

# QUI02021 - INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

## Optimizando Propriedades Farmacocinéticas

Prof. Gustavo Pozza Silveira

[gustavo.silveira@iq.ufrgs.br](mailto:gustavo.silveira@iq.ufrgs.br)

Sala 209 – Bloco K



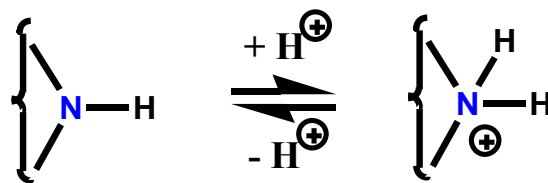
# FARMACOCINÉTICA – DESENVOLVIMENTO DE DROGAS

## Objetivos

- Melhorar as propriedades farmacocinéticas (ADME/T) de um composto líder/hits.
- Optimizar estabilidade química e metabólica.
- Optimizar o equilíbrio de hidrofiliicidade / hidrofobicidade.
- Optimizar solubilidade.
- Optimizar tempo de vida do fármaco.
- Optimizar características relacionadas com distribuição.

# FARMACOCINÉTICA – DESENVOLVIMENTO DE DROGAS

- Fármacos necessitam ser suficientemente polares para serem solúveis em condições aquosas e interajam com alvos moleculares.
- Fármacos precisam ser suficientemente lipofílicas para atravessar membranas celulares e evitarem uma rápida excreção.
- Fármacos precisam apresentar tanto características hidrofílicas como hidrofóbicas.
- Muitas fármacos são bases fracas com  $pK_a$ 's 6-8.



Crosses  
membranes

Receptor interaction  
& water solubility

# Solubilidade e permeabilidade

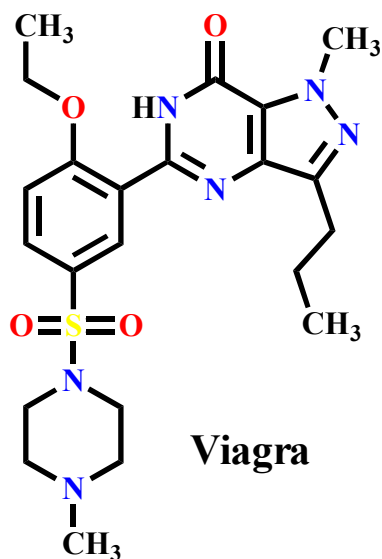
## Variação nos substituintes alquílicos

- Variação do tamanho dos grupos alquílicos altera o equilíbrio hidrofílico / hidrofóbico da estrutura. Grupos alquílicos volumosos aumentam a hidrofobicidade.
- Grupos volumosos também podem interferir na forma pela qual se ligam no alvo devido a fatores estéricos.
- Em termos sintéticos: substituir grupos alquílicos ligados a heteroátomos por diferentes grupos alquílicos é relativamente fácil de se executar. No entanto, é difícil quando grupos alquílicos estão ligados ao esqueleto carbonônico (quebra de ligação C-C). Consequentemente, faz-se necessário a síntese total do análogo.

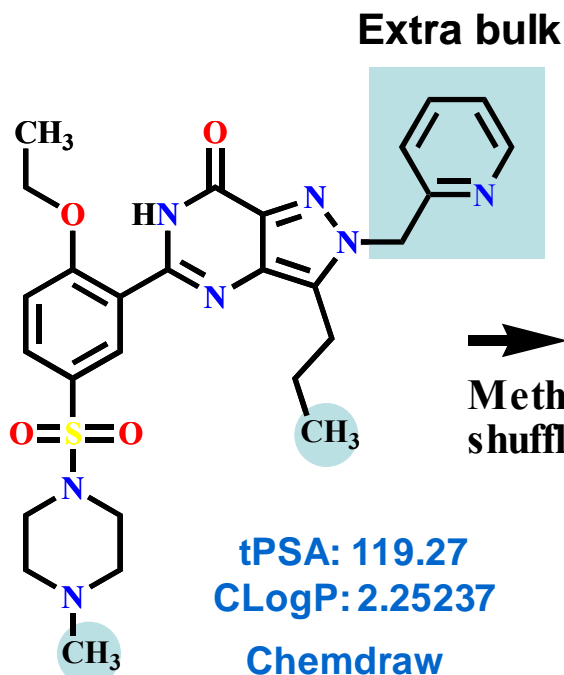
# Solubilidade e permeabilidade

## Variação nos substituintes alquílicos

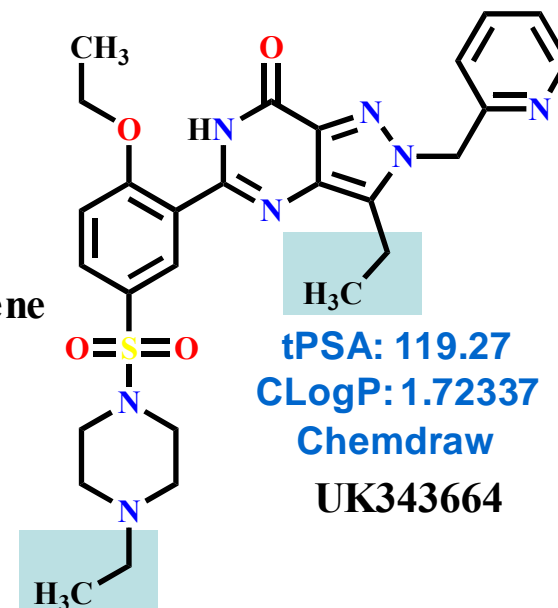
### Methylene shuffle



tPSA: 106.91  
CLogP: 1.98137  
Chemdraw



Methylene  
shuffle



Reduced lipophilicity  
Better *in vivo* activity

- Second-generation anti-impotence agent
- Increased selectivity
- Excess lipophilicity

# Solubilidade e permeabilidade

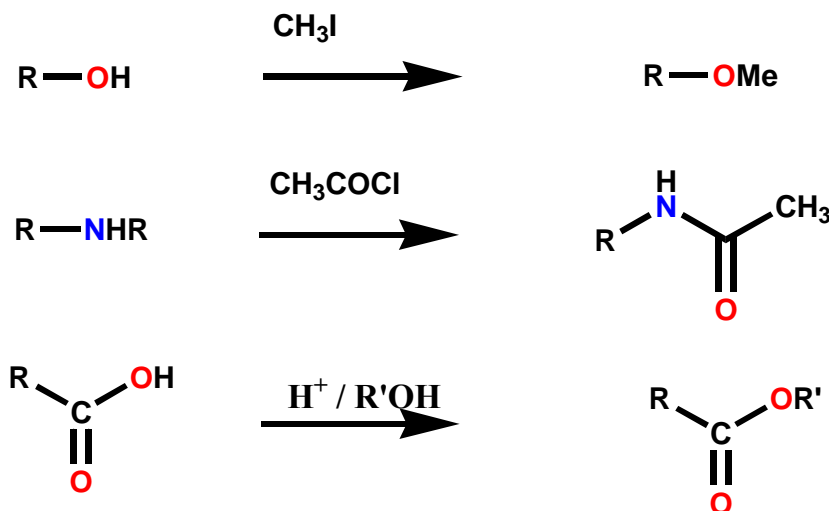
## Mascarando ou removendo grupos polares

Mascarar ou remover grupos polares diminui polaridade e aumenta o caráter hidrofóbico.

## Desvantagens

Grupos polares podem estar envolvidos na ligação com o sítio ligante.

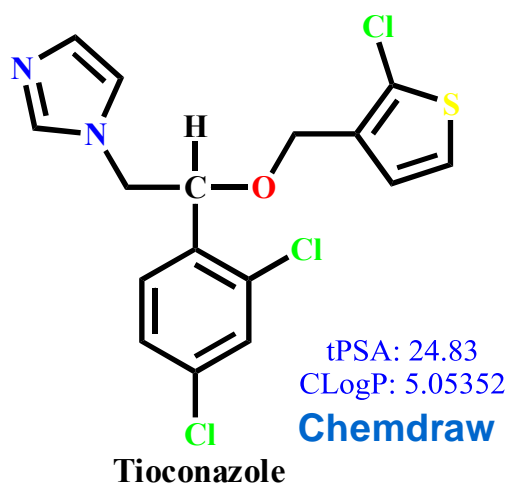
### Síntese



# Solubilidade e permeabilidade

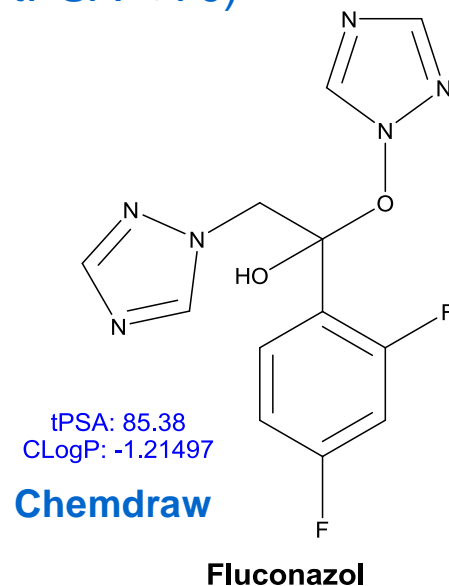
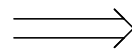
## Adicionando grupos polares

- Adicionar grupos polares aumenta a polaridade e diminui o caráter hidrofóbico.
- Útil para reduzir efeitos colaterais no CNS (BBB tPSA < 70)



Antifungal agent with poor solubility - skin infections only

Baixa solubilidade oral – utilizado apenas para infecções de pele.  
Efeitos colaterais: tontura e enxaqueca



Agente antifúngico sintêmico  
Maior solubilidade no sangue

Utilizado em infecções sistêmicas (sangue)

# Solubilidade e permeabilidade

## Variação de $pK_a$

Variação de  $pK_a$  altera o percentual de fármaco ionizável o que fará grande diferença em termos de absorção.

## Métodos

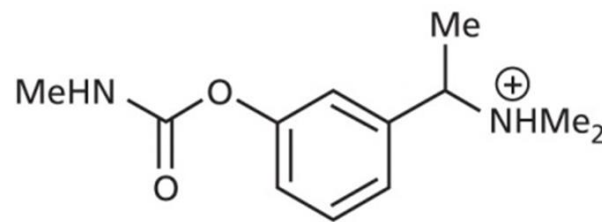
- Variação de substituintes alquílicos em nitrogênios de aminas.
- Variação de substituintes arílicos para influenciar aminas aromáticas ou ácidos carboxílicos.

## Desvantagem

- Pode afetar interações de ligação do ligante com o sítio ligante.



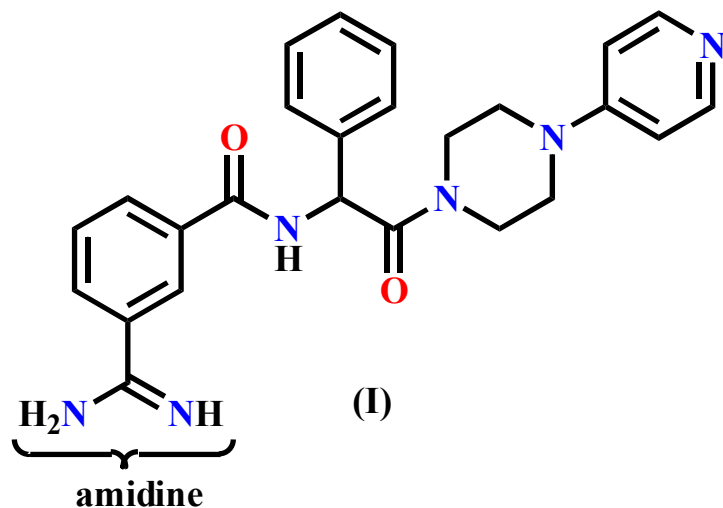
**Exercício:** Miotina é utilizada para o tratamento de atrofia muscular. No entanto, vários efeitos adversos são causados devido a entrada da droga no CNS. Sugira modificações que poderiam ser realizadas na estrutura da Miotina para eliminar esse efeito colateral.



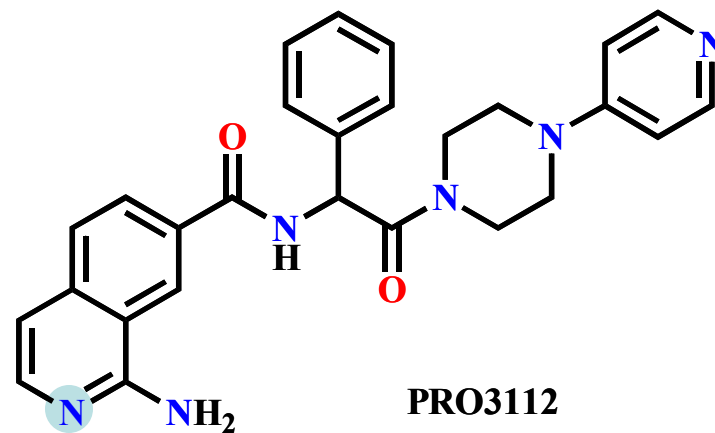
Miotine

# Solubilidade e permeabilidade

## Variação de $pK_a$



Antithrombotic  
Muito básico



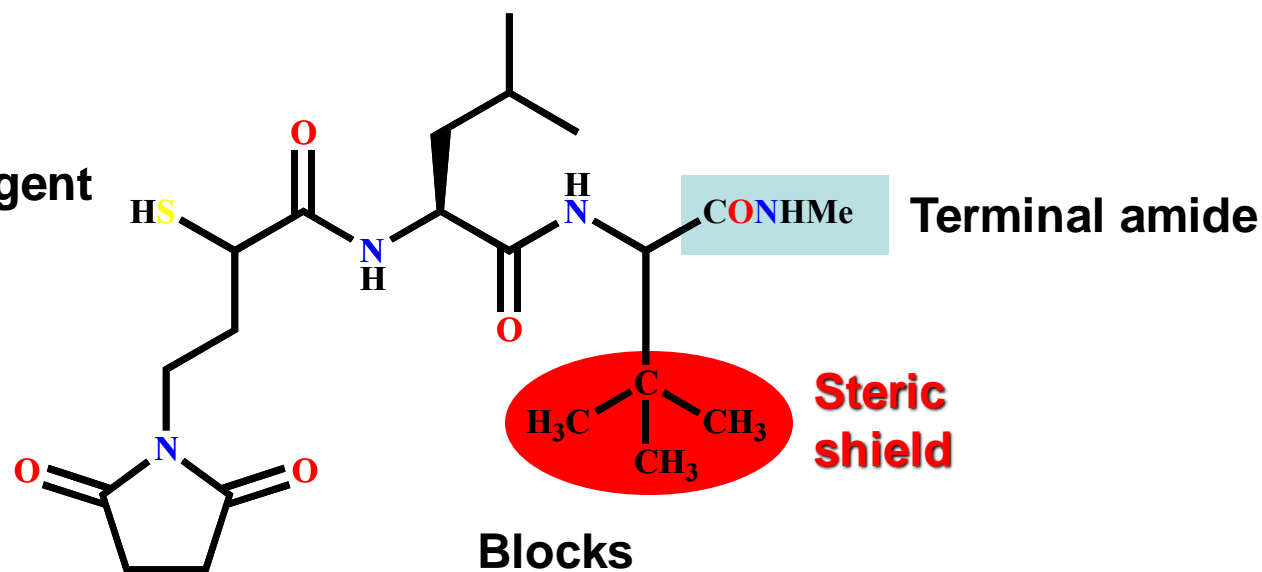
Basicidade diminuída  
Nitrogênio preso no anel heterocíclico

# Estabilidade de Fármacos

## Efeitos Estéricos

- Utilizado para aumentar estabilidade química e metabólica através da introdução de grupos capazes de promover impedimento estérico.
- Protege grupos funcionais susceptíveis de hidrólise (p. ex.: ésteres).
- Protege de ataques nucleofílicos ou enzimáticos.

Antirheumatic agent  
D1927

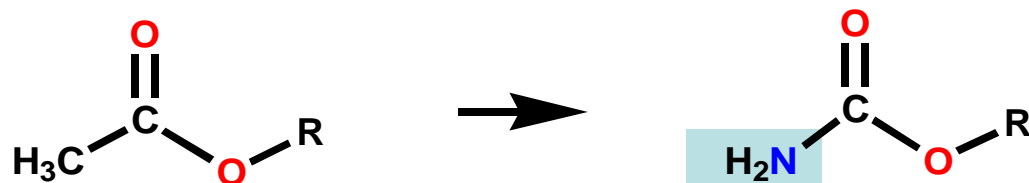


Blocks  
hydrolysis of  
terminal amide

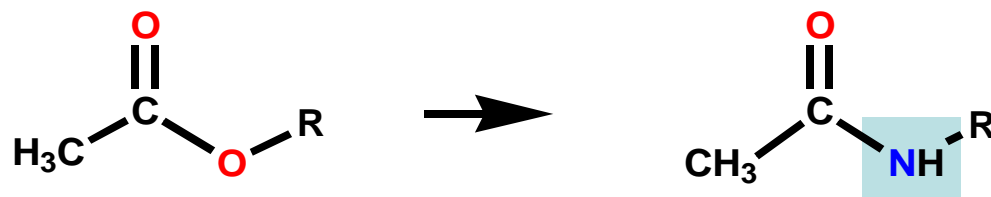
# Estabilidade de Fármacos

## 'Blindagem Eletrônica' do NH<sub>2</sub>

- Utilizado para estabilizar grupos funcionais lábeis (ex. ésteres)
- Modificação de um ester lábil por um grupo mais estável como uma uretana ou amida.
- Nitrogênio promove conjugação com a carbonila tornando-a menos reativa.
- Aumenta estabilidade química e metabólica.



