

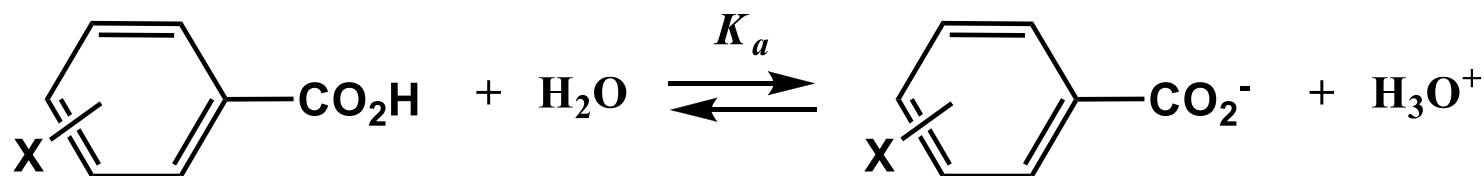
Disciplina

Química Medicinal

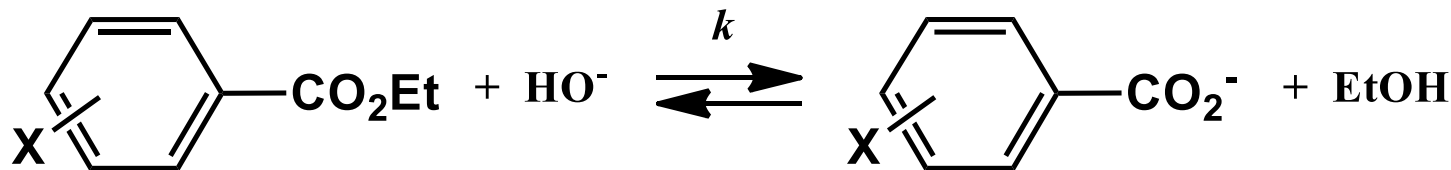
Prof. Dr. Andrei Leitão

Propriedades Físico-químicas

- Reação de desprotonação de ácidos benzoicos: Hammett



Constante de equilíbrio (K_a)

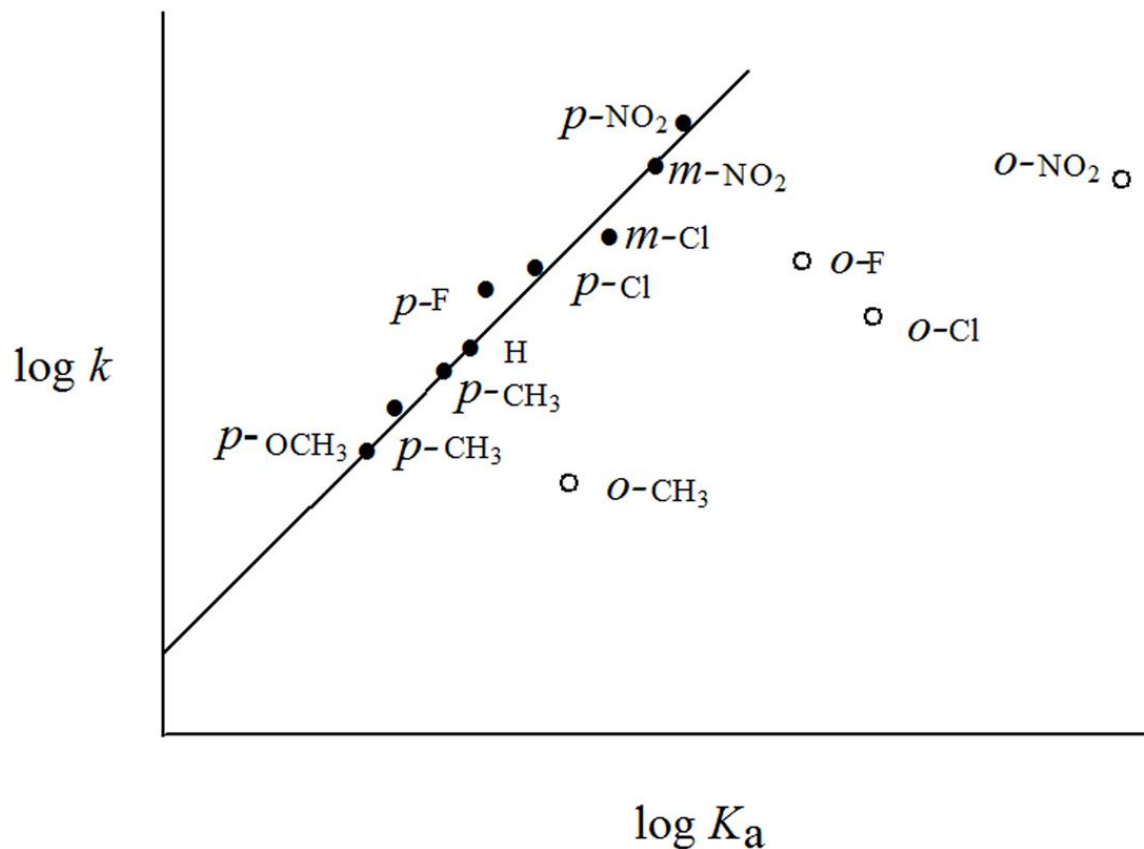


Constante de velocidade (k)

- Origem do método extratermodinâmico

Relação Linear de Energia Livre, LFER

- LFER para a dissociação de ácidos benzoicos substituídos
- $\log k = \rho \log K_a + C$



Relação Linear de Energia Livre, LFER

- Para hidrogênio: $\log k_0 = \rho \log K_0 + C$
- Fazendo a razão: $\log k/k_0 = \rho \log K/K_0 + C$
- Usando $\sigma = \log K/K_0$, temos: $\log k/k_0 = \rho \sigma$

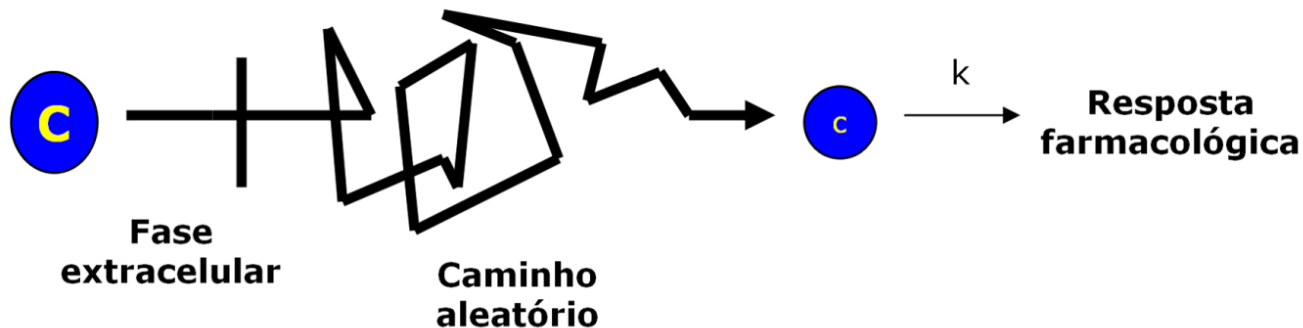
Onde σ é a constante do substituinte para o efeito eletrônico.

