

QUI02021 - INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Optimizando interações com alvo

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



Relação Estrutura e Atividade (REA)

Identificar quais grupos funcionais são importantes para ligação e/ou atividade.

Métodos

- Alterar, remover ou mascarar um grupo funcional.
- Testar o análogo para identificar a atividade.
- Conclusões dependem do método testado:

in vitro - testes de interações ligantes com o alvo.

in vivo - testes de interações ligantes com o alvo e/ou farmacocinética.

- Se *in vitro* a atividade diminui, isso implica que o grupo modificado é importante para ligação com o alvo.
- Se *in vivo* a atividade é inafetada, isso implica que o grupo modificado não é importante.

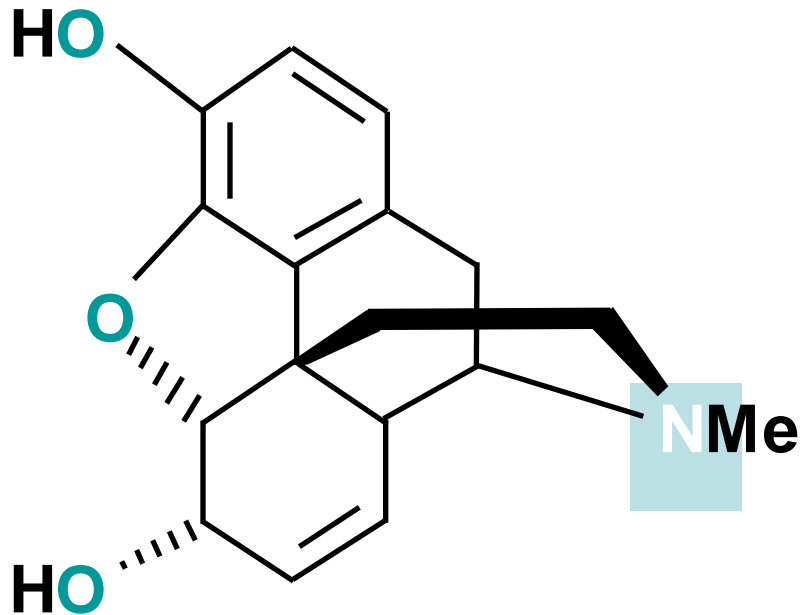
Relação Estrutura e Atividade (REA)

Observações

- Modificações podem romper ligações por efeitos estéricos ou eletrônicos.
- Os análogos mais fáceis de serem preparados são frequentemente aqueles obtidos diretamente a partir do protótipo.
- Modificações podem depender da presença de outros grupos já presentes na estrutura da molécula.
- Alguns análogos são preparados por rotas alternativas o que, muitas vezes, representa iniciar a síntese “do zero” = síntese total (de novo).
- Permite a identificação de grupos importantes na molécula, bem como a determinação do farmacóforo.

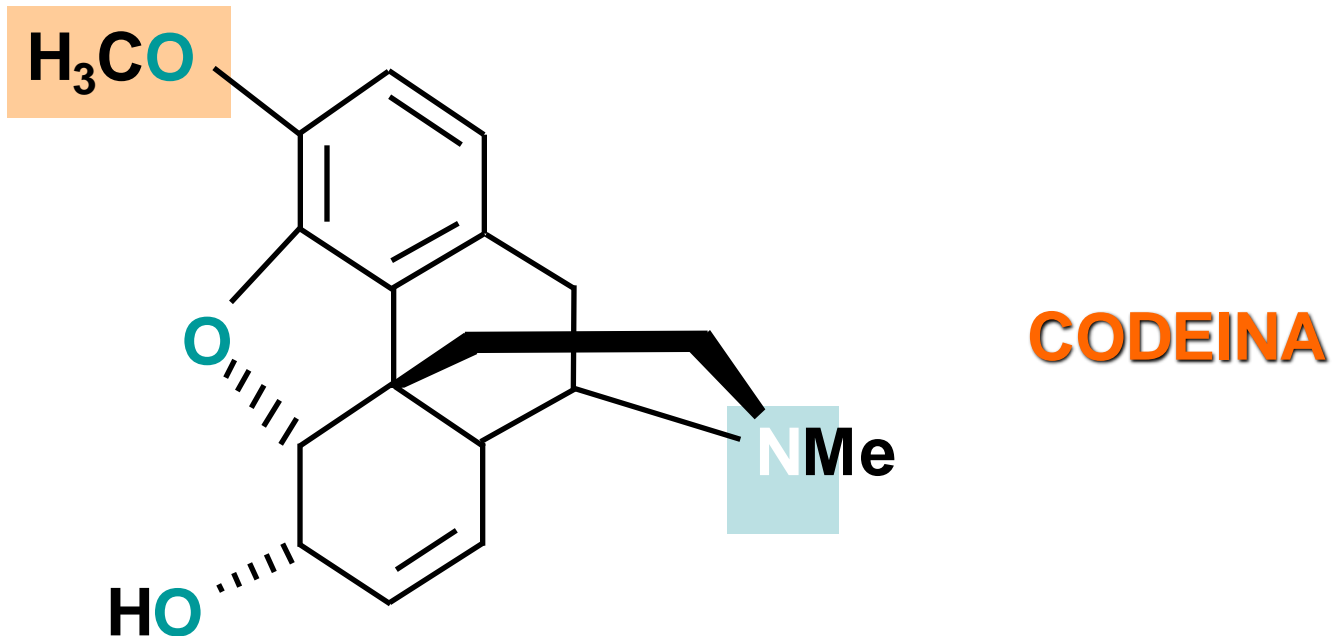
Relação Estrutura e Atividade (REA)

(Exemplo)

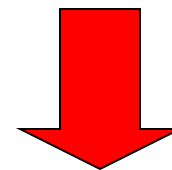


MORFINA

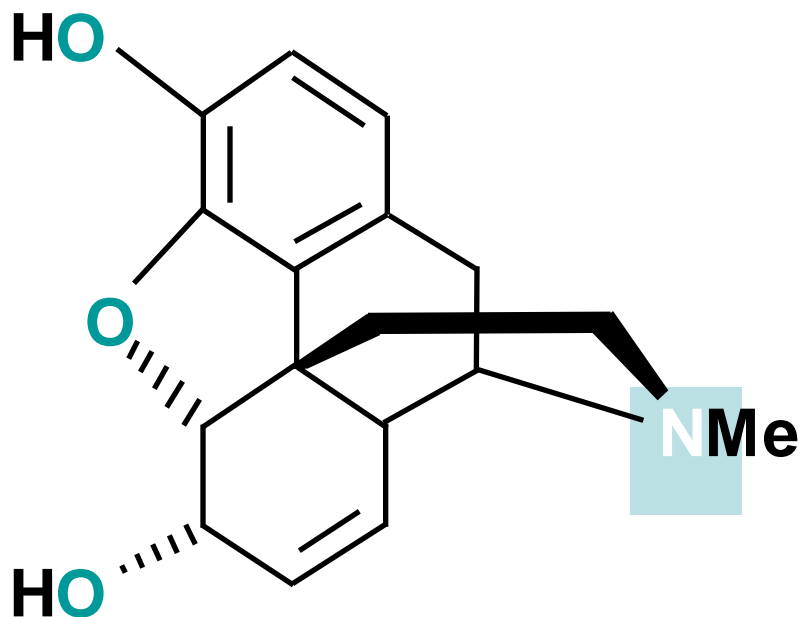
Relação Estrutura e Atividade (REA)



ACTIVIDADE CAI

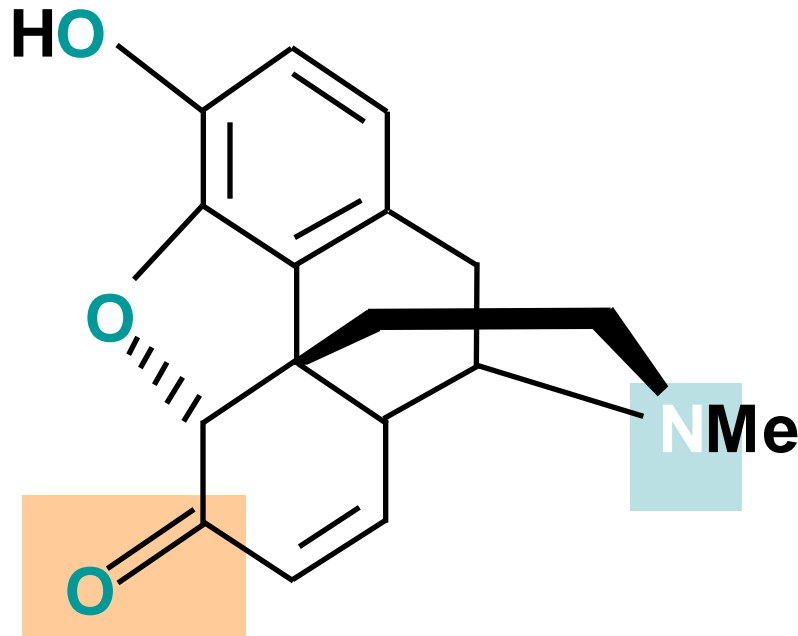


Relação Estrutura e Atividade (REA)



MORFINA

Relação Estrutura e Atividade (REA)

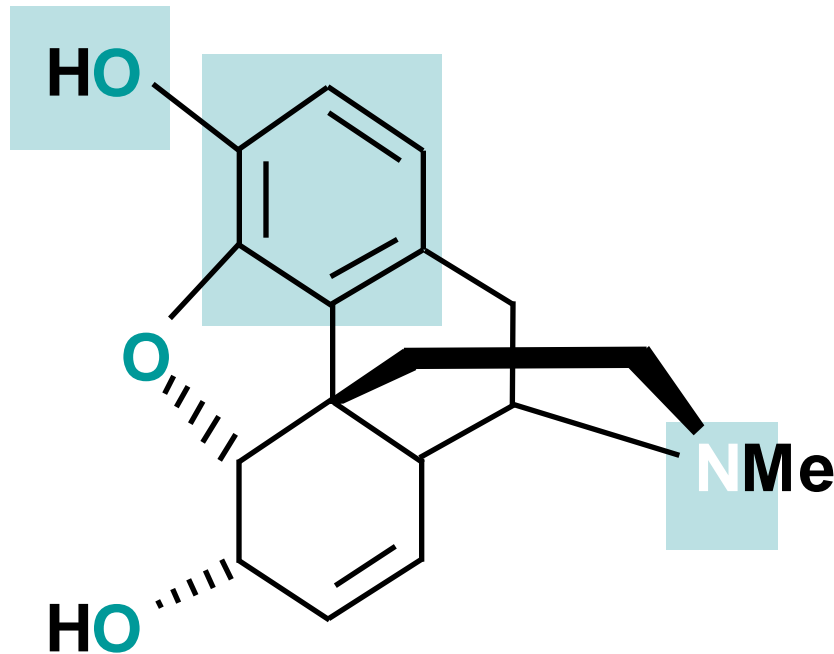


6-OXIMORFINA

ATIVIDADE INAFETADA

Relação Estrutura e Atividade (REA)

GRUPOS IMPORTANTES PARA ATIVIDADE



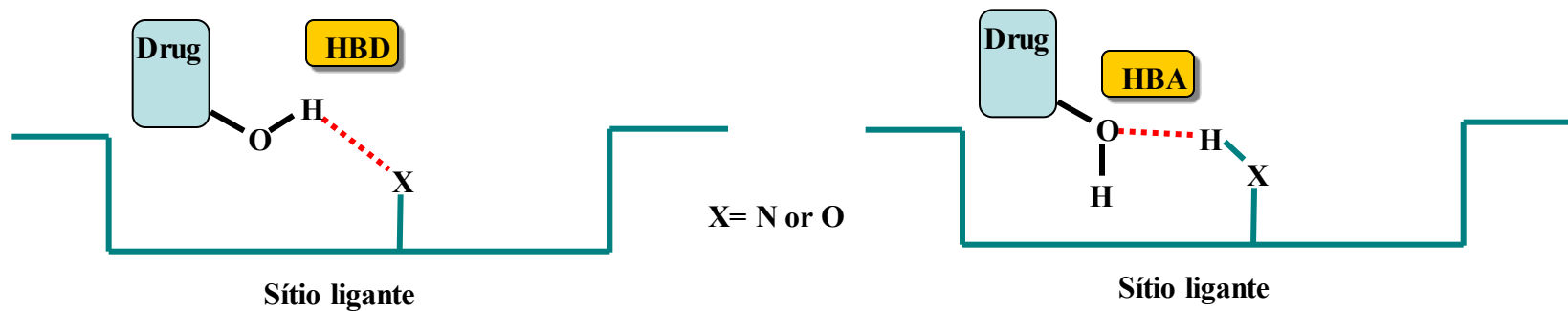
MORFINA

REA em Álcoois

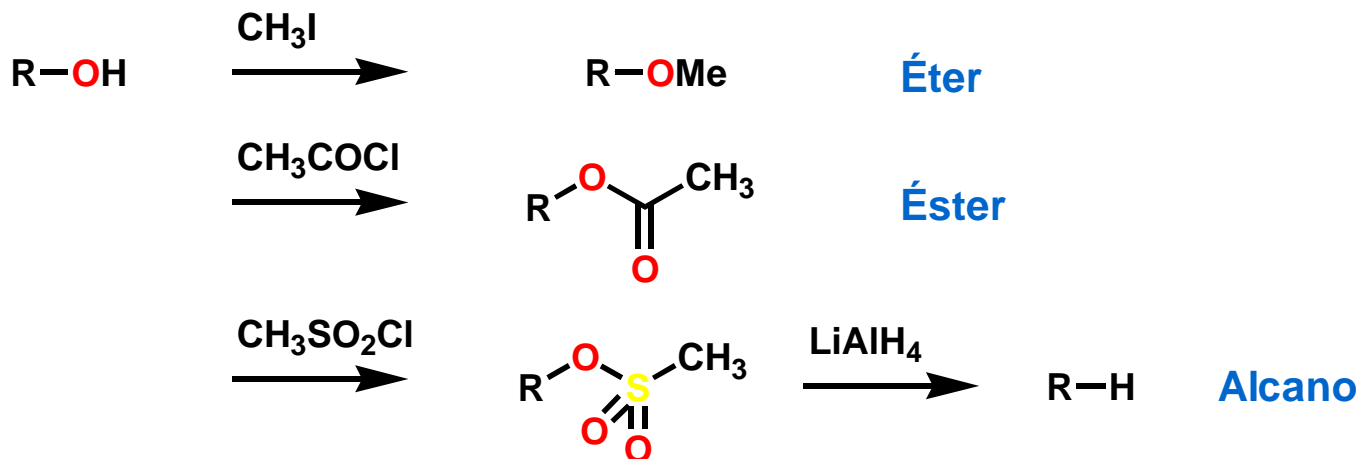
HBD = doador de
ligação de
hidrogênio (ácido)

Interações ligantes possíveis

HBA = acceptor de
ligação de
hidrogênio (base)

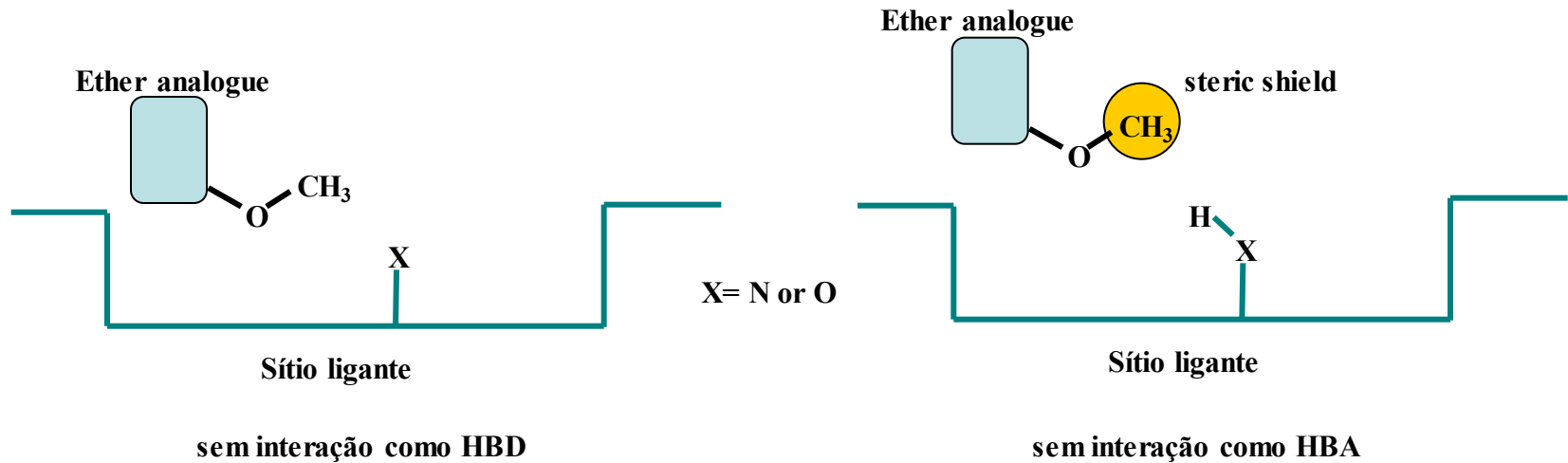


Análogos Possíveis



REA em Álcoois

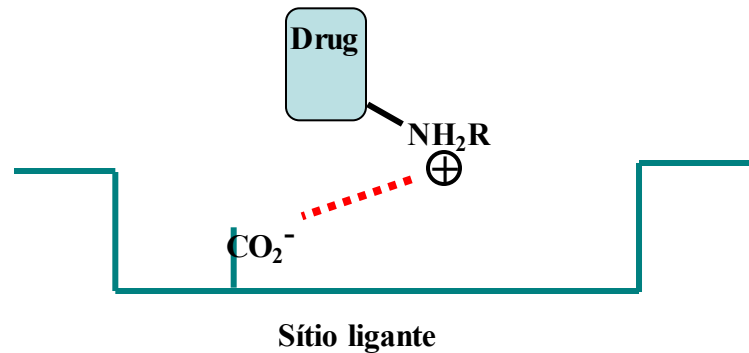
Efeitos possíveis em termos de ligação para os análogos
(ex. éter)



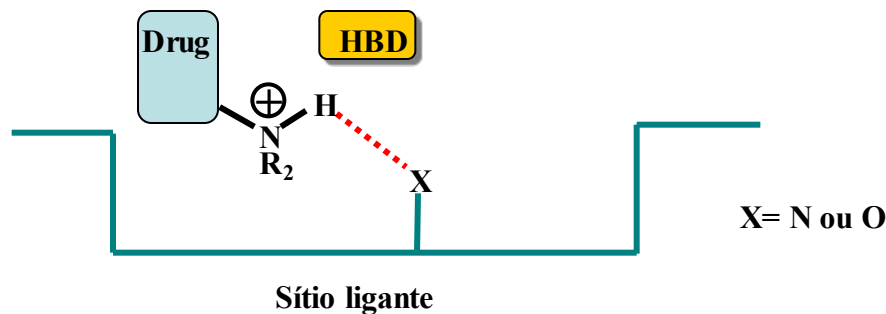
REA em Aminas 1^a, 2^a & 3^a (RNH₂, RNHR, R₃N)

Interações ligantes possíveis quando a amina está ionizada

Iônica



Ligação-H

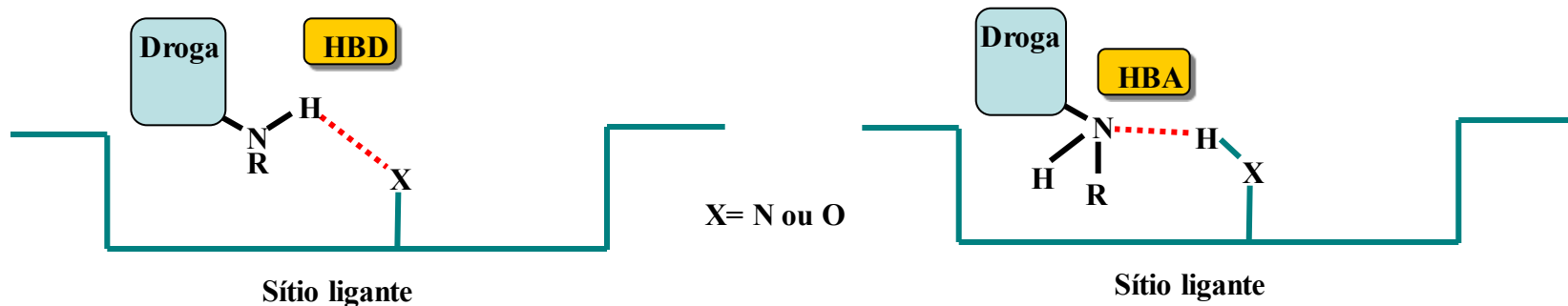


\oplus
 R_3NH age como
forte HBD

REA em Aminas 1^a, 2^a & 3^a (RNH₂, RNHR, R₃N)

Interações ligantes possíveis para a base livre

H-Bonding

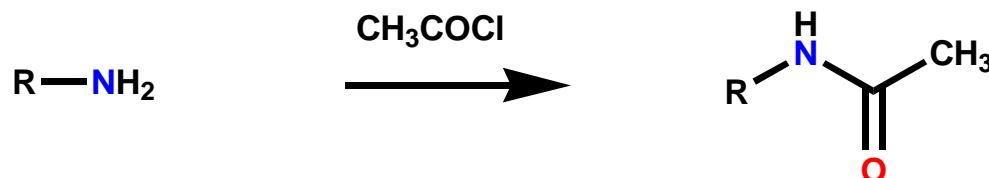


Aminas 3^{as} são capazes de agir apenas como aceptores de ligação de hidrogênios HBA's (ou seja, como bases) – não há hidrogênio disponível para o N agir como HBD (forma ácida).

REA em Aminas 1^a, 2^a & 3^a (RNH₂, RNHR, R₃N)

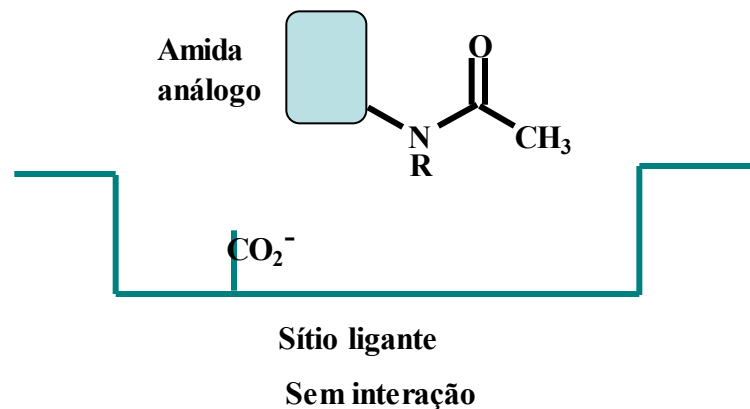
Acilações (acetilação – exemplo)

Análogos Aminas 1^a & 2^a



Existem inúmeros métodos para acilar aminas. Cloretos ácidos são bastante reativos, mas muitas vezes é necessário prepará-los.

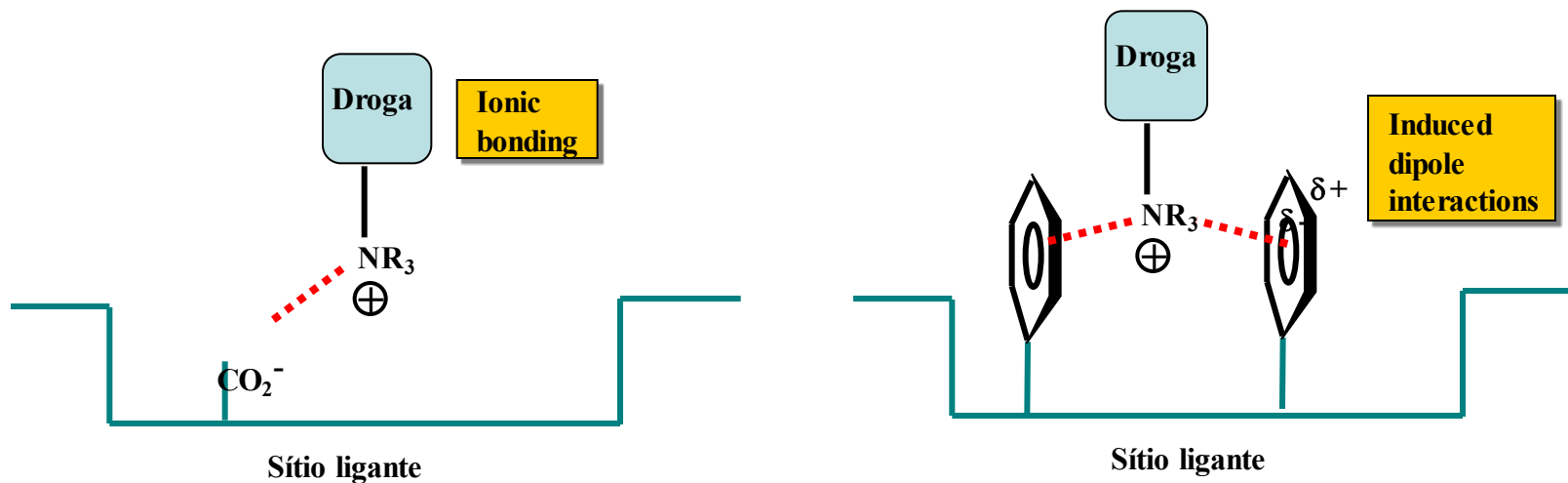
Efeito sobre a ligação



- Amines 1^a e 2^a são convertidas nas respectivas amidas 2^a e 3^a.
- Amidas não ionizam. Conseqüentemente, não ocorrem interações iônicas.
- Um N amídico é um HBA muito fraco. Interações HBA não acontecem.
- Efeito estérico/conjugativo do grupo acila dificulta que NH₂ haja como HBD (amida 2^a)

REA em sais de Amônio Quaternários (R_4N^+)

Interações ligantes possíveis

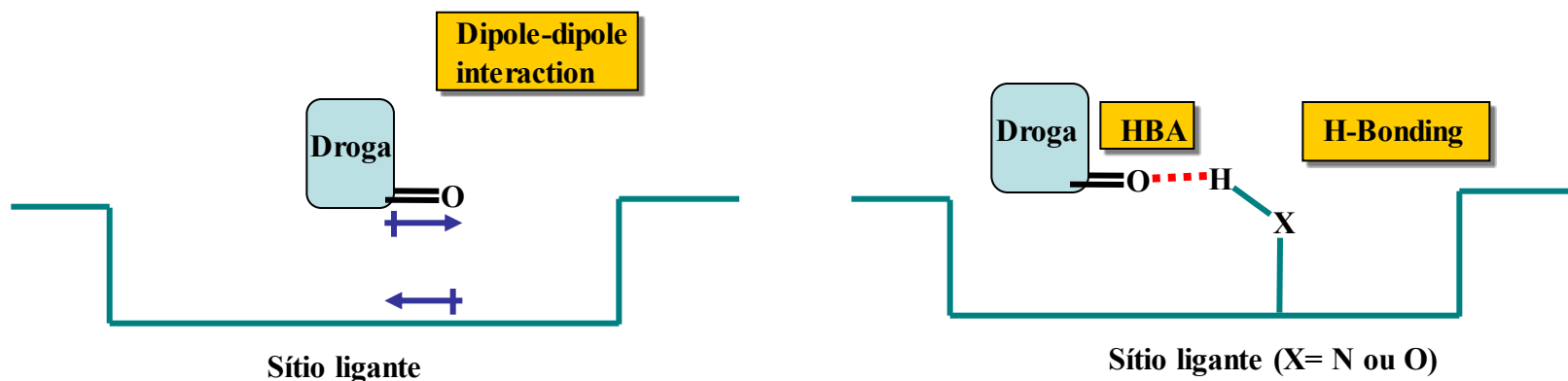


Análogos

A simples clivagem de um grupo presente num sal de amônio quaternário, bem como a transformação em amidas, não é possível. Portanto, seus análogos precisam ser preparados a partir de diferentes substratos e não por simples transformação do protótipo/líder ou hit.

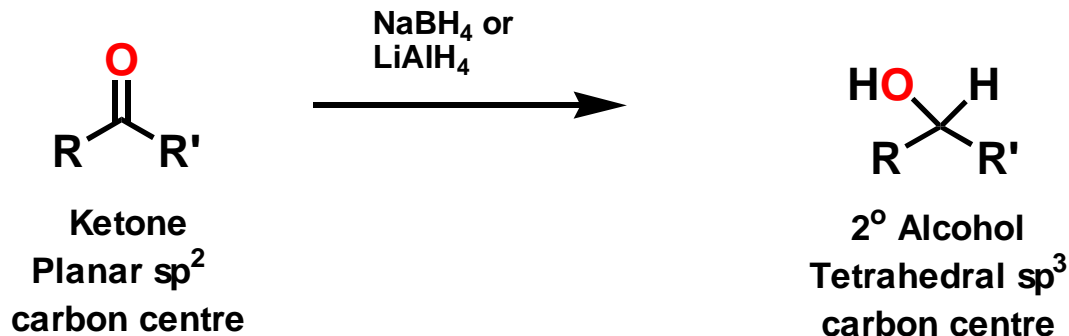
REA em Aldeídos e Cetonas

Interações ligantes possíveis



Análogos

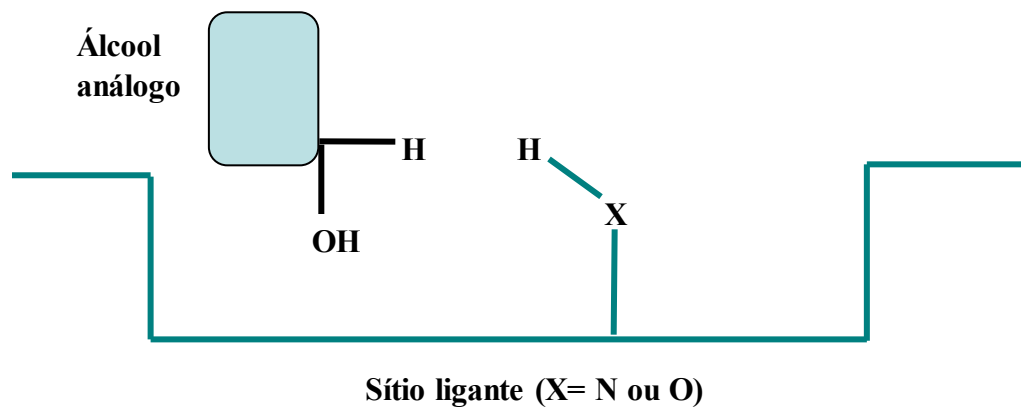
Aldeídos e cetonas reagem prontamente com hidretos para gerar álcoois. Essas reações geralmente são fáceis de serem realizadas e levam aos respectivos álcoois em alto rendimento.



