

Alberto de Andrade Reis Mota

  /uniceplac
uniceplac.edu.br

Hibridação molecular

**A síntese de um híbrido
paracetamol-sulfadiazina**

Gama, DF, 2022.



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

CENTRO UNIVERSITÁRIO APPARECIDO DOS SANTOS - UNICEPLAC

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M917h

Mota, Alberto de Andrade.

Hibridação molecular: a síntese de um híbrido paracetamol-sulfadiazina. Gama, DF: UNICEPLAC, 2022.

22 p.

1.Hibridação. 2. Hibridação molecular. 3. Paracetamol-sulfadiazina. I. Título.

CDU: 615.4

O que é um fármaco ?

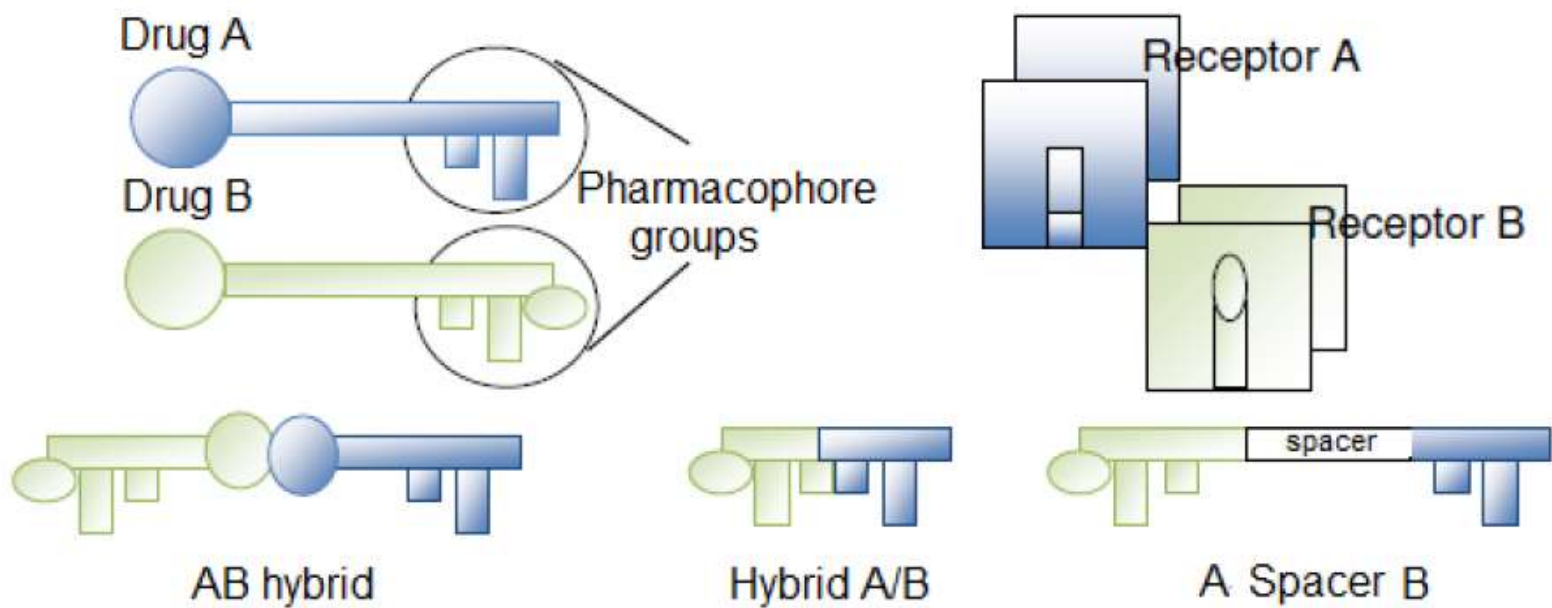


- É uma substância orgânica (> 99%) com propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar o estado de saúde
- Tem elevada eficácia para o alvo terapêutico
- Não tóxico
- Potente *in vivo* com boa biodisponibilidade: ativo em doses baixas
- Bem absorvido e estável metabolicamente
- Acessível sinteticamente em custos aceitáveis
- Tem aplicação médica segura e inovadora

Hibridação Molecular (HM)

