

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

COMPOSTOS LÍDERES, PROTÓTIPOS E ANÁLOGOS A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS (PNs)

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209A – Bloco K



Estágios de desenvolvimento de novas drogas

Como desenvolver uma nova droga?

Não precisa-se necessariamente seguir-se os passos nessa ordem.

- 1) Identificar uma doença a ser atacada.
- 2) identificar um alvo relacionado a doença. Se o alvo não é conhecido, isso pode ser feito mais a frente. Caso comum quando as moléculas são inéditas.
- 3) Estabelecer métodos *in vitro* para testar as moléculas preparadas.
- 4) Achar um protótipo através de Química computacional e/ou *screenings*.
- 5) Promover estudos de relação estrutura e atividade (REA), e/ou tentar melhorar aspectos farmacocinéticos (ADME/T) dos melhores *hits*.
- 6) Identificar farmacóforos (*scaffolds*).
- 7) Promover estudos de citotoxicidade (estudos toxicológicos) e de segurança.
- 8) Identificar mecanismos de ação (principalmente para classes de moléculas inéditas).

Estágios de desenvolvimento de novos drogas

Como desenvolver uma nova droga?

- 9) Estudos de biodisponibilidade oral, eficácia e segurança (modelos animais).
- 10) Escalonamento sintético (farmoquímica) – produção. Drogas precisam ser preparadas em poucas etapas, com bons rendimentos globais, sem envolver etapas complexas de purificação. (ex.: colunas cromatográficas).
- 11) Patentes e sistemas regulatórios: novas entidades químicas.
- 12) Testes clínicos (I, II, III)
- 13) Aprovação para comercialização (fase IV)

Estima-se que o custo de se desenvolver uma nova droga seja de cerca de pelo menos **500 milhões** de dólares.

O Brasil, até o momento, aprovou a comercialização de uma única nova droga sintética – Helleva (Disfunção erétil - Cristália)

Doença Alvo

Prioridade para Indústria Farmacêutica/Farmoquímica

Os lucros a serem obtidos com uma nova droga podem superar os valores investidos para desenvolver essa droga?

Questões a serem debatidas e respondidas

Esta doença atinge um número expressivo de pacientes?
(ex. Doenças cardiovasculares, úlcera, malária...)

A doença afeta o mundo desenvolvido?
(ex. Doenças cardiovasculares, úlcera)

Já existem drogas no mercado? Se existem, quais suas vantagens e desvantagens?
(ex. Efeitos adversos)

O mercado aceitaria uma nova terapia?

Grupos científicos acadêmicos acabam se voltando para doenças negligenciadas.

Fonte de compostos líderes & protótipos

A) Mundo natural

Plantas (flores, árvores, arbustos)
Micro-organismos (bacteria, fungos)
Vida animal (sapos, cobras, escorpiões)
Bioquímicos (Neurotranssores, hormônios)
Química marinha (corais, bacterias, peixes)

B) Mundo sintético

Química sintética (traditional)
Síntese Combinatória

C) Mundo virtual

Desenho de moléculas por métodos computacionais

O composto líder

- Composto que apresente propriedades adequadas (geralmente ADME/T) para fins terapêuticos.
- O nível de atividade e a seletividade em relação ao alvo não é crucial.
- Utilizado como ponto inicial para o planejamento e desenvolvimento de drogas.
- Identificados por planejamento (modelagem molecular ou RMN) ou por *screening* de compostos ou coleções de compostos (naturais ou sintéticos).
- Faz-se necessário escolher um teste adequado para identificar um compostos hit e eventualmente um composto líder.
- Princípio ativo – um composto que é isolado de um extrato natural e que é o principal responsável pela atividade farmacológica do extrato vegetal. Este composto é geralmente utilizado como líder.

Descoberta de Drogas: Achando um composto líder e/ou protótipo a partir de produtos naturais (PNs)

PNs como candidatos a Drogas



Produtos naturais (PNs) são entidades químicas produzidas por organismos vivos.

São metabólitos secundários (compostos não essenciais para a sobrevivência do hospedeiro).

Apresentam especial interesse no desenvolvimento de drogas.

São tipicamente produzidos por organismos vivos: bactérias, plantas ou invertebrados marinhos. Geralmente utilizados como “defensores químicos” de defesa ou frente a predadores.

PNs como Drogas

2000 a 2006: 26 PNs derivados de plantas estavam em algum estágio clínico de desenvolvimento de drogas.

2005: drogas derivadas de PNs registraram U\$ 18 bilhões em vendas.

A diversidade de PNs está expandindo continuamente sendo recentemente incluídas moléculas originadas em águas profundas e oceanos congelados.

PNs apresentam grande impacto na descoberta e desenvolvimento de antibióticos e drogas para o tratamento de cancer.

Protótipos a Partir da Natureza

Extrato de Plantas

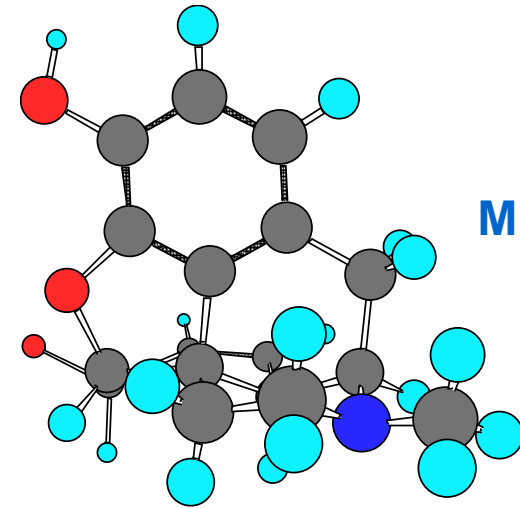


Flor da papola

Algafan® (propoxifeno – Ely Lilly)

Efeito analgésico

Grande dependência química



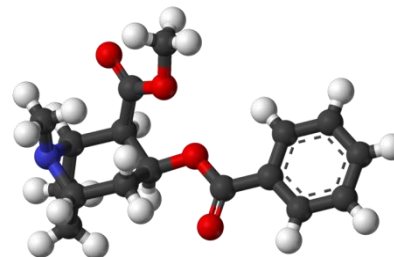
Morfina



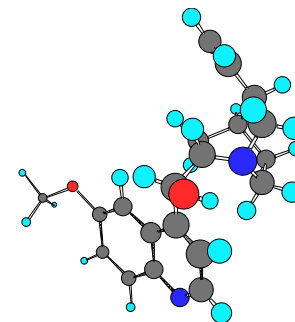
Protótipos a Partir da Natureza

Extrato de Plantas

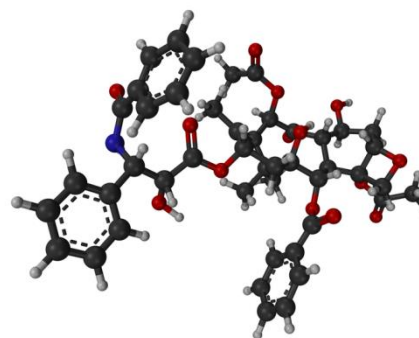
- **COCA** - **Cocaína**



- **CINCHONA** - **Quinina**



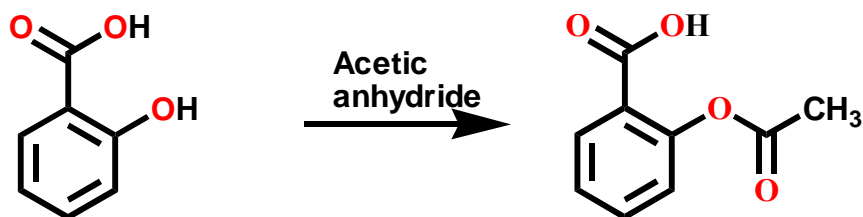
- **Teixo** - **Taxol**



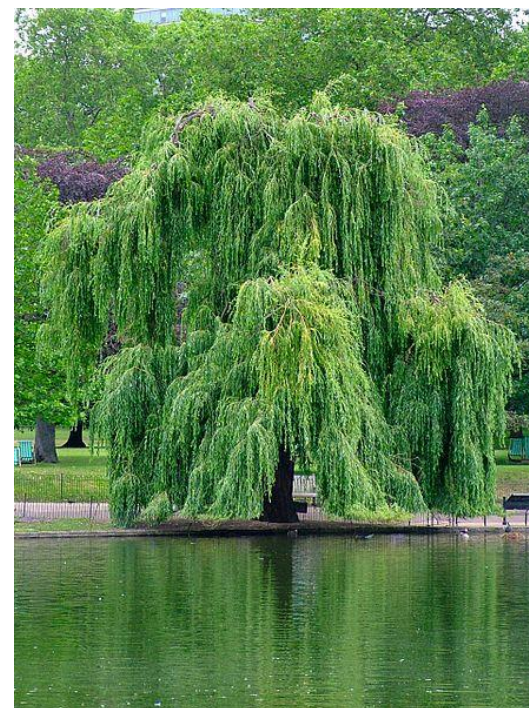
Protótipos a Partir da Natureza

Extrato de Plantas – Semi síntese e síntese

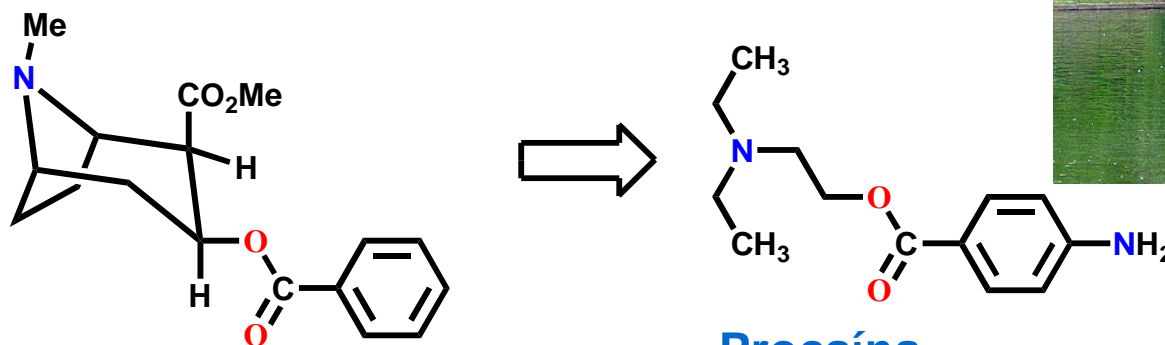
SALGUEIRO - ácido salicílico



Aspirina



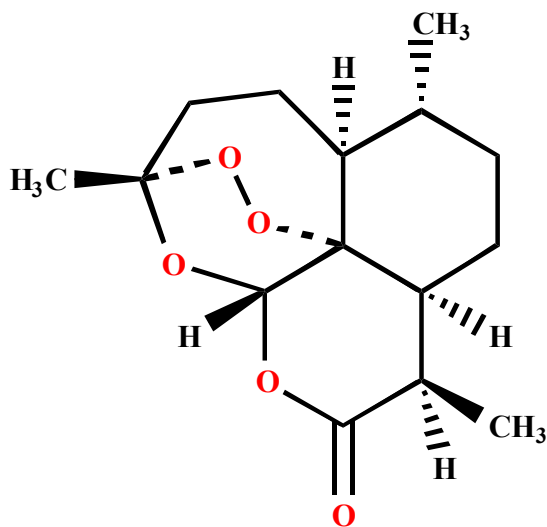
COCA - COCAÍNA



Procaína

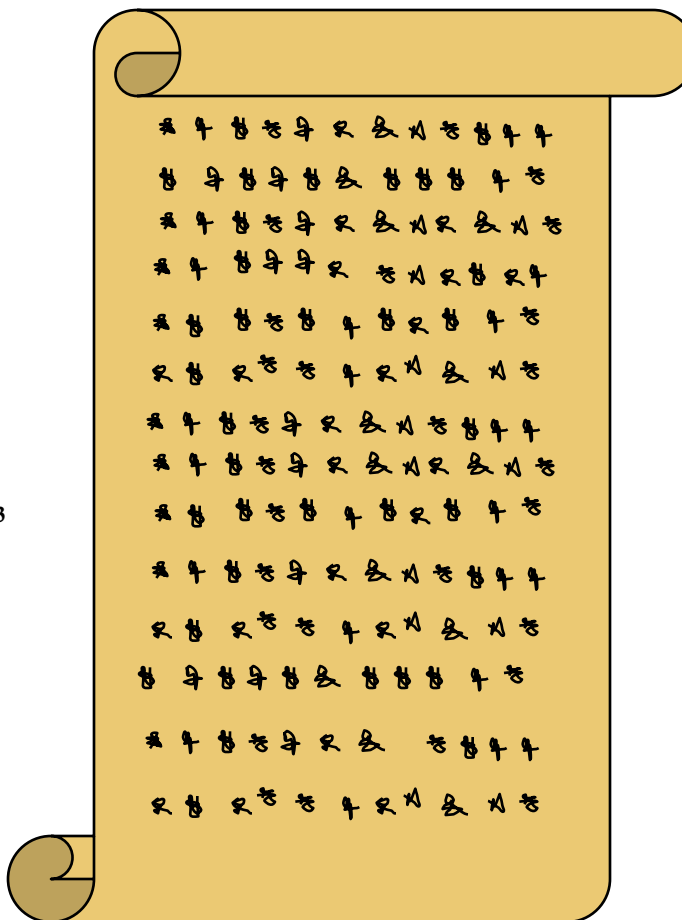
Protótipos a Partir da Natureza

PLANTAS E MEDICINA MILENAR



ARTEMISININA

(Malária)