REA em Aldeídos e Cetonas

Efeito sobre a ligação

Modificação na estereoquímica (planar para tetraédrica) pode deslocar o oxigênio para fora da região ligante:

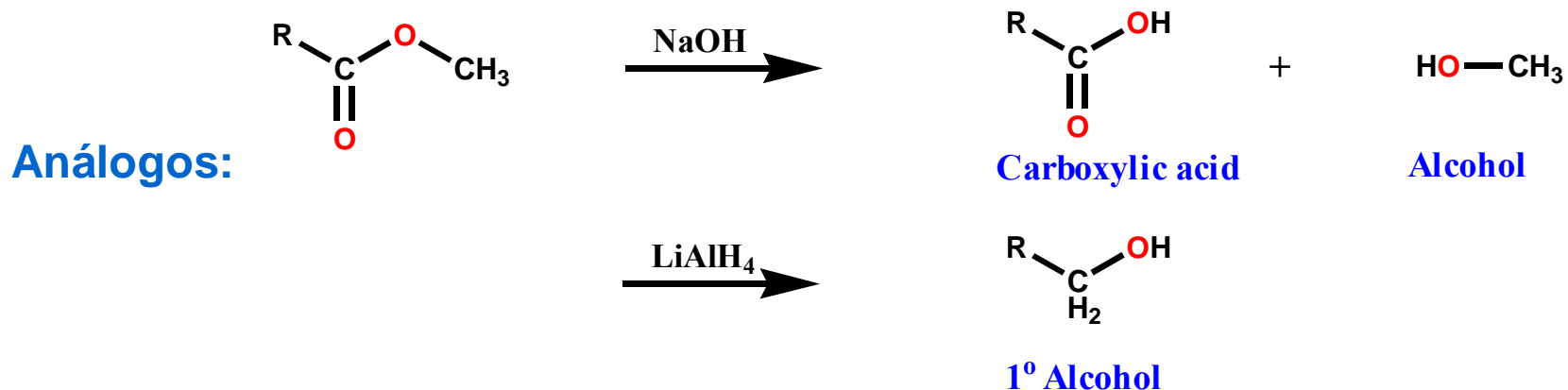


Se o análogo ainda for ativo, novas modificações no álcool devem ser realizadas para determinar a importância do oxigênio.

REA em Ésteres

Interações ligantes possíveis

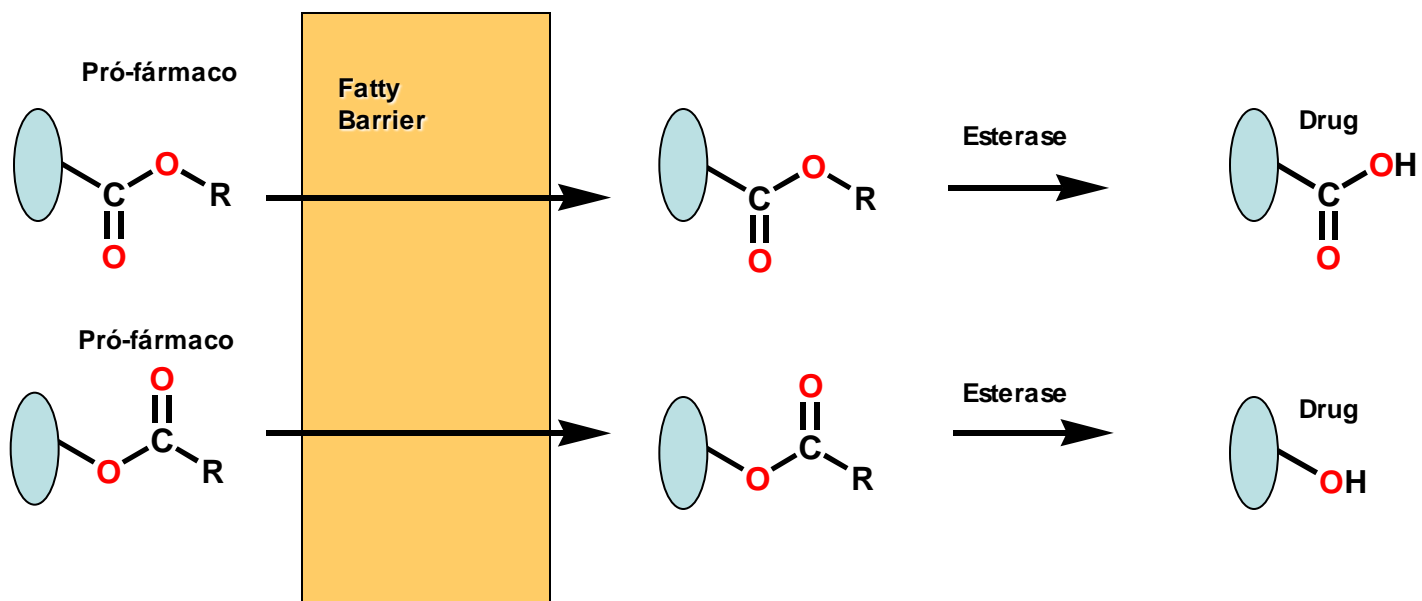
Ligação-H como HBA a partir dos átomos de oxigênio



- Hidrólise cliva a molécula e pode levar a perda de atividade devido a transformação de outros grupos funcionais também presentes no substrato.
- Hidrólise leva ao aumento substancial na polaridade podendo influenciar na habilidade do análogo chegar ao alvo em testes *in vivo*.
- Formação de álcoois por redução remove o grupo carbonila e pode determinar a importância do oxigênio carbonílico. Porém, esta reação pode também levar a transformação de outros grupos funcionais presentes no substrato.

REA em Ésteres

Ésteres são geralmente hidrolizados por esterases no sangue. São mais importantes devido a fatores farmacocinéticos (p. ex.: como pró-fármacos)

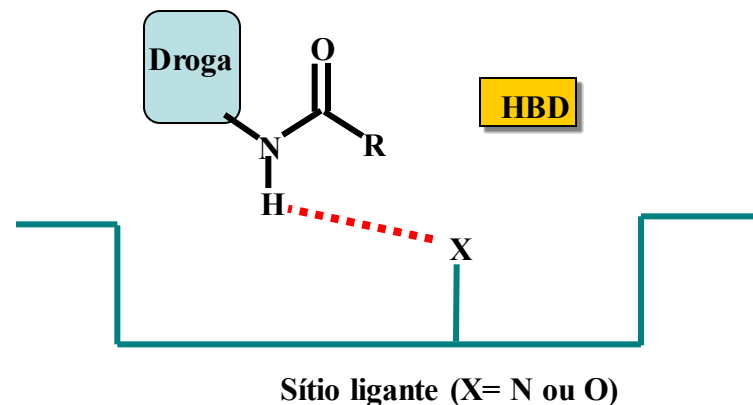
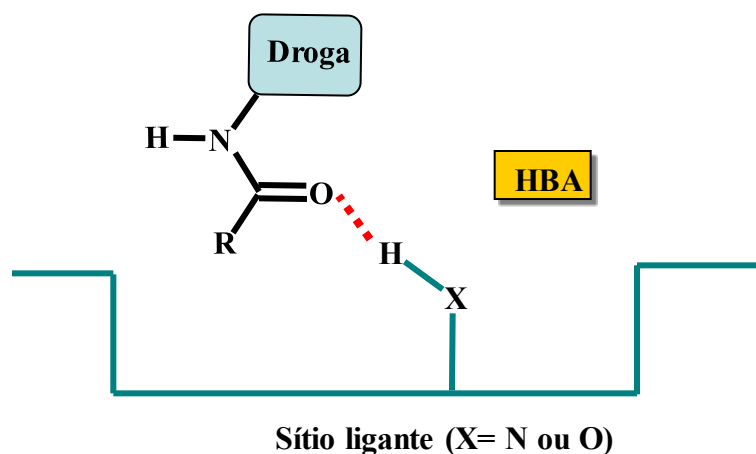


Ésteres mascaram grupos polares permitindo assim a passagem através de membranas de células lipofílicas.

Exercício: um composto líder contendo um grupo metil éster foi hidrolizado para gerar o respectivo ácido carboxílico. Testes *in vivo* mostraram que o éster é ativo, porém o ácido inativo. No entanto, testes *in vitro* demonstraram resultados contrários: éster inativo, enquanto o ácido é ativo. Sugira uma explicação para esses resultados contraditórios.

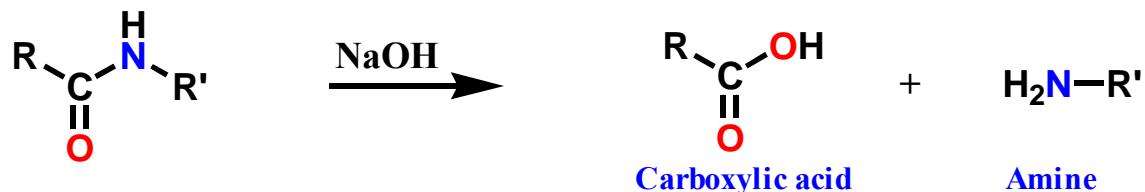
REA em Amidas

Interações ligantes possíveis

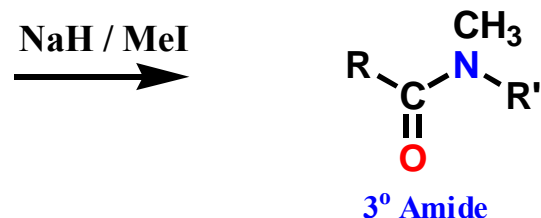


O nitrogênio da amida não age como HBA – par de elétrons livre interage com o grupo carbonila vizinho. Amidas terciárias não agem como HBD devido ao maior impedimento estérico.

REA em Amidas



Análogos:

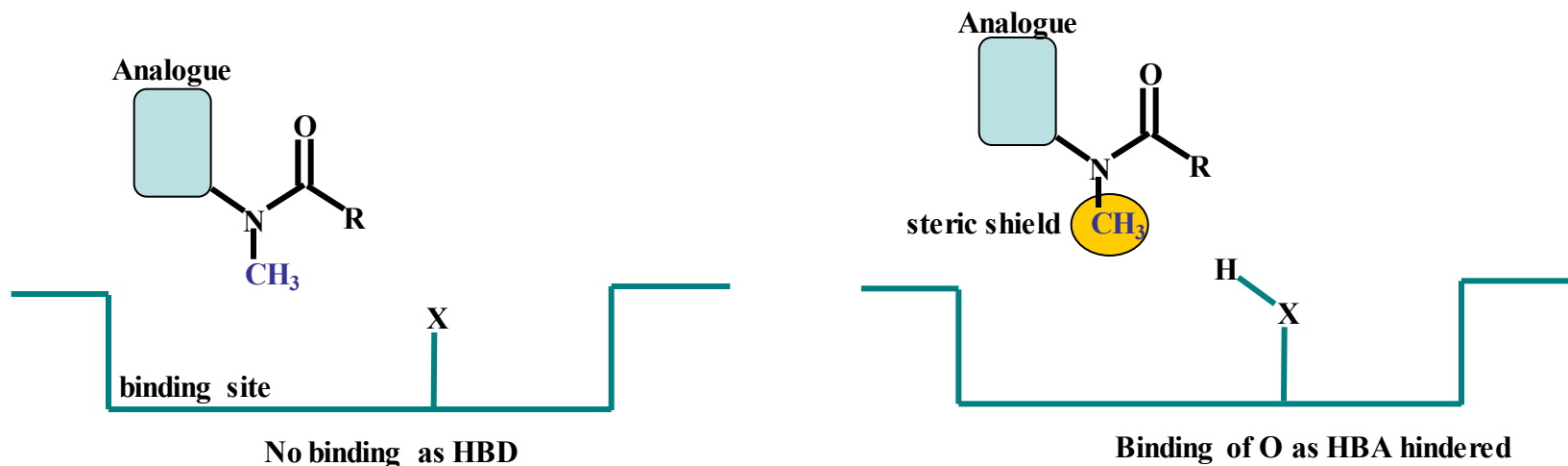


- Hidrólise cliva a molécula e pode levar a perda de atividade devido a transformação de outros grupos funcionais também presentes no substrato.
- Hidrólise leva ao aumento substancial na polaridade podendo influenciar na habilidade do análogo chegar ao alvo em testes *in vivo*.
- Formação de aminas por redução remove o grupo carbonila e pode determinar a importância do oxigênio carbonílico. Porém, esta reação pode também levar a transformação de outros grupos funcionais presentes no substrato.

REA em Amidas

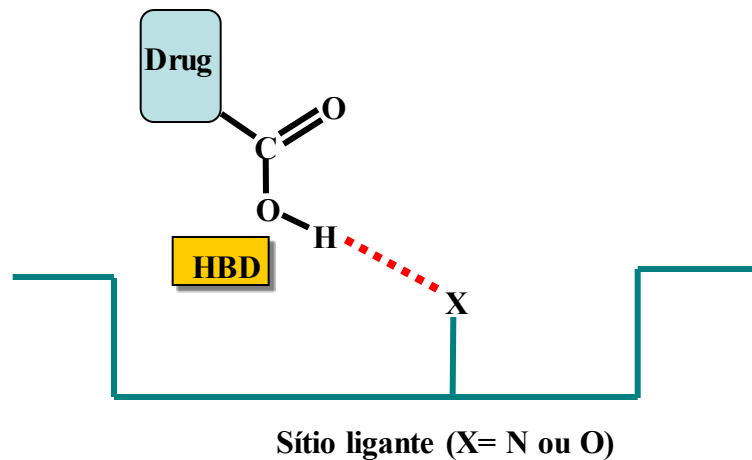
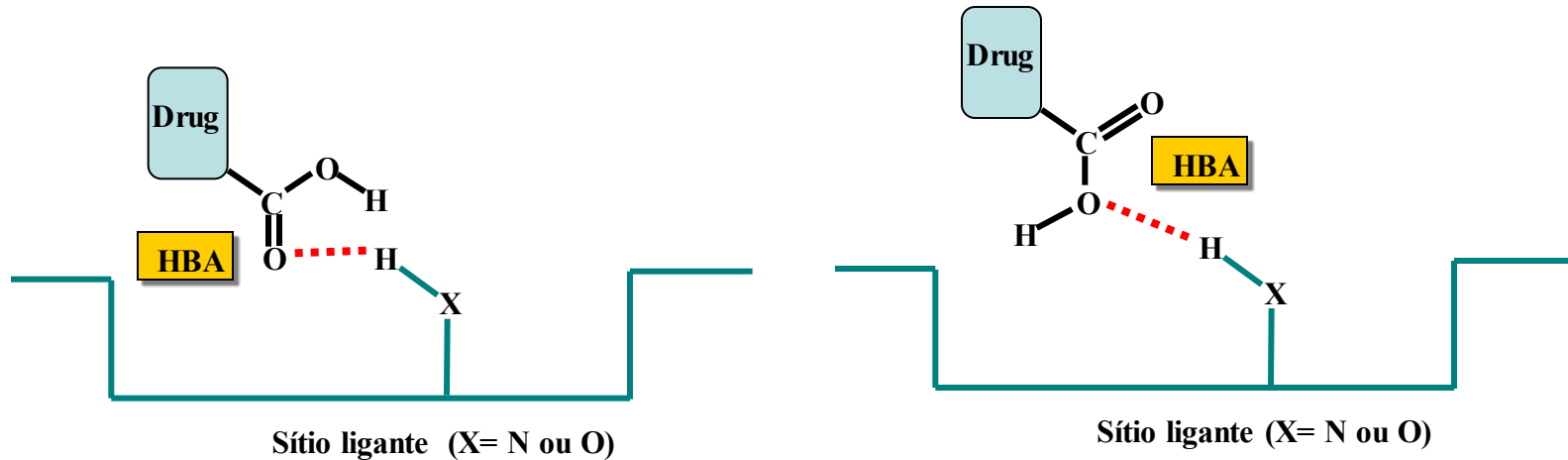
Análogos:

N-Metilação não possibilita interação HBD e pode introduzir efeito estérico que dificulta interação HBA.



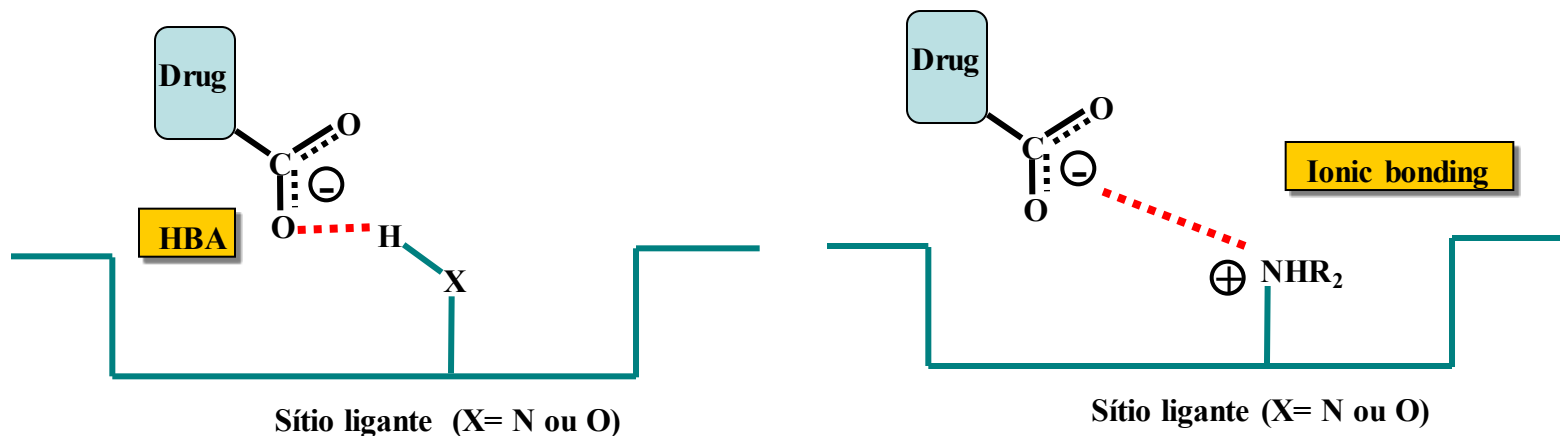
REA em Ácidos Carboxílicos

Interações ligantes possíveis como ácido livre



REA em Ácidos Carboxílicos

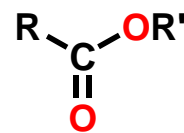
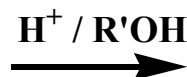
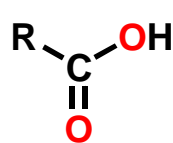
Interações ligantes possíveis como íon carboxilato



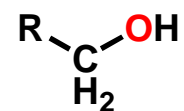
- Oxigênios carregados são HBA fortes.
- Grupo podem interagir por ligação iônica e ligação de hidrogênio ao mesmo tempo.

REA em Ácidos Carboxílicos

Análogos possíveis:



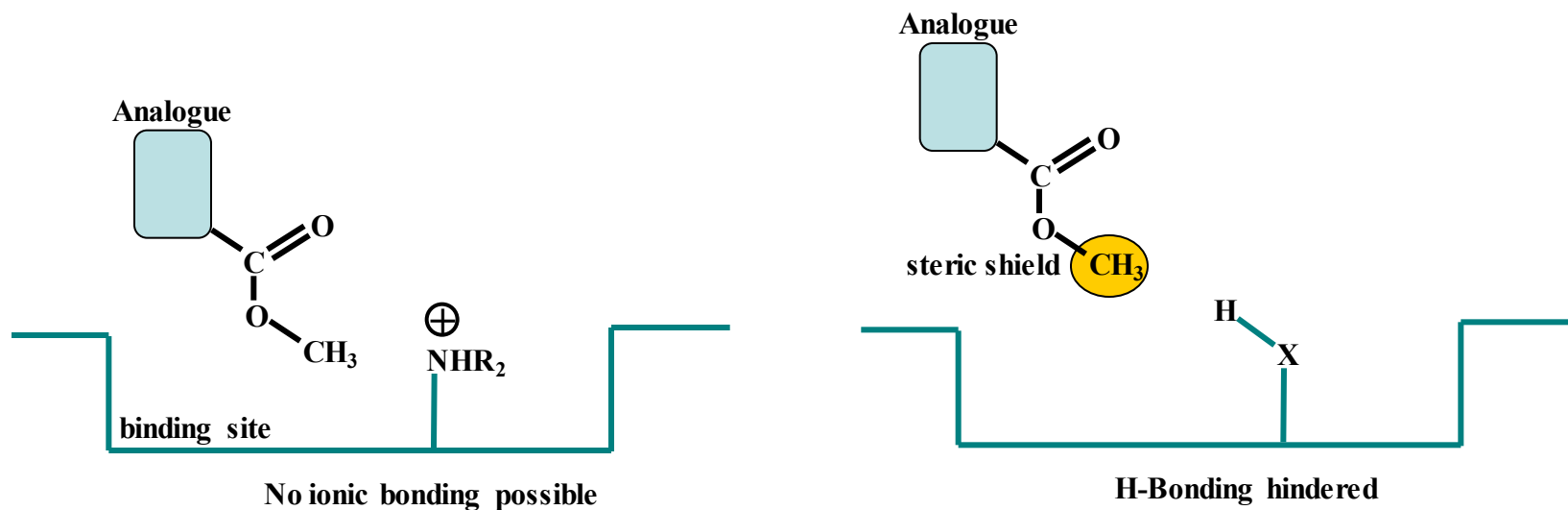
Ester



1° Alcohol

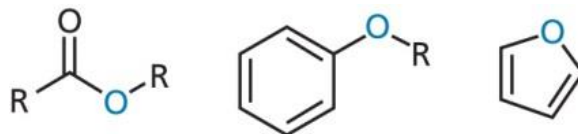
Efeitos Possíveis

- Redução remove oxigênio carbonílico como potencial HBA e previne ionização.
- Esterificação previne ionização, interações HBD podem blindar HBA por efeito estérico.

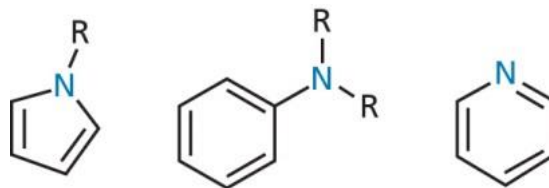


Exercícios

1) Sugira os motivos pelos quais os oxigênios nas estruturas abaixo são fracos aceptores de ligação de hidrogênio (HBA).

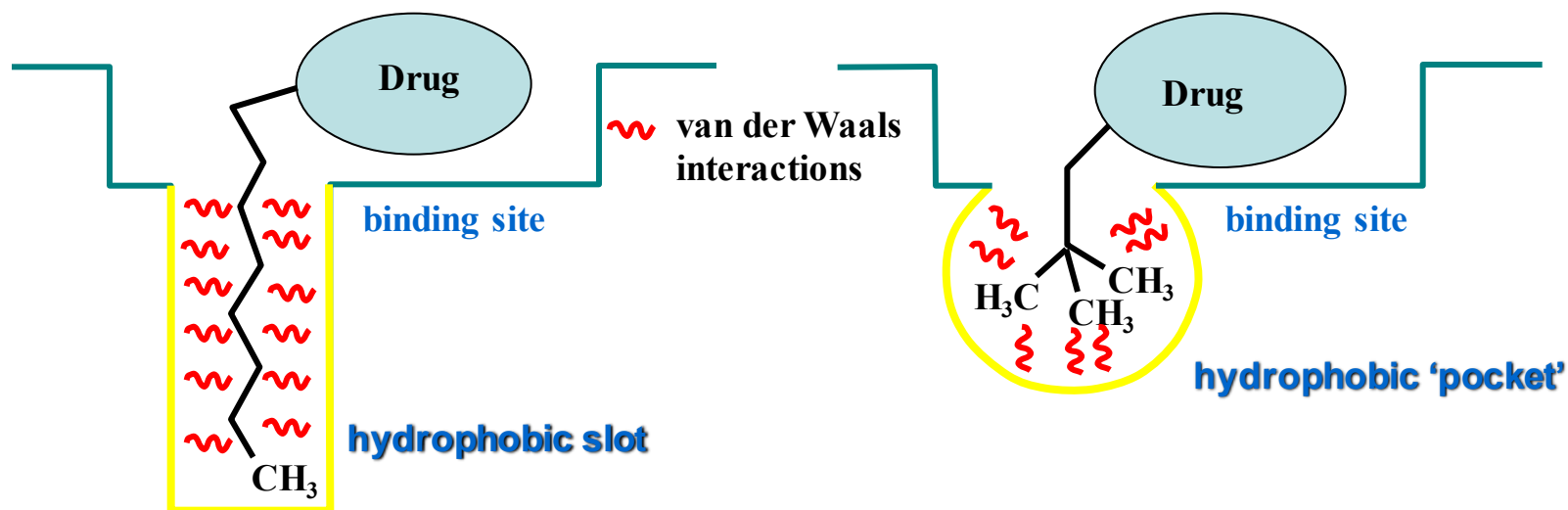


2) Compare a habilidade do nitrogênio em cada estrutura agir como acceptor de ligação de hidrogênio (HBA).



REA em grupos Alquila

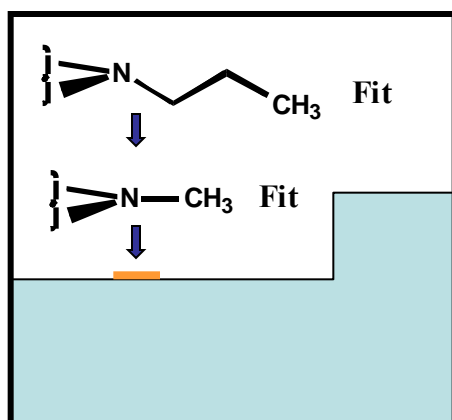
Interações possíveis



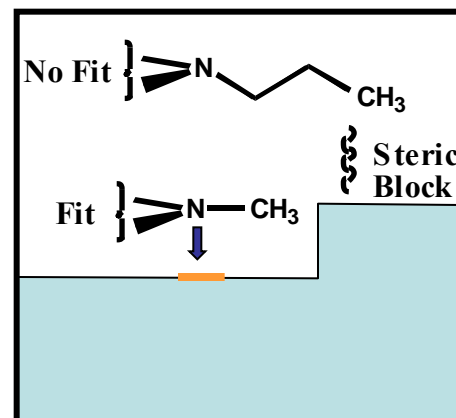
Variando-se o tamanho e comprimento dos grupos alquílicos da molécula pode levar a melhores interações com o alvo.

REA em grupos Alquila

Variando-se o comprimento e o volume do grupo alquílico pode resultar em seletividade.



