

# Planejamento de Novos Fármacos

V Simpósio de Farmácia e  
III Mostra de Trabalhos UNIVIX



**Dra Lídia Moreira Lima (Professora Adjunta)**  
**Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)**  
**Faculdade de Farmácia, Dept de Fármacos**  
**Universidade Federal do Rio de Janeiro**  
**lidia@pharma.ufrj.br**



# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Química Medicinal

### Descoberta de Fármacos

Acaso



Planejamento  
Racional

Estratégia do “Me too”

Screening  
sistemático

Abordagem  
Fisiológica

Otimização  
de Protótipo

Abordagem  
Indireta

Abordagem  
Direta

Extensive  
screening

Random  
screening

High-Throughput  
screening

HIT/Ligante



Lactic Acid Bacteria  
Computer Aided Drug Design

# Subcommittee Medicinal Chemistry and Drug Development



IUPAC



A *Química Medicinal*

*é uma disciplina que estuda os aspectos relacionados à descoberta, invenção e preparação de substâncias bioativas, de interesse terapêutico, i.e. fármacos.*



*Eur. J. Med. Chem.*, 31, 747 (1996)

*Estuda os fatores moleculares do modo de ação dos fármacos,*

*Química Medicinal*

*incluindo a compreensão*

*da relação entre a estrutura química e a atividade terapêutica, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade.*

Chemistry and Human Health Division (VII)  
Subcommittee on Medicinal Chemistry  
and Drug Development.



# I U P A C



## Subcommittees (VII CHEMISTRY AND HUMAN HEALTH)

### 1-Subcommittee on Medicinal Chemistry and Drug Development

Chairman: Prof. C. R. Ganellin

Secretary: Dr. J. Proudfoot

The **Medicinal Chemistry Section** was discontinued in December 2001. The work of the Chemistry and the Human Health Division is now organized as projects.

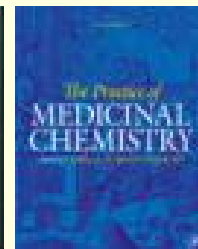
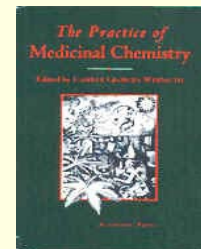
The interests of **medicinal chemists** continue to be coordinated in the form of the **Subcommittee Medicinal Chemistry and Drug Development**.



Meeting of the SC in Rio De Janeiro, 13 Feb 2005:

*standing, from the left:* Jörg Senn-Bilfinger, John Proudfoot, Janos Fischer, Mukund Chorghade, Eliezer J. Barreiro, Antonio Monge Vega, and Eli Breuer; *sitting:* Paul W. Erhardt and Robin Ganellin





# MEDICINAL CHEMISTRY STEPS

## Medicinal Chemistry covers three critical steps:

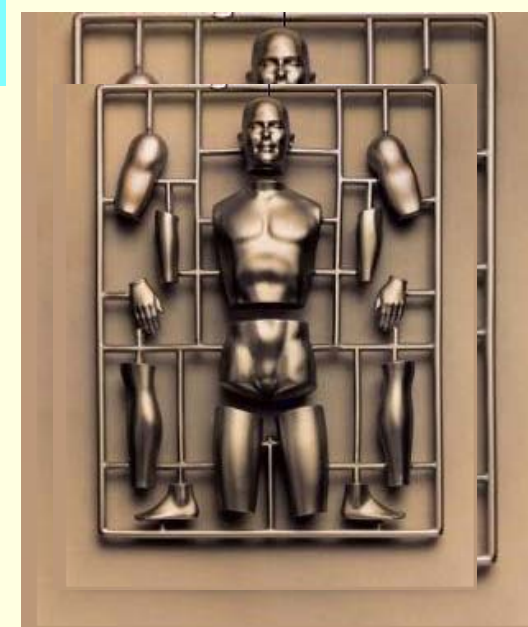
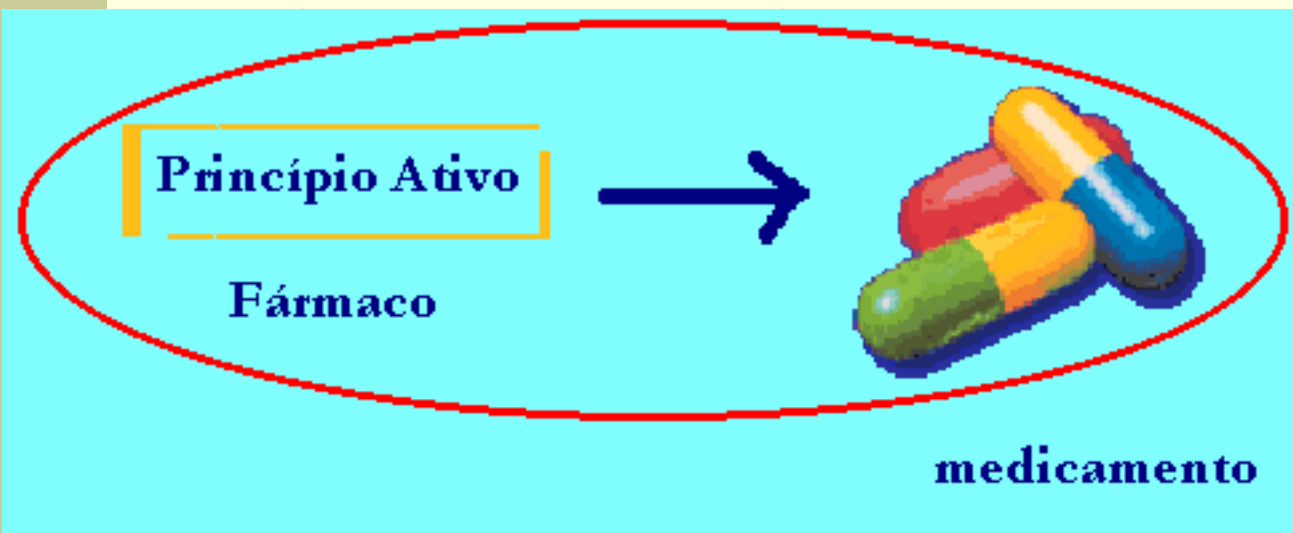
1-**Discovery**→Consisting of the choice of the therapeutic target and the identification and production of new active substances interacting with the selected target. Such compounds are usually called lead compounds, they can originate from synthetic organic chemistry, from natural sources, or from biotechnological processes.

2-**Optimization**→ Deals with the improvement of the lead structure, aiming to increase potency, selectivity and toxicity. Its characteristics are the establishment and analysis of structure-activity relationship, in an ideal context to enable the understanding of the molecular mode of action. However, an assessment of the pharmacokinetic parameters (ADME) and oral bioavailability is almost systematically practised at an early stage of the development in order to eliminate unsatisfactory candidates

3-**Development**→The purpose is the continuation of the improvement of the pharmacokinetic properties and the fine tuning of the pharmaceutic properties (chemical formulation) of the active substances in order to render them suitable for clinical use.

Wermuth, C G, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed. (2003), Academic Press

# Fármaco / Medicamento



## Lei 5991 de 17/12/1973

Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de *drogas*, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências

“Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.”

## Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)

Qualquer preparação que envolva uma ou mais substâncias (*fármaco*) usadas para diagnóstico, tratamento e/ou prevenção de doenças ou sintomas, em homens ou animais.

# Qual a importância dos Fármacos?



**RESOLUÇÃO N° 338, DE 06 DE MAIO DE 2004**



*É instrumento de recuperação, manutenção, preservação, promoção da Saúde.*



Expectativa de vida ao nascer  
(BR, 2002)

Homens	68,0 anos
Mulheres	74,0 anos



## Atividade Rentável?



**Fármaco: produto de alto valor agregado**





# Mercado Farmacêutico Mundial &

Anos

1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005\*

304,2 338,0 373,0 406,9 438,0 469,4 **505,8** **541,2**

US\$ bilhões

US\$ 40 bilhões

8%

Fonte: Global Pharma Forecasts

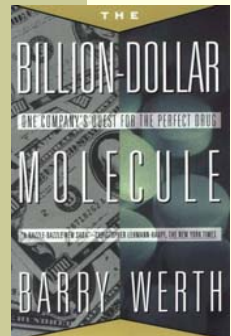
& principais classes terapêuticas: **cardiovascular** (13%) & **SNC** (12%);

\* prospectivo;

<http://www.i-s-b.org/business/pharma.htm>



# Principais Fármacos em Vendas Mundiais(2002-4)



	Fármaco (marca <sup>R</sup> )	Empresa	Vendas		
			2002	2003	2004
1.	atorvastatina ( <b>Lipitor</b> )	<i>Pfizer</i>	8,60	10,3	12,00*
2.	simvastatina ( <b>Zocor</b> )	<i>Merck</i>	6,20	6,10	6,00
3.	olanzapina ( <b>Zyprexa</b> )	<i>Eli-Lilly</i>	4,0	4,80	4,90
4.	amlodipina ( <b>Norvasc</b> )	<i>Pfizer</i>	4,3	4,50	4,70
5.	clopidogrel ( <b>Plavix</b> )	<i>Sanofi-Aventis</i>	nd	3,70	4,30
		<i>Bristol-Myers Squibb</i>			
6.	esomeprazola ( <b>Nexium</b> )	<i>Astra-Zenica</i>	2,00	3,80	4,30
7.	fluticasona/ ( <b>Advair</b> ) salmeterol	<i>GSK</i>	2,00	3,60	4,20
8.	paroxetina ( <b>Paxil</b> )	<i>GSK</i>	1,90	3,90	3,90
9.	sertralina ( <b>Zoloft</b> )	<i>Pfizer</i>	2,80	3,10	3,40
10.	celecoxib ( <b>Celebra</b> )	<i>Pfizer</i>	3,00	1,90	3,30



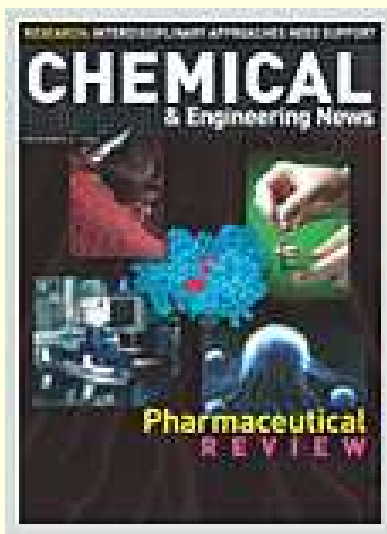
**Top 10**

Mercado mundial fármacos (2004) US\$ 505 bilhões

**51,0** (ca. 10%)



# Principais Classes Terapêuticas em Vendas (2003)



C&EN December 6, 2004  
Volume 82, Number 49  
S. Class pp. 18-29

## TOP 10 THERAPIES

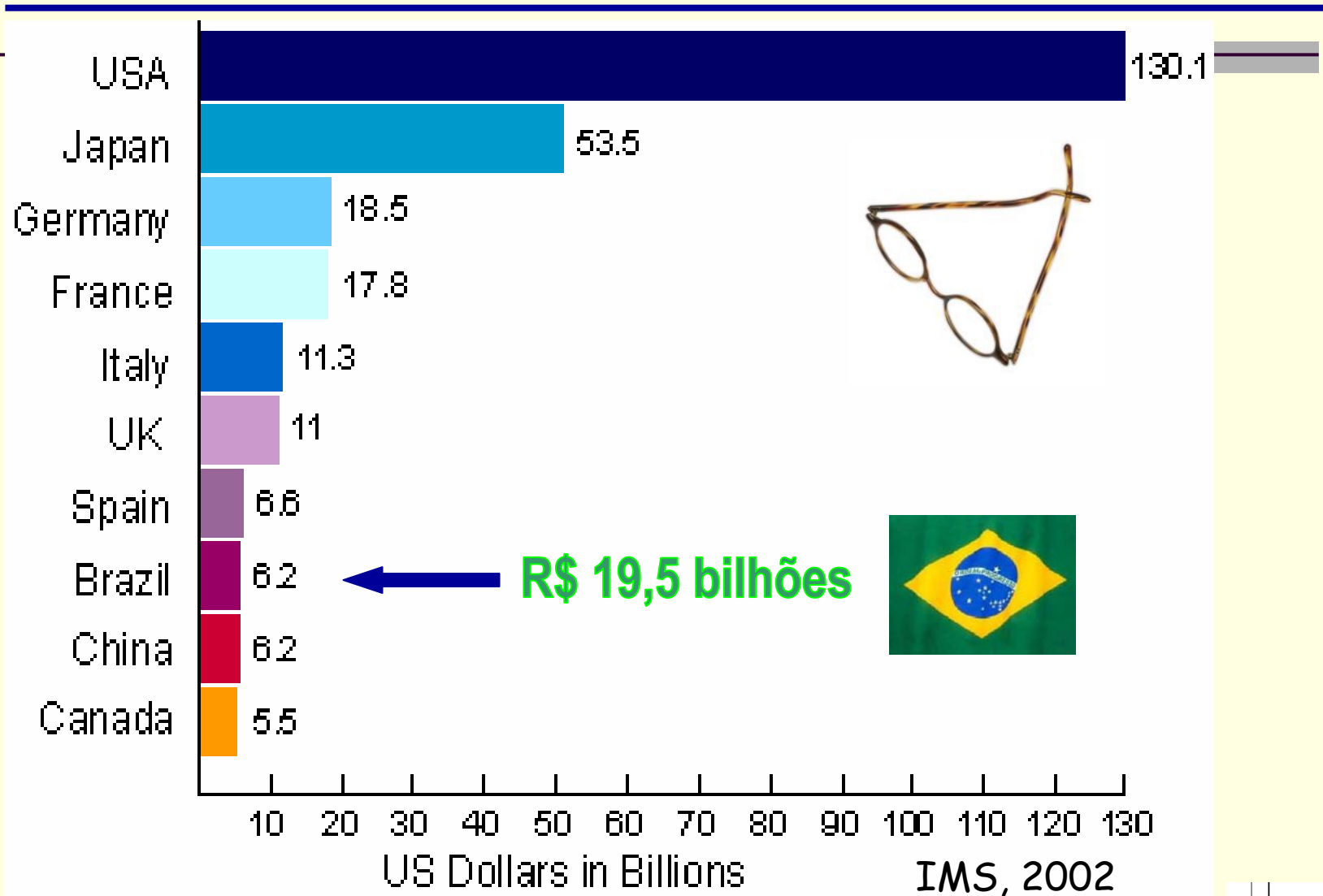
With almost 6% of global sales, cholesterol and triglyceride reducers head the list

	SALES TO JUNE 2004 (\$ BILLIONS)	SHARE OF GLOBAL SALES	ANNUAL CHANGE <sup>a</sup>
Cholesterol & triglyceride reducers	\$28.1	5.6%	13%
Antulcerants	24.9	5.0	5
Antidepressants	20.2	4.1	7
Antipsychotics	13.2	2.7	16
Antirheumatic nonsteroidals	13.1	2.6	9
Calcium antagonists, plain	11.3	2.3	3
Erythropoietins	11.0	2.2	15
Antiepileptics	10.4	2.1	21
Oral antidiabetics	9.6	1.9	12
Cephalosporins	8.5	1.7	2
<b>TOP 10 THERAPY CLASSES</b>	<b>\$150.1</b>	<b>30.2%</b>	<b>10%</b>

**NOTE:** Sales, in U.S. dollars, for the 12 months ending June 2004. The figures cover direct and indirect pharmaceutical purchases from pharmaceutical wholesalers and manufacturers; they include prescription and certain over-the-counter data and represent manufacturer's prices. <sup>a</sup> Based on local currencies.  
**SOURCE:** IMS Health

**Em 2004 a classe terapêutica dos cardiovasculares  
teve faturamento mundial de US\$ 68 bilhões !**

# Mercado farmacêutico mundial



# Classes Terapêuticas Aprovadas (1975 a 1999)

Table: New chemical entities (NCEs) approved between 1975 and 1999 by class (Trouiller *et al.*, 2002)

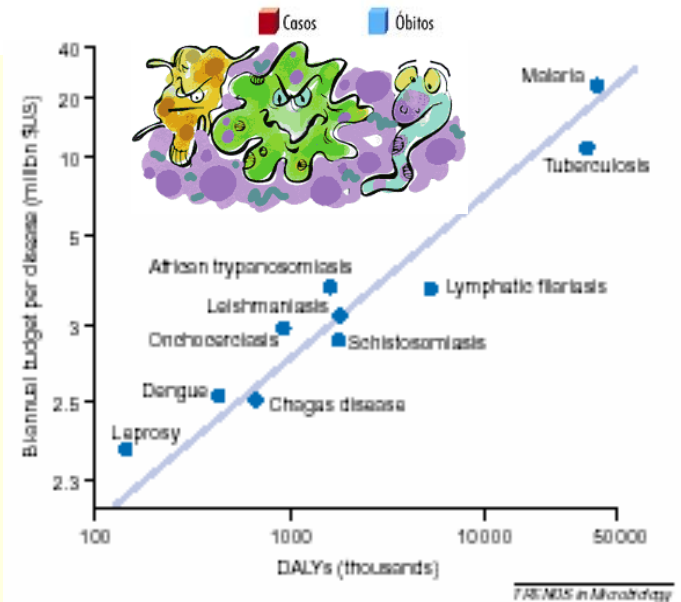
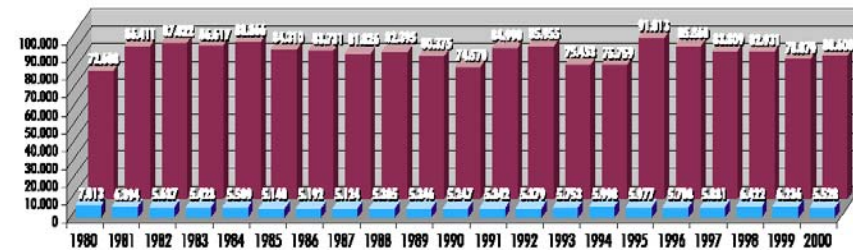
THERAPEUTICS AGENTS	APPROVED NCEs 1975-1999
Central Nervous System	211 (15.1%)
Cardiovascular	119 (12.8%)
Cytostatics (neoplasms)	111 (8.0%)
Respiratory (non-infectious)	80 (6.4%)
Anti-infectives and Antiparasitics	224 (16.1%)
HIV/AIDS	26 (1.9%)
Tuberculosis	3 (0.2%)
Tropical Diseases (total)	13 (0.9%)
Malaria	4 (0.3%)
Other therapeutic categories	579 (41,6%)
Total	1393 (100%)

Trouiller, P *et al.*, Lancet (2002) 359: 2188

Remme, JHF *et al.*, Trends in Microbiology (2002) 10: 435-440

Figura: Número de óbitos e casos de tuberculose registrados no Brasil no período de 1980-2001

**Tuberculose (todas as formas) - casos confirmados e óbitos Brasil, 1980-2001**



# Qual a capacidade Científica?



**Produção científica**

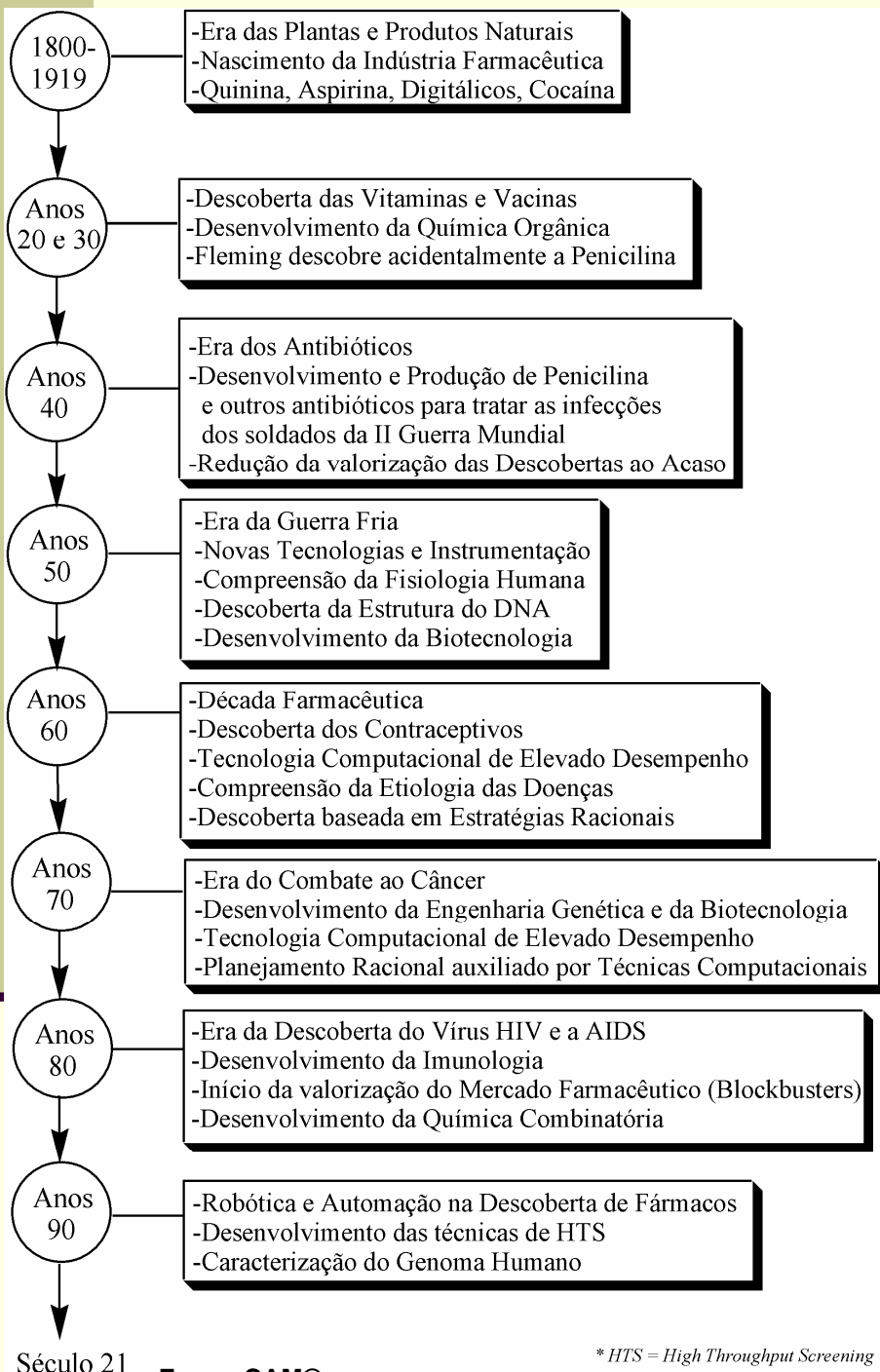
**1,3 - 1,5% ISI**

**17º lugar**

Participação na Produção Científica Mundial (Período 1998-2002)

País	Nº de publicações	Contribuição (%)	Crescimento (%)
<b>Acima de 5%</b>			
Estados Unidos	1.566.326	32,2	1,7
Japão	401.783	8,3	3,2
Alemanha	381.877	7,8	-3,4
Inglaterra	363.375	7,5	-3,4
França	270.432	5,6	-4,9
<b>De 2% a 5%</b>			
China	152.534	3,1	103,5
Canadá	190.967	3,9	2,9
Espanha	127.200	2,6	12,0
Austrália	115.721	2,4	6,4
Índia	93.702	1,9	15,0
<b>Até 2%</b>			
Coréia do Sul	75.752	1,6	54,5
<b>Brasil</b>	<b>61.983</b>	<b>1,3</b>	<b>47,3*</b>
México	26.002	0,5	30,3
Argentina	24.920	0,5	23,5
Chile	11.080	0,2	40,9
<b>Total</b>	<b>4.865.643</b>	<b>100,0</b>	<b>1,5</b>

# Evolução Temporal do Processo de Descoberta de Fármacos



\* HTS = High Throughput Screening



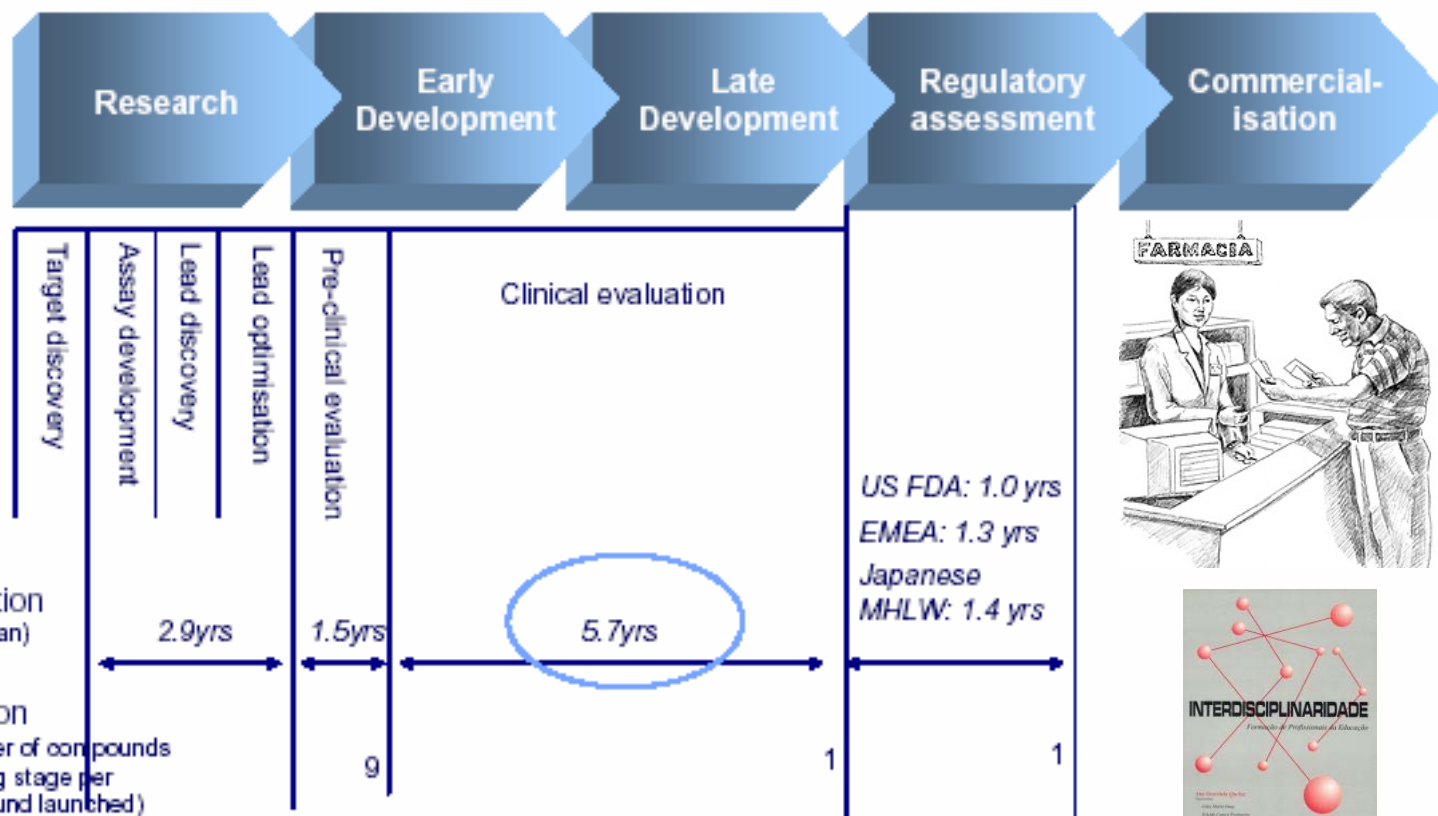
Fraga, C. A. M. & Barreiro, E. J. (2005)  
Química Nova 26, Suplemento, 56.



# Etapas de Descoberta e Aprovação do Fármaco



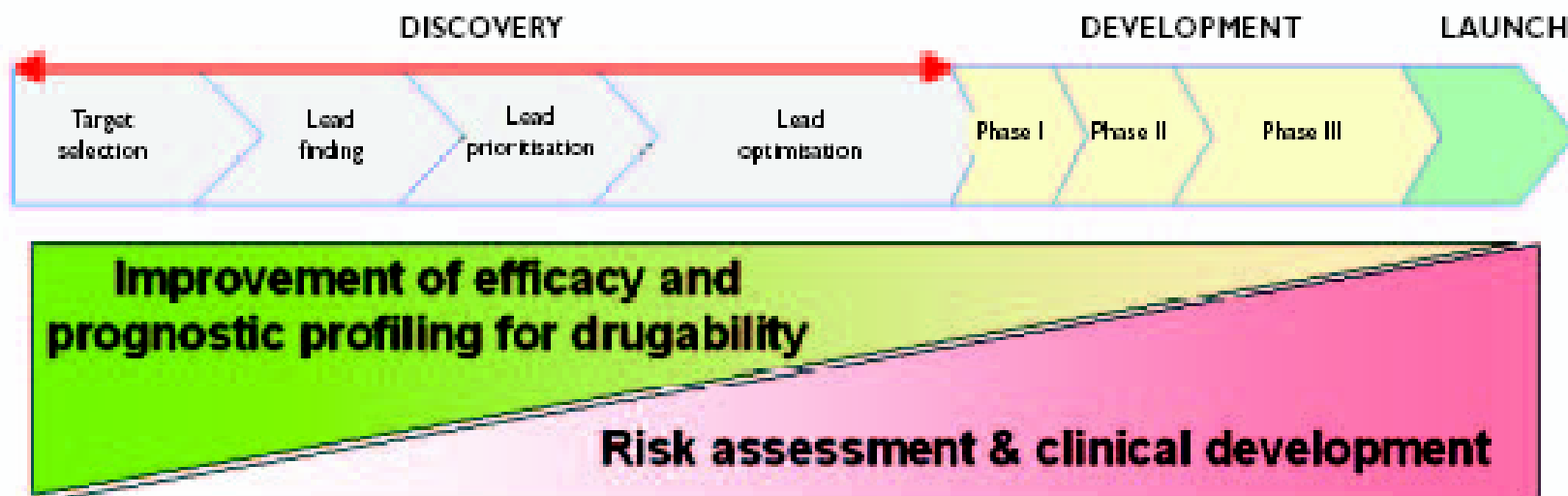
*Any gains made in discovery will take years to translate into new launches . . .*



CMR International R&D Factbook 2004



# Etapas de Descoberta e Aprovação do Fármaco



New strategy for drug discovery and development where the optimization of efficacy and drugability will be performed in parallel. The new strategy will require profiling of NCEs occurring in early discovery, allowing for only all-around optimised candidates to be promoted to the subsequent development phase.

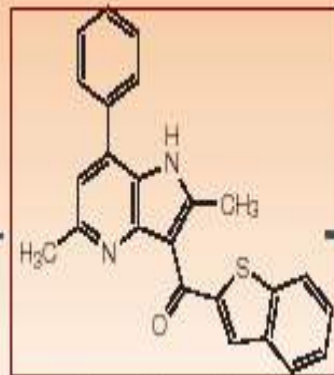
Wang, J; Urban, L. (2004) *Drug Discovery World Fall* 73-86



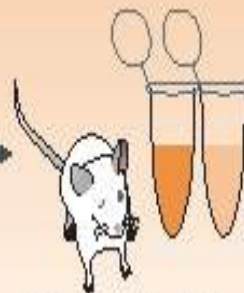
## Preclinical studies



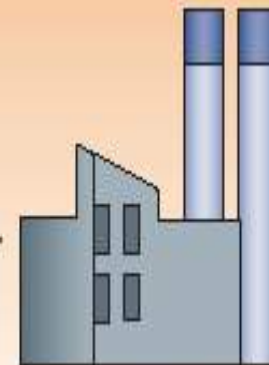
Research team formed  
and objectives set



Novel chemicals  
synthesized



Chemicals tested for  
efficacy and safety in  
test tubes and animals.  
Results used to choose  
drug candidate.



Formulation, stability  
scale-up synthesis,  
chronic safety in animals



Company files  
Investigational New  
Drug (IND) application  
with FDA

## Clinical studies



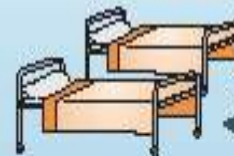
Drug is approved  
for marketing

ANVISA  
FDA

FDA reviews NDA



Company files New  
Drug Application (NDA)



Phase III: large clinical  
trials in many patients

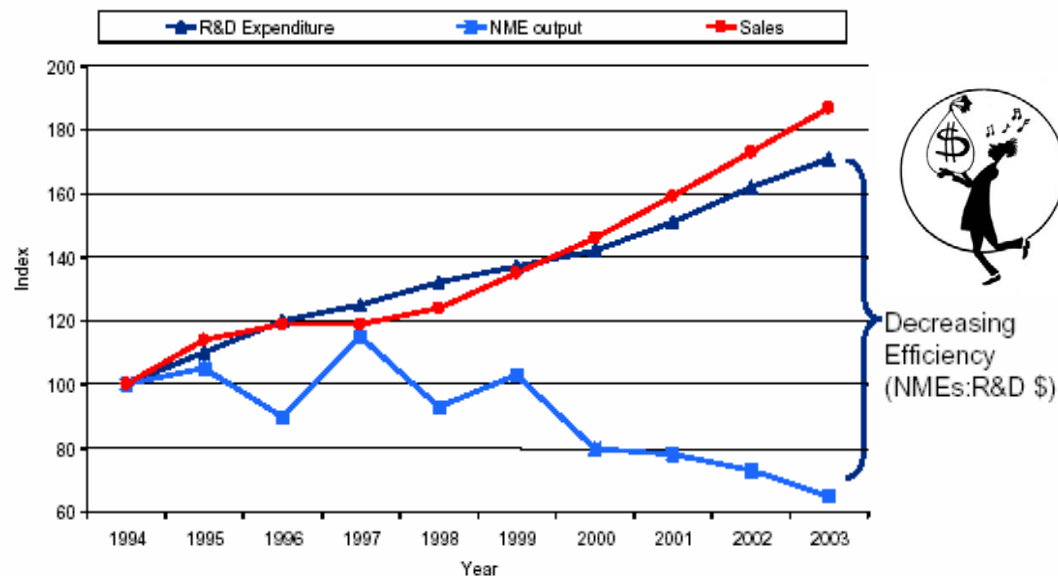


Phase II: studies  
in patients (efficacy)

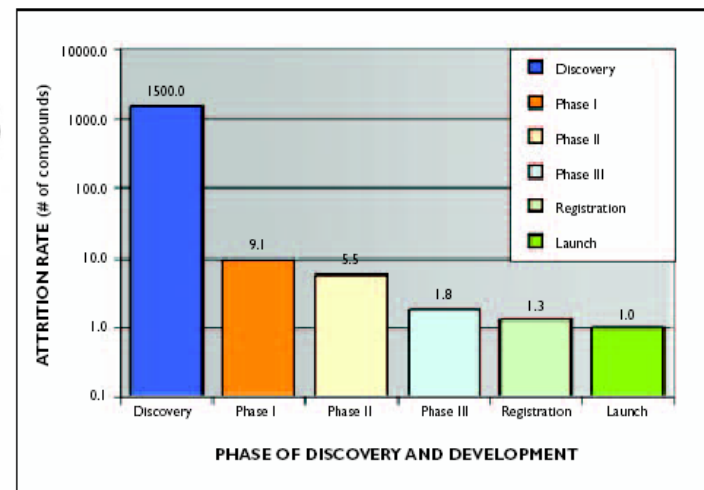


Phase I: studies  
in healthy humans  
(toleration)

# Modern Medicinal Chemistry: Prospects for Productivity



Source: CMR International & IMS Health  
T Mason, Annual DIA 2004



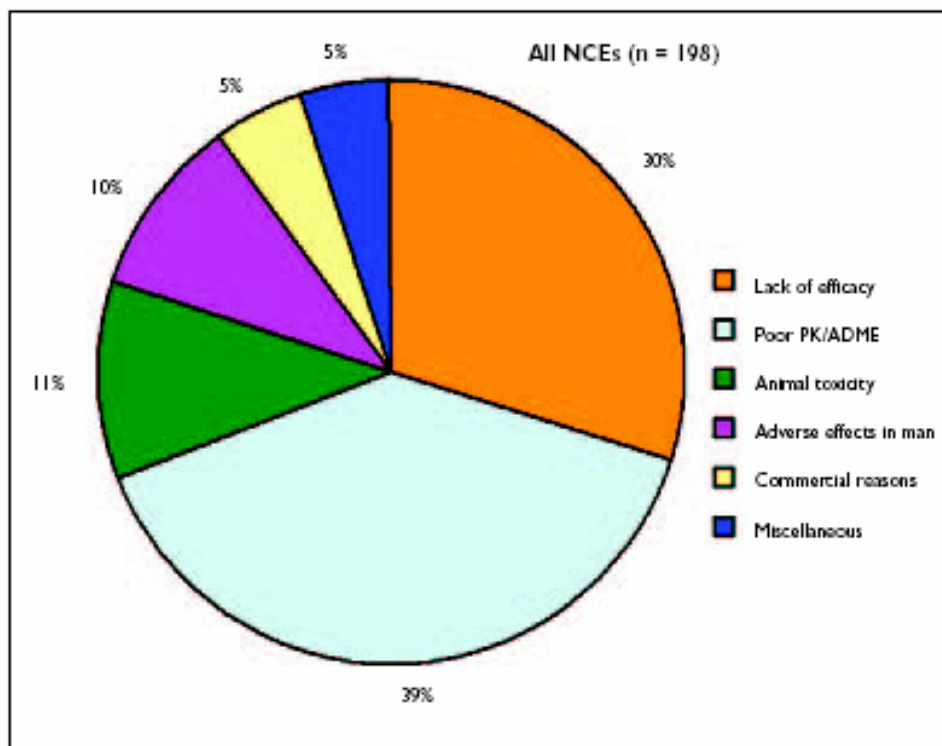
Butler, M.S. (2004)  
*J. Nat. Prod.* 67: 2141-2153

Booth, B; Zimmel (2004) *Nature Reviews Drug Discovery* 3: 451-456

# Modern Medicinal Chemistry: Prospects for Productivity



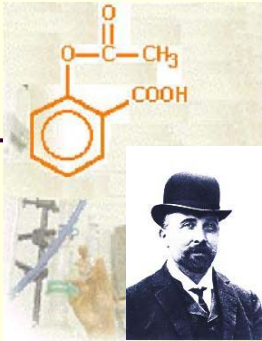
**Figure 2**  
Analysis of the reasons for  
failure of 198 drug candidates  
in clinical development<sup>15</sup>



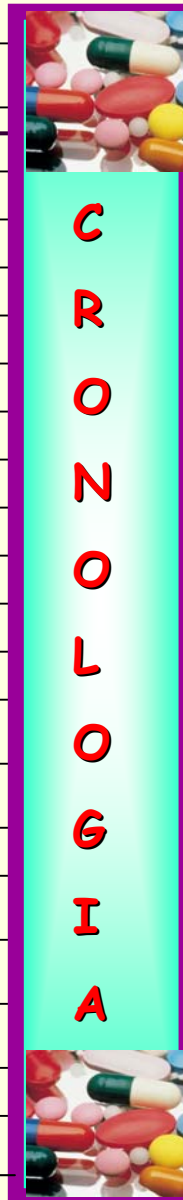
Wang, J; Urban, L. (2004) *Drug Discovery World* Fall 73-86



# Cronologia da Descoberta de Fármacos



<b>AAS *</b>	1889
barbitúricos	1923
cloroquina	1934
sulfonamidas	1935
<b>PENICILINA</b>	1942
nitrofurano	1952
progesterona	1953
talidomida	1954
haloperidol	1958
verapamil	1962
indometacina	1963
propranolol	1964
salbutamol	1968
prostaglandinas	1970
oxamniquina	1970
nifedipina	1975
cimetidina	1976
atenolol	1976
captopril	1977
oxicams	1980
praziquantel	1980
aciclovir	1981



1981	ranitidina
1985	misoprostol
1985	mefloquina
1987	azidovudina
1987	lovastatina
1989	ozagrel
1989	<b>mifepristona</b>
1989	fluoxetine
1990	salmeterol, amlodipina
1993	tacrina, fanciclovir
1995	<b>indinavir, saquinavir</b>
1996	docetaxel, atorvastatina
1996	zileuton, efavirenz, olanzapina
1997	zafirlukast, montelukast
1998	infliximab
1999	celecoxib orlistat sildenafil
2000	galantamina rofecoxib
2001	imatinib
2002	apomorfina, etoricoxib
2003	vardenafil, gefitinibid, aripiprazola
2004	rosuvastatina, <b>rofecoxib, zileuton</b>
2005	pregabalin, <b>Caduet<sup>R</sup></b>





# ORIGEM DOS FÁRMACOS ?

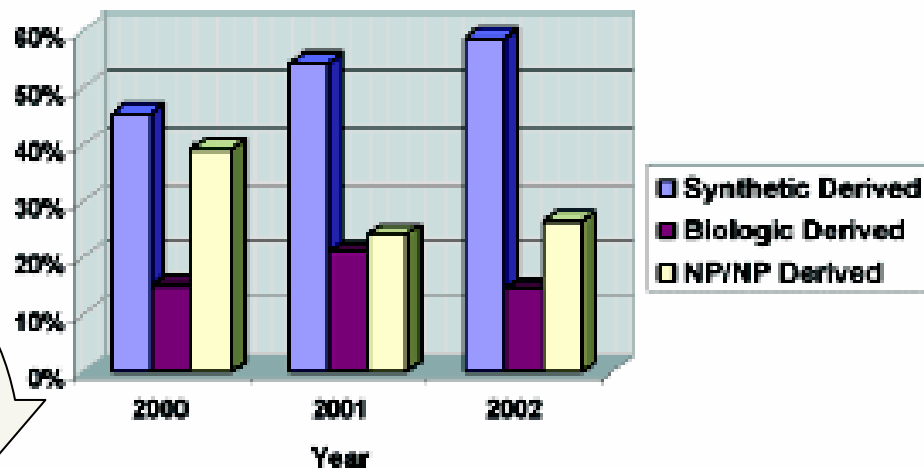


Figure 2. Percentage of NP and NP-derived, biologic-derived, and synthetic-derived drugs in the top 35 worldwide ethical drug sales for 2000, 2001, and 2002 (data derived from Table 1 with "Interferon  $\alpha$ -2b+ribavirin" counted as a biologic, "Salmeterol+Fluticasone propionate" as NP-derived, and erythropoietin and pravastatin counted only once per year).

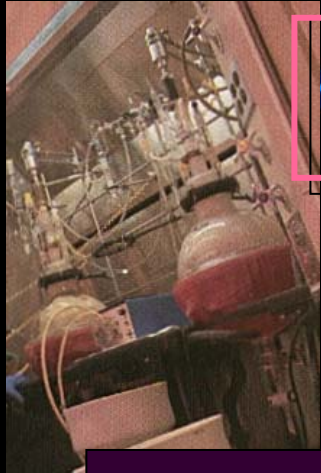
Butler, M.S. (2004) *J. Nat. Prod.* 67: 2141-2153

# Origem dos Fármacos

85%



# Características dos Fármacos



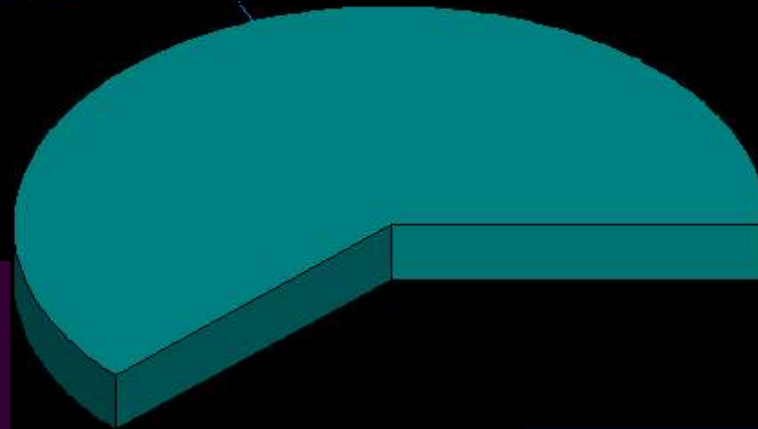
Heterocíclicos  
62%



**N 95%**

**S 28%**

**O 18%**



Não-heterocíclicos  
38%

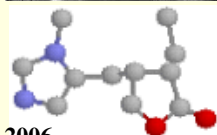
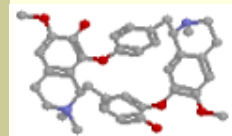
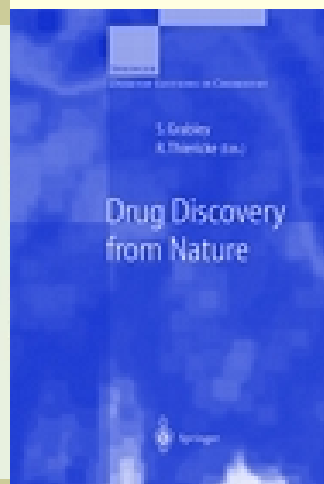


HJ Roth et al., 1988



# Chapter 1 - The Impact of Natural Products on Drug Discovery

Susan Grabley & Ralf Thiericke



**Hipocrátes** ← 460-377 AC

**Galeno** ← 130-200 DC

**Paracelsus** ← 1493-1541

**Fourcroy** ← 1755-1809

**C. Lineu** ← 1753

**F. Setürner** ← 1783-1841

**Pierre J Pelletier** ← 1788-1842

**François Magendie** ← 1783-1855

**Claude Bernard** ← 1813-1878

**Louis Pasteur** ← 1822-1895

**Charles F. Gerhardt** ← 1853

**Hermann Kolbe** ← 1874

**Felix Hoffmann** ← 1868-1946

**cocaína** ← 1860

**AAS** ← 1899

**pilocarpina** ← 1900



R  
O  
D  
U  
T  
O  
S  
  
N  
A  
T  
U  
R  
A



1905 → **digitálicos**

1925 → **morfina**

1941 → **penicilina, cloroquina**

1945 → **relaxantes musculares**

1948 → **clortetraciclina**

1950 → **estrutura do DNA**

1951 → **esteróides**

1953 → **reserpina**

1964 → **zidovudina**

1967 → **rifampicina**

1970 → **NCI (EUA)**

1971 → **Wall & Wani: *Taxus* sp.**

1975 → **Wall & Wani: *Camptotheca* sp.**

1991 → **estatina**

1993 → **Taxol<sup>®</sup>**

2002 → **galantamina**

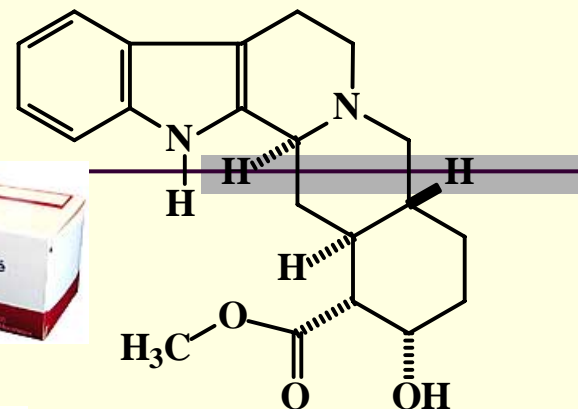
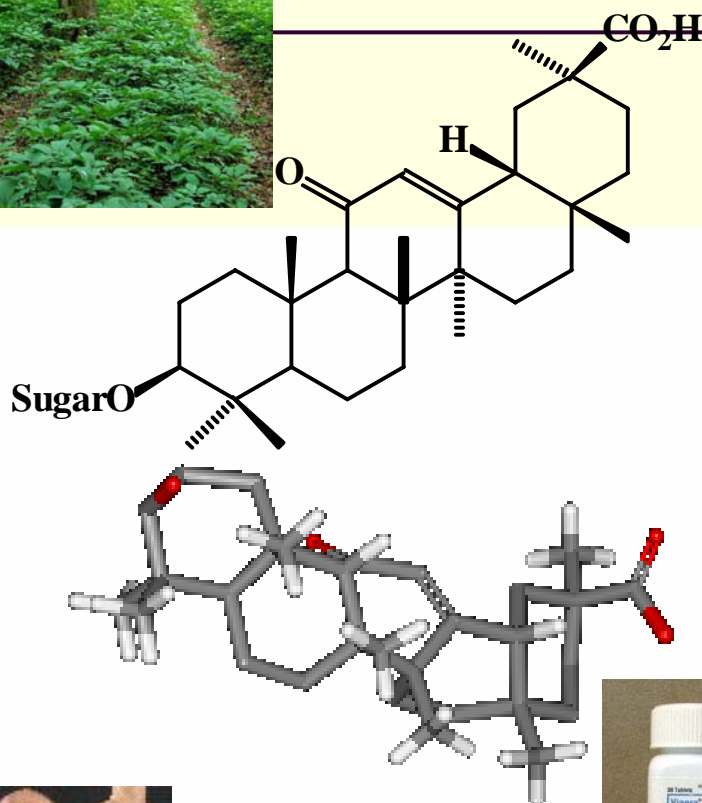
2004 → **74 lead-candida**





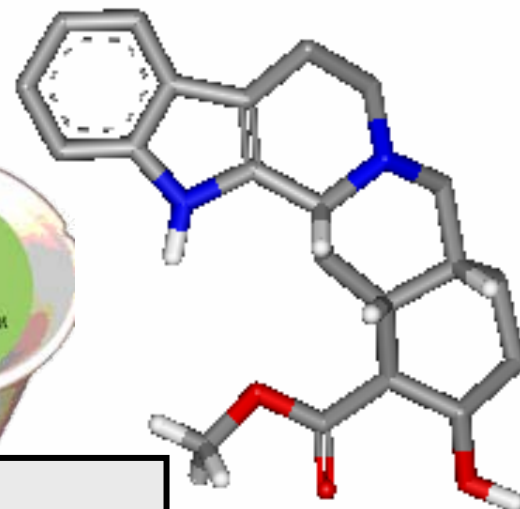
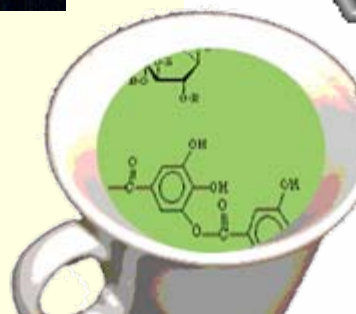
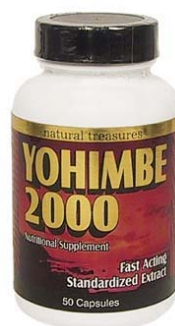
# Produtos Naturais

## Afrodisíacos



ioimbina

Yohimbe bark (Rubiaceae)  
*Aspidosperma sp.*, (Apocynaceae)



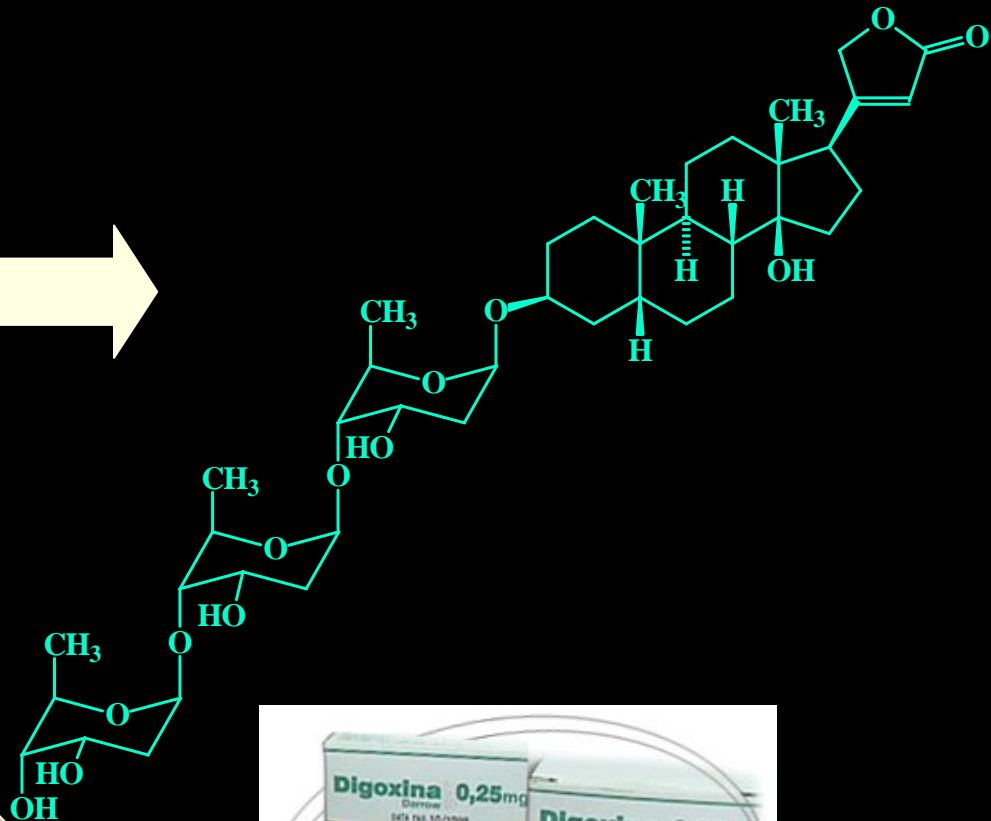
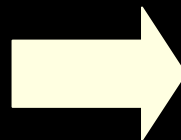
T. G. Waddell, H. Jones & A.L. Keith  
*J. Chem. Ed.* 1980, 57, 341

Photo Henriette Kress



*Digitalis purpurea*

# Glicosídeos Cardiotônicos



## Decano dos Fármacos

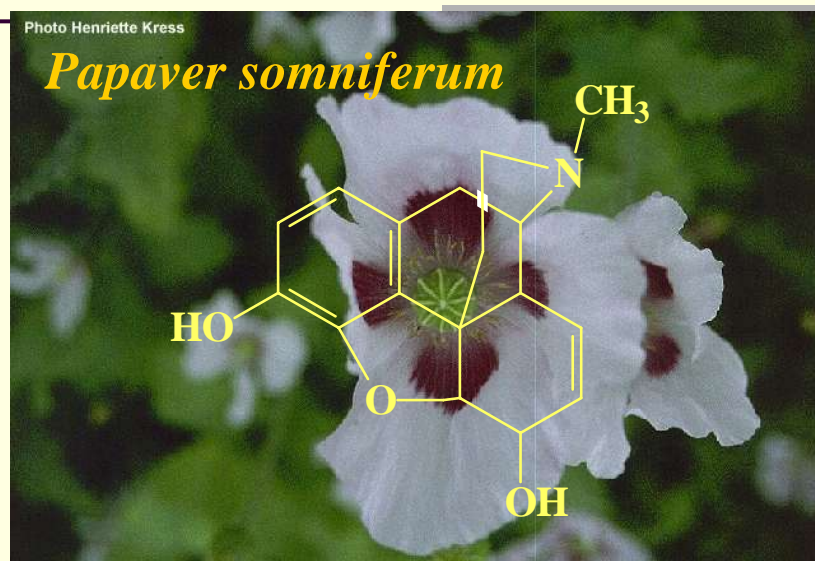
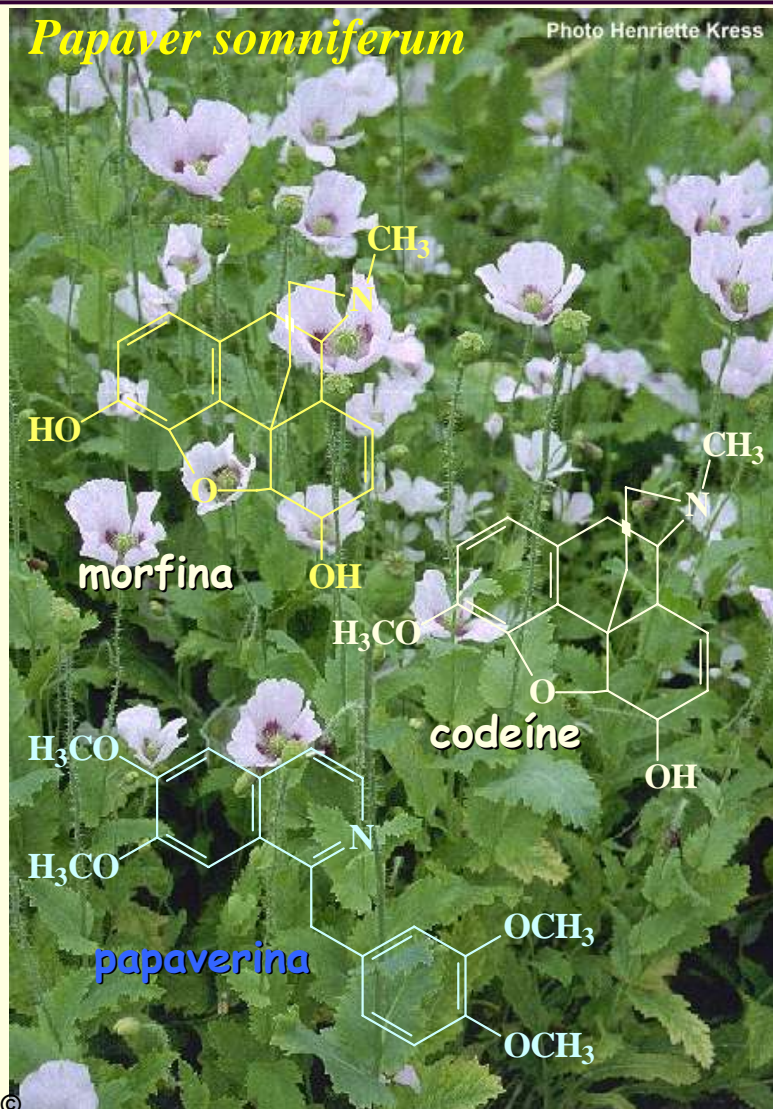




# Produtos Naturais: Morfina



Alcalóides fenantrênicos e  
benzilisquinolínicos  
(papaverina 0,2%)



1493-1541 Marco Polo (Veneza)  $\Rightarrow$  Ópio  
1806  $\Rightarrow$  Friedrich Sertürner isola a  
morfina ("Morpheus")  $\Rightarrow$  hipno-analgésia

P. W. Schiller, *Progr. Med. Chem.* 1991, 28, 301

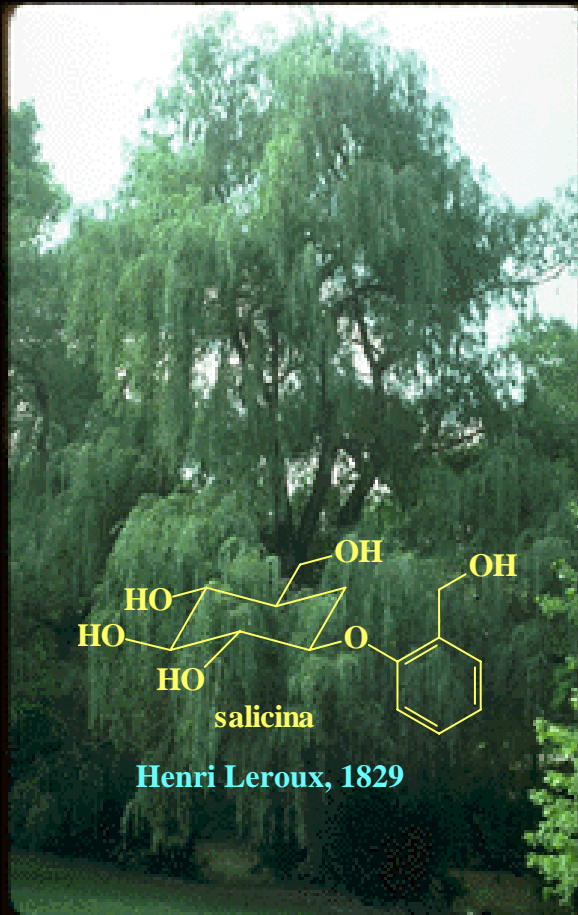
Sub-tipos de receptores centrais:  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$

analgésia central; tolerância;  
dependência química;  
síndrome de abstinência



## Classe dos salicilatos

# Anti-inflamatórios (AINEs)



Henri Leroux, 1829

*Salix alba*; *S. spirea*

“salgueiro branco”

<http://www.sbq.org.br/PN-NET/>

Casca do chorão-salgueiro



salicina → Isolada em 1829

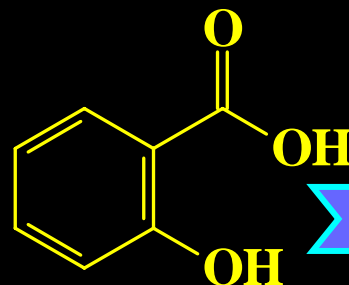
Por Leurox → antipirético



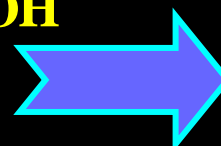
Salicina



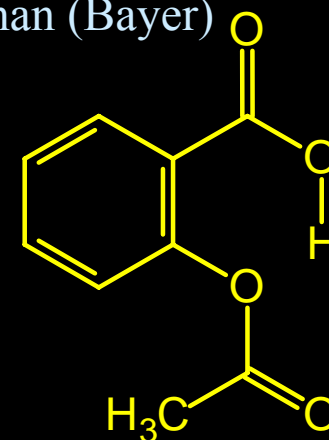
Álcool salicílico  
+ glicose



ácido salicílico



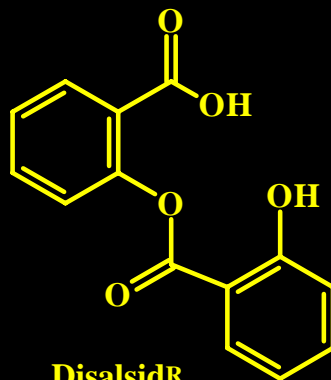
Hoffman (Bayer)



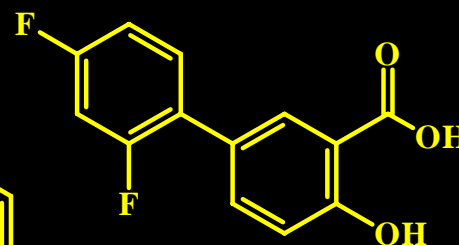
Ácido acetil salicílico

Aspirina®, 1899

Distúrbios GI,  
plaquetários e renal

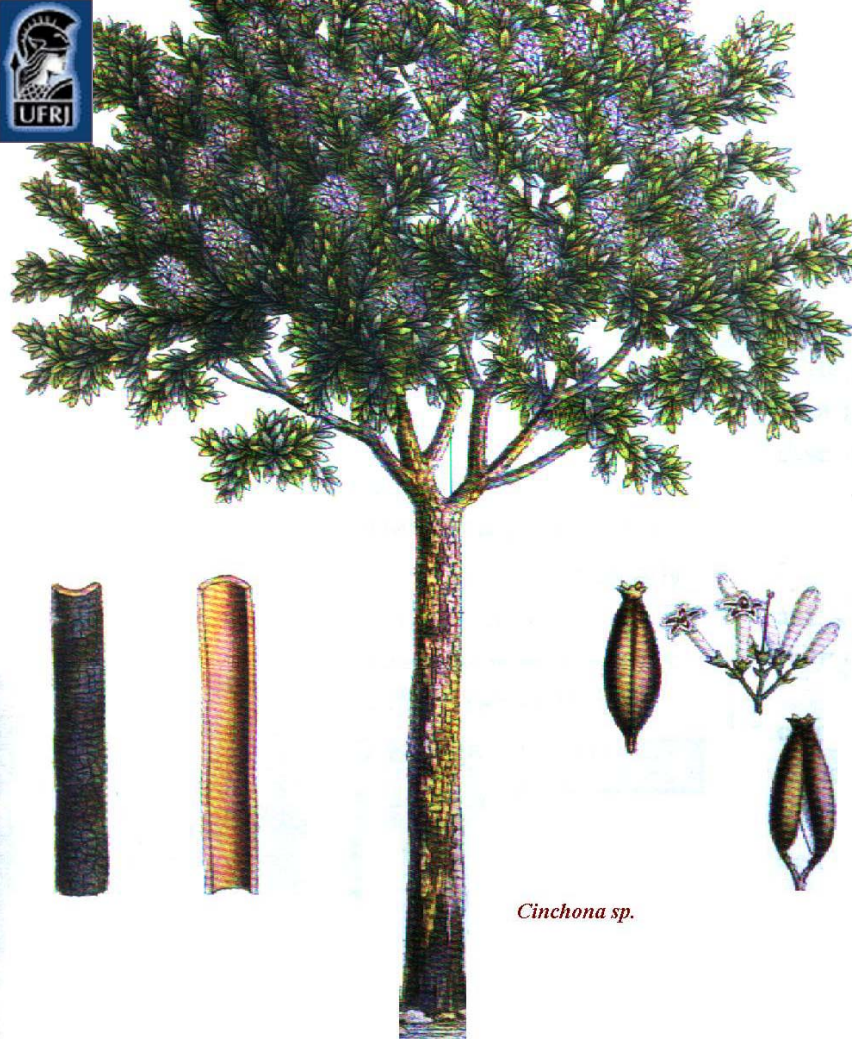


DisalsidR  
(Pró-fármaco)

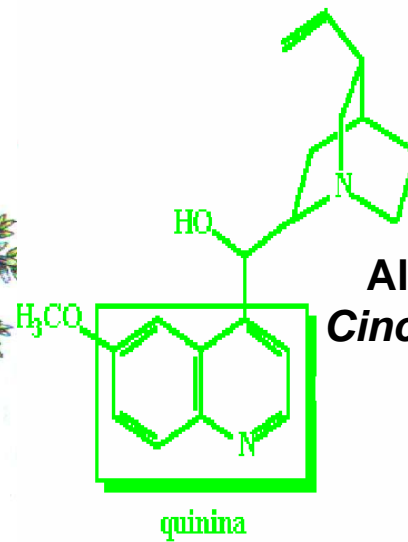


diflunisal  
DolobidR

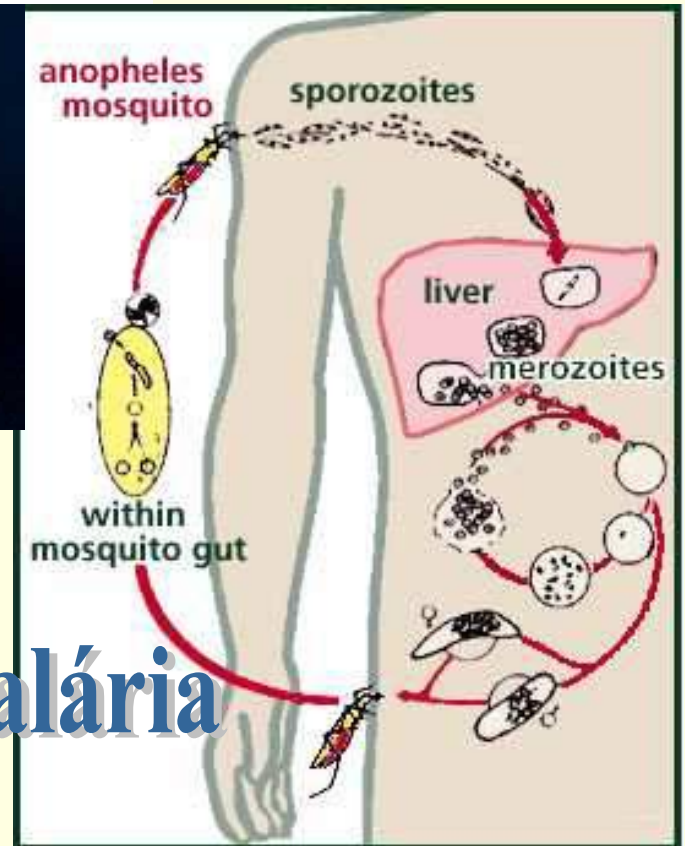




*Cinchona sp.*



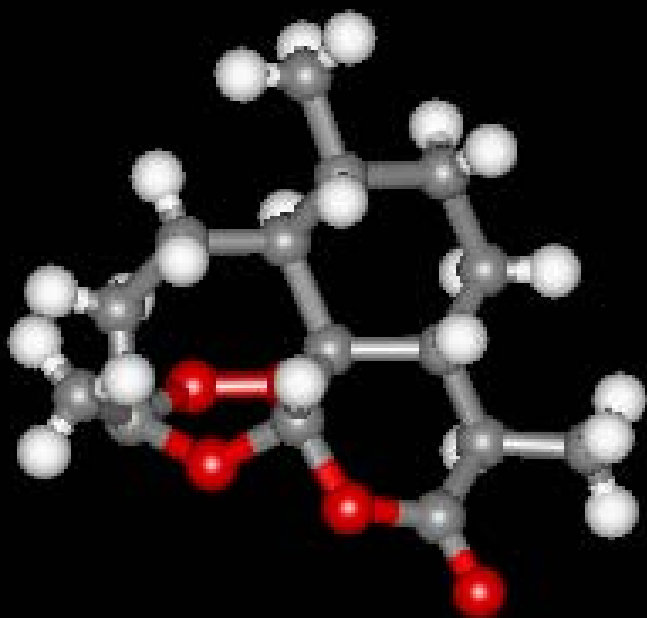
Alcalóide quinolínico isolado de *Cinchona officinalis* que originou os fármacos anti-maláricos quinolínicos.



## A Quinina e a Malária



# Artemisinina



Qinghao

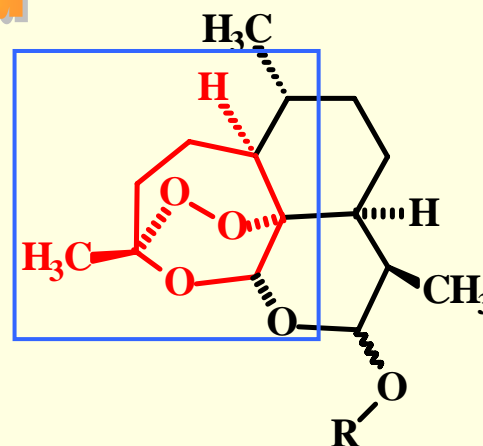
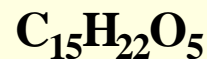
trioxana

farmacóforo  
natural

# Malaria

ADME

Simplificação  
molecular



Gary H. Posner

G. H. Posner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 5885 (1995)

Borstnik, K.; Paik, I.-H.; Posner, G. H. **Malaria**: New Chemo-therapeutic Peroxide Drugs. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 573.

Avery, M. A.; Alvim-Gaston, M.; Woolfrey, J. R. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Peroxidic Antimalarials

Based on Artemisinin. *Adv. Med. Chem.* **1999**, *4*, 125.