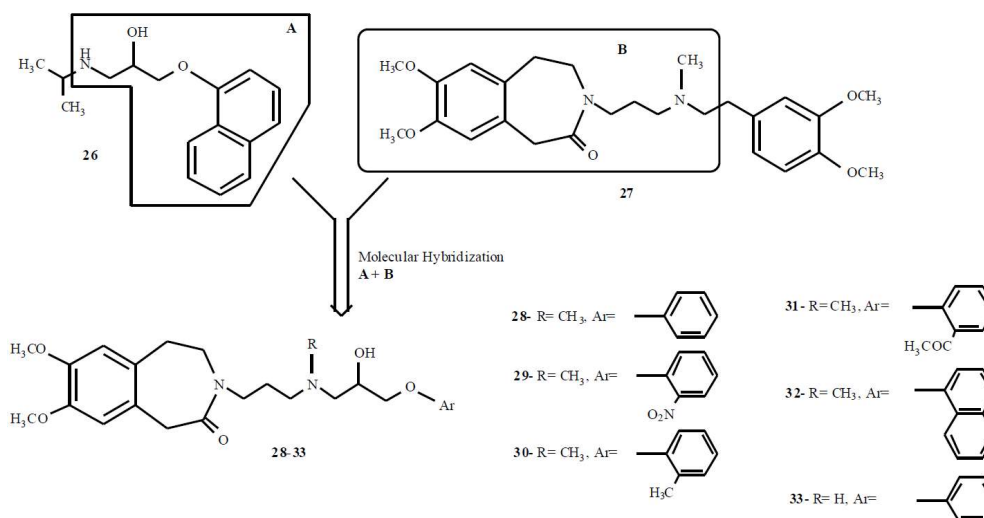
- Novo conceito no desenvolvimento de medicamentos
- Um fármaco híbrido, pode ser definido como uma entidade composta por dois ou mais fármacos com efeitos diferentes, ligados covalentemente, com o objetivo de criar uma molécula mais eficaz comparado aos seus componentes individuais.
- Combinam porções farmacofóricas
- Emprega-se substâncias modelos já conhecidas: pode-se formar uma extensa gama de substâncias

Figure 1. Hybridization approach. The A/B hybrid is obtained by linking the two drugs with or without a spacer subunit [3].



Hibridação Molecular (HM)

- Objetivos:
 - I. Sinergismo da ação farmacológica
 - II. Terapia de dupla ação farmacológica
 - III. Modulação de efeitos secundários indesejáveis



Compostos cardioativos híbridos planejados a partir de propranolol e zatebradina.
Fonte.: Viegas-Junior, et al., 2007

Hibridização molecular (HM)

Vantagens farmacocinéticas sobre a administração das de duas drogas ao mesmo tempo.

A vantagem de múltiplos ligantes são suas habilidades de:

- a) ativar diferentes alvos com uma única molécula, aumentando sua **eficácia terapêutica**.
- b) mudar o perfil de **biodisponibilidade** nas células e ser eficientemente eliminada após exercer seus efeitos.

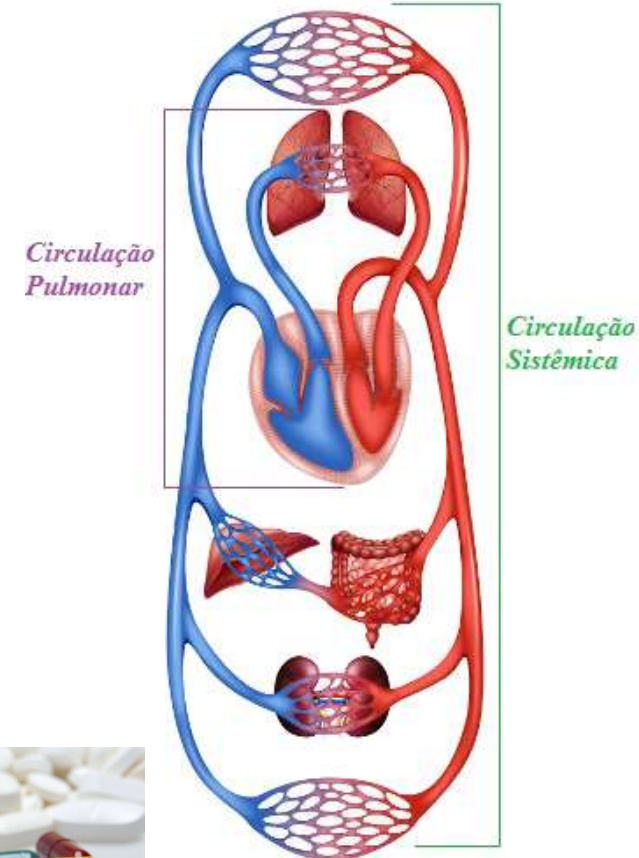


Eficácia terapêutica e Biodisponibilidade

A **eficácia terapêutica** refere-se à resposta terapêutica potencial máxima que um fármaco pode induzir.

