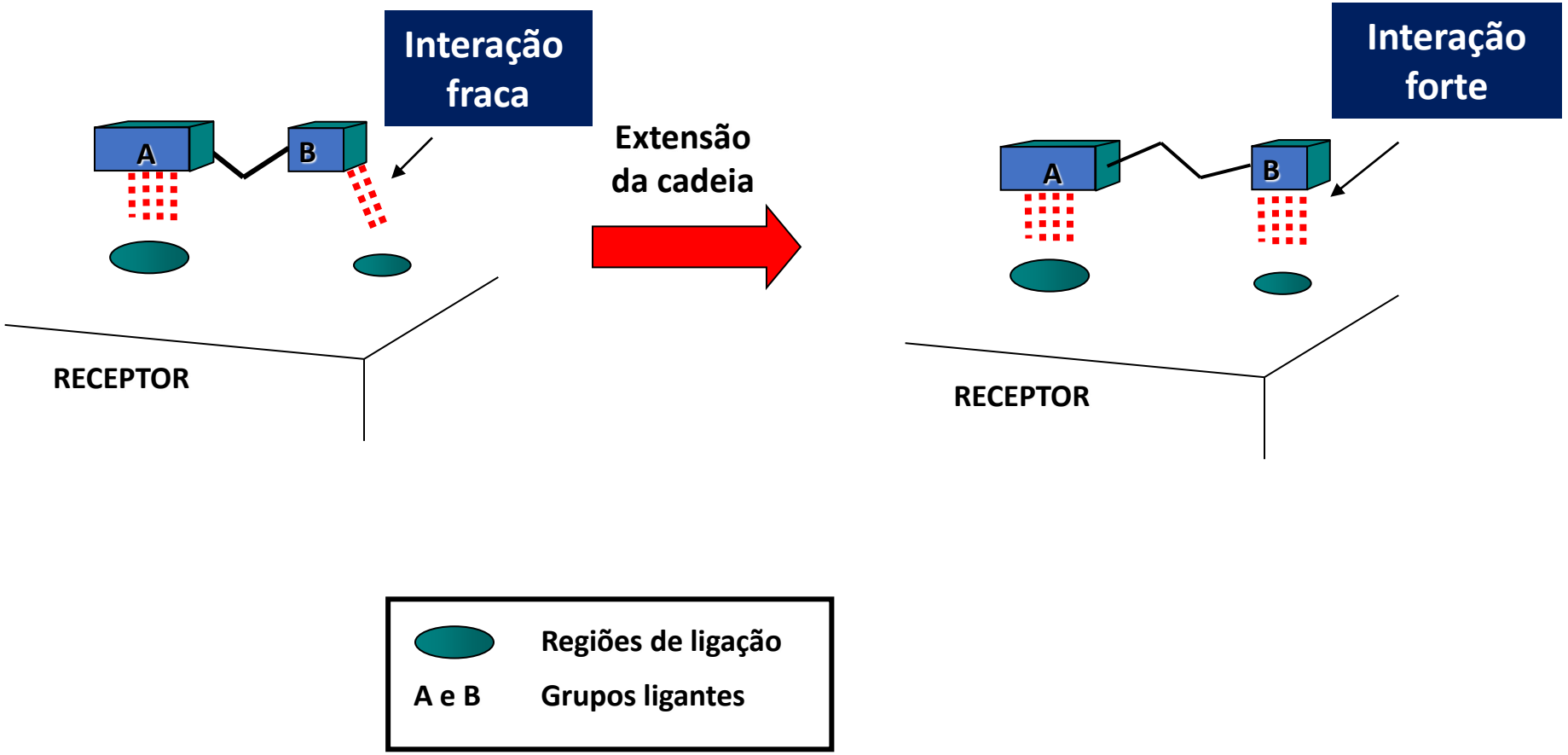
Histamina



Cimetidina
(Antiúlcera)

