

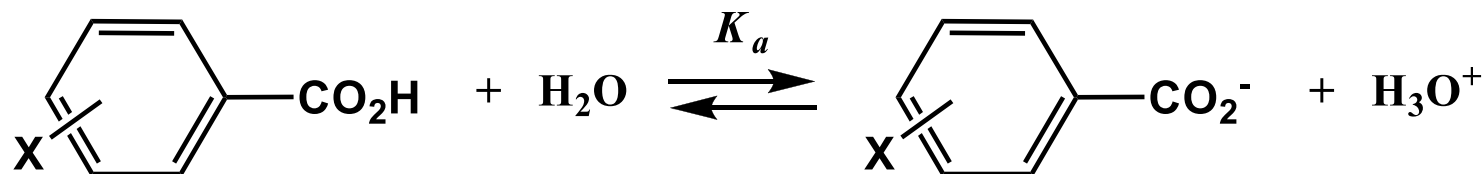
# **Disciplina**

# **Química Medicinal**

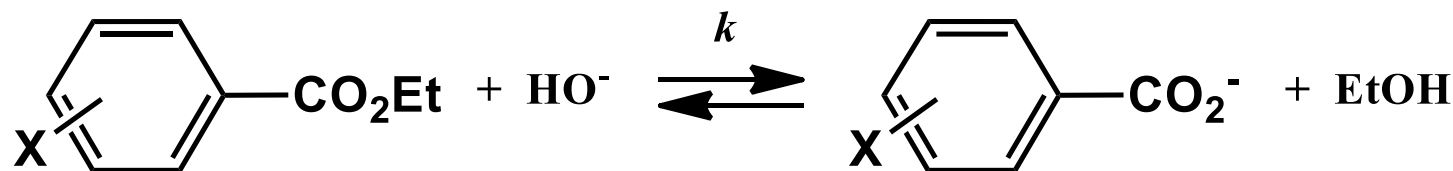
**Prof. Dr. Andrei Leitão**

# Propriedades Físico-químicas

- Reação de desprotonação de ácidos benzoicos: Hammett



Constante de equilíbrio ( $K_a$ )

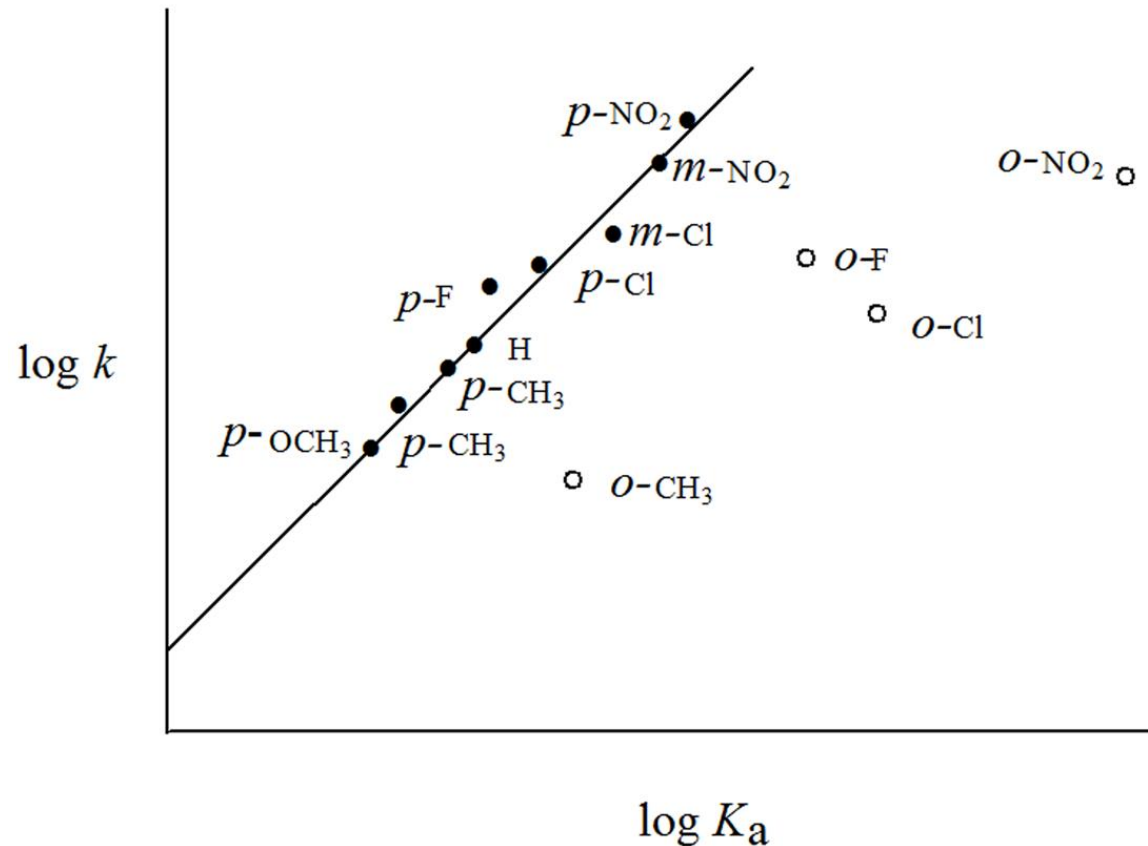


Constante de velocidade ( $k$ )

- 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:  $\log k/k_0 = \rho \sigma$