Se $X = H$ e $\sigma_H = 0$, então substituintes elétron-retiradores têm valores positivos para σ

- σ_{meta} é obtido a partir de efeito indutivo, enquanto que σ_{para} é devido a efeitos de campo e de ressonância

Correlação com os efeitos biológicos

- Estudos de Hansch-Fujita e o efeito lipofílico
- Caminho aleatório de um fármaco



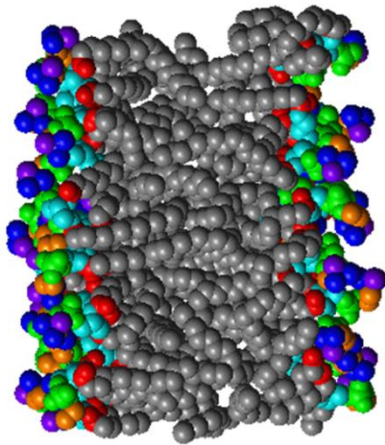
$$\log 1/C = -aP^2 + bP + \rho\sigma + cE_S + dS + e$$

partição (P), efeitos eletrônicos (σ), estereoquímicos (E_S) e estruturais (S)

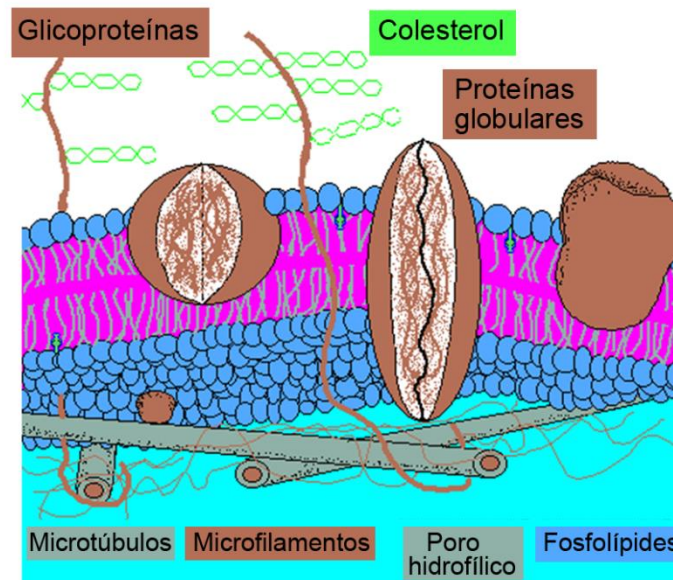
Correlação com os efeitos biológicos

- Membrana biológica

(a)



(b)



- Proposição de uso do octanol para mimetizar a membrana

Correlação com os efeitos biológicos

- Cálculo de P:

$$P = \frac{[\text{composto}]_{\text{oct}}}{[\text{composto}]_{\text{aq}}(1 - \alpha)}$$

onde α é o grau de dissociação do composto em água, calculado a partir de constantes de ionização/dissociação

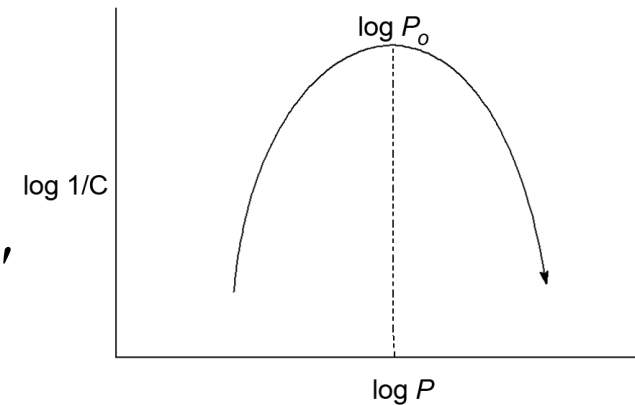
Correlação com os efeitos biológicos

- Primeiras tentativas: modelo linear

- Estabelecimento do modelo parabólico:

$$\log 1/C = -k(\log P)^2 + k'(\log P) + k''$$

- Para molécula mais hidrofílica, $\log P$ é negativo
- Para molécula mais lipofílica, $\log P$ é positivo



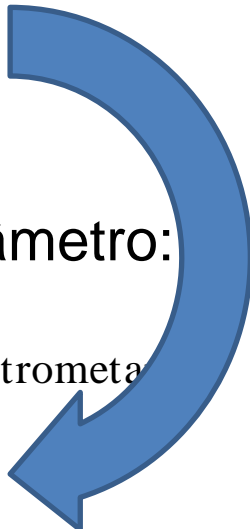
A constante lipofílica do substituinte, π

- Estabelecida por Hansch:

$$\pi = \log P_X - \log P_H = \log P_X/P_H$$

- Por exemplo, $\pi_{\text{metila}} = 0,50 \pm 0,04$

- Natureza aditiva e constitutiva do parâmetro:

$$\begin{aligned}\pi_{\text{CH}_2} &= \log P_{\text{nitroetano}} - \log P_{\text{nitrometa}} \\ &= 0,18 - (-0,33) = 0,51\end{aligned}$$


Efeito de grupos elétron-retiradores

$$\pi_{\text{CH}_2\text{OH}} = \log P_{\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{OH}} - \log P_{\text{PhCH}_3} = -1,33$$