Medicina Chinesa



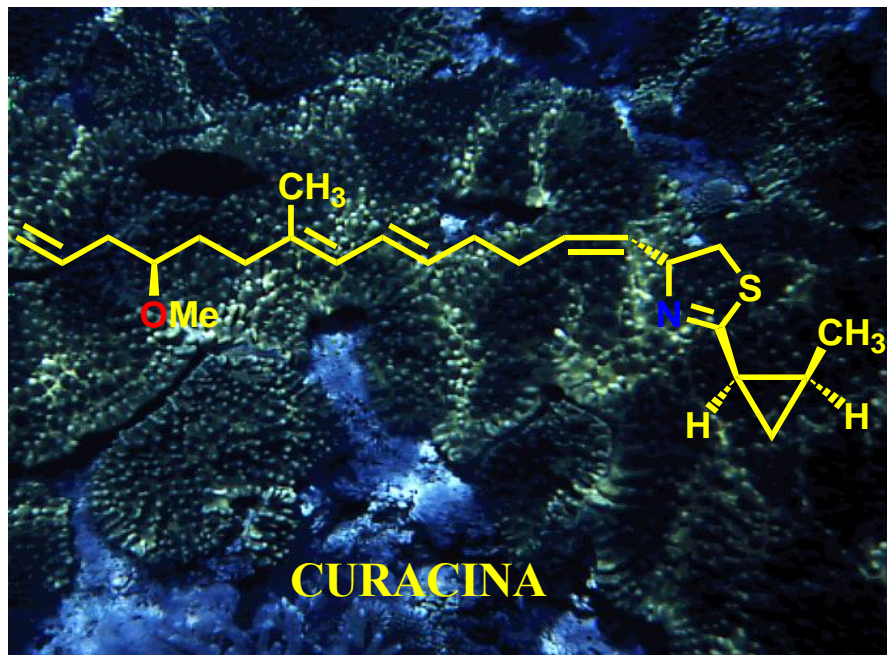
Artemisia annua



Família do girassol

Protótipos a Partir da Natureza

QUÍMICA MEDICINAL MARINHA DE CORAIS

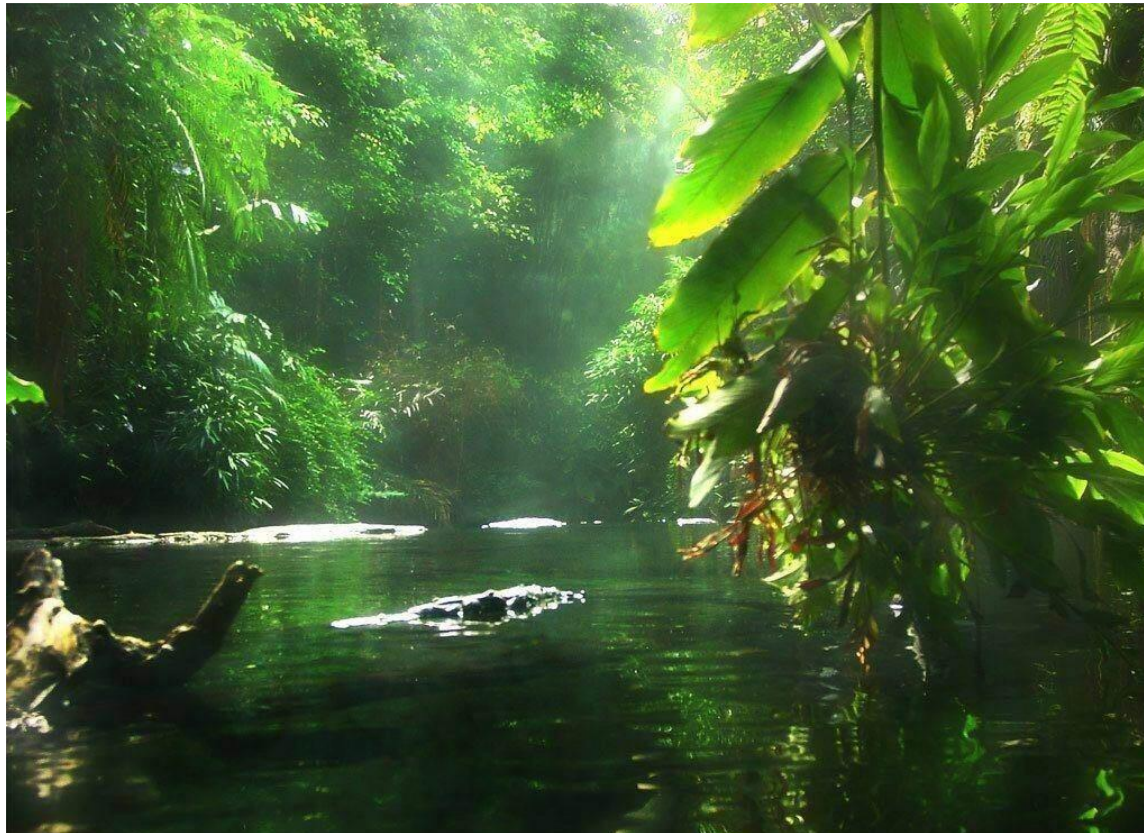


Interage com tubulinas
Baixa solubilidade oral

Mergulhadores: evitar tocar corais!

Protótipos a Partir da Natureza

Florestas – fonte inimaginável de PNs interessantes



Será que nós brasileiros conseguiremos explorá-la?

Protótipos a Partir da Natureza

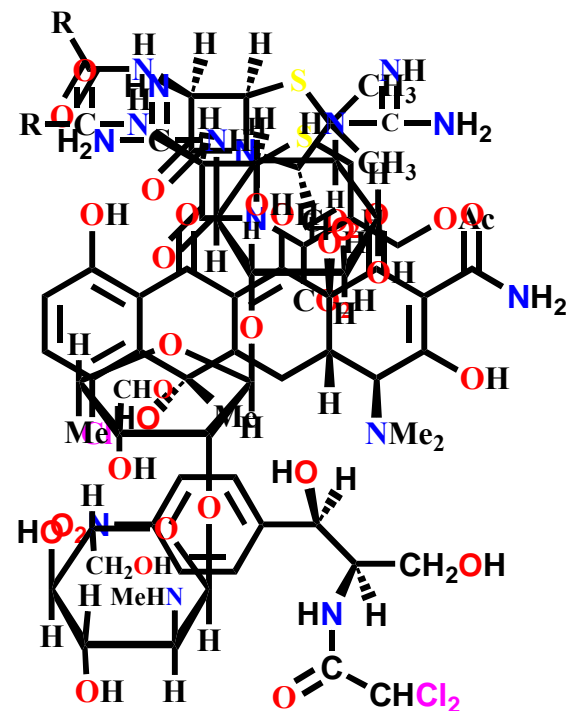
MICRO-ORGANISMOS



Protótipos a Partir da Natureza

MICRO-ORGANISMOS

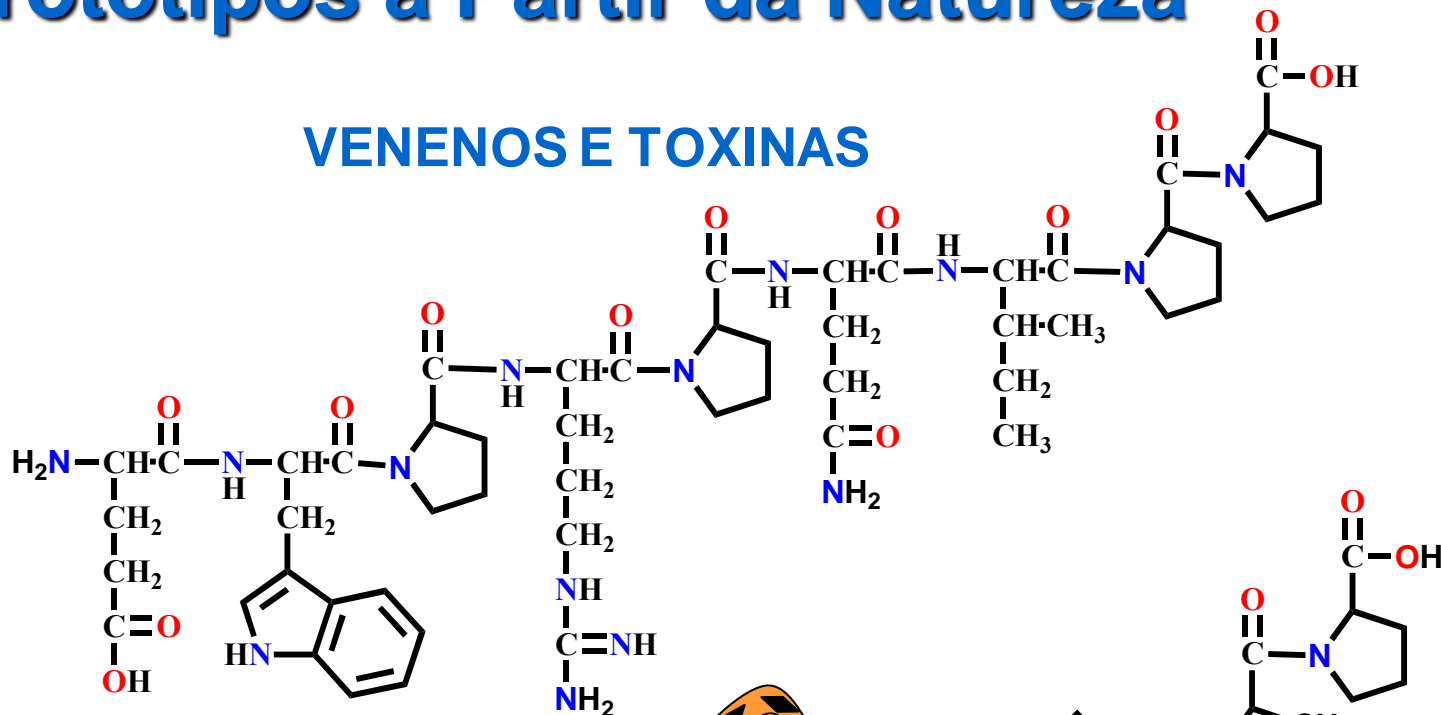
- **PENICILINA**
- **CEFALOSPORINAS**
- **TETRACICLINAS**
- **ESTREPTOMICINA**
- **CLORANFENICOL**



Exercício: fármacos utilizados como agentes antibacterianos sintetizados por fungos são mais comuns do que as originadas por bactérias. Sugira um motivo para tanto.

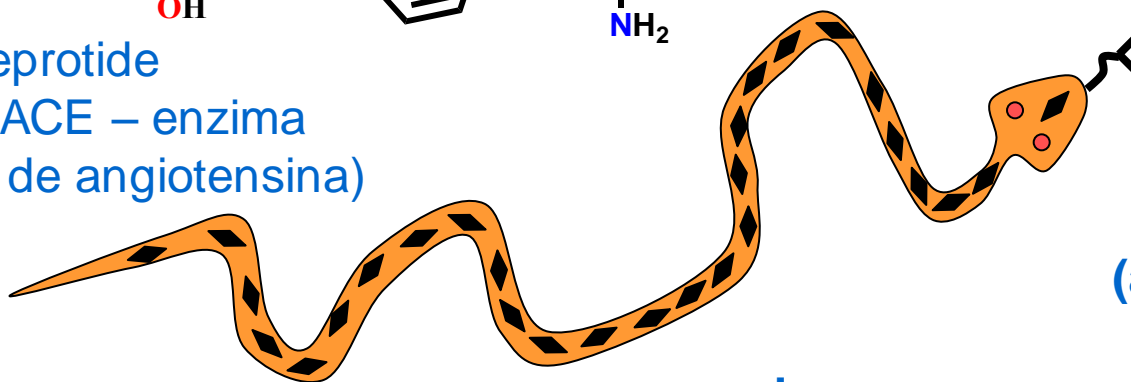
Protótipos a Partir da Natureza

VENENOS E TOXINAS



Teprotide
(inibidor ACE – enzima
conversora de angiotensina)