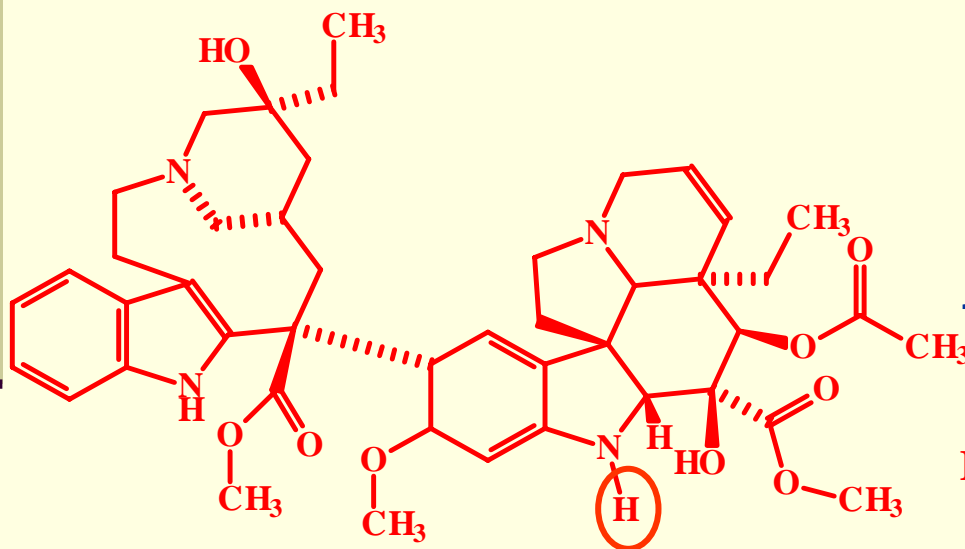
*Artemisia annua* (Composita)

Trond Steen



# Alcalóides

## Inibidor mitótico ( metafase)

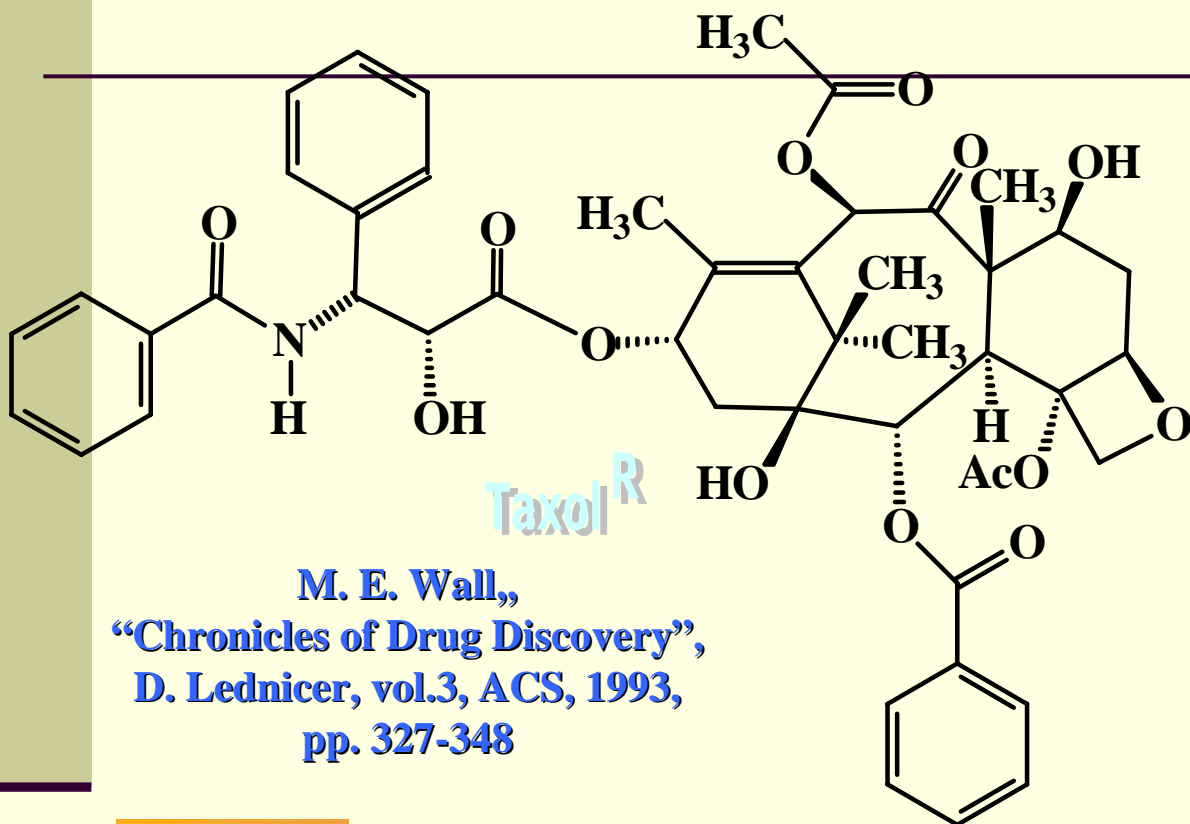


**vincristina** R= H  
**vinblastina** R= CHO

## Alcalóides bis-indólicos

# Paclitaxel

Câncer



**M. E. Wall & M. C. Wani**  
Res. Triangle Park, 1967

1996 - National Cancer Institute  
Award of Recognition

M. E. Wall,,  
“Chronicles of Drug Discovery”,  
D. Lednicer, vol.3, ACS, 1993,  
pp. 327-348

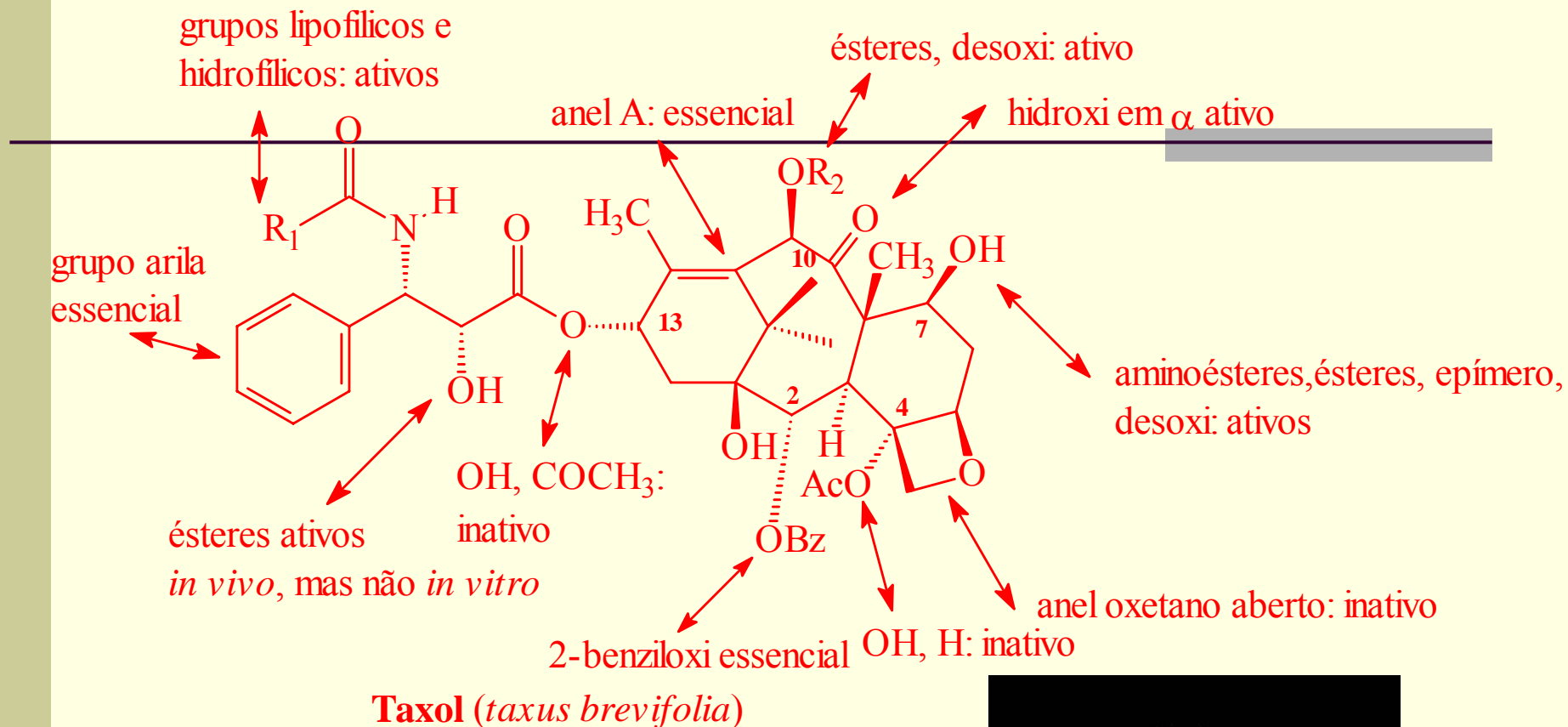


## Terpenos

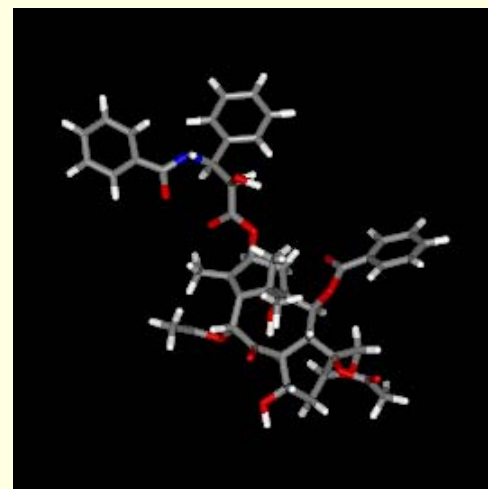
M. C. Wani *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 93, 2325 (1971)

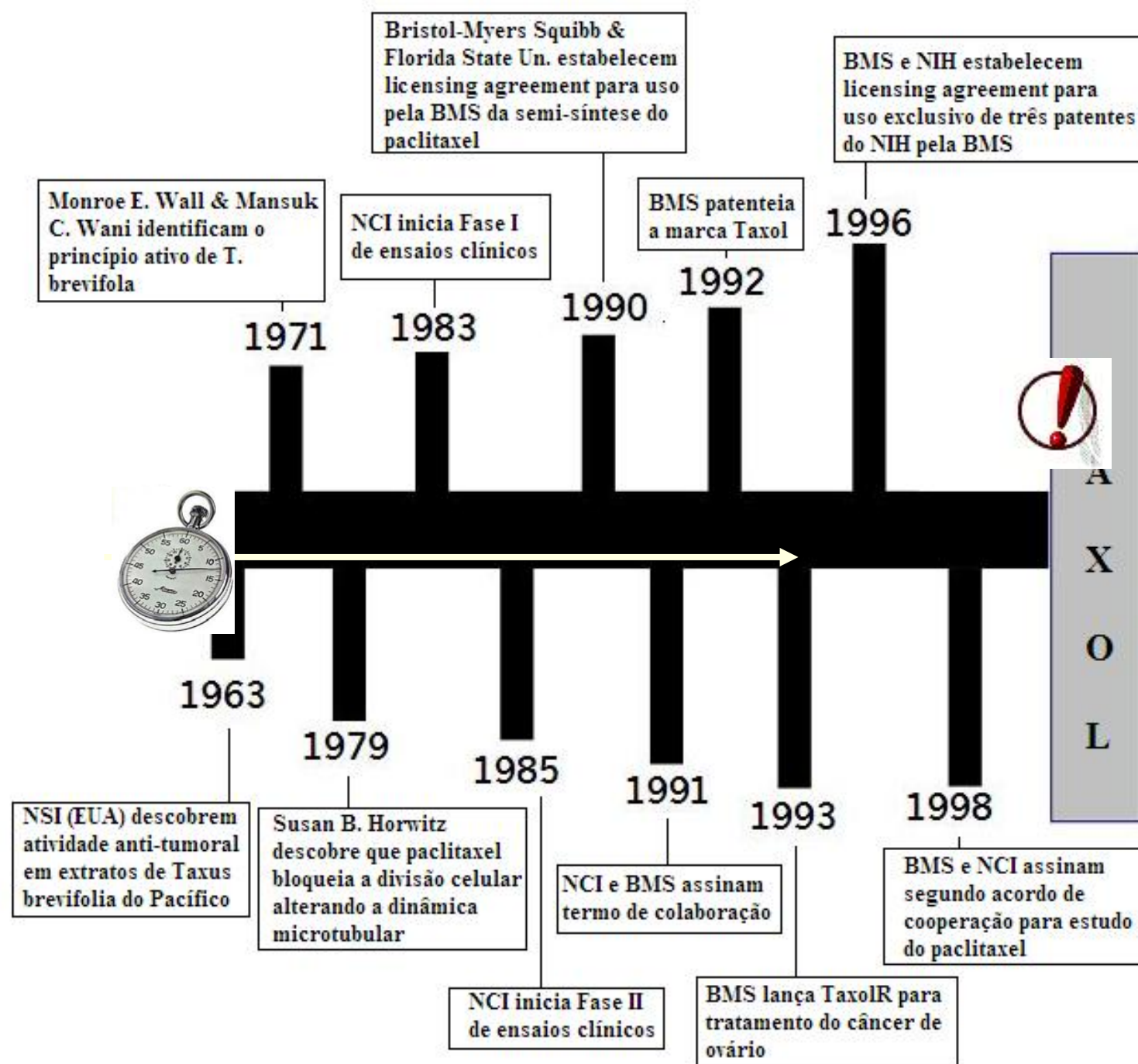






# Estrutura-atividade



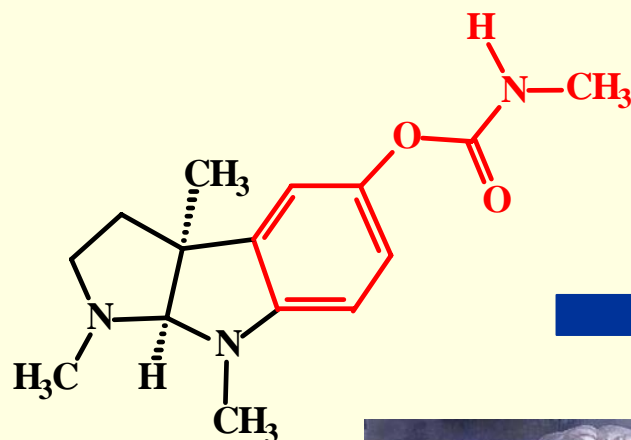




# Novo Fármaco Anti-Alzheimer

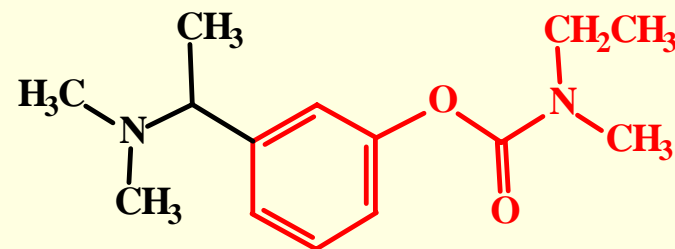


Alois Alzheimer

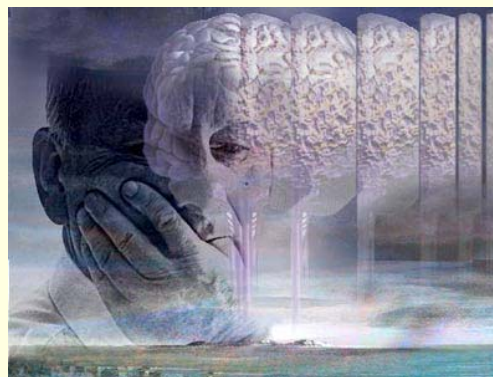


Physostigmine

*Physostigma venenosum*

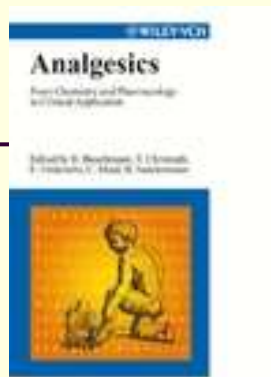
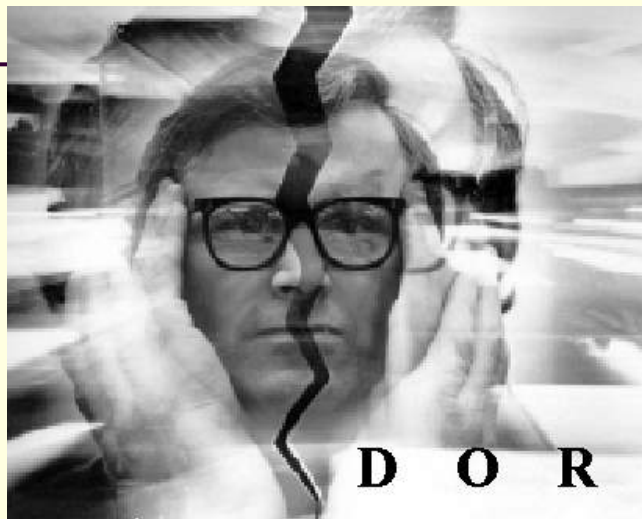


Rivastigmine  
(Exelon<sup>R</sup> - Novartis)

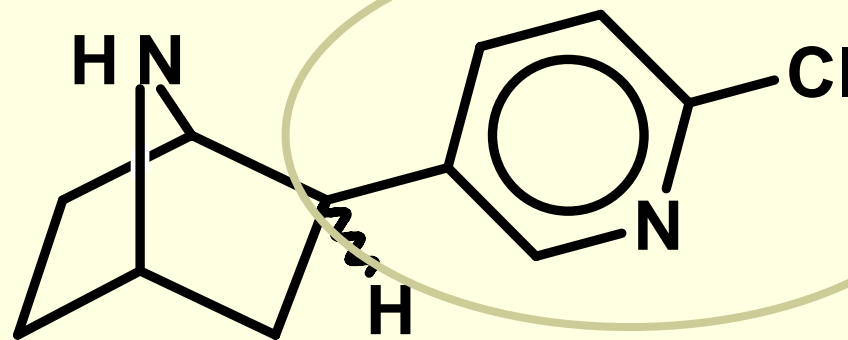


Inibidores da Acetilcolinesterase (AChE)

# Moléculas que aliviam a dor...



**200 vezes a morfina**



**Epibatidina**



***Epipedobates tricolor***

J. W. Daly, "Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin", *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 162-172

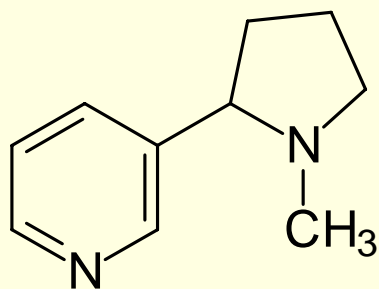
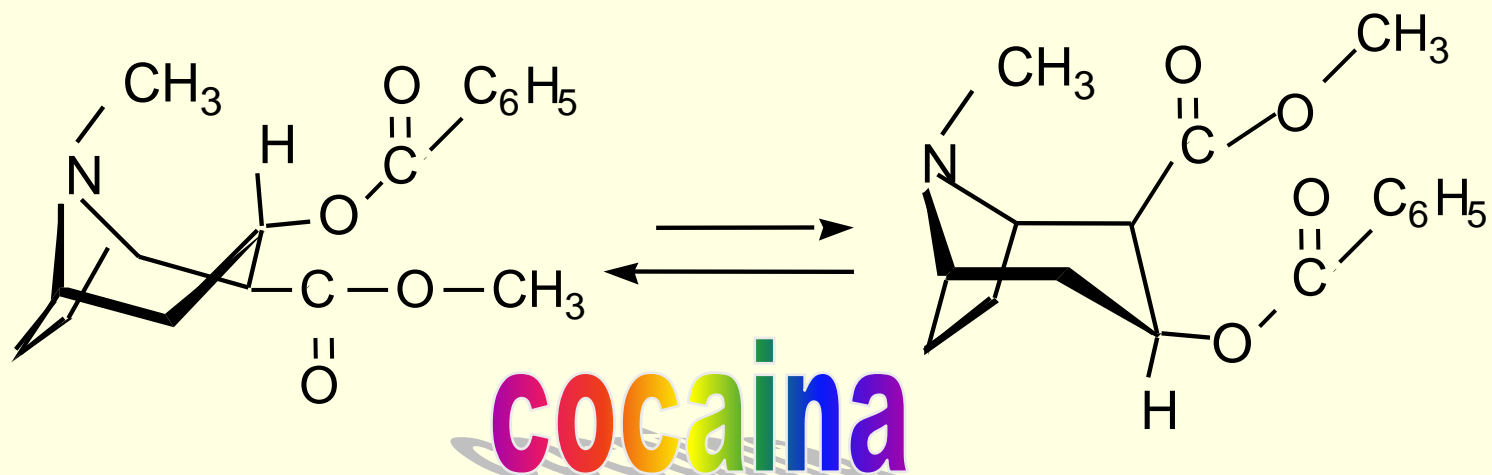
John W. Daly, 1990

**Un. Maryland, EUA**

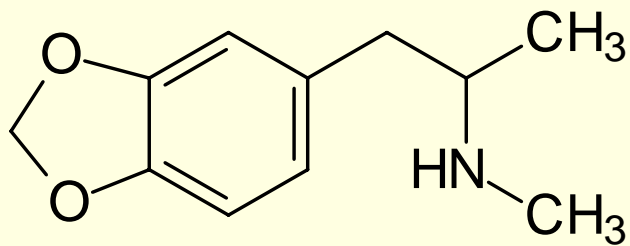
J. W. Daly, "Ernest Guenther Award in Chemistry of Natural Products. Amphibian Skin: A Remarkable Source of Biologically Active Arthropod Alkaloids", *J. Med. Chem.* 2003, 46, 445-452



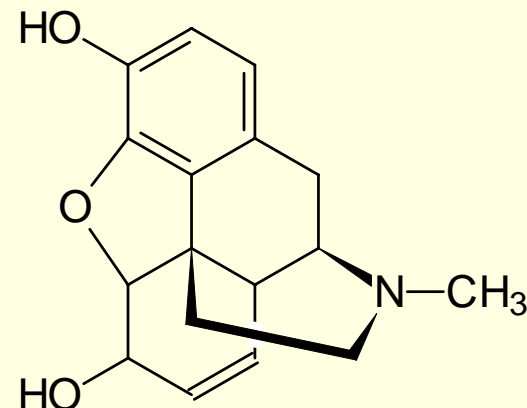
# Produtos Naturais: Alcalóides



**Nicotina**



**Extasis**



**Morfina**

# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

**Acaso**

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
**Clordiazepóxido**

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Protótipo Sintético

**Planejamento  
Racional**

Abordagem Fisiológica

Abordagem  
indireta

Abordagem  
direta

QC & HTS

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Benzodiazepínicos: Histórico

1950's



Roche



Busca de Novos Ansiolíticos



Modificações Moleculares



Produtos naturais

Produtos sintéticos



Estratégia empírica



Sternbach, LH

Originalidade

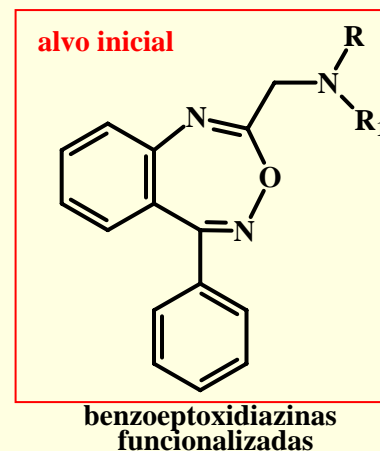
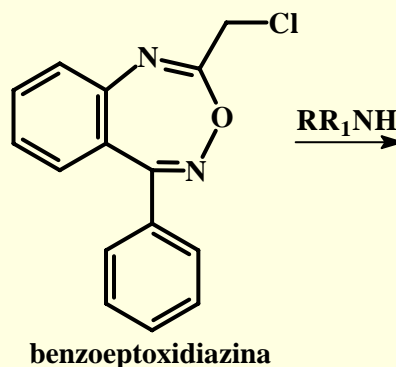
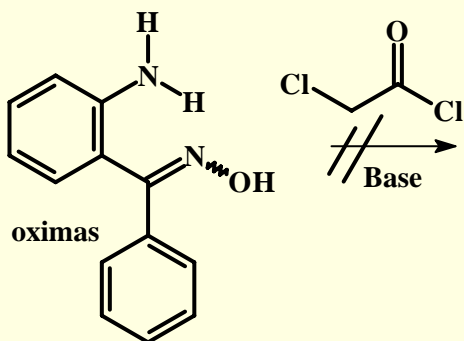
Fácil acesso sintético

Fácil funcionalização

Intuitivamente ativ. biológica

biológica

**Eleição do núcleo benzo[e]ptoxidiazínico, descrito em 1891**



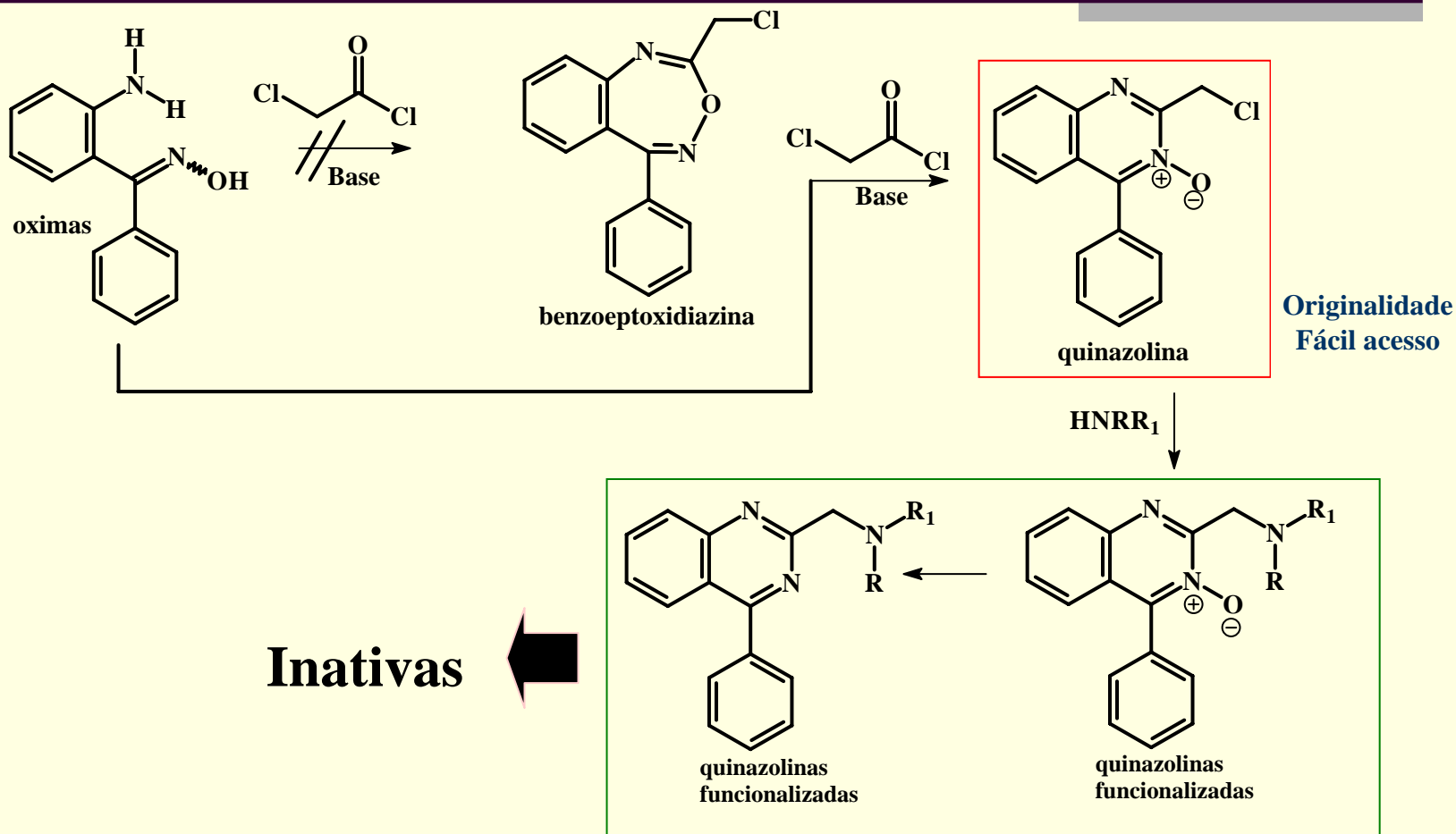


# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Benzodiazepínicos: Histórico

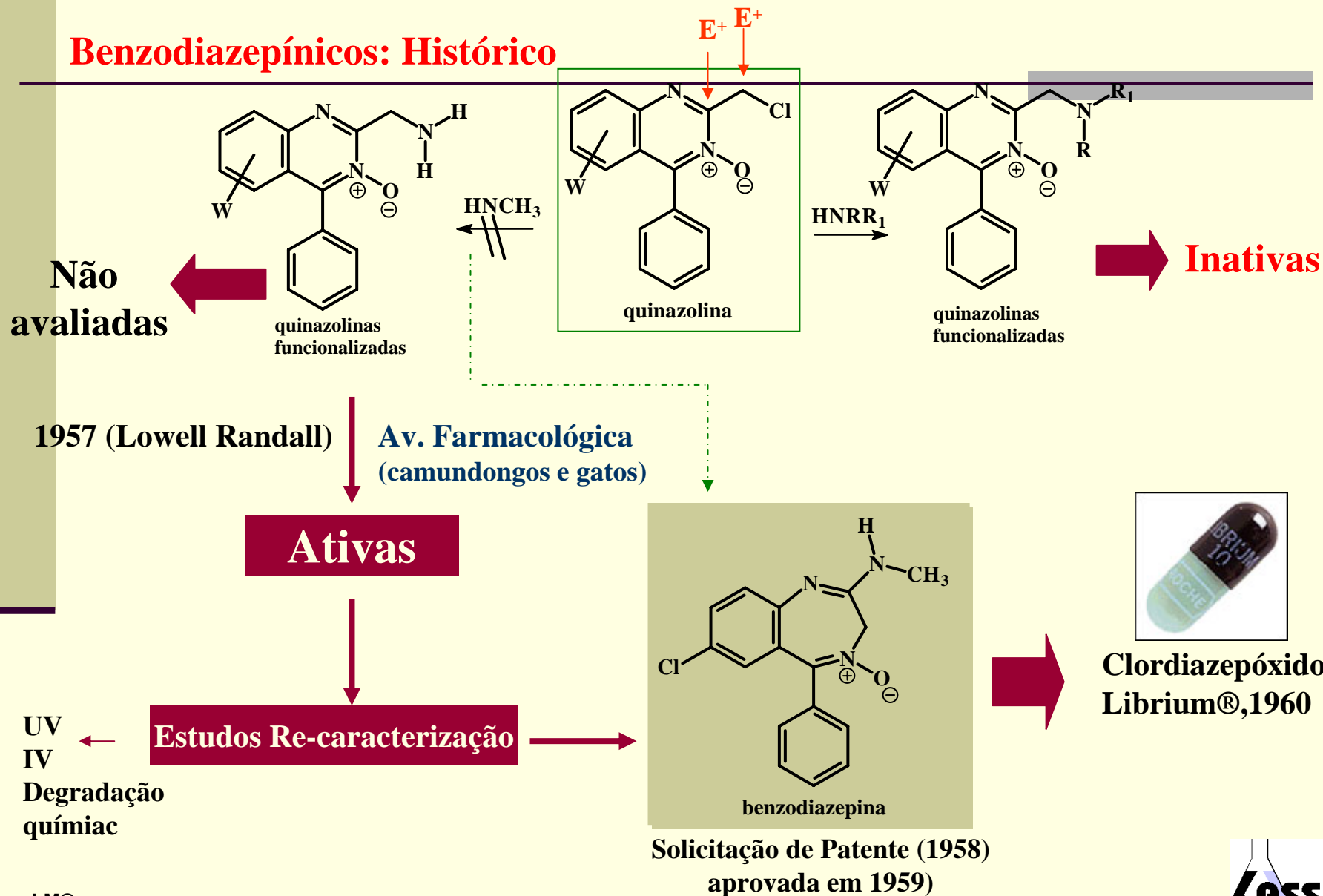


# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Benzodiazepínicos: Histórico



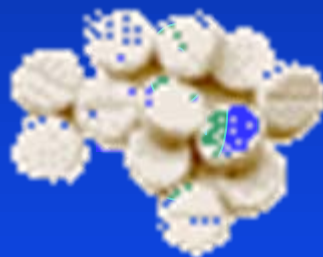
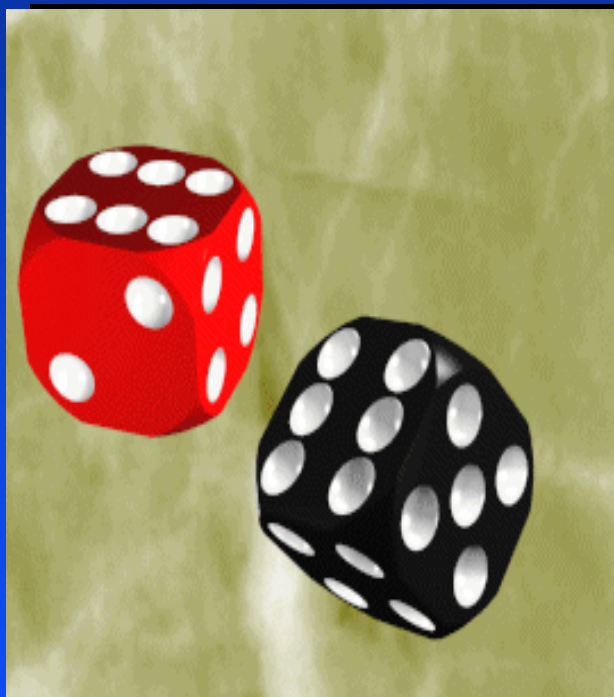


# *O Processo Moderno da Descoberta de Fármacos*

“L’hasard ne favorisé que les sprits préparées...”

Louis Pasteur

## Sorte



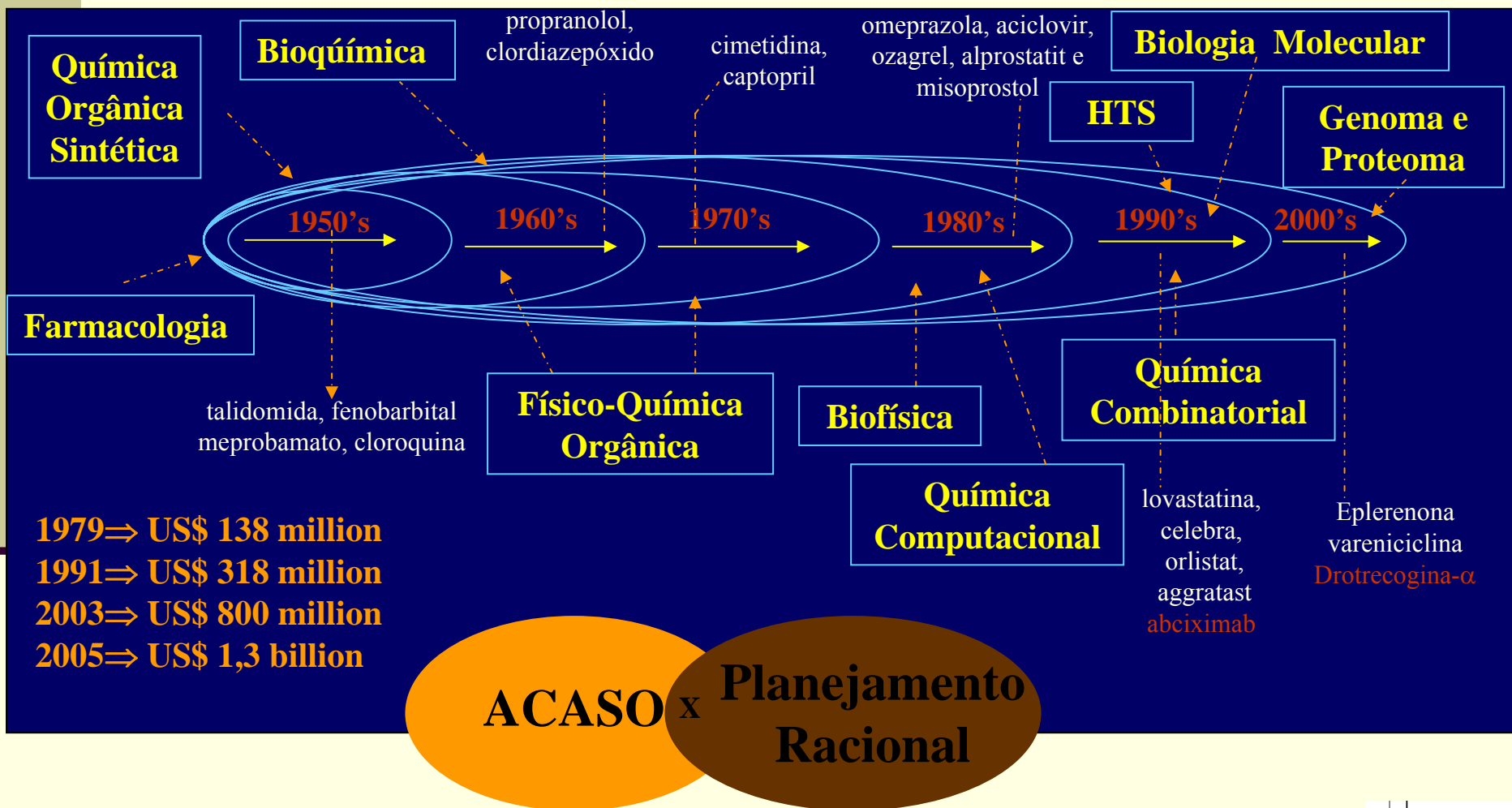
## Lógica

**intuição químico- medicinal...!**

# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Modern Medicinal Chemistry



# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

### Estratégias de Modificação Molecular

**Otimização de  
Produtos  
naturais**

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

**Otimização de Protótipo  
Sintético**

## Planejamento Racional

**Abordagem  
indireta**

**Abordagem  
direta**

**Abordagem Fisiológica**

**QC & HTS**





# Porque Otimizar ?

## Ajustar Propriedades Farmacocinéticas (ADME)

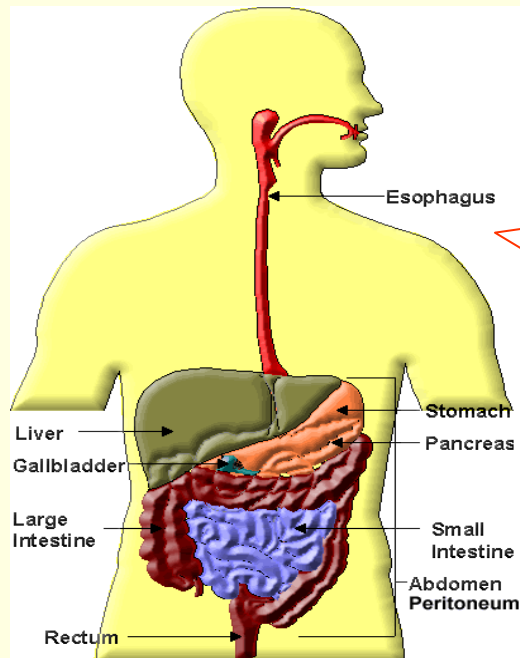
### Vantagens

- ✓ Via de administração mais comum
- ✓ Distribuição do fármaco é lenta, evita-se a ocorrência de níveis sanguíneos elevados de uma forma rápida.
- ✓ Menor probabilidade de efeitos adversos
- ✓ Possibilidade do uso de lavagem gástrica, em caso de intoxicação.

### Via Oral

### Desvantagens

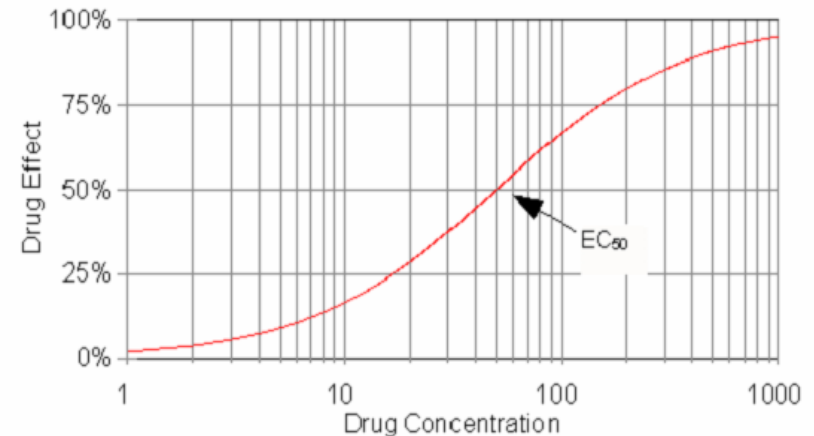
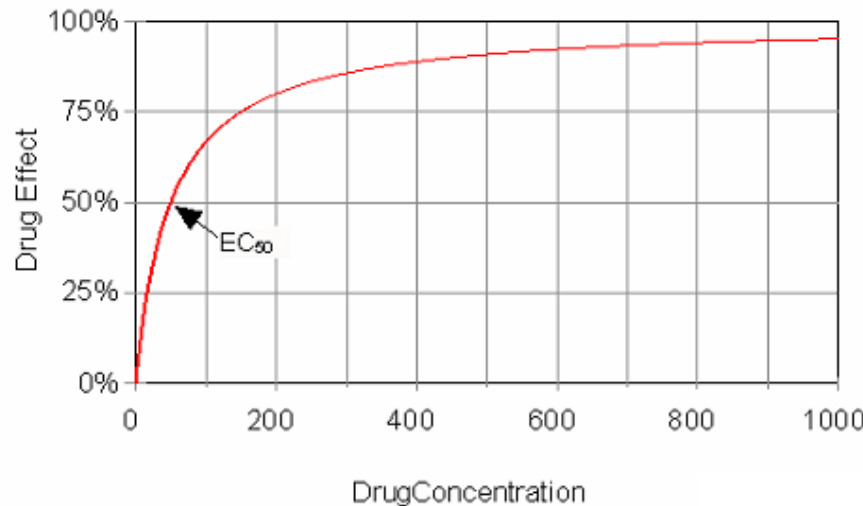
- ✓ Variação da taxa de absorção
  - motilidade gastrointestinal
  - fluxo sanguíneo esplênico
  - tamanho das partículas e formulação
  - fatores físico-químicos
- ✓ Efeito de primeira passagem





# Porque Otimizar?

## Ajustar Propriedades Farmacodinâmicas



**Índice Terapêutico**

Compreende a relação entre a dose letal cinquenta e a dose efetiva cinquenta.

$$IT = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

OMS

IT > 10



### SELETIVIDADE

Se um fármaco reconhece DIVERSOS alvos, porém interage PREFERENCIALMENTE com um, ele possui a propriedade de SELETIVIDADE

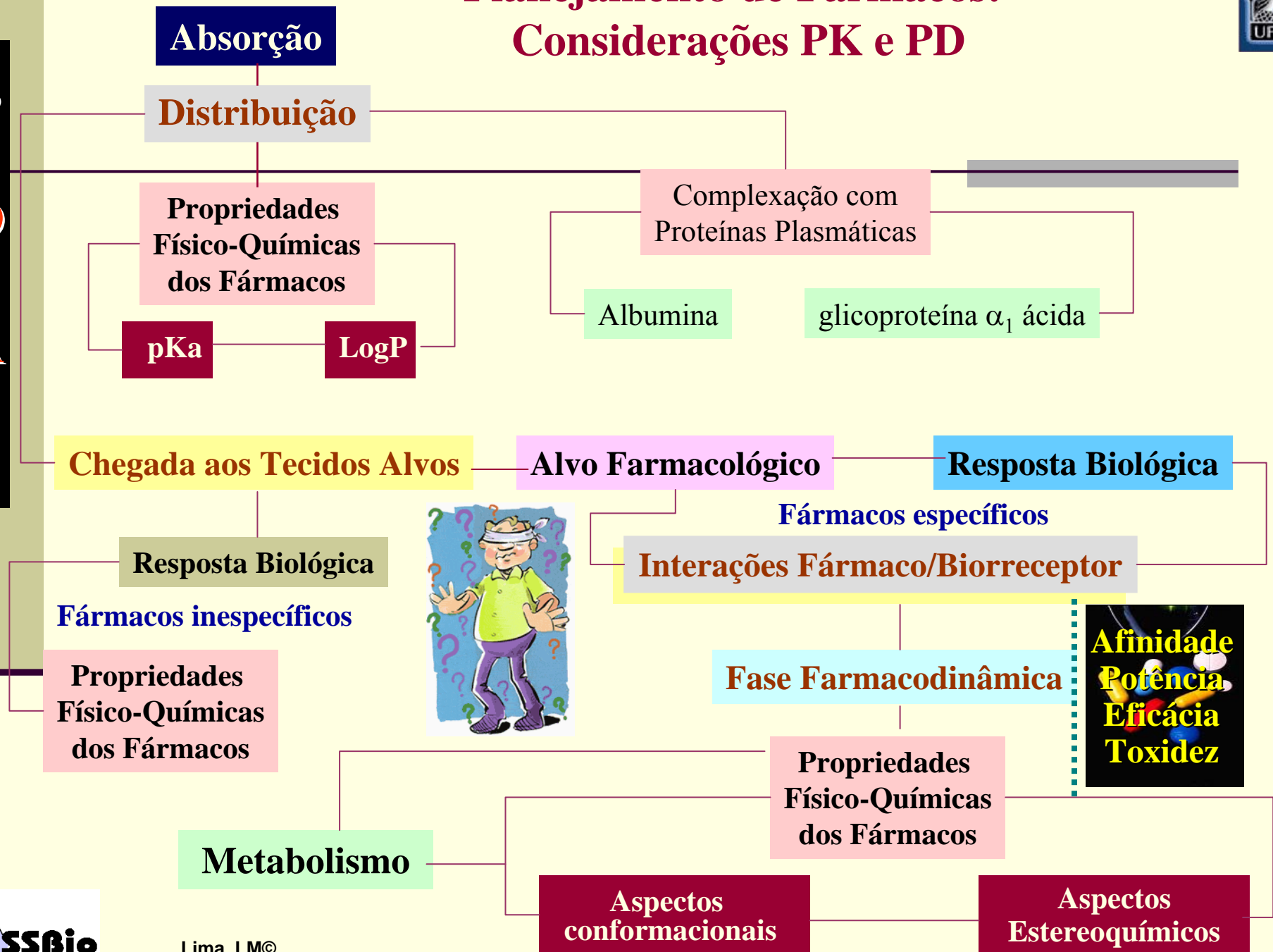


Mecanismo de Ação dos AINEs



# Planejamento de Fármacos: Considerações PK e PD

B  
I  
O  
F  
A  
S  
E



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



Transporte Passivo  
Transporte Ativo  
Difusão Facilitada



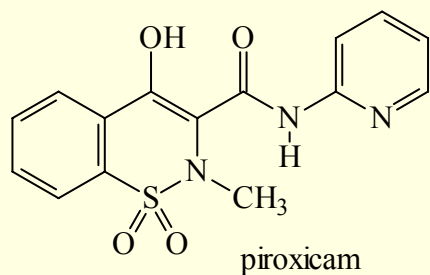
Propriedades  
Físico-Químicas  
dos Fármacos

pKa

logP

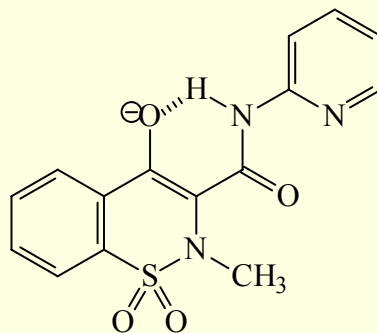
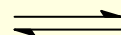


**Biodisponibilidade**  
( iv x oral)

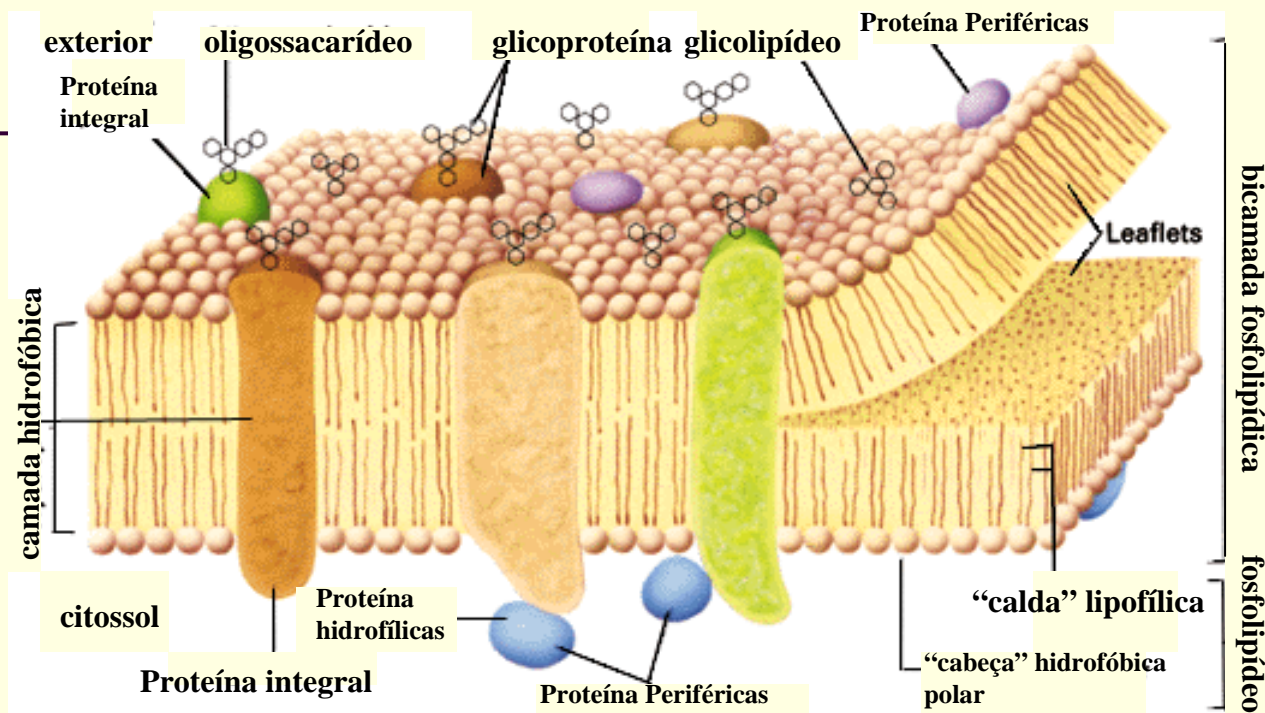


pKa= 6,3

logP=1,8



Lima, LM©



$$\% \text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}(1-6,3)} = 0,005\% \text{ mucosa gástrica}$$

$$\% \text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}(5,0-6,3)} = 4,7\% \text{ mucosa intestinal}$$

$$\% \text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}(7,4-6,3)} = 92,6\% \text{ Plasma}$$

$$\% \text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}(5,0-6,3)} = 4,7\% \text{ Tecido inflamado}$$



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Absorção

Transporte Passivo

Transporte Ativo

Difusão Facilitada



Propriedades  
Físico-Químicas  
dos Fármacos

pKa

LogP

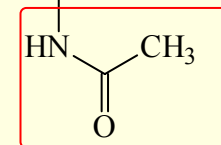
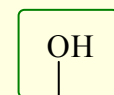


★ ★ Biodisponibilidade  
(adm. iv x oral)

Hansch: constante hidrofóbica

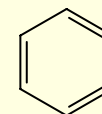
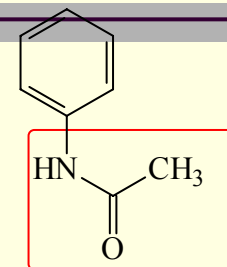
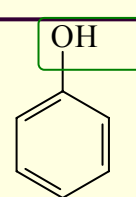
ou constante de lipofilicidade ( $\pi$ )  $\Rightarrow \pi_x = \text{Log} (P_x/P_H)$

$\text{Log} P_x = \text{Log} P_H + \pi_x$



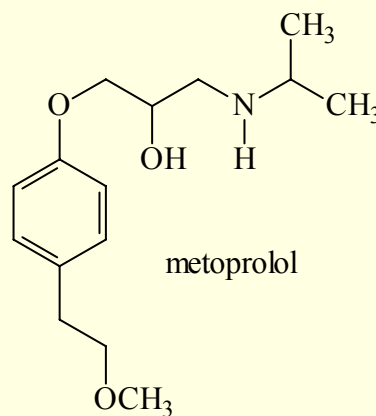
acetaminofeno  
Tylenol® Log P???

$$\text{Log} P_x = \text{Log} P_H + \pi_x$$



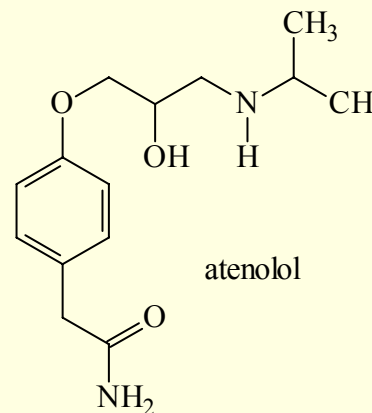
$$\text{Log} P_{\text{tylenol}} = \text{Log} P_H + \pi_{\text{OH}} + \pi_{\text{NHCOCH}_3}$$

$$\text{Log} P_{\text{tylenol}} = 2,13 + (-0,67) + (-0,97) = 0,49 \quad \times \quad \text{Log} P_{\text{tylenol}} (\text{experimental}) = 0,46$$



metoprolol

pKa = 9,7  
Log P (octano/H<sub>2</sub>O) = 1,88



atenolol

pKa = 9,6  
Log P (octano/H<sub>2</sub>O) = 0,16

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Absorção

Transporte Passivo  
Transporte Ativo  
Difusão Facilitada

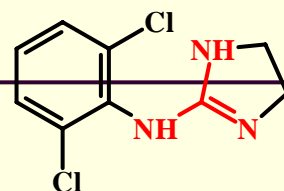
Propriedades  
Físico-Químicas  
dos Fármacos

pKa

LogP

Absorção seletiva

Ação SNC x periférico

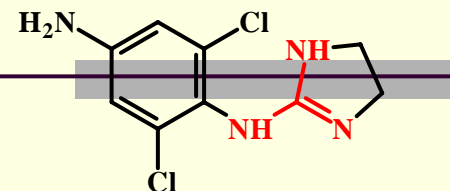


clonidina

Ki= 510 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 3,8 nM ( $\alpha_{2a}$ )  
Ki= 8,3 nM ( $\alpha_{2b}$ )  
Ki= 30,0 nM ( $\alpha_{2c}$ )

Modificações Estruturais

<<< lipofilicidade

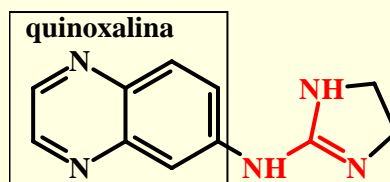


p-aminoclonidina

Ki= 180 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 2,9 nM ( $\alpha_{2a}$ )  
Ki= 4,8 nM ( $\alpha_{2b}$ )  
Ki= 30,0 nM ( $\alpha_{2c}$ )

↓ Pressão intra-ocular

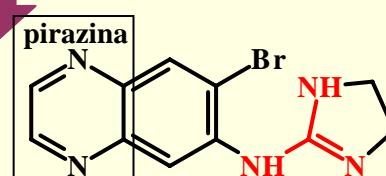
Otimização



quinoxalina

derivado quinoxalínico

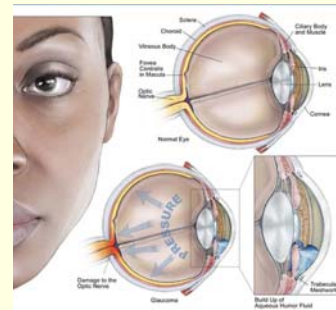
Ki= 11000 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 64 nM ( $\alpha_2$ )



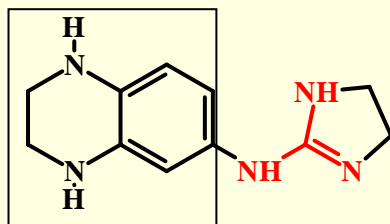
pirazina

UK 14,304

Ki= 1900 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 2,4 nM ( $\alpha_2$ )

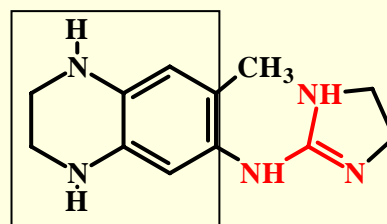


tetraidroquinoxalina



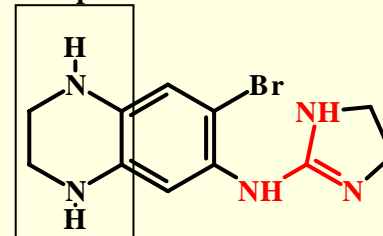
Ki= 5100nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 46 nM ( $\alpha_2$ )  
logP= -1,98

tetraidroquinoxalina



Ki= 8700 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 6,8 nM ( $\alpha_2$ )  
log P= -2,08

hexaidro pirazina

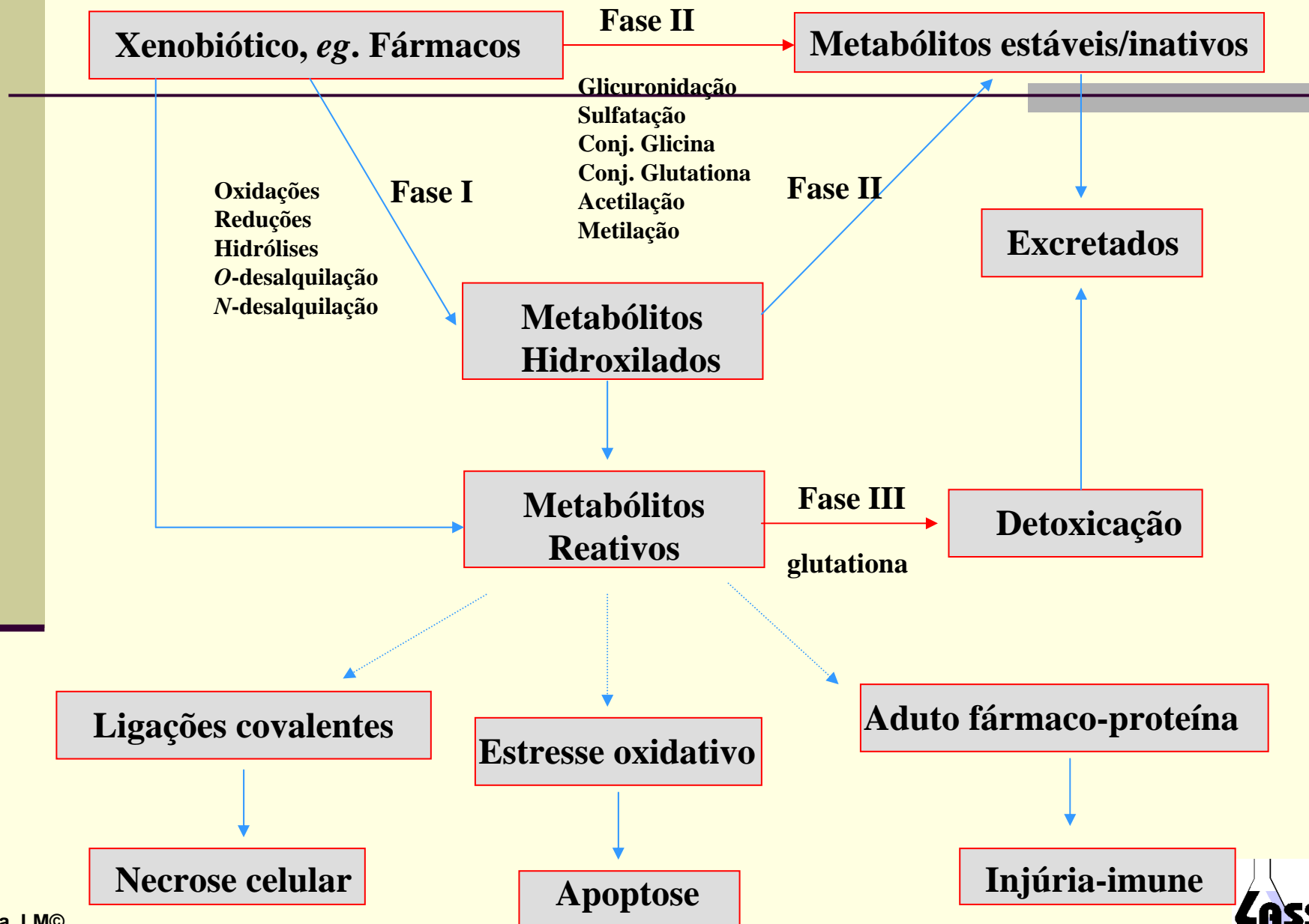


Ki= 1100 nM ( $\alpha_1$ )  
Ki= 6,0 nM ( $\alpha_2$ )  
log P= -1,74

Munk, SA *et al.* (1994)  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.*  
4: 459-462

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME

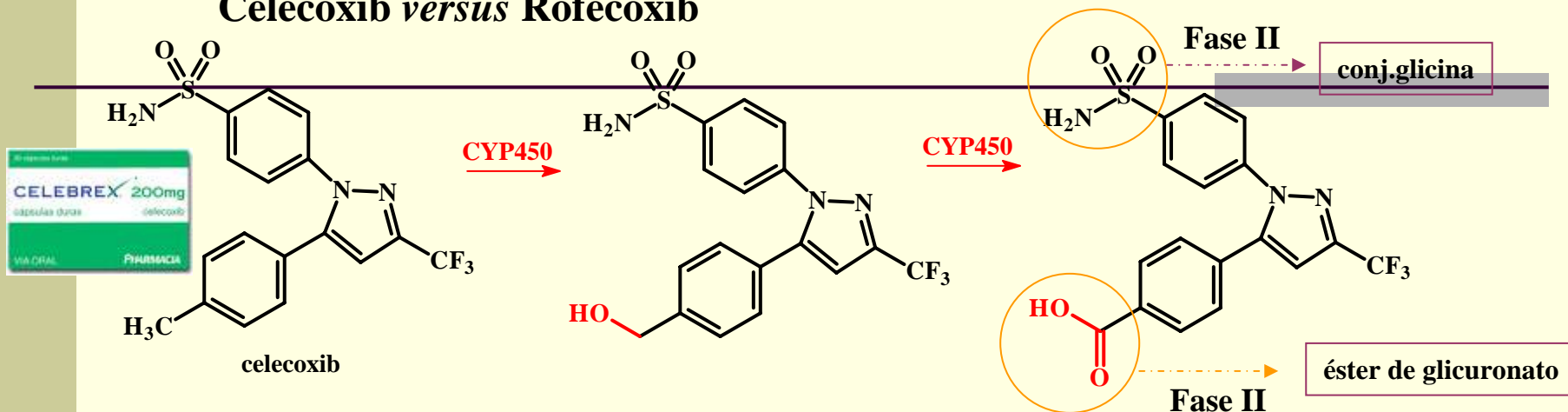


# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos: ADME



### Celecoxib versus Rofecoxib

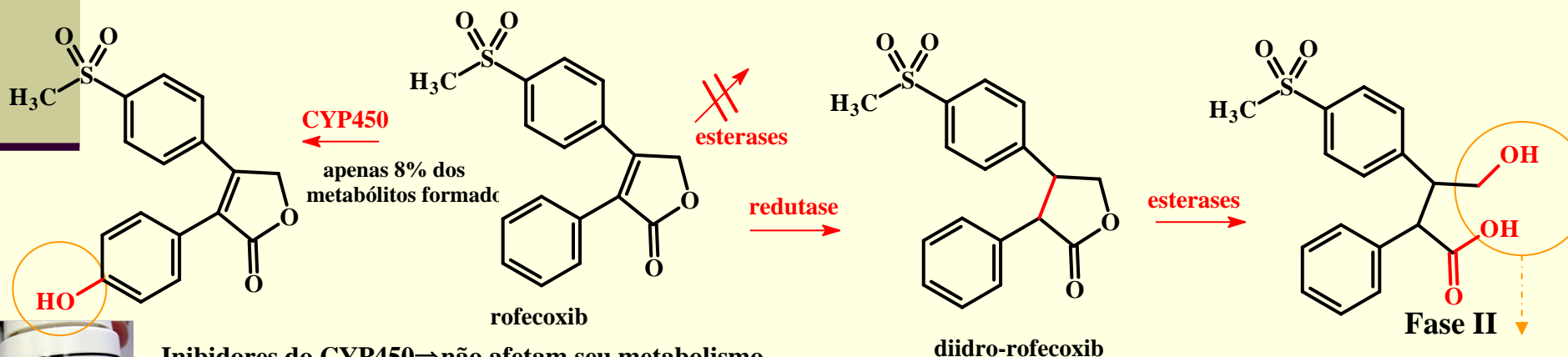


Inibidores do CYP450  $\Rightarrow$  afetam seu metabolismo (através isoforma CYP450 2C9)

$\uparrow \log P \Rightarrow$  atravessam barreira placentária; biodisponibilidade não calculada  $\Rightarrow$   $\downarrow$  solubilidade em  $H_2O$

Inflamação aguda  $\Rightarrow ED_{50} = 7,1 \text{ mg/Kg}$

Inflamação crônica  $\Rightarrow ED_{50} = 0,37 \text{ mg/Kg}$



Inibidores do CYP450  $\Rightarrow$  não afetam seu metabolismo

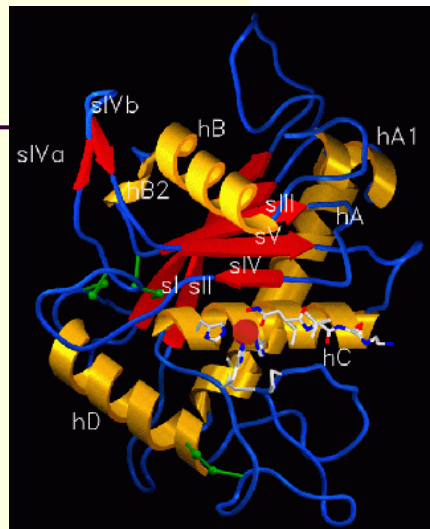
$\uparrow \log P \Rightarrow$  atravessam barreira placentária; biodisponibilidade  $\sim 93\%$

Inflamação aguda  $\Rightarrow ED_{50} = 1,5 \text{ mg/Kg}$

Inflamação crônica  $\Rightarrow ED_{50} = 0,7 \text{ mg/Kg}$

Lima. LM©

# Modelo Chave-Fechadura



**Receptor**



**Fármaco**



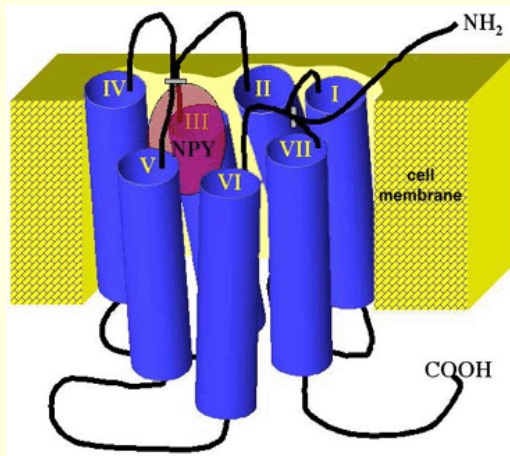
**LOCK & KEY**  
**CONCEPT**

**(Emil Fischer, 1894)**

**Química Medicinal**

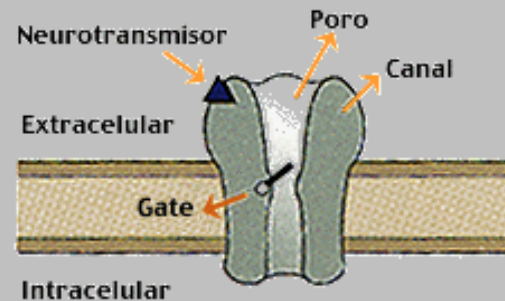


# Localização e Tipos de biorreceptores

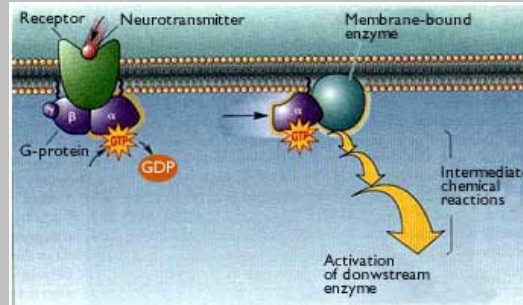


Transmembrânicos,  
Citoplasmáticos,  
Nucleares,  
Canais Iônicos

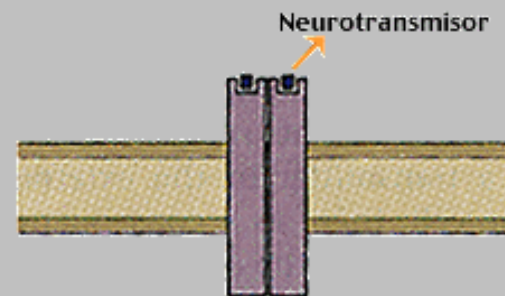
## a Receptor ionotrópico



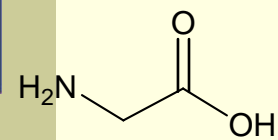
## b 1 Metabotrópico



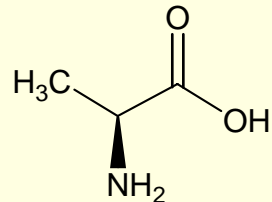
## 2 Receptor tirosina



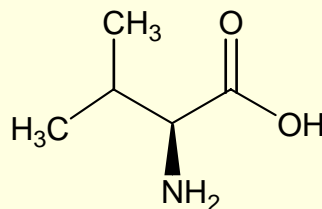
Esquema que mostra um sinal químico ou neurotransmissor que se une diretamente a um canal iônico na membrana, ativando o canal para permitir a passagem de íons, correspondendo a um receptor 'ionotrópico' (A). Por outro lado, se o neurotransmissor ao unir-se a seu receptor ativar uma cascata de segundos mensageiros e alguns deles for responsável pela ativação de canais iônicos corresponderá a um receptor 'metabotrópico' (B). O terceiro caso corresponde ao receptor de tirosina



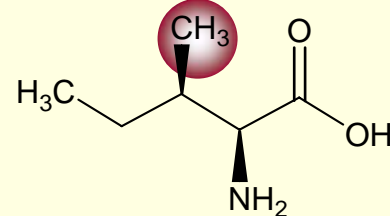
glicina (**gly**)



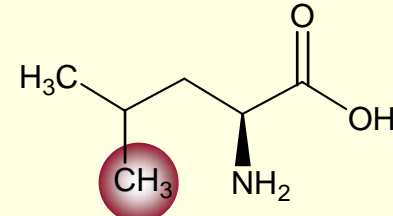
alanina



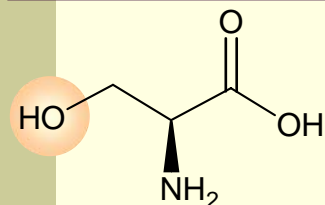
valina



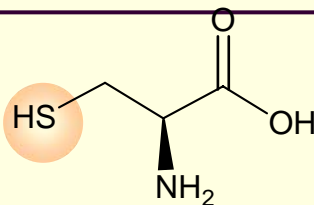
isoleucina (**Ile**)