Receptor 1

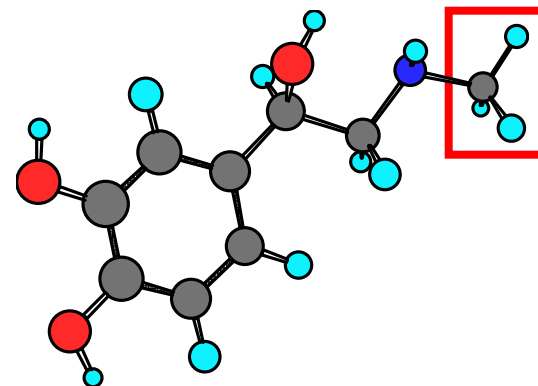
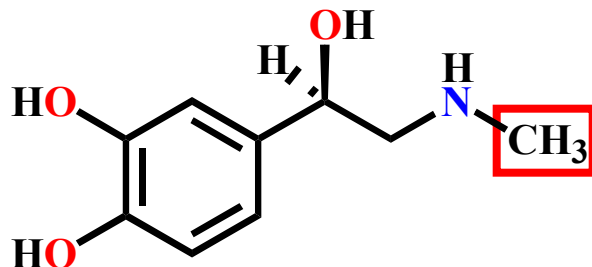


Receptor 2

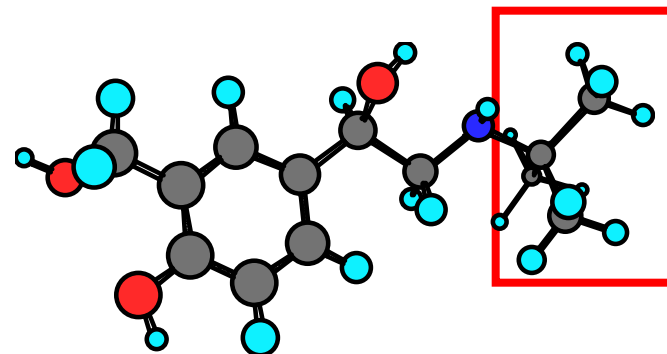
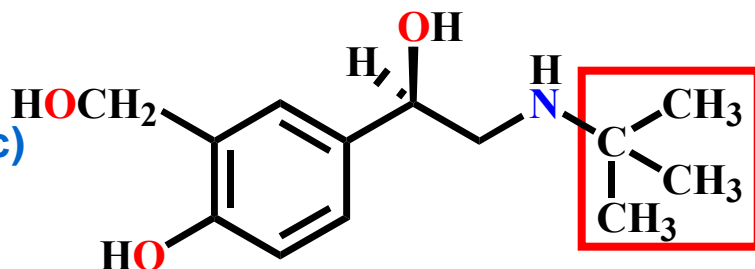
— Região ligante do N

Exemplo

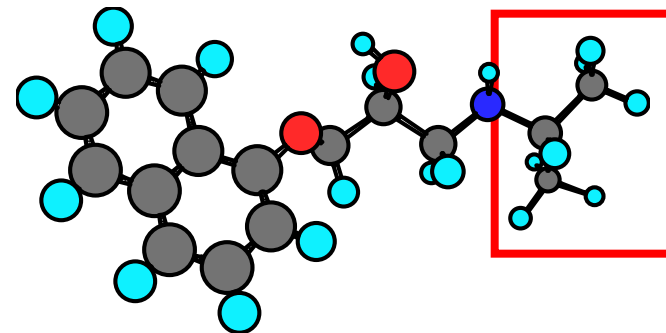
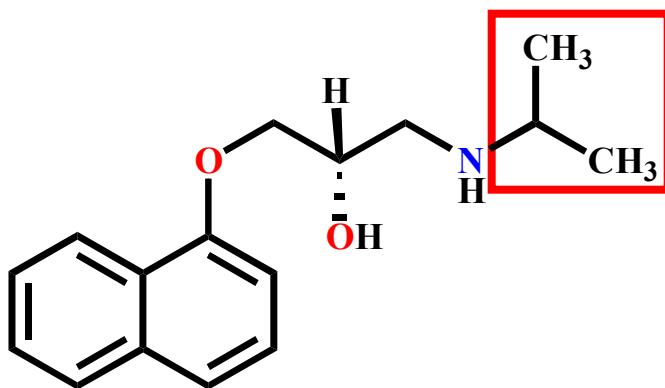
Adrenalina



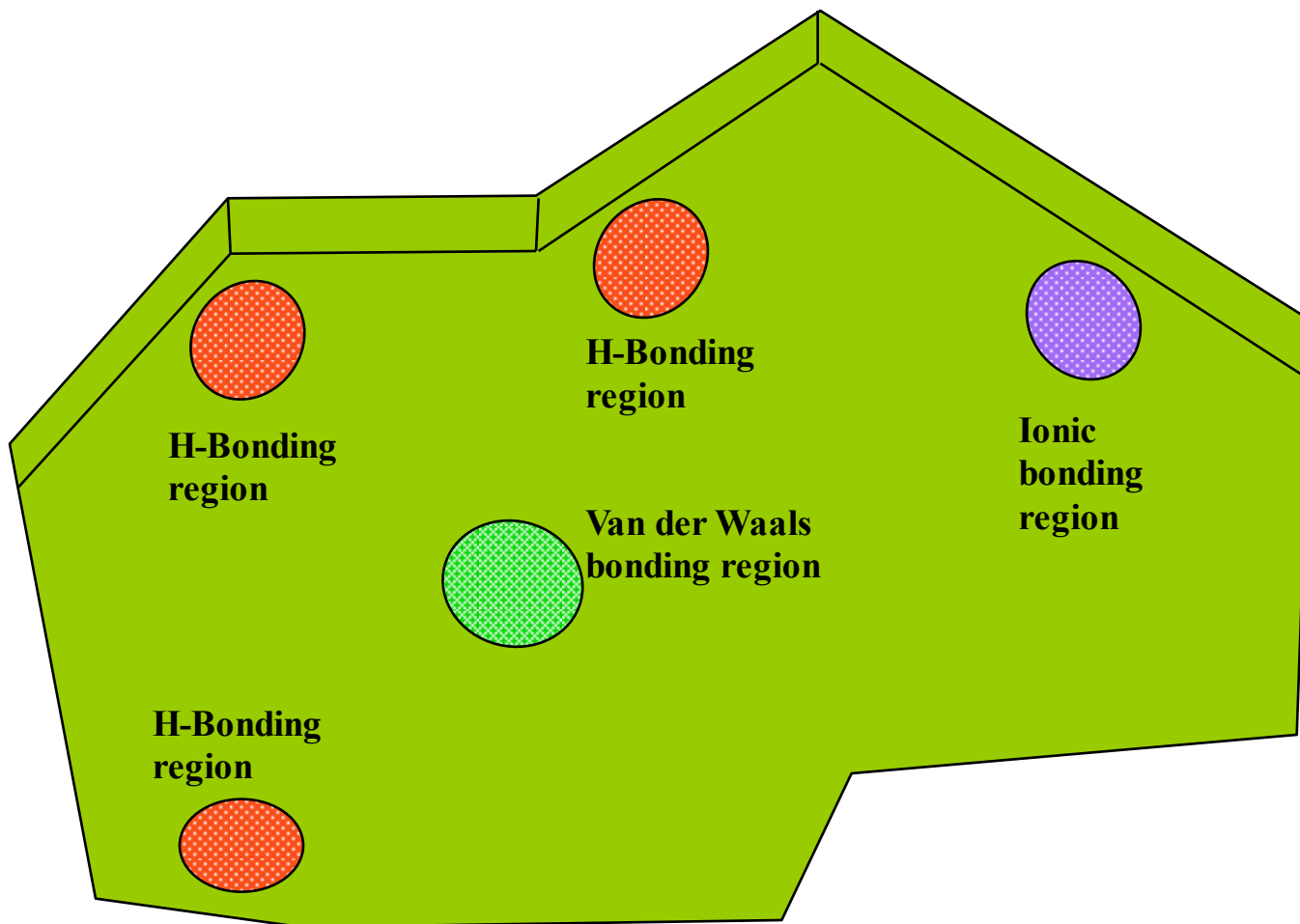
Salbutamol
(Ventolin)
(Anti-asthmatic)

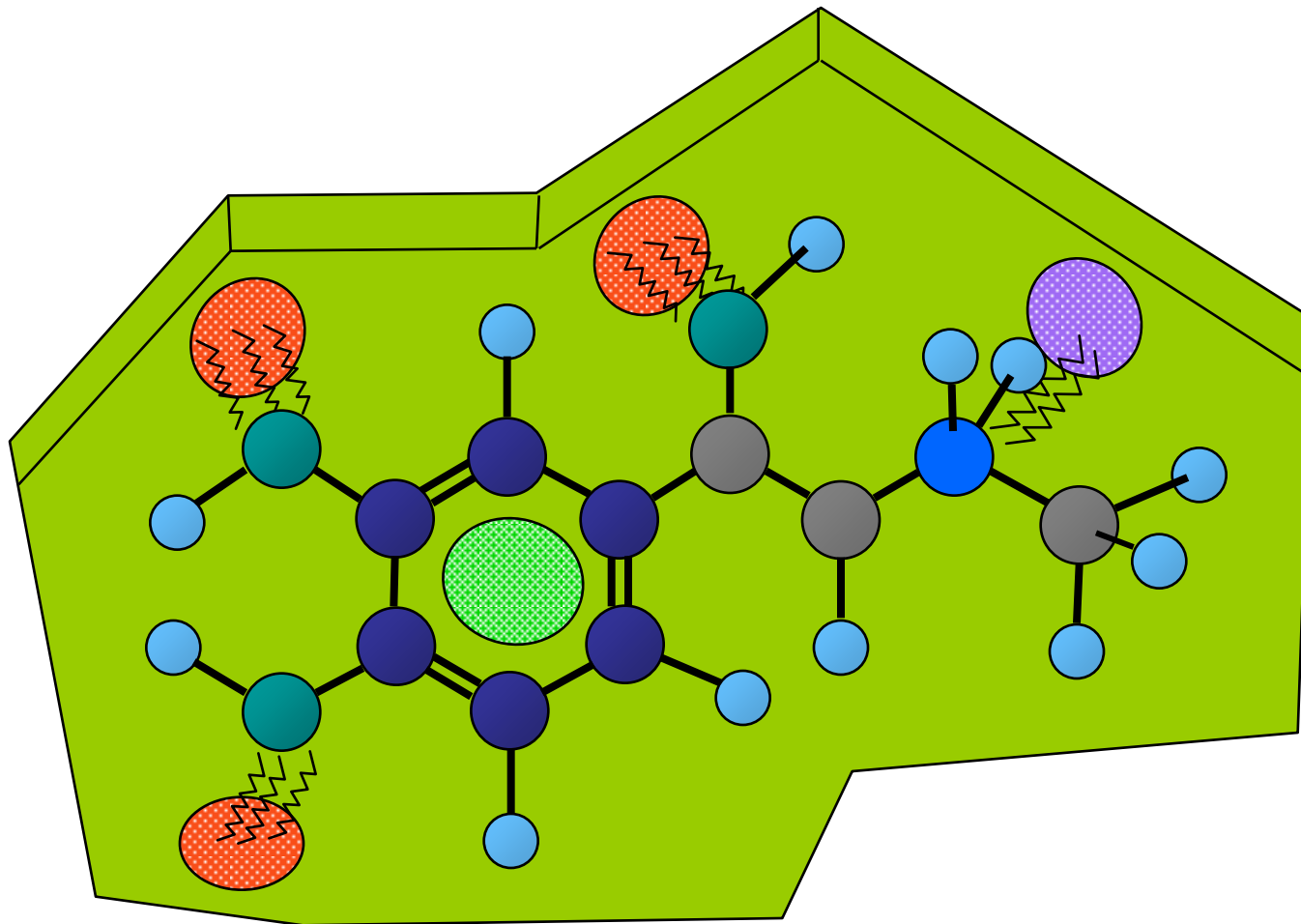


Propranolol
(β-Blocker)



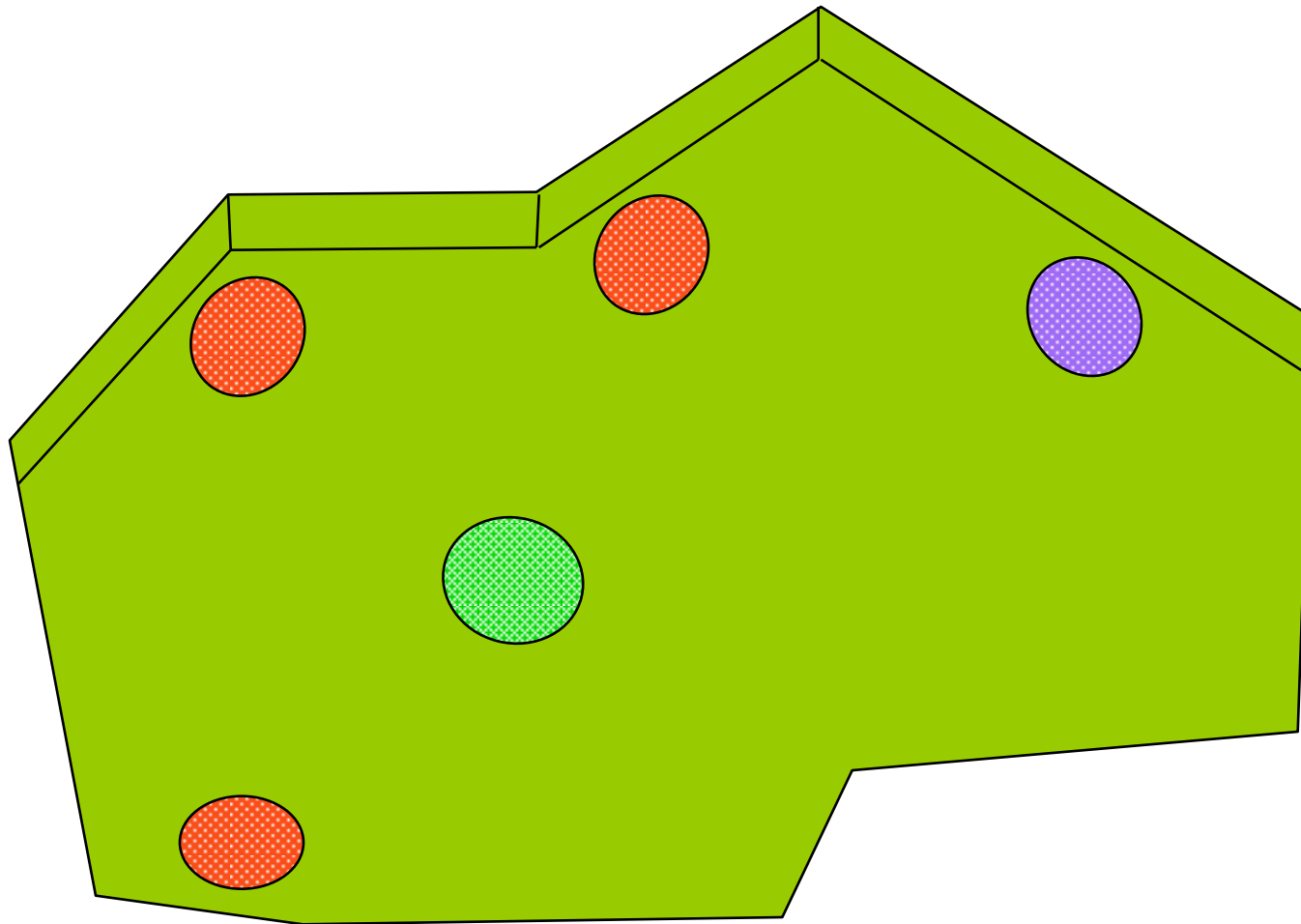
α -Adrenoceptor

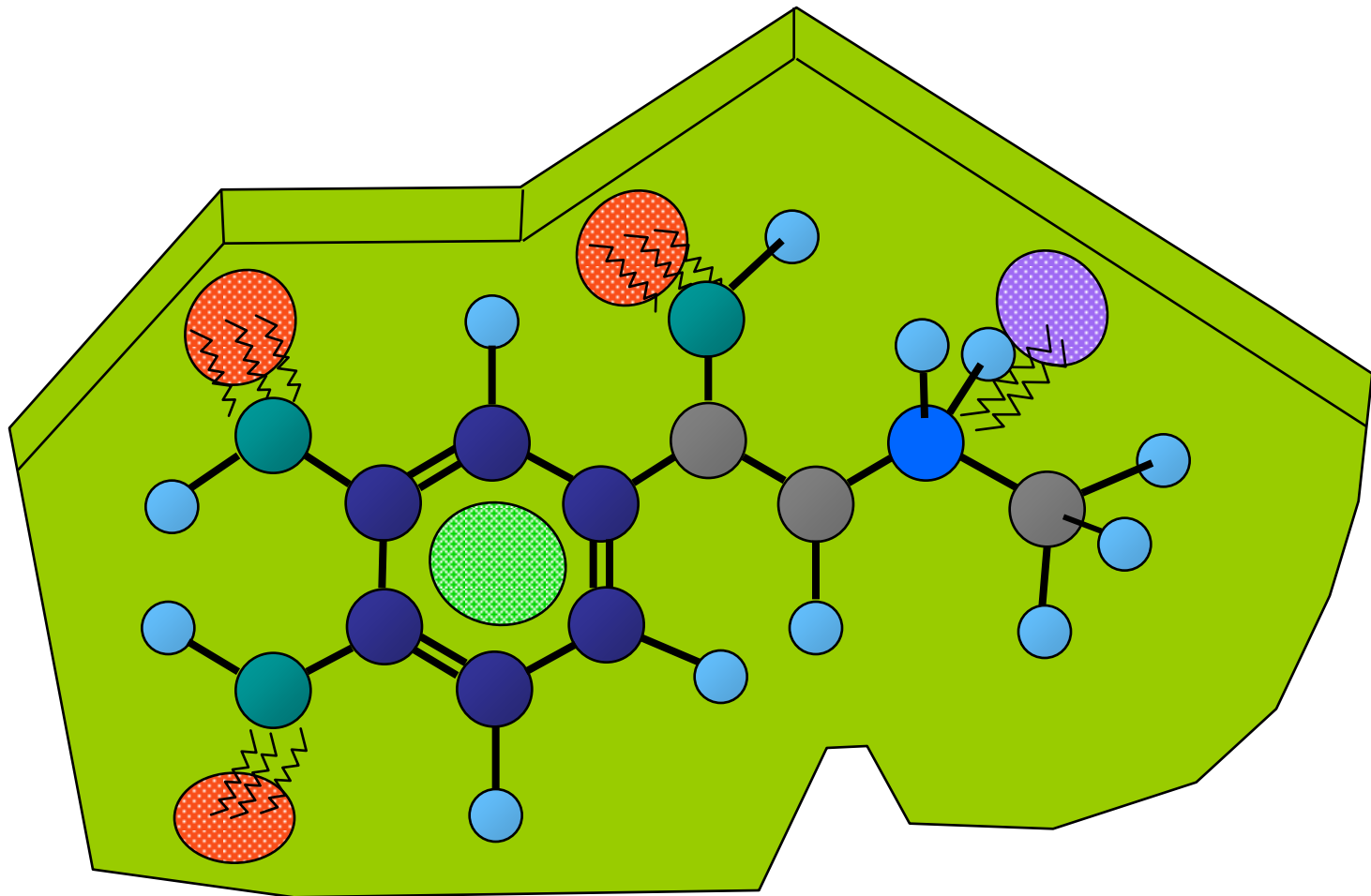


α -Adrenoceptor

ADRENALINA

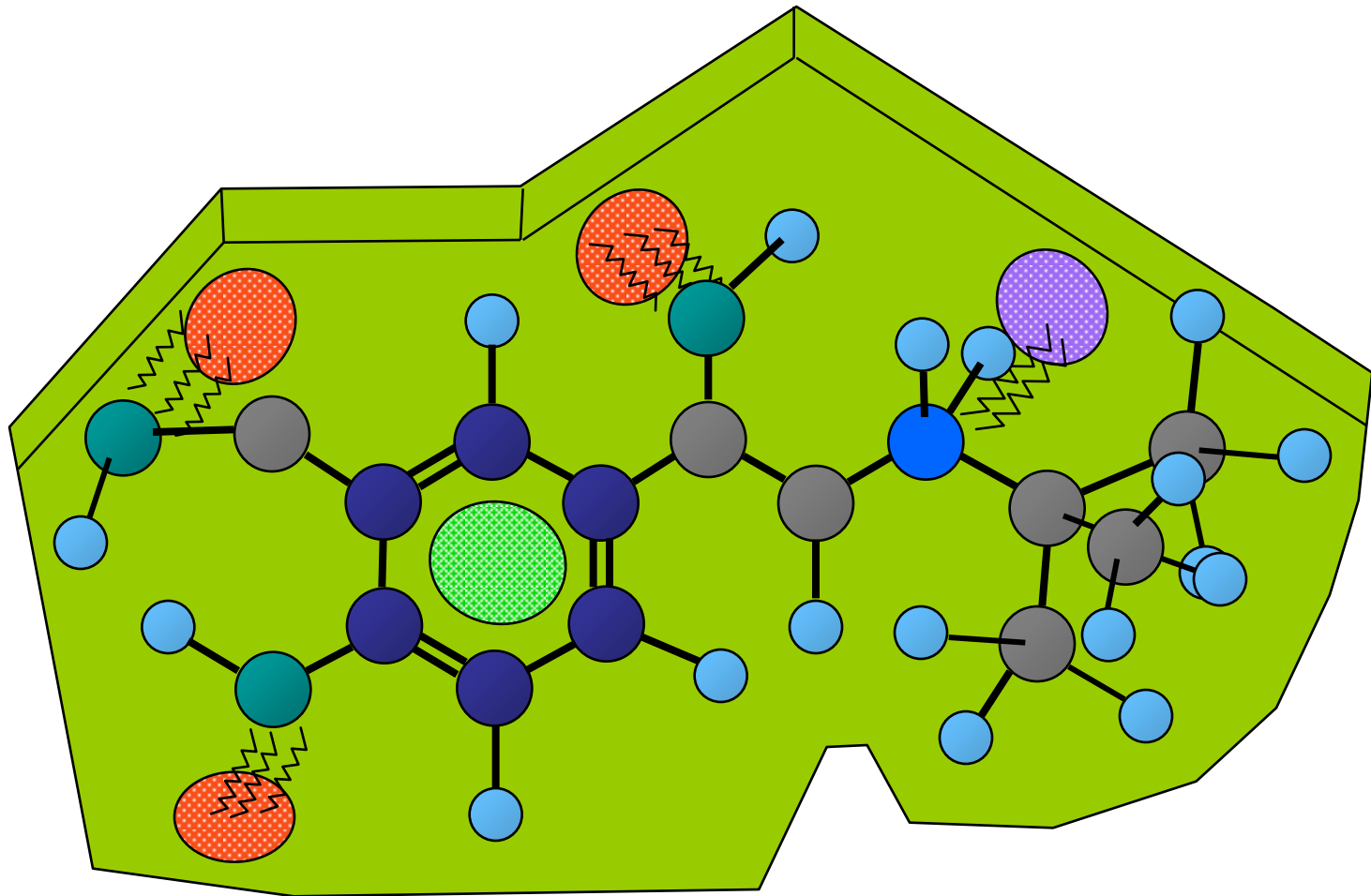
α -Adrenoceptor



β -Adrenoceptor

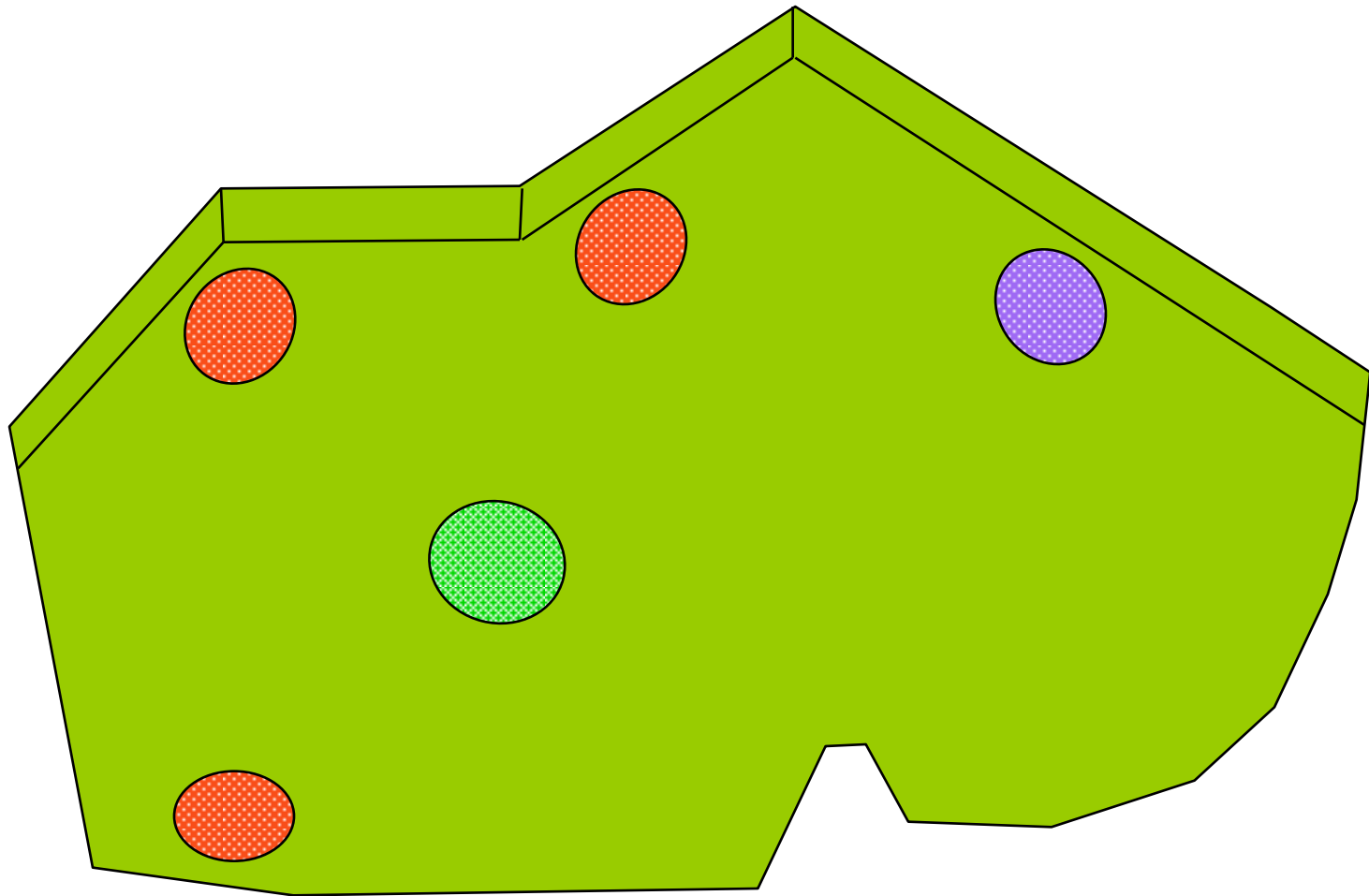
ADRENALINA

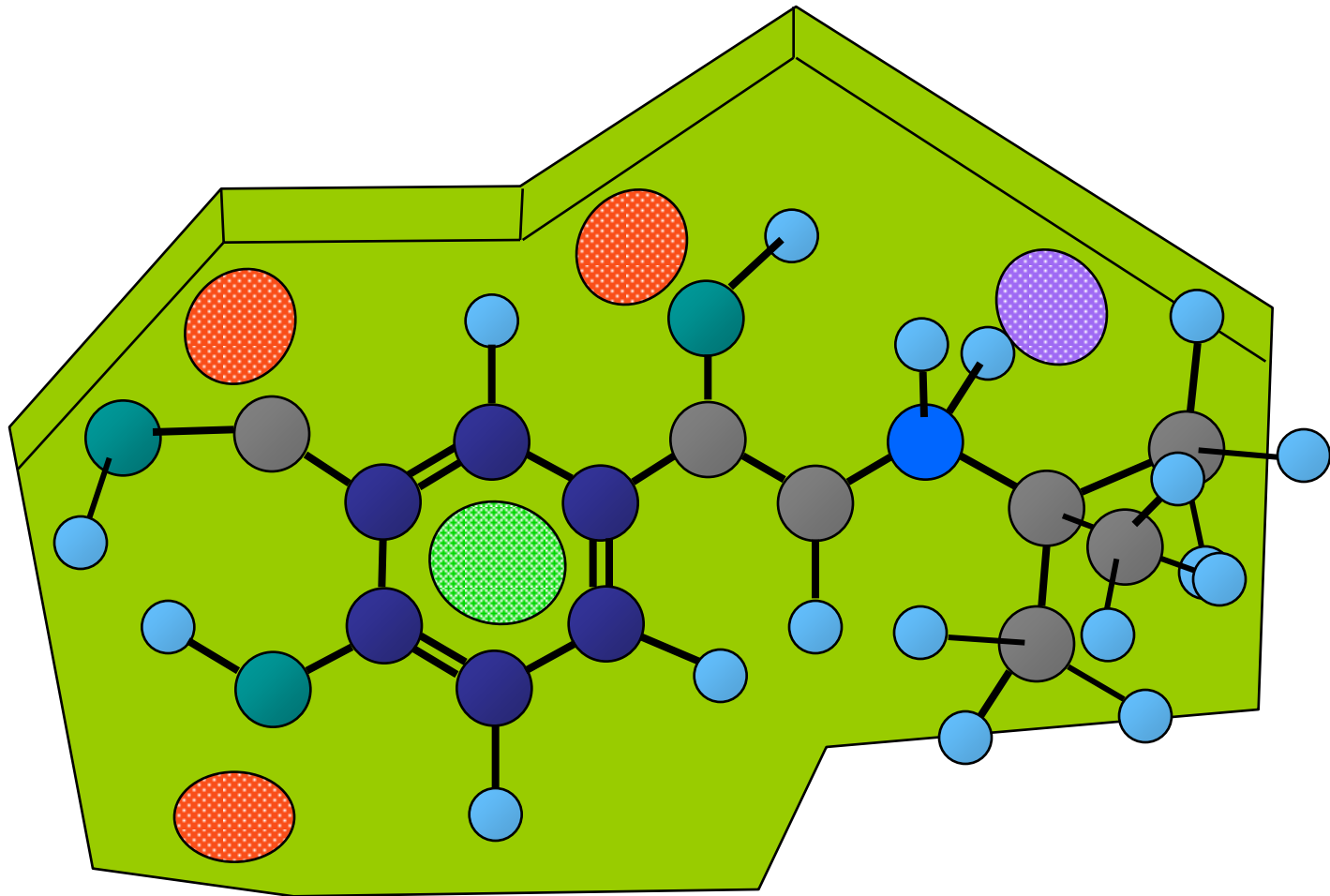
β -Adrenoceptor



SALBUTAMOL

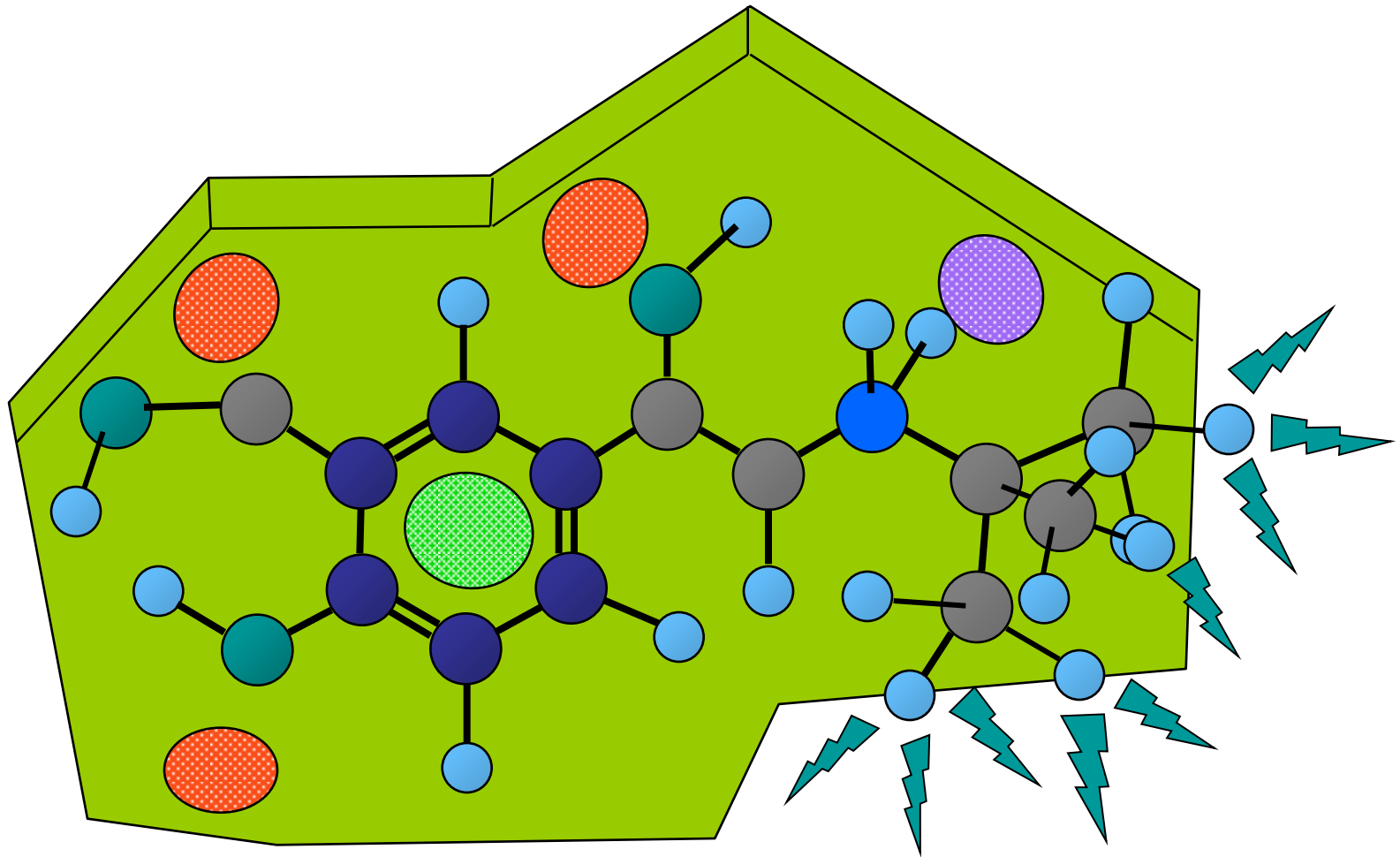
β -Adrenoceptor



α -Adrenoceptor

SALBUTAMOL

α -Adrenoceptor

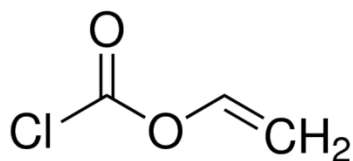
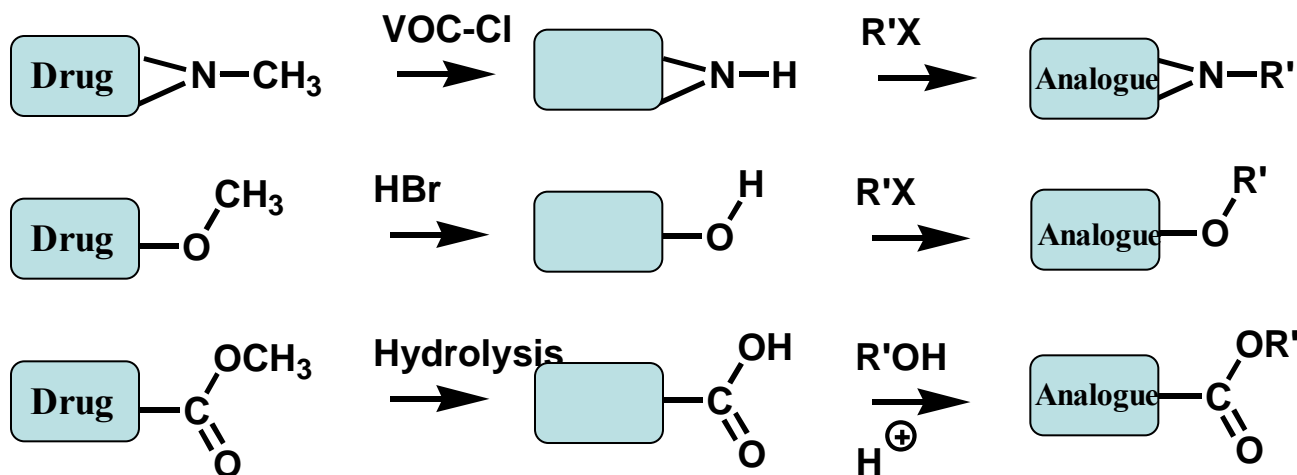