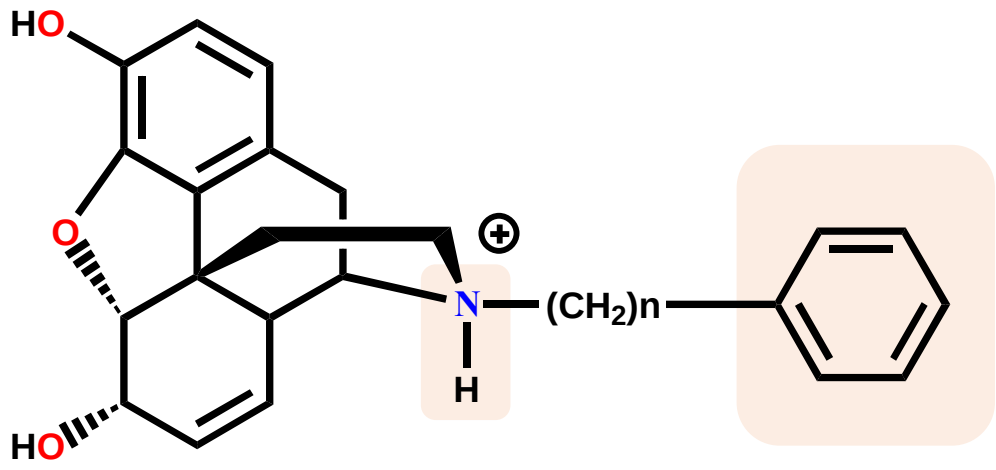
EXTENSÃO E CONTRAÇÃO DE CADEIA

EXTENSÃO E CONTRAÇÃO DE CADEIA



EXTENSÃO E CONTRAÇÃO DE CADEIA

***N*-fenetilmorfina**



Grupo de ligação

Grupo de ligação

n ótimo = 2

EXPANSÃO/CONTRAÇÃO DE ANEL

EXPANSÃO/CONTRAÇÃO DE ANEL

AUMENTAR INTERAÇÃO COM RECEPTOR

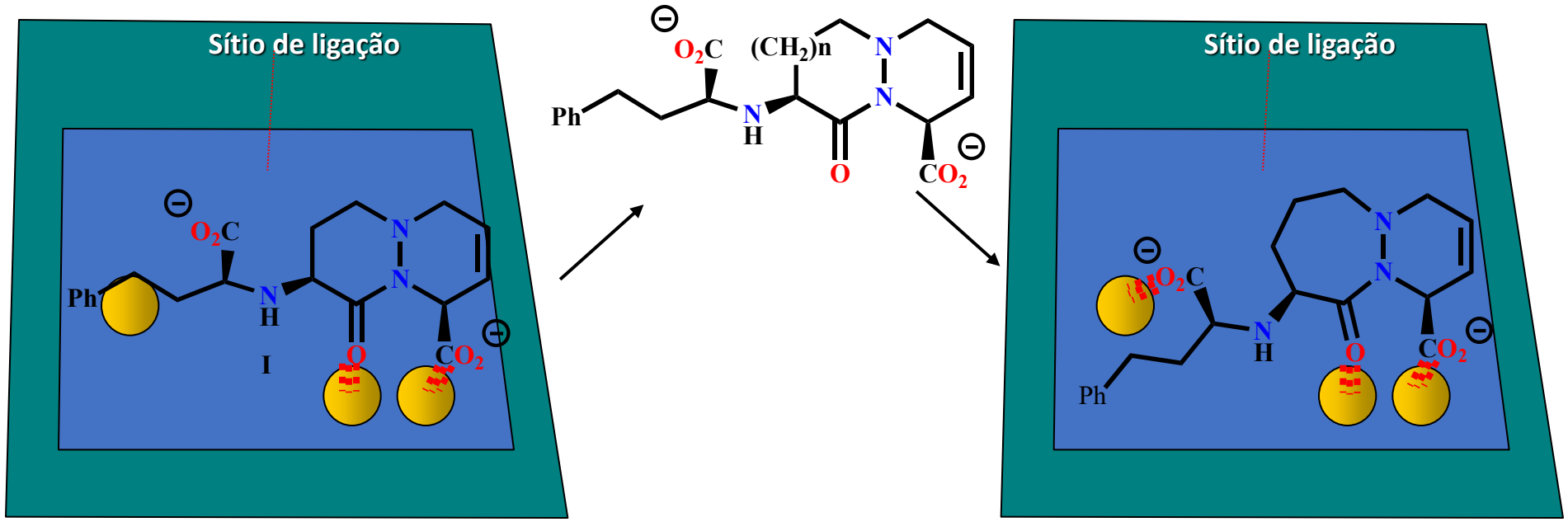
Melhor interação com regiões hidrofóbicas

Regiões hidrofóbicas

EXPANSÃO/CONTRAÇÃO DE ANEL

AUMENTAR INTERAÇÃO COM RECEPTOR

Variação em *n* para variar o tamanho do anel



Regiões de ligação

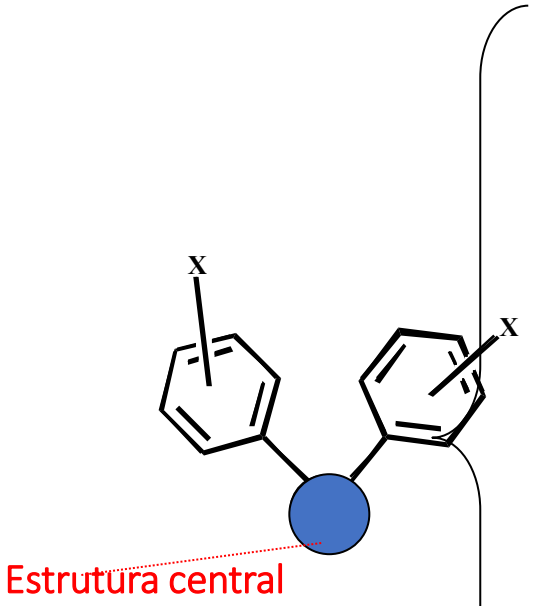
Duas interações
Íon carboxilato fora da faixa