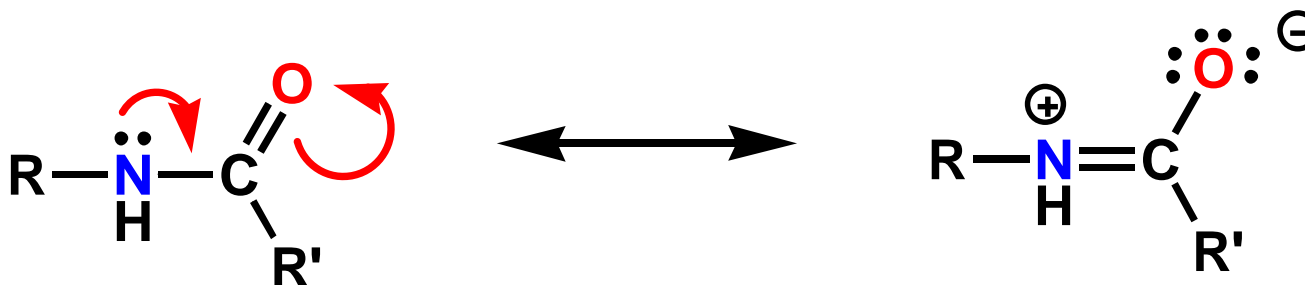
ISOSTERE



ISOSTERE

# Estabilidade de Fármacos

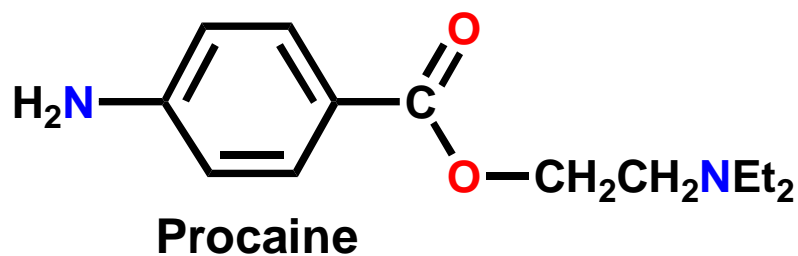
'Blindagem Eletrônica' do NH<sub>2</sub>



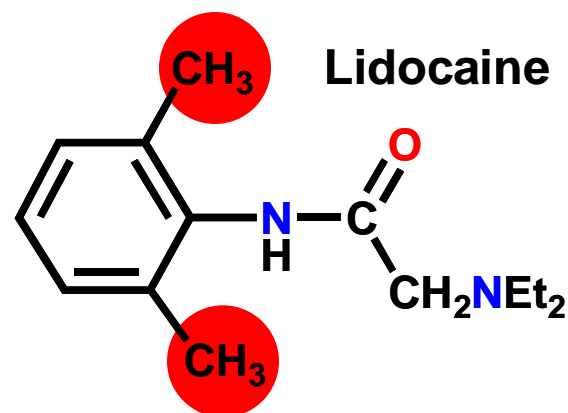
# Estabilidade de Fármacos

## Efeitos Stereoeletrônicos

- Efeitos eletrônicos e estéricos utilizados em combinação.
- Aumento da estabilidade química e metabólica.



- Anestésico local
- Susceptibilidade frente a esterases
- curta duração

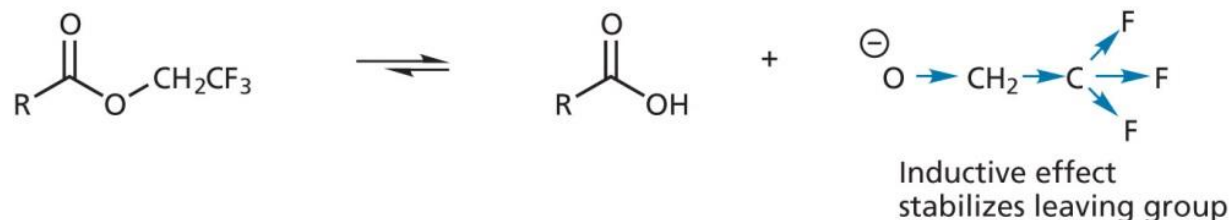
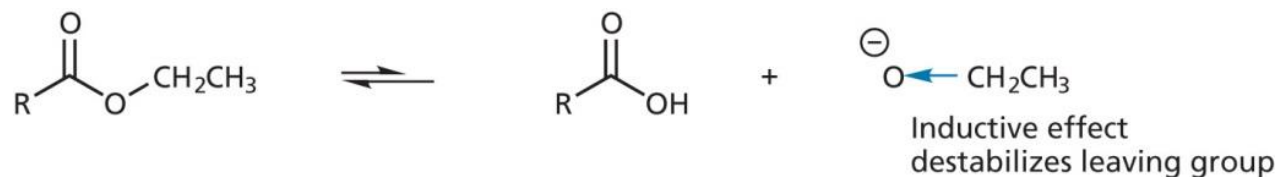


- *ortho* Methyl groups act as steric shields
- Hinder hydrolysis by esterases
- Amide more stable than ester (electronic effect)

# Estabilidade de Fármacos

## Efeitos Stereoeletrônicos

Grupos retiradores de elétrons facilitarão a hidrólise do éster devido ao efeito indutivo.



Procura-se fazer o maior número de compostos, mas tendo-se em mente grupos que ao serem hidrolisados não gerariam álcoois tóxicos.

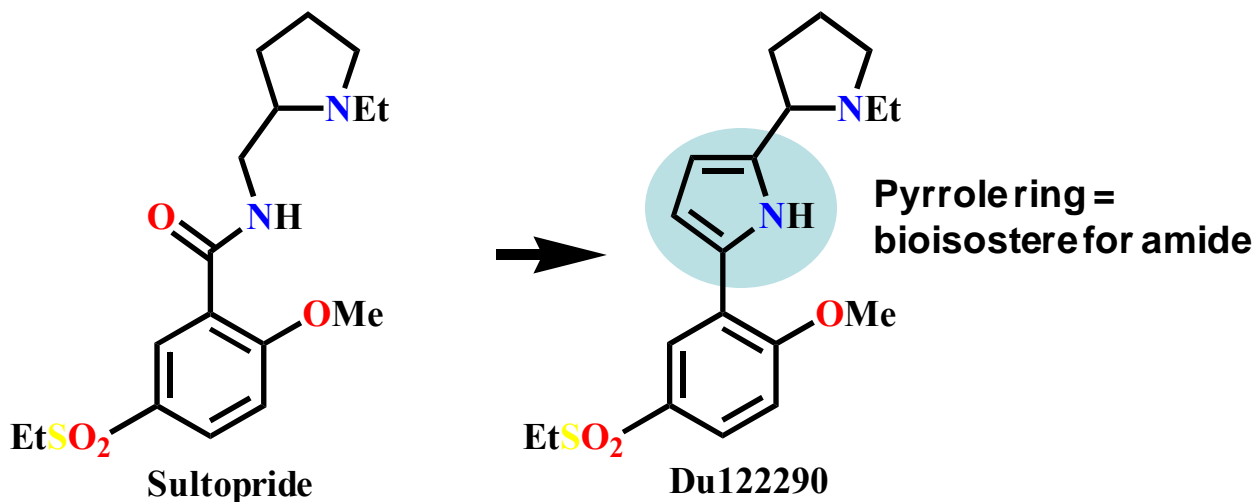
# Estabilidade de Fármacos

## Bio-isósteros

- Modificar grupos susceptíveis por outros sem que a atividade seja alterada.
  - Bio-isósteros podem apresentar propriedades farmacocinéticas melhoradas.
- Lembrando que Bio-isósteros não são necessariamente isósteros.

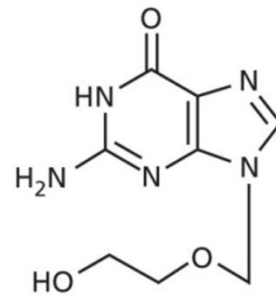
### Exemplos

- Amidas e uretanas por ésteres
- Du122290 (dopamina antagonista)

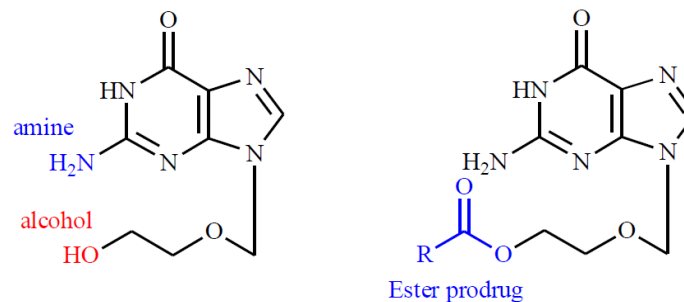




**Exercício:** A biodisponibilidade oral do aciclovir é apenas de 15-30%. Sugira quais as causas para baixa solubilidade oral e estratégias para melhorar a biodisponibilidade da droga.



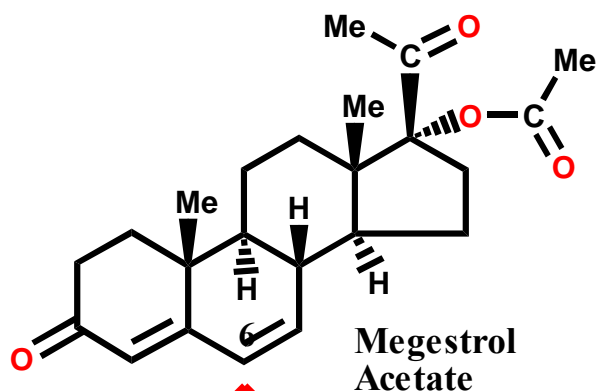
Aciclovir



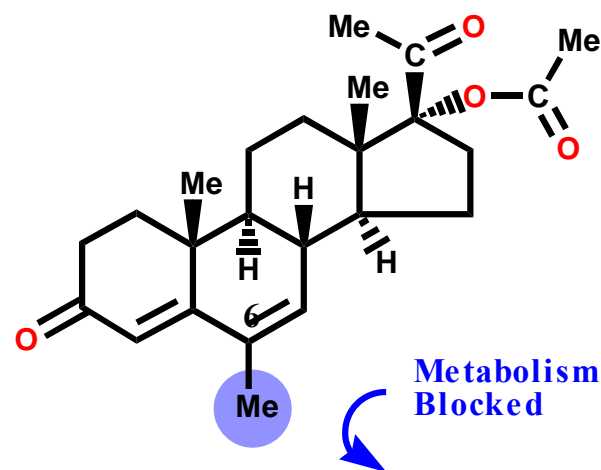
# Estabilidade de Fármacos

## Bloqueadores metabólicos

- Metabolismos de fármacos geralmente ocorre em regiões específicas.
- Introduzir grupos em regiões específicas da molécula podem impedir que reações metabólicas ocorram.
- Conseqüente aumento da estabilidade metabólica e tempo de meia vida do fármaco.



**Metabolic  
Oxidation**



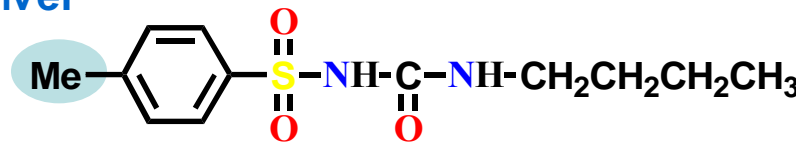
- Contraceptivo oral
- Tempo de vida limitado

# Estabilidade de Fármacos

## Remover / substituir grupos susceptíveis a metabolismo

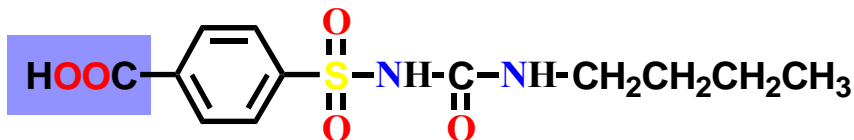
Remover grupos susceptíveis ou modificá-los por grupos metabolicamente estáveis. Ex. Modificação da tolbutamida (antibiótico).

Grupo susceptível



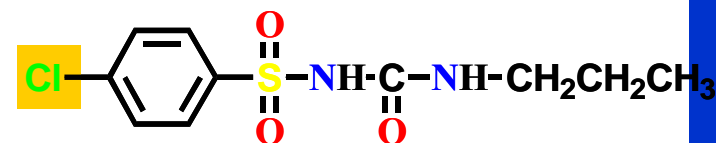
TOLBUTAMIDE

Metabolism ↓



Excretado rapidamente – tempo de vida curto

Grupo inerte



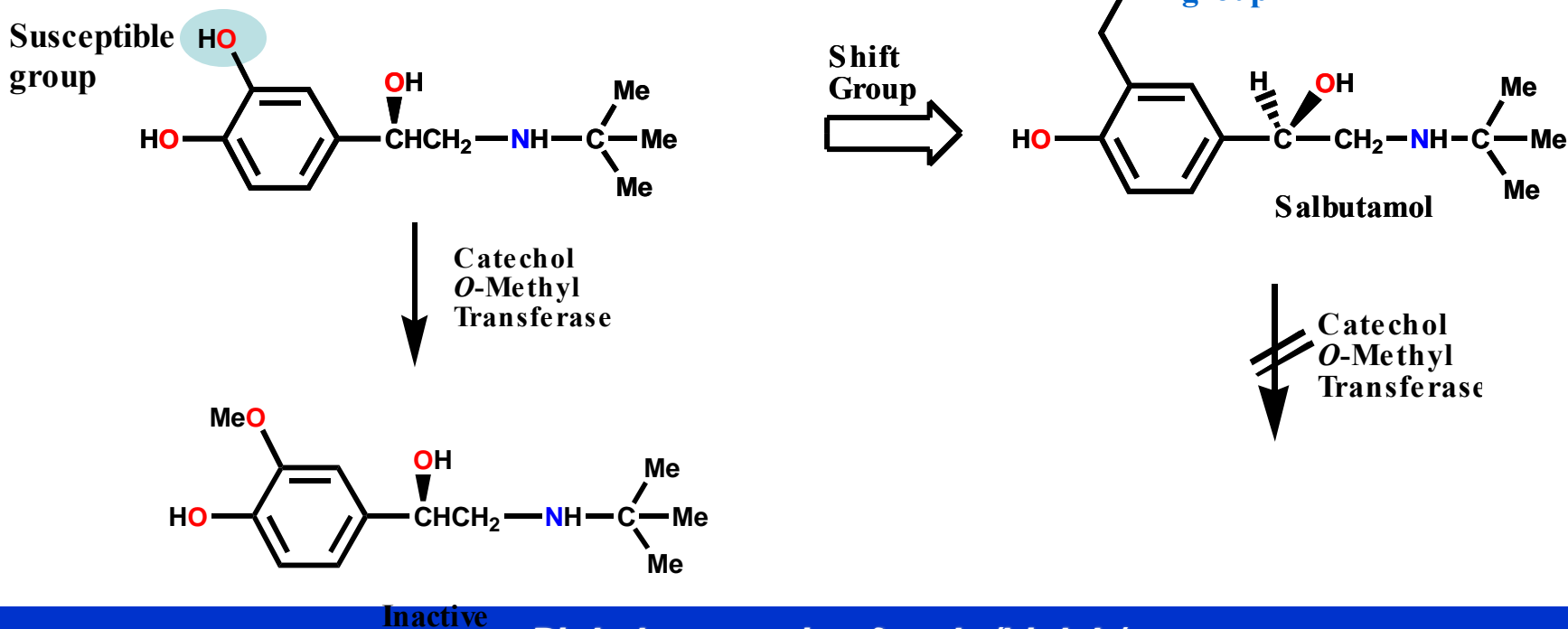
Metabolism ↓

# Estabilidade de Fármacos

## Alterar grupos metabólicos susceptíveis

- Utilizado quando grupo metabolicamente susceptível é importante para ligação com o alvo (farmacodinâmica).
- Modificar suas posições para torná-los irreconhecíveis pelas enzimas metabólicas.
- Porém, ainda necessita ser reconhecido pelo alvo.

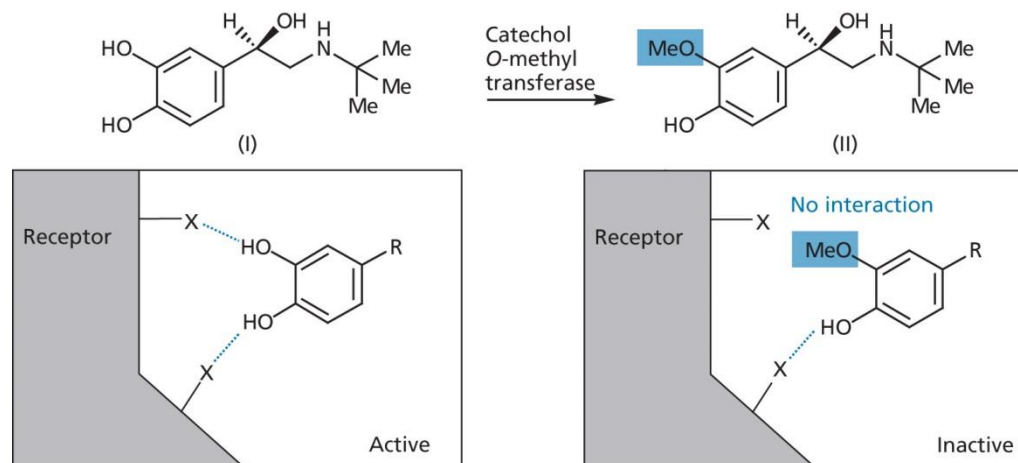
### ex. Salbutamol



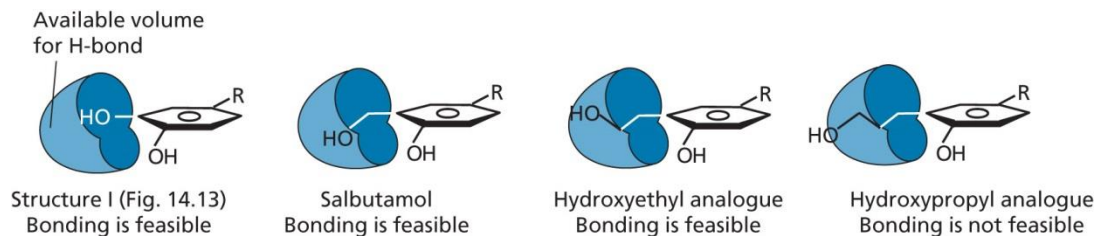
# Estabilidade de Fármacos

## Alterar grupos metabólicos susceptíveis

Metilação metabólica (atividade anti-asmática) de um análogo da noradrenalina levou a diminuição da capacidade ligante ao receptor.