SALBUTAMOL

REA em grupos Alquila

Análogos

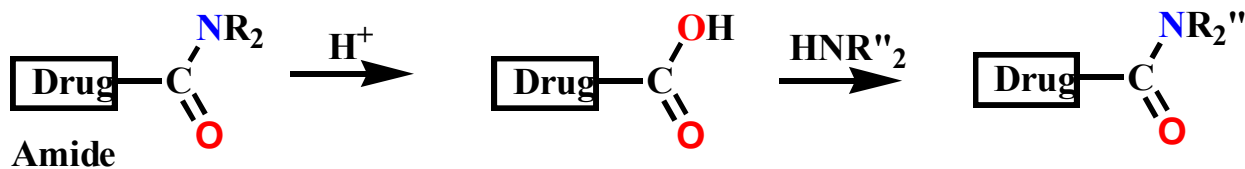
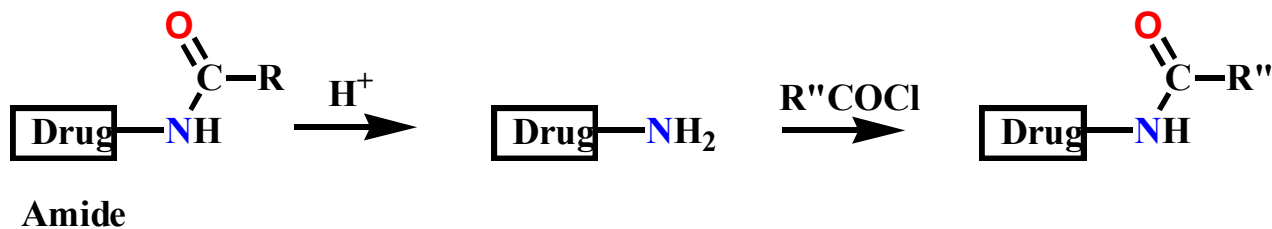
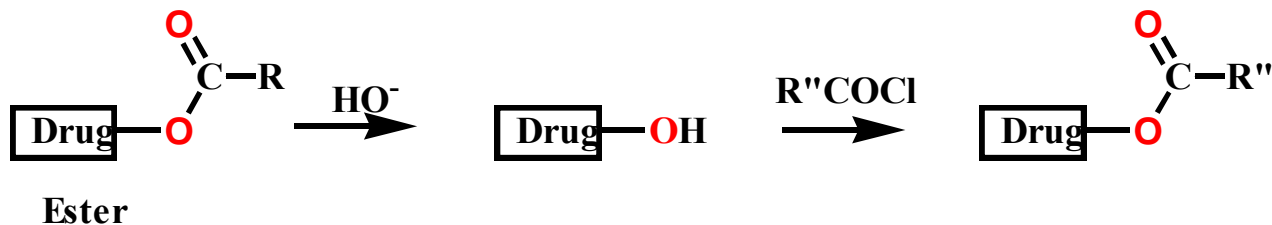
Grupos alquila mais fáceis de serem variados são substituintes em heteroátomos. Variar o comprimento e impedimento de grupos alquila para testar disponibilidade de espaço.



VOC-Cl
 Cloretoformato de vinila
 R\$ 2376/5mL Aldrich

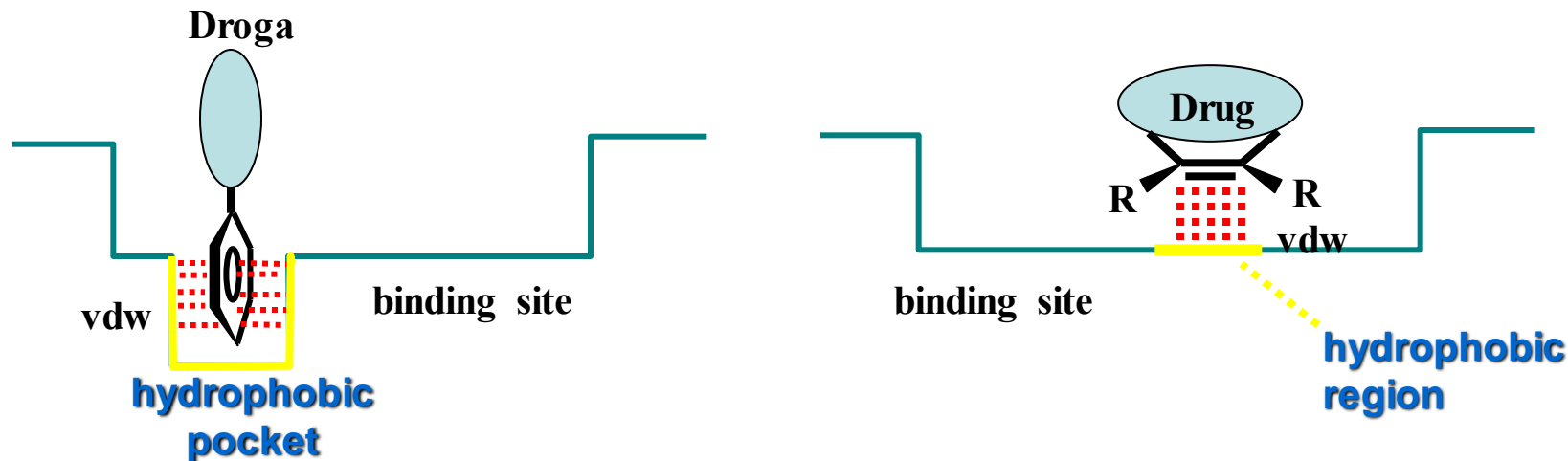
REA em grupos Alquila

Análogos

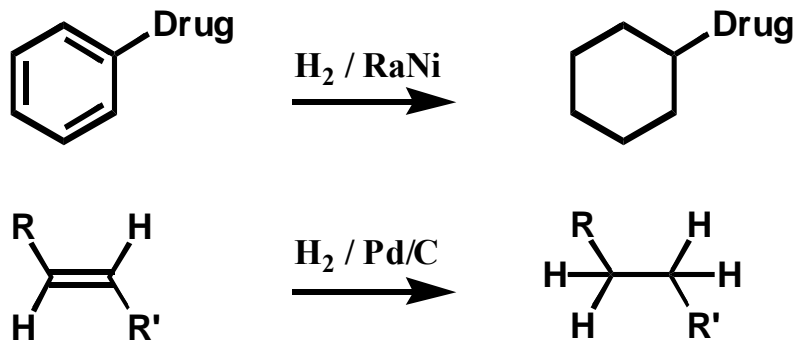


REA em Anéis Aromáticos e Alcenos

Interações ligantes possíveis



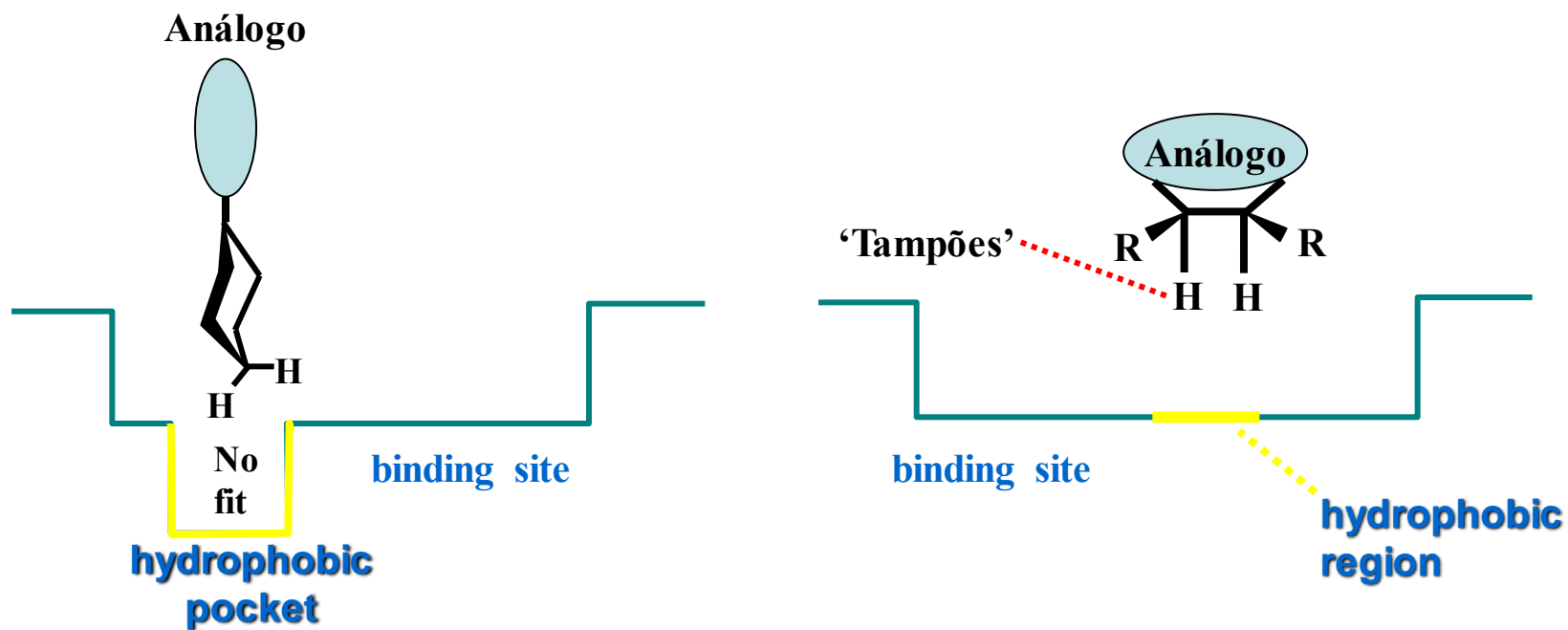
Análogos Possíveis



Redução de grupos arila não são fáceis de serem realizados. Geralmente, faz-se necessário a síntese completa do análogo.

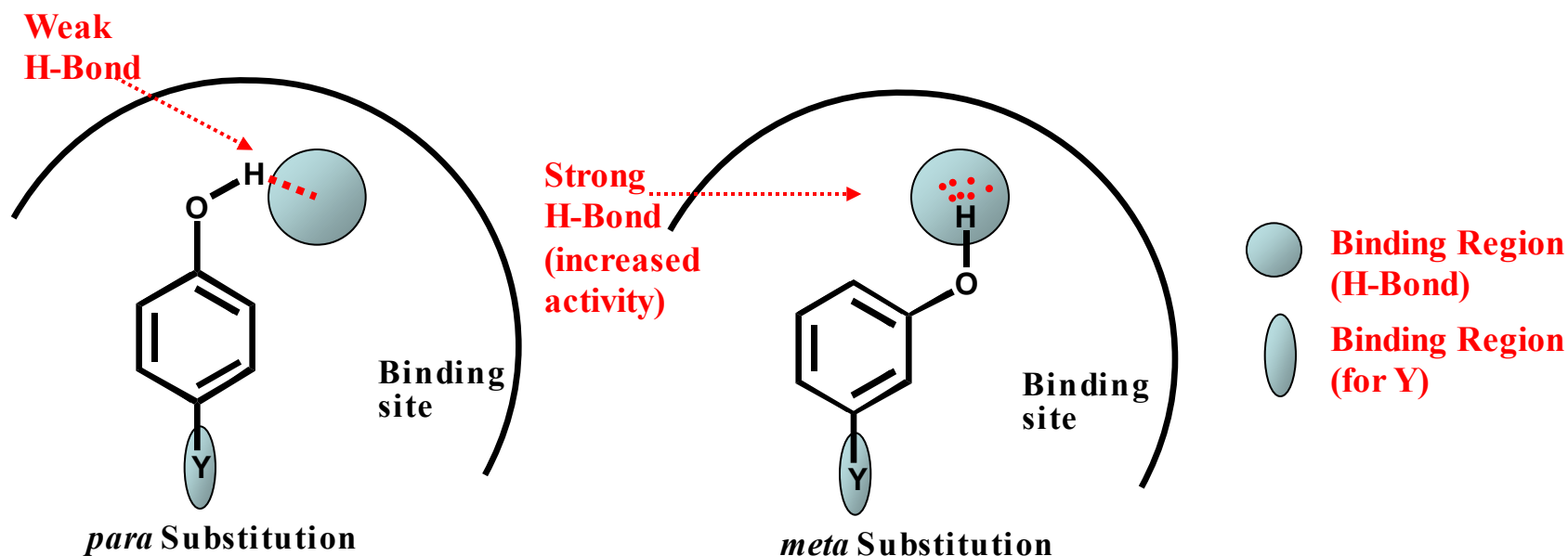
REA em Aneis Aromáticos e Alcenos

Possíveis efeitos na ligação



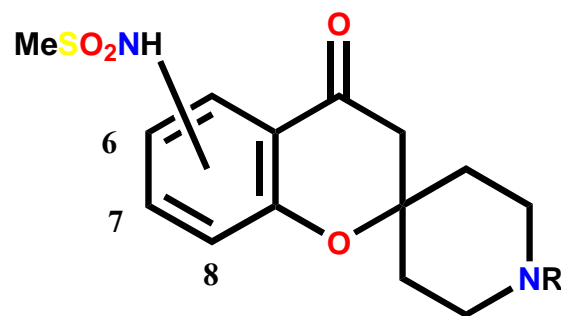
REA em Aneis Aromáticos

Varia-se os grupos substituintes, bem como o padrão de substituição:



REA em Anéis Aromáticos

Procura-se preparar todos os análogos possíveis com substituições em todas as posições do anel aromático. Mais de um substituinte também é bem vindo.

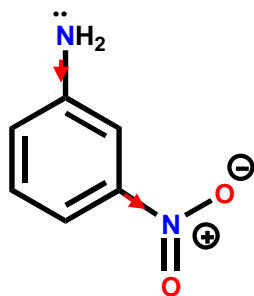


Benzopiranos

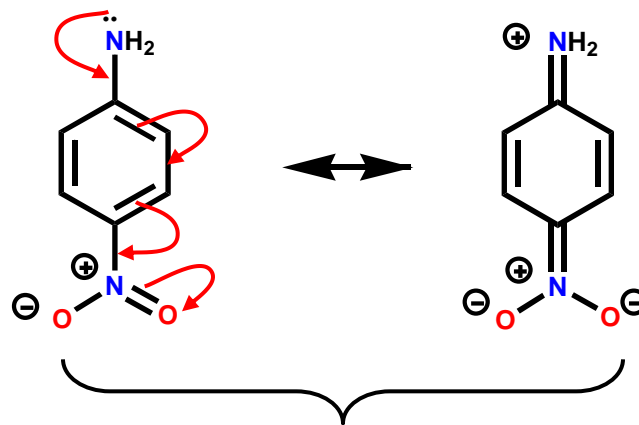
No caso dos benzopiranos, o substituinte na posição 7 demonstrou ser o mais ativo (antiarrítmico).

REA em Anéis Aromáticos

A posição relativa do grupo nitro no anel aromático afeta a força no nitrogênio do grupo NH_2 para agir como HBD.



Meta substitution:
Inductive electron withdrawing effect

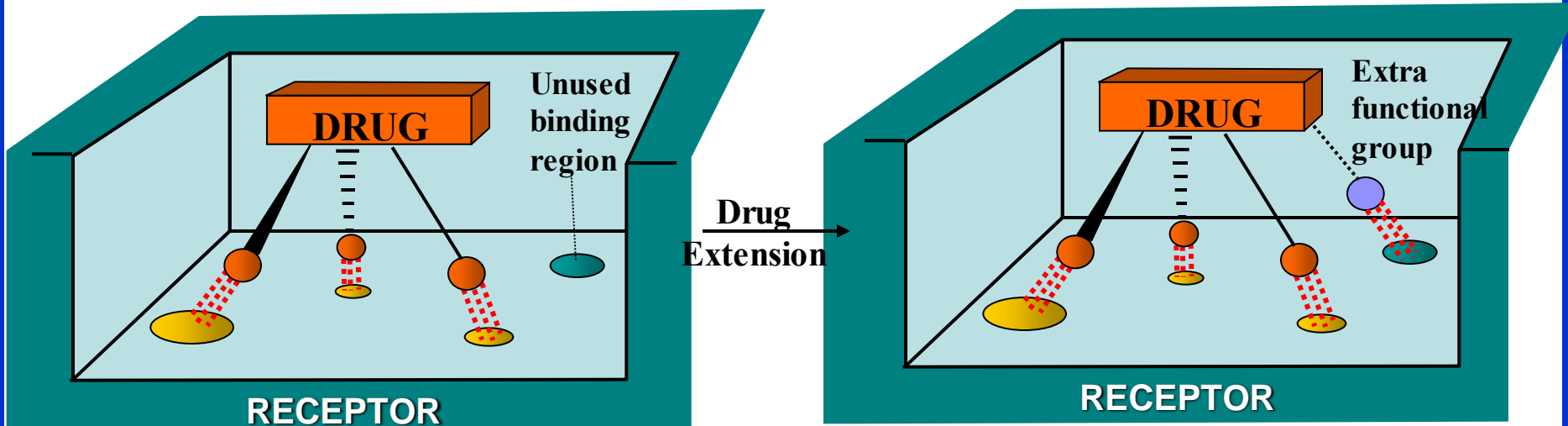



Para substitution:
Electron withdrawing effect due to resonance + inductive effects leading to a weaker base

O efeito é mais forte quando o substituinte nitro encontra-se na posição *para*.

Extensão – Grupos funcionais extras

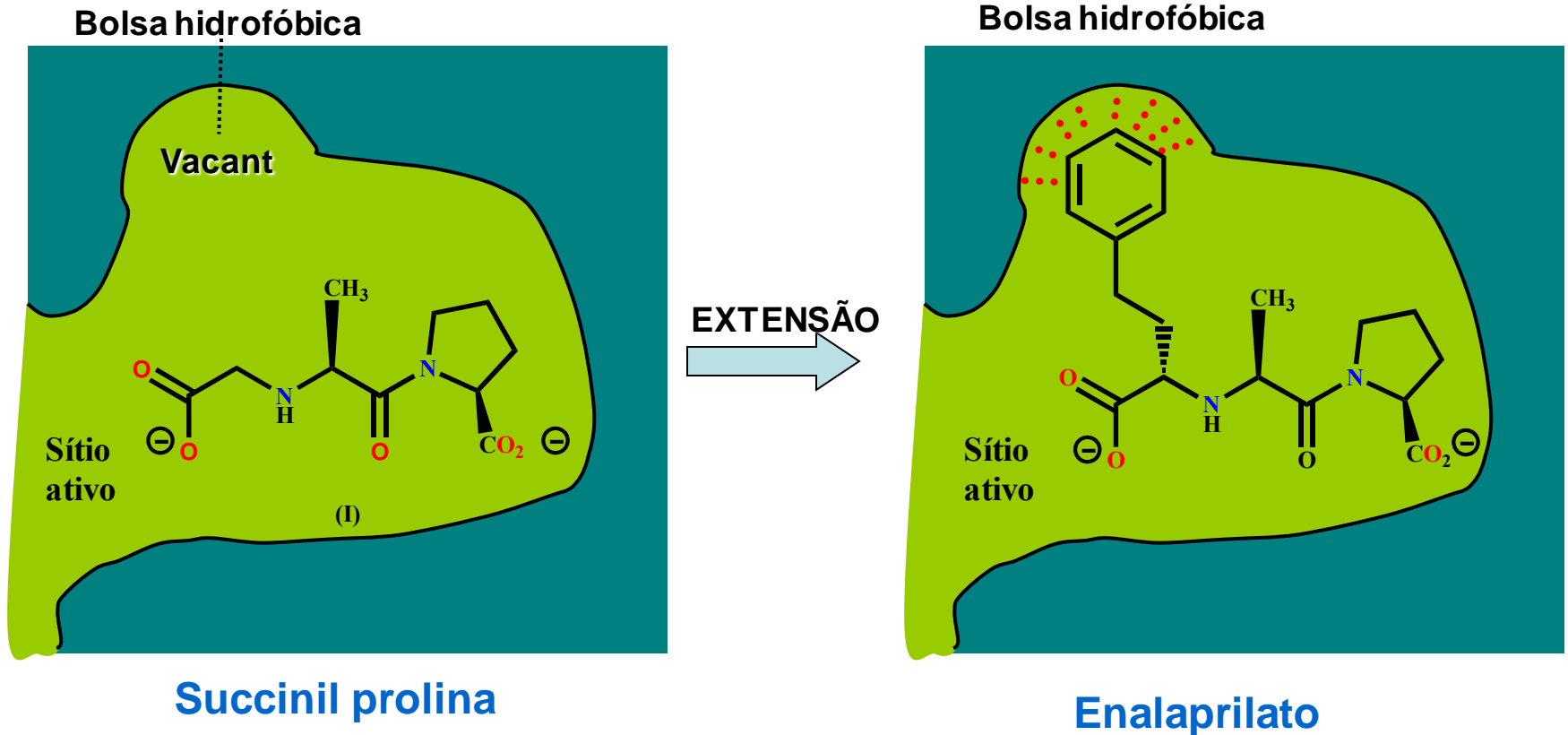
Objetiva-se explorar o sítio ligante a fim de serem determinados pontos extras de ligação.



-  Binding regions
-  Binding group

Extensão – Grupos funcionais extras

Exemple: inibidores ACE

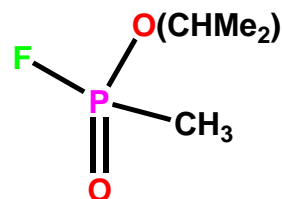


Enalapril é administrado na forma de um pró-fármaco (etil éster)

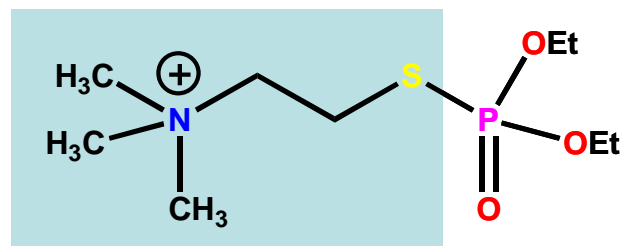
Extensão – Grupos funcionais extras

Gases nervosos e remédios

O gás Sarin liga-se irreversivelmente a serina presente na acetil colinesterase formando um intermediário muito estável (inibidor irreversível) levando a paralisia muscular.

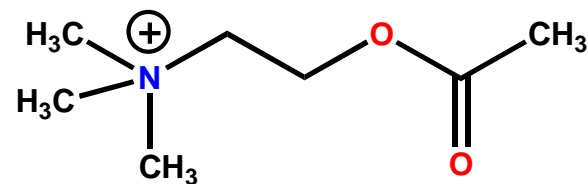


Sarin - GB
(gas nervoso)



Ecothiopate
(medicine)

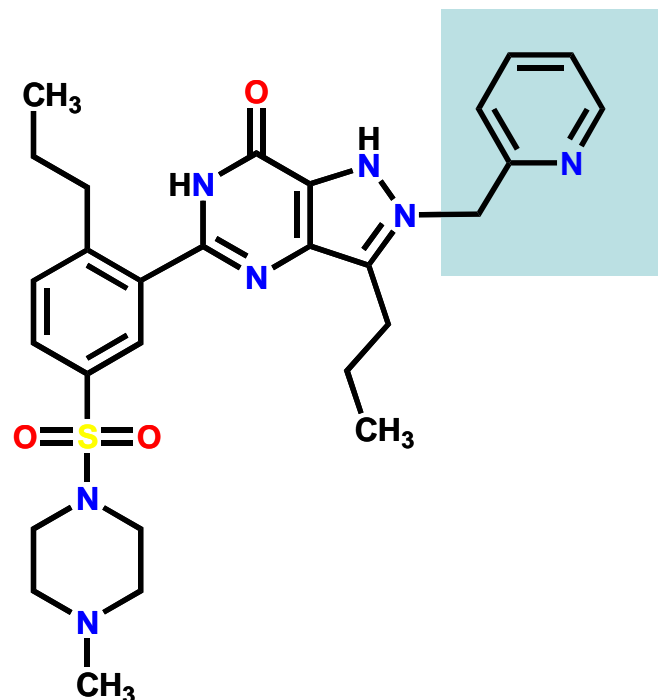
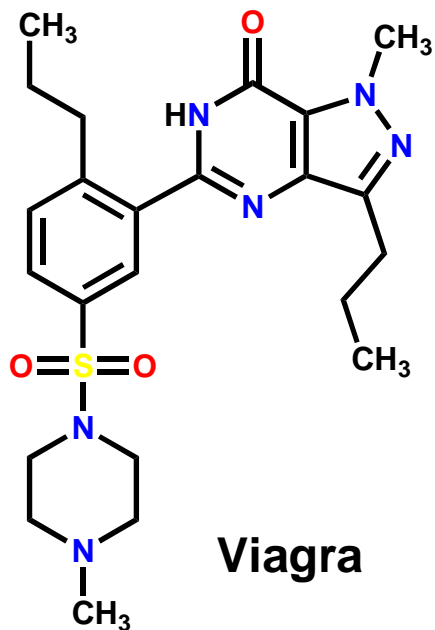
Adição de um nitrogênio quaternário a fosfita levou ao ecotiofato. Essa molécula também forma um intermediário estável e irreversível com a AchE. Novas enzimas precisam ser sintetizadas pelas células. É utilizado no tratamento de glaucoma (7 dias de ação).



Acetylcholine

Extensão – Grupos funcionais extras

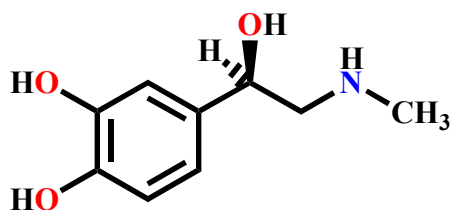
Drogas anti-impotência de segunda geração



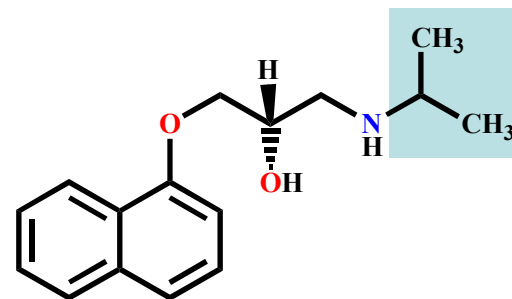
Adição do anel piridínico levou ao aumento de interações de *van der Waals* do nitrogênio piridínico como HBD. Consequente aumento da seletividade do alvo. Viagra (sildenafil é um inibidor da cGMP fosfodiesterase – responsável pelo fluxo sanguíneo no penis).