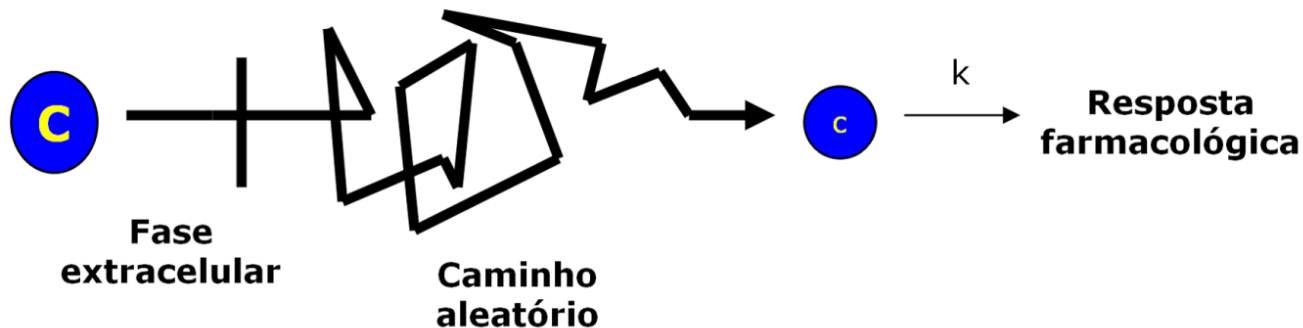
Onde  $\sigma$  é a constante do substituinte para o efeito eletrônico.

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

- $\sigma_{meta}$  é obtido a partir de efeito indutivo, enquanto que  $\sigma_{para}$  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



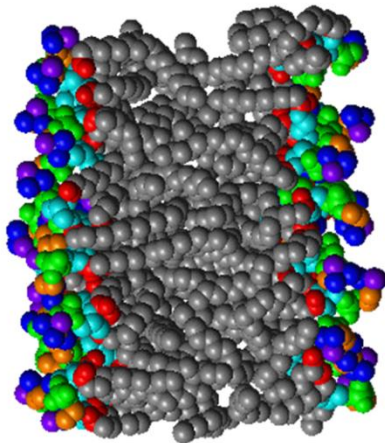
$$\log 1/C = -aP^2 + bP + \rho\sigma + cE_S + dS + e$$

partição (P), efeitos eletrônicos ( $\sigma$ ), estereoquímicos ( $E_S$ ) e estruturais (S)

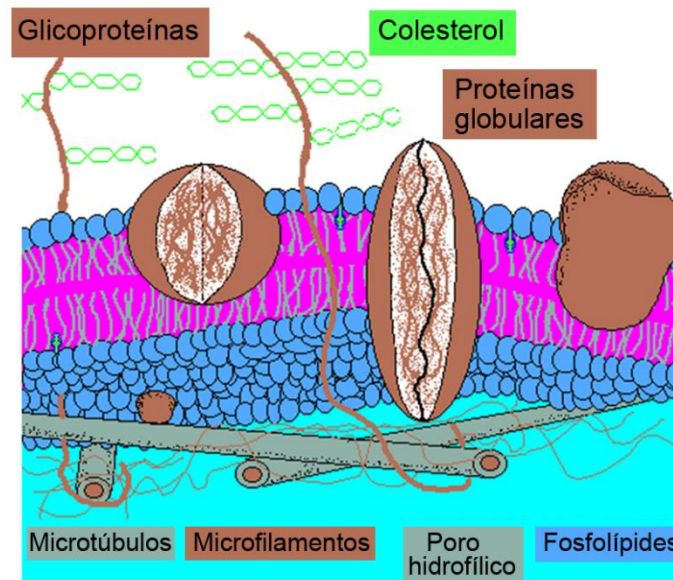
# Correlação com os efeitos biológicos

- 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  $\alpha$  é o grau de dissociação do composto em água, calculado a partir de constantes de ionização/dissociação

# Correlação com os efeitos biológicos

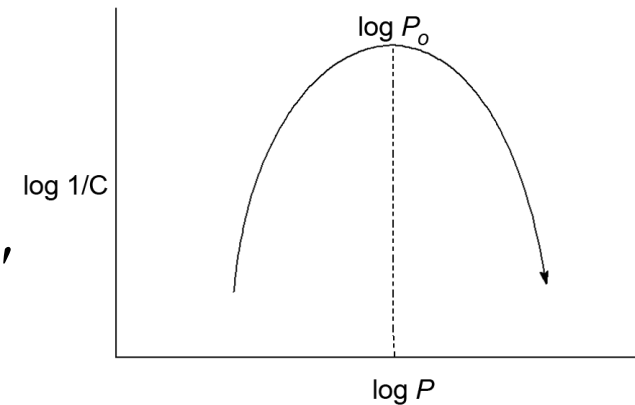
---

- 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, $\pi$

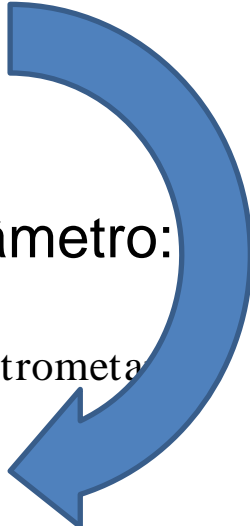
---

- 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

---

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

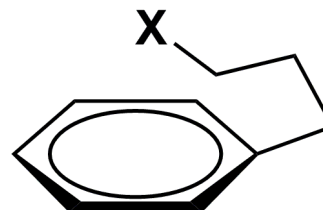
$$\pi_{\text{CH}_2\text{OH}} = \log P_{\text{PhCH}_2\text{OH}} - \log P_{\text{PhH}} = -1,03$$