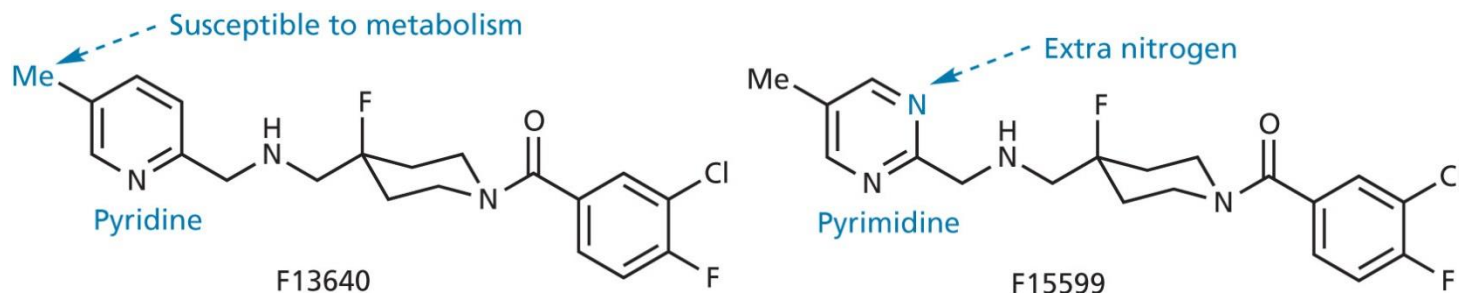
A presença de uma (ex. Salbutamol) ou duas metilenas ainda permitiu a ligação, porém grupos mais volumosos levaram a perda de atividade.



# Estabilidade de Fármacos

## Alterar grupos metabólicos susceptíveis

As vezes, a presença do grupo metila ligado ao anel aromático (ou heteroaromático) se faz necessário em termos de atividade. Para evitar sua remoção, a estratégia é utilizar nitrogênio para diminuir a densidade eletrônica no anel e conseqüentemente aumentar a estabilidade metabólica.



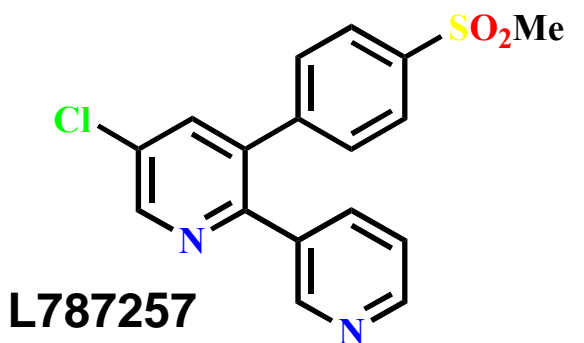
# Estabilidade de Fármacos

## Introduzindo grupos metabólicos susceptíveis

- Utilizado para diminuir estabilidade metabólica e tempo de vida da droga.
- Utilizado por fármacos que permanecem no organismo por períodos demasiadamente longos causando efeitos colaterais.
- Adicionar grupos conhecidos por serem susceptíveis a transformações metabólicas de fase I ou fase II.

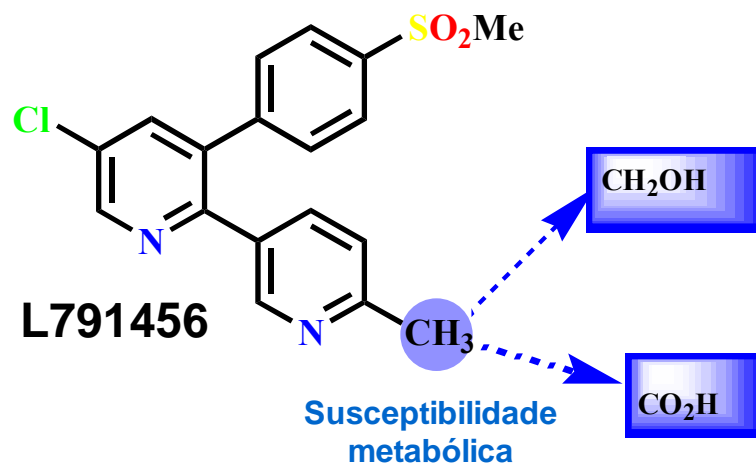
### Exemplos

Agentes Anti-artrite (anti-inflamatórios não esteroidais)



**L787257**

Resistente ao metabolismo  
Tempo de vida excessivamente longo

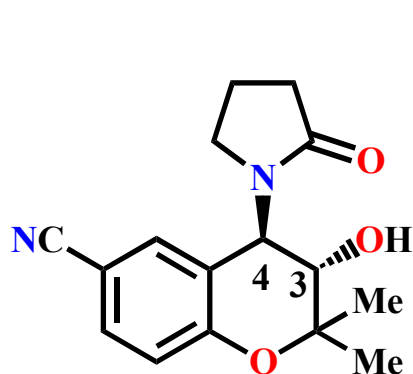


**L791456**

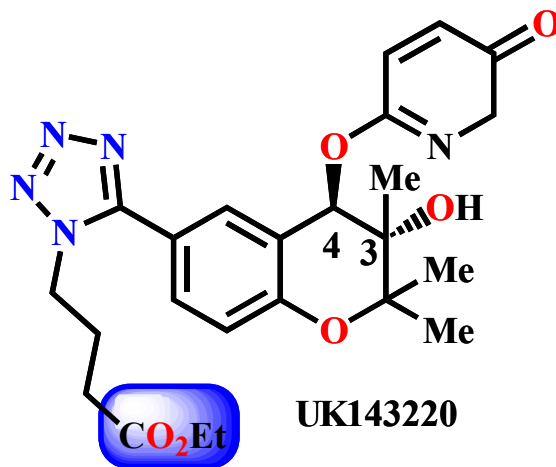
Susceptibilidade  
metabólica

# Estabilidade de Fármacos

Introduzindo grupos metabólicos susceptíveis  
agentes anti-asmáticos (Exemplo)

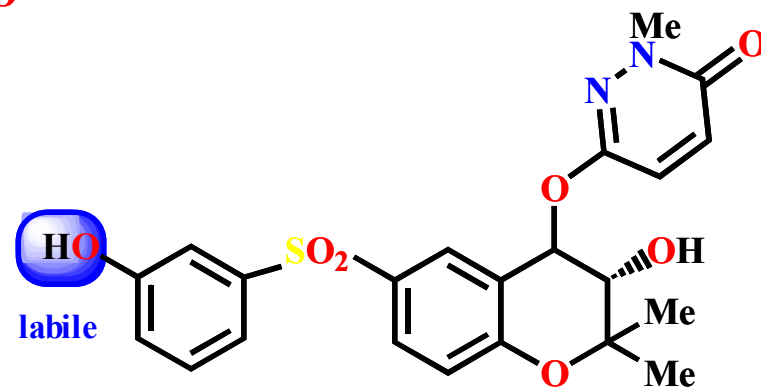


Cromakalim



UK143220

labile



UK157147

Cromakalim resulta em efeitos colaterais cardiovasculares caso atinja o sistema sanguíneo. Assim, promoveu-se a adição de grupo (UK143220 - ester é rapidamente hidrolisado por esterases formando o ácido inativo) que aumentassem a instabilidade metabólica para o análogo ser mais rapidamente metabolizado no sangue.

UK 157147 - fenol é rapidamente conjugado por conjugação metabólica e eliminado.



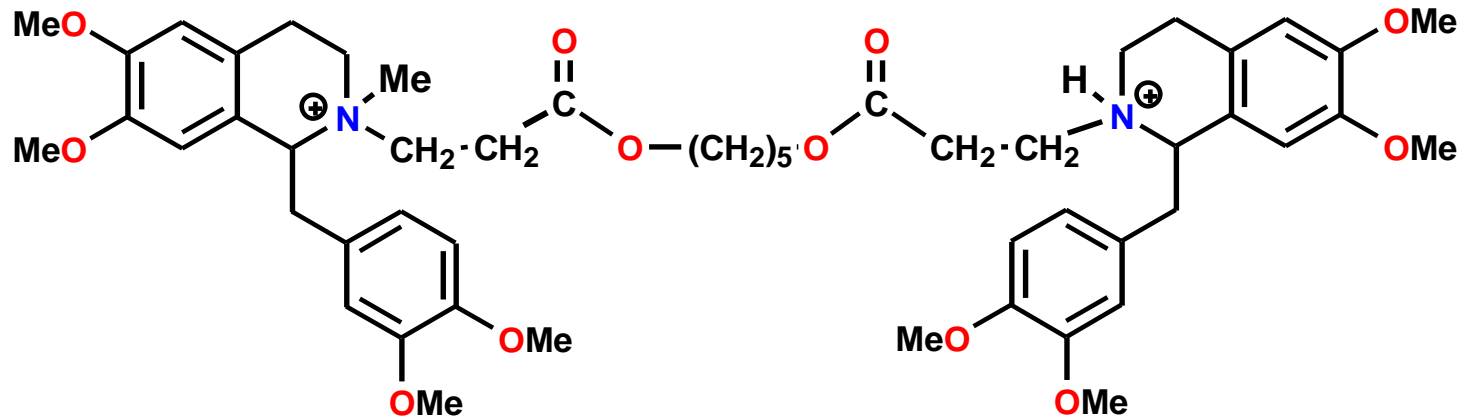


# Estabilidade de Fármacos

## Fármacos auto-destrutíveis

- Utilizado para diminuir tempo de vida da droga.
- Evita necessidade de enzimas metabólicas.

### Atracurium - i.v. agente bloqueador neuromuscular (Exemplo)

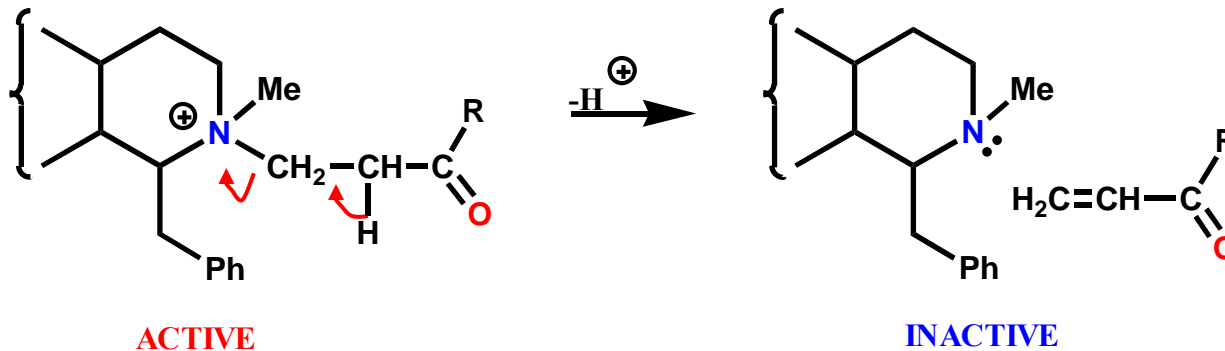


- Estável em pH ácido, instável no pH sanguíneo (levemente alcalino).
- Se auto-destroi por eliminação de Hoffmann possuindo tempo de vida curto.
- Permite doses anestésicas controláveis.
- Permite uma rápida recuperação cirúrgica.

# Estabilidade de Fármacos

## Introduzindo grupos metabólicos susceptíveis

### Eliminação de Hoffmann

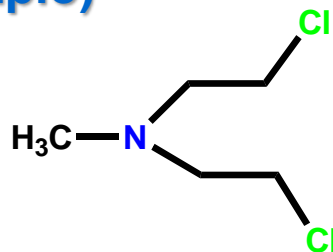


# Alvos de Fármacos

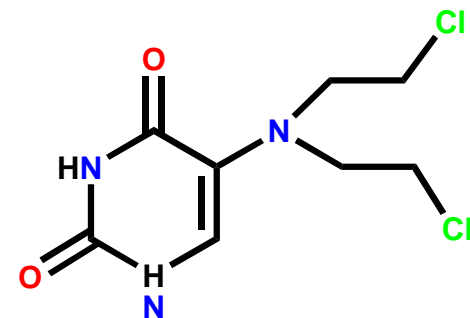
## Ligando-se a um bloco de construção biossintético

- Droga entra na célula sendo carregada por proteínas transportadoras de blocos de construção naturais (ex. amino ácidos o ácidos nucleicos)
- Aumento de seletividade de drogas por células cancerígenas (maior demanda) reduzindo toxicidade frente a células saudáveis.

### Drogas antineoplásicas (Exemplo)



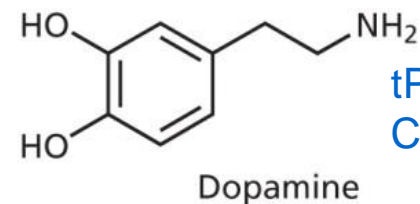
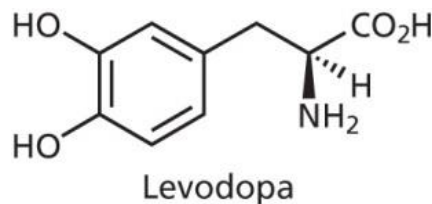
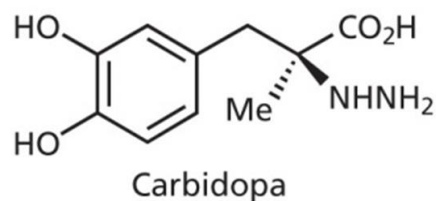
Agente alquilante seletivo -  
tóxico



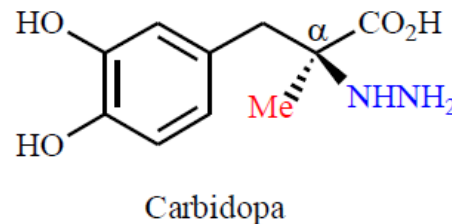
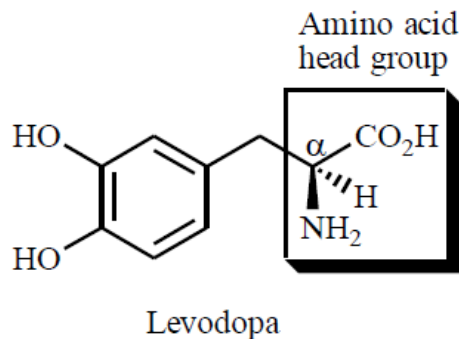
Uracil Mostarda

- Grupos alquilantes são ligados a ácidos nucleicos.
- Células carcinogênicas crescem mais rapidamente do que células normais e possuem uma demanda maior por ácidos nucleicos.
- Droga é concentrada em células carcinogênicas – Tática do cavalo de tróia.

**Exercício:** Carbidopa protege levodopa de descarboxilação no sistema sanguíneo periférico (levodopa sendo transformado em dopamina que não consegue atravessar BHE), mas é muito polar para passar a barreira hematoencefálica para entrar no sistema nervoso central. A estrutura do carbidopa é bastante semelhante a do levodopa. Assim, por que o carbidopa não consegue mimetizar o levodopa e passar a barreira hematoencefálica por meio de proteína transportadora?



tPSA: 66.48  
CLogP: 0.169



# Alvos de Fármacos

## Ligando fármacos a anticorpos monoclonais

- Adequado para o desenvolvimento de drogas que interajam com células carcinogênicas.
- Identificar um antígeno que é super expressado numa célula cancerígena.
- Clonar um anticorpo monoclonal para um antígeno.
- Ligar a droga ou veneno (ex.: ricina) no anticorpo monoclonal.
- Anticorpo carrega a droga até a célula cancerígena.
- Droga é liberada na célula cancerígena.

# Alvos de Fármacos

## Infecções intestinais

- Planejamento de agentes antibacterianos altamente polares e ionizáveis.
- Agentes muito polares para atravessar a parede intestinal.
- Agentes se concentrarão no sítio de infecção.
- Exemplo – sulfonamidas altamente ionizáveis.

# Alvos de Fármacos

## Regiões periféricas versus CNS

- Aumentar a polaridade da droga para dificultar a passagem pela barreira hematoencefálica.



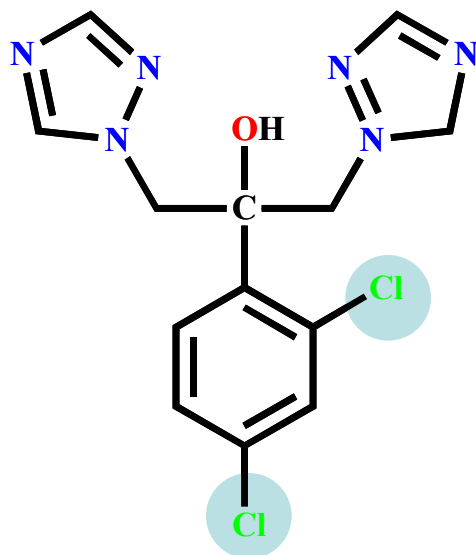
# Reduzindo toxicidade de fármacos

- Toxicidade é geralmente decorrente a grupos funcionais específicos.
- Remover ou trocar grupos funcionais reconhecidamente tóxicos. Ex.:
  - grupos nitro aromáticos
  - aminas aromáticas
  - bromoarenos
  - hidrazinas
  - grupos polihalogenados
  - hidroxilaminas
- Variar substituintes
- Variar a posição dos substituintes

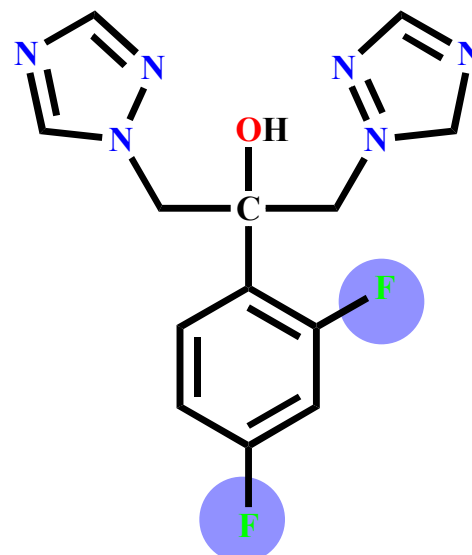
# Reduzindo toxicidade de fármacos

## Variação de substituintes

• Fluconazole (Diflucan) - antifungal agent



UK-47265

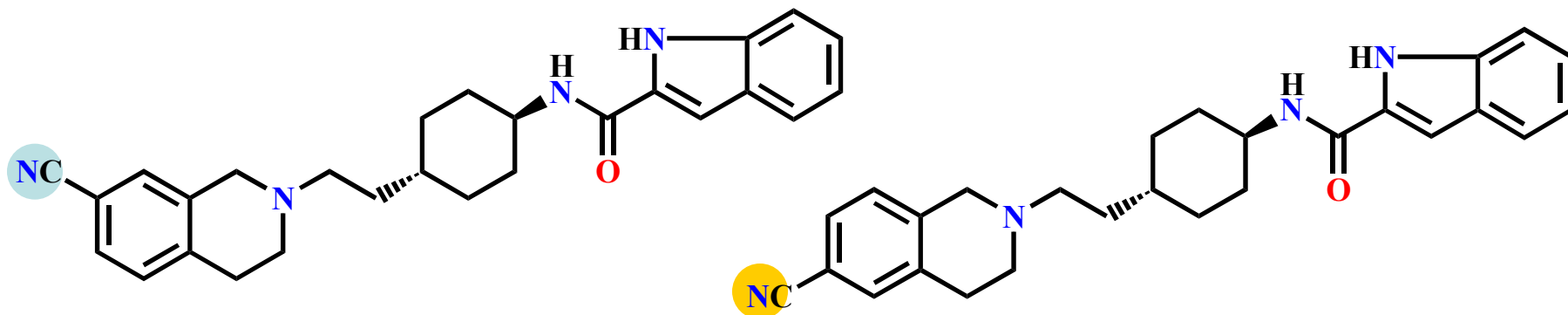


Fluconazole

Substituents varied  
Less toxic

# Reduzindo toxicidade de fármacos

Varying substituent position  
• Dopamine antagonists



Inhibits P450 enzymes

No inhibition of P450 enzymes

# Pró-fármacos

## Definição

Compostos inativos que são convertidos a compostos ativos dentro do corpo.