Extensão – Grupos funcionais extras

Antagonistas a partir de agonistas

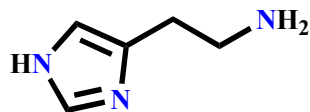


Adrenalina

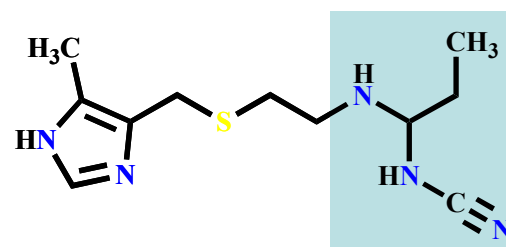
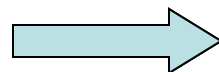


Propranolol

(β -bloqueador – antagonista, porém agonista α -adrenérgico)



Histamina

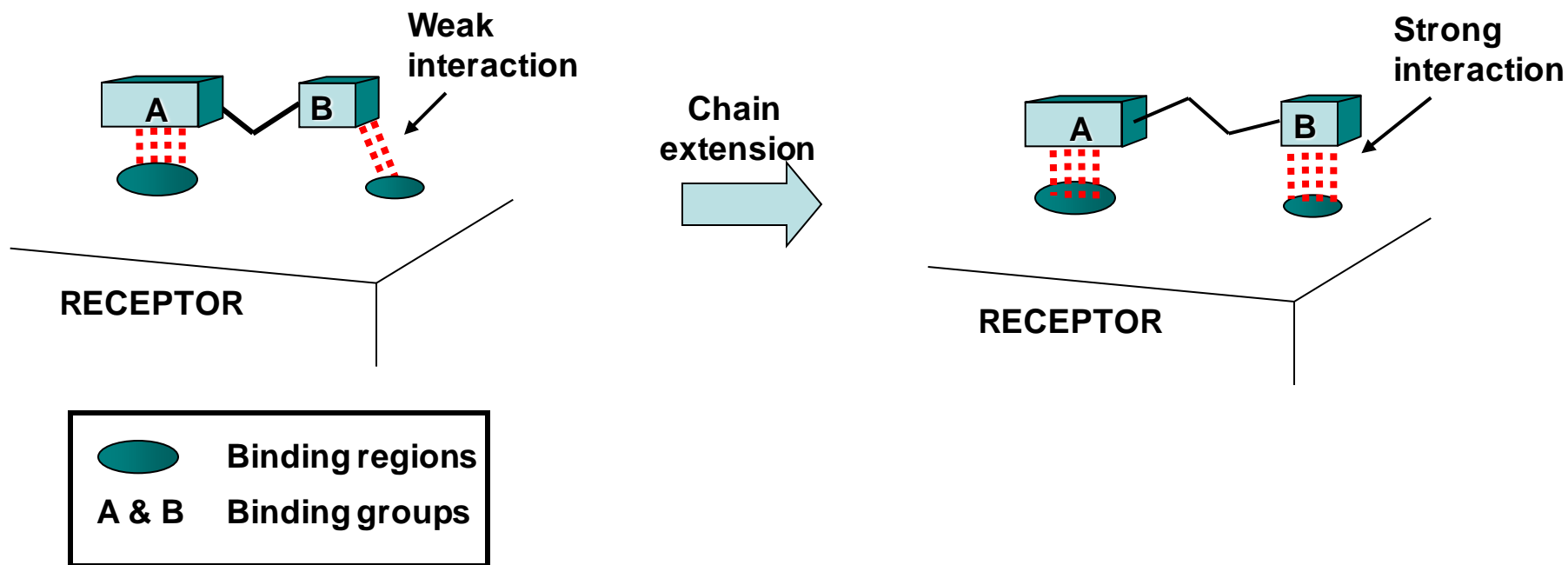


Cimetidina (Tagamet)

(antagonista H₂ – Inibe a produção de suco gástrico. Tratamento de úlcera.

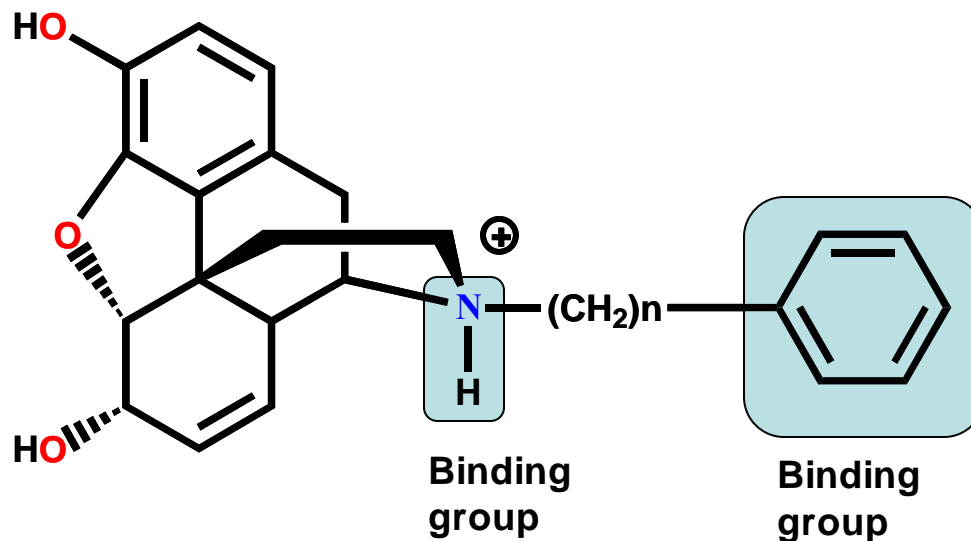
Extensão / Contração da cadeia

Adequado quando a cadeia carbônica conecta dois grupos funcionais (A e B, neste exemplo). Assim, a variação (através da síntese de análogos) do comprimento desta cadeia permite otimizar as interações.



Extensão / Contração da cadeia

N-Fenetilmorfina (exemplo)

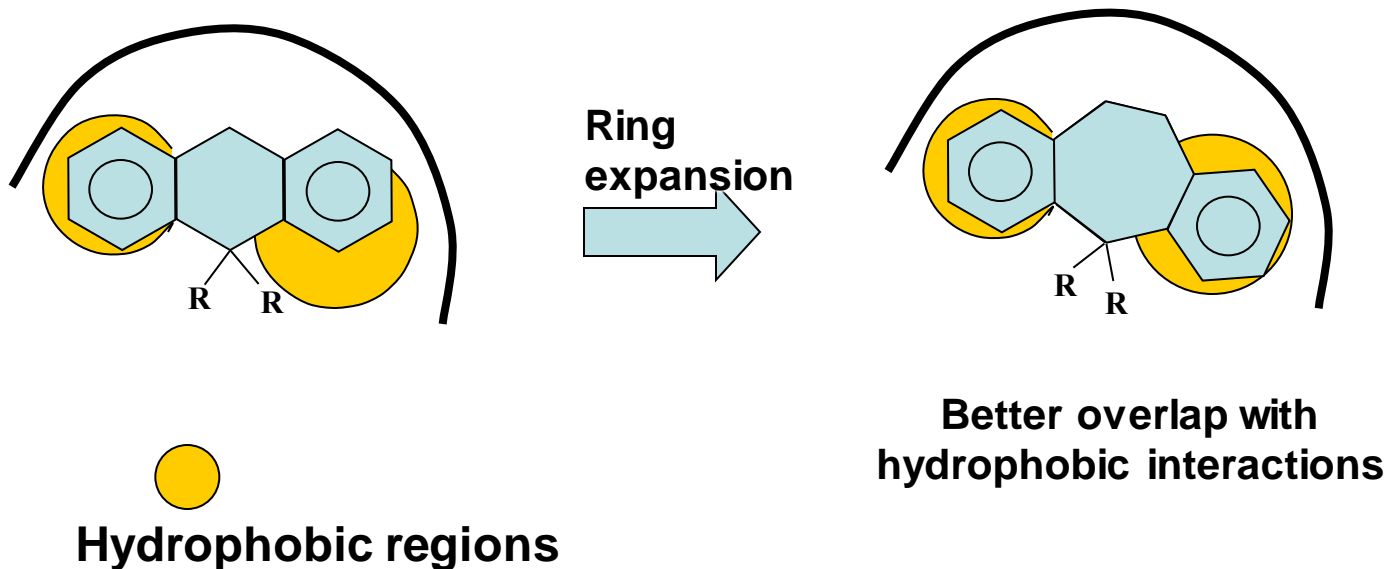


Comprimento ótimo da cadeia $(CH_2)_n = 2$

Análogos poderiam ser preparados por síntese convergente da porção morfina com alquil fenila. Provavelmente, necessita de proteção dos grupos hidroxil (fenol e alílico) para evitar competição N vs O alquilação.

Extensão / Contração da cadeia

A modificação no tamanho anelar também é uma alternativa. Em termos sintéticos, essa modificação algumas vezes é mais complexa (quando envolve formação de ligação C-C a partir de sistemas pouco ativados) do que a modificação de cadeias carbônicas alifáticas. Análogos são preparados por síntese total.

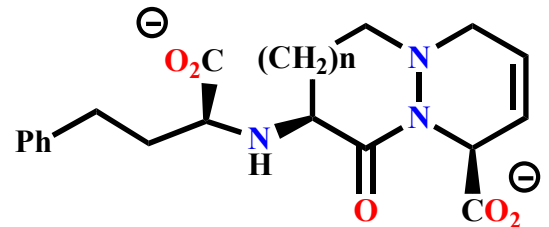
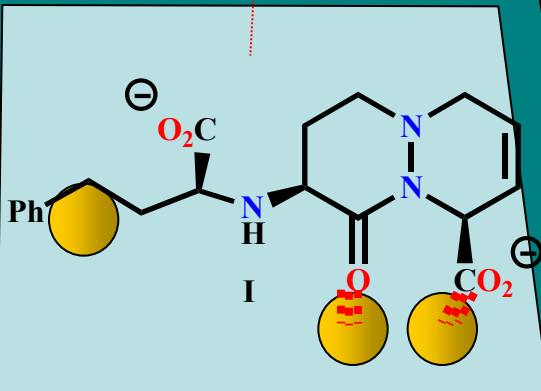


Extensão / Contração da cadeia

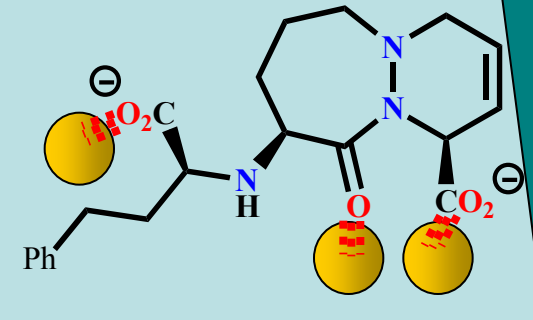
Exemplo

Variando n para
variar o tamanho do
anel

Sítio ligante



Sítio ligante



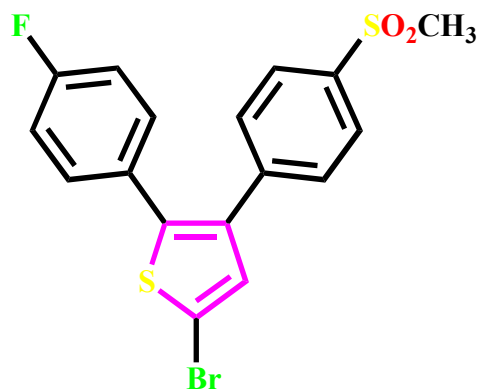
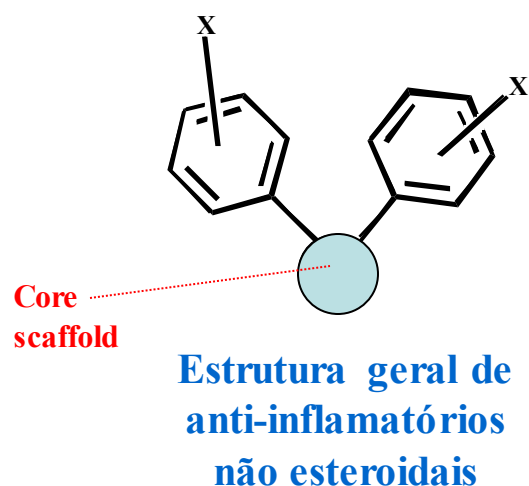
 Regiões ligantes

Duas interações
Íon carboxilato fora de
alcance

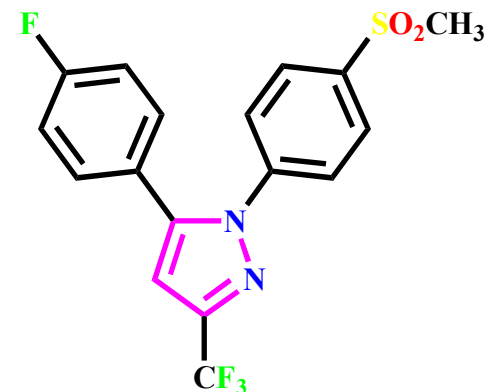
Três interações
aumentam a
estabilidade da ligação

Variações em anéis

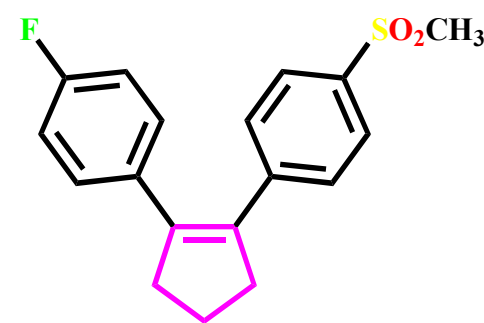
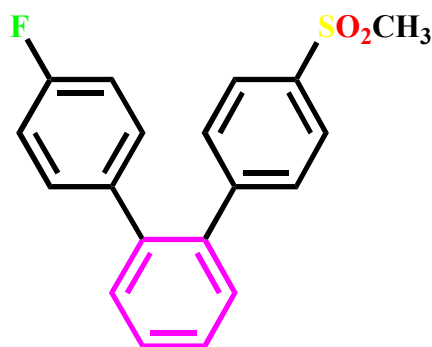
A modificação de anéis aromáticos/heteroaromáticos geralmente é feita por razões de patentes. Advogados especialistas em patentes nos EUA costumam ter doutorado em Química orgânica para tentar proteger patentes de forma mais efetiva. (Salários a partir de U\$ 500 K/ano; Cientistas 100 K/ano).



DuP697



SC-58125

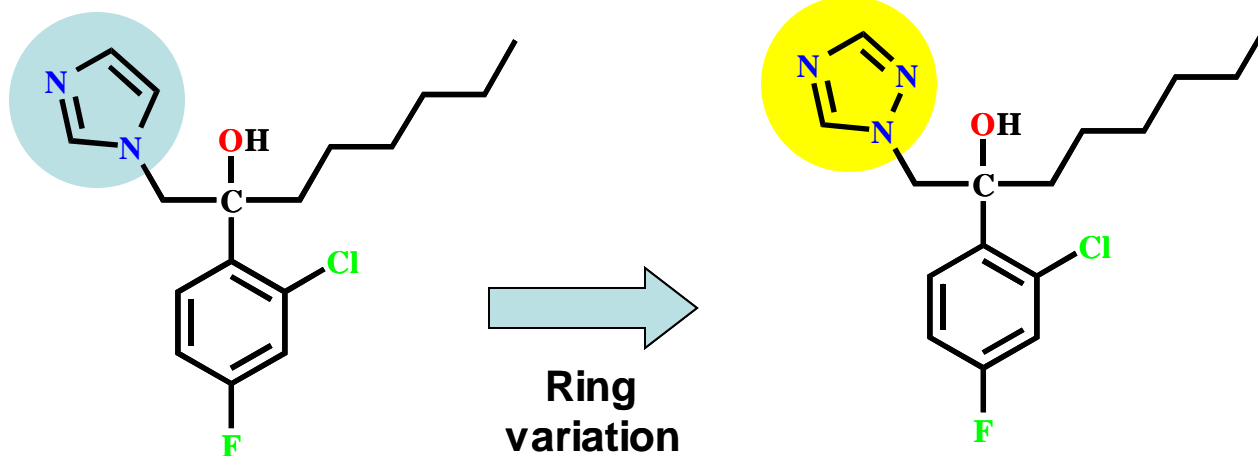


SC-57666

Variações em anéis

Algumas vezes, a modificação anelar resulta em análogos que apresentam melhores propriedades (atividade biológica, ADME/T)

Exemplo

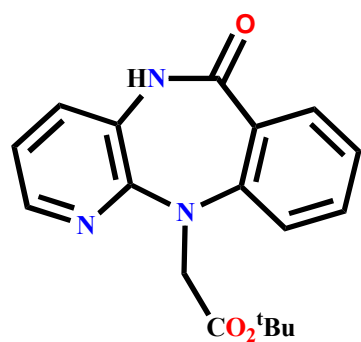


Structure I
(Antifungal agent)

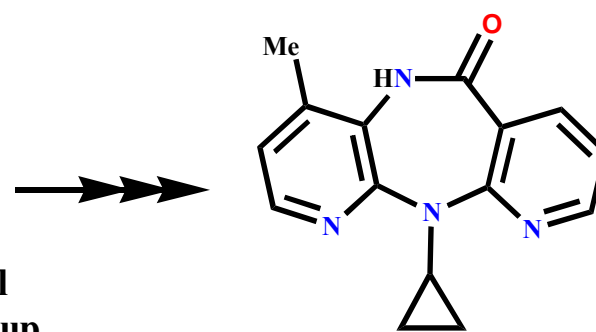
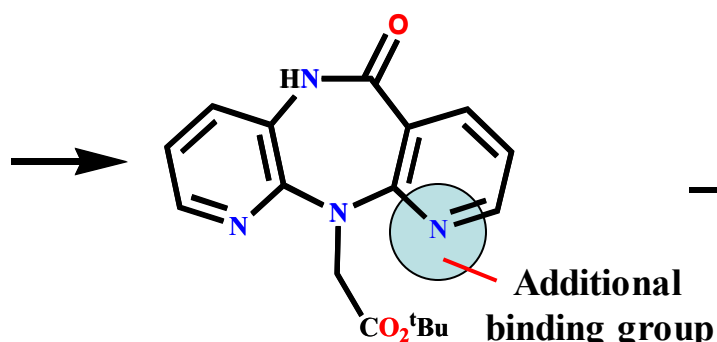
UK-46245
Improved selectivity

Variações em anéis

Exemplo - Nevirapine (antiviral agent)



Lead compound

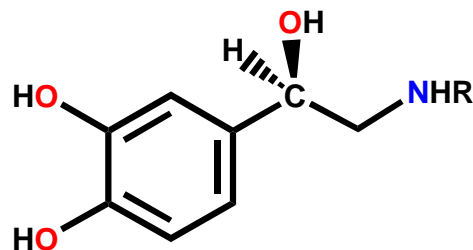


Nevirapine

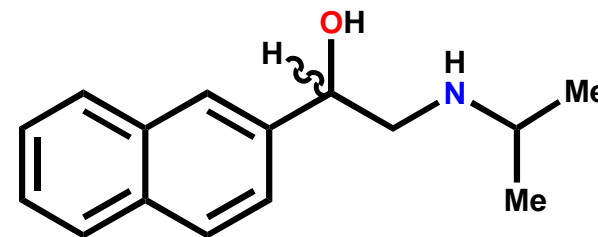
Variações em anéis

Example

Pronetalol (β -blocker)



R = Me Adrenaline
R = H Noradrenaline

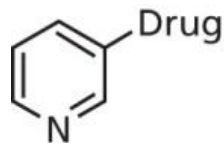


Pronethalol

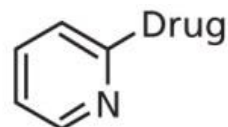
**Maior seletividade β -
adrenoceptores
que α -adrenoreceptores**

Portanto, sintetize o maior número possível de análogos durante os estágios de descoberta do líder. (hit to lead em drug discovery).

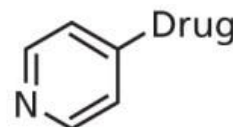
Exercício: um composto líder contém um anel aromático. As estruturas abaixo foram sintetizadas como análogos. As estruturas I e II apresentaram atividades similares comparadas ao composto líder, enquanto que o derivado III demonstrou maior atividade. Explique esses resultados e descreva as estratégias de modificação do líder envolvidas.



I



II



III

Isósteros e Bio-isósteros

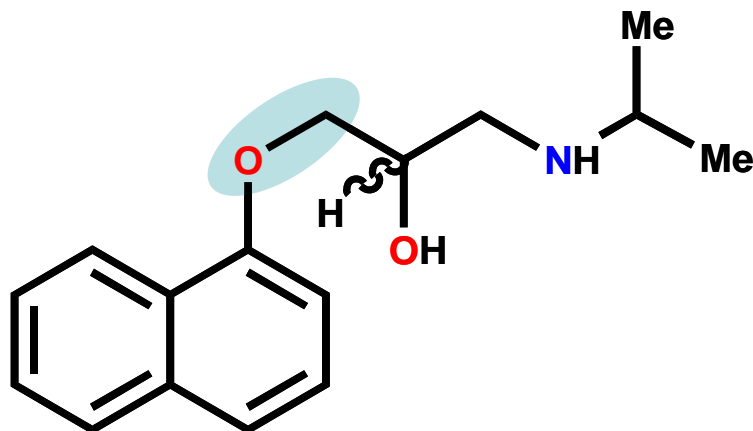
- Modificar um grupo funcional por outro grupo de mesma valência (isósteros)

ex.: OH modificado por SH, NH₂, CH₃
O modificado por S, NH, CH₂

- Leva a mudanças controladas nas propriedades estéricas e eletrônicas.
- Pode afetar a ligação e/ou estabilidade.
- Bioisósteros muitas vezes não são isósteros. A idéia é preparar análogos contendo certos grupos funcionais ou anéis modificados a fim de melhorar farmacocinética e farmacodinâmica, porém sem perder a atividade biológica do líder/protótipo.

Isósteros e Bio-isósteros

Muito útil para REA



Propranolol (β -blocker)

Resultados da REA

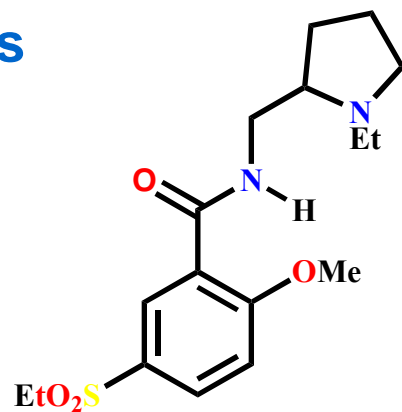
- Modificando OCH_2 por $\text{CH}=\text{CH}$, SCH_2 , CH_2CH_2 elimina atividade
- Modificando OCH_2 por NHCH_2 mantém atividade
- Isto implica que O está envolvido na ligação (HBA)

Isósteros e Bio-isósteros

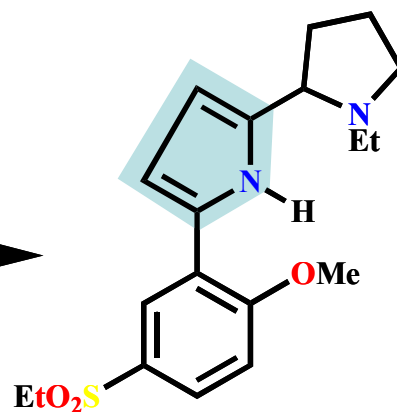
- Modificar um grupo funcional por outro grupo, mas que mantenha a atividade biológica (bioisótero). Este grupo não necessita ter necessariamente a mesma valência.

Exemplo

Antipsicóticos



Sultopride



DU 122290

Pirrol = bio-
isótero do grupo
amida

Seletividade melhorada para receptor D₃
em relação ao receptor D₂

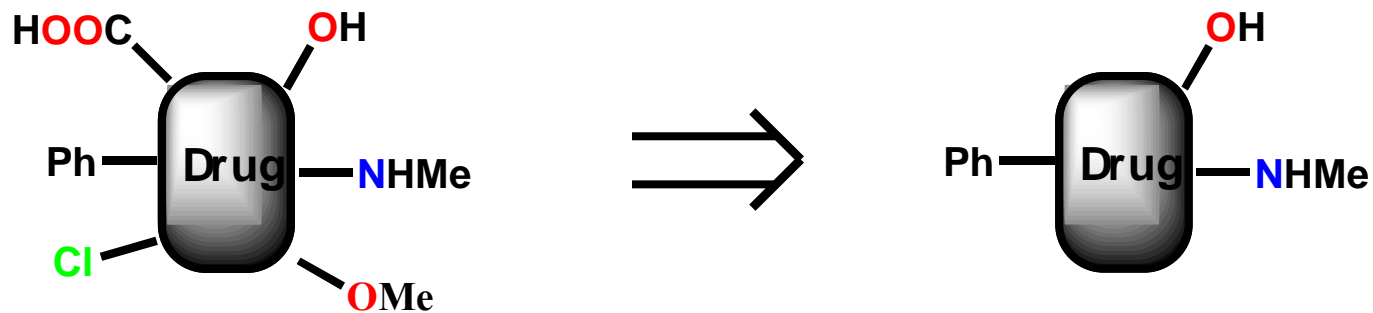
Isósteros e Bio-isósteros

Compostos líderes oriundo de fontes naturais são geralmente complexos e difíceis de serem sintetizados. Como visto em BIOS (Scaffold hopping), simplificação estrutural é uma das formas de preparar análogos mais simples que certamente facilitarão a síntese em larga escala (**fase de desenvolvimento** de drogas).

Estruturas mais simples tendem a ser mais seletivas e menos tóxicas considerando-se que grupos funcionais em excesso podem/devem ser removidos da estrutura líder.

Simplificação

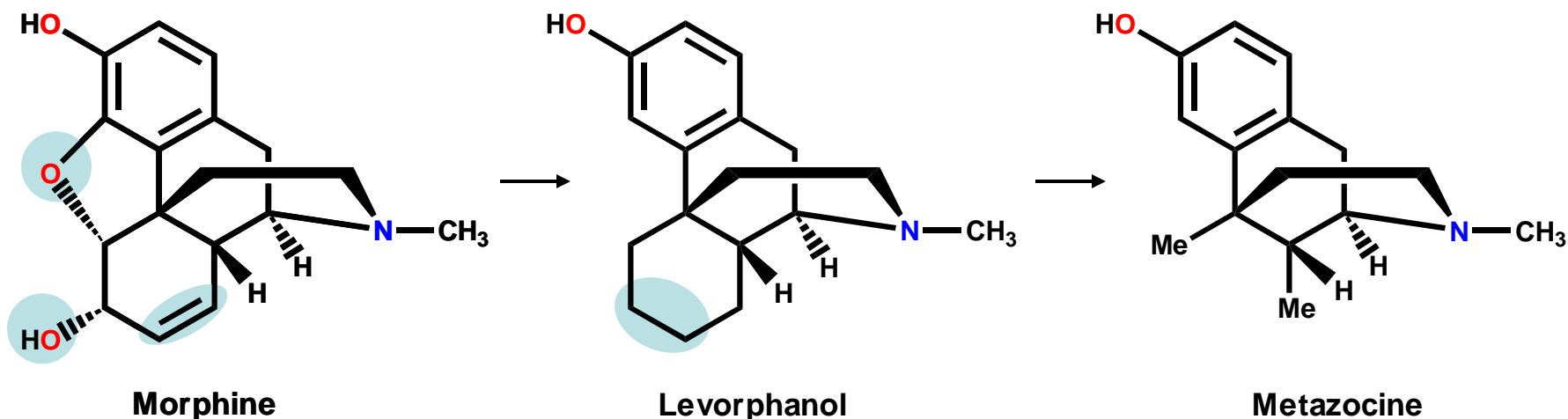
Objetiva-se Manter o farmacóforo e eliminar substituintes sem que haja perda na atividade do análogo.



Simplificação

Remover anéis em excesso. Uma forma bastante interessante de promover a retirada racional de anéis é utilizar as árvores de scaffolds (scaffold hopping - BIOS).

Exemplo



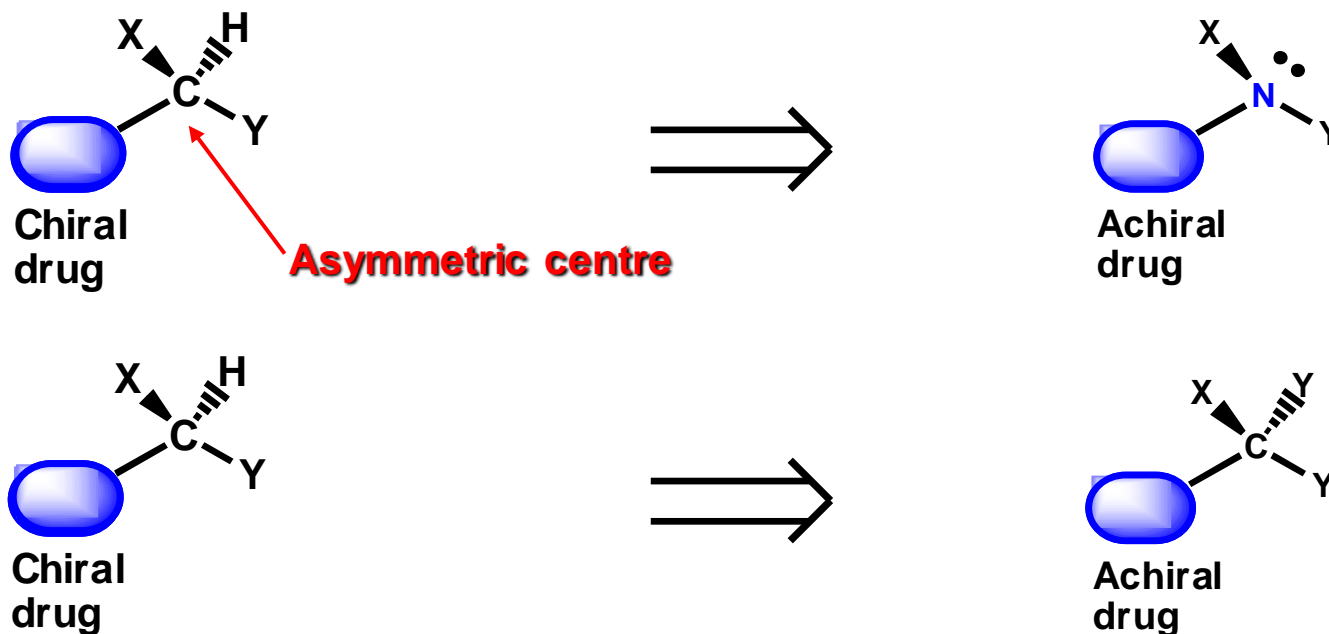
● Excess functional groups

● Excess ring

Simplificação

Remoção de centros quirais

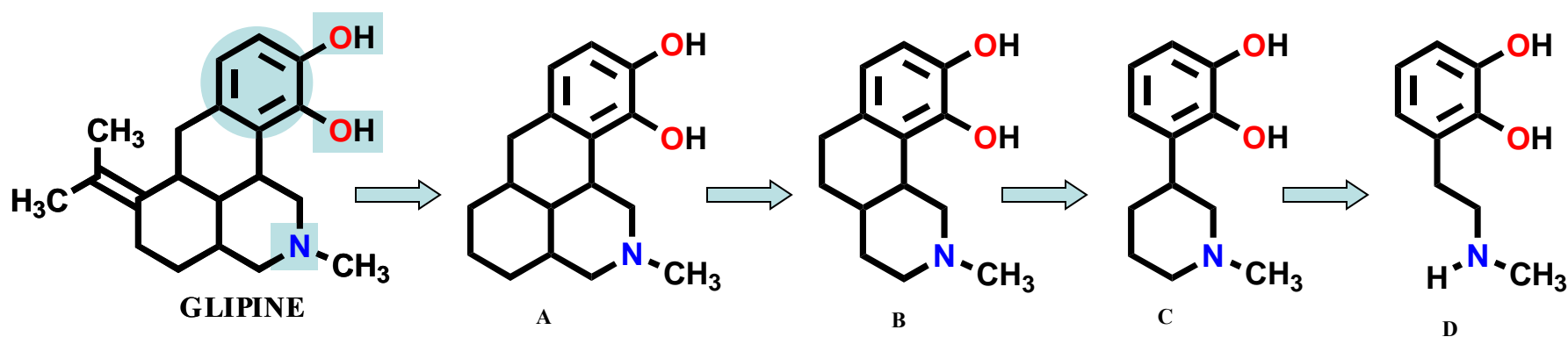
A presença de centros quirais em drogas apresenta um desafio extra para sua síntese. A síntese de análogos que não contenham quiralidade e mantenham as propriedades biológicas é certamente bem vinda.