Três interações
Ligação mais efetiva

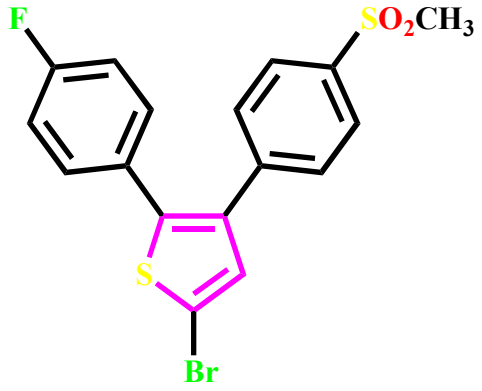
VARIAÇÃO DE ANEL

VARIAÇÃO DE ANEL

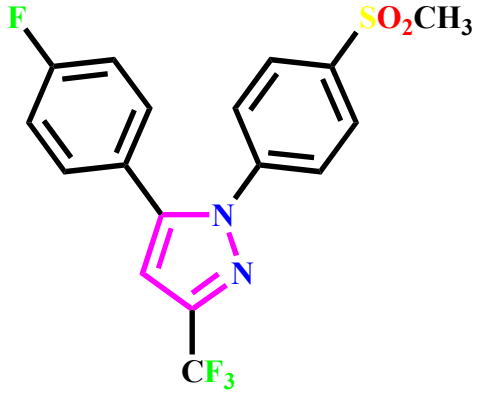
EM GERAL, PARA VENCER PATENTES



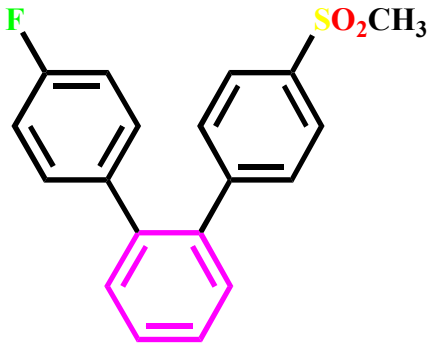
Estrutura geral
antiinflamatórios
não-esteróides