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

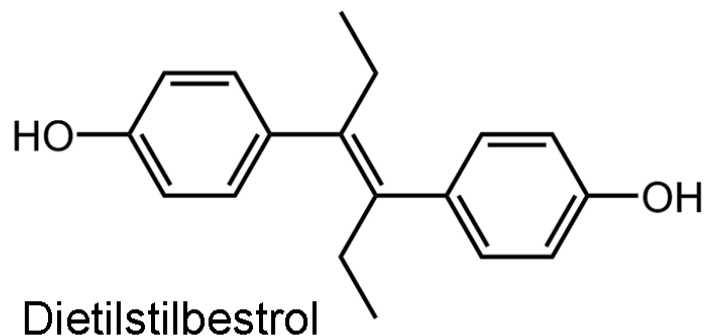
$$\pi_{\text{NO}_2} = \log P_{4\text{-NO}_2\text{PhCH}_2\text{OH}} - \log P_{\text{PhCH}_2\text{OH}} = 0,11$$

# $\pi$ e $\log P$

- Efeito da conformação em  $\pi$ :

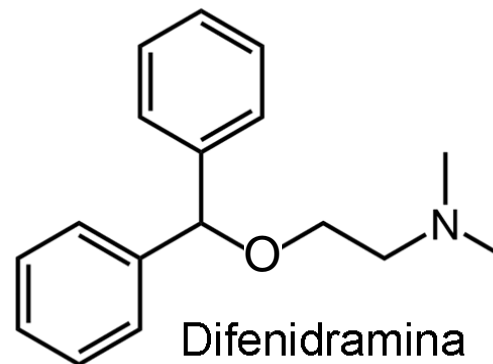


- Cálculo de  $\log P$ :



Cálculo de  $\log P =$

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

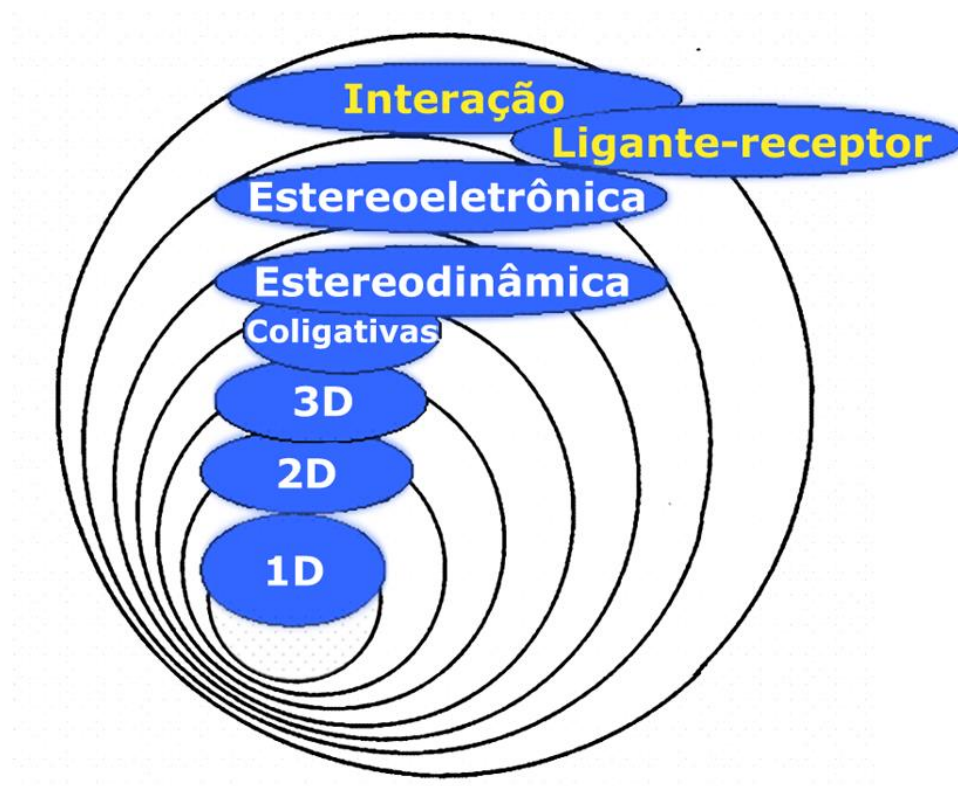


Cálculo de  $\log P =$

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

# 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 <sup>[10]</sup>	
$\log k$	$\log$ 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