## Usos

- Melhorar a permeabilidade da membrana
- Prolongar atividade
- Mascaram toxicidade e efeitos colaterais
- Variar a solubilidade aquosa
- Alvos
- Aumentar a estabilidade química
- 'Sleeping agents'

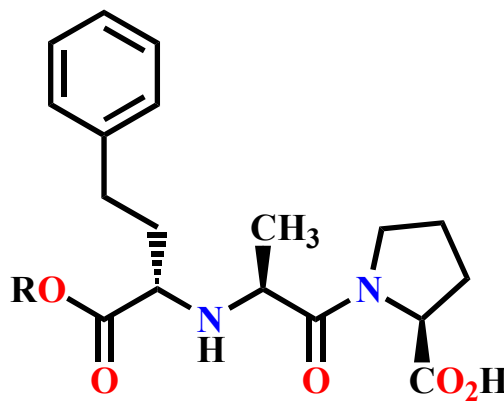
# Pró-fármacos: melhorando permeabilidade na membrana

## Ésteres

- Utilizado para mascarar ácidos carboxílicos ionizáveis ou polares
- Hidrolisado no sangue por esterases
- Empregado quando o ácido carboxílico faz-se necessário para ligação ao sítio ligante
- Grupo de saída (álcool) deveria idealmente ser não tóxico

## Exemplos

Enalapril for enalaprilate (antihypertensive)

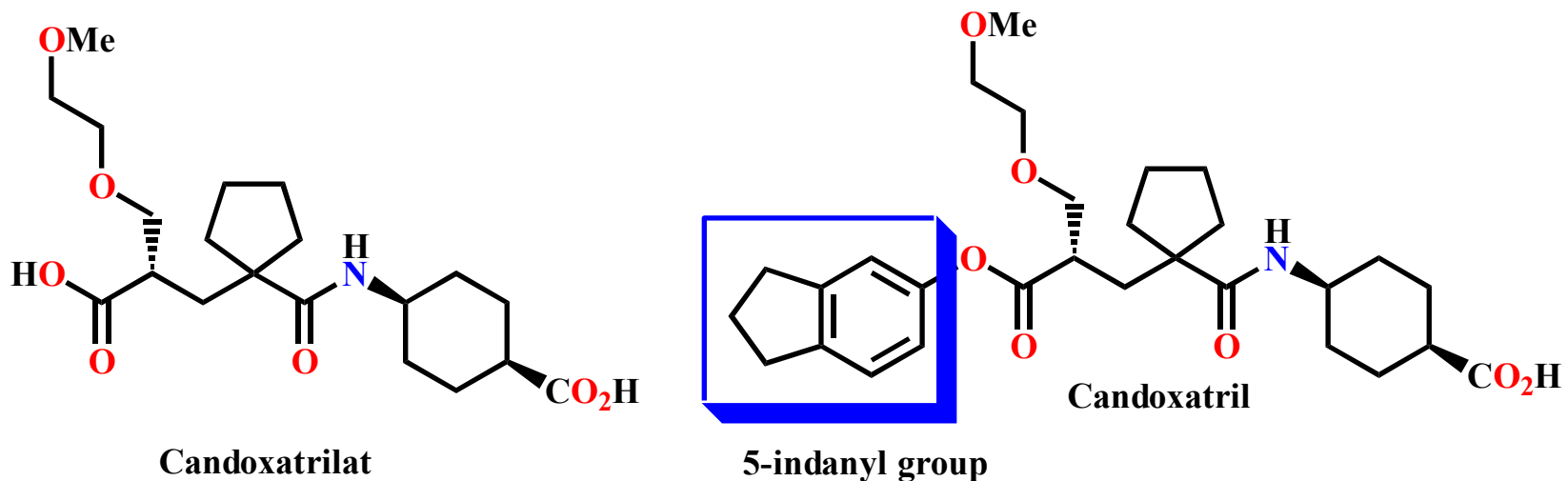


R=Et Enalapril  
R=H Enalaprilat

# Pró-fármacos: melhorando permeabilidade na membrana

## Exemplos

### Candoxatril para Candoxatrilat (inibidor de protease)



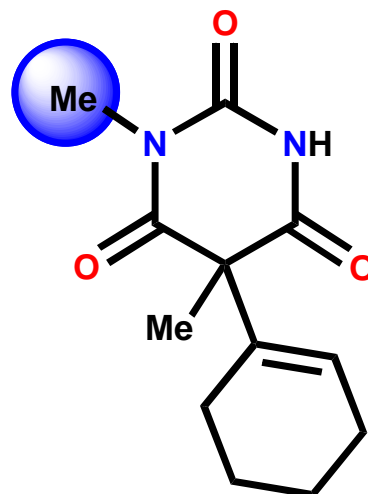
- A variação do ester altera a velocidade de hidrólise
- Grupos retiradores de elétrons aumentam a velocidade de hidrólise (ex. 5-indanil)
- Grupo de saída (5-indanol) não é tóxico

# Pró-fármacos: melhorando permeabilidade na membrana

## N-Metilação de aminas

- Utilizado para reduzir polaridade aminas
  - Demetilado no fígado
- Dificuldades de controle do tempo de efeito

## Hexobarbitone (Exemplos)

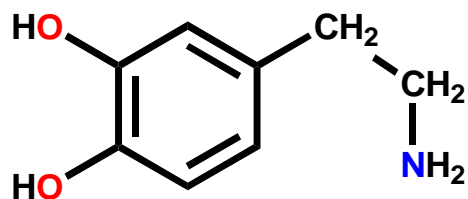


# Pró-fármacos: melhorando permeabilidade na membrana

## Estratégia de cavalo de Tróia

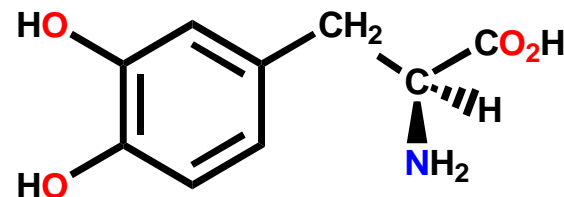
- Pró-droga planejada para mimetizar bloco de construção biossintético
- Transportado através da membrana celular por proteínas de transporte

## Levodopa e dopamine (Exemplo)



### Dopamine

- Empregado no tratamento de doença de Parkinson
- Muito polar para atravessar a membrana celular e BH

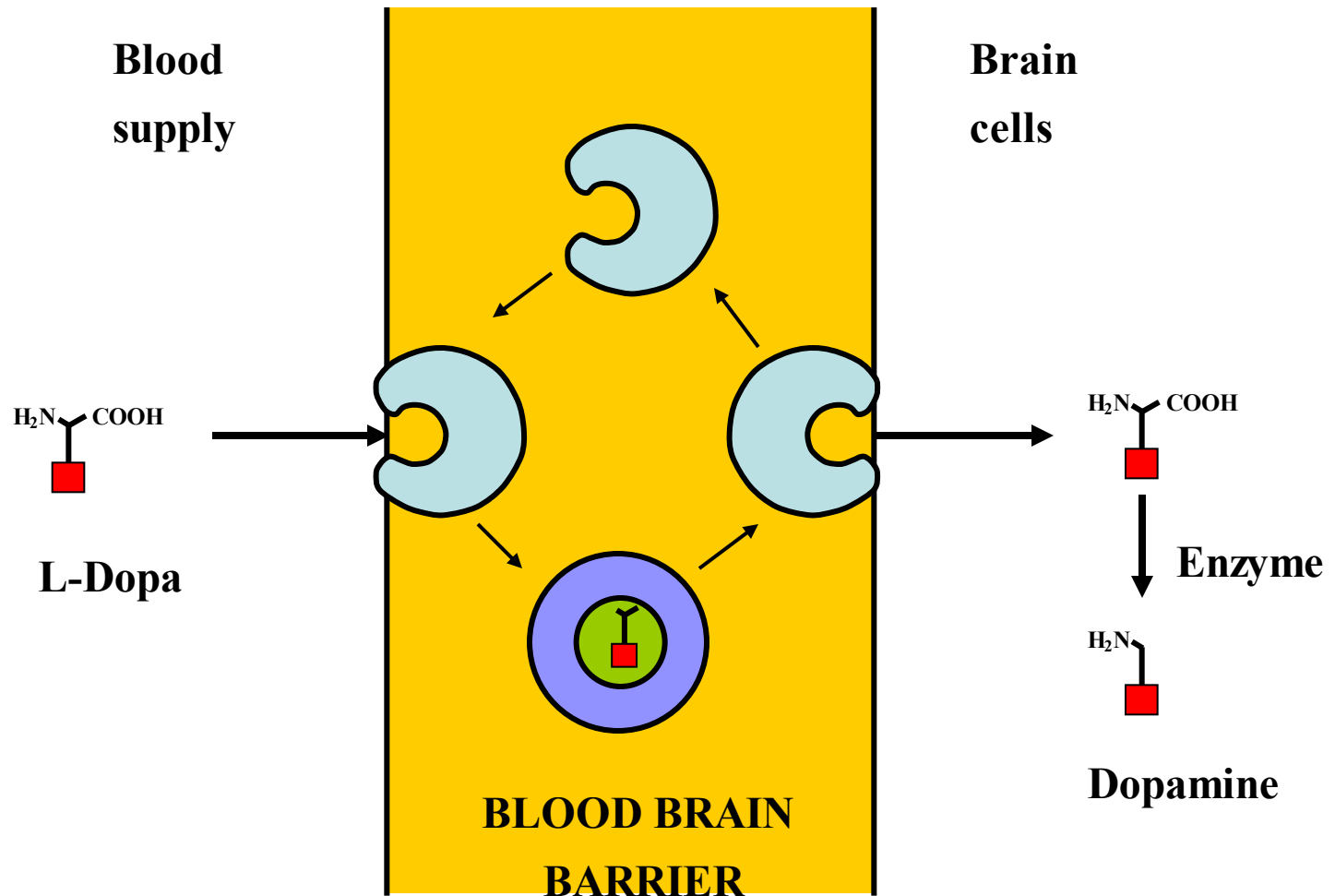


### Levodopa

- Aminoácido mais polar
- Carregado através das membranas celulares por proteínas transportadoras de aminoácidos
- Descarboxilado na célula em dopamine



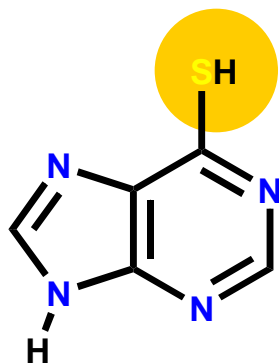
# Pró-fármacos: melhorando permeabilidade na membrana



# Pró-fármacos capazes de prolongar atividade

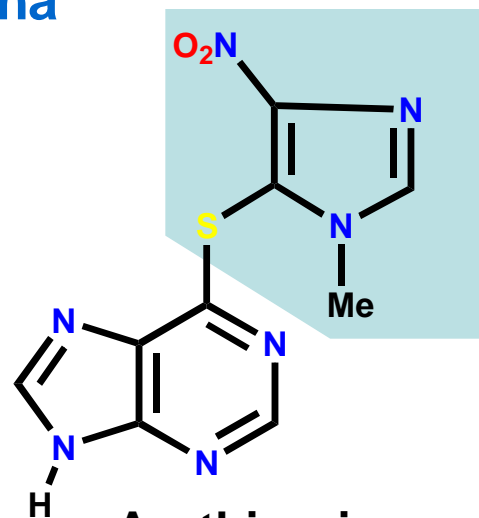
Mascarar grupos polares  
Reduz velocidade de excreção

Exemplo: Azatioprina / 6-mercaptopurina



6-Mercaptopurine

Supressor de resposta de  
imunidade e doença de Chron  
Tempo de vida curto  
Eliminado muito rapidamente

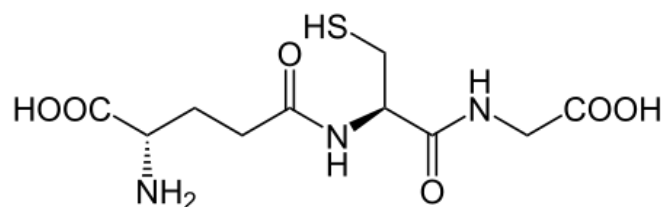
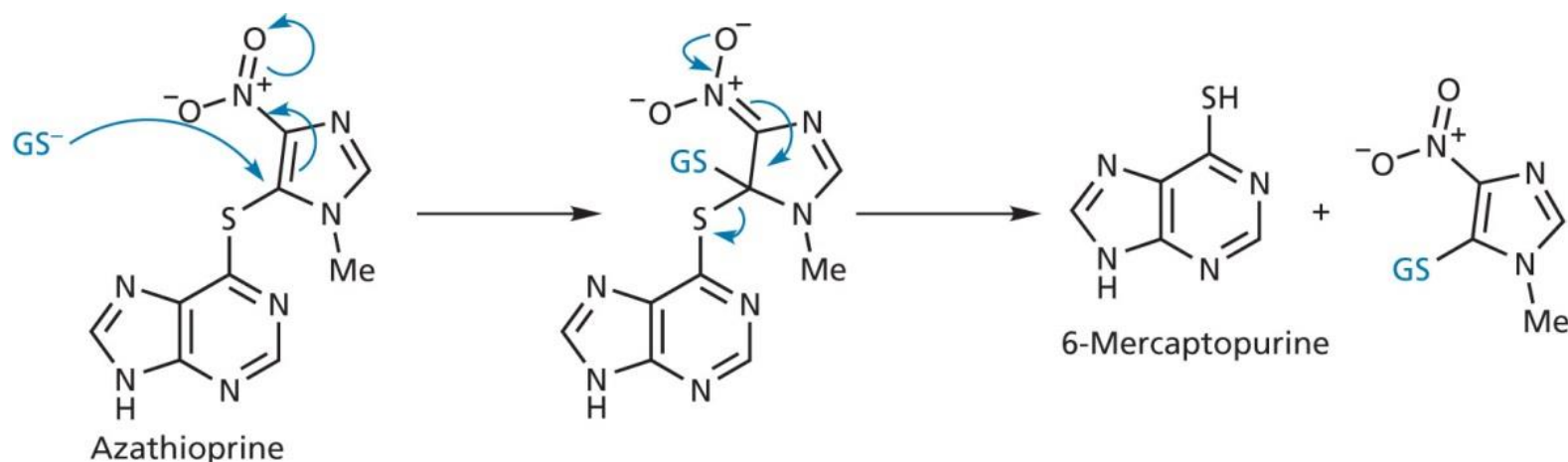


Azathioprine

Conversão lenta para 6-  
mercaptopurina  
Tempo de vida mais longo

# Pró-fármacos capazes de prolongar atividade

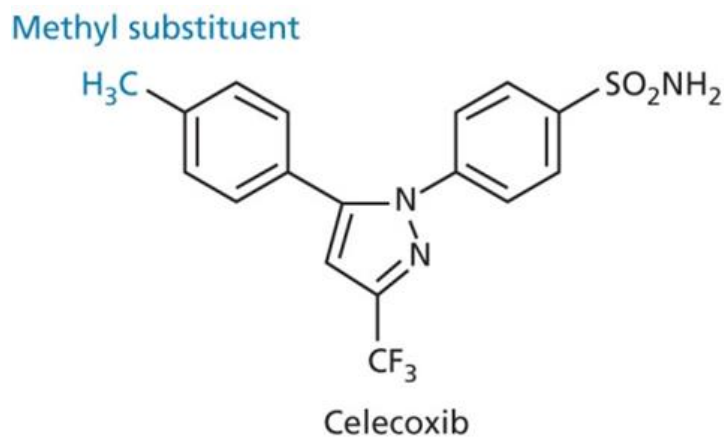
**Mascarar grupos polares**  
**Reduz velocidade de excreção**



**glutathiona**

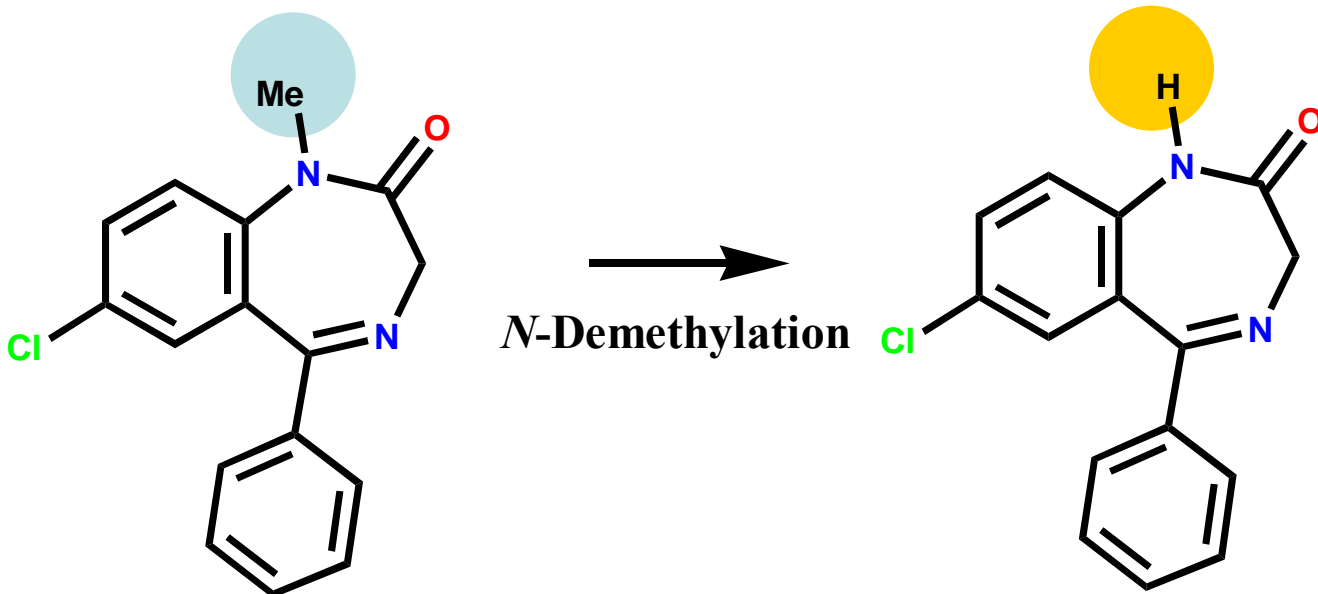
Por que a 6-mercaptopurina é melhor grupo de saída que a glutathiona?