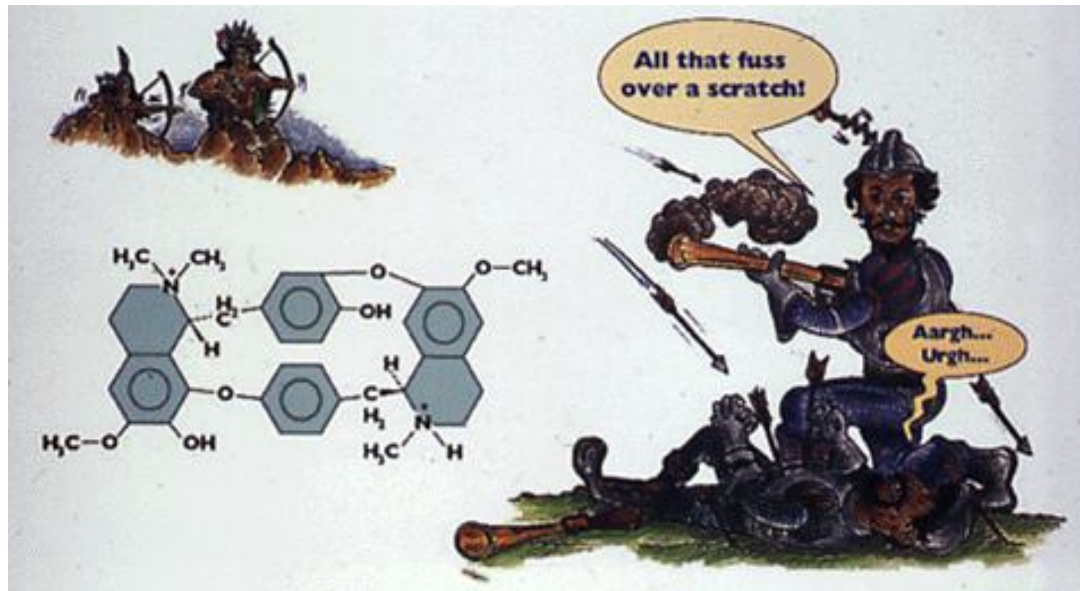
Captopril
(anti-hipertensivo)



Jararaca

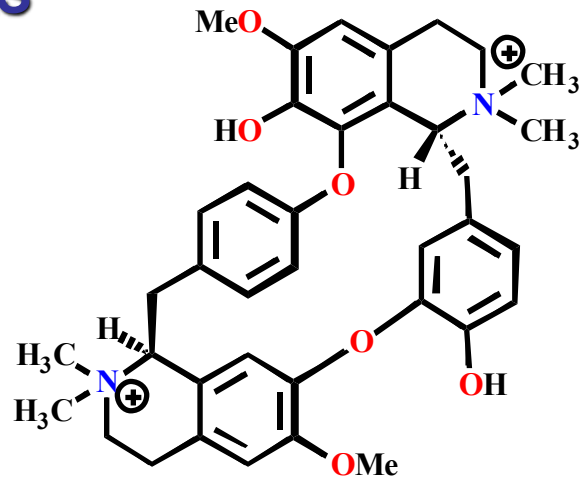
Protótipos a Partir da Natureza

VENENOS E TOXINAS



Protótipos a Partir da Natureza

VENENOS E TOXINAS

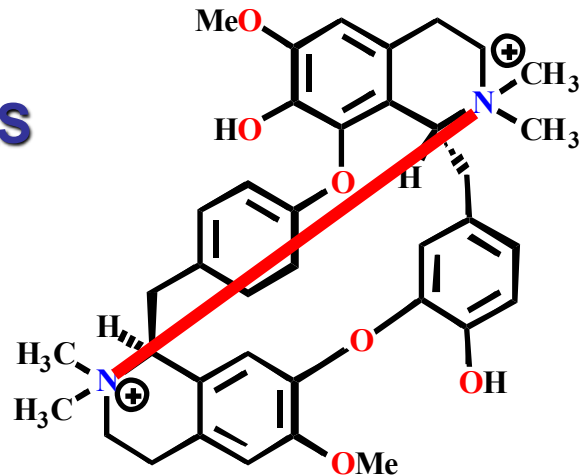


Tubocurarina
(curaro)

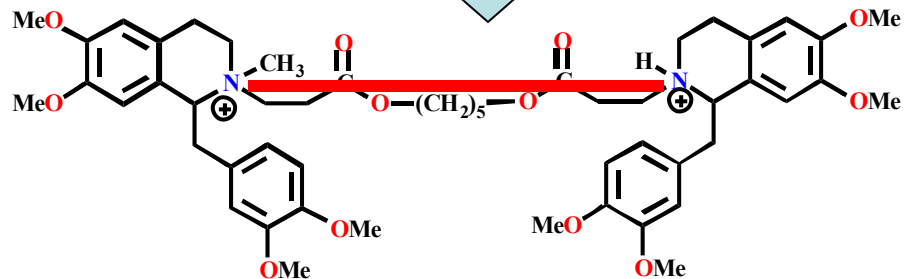


Protótipos a Partir da Natureza

VENENOS E TOXINAS

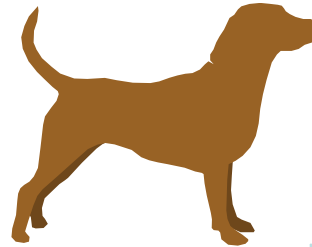


Tubocurarine
(from curare)



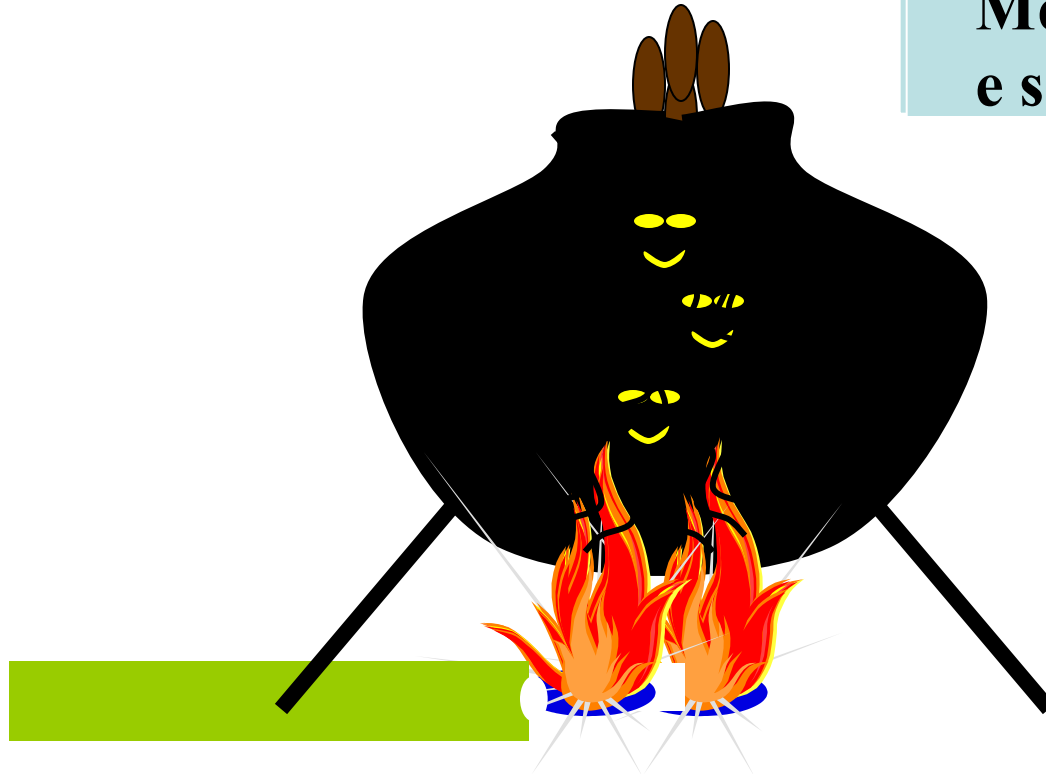
Atracurium
(Neuromuscular blocker)

Protótipos a Partir da Natureza



CURA para EPILEPSIA

**Mexer por 20 minutos
e saboreie.**



Protótipos vindos do mundo Natural

HERBAL REMEDIES OF OLDE

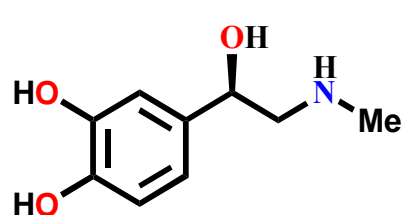


A maioria pode ter funcionado através de efeito placebo.

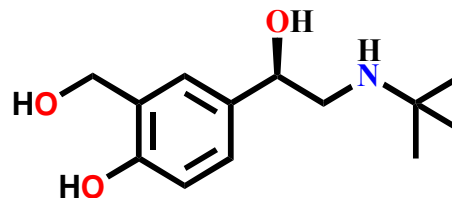
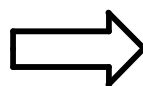
Protótipos a Partir da Natureza

COMPOSTOS ENDOGÊNICOS

Compostos idealizados a partir de Ligantes naturais de receptores:

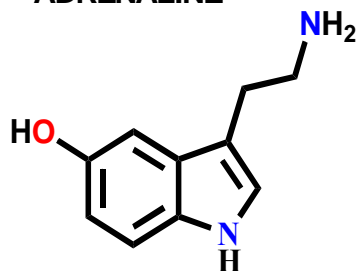


ADRENALINE

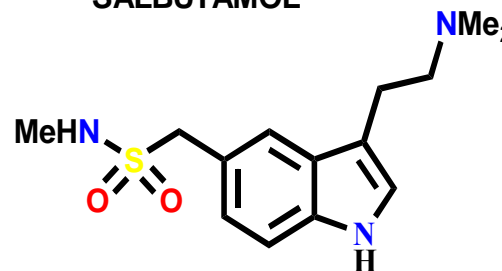
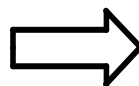


SALBUTAMOL

Agonista



5-HYDROXYTRYPTAMINE



SUMATRIPTAN

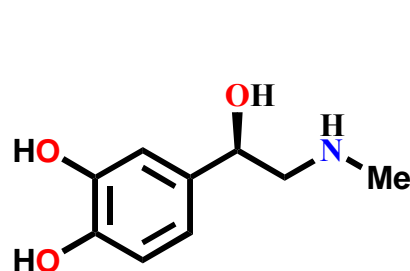
Agonista

Conhecer os sítios ligantes de um alvo e a forma com que estes interagem com seus ligantes naturais é de suma importância para o início de um projeto envolvendo o desenvolvimento de fármacos. Consultar PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)

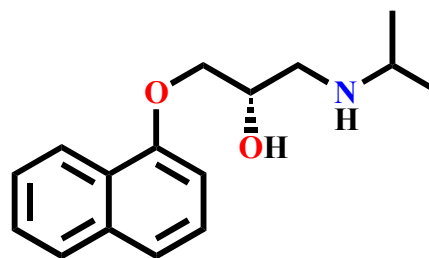
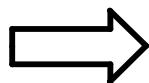
Protótipos a Partir da Natureza

COMPOSTOS ENDOGÊNICOS

Compostos idealizados a partir de Ligantes naturais de receptores:

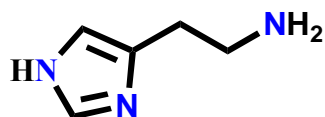


ADRENALINE

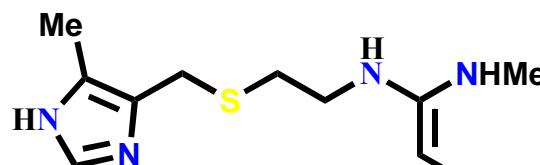
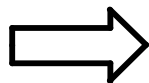


PROPRANOLOL

Antagonista



HISTAMINE



CIMETIDINE

Antagonista

Lembrando: agonista preenche o receptor disparando o sinal esperado.
Antagonista, preenche o receptor bloqueando o sinal esperado.

PNs como Drogas

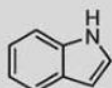
Apresentam atividade frente a múltiplos alvos proteicos...Portanto, são consideradas “**Estruturas privilegiadas**” que evoluíram na natureza produzindo essas propriedades. Assim, são scaffolds pré-validados (evolução natural) que podem ser utilizados como ponto de partida para o planejamento de bibliotecas de compostos.