Ex: Furosemida x Clorotiazida
(Eliminação de sal na urina)

A **biodisponibilidade**: refere-se a fração de uma dose da droga não alterada que atinge a circulação sistêmica.



Hibridação Molecular (HM)

- No Brasil a Farmanguinhos/Fiocruz criou moléculas híbridas contra a malária.
- O grupo de Síntese de Fármacos da unidade farmanguinhos, vem trabalhando no desenvolvimento de novas moléculas híbridas
- Estudos envolvendo híbridos podem representar novo horizonte para a indústria farmacêutica global



Disponível em <<http://portal.fiocruz.br/pt-br>>. Acesso em 02 jun. 2017

Hibridação Molecular (HM)

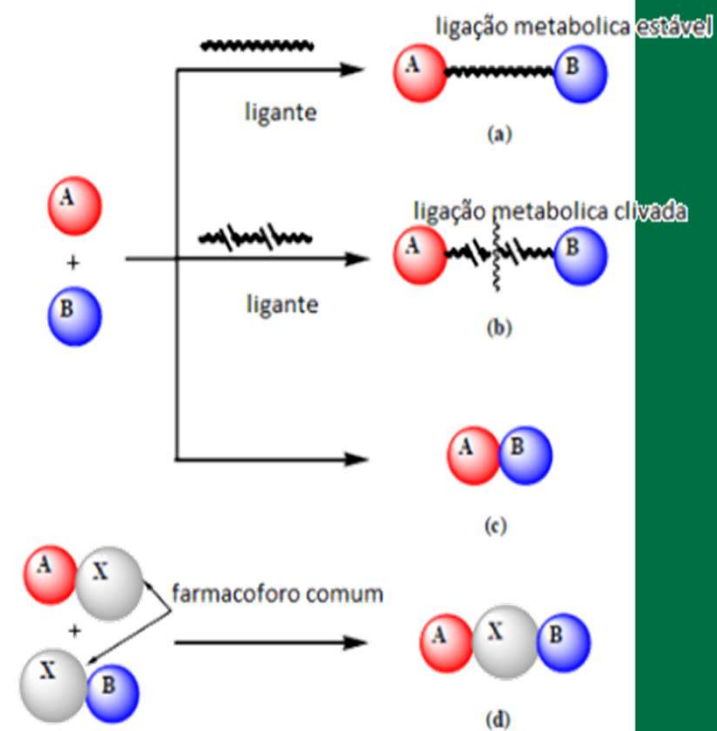
- Não existe especificamente um linker entre os dois fármacos, mas uma fusão entre duas estruturas.
- Os fármacos são normalmente ligados através de linkers lábeis, com funções éster, amida, carbamato e outras, que podem ser clivadas enzimaticamente e quimicamente de modo a liberar as moléculas de fármaco ativas no local de ação no organismo.
- Um fármaco híbrido ideal deve conseguir ser estável o suficiente para suportar o desenvolvimento da formulação, mas não pode ser demasiado estável, de modo a não conseguir libertar os fármacos *in vivo*

Classificação das Moléculas Híbridas

- De acordo com o tipo de ligação que estabelecem os dois farmacóforos, as moléculas híbridas podem ser classificadas da seguinte forma:
 - Híbridos conjugados → os farmacóforos para cada alvo específico estão ligados por um linker, que não faz parte dos fármacos separadamente
 - Híbridos conjugados cliváveis → o linker é susceptível de metabolização, libertando os dois fármacos que atuam independentemente em cada alvo