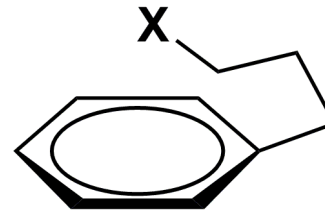
$$\pi_{\text{CH}_2\text{OH}} = \log P_{\text{PhCH}_2\text{OH}} - \log P_{\text{PhH}} = -1,03$$

$$\pi_{\text{NO}_2} = \log P_{\text{PhNO}_2} - \log P_{\text{PhH}} = -0,28$$

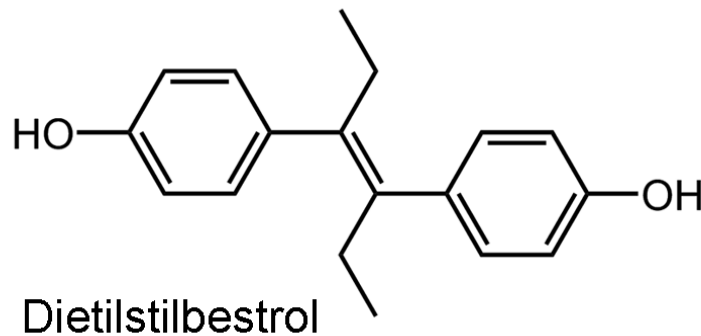
$$\pi_{\text{NO}_2} = \log P_{4\text{-NO}_2\text{PhCH}_2\text{OH}} - \log P_{\text{PhCH}_2\text{OH}} = 0,11$$

π e $\log P$

- Efeito da conformação em π :

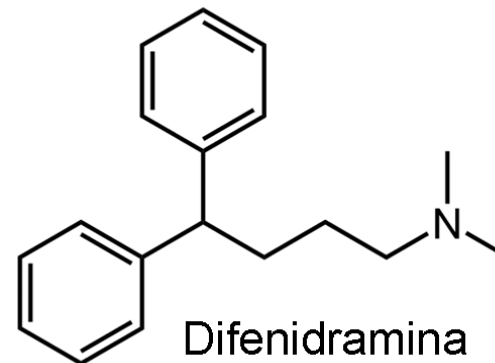


- Cálculo de $\log P$:



Cálculo de $\log P =$

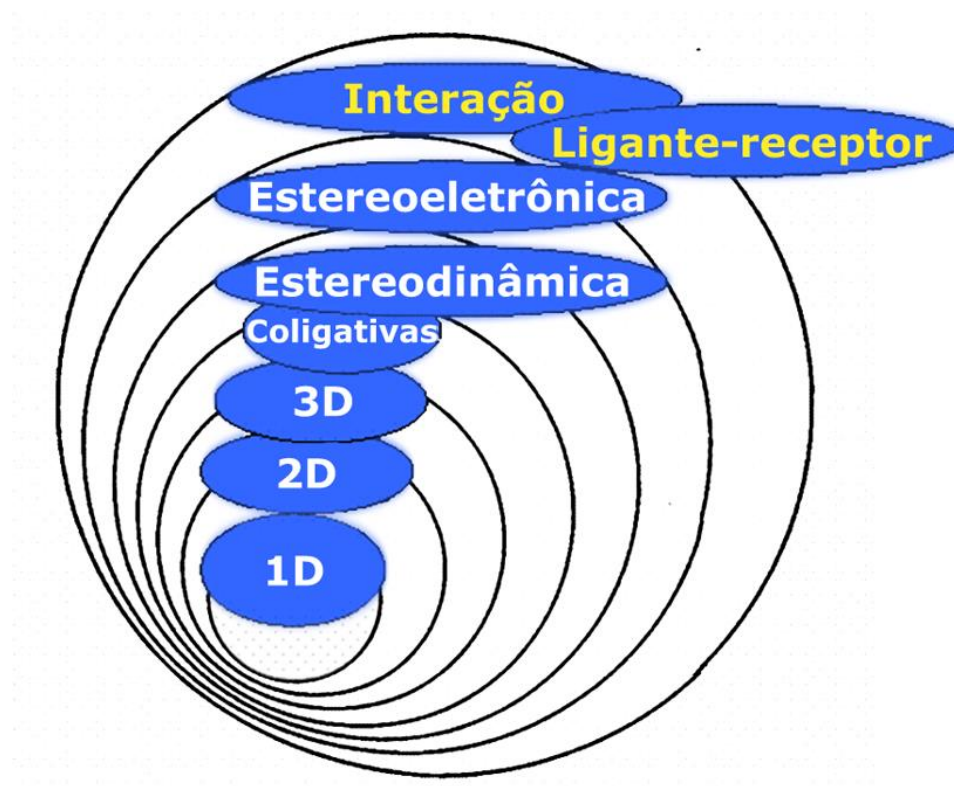
$$\begin{aligned} & 2\pi_{\text{CH}_3} + 2\pi_{\text{CH}_2} + \pi_{\text{CH}=\text{CH}} + 2\log P_{\text{PhOH}} - 0,40 \\ & = 2(0,50) + 2(0,50) + 0,69 + 2(1,46) - 0,40 \\ & = 5,21 \end{aligned}$$



Cálculo de $\log P =$

$$\begin{aligned} & 2\pi_{\text{Ph}} + \pi_{\text{CH}} + \pi_{\text{CH}_2\text{O}} + \pi_{\text{CH}_2} + \pi_{\text{NMe}_2} \\ & = 2(2,13) + 0,30 - 0,73 + 0,50 - 0,95 \\ & = 3,38 \end{aligned}$$

Complexidade química



Interações intramoleculares que influenciam a lipofilia

- efeitos eletrônicos transmitidos através da ligação química
- efeitos eletrônico/polar através do espaço
- efeitos estéreo/hidrófobo através do espaço

Hidrofobia vs. lipofilia

- **Hidrofobia:** exclusão de moléculas apolares pelas moléculas de água
- **Lipofilia:** afinidade de molécula ou grupo químico por um ambiente lipofílico