Privileged Scaffolds

(exemplos – Produtos naturais)

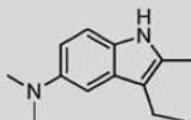
Privileged Scaffold

Structures



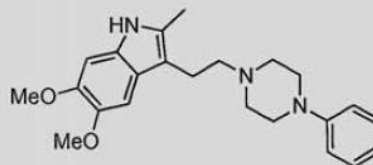
Indole

Drugs



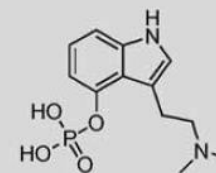
Medmain

Therap. Cat.: Serotonin inhibitor



Oxypertine

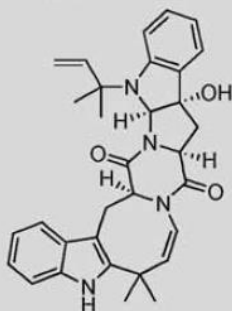
Therap. Cat.: Antidepressant



Psilocybin

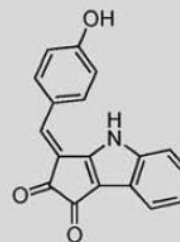
Therap. Cat.: Psychomimetic

Natural Products



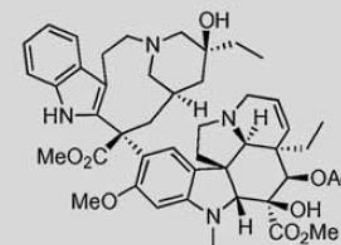
Okaramine N

Source: *Penicillium simplicissimum*
Biological Activity: Insecticidal activity



Nostodione A

Source: The terrestrial blue-green algae
Nostocommune
Biological Activity: Mitotic spindle poison



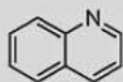
Vinblastine

Source: Leaves of Madagascar periwinkle plant (*Cantharanthus roseus*)
Biological Activity: Anticancer agent; causes apoptosis by stopping spindle formation during mitosis

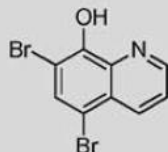
Privileged Scaffolds

(exemplos – Produtos naturais)

Drugs

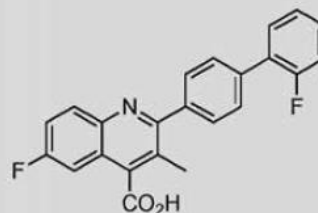


Quinoline



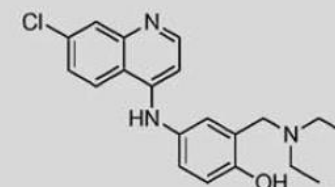
Broxyquinoline

Therap Cat: Antiseptic; disinfectant



Brequinar

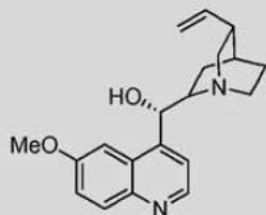
Therap Cat: Immunosuppressant



Amodiaquin

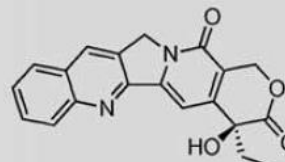
Therap Cat: Antimalarial

Natural Products



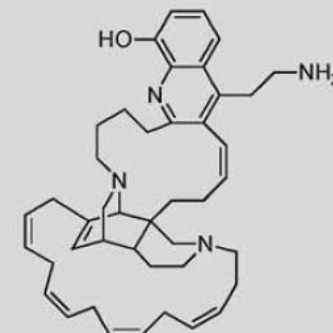
Quinine

Source: Quina Bark
Biological Activity: Anti-malarial



Camptothecin

Source: The Chinese tree *Camptotheca acuminata* Decne
Biological Activity: Anti-cancer activity

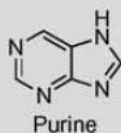


Njaoamine F

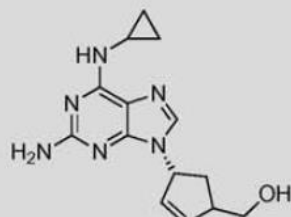
Source: Neopetrosia
Biological Activity: Cytotoxic

Privileged Scaffolds

(exemplos – Produtos naturais)

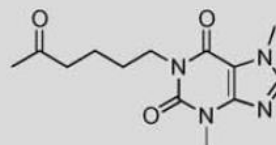


Drugs



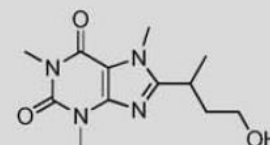
Abacavir

Therap. Cat: Antiviral (HIV)



Pentoxifylline

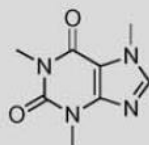
Therap. Cat: Hemorheologic agent



Cafaminol

Therap. Cat: Decongestant (nasal)

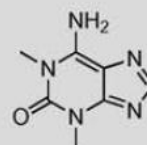
Natural Products



Caffeine

Source: Coffee beans, tea leaves

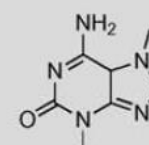
Biological Activity: Stimulant



1,3 Dimethylisoguanine

Source: Amphimedon viridis

Biological Activity: Cytotoxic to human ovarian cancer cells



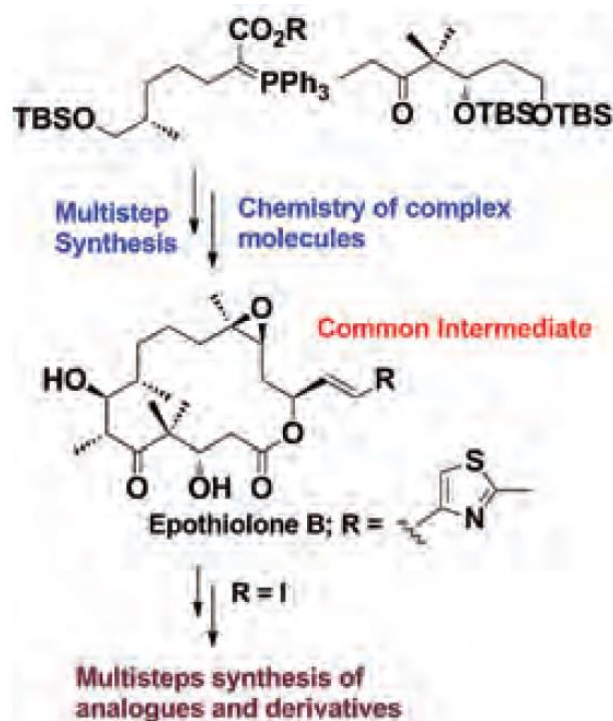
3,7 Dimethylisoguanine

Source: Agelas longissima

Biological Activity: Antibacterial

Problemas PNs

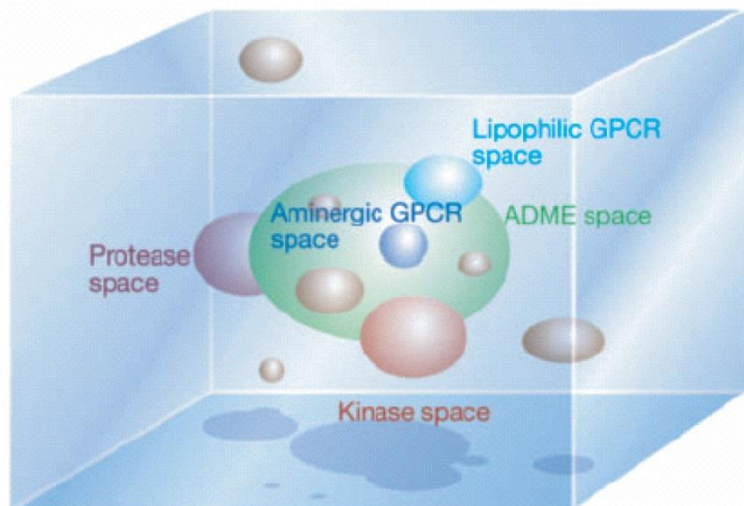
(Química Medicinal)



- PNs são geralmente muito complexos para serem sintetizados.
- Estruturas muito grandes em termos de Química Medicinal.
- Geralmente não são disponíveis em quantidades suficientes a partir de fontes naturais para modificações (preparação de análogos e derivados).

Espaço Químico

Relembrando



Espaço Químico (azul claro) e espaços discretos ocupados por compostos com afinidade específica com biomoléculas: major gene families (brown); specific gene families: proteases (purple), lipophilic GPCRs (blue) and kinases (red)).

Verde: espaço ocupado por moléculas contendo propriedades ADME privilegiadas.



Richard Lipinsky

Drug-likeness (drogas orais)

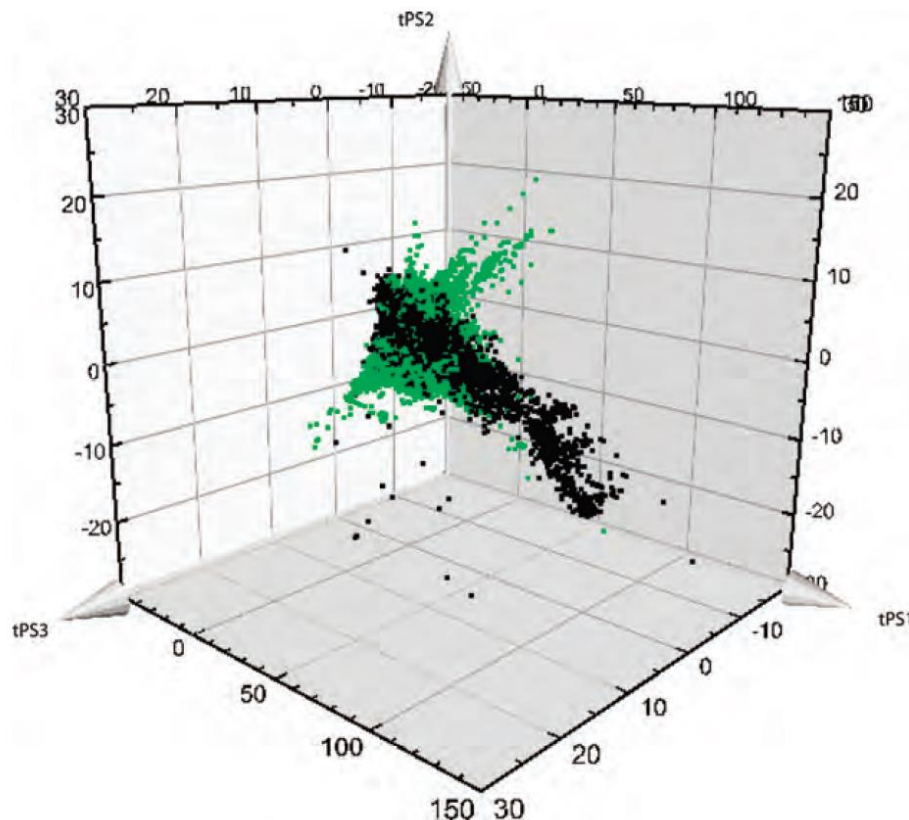
Rule of Five

$M_r < 500$
 < 5 H-Bond Donor
 < 10 H-Bond Acceptor
 $cLog P < 5$

Modified Rule of Five

< 10 Rotatable Bonds
 $PSA < 140 \text{ \AA}^2$ [high %F]
 $PSA < 90 \text{ \AA}^2$ [high %F & BBB]
 < 12 H-Bond Donor & Acceptor

Espaço Químico PNs vs Compostos Bioativos



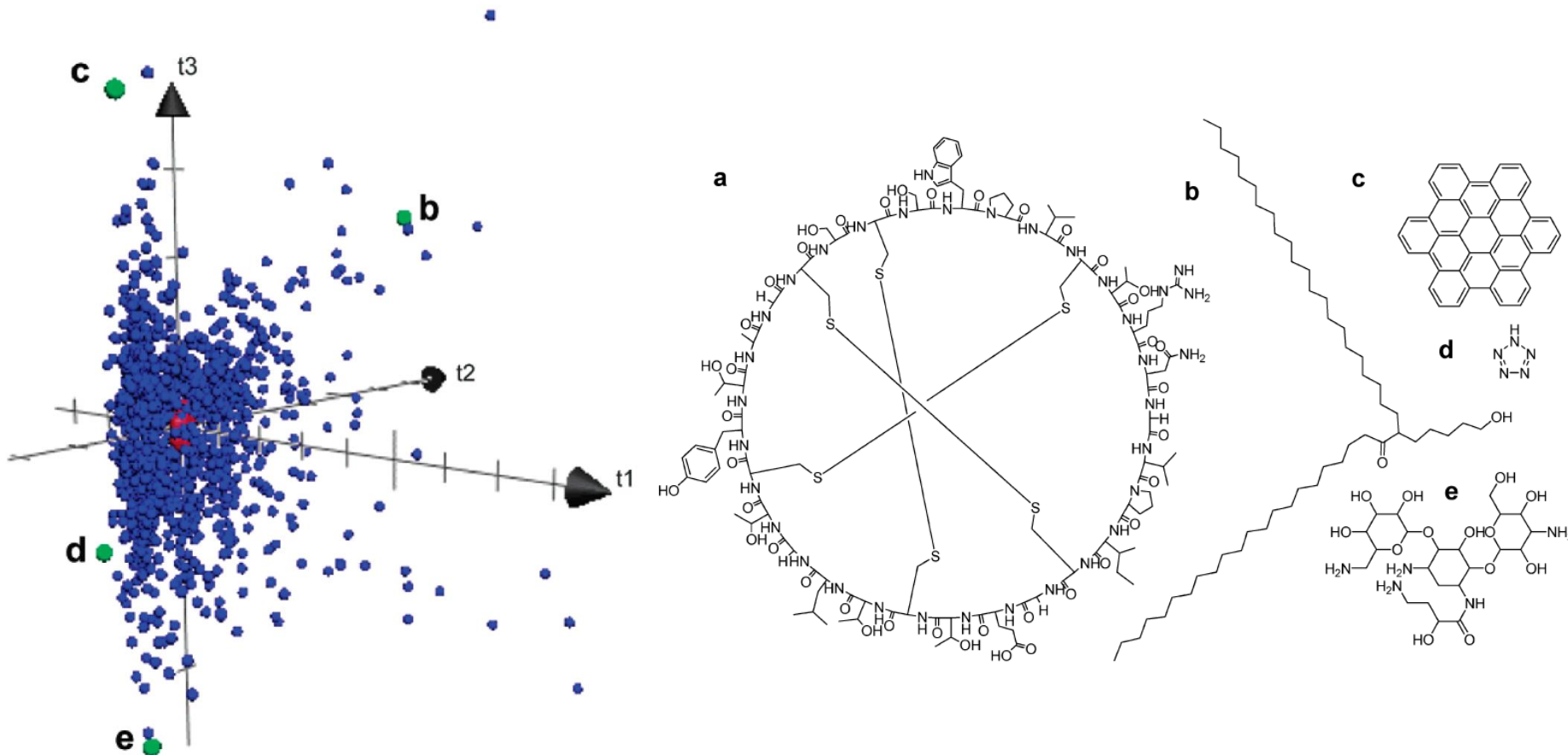
Preto: Espaço Químico de compostos bioativos em Química Medicinal (WOMBAT)

Verde: Espaço Químico de PN

Uma droga para um receptor específico pode apresentar dificuldades de ser identificada visto que os compostos preenchem espaços químicos distintos: compostos com biodisponibilidade oral vs produtos naturais.