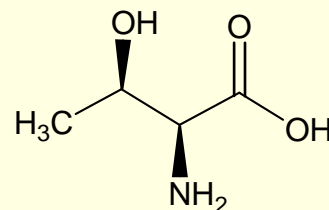
leucina



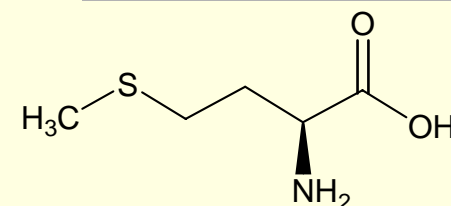
serina



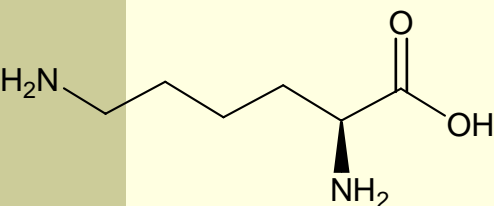
cisteína (**Cys**)



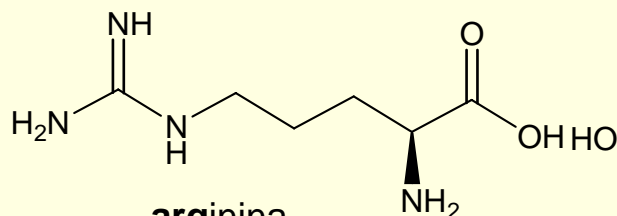
treonina (**Thr**)



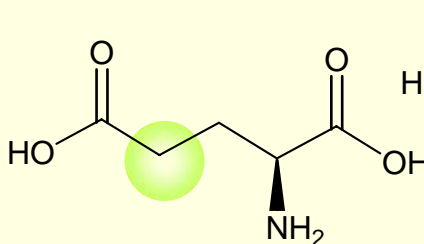
metionina



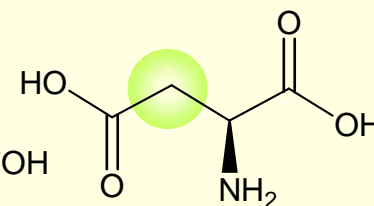
lisina (**Lys**)



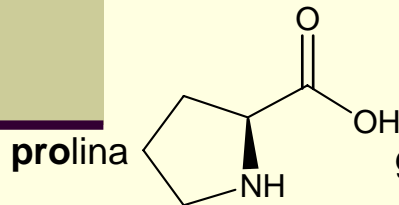
arginina



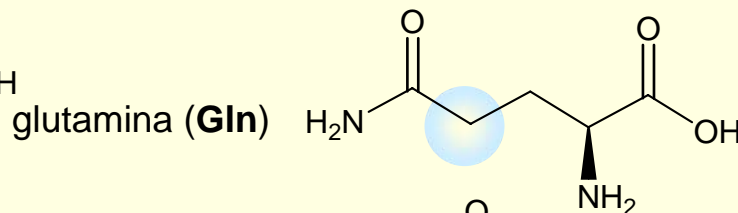
ácido glutâmico



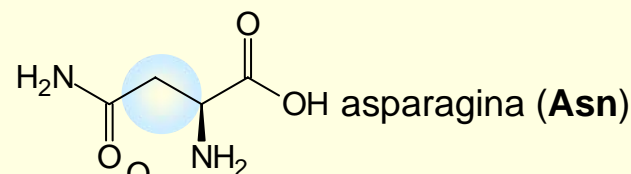
ácido aspártico



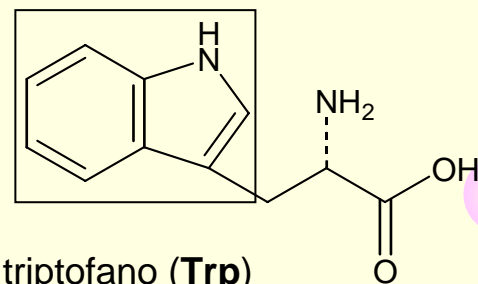
prolina



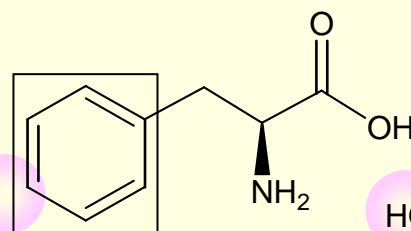
glutamina (**Gln**)



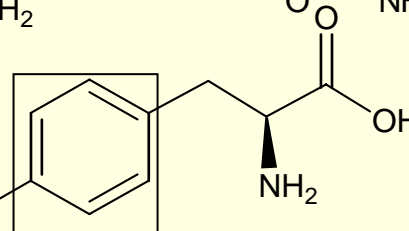
asparagina (**Asn**)



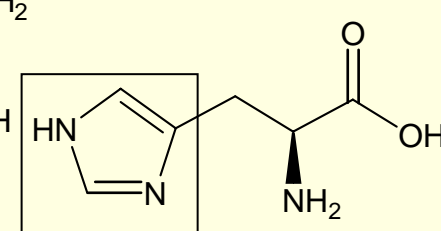
triptofano (**Trp**)



fenilalanina (**Phe**)



tirosina (**Tyr**)



histidina

# Interação Fármaco-Receptor

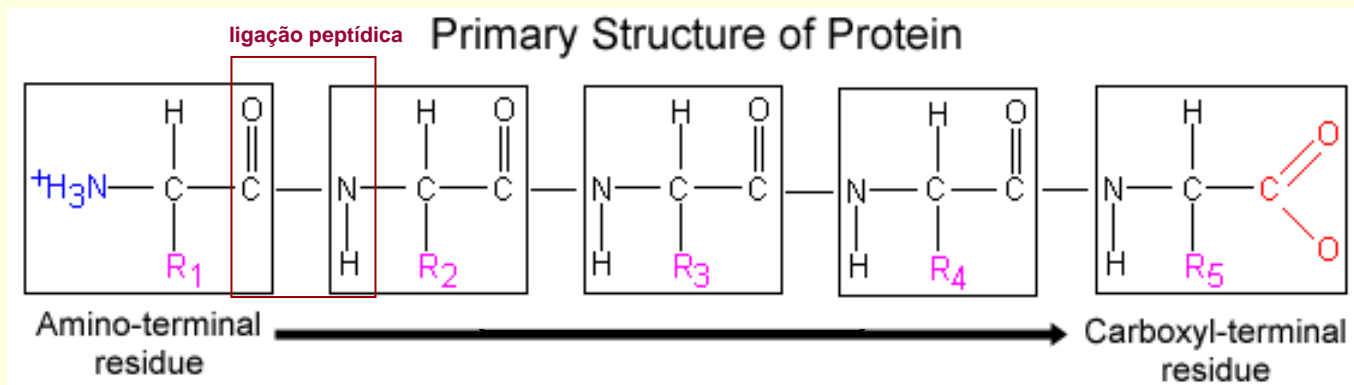
## Natureza peptídica dos Receptores

"Fechadura"



As proteínas também são chamadas de polipeptídeos, porque os aminoácidos que as compõe são unidos por ligações peptídicas

Uma ligação peptídica é a união do grupo amino ( $-NH_2$ ) de um aminoácido com o grupo carboxila ( $-COOH$ ) de outro aminoácido, através da formação de uma amida



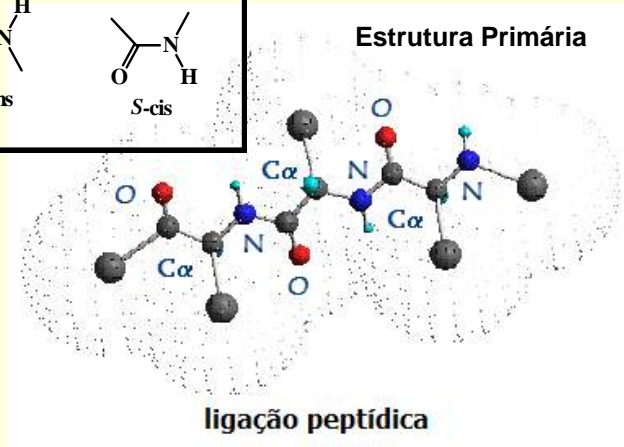
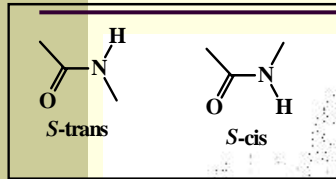
AMINO ÁCIDOS {

- Essenciais: His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, Val
- Não-essenciais: Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, Pro, Ser, Ty

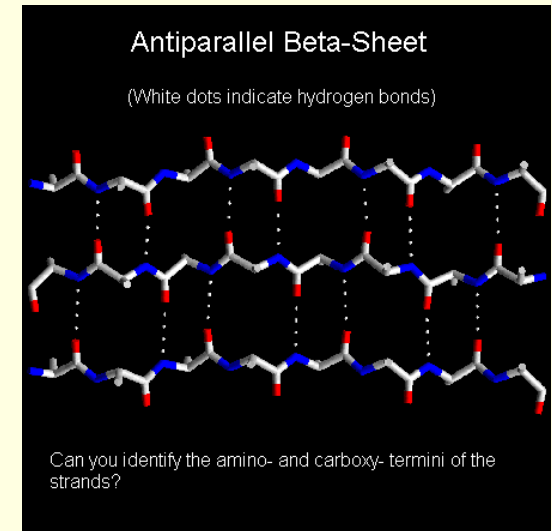
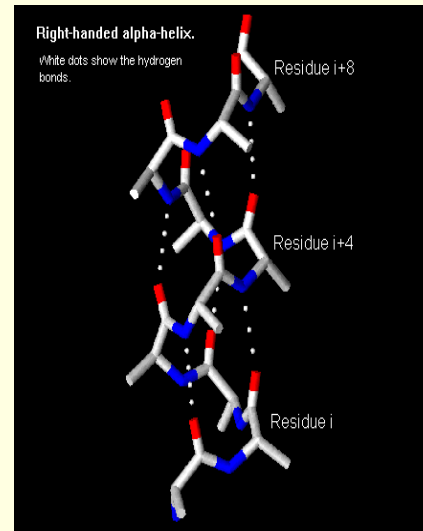
Embora sejam quase inúmeras, todas as proteínas são formadas exclusivamente por apenas 20 aminoácidos, que se repetem numa sequência característica para cada proteína

# Interação Fármaco-Receptor

## RECEPTORES: ESTRUTURAS 1<sup>aria</sup> e 2<sup>aria</sup> de Ptns



### Estrutura Secundária



A **estrutura primária** é somente a sequência dos amino ácidos, sem se preocupar com a orientação espacial da molécula;

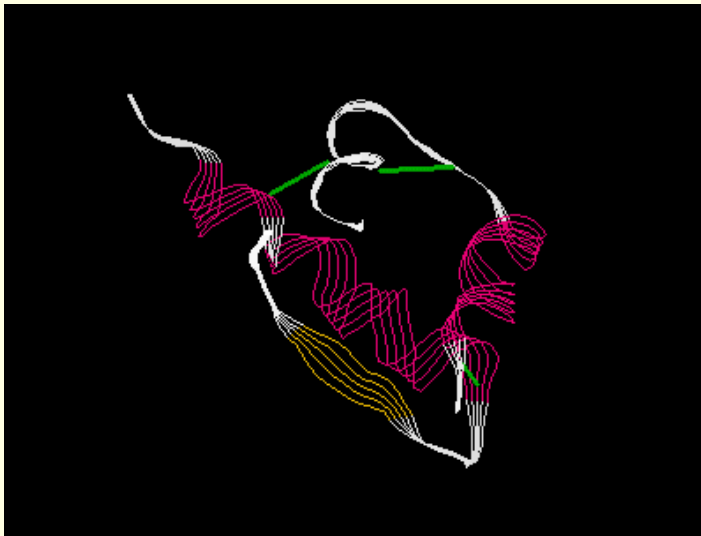
As interações intermoleculares entre os aminoácidos das proteínas fazem com que a cadeia protéica assuma uma **estrutura secundária** e uma **estrutura terciária**;

A conformação espacial é mantida graças as interações intermoleculares (ligação hidrogênio) entre os hidrogênios dos grupos amino e os átomos de oxigênio dos outros amino ácidos. Em geral, estas ligações forçam a proteína a assumir uma forma helicoidal, como uma corda enrolada em torno de um tubo imaginário. Esta forma, a mais comum, é chamado de alfa hélice. Outras duas formas na estrutura secundária são as beta-sheets e turns. Nas beta-sheets, um segmento da cadeia interage com outro, paralelamente.

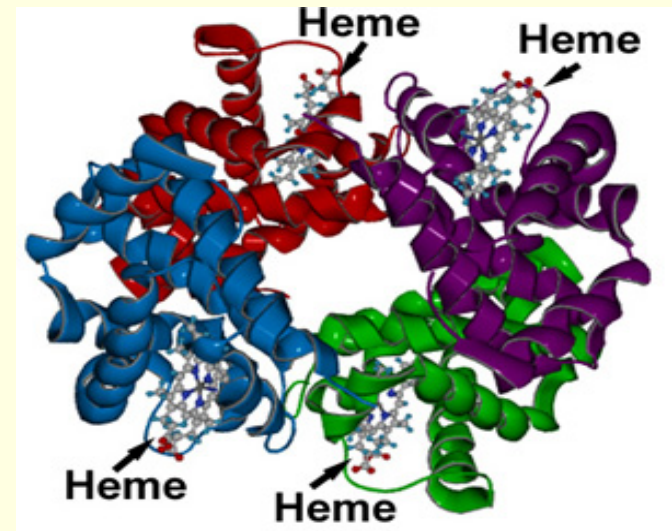
# Interação Fármaco-Receptor

## RECEPTORES: ESTRUTURAS 3<sup>aria</sup> e 4<sup>aria</sup> de Ptns

Estrutura Terciária (insulina humana)



Estrutura Quaternária (hemoglobina)



A estrutura terciária relaciona-se com os loopings e dobraduras da cadeia protéica sobre ela mesma. É a conformação espacial da proteína, como um todo, e não de determinados segmentos particulares da cadeia protéica. **A forma das proteínas está relacionada com sua estrutura terciária.** Existem, por exemplo, proteínas globulares (que tem forma esférica). **O que determina a estrutura terciária são as cadeias laterais dos aminoácidos. Algumas cadeias são tão longas e hidrofóbicas que perturbam a estrutura secundária helicoidal, provocando a dobra ou looping da proteína.**

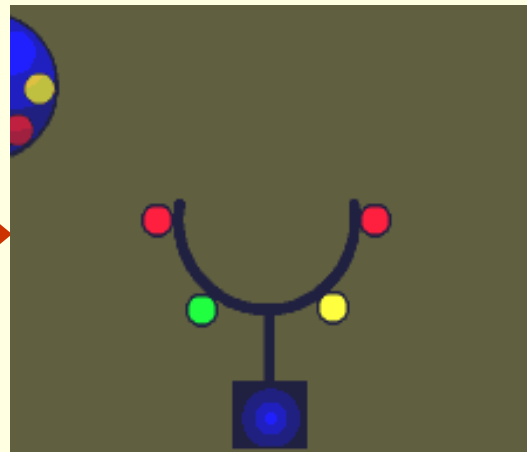
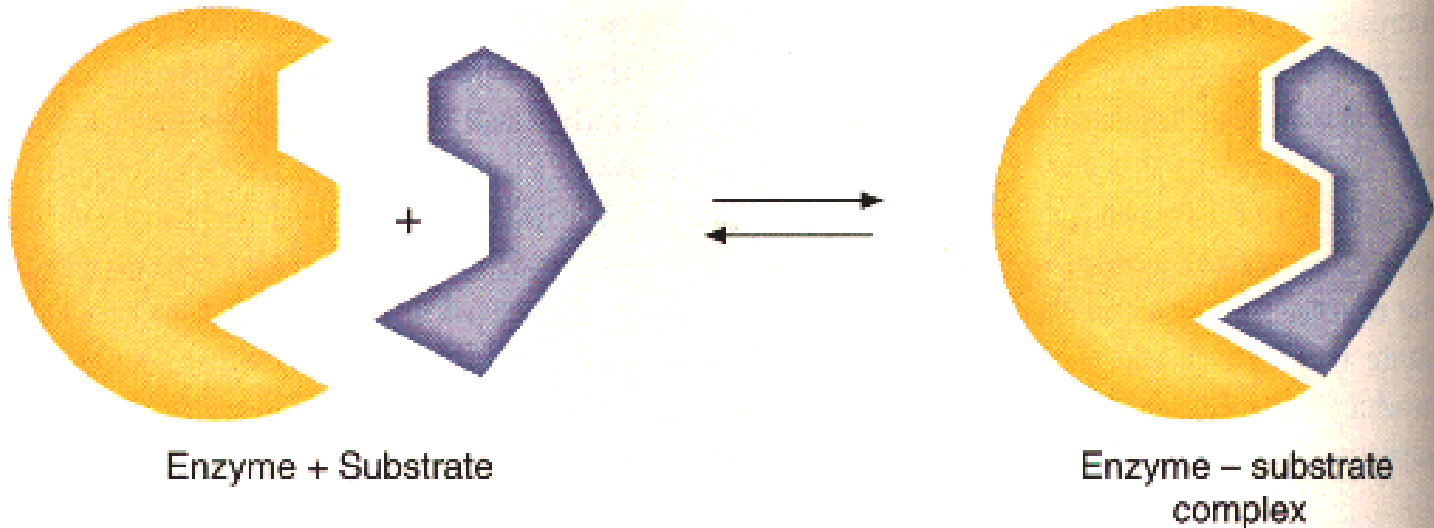
Muitas vezes, as partes hidrofóbicas da proteína agrupam-se no interior da proteína dobrada. Longe da água e dos íons do ambiente onde a proteína se encontra, deixando as partes hidrofílicas expostas na superfície da estrutura da proteína. Regiões como "sítio ativos", "sítios regulatórios" e módulos são propriedades da estrutura terciária

**A estrutura quaternária de certas proteínas, tal como a hemoglobina, são compostas por mais de uma unidade polipeptídica** (cadeia protéica). A conformação espacial destas cadeias, juntas, é que determina a estrutura quaternária. Esta estrutura é mantida pelas mesmas forças que determinam as estruturas secundárias e terciárias. A figura ao lado mostra uma imunoglobulina que é, na verdade, um tetrâmero, isto é, constituída por 4 cadeias protéicas (polipeptídeos).



# Modelo Chave-Fechadura

Enzyme Catalysis

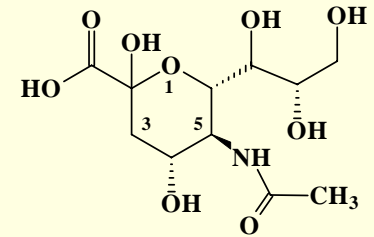
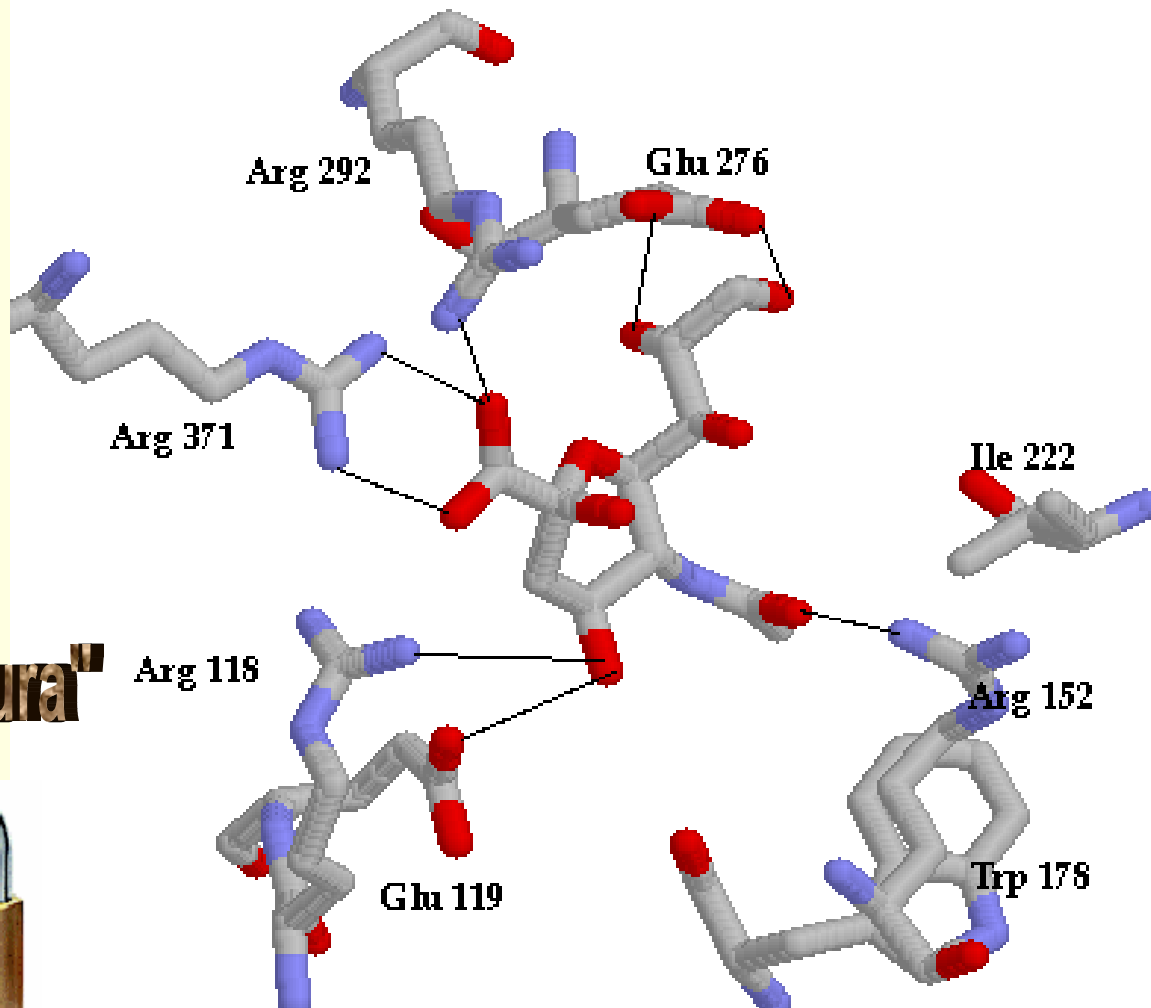


**Resposta  
Biológica**

# O Centenário Modelo “Chave-Fechadura”

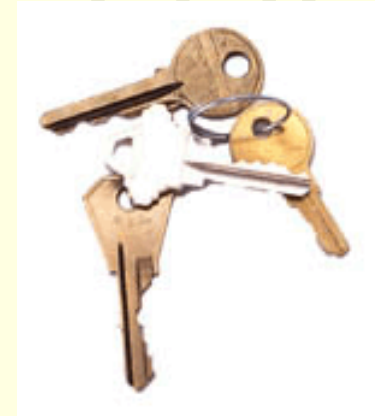
## Interação Fármaco-Receptor

Sialic acid binding with conserved residues of neuraminidase



ácido siálico

**“Chaves”**

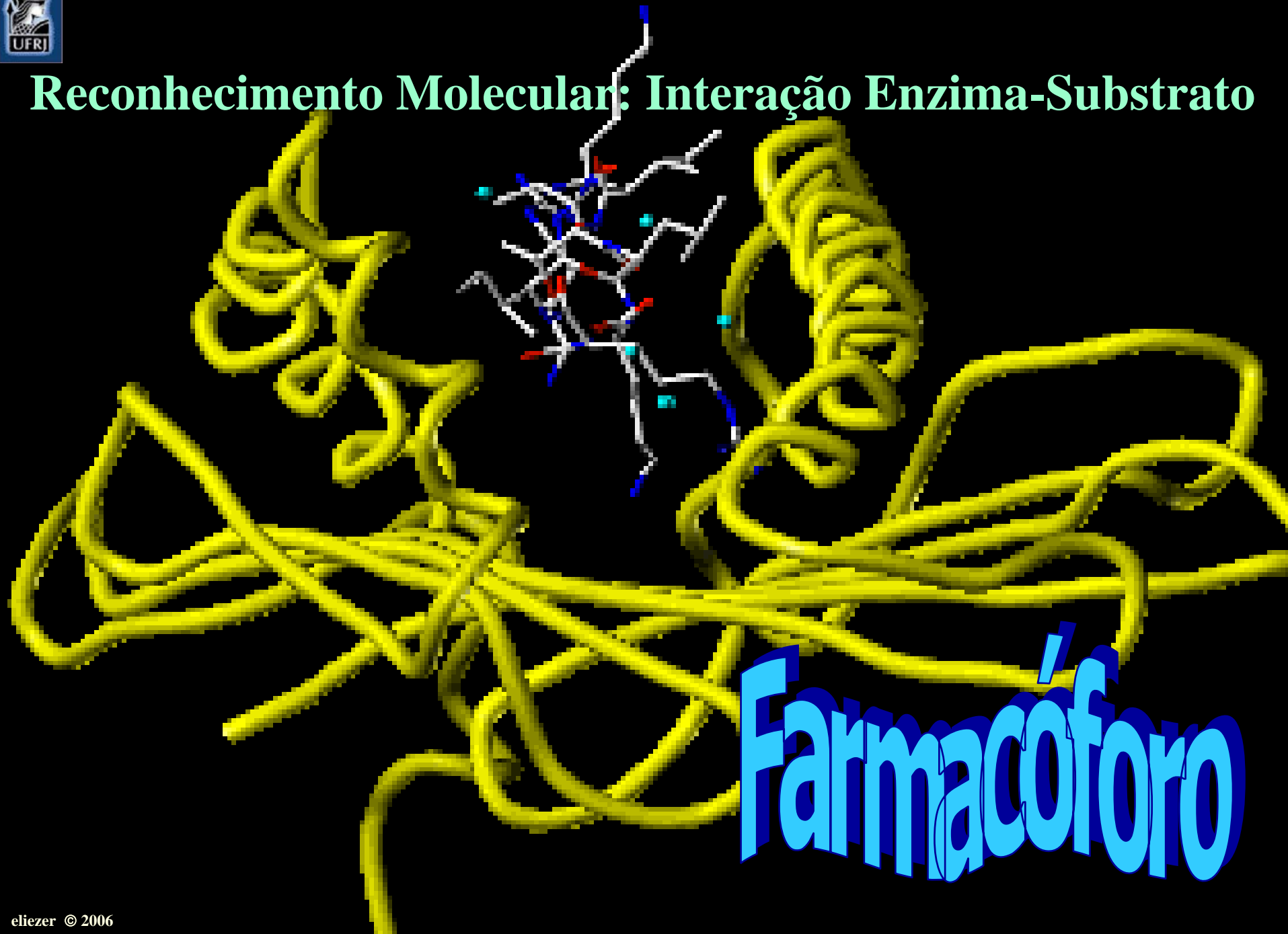


**Complementaridade Molecular**

**“Fechadura”**



# Reconhecimento Molecular: Interação Enzima-Substrato



**Farmacóforo**

# Interação Fármaco-Receptor

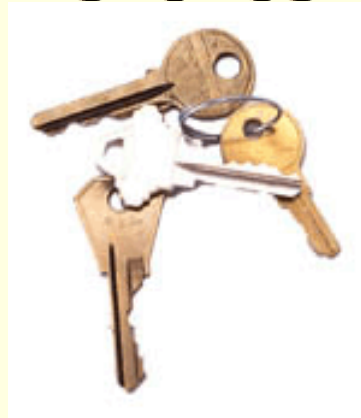
## Modelo “Chave-Fechadura”

“Fechadura”



?

“Chaves”



**Complementaridade**  
**Molecular**

**Tabela 2.** Energia aproximada de interações atômicas e moleculares

Interação	Energia (kcal/mol)
Ligação covalente	77-88
Ligações iônicas	~5
Ligação de hidrogênio	3-5
Atração dipolo-dipolo	1-5
Interações Hidrofóbicas	~1
Forças de dispersão de London/	0,001 – 0,2

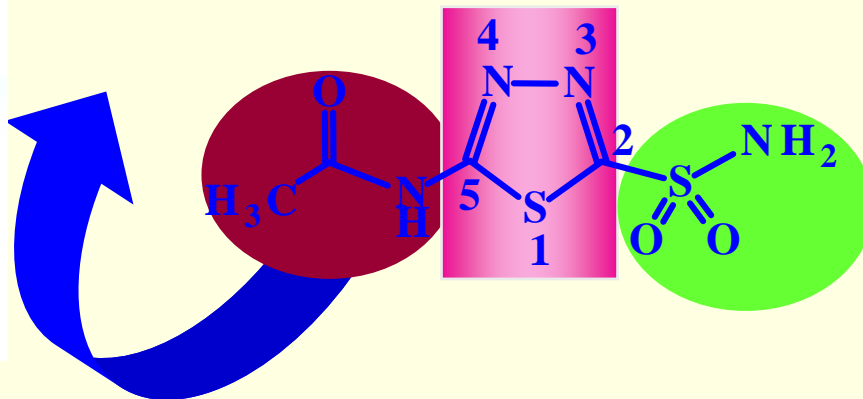


# Interação Fármaco-Receptor



## Modelo “Chave-Fechadura”

### Afinidade x Atividade Intrínseca



Substrato natural

Agonista Natural

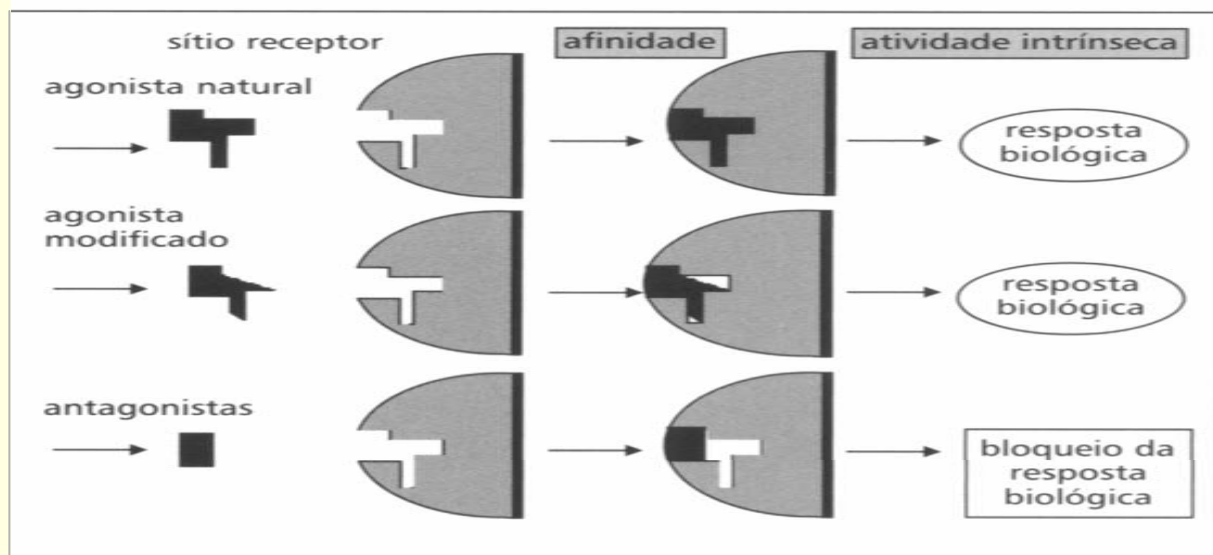


Agonista



Inibidor enzimático

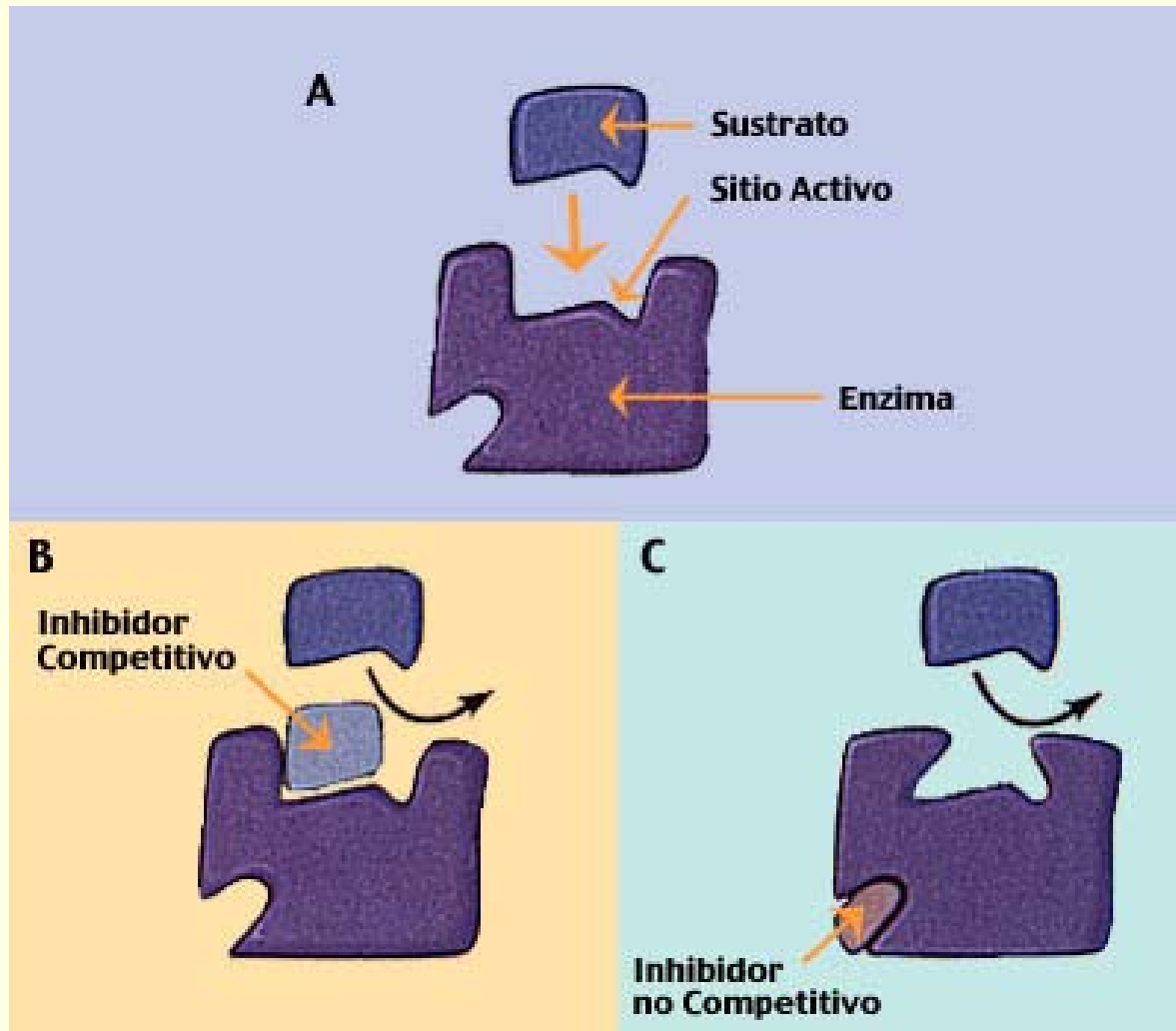
Antagonista



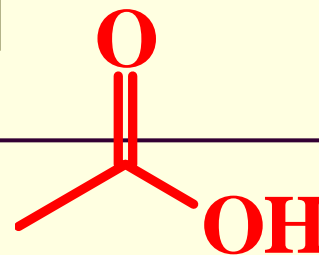


# Interação Fármaco-Receptor

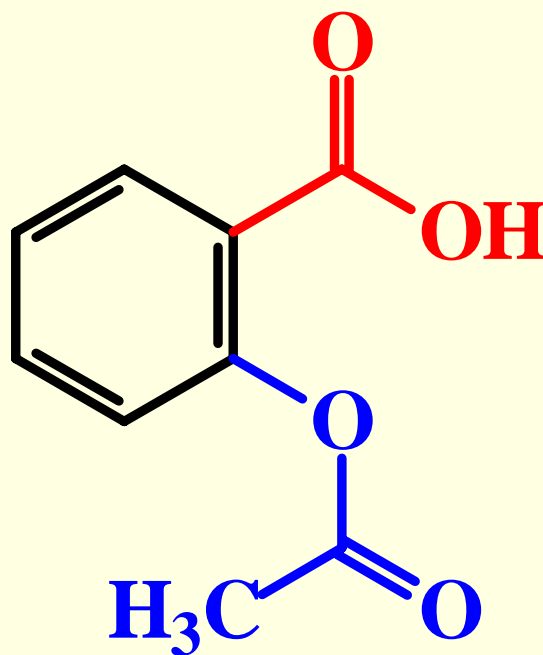
## Inibição Competitiva e Não-competitiva



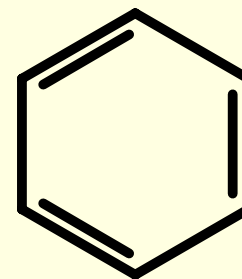
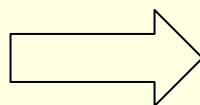
# Dissecação Molecular



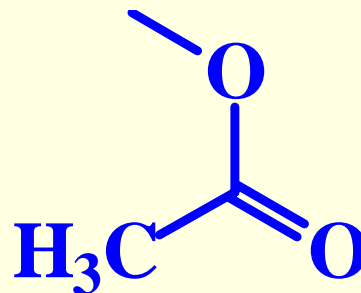
ácido carboxílico



Ácido acetilsalicílico

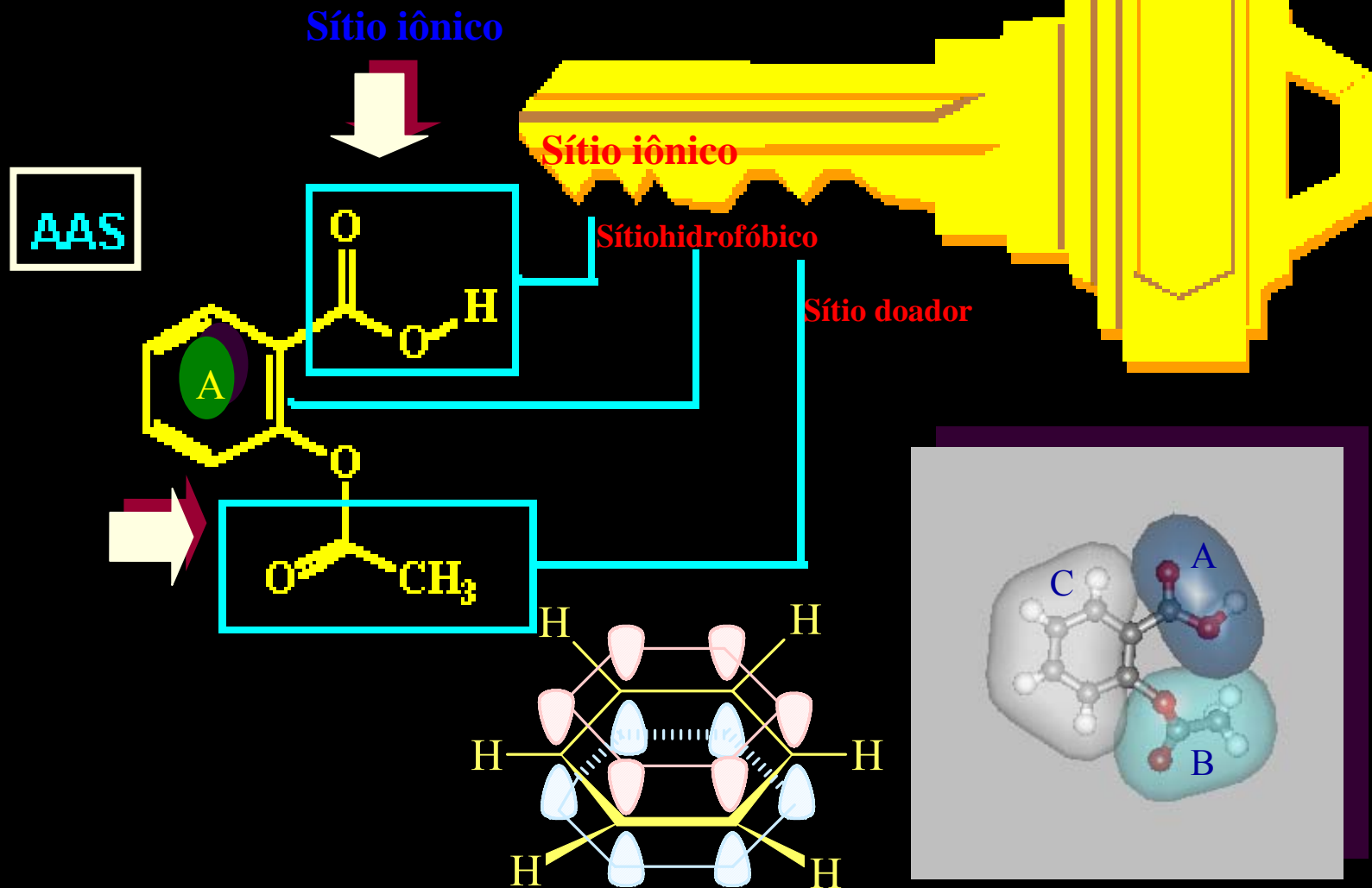


fenila



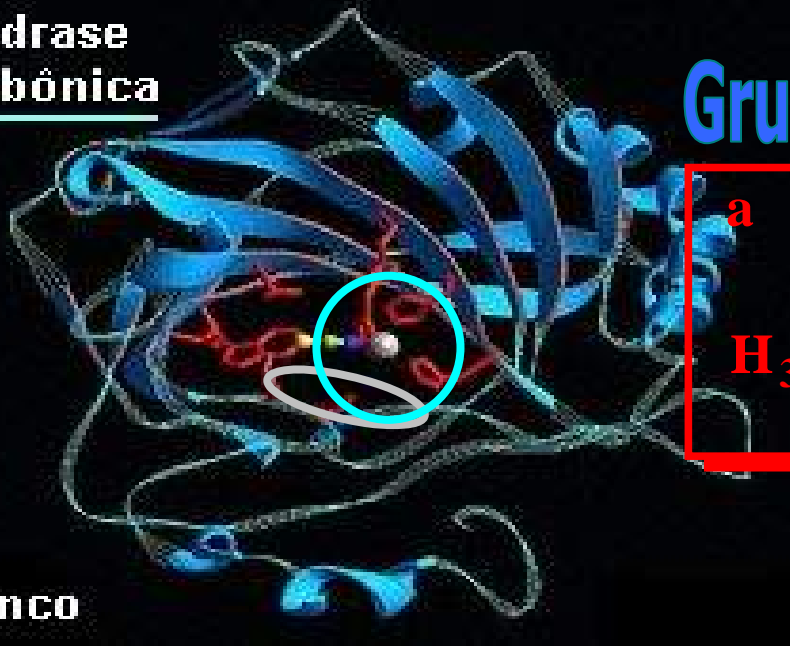
éster

# Complementaridade do modelo Chave-fechadura

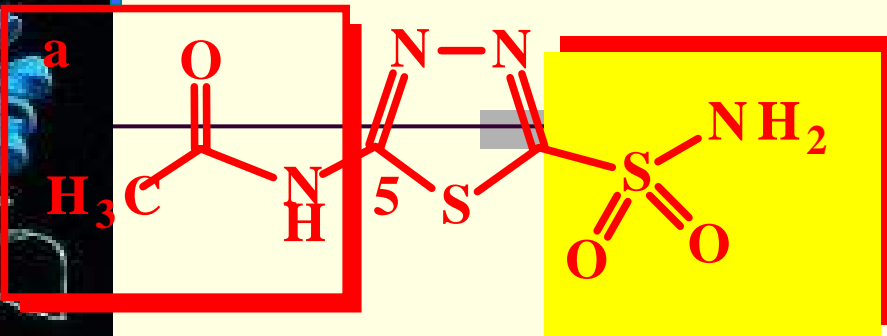


anidrase  
carbônica

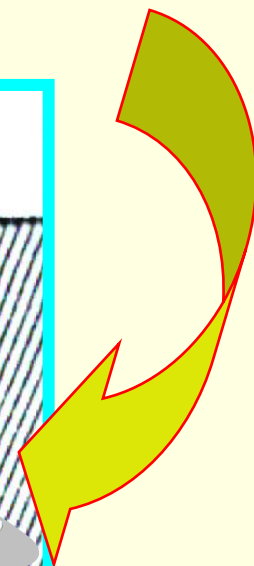
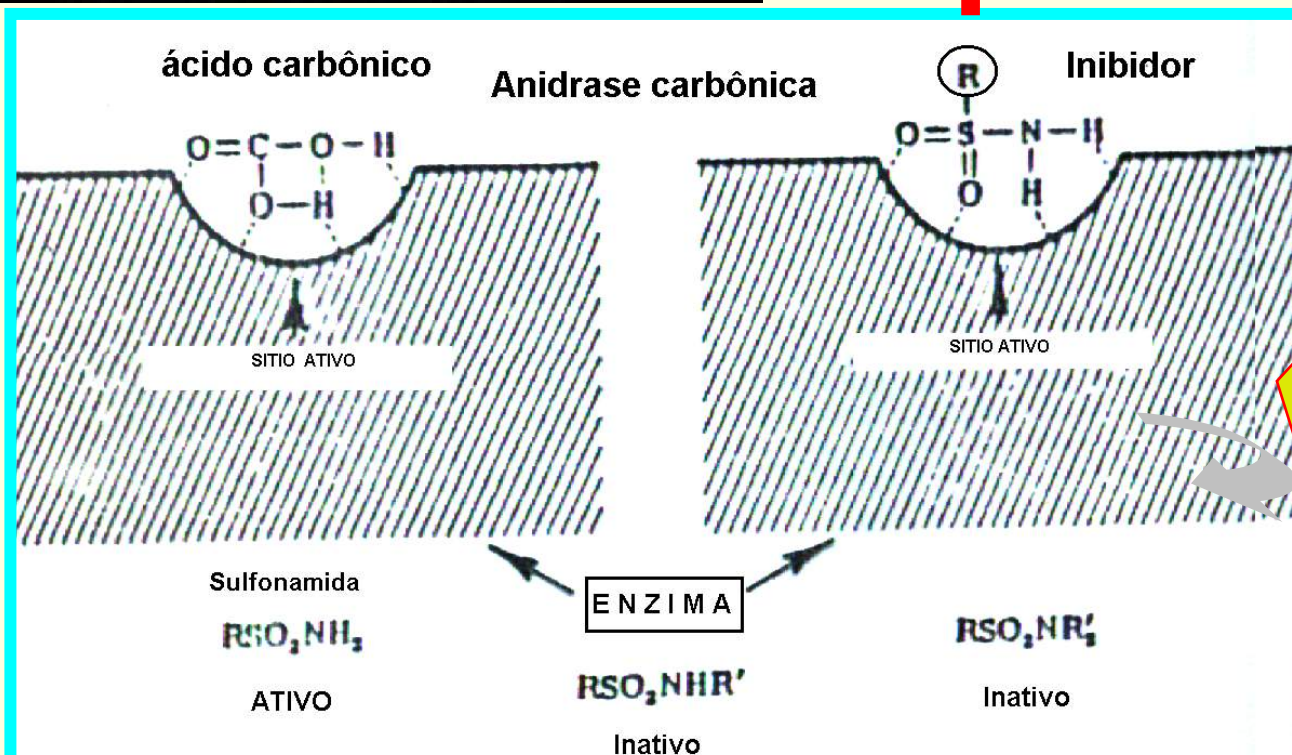
# Grupamento Farmacofórico



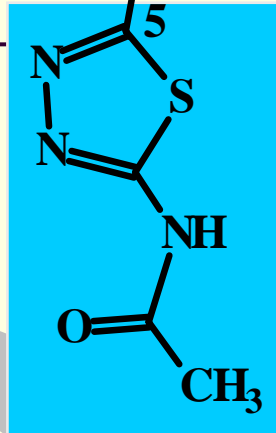
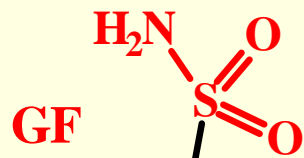
zinc



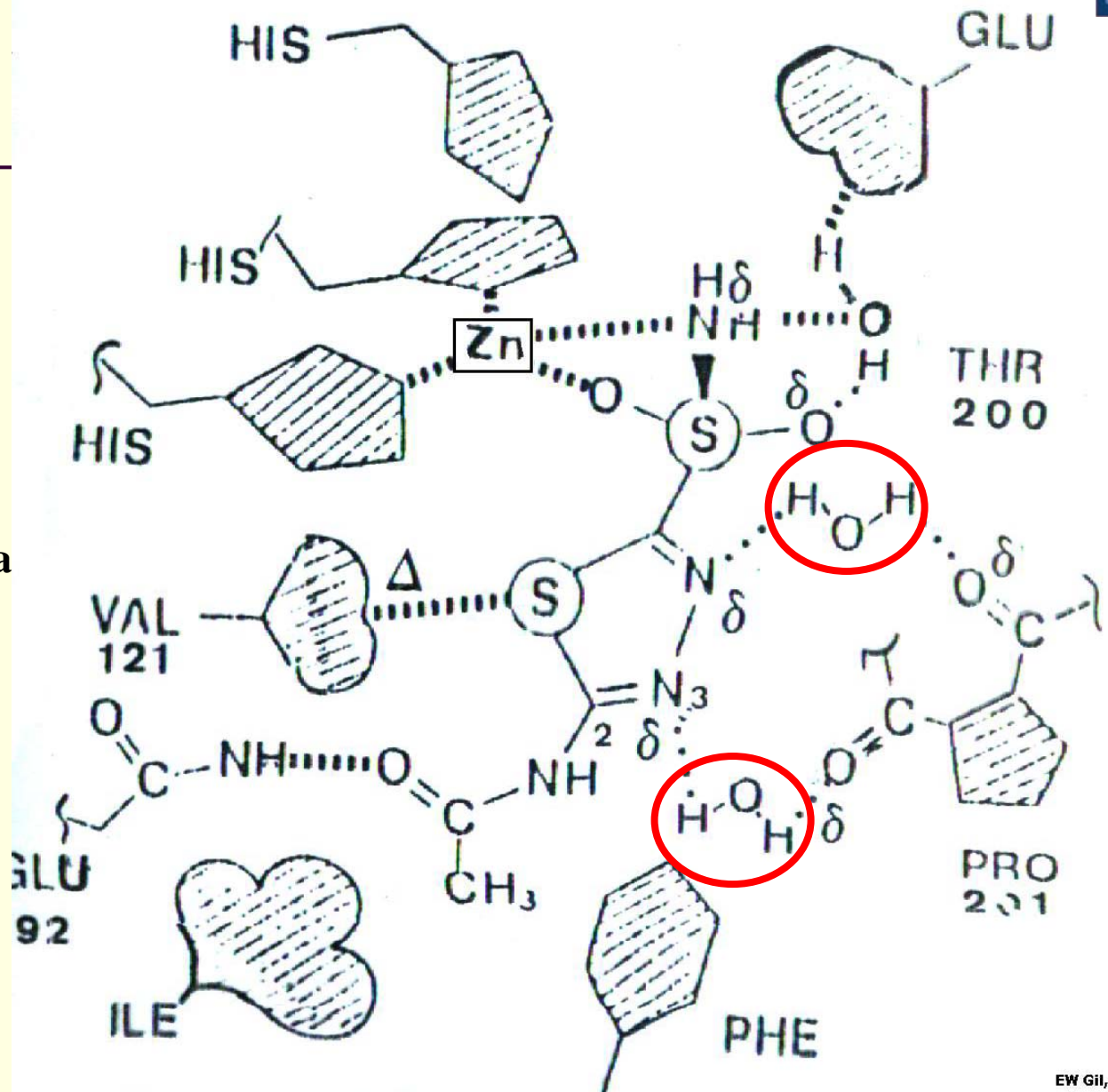
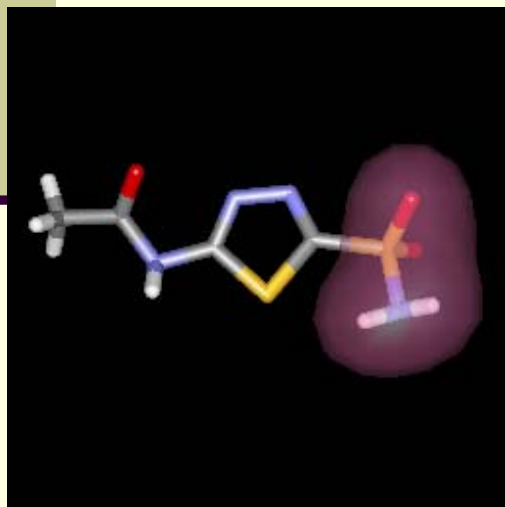
acetazolamida



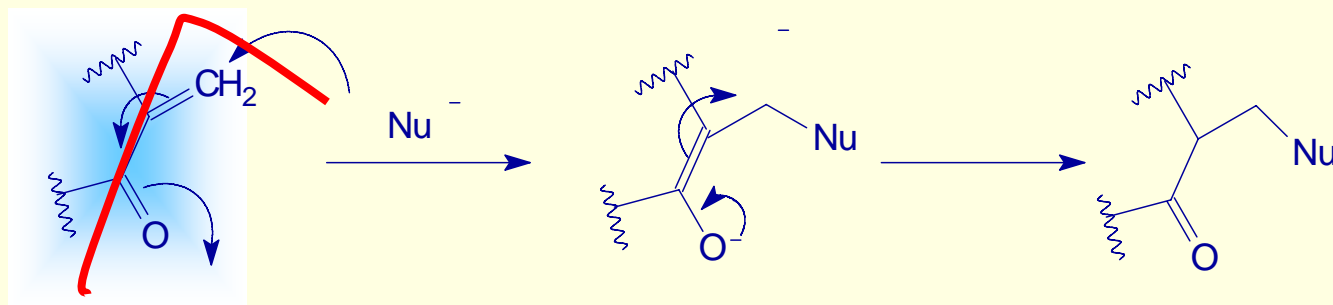
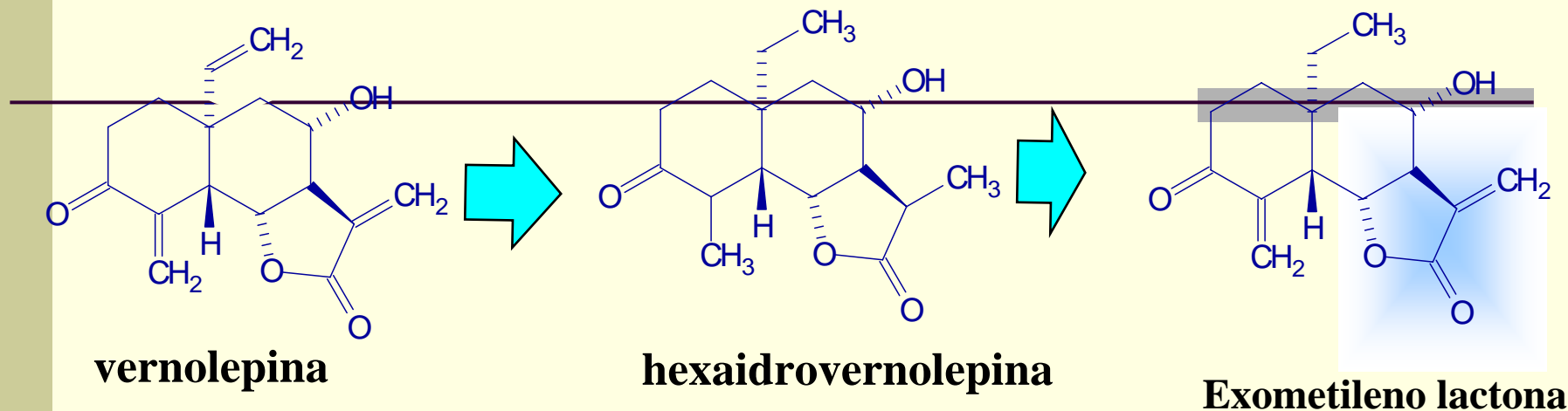




acetazolamida



# Identificação do Farmacóforo

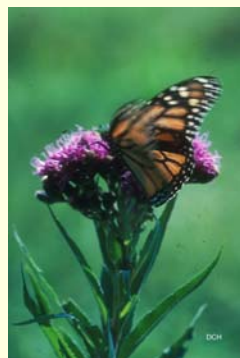


**Bioadição Nucleofílica  
do Tipo 1,4-**

**Aduto de Michael**

**S. M. Kupchan, 1968**

***Vernonia hymenolepsis* A. Rich**



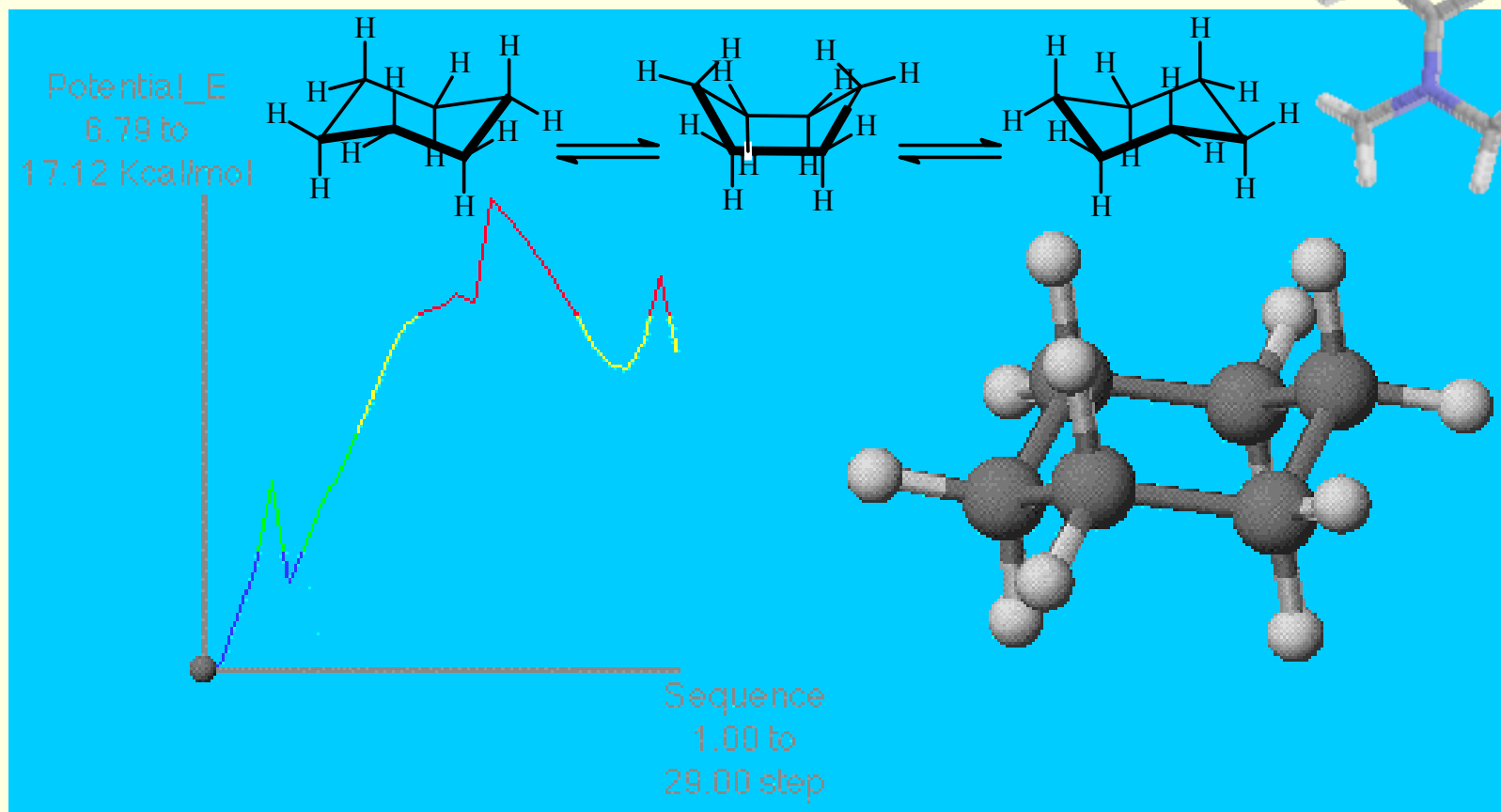
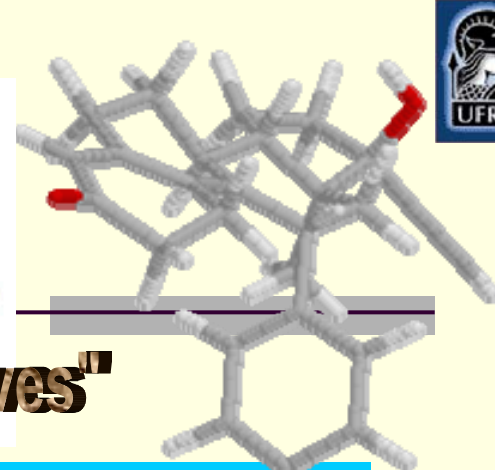
# Interação Fármaco-Receptor



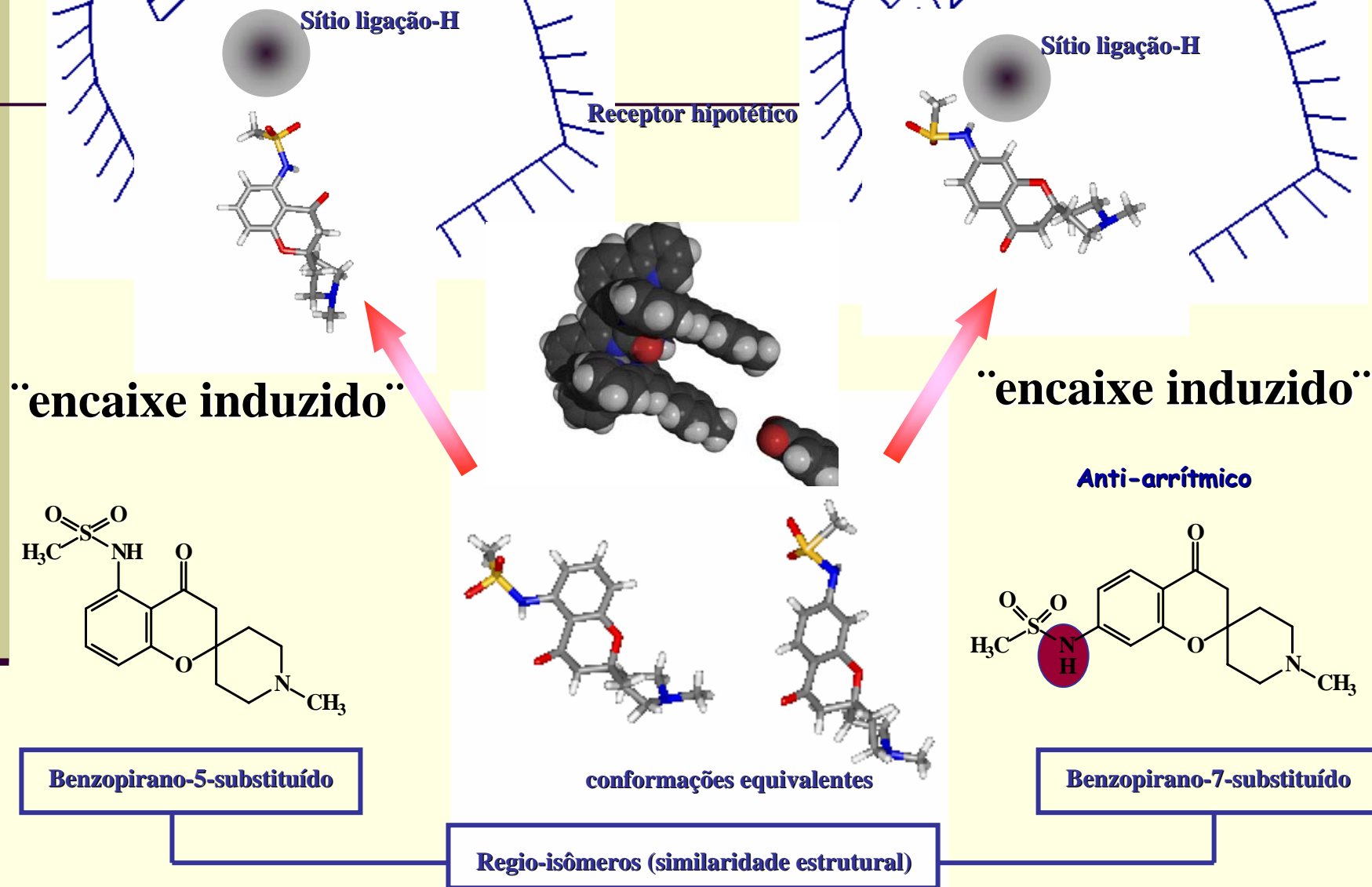
## Flexibilidade dos Ligantes (Chaves)



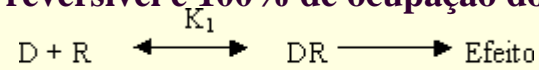
"Chaves"



# Flexibilidade das Fechaduras (Receptores)



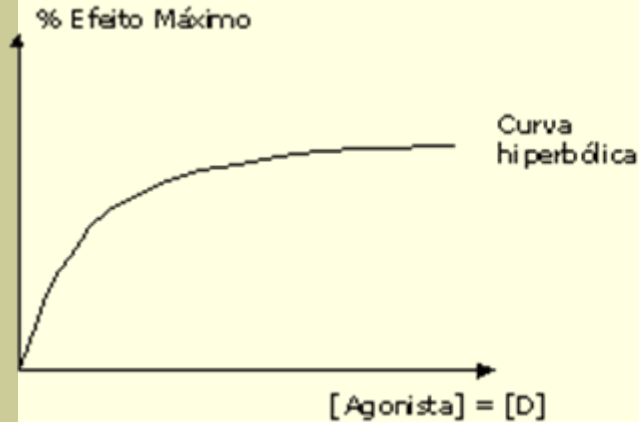
Se admitirmos a teoria de Clark, a ligação droga-receptor é reversível e 100% de ocupação dos receptores constituiria a resposta máxima do organismo àquela droga:



Relação entre efeito e concentração da droga livre:

$$\text{Efeito} = \frac{\text{Efeito Máximo} \cdot [D]}{K_D + [D]}$$

Sendo que:  $K_D = K_2/K_1$ ;  $[D]$  = concentração do fármaco livre;  $[D]/K_D + [D]$  = fração de receptores ocupados por uma droga



É conveniente plotar % do Efeito Máximo relacionando-o com o Log [D] – há possibilidades de comparações das potências dos diferentes fármacos



Comparações entre potência e eficácia dos fármacos  
X – é mais potente em relação à Y e Z.  
X e Z possuem mesma eficácia ( $\rightarrow$  em relação à Y)



Antagonistas não competitivos

Gráficos explicativos mostrando as relações entre % dos efeitos máximos produzidos pelas drogas e suas concentrações. Apresentamos, também, a ação dos antagonistas sobre o efeito máximo produzido. Os conceitos de *eficácia* e *potência* também são demonstrados.



# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

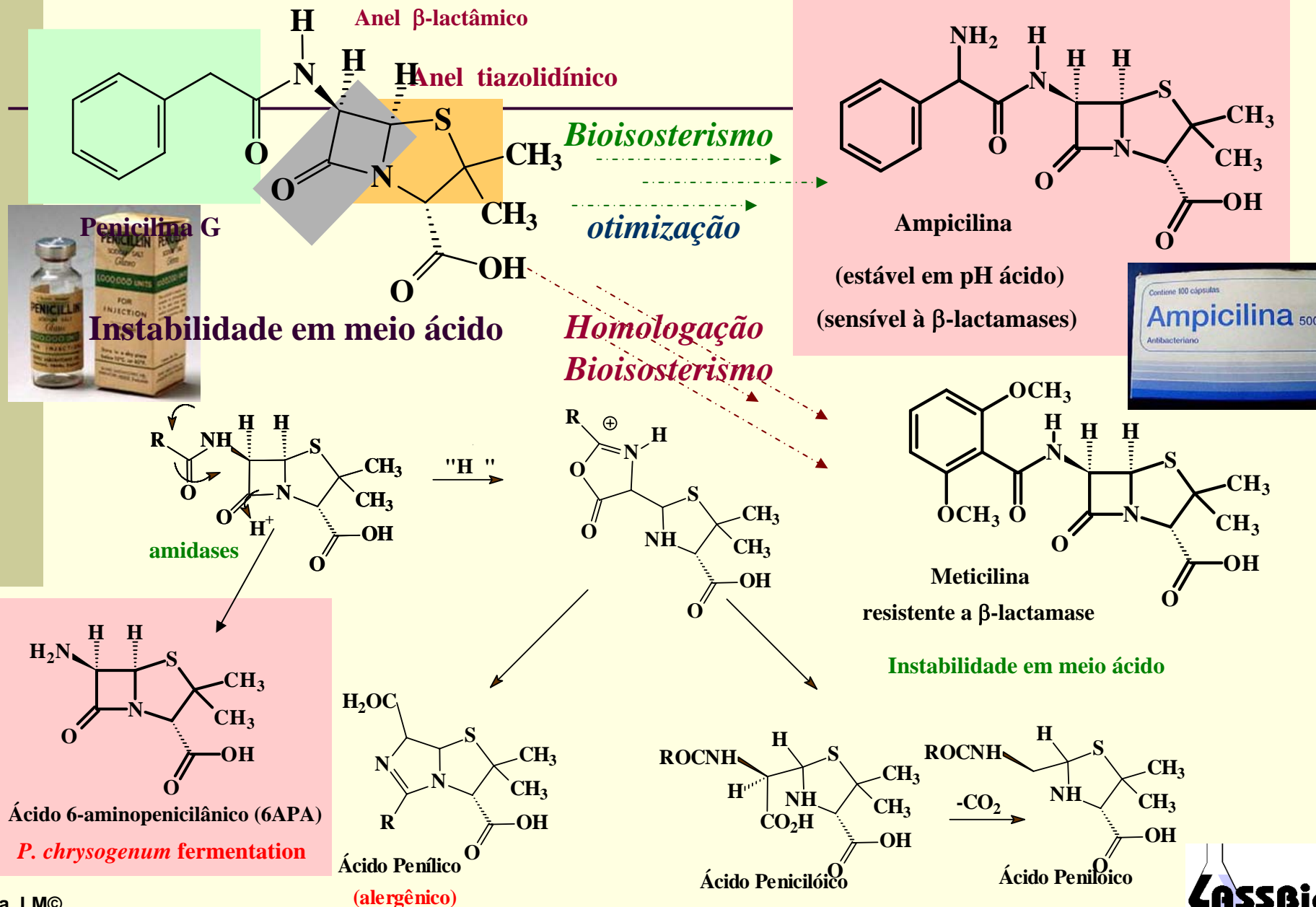
Abordagem  
indireta

Abordagem  
direta

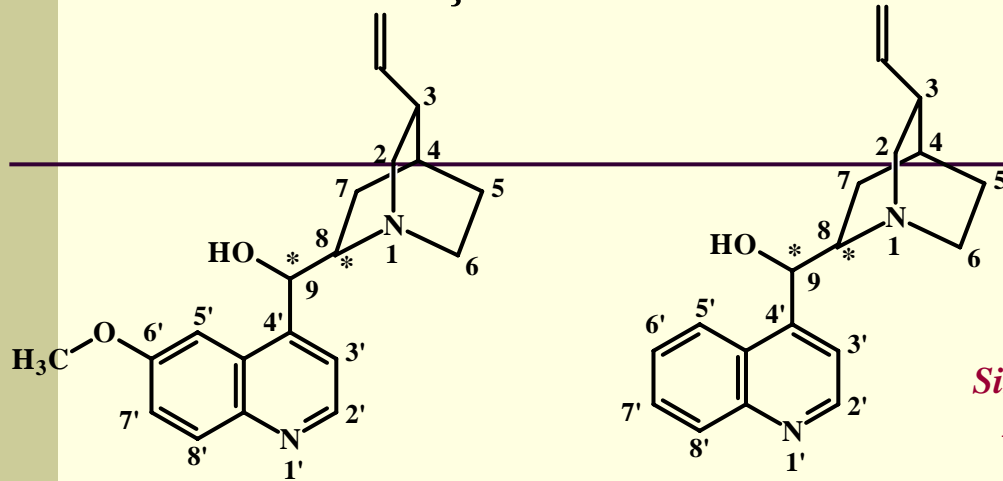
Abordagem Fisiológica

QC & HTS

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Produto Natural



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Produto Natural

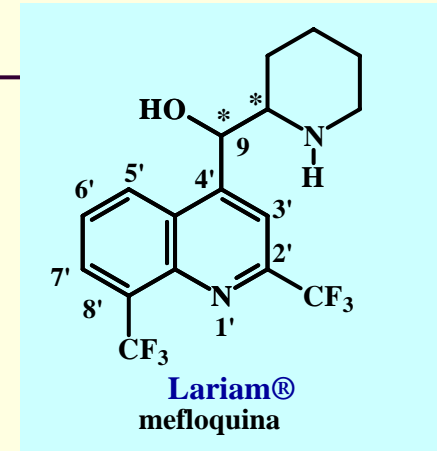


8S, 9R = Quinina  
8R, 9S = Quinidina

8R, 9S = Chinchonina  
8S, 9R = Chinchonidina

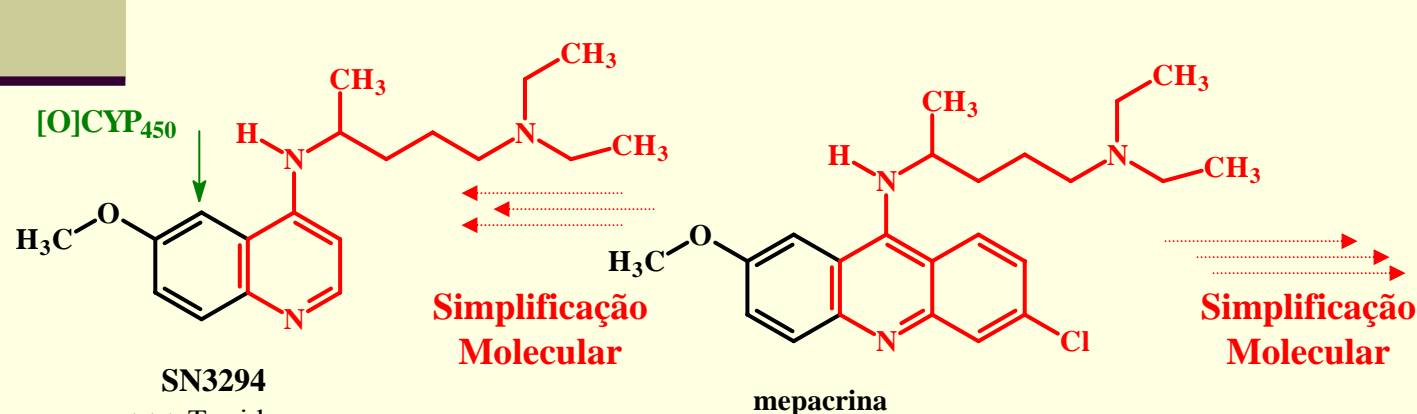
alcalóides da cinchona

**Simplificação Molecular**

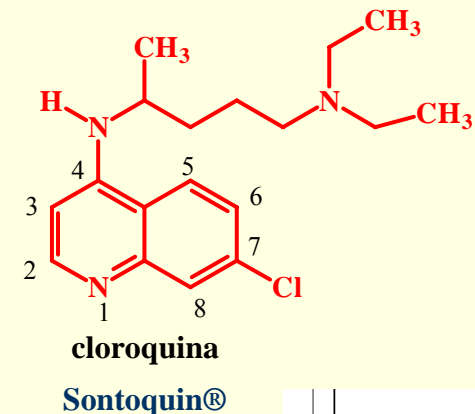


biodisponibilidade oral ~98%; Dose única;  
 $t_{1/2}$  = 2-3 semanas;  
náuseas, vômitos e vertigens  
↓toxidez (em doses ↑ distúrbios no  
SNC → alucinações,  
depressões, convulsões)

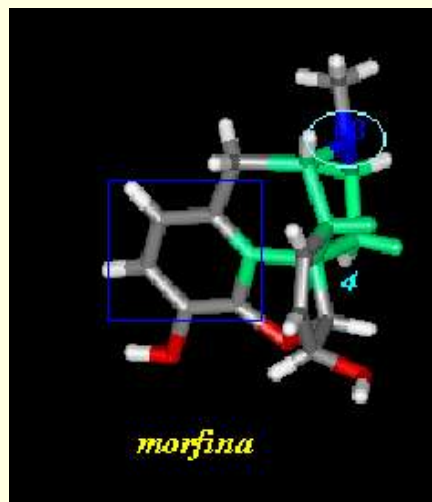
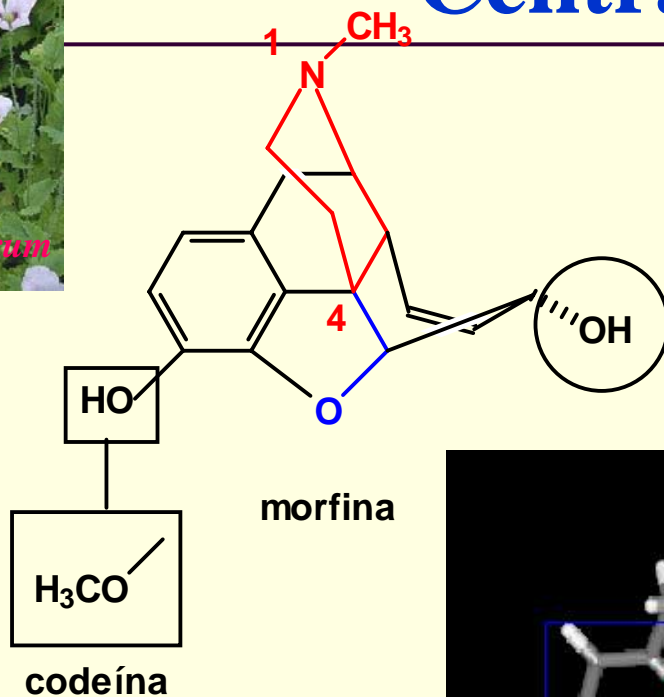
1º Antimalárico (Farmacopéia Britânica, 1677); Isolada em 1820's



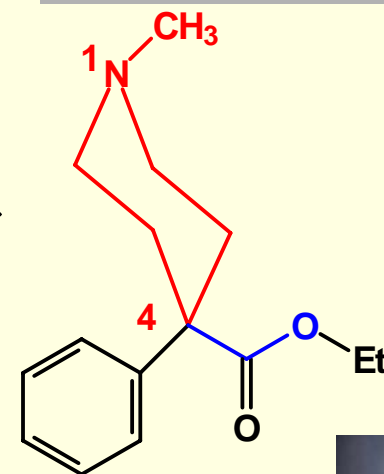
P&D EUA 2ª Guerra Mundial



# Gênese dos Analgésicos Centrais



"strip-tease"  
molecular  
simplificação  
molecular



4-fenilpiperidinas

meperidina  
Dolantina<sup>R</sup>

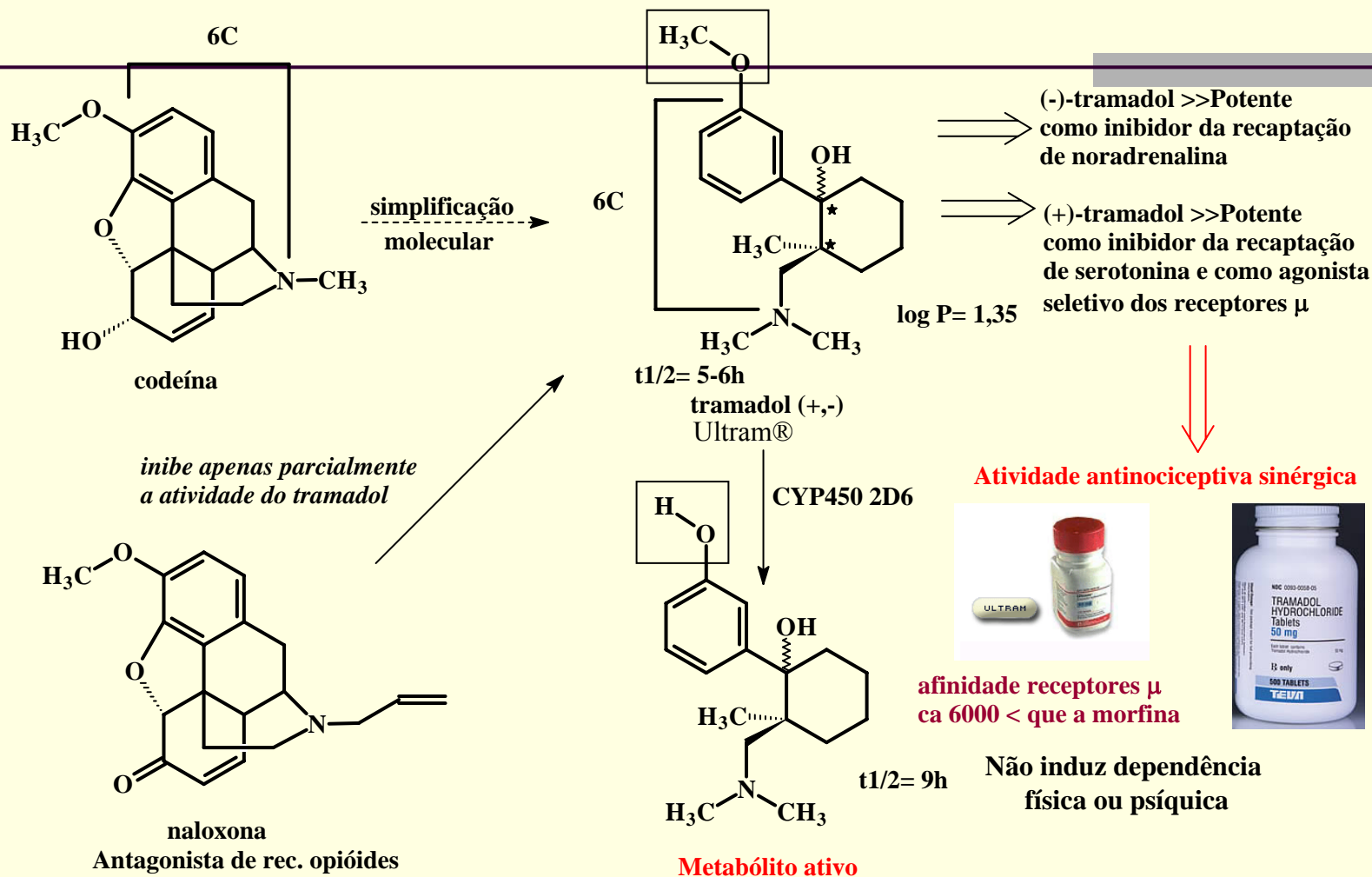


metadona  
Fenadona<sup>R</sup>

Schultz et al., 1947

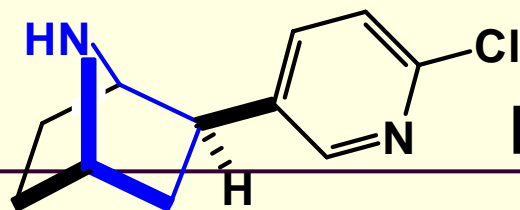


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Produto Natural

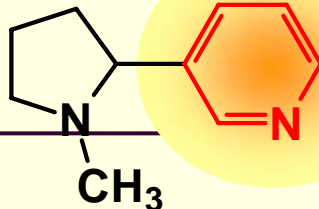


Miranda, HF & Pinardi, G (1998) *Pharmacol. Biochem. Behavior* 61: 357-360  
Rudaz, S et al. (1999) *Journal Chromatography A* 846: 227-237



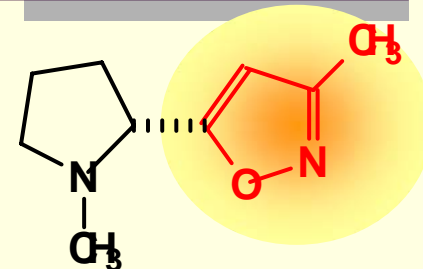


epibatidina



(-)-nicotina

Abbott, 1994



ABT-418

• AW Bannon *et al.*, Broad-Spectrum, Non-Opioid Analgesic Activity by Selective Modulation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors *Science* 1998, 279, 77-80

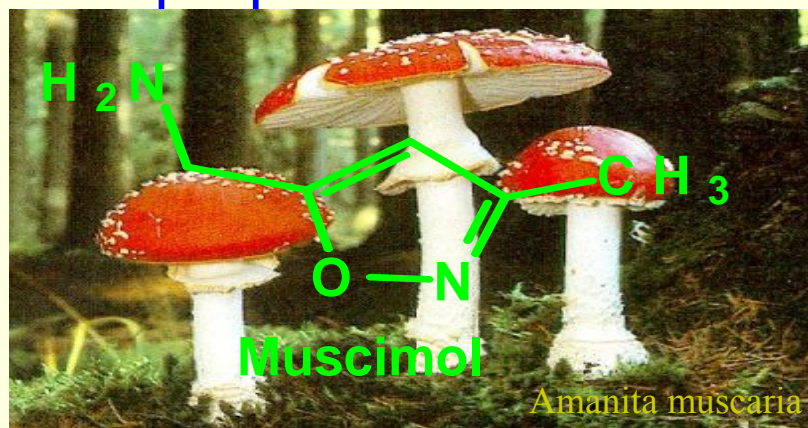
• MW Holladay *et al.*, *J. Med. Chem.* 1998 41, 407-417

Otimização do Protótipo

Agonista nAChR

$\alpha_4 \beta_2$

~ epibatidina



Inovações terapêuticas

# Super-Super Drug

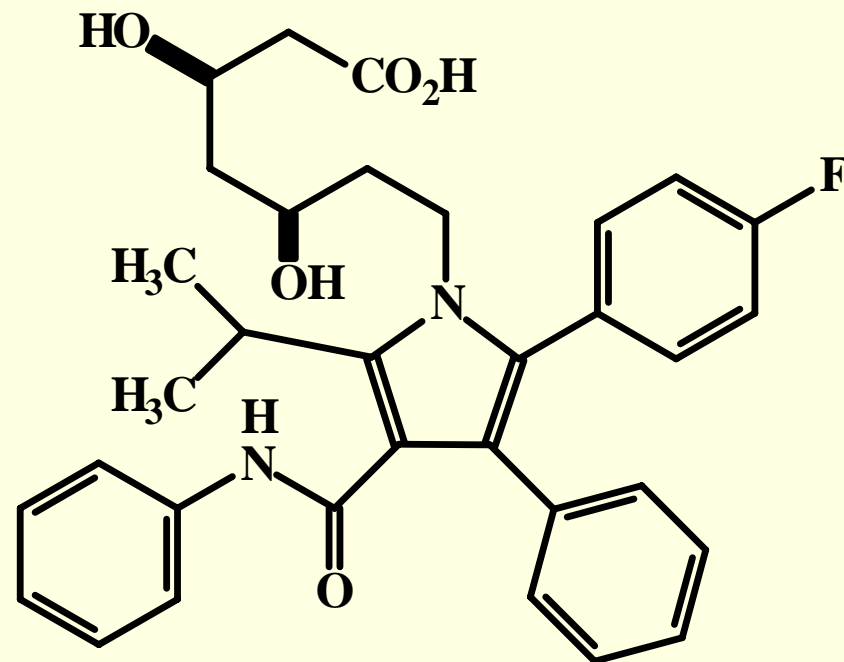


## ...do protótipo natural

## ao super-fármaco...



\* A. M. Thayer, CE&N, Nov. 12, 2002



# atorvastatina



## otimização de protótipo natu

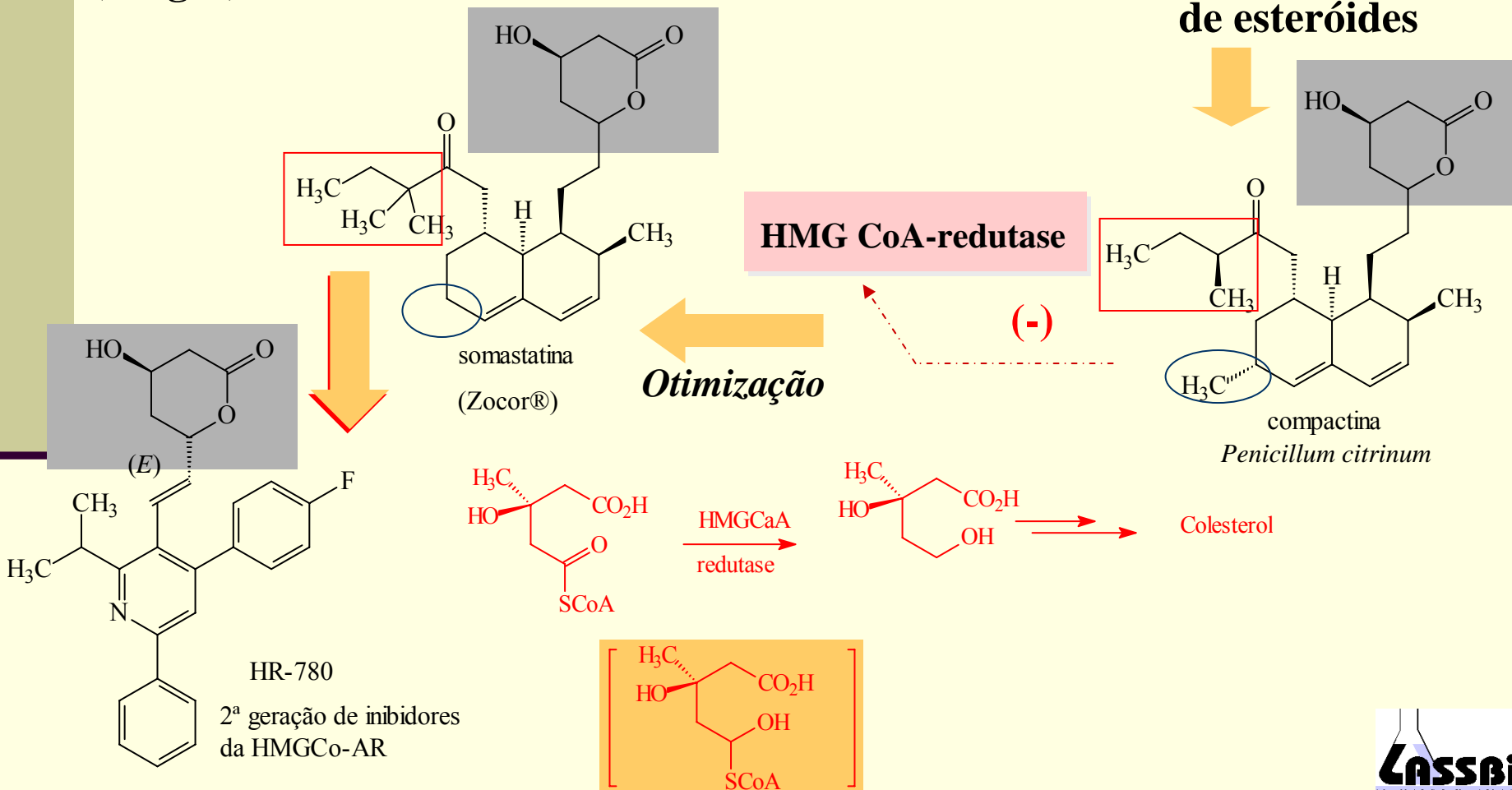


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: HTS/QC

Produtos naturais  
(fungos)

High-Throughput  
screening

Inibidores da  
biossíntese  
de esteróides

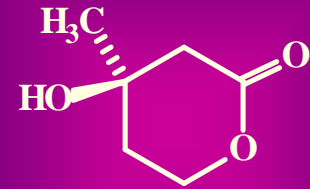


# Fármacos Inteligentes

## Metabolito de Fungo

Protótipo natural

Similaridade molecular



Mevalo-lactone

1975 - Compactina

A. Endo, J. Antibiot. 1979, 32, 852

*Monascus ruber*

A. Endo, J. Med. Chem. 1985, 28, 01

HMG-CoA reductase

Mevilonina

**Lovastatin (MK-803)**

1980 - Merck & Co.

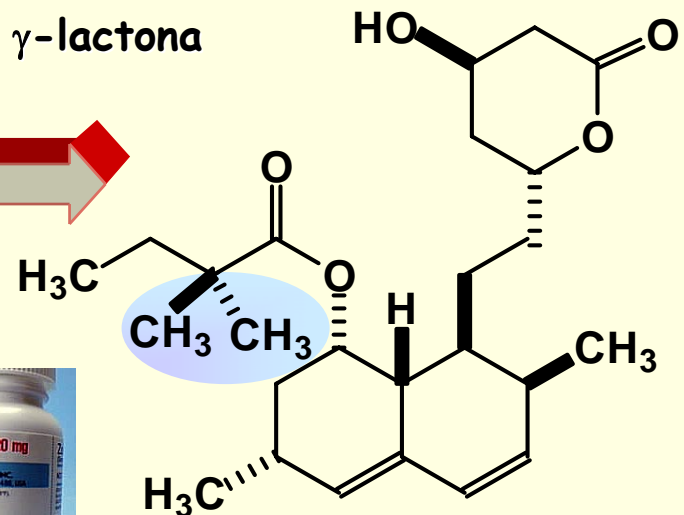
*Aspergillus terreus*

**Mevacor**



A.A. Patchett, J. Med. Chem. 2002, 45, 5609.

$\gamma$ -lactona



**Simvastatin**

(Zocor)

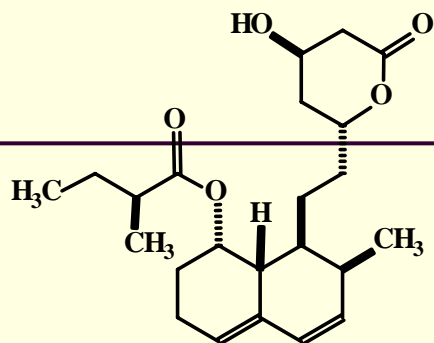
MK-733

1981



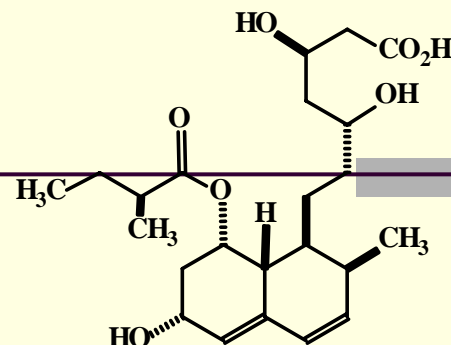
J. Med. Chem. 1986, 29, 849

# Estatinas

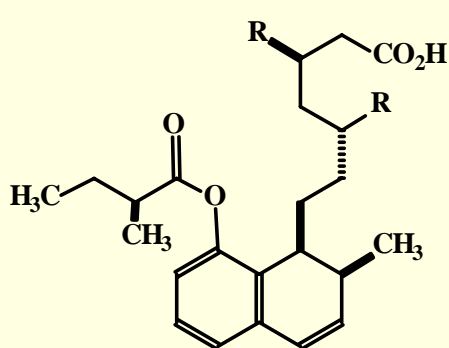


compactina

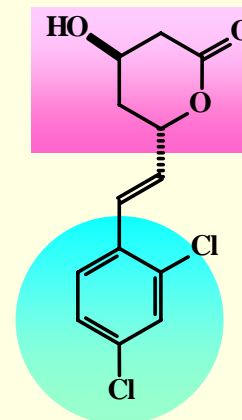
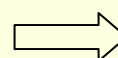
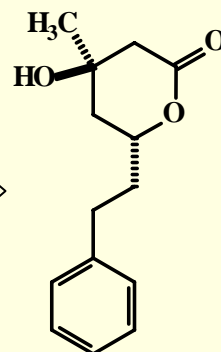
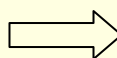
metabolismo



pravastatina



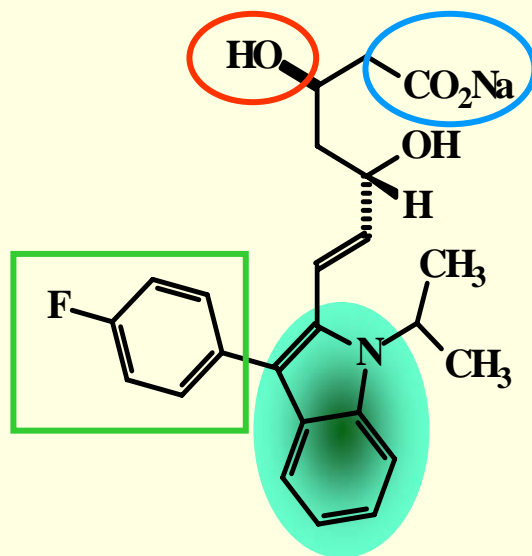
produto de desidratação  
do anel A



simplificação  
molecular

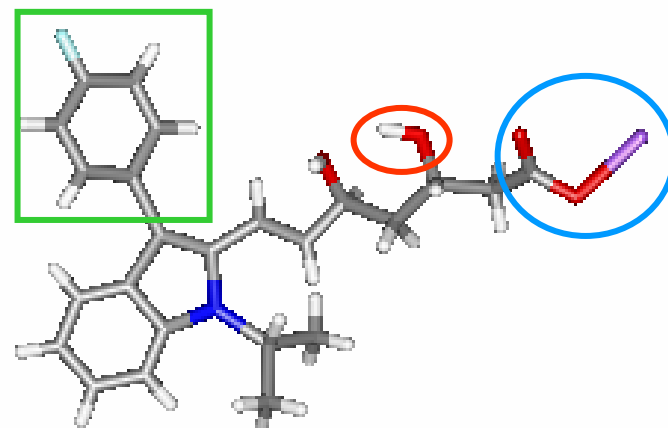


# Estatinas



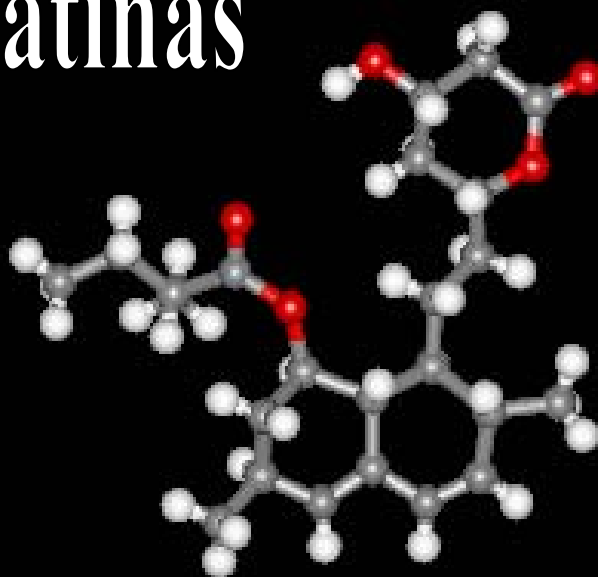
**fluvastatina**

Sub-unidade hidrofóbica (aromática)



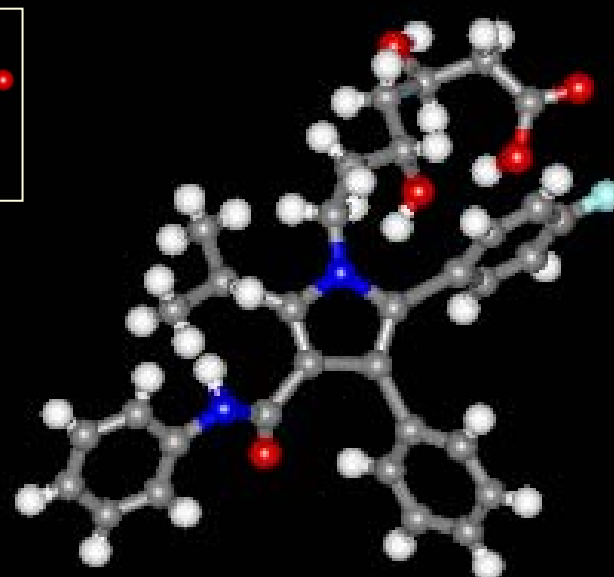
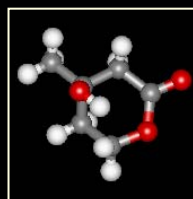
# Estatinas

farmacóforo



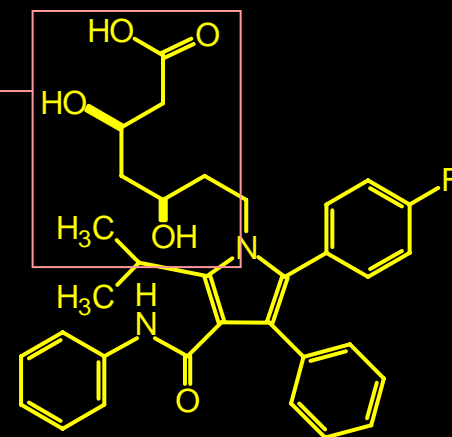
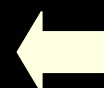
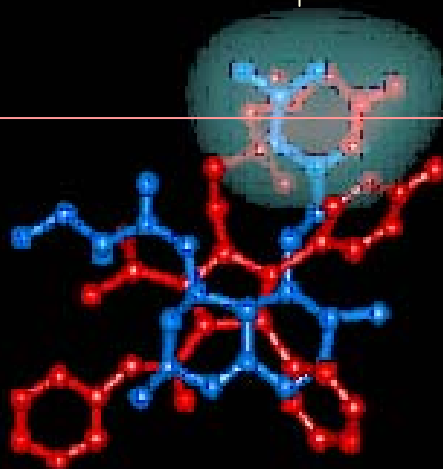
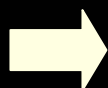
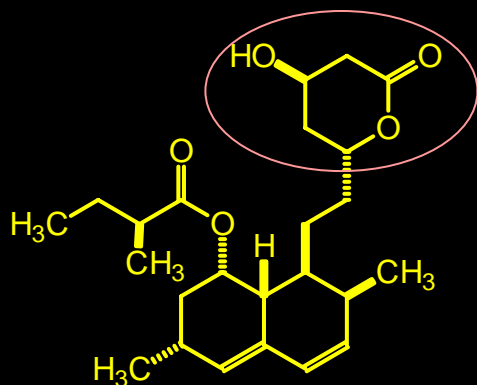
**compactina**

$C_{24}H_{36}O_5$



**atorvastatina**

$C_{33}H_{35}FN_2O_5$



**Sobreposição da compactina (azul)  
com a atorvastatina (vermelho)**

# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

Abordagem  
indireta

Abordagem  
direta

Abordagem Fisiológica

QC & HTS

# Bioisosterismo

**Definição:** estratégia de modificação molecular aplicável a substância protótipo, durante as etapas de planejamento racional e otimização de fármacos.

## Histórico

Langmuir, 1919  $\Rightarrow$  1º conceito de isosterismo (átomos ou grupos mantendo entre si o mesmo número e arranjo de elétrons. *Eg.*,  $O^{2-} \times F^{-} \times Ne \times Mg^{+2} \times Al^{+3} / SO_4^{-} \times PO_4^{-3}$ )

Grimm, 1919  $\Rightarrow$  Regra do hidreto (Qualquer átomo localizado nos grupos 4A, 5A, 6A e 7A da tabela periódica mudam suas propriedades através da adição de um hidreto  $\Rightarrow$  pseudoátomos isoeletrônicos)

nº de e <sup>-</sup>	6	7	8	9	10	11
C	C	N	O	F	Ne	Na <sup>+</sup>
NH	H-NH	CH	NH	OH	FH	
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>	FH <sub>2</sub> <sup>+</sup>
NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	H-NH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
CH <sub>4</sub>	CH <sub>4</sub>	CH <sub>4</sub>	CH <sub>4</sub>	H-NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	CH <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>

IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
6 Carbono 12,011	7 Nitrogênio 14,007	8 Oxigênio 15,999	9 Flúor 18,998	10 Hélio 4,0026
14 Silício 28,086	15 Fósforo 30,974	16 Enxofre 32,066	17 Cloro 35,453	18 Argônio 39,948
32 Germânio 72,610	33 Arsênio 74,922	34 Selênio 78,960	35 Bromo 79,904	36 Criptônio 93,891
50 Estanho 118,71	51 Antimônio 121,76	52 Telúrio 127,60	53 Iodo 126,90	54 Xenônio 131,29
82 Chumbo 207,2	83 Bismuto 208,98	84 Polônio 209,98	85 Astatina 209,98	86 Radônio 222,07

Erlenmeyer, 1932  $\Rightarrow$  Conceito de anéis equivalentes assim como o conceito de que todos os elementos em um grupo da tabela periódica são isósteros entre-si

Friedman, 1951  $\Rightarrow$  1º Conceito de Bioisosterismo

Thornber, 1950's  $\Rightarrow$  Ampliou o conceito de Bioisosterismo (grupos ou moléculas com similaridades químicas e físicas compartilhando perfil farmacológico semelhante)

# Estratégias de Planejamento de Fármacos

## Bioisosterismo

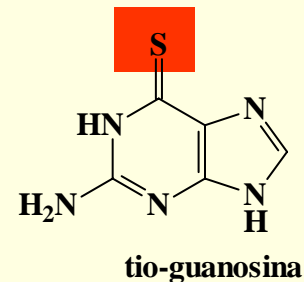
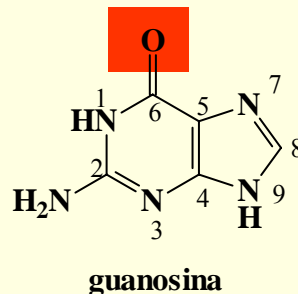
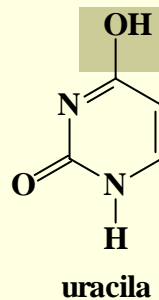
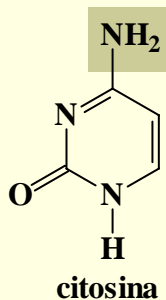
### Bioisosterismo Clássico

Grupos monovalentes  
 Grupos divalentes  
 Grupos trivalentes  
 Grupos tetravalentes  
 Bioisosterismo de anéis

### Bioisosterismo Não-Clássico

Grupos funcionais  
 Abertura de anéis  
 Fechamento de anéis  
 Retroisosterismo

Monovalentes	Divalentes	Trivalentes	Tetravalentes
F, OH, NH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	C
Cl; SH, SR	O, S, Se, Te	N, P	Si
Br	NH		=N <sup>+</sup> =
I			

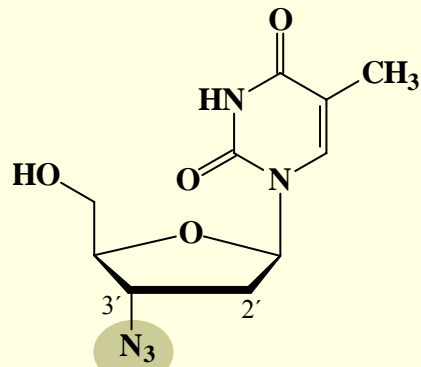




# Bioisosterismo

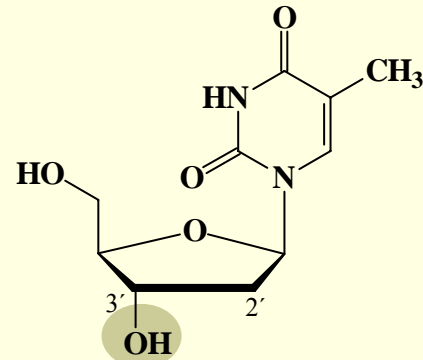


## Grupos Mono, Di, Tri e Tetravalentes

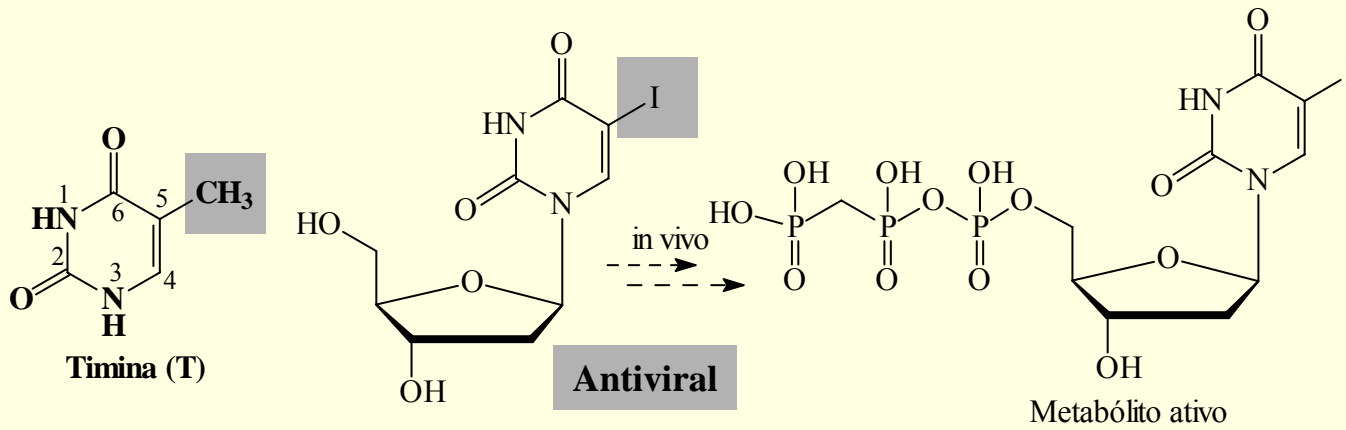


**Zidovudina (FDA----1987)**  
análogo de timidina

inibidor suicida da TR

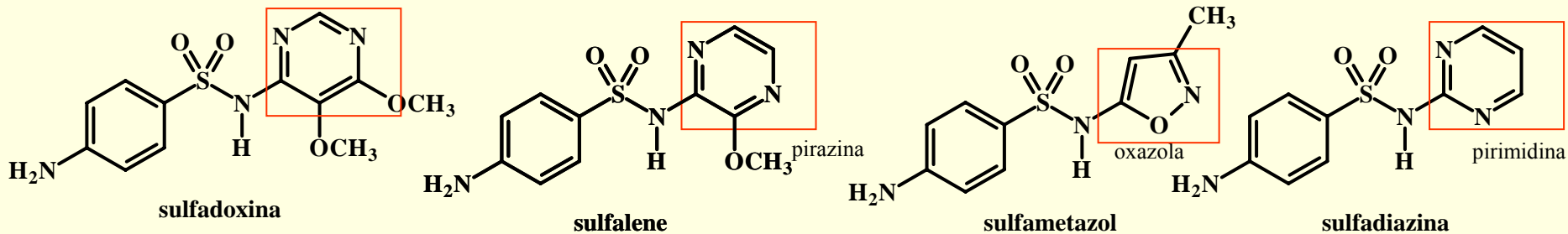
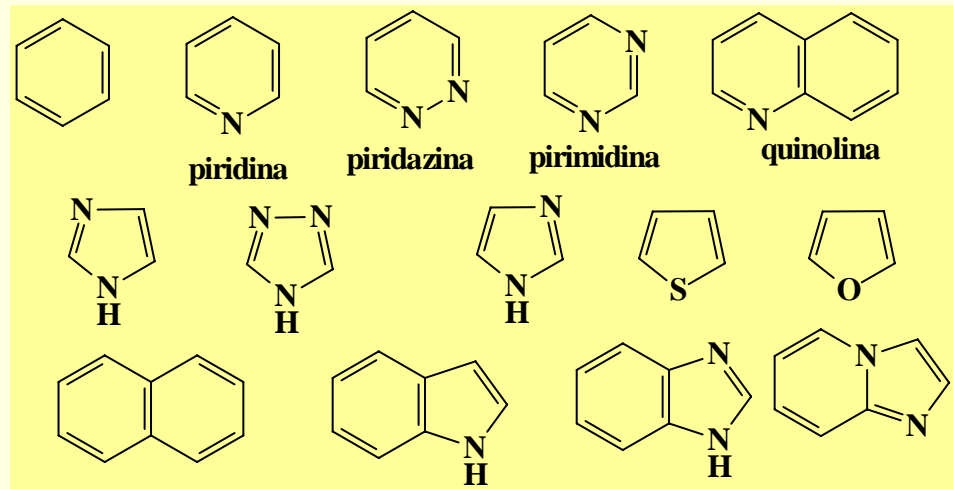
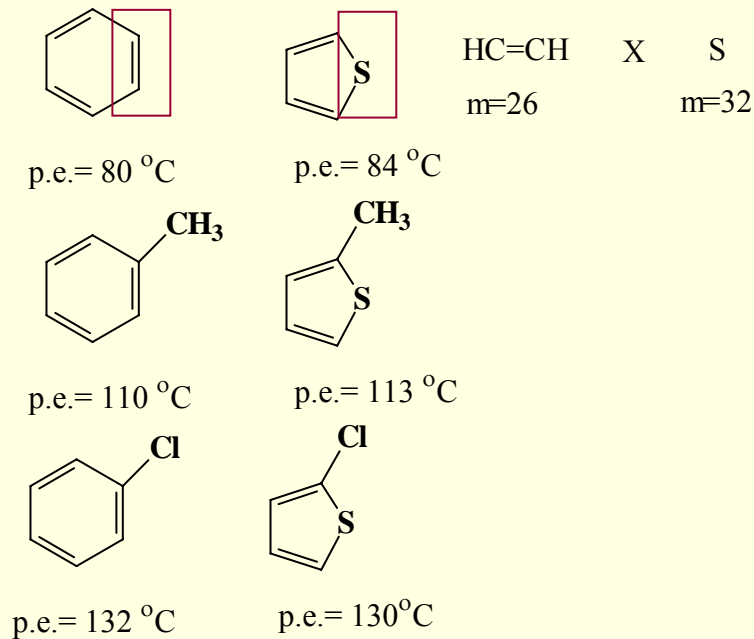


**nucleosídeo da timina**



**Idoxuridine (FDA----1960)**  
Análogo de timidina

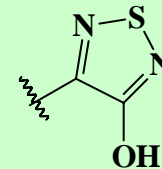
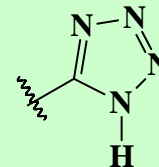
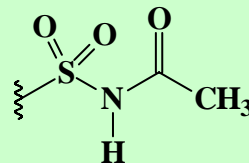
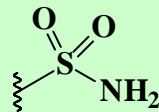
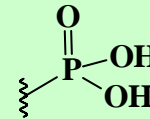
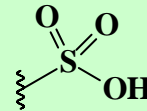
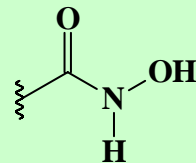
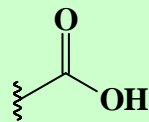
# Bioisosterismo



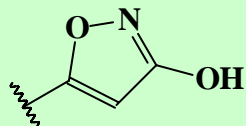
*Quimioterapia seletiva: competem com o PABA*

Utilização: anti-maláricos

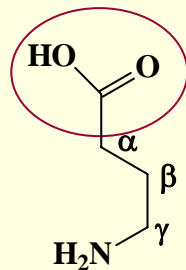
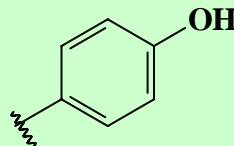
# Bioisosterismo



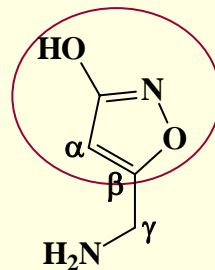
3-hidroxi-2,5-tiadiazola



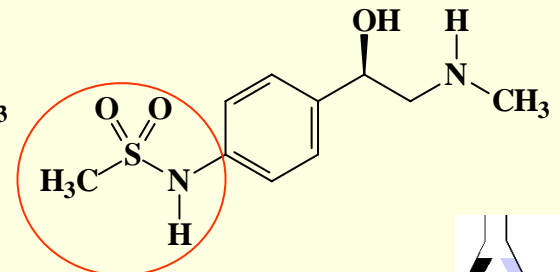
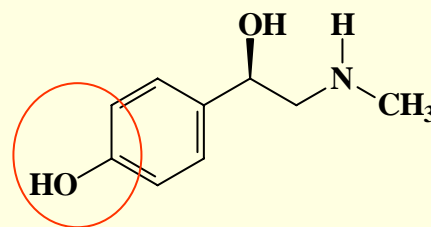
3-hidroxi-1,2-oxazola



GABA

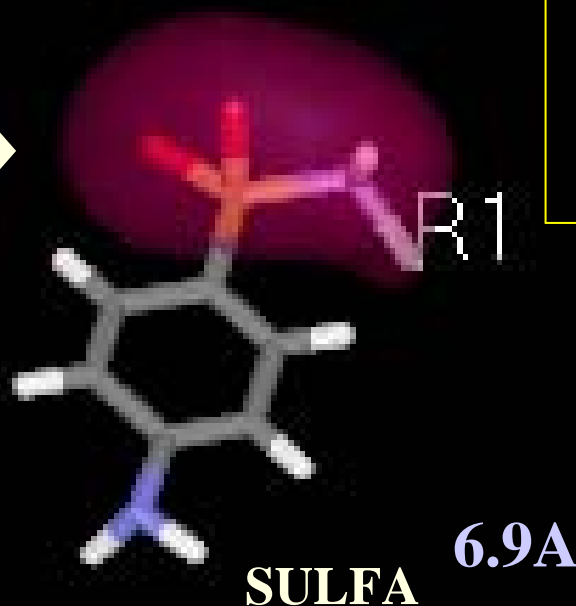
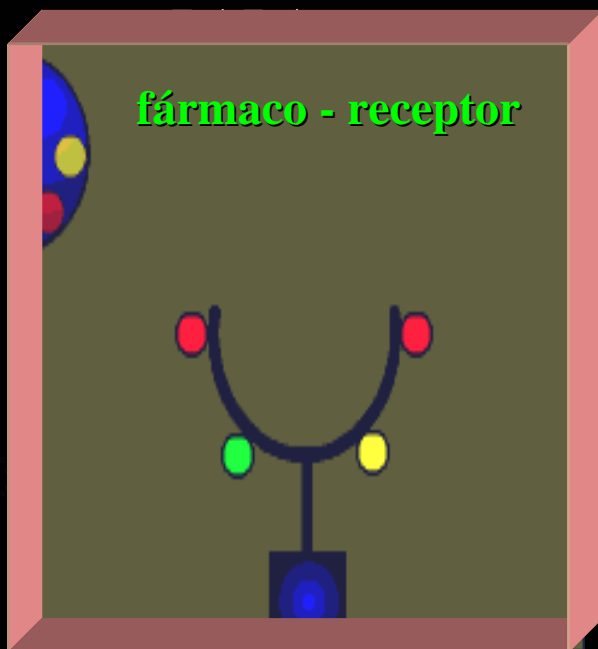


muscimol (*Amanita muscaria*)  
(agonista GABAérgico)

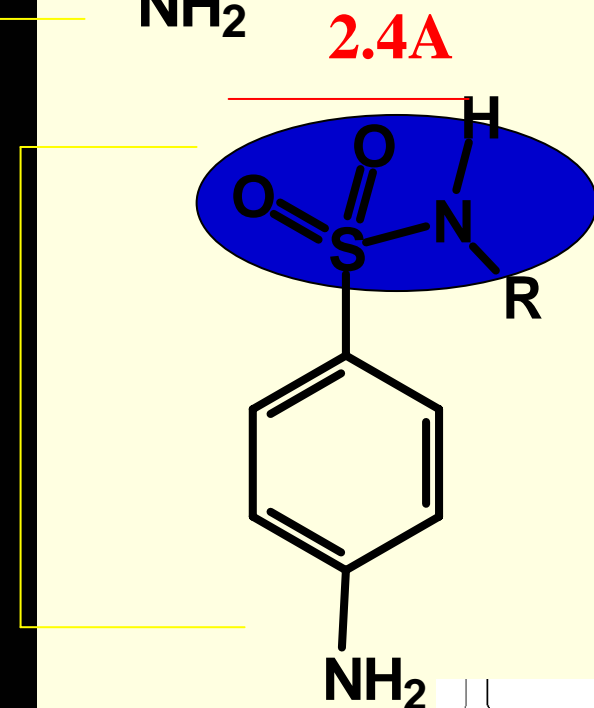
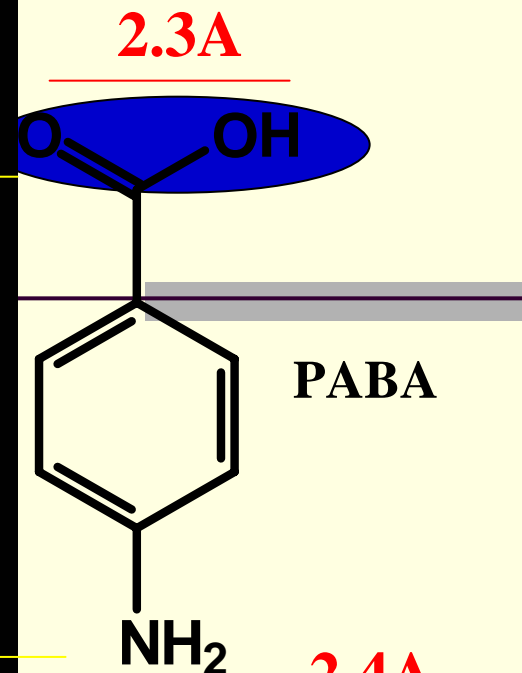


# Bioisosterismo Não Clássico

## Antagonismo Competitivo



## Mecanismo de Ação das Sulfas



# 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\*

*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil*

**Abstract:** This review aim to demonstrate the role of bioisosterism in rational drug design as well as in the molecular modification and optimization process aiming to improve pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of lead compounds.





# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

Abordagem  
indireta

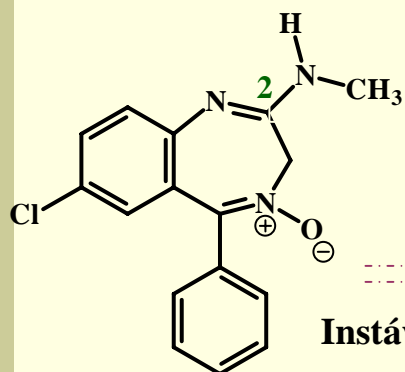
Abordagem  
direta

Abordagem Fisiológica

QC & HTS

# Planejamento de Fármacos: Otimização Protótipo Sintético

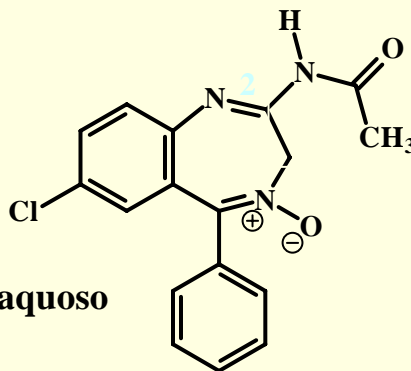
## Benzodiazepínicos: Histórico



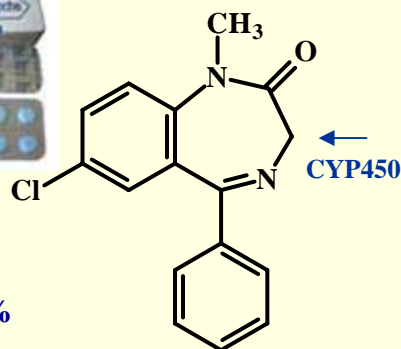
benzodiazepina  
Clordiazepóxido  
VLibrium®, 1960

Biodisponibilidade 78%  
 $t_{1/2}$  = 18 h; Dependência  
Efeitos adversos: cansaço,  
sonolência e ataxia

Instáveis meio aquoso



CYP450

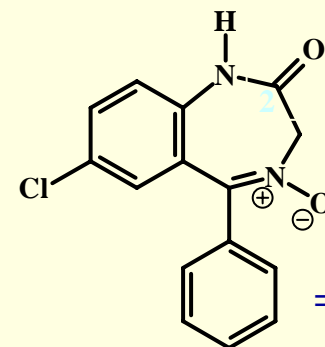


diazepam  
Valium®, 1963

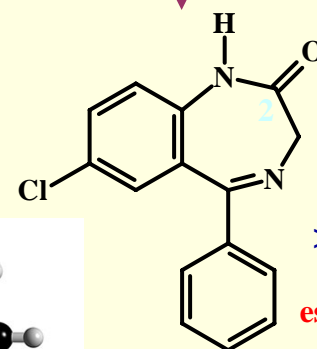
5 a 10 x mais potente

Biodisponibilidade >90%  
Metabólitos ativos  
 $t_{1/2}$  = 60h; Dependência  
Efeitos adversos: cansaço,  
sonolência e ataxia

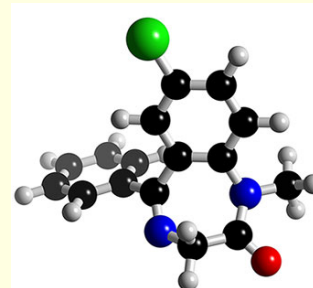
Hidrólise  $H^+$



=potência  
estável meio aquoso

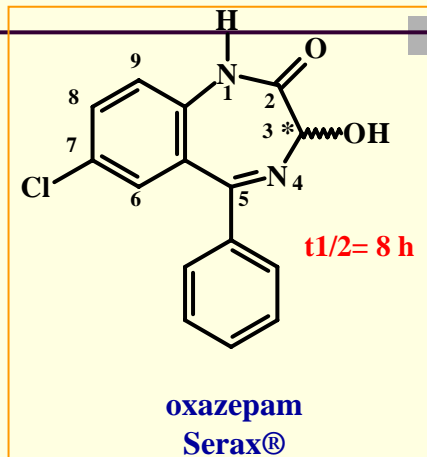
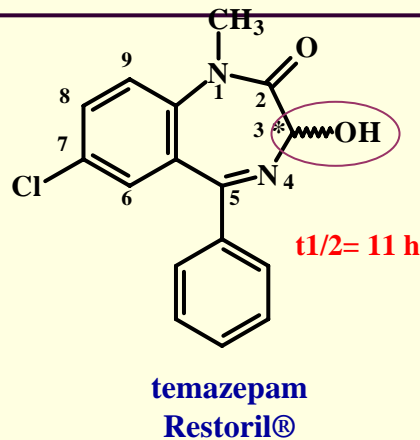
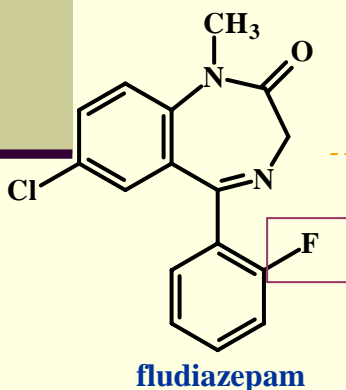
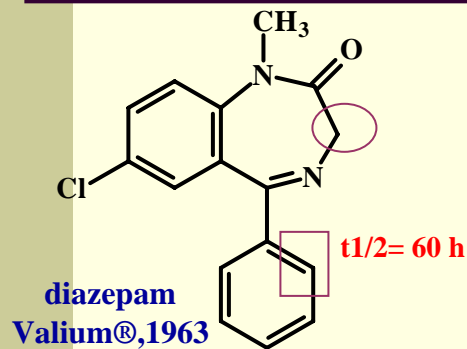


>potência  
estável meio aquoso



# Planejamento de Fármacos: Otimização Protótipo Sintético

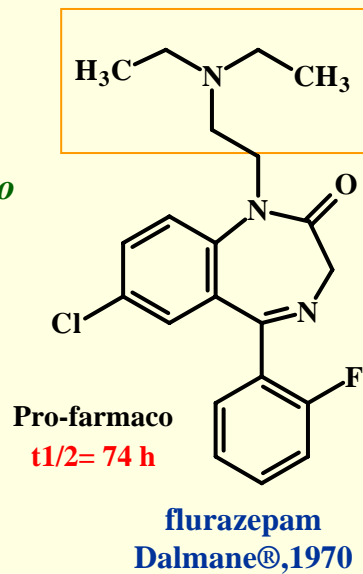
## Benzodiazepínicos: Ansiolíticos



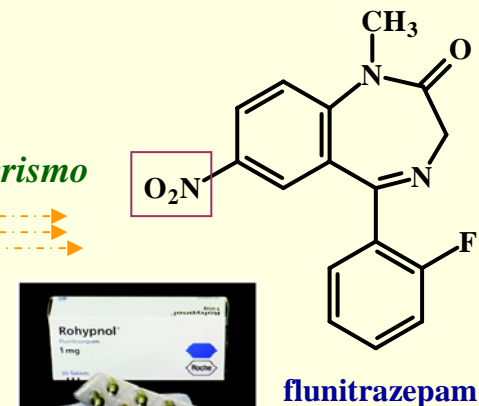
Opção tratamento de idosos e pacientes c/ deficiência hepática

Bioisosterismo

homologação

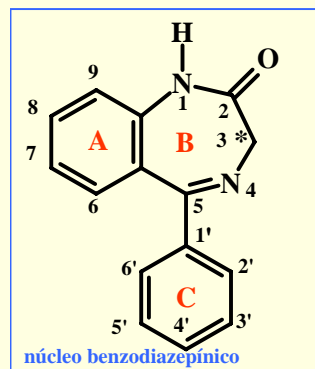
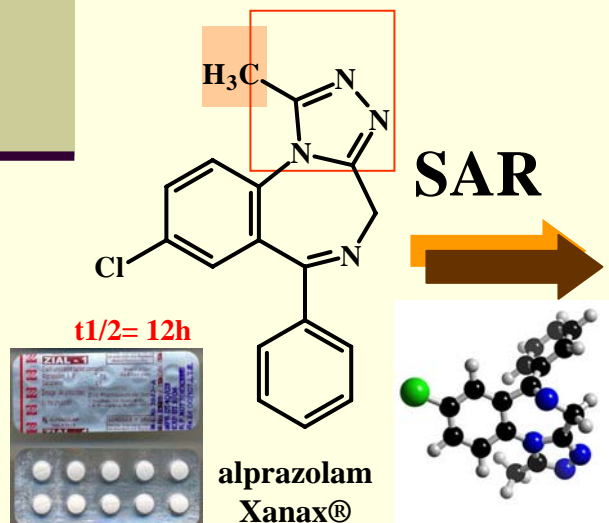
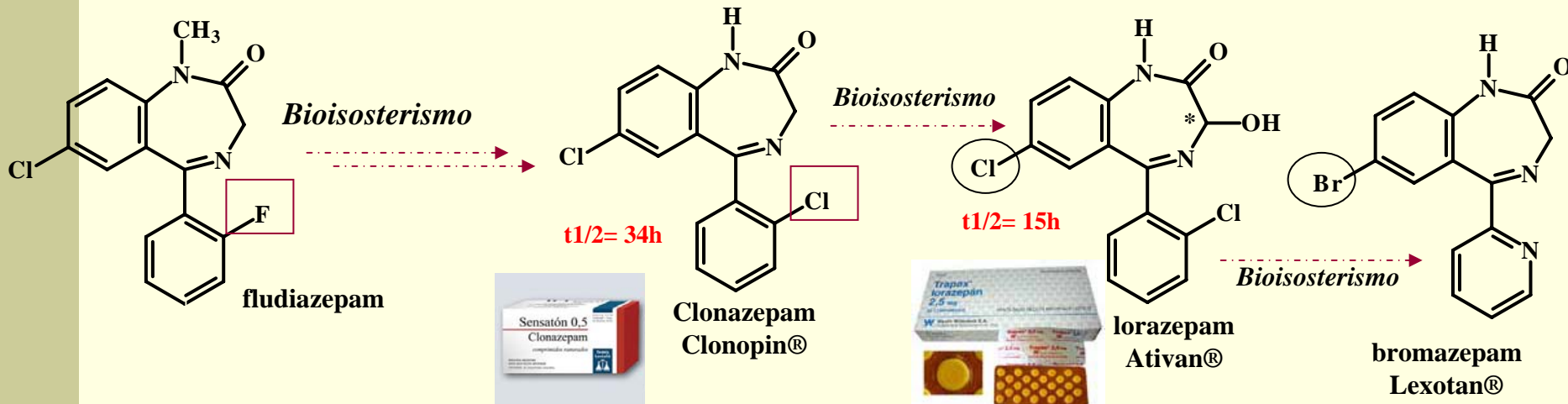


Bioisosterismo



# Planejamento de Fármacos: Otimização Protótipo Sintético

## Benzodiazepínicos: Ansiolíticos



Anel B essencial p/atividade;

Anel A favorece interações  $\pi$ - $\pi$ -stacking;  
Anel C grupo de ancoragem, contribuindo com interações hidrofóbicas com o biorreceptor;  
Substituições em C-4' resulta diminuição da atividade;

Substituições com grupos e<sup>-</sup> retiradores em C-7 resulta em aumento da atividade;

Substituições com grupos e<sup>-</sup> retiradores em C-2 resulta em aumento da atividade;

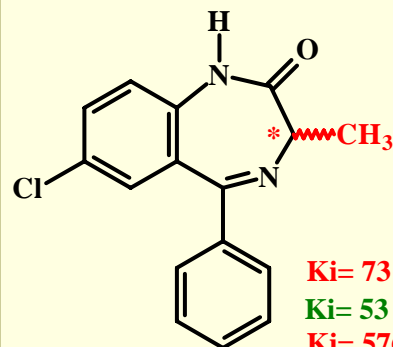
Substituições em C-1, C-3 são benéficas para a atividade;

Presença de grupo aceptor de lig. H no mesmo plano do anel A.