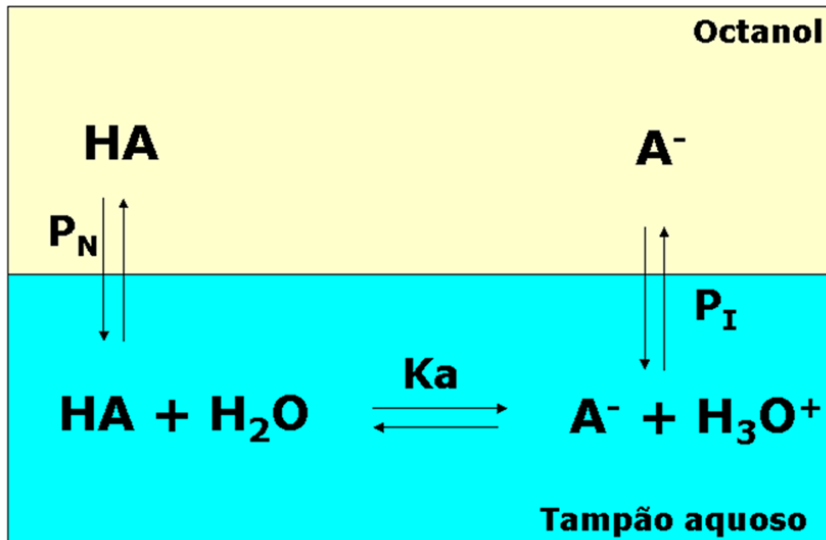
---

- **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

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

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

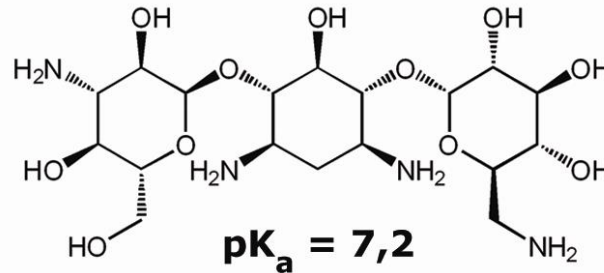
$$D = [HA]_{org} + [A^-]_{org} / [HA]_{aq} + [A^-]_{aq}$$

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

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

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

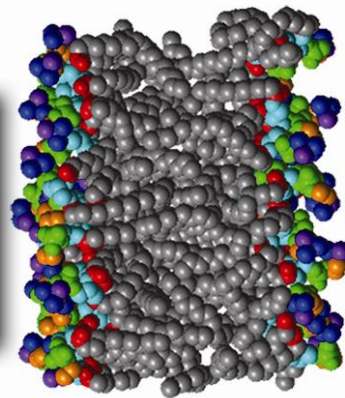
# Ionização da canamicina



**Exobiofase**

$$pH_1 = 6,4$$

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



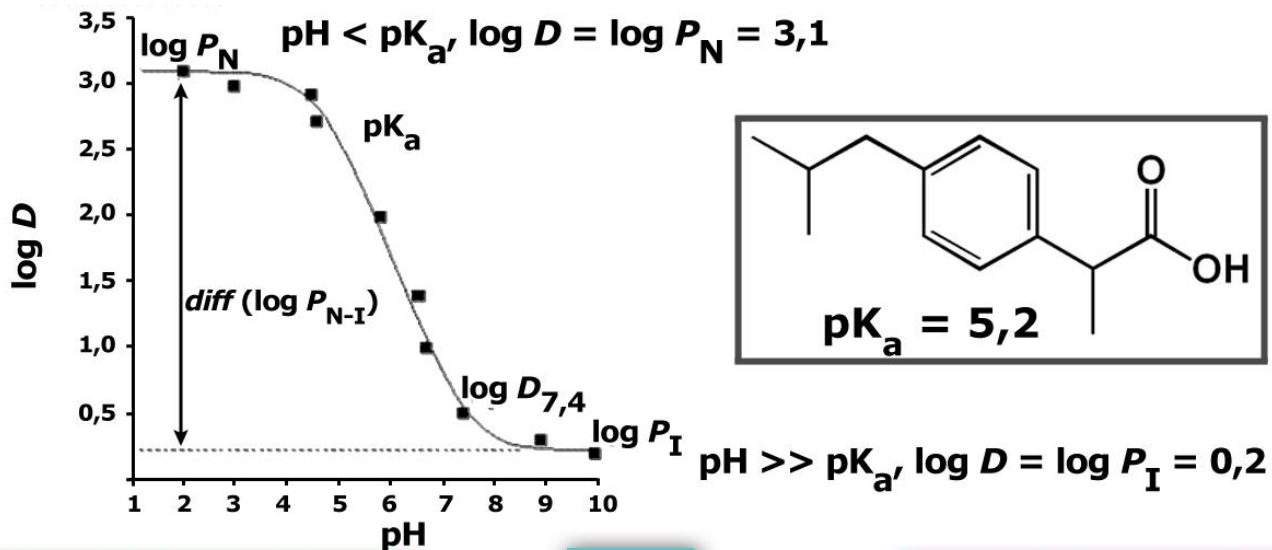
**Endobiofase**

$$pH_2 = 7,4$$

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

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

# 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

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

100

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

# Parâmetro estérico - Taft

---

- Estudos da hidrólise ácido-catalisada de acetatos  $\alpha$ -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- $\alpha$

# Farmacocinética

## Regra dos cinco (Ro5) de Lipinski

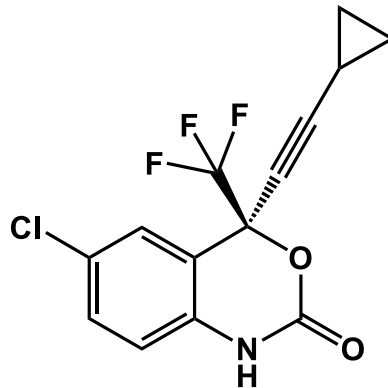
✓ 4 descritores múltiplos de 5 relevantes para fármacos administrados por via oral:

Massa Molecular  $\leq 500$ ; ClogP  $\leq 5$ ;

Ligações hidrogênio: doadores  $\leq 5$  (HBD); receptores  $\leq 10$  (HBA)

Número de violações a regra  $\leq 1$

Exemplo:



Efavirenz  
(antiviral)