Espaço Químico - PN

(ChemGPS-NP)

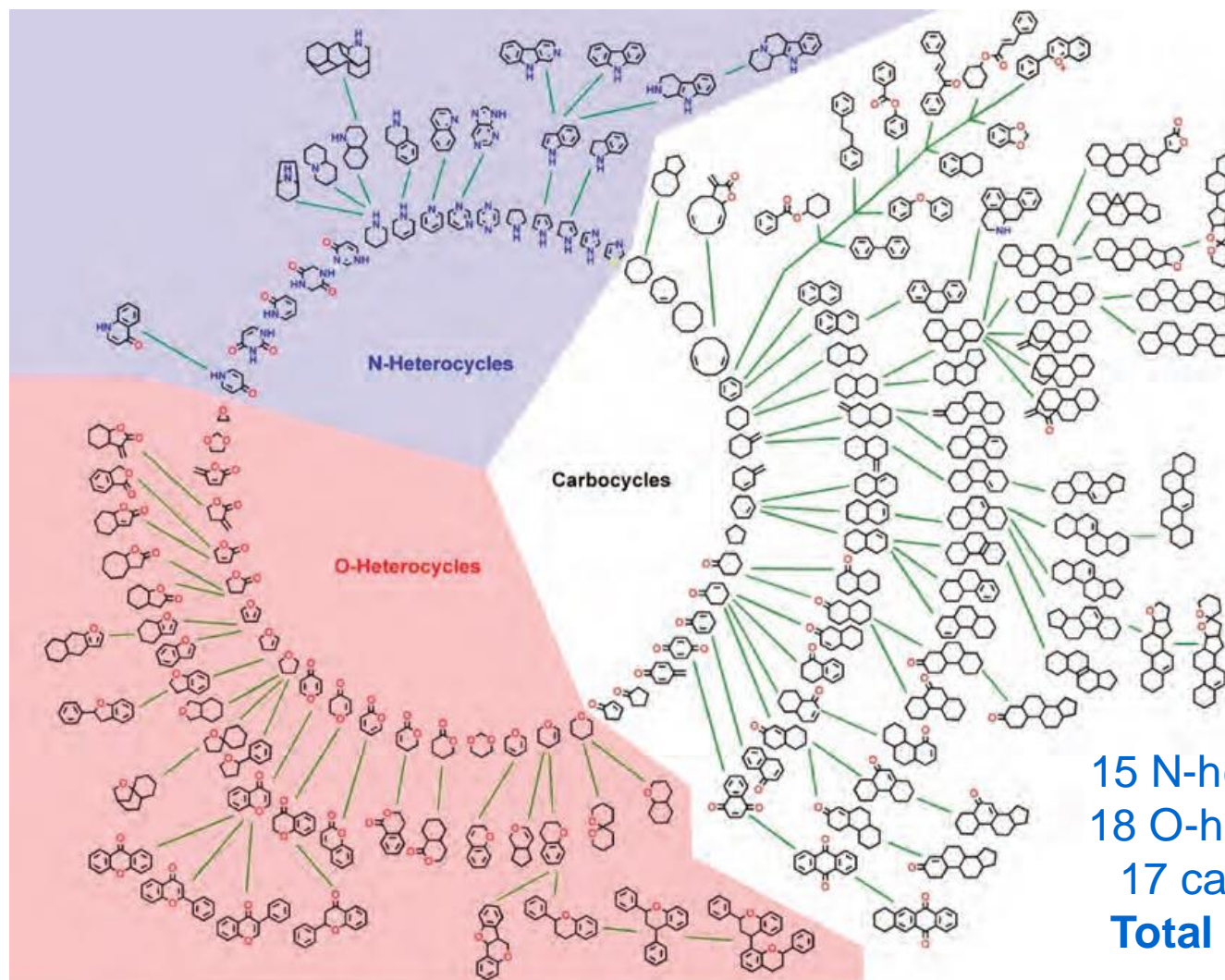


Como Achar a Agulha no Palheiro?



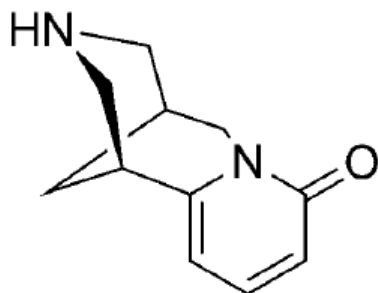
Árvore de Scaffolds - PNs

Classificação hierárquica baseada em Scaffolds de PNs (SCONP).

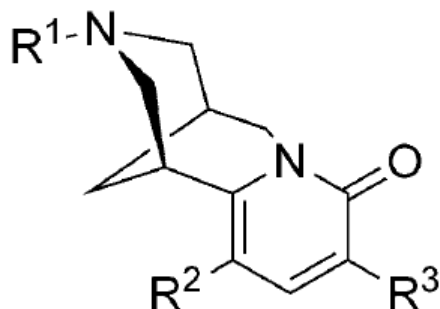


15 N-heterociclos
18 O-heterociclos
17 carbociclos
Total 40 ciclos

Coleções Derivadas de PNs



Cytisine



Scaffold idêntico ao scaffold do produto natural.

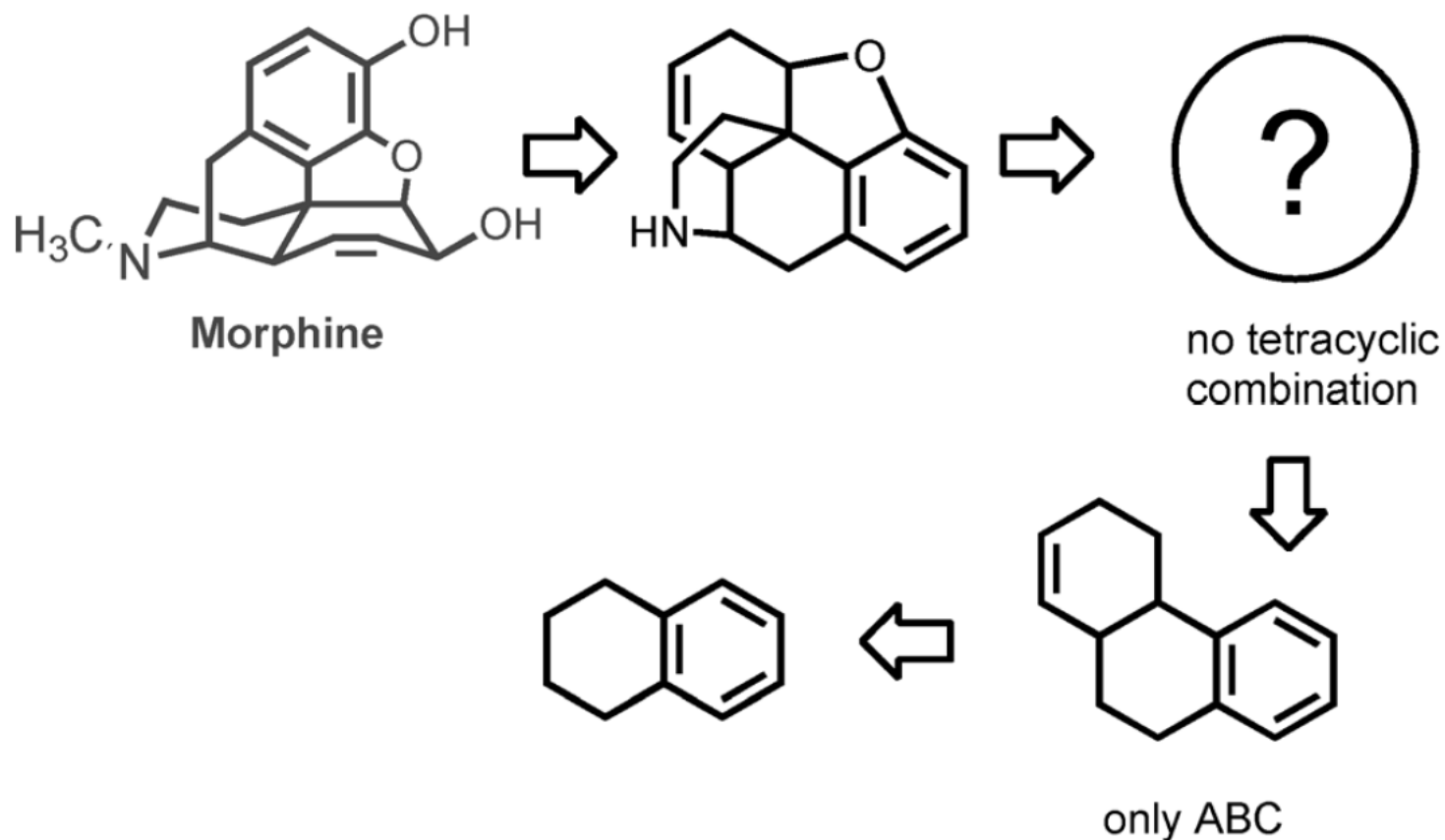
Scaffold é basicamente obtido pela desmonte do produto (natural síntese também possível).

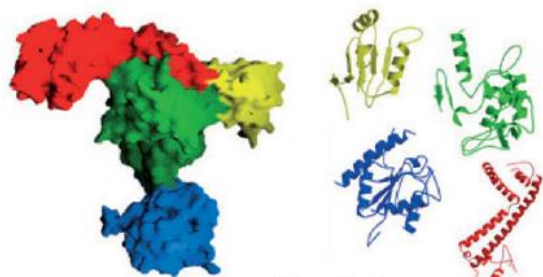
O padrão de substituição é determinado pela reatividade do scaffold presente na estrutura do PN.

Sem variação na estereoquímica.

Morfina

Classificação baseada em SCONP revela furos na deconvolução de PNs.
Nenhum PN tetracíclico derivado da morfina é conhecido e apenas 1 derivado tricíclico foi encontrado na natureza.



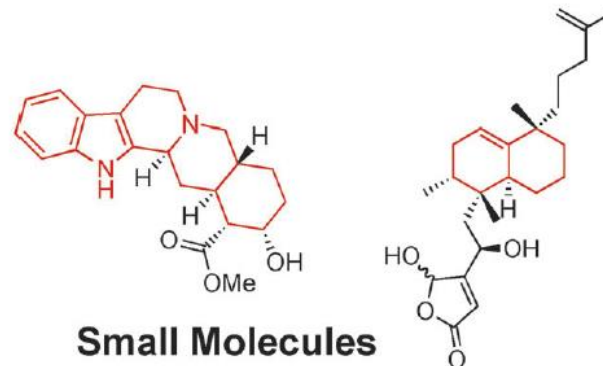


Proteins

Limited number of fold types result in conserved shapes of ligand binding sites.

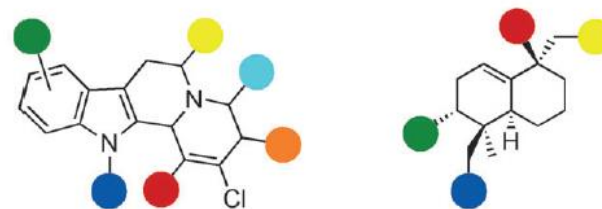
...AGHLAVRGA AKME...
 ...SGHLAVRGSARMD...
 ...WYANGPADYS...
 ...YYANGPAEWV...

Diverse amino acid sequences determine interaction patterns in ligand binding sites.



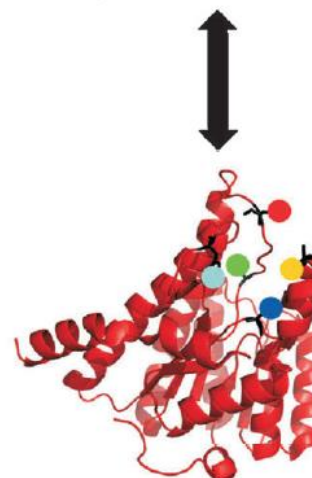
Small Molecules

Limited number of scaffold classes result in conserved substituent orientation by ligand frameworks.