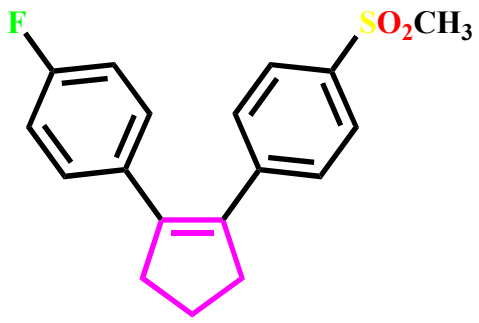


DuP697



SC-58125

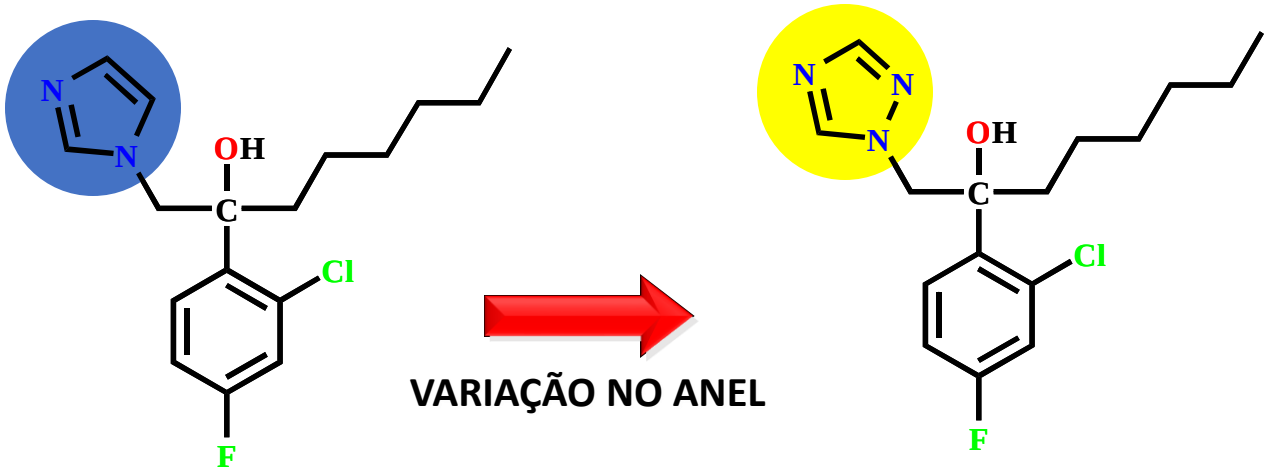




SC-57666

VARIAÇÃO DE ANEL

ATIVIDADE MELHORADA



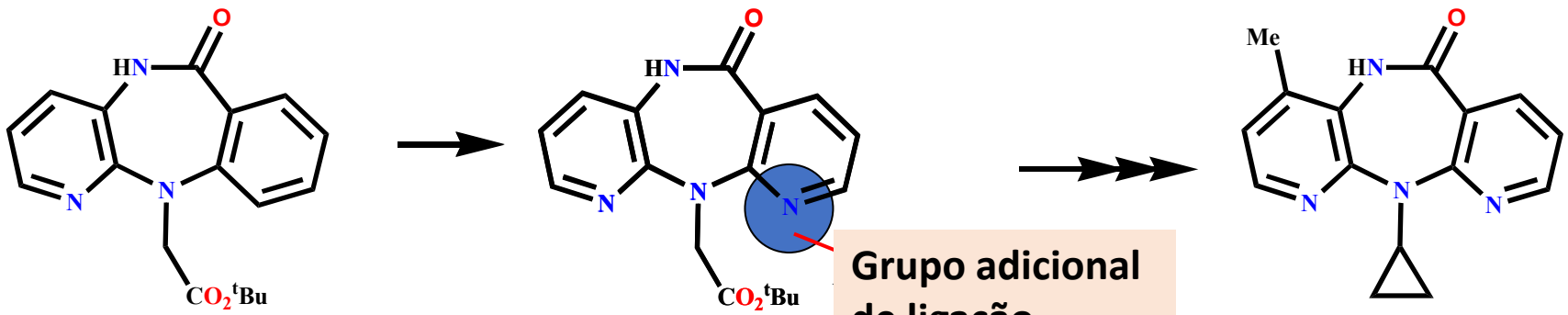
Estrutura I
ANTIFÚNGICO

UK-46245

SELETIVIDADE AUMENTADA

VARIAÇÃO DE ANEL

NEVIRAPINA - ANTIVIRAL

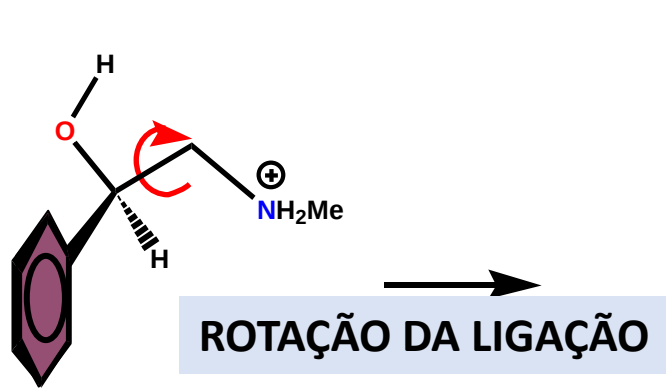