MM = 315,68

ClogP = 3,73

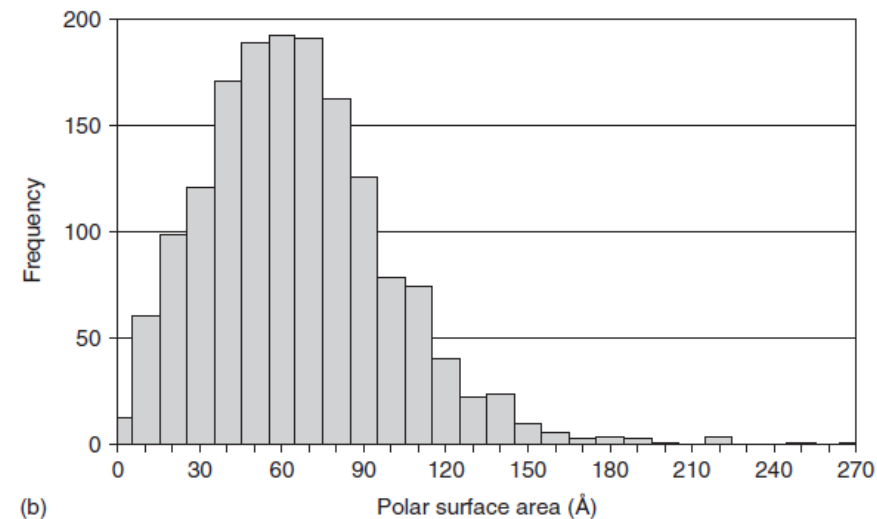
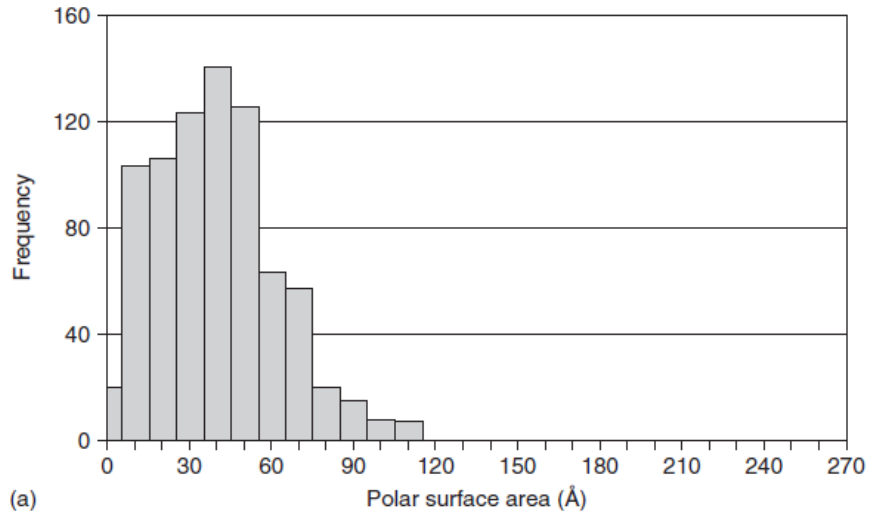
HBD = 1

HBA = 1

Violações = 0

# Farmacocinética

## Barreira hematoencefálica



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

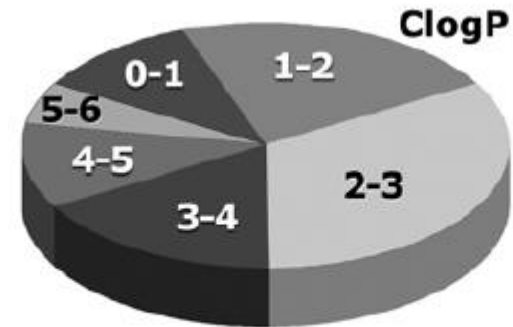


Figure 7. Partition coefficients observed for CNS drugs.

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  $\text{Mp}$  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