Parâmetros lipofílicos e seus símbolos

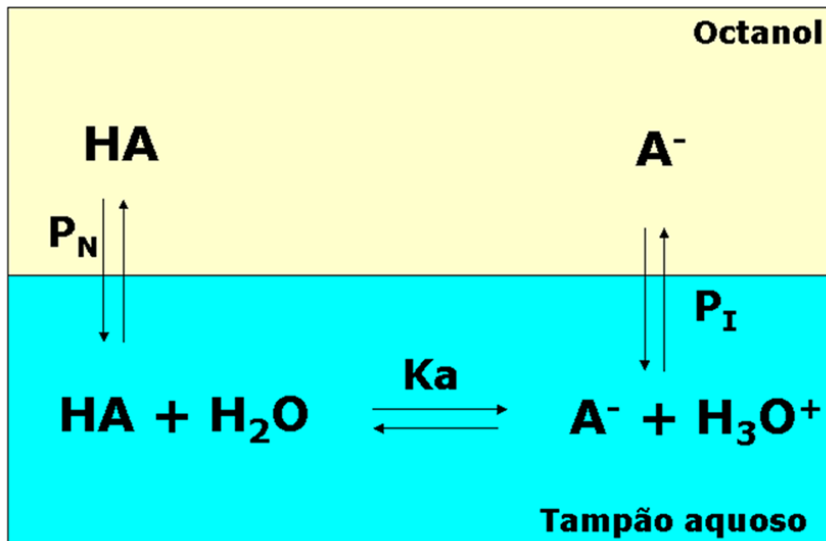
Símbolo	Parâmetro	Alternativas
$\log P$	coeficiente de partição de espécies neutras	$\log K$, $\log PC$
$\log P_{\text{oct}}$	$\log P$ para octanol/água	
$\log P_{\text{alk}}$	$\log P$ para alcano/água	
$\log D$	coeficiente de distribuição: coeficiente de partição "aparente"	$\log P'$, $\log P_{\text{app}}$
$\log D_{\text{oct}}$	$\log D$ para octanol/água	
$\log D_{\text{alk}}$	$\log D$ para alcano/água	
$\log P^+$	coeficiente de partição para formas catiônicas	
$\log P^-$	coeficiente de partição para formas aniônicas	
$\log P^{+/-}$	coeficiente de partição para formas "zwitteriônicas"	
CLOGP	$\log P$ calculado pelo programa CLOGP ^[10]	
$\log k$	\log do fator de capacidade em CLAE na fase reversa	
$\log k_w$	$\log k$ extrapolado para 100% do eluente aquoso	

Métodos para calcular log P

- **Método aditivo:** definição de uma molécula matriz. Requer fatores de correção.
- **Fragmentação em átomos:** necessita que os átomos sejam muito bem descritos.
- **Estudos tridimensionais:** a questão conformacional das moléculas é essencial.
 - Cálculo do orbital molecular
 - Área superficial

Influência da ionização na partição

Partição de um ácido fraco em octanol/água



$$[H_3O^+] = K_a [HA] / [A^-] = k_a (f_N / f_I)$$

$$pH = pK_a + \log(f_N / f_I); f_I = (1 - f_N)$$

Dissociação de ácidos e ionização de bases

$$P_N = [HA]_{org} / [HA]_{aq}$$

$$P_I = [A^-]_{org} / [A^-]_{aq}$$

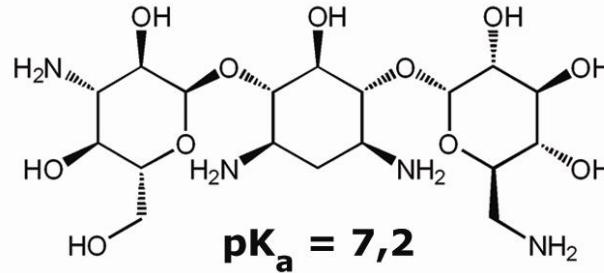
$$D = [HA]_{org} + [A^-]_{org} / [HA]_{aq} + [A^-]_{aq}$$

$$D = P_N / 1 + 10^{pH - pK_a}$$

Ácidos: $\log D = \log P_N - \log(1 + 10^{pH - pK_a})$

Bases: $\log D = \log P_N - \log(1 + 10^{pK_a - pH})$

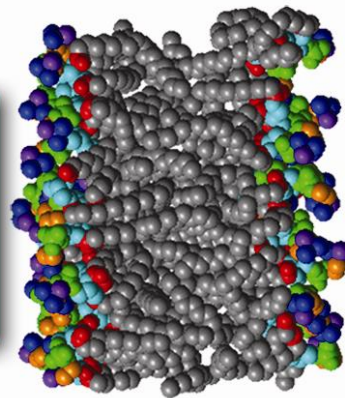
Ionização da canamicina



Exobiofase

$$pH_1 = 6,4$$

$$[canamicina] = [HA]_{exo} + [A^-]_{exo}$$



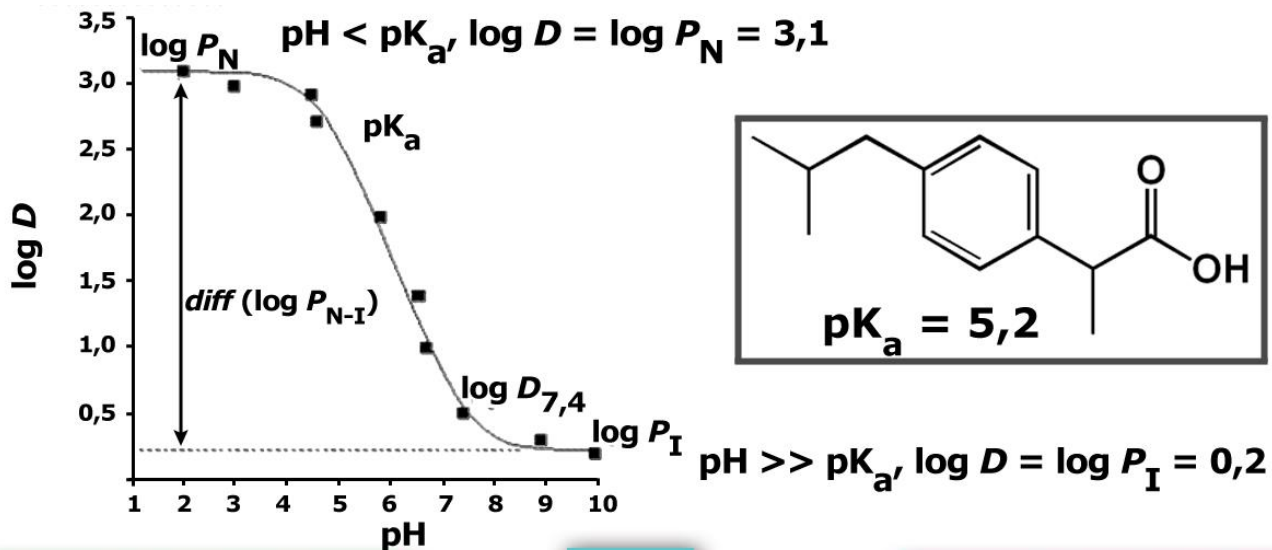
Endobiofase

$$pH_2 = 7,4$$

$$[canamicina] = [HA]_{endo} + [A^-]_{endo}$$

$$86,3\% \leftarrow \%Ionização = 100 / 1 + 10^{(-pK_a + pH)} \rightarrow 38,7\%$$