**Exercício:** celecoxib é um inibidor seletivo de COX-2 que possui um grupo metila substituído em uma das fenilas. É conhecido que a atividade inibitória aumenta se este grupo metila não está presente, ou se é substituído por um cloro. Porém, nenhum desses análogos foi utilizado clinicamente. Sugira uma explicação.



# Pró-fármacos capazes de prolongar atividade

Exemplo: Valium / nordazepam



Valium

Nordazepam

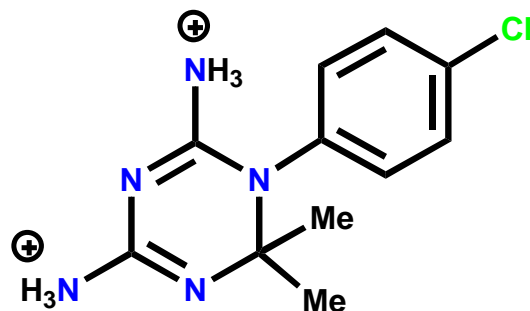
Diazepam (Valium) apresenta tempo de vida mais longa do que Nordazepam sendo uma boa alternativa para este.

# Pró-fármacos capazes de prolongar atividade

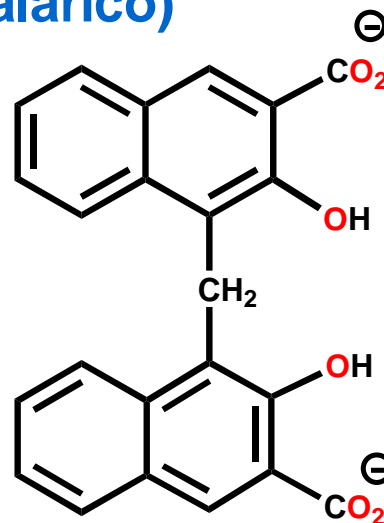
## Adição de grupos hidrofóbicos

- Droga concentrada em tecidos adiposos
- Remoção lenta do grupo hidrofóbico
- Passagem lenta para o sistema sanguíneo

## Exemplo: cicloguanil pamoate (antimalárico)



Cycloguanil

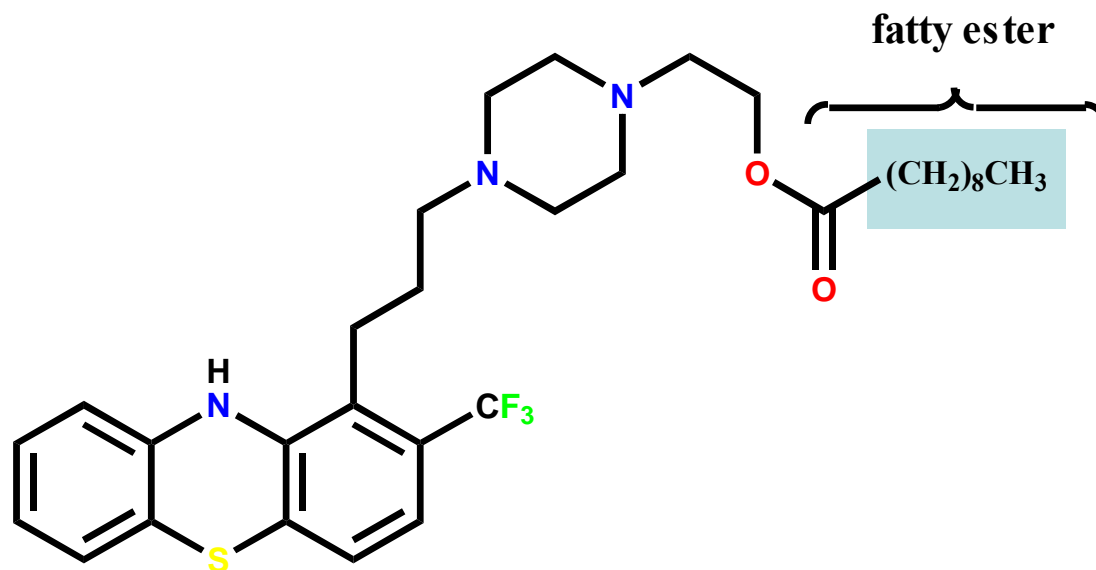


Pamoate  
Lipofilico

# Pró-fármacos capazes de prolongar atividade

## Adição de grupos hidrofóbicos

Exemplo: ésteres hidrofóbicos da flufenazina (antipsicótico)

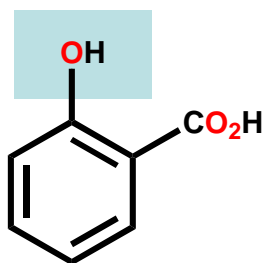


- Administrado por injeção intramuscular
- Concentrado no tecido gorduroso
- Passagem lenta para o sistema sanguíneo
- Rapidamente hidrolisado no sistema sanguíneo

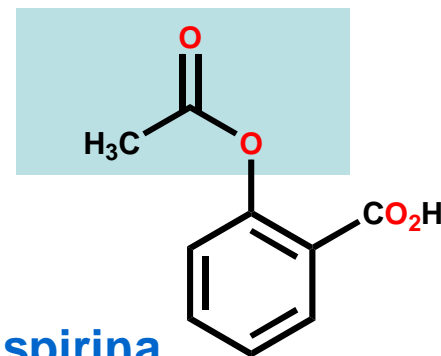
# Pró-fármacos capazes de mascarar toxicidade e efeitos colaterais

- Mascarar grupos responsáveis pela toxicidade/efeitos colaterais
- Empregado quando grupos são importante para atividade

## Exemplo: Aspirina / ácido salicílico



Ácido Salicílico



Aspirina

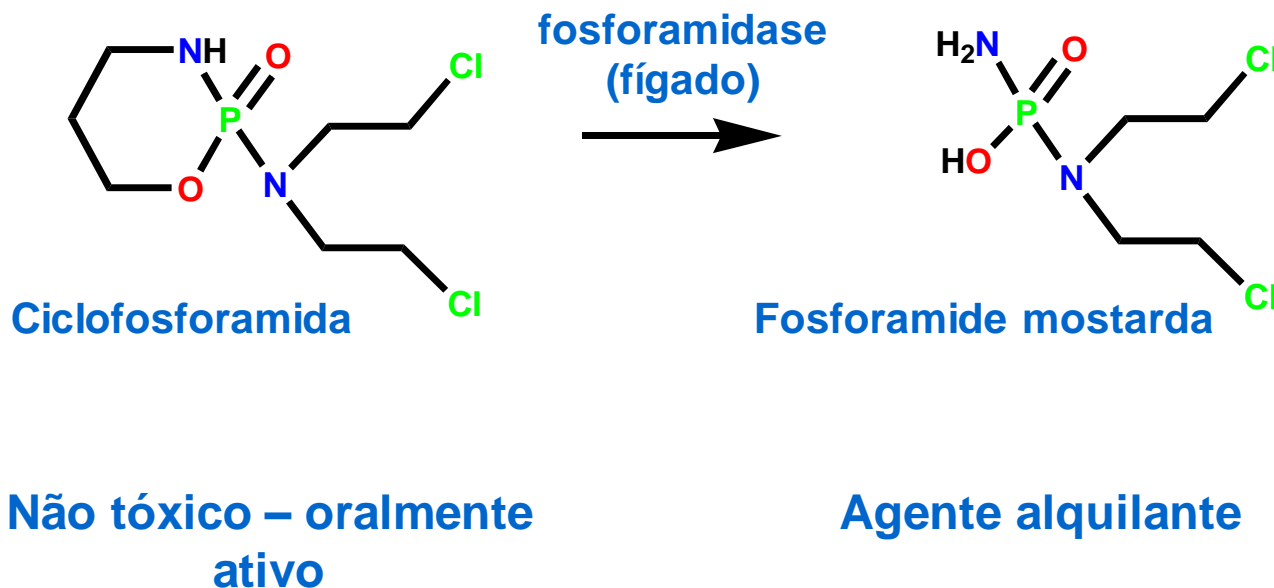
- Analgésico
- Causa úlceras estomacais devido ao grupo fenol

- Fenol é mascarado pelo ester
- Hidrolisado por esterases no sangue



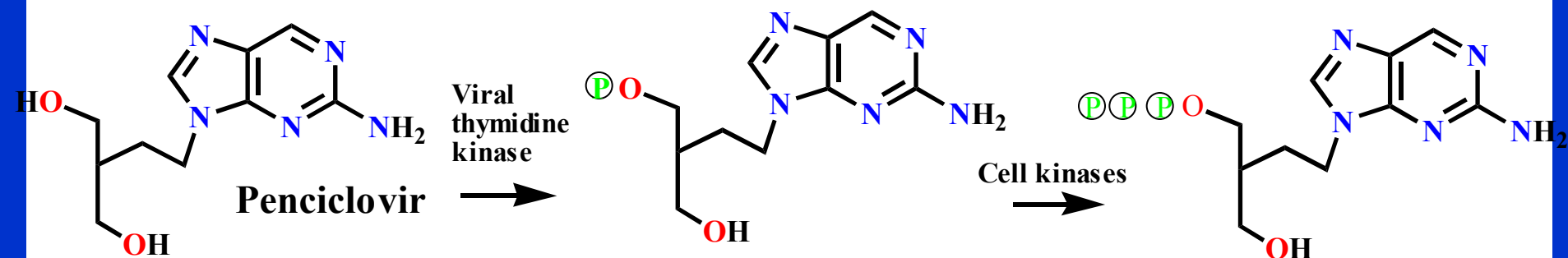
# Pró-fármacos capazes de mascarar toxicidade e efeitos colaterais

Exemplo: Ciclofosforamida / fosforamide mostarda (antineoplásico)



# Pró-fármacos capazes de mascarar toxicidade e efeitos colaterais

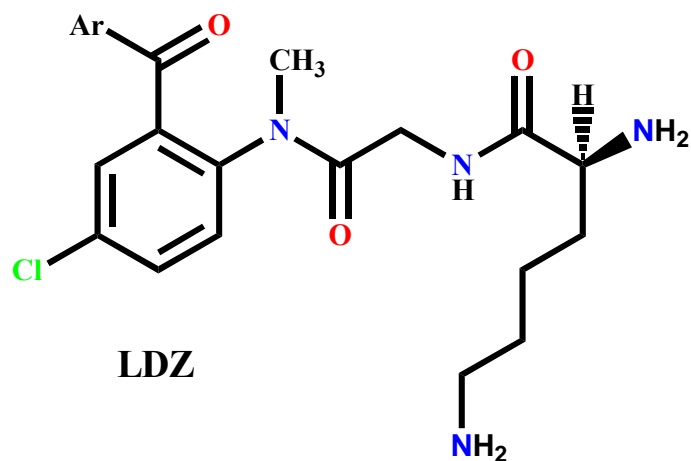
## Exemplo: antivirais



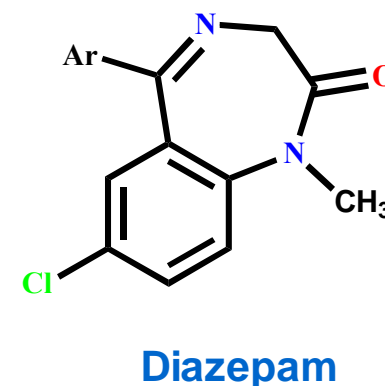
- Primeira fosforilação requer timidina quinase viral
- Somente ativado em células infectadas por vírus
- Não-tóxico frente a células não infectadas

# Pró-fármacos capazes de mascarar toxicidade e efeitos colaterais

Exemplo: LDZ para formar diazepam



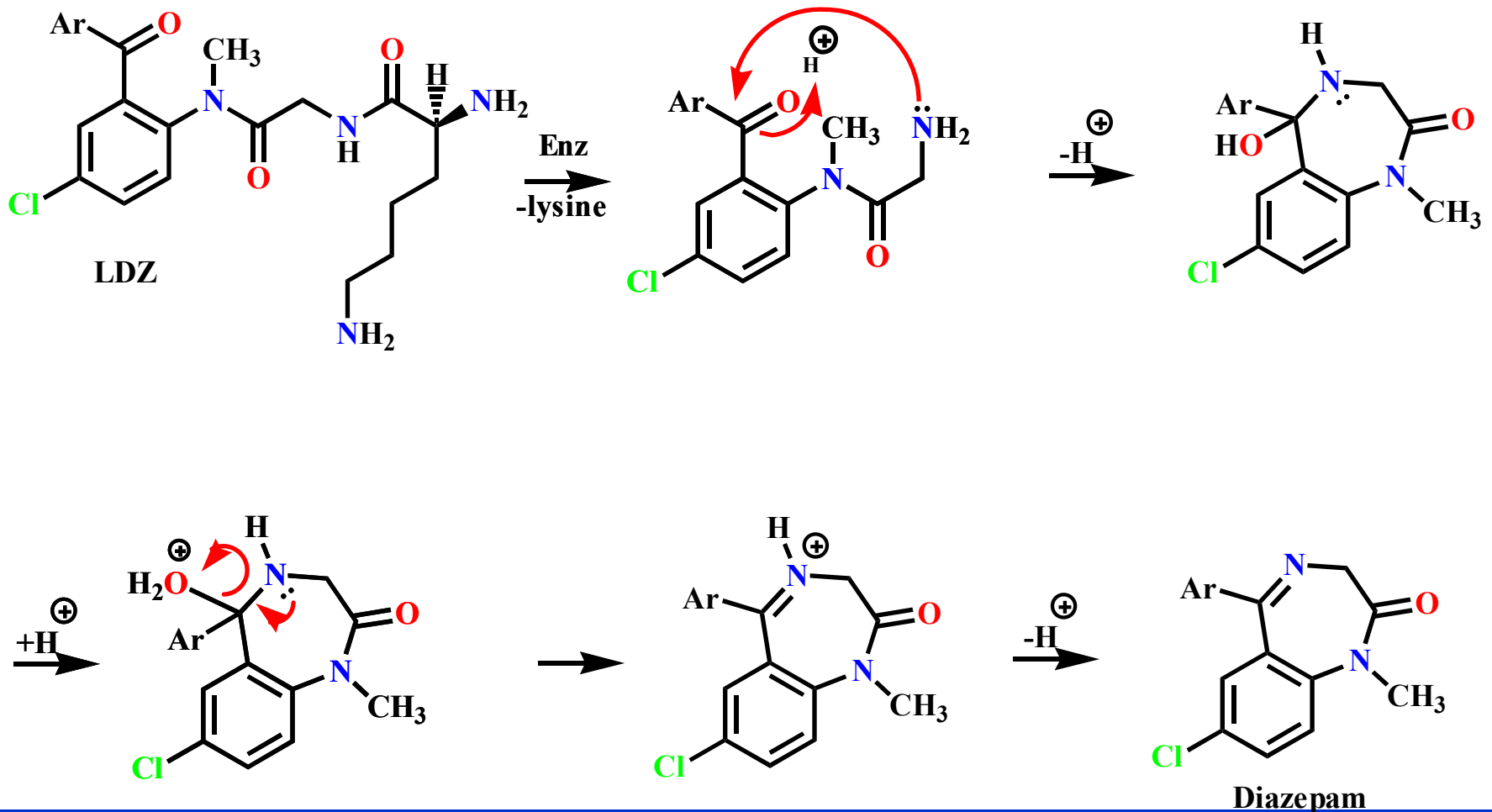
a) Aminopeptidase  
b) Ciclização



Eveita o efeito colateral de  
sonolência do diazepam

# Pró-fármacos capazes de mascarar toxicidade e efeitos colaterais

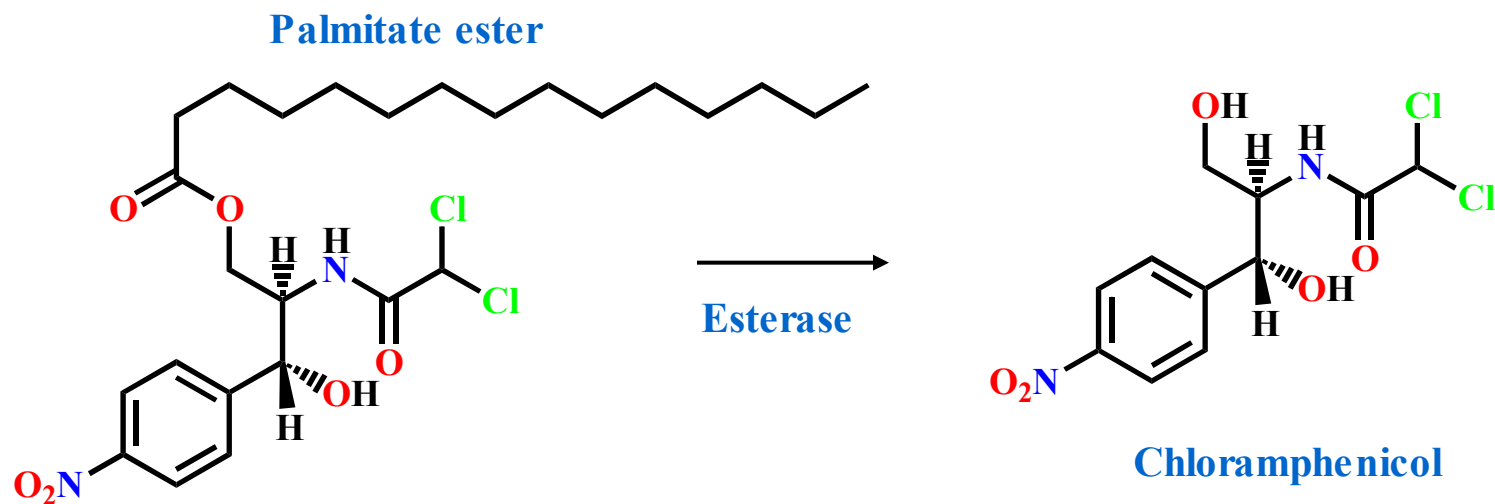
## Mecanismo de ativação



# Pró-fármacos capazes de mascarar efeitos adversos - gosto

- Utilizado para drogas orais que apresentam gosto ruim
- Menos solúveis na língua
- Menos repulsivos em termos de gosto