Composto líder

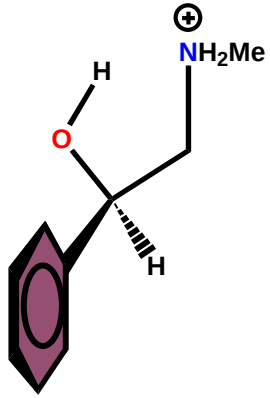
nevirapina

RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL

RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL

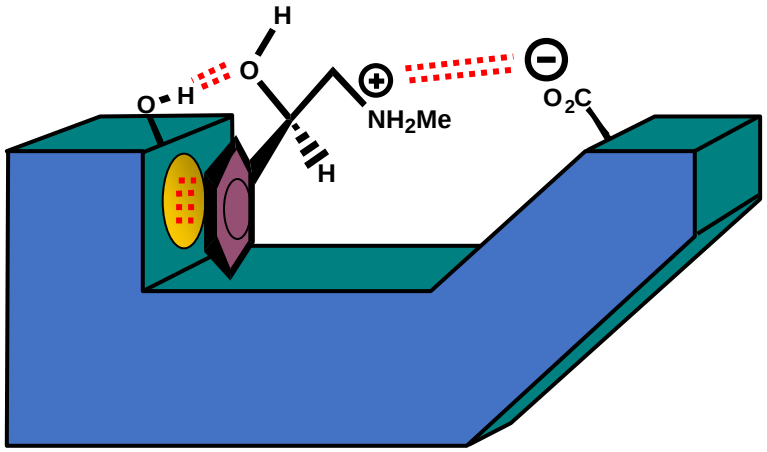


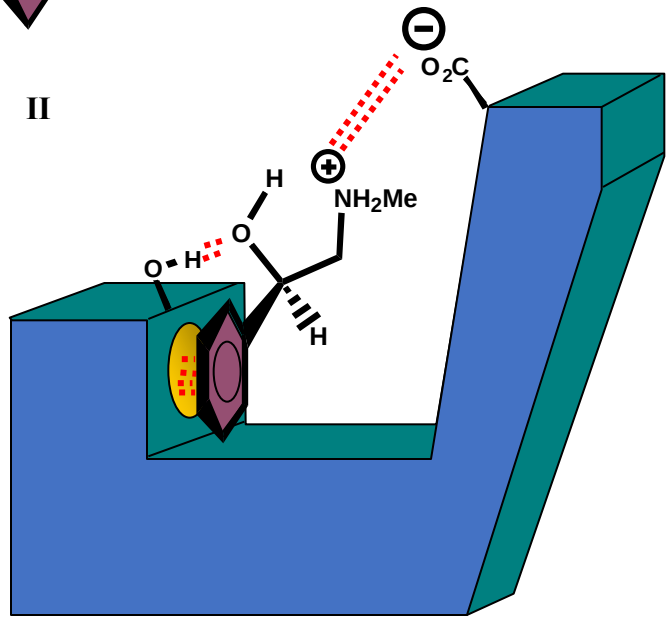
ROTAÇÃO DA LIGAÇÃO



I

II



