Noções básicas de Química Medicinal na descoberta de fármacos

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

(ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Departamento de Fármacos

Faculdade de Farmácia

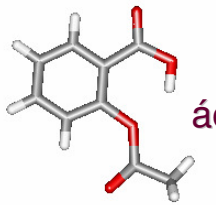
LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

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

Universidade Federal de Goiás, junho de 2008

O fármaco...



ácido acetilsalicílico

É o fármaco formulado galenicamente...

O que é um fármaco ?

- **Fármaco…**
  - É uma substância orgânica (> 99%) com propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar o estado de Saúde;
  - Tem elevada eficácia para o alvo terapêutico (PD);
  - Não tóxico;
  - Potente *in vivo* com boa biodisponibilidade: ativo em doses baixas, usado por via oral em dose-única ao dia;
  - Bem absorvido e estável metabolicamente (PK):
    - Propriedades fisíco-químicas críticas para a atividade do fármaco por via oral: solubilidade, boa partição passiva membrana/água, pêso molecular, ligações-H;
  - Proteção intelectual (*i.e.* patenteável = conteúdo inventivo);
  - Acessível sinteticamente em custos aceitáveis (*scale-up*);
  - De aplicação médica segura & inovadora (?);

- **… as propriedades moleculares dos fármacos são objeto do estudo da** Química Medicinal

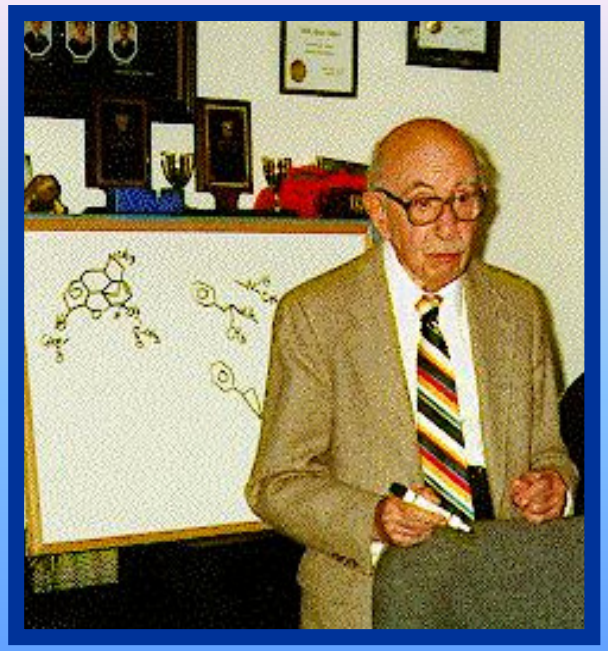
Química Medicinal

Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

University of Virginia

EUA

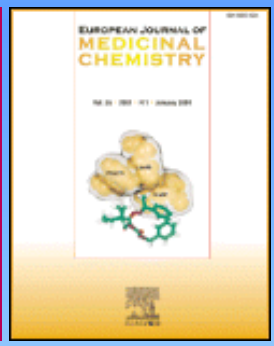


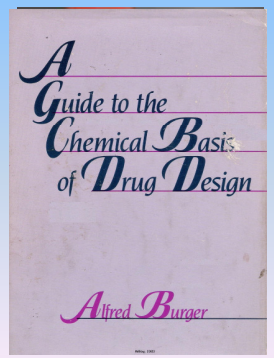
Pioneiro na Química Medicinal

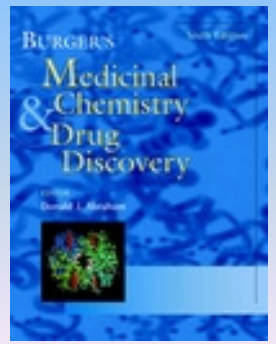
Criou as bases do planejamento racional para a descoberta de novos fármacos

"Tries to be based on the ever increasing hope that biochemicals rationales for drug discovery may be found"

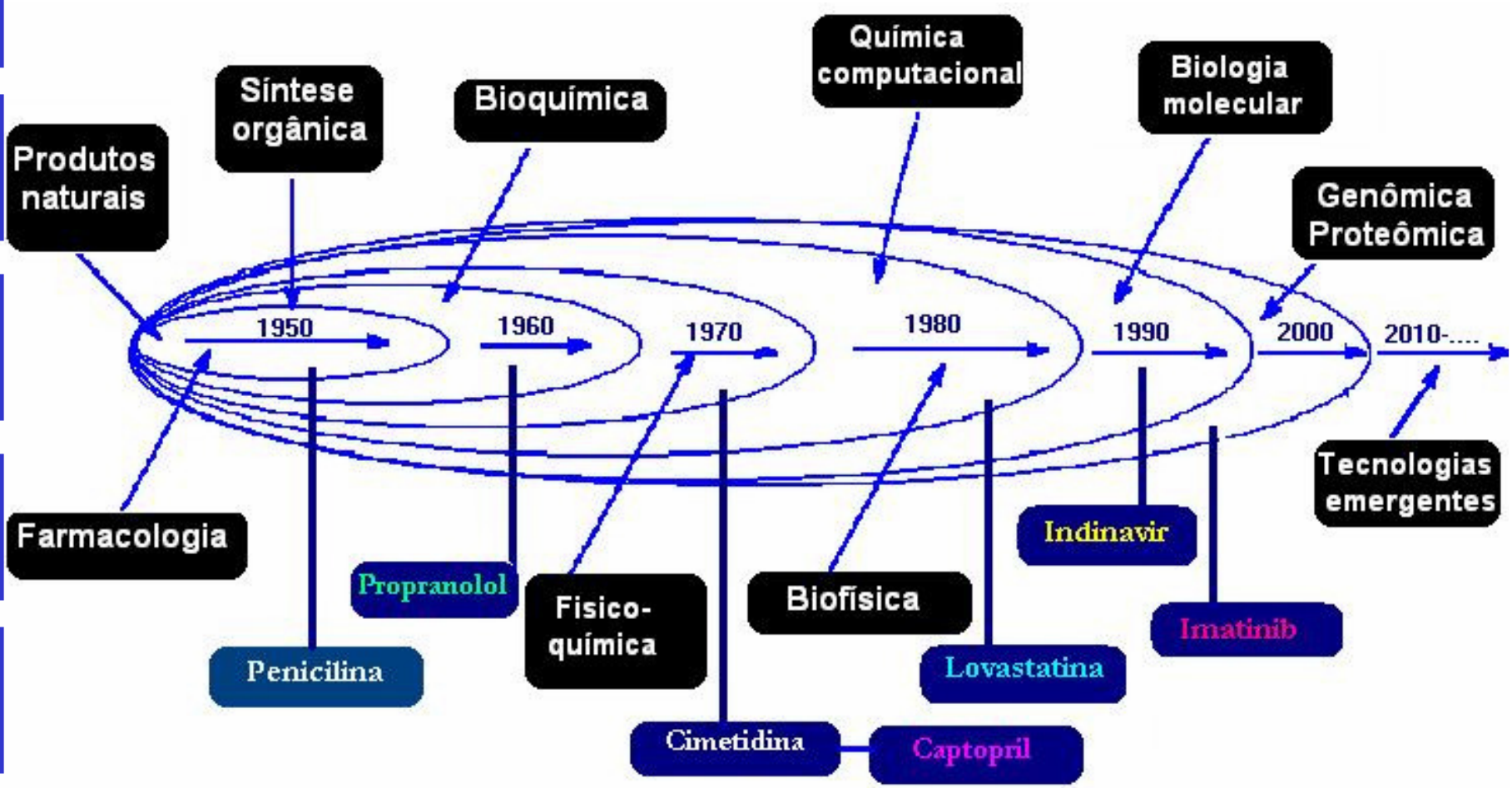
***J. Med. Chem.* (ACS) vol. *34*, 1991**





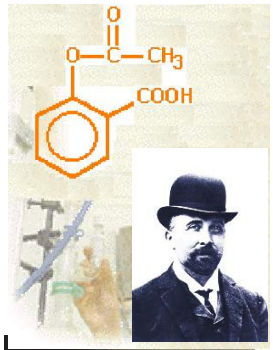


A evolução da Química Medicinal

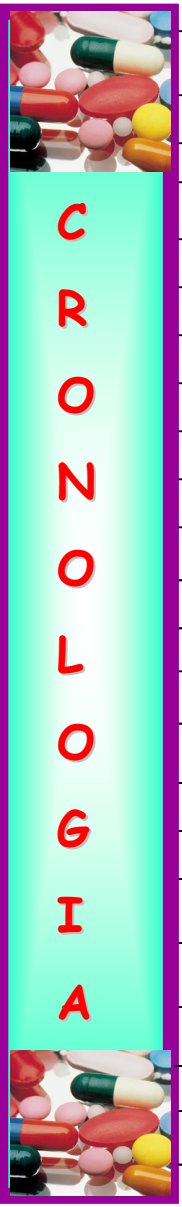


Química Medicinal

Cronologia da Descoberta de Fármacos



AAS *	1889	1985	misoprostol
barbitúricos	1923	1985	mefloquina ena
cloroquina	1934	1987	azidovudina
sulfonamidas	1935	1987	lovastatina
penicilina	1942	1989	ozagrel
nitrofurano	1952	1989	mifepristona
progesterona	1953	1989	fluoxetina
talidomida	1954	1990	salmeterol, amlodipina
haloperidol	1958	1993	tacrina, fanciclovir
verapamil	1962	1995	indinavir, losartan
indometacina	1963	1996	docetaxel, atorvastatina
propranolol	1964	1996	zileuton, olanzapina
salbutamol	1968	1997	zafirlukast, montelukast
prostaglandinas	1970	1998	infliximab sildenafil efavirenz
oxamniquina	1970	1999	celecoxibe orlistat oseltamivir
nifedipina	1975	2000	galantamina rofecoxibe
cimetidina	1975	2001	imatinib rosiglitazona
atenolol	1976	2002	voriconazola, etoricoxibe
tamoxifeno captopril	1977	2003	gefitinibid, aripiprazola
oxicams	1980	2004	rosuvastatina, rofecoxibe
praziquantel	1980	2005	pregabalin, Caduet^{R}
aciclovir	1981	2006	risperidona, garenoxacina
ranitidina	1981	2007	maraviroc ambrisentam

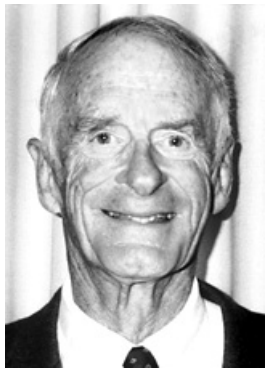


Mercado mundial de fármacos em 2007: US$ >650 bilhões

Os fármacos e o Nobel !

- **150 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Química desde 1901**


1990 - E. J. Corey


2001-W.S.Knowles


2001-R. Noyori

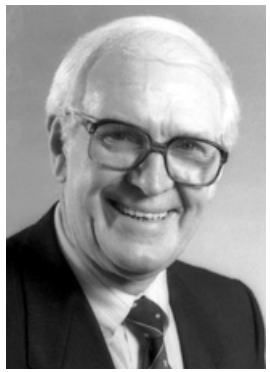

2001-K.B.Sharpless

inter-alia:
2002-J.B.Fenn
K.Tanaka
K.Hüthrich
1997-P.D.Boyler
J.E.Walker
J.C.Skou
1987 –D.J. Cram
J-M Lehn
C.J. Pedersen
1979 - H. C. Brown
G. Wittig

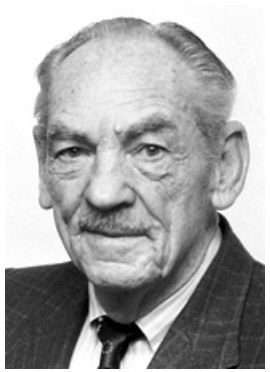
"for their discoveries of important principles for drug treatment"


http://nobelprize.org

- **189 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Medicina desde 1901**