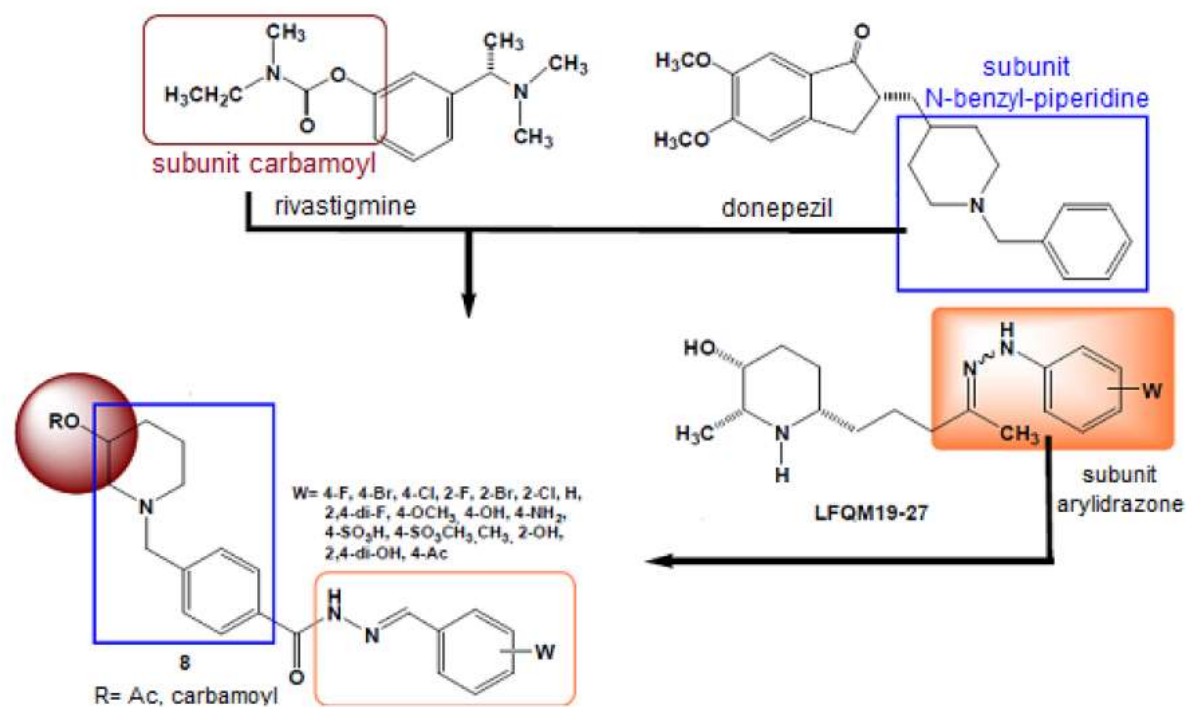
Classificação das Moléculas Híbridas

- Híbridos fundidos → tamanho do linker é tal modo reduzido, que a estrutura dos farmacóforos está praticamente em contato
- Híbridos combinados → têm as suas estruturas fundidas, aproveitando o farmacóforo comum nas estruturas dos compostos de partida, o que dá origem a moléculas menores e mais simples.



Diferentes hibridações: a) Híbrido conjugado b) Híbrido conjugado clivável
c) Híbrido Fundido d) Híbrido Combinado
Fonte: Dias, S. P. C. B., 2015

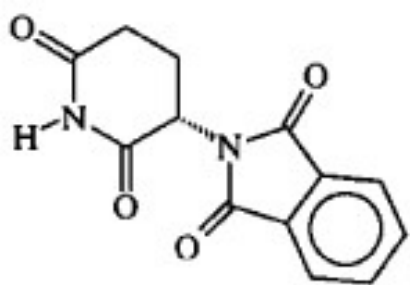
Exemplos de hibridação molecular



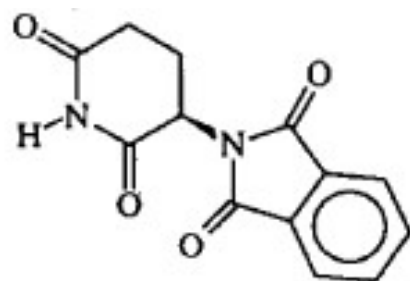
Construção de uma série de híbridos NSAIDs que podem interferir no progresso do mal de Alzheimer pela inibição da atividade da acetilcolinesterase.