Dependência do coeficiente de distribuição ($\log D$) sobre a mudança de pH para o ibuprofeno



$\text{pH}_1 = 2,0$
 $[\text{ibuprofeno}] =$
 $[\text{HA}]$

0

$$\% \text{Ionização} = \frac{100}{1 + 10^{(-\text{pH} + \text{pK}_a)}}$$

100

$\text{pH}_2 = 9,0$
 $[\text{ibuprofeno}] =$
 $[\text{A}^-]$

Parâmetro estérico - Taft

- Estudos da hidrólise ácido-catalisada de acetatos α -substituídos:



Se hidrogênio for usado como padrão: $E_s(CH_3) = 1,24$

- Correção estabelecida por Hancock :

$$E_s = \log k_{XCO_2Me} - \log k_{CH_3CO_2Me} = \log k_X/k_0$$

$$E_s^c = E_s + 0,306(n - 3)$$

onde n representa o número de átomos de hidrogênio- α

Farmacocinética

Regra dos cinco (Ro5) de Lipinski

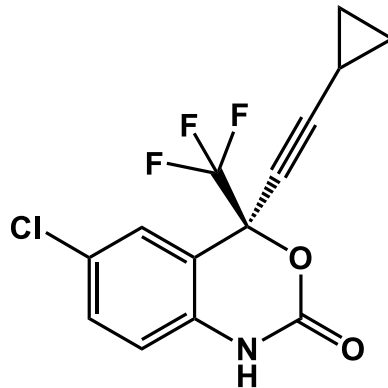
✓ 4 descritores múltiplos de 5 relevantes para fármacos administrados por via oral:

Massa Molecular ≤ 500 ; ClogP ≤ 5 ;

Ligações hidrogênio: doadores ≤ 5 (HBD); receptores ≤ 10 (HBA)

Número de violações a regra ≤ 1

Exemplo:



Efavirenz
(antiviral)

MM = 315,68

ClogP = 3,73

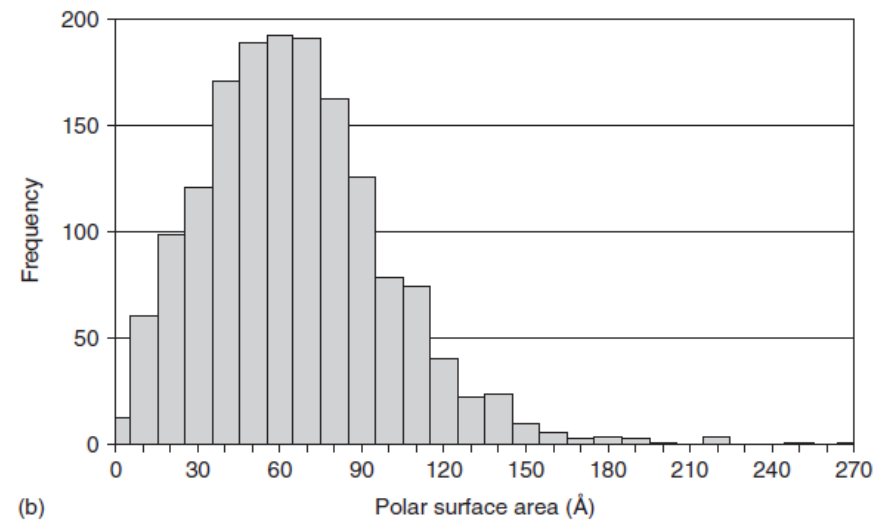
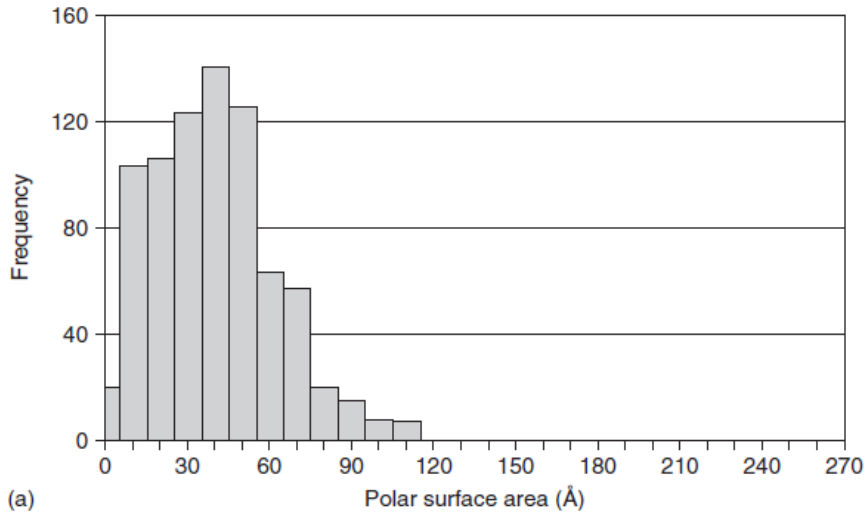
HBD = 1

HBA = 1

Violações = 0

Farmacocinética

Barreira hematoencefálica



a) Fármacos administrados por via oral que atuam no Sistema Nervoso Central (CNS)

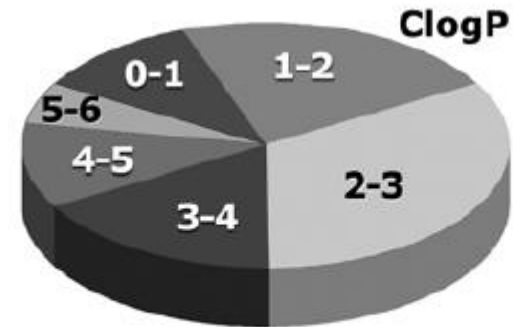


Figure 7. Partition coefficients observed for CNS drugs.

b) Fármacos administrados por via oral que não atuam no CNS

Predição de solubilidade

$$\text{Log } S = 0.5 - 0.01(\text{Mp} - 25) - \log K_{ow}$$

onde S é a solubilidade molar do soluto, K_{ow} é o coeficiente derivado da partição octanol/água, que pode ser obtido de $(\text{Clog } P)^3$ e Mp é o ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$).