1988 - J.W. Black


1988 -G.B. Elion

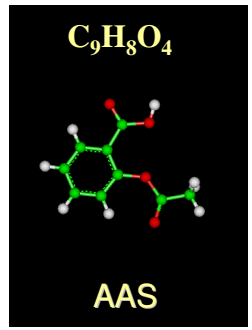

1988 -G.H. Hitchings

***inter-alia*:**
Propranolol
Cimetidina
Aciclovir

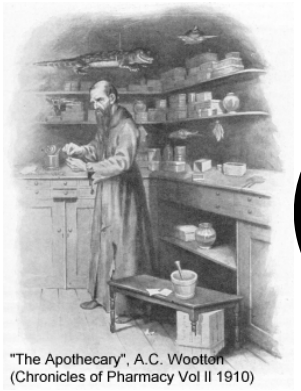

1982 –S.B.Bergstöm


1982 –B.I.Samuelsson

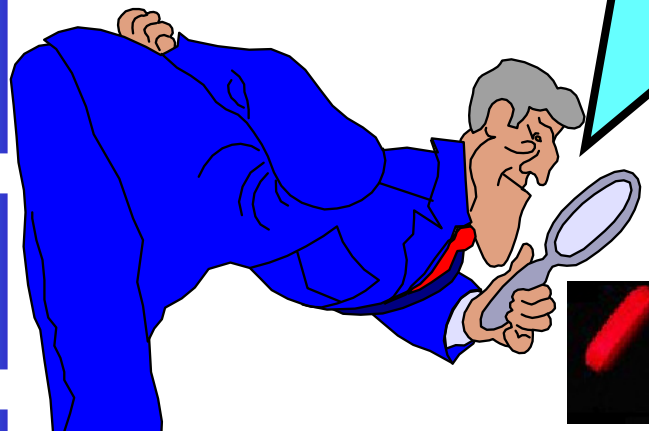

1982 –J.R. Vane

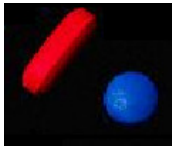


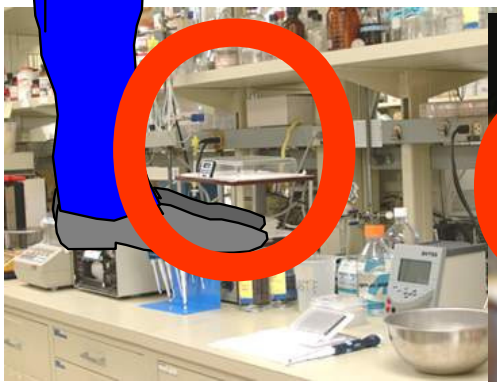
Química Medicinal


"The Apothecary", A.C. Wootton
(Chronicles of Pharmacy Vol II 1910)

Como se descobrem os fármacos ?







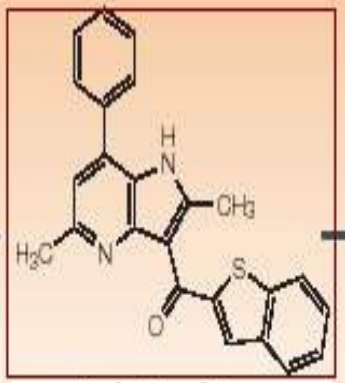
O curso....

Química Medicinal

O processo da descoberta é complexo...

Preclinical studies

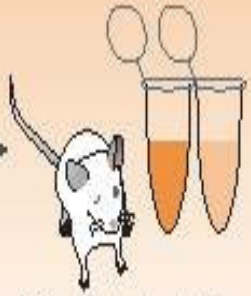
Research team formed and objectives set



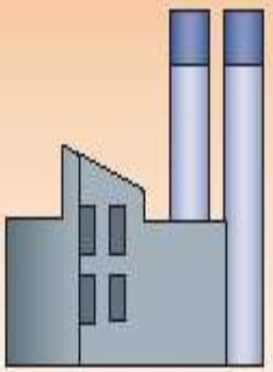
Química Medicinal

Lead compound

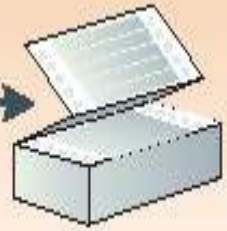
Composto-protótipo



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

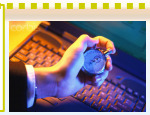


Formulation, stability scale-up synthesis, chronic safety in animals

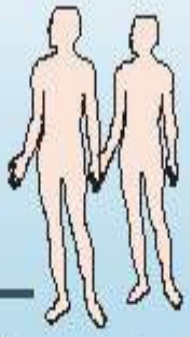


Company files Investigational New Drug (IND) application with FDA

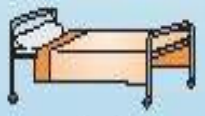
Química Medicinal



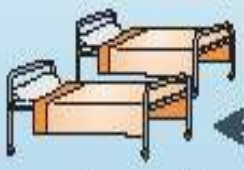
Clinical studies



Phase I: studies in healthy humans (toleration)



Phase II: studies in patients (efficacy)



Phase III: large clinical trials in many patients

Company files New Drug Application (NDA)

ANVISA

ANVISA

FDA

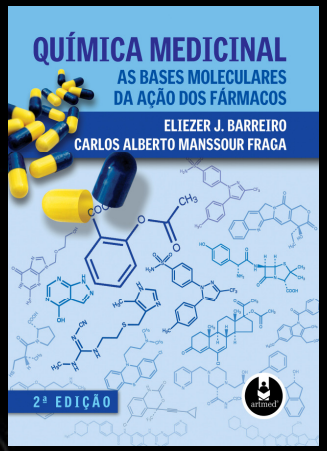
FDA reviews NDA

Drug is approved for marketing

Adaptado de Joseph Lombardino

JA Lombardino & JA Lowe III, Nature Rev. Drug Disc. 2004, 3, 853

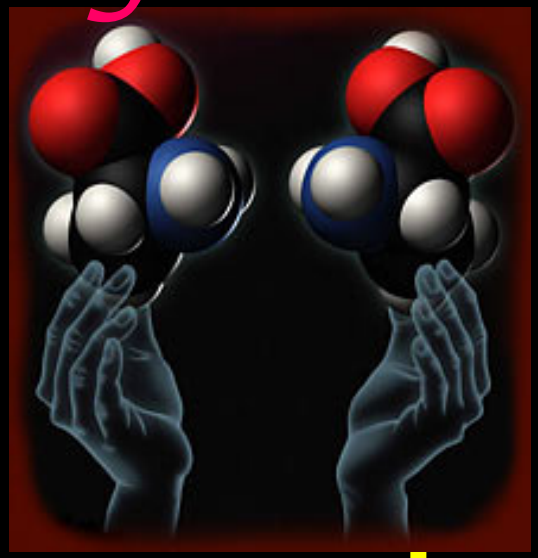
As bases moleculares

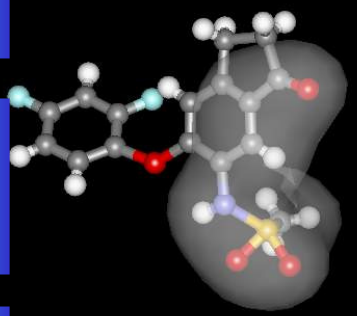


da ação dos fármacos.

A interdisciplinaridade ...

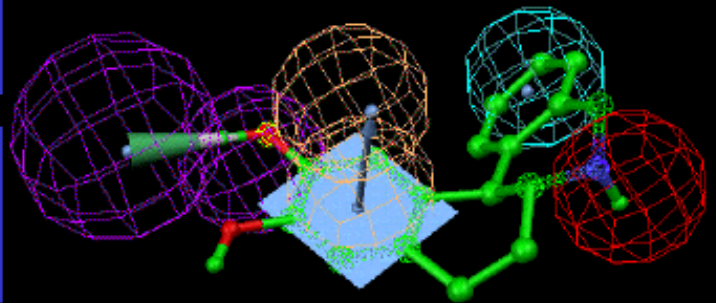
Agora...

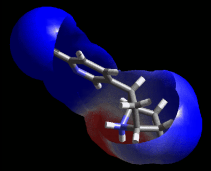




Química Medicinal

Atualmente, os fármacos, capazes de atuarem em qualquer alvo-terapêutico, são *descobertos* por planejamento racional.





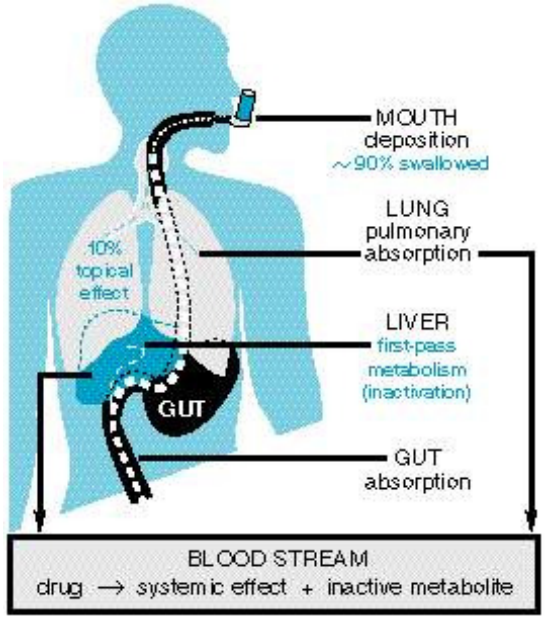
EJ Barreiro, CAM Fraga, ALP Miranda, Estratégias em Química Medicinal para o Planejamento de Fármacos, *Braz. J. Pharm. Sc., 37*, 269-292 (2001).

As *fases* da ação dos fármacos....

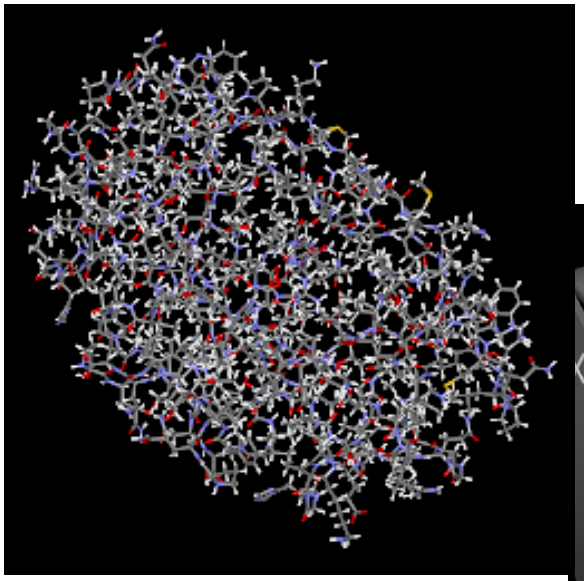
Fase farmacocinética

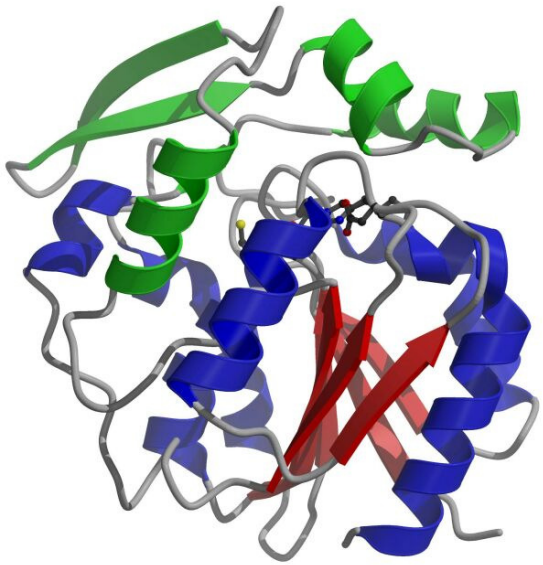
(PK)

Posologia

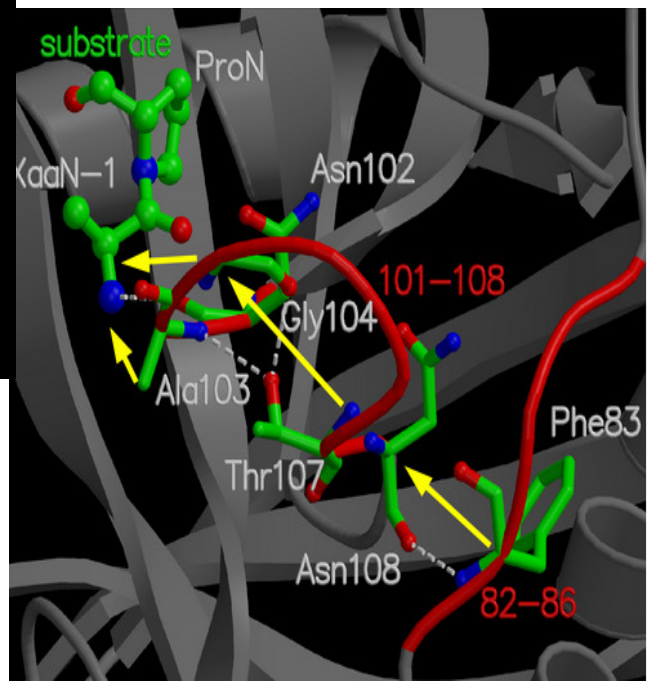


Biofase





Biorreceptor



Efeito terapêutico

Fase farmacodinâmica

(PD)

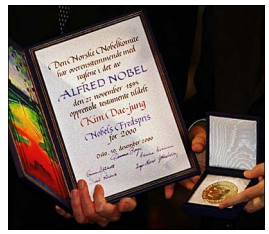
LOCK & KEY

CONCEPT

(Emil Fischer, 1894)

"Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausübe zu können".