Exemplos de hibridação molecular

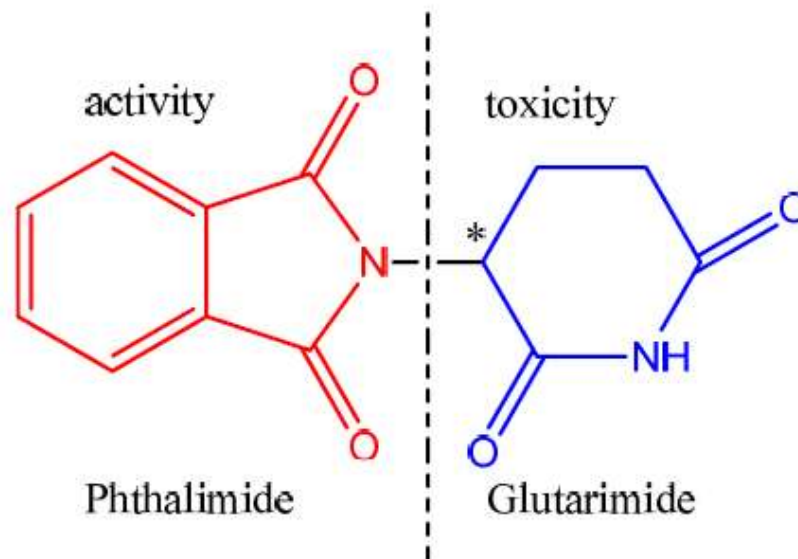
TALIDOMIDA



(S)-Talidomida
Teratogênico

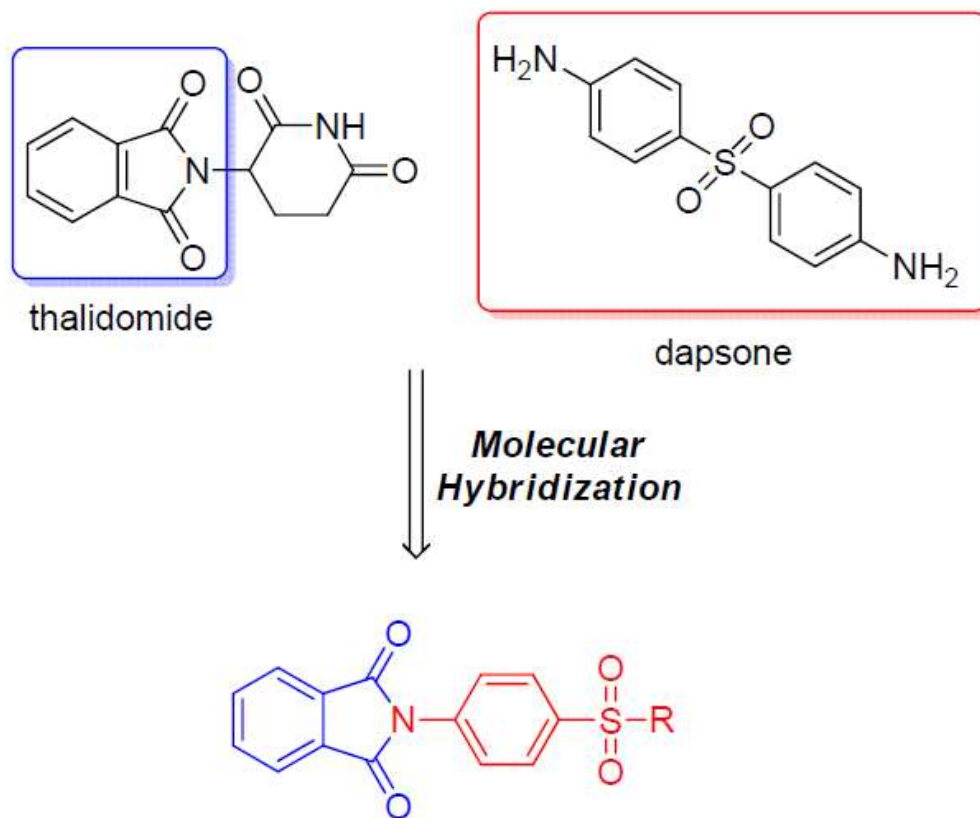


(R)-Talidomida
Sedativo e hipnótico



Grupo farmacofórico e toxicofórico da Talidomida.

TALIDOMIDA + DAPSONA



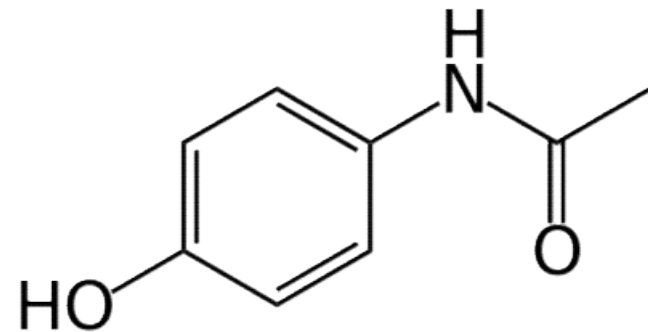
Diaminodifenilsulfona



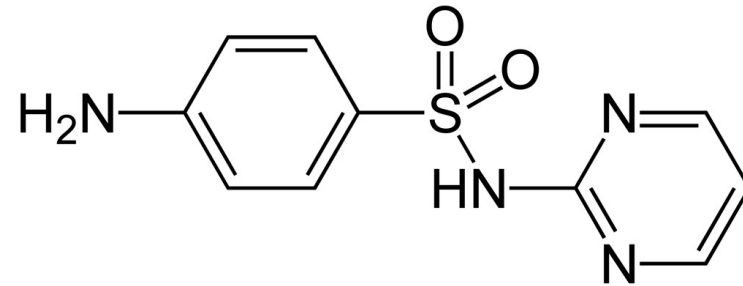
Híbrido formado pela Talidomina (anti-inflamatório) e a Dapsone (tratamento de hanseníase e tem algumas propriedades analgésicas) para combate à *Mycobacterium tuberculosis*.