Estudo de isósteros

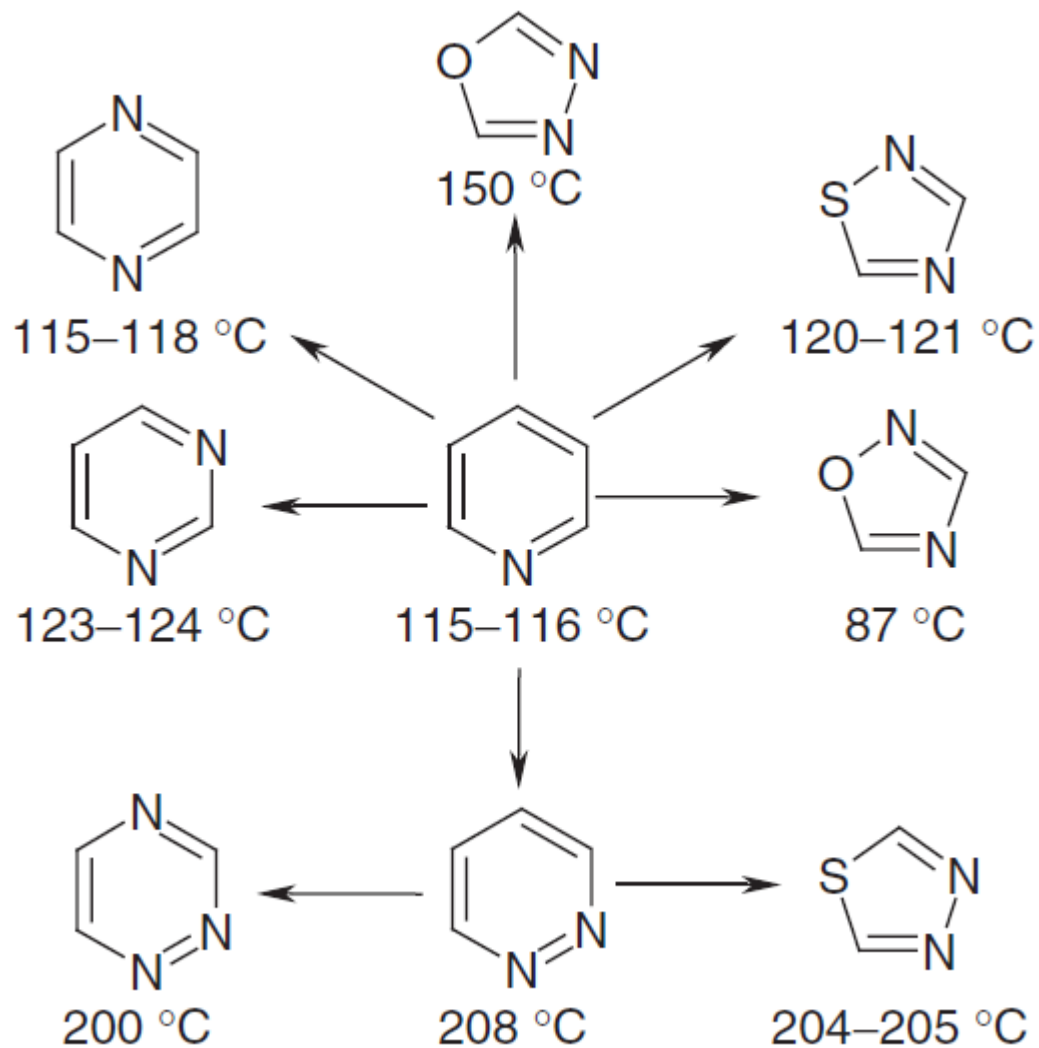
TABLE 15.17 Fluorine–Hydrogen Isosterism. Observe the Comparable Sizes of the Two Atoms, whereas Chlorine is Close to the Methyl and Trifluoromethyl

Parameter	H	F	Cl	CH ₃	CF ₃
Atomic radius	0.29	0.64	0.99	–	–
Van der Waals radius	1.2	1.35	1.80	<2	<2
Molecular refractivity	1.03	0.92	6.03	5.65	5.02
Electronic effect (<i>para</i> σ^a)	0.00	0.06	0.23	–0.17	0.54
Resonance effect (R) ^a	0.00	–0.34	–0.15	–0.13	0.19
Electronic effect (σ^*) ^b	–	3.08	2.68	0.00	2.85