Por que o nitrogênio não é considerado um centro quiral?

Simplificação

A simplificação deve ocorrer em estágios para evitar-se a perda de atividade devido a simplificação exagerada. Uma alternativa é utilizar BIOS para determinar-se um scaffold para ser utilizado em diversificação.



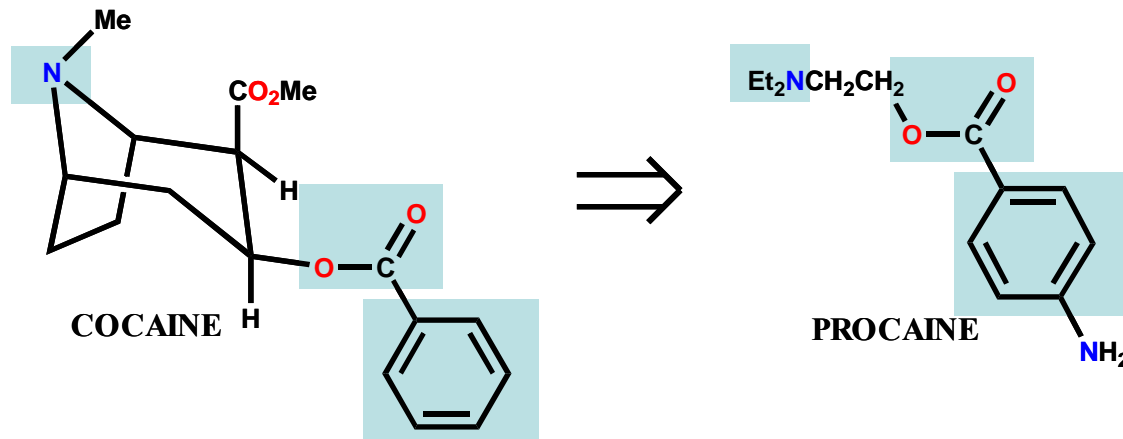
■ ● Farmacóforo

A simplificação deve obedecer uma lógica de manter grupos importantes para atividade. Os novos compostos geralmente são feitos por síntese total.

Farmacóforo: porção da molécula que não pode ser modificada sem que haja perda na atividade.

Simplificação

Exemplo

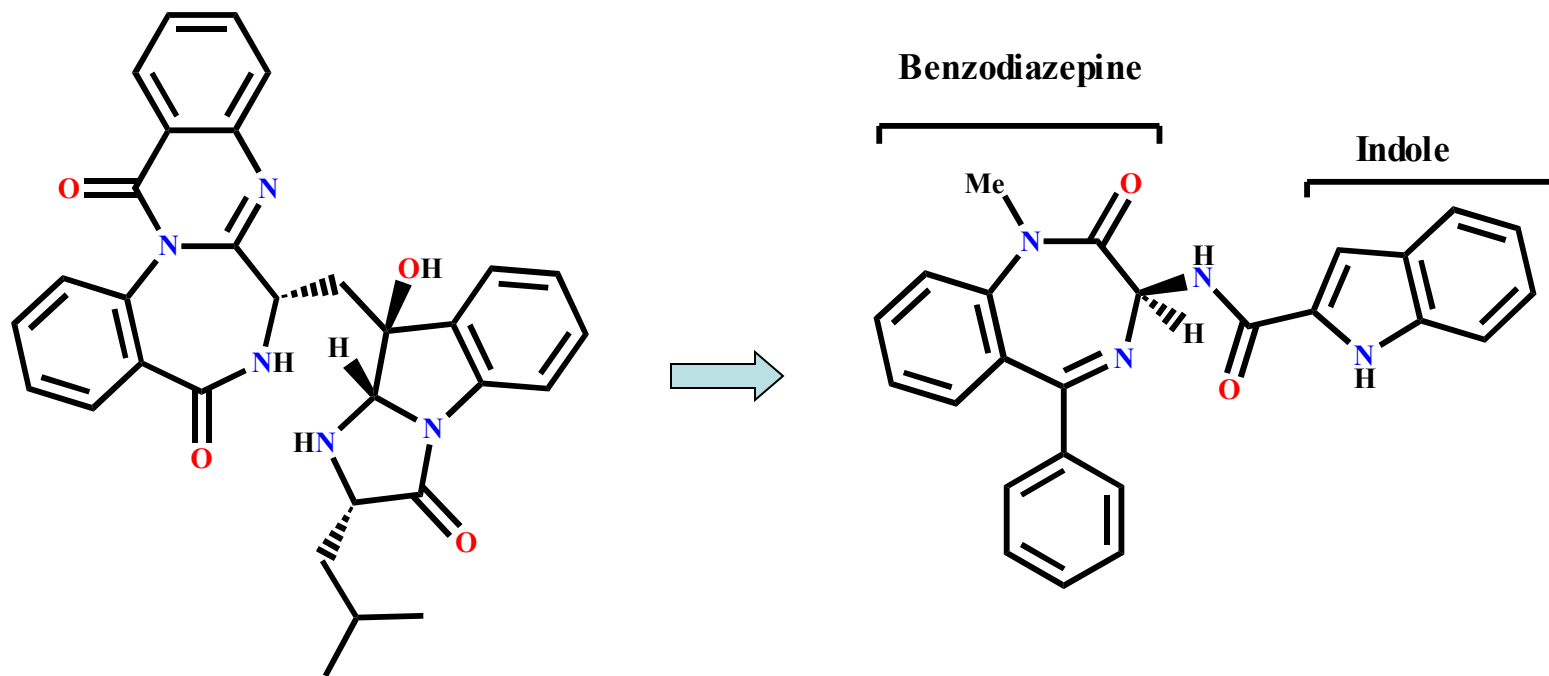


Farmacóforo

- grupos importantes para ligação mantidos
- remoção de éster desnecessário
- Sistema anelar complexo removido

Simplificação

Example



- Asperlicin (CCK antagonista) – micotoxina
Tratamento de doenças gastro-intestinais
- Possible lead for treating panic attacks

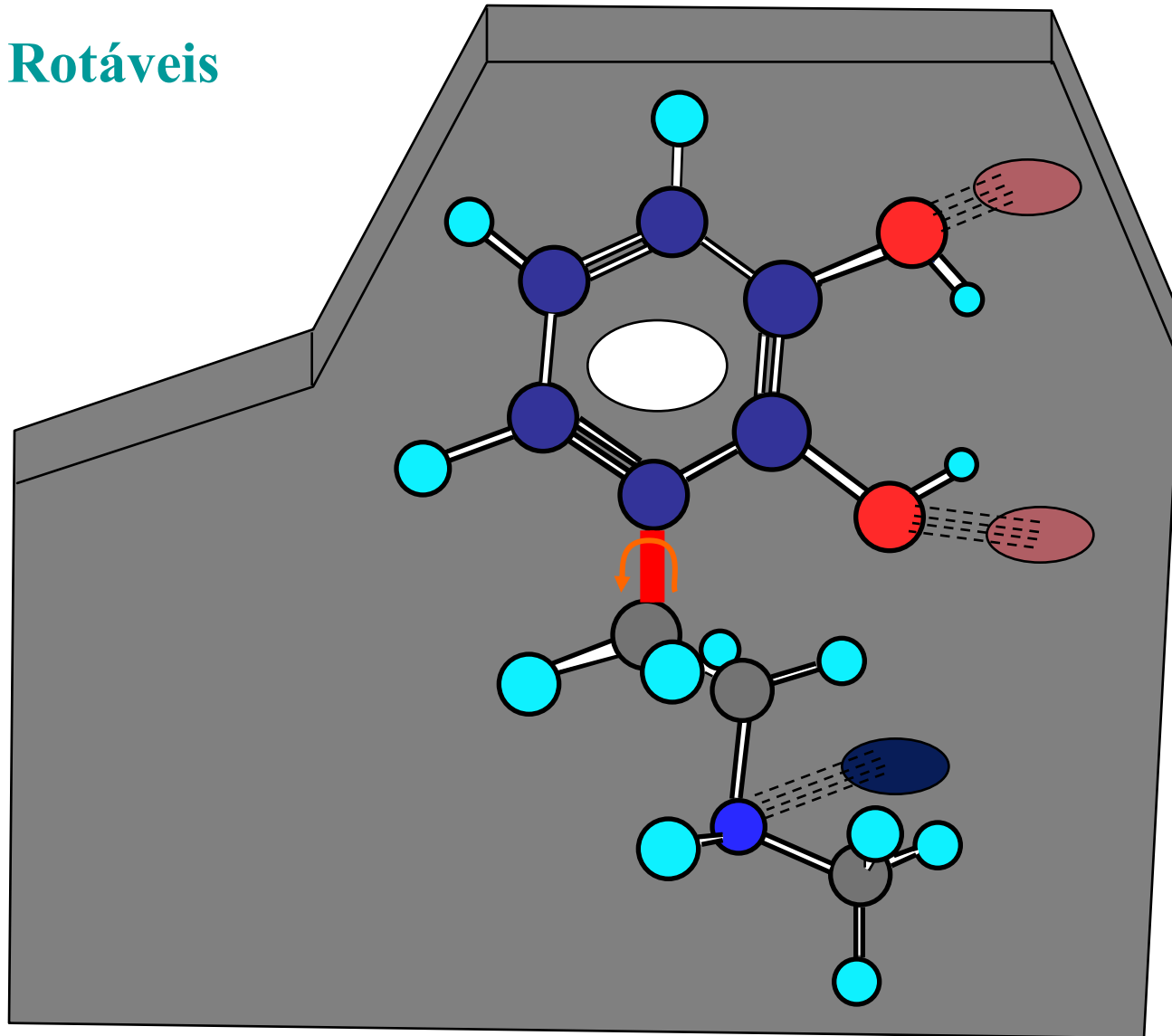
- Devazepide
- Excess rings removed

Simplificação

Desvantagens

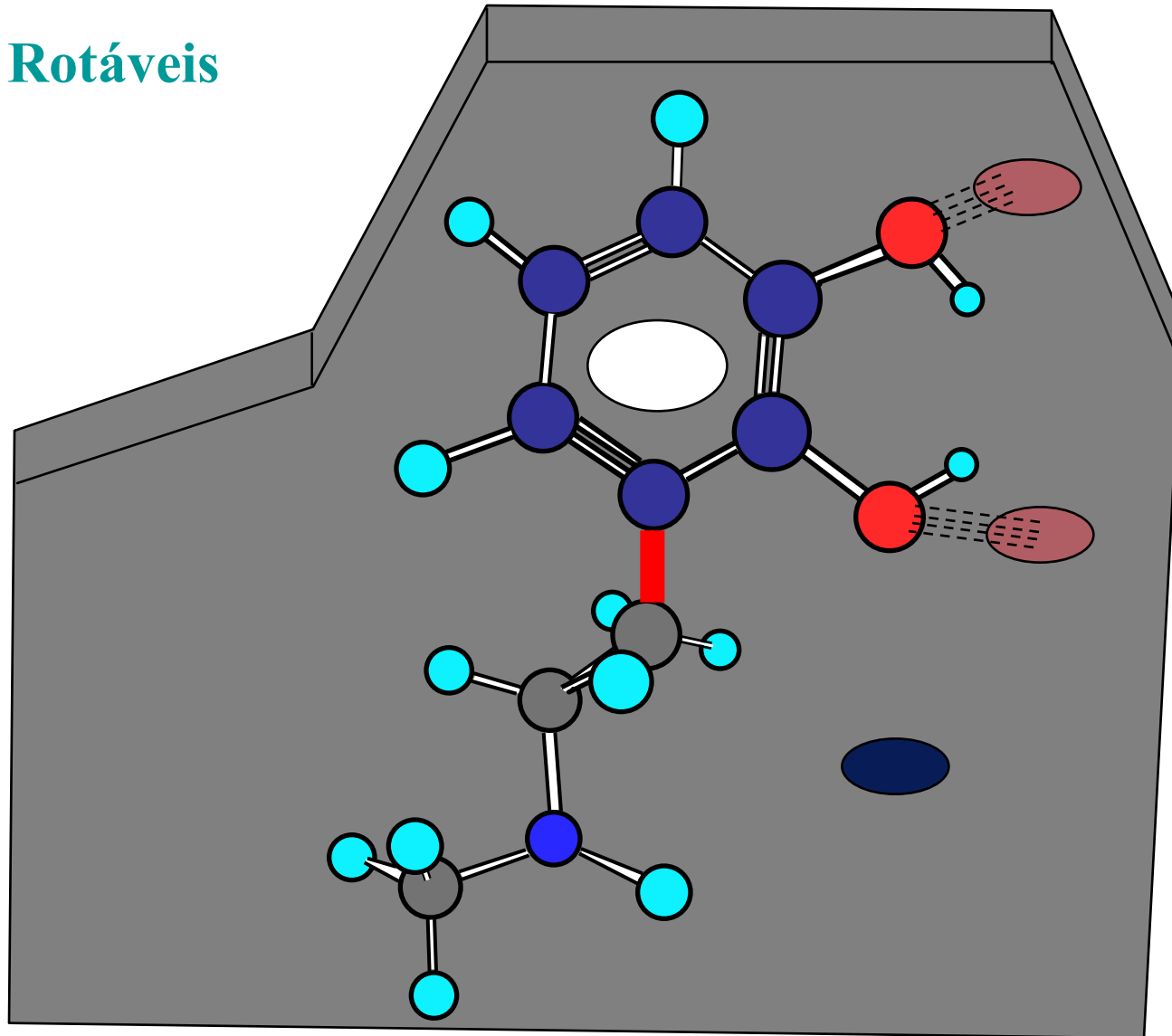
- Simplificação excessiva pode resultar no decréscimo da atividade e seletividade.
- Moléculas muito simples podem apresentar um maior número de conformações contendo estabilidade semelhante.
- Assim, é mais provável que interajam com mais de um alvo (drogas promíscuas).
- Podem resultar no aumento de efeitos colaterais.

Ligações Rotáveis



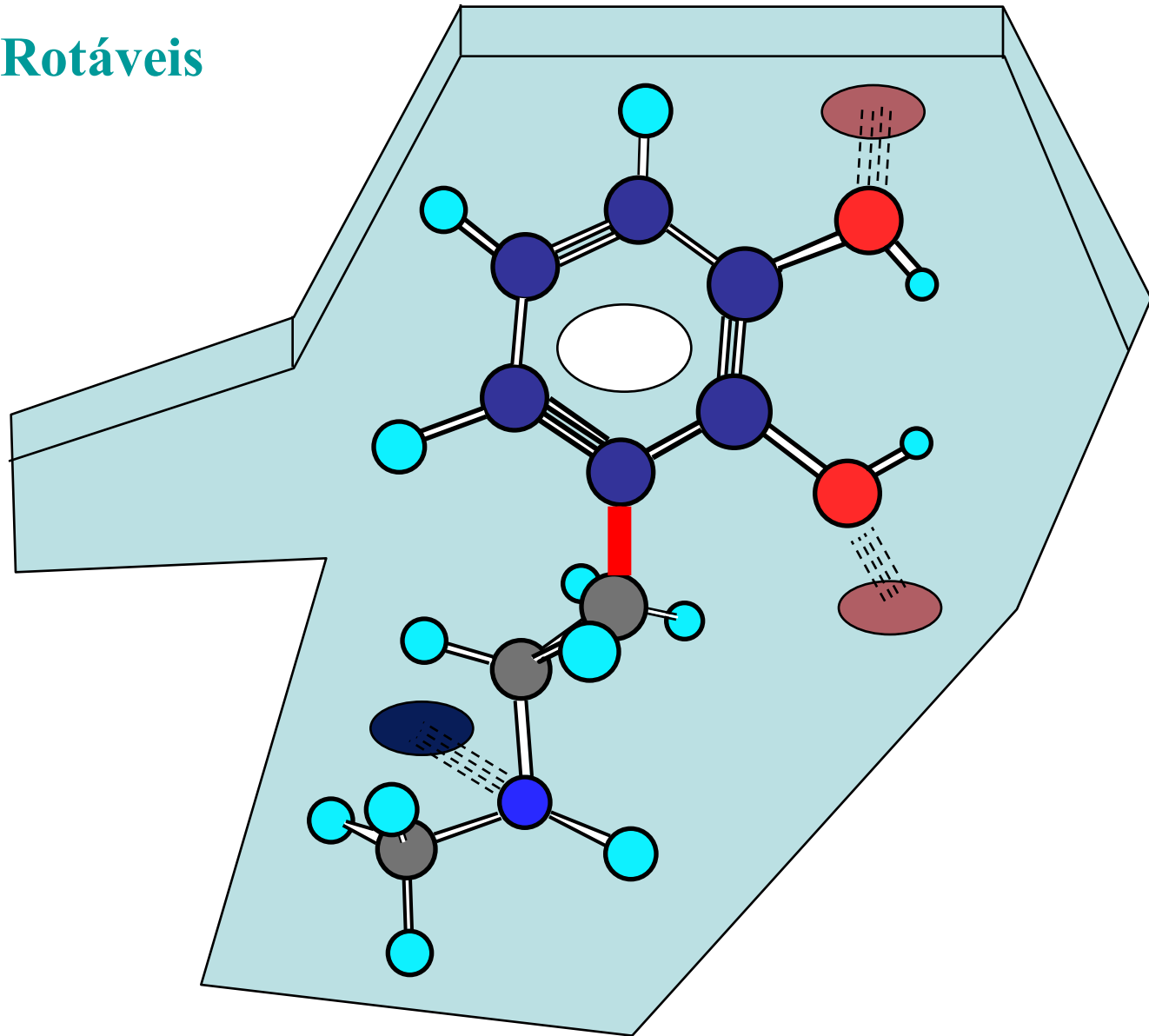
Sítio ligante alvo

Ligações Rotáveis



Sítio ligante alvo

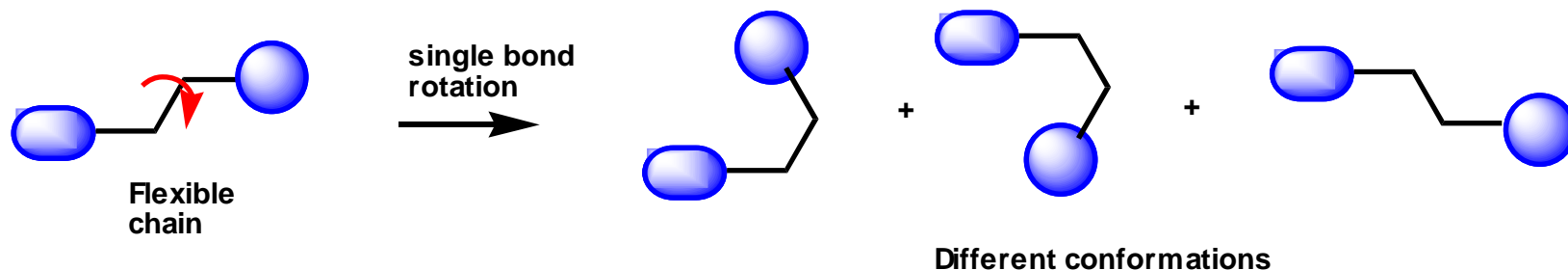
Ligações Rotáveis



Sítio ligante diferente levando a efeitos colaterais

Rigidificação Estrutural

Alguns compostos líder (muitas vezes endogênicos) são bastante simples e possuem muitas ligações flexíveis (sp^3). Consequentemente, apresentam várias conformações com estabilidade próximas que acabam possibilitando interações com alvos diversos. Essas interações “promíscuas” acabam resultando em efeitos adversos.



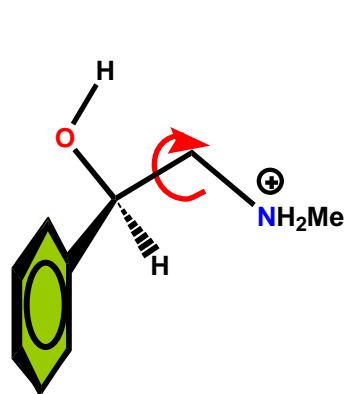
Uma estratégia a ser utilizada para evitar a possibilidade de múltiplas conformações é promover a rigidificação estrutural. Idealmente, tenta-se encontrar alguma conformação rígida (que não permita permutações) e que resultem em **aumento de atividade**, bem como **seletividade**.

Desvantagem

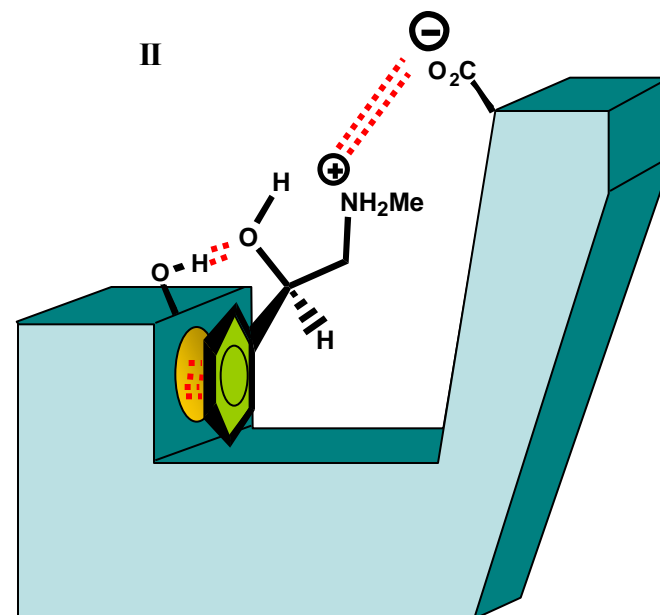
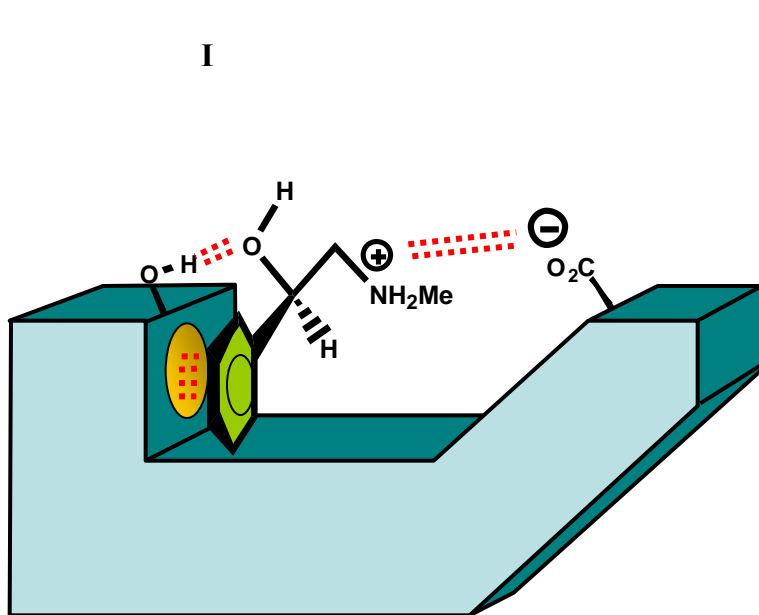
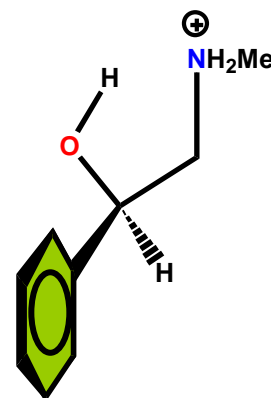
A molécula pode ser sinteticamente mais difícil de ser preparada.

Rigidificação Estrutural

(Exemplo)



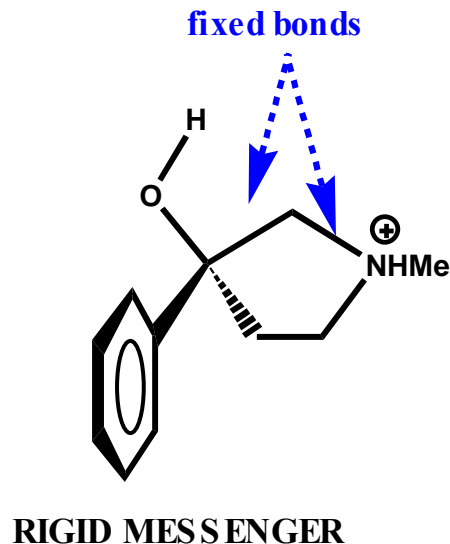
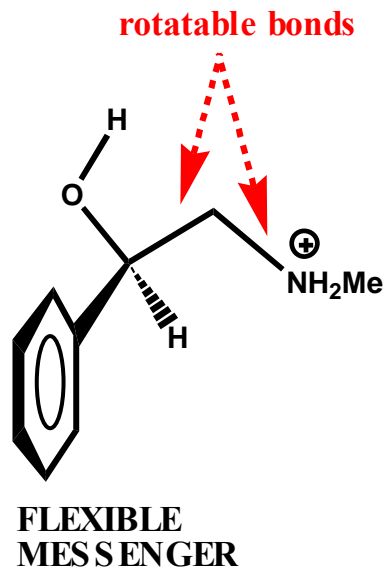
BOND
ROTATION



Rigidificação Estrutural

Introdução de anéis

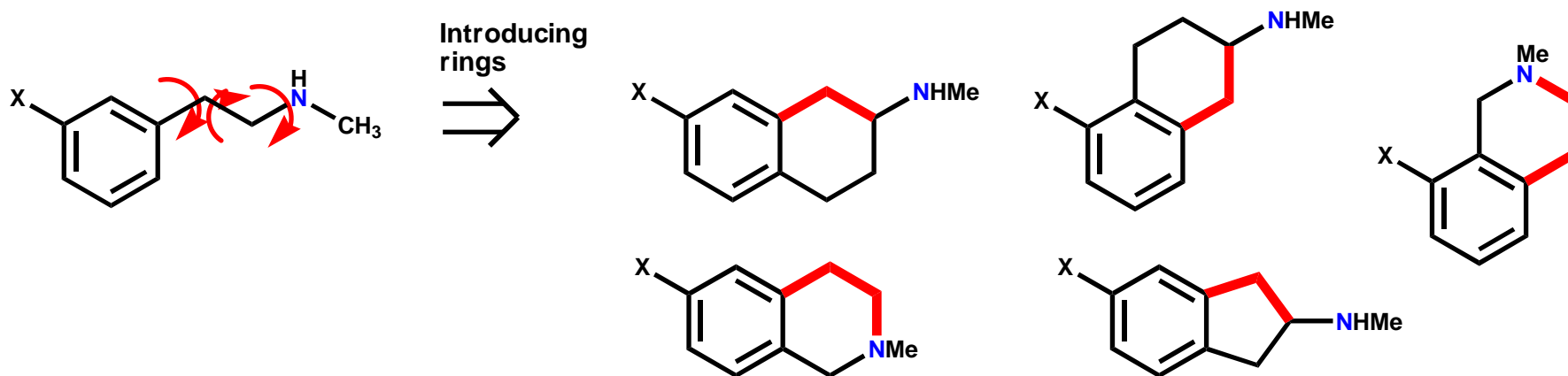
Ligações entre sistemas anelares não são capazes de promover rotações livres. Faz-se necessário testar a atividade de estruturas rígidas para determinar quais mantem a conformação ativa.