Paracetamol

- Paracetamol ou acetaminofeno é um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas
- Atua por inibição da cascata do ácido araquidônico, impedindo a síntese das prostaglandinas, mediadores celulares pró-inflamatórios, responsáveis pelas várias manifestações da inflamação, como o aparecimento da dor. No entanto, não tem propriedades anti-inflamatórias
- É comercializado desde 1950



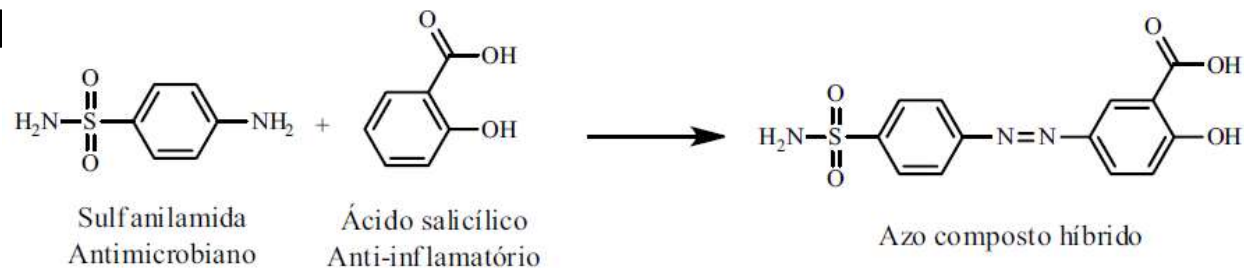
Sulfadiazina



- Antibacteriano da classe das sulfonamida
- Atua na inibição da enzima que produz ácido fólico, necessário para a síntese de precursores de DNA e RNA, no interior da célula bacteriana.
- Em conjunto com a pirimetamina, pode ser utilizada no tratamento da toxoplasmose em pacientes imunossuprimidos.

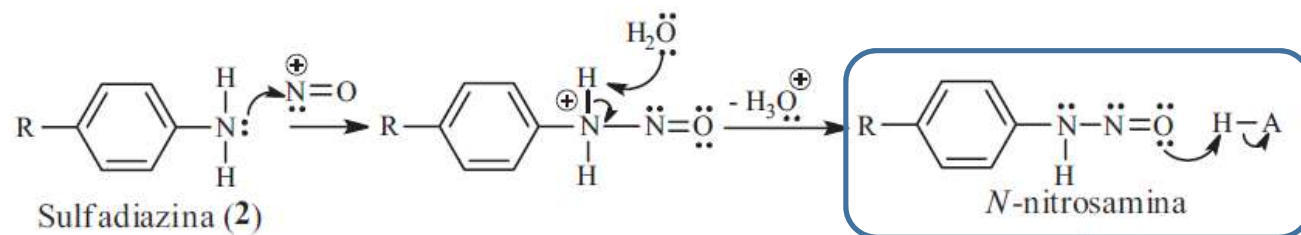
Reações de diazotação e acoplamento azo

- Os azocompostos são substâncias que apresentam a estrutura geral $R-N=N-R$.
- Os compostos desta classe com o radical arila ($Ar-N=N-Ar'$) são coloridos e, em razão disto, são utilizados principalmente como corantes orgânicos
- Compostos azo aromáticos podem ser obtidos por meio da reação de acopl