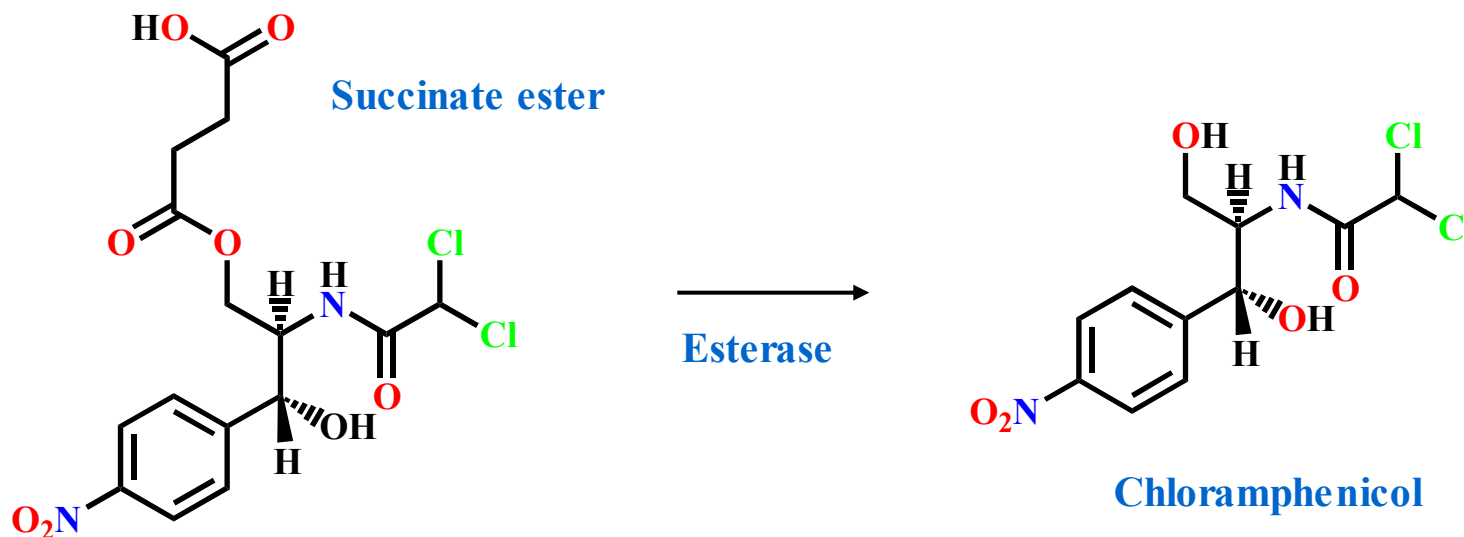
**Exemplo: ester palmítico do cloramfenicol (antibiótico)**



# Pró-fármacos capazes de aumentar solubilidade aquosa

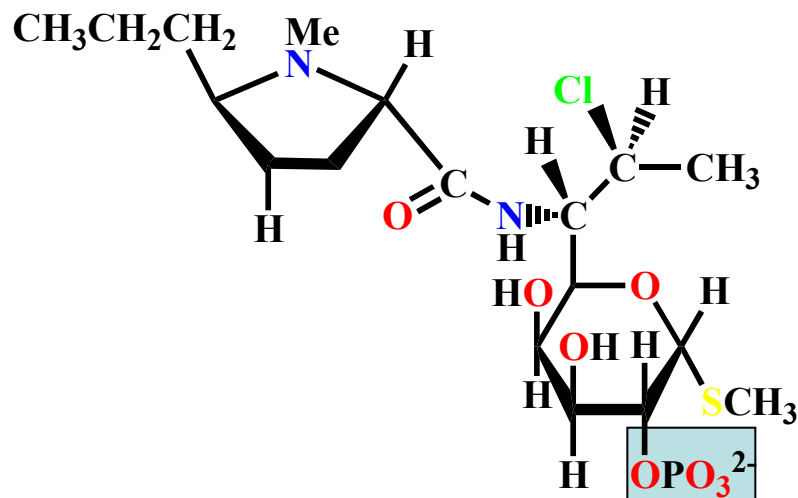
- Frequentemente utilizado para drogas i.v.
- Permite maiores concentrações e menores volumes de dose.
- Pode diminuir dor no local de injeção.

## Exemplo: ester succínico do cloramfenicol (antibiótico)



# Pró-fármacos capazes de aumentar solubilidade aquosa

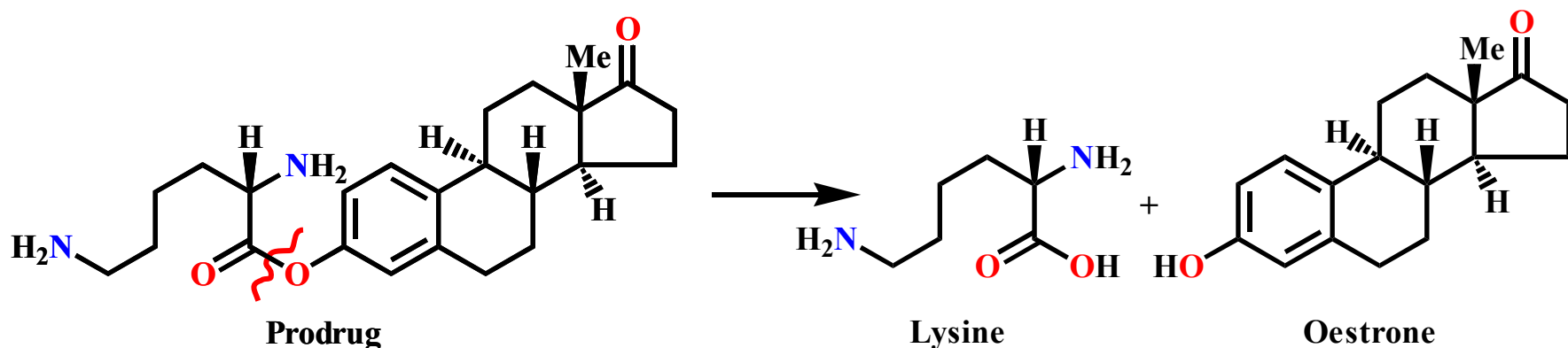
Exemplo: ester de fosfato da clindamicina (antibacteriano)



Less painful on injection

# Pró-fármacos capazes de aumentar solubilidade aquosa

## Exemplo: Lisine ester da estrona

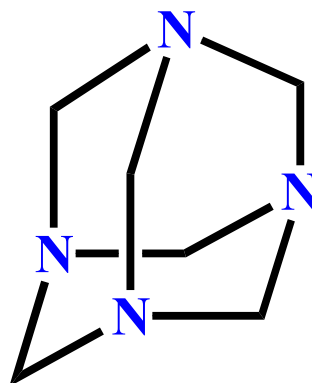


- Ester de lisina da estrona apresenta melhor absorvidade oral do que a estrona
- Aumento da solubilidade aquosa e prevenção de formação de glóbulos gordurosos no intestino
- Melhor interação com a parede do intestino
- Hidrolisa-se no sangue liberando estrona e o amino ácido não tóxico lisina



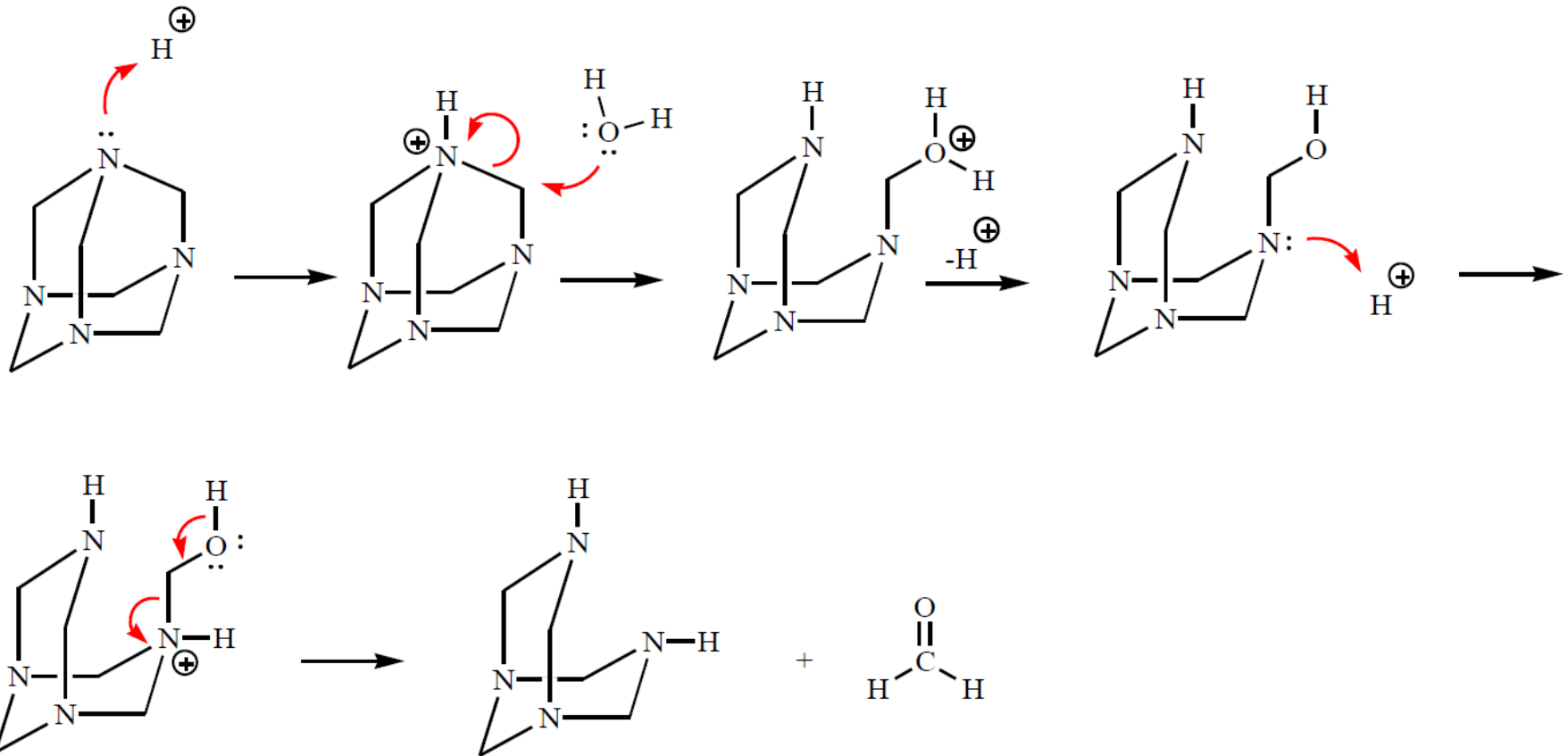
# Pró-fármacos capazes de transformarem-se em outros fármacos

## Exemplo: Hexamina



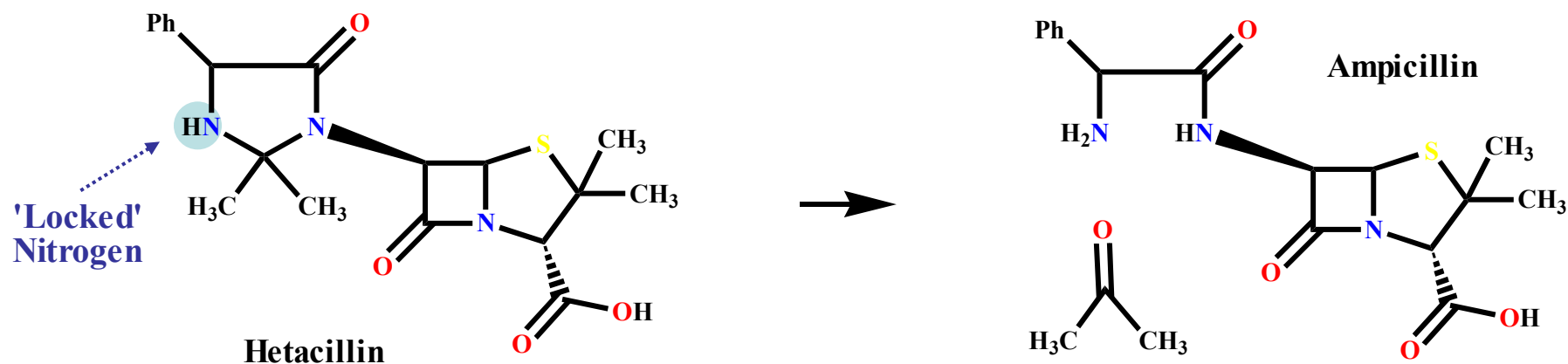
- Estável e inativo em  $\text{pH} > 5$
- Estável em  $\text{pH}$  sanguíneo.
- Utilizado para infecções urinárias onde  $\text{pH} < 5$
- Degrada-se em  $\text{pH} < 5$  formando formaldeído (agente antibacteriano)

**Exercício:** proponha o mecanismo de formação de formaldeído em meio ácido



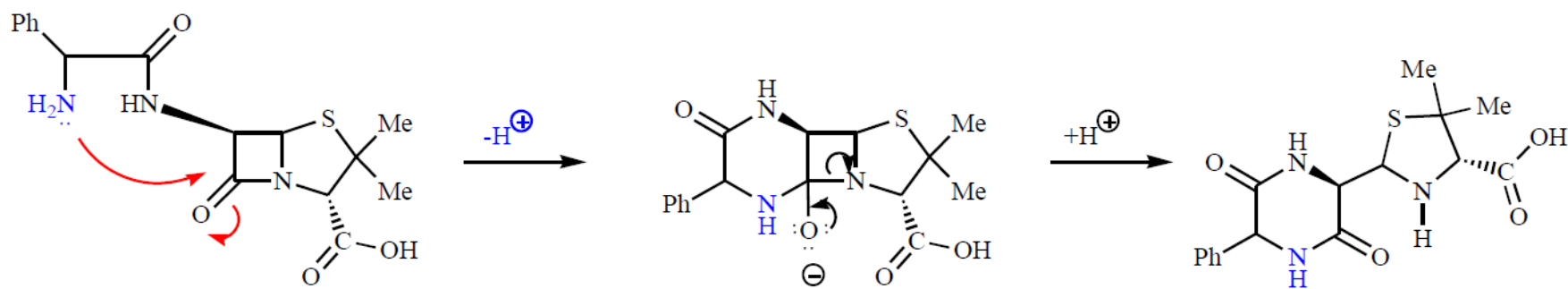
# Pró-fármacos capazes de aumentar estabilidade química

Exemplo: Hetacilina para ampicilina



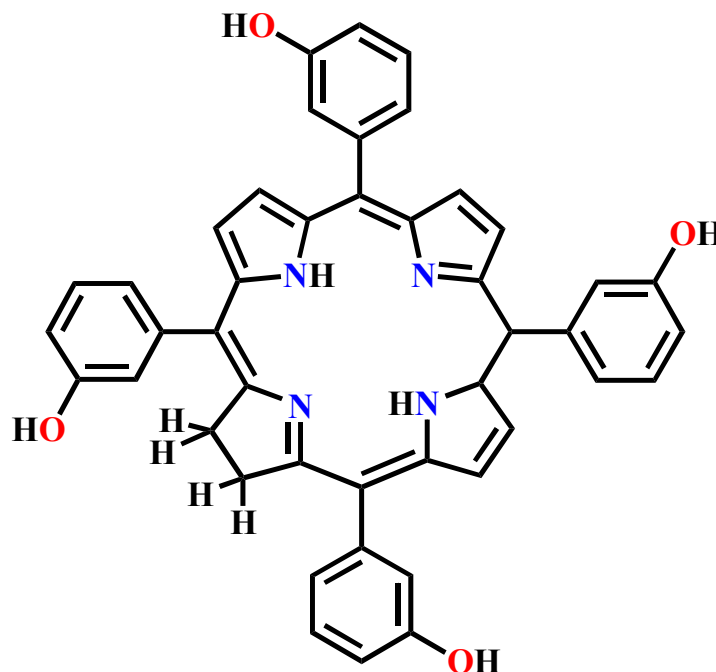
- Ampicilina é quimicamente instável em solução aquosa devido ao grupo  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> que ataca o anel  $\beta$ -lactâmico.
- Átomo de nitrogênio na heteracilina está “preso” pelo anel heterocíclico

**Exercício:** proponha o mecanismo de degradação da ampicilina.



# Pró-fármacos ativados por influências externas – soporíferos

**Exemplo: terapia fotodinâmica - Foscan**



- Inativado acumula nas células
- Ativado pela luz – método utilizado para identificar células tumorais
- Foscan é excitado e reage com oxigênio para produzir oxigênio singlete tóxico
- Destruição celular é causada por oxigênio singlete

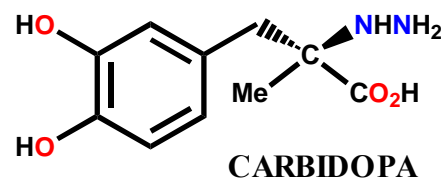
# Sinergismo

Drogas que atuam em sinergismo com outras sendo benéficas em termos de atividade ou propriedades farmacocinéticas de outra droga.