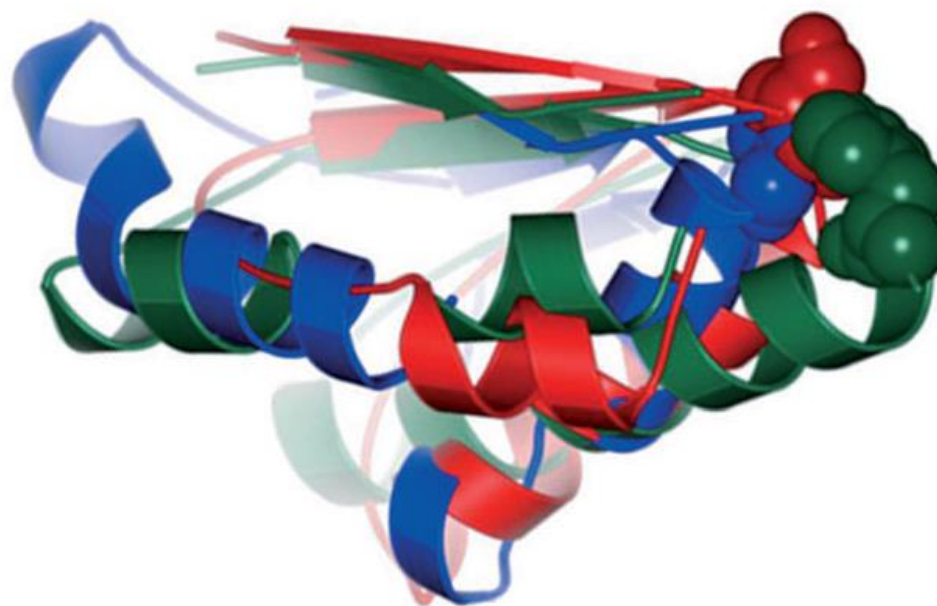
Diverse substituent patterns determine interaction patterns of individual ligands.

Agrupamento de estruturas proteicas por similaridade (PSSC)

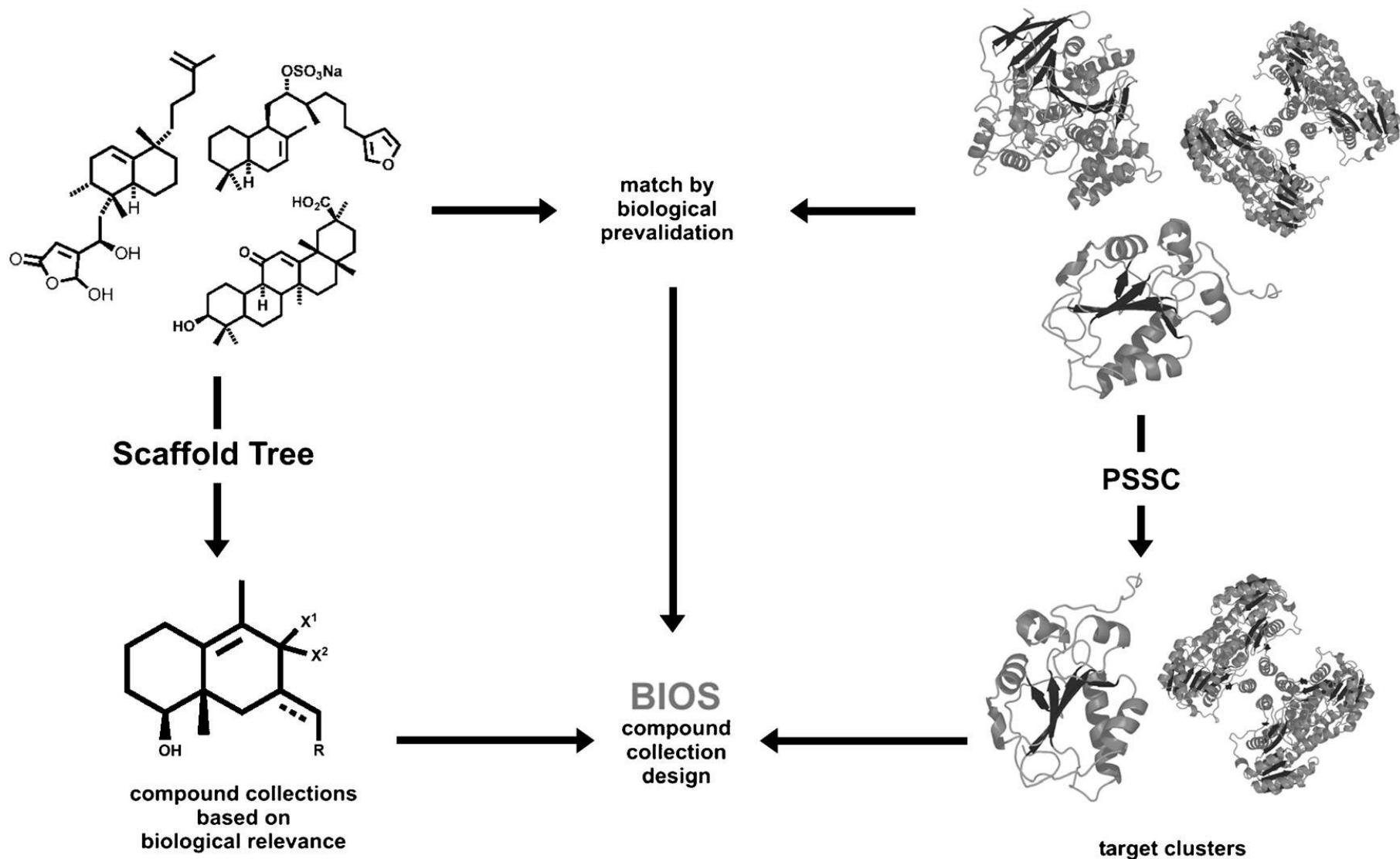


PSSC (Exemplo)

3 enzimas possuem < 10% de similaridade e não possuem relação mecanística.



Sítios catalíticos superpostos para **Cdc25A** (fosfatase- vermelho), **11βHSD1** (metabolismo glicose - verde) e **AChE** (azul). Principais resíduos catalíticos mostrando na representação de espaço preenchido **Cys-430** (**Cdc25A**), **Tyr-183** (**11βHSD1**) e **Ser-200** (**AChE**).



Keywords:

- bioorganic chemistry ·
- chemoinformatics ·
- medicinal chemistry ·
- natural products ·
- synthesis design

BIOLOGY - ORIENTED SYNTHESIS

Drug Candidates
Chemical Probes
New Targets

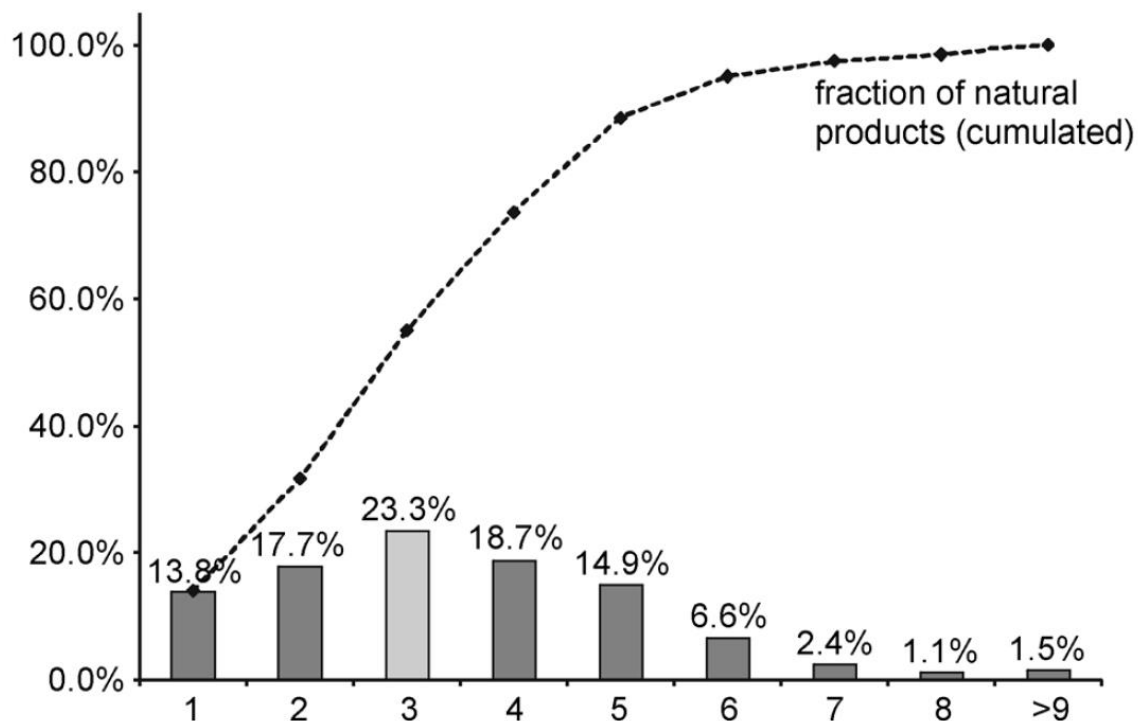
Angewandte
Chemie

10800 www.angewandte.org

© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

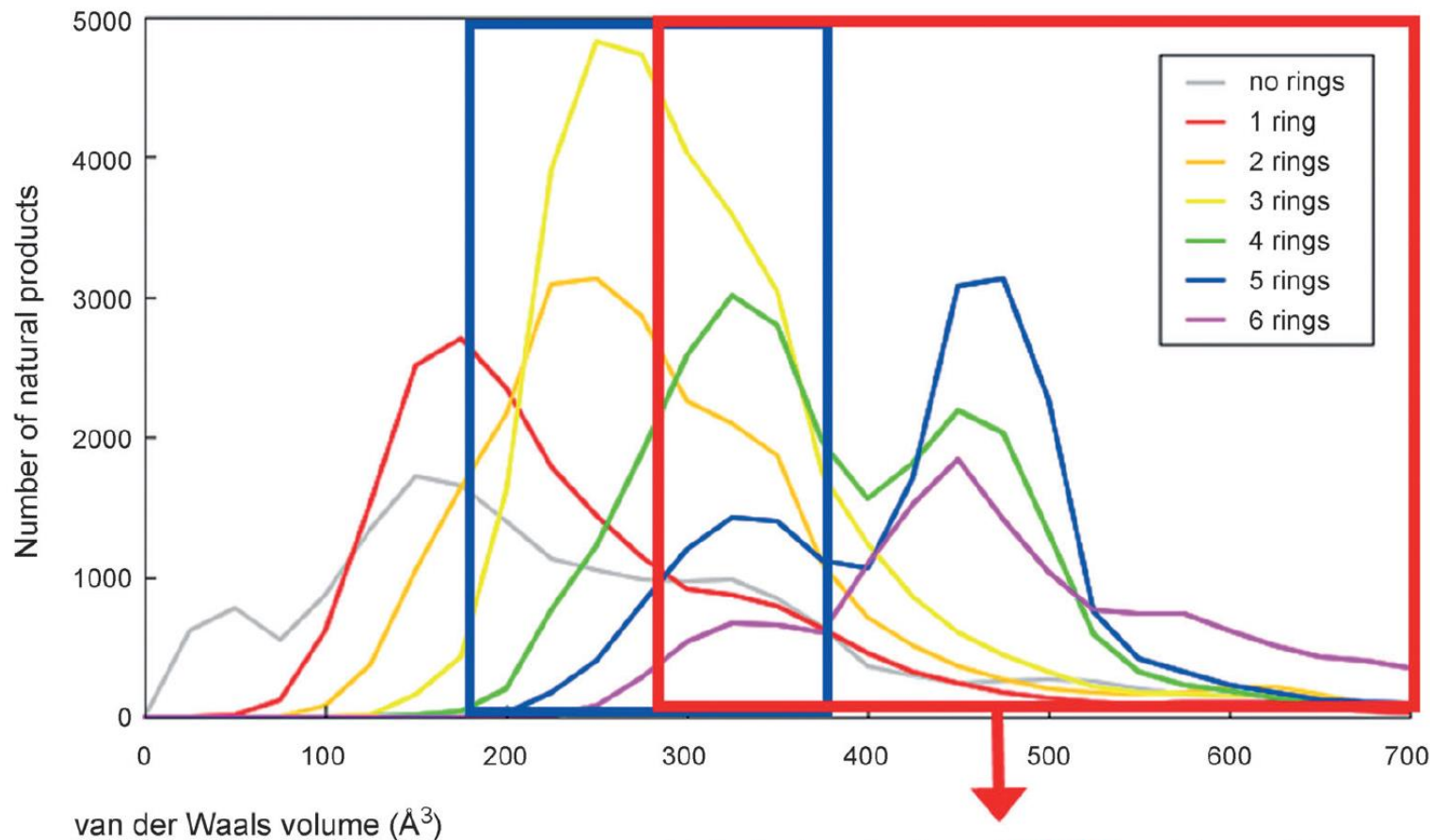
Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 10800–10826

PNs com massa molecular < 1000 g/mol e respectivo número de anéis em suas estruturas



Foco em construção de bibliotecas contendo de 2 a 4 anéis parece ser interessante.

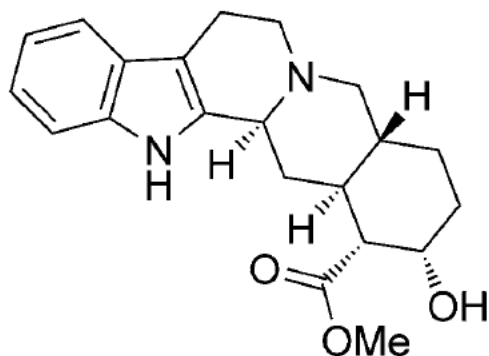
>50% dos PNs possuem scaffolds contendo de 2 a 4 anéis.