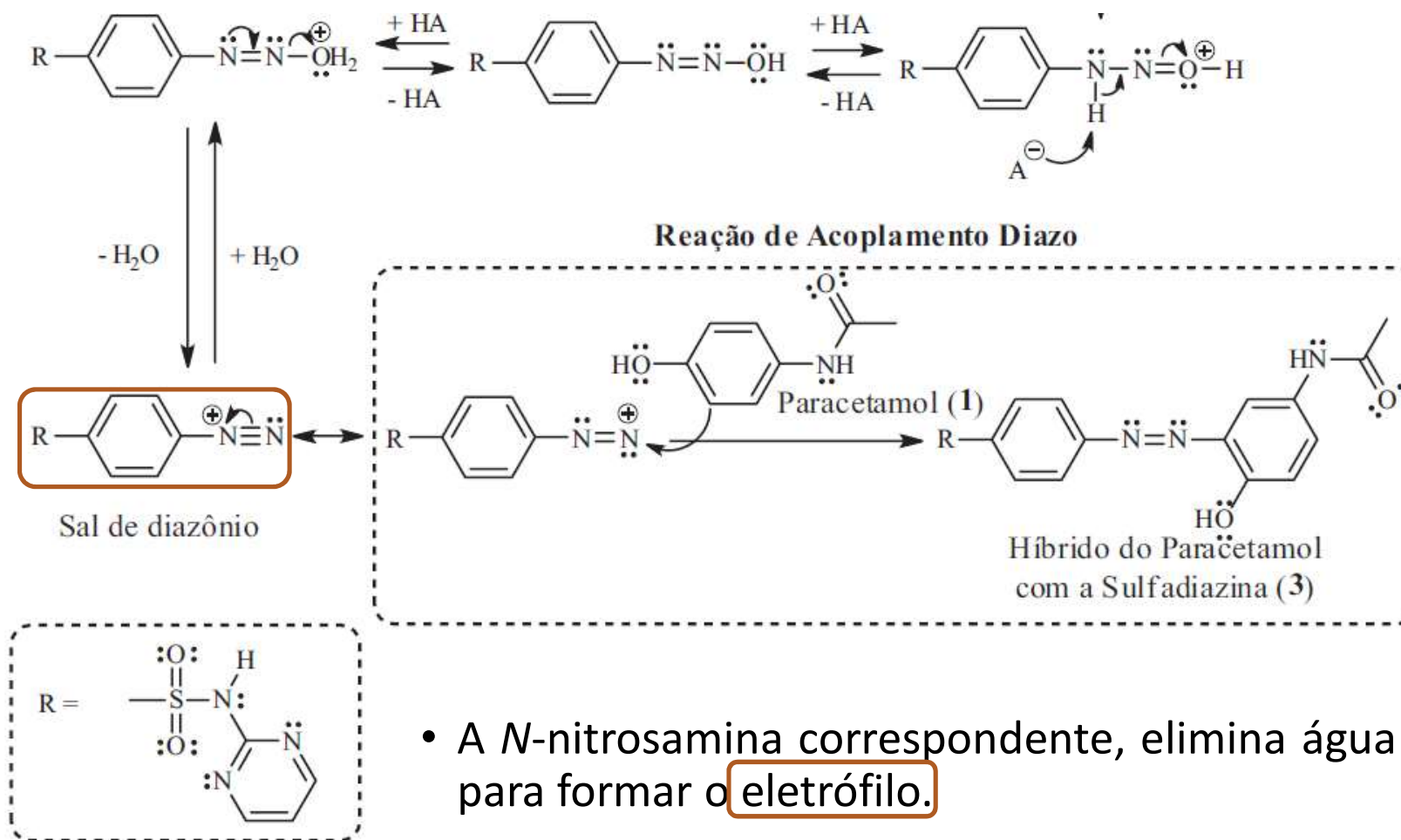
Reações de diazotação e acoplamento azo

- Reação de diazotação entre uma amina aromática primária e um agente nitrosante (NaNO_2), em presença de uma solução aquosa de ácido clorídrico (HCl)



- Na diazotação, ocorre inicialmente o ataque nucleofílico da amina aromática ao cátion nitrosila (NO^+), gerando a *N*-nitrosamina correspondente

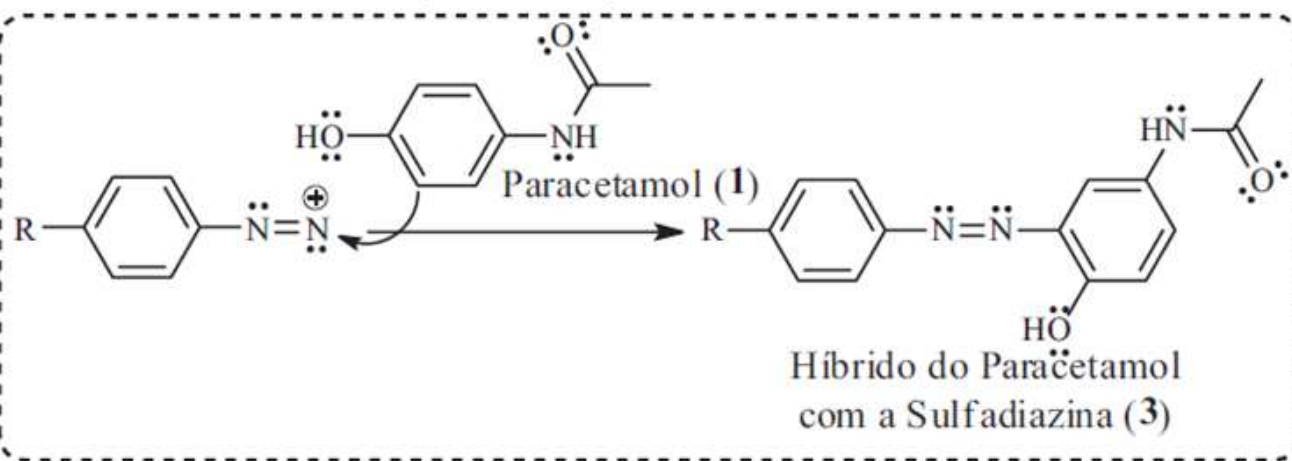
Reações de diazotação e acoplamento azo



- A N-nitrosamina correspondente, elimina água para formar o **eletrófilo**.