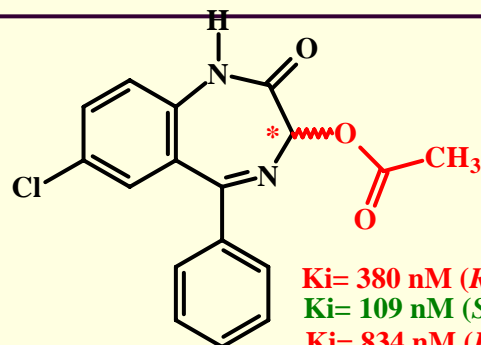


# Planejamento de Fármacos: Otimização Protótipo Sintético

## Benzodiazepínicos: Ansiolíticos

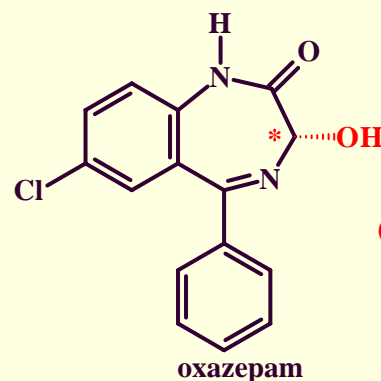


$K_i = 73 \text{ nM (R,S)}$   
 $K_i = 53 \text{ nM (S)}$   $IC_{50} = 78 \text{ nM (S)}$   
 $K_i = 5760 \text{ nM (R)}$   $IC_{50} = >10000 \text{ nM (R)}$

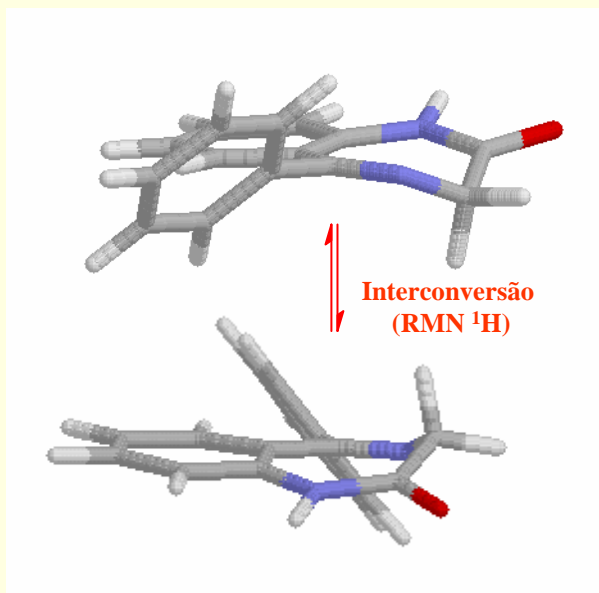
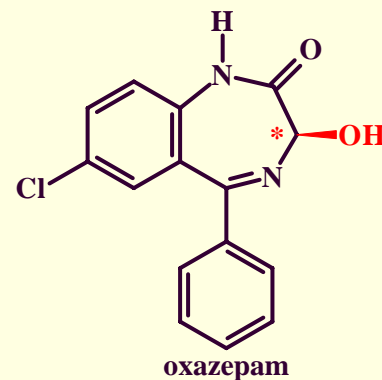


$K_i = 380 \text{ nM (R,S)}$   $IC_{50} = 95 \text{ nM (S)}$   
 $K_i = 109 \text{ nM (S)}$   
 $K_i = 834 \text{ nM (R)}$   $IC_{50} = 520 \text{ nM (R)}$

Hidrólise estereosseletiva  
in vivo

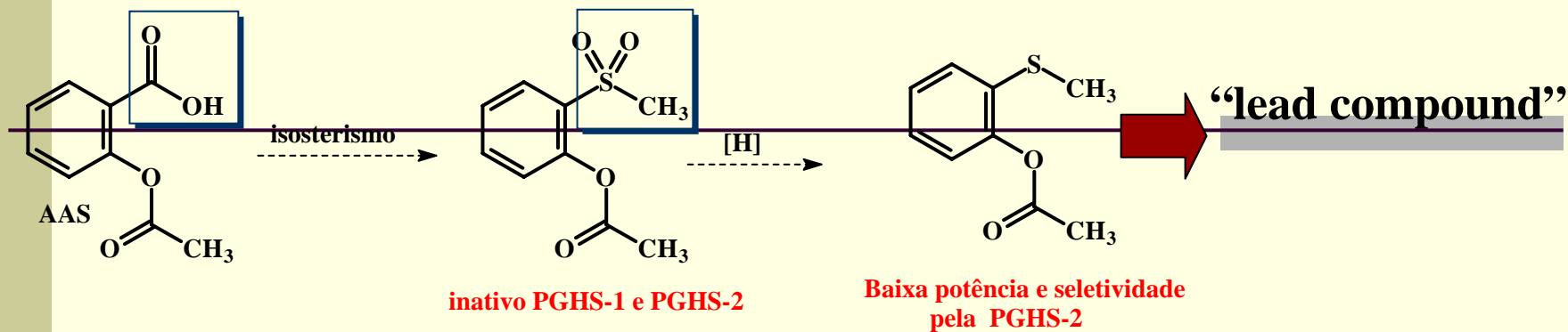


$(S) \gg (R)$

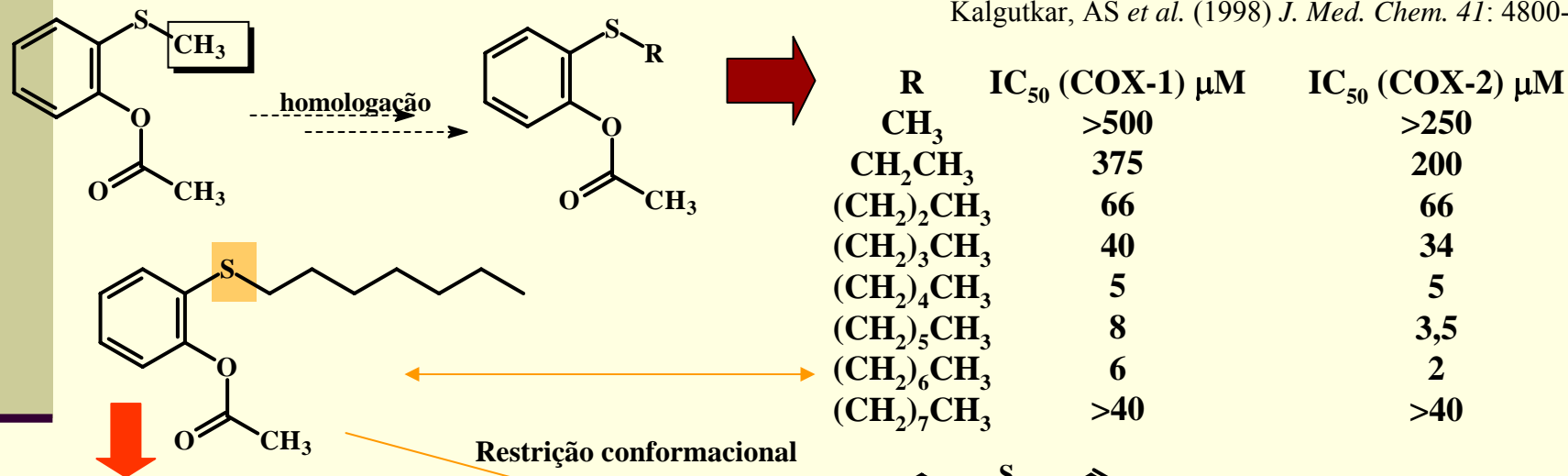




# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético

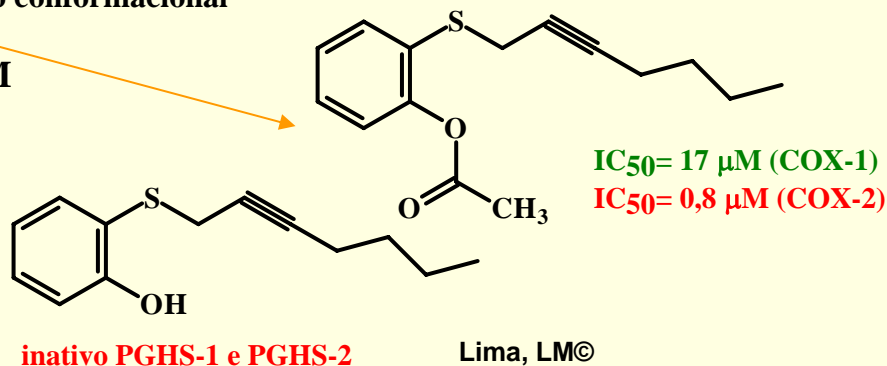


Kalgutkar, AS *et al.* (1998) *J. Med. Chem.* 41: 4800-4818



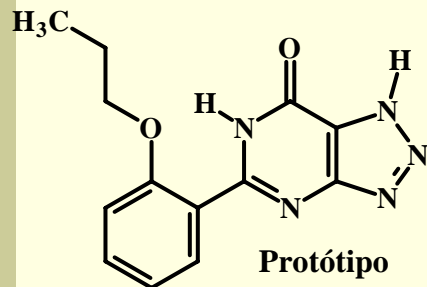
Restrição conformacional

	IC <sub>50</sub> (COX-1) μM	IC <sub>50</sub> (COX-2) μM
SO	>40	>40
SO <sub>3</sub>	>40	>40
CH <sub>2</sub>	>40	>40
O	>40	>40
NHCH <sub>3</sub>	>40	>40
Se	12	12



Lima, LM©

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético



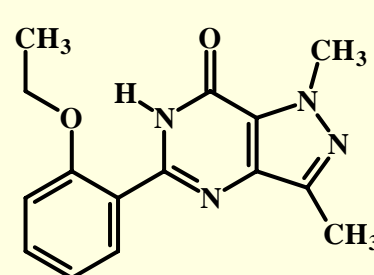
Protótipo

zaprinast (1970's; antialérgico)  
inibidor não seletivo de PDE-5

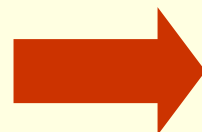
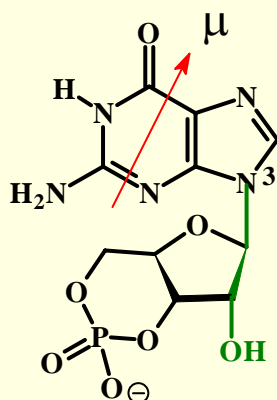
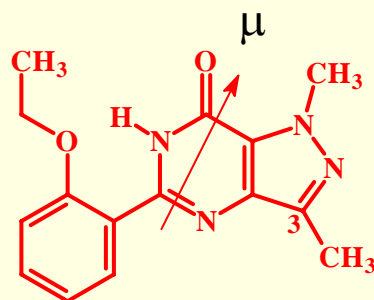
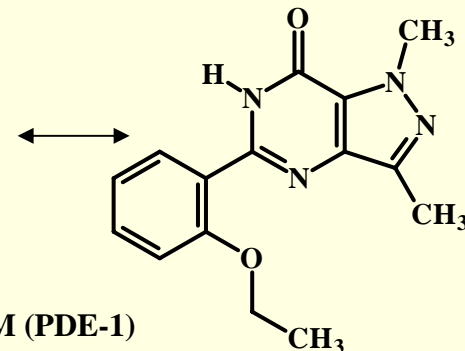
↓  
vasodilatador *in vitro*  
↓ PA em cachorros anestesiados

*bioisosterismo*  
*homologação*

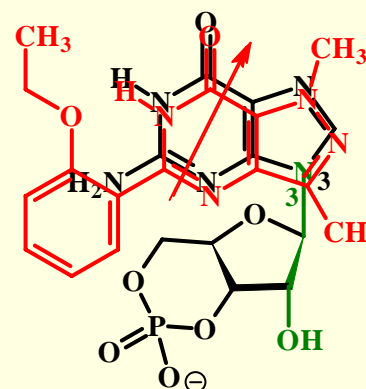
IC<sub>50</sub> = 9400 nM (PDE-1)  
IC<sub>50</sub> = >100 μM (PDE-3)  
IC<sub>50</sub> = 2000 nM (PDE-5)



IC<sub>50</sub> = 3300 nM (PDE-1)  
IC<sub>50</sub> = >100 μM (PDE-3)  
IC<sub>50</sub> = 330 nM (PDE-5)

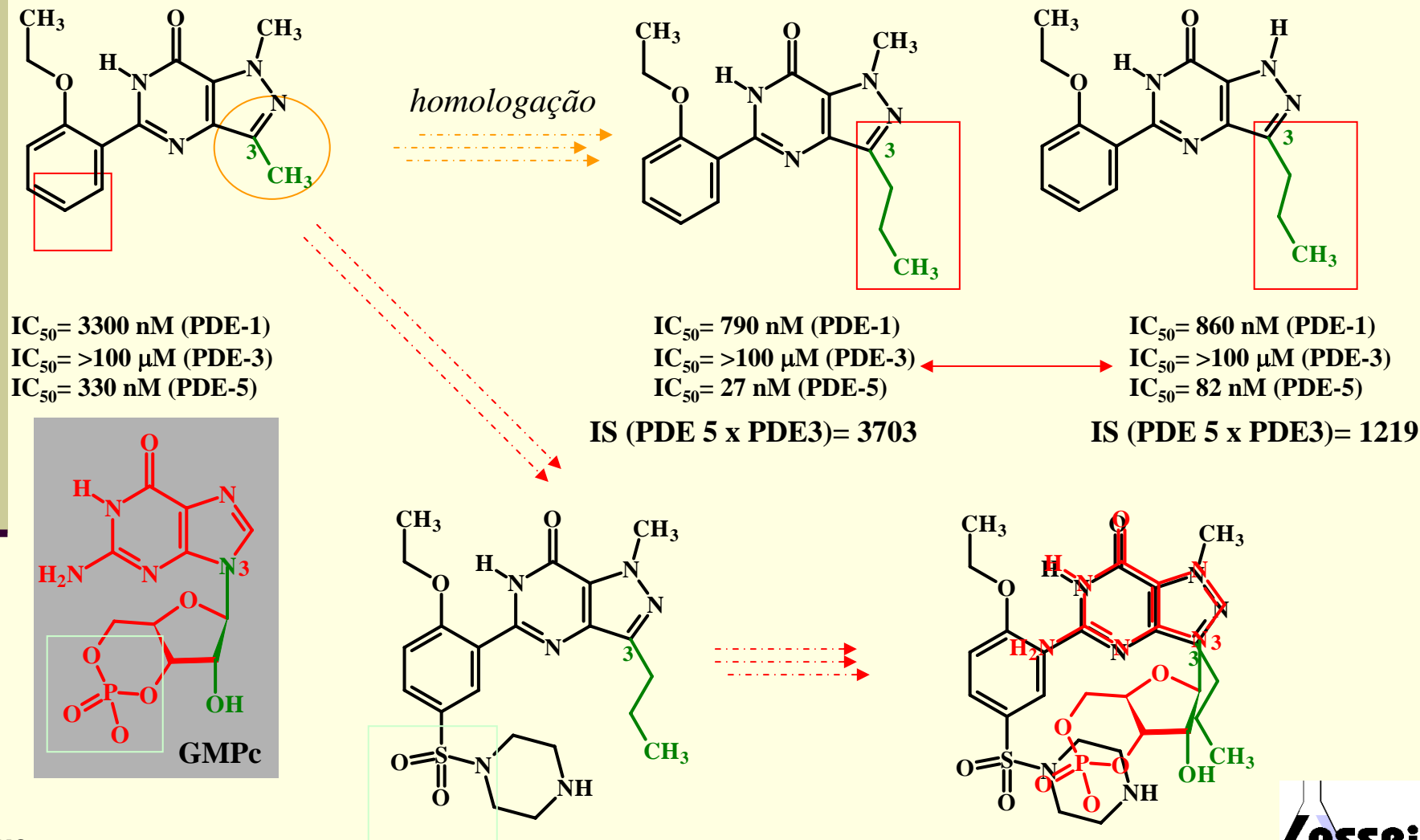


Modelagem  
Molecular

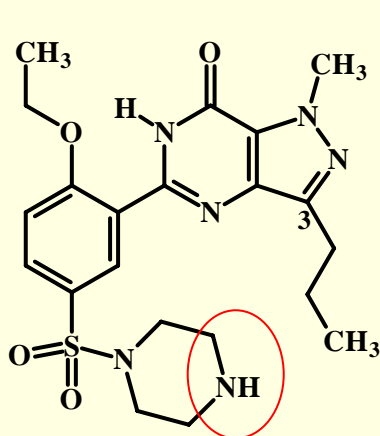


*Novas modificações*

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético

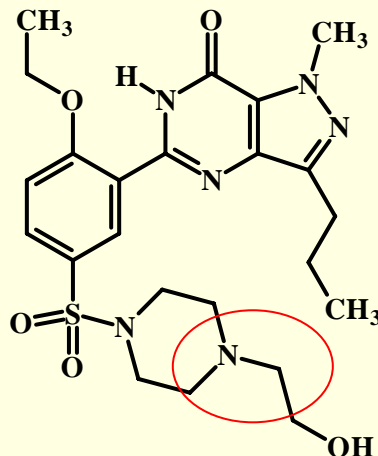


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético



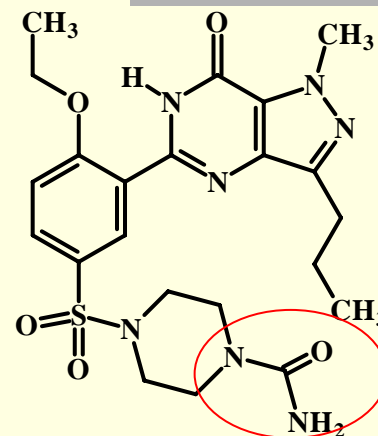
$IC_{50}$  = 390 nM (PDE-1)  
 $IC_{50}$  = >100  $\mu$ M (PDE-3)  
 $IC_{50}$  = 5,7 nM (PDE-5)

IS (PDE 5 x PDE3) = 17.543  
 IS (PDE 5 x PDE1) = 68



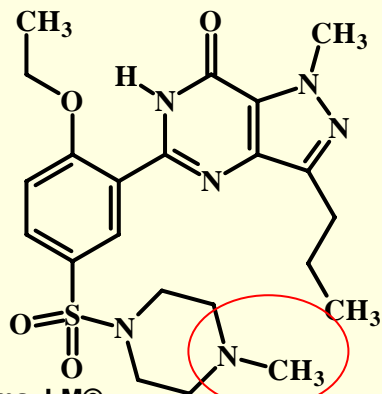
$IC_{50}$  = 460 nM (PDE-1)  
 $IC_{50}$  = 62000 nM (PDE-3)  
 $IC_{50}$  = 1,9 nM (PDE-5)

IS (PDE 5 x PDE3) = 32.631  
 IS (PDE 5 x PDE1) = 242



$IC_{50}$  = 110 nM (PDE-1)  
 $IC_{50}$  = 3400 nM (PDE-3)  
 $IC_{50}$  = 2,1 nM (PDE-5)

IS (PDE 5 x PDE3) = 1619  
 IS (PDE 5 x PDE1) = 52



$IC_{50}$  = 260 nM (PDE-1)  
 $IC_{50}$  = 65000 nM (PDE-3)  
 $IC_{50}$  = 3 nM (PDE-5)

IS (PDE 5 x PDE3) = 21.666  
 IS (PDE 5 x PDE1) = 86

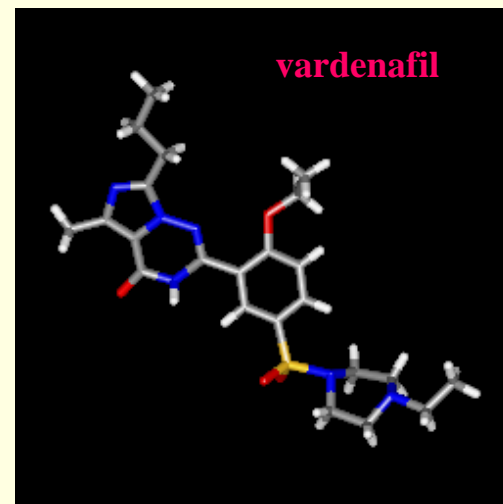
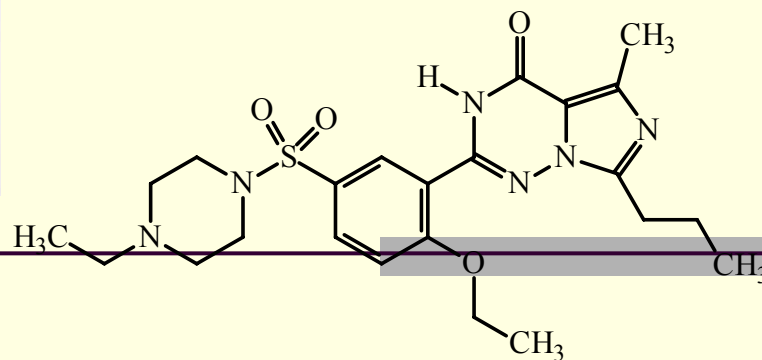
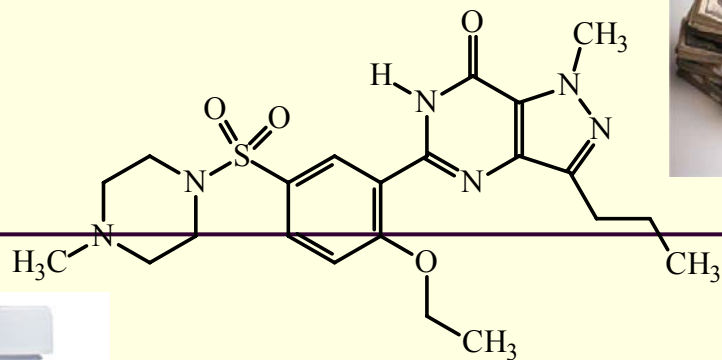
**Sildenafil**  
**Viagra®**  
 Pfizer, 1998



$t_{1/2}$  = 4h, metabolizada pela  
 CYP450 3A4 e CYP450 2C9  
 (N e O-demeyilação)  $\Rightarrow$  metabólitos  
 ativos

Apoptose celular  $\Rightarrow$  morte  
 retina e córnea

$K_i$  = 33 nM (PDE6)  
 $K_i$  = 3,5 nM (PDE5)





# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético

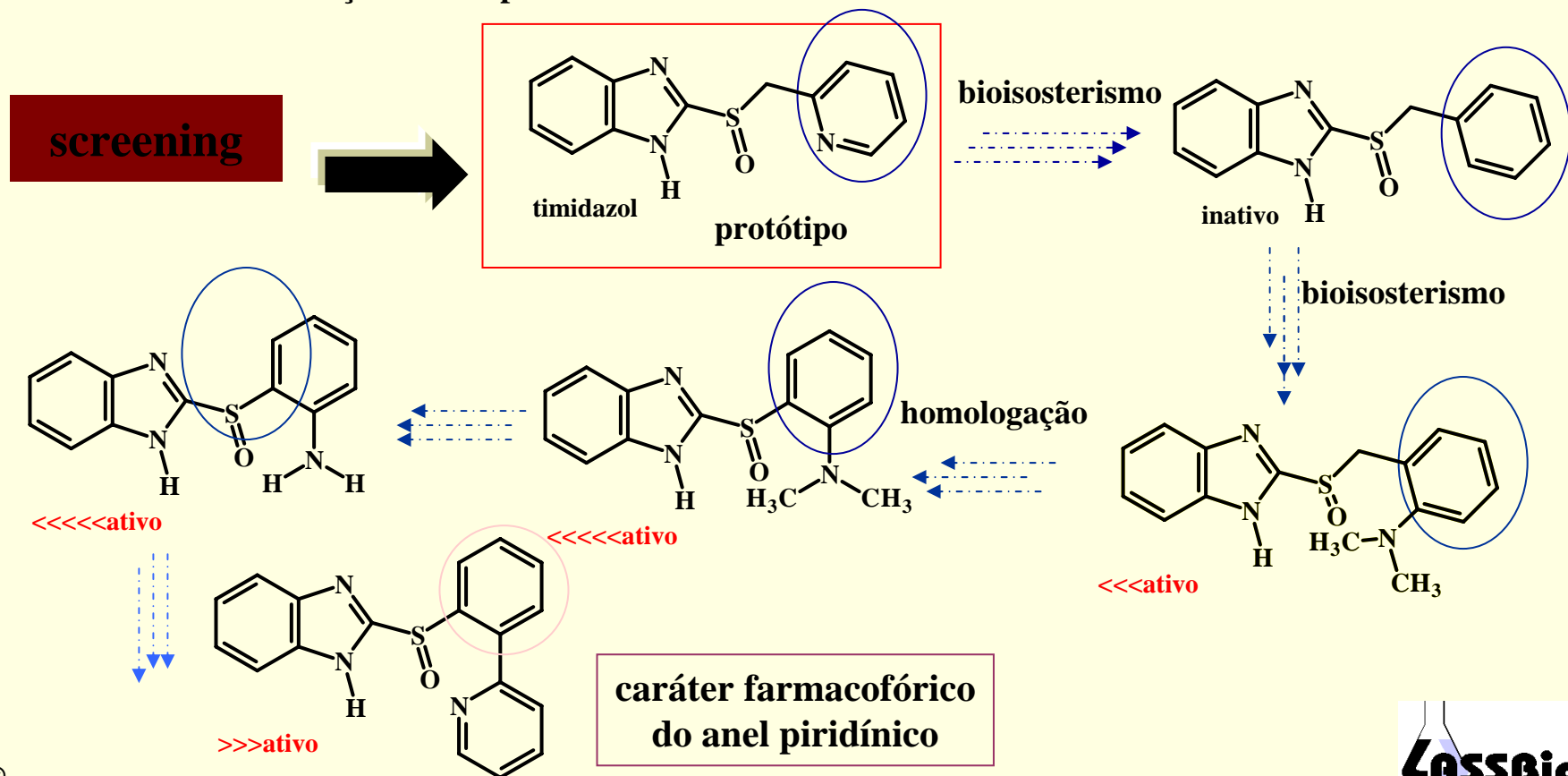
## Toxicidade Seletiva: Inibidores da $H^+/K^+$ -ATPase

### Histórico

1970's (Suíça, laboratórios AB Hässle)  $\Rightarrow$  Programa de screening visando identificação de compostos inibidores da secreção gástrica  $\Rightarrow$  Identificação do protótipo timoprazol.

1970's  $\Rightarrow$  Descoberta da  $H^+/K^+$ -ATPase  $\Rightarrow$  Criação de protocolos farmacológicos para identificar a inibição da bomba de próton.

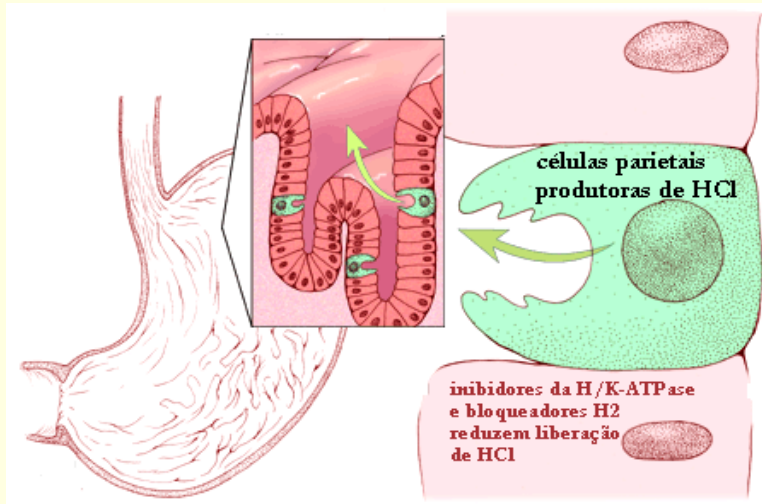
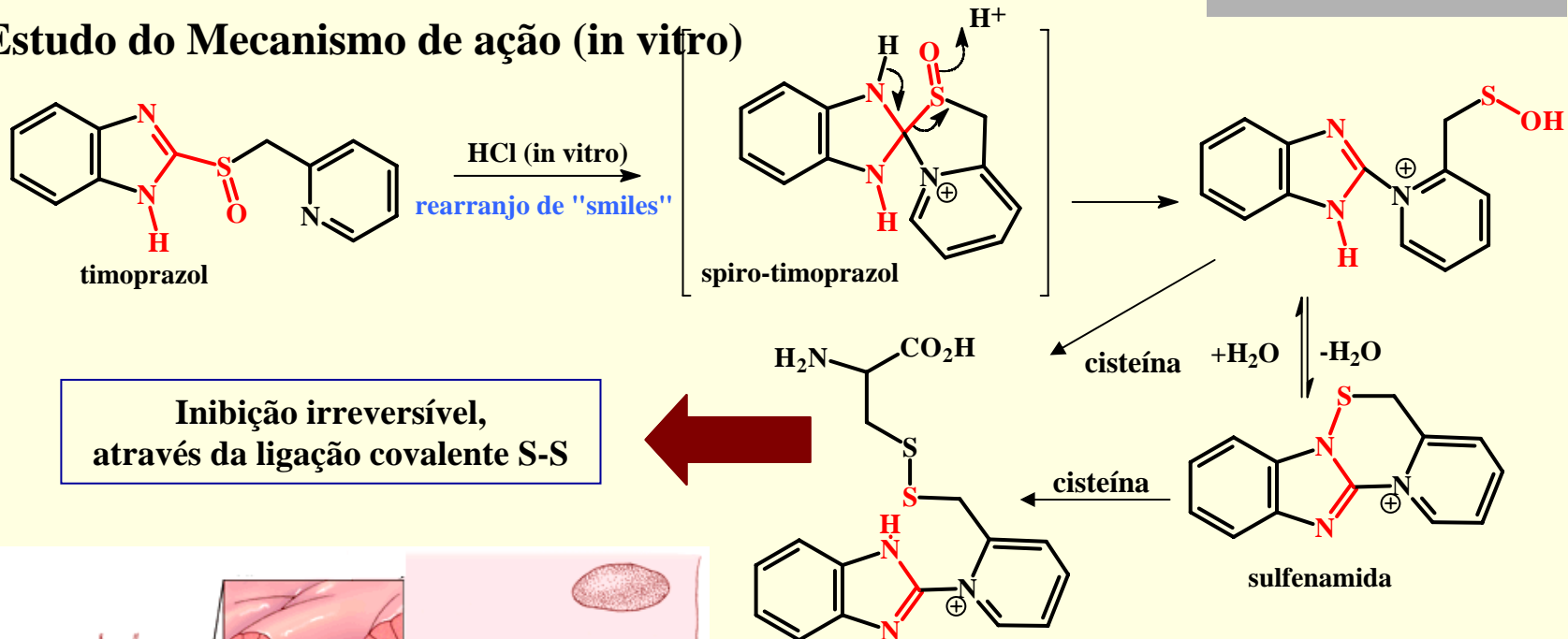
1980's  $\Rightarrow$  Comercialização da omeprazola



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético

## Toxicidade Seletiva: Inibidores da $H^+/K^+-ATPase$

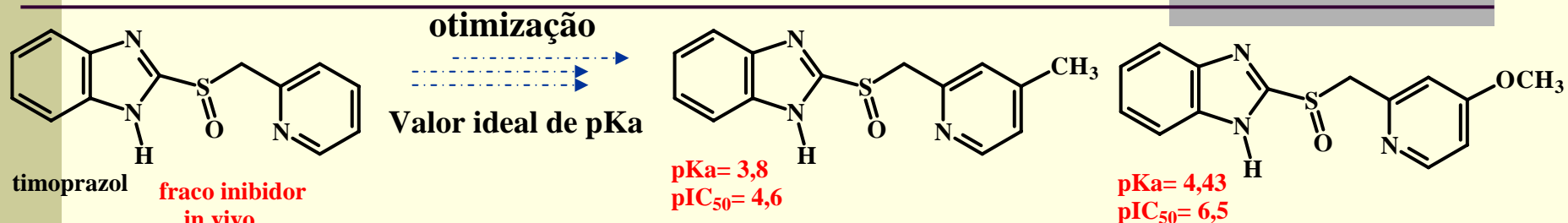
### Estudo do Mecanismo de ação (in vitro)



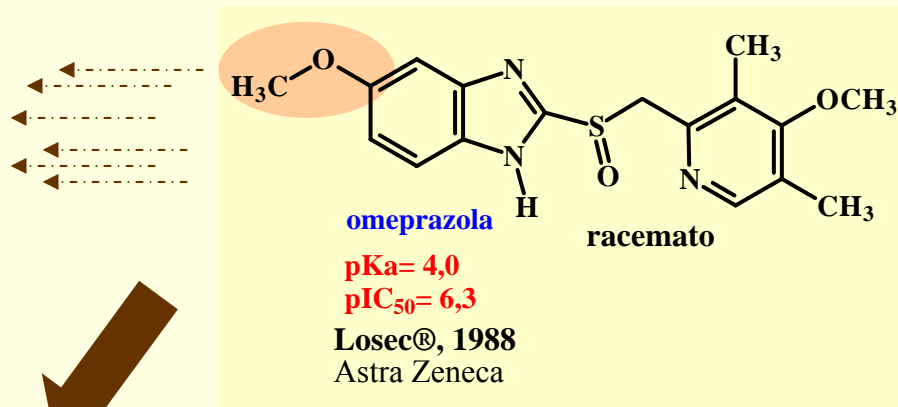
A seletividade dos inibidores irreversíveis da  $H^+/K^+-ATPase$  reside no fato das espécies reativas serem formadas apenas no interior de células parietais

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético

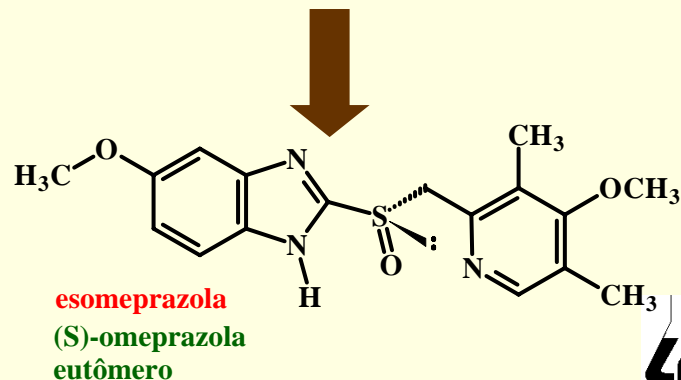
## Toxicidade Seletiva: Inibidores da $H^+/K^+-ATPase$



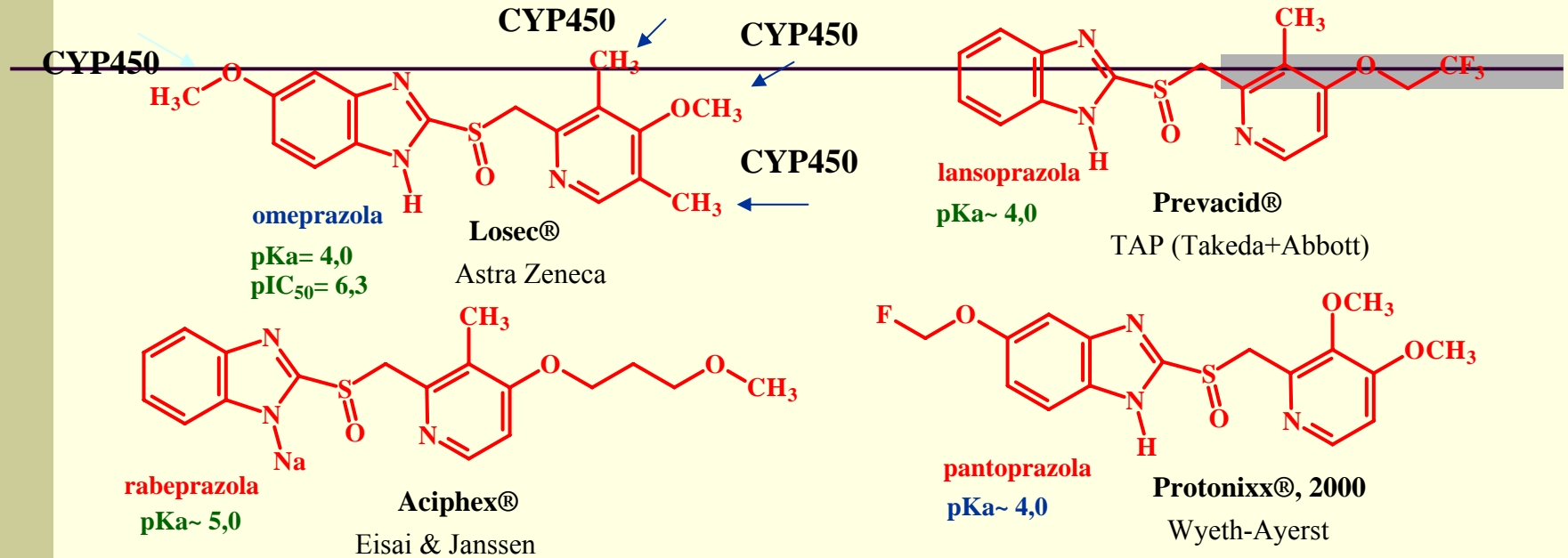
↓eletrofilicidade  
anel benziimidazol⇒evita  
ocorrência de rearranjo de “smiles”  
em pH neutro⇒Garante seletividade



**Indicação terapêutica: úlcera gástrica,  
Úlcera duodenal, refluxo gastroesofágico  
e síndrome de Zollinger-Ellison**  
**Biodisponibilidade ~70%; t<sub>1/2</sub>= 30 a 90 min**  
**95% ligação à proteínas plasmáticas**  
**Inibidor Enzimático (CYP450)**



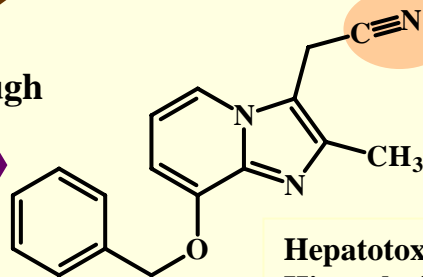
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Otimização de Protótipo Sintético



## Inibidores competitivos da $H^+/K^+$ -ATPase

Schering Phough

1980's

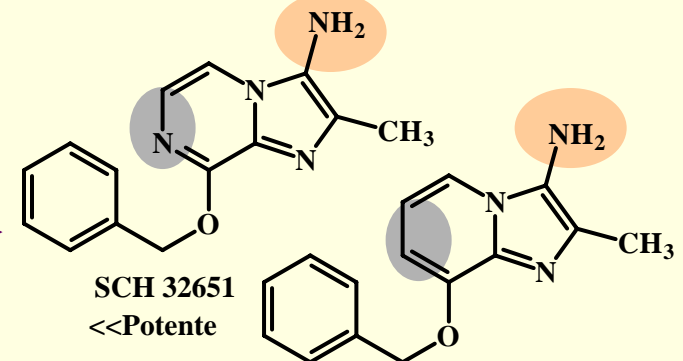


SCH 28080

Inibidor competitivo  
Da  $H^+/K^+$ -ATPase

Hepatotoxicidade  
Hiperplasia da  
Mucosa gástrica

otimização



SCH 32651  
<<Potente

SCH 32653  
<<Potente



# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

Otimização de Protótipo  
Sintético

### Planejamento Racional

Abordagem  
indireta

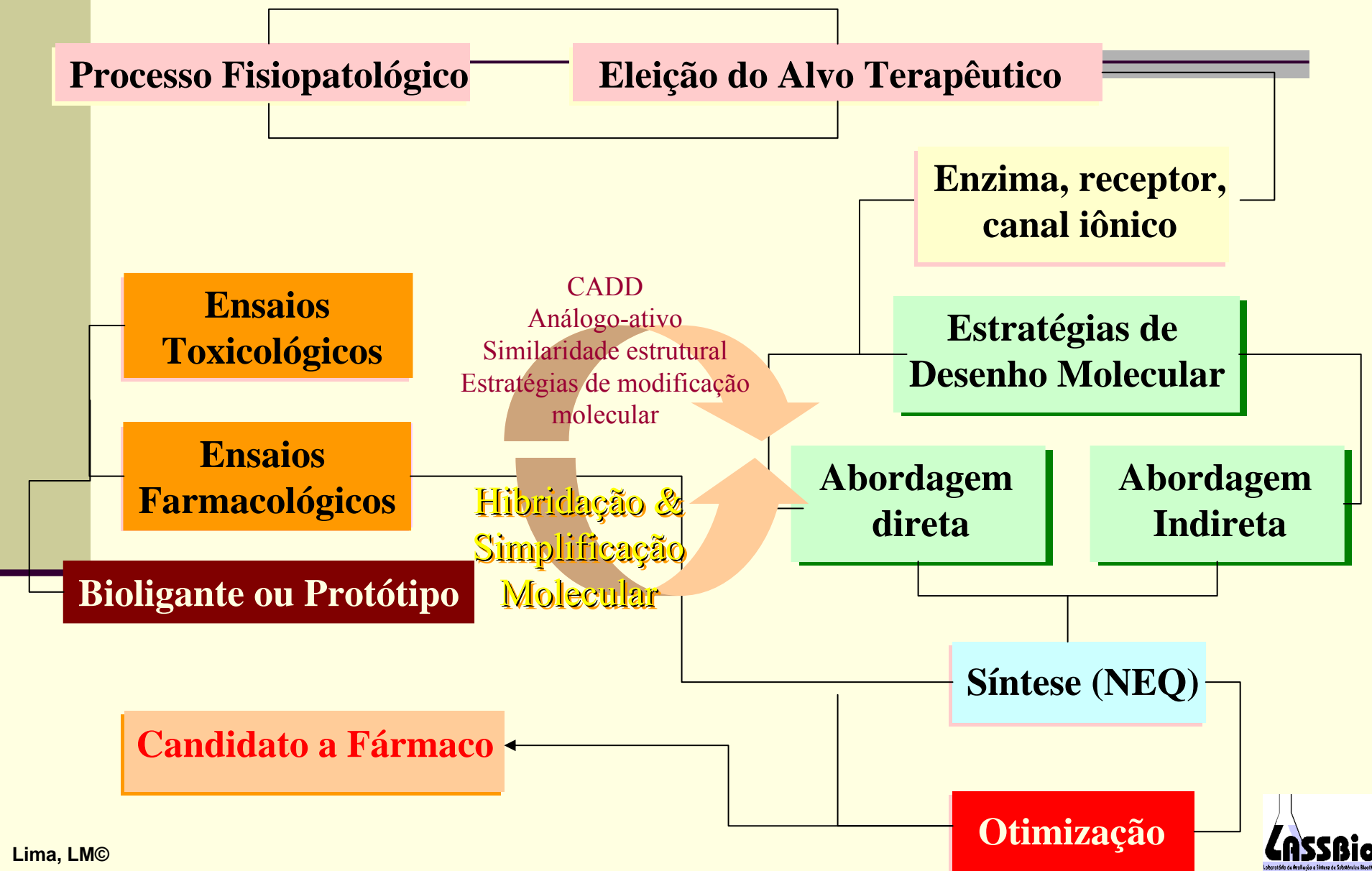
Abordagem  
direta

Mecanismo de Ação  
Pretendido ou  
Abordagem Fisiológica

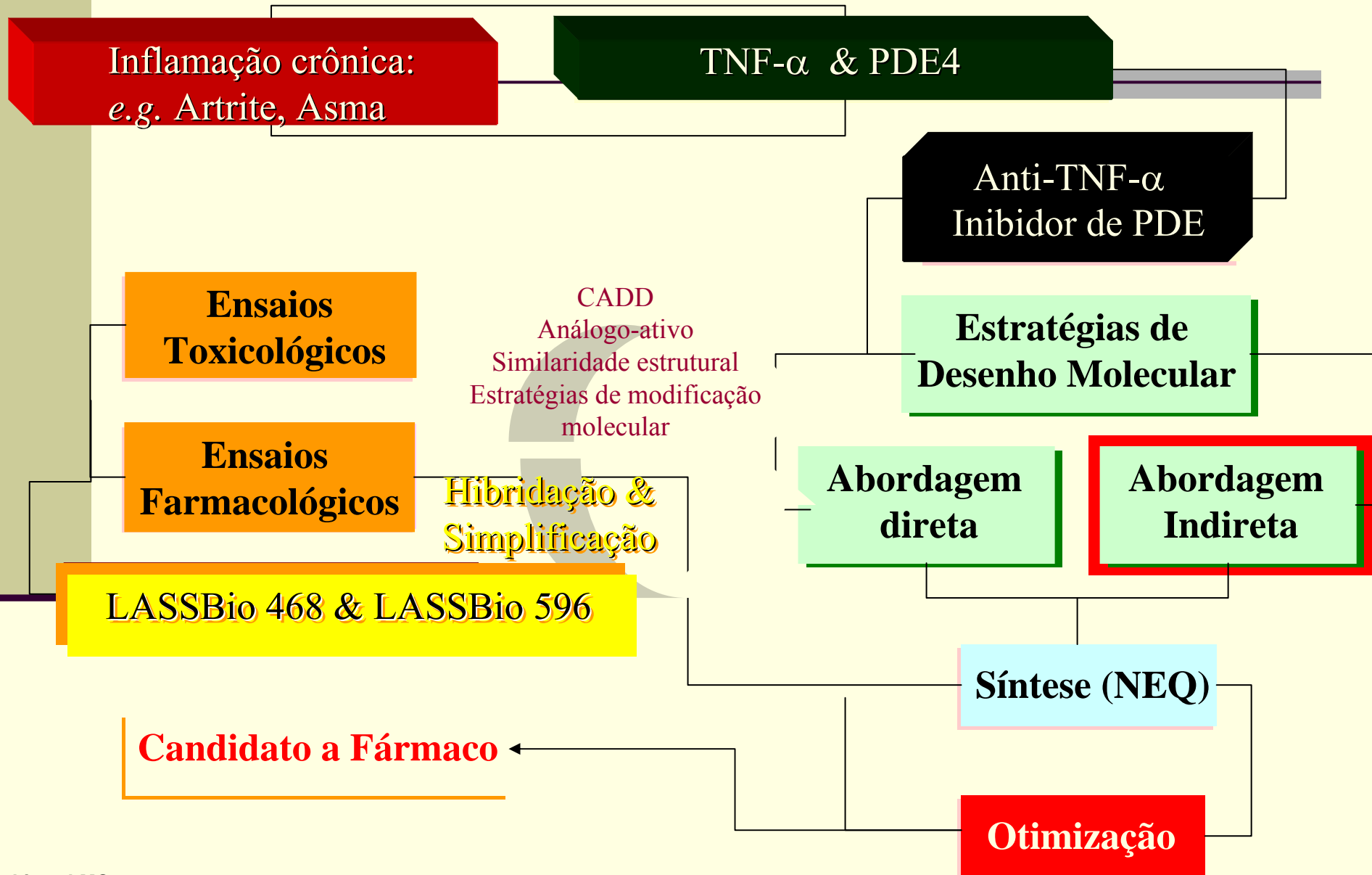
QC & HTS



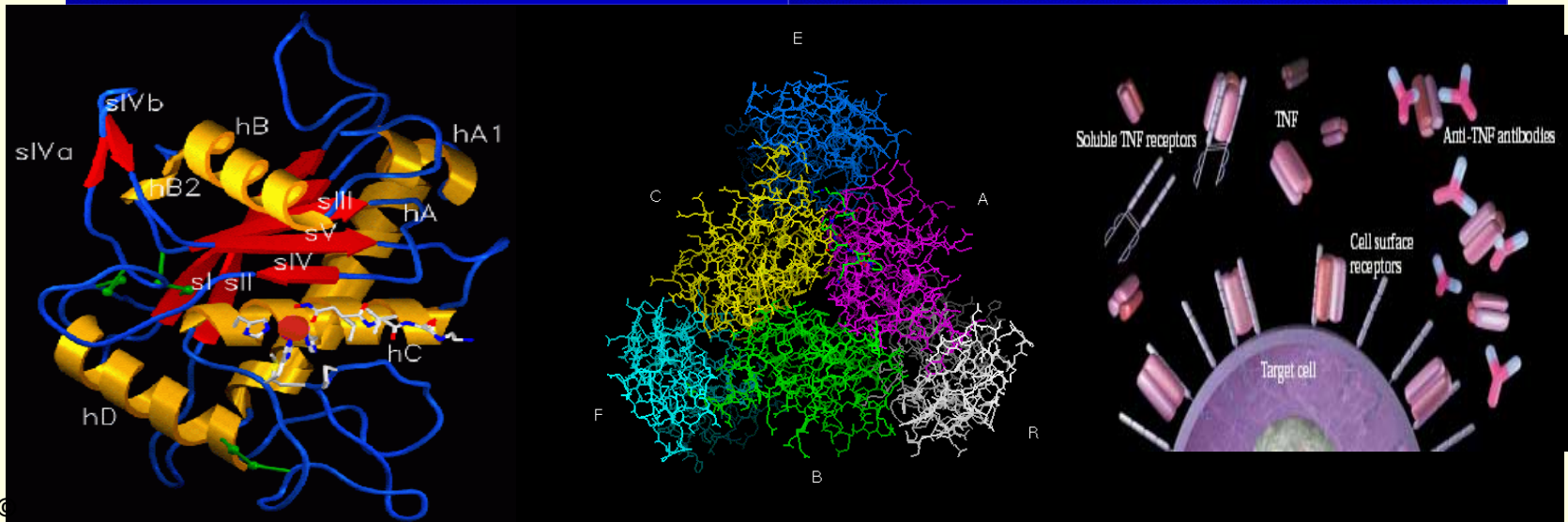
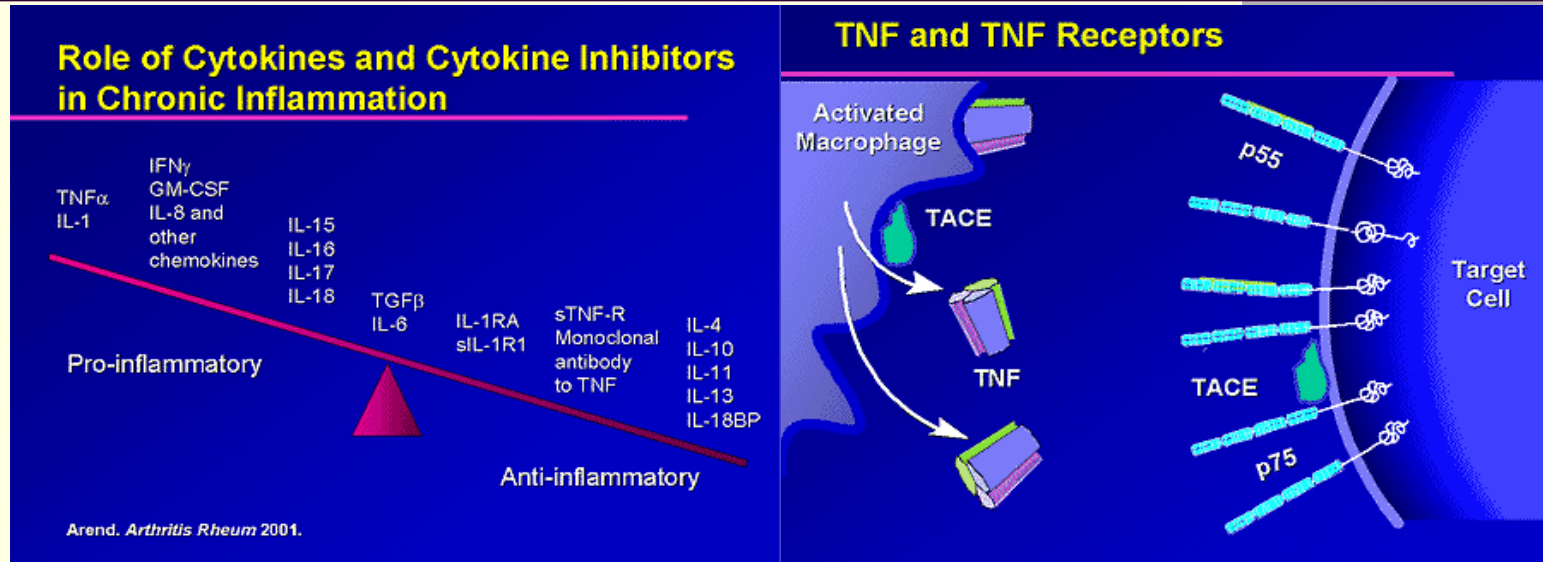
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido



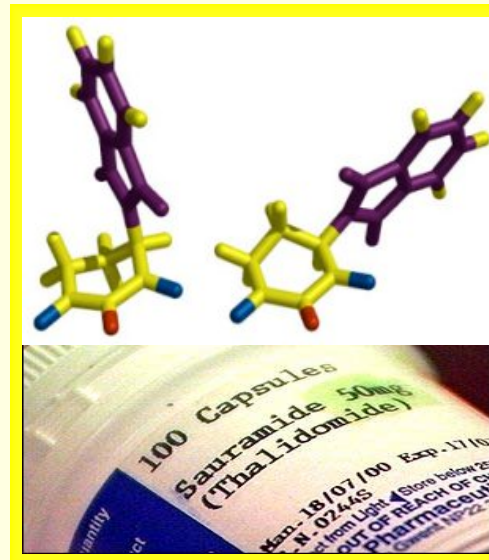
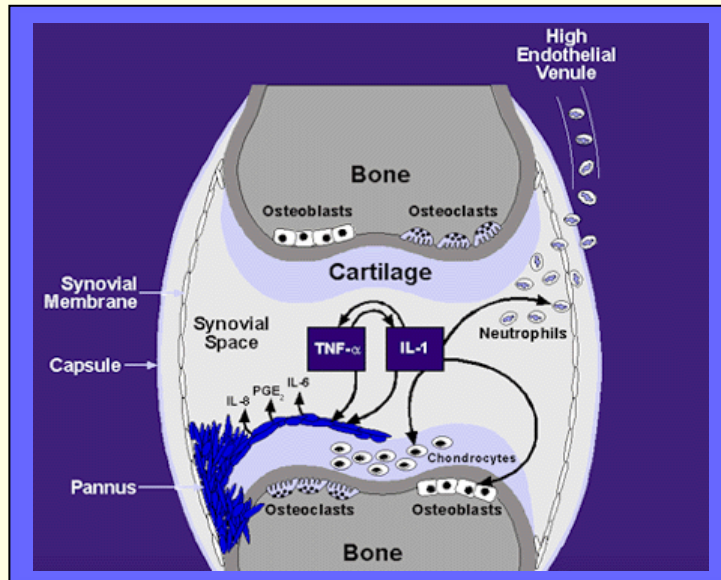
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido Eleição do Alvo Farmacológico



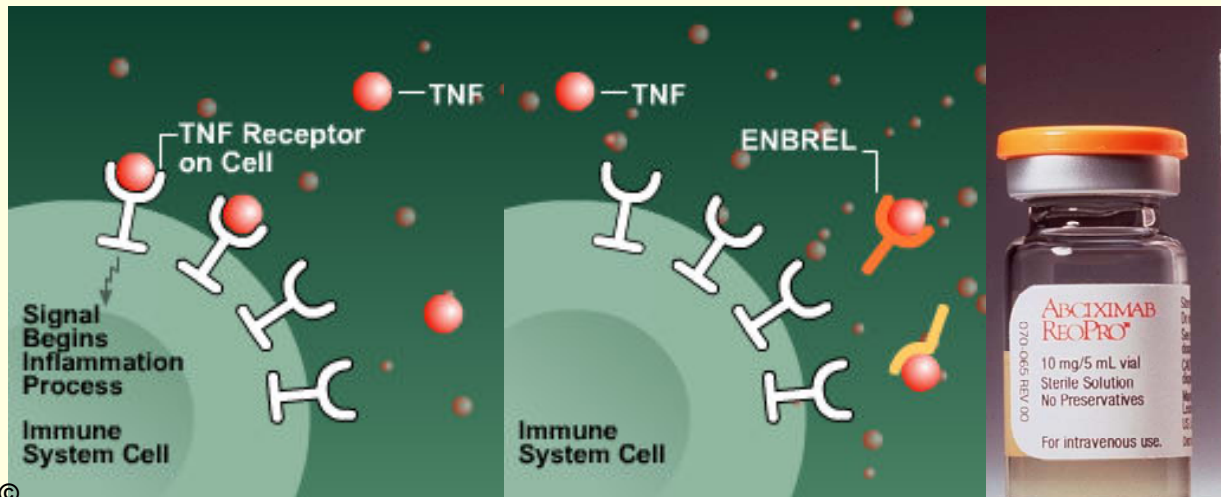
# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Mecanismo de Ação Pretendido

### Eleição do Alvo Farmacológico



Artrite



Enbrel®



# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Mecanismo de Ação Pretendido

### Eleição do Alvo Farmacológico

Família	Modulador	Especificidade pelo substrato (relativo ao Km*)	Localização	Inibidores
PDE1 $\alpha$	Ca <sup>+2</sup> /calmodulina	AMPc>GMPc	vias aéreas, músculo liso vascular, coração, fígado, rins, macrófagos	vimpocetina
PDE1 $\beta$	GMPc estimulada	AMPc=GMPc	vias aéreas, músculo liso vascular, coração, fígado, rins, macrófagos	vimpocetina
PDE2	GMPc estimulada	AMPc<GMPc	vias aéreas, músculo liso, coração, fígado, rins	EHNA
PDE3	GMPc inibida	AMPc=GMPc	vias aéreas, músculo liso vascular, coração, fígado, plaquetas, macrófagos, linfócitos T, células endoteliais	milrinona, enoximona
PDE4	AMPc específica	AMPc<<<GMPc	vias aéreas, músculo liso vascular, rins, coração, fígado, cérebro, monócitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, células endoteliais,	rolipram, nitroquazona
PDE5	GMPc específica	AMPc>>>GMPc	vias aéreas, músculo liso vascular, coração, cérebro, plaquetas, macrófagos e linfócitos T	zaprinast, sildenafil
PDE6	fotoreceptor	AMPc>>GMPc	retina	zaprinast, sildenafil
PDE7	AMPc específica		linfócitos T	
PDE8		AMPc<<<GMPc	desconhecido	
PDE9		AMPc>>>GMPc	desconhecido	
PDE10		AMPc=GMPc	desconhecido	
PDE11		AMPc=GMPc	Rins, fígado, traquéia, pâncreas, tireóide, etc.	zaprinast

\* Km= c



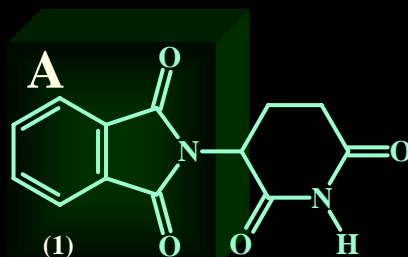
# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Mecanismo de Ação Pretendido

### Eleição do Alvo Farmacológico



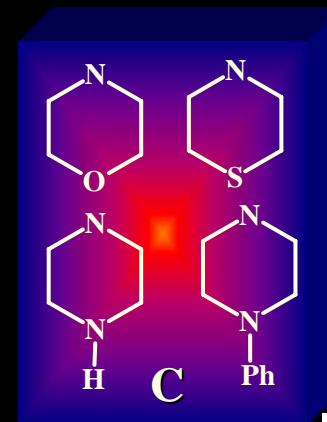
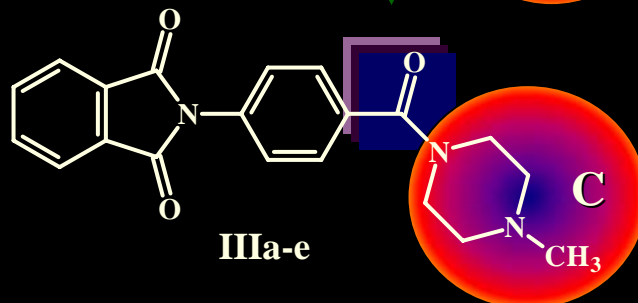
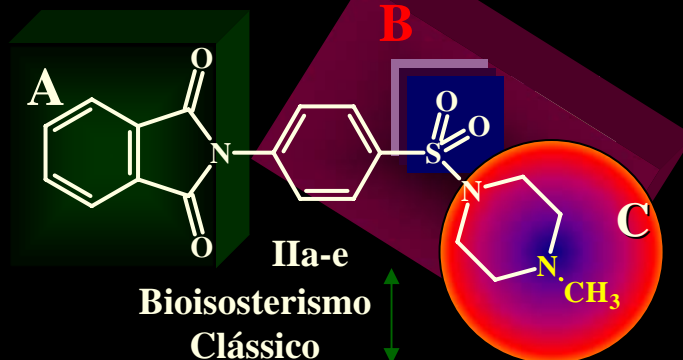
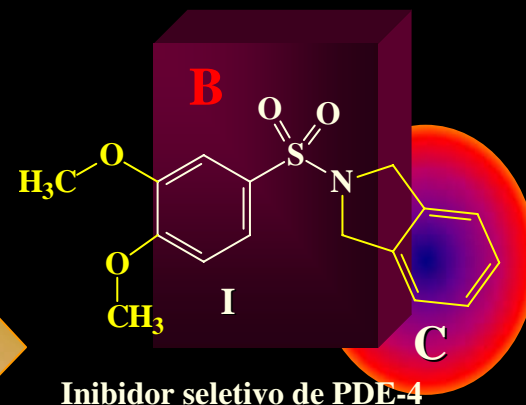
# Planejamento Estrutural



(R) Talidomida: Sedativo  
(S) Talidomida: teratogênica

**HIBRIDAÇÃO MOLECULAR**

**A + B**

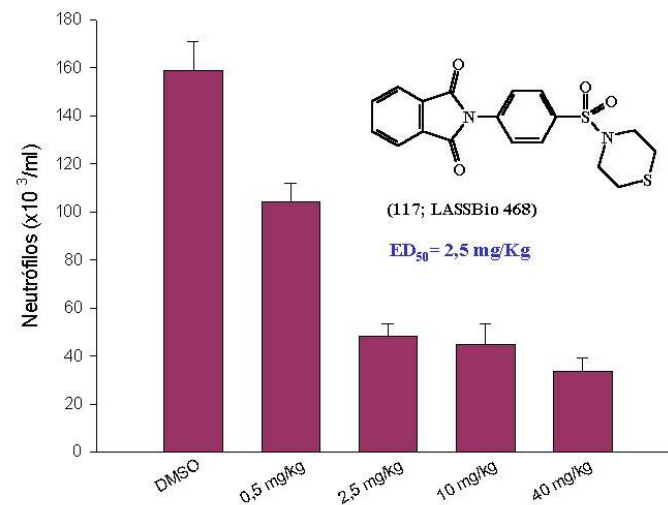
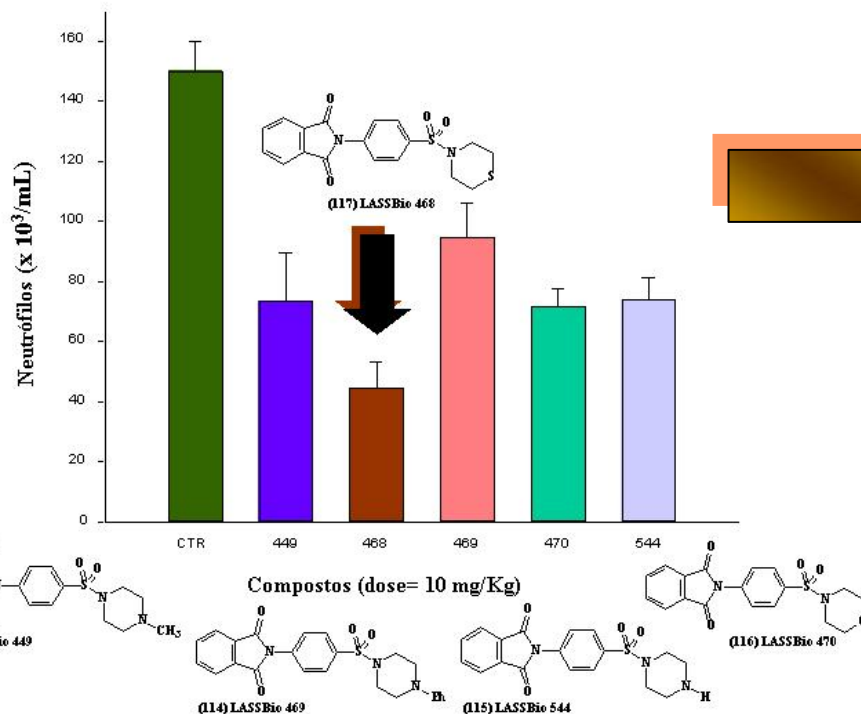


Antiinflamatórios  
Simbióticos  
PDEs & TNF $\alpha$

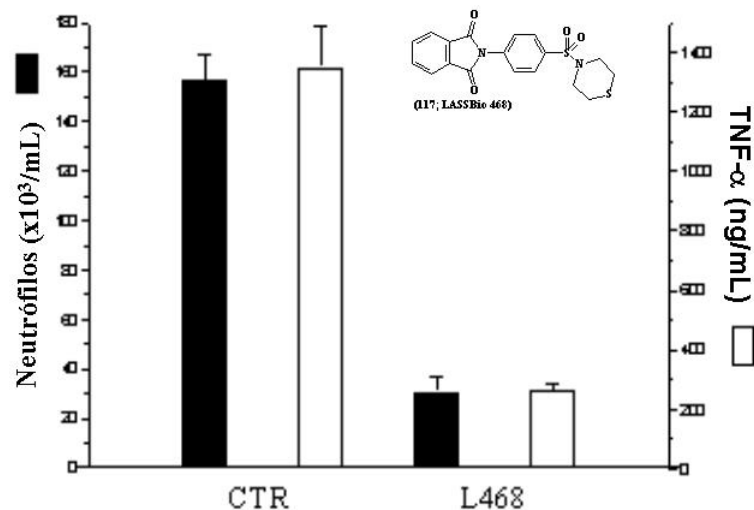
“lead-compound”

# Perfil Antiinflamtório

Ensaio de inibição da migração de neutrófilos em LBA de camundongos BALB/c tratados com LPS



LASSBio-Dept de Fármacos-Faculdade de Farmácia-UFRJ  
Dept Bioquímica Médica-ICB-UFRJ

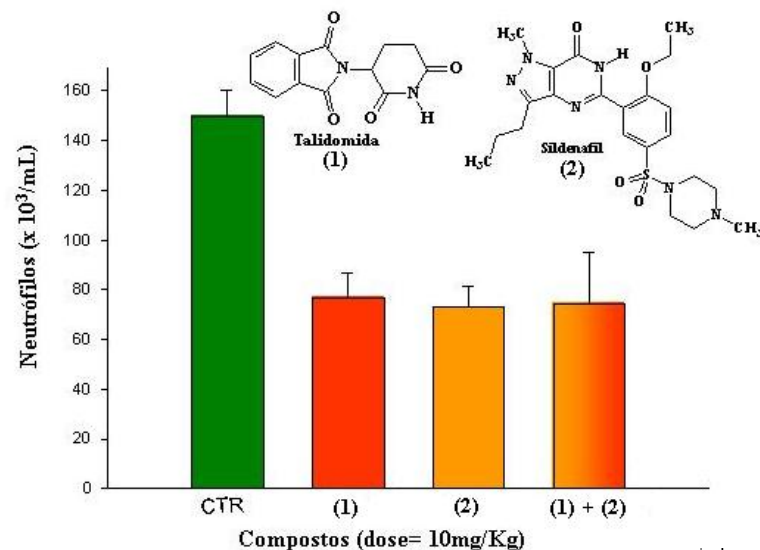


**Dosagem de TNF- $\alpha$  (ELISA)  
de LBA de camundongos  
tratados com LPS**

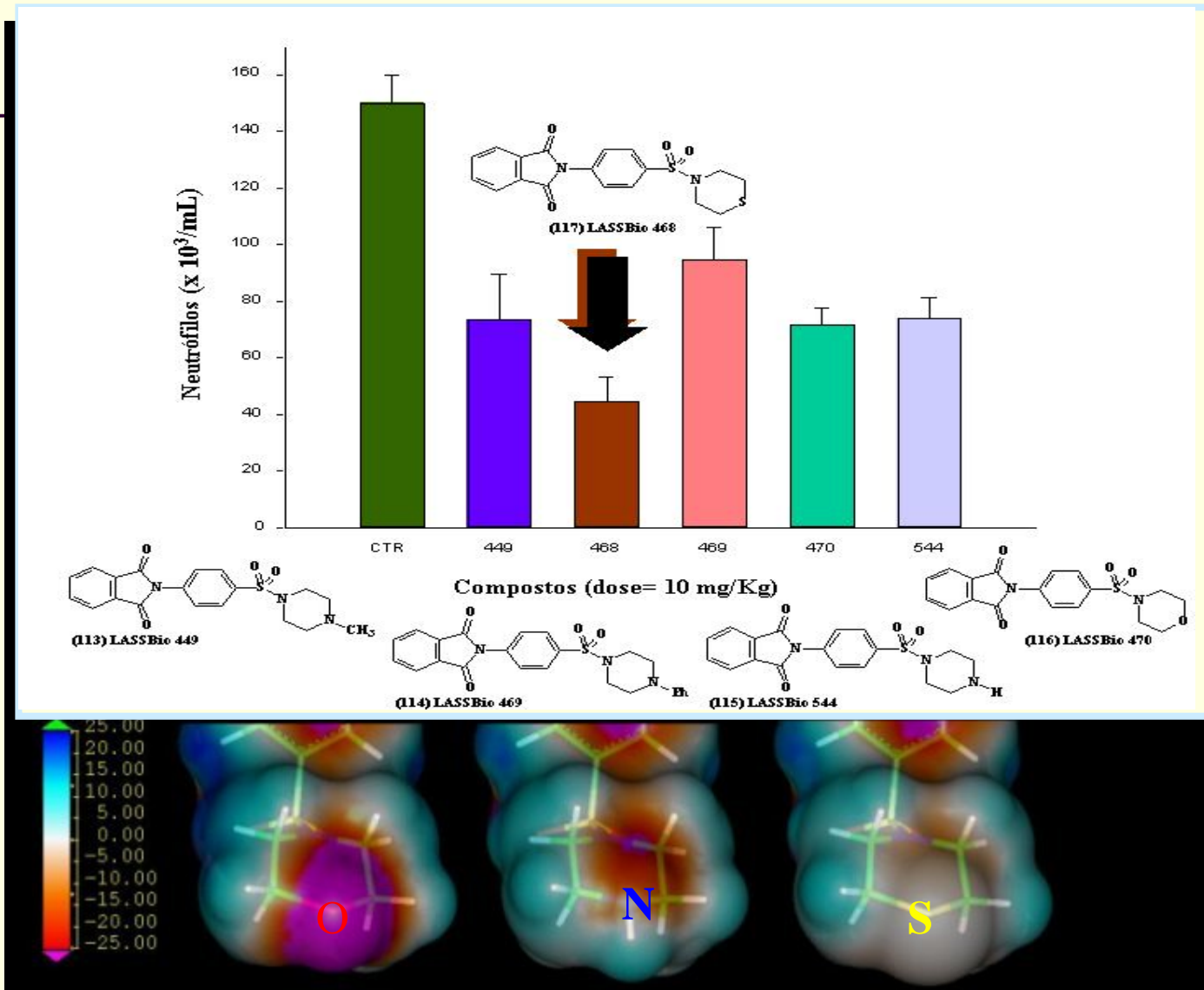
**Validação do planejamento  
racional**

**Bioensaio de inibição da infiltração de  
neutrófilos em camundongos BALB/c  
induzida por LPS**

**LASSBio 468 ca. 50%  
+ ativo que a talidomida**



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido



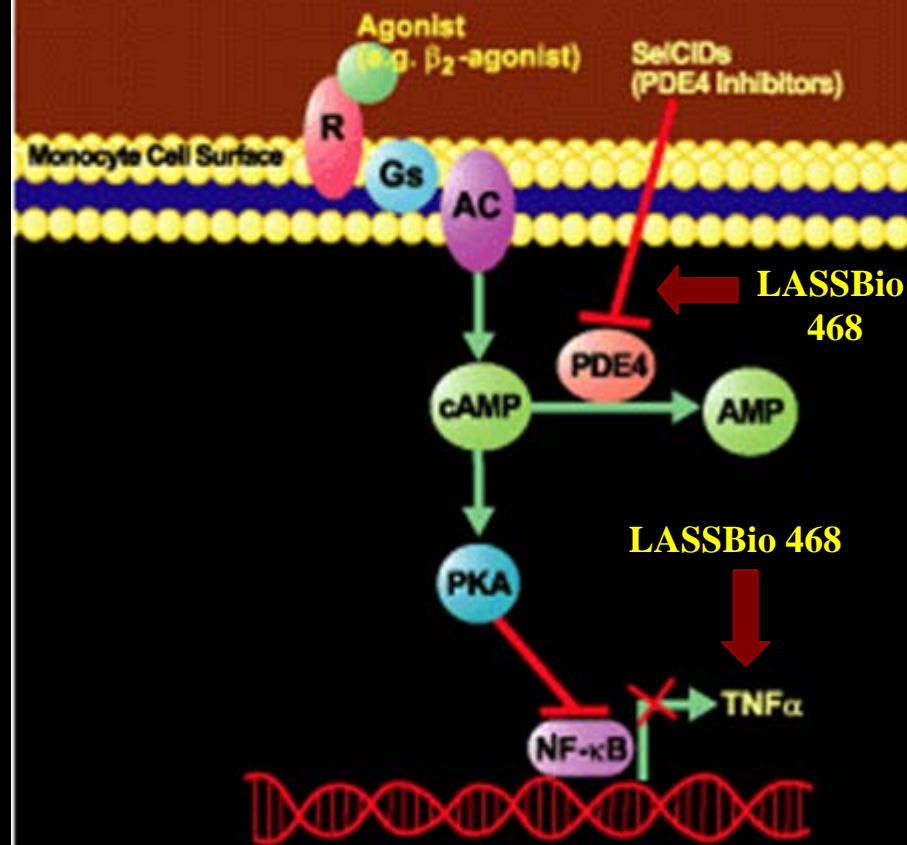
Sobreposição dos confôrmeros de menor energia dos derivados LASSBio 449, LASSBio 469, LASSBio 468, LASSBio 470 e LASSBio 544, calculados por métodos semiempíricos no programa Spartan 3.0.1. Mapeamento do potencial eletrostático, determinado no programa Insight II (Módulo Search Compare)

# Novo Protótipo de Agente Antiinflamatório Simbiótico

$ED_{50}$  2,5 mg/Kg  $TNF-\alpha$



Figure 1: PDE4 Inhibitors Block  $TNF\alpha$  Production.

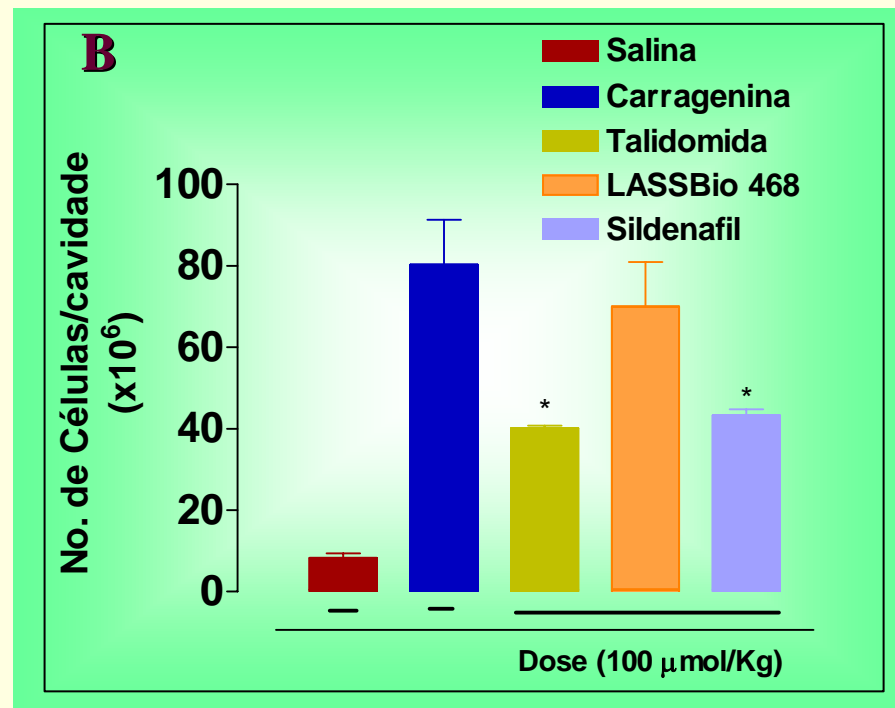
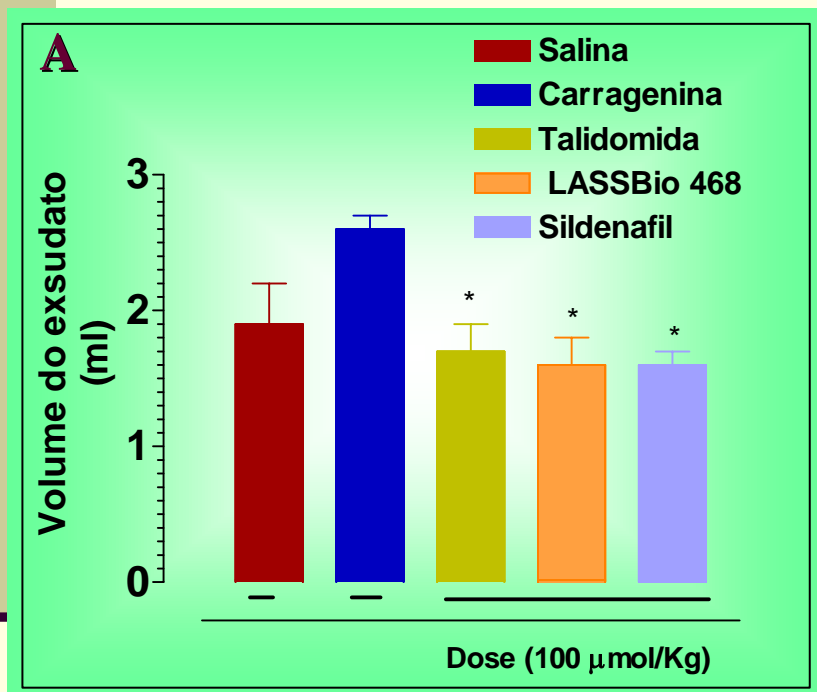


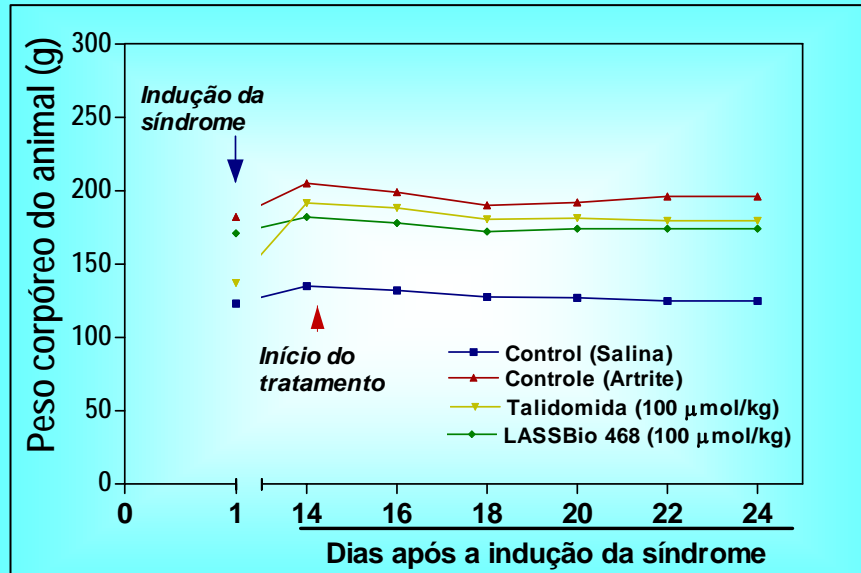
L. M. Lima, P. Castro, C. A. M. Fraga, C. Lugnier, V. L. G. de Moraes & E. J. Barreiro,  
“Synthesis and Anti-inflammatory Properties of Novels Thalidomide Derivatives,  
Structurally Designed as Anti- $TNF-\alpha$  Agent”, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 3067 (2002).