Hermann Emil Fischer
1852-1919

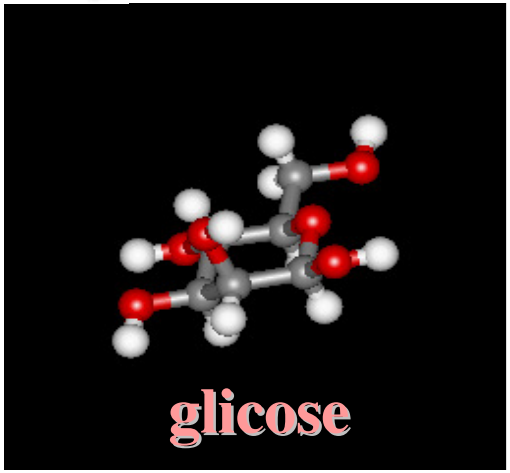


1902

fenilidrazina

medicinal chemistry

"Em termos figurados, eu gostaria de dizer que enzima e o glicosídeo tem que encaixar como uma chave-fechadura, de maneira a interagir quimicamente uma com a outra".

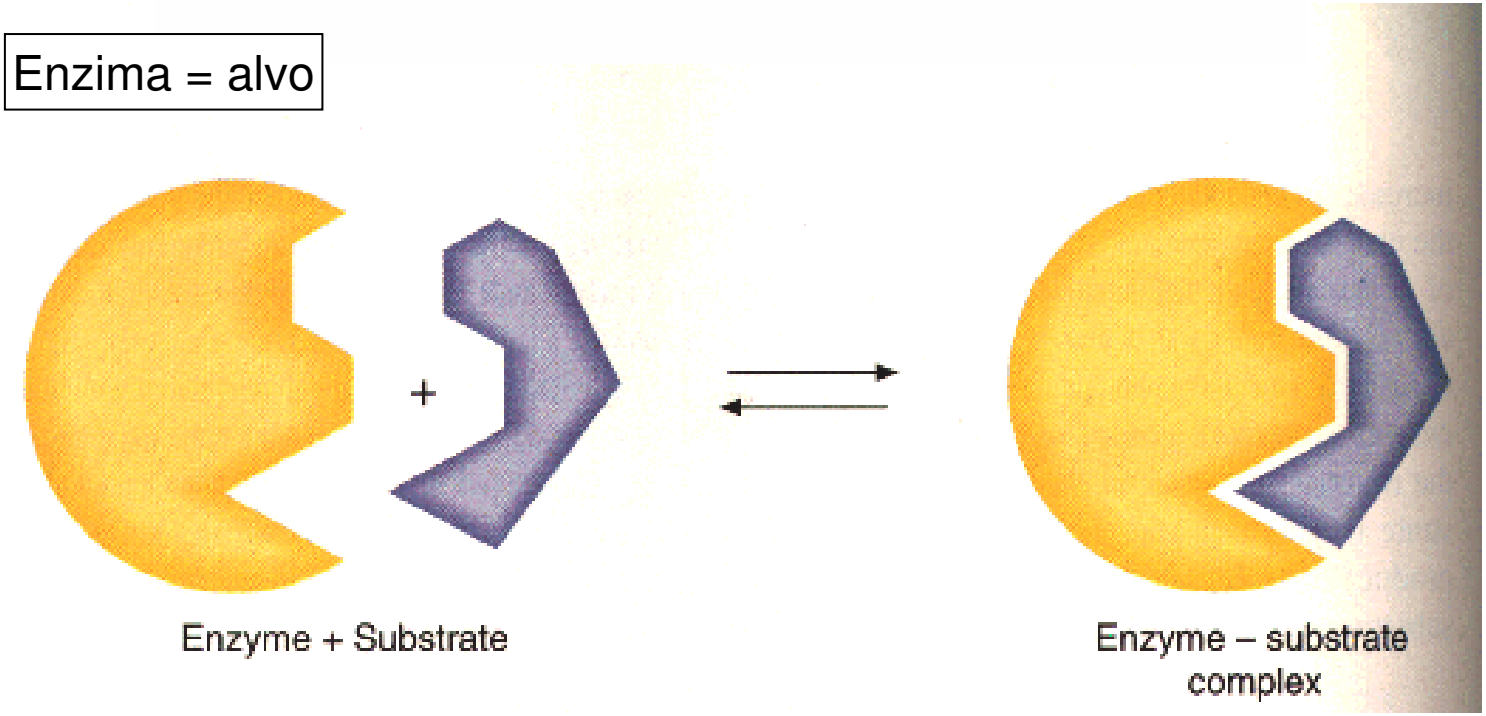


glicose

O Modelo Chave-Fechadura

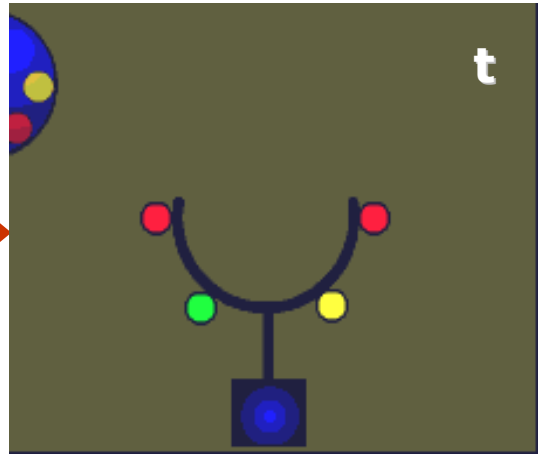
Modelo Chave-Fechadura

Enzima = alvo



reconhecimento molecular

PD



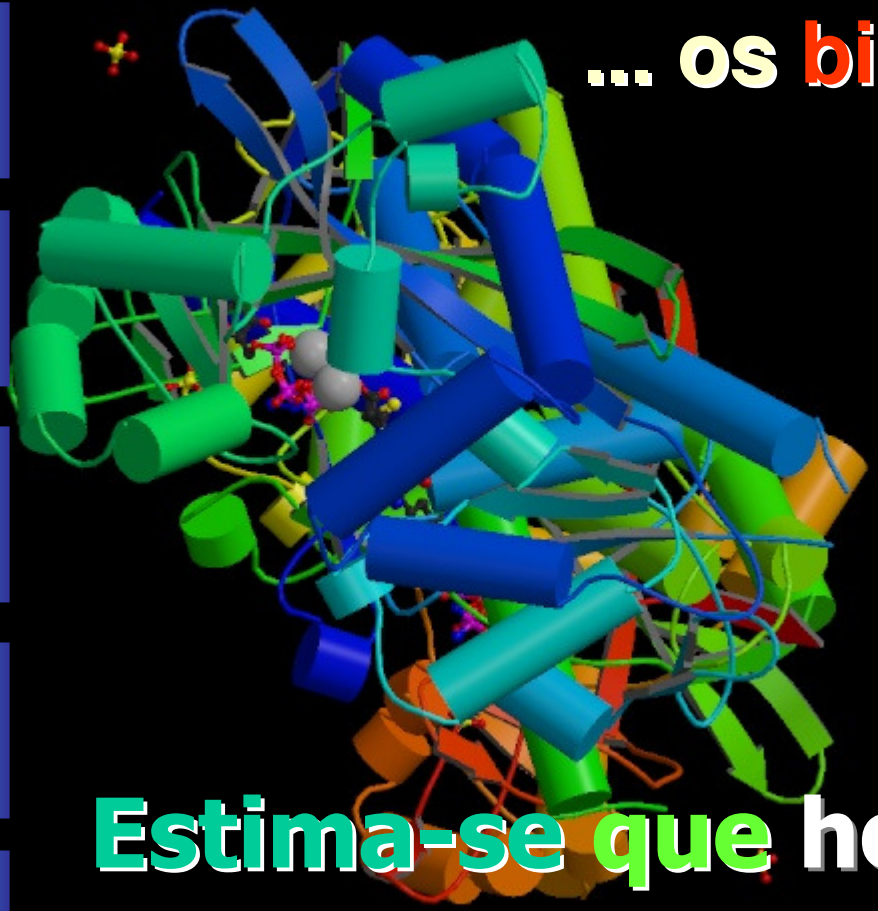
complementaridade molecular

Efeito Terapêutico

Resposta Biológica

Os fármacos atuam em alvos terapêuticos...

... os biorreceptores .



Estima-se que hoje sejam 483 os biorreceptores envolvidos na resposta terapêutica de todos os fármacos contemporâneos.

A maioria dos biorreceptores dos fármacos contemporâneos são enzimas …

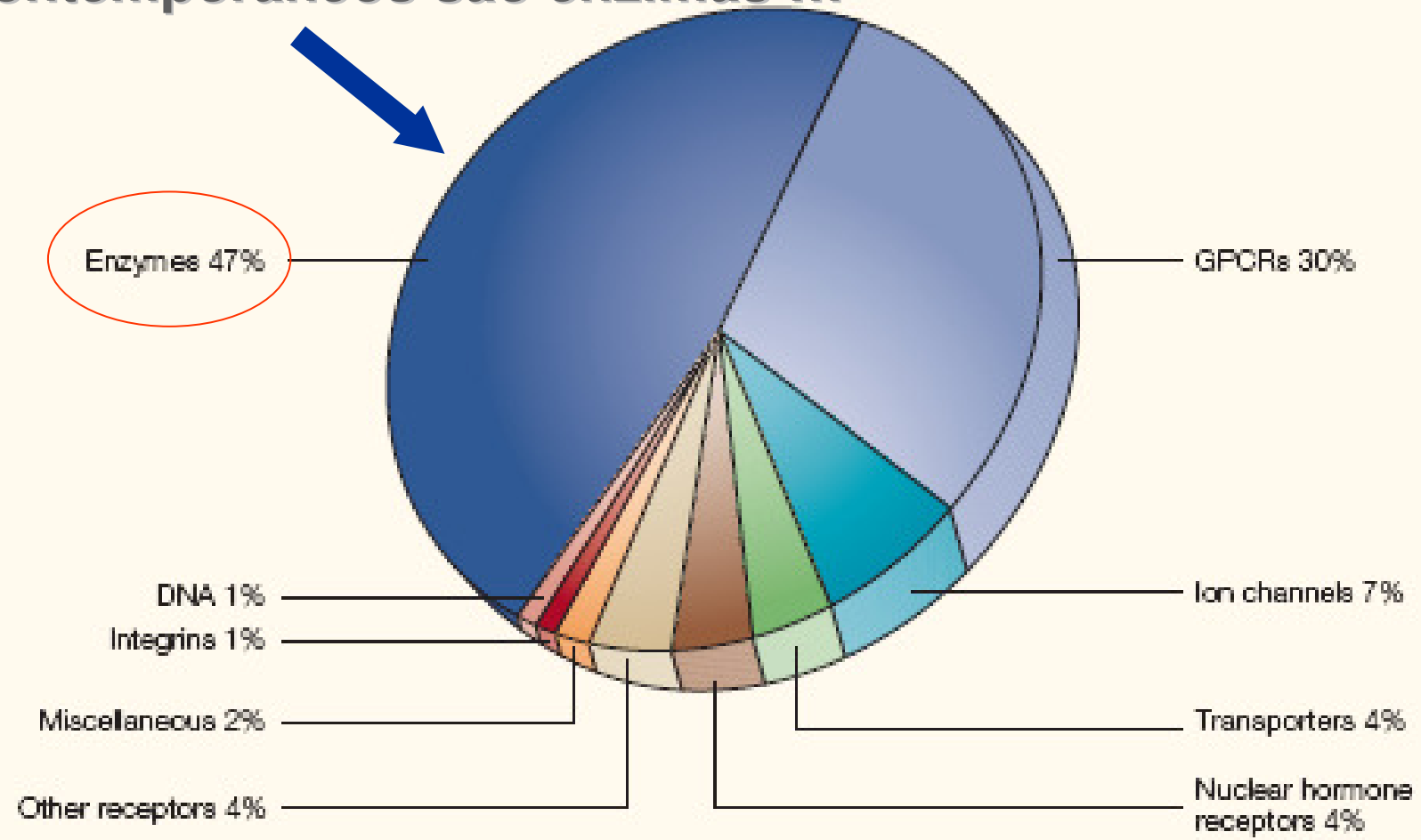
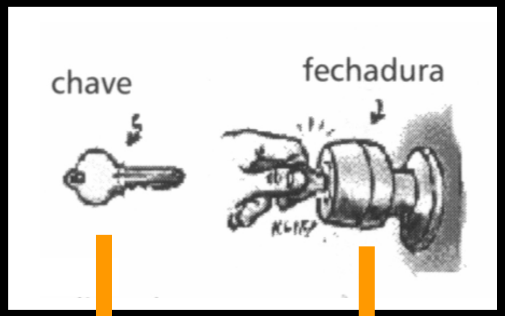


Figure 4 | **Marketed small-molecule drug targets by biochemical class.** GPCR, G-protein-coupled receptor.