# Drogas “sentinelas”

Droga adicionada para proteger outra droga

## Exemplo: Carbidopa



- Carbidopa protege L-dopa
- Inibe a enzima decarboxilase no suplemento sanguíneo periférico
- É polar e não atravessa a barreira hematoencefálica
- Não possui efeito na decarboxilação da L-Dopa no CNS
- Doses menores de L-dopa podem ser administradas – menores efeitos colaterais

**Outros exemplos: ácido Clavulínico e candoxatril**

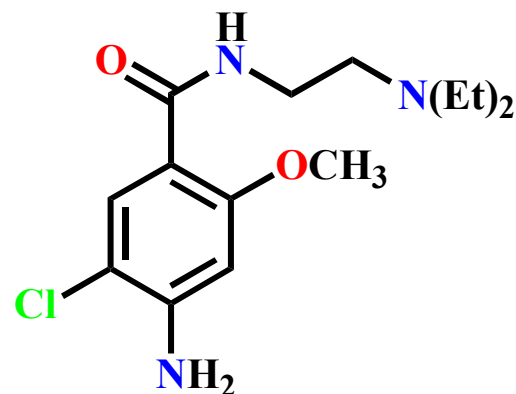
# Fixando uma droga em seu sítio de ação

Exemplo: adrenalina e procaína (anaestésico local)

- Adrenalina constribe vasos sanguíneos na área de injeção
- Procaína permanece na área de injeção

## Melhorando absorção

Exemplo: Metoclopramida



- Administrada com analgésicos no tratamento de enxaqueca
- Aumento da motilidade gástrica resultando em rápida absorção do analgésico
- Leva ao alívio mais rápido da dor



# PEPTIDOMIMÉTICOS

# Peptídeos como Fármacos

- Peptídeos e proteínas agem como neurotransmissores e hormônios
- Compostos líderes/protótipos importantes no planejamento de drogas
- Drogas resultantes são conseqüentemente “tipo peptídeo”

## Desvantagens de fármacos peptídicos

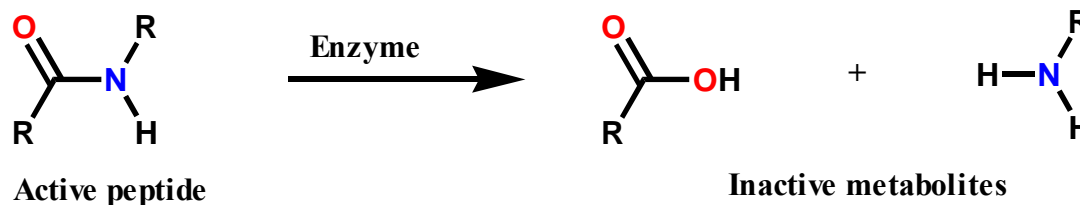
- Propriedades farmacocinéticas são frequentemente insatisfatórias
- Susceptíveis a enzimas metabólicas e digestivas
- Absorção baixa a partir do trato digestivo
- Dificuldade de atravessar membranas celulares
- Baixa solubilidade aquosa
- Perda de atividade oral
- Bio-disponibilidade baixa

# Peptidomiméticos

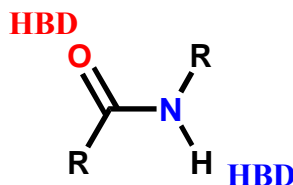
- Modificar fármacos peptídicos para torná-los com menor caráter peptídico
- Aumento da resistência frente a enzimas digestivas e metabólicas
- Aumento da solubilidade aquosa
- Aumento da absorção oral e biodisponibilidade

# Estratégia – Modificando uma ligação peptídica susceptível

Algumas ligações peptídicas são mais disponíveis para serem hidrolisadas por enzimas

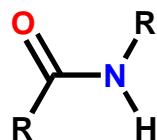


- Substituí-la por grupos funcionais mais estáveis
- Grupo funcional deve mimetizar características importantes da ligação peptídica alvo - bio-isóstero
- Ligações peptídicas são planares
- Ligações peptídicas podem participar em ligação-H com o sítio ligante

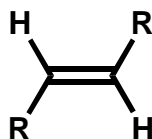


# Estratégia – Modificando uma ligação peptídica susceptível

## Exemplos de bio-isósteros possíveis



Peptide

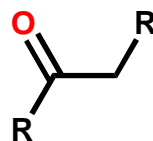


Alkene

- Alcenos possuem planaridade similar a da ligação peptídica
- Incapaz de participar em ligação de hidrogênio

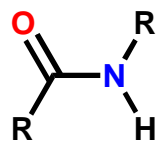


Peptide

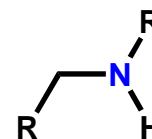


Ketone

- Cetona mantém o oxigênio carbonílico (HBA)
- Não possui HBD
- Perda de planaridade
- Aumento da flexibilidade

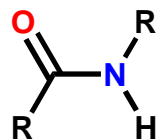


Peptide



Amine

- Amina mantém NH (HBD)
- Não possui O HBA
- Perda de planaridade
- Aumento da flexibilidade



Peptide

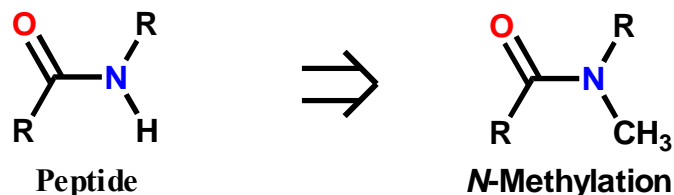


Thioamide

- Tioamida possui planaridade similar a da ligação peptídica
- Apresenta NH (HBD)
- Ausência do grupo carbonílico (HBA)

# Estratégia – Distinguindo uma ligação peptídica

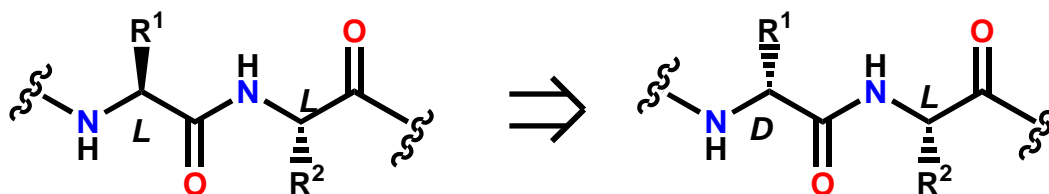
## N-Metilação



- Planaridade da ligação peptídica é mantida
- Oxigênio carbonílico é mantido como HBA
- Grupo *N*-metil age como uma barreira estérica bloqueando enzimas digestivas e metabólicas
- Ausência de N-H (HBD)
- Deletério se a ligação N-H (HBD) é importante para interação com o sítio ligante
- Positivo se a ligação N-H (HBD) forma ligações importantes com enzimas digestivas ou metabólicas

# Estratégia – Modificando estereoquímica

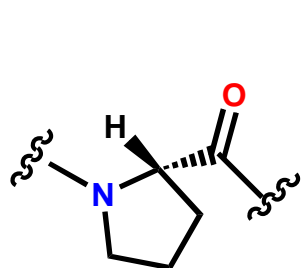
## Invertendo um centro assimétrico



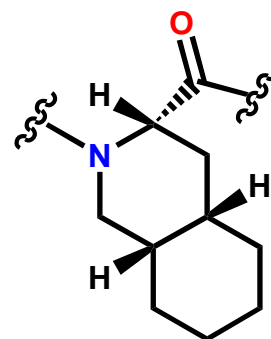
Modificar um L-aminoácido por um D-aminoácido. Lembrando que os aminoácidos naturais são quase exclusivamente L. Ou seja, substituir por um D-aminoácido geralmente envolve utilização de reagentes muito mais caros.

- Aminoácidos não naturais não são reconhecidos por enzimas digestivas ou metabólicas.
- Cadeia lateral ou residual é incapaz de ligar-se ao sítio ligante
- Estabilizar um ligação peptídica vizinha
- Pode não ser conhecido pelo sítio ligante alvo

# Estratégia – Introduzindo resídeos não naturais



L-Proline



Decahydroisoquinoline ring

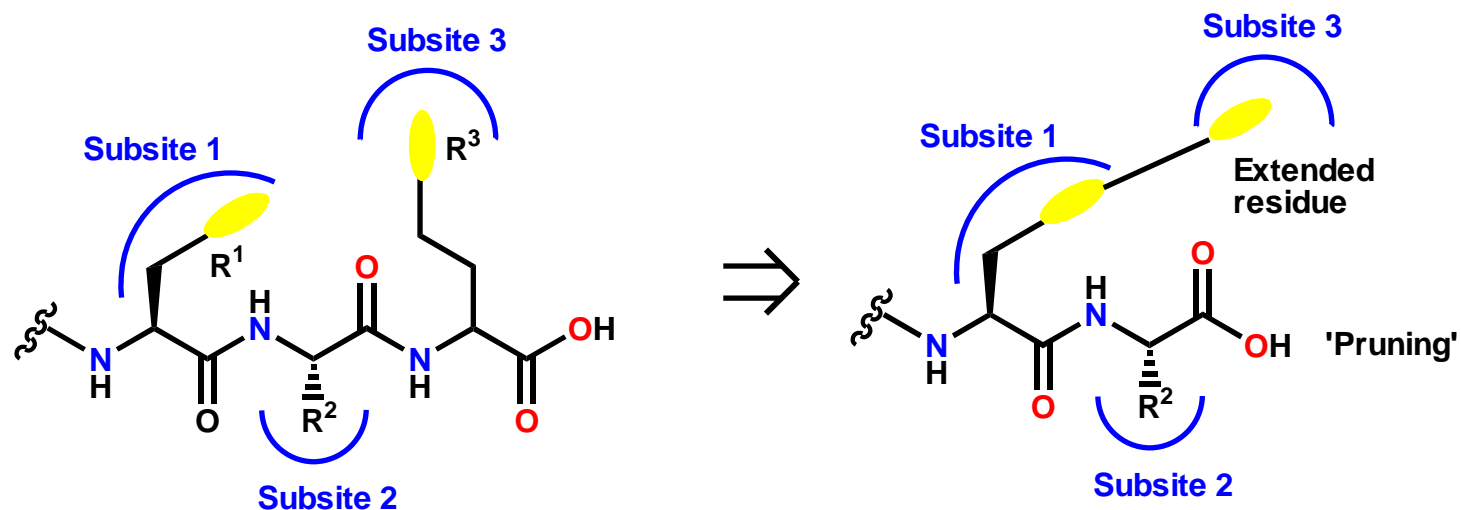
Ex.: Saquinavir - antiviral

Aumento das interações ligantes

- Modificar uma cadeia lateral de um aminoácido por uma cadeia lateral não natural
- Cadeia lateral acaba não sendo reconhecida por enzimas digestivas ou metabólicas
- Pode ser planejado para formar ligações importantes com o sítio ligante (aumento de estabilidade)
- Aumenta a atividade e seletividade

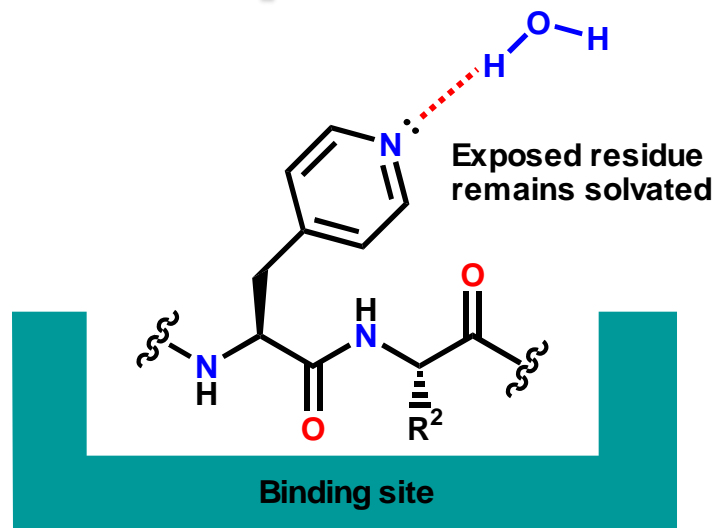


# Estratégia – Extendendo cadeias laterais



- Extender uma cadeia lateral para possibilitar que ligações ocorram em dois sítios ligantes
- Permite truncar e reduzir massa molecular
- Pode levar a melhor biodisponibilidade oral
- Pode ser planejado para formar interações importantes com o sítio ligante (aumento da estabilidade)
- Aumento da atividade e seletividade

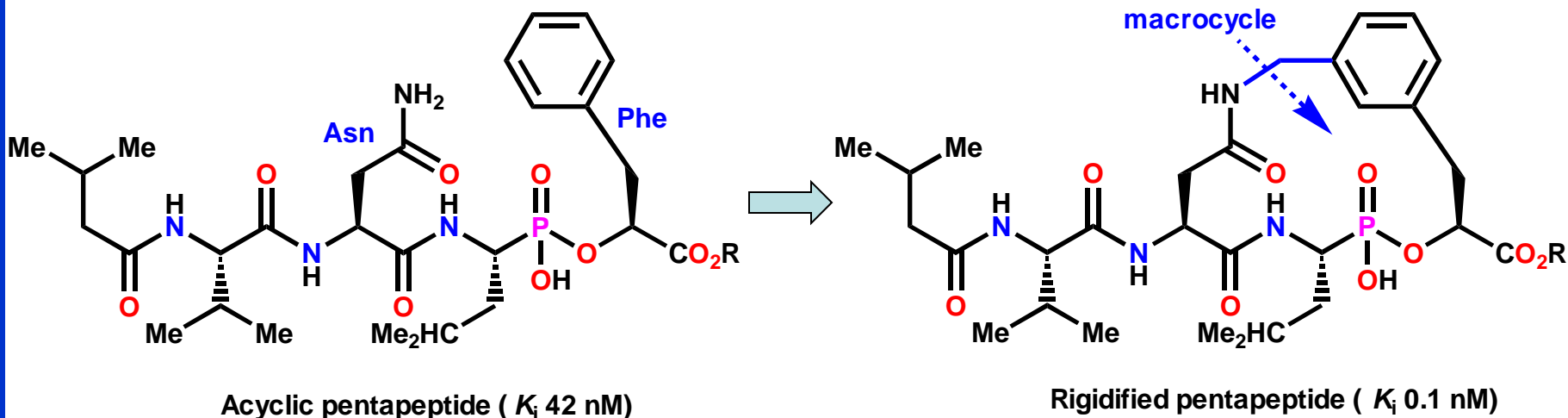
# Estratégia – Introduzindo grupos polares



- Introduzir cadeias laterais não naturais contendo grupos polares
- Grupos polares é solvatado e aumenta a solubilidade aquosa
- Grupos polares podem sobressair a partir do sítio ligante
- Permanecer solvatado – sem penalidades energéticas devido a desolvatação
- Pode levar a melhor biodisponibilidade oral

# Estratégia – Rigidificação estrutural

- Flexibilidade está relacionada a baixa biodisponibilidade oral – possibilidade de formação de vários confôrmeros contendo energia semelhante.
- Introduzir anéis que não permitam rotação. Criação de sistemas rígidos.



# Melhorando Farmacocinética

Exemplo: scaffold Hopping

ACS | Infectious  
Diseases

Letter

pubs.acs.org/journal/aidcbc

## *Onchocerca volvulus* Molting Inhibitors Identified through Scaffold Hopping

Major Gooyit,<sup>†</sup> Tyler L. Harris,<sup>†</sup> Nancy Tricoche,<sup>‡</sup> Sacha Javor,<sup>†</sup> Sara Lustigman,<sup>‡</sup> and Kim D. Janda<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Departments of Chemistry and Immunology and Microbial Science, The Skaggs Institute for Chemical Biology, and The Worm Institute of Research and Medicine, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037, United States

<sup>‡</sup>Lindsley F. Kimball Research Institute, New York Blood Center, New York, New York 10065, United States

Received: February 2, 2015

Published: March 17, 2015

DOI: 10.1021/acsinfecdis.5b00017

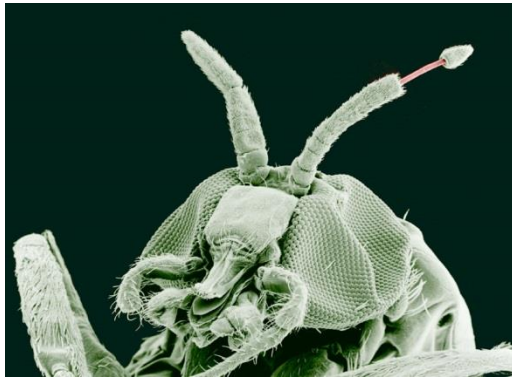
ACS Infect. Dis. 2015, 1, 198–202

**Novo jornal da ACS!**

# Melhorando Farmacocinética

Oncocercose conhecida como doença dos rios ou mal do garimpeiro

18 milhões de pessoas infectadas no mundo, sendo que 99% estão na África. Pacientes frequentemente ficam cegos.



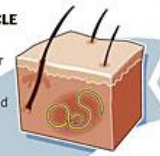
Mosca contendo o parasita na antena

## RIVER BLINDNESS

Onchocerciasis, also known as river blindness, is a parasitic disease caused by tiny worms or "microfilariae" and transmitted by flies. The disease affects an estimated 18 million people worldwide.

### THE DISEASE CYCLE

**2 Infection**  
The larvae enter the host's skin tissue, where they migrate and form nodules, and slowly mature into adult worms



**3 Proliferation**  
New worms form new nodules or find existing nodules and cluster together. Smaller male worms migrate between nodules to mate.



**4 Reproduction**  
After mating, eggs form inside the female worm and develop into microfilariae. A female may produce 1,000 microfilariae per day.



**5 Transport**  
When the infected host is bitten by another fly, microfilariae are transferred from the host to the fly.



**1 Parasitized**  
The insect takes a blood meal from a human. A pool of blood is pumped up into the fly, saliva passes into the pool, and infective Onchocerca larvae pass from the fly into the host's skin.

### Carter Center-Assisted Onchocerciasis Control Programs



Highlighted areas in Africa represent areas where The Carter Center is actively working. The highlighted areas in Latin America represent the 13 remaining foci.

### DISEASE SYMPTOMS

**Eye lesions**  
If microfilariae migrate to the eye, they can cause severe lesions and in some cases blindness.



Microfilariae in the eye are actually about the size of the period at the end of this sentence.

**Skin lesions**  
Many thousands of microfilariae migrate in the upper layers of the skin. When the microfilariae die, they cause skin rashes, lesions, intense itching and skin depigmentation.



Sources: World Health Organization, Centers for Disease Control; Map: The Carter Center

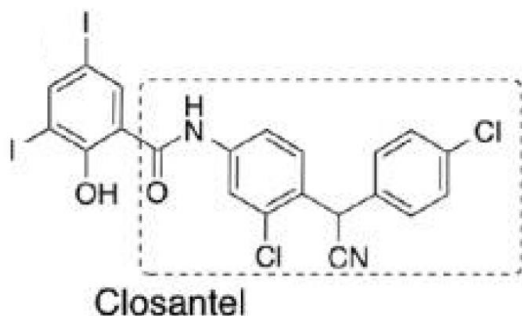
ALBERTO CUADRA : CHRONICLE

Não há remédio eficaz para o tratamento da doença. Quando as larvas tornam-se adultas (forma contagiosa), anti-parasitários não funcionam.

# Melhorando Farmacocinética

Parasita passa por vários estágios até maturação adulta (forma infecciosa), sendo o estágio L3 para L4 o de maior importância.

Este estágio é dependente de uma quitinase (OvCHT1 - enzima capaz de quebrar ligações glicosídicas e quitina) comum em organismos que necessitam re-estruturar sua própria quitina (parede celular).