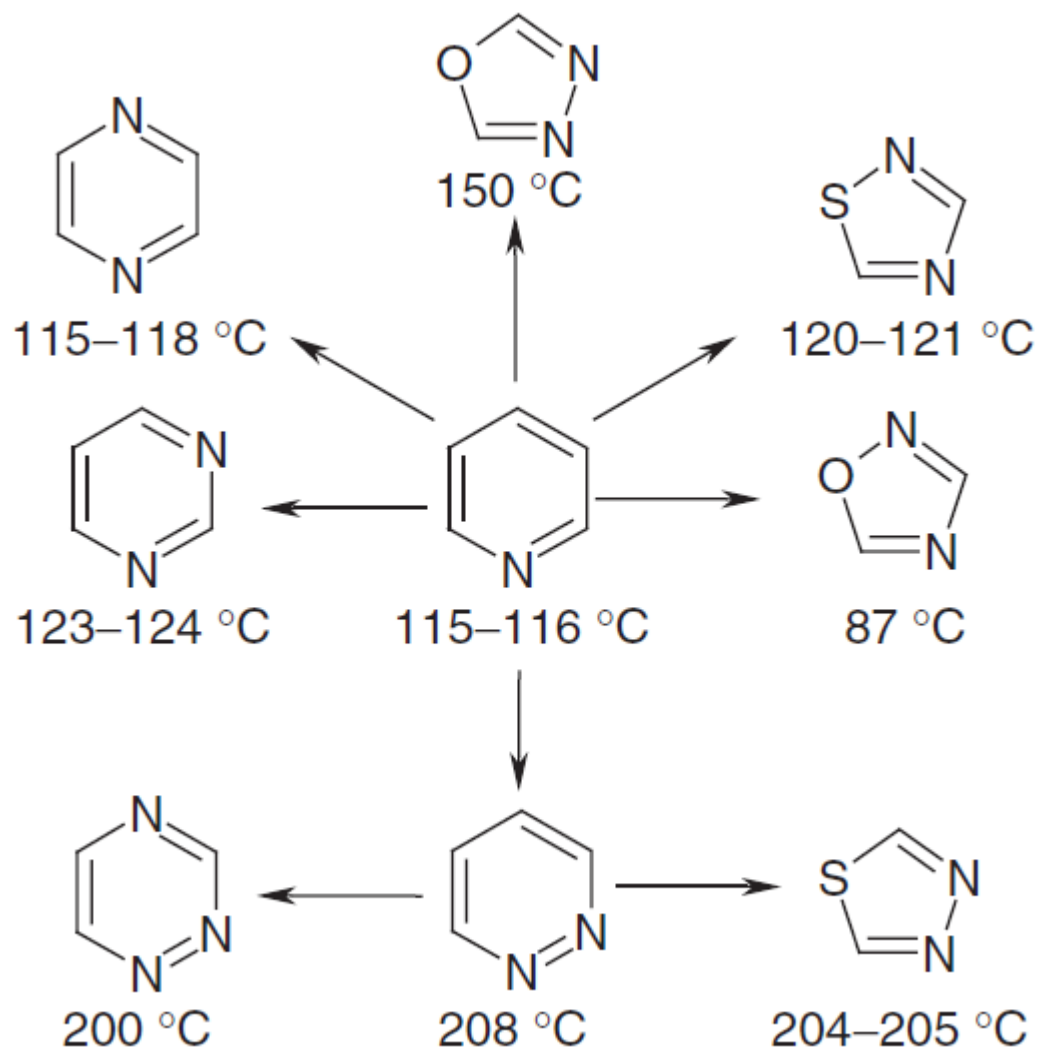
Parameter	H	F	Cl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
Atomic radius	0.29	0.64	0.99	–	–
Van der Waals radius	1.2	1.35	1.80	<2	<2
Molecular refractivity	1.03	0.92	6.03	5.65	5.02
Electronic effect ( <i>para</i> $\sigma$ ) <sup>a</sup>	0.00	0.06	0.23	–0.17	0.54
Resonance effect (R) <sup>a</sup>	0.00	–0.34	–0.15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

<sup>a</sup>For aromatic systems.

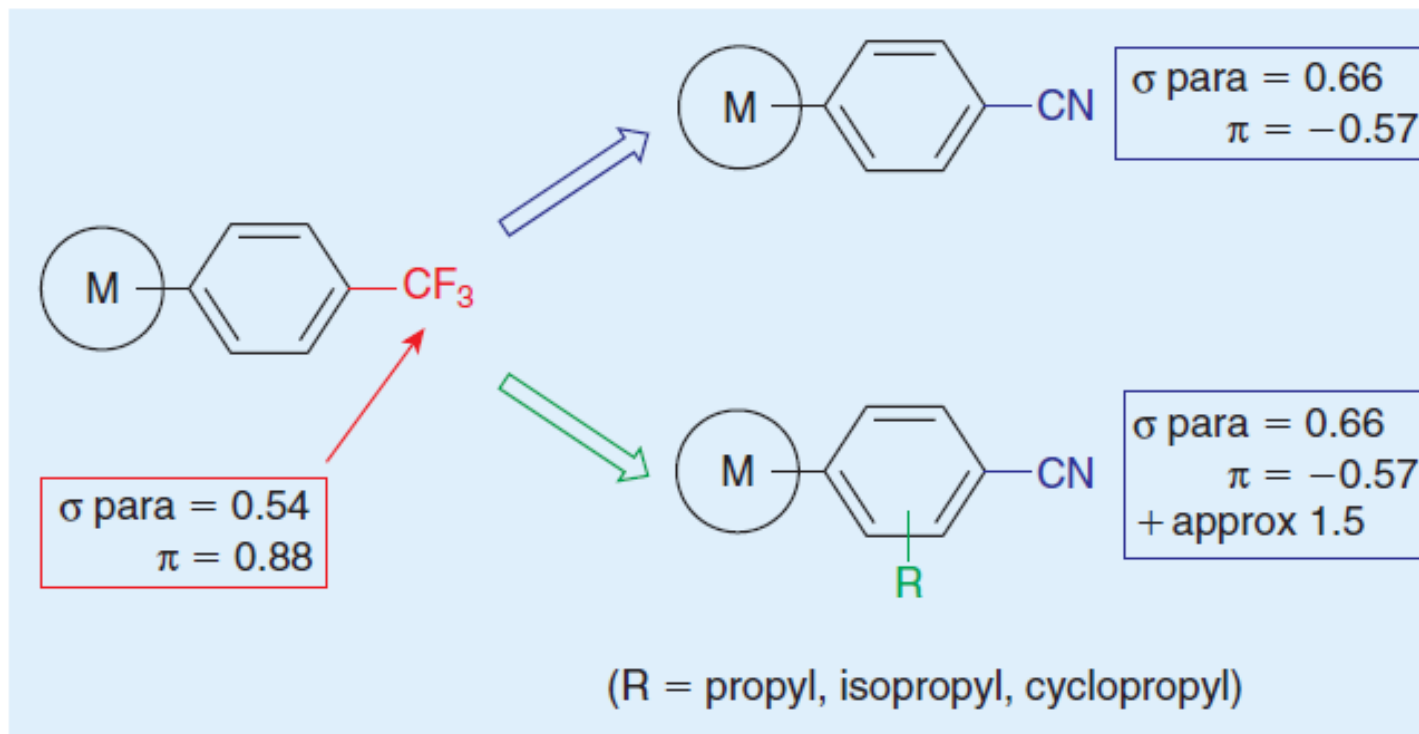
<sup>b</sup>for aliphatic systems.