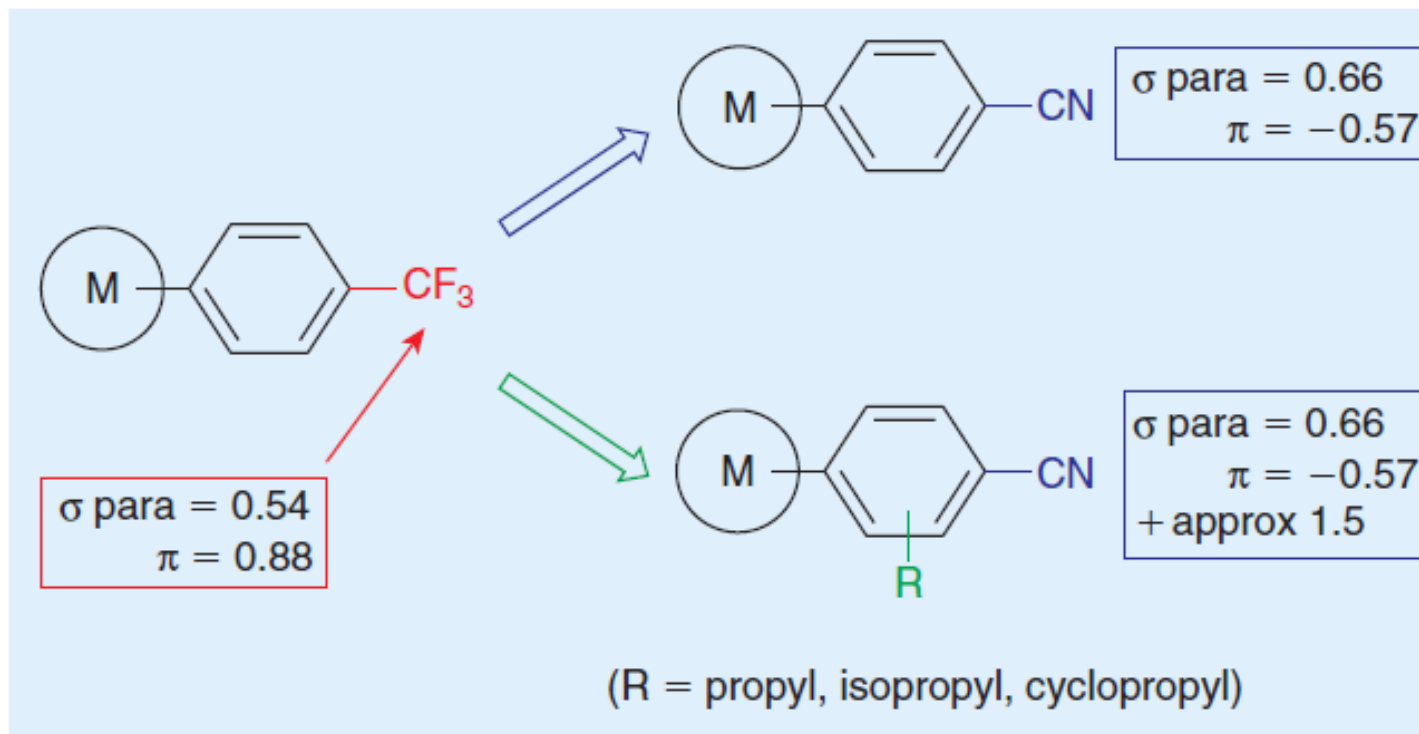
^aFor aromatic systems.

^bfor aliphatic systems.

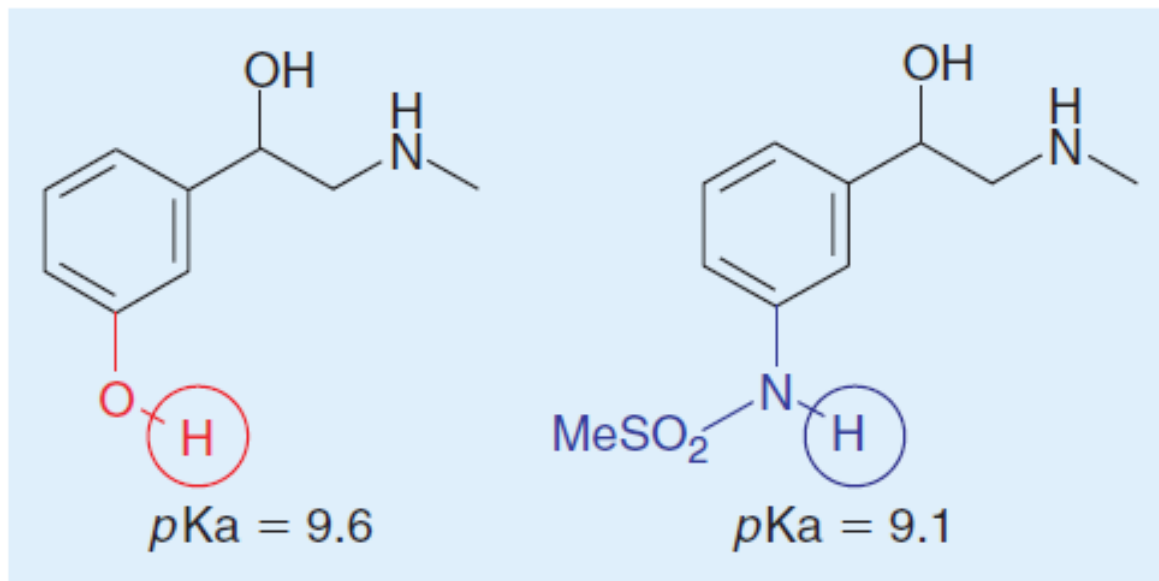
Estudo de isósteros – pontos de ebulição