Reações de diazotação e acoplamento azo

Reação de Acoplamento Diazo



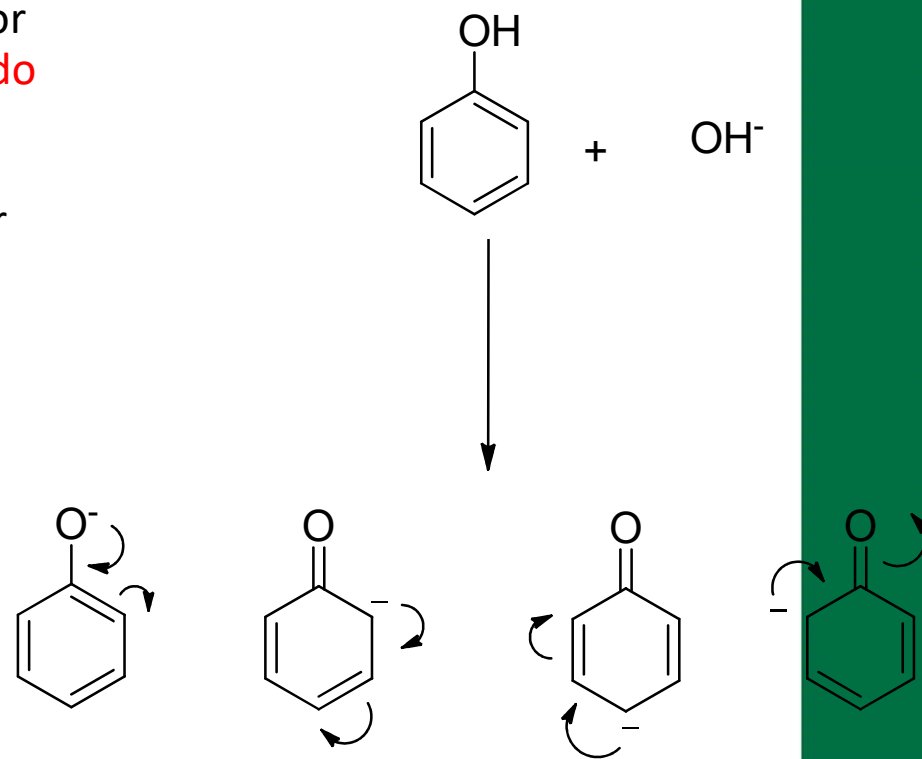
Meio alcalino

- Transforma o fenol em fenóxido
- Possibilita a dissolução do fenol em meio reacional

O sal de diazônio pode sofrer uma reação de substituição eletrofílica, também chamada **reação de acoplamento azo**, por aminas primárias aromáticas em meio levemente ácido ($5 < \text{pH} < 7$) ou por fenóis ativados em meio levemente alcalino ($\text{pH} < 10$).

Reações de diazotação e acoplamento azo

Na verdade, estudos cinéticos executados por Putter e por Zollinger e Büchler (1951) mostraram que o **ânion fenóxido** **é a espécie que reage** e não o fenol livre. Por outro lado, Bartlett constatou que a **velocidade de reação aumenta gradativamente com o aumento do pH**, até atingir o valor nove, quando então diminui acentuadamente (formação dos diazotatos).



Referências Bibliográficas

- Araújo, et *al.*, Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual. **Quim. Nova**, vol. 38, n. 6, p. 868-873, 2015.
- Viegas-Junior, et *al.*, Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 14, p. 1829, 2007
- Matos, A. **Farmanguinhos desenvolve moléculas híbridas contra malária**. Disponível em <<http://portal.fiocruz.br/pt-br>>. Acesso em 02 jun. 2017
- Dias, Sara Patrícia Castelo Branco Moreira. Síntese de fármacos híbridos antimaláricos. Uma nova estratégia terapêutica envolvendo esteroides. 2015. 77 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.
- Capela, Rita Sofia Salvador Simões. Compostos híbridos da artemisinina. 2011. 276 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2011.