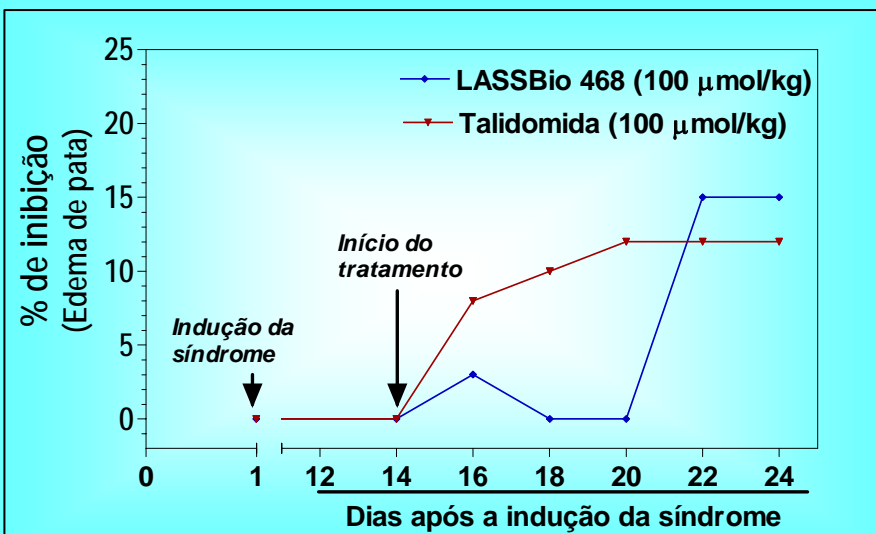
# Perfil Antiinflamatório

Ensaio de pleurisia em camundongos, induzida por carragenina. Parâmetros aferidos:  
inibição do volume de exsudato (A) e inibição da migração celular (B)





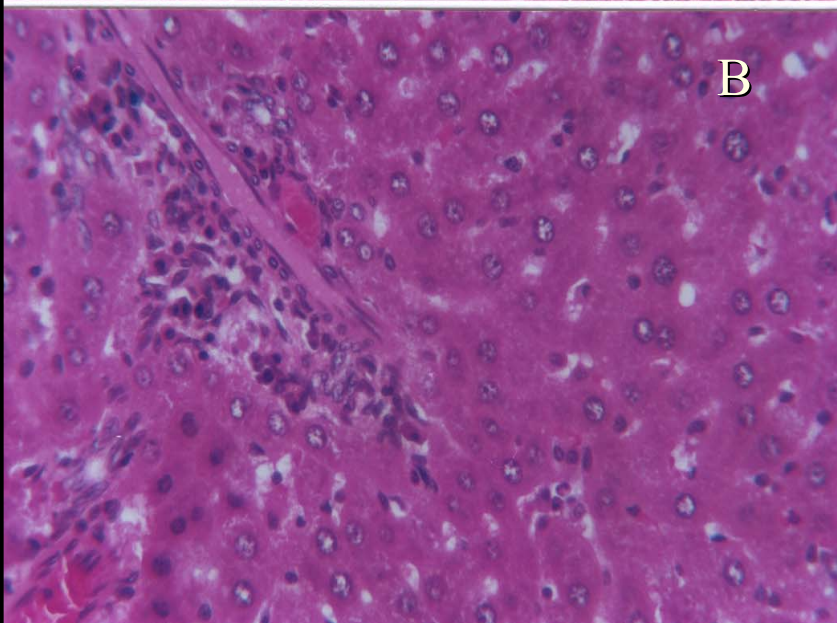
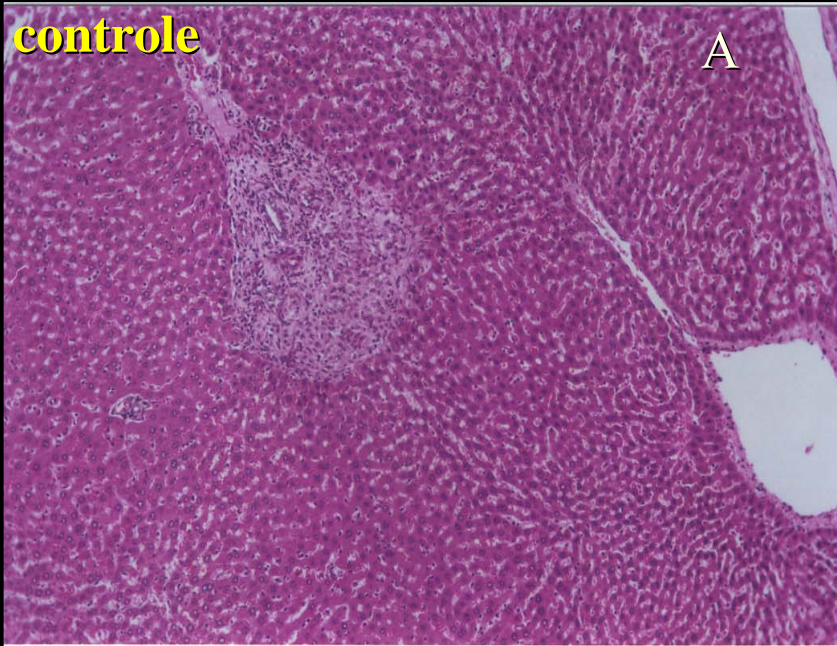
**Ensaio de Inflamação crônica:  
Artrite induzida por Adjuvante  
de Freud completo  
[1mg/animal (v=50 mL)].**



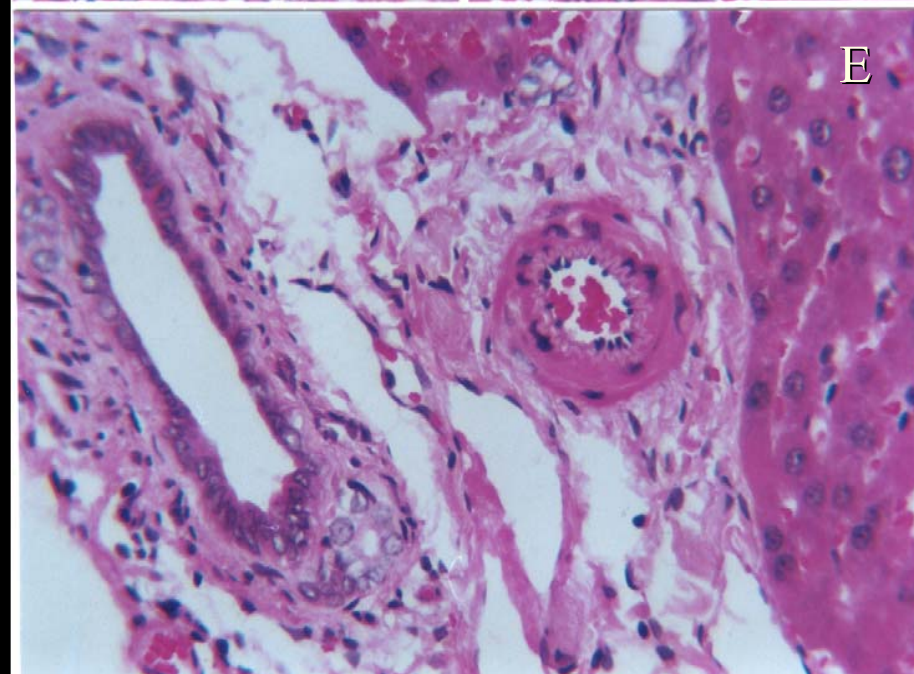
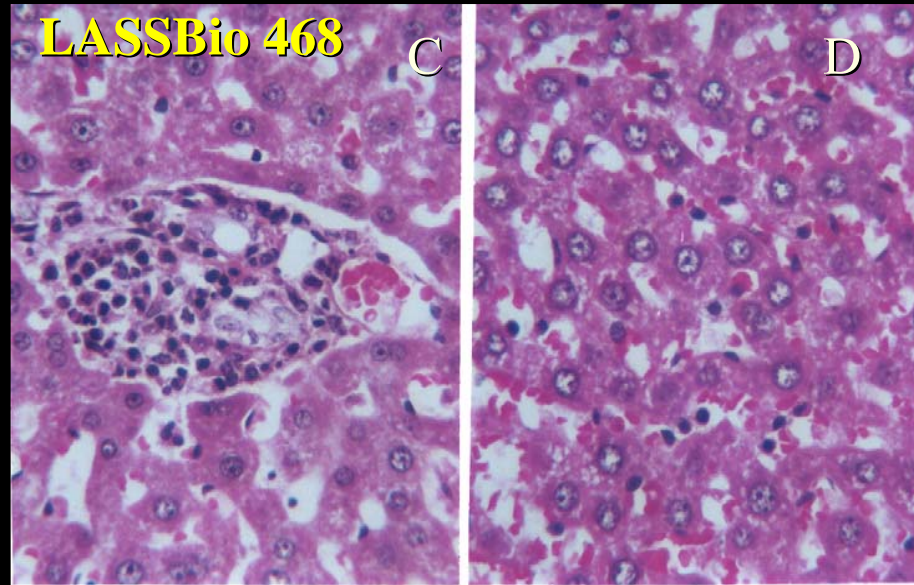
**LASSBio-Dept de Fármacos-Faculdade de Farmácia-UFRJ  
Dept Anatomia-ICB-UFRJ**

# Histologia do fígado de ratos artríticos (21 dias)

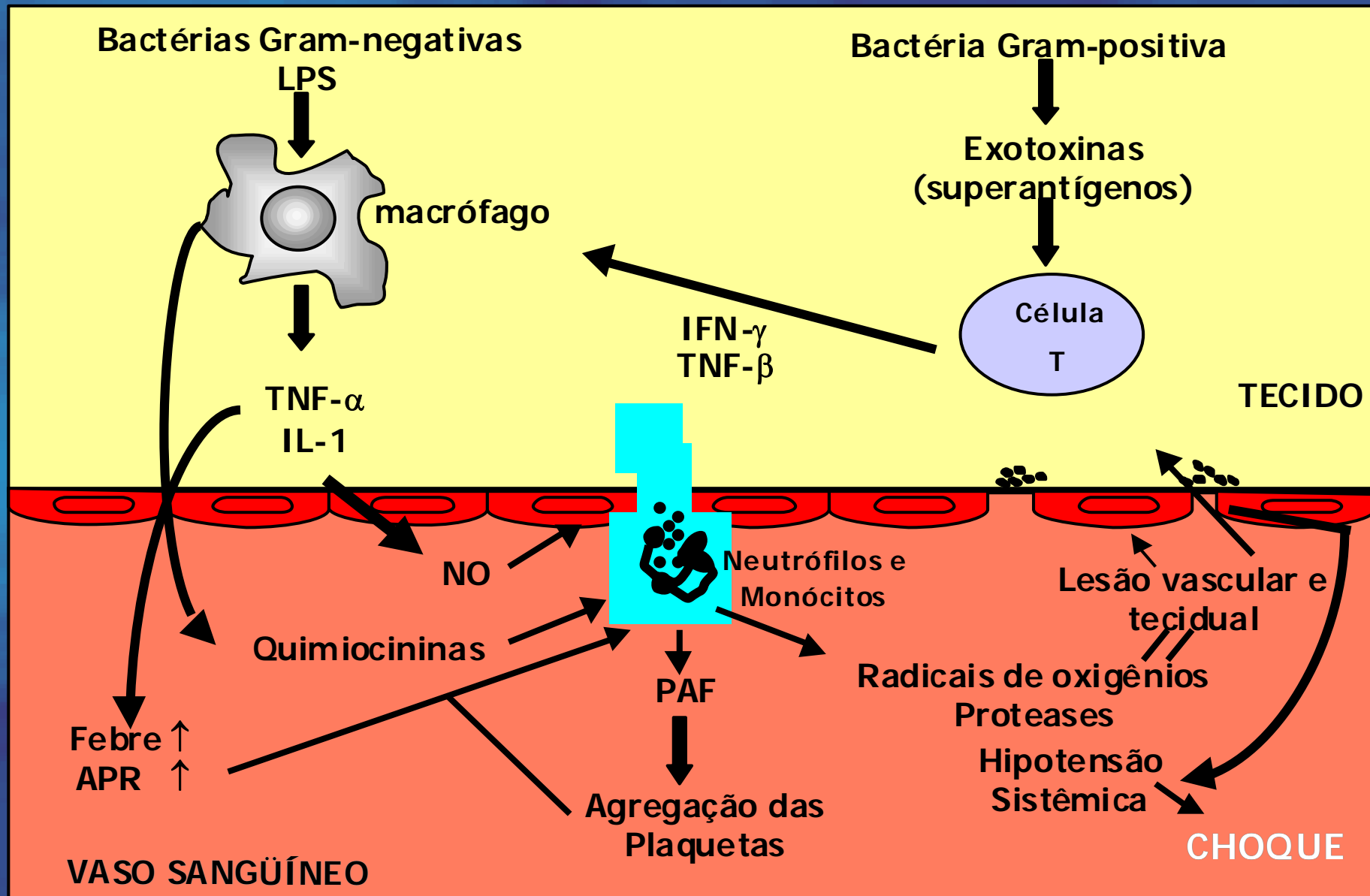
**controle**



**LASSBio 468**







REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CHOQUE SÉPTICO

# Perfil Imunomodulador



Ensaio de Choque-Séptico em camundongos induzido pela administração i.p. de 500 $\mu$ g /animal de LPS

Dosagem de nitrito por ELISA

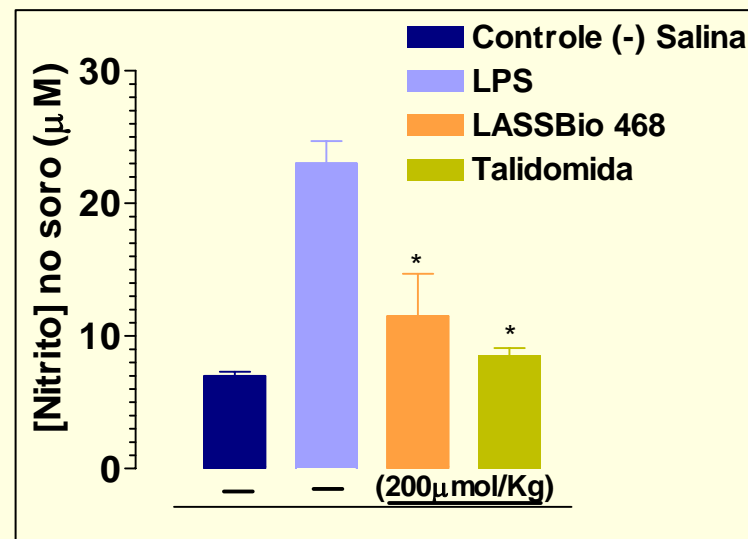
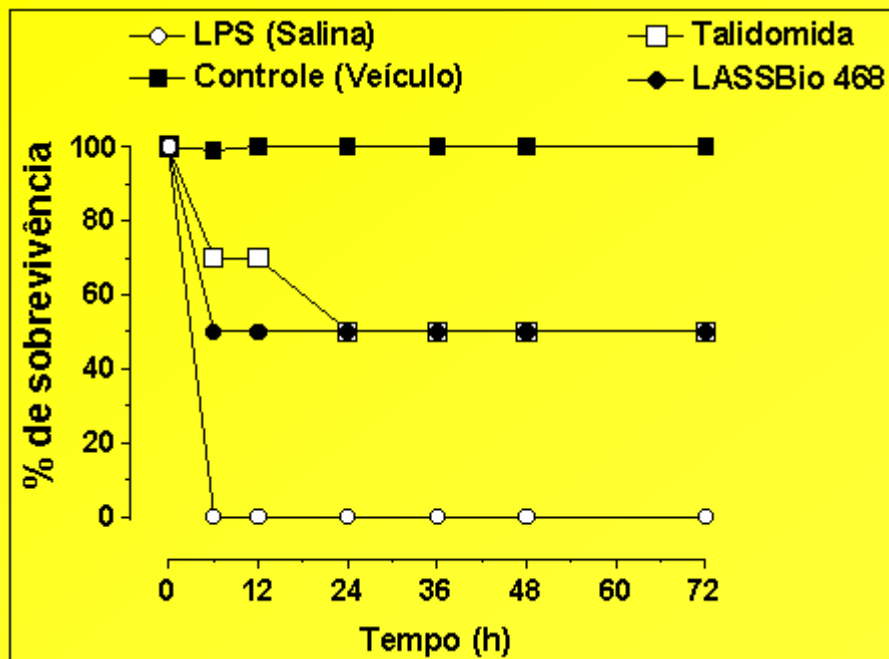


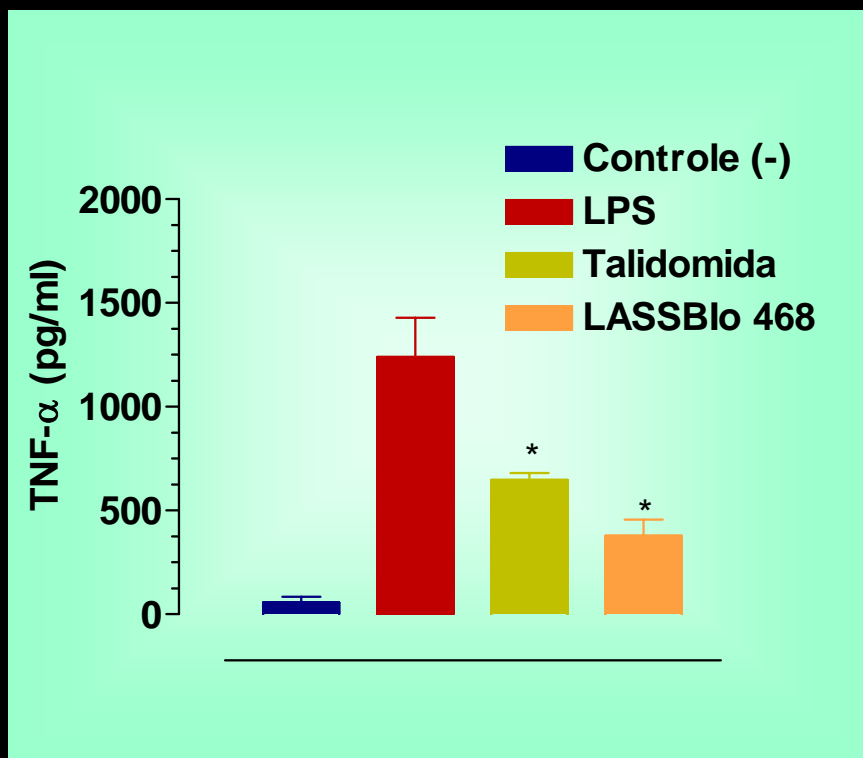
Figura 1. Efeito do LASSBio 468 e talidomida na taxa de sobrevivência após administração de LPS. Camundongos foram tratados com 200  $\mu$ mol/Kg, i.p. de LASSBio 468 (★), Talidomida (□) ou apenas com salina (†) 2h antes da administração de LPS (500  $\mu$ g/animal, i.p.). Em animais controle negativo (■) foi administrado apenas veículo (salina, 10ml/Kg). Sem administração razão de sobrevivência foi determinada após 48 h da administração de LPS, e a análise estatística foi determinada pelo teste de Fisher (\* $P < 0,05$  versus o controle). Nenhuma mortalidade foi observada entre os dias 2 e o dia 21 que se seguiram.

LASSBio-Dept de Fármacos-Faculdade de Farmácia-UFRJ  
Dept Farmacologia & Farmacodinâmica-Fiocruz

# Perfil Imunomodulador



Dosagem de  $\text{TNF}\alpha$  (ELISA) em soro de camundongos tratados com  $500\mu\text{g}$  / animal de LPS i.p.



**Figura 3. Efeito do pré-tratamento com LASSBio 468 e talidomida na produção de  $\text{TNF}\alpha$ .** Os níveis de  $\text{TNF}\alpha$  no soro de camundongos injetados com LPS. Camundongos BALB/c foram injetados com  $500\mu\text{g}$  de LPS após administração de  $200\mu\text{mol/Kg}$ , i.p. de LASSBio 468 (\*), Talidomida (□) ou o controle positivo apenas com salina (†) 2h antes da administração de LPS ( $500\mu\text{g/animal}$ , i.p.). Em animais controle negativo (■) foi administrado apenas veículo (salina,  $10\text{ml/Kg}$ ). Os níveis de Óxido nítrico no soro foram determinados após 90 min da injeção de LPS. A análise estatística foi determinada pelo teste de Man-whitney (\* $P < 0,05$  quando comparado com o controle positivo). Nenhuma mortalidade foi observada entre os dias 2 e o dia 21 que se seguiram.

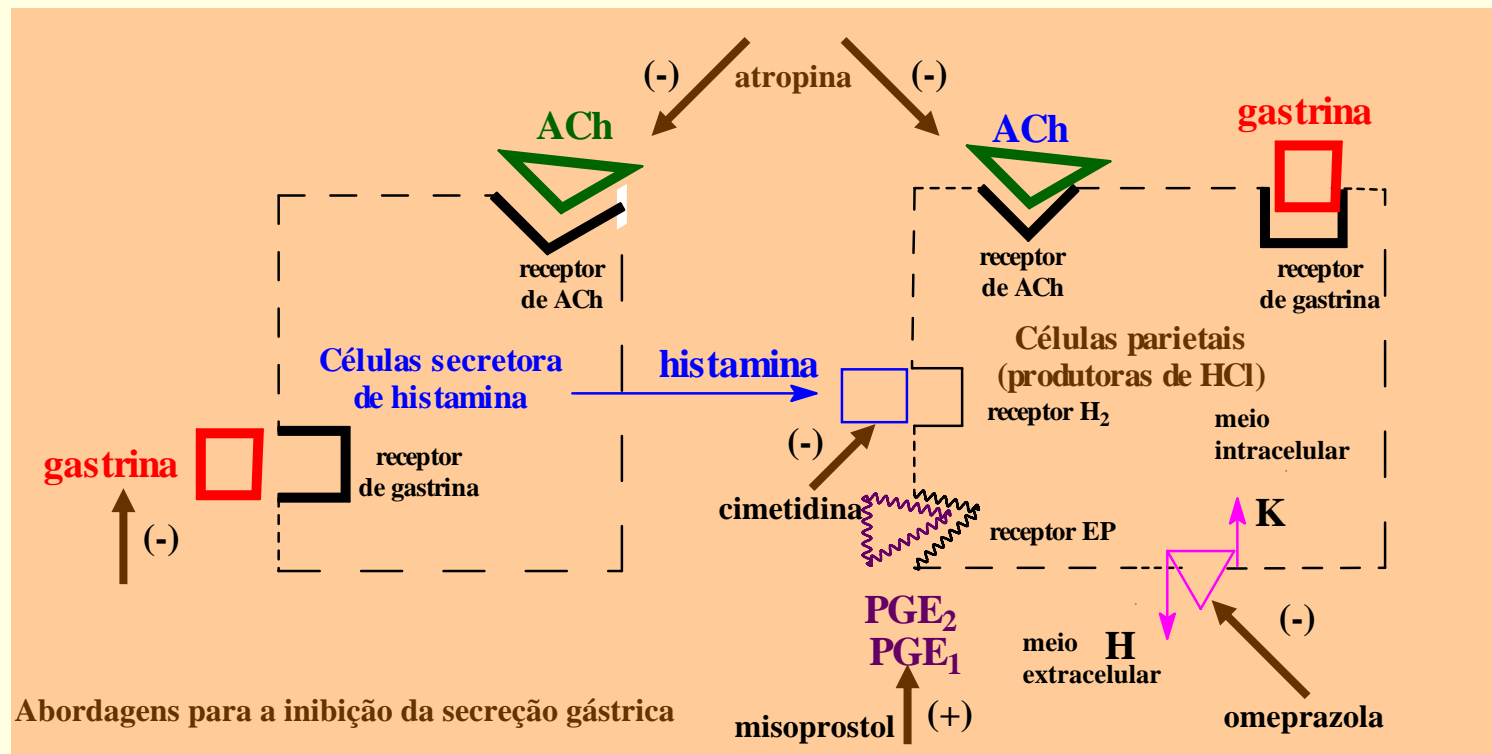


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido

## Doença: Úlcera

### Classificação dos Fármacos Anti-úlcera:

Antagonistas dos receptores  $H_2$   
Agonistas dos receptores EP  
Inibidores da  $H^+/K^+-ATPase$



# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Mecanismo de Ação Pretendido

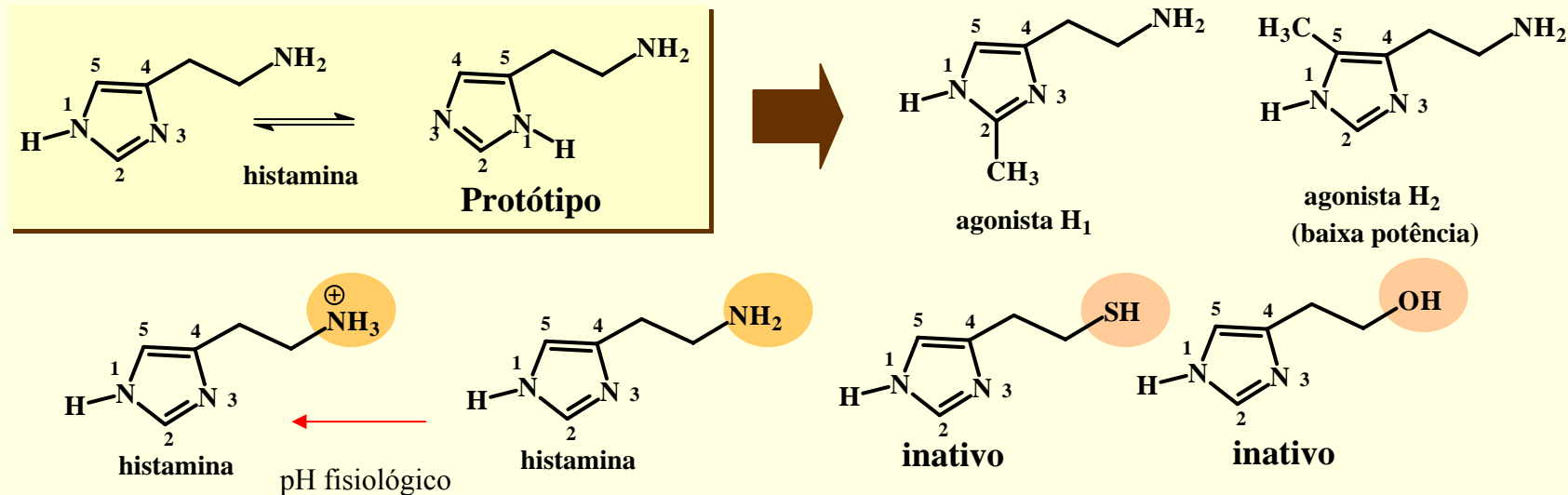
**Doença: Úlcera/ Alvo Molecular: Receptores Histaminérgicos**

### Histórico

James Black (1964) ⇒ Modelos farmacológicos para detectar a ação de bloqueadores da secreção gástrica induzida por histamina em ratos anestesiados

Ash & Schild (1966) ⇒ Screening de vários compostos visando a identificação de substâncias bloqueadoras do efeito da histamina. Entretanto, observaram que a produção da secreção gástrica não era bloqueada pelos antagonistas conhecidos ⇒ Classificação receptores  $H_1$  x  $H_2$

Black & Ganellin (1968) ⇒ Projeto de pesquisa (SmithKline) identificação de antagonistas  $H_2$  seletivos ⇒ tratamento da úlcera péptica (screening ou planejamento racional ???)



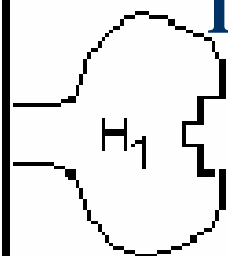
**Planejamento Racional: baseado no mecanismo de ação**

**Identificação do Alvo molecular**

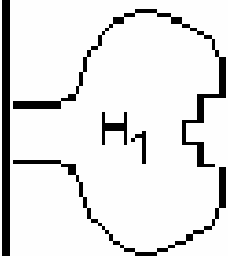
**Identificação do Protótipo**

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido

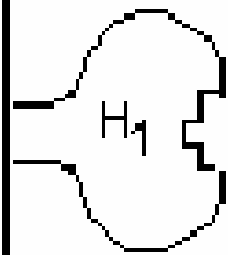
## Identificação do Alvo



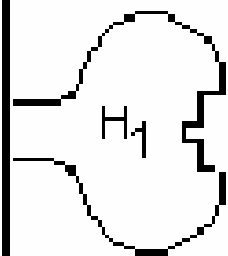
histamina



histamina



histamina

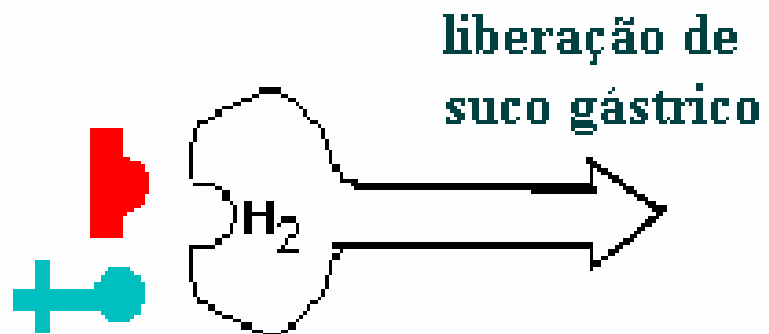


cimetidina

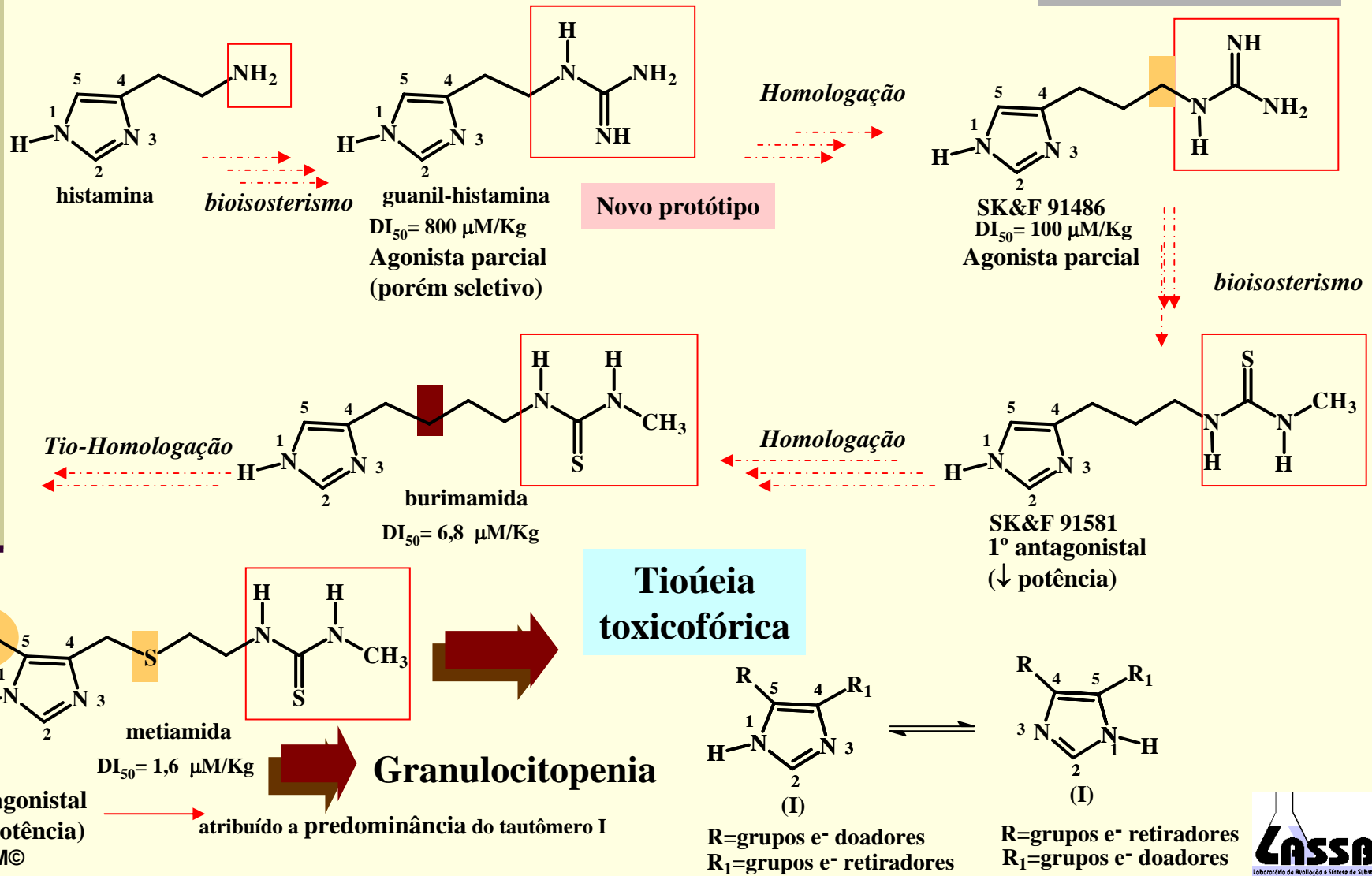
Receptores de histamina:  
H-1, H-2, H-3

Sub-tipo H-2 predomina no  
trato gastrointestinal

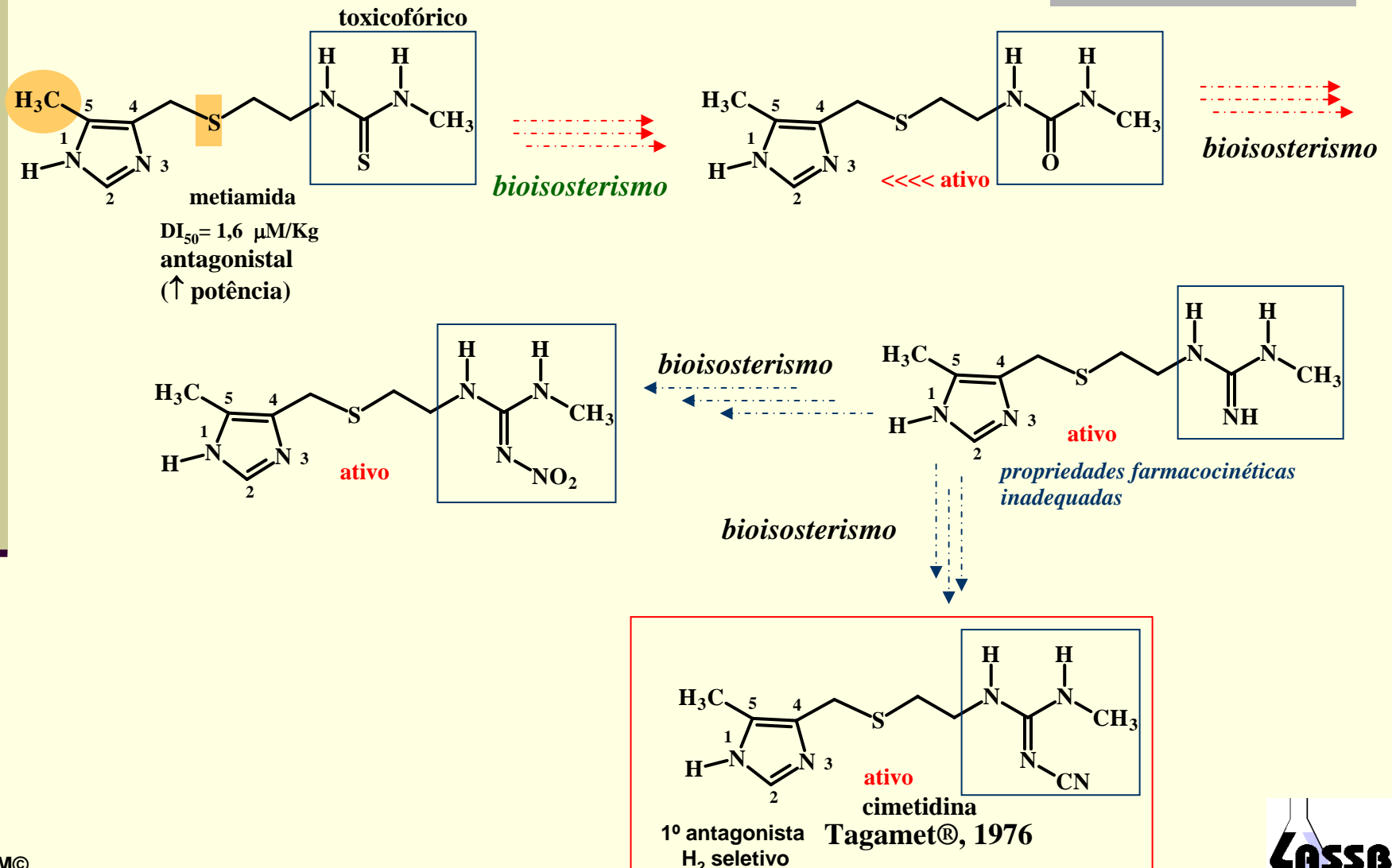
Agentes anti-úlceras como a  
cimetidina tem seletividade  
para sub-tipo de receptores  
histaminérgicos H-2



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido

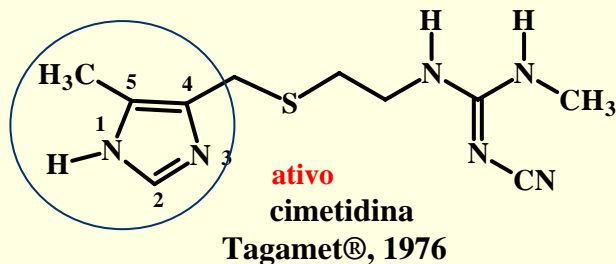


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Mecanismo de Ação Pretendido

## 2ª Geração de Antagonistas H<sub>2</sub> seletivo (1980's)

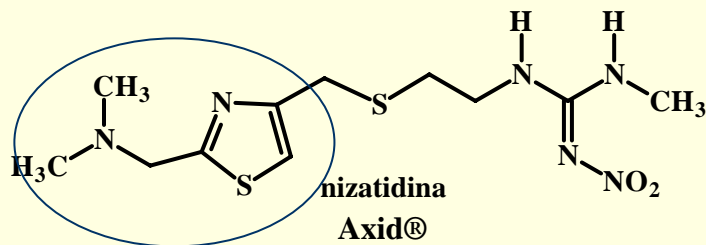


**Inibidor enzimático (inibe hidroxilação do estradiol  
Catalisada pelo CYP450 → ↑ conc. Plasmática de estradiol  
Em pacientes do sexo masculino. Acelera o metabolismo de  
Xenobióticos.**

**Biodisponibilidade ~50%**

**$t_{1/2}$  = 2 a 3 h**

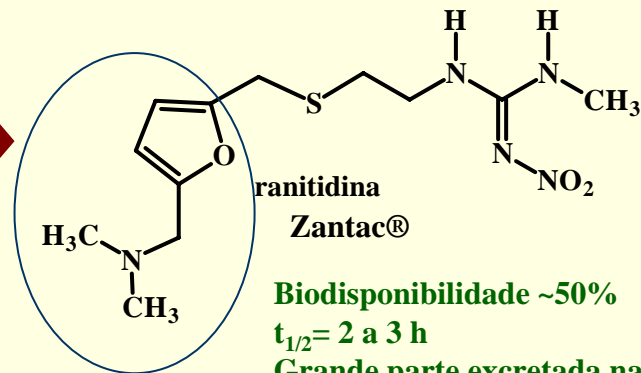
**Grande parte excretada na urina  
sem alteração metabólica**



**Biodisponibilidade ~90%**

**$t_{1/2}$  = 1,3 h → prolongado**

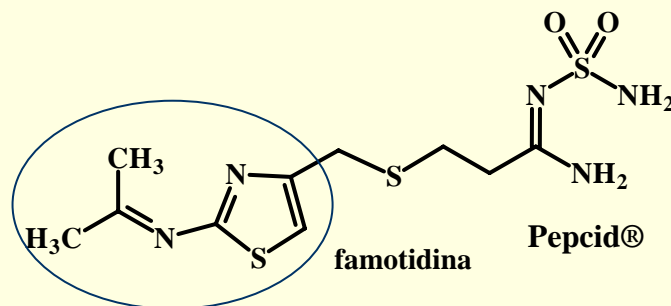
**em pacientes com insuficiência  
hepática**



**Biodisponibilidade ~50%**

**$t_{1/2}$  = 2 a 3 h**

**Grande parte excretada na urina  
sem alteração metabólica**



**Biodisponibilidade ~50%**

**$t_{1/2}$  = 2 a 3 h**

**Grande parte excretada na urina  
sem alteração metabólica**



# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

Abordagem  
indireta

Abordagem  
direta

Mecanismo de Ação  
Pretendido

QC & HTS

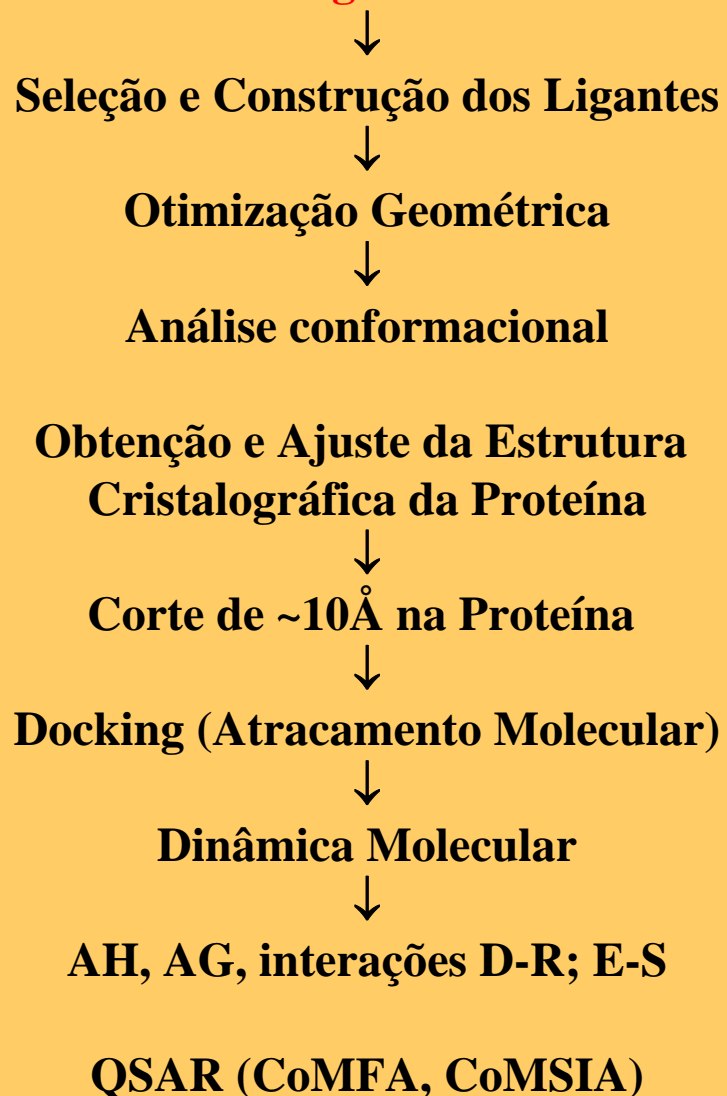
# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## *Computer Aid Drug (Ligand) Design (CADD) CALD*

### Abordagem Indireta



### Abordagem Direta

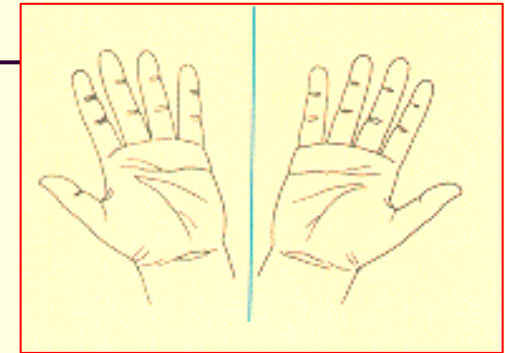


# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Quiralidade e Atividade Biológica

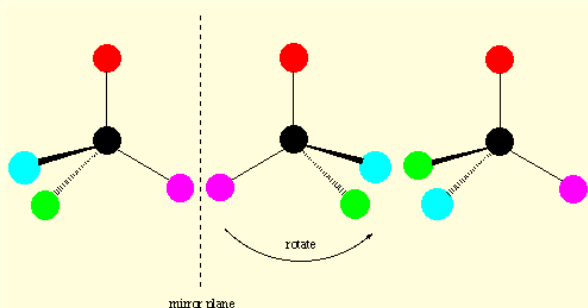
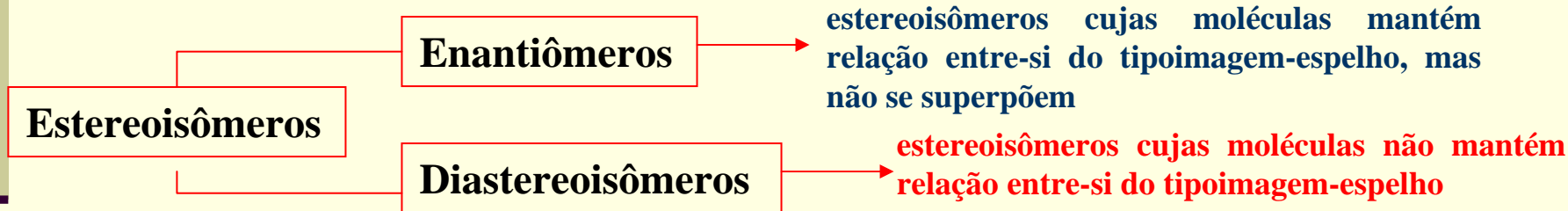
**Quiral**  $\Rightarrow$  palavra grega *cheir* (mão)



**Quiral**  $\Rightarrow$  Objetos cujas imagens especulares não são superponíveis;

**Aquiral**  $\Rightarrow$  moléculas ou objetos que são superponíveis às suas imagens especulares ou apresentam planos de simetria

**Estereoisômeros:** os átomos constituintes estão conectados na mesma sequência, mas diferem quanto ao arranjo de seus átomos no espaço.



**Quiralidade**  $\Rightarrow$  Presença de estereocentro (s)

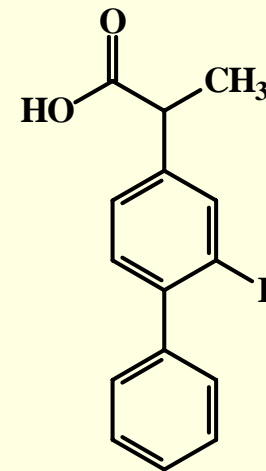
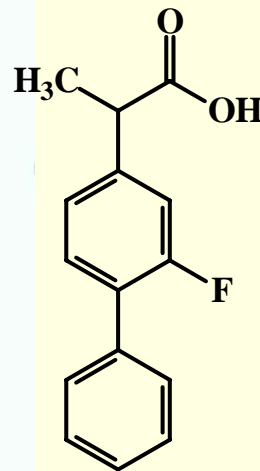
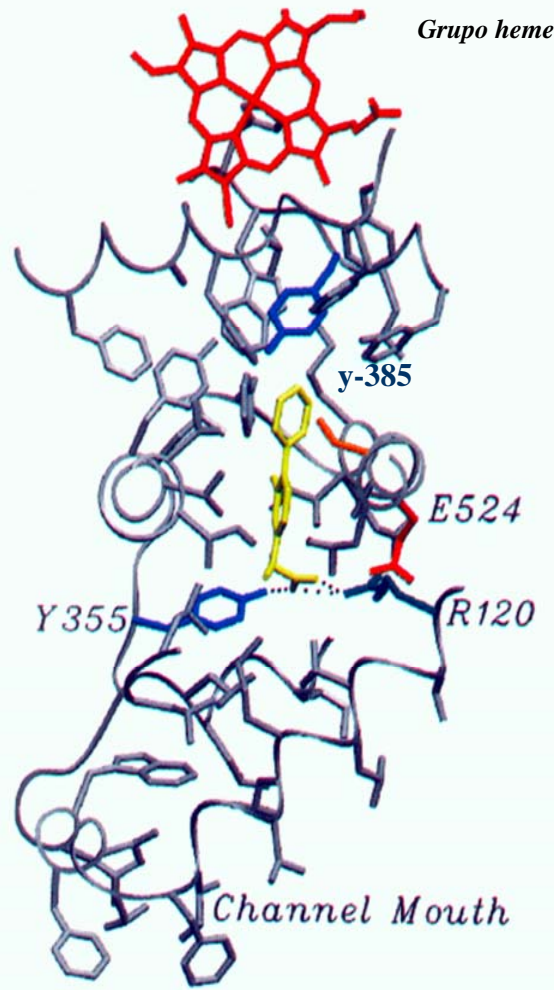


átomo central conectado a 4 substituintes  $\neq$   
(C, Si, Ge; N; P; S)

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

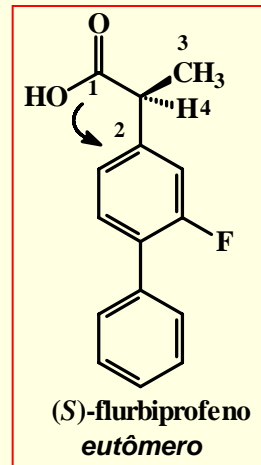
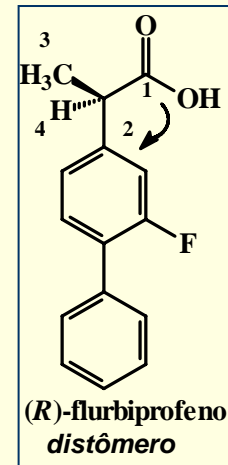
## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Quiralidade e Atividade Biológica



(*R,S*)-flurbiprofeno  
 $IC_{50}$  (PGHS-1) = 0,29  $\mu$ M

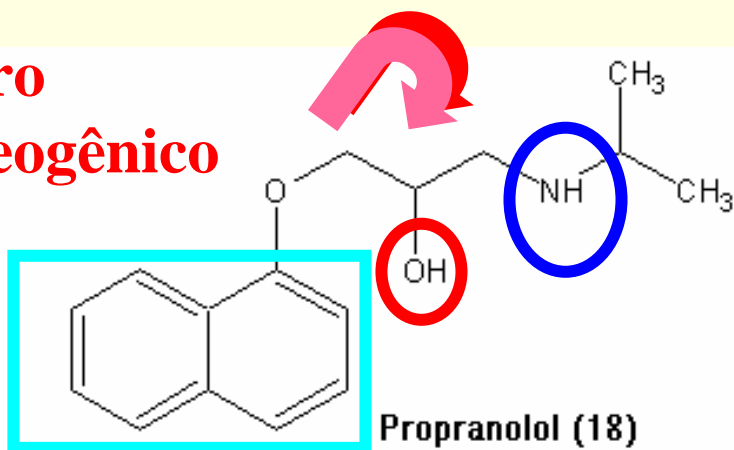
**Relação  
Eutômero/Distômero ?**



Sítio ativo cicloxigenase da PGHS-1 ligado ao flurbiprofeno (amarelo), um NSAID clássico, que interage com os resíduos de aminoácidos Tyr-355 (azul), Arg-120 (verde), Glu (vermelho)

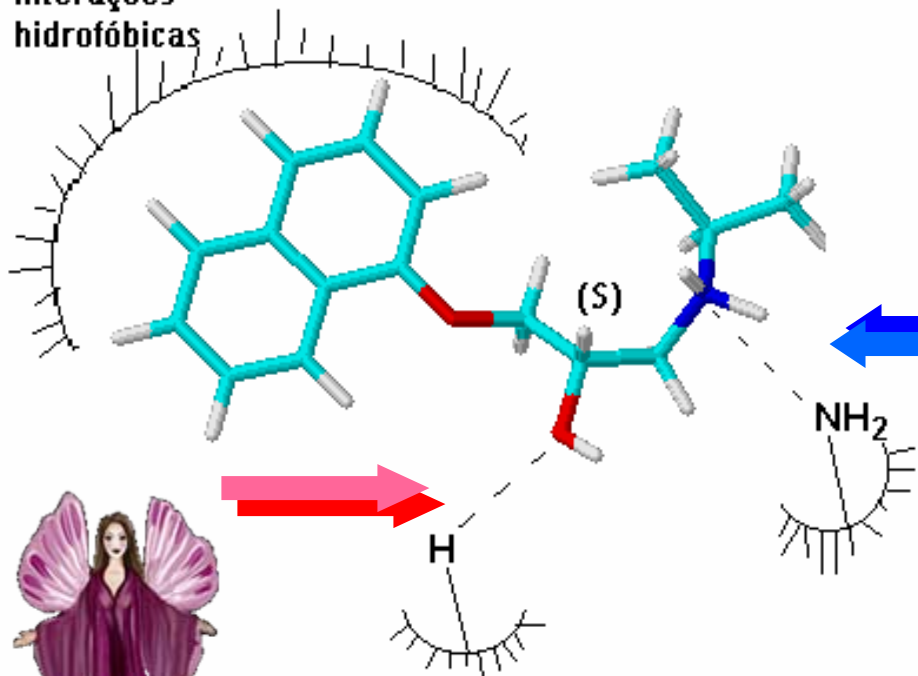
Bhattacharyya, D. K. *et. al.*,  
*J. Biol. Chem.* (1996) 271: 2179-2184

**Centro  
estereogênico**

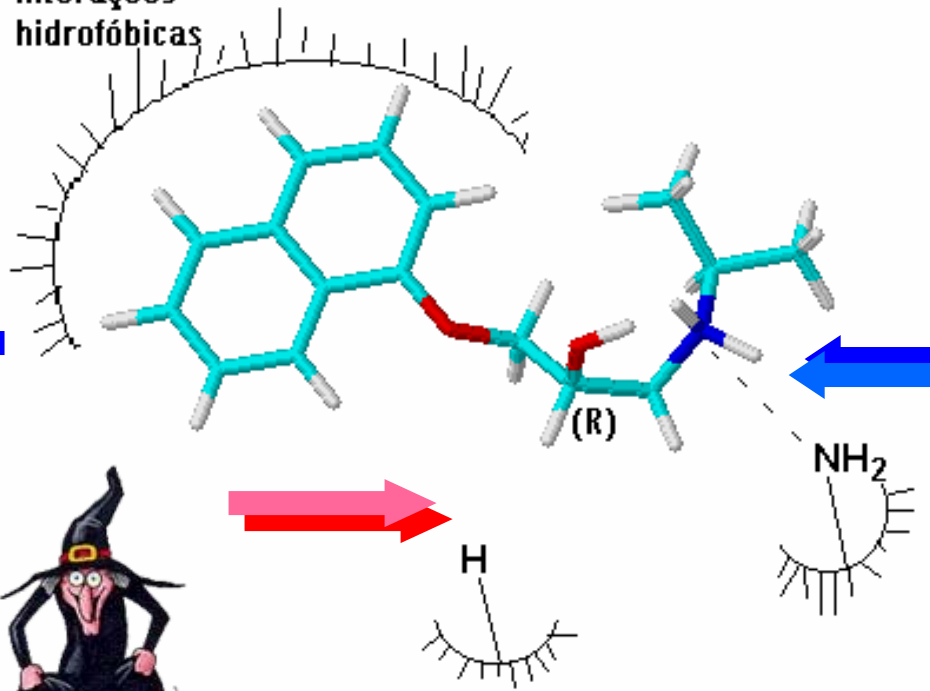


**Eutômero  
(fada)  
Distômero  
(bruxa)**

Interações  
hidrofóbicas



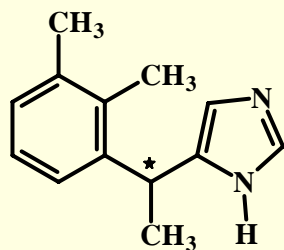
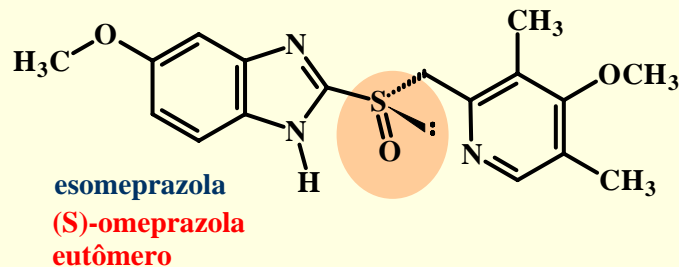
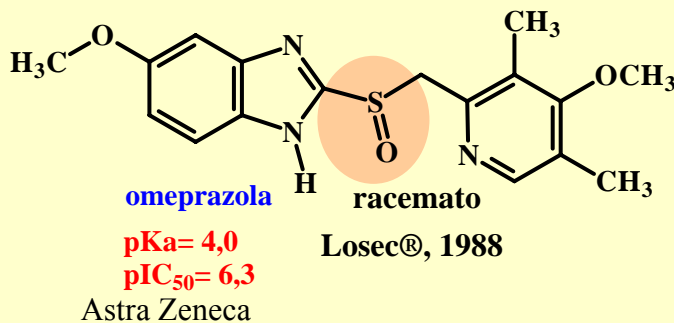
Interações  
hidrofóbicas



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

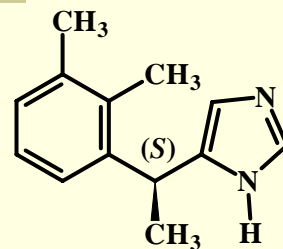
## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Quiralidade e Atividade Biológica



**Seletividade  $\alpha_2/\alpha_1 = 1200$**

**Protótipo**



**Seletividade  $\alpha_2/\alpha_1 = 1600$**

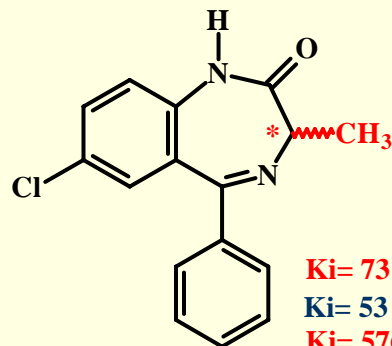
**eutômero**

**Precedex®**  
**Abbott, 1999**

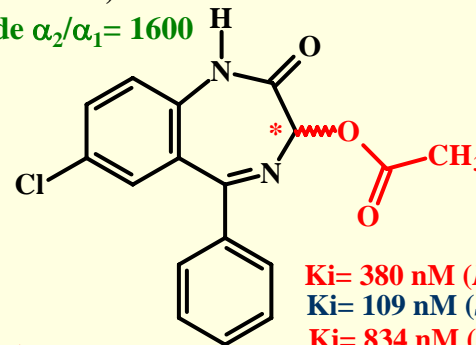
**Sedativo hipnótico**  
**e analgésico**

**L-medetomidina**  
**(distômero)**

**Seletividade**  
 **$\alpha_2/\alpha_1 = 23$**



**Ki= 73 nM (R,S)**  
**Ki= 53 nM (S)**    **IC<sub>50</sub>= 78 nM (S)**  
**Ki= 5760 nM (R)**    **IC<sub>50</sub>= >10000 nM (R)**



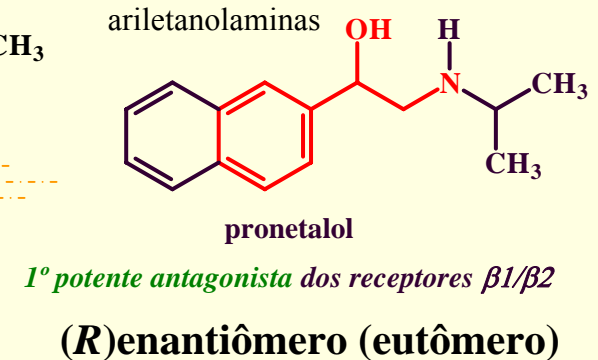
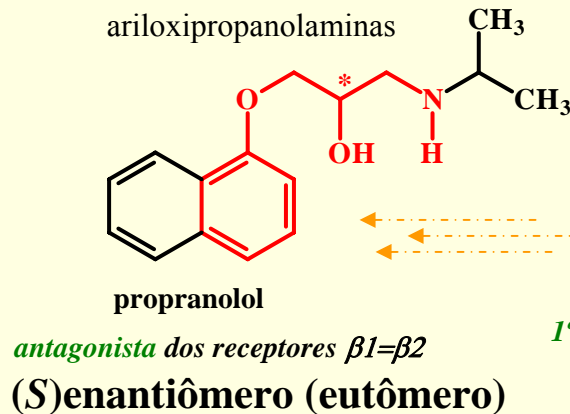
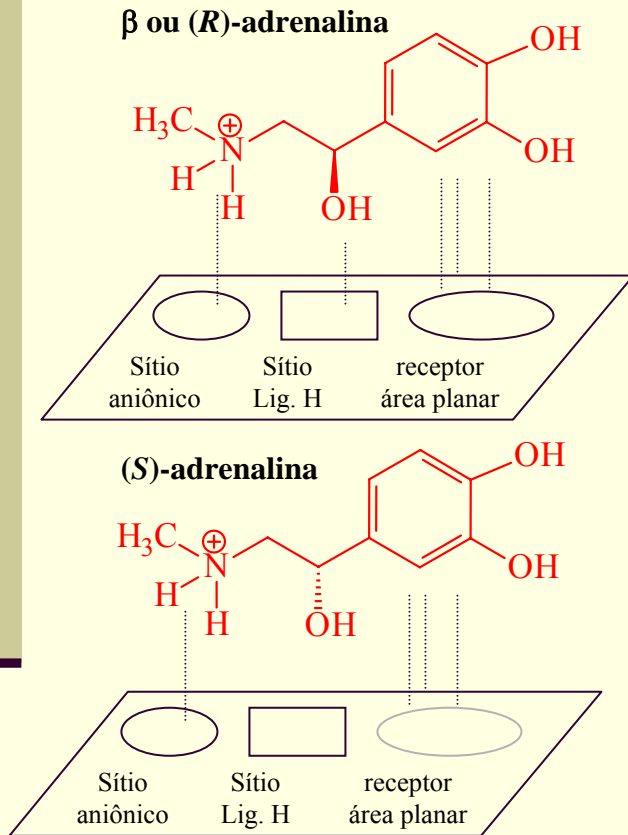
**Ki= 380 nM (R,S)**  
**Ki= 109 nM (S)**    **IC<sub>50</sub>= 95 nM (S)**  
**Ki= 834 nM (R)**    **IC<sub>50</sub>= 520 nM (R)**



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Quiralidade e Atividade Biológica



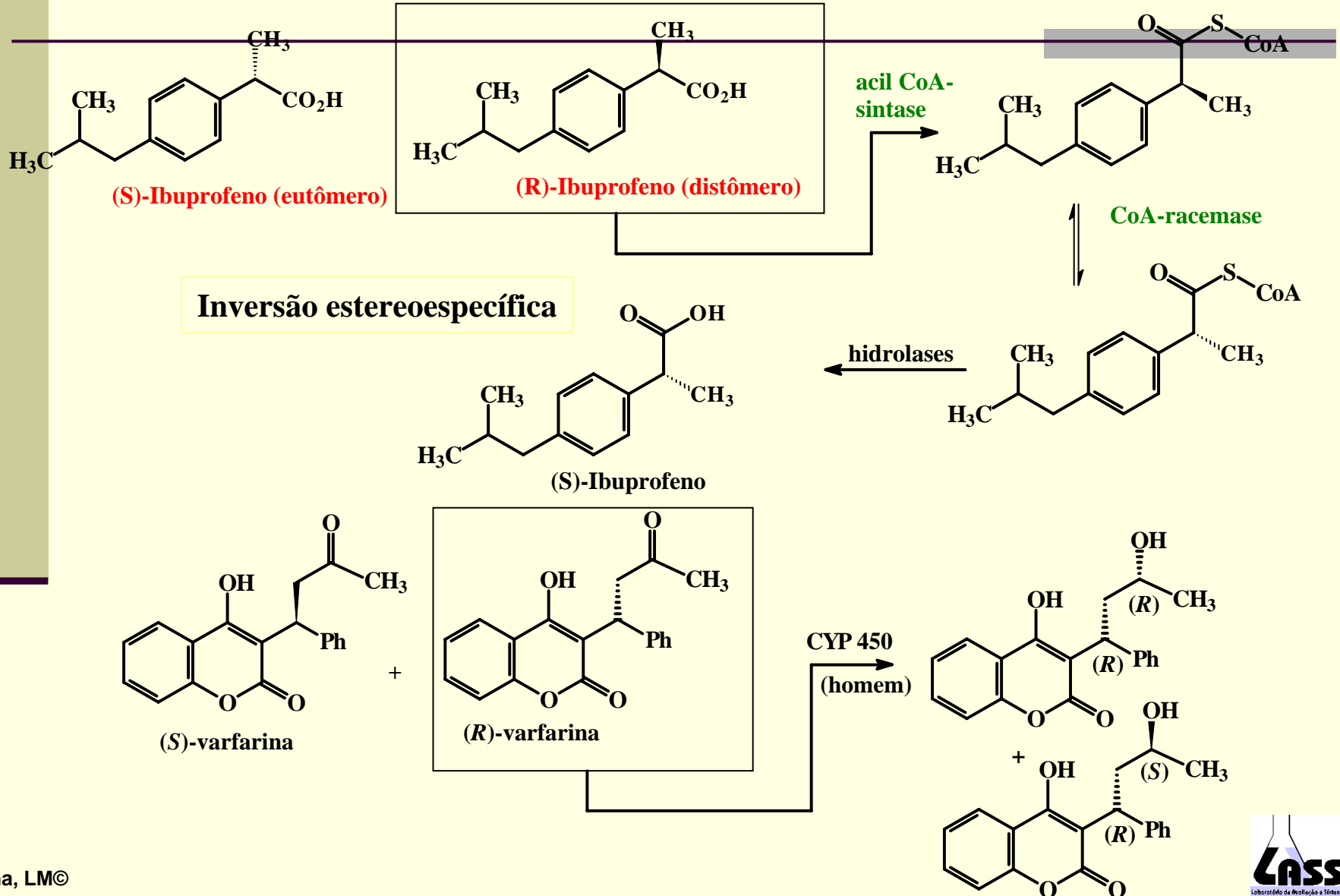
Modelo de Beckett proposto para o receptor da adrenalina

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos



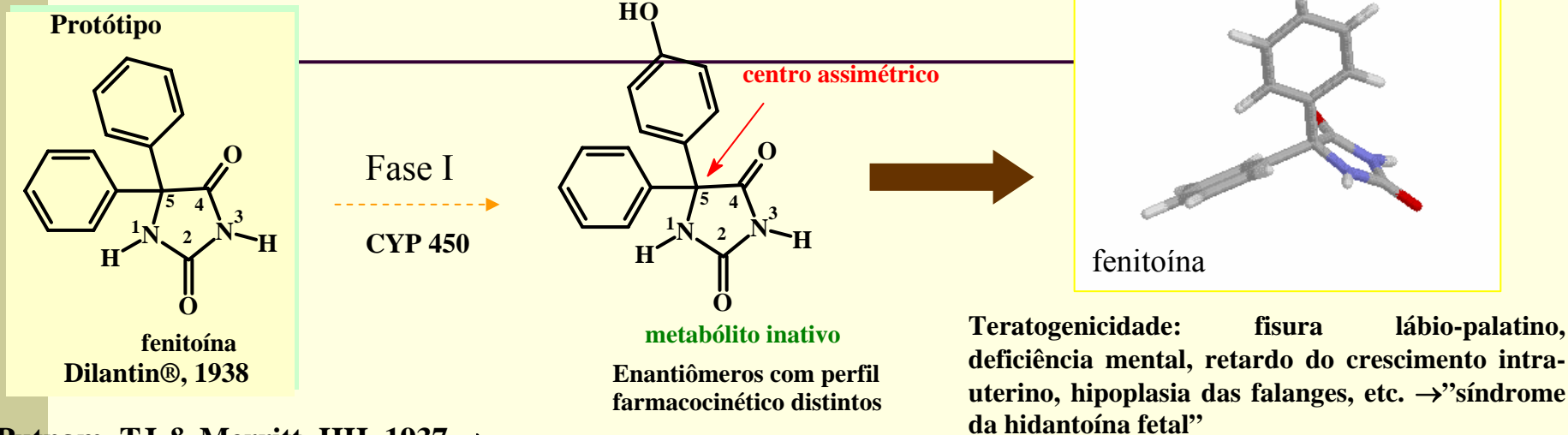
### Quiralidade e Atividade Biológica



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

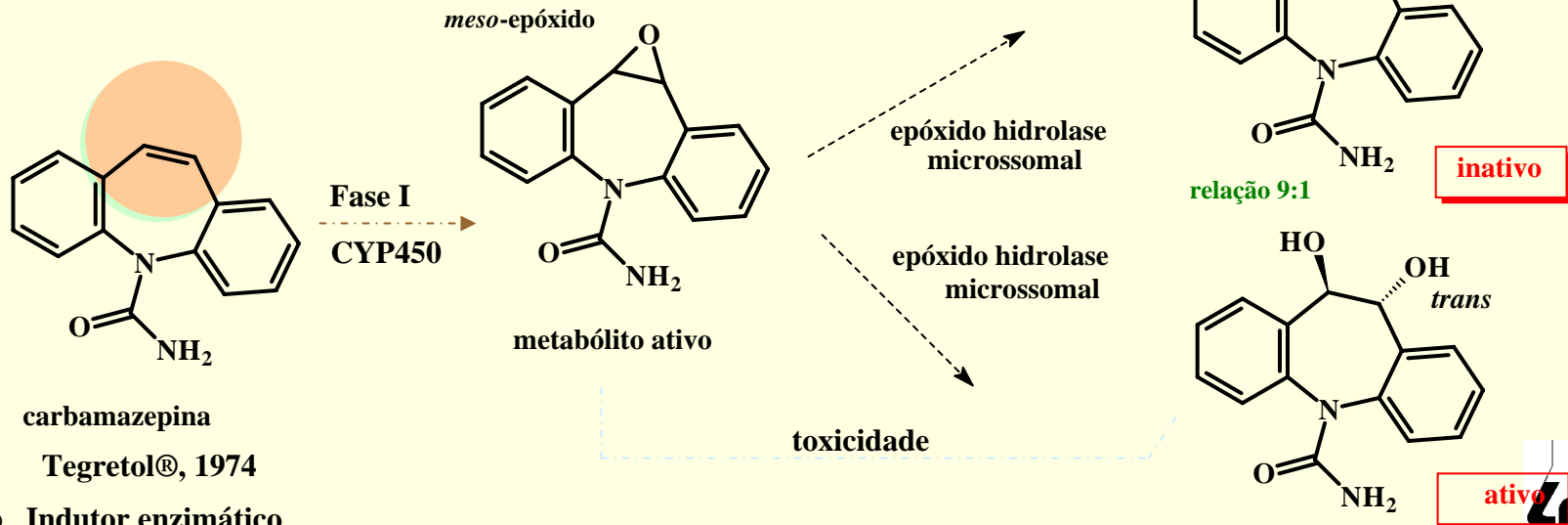
## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Quiralidade e Atividade Biológica