Rigidificação Estrutural

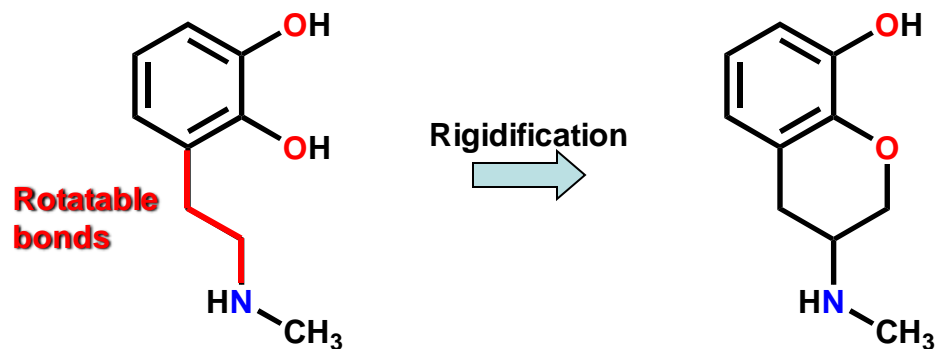
Introdução de anéis

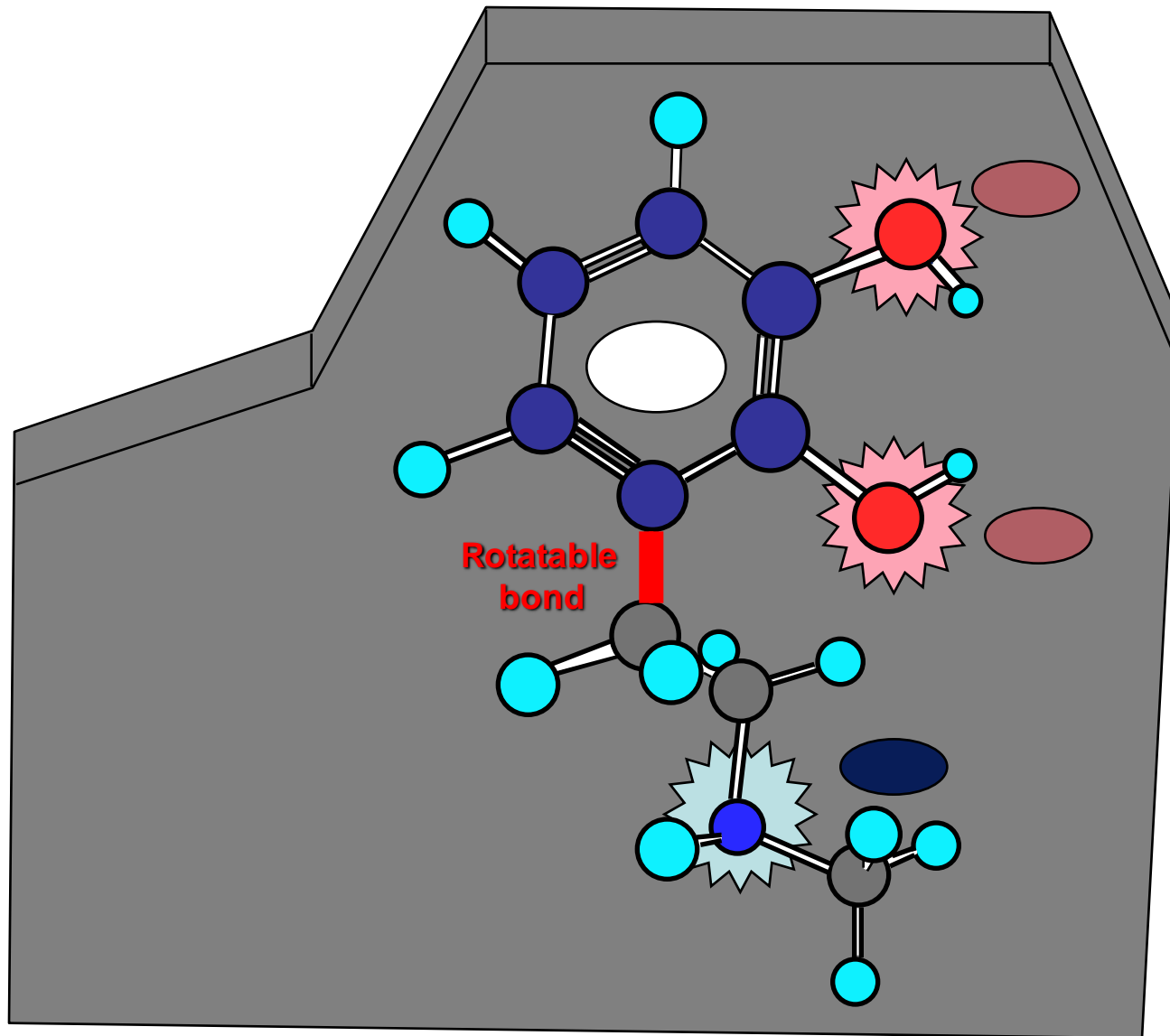
Promover à síntese do maior número possível de análogos.

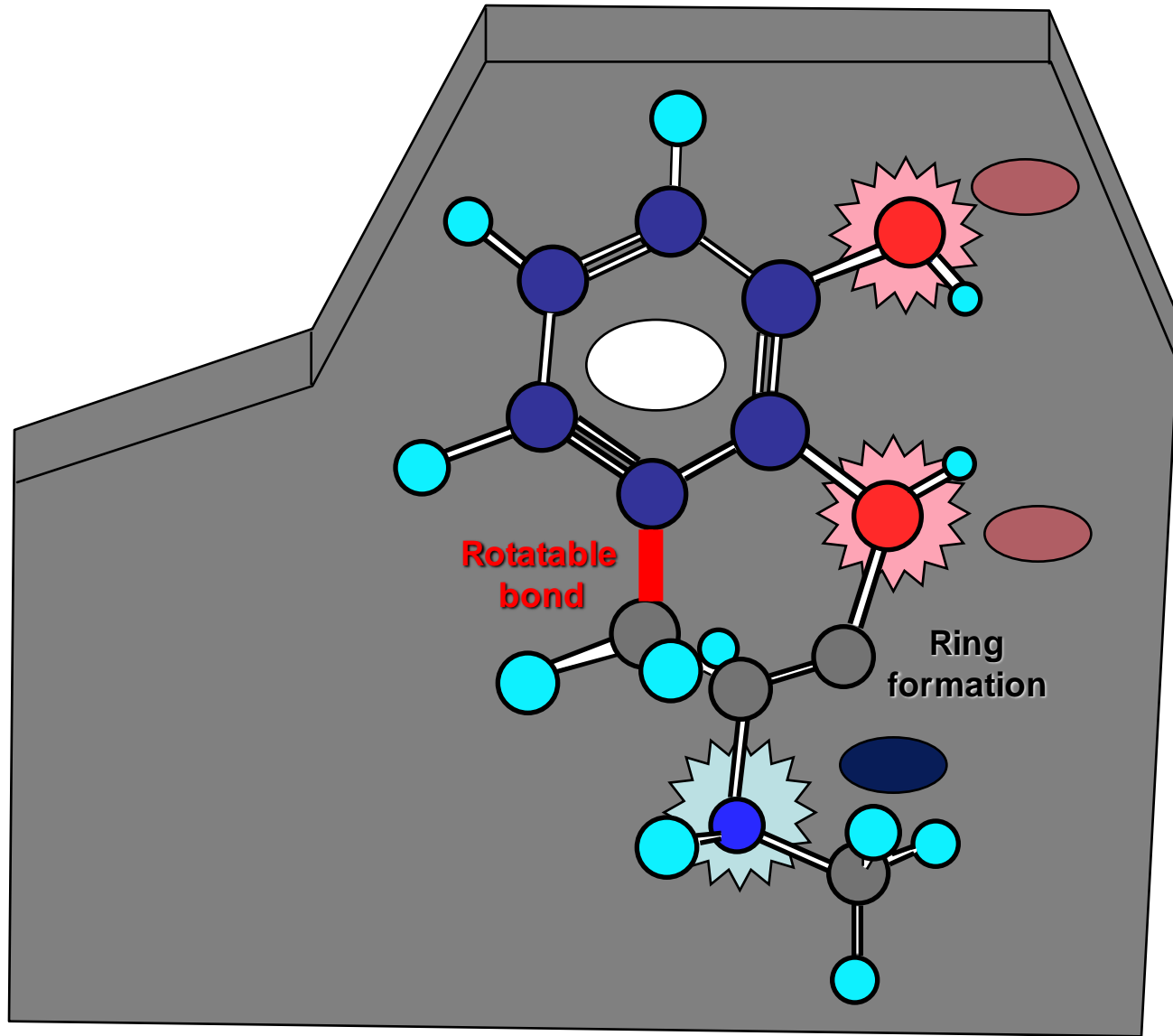


Rigidificação Estrutural

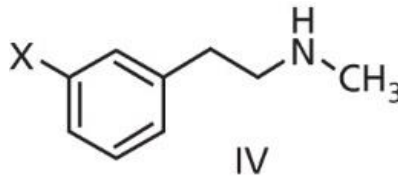
Introduzindo anéis





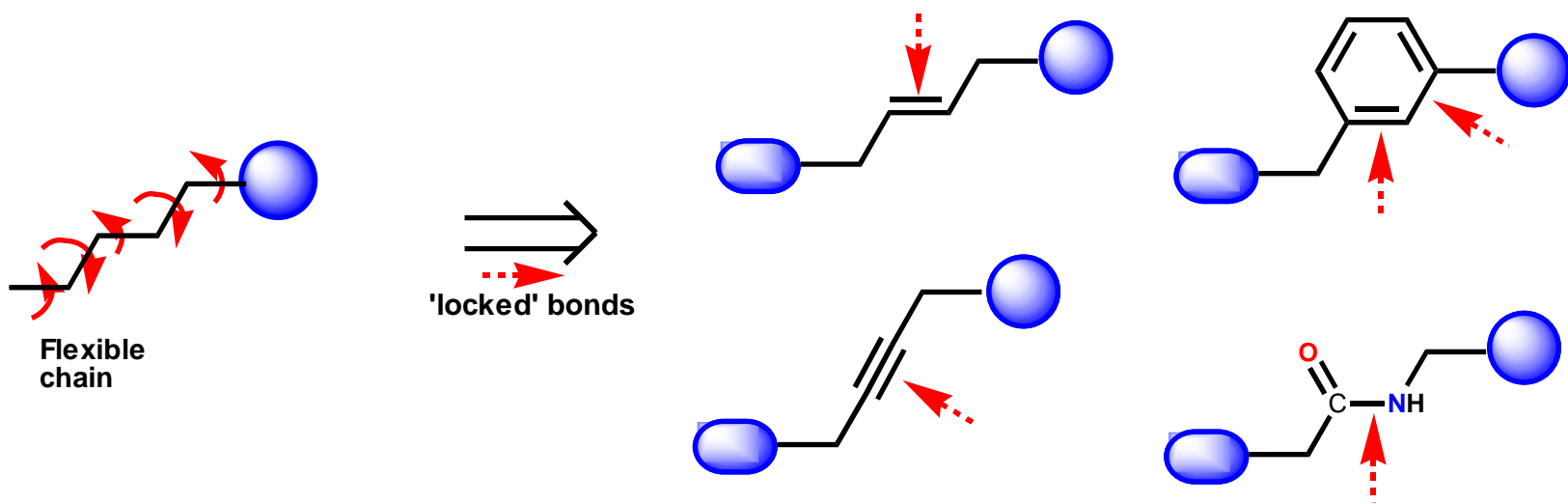


Exercício: como você aplicaria os princípios de rigidificação para a estrutura IV a fim de melhorar suas propriedades farmacológicas. Dê dois exemplos específicos de estruturas rigidificadas.



Rigidificação Estrutural

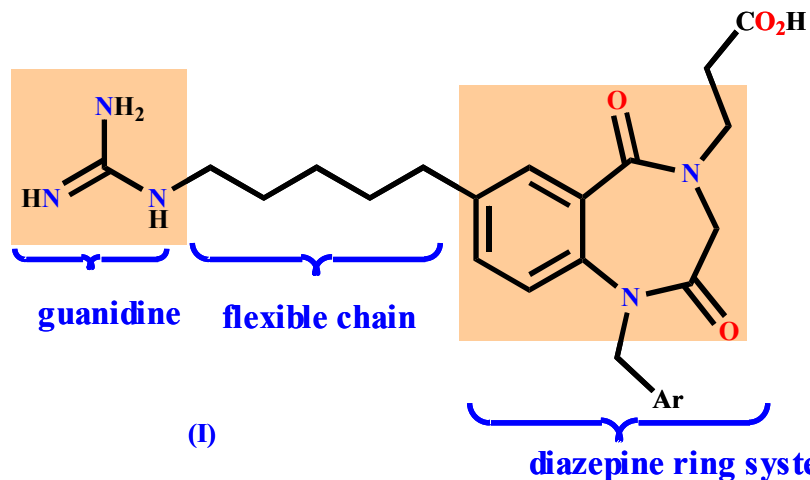
Introduzindo rigidez através de grupos funcionais



Rigidificação Estrutural

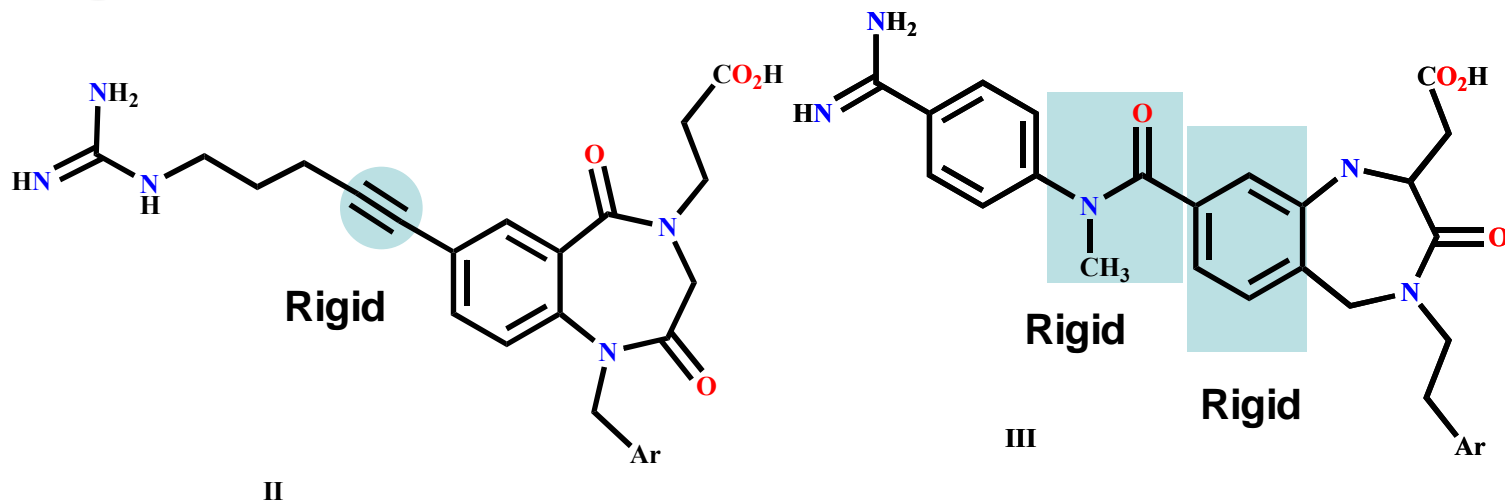
Exemplos

■ Important binding groups



(I)

Analogues

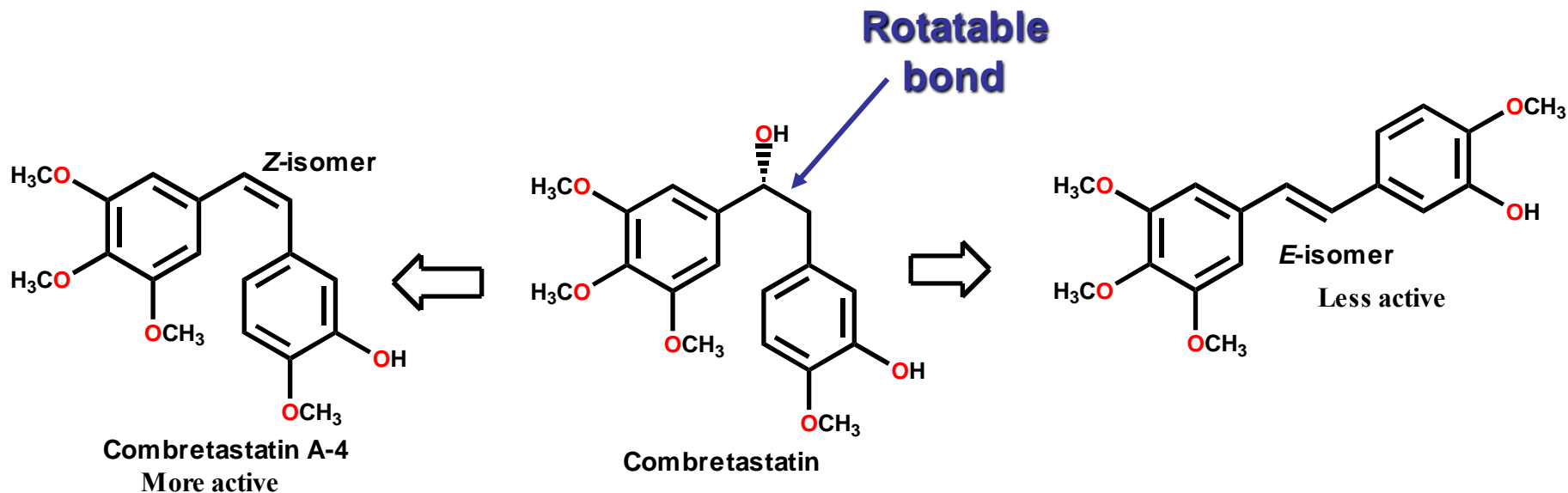


II

III

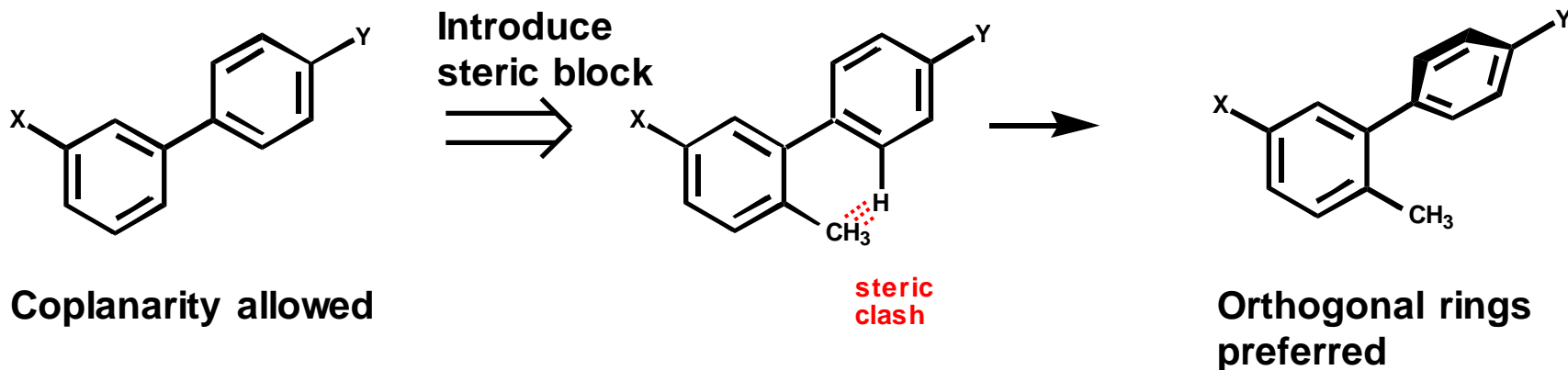
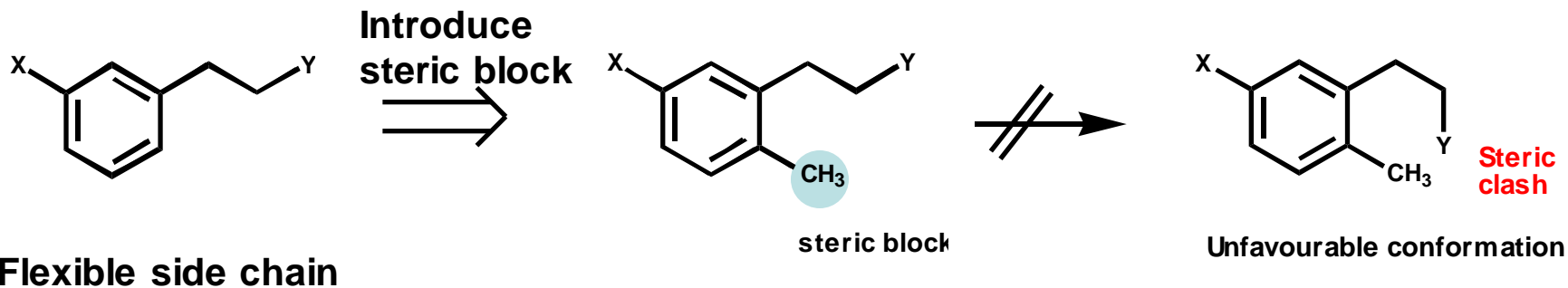
Rigidificação Estrutural

Exemplos - Combretastatin (anticancer agent)



Rigidificação Estrutural

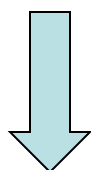
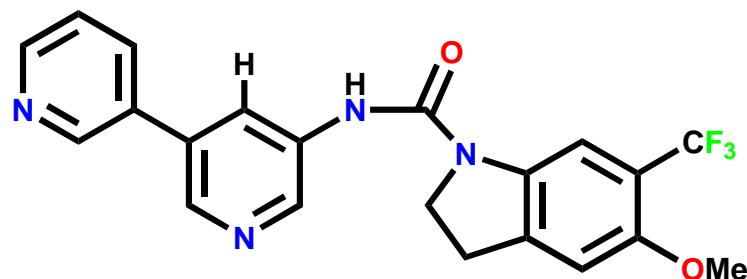
Bloqueadores estéricos



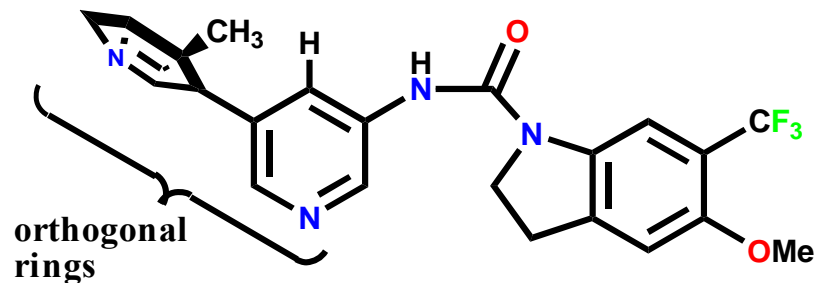
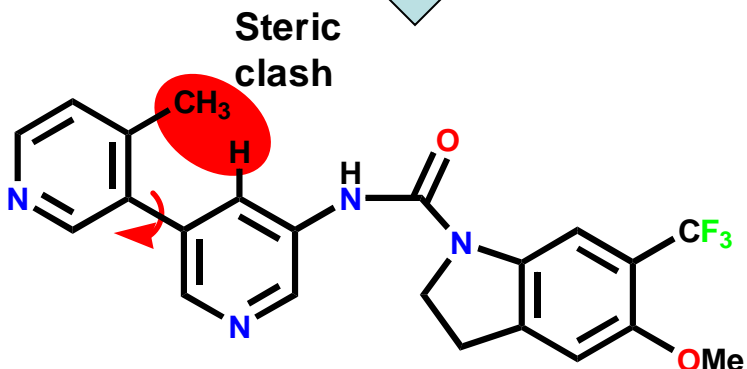
Rigidificação Estrutural

Bloqueadores estéricos

Serotonina
antagonista



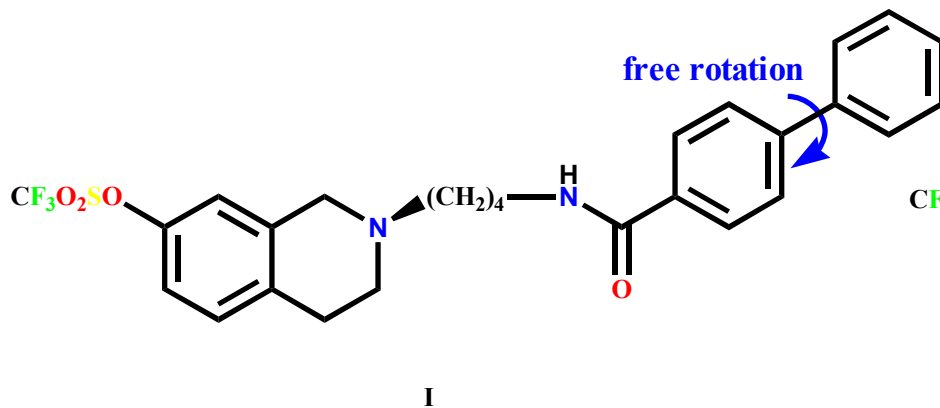
Introduce
methyl group



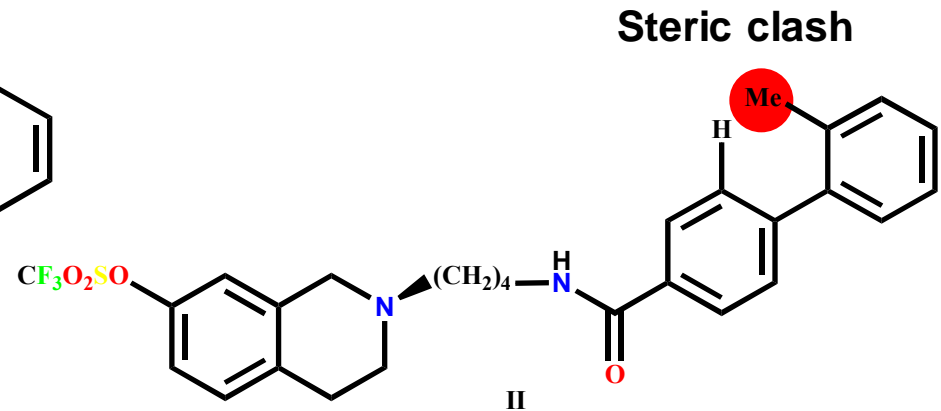
Aumento na atividade
Conformação ativa é mantida

Rigidificação Estrutural

Bloqueadores estéricos



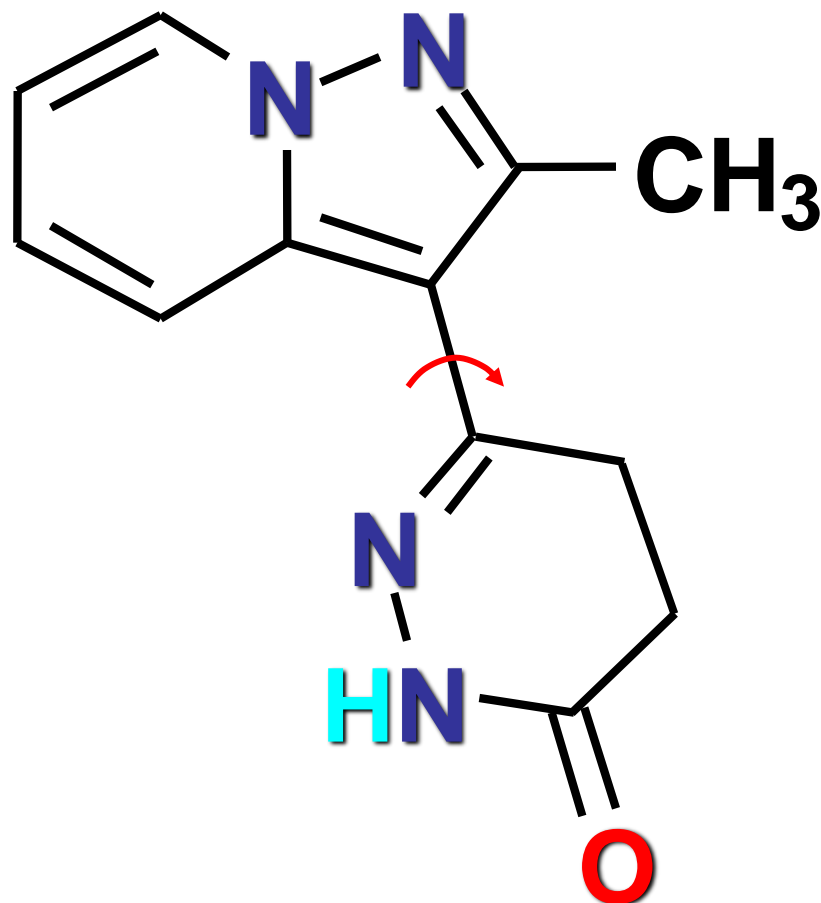
D₃ Antagonist



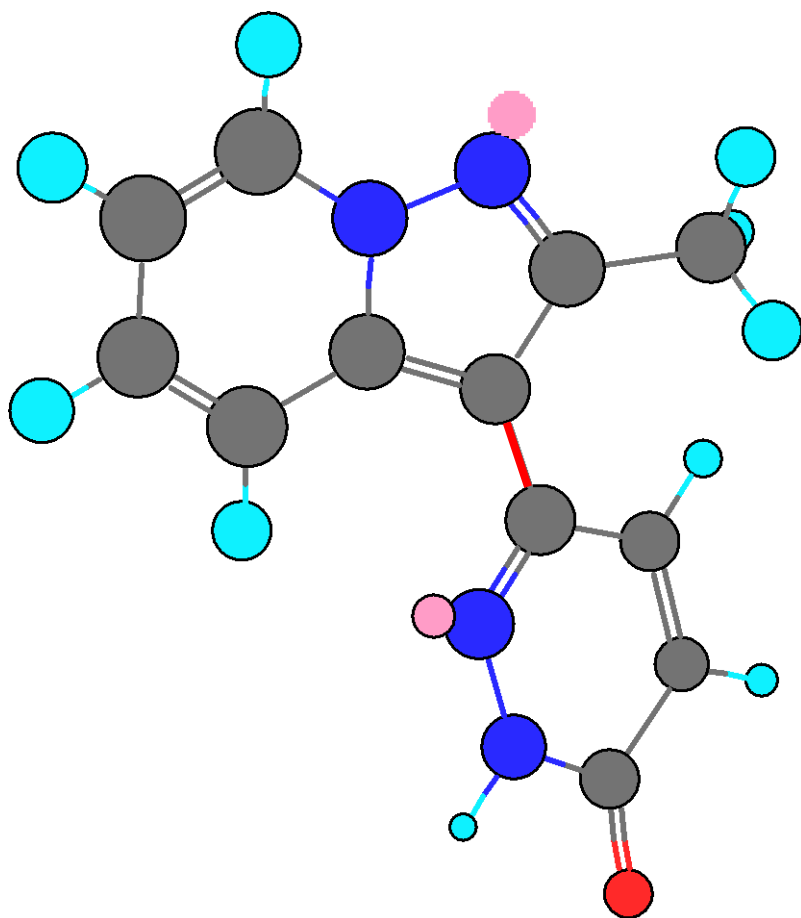
Inactive - active conformation disallowed

Rigidificação Estrutural

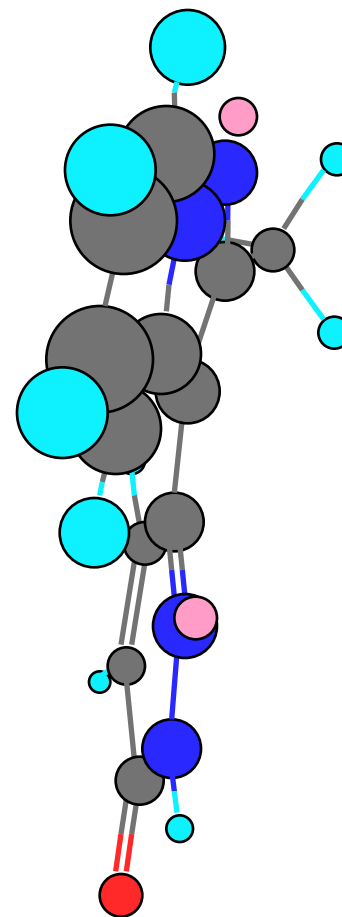
Identificação da conformação ativa por rigidificação.