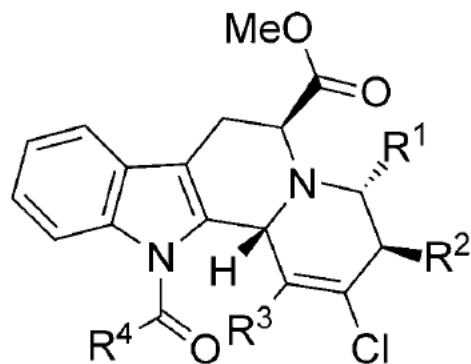
Statistical evaluation of **18 402** protein cavities:
Majority: **300–800 Å³**

Tamanho certo para serem utilizados como scaffolds na diversificação

Coleções Inspiradas em PNs



Yohimbine



Scaffold relaciona-se a estrutura básica do PN.

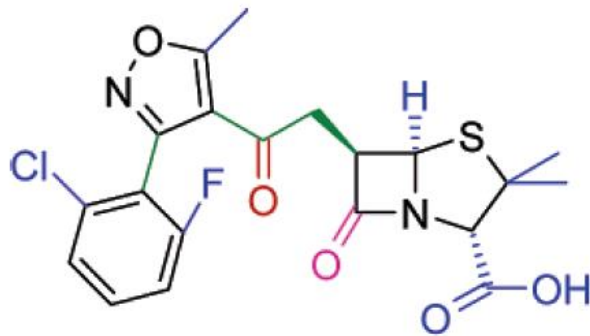
Scaffold geralmente contruido por síntese *de novo*.

Substituintes são introduzidos durante as etapas sintéticas.

Padrão de substituição pode se diferenciar do padrão presente no PN.

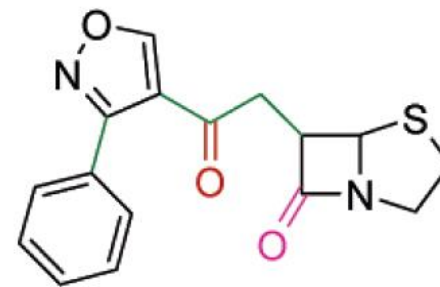
Estereoquímica pode variar.

Obtendo o Scaffold



Flucloxacillin
5290-39-5

- terminal sidechain
- linker
- exocyclic double bond
- exolinker double bond



molecular framework

Regras para obtenção de scaffolds

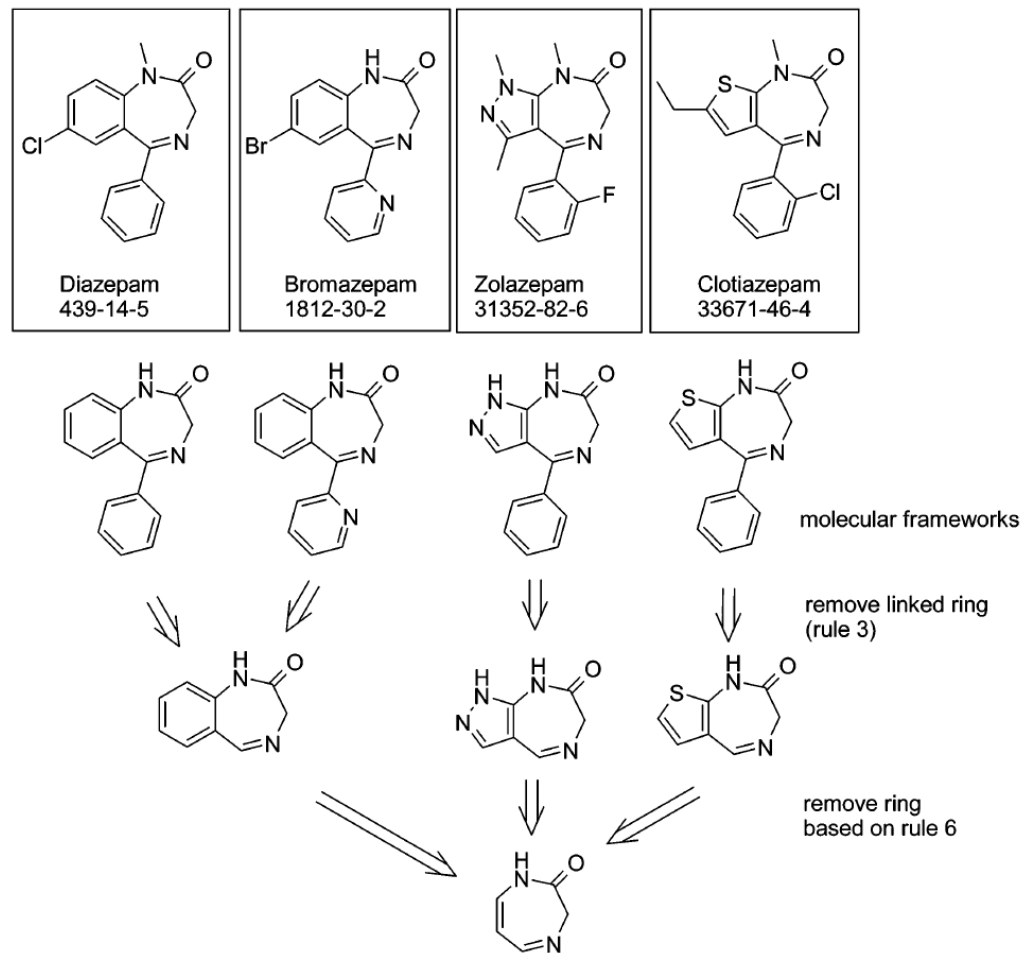
- 1. Remover Heterociclos de 3 membros.
- 2. Não remover aneis acima de 12 átomos se ainda existirem aneis menores para serem removidos.
- 3. Escolher o scaffold pai que possua o menor número de ligantes acíclicos.
- 4. Preferencialmente manter aneis em ponte, espiro e padrões não lineares de aneis.
- 5. Anéis em ponte são mantidos preferencialmente em relação a espiro.
- 6. Remover anéis de 3, 5 e 6 membros.
- 7. Um sistema aromático não pode ser quebrado de uma forma que resulte em um sistema não aromático.
- 8. Remover primeiro aneis com o menor número de heteroátomos.

Regras para obtenção de scaffolds

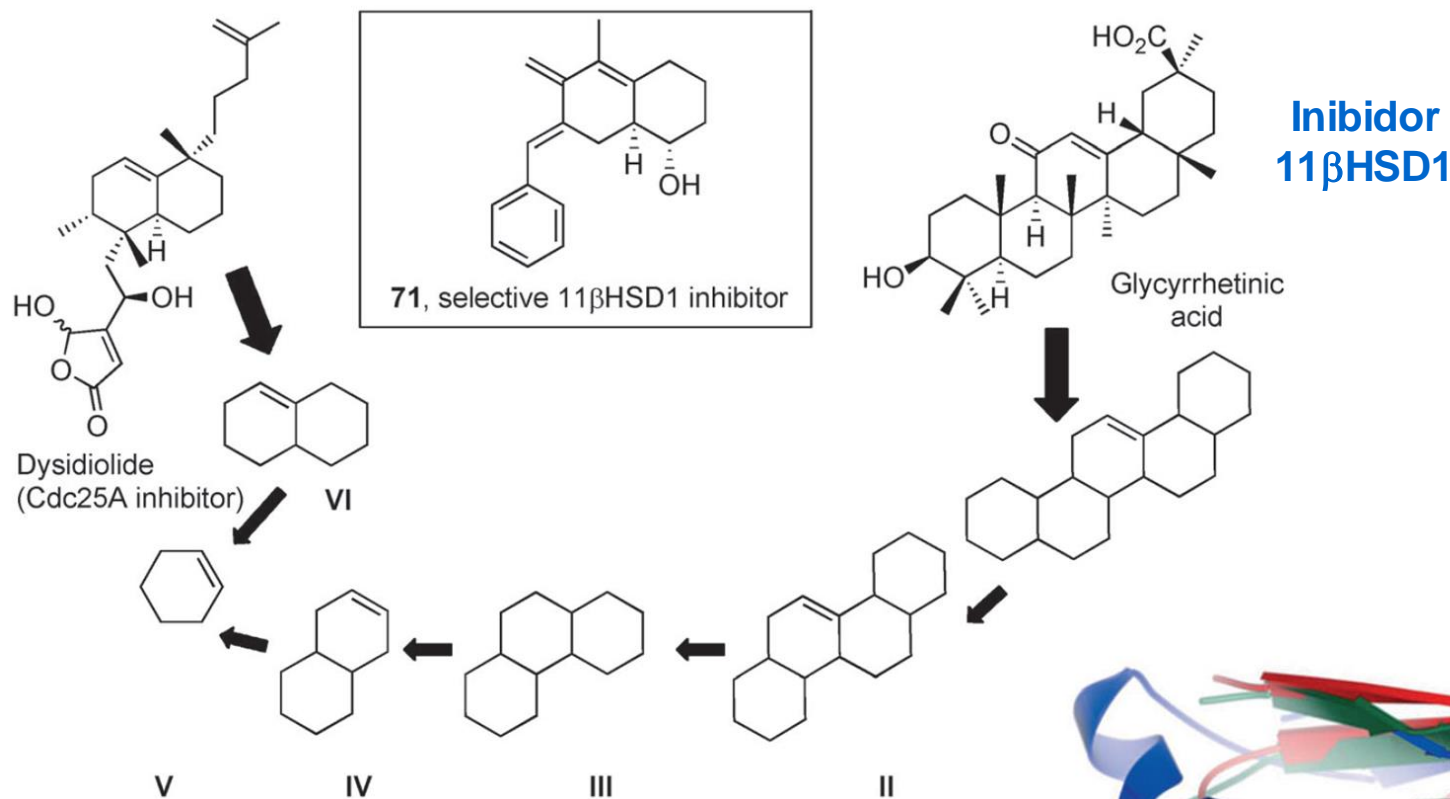
- 9. Se o número de heteroátomos é igual, a prioridade é manter aneis com heteroátomos na seguinte ordem: $N > O > S$.
- 10. Menor anel é removido.
- 11. Em sistemas mistos Aromático/não aromático, manter aneis não aromáticos como prioridade.
- 12. Remover primeiro o anel que esteja ligado a um “linker” que por sua vez esteja ligado a um anel heteroaromático em ambos os lados do “linker”.
Tiebreaking Rule.

Síntese Biologicamente Orientada (BIOS)

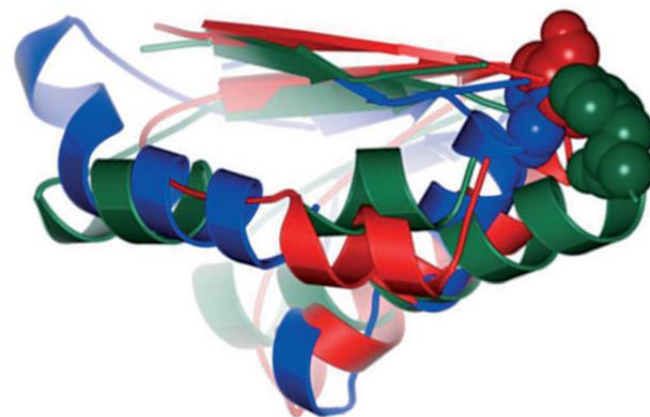
Perceba que todos os produtos são derivados de um mesmo scaffold através da deconvolução



Exemplo BIOS

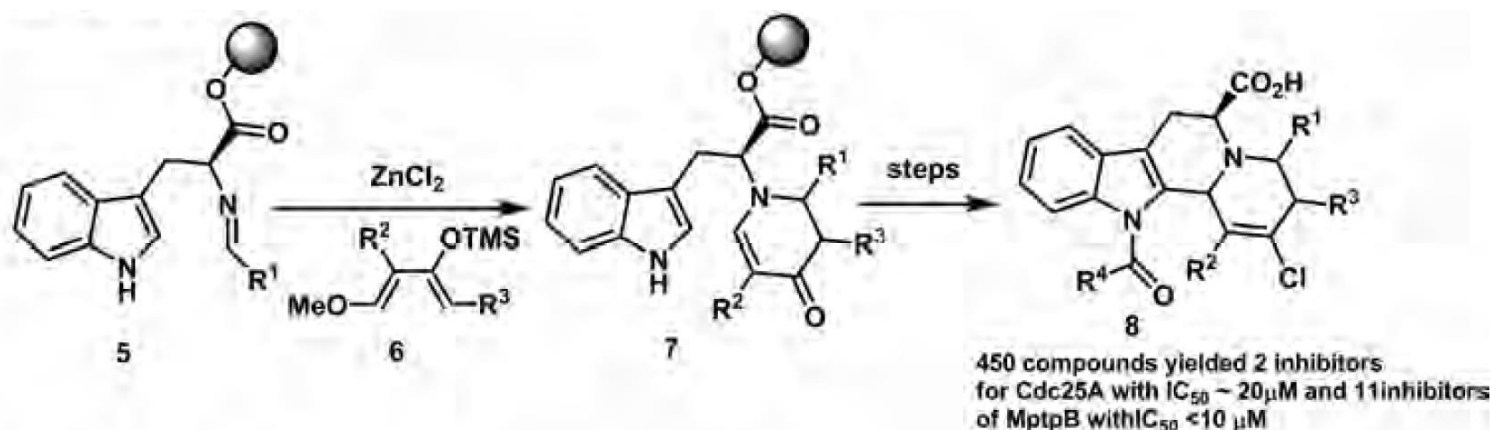
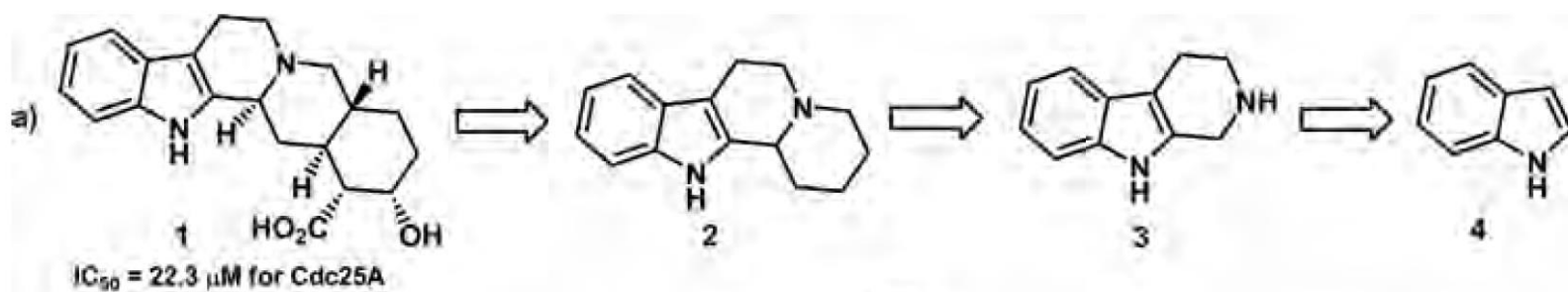


Biblioteca 483 decalinas baseadas em VI (scaffold alternativo de GA) gerou 71.