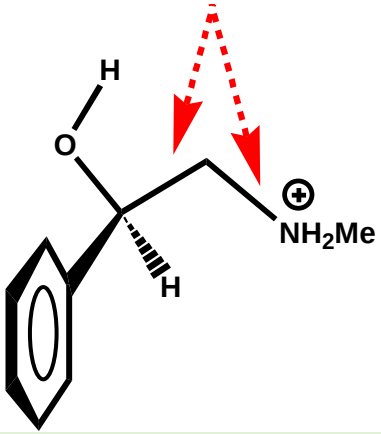


RECEPTOR 1

RECEPTOR 2

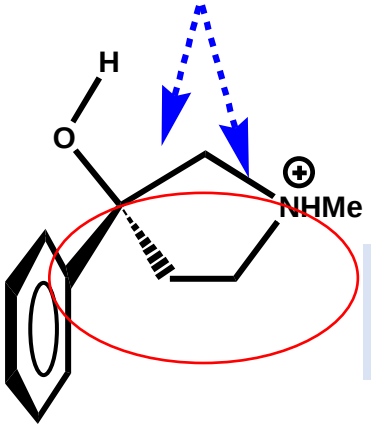
INTRODUÇÃO RIGIDEZ

LIGAÇÕES FLEXÍVEIS



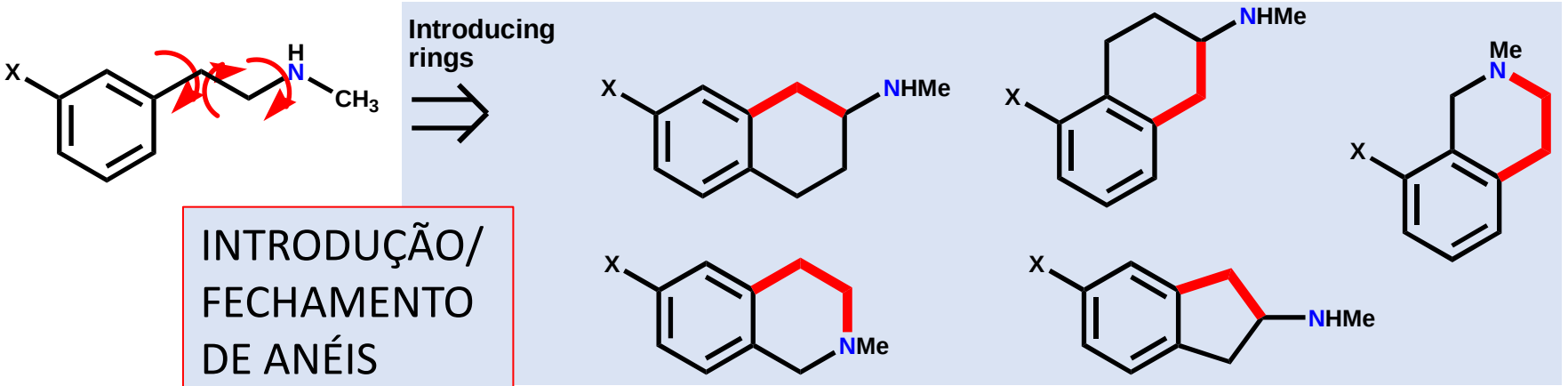
MOLÉCULA DE MENSAGEIRO QUÍMICO FLEXÍVEL

RIGIDEZ NA MOLÉCULA

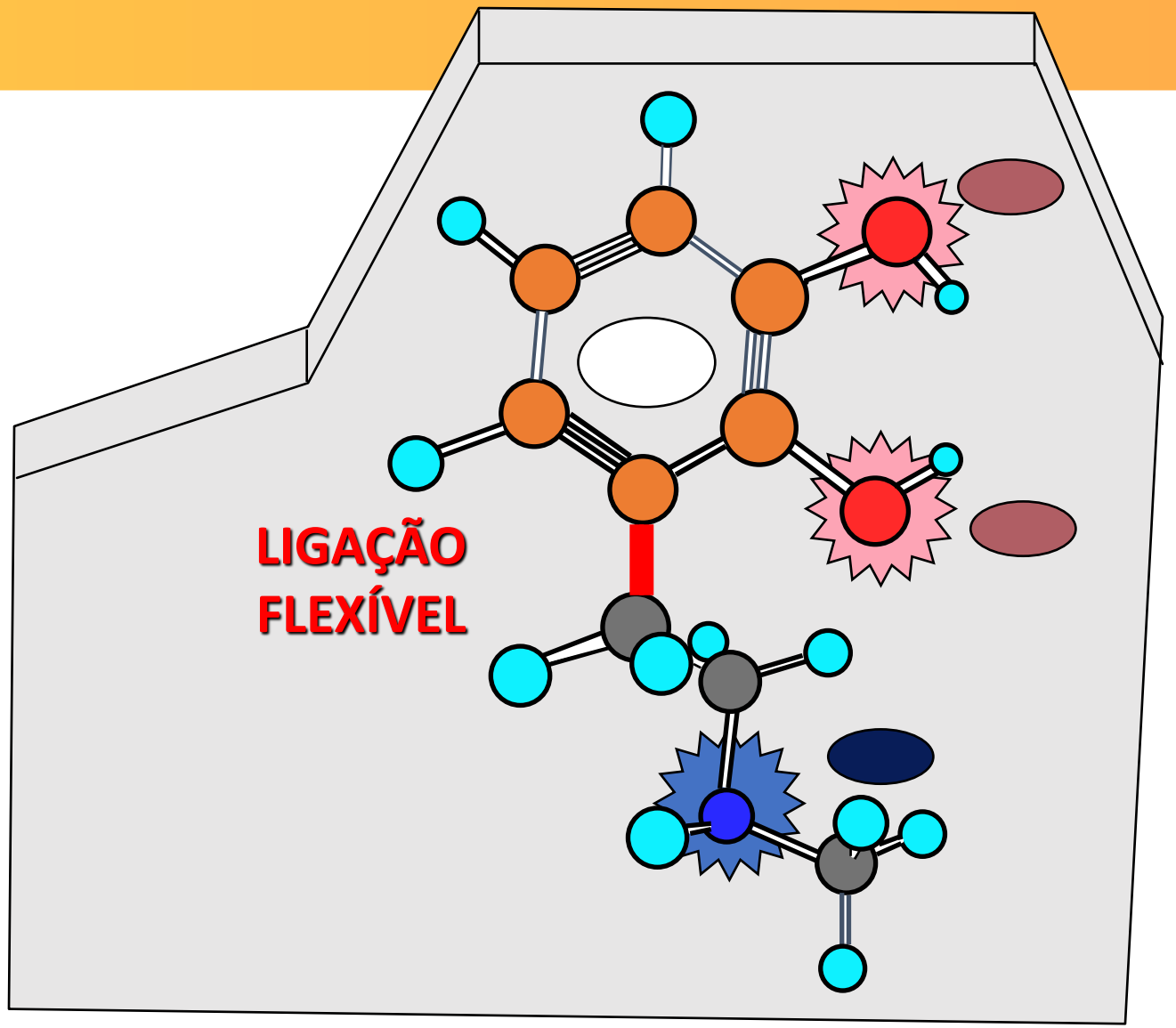


FECHAMENTO DE ANEL

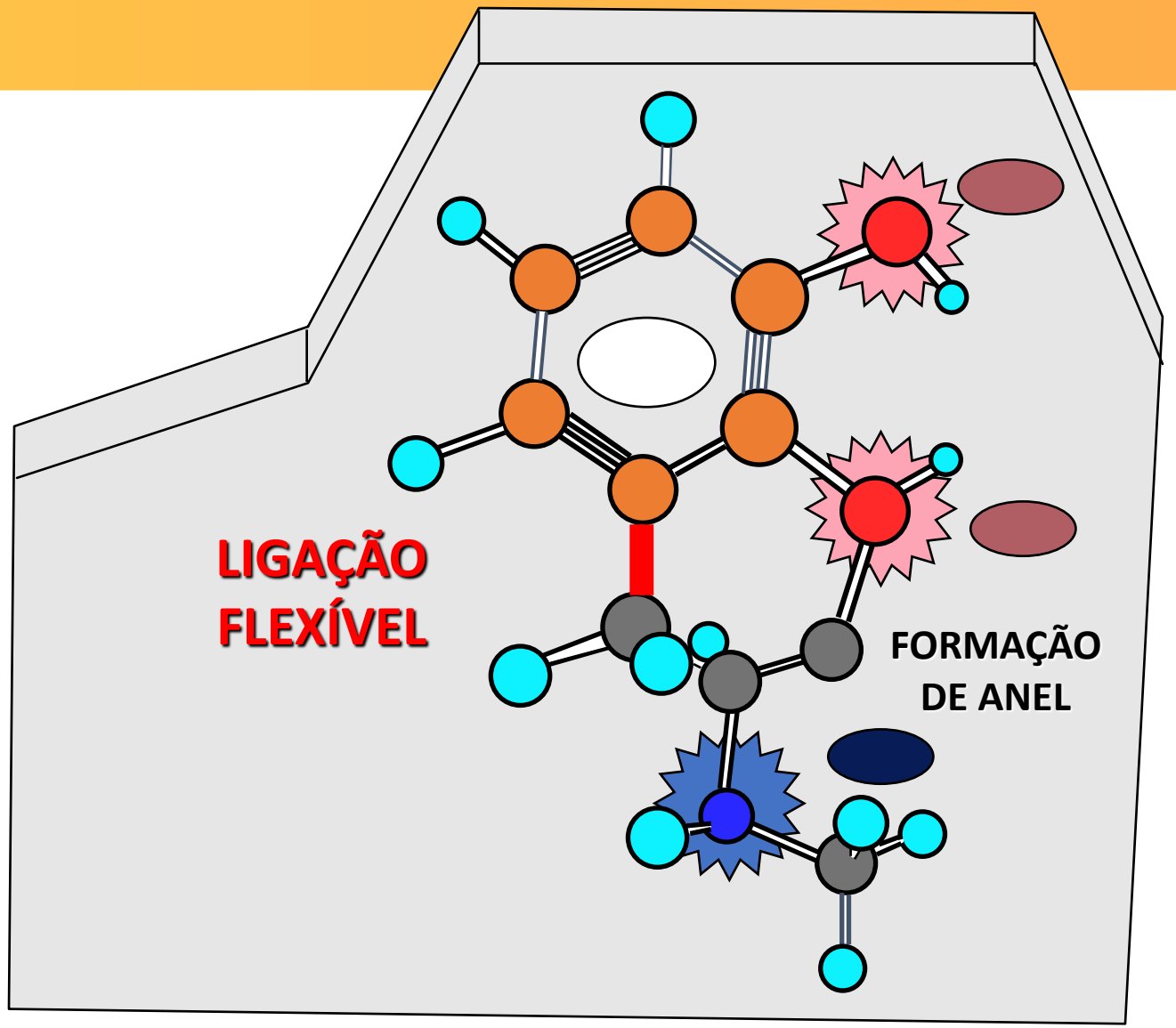