# Estudo de isósteros – pontos de ebulição

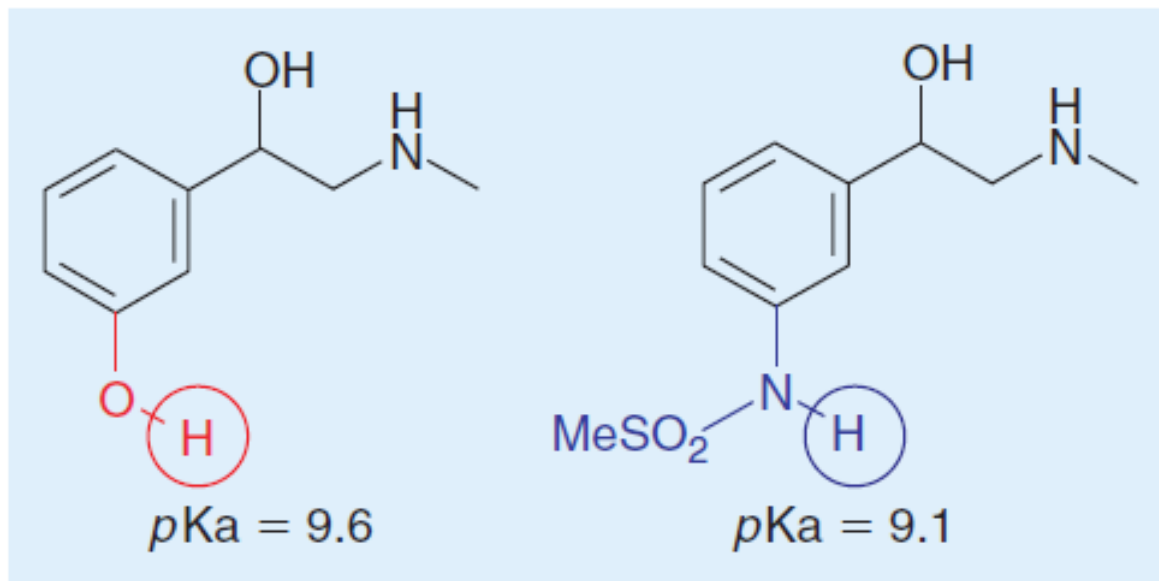


# Estudo de bioisósteros



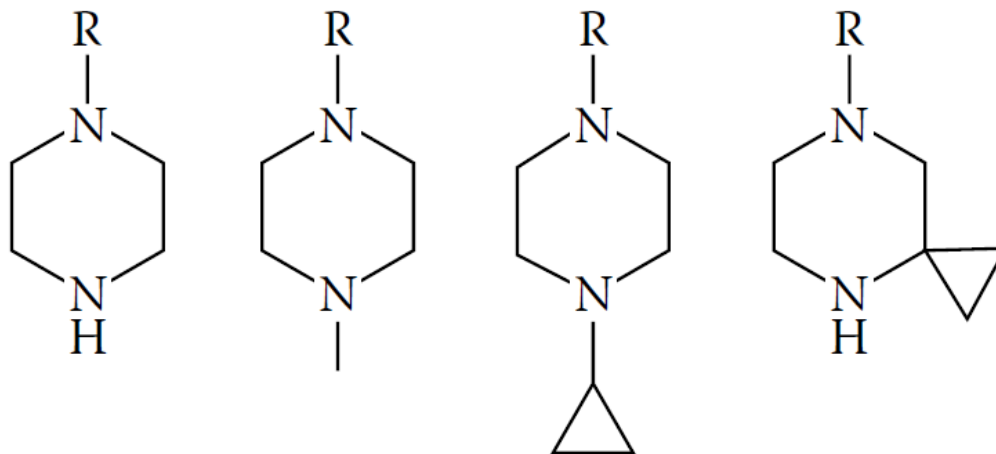
# Estudo de bioisómeros - pKa

---



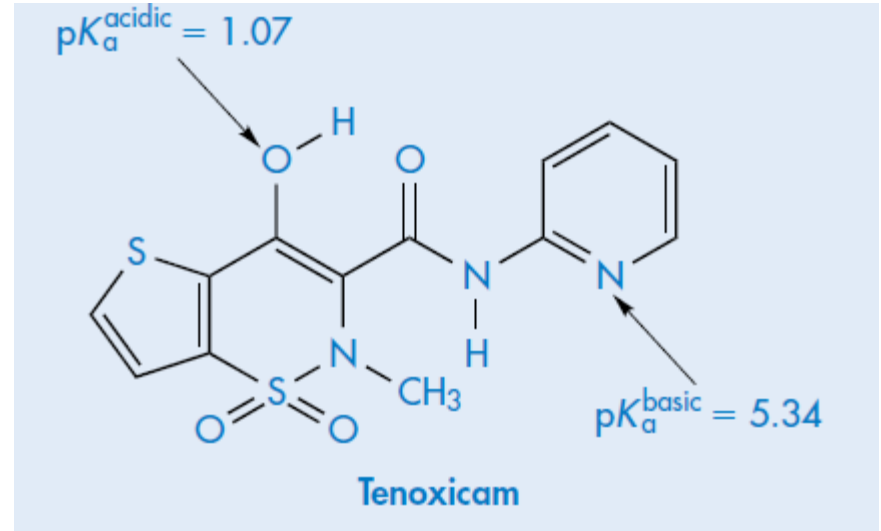
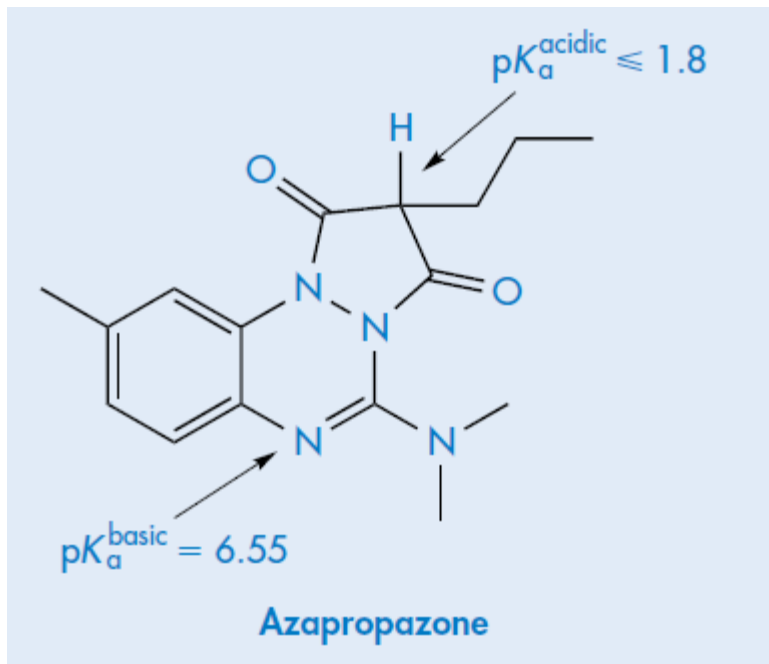
# Acidez/permeabilidade/atividade biológica

---