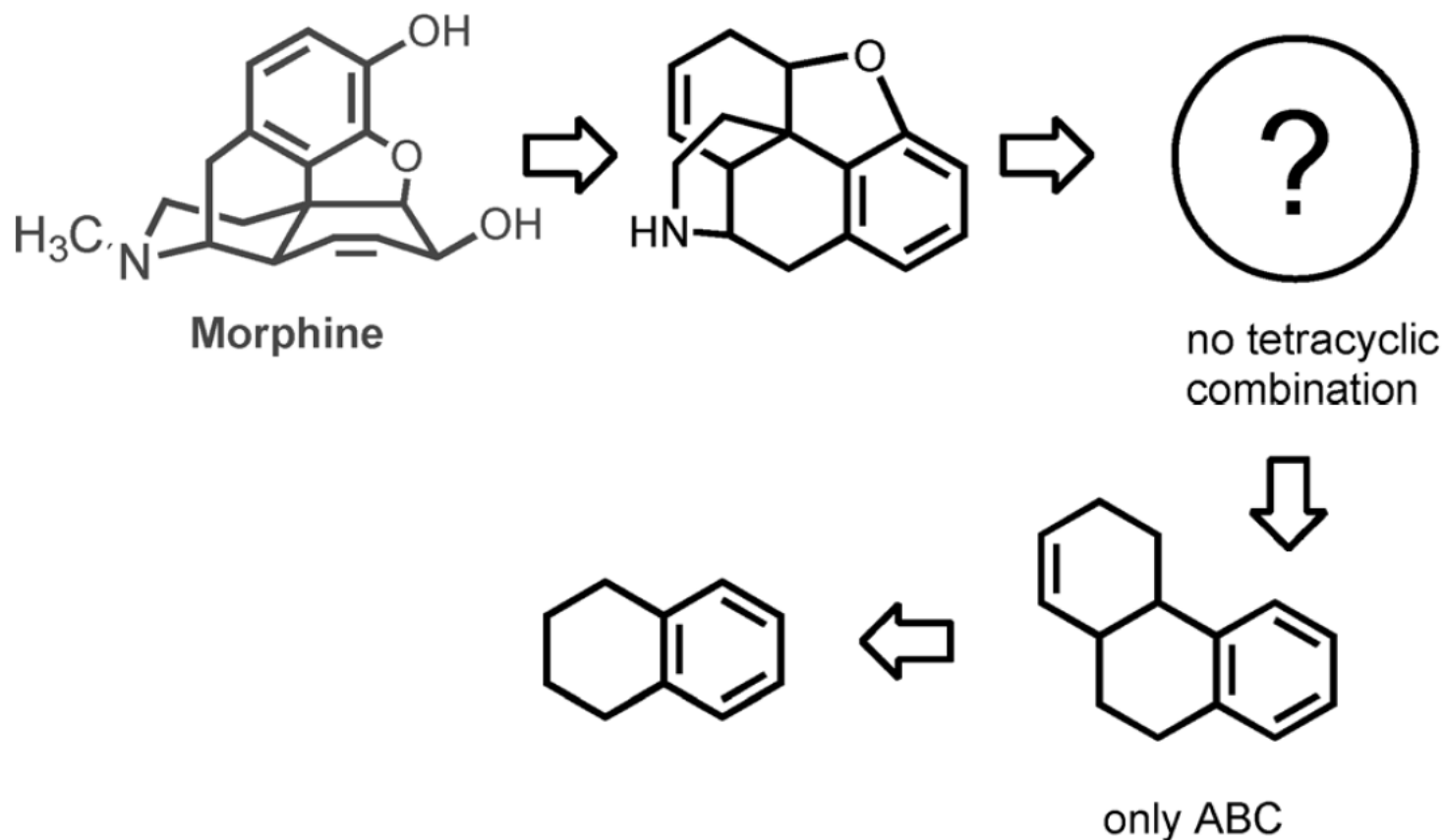
Exemplo BIOS

A yohimbine e ajmalicine (alcaloides complexos) identificados como inibidores de fosfatase Cdc25A. Simplificação estrutural dayohimbine (1) utilizando-se BIOS
Levou a identificação de scaffolds com 4, 3, 2(indol) aneis.

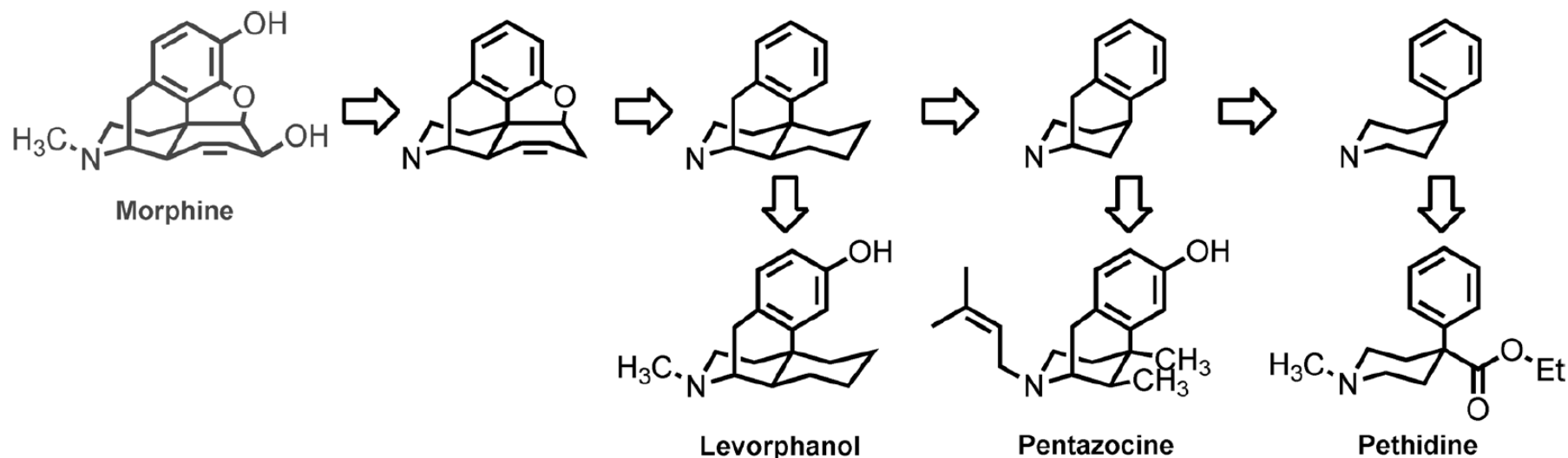


Morfina

Classificação baseada em SCONP revela furos na deconvolução de PNs.
Nenhum PN tetracíclico derivado da morfina é conhecido e apenas 1 derivado tricíclico foi encontrado na natureza.



Derivados Sintéticos - Morfina



Derivados tetracíclicos da morfina transformaram-se em fármacos comerciais!

Como procurar por produtos naturais que sejam interessantes de serem utilizados como Scaffold?

Bases de dados da Industria!!!!

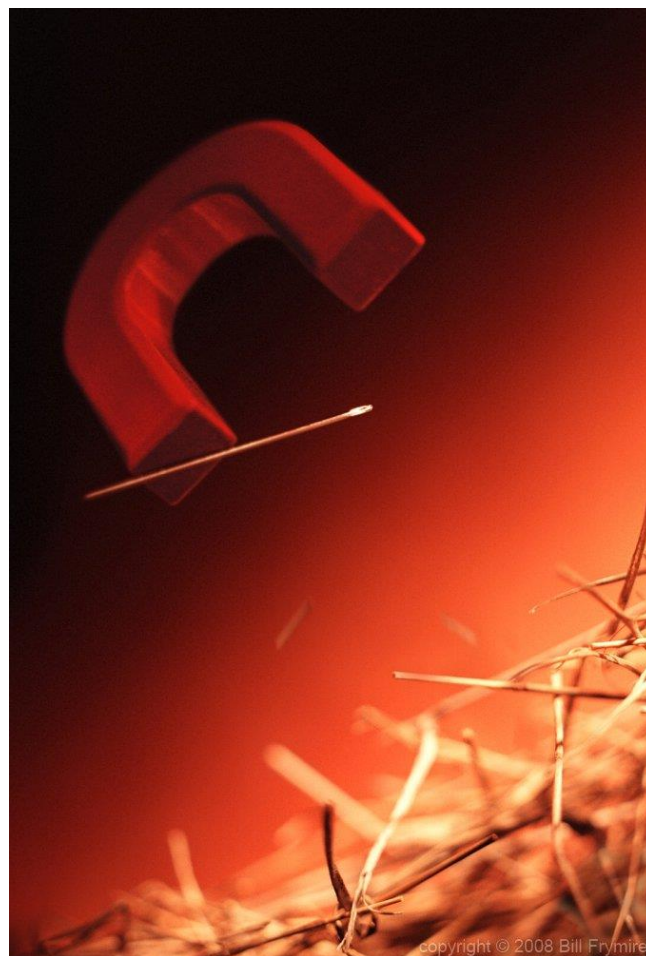


Bases de Dados Disponíveis (free)

The screenshot shows the PubChem website in a browser window. The address bar displays pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. The page features the PubChem logo and navigation tabs for BioAssay, Compound, and Substance. A search bar with a 'GO' button and 'Advanced Search' link is present. A sidebar on the right contains various tools and services such as BioActivity Summary, BioActivity Datatable, BioActivity SAR, BioActivity DataDicer, Structure Search, 3D Conformer Tools, Structure Clustering, Classification, Upload, Download, and PubChem FTP. A notification banner at the bottom of the page reads: 'New! The PubChem Social Media campaign is now launched! see more...'. The footer includes links for 'Write to Helpdesk', 'Disclaimer', 'Privacy Statement', 'Accessibility', and 'Data Citation Guidelines', along with the text 'National Center for Biotechnology Information NLM | NIH | HHS'. The Windows taskbar at the bottom shows the Start button and several application icons, with the system clock displaying 15:37 on 14/11/2013.

Bases de Dados Disponíveis (free)

The screenshot displays the ChEMBL website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Services, Research, Training, Industry, and About us. The ChEMBL logo and the Wellcome Trust logo are prominently displayed. A search bar is located at the top center, with tabs for Compounds, Targets, Assays, and Documents. Below the search bar, there are several search options: Ligand Search, Target Search, Browse Targets, Browse Drugs, Browse Drug Targets, Drug Approvals, and About. The main content area features a large JSME Molecular Editor on the left and a List Search section on the right. The List Search section includes radio buttons for SMILES Search, CHEMBL ID Search, and Keyword Search, and a text input field for entering search criteria. Below the input field is a 'Fetch Compounds' button. The Biologicals Blast Search section is also visible, with a text input field and a 'Run BLAST' button. The bottom of the page shows a Windows taskbar with various application icons and a system tray displaying the time and date as 15:40 on 14/11/2013.



Conclusão

Journal of
**Medicinal
Chemistry**

Perspective

pubs.acs.org/jmc

Lessons from Natural Products Chemistry Can Offer Novel Approaches for Synthetic Chemistry in Drug Discovery

Miniperspective

Natalya I. Vasilevich,* Roman V. Kombarov, Dmitry V. Genis, and Michael A. Kirpichenok

J. Med. Chem. 2012, 55, 7003–7009

Inspirar-se em Produtos Naturais é uma Grande oportunidade para Químicos Sintéticos!!!