Putnam, TJ & Merritt, HH, 1937 →  
Fenitoína (hidantoína) → Inovação terapêutica

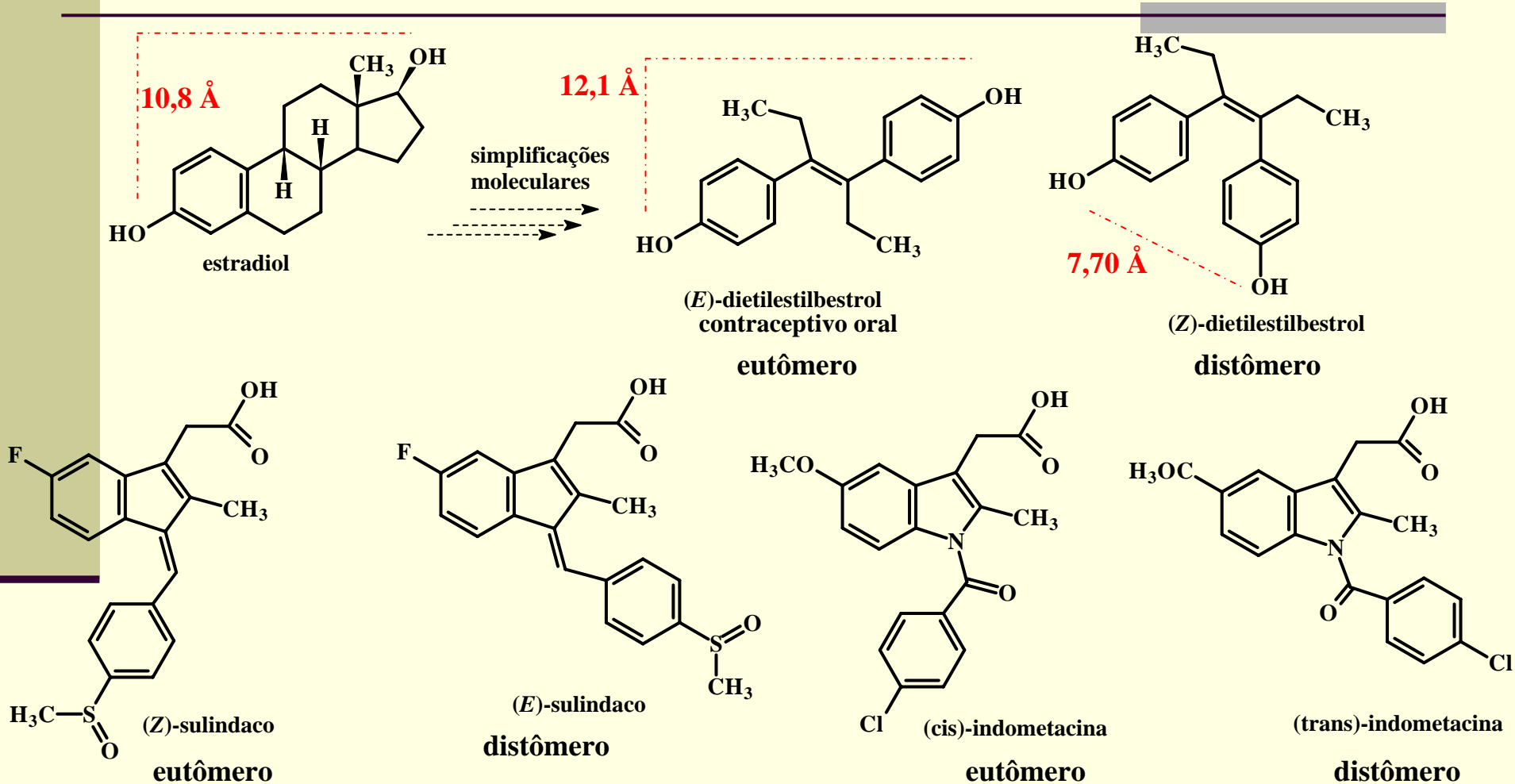
isenta de propriedades sedativas



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

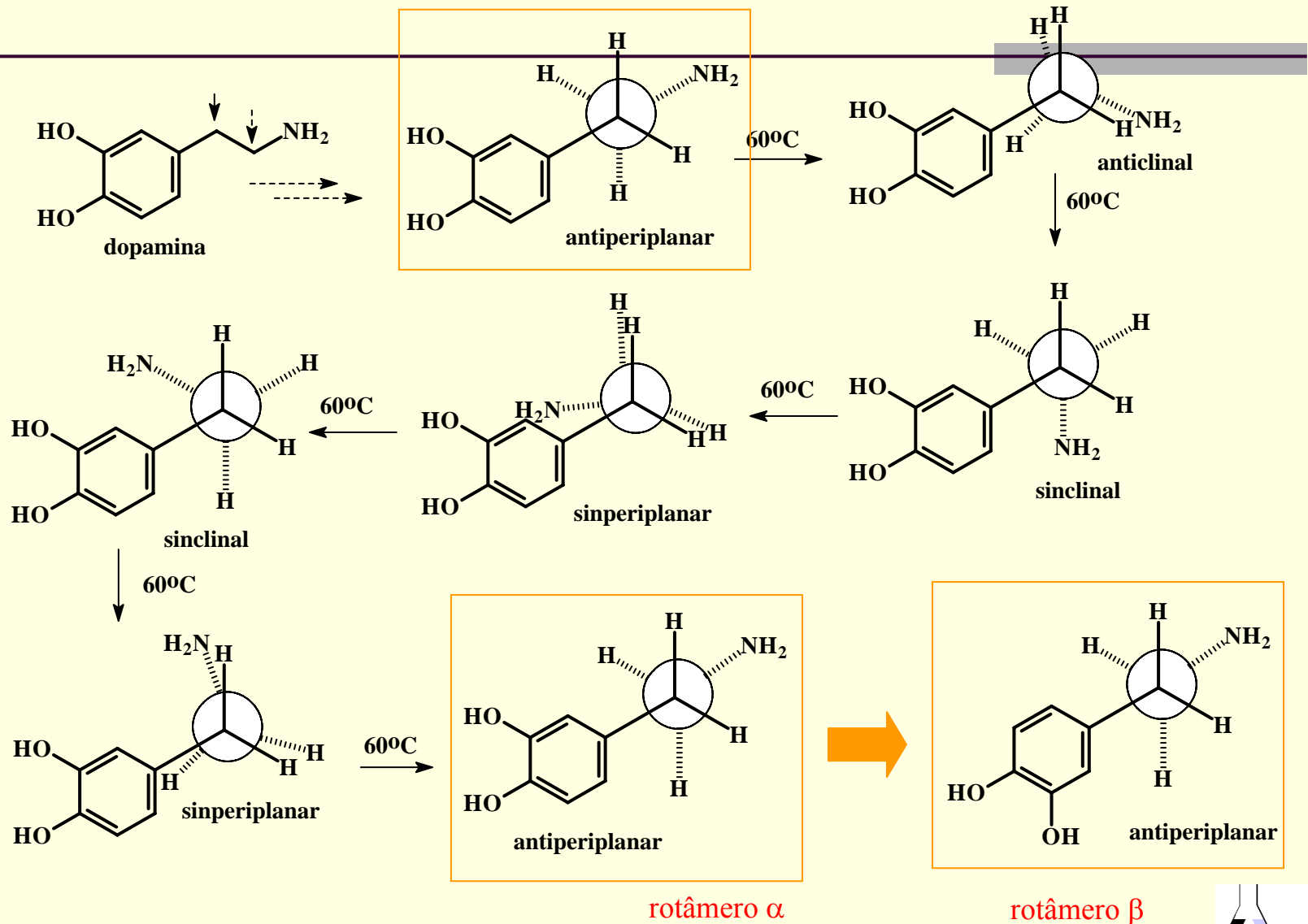
### Isomeria Geométrica e Atividade Biológica



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Isomeria Conformacional e Atividade Biológica



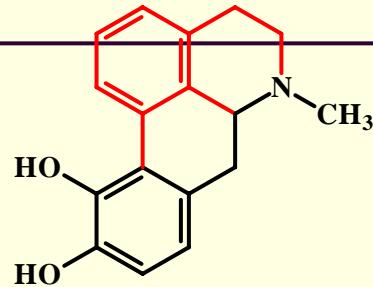
# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

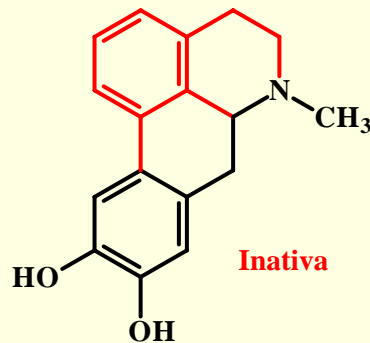
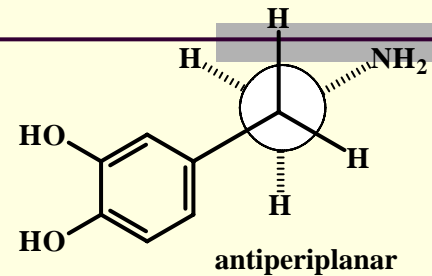
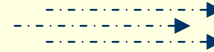
### Isomeria Conformacional e Atividade Biológica



Uprima®  
2001  
Abbott  
DE

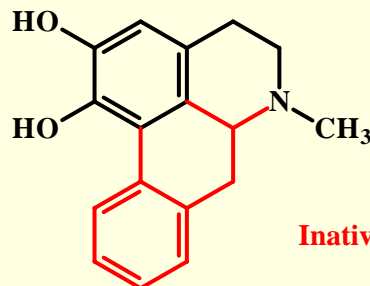
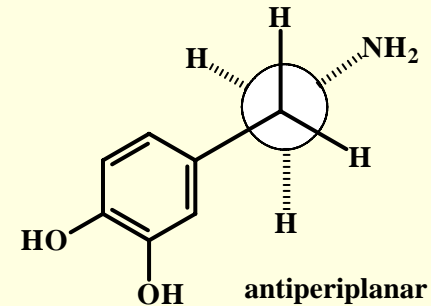


apomorfina  
(agonista D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>)  
Parkinson



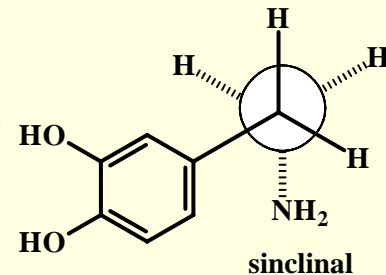
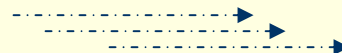
isoapomorfina

Inativa



1,2-diidroxiapomorfina

Inativa

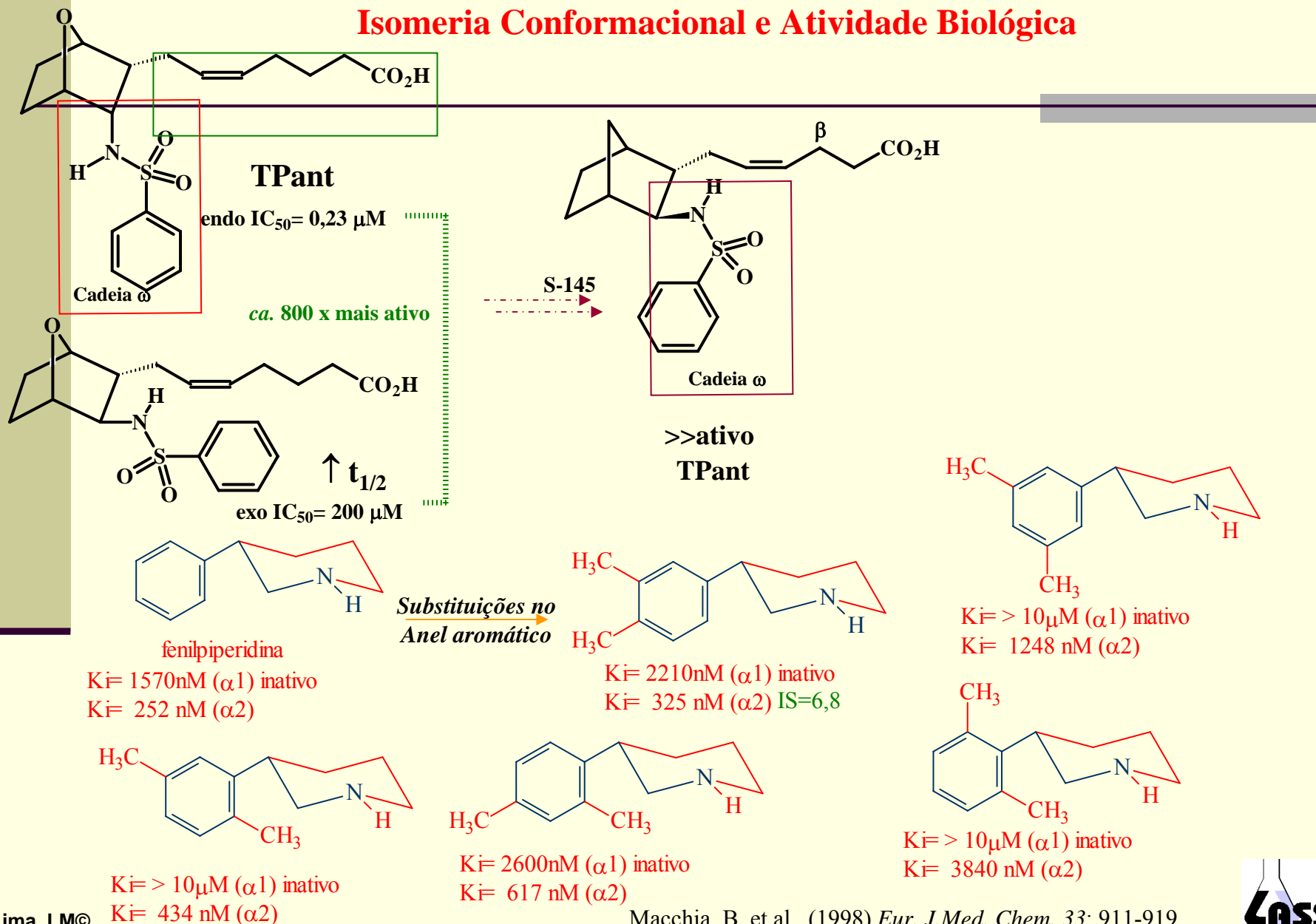




# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

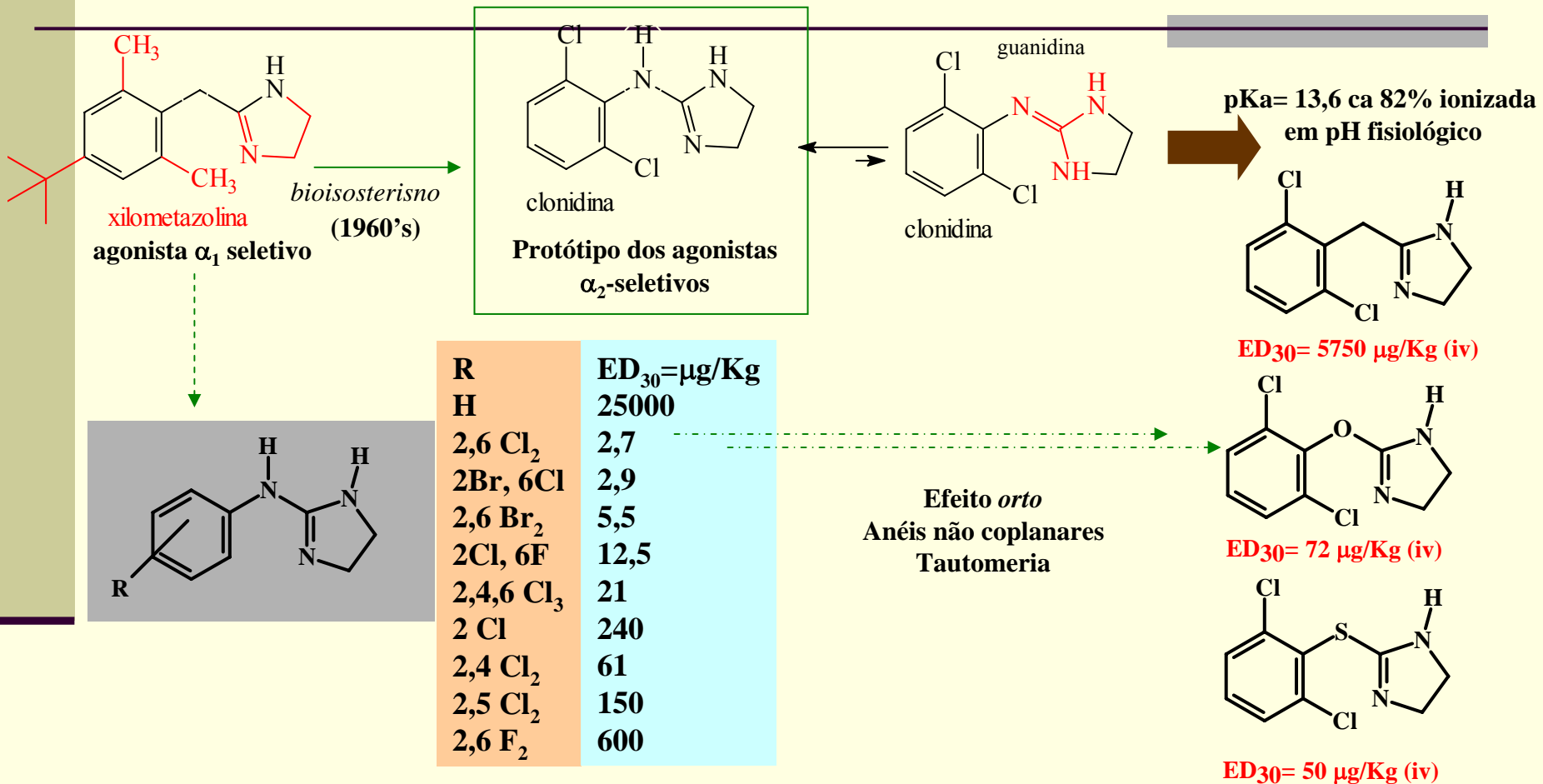
### Isomeria Conformacional e Atividade Biológica



# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

### Efeito *Orto* e Atividade Biológica



**Ensaio Farmacológico: Ausência de atividade descongestionante; Efeito Hipotensor**

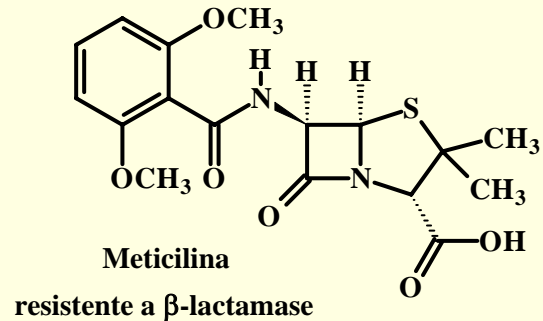
**Comercializada como anti-hipertensivo (Catapres®)**

**Ação agonista  $\alpha_2$  sobre o SNC**

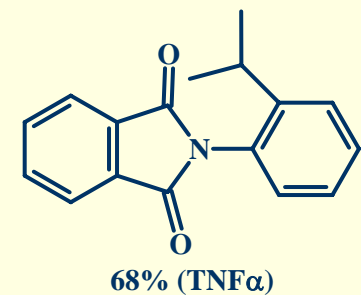
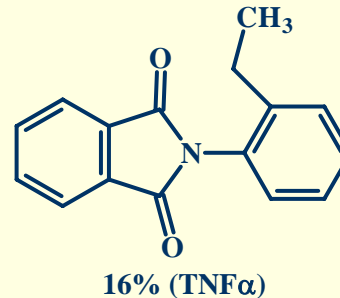
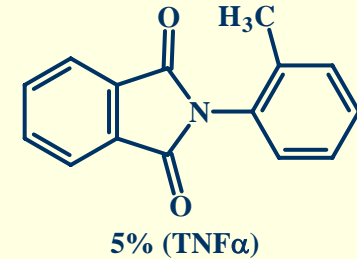
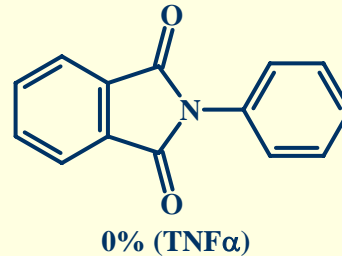
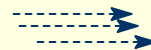
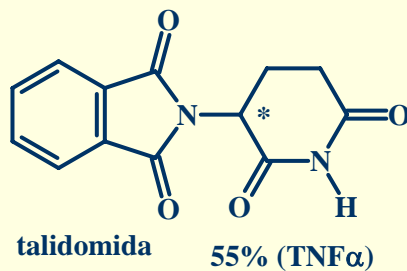
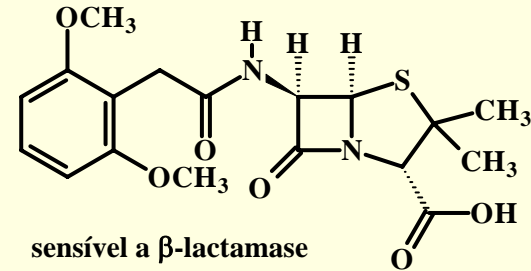
# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

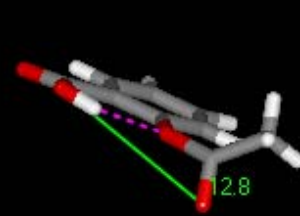
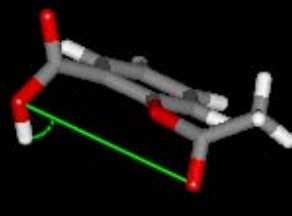
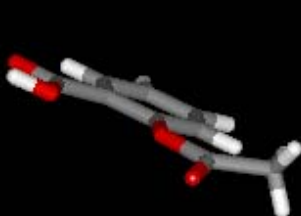
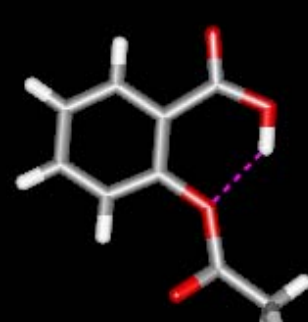
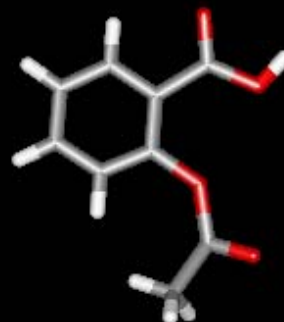
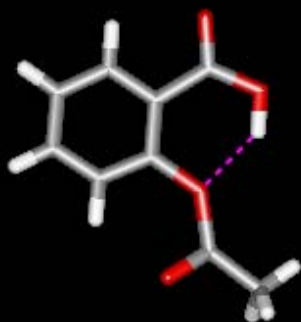
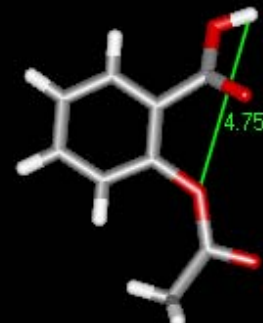
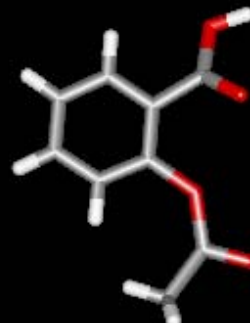
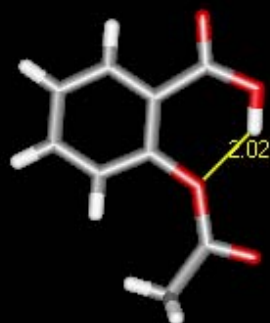
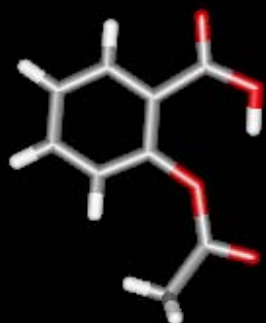
### Efeito *Orto* e Atividade Biológica



homologação



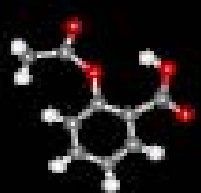
# Conformêmeros do ácido acetilsalicílico



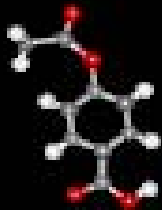
# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos

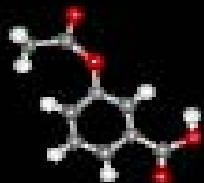
### Efeito *Orto* e Atividade Biológica



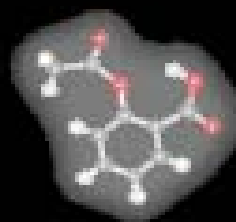
*orto*



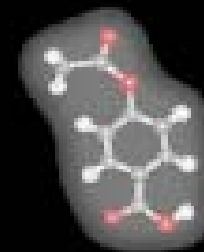
*para*



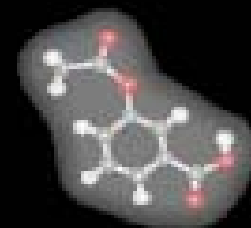
*meta*



*orto*



*para*

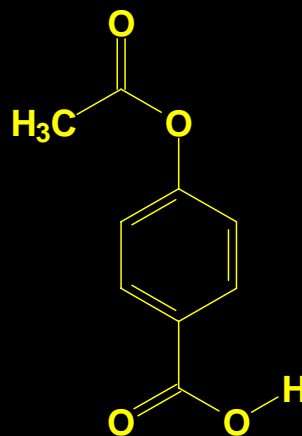


*meta*

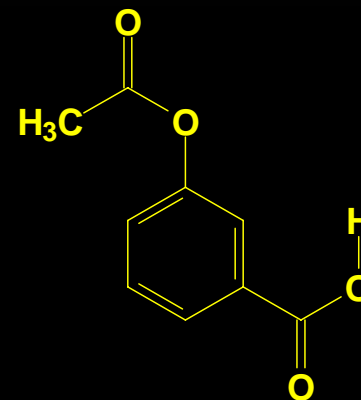
### Isomêros do Ácido Acetil Salicílico (AAS)



*orto*



*para*



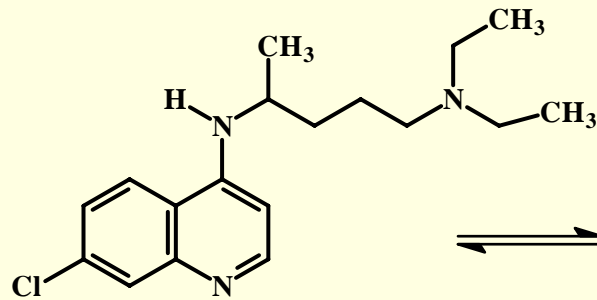
*meta*

# Planejamento de Fármacos: Gênese do Protótipo

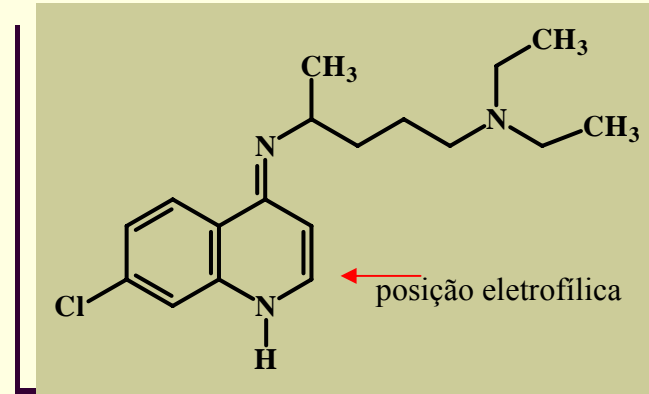
## Aspectos Estruturais da Ação dos Fármacos



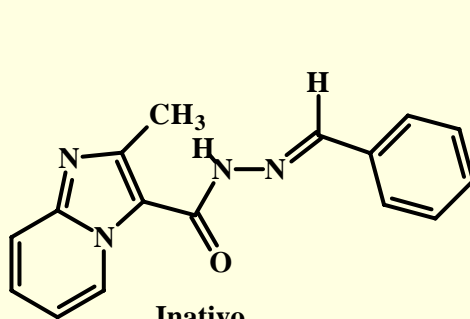
### Tautomeria e Atividade Biológica



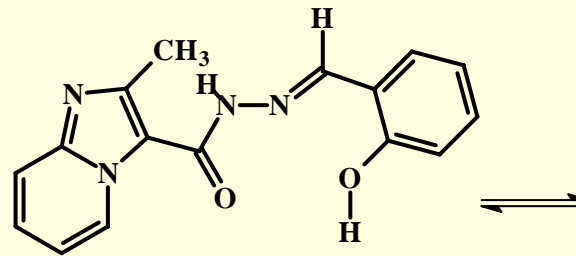
Atividade antimalárica  
semelhante para os  
enantiômeros *R*, *S*



Efeitos fotossensibilizantes



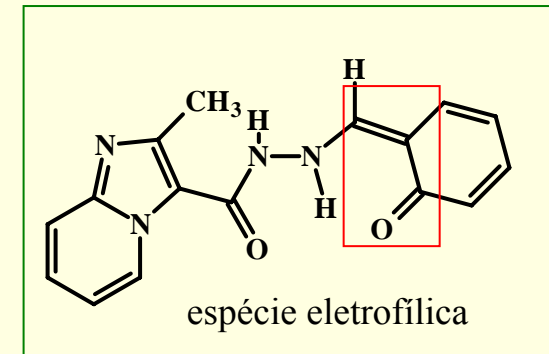
Inativo



Inibidor Cisteinil Proteases (CP)

*P. falciparum* (CP do trofozoíta)

*T. cruzi* (cruzipaina)



espécie eletrofílica



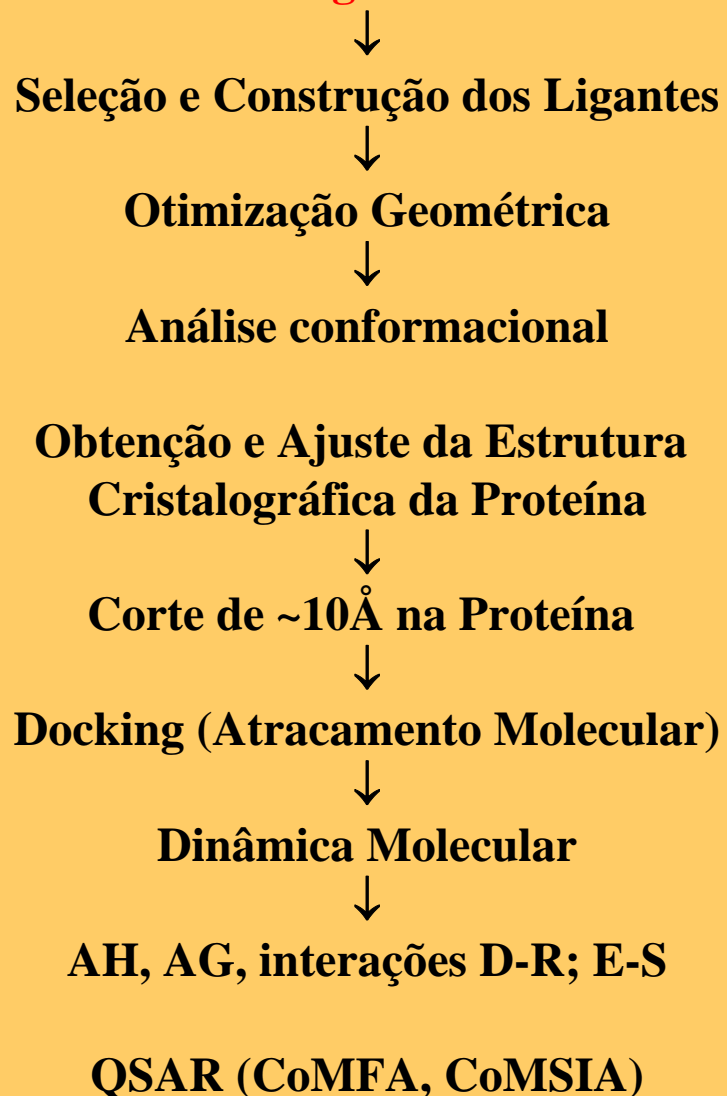
# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## *Computer Aid Drug (Ligand) Design (CADD) CALD*

### Abordagem Indireta

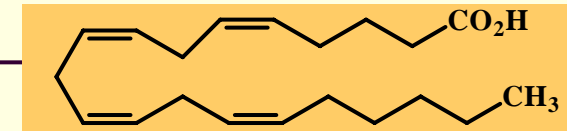


### Abordagem Direta

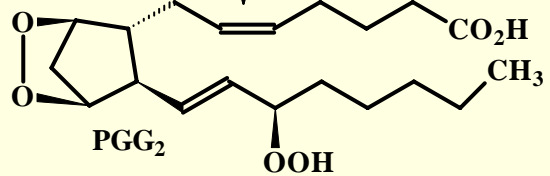


# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Abordagem Indireta

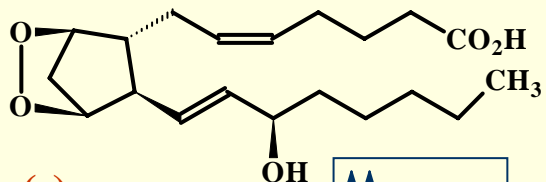
## Definição da Fechadura e Conhecimento da Chave



ácido araquidônico  
↓ PGHS (ciclooxigenase)



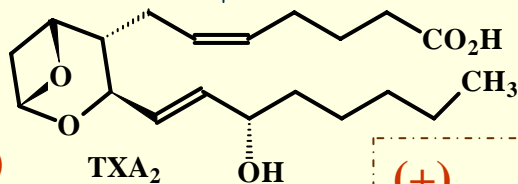
↓ PGHS (peroxidase)



TXS-i

(-) PGH<sub>2</sub>

↑↑ [PGH<sub>2</sub>]



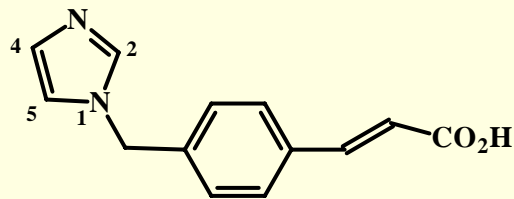
(-)

(+)

(+)

Receptores TP

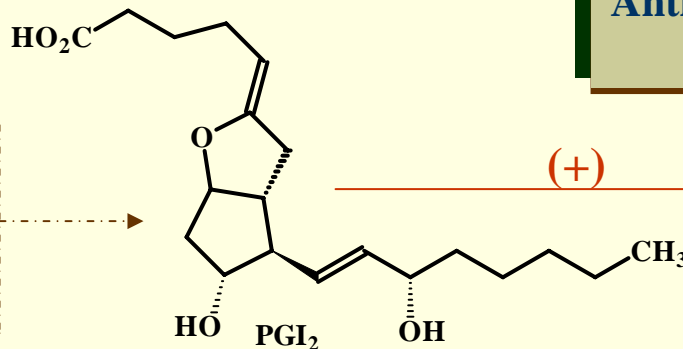
Agregação plaquetária &  
Constricção músculo liso bronquial



ozagrel (1988, Japão)

TxSi

PGIS



Antiagregante plaquetário  
& vasodilatador

(+)

Receptores IP

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Abordagem Indireta

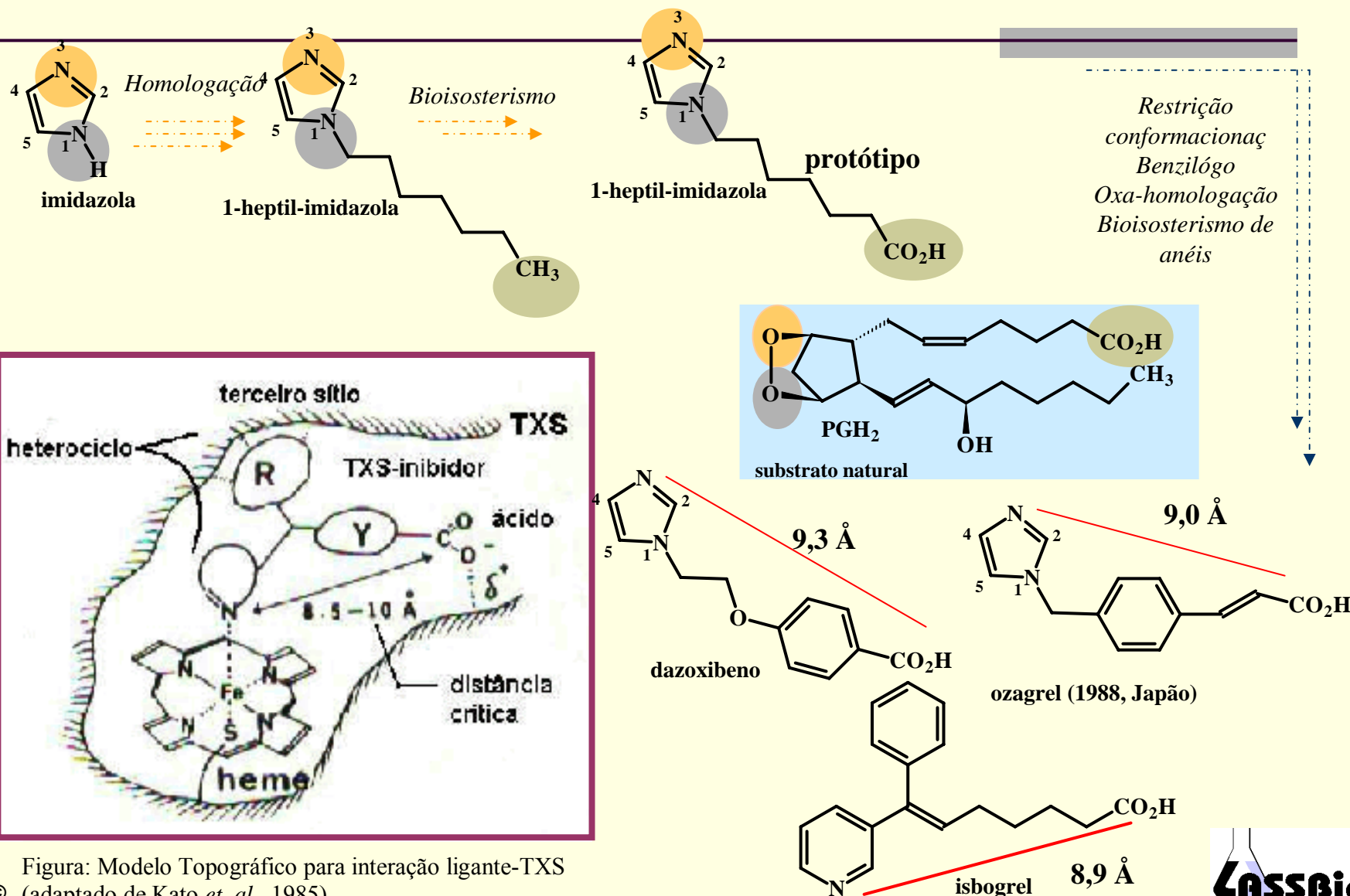
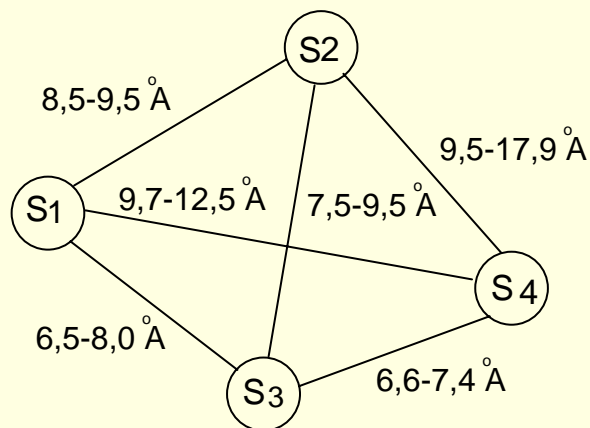
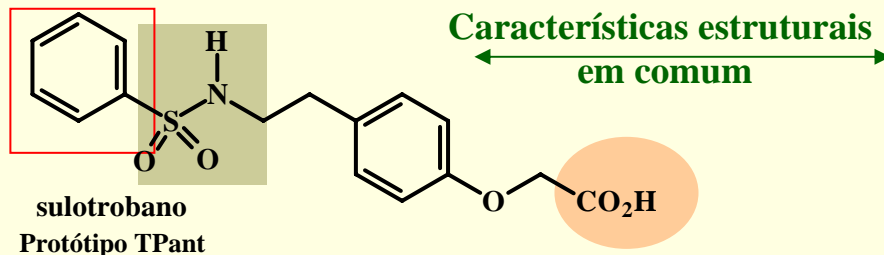


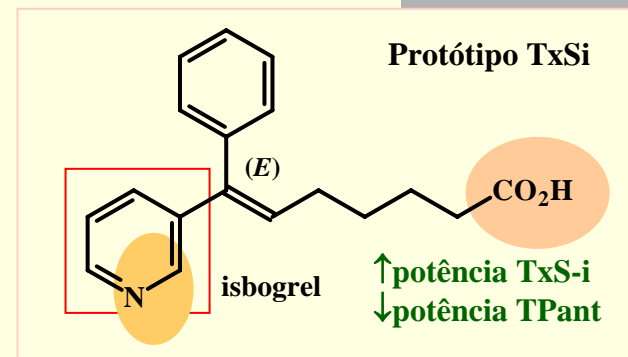
Figura: Modelo Topográfico para interação ligante-TXS

(adaptado de Kato *et. al.*, 1985)

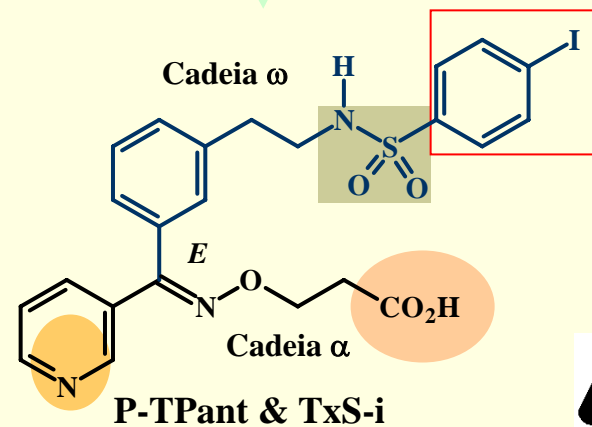
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Abordagem Indireta



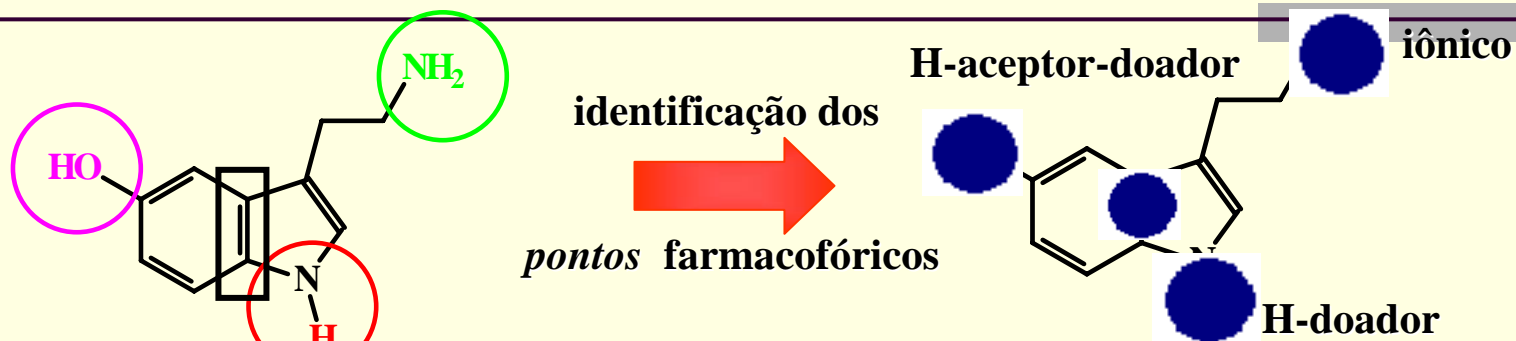
- S1** - Interação com Fe(III) heme no sítio catalítico da TXS. Interação hidrofóbica no sítio receptor de TXA<sub>2</sub>
- S2** - Interação como resíduo de aminoácido básico no sítio ativo da TXS. Interação como resíduo de aminoácido básico no sítio receptor da TXA<sub>2</sub>
- S3** - Aparentemente, não interage no sítio ativo da TXS. Interação como resíduo de aminoácido doador de H no sítio receptor da TXA<sub>2</sub>
- S4** - Aparentemente, não interage no sítio ativo da TXS



**Hibridação molecular**



# Construção de Modelo Topográfico



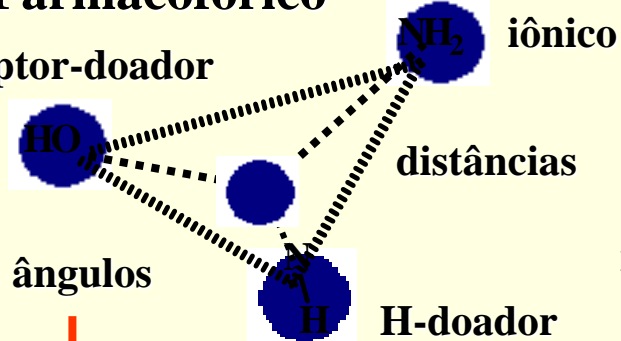
5-HT<sub>1D</sub>  
ag. = anti-enxaqueca

5-HT<sub>4</sub>  
ag. = > motilidade GI

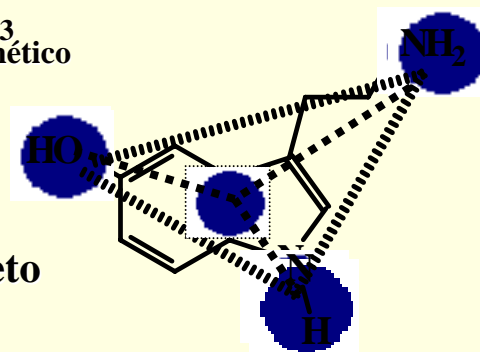
5-HT<sub>3</sub>  
ant. = anti-emético

## Modelo Farmacofórico

H-acceptor-doador



remove esqueleto



Efeitos conformacionais

Modelo tridimensional (3D)

CADD

# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

Abordagem Fisiológica

Abordagem  
indireta

Abordagem  
direta

QC & HTS



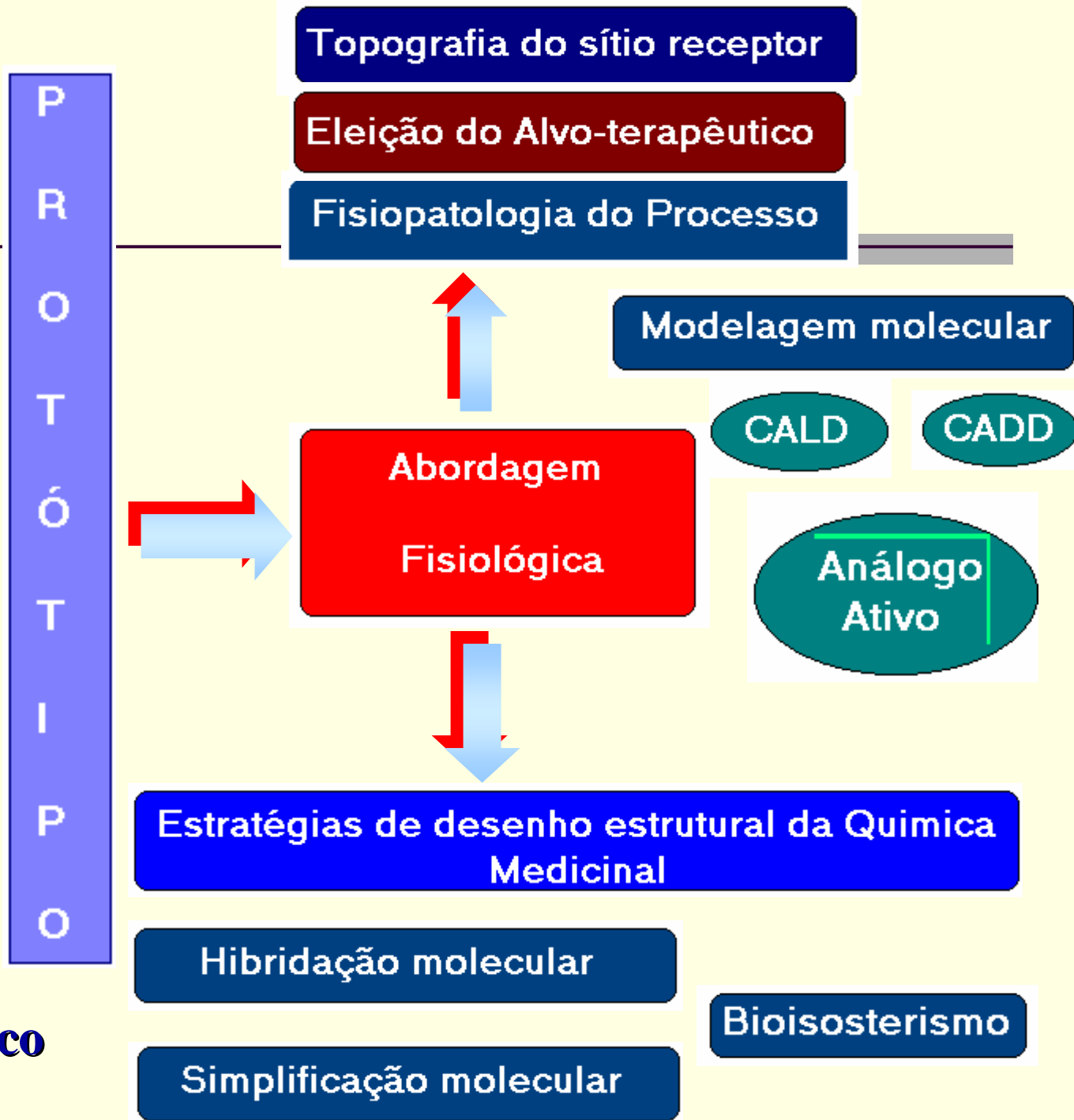


Química Medicinal

**Um composto  
protótipo ainda  
não é um fármaco**



**Um composto  
protótipo é um  
candidato a fármaco**





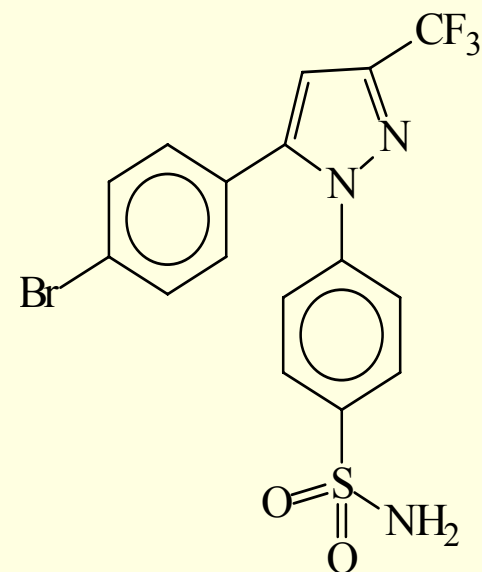
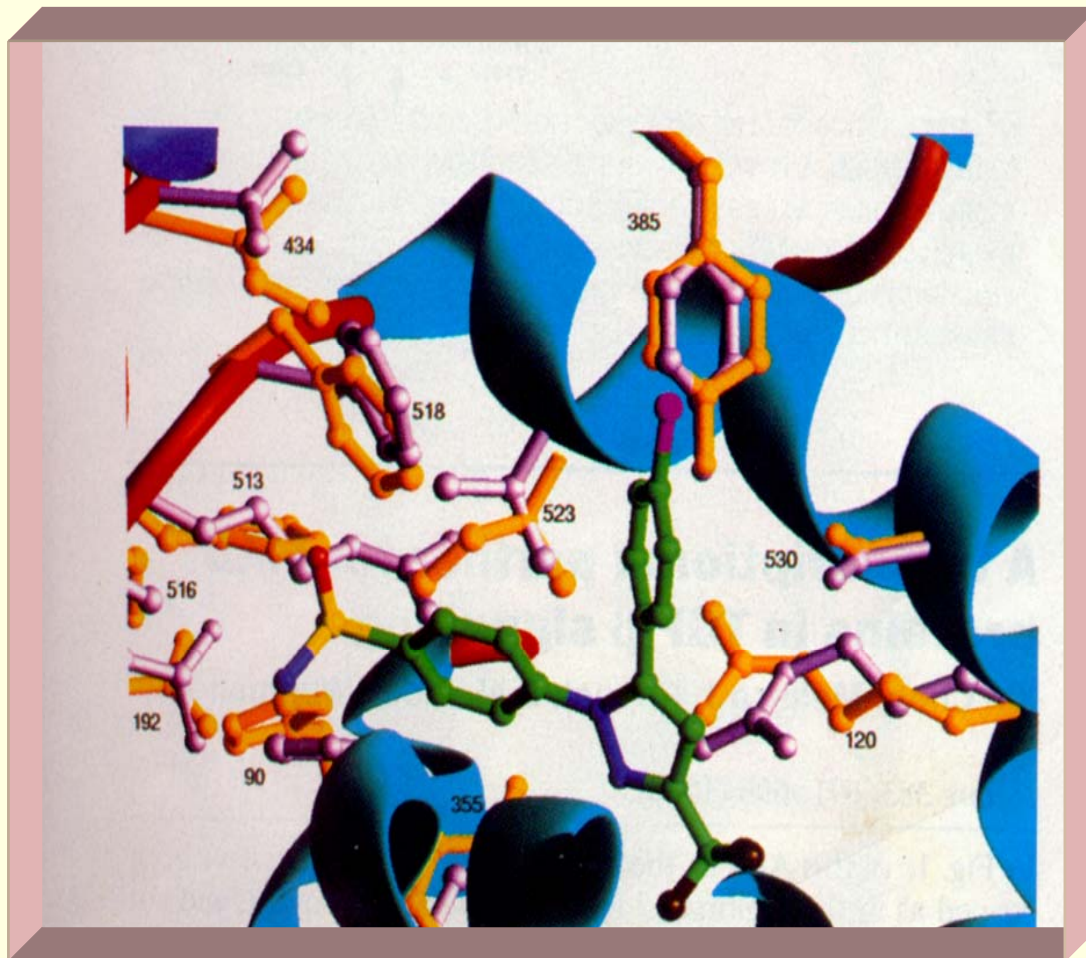
# Eleição do Alvo-terapêutico



## Ciclooxygenase (COX)

Ácido araquidônico  
Icosanóides (PG, TX),  
três isoformas

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Abordagem Direta



**SC-558**

$IC_{50}$  (PGHS-1) = 17,7  $\mu$ M

$IC_{50}$  (PGHS-2) = 0,0093  $\mu$ M

Kurumbail, R. G. *et. al.*,  
*Nature* (1996) 384: 644-648

Sobreposição da PGHS-1 (laranja) e PGHS-2 (rosa). O SC-558 é mostrado ligado à PGHS-2, evidenciando suas principais interações com os resíduos de aminoácidos do sítio ativo

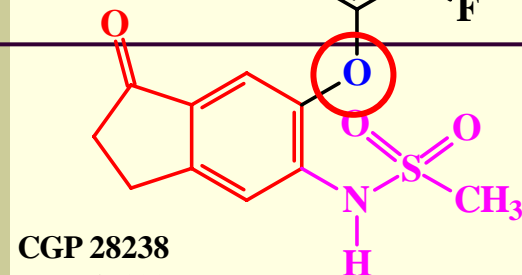


**Nova relação bioisostérica:  
indanona-benzodioxola**

**retroisosterismo**

**aceptor-H**

**aceptor-H**



CGP 28238  
Futaki, 1995

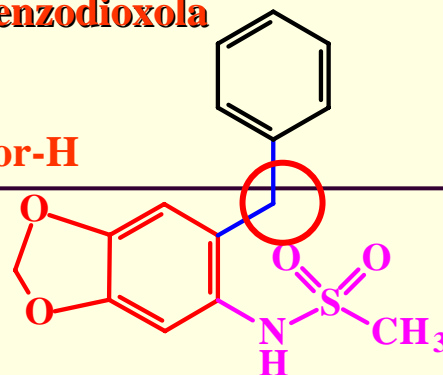
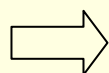
**Flosulido**  
 $C_{16}H_{13}F_2NO_4S$   
353.34

**IS COX-1/COX-2 = 5000**

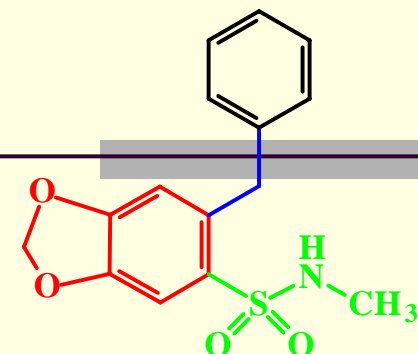
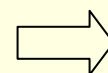
*IS = índice de seletividade*

$IC_{50}$  (hPGHS-1) = 73,2  $\mu M$

$IC_{50}$  (rPGHS-2) = 0,015  $\mu M$

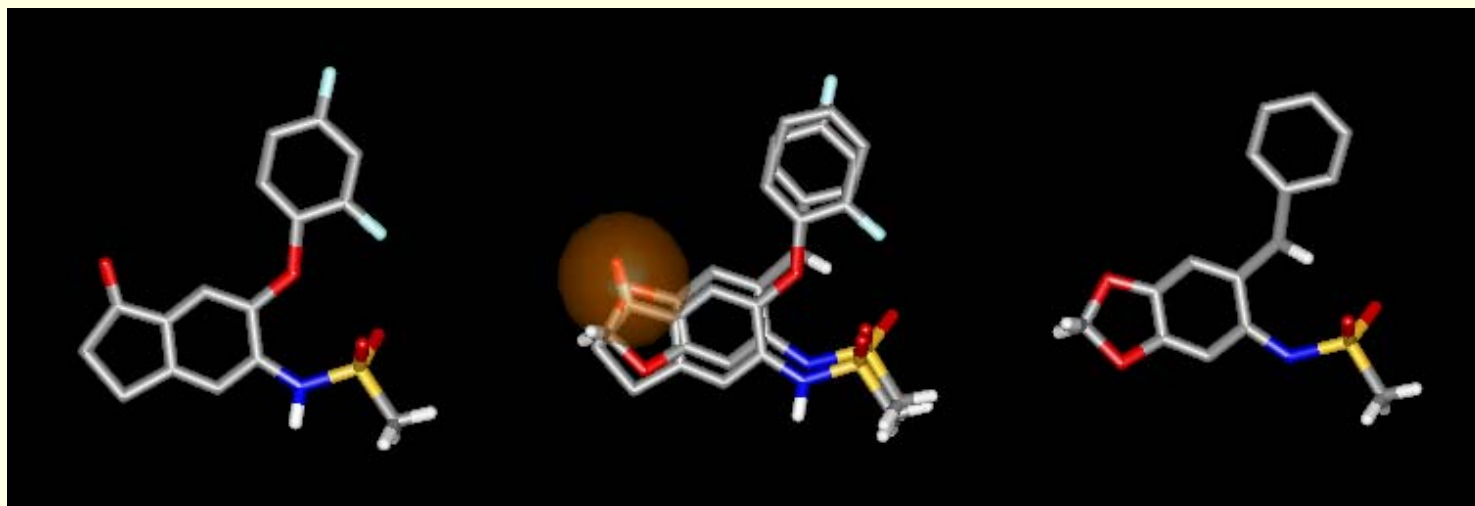


**safrulido**  
 $C_{15}H_{15}NO_4S$   
305.34

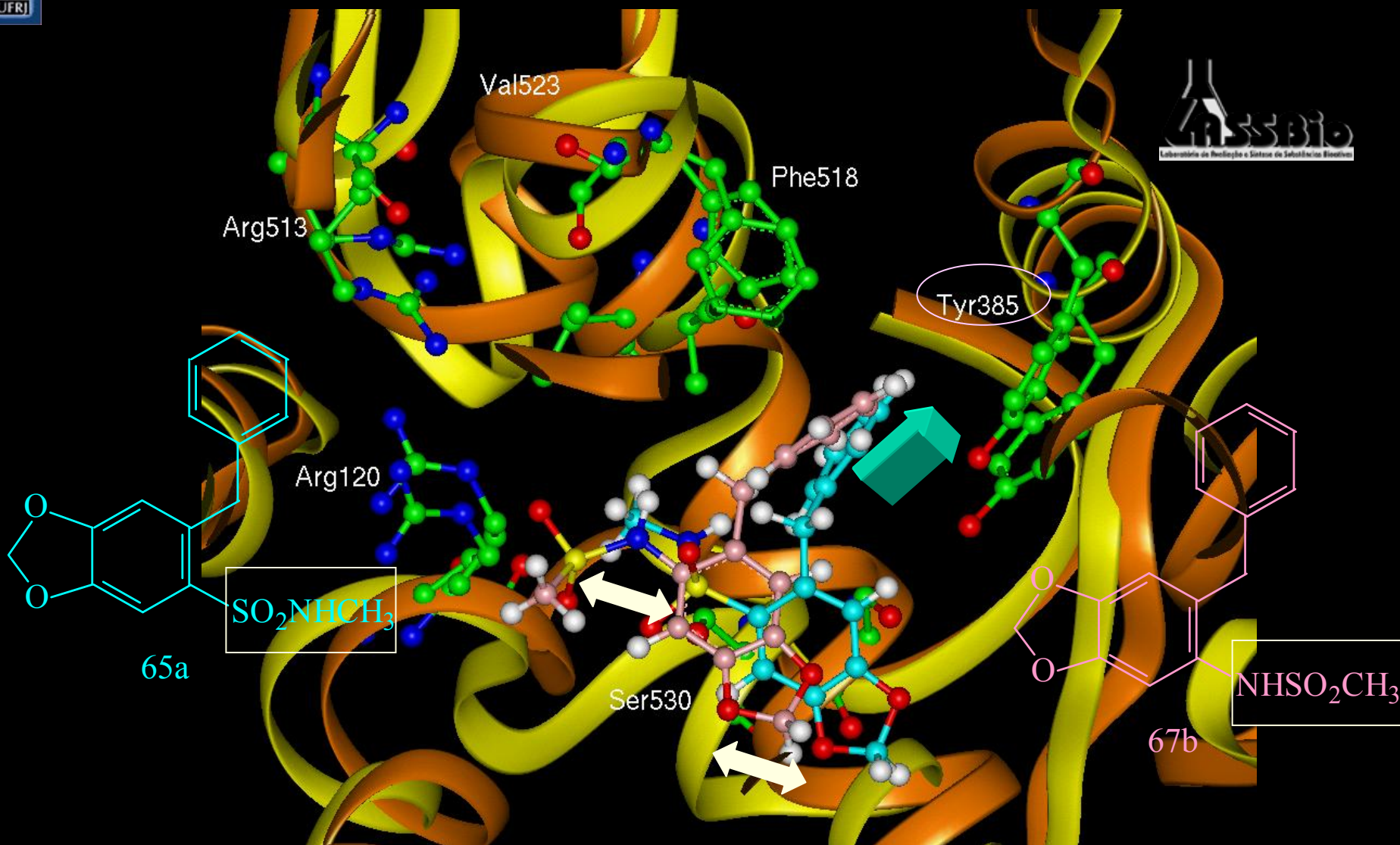


**safronamida**  
 $C_{15}H_{15}NO_4S$   
305.34

EJ Barreiro *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 183 (1998)

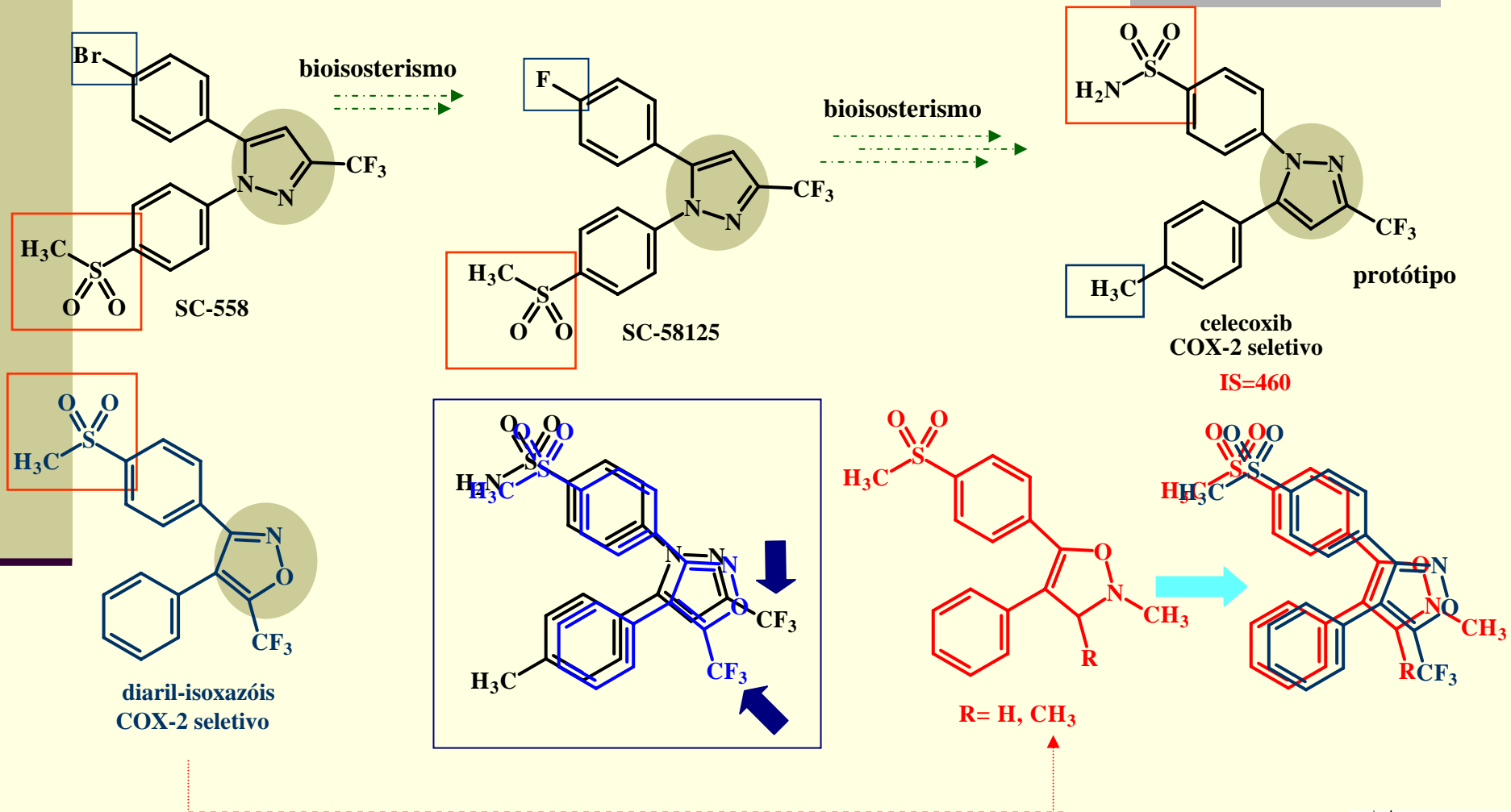






Complex between LASSBio-257 (**65a**, blue) and the new sulide LASSBio-258 (**67b**, pink) with the subset of aa-residues in the binding pocket of the PGHS-2.