…de apenas 130 famílias distintas de proteínas !

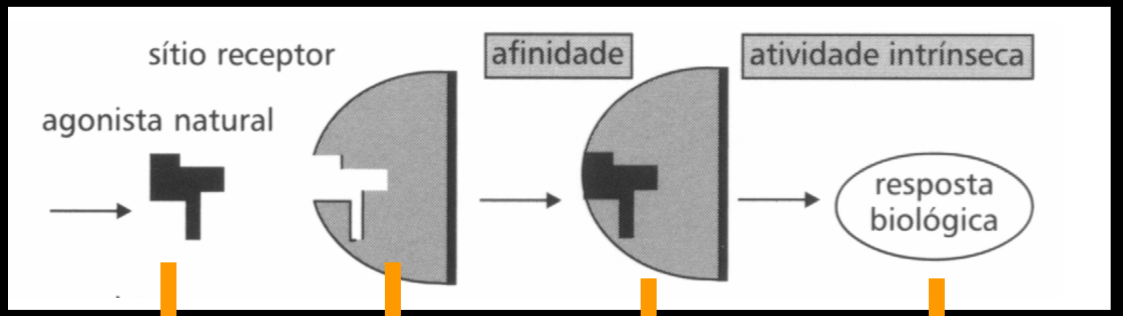
www.nature.com/reviews/drugdisc
Hopkins, A. L. & Groom, C. R. The druggable genome. *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 727–30 (2002).

O Centenário Modelo *"Chave-Fechadura"*



Fármaco Substrato natural

Enzima = Alvo terapêutico



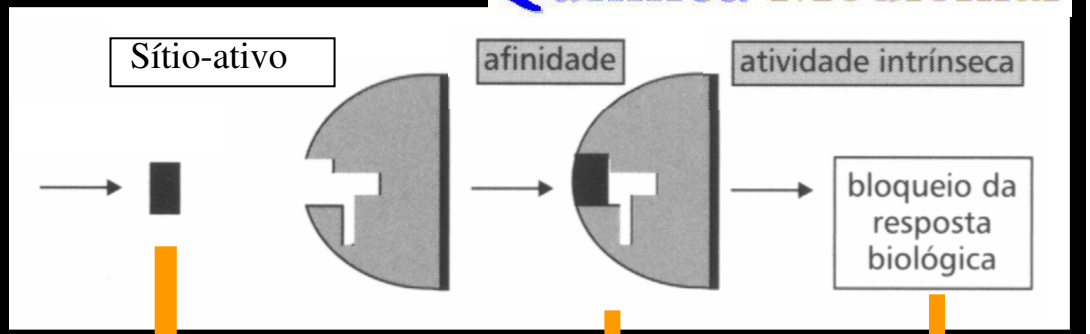
Ácido araquidônico

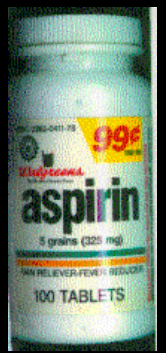
PGHS-1
PGHS-2

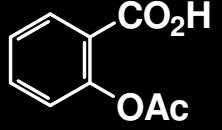
PGE_2 icosanóide

inflamação

Química Medicinal







Inibidor: AAS

PGHS-2
PGHS-1

NSAI

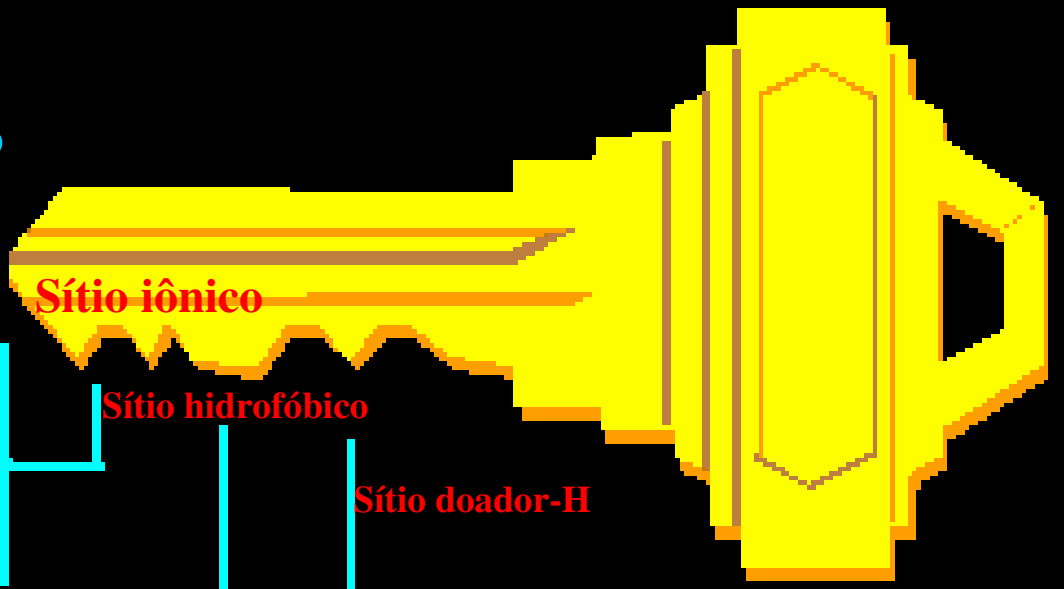
NSAI = antiinflamatórios não-esteróides

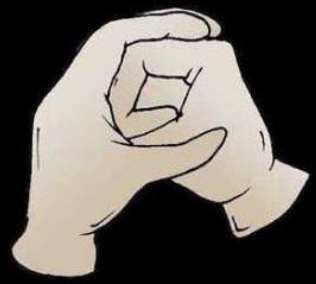
O Centenário Modelo *"Chave-Fechadura"*

Complementaridade do modelo Chave-fechadura

AAS

Sítio iônico

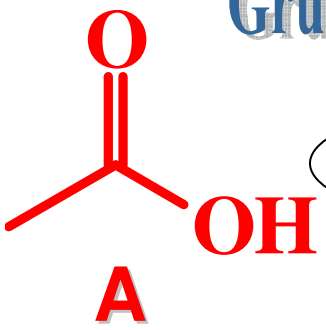




complementaridade molecular

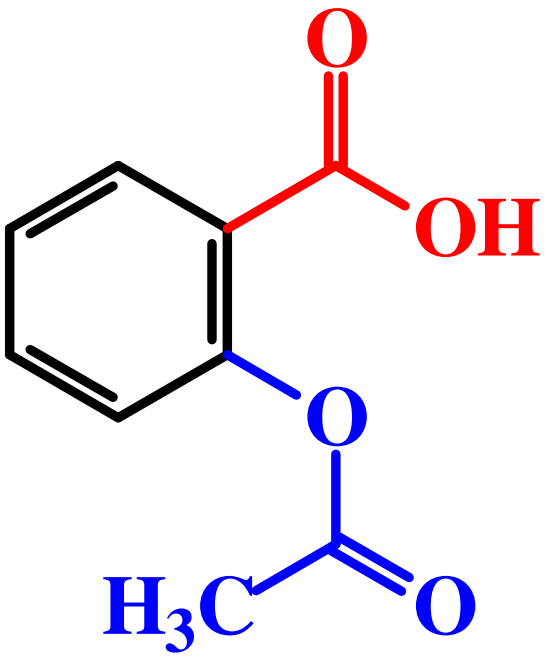
Dissecação Molecular

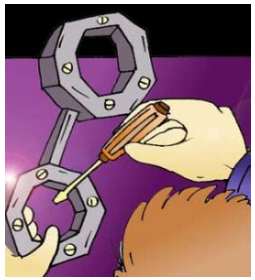
Pontos farmacofóricos
Grupos farmacofóricos

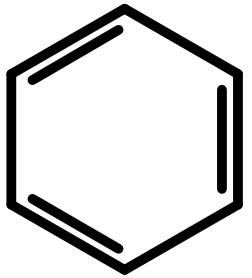


A

ácido carboxílico

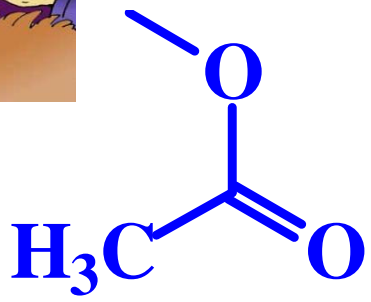






B

fenila



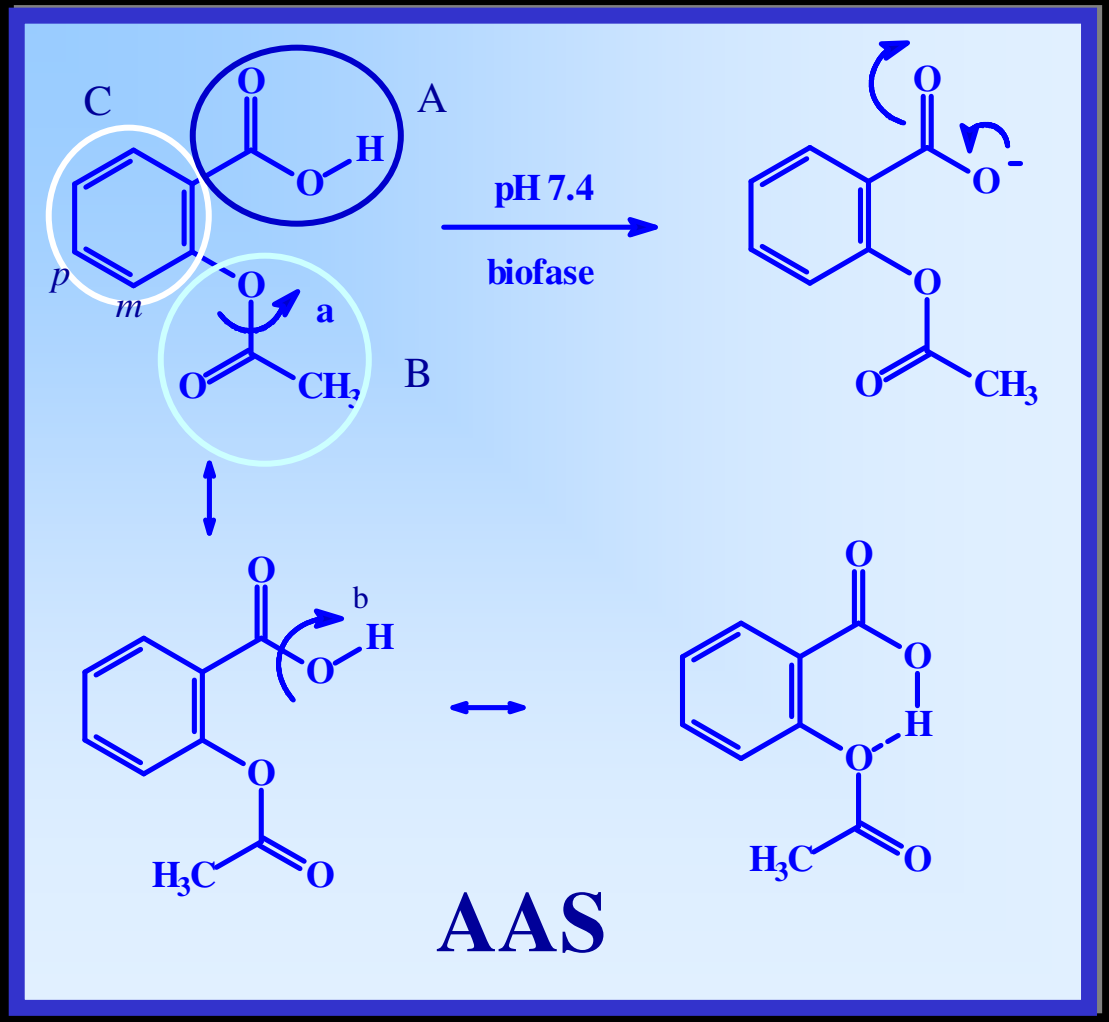
éster

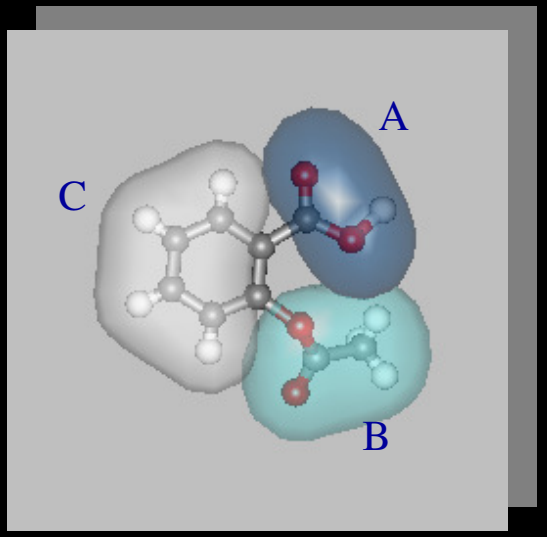
C

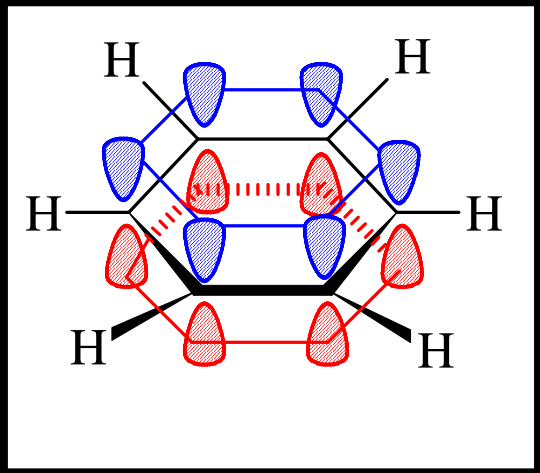
Ácido acetilsalicílico

Teoria das Assinaturas
(Paracelsus)