MOLÉCULA DE MENSAGEIRO QUÍMICO RÍGIDA



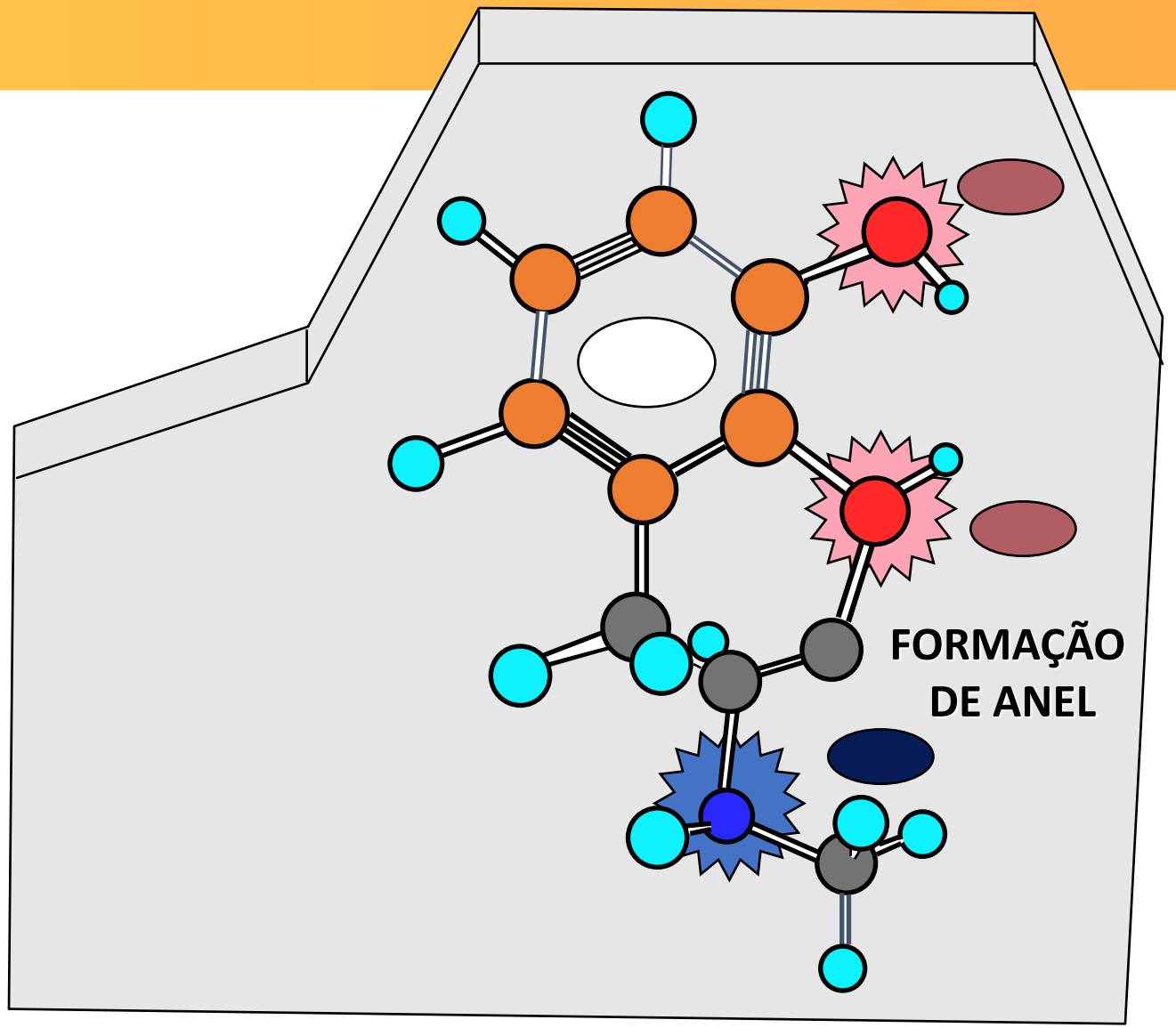
INTRODUÇÃO/ FECHAMENTO DE ANÉIS



Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.



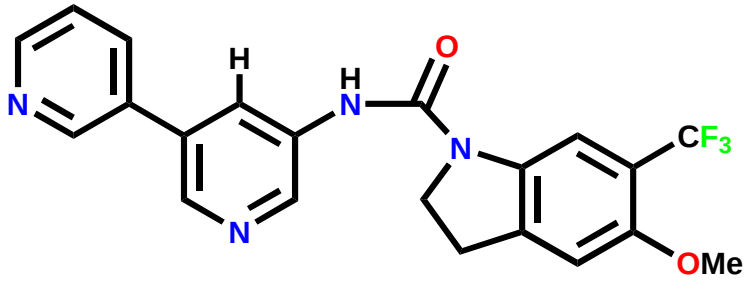
Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.



Fonte: (Patrick) - Oxford University Press, 2009.

RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL

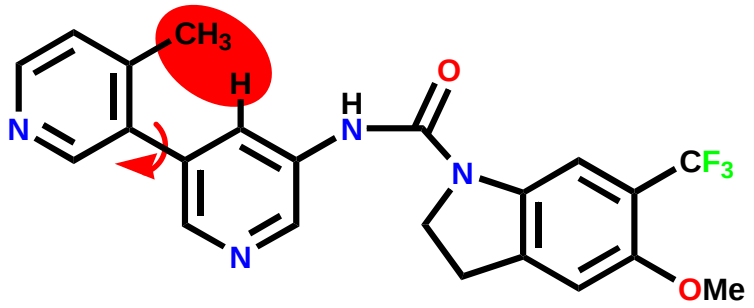
BLOQUEIO ESTÉRICO

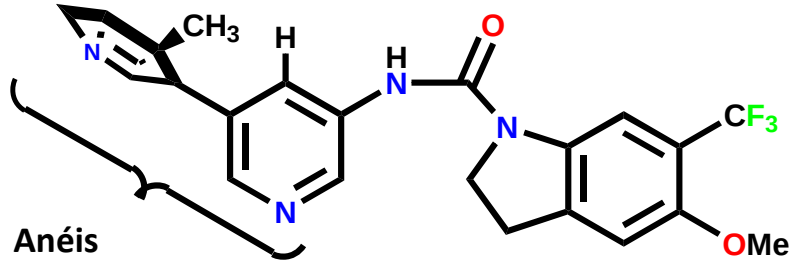


Antagonista serotoninérgico

Impedimento estérico

Introdução de grupo metila



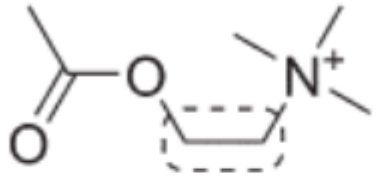


Anéis ortogonais

AUMENTO DA ATIVIDADE
CONFORMAÇÃO ATIVA RETIDA

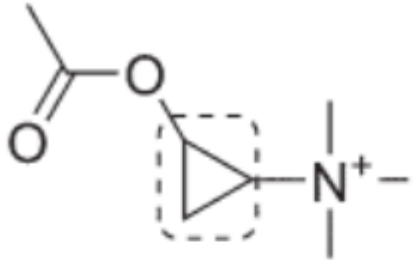
RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL

acetilcolina
(16)



ligações rotacionáveis

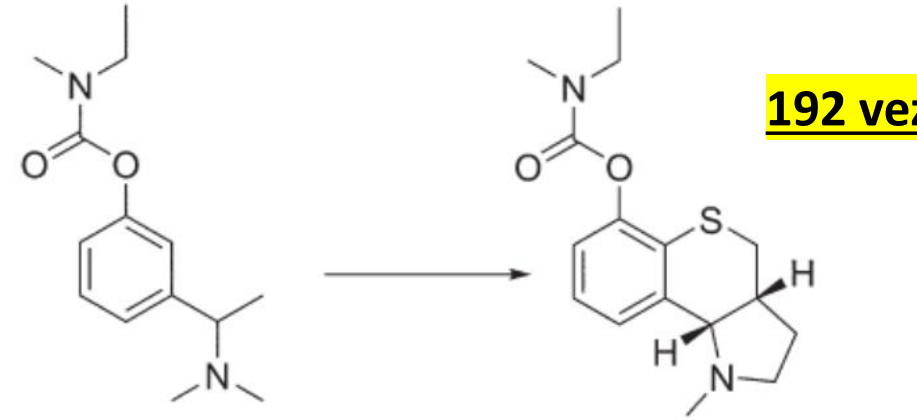
análogo da acetilcolina
(17)



ligações fixas

RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL

doença de Alzheimer



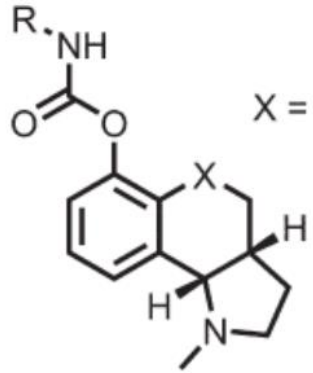
rivastigmina
(18)
IC50 1535 nM (AChE)

(19)
IC50 8,11 nM (AChE)

192 vezes mais potente

Planejamento da série

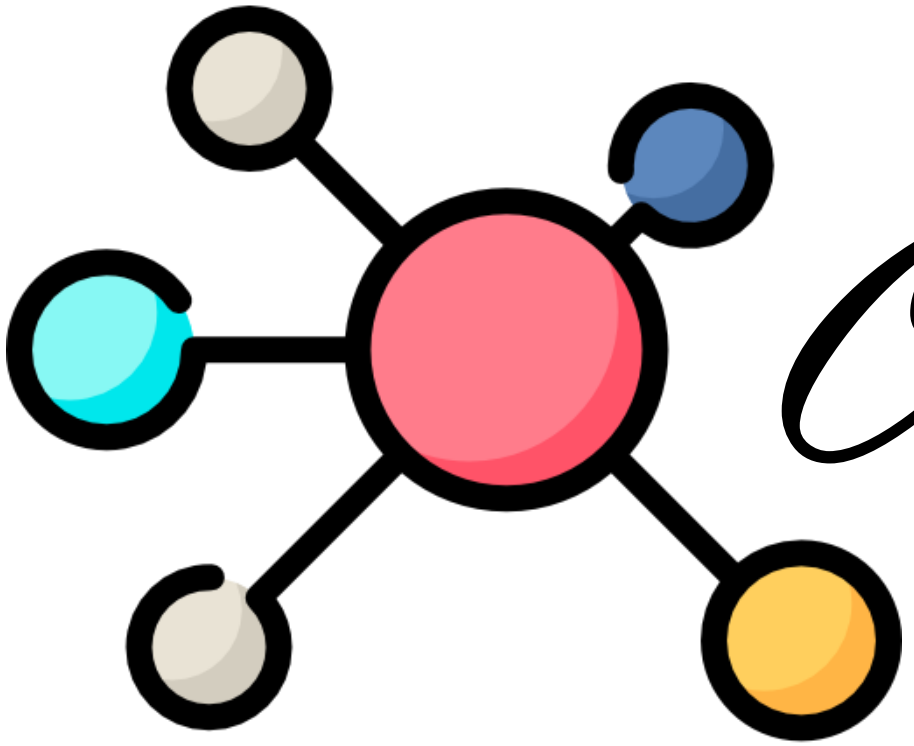
R= substituintes no nitrogênio



X = substituição isostérica

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

Goeth



Obrigado!