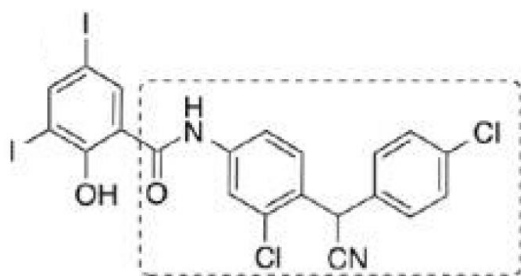
**Closantel foi identificado como sendo um potente inibidor da enzima OvCHT1**

$$IC_{50} = 1.60 \pm 0.08 \mu\text{M}$$

OvCHT1

# Melhorando Farmacocinética

## Resultados preliminares da estrutura



Closantel

$$IC_{50} = 1.60 \pm 0.08 \mu\text{M}$$

OvCHT1

diiodosalicilato ancora closantel no sítio ligante.

4-(clorofenil)acetoneitrila, 5-cloro-2-etilanilina formam interações de van der Waals.

REA: remoção do p-Cl no anel terminal resultou em decréscimo de 3X na potência. Grupos fenólicos não são cruciais para atividade.

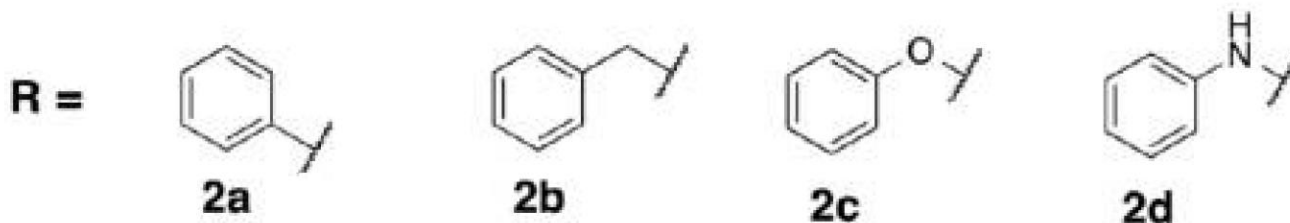
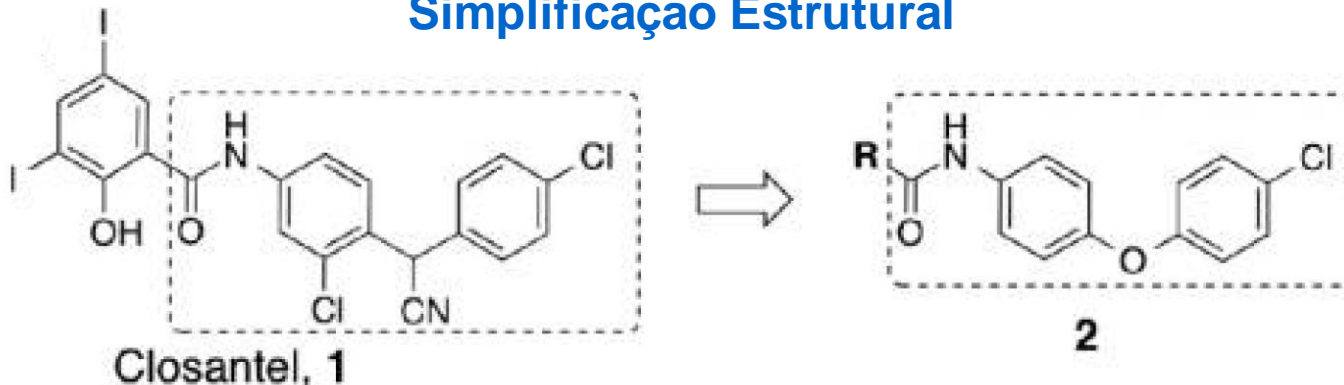
diiodosalicilato provavelmente interage a partir de contatos hidrofóbicos não específicos com o sítio ativo sendo, portanto, capaz de sofrer modificação por fragmento e manipulação.

# Melhorando Farmacocinética

Ausência de estrutura cristalográfica closantel-OvCHT1

Estudos de docagem indicaram que ureia e oxadiazol poderiam ocupar uma posição extra no sítio ativo da quitinase (OvCHT1) não ocupada pelo closantel

## Simplificação Estrutural



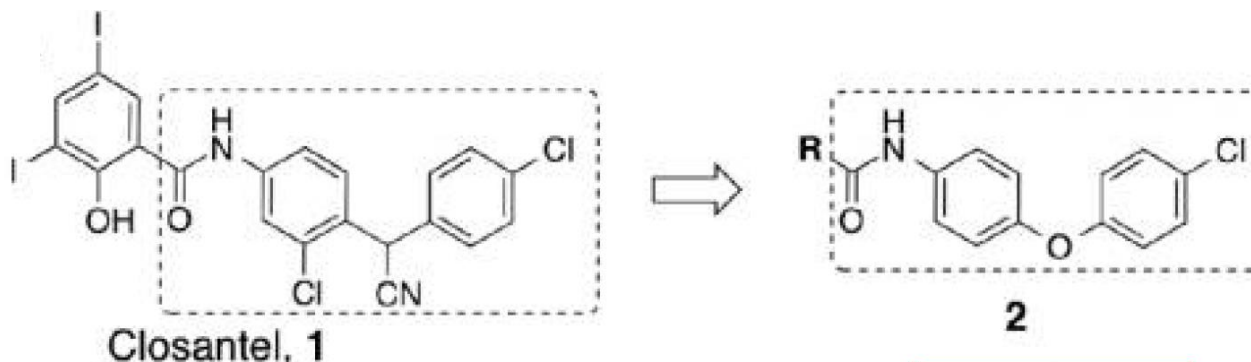
Análogo ureia

IC<sub>50</sub> em 5  $\mu$ M (OvCHT1)

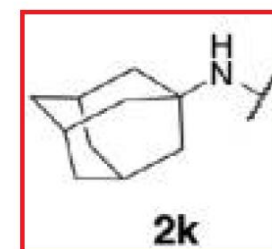
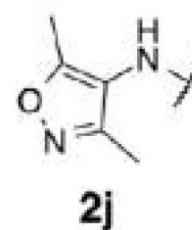
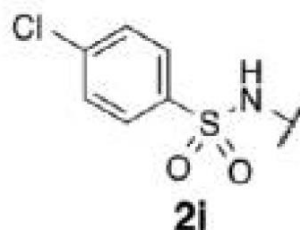
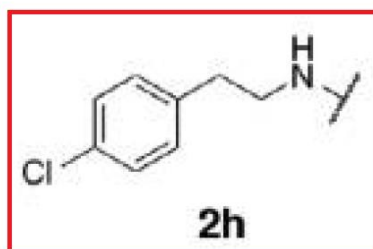
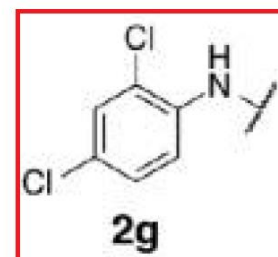
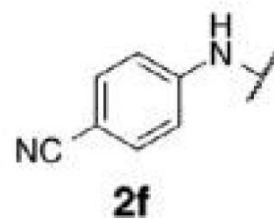


# Melhorando Farmacocinética

Focando em análogos de uréias



R =

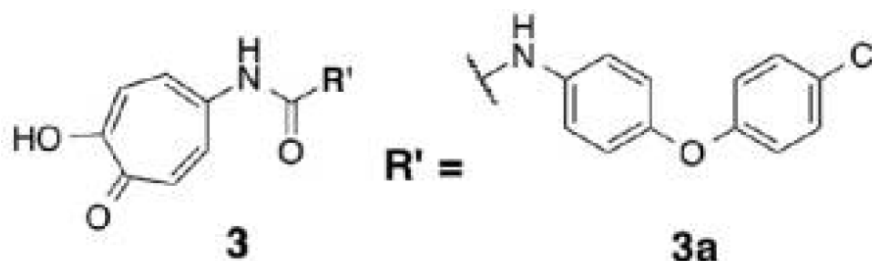


2e, 2g, 2h atividades nanomolares!

# Melhorando Farmacocinética

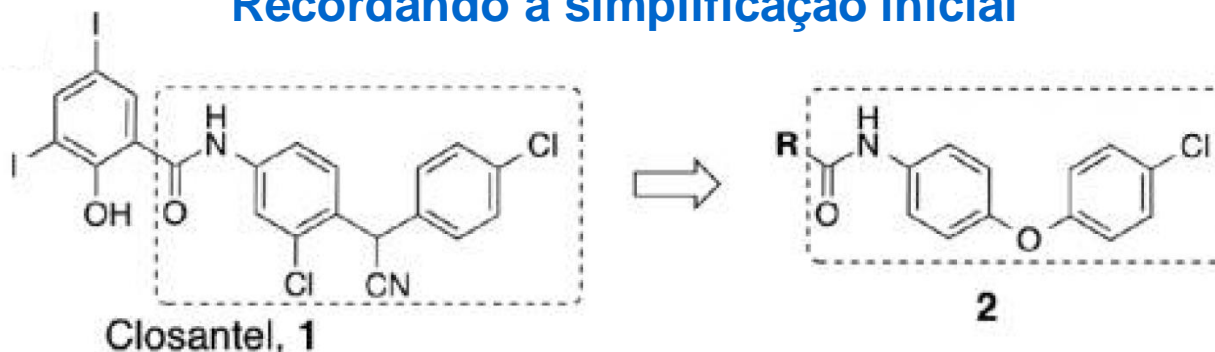
## Diminuindo cLogP

Núcleo tropolona possui reconhecida atividade antimicrobiana e antiparasitária. Possibilidade de scaffold hopping:



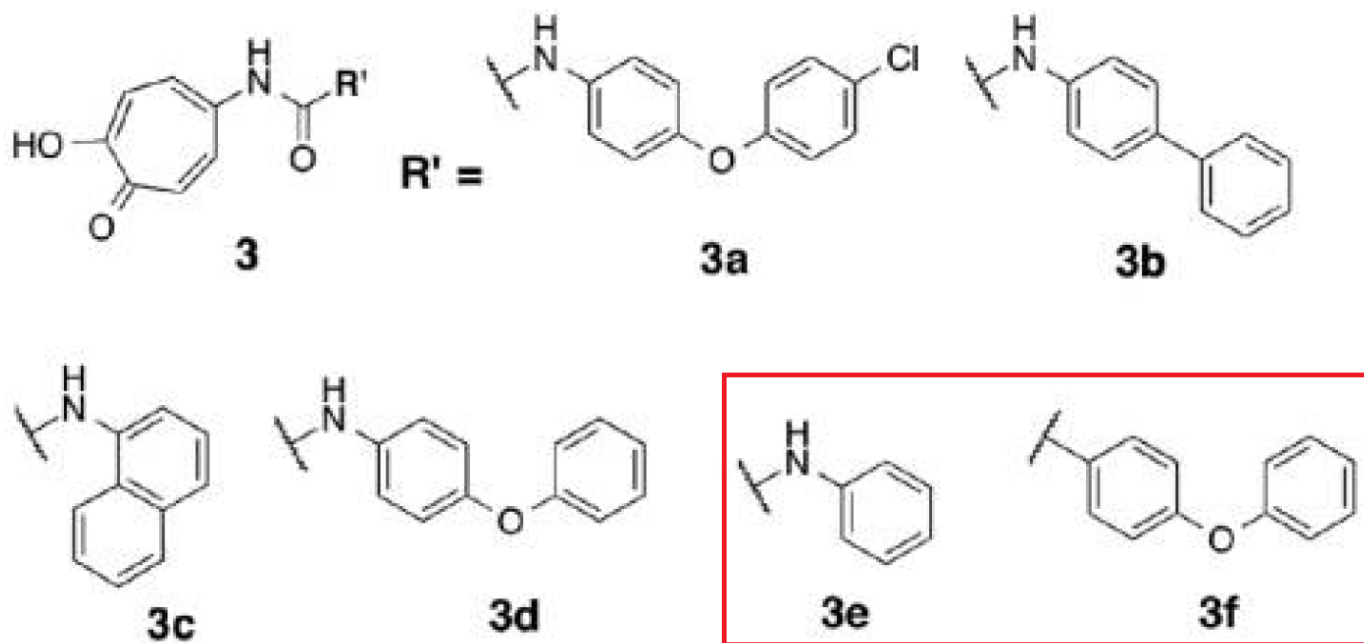
$$IC_{50} = 0.84 \pm 0.08 \mu\text{M (OvCHT1)}$$

## Recordando a simplificação inicial



# Melhorando Farmacocinética

## Simplificação de fragmento

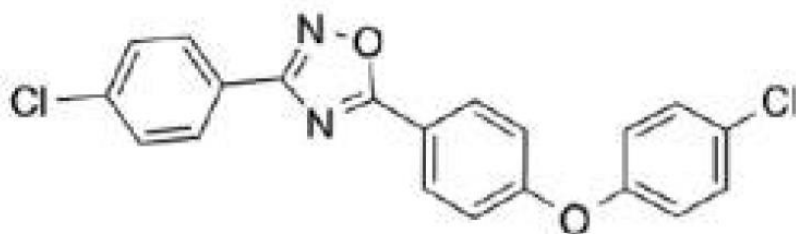


**Simplificação estrutural levou ao descréscimo na atividade: necessidade da ureia e fenila extra.**

# Melhorando Farmacocinética

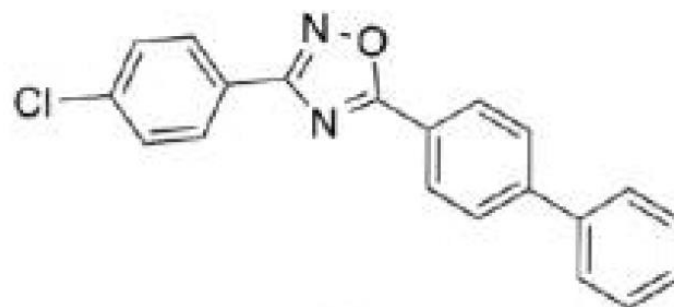
Novo scaffold hopping: 1,2,4-oxadiazóis

Modificando fragmentos: focando em oxadiazóis como farmacóforos secundários



**4a**

$IC_{50} = 0.56 \pm 0.18 \mu\text{M}$   
OvCHT1

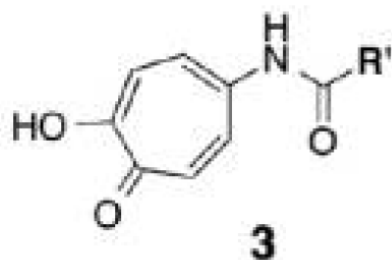
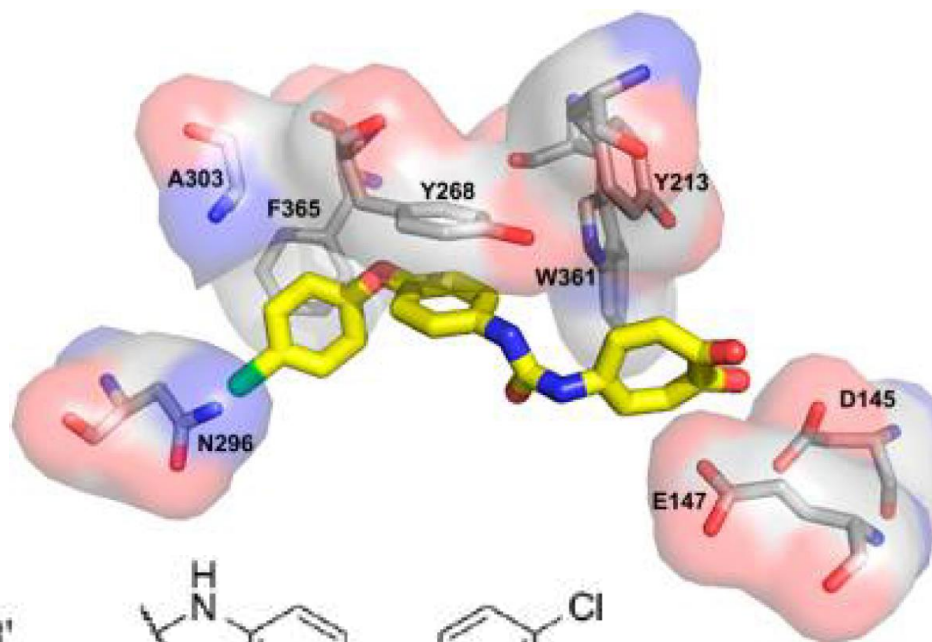
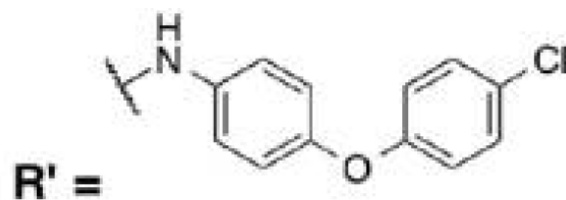


**4b**

$IC_{50} = 0.49 \pm 0.04 \mu\text{M}$   
OvCHT1

# Melhorando Farmacocinética

Resultados de docagem do composto **3a** revelaram a interação  $\pi$  stack é reforçada sendo que o anel de sete membros da porção tropolona ocupe espaço extra no sítio ativo que não é ocupado pelo closancol (extensão). Mesma observação é observada para os demais compostos cuja potência foi aumentada

**3****R' =****3a**

# Melhorando Farmacocinética

Diminuindo cLogP e aumentando potência

Table 1. CLogP and IC<sub>50</sub> of OvCHT1 Inhibition

| compd | cLogP | IC <sub>50</sub> (μM) | compd | cLogP | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|
| 1     | 7.8   | 1.60 ± 0.08           | 3a    | 4.3   | 0.84 ± 0.01           |
| 2e    | 6.8   | 0.65 ± 0.10           | 3b    | 3.4   | 0.60 ± 0.01           |
| 2g    | 7.1   | 0.50 ± 0.14           | 3c    | 2.7   | 1.20 ± 0.08           |
| 2h    | 6.7   | 1.45 ± 0.17           | 4a    | 7.2   | 0.56 ± 0.18           |
| 2k    | 6.6   | 0.81 ± 0.06           | 4b    | 6.3   | 0.49 ± 0.04           |

Portanto, houve um decréscimo substancial de cLogP quando utilizou-se o núcleo tropolona em relação ao composto líder. Oxadiazóis apresentam maior potência que o closantol.

# Melhorando Farmacocinética

## Exemplo: scaffold Hopping

Tropolonas **3a** e **3b** foram as que apresentaram melhores resultados em testes *in vivo* (com o parasita).