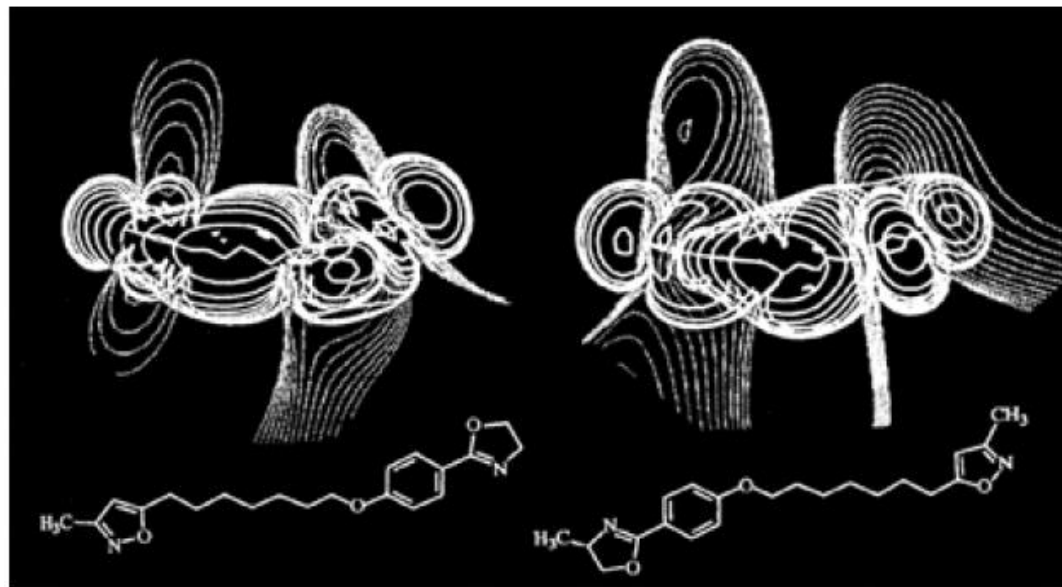
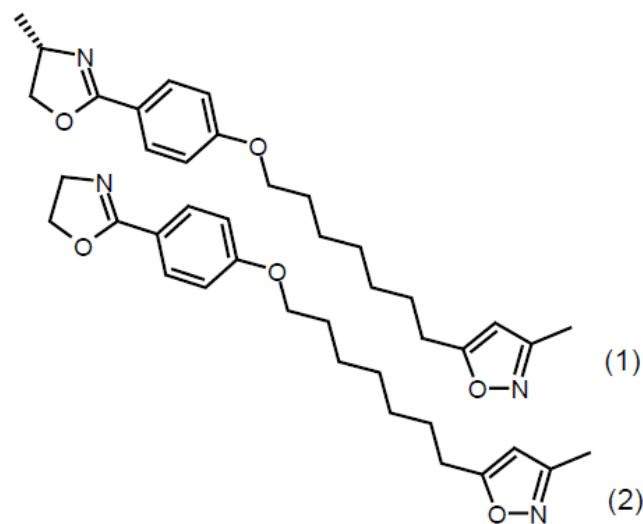


Binding (nM)	2.5	7.5	210	19
pKa	8.5	7.5	6.5	7.6

# Acidez/basicidade



# Estrutura química vs. propriedade química



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

Interação em faces opostas