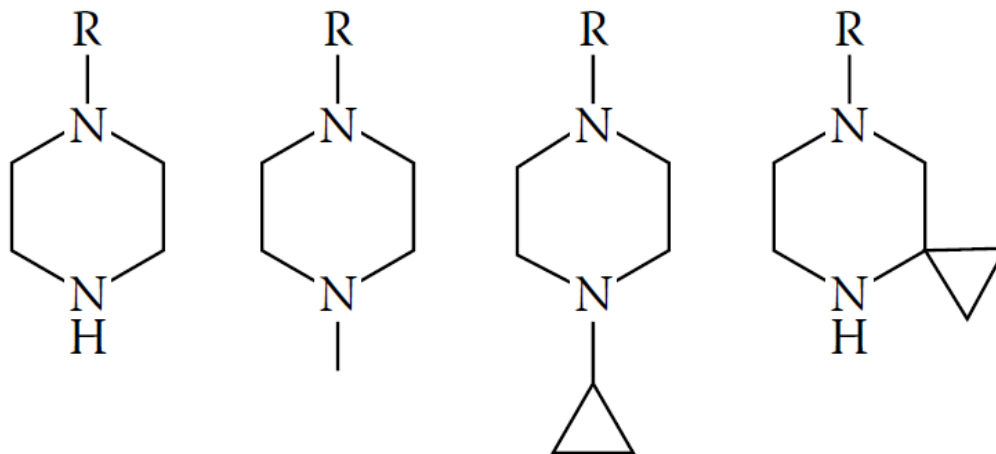
Estudo de bioisósteros



Estudo de bioisómeros - pKa

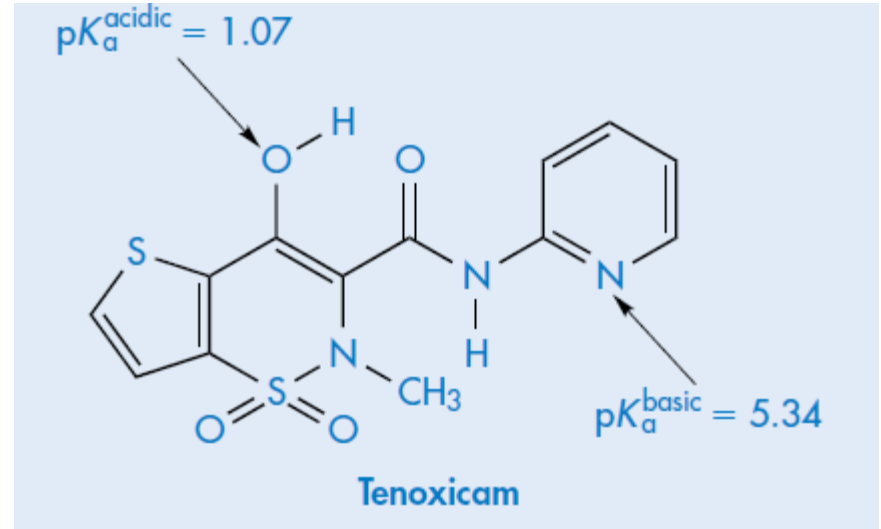
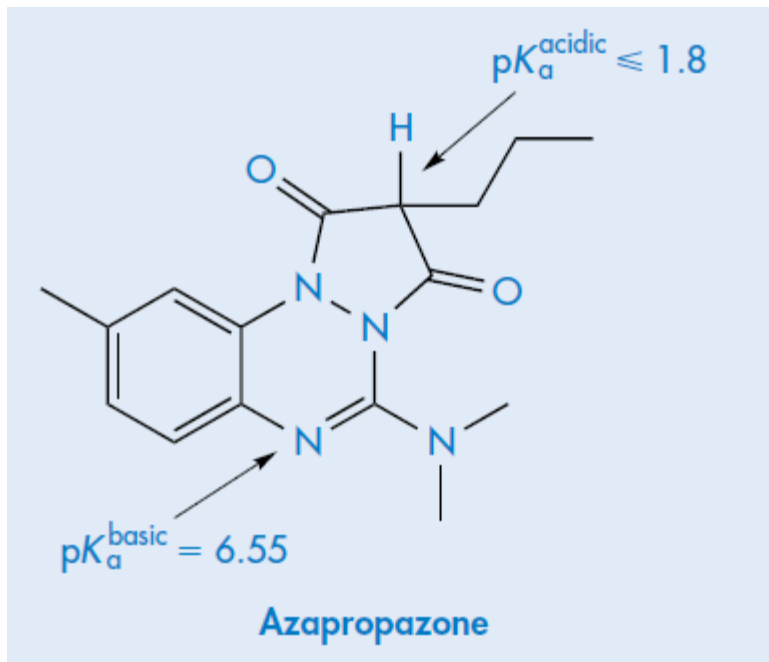


Acidez/permeabilidade/atividade biológica

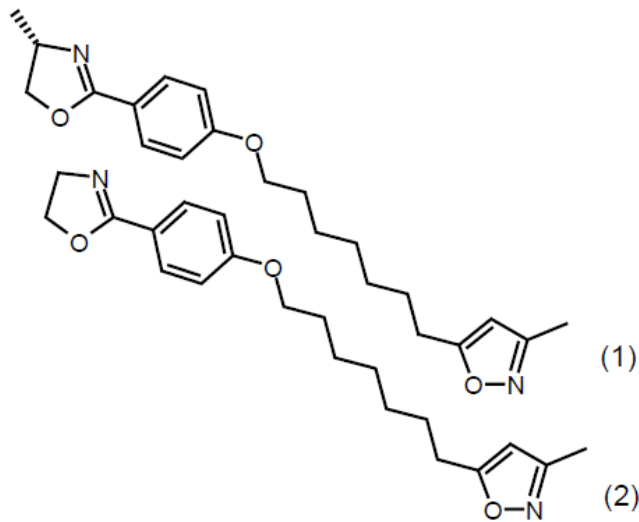


Binding (nM)	2.5	7.5	210	19
pKa	8.5	7.5	6.5	7.6

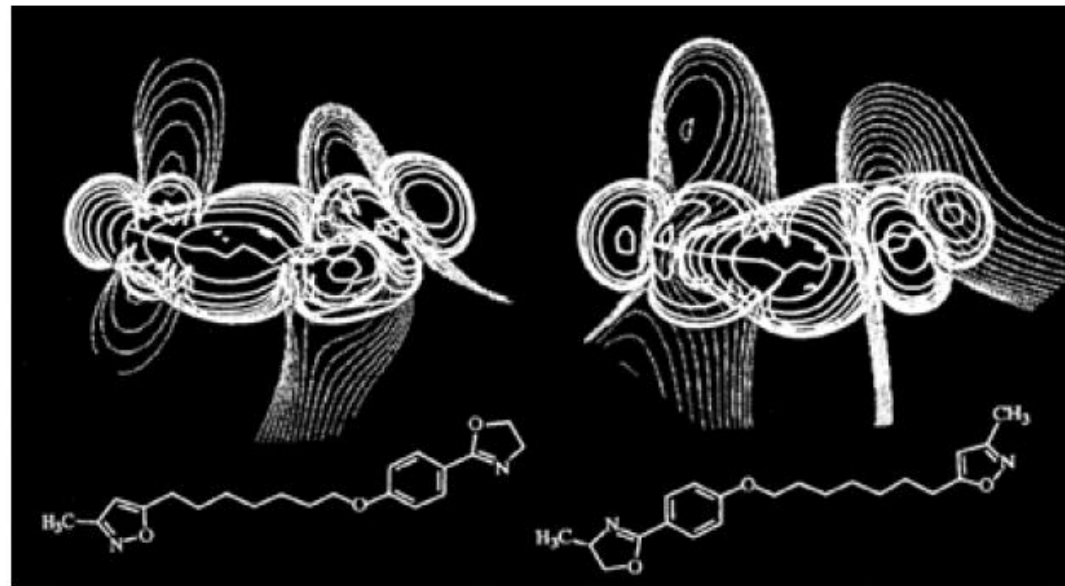
Acidez/basicidade



Estrutura química vs. propriedade química



Atividade em rinovirus humano
 IC_{50} 30 e 600 nM



Interação em faces opostas