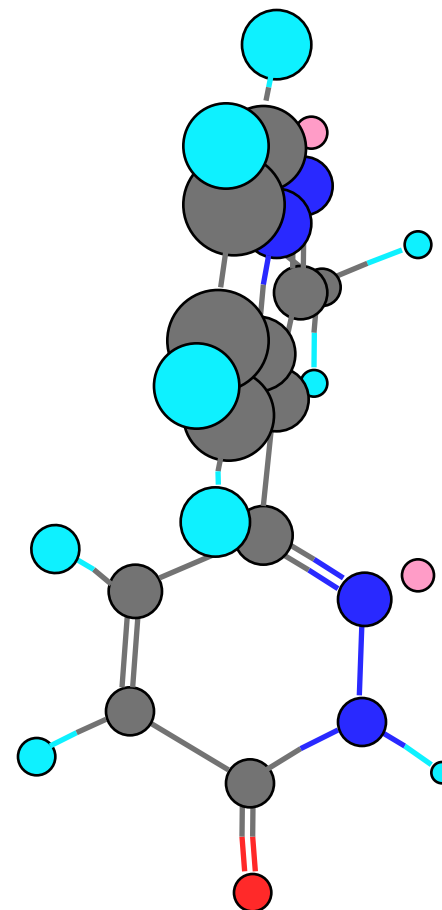
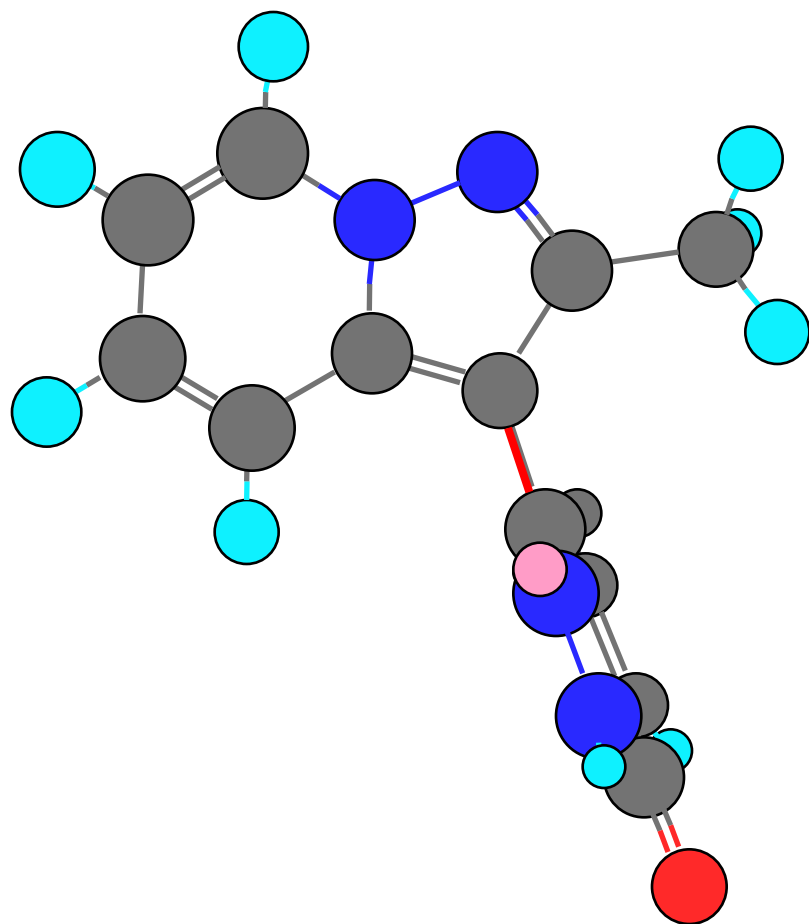
Rigidificação Estrutural



Conformação
Planar

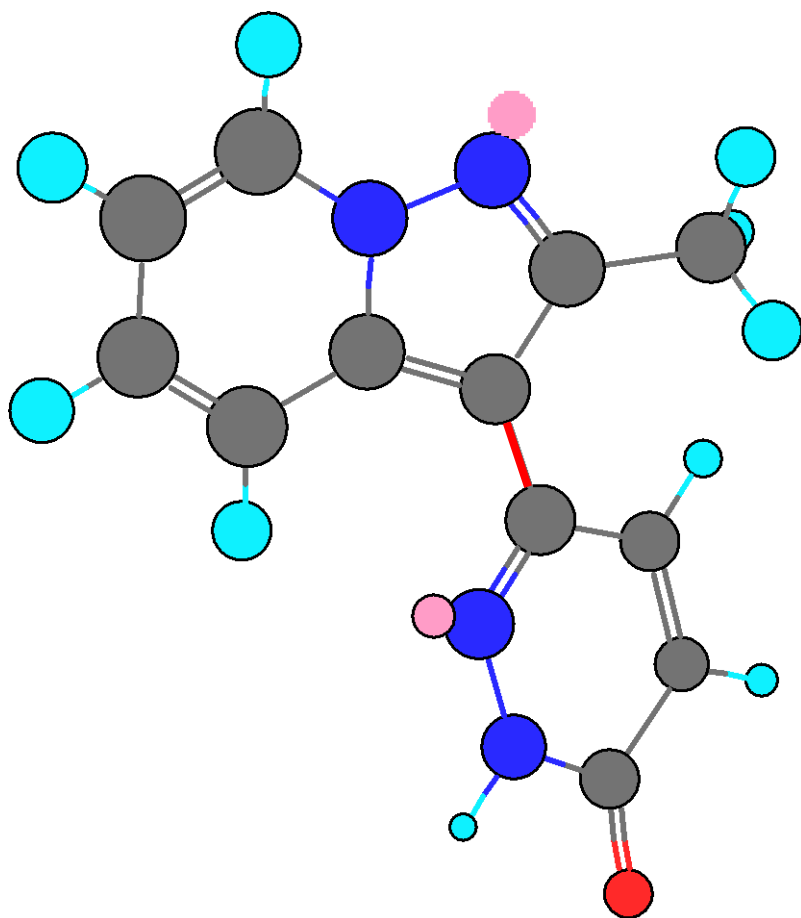


Rigidificação Estrutural



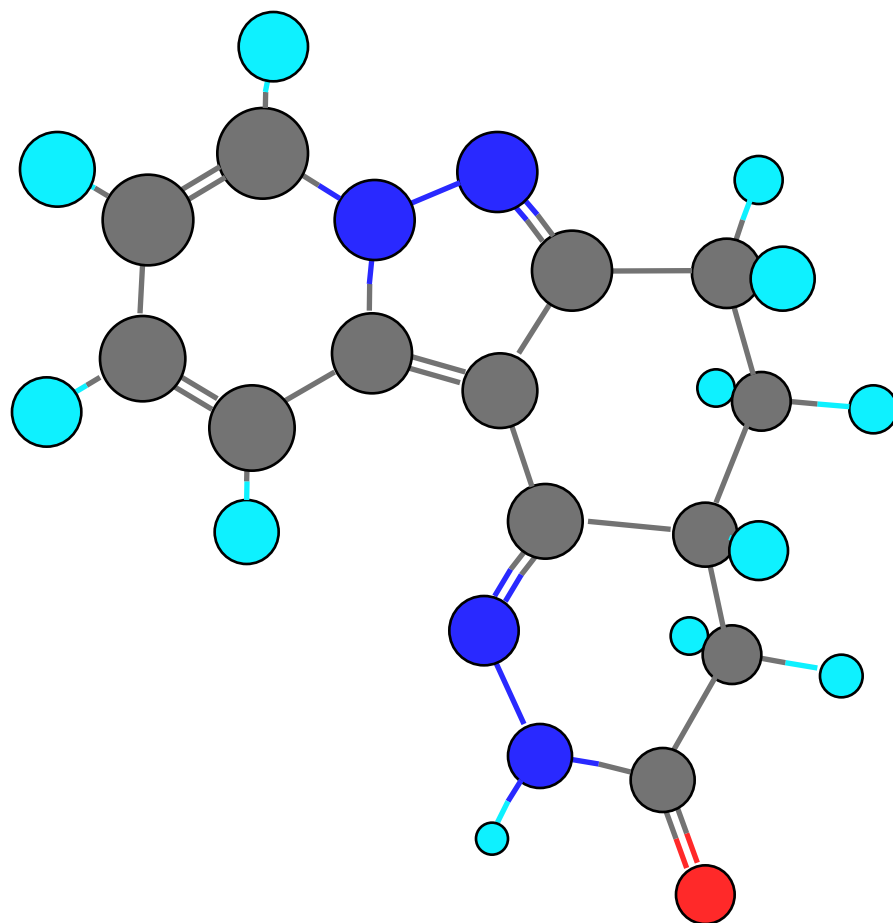
Conformação Ortogonal

Rigidificação Estrutural



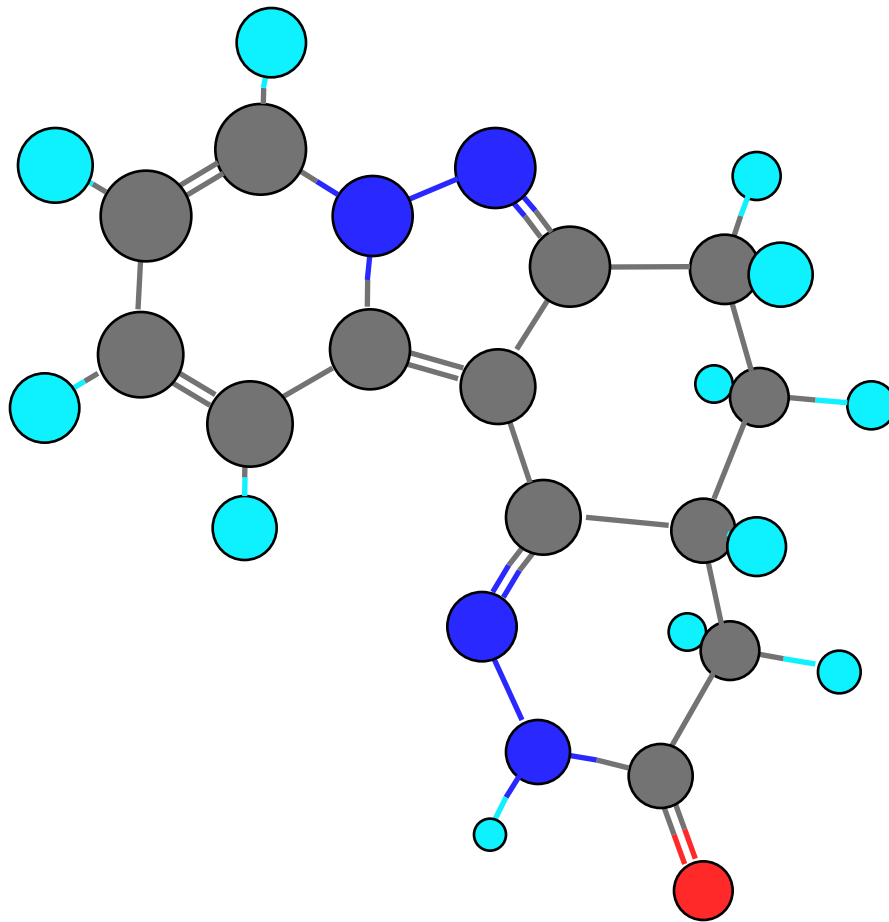
CICLISAÇÃO

Rigidificação Estrutural

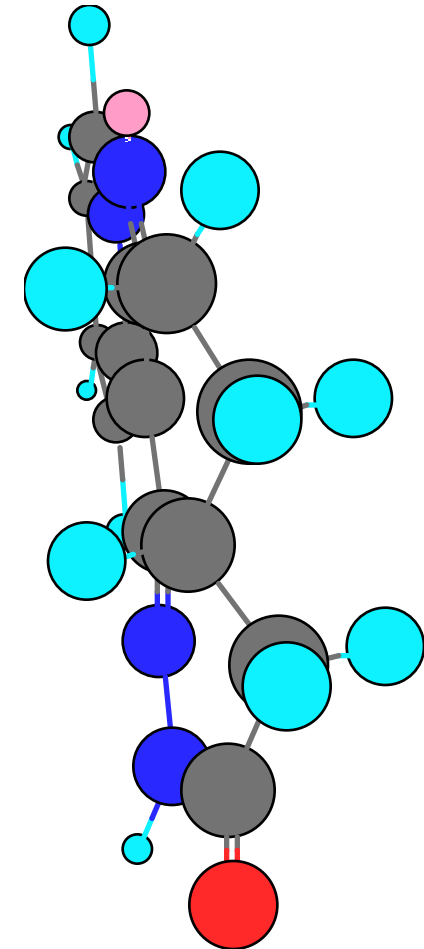


CICLISAÇÃO

Rigidificação Estrutural

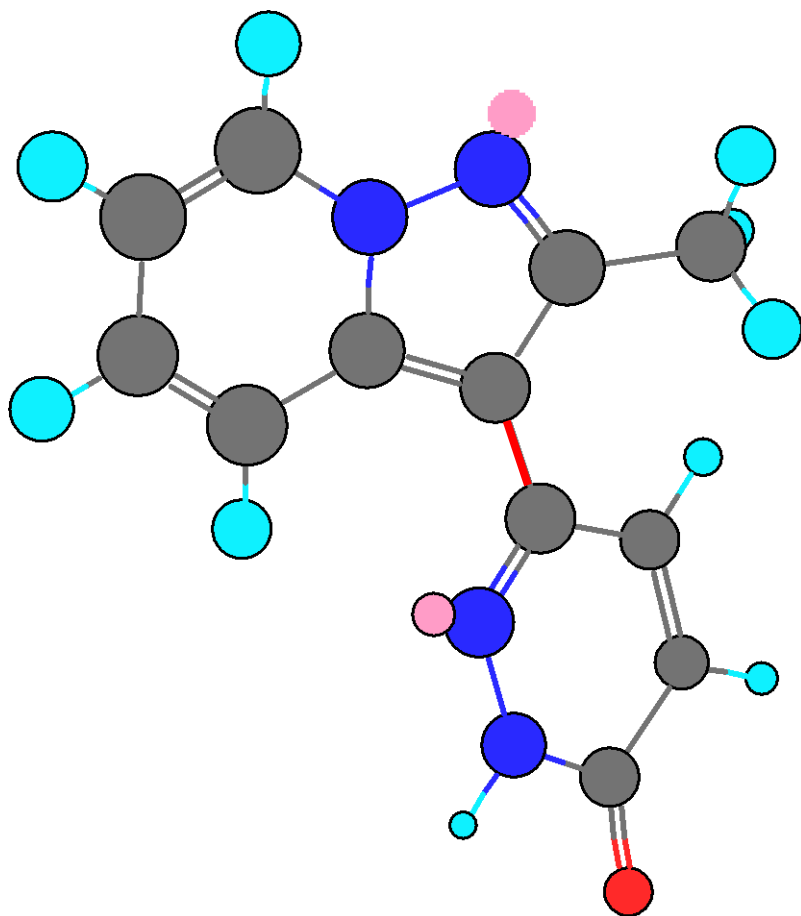


CICLISAÇÃO



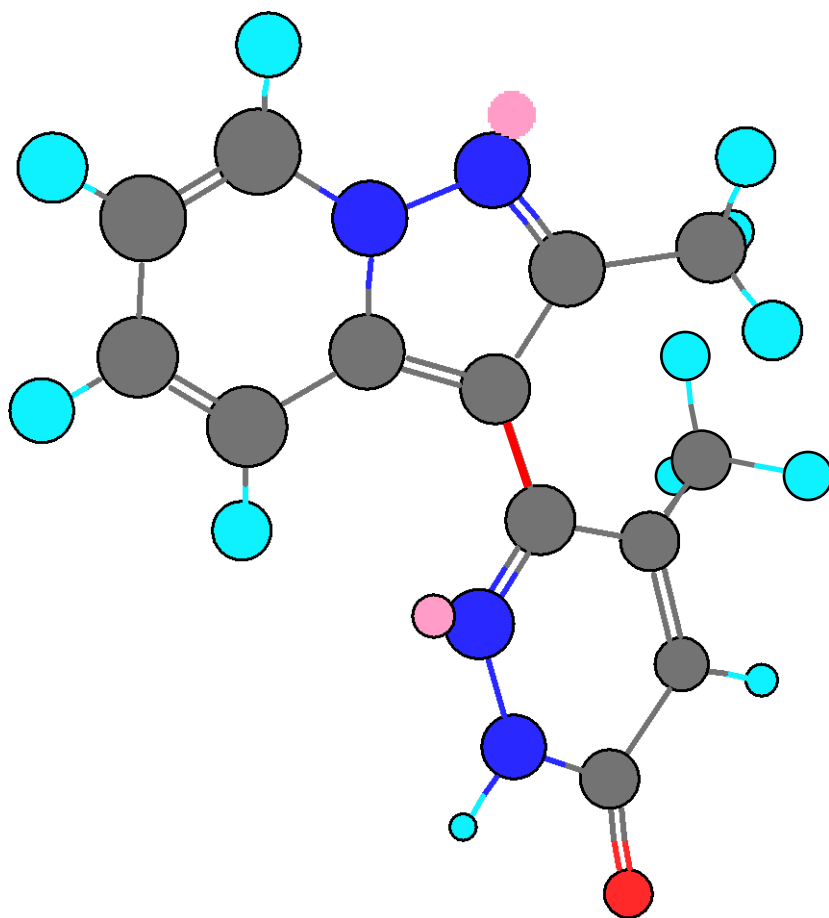
Fixo na conformação planar

Rigidificação Estrutural



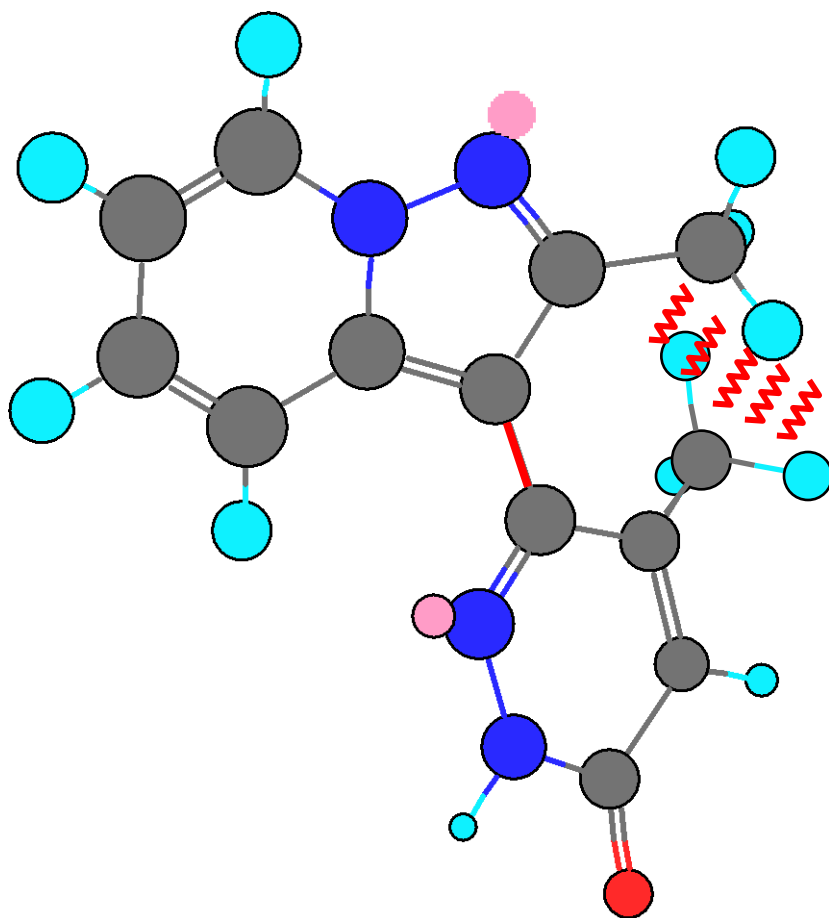
IMPEDIMENTO ESTÉRICO

Rigidificação Estrutural



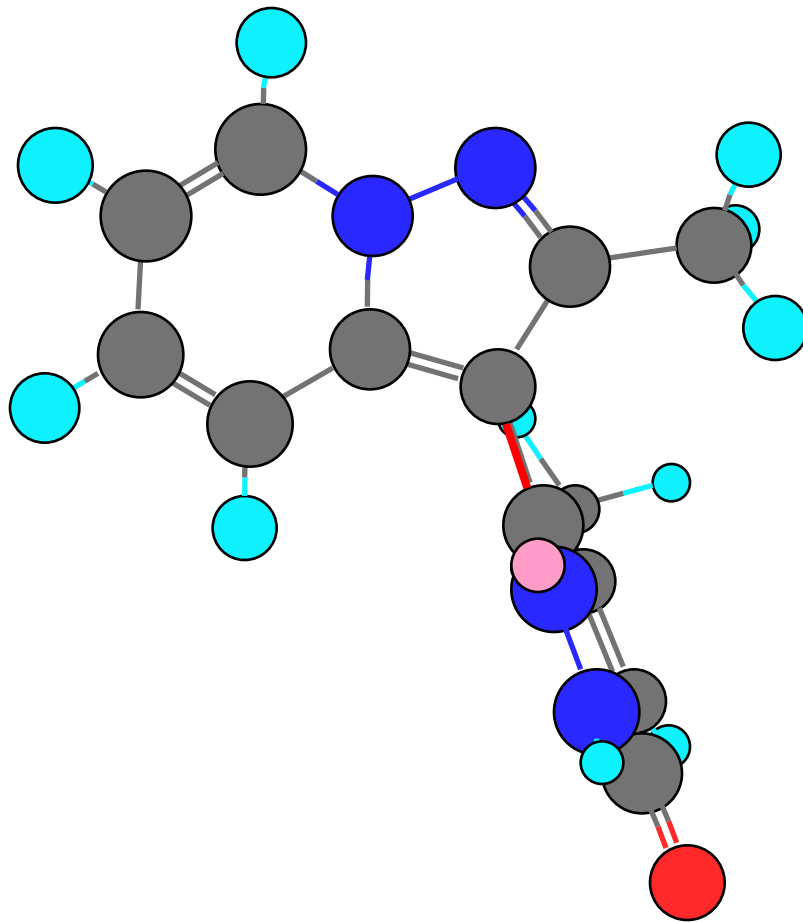
IMPEDIMENTO ESTÉRICO

Rigidificação Estrutural



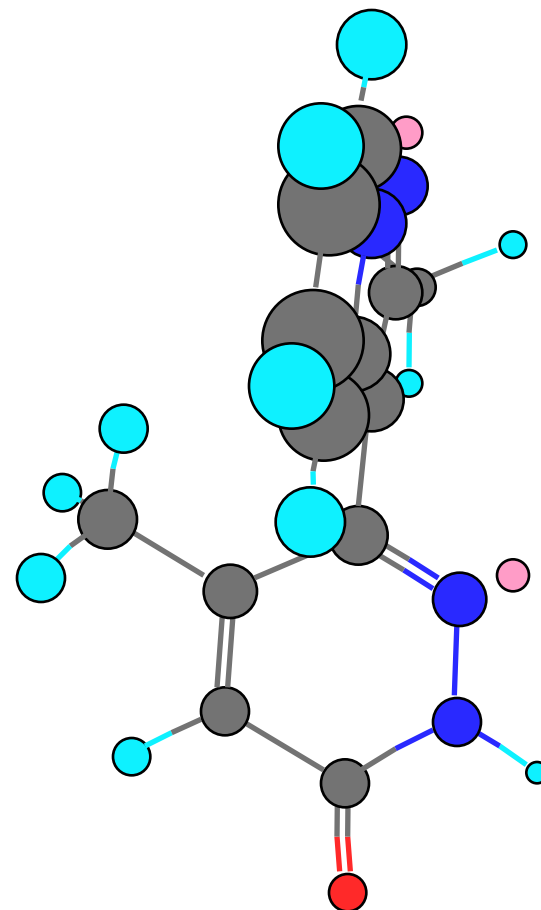
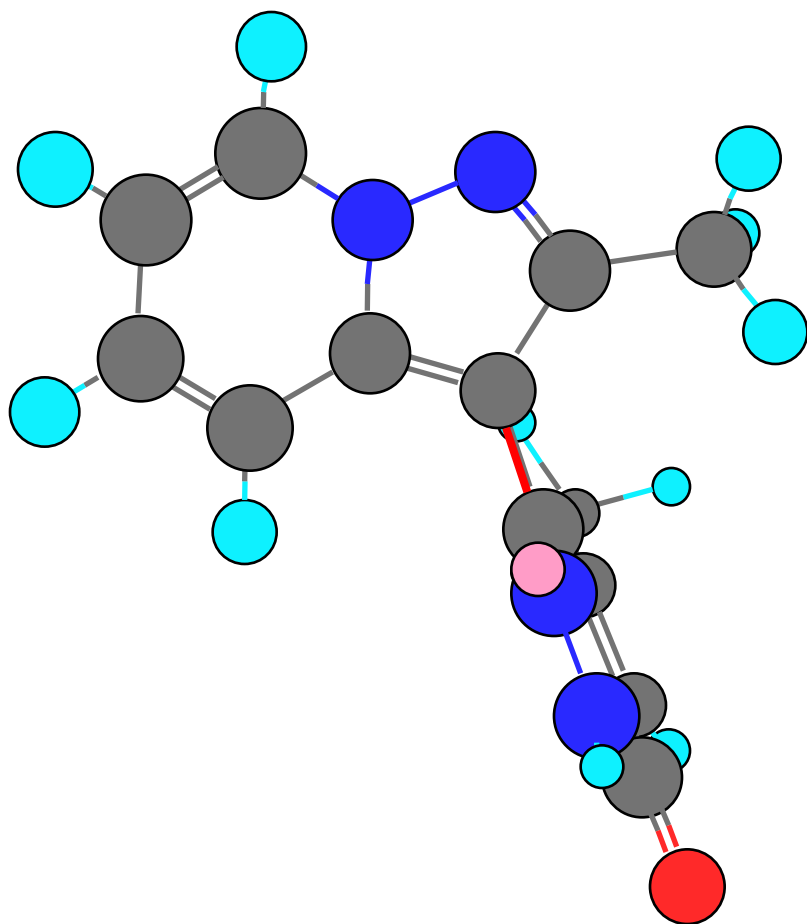
IMPEDIMENTO ESTÉRICO

Rigidificação Estrutural



IMPEDIMENTO ESTÉRICO

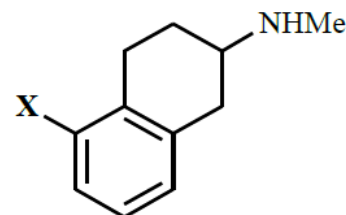
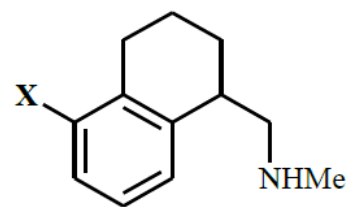
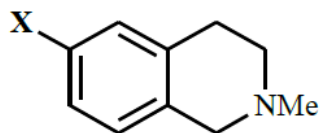
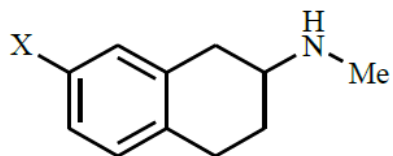
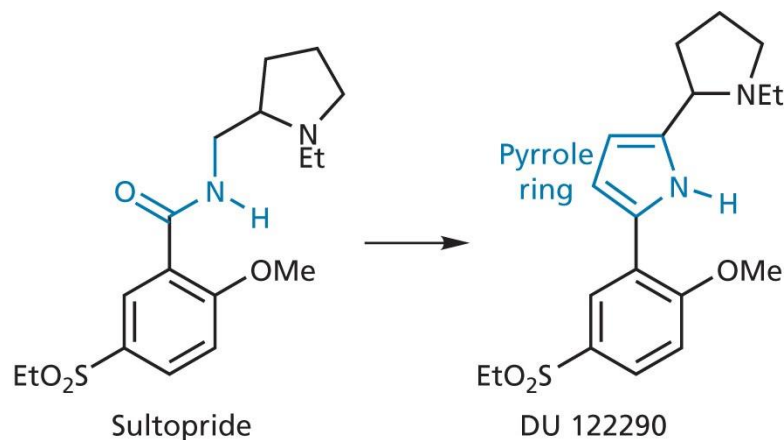
Rigidificação Estrutural



IMPEDIMENTO ESTÉRICO

Fixo na conformação ortogonal

Exercício: DU 122290 foi desenvolvido a partir da sultoprida e resultando numa droga com maior seletividade e atividade. Sugira possíveis razões para isto.



Demais Grupos Funcionais em Drogas

- **Cloretos e anidridos ácidos** - muito reativos para serem utilizados.
- **Haleto de alquila** – presente em drogas anticancer – reagem com nucleófilos no DNA.
- **Haleto de arila** – geralmente presentes, mas não costumam estar envolvidos diretamente em ligações.
- **Grupos nitro** – algumas vezes presentes, mas geralmente tóxicos.
- **Alcinos** – algumas vezes presente, mas geralmente não são importante em termos de ligação.
- **Tiols** – presentes em algumas drogas como grupos ligantes de metais de transição (ex. Zn em metaloproteinases de Zn)
- **Nitrilas** – presentes em algumas drogas, mas raramente envolvidas em ligação.

Grupos funcionais que podem ser importantes por razões eletrônicas (ex. nitro, ciano, haleto de arila) e estéricas (ex. alcinos).

The Principles Guiding Hit-to-Lead Optimization

- Keep it simple
- Make it drug-like
- Make all possibilities
- Trust, but verify