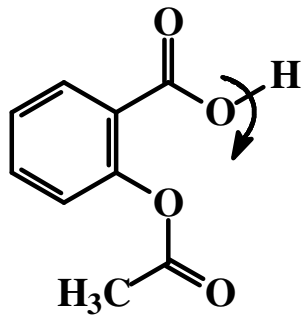
A *hierarquia* dos grupos funcionais

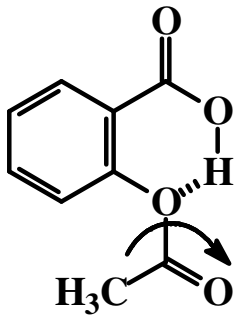


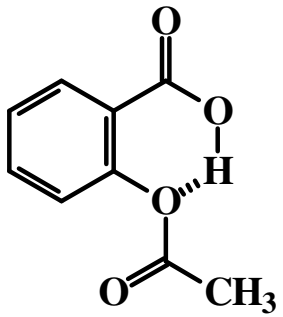


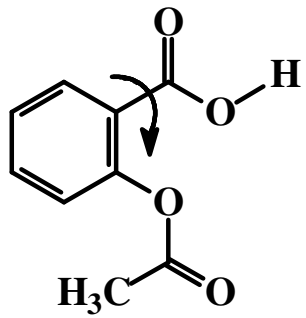


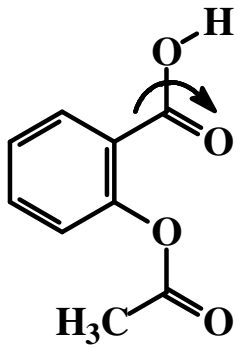
Confôrmeros do ácido acetilsalicílico

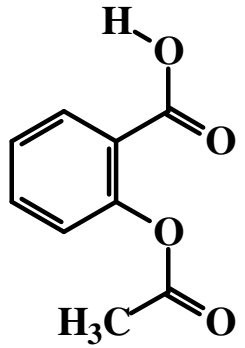


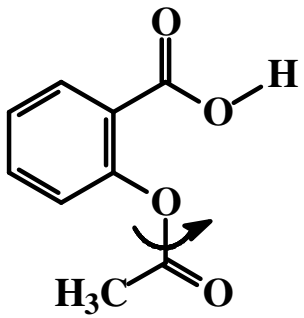


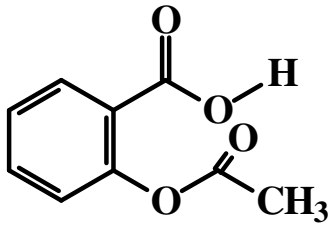


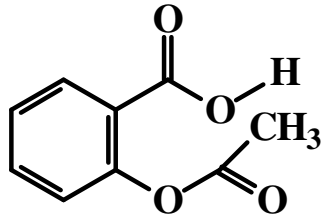




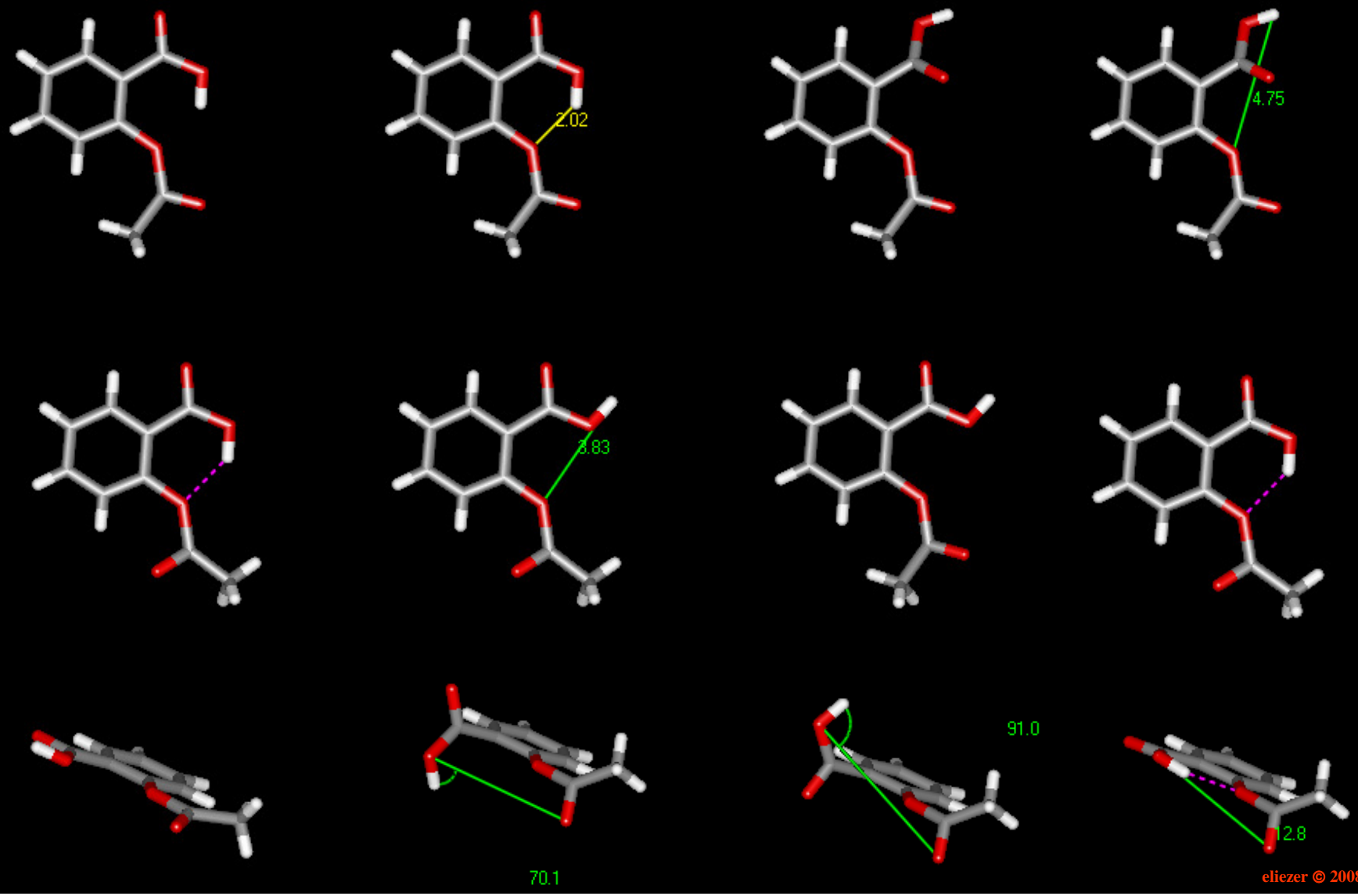








Confôrmeros do ácido acetilsalicílico



Interação Fármaco-Receptor

Modelo "*Chave-Fechadura*"

"Fechadura" "Chaves"

?

Reconhecimento Molecular

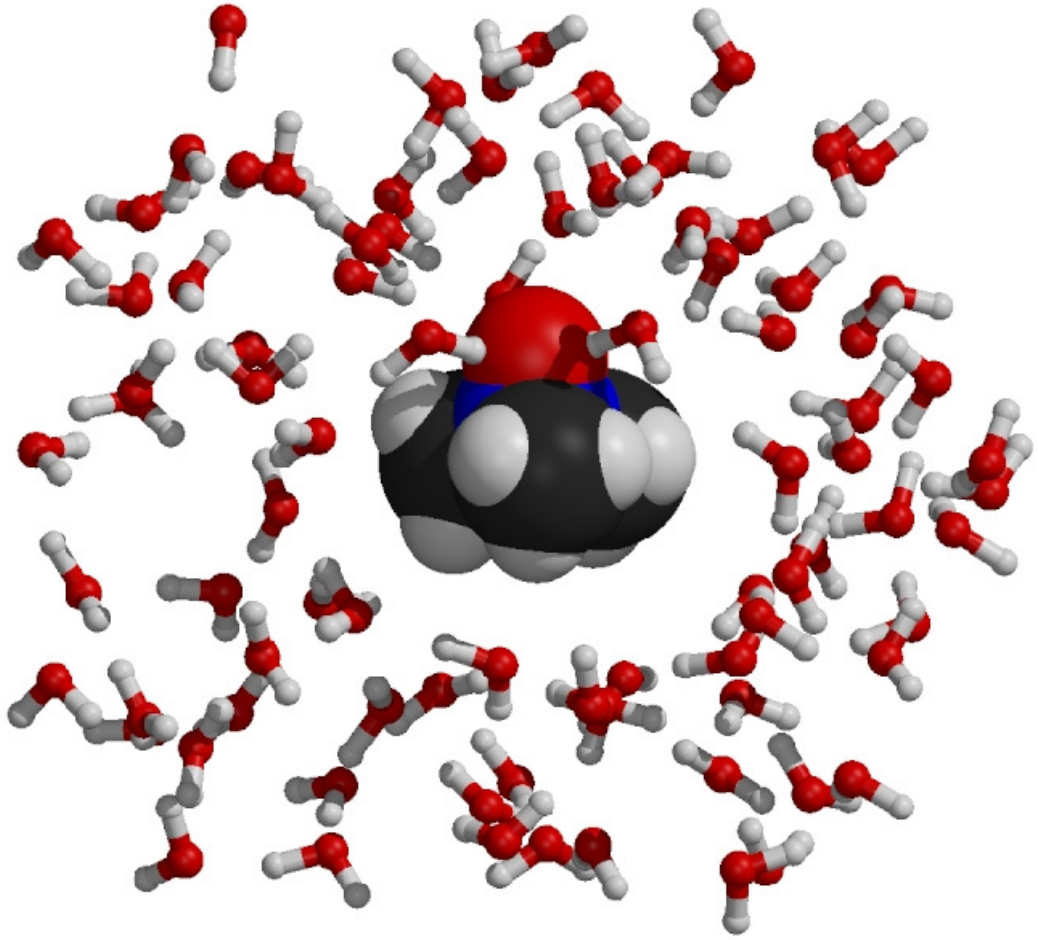
Complementaridade Molecular

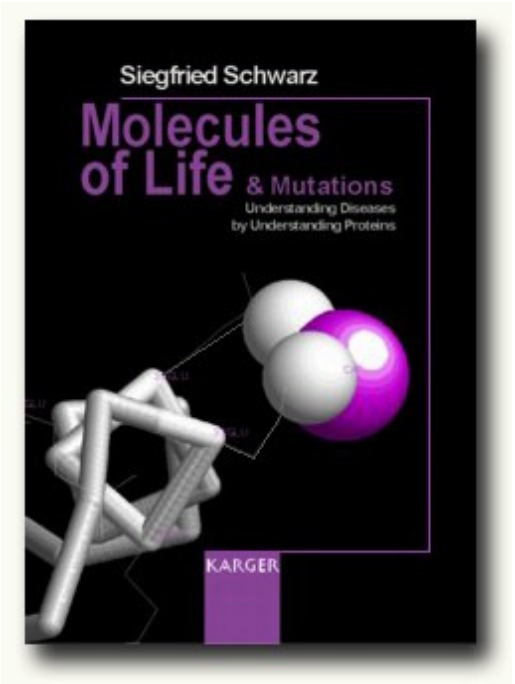
Energia aproximada de interações atômicas e moleculares

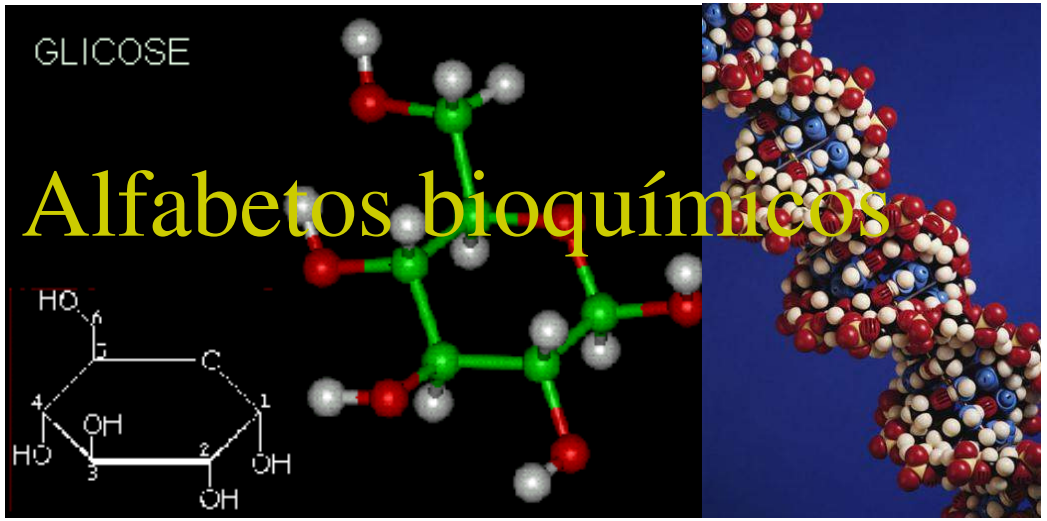
Interação	**Energia (kcal/mol)**	
Ligação covalente	77-88	(irreversível)
Interações iônicas	~5	(reversíveis)
Ligação de hidrogênio	3-5	
Atração dipolo-dipolo	1-5	
Interações Hidrofóbicas	~1	
Forças de dispersão de London/	0,001 – 0,2	

A importância das "*ligações*" frágeis...

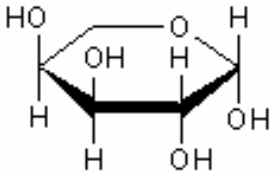
"*ligações*" de hidrogênio ...



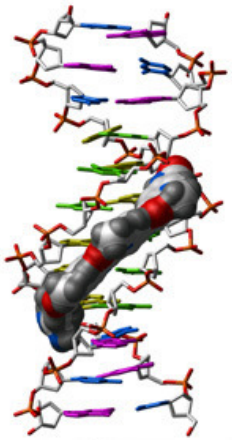




Alfabetos bioquímicos



β-L-Arabinose



Model Compound Bound to the Minor Groove of a DNA Molecule

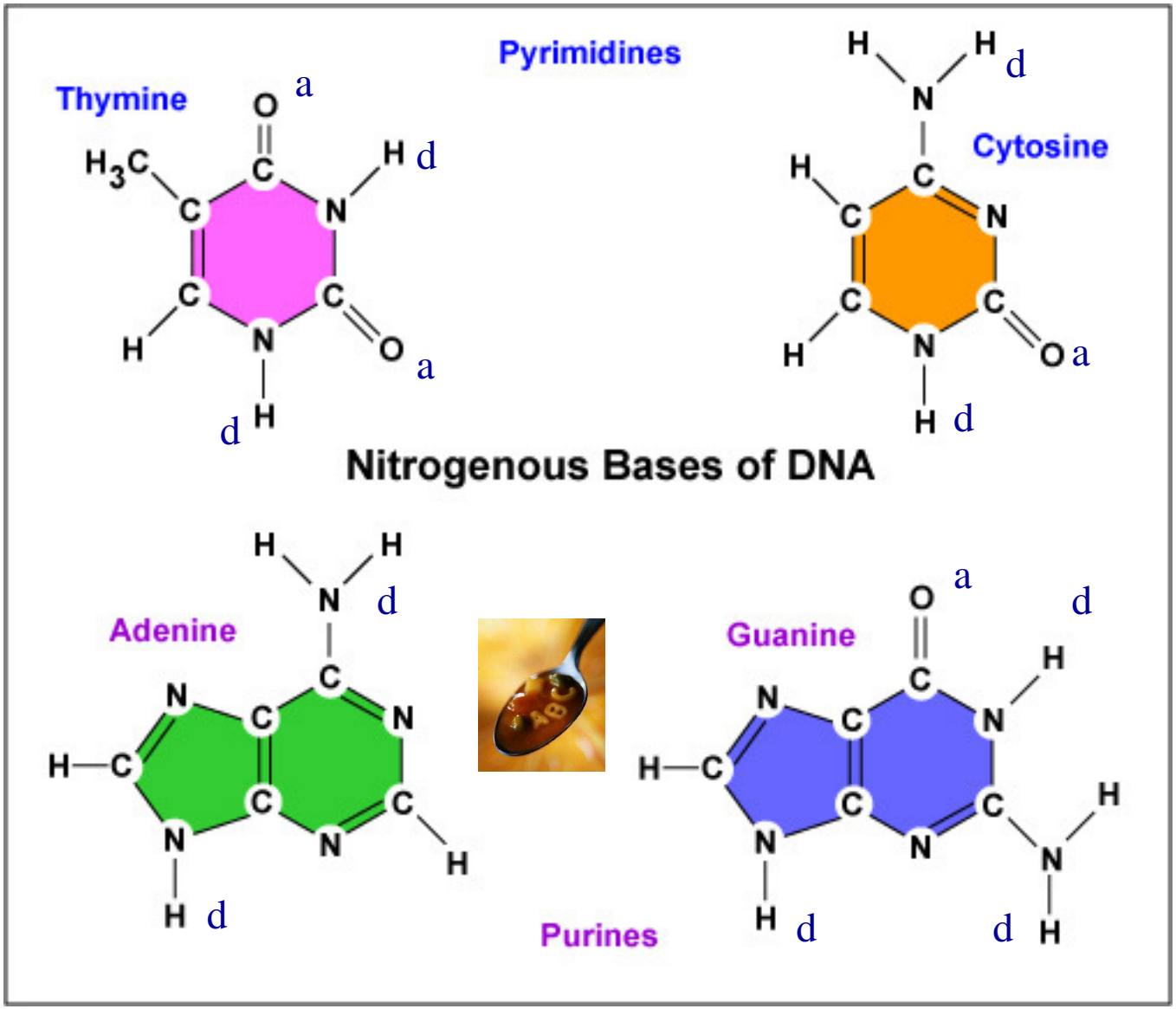
Carboidratos

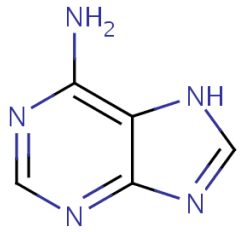
Lipídeos

ácidos nuclêicos

proteínas

"*ligações*" de hidrogênio ...





"*ligações*" de hidrogênio ...

glicina (**gly**)

alanina

valina

isoleucina (**Ile**)

leucina

serina

cisteína (**Cys**)

treonina (**Thr**)

metionina

lisina (**Lys**)

arginina

ácido **glu**tâmico

ácido **asp**ártico

prolina

glutamina (**Gln**)

asparagina (**Asn**)

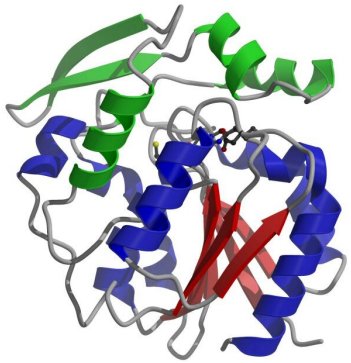
triptofano (**Trp**)

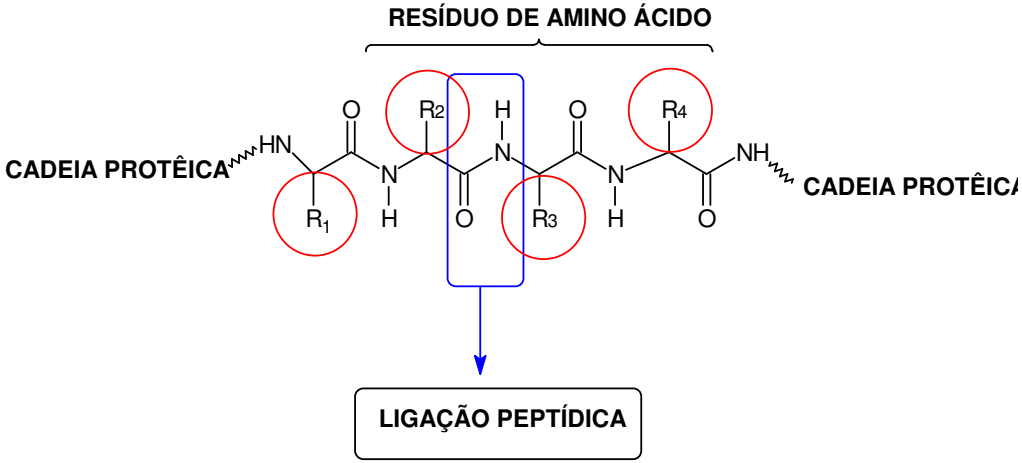
fenilalanina (**Phe**)

tirosina (**Tyr**)

histidina

Estrutura Primária das Proteínas





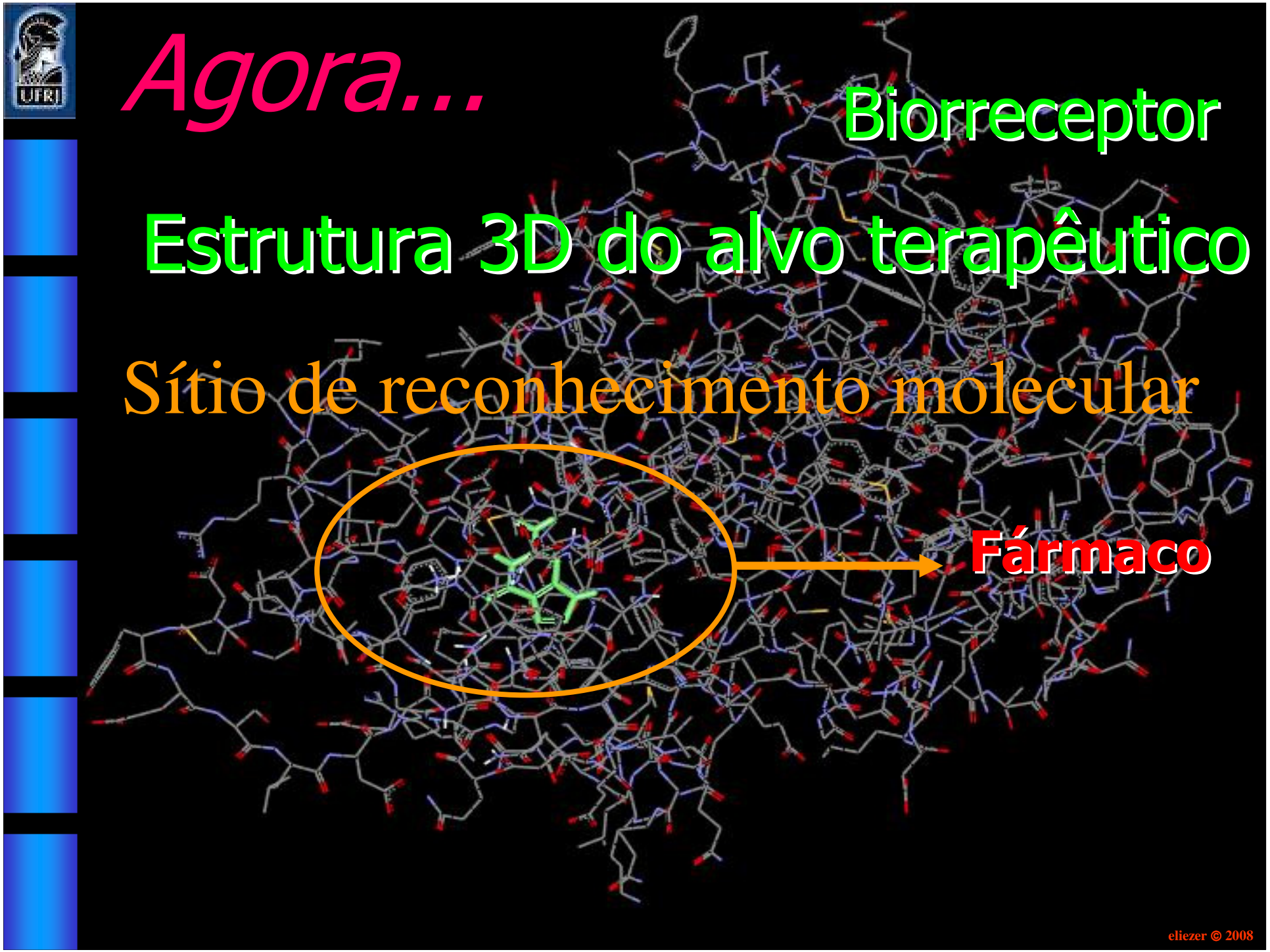
AMINO ÁCIDOS:

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

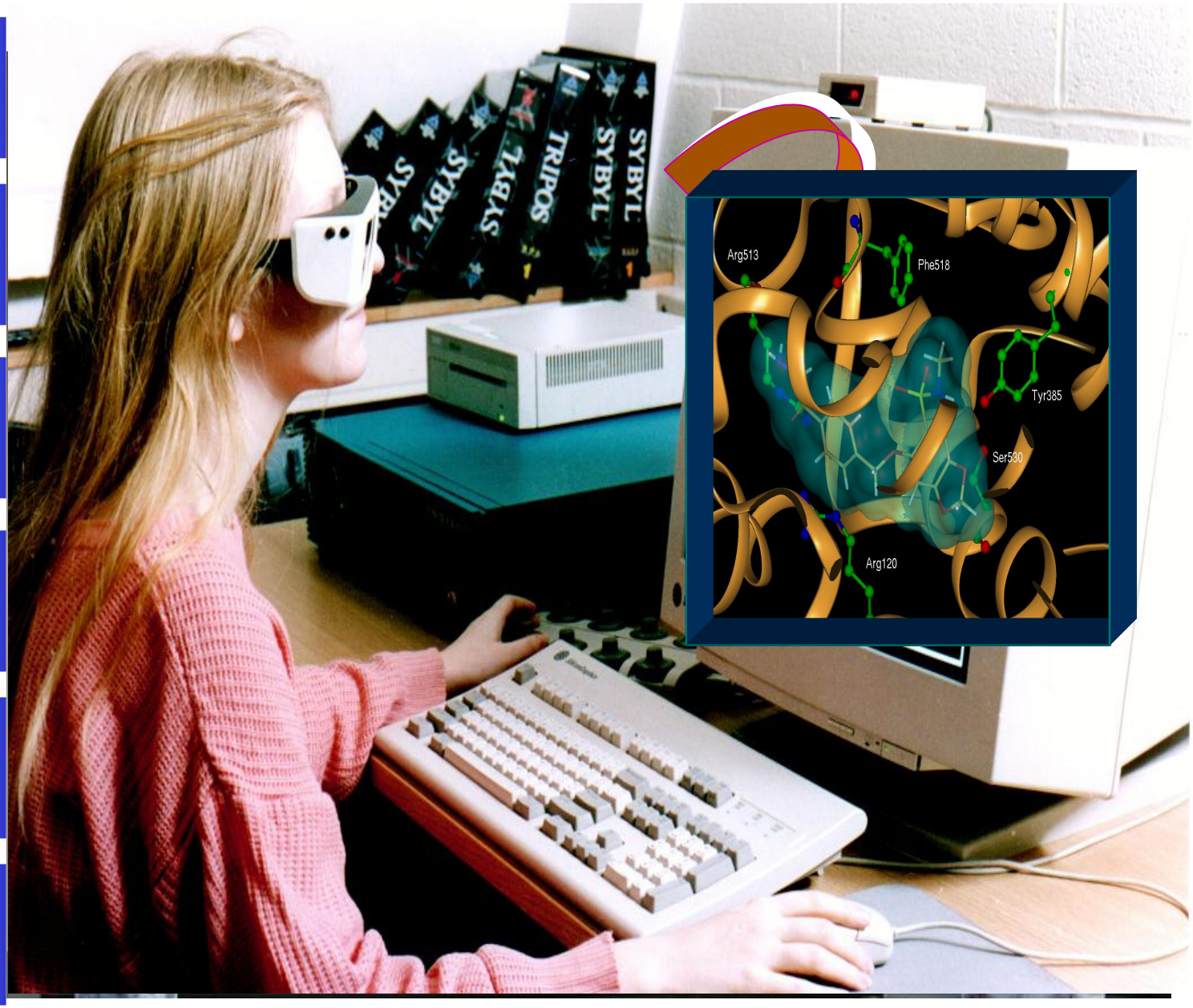
"Fechadura"

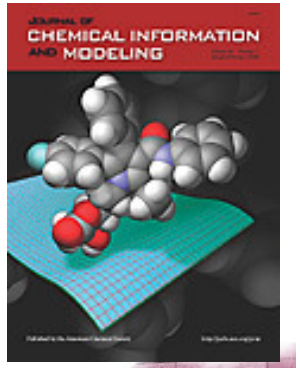
Força das Ligações Droga-Bioreceptor:

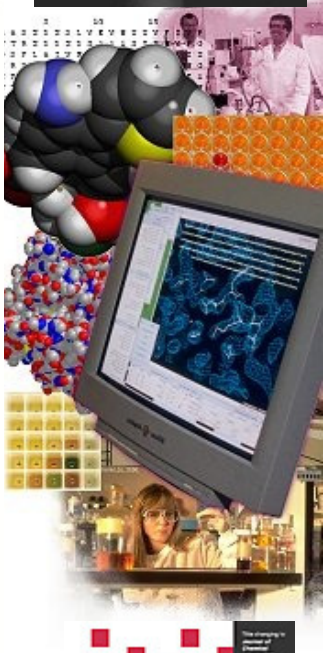
- Covalente: >200kJ/mol
- Iônica: 20kJ/mol
- Hidrogênio: 7-40kJ/mol
- Van der Waals:1.9kJ/mol

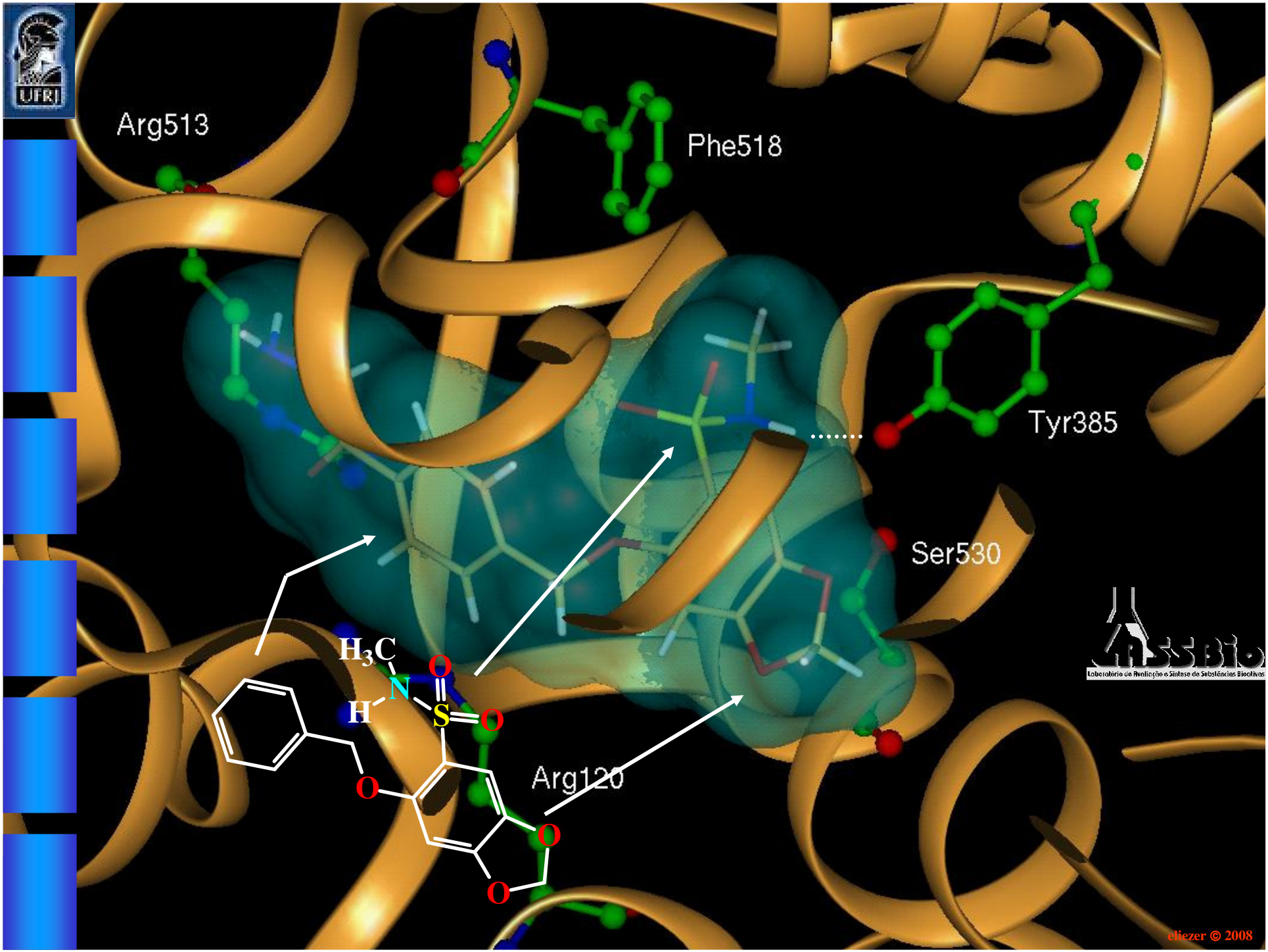

Agora...
Biorreceptor
Estrutura 3D do alvo terapêutico
Sítio de reconhecimento molecular
Fármaco
eliezer © 2008

Modelagem Molecular

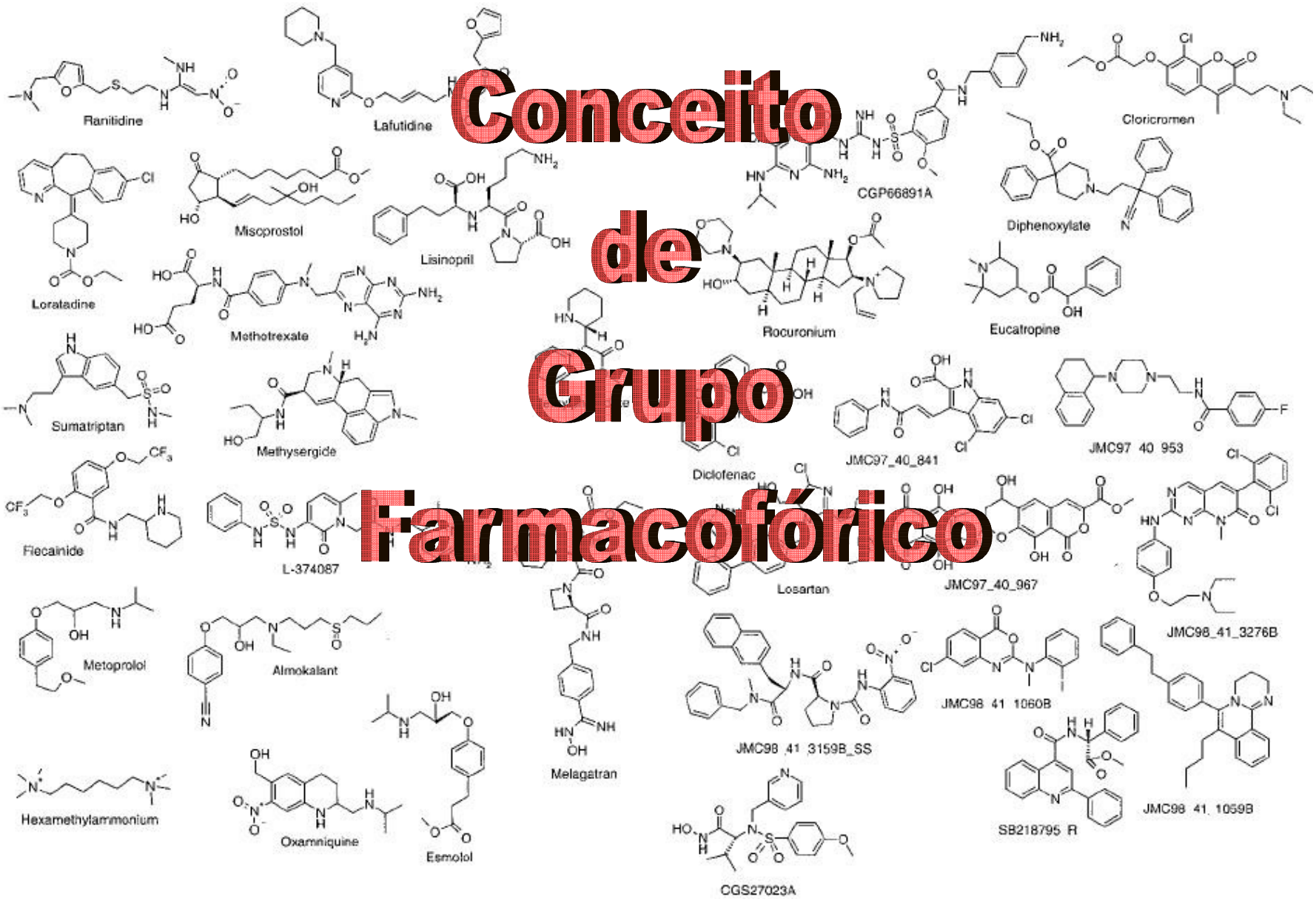







Arg513
Phe518
Tyr385
Ser530
Arg120
H_3C
N
H
O
S
O
O
O
O
O
eliezer © 2008

Conceito de Grupo Farmacofórico



Química Medicinal

Conceito de Grupo Farmacofórico

Paul Ehrlich (1909) – Um **farmacóforo** "carries (*phoros*) the essential features responsible for a drug's (= pharmacon's) biological activity"
(Ehrlich. *Dtsch. Chem. Ges.* 1909, 42: p.17).

Em 1977, **Peter Gund** atualizou a definição: "a set of structural features in a molecule that is recognized at a receptor site and is responsible for that molecule's biological activity"
(Gund. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 1977, 5: pp 117–143).

IUPAC: "an ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target and to trigger (or block) its biological response".

Barreiro & **Fraga**: **É o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais, necessários ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor e, portanto, para o efeito farmacológico desejado**. Farmacóforo não é uma molécula real, nem associações de grupos funcionais; ao contrário, é um conceito abstrato que representa as diferentes capacidades de interações moleculares de um grupo de compostos com o sítio receptor. O farmacóforo pode ser considerado como a "*parte*" molecular do fármaco essencial à atividade desejada.

Química Medicinal

PK

Biofase

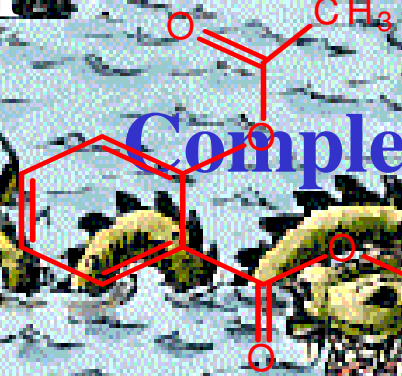
Absorção

pH

Concentração

Meia-vida

Posologia



Complexação plasmática

Depósito tissular

Metabolismo

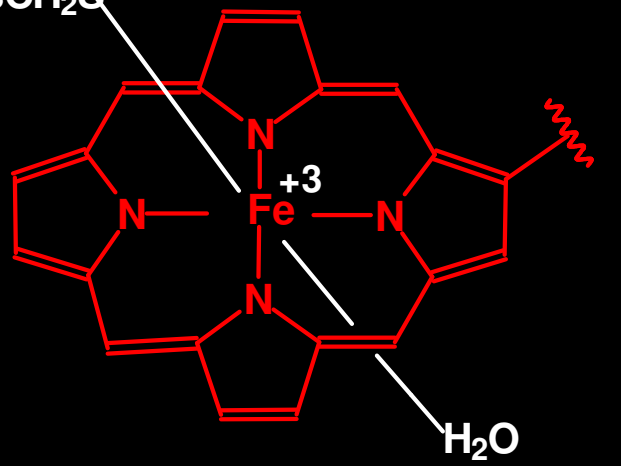
Eliminação

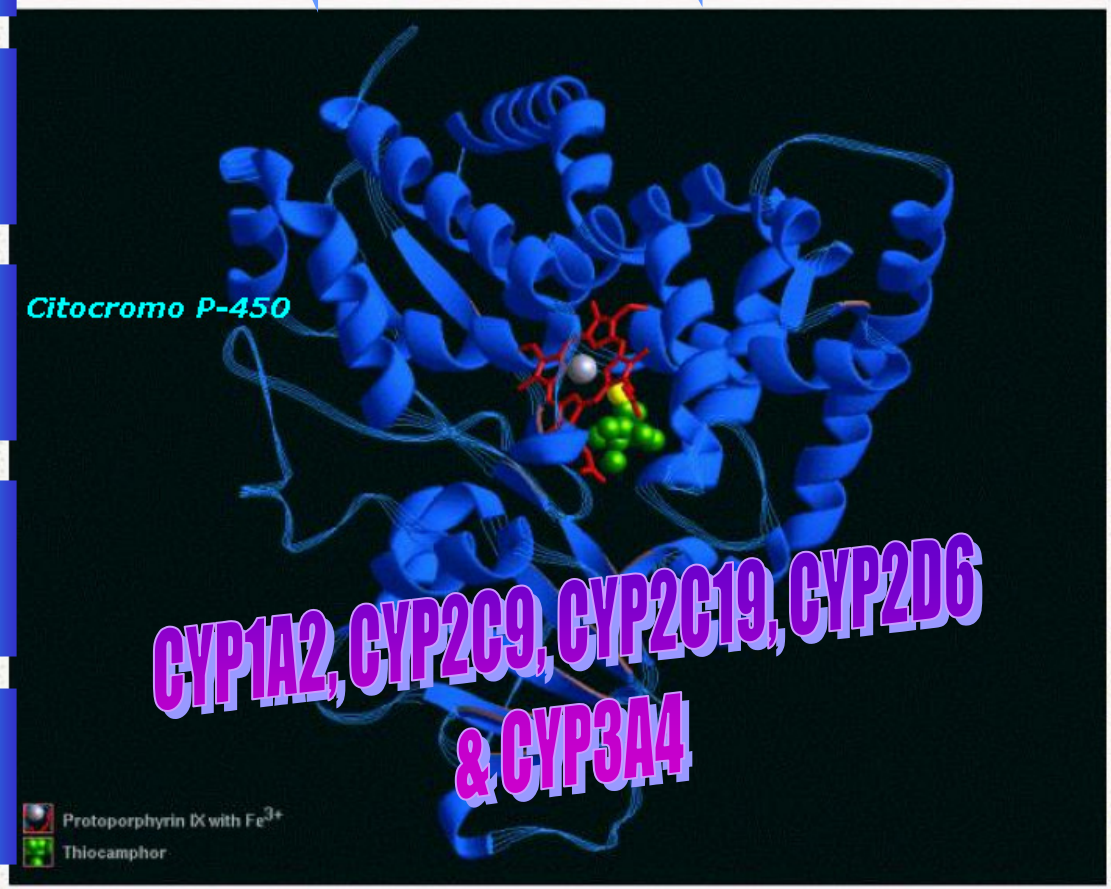
Drug Metabolism and Disposition:

the biological fate of chemicals

Founded in 1973 by Kenneth C. Leibman

Enzimas oxidativas ← **CYP450** ← Citocromo P450CysCH$_2$S





Idade
Sexo
Raça

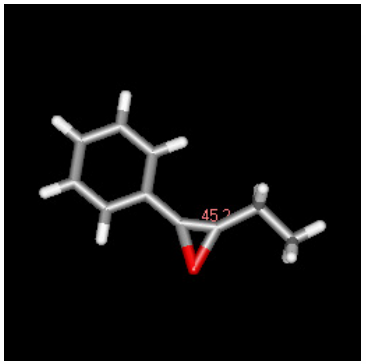
Polimorfismo

Isoformas
(24)
CYP2C18

Interação medicamentosa

Indução / Inibição

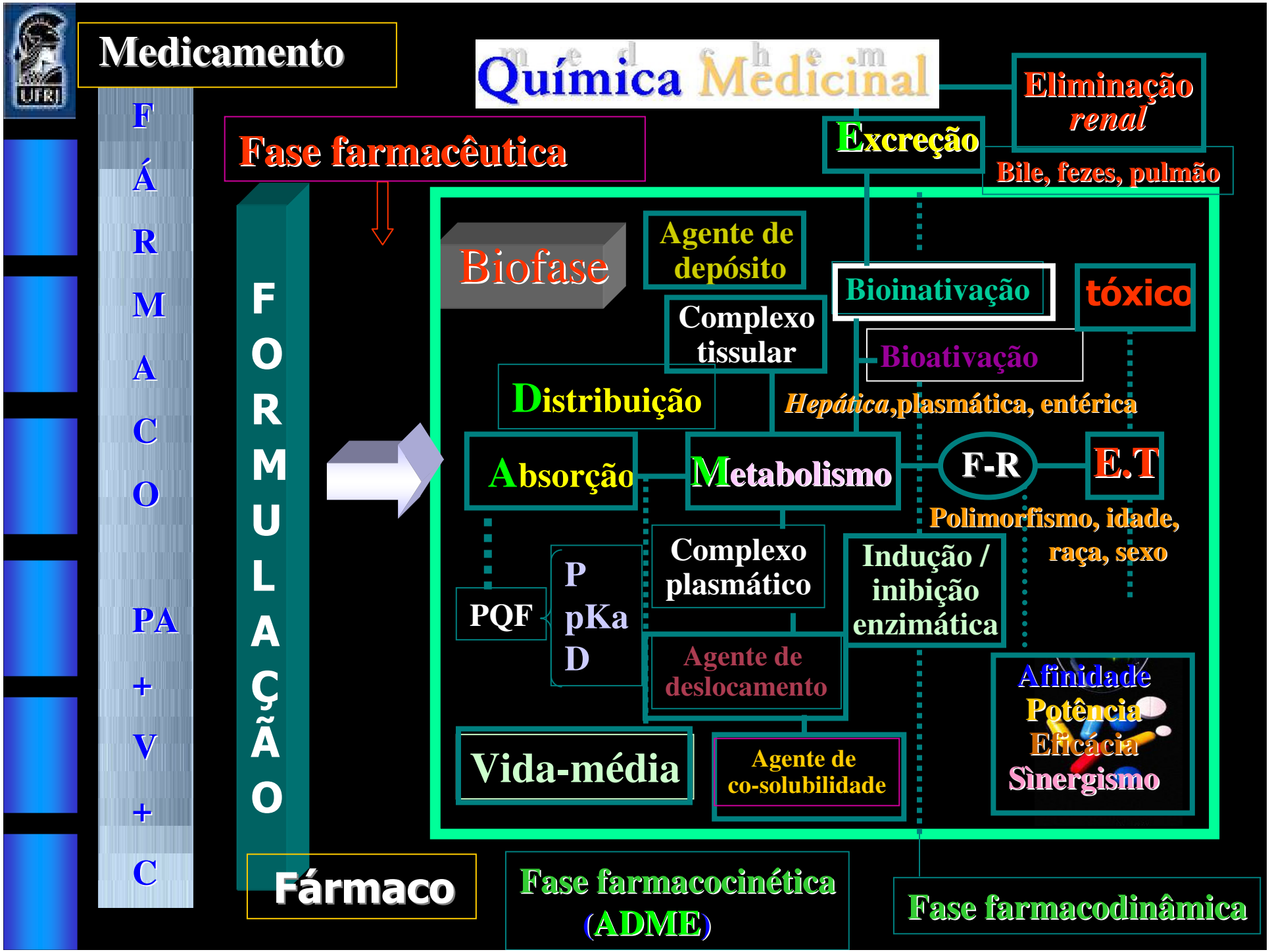
Grupamentos toxicofóricos



alcino

amino-tizolas

R, R_1, R_2, R_3= H, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila
X= grupo abandonador


Medicamento
FÁRMACO
PA + V + C
Química Medicinal
Fase farmacêutica
FORMULAÇÃO
Fármaco
Eliminação renal
Excreção
Bile, fezes, pulmão
Biofase
Agente de depósito
Bioinativação
tóxico
Complexo tissular
Bioativação
Distribuição
Hepática,plasmática, entérica
Absorção
Metabolismo
F-R
E.T
Polimorfismo, idade, raça, sexo
Complexo plasmático
Indução / inibição enzimática
PQF
P
pKa
D
Agente de deslocamento
Afinidade
Potência
Eficácia
Sinergismo
Vida-média
Agente de co-solubilidade
Fase farmacocinética (ADME)
Fase farmacodinâmica