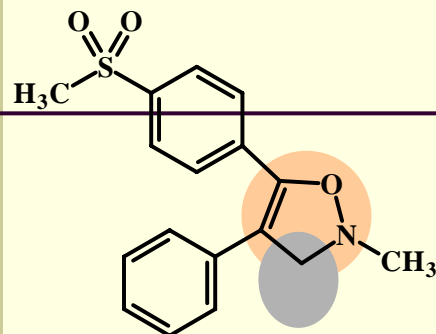
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: Abordagem Direta



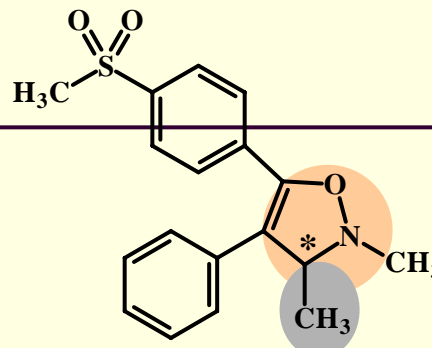


# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Abordagem Direta

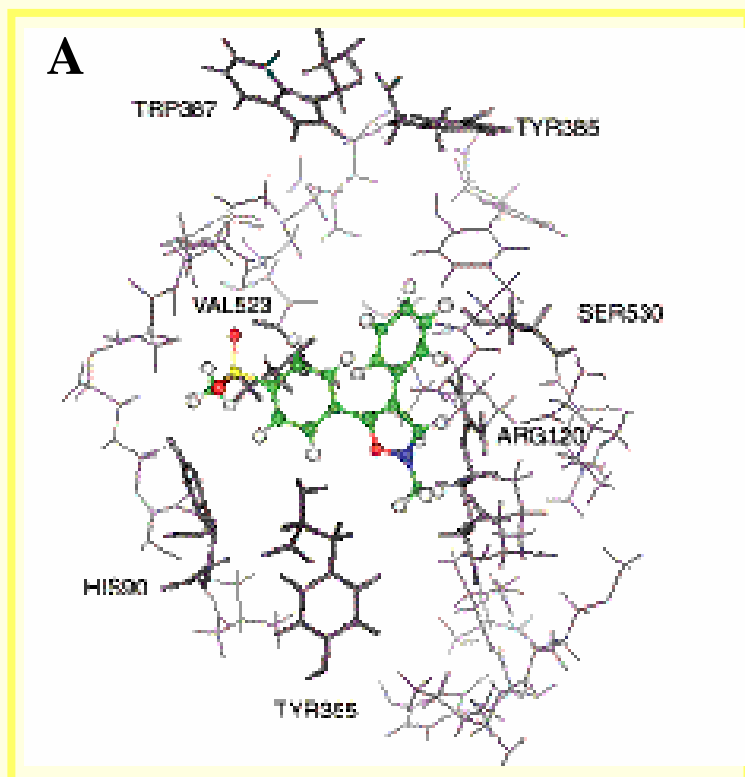


$IC_{50} = >100 \mu M$  (COX-1)  
 $IC_{50} = >100 \mu M$  (COX-2)

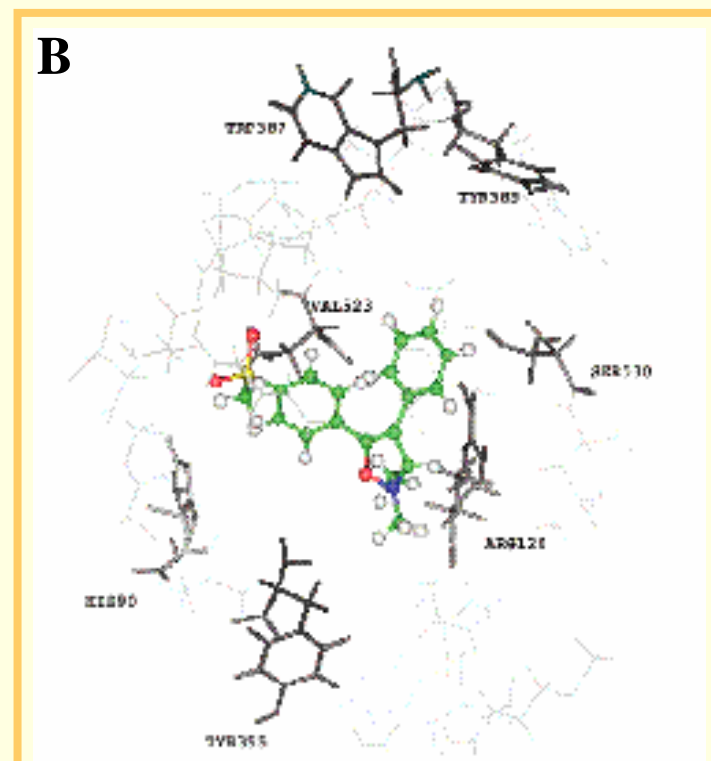


Habeeb, AG *et al.* (2001)  
*J. Med. Chem.* 44: 2040-2048

$IC_{50} = 258 \mu M$  (COX-1)  
 $IC_{50} = 0,0042 \mu M$  (COX-2)  
 IS= 61.454



Docking do derivado isoxazolinico A com o sítio ativo da PGHS-2 humana ( $E = -35,46$  Kcal/mol)



Docking do derivado isoxazolinico B com o sítio ativo da PGHS-2 humana ( $E = -49,26$  Kcal/mol)

# Estratégias de Planejamento de Fármacos:

## Abordagem Direta

## QSAR (CoMFA)

(Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA)

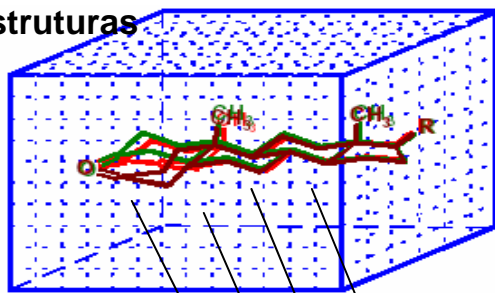
Construção e otimização das estruturas 3D



Alinhamento das estruturas de treinamento



Caixa onde são colocadas as estruturas



Descritores de propriedades Topográficas

Compound	Bio	P1	P2	P3	P4		
SK&F 92222A	4.6	.26	.33	-20	1		
SK&F 94221	3.9	.61	.0	-2	1		
SK&F 56605	6.1	1.1	.6	100	0		
SK&F 5883	4.7	.49	.4	10	1		



Técnica de mínimos quadrados parciais (PLS)  
(criação, seleção e validação de modelos)



$$Y = c + ax_1 + ax_1 + \dots + nx_n$$

(equação ou modelos)

	Modelo 1	Modelo 2
$q^2$ <sup>a</sup>	0,867	0,876
N <sup>b</sup>	5	5
S <sub>cv</sub> <sup>c</sup>	0,379	0,384
r <sup>2</sup> <sup>d</sup>	0,865	0,836
SE <sup>e</sup>	0,372	0,409
F <sup>f</sup>	58.775	40.338
r <sup>2</sup> <sub>pred</sub> <sup>g</sup>	0,740	0,919

<sup>a</sup> Quadrado do coeficiente de correlação da validação cruzada.

<sup>b</sup> Número de componentes. <sup>c</sup> Erro padrão de predição da análise de validação cruzada.

<sup>d</sup> quadrado do coeficiente de correlação.

<sup>e</sup> Erro padrão de estimativa.

<sup>f</sup> Coeficiente de significância de Fisher.

<sup>g</sup> quadrado do coeficiente de correlação de predição.

# ARTRITE REUMATÓIDE



❖ **Definição:** Doença Inflamatória crônica, incapacitante, de natureza auto-imune, etiologia desconhecida, envolvendo particularmente as articulações. Caracteriza-se principalmente por dor nas articulações das mãos, pés e cotovelos.

❖ **Etiologia:** Desconhecida

❖ **Incidência:** 1 a 2% População Mundial. Brasil→2 milhões de doentes [3 mulheres: 1 homem]. Faixa etária 35-55 anos

❖ **Mortalidade:** Baixa

❖ **Morbidade:** Elevada [4ª causa de invalidez nos EUA]

❖ **Custo sócio-econômico:** Elevado [EUA⇒ custo US\$ 6000/ano/paciente (Harris, ED *Bulletin of the World Health Organization* 2003, 81, 631)].

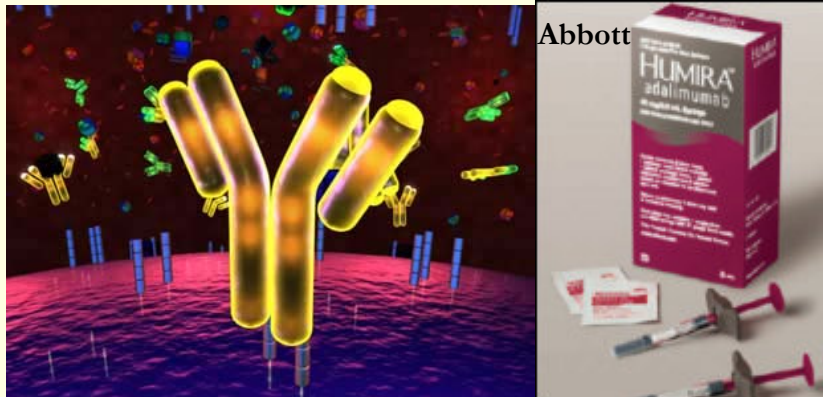
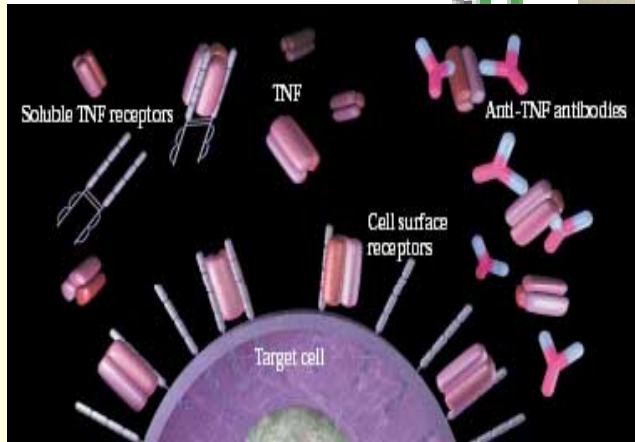
❖ **Tratamento Quimioterápico:** AINEs (clássicos e 2ª geração); glicocorticóides; fármacos modificadores do curso doença (DMCD)⇒ cloroquina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina; fármacos moduladores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

# FÁRMACOS ANTIINFLAMATÓRIOS



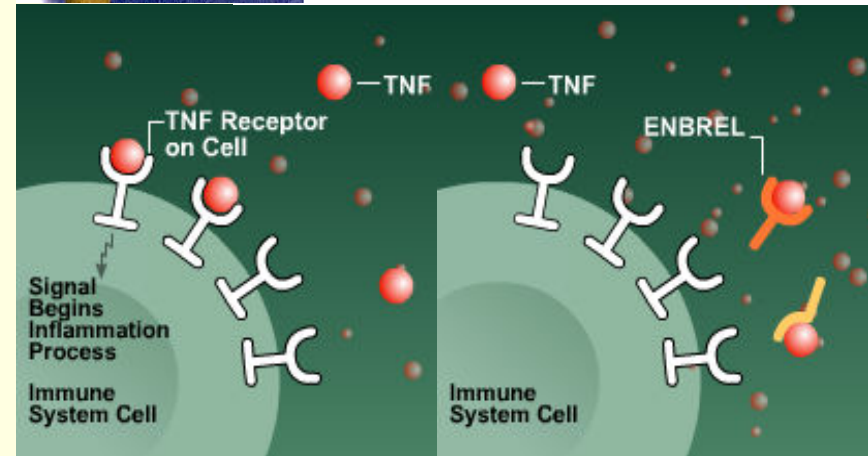
## ✓ MODULADORES DO TNF- $\alpha$

### INELIXIMAB (REMICADE®)



Abbott

### ETARNECEPT (ENBREL®)



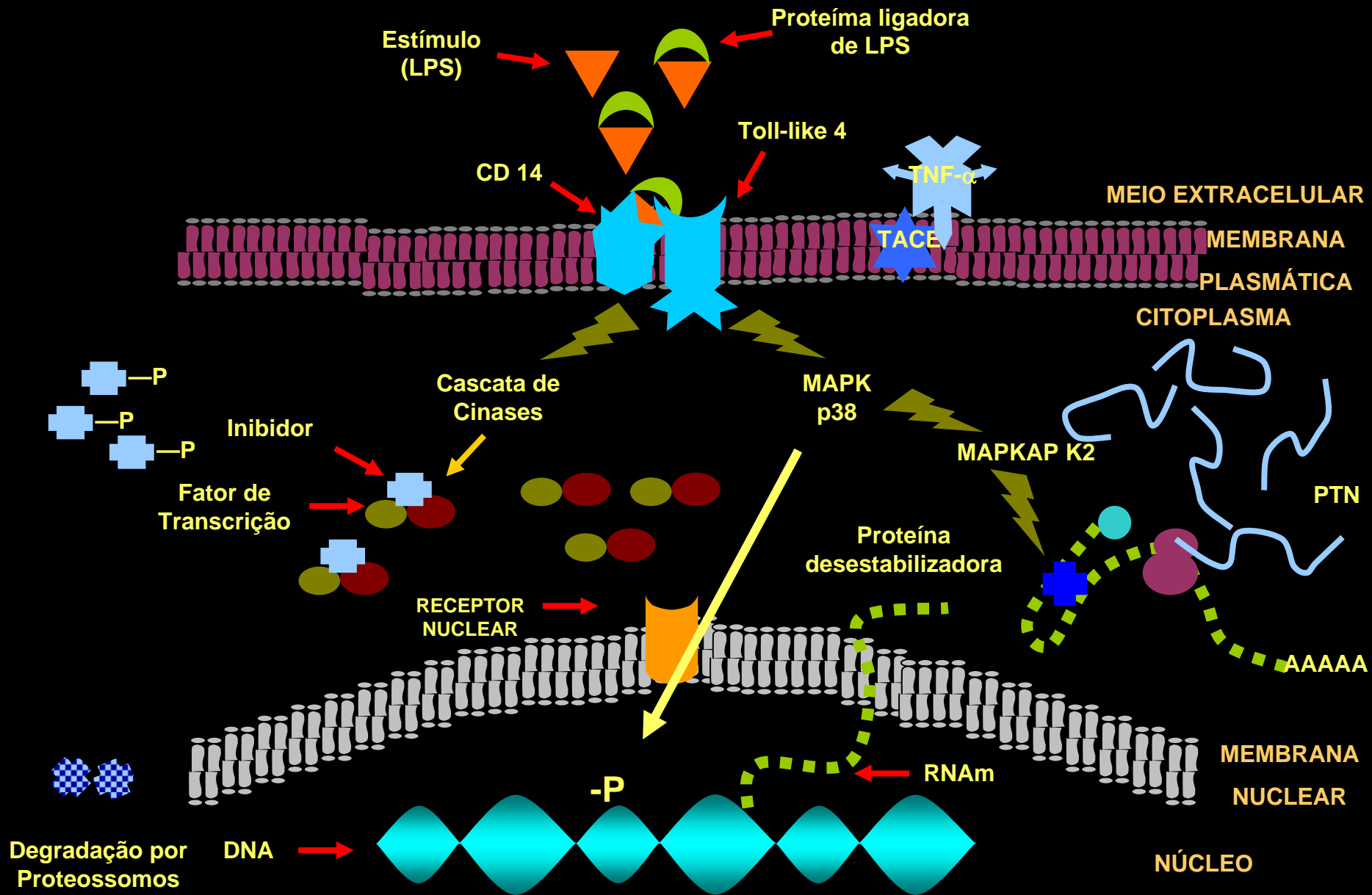
## LIMITAÇÕES

Custo

Reações alérgicas

Tuberculose

Infecções

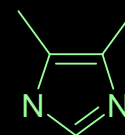


**Tabela 1: Resultados estatísticos para os três modelos QSAR-3D/CoMFA da Silva, G. M. S et al. (2004) *Bioorg. Med. Chem.* 12: 3159**

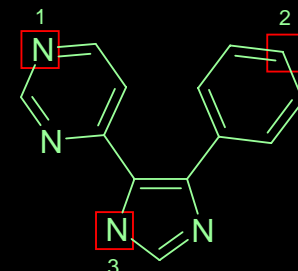
# QSAR (CoMFA)

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
$q^2$ <sup>a</sup>	0,867	0,876	0,846
N <sup>b</sup>	5	5	5
$S_{cv}$ <sup>c</sup>	0,379	0,384	0,326
$r^2$ <sup>d</sup>	0,865	0,836	0,878
SE <sup>e</sup>	0,372	0,409	0,352
F <sup>f</sup>	58.775	40.338	58.287
$r^2_{pred}$ <sup>g</sup>	0,740	0,919	0,542

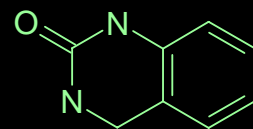
Estratégia usada para superposição da série **a** e série **b**  
da Silva, G. M. S et al. (2004) *Bioorg. Med. Chem.* 12: 3159



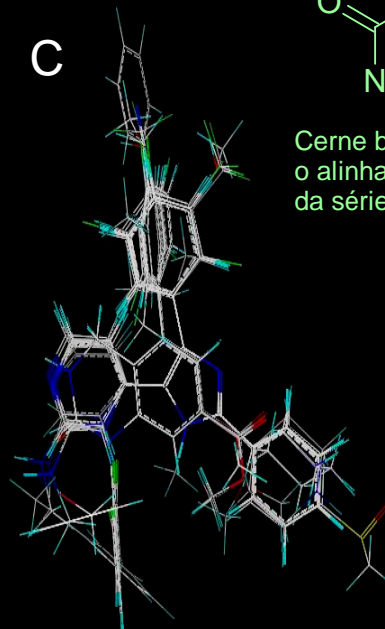
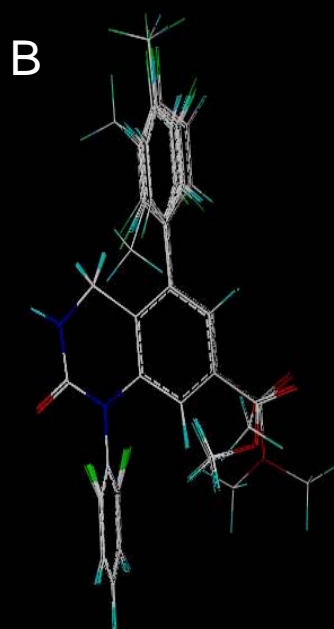
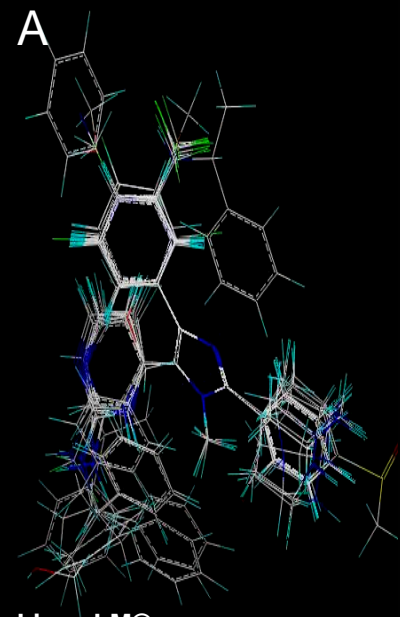
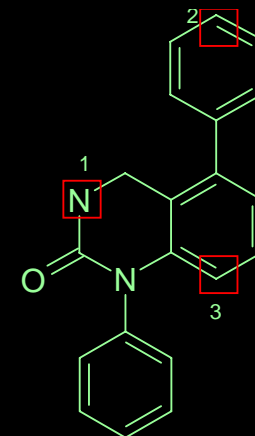
Cerne básico 1 usado para o alinhamento dos derivados da série **a**



Átomos usados para o alinhamento manual da série **a** com a série **b**



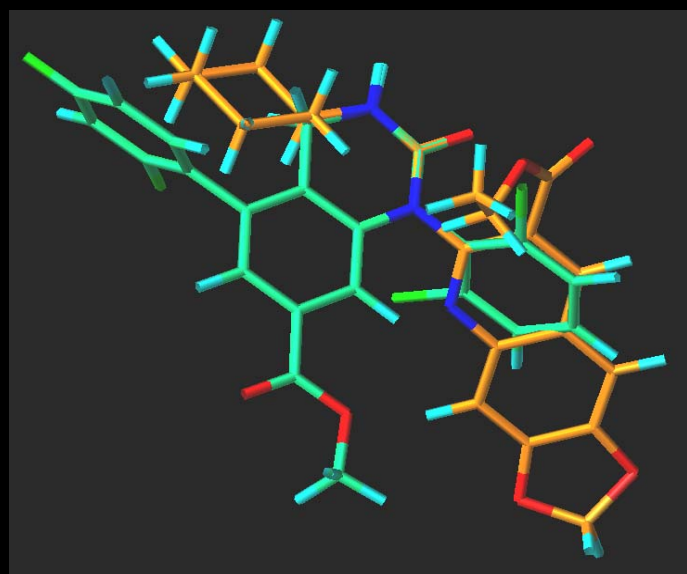
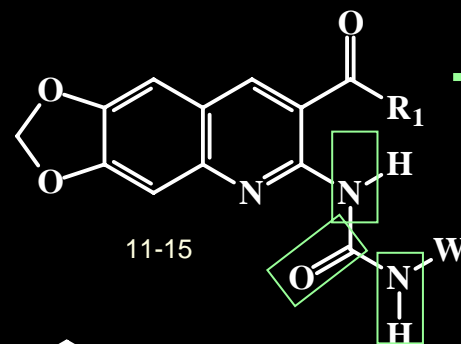
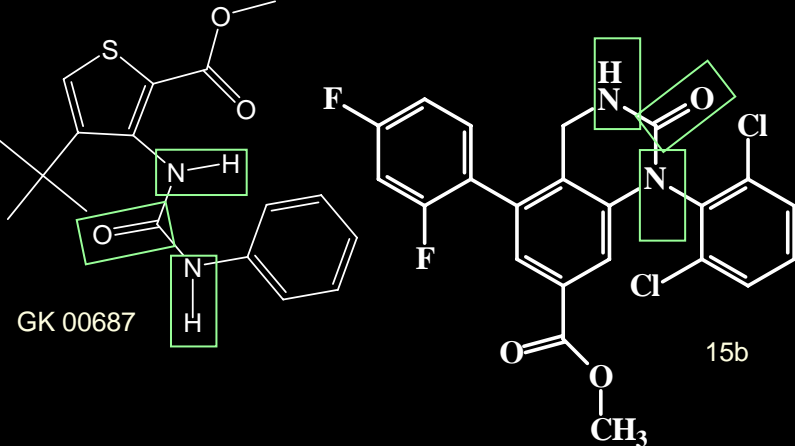
Cerne básico 2 usado para o alinhamento dos derivados da série **b**



A- Sobreposição dos derivados da série **a**.  
B- Sobreposição dos derivados da série **b**.  
C- Sobreposição e alinhamento final propostos para os derivados usados neste estudo.



# RESULTADOS



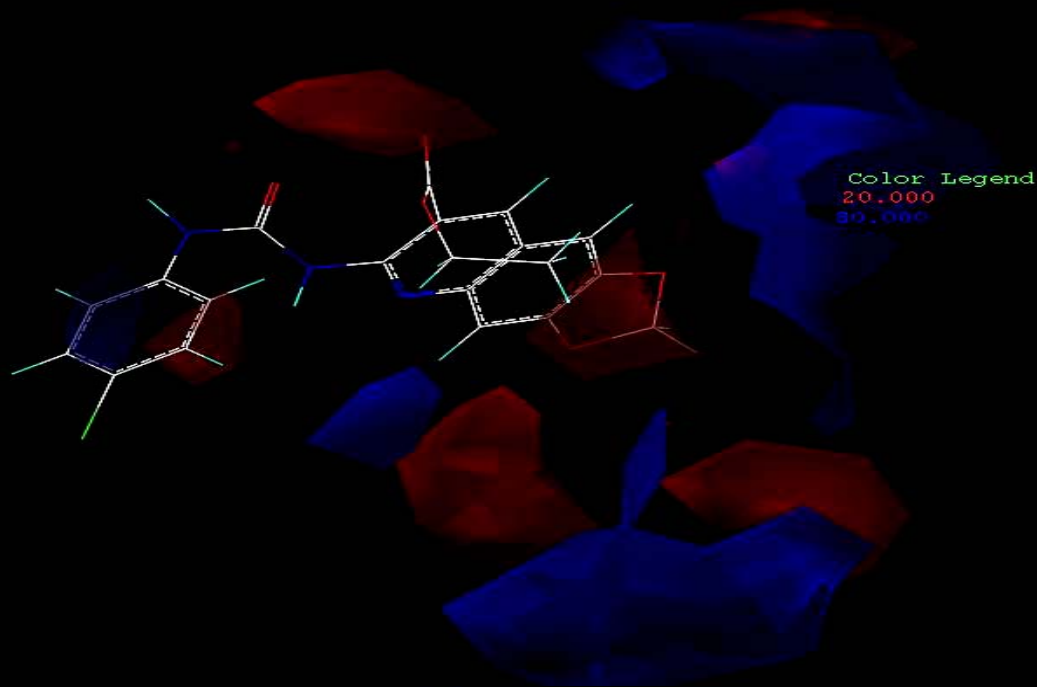
Sobreposição e alinhamento propostos para os derivados da uréia analisados pelo método CoMFA. Em verde é observado o derivado quinazolinônico 15b e em laranja é observado o derivado da uréia LASSBio 998 (14). Código de cor: azul (N), vermelho (O) e verde (halogênio).

**Tabela 2:** Valores das atividades calculadas a partir do Modelo 2 de QSAR-3D/CoMFA.

Derivado	Atividade Experimental ( $pIC_{50}$ )	Atividade Calculada ( $pIC_{50}$ )
SB-202190 (4)	7.50	7.98
GK 00687 (9)	4.80	5.20
LASSBio 947 (11)	-	7.08
LASSBio 948 (12)	-	7.07
LASSBio 949 (13)	-	7.08
LASSBio 998 (14)	-	7.71
LASSBio 999 (15)	-	5.03

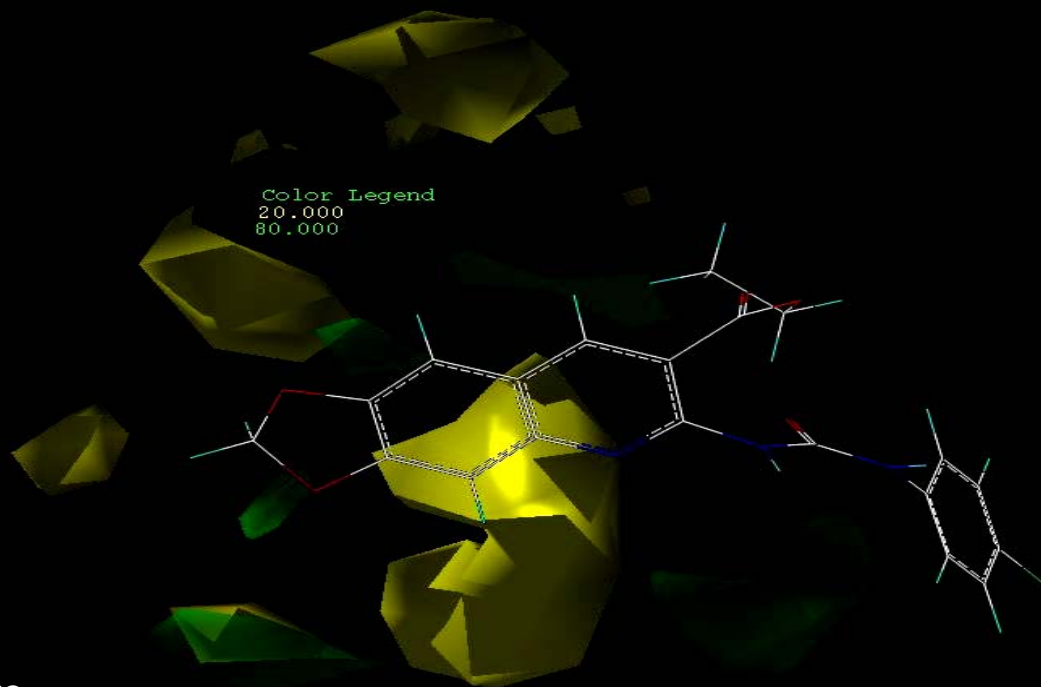
## Modelo CoMFA – Mapa de contorno eletrostático

vermelho regiões de alta densidade eletrônica  
(cargas negativas favorecem a atividade);  
em azul regiões de baixa densidade eletrônica  
(cargas parcialmente positivas favorecem a  
atividade)



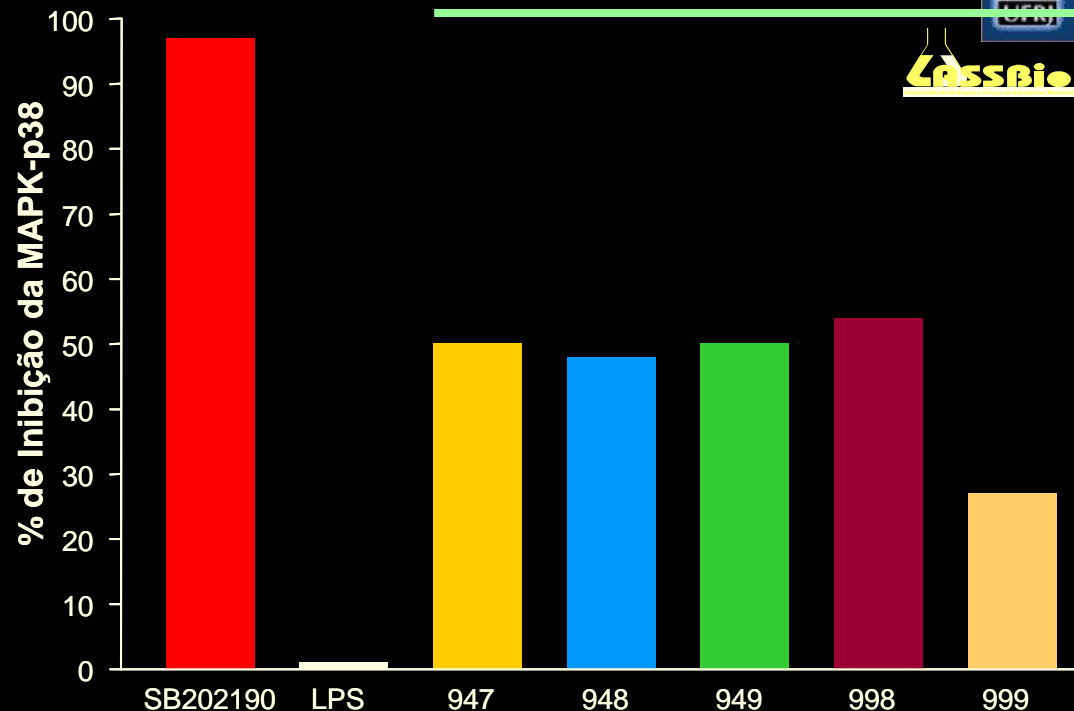
## Modelo CoMFA – Mapa de contorno estérico

regiões em amarelo desfavorecidas por  
efeito estérico; regiões em verde favorecidas  
por efeito estérico.



# Ensaio de Inibição da MAPK-p38 pelo Ensaio de Western-blotting

**Figura 1.** Efeito de LASSBio-947 (11), LASSBio-948 (12), LASSBio-949 (13), LASSBio-998 (14), LASSBio-999 (15) e do SB202190 sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando as preparações: SB202190 = macrófagos estimulados com LPS na presença de SB202190 na concentração de 10  $\mu$ M; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10  $\mu$ g/ml; LASSBio-947, LASSBio-948, LASSBio-949, LASSBio-998 e LASSBio-999 = macrófagos estimulados com LPS na presença dessas moléculas na concentração de 10 $\mu$ M.



**Tabela 3:** Valores das atividades calculadas a partir do Modelo 2 de QSAR-3D/CoMFA.

Derivado	Atividade Experimental <sup>a</sup>	Atividade Experimental <sup>b</sup>	Atividade Calculada (pIC <sub>50</sub> ) <sup>c</sup>
SB-202190 (4)	97%	1.99	7.98
LASSBio 947 (11)	50%	1.70	7.08
LASSBio 948 (12)	48%	1.68	7.07
LASSBio 949 (13)	50%	1.70	7.08
LASSBio 998 (14)	54%	1.73	7.11
LASSBio 999 (15)	27%	1.43	5.03

<sup>a</sup> % de inibição na concentração 10 $\mu$ M.

<sup>b</sup> Log da % de inibição na concentração 10 $\mu$ M.

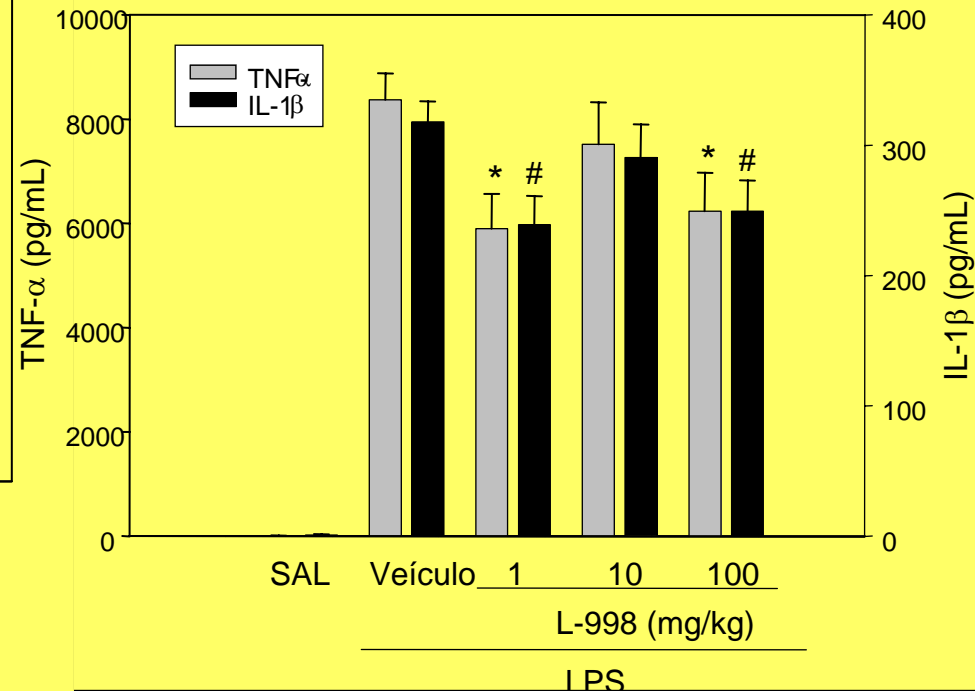
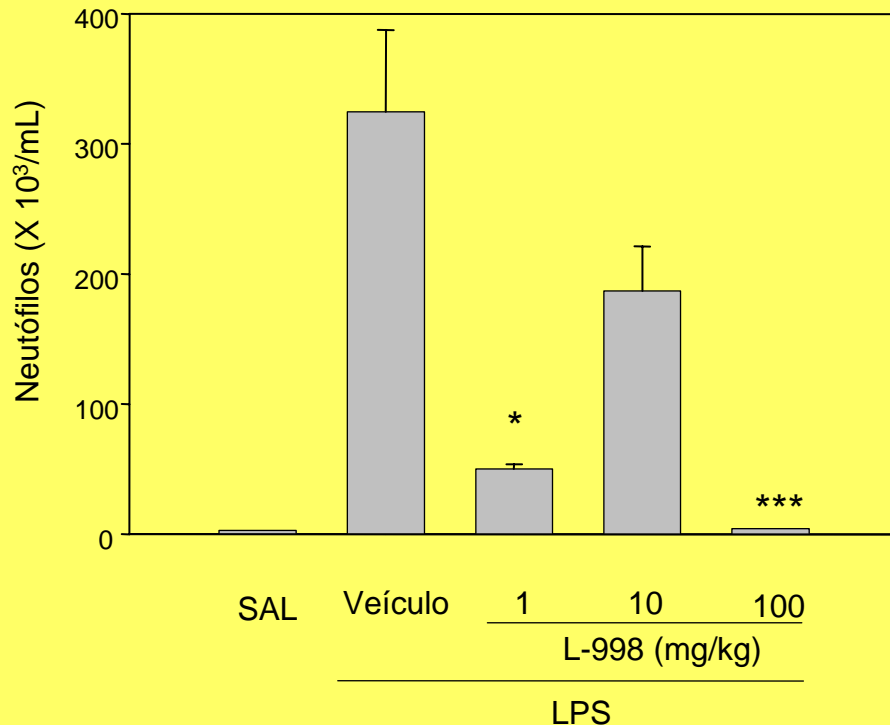
<sup>c</sup> pIC<sub>50</sub> calculado pelo método CoMFA considerando o ensaio biológico de Binding (Liverton *et al.*, 1999 e Stelmach *et al.*, 2003).

## Modelo de Inflamação Pulmonar Aguda

Inibição do recrutamento de neutrófilos no LBA 3h após inalação de LPS

Tratamento com L-998 i.p. 1h antes da inalação nas doses assinaladas

LBA 1,5 mL



\*p<0,05 e \*\*\*p<0,001 versus veículo

# Bioensaio: artrite induzida por Zimosan

C57 Black/6



150  $\mu$ g zimosan na  
pata esquerda

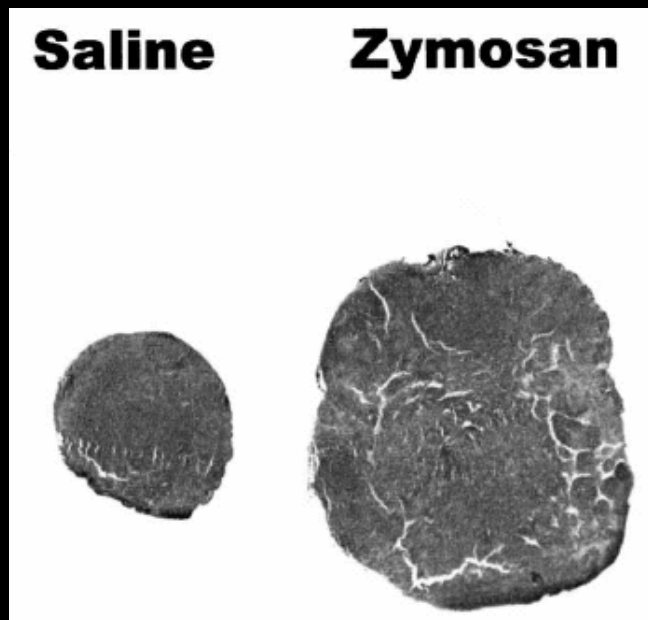
Linfonodo



72 horas

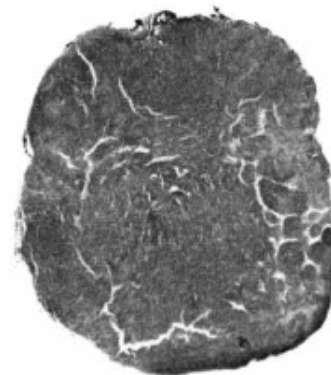


Tratamento i.p. 10 mg/kg/dia por  
4 dias



Saline

Zymosan



## Linfonodo Poplíteo



**Veic.  
Sal**



**Veic.**



**L-947**

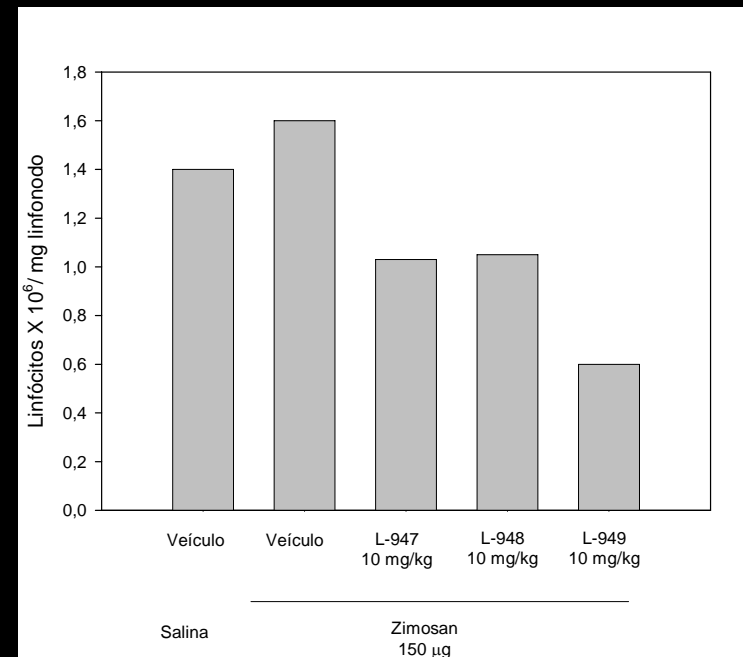
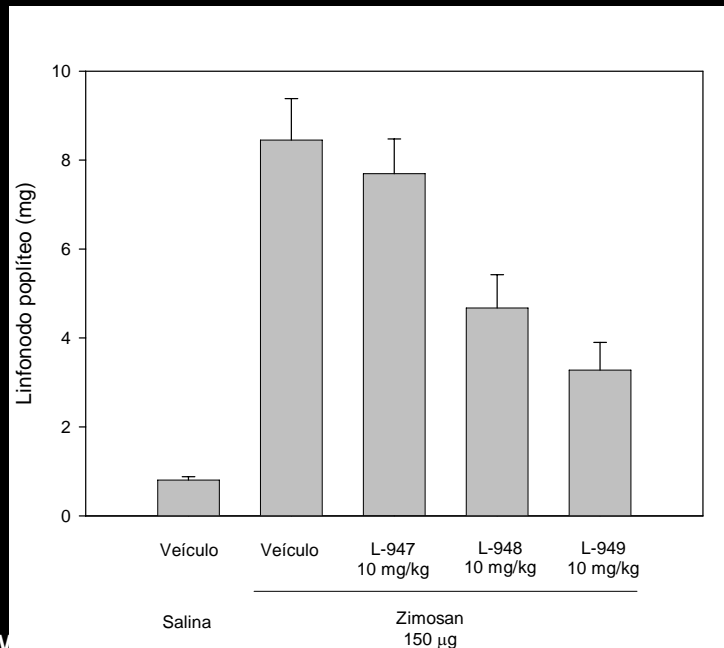


**L-948**



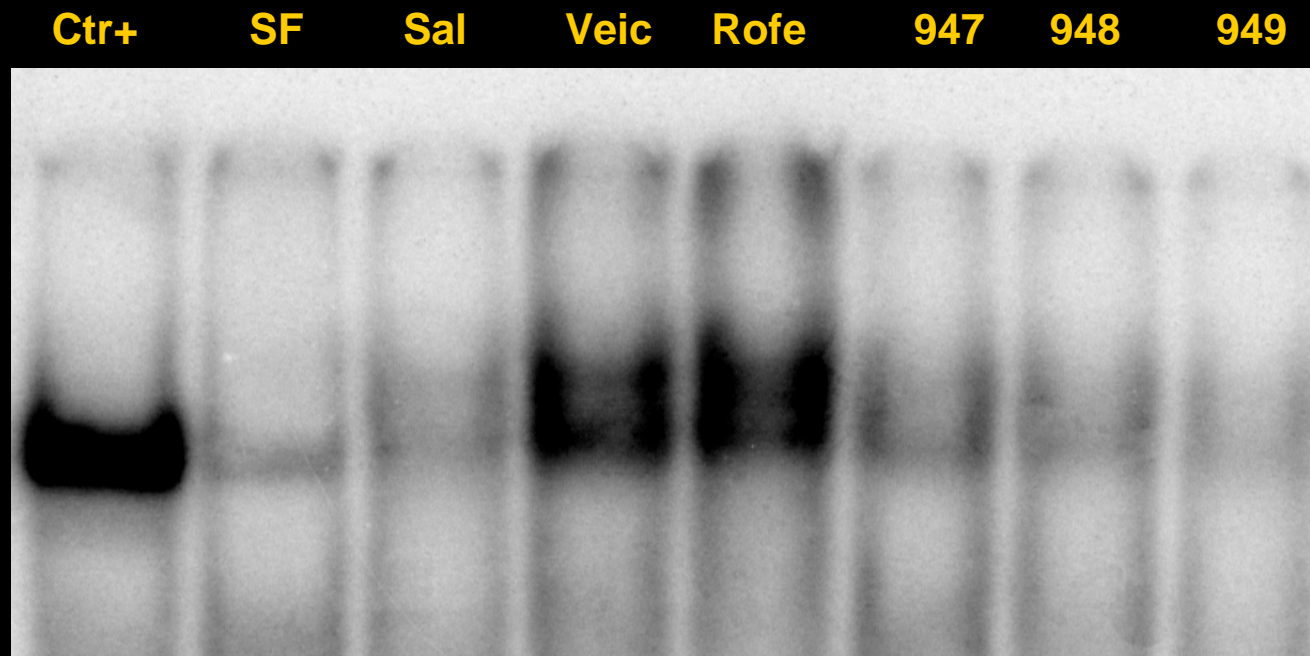
**L-949**

## Zimosan





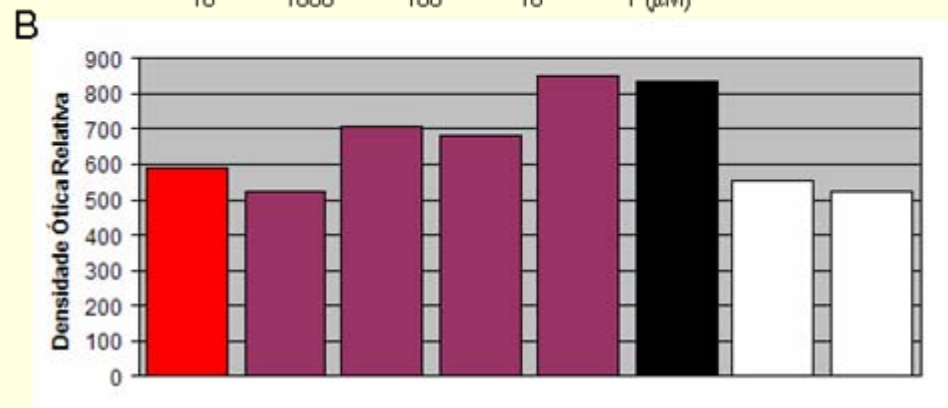
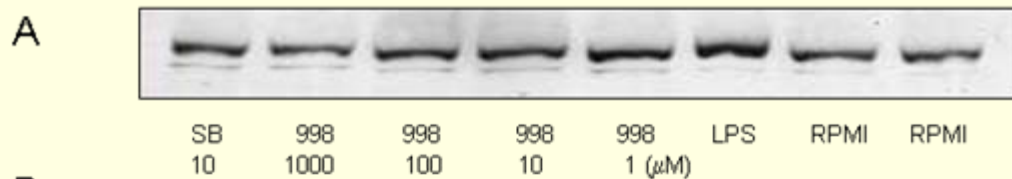
## Modelo: Inibição NF-kB (Gel Shift/EMSA)



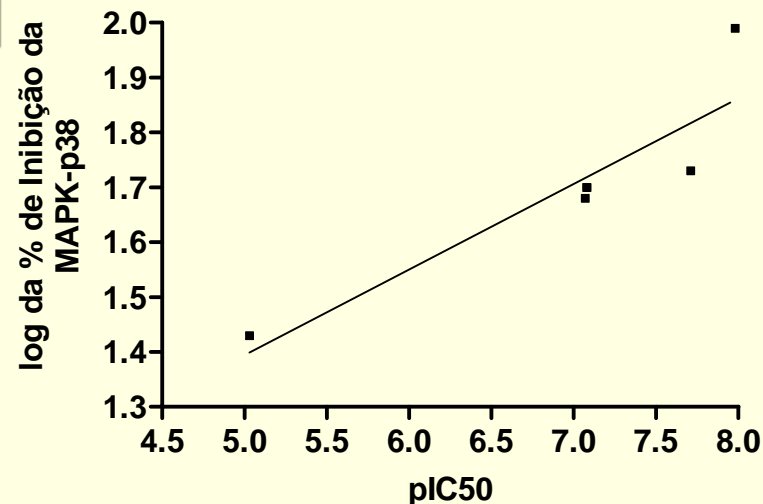
**Figura 2.** Inibição da translocação do NFkB dos linfócitos dos linfonodos dos camundongos C57Bl6 tratados com os compostos **LASSBio-947 (3d)**, **LASSBio-948 (3a)** e **LASSBio-949 (3c)**. Imagem da auto-radiografia obtida do extrato nuclear dos linfócitos após corrida eletroforética em gel de poliácridamida. Ctr+= controle positivo, células HeLa tratadas com 10 mg de LPS; SF= controle negativo, sonda não radioativa; Sal= animais injetados com salina; Animais injetados com 150 mg de zimosan e tratados i.p. com 0,5% de DMSO por 4 dias (Veic); com 10 mg/kg de rofecoxib (Rofe) ou com 10 mg/kg dos compostos LASSBio-947, LASSBio-948 ou LASSBio-949.

# Eletroforese em Gel de Poliacrilamida-SDS e Western Blotting para MAPK-p38 fosforilada

## RESULTADOS



Efeito do LASSBio-998 (**14**) sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando a auto-radiografia (A) com as respectivas colunas que representam as densidades óticas relativas de cada banda (B). Preparações: RPMI = macrófagos *naive*; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10  $\mu$ g/ml; LASSBio-998 = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações da molécula LASSBio-998 (**14**) (1, 10, 100 e 1000  $\mu$ M); SB = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações de SB202190 (10  $\mu$ M). % de Inibição de LASSBio-998 (**14**) a 10 $\mu$ M (LASSBio-998 (**14**))= 54%.



Comparação da atividade inibitória observada nos ensaio biológicos (Log da % de inibição na concentração 10 $\mu$ M) e da atividade inibitória calculada no modelo de QSAR-3D/CoMFA

O quadrado do coeficiente de correlação de predição ( $r^2_{pred}$ ) foi utilizado para o cálculo da variância total entre os dados.

# Estratégias de Planejamento de Fármacos



## Descoberta de Fármacos

### Produtos naturais

Penicilina G  
Quinina  
Morfina  
Atropina

### Acaso

### Produtos sintéticos

Prontosil  
Talidomida  
Acetazolamida  
Clordiazepóxido

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de  
Produtos  
naturais

Bioisosterismo  
Homologação

Simplificação  
Hibridação

### Estratégias de Modificação Molecular

Otimização de Protótipo  
Sintético

## Planejamento Racional

Abordagem  
indireta

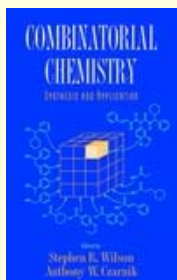
Abordagem  
direta

Abordagem Fisiológica

QC & HTS

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: QC e HTS

# Modelo antigo



Um químico  
Um robô  
Um computador  
Uma semana  
10000 moléculas



**Um químico**  
**Uma semana**  
**Uma molécula**



## Modelo moderno

*hit*

**bioligante**

# Química Combinatorial

**discoverabbottdiscoverabbottdiscov  
discoverabbottdiscoverabbottdiscov.  
coverabbottdiscoverabbottdisco  
coverabbottdiscoverabbottdisco  
overabbottdiscoverabbottdisco  
verabbottdiscoverabbottdisco  
erabbottdiscoverabbottdisco  
rabbottdiscoverabbottdisco**

# combinatorial chemistry

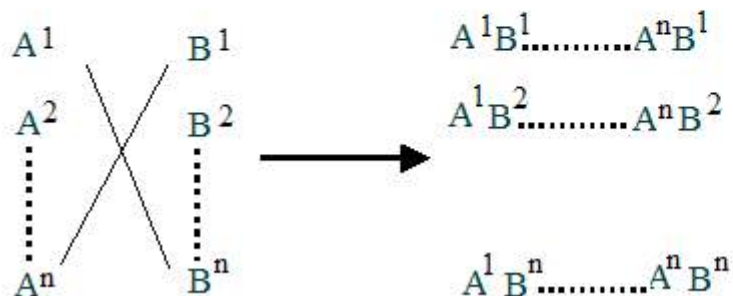
# Estratégias de Planejamento de Fármacos: QC e HTS



## Síntese clássica



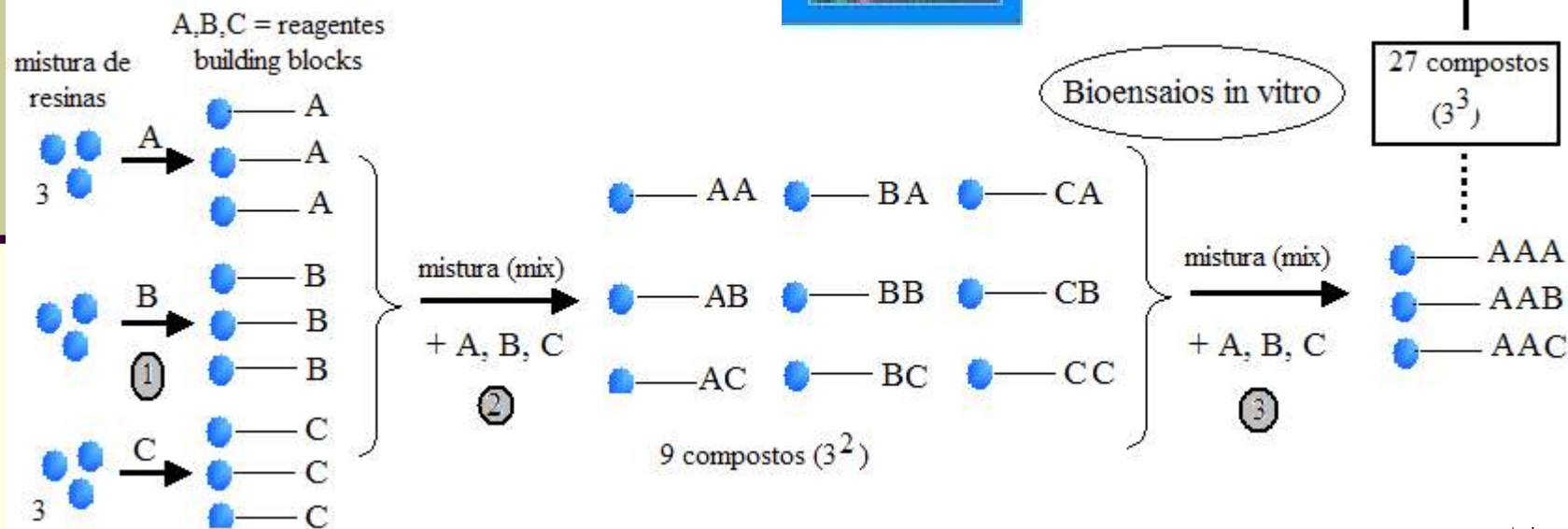
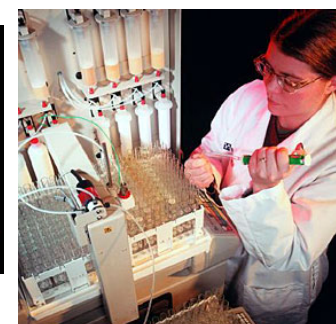
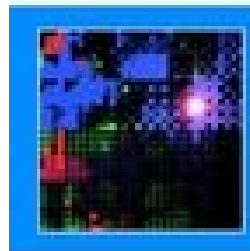
## Síntese combinatória



## Combinatorial Chemistry

A Practical Approach

Edited by M. H. G. Hecht and J. K. Stille





# Estratégias de Planejamento de Fármacos: QC e HTS



Química Medicinal

P  
R  
O  
T  
Ó  
T  
I  
P  
O



Um composto *hit* **não** é um composto protótipo



High throughput screening (HTS)

potência do hit  
seletividade  
originalidade estrutural  
acessibilidade sintética  
propriedades físico-químicas (ADME)  
permeabilidade, pKa, solubilidade

*hit*

hit-to-lead

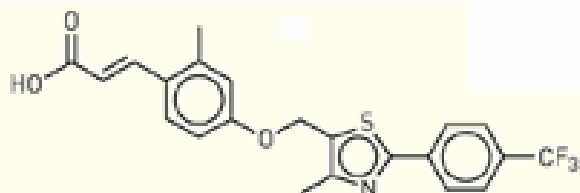


Quimioteca combinatória de  
10000 ácidos carboxílicos

HTS PPAR

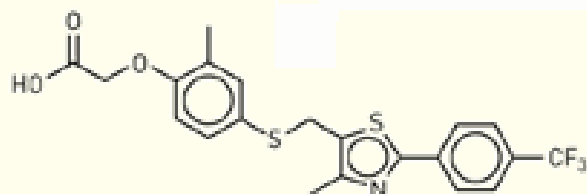
identificação de hit

deconvolução



GW8547

síntese de análogos  
baseada na estrutura



GW501516

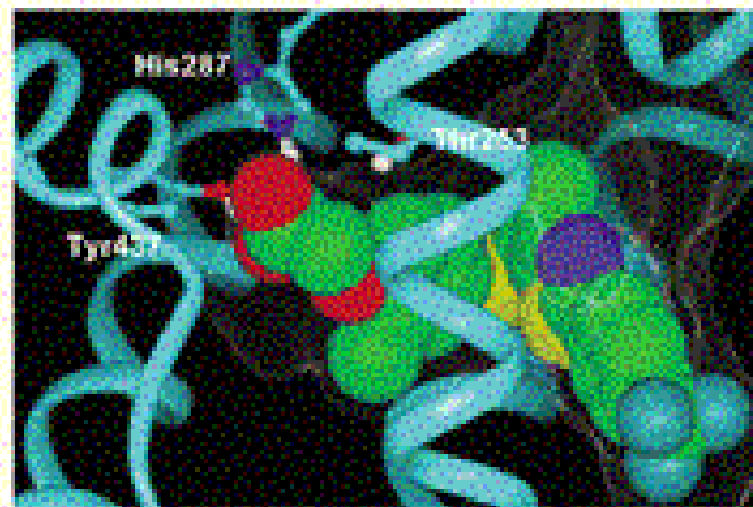
$\alpha$  EC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M;  $\gamma$  EC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M;  $\delta$  EC<sub>50</sub> = 0.001  $\mu$ M

W.R. Oliver *et al.*, *PNAS* 2001, 98, 5306.

# Química Combinatória

## HTS

JS. Borman, *CE&N*, **80** (45),  
November 11, 43 (2002)



GW501516

agonista de receptores PPAR;  
Modelagem molecular (docking  
Flex) confirmou os sítios de  
interação com PPAR: His287,  
Thr263 e Tyr437

peroxisome proliferator-activated receptors:  
PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: QC e HTS



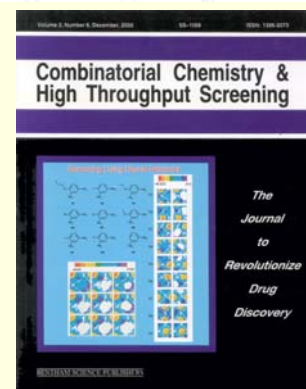
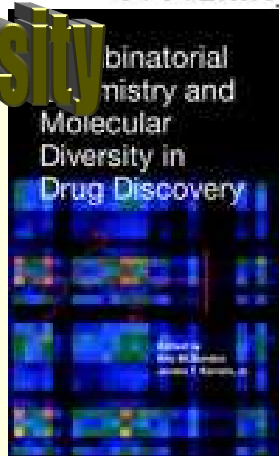
## **Novos Hits-Leads identificados por (S)HT-Screening\***

	1996	1999	2003	2004
Compostos bioensaiados	100000	430000	615000	1050000
Média da potencia (nM)	3000	400	10	10
Média de sucesso	20%	50%	58%	65%
Protótipos identificados por alvo-ensaiado	1,0	1,7	1,9	2,0

**\*Dados da GlaxoSmithKline**

*R. Mullin, C&EN 2004, 82 (#30, 26 de junho) 23.*

**Drug Discovery & Molecular diversity**



# Estratégias de Planejamento de Fármacos: HTS/QC



**Traditional Organic Chemistry**  
50 to 100 new compounds/year

**Combinatorial Chemistry**  
500 new compounds/day  
or 182.500 compounds/year

**High-Throuput Screening**  
Screening of 6.259 samples/day  
**Ultra-HTS screening de 100.000 sample/day**

For every 7.000.000 compounds screened (2000) only one product is Market, with a lot early dropouts. 40% of the New Chemical Entities (NCE) are rejected due to poor pharmacokinetic properties and 11% for toxicity (2000). 120.000 "quality" compounds should be screened to find compounds consisting of a real lead series for a therapeutic sound target.



Landro, J. A. (2001) *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 44: 273-289

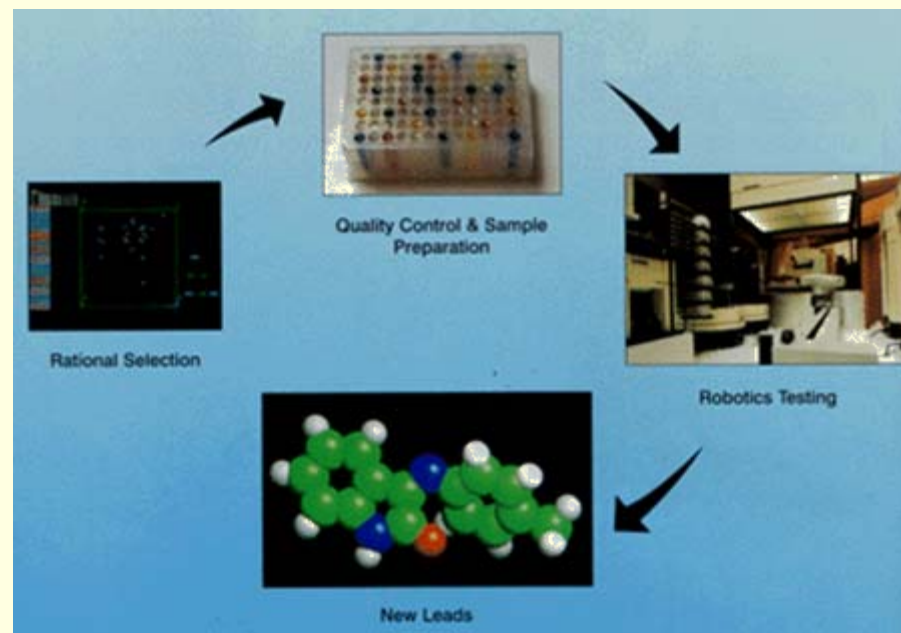
Deprez-Poulain, R; Deprez, B (2004) *Curr. Topics Med. Chem.* 4: 569-580

# Estratégias de Planejamento de Fármacos: HTS/QC



**Racional Designed Library : privileged structure, Lipinski Rule, SOSA, "Tox" Alerts, ADME in silico, etc.**

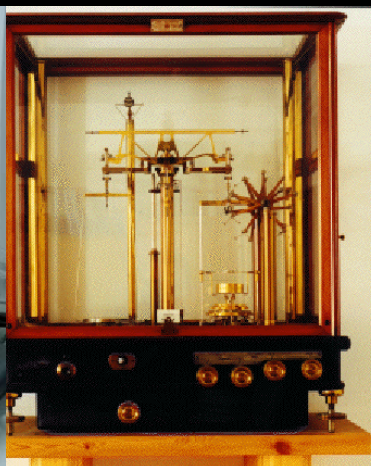
Lipinski "Rule of 5": Stipulates that poor absorption and permeation are likely to occur when at least two parameters from the following, lie over an empirically defined threshold: MW >500; cLogP >5; HBD >5; HBA >10



Lipinski, CA *et al* (1997) *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23: 3-25

# Novas Tecnologias ADMET In silico

Bioinformática



QSAR / QSPR

Combinatorial Chemistry

LogP / pKa / Regra-5

Docking automático

Robótica

Farmacogenômica

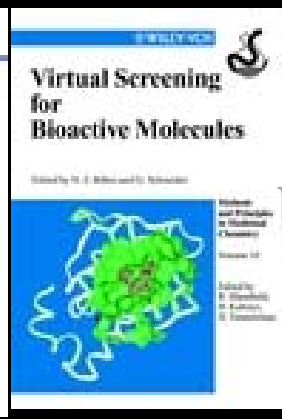
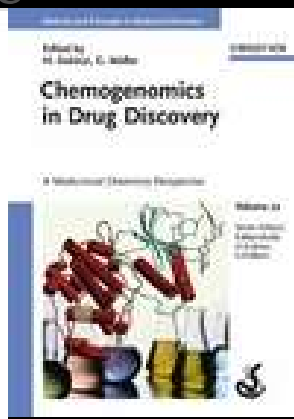
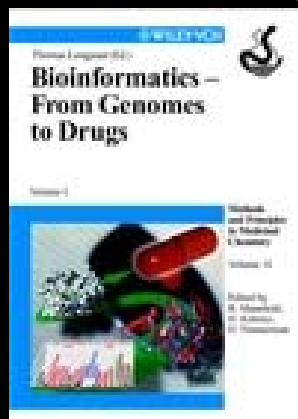
Química Combinatória

Miniaturização

Biochips

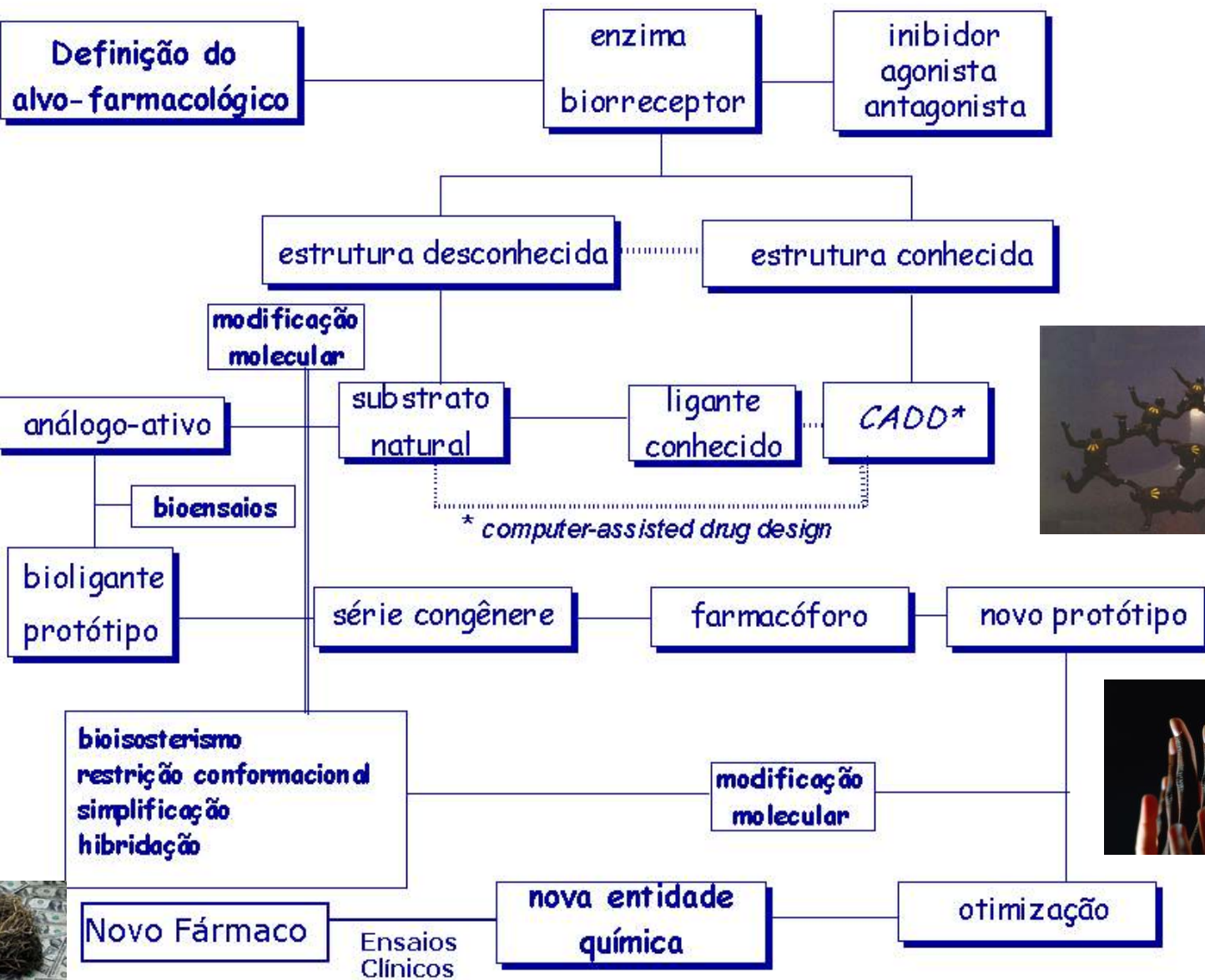
Biofarmácia Molecular

Proteômica





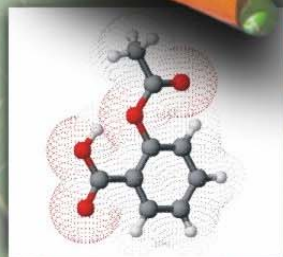
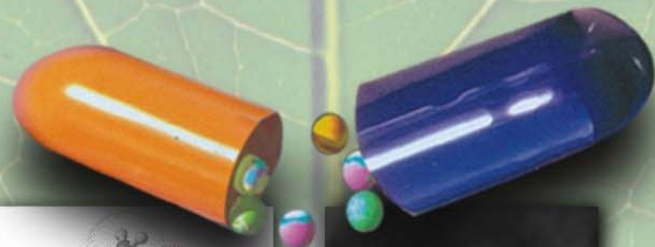
# Química Medicinal





# Química Medicinal

As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos



**Eliezer J. Barreiro**  
**Carlos A. Manssour Fraga**



# FOYE'S PRINCIPLES OF Medicinal Chemistry


FIFTH EDITION



David A. Williams • Thomas L. Lemke



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

Endereço  <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/>

  Ir  Links 

# www.farmacia.ufrj.br/lassbio

## LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas  
Faculdade de Farmácia  
UFRJ

Área de Atuação Links Úteis Equipe Contato Home

- » Histórico
- » Publicações Seleccionadas
- » Teses e Dissertações
- » Escolas de Verão
  - XII EVQF
  - XI EVQF
  - X EVQF
- » Projetos de Pesquisa em Andamento
- » Disciplinas
  - Química Farmacêutica I
  - Química Farmacêutica II
- » Seminários e Cursos
  - » 2005
  - » 2004
- » Conferências e Palestras
  - » 2005

### CONFERÊNCIAS E PALESTRAS



<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>

05 a 09 de fevereiro de 2007  
Inscrições a partir de agosto

<< Aula Inaugural do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

005 >>>

al Sciences - Conference

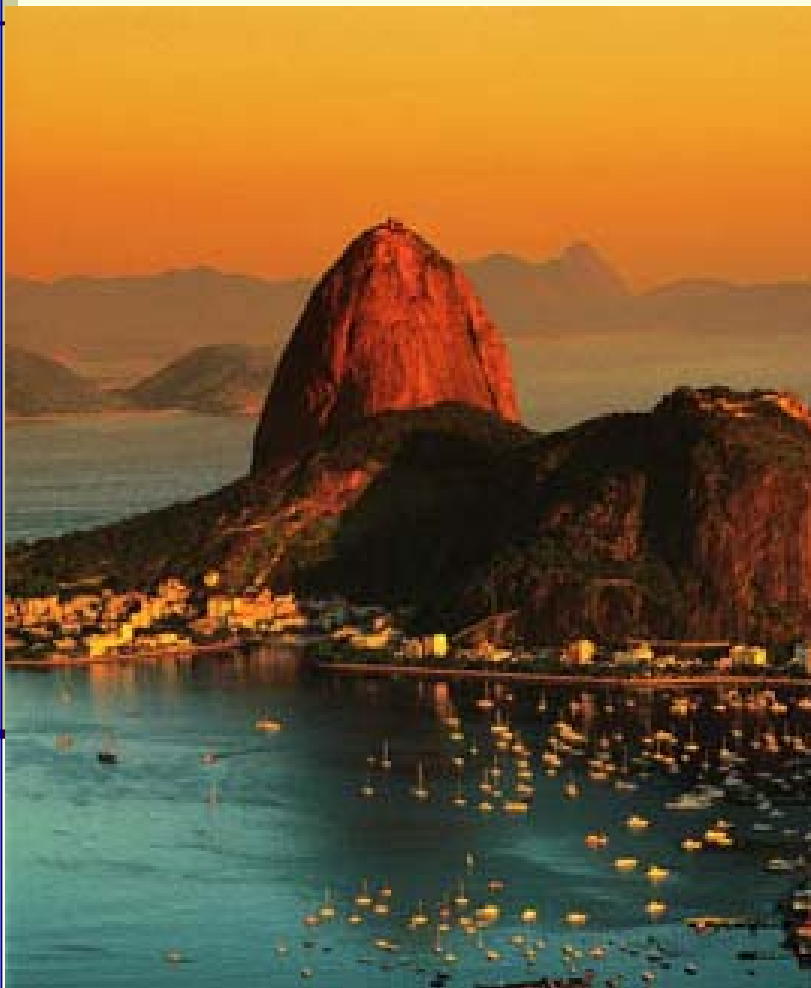
des químicas de interesse  
ing of new candidates to  
est with symbiotic profile -

ibeirão Preto, S.P.

(.pdf)



# Rio de Janeiro



Thank You



Obrigado

# Perguntas

---



Comentários



# Universidade Federal do Rio de Janeiro



## Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Farmácia



medicinal chemistry



[www.farmacia.ufrj.br/lassbio](http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio)