

**ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS: O EMPREGO DA SÍNTESE ORIENTADA PELA DIVERSIDADE ESTRUTURAL#****Diego Pereira Sangi\***

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Fluminense, 27213-145 Volta Redonda – RJ, Brasil

Recebido em 06/01/2016; aceito em 21/03/2016; publicado na web em 25/05/2016

Revisão

SYNTHETIC STRATEGIES IN DRUG DISCOVERY: EMPLOYING DIVERSITY-ORIENTED SYNTHESIS. Drug discovery often involves screening synthetic small molecules for their ability to bind to a macromolecular target. Target-Oriented Synthesis of a specific compound or a focused library can be planned combining retrosynthetic analysis and rational drug design. Biologically active molecules also can be identified through the unfocused screening of compound libraries. Diversity-Oriented Synthesis (DOS) emerges as an excellent strategy that leads to a library of structurally complex and diverse small molecules, covering a larger chemical space and increasing the probability of identifying modulators.

Keywords: target oriented synthesis; diversity oriented synthesis; drug discovery.

**INTRODUÇÃO**

Antes do desenvolvimento da síntese orgânica, a obtenção de substâncias orgânicas para os seus diversos fins, inclusive terapêuticos, era feita por processos de fermentação ou isolamento de fontes naturais. Devido a sua ampla diversidade estrutural e funcional, muitos compostos de origem natural são usados no tratamento de diversos males e desordens biológicas.

Por anos, a maioria dos fármacos disponíveis no mercado eram produtos naturais ou mesmo análogos inspirados neles, alguns obtidos por modificação estrutural outros por síntese total, quando a fonte natural não supria a demanda.<sup>1,2</sup>

Os produtos naturais bioativos geralmente são isolados em baixas quantidades, e muitas vezes apresentam alta complexidade estrutural, contendo vários centros estereogênicos. A complexidade destes compostos dificulta muito a sua obtenção através de métodos sintéticos rápidos e a baixa disponibilidade inviabiliza o seu emprego em *High-Throughput Screening* (HTS).

Portanto, a busca por lucros mais rápidos por parte das indústrias farmacêuticas aliada ao grande desenvolvimento dos métodos de síntese orgânica fez com que os produtos naturais deixassem de ser a maior fonte de novos fármacos, sendo substituídos por compostos sintéticos.<sup>1</sup>

A identificação das funções biológicas, o isolamento e determinação estrutural de muitas macromoléculas e de seus ligantes naturais têm permitido o planejamento racional de moduladores destes novos alvos macromoleculares. Desta forma, a síntese de coleções focadas empregando a química combinatória emergiu como uma das principais ferramentas na busca por novos fármacos.

Nas últimas décadas a área de síntese orgânica passou por uma grande evolução<sup>3</sup>. O número e a complexidade dos novos compostos sintetizados aumentaram drasticamente, e dentre estes novos compostos pode-se incluir um grande número de fármacos e candidatos, além de muitos reagentes usados para explorar processos biológicos de várias formas.

Atualmente, a síntese de compostos orgânicos constitui uma importante parte no processo de descoberta e desenvolvimento de novos

fármacos. Na busca por um fármaco que tenha como alvo uma macromolécula biológica, anteriormente selecionada, é comum fazer uso da estratégia de síntese orientada pelo alvo, seja com o planejamento de uma única substância ou mesmo de uma coleção de compostos de uma determinada classe, empregando a química combinatória.<sup>4</sup>

Quando se desconhece qualquer alvo terapêutico a ser utilizado no tratamento de uma determinada desordem, os compostos sintéticos podem ser empregados tanto na descoberta de uma proteína alvo como também na descoberta de um novo fármaco que funcione como ligante modulador. Neste caso é bastante comum a triagem de coleções de pequenas moléculas.

Neste contexto a síntese orientada pela diversidade estrutural surge como uma estratégia interessante, pois permite a síntese de coleções de compostos com elevada diversidade estrutural, de forma antagônica ao que ocorre com a química combinatória.<sup>5,6</sup> A diversidade de esqueletos moleculares providenciada pela síntese orientada pela diversidade estrutural é essencial para uma maior cobertura do espaço químico e identificação de alvos macromoleculares não explorados, permitindo a possível identificação de novos protótipos de fármacos com diferentes modos de ação.

**Síntese Orientada pelo alvo na descoberta de novos fármacos**

Desde que Wohler realizou a síntese da uréia em 1828, marcando o início da química orgânica nos moldes em que a conhecemos, a área de síntese orgânica passou por enormes avanços. Atualmente existem muitos métodos sintéticos e possibilidades de reações, permitindo a síntese de compostos complexos de forma muito mais eficiente que há algumas décadas.<sup>7</sup>

A química medicinal nos seus primórdios esteve fortemente vinculada à fitoterapia, e a pesquisa por novos fármacos sempre teve inspiração em produtos naturais bioativos isolados de plantas, principalmente nas universidades.<sup>8</sup> Desta forma os trabalhos de síntese orgânica tiveram como foco um composto alvo ou mesmo uma coleção de compostos de uma determinada classe. Entretanto, somente no fim da década de 50, E. J. Corey começou a sistematizar um algoritmo lógico a ser utilizado no planejamento de síntese dos compostos orgânicos. O planejamento de síntese com um composto (ou classe) alvo específico ficou conhecido como Síntese Orientada pelo Alvo e o algoritmo desenvolvido é conhecido como Análise Retrossintética.<sup>7,9,10</sup>

\*e-mail: dpsangi@id.uff.br

#This paper is part of the PubliSBQ Special Issue in honor of the late Prof. Angelo da Cunha Pinto.

Muitas vezes é possível visualizar todas as etapas necessárias para a síntese da substância desejada a partir de precursores óbvios. Entretanto, frequentemente a sequência de reações que permitem a obtenção do composto alvo é muito complexa para que a planejem do início ao fim. Nestes casos, uma vez que sabemos a estrutura da molécula alvo a se obter, planejamos as etapas de trás para frente, identificando precursores imediatos, que podem levar ao produto desejado. Uma vez escolhidos os precursores, estes se tornam as moléculas alvo e o processo é repetido até que tenhamos precursores simples o suficiente para que estejam disponíveis no laboratório. Este processo é conhecido como análise retrossintética (Figura 1).<sup>9</sup>

O paclitaxel (**1**) e a cloroquina (**2**) são dois fármacos atualmente disponíveis no mercado, o primeiro é um produto natural utilizado no tratamento de diversos tipos de cânceres e que atualmente devido a alta demanda é produzido por via semissintética, e o último é um antimalárico da classe das quinolinas, à qual pertence o produto natural quinina, que foi o primeiro fármaco empregado no tratamento da malária. A Figura 1 mostra como a síntese orientada pelo alvo, utilizando a análise retrossintética foi aplicada no desenvolvimento do método para a síntese destes fármacos de origem natural.<sup>11-13</sup>

A síntese orientada pelo alvo e por consequência a análise retrossintética tem sido muito utilizada na obtenção de novos fármacos e compostos de interesse medicinal, visto que atualmente inúmeros trabalhos têm sido desenvolvidos empregando a técnica de planejamento racional. Esta técnica se baseia na identificação de uma proteína alvo, determinação estrutural da proteína e ou ligante e modelagem molecular, que fornecerá a estrutura de possíveis ligantes ativos na proteína alvo.<sup>14,15</sup> Desta forma, a avaliação da capacidade de pequenas moléculas interagirem com enzimas alvo pré-selecionadas constitui parte primordial no desenvolvimento de novos fármacos.

O indinavir (Crixivan, **3**), fármaco atualmente usado no tratamento da AIDS, atua como inibidor da enzima Asp-protease, que é essencial no ciclo viral. A determinação estrutural da enzima e o conhecimento do formato e distribuição de carga no sítio receptor permitiu o planejamento do composto protótipo (**4**). Posteriormente empregando a estratégia de simplificação molecular o sistema *cis*-perisoquinolínico foi substituído por um anel piperazínico substituído, eliminando dois centros estereogênicos e dando origem ao fármaco indinavir (Figura 2).<sup>13,16</sup>

Os compostos da família dos triazóis têm sido utilizados como fármacos antifúngicos (ex: fluconazol, **5**) desde os anos 1970, e o reconhecimento da atividade de inibição da enzima esterol 14 $\alpha$ -desmetilase como mecanismo de ação, tem permitido o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos desta classe.<sup>17</sup> Aher e colaboradores mostraram como a síntese orientada pelo alvo pode ser utilizada na busca de novos derivados triazólicos antifúngicos (Figura 3).<sup>18</sup>

Usando a estratégia de planejamento racional de fármacos, baseado na estrutura do ligante natural, Ganellin e colaboradores sintetizaram uma série de compostos imidazólicos inspirados na estrutura da histamina (**6**), buscando desenvolver um antagonista para os receptores histaminérgicos do tipo H<sub>2</sub>. Variando o tamanho da cadeia lateral, metilando o anel imidazólico, e por fim modificando o grupo funcional no final da cadeia lateral obtiveram a cimetidina (**7**), fármaco que inaugurou a era dos blockbusters (fármacos capazes de superar a marca de 1 bilhão de dólares em vendas anuais). A cimetidina foi introduzida no mercado no ano de 1976 e revolucionou o tratamento de úlceras estomacais (Figura 4).<sup>19</sup>

As coleções de compostos obtidas por química combinatória, geralmente apresentam resultados promissores, quando são planejadas tendo como base a forma do sítio ativo da enzima e ou a estrutura

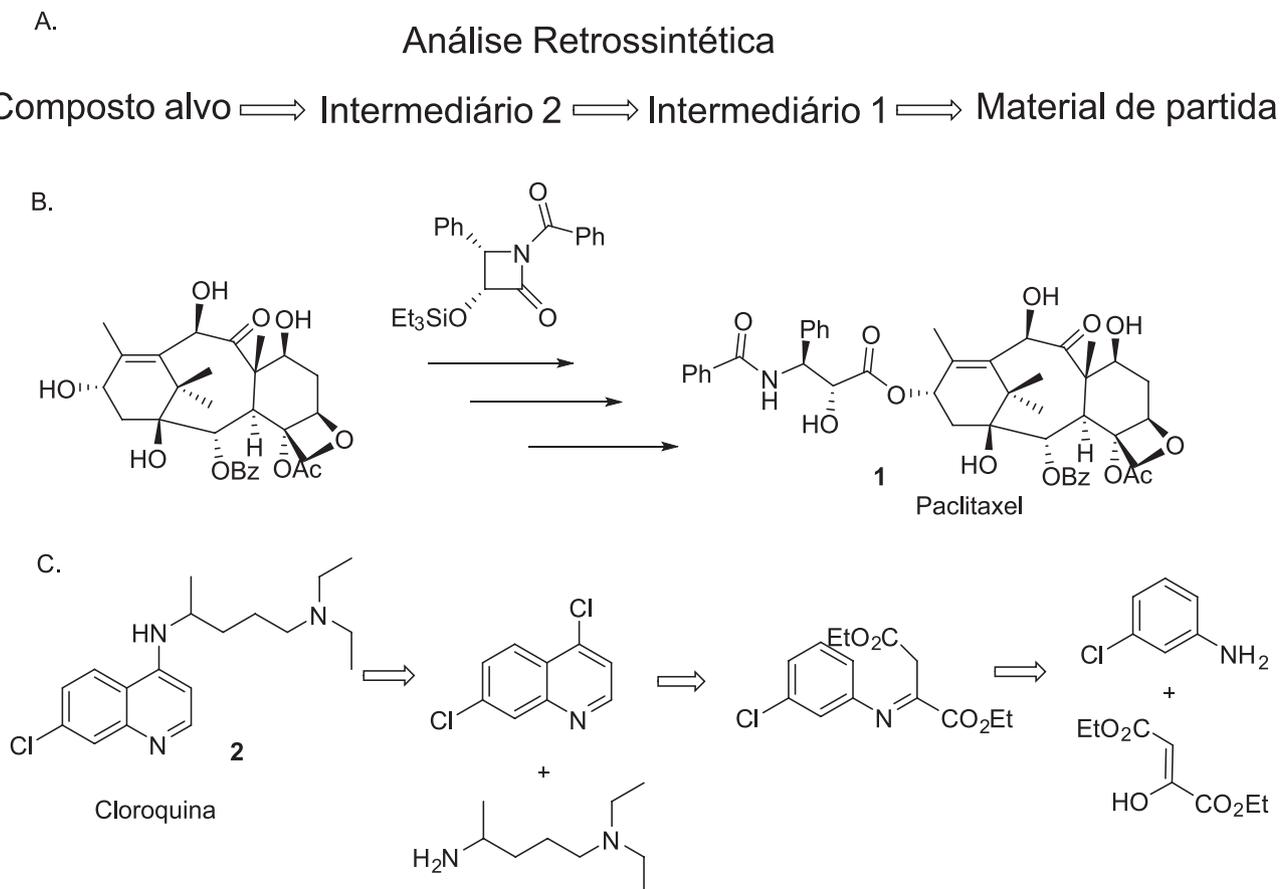


Figura 1. A. Síntese orientada pelo alvo. B. Análise retrossintética usada no planejamento de semi-síntese do paclitaxel. C. Análise retrossintética usada no planejamento de síntese da cloroquina

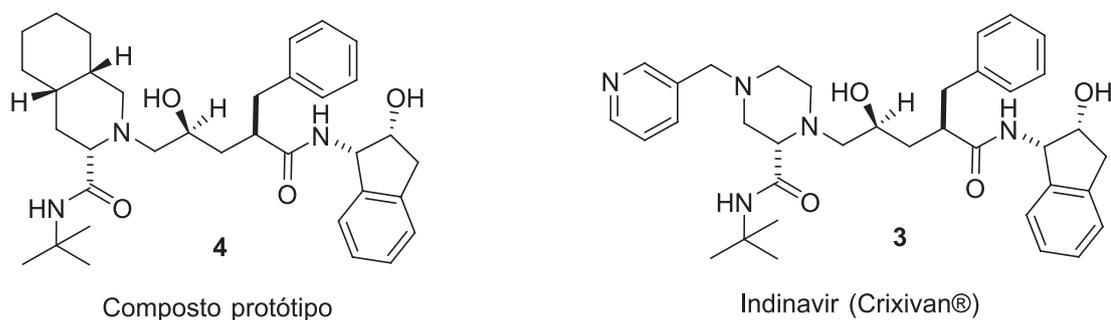


Figura 2. Estrutura do indinavir, fármaco obtido via planejamento racional da protease viral do HIV

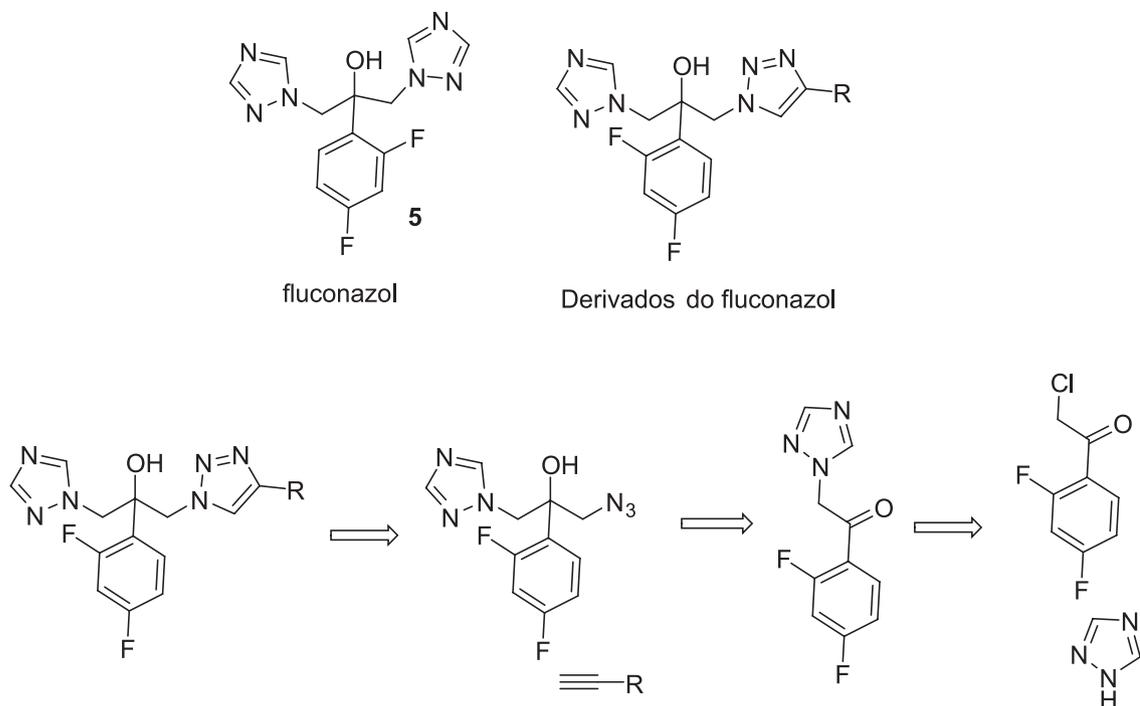


Figura 3. Análise retrossintética aplicada na síntese orientada pelo alvo de uma coleção de derivados do fluconazol

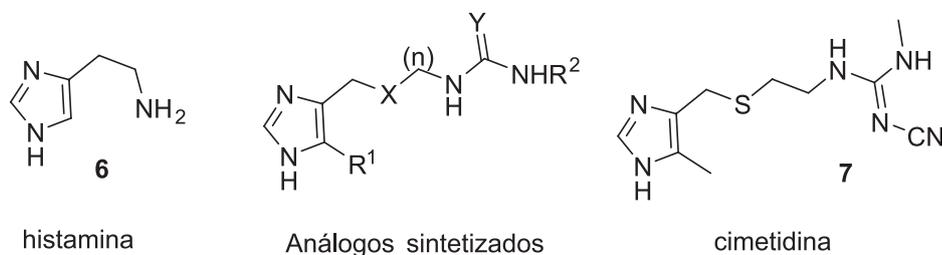


Figura 4. Estrutura da cimetidina, fármaco desenvolvido empregando o planejamento racional baseado na estrutura da histamina (substrato natural)

do ligante natural. Estas mesmas coleções combinatórias (ou o conjunto de coleções) também têm sido submetidas a HTS, com o fim de fornecer compostos líderes para o desenvolvimento de outras coleções direcionadas.

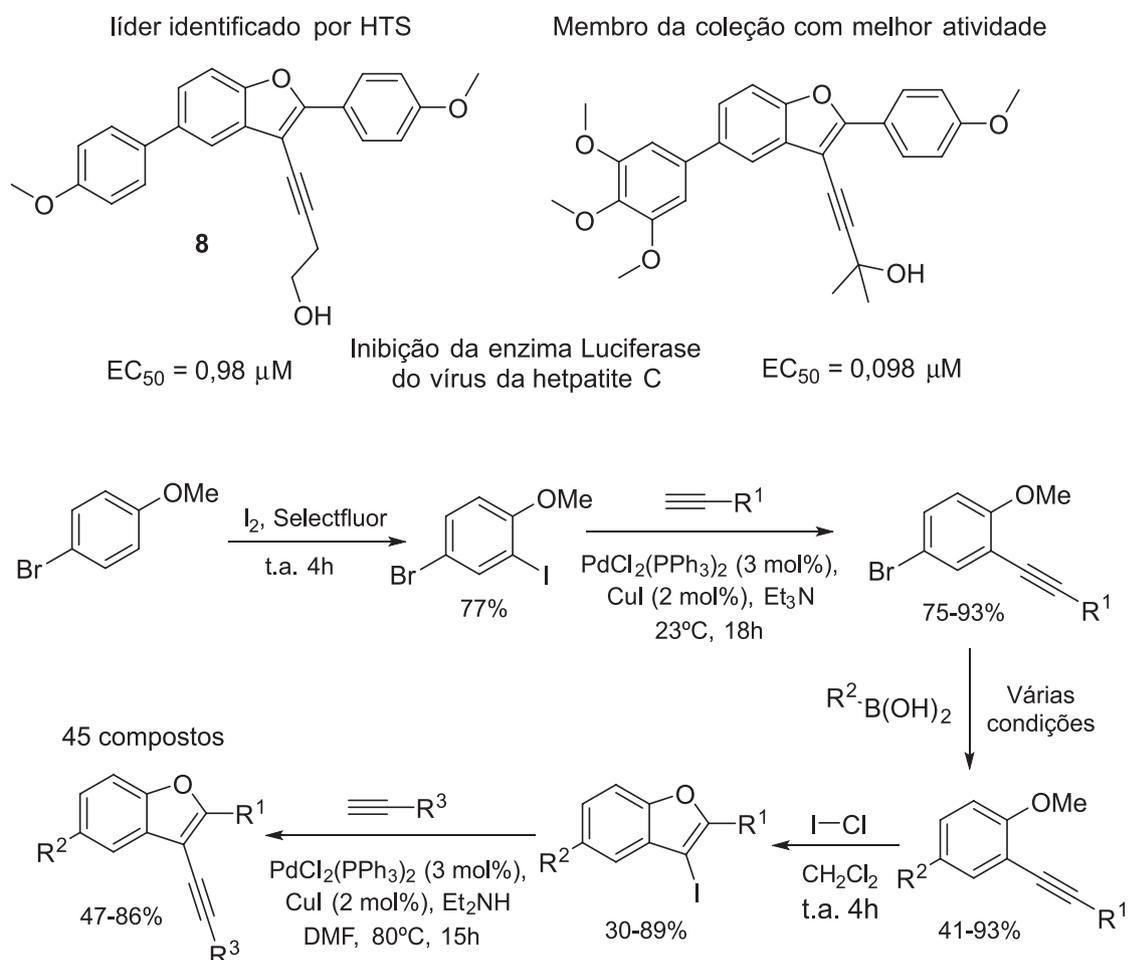
Usando testes HTS de uma extensa coleção de quase 340 mil compostos, He e colaboradores identificaram compostos benzofurânicos como inibidores do vírus da hepatite C. A otimização do núcleo benzofurânico baseada na estrutura do composto líder (8), foi conseguida através da síntese de uma coleção de compostos focada, onde 45 compostos foram sintetizados e alguns deles foram identificados como potentes inibidores de baixa toxicidade (Esquema 1).<sup>20,21</sup>

Nas últimas duas décadas, o HTS de pequenas moléculas tornou-se o método mais comum para a descoberta de compostos líderes

para o desenvolvimento de fármacos. Estes testes são realizados geralmente com milhares de compostos de forma automatizada, dependem de grande quantidade de recursos financeiros e os compostos líderes identificados geralmente necessitam de significativas otimizações estruturais, utilizando processos sintéticos.<sup>22</sup>

Embora as indústrias farmacêuticas tenham direcionado uma quantidade de recursos bastante superior nos últimos anos, o número de novas entidades químicas aprovadas por ano tem permanecido relativamente constante, algo em torno de 20-30 novos compostos por ano.<sup>23</sup>

A atividade biológica de um determinado composto é intrinsecamente dependente da sua estrutura molecular, assim a diversidade de funções biológicas encontradas nos componentes de uma coleção de



**Esquema 1.** Síntese de uma coleção de compostos benzofuranos com atividade sobre o vírus da hepatite C

pequenas moléculas está diretamente correlacionada com a diversidade estrutural da coleção, que em última instância é proporcional a quantidade de espaço químico ocupado.<sup>24</sup>

As coleções de compostos obtidas por química combinatória geralmente possuem baixa diversidade estrutural, portanto apresentam baixos índices de compostos bioativos, quando submetidas a HTS (triagem aleatória).

O espaço químico que compreende todas as pequenas moléculas orgânicas é muito amplo, de forma que apenas uma pequena fração tem sido explorada. Esta exploração permitiu o desenvolvimento do conhecimento a respeito do funcionamento dos sistemas biológicos, e com isso a obtenção de vários dos fármacos disponíveis no mercado. Neste contexto, a síntese de compostos com esqueletos moleculares diversos e ainda não explorados tem grande potencial para aumentar o conhecimento a respeito dos sistemas biológicos, providenciando fármacos inovadores no futuro.<sup>25</sup>

### SÍNTESE ORIENTADA PELA DIVERSIDADE ESTRUTURAL

Embora o planejamento racional seja muito utilizado no desenvolvimento de novos fármacos por grupos de pesquisa tanto na indústria quanto na academia, esta não é a única estratégia de trabalho. A identificação de pequenas moléculas com aplicações biológicas e médicas, nem sempre requer o conhecimento da macromolécula, sobre a qual o composto atuará. A avaliação biológica de compostos em células e até mesmo microorganismos, pode também ser de grande valia e muito esclarecedora. No entanto para que se alcance

bons resultados na avaliação destas pequenas moléculas, é necessário que estas componham uma coleção bastante diversa, quanto às suas variações estruturais.<sup>5,10,26</sup>

As coleções de compostos planejados empregando a química combinatória (síntese orientada pelo alvo), raramente são eficientes quando se desconhece a estrutura da proteína alvo, e isso se deve a baixa diversidade encontrada nestas coleções de compostos.

Além da diversidade, a complexidade é outra característica muito importante para uma coleção de compostos utilizada em testes biológicos diretamente nas células e ou micro-organismos, visto que a maioria dos processos biológicos depende de interações entre proteínas, e muitas das moléculas conhecidas por interromper estas interações, são produtos naturais complexos. A rigidez conformacional geralmente encontrada em estruturas complexas também é essencial para permitir boa interação com os sítios ativos de proteínas.<sup>26</sup>

A síntese orientada pela diversidade estrutural pode ser definida como a simultânea e eficiente síntese de compostos estruturalmente diversos, e tem como objetivo a síntese de coleções de compostos com elevada diversidade e complexidade.

A síntese orientada pela diversidade constitui a melhor estratégia na obtenção de coleções de compostos na busca de potenciais fármacos para diversos males e desordens, sem um alvo macromolecular específico e também para a realização de testes HTS.

Na síntese orientada pela diversidade estrutural não se tem uma estrutura alvo particular, assim a análise retrossintética não pode ser utilizada na condução deste tipo de trabalho. No início dos anos 2000, reconhecendo a necessidade de se criar um algoritmo a ser utilizado na síntese de coleções de compostos orientadas pela diversidade

estrutural, Stuart Schreiber propôs e iniciou o desenvolvimento do algoritmo de análise sintética direta onde se busca delinear a estratégia de síntese de modo a maximizar a complexidade, diversidade e eficiência dos produtos obtidos.<sup>5</sup>

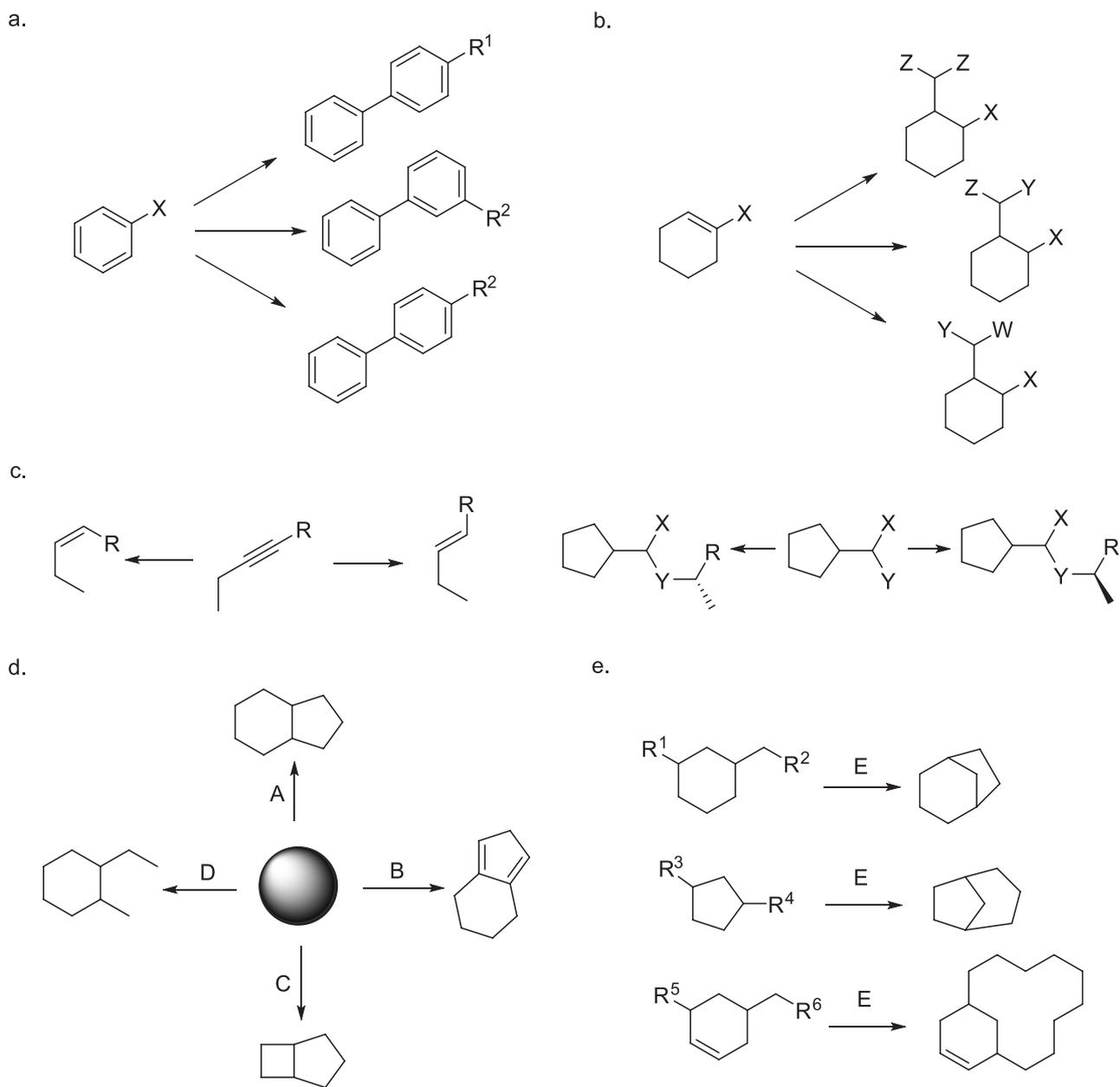
No algoritmo de análise sintética direta, a complexidade dos membros de uma coleção de compostos deve ser aumentada na realização das etapas da síntese proposta, e a diversificação estrutural pode ser promovida pela variação de quatro elementos básicos, os blocos de síntese (a), os grupos funcionais (b), a estereoquímica (c) e os esqueletos moleculares (d) e (e) (Figura 5).<sup>24,26-28</sup>

Vieira e colaboradores realizaram a diversificação estrutural de uma coleção de cumarinas, empregando a variação de blocos sintéticos na reação de Suzuki, onde uma cumarina iodo substituída (**9**) foi submetida a reação com diversos ácidos fenilborônicos. As reações foram realizadas em condições de química verde, usando

irradiação de micro-ondas (MO) e polietilenglicol como solvente, e as cumarinas aril-substituídas (**10**) tiveram sua atividade avaliada na enzima acetilcolinesterase imobilizada, apresentando atividade inibitória (Esquema 2).<sup>29,30</sup>

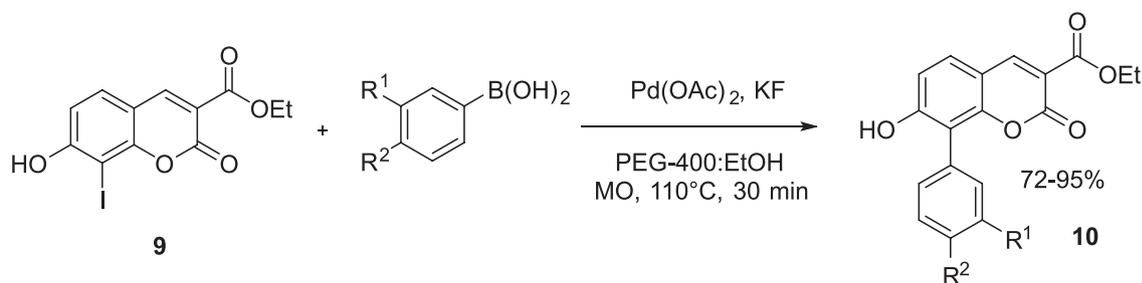
Recentemente, Cogo e colaboradores sintetizaram uma coleção de quinoxalinas empregando a variação de blocos sintéticos e grupos funcionais para a diversificação estrutural. Neste trabalho, alguns derivados quinoxalínicos contendo os grupos funcionais amino e sulfonas ou sulfóxidos, foram identificados como novos agentes promissores no tratamento da doença de chagas e leishmaniose, com destaque para o composto **11** (Esquema 3).<sup>31,32</sup>

A variação estereoquímica também é muito utilizada na geração de diversidade estrutural. Embora compostos esteoisoméricos sejam constitucionalmente idênticos, existem diferenças topológicas que fazem com que estereoisômeros apresentem interações diferenciadas

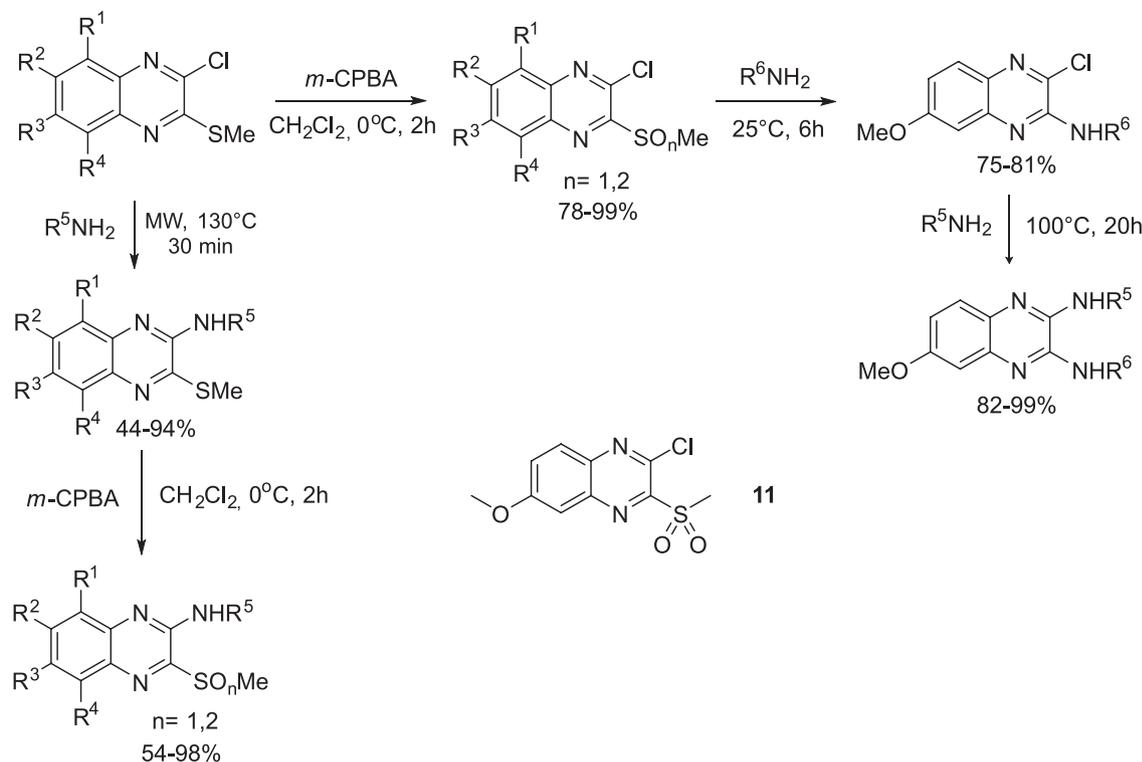


Material de partida comum e reagentes diferentes      Materiais de partida diferentes e reagentes comuns

**Figura 5.** Síntese orientada pela diversidade estrutural de a. Blocos sintéticos. b. Grupos funcionais c. Estereoquímica. d. Esqueletos moleculares via ramificação dos caminhos sintéticos. e. Esqueletos moleculares pelo Processo de dobragem



Esquema 2. Síntese de derivados cumarínicos empregando a reação de Suzuki e a estratégia de geração de diversidade através da variação de blocos de síntese



Esquema 3. Síntese de derivados quinoxalínicos empregando as estratégias de geração de diversidade através da variação de blocos de síntese e grupos funcionais

com macromoléculas quirais e, portanto, apresentem atividades biológicas também diferenciadas. Uckun e colaboradores sintetizaram uma coleção de halopiridil (**12**) e tiazoliltioureas (**13**) assimétricas e mostraram que os estereoisômeros com a configuração *R* possuem maior potência anti-HIV, apresentando maior inibição da replicação do vírus em células sanguíneas (Esquema 4).<sup>33</sup>

A enzima histona deacetilase (HDAC) regula uma série de processos celulares coordenando a desacetilação de diversas proteínas. Disfunções da enzima HDAC estão relacionados com uma série de doenças, como o câncer, artrite reumatóide, hipertrofia coronária e anemia. Dessa forma, inibidores de HDAC têm sido desenvolvidos para intervenção terapêutica em uma série de doenças.<sup>34</sup>

Atualmente, dois inibidores estão aprovados para uso, o ácido hidroxâmico suberoilânilida (vorinostato) e a rompidepsina (ISTODAX®), outros estão em fase clínica. A enzima HDAC possui dezoito isoformas identificadas, entretanto nenhum dos inibidores possui boa seletividade, apresentando efeitos colaterais.<sup>34</sup>

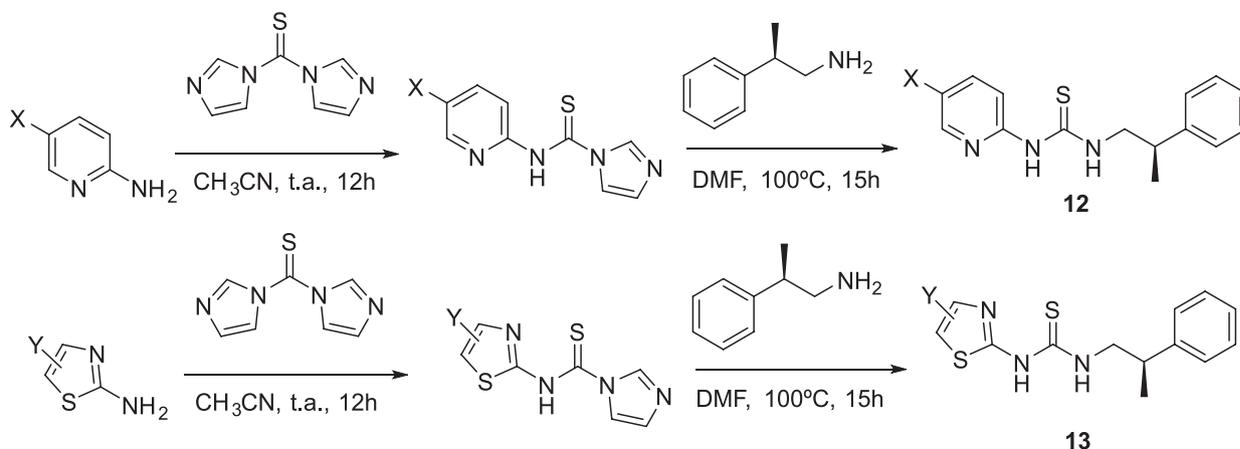
Macauelle e colaboradores realizaram estudos da relação estrutura-atividade de uma coleção de compostos na enzima histona deacetilase e observaram diferenças de atividade e seletividade de isômeros individuais, indicando a importância da estereo-diversidade nas coleções de compostos. O composto BRS-4805 foi identificado como um composto líder para o desenvolvimento de novos fármacos,

por apresentar seletividade muito maior que o fármaco aprovado vorinostato.<sup>34</sup>

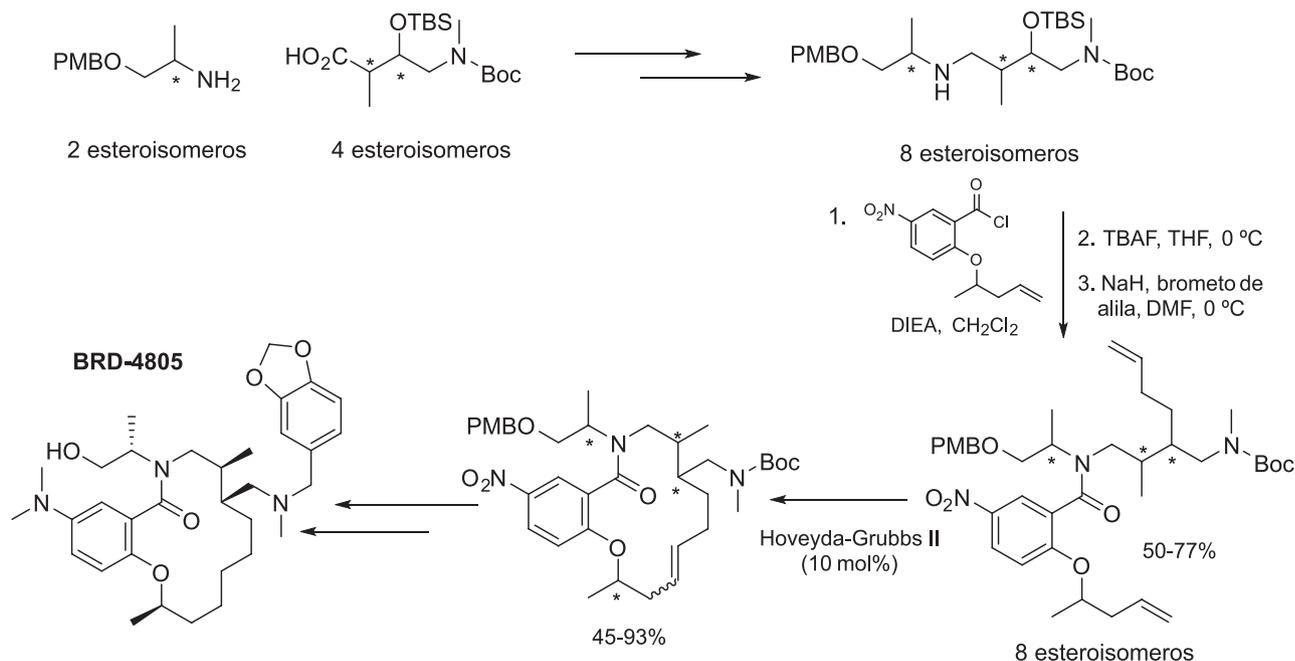
O processo de síntese do BRS-4805 e análogos empregou como etapas chave a síntese de aminas estereoisoméricas através da formação de amidas e posterior redução, e a reação de metátese de fechamento de anel entre substituintes contendo ligações dupla (Esquema 5).

Embora as estratégias de diversificação citadas acima sejam bastante empregadas na síntese de coleções de compostos, observa-se que a diversidade estrutural de uma coleção é primariamente dependente da diversidade dos esqueletos moleculares centrais, sendo os substituintes periféricos menos importantes. Assim, o alto grau de diversidade dos esqueletos moleculares é essencial para uma maior cobertura do espaço químico ocupado pela coleção de compostos.<sup>24,28,35</sup>

Existem dois modos principais utilizados na geração de diversidade de esqueletos moleculares (Figura 5d e 5e). A estratégia de ramificação dos caminhos sintéticos é baseada no uso de um material de partida e diversos reagentes, assim diversas reações são realizadas de forma divergente para produzir uma coleção de compostos com arquitetura molecular diferente. A segunda estratégia é conhecida como processo de dobragem, onde diferentes materiais de partida são submetidos a uma mesma condição reacional levando a diferentes



Esquema 4. Síntese de halopirimidil e tiazoliureas assimétricas com atividade anti-HIV



Esquema 5. Estratégia para a geração dos compostos macrocíclicos explorando a diversidade gerada pelos centros estereoisoméricos

esqueletos moleculares, geralmente usando reações intramoleculares. Os dois modos de geração de diversidade eventualmente podem estar presentes no mesmo planejamento sintético e diversidade adicional pode ser introduzida usando variados grupos funcionais, blocos sintéticos e estereoquímica.<sup>24,27,28</sup>

A estratégia de ramificação dos caminhos sintéticos permite a obtenção de diversidade de esqueletos moleculares por dois métodos principais:

1. O uso de estruturas densamente funcionalizadas, onde as diferentes funções na mesmo substrato podem ser transformadas usando reagentes diferentes.
2. O uso de substratos contendo algum grupo funcional com múltipla reatividade, ou seja, que possa participar de diversas reações diferentes.

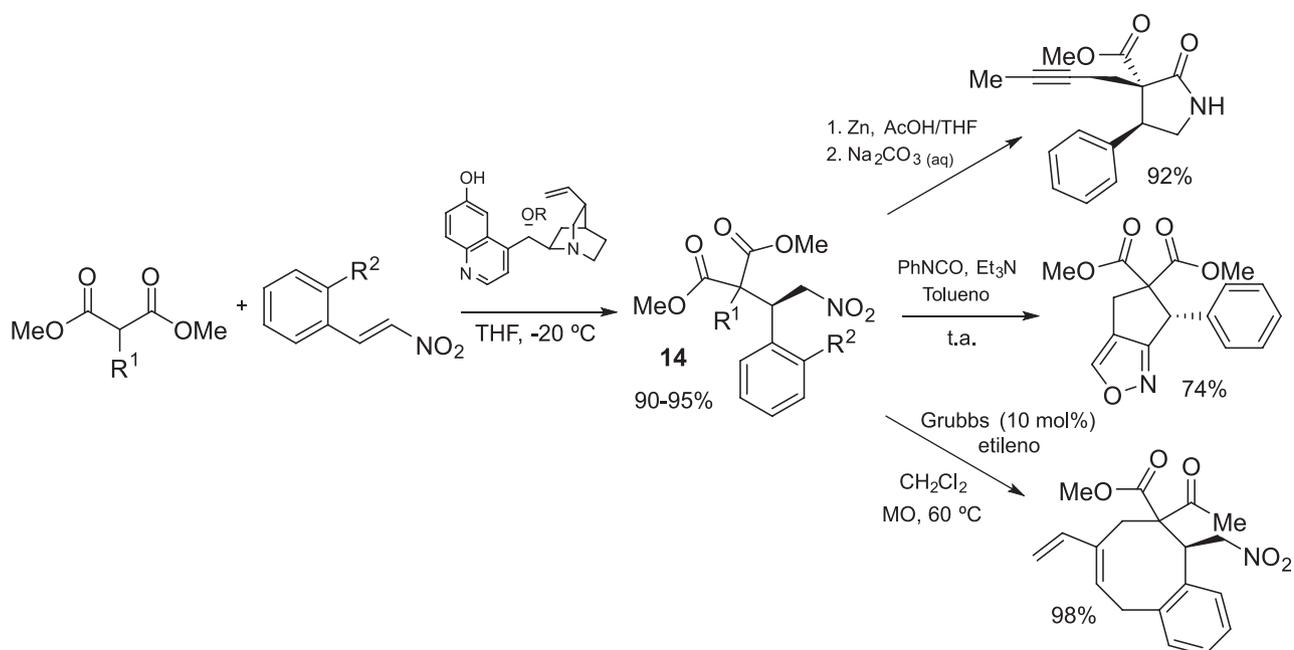
Porco e colaboradores demonstraram como múltiplos esqueletos moleculares podem ser obtidos usando estruturas densamente funcionalizadas. Utilizando a reação de adição conjugada em compostos nitro  $\alpha,\beta$ -insaturados, obtiveram o composto **14**, densamente funcionalizados. As funções dos compostos **14** foram convenientemente pareadas usando condições para lactamização, metátese e cicloadição 1,3 conforme mostrado na Esquema 6.<sup>36</sup>

Grande diversidade de esqueletos moleculares também pode ser conseguida empregando materiais de partida sinteticamente versáteis, capazes de sofrer uma larga variedade de transformações químicas envolvendo o mesmo grupo funcional.

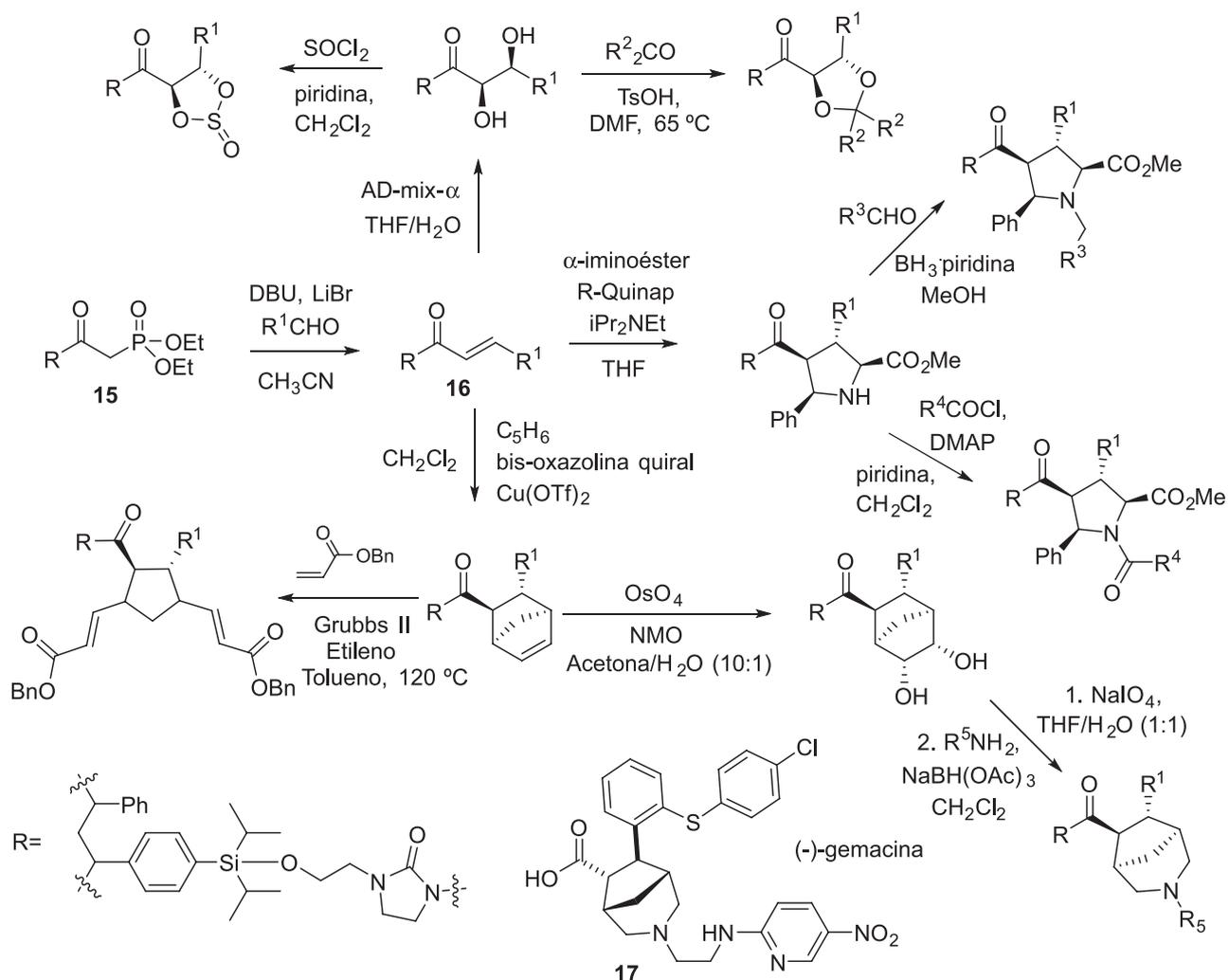
Um exemplo de DOS empregando grupo funcional de múltipla reatividade foi publicado por Thomas e colaboradores, onde um fosfonato ancorado em suporte sólido (**15**) foi utilizado como material de partida. O uso da ancoragem favoreceu a purificação dos produtos em todas as etapas de síntese.<sup>37</sup>

No trabalho desenvolvido por Thomas, inicialmente foi realizada a reação de Horner-Wadsworth-Emmons com diversos aldeídos (blocos sintéticos), para produzir uma série de acilimidazolinonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**16**) com configuração *E*, ancoradas em suporte sólido. Na segunda etapa, a reatividade da ligação dupla carbono-carbono foi explorada empregando três reações catalíticas divergentes, a) dihidroxilação assimétrica, b) cicloadição (2+3) e c) cicloadição (4+2) para fornecer produtos com esqueletos moleculares diferentes. Os produtos obtidos na segunda etapa foram submetidos a uma série de reações permitindo a diversificação dos esqueletos moleculares da coleção de compostos (Esquema 7).<sup>37</sup>

Thomas e colaboradores foram capazes de produzir uma coleção



**Esquema 6.** Diversificação de esqueletos moleculares, por ramificação dos caminhos sintéticos, empregando substratos densamente funcionalizados



**Esquema 7.** Síntese de compostos contendo esqueletos moleculares diversos empregando o método de ramificação dos caminhos sintéticos, partindo de substratos com grupos funcionais de múltiplas reatividades

de 242 compostos, contendo 18 esqueletos moleculares diferentes (alguns não mostrados na figura), e empregando um número limitado de blocos sintéticos, através da síntese orientada diversidade estrutural. Esta coleção de compostos foi submetida a avaliação biológica em cepas de bactérias resistentes à penicilinas e eritromicina, tais como a *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA). Alguns compostos previniram a proliferação das bactérias, sendo a gemmacina (**17**) o mais potente dos compostos obtidos.

Contrastando com os modos de geração de diversidade estrutural baseados em mudanças de reagentes, os processos de desdobramento são aplicados usando substratos diferentes com características estruturais pré-determinadas de forma a poderem ser aplicados a uma determinada condição reacional produzindo diferentes esqueletos moleculares.

Morton e colaboradores desenvolveram um método onde pares de blocos sintéticos insaturados foram ligados a uma fase fluorosa, gerando uma grande variedade de substratos, onde cada um destes

substratos continha ligações duplas. Os compostos foram submetidos a reações de metátese, para a ciclização intramolecular gerando uma coleção de compostos com esqueletos moleculares diferentes. Interessantemente, a fase fluorosa foi projetada de forma a liberar em solução os produtos ciclizados, facilitando o processo de purificação (Figura 6).<sup>38</sup>

O trabalho de Morton, empregando este método permitiu a síntese de 96 compostos contendo 84 tipos de esqueletos moleculares diferentes, muitos deles desconhecidos na literatura, dessa forma, providenciou uma coleção de compostos cobrindo uma grande faixa do espaço químico, ainda não estudada. Este trabalho representa bem o estado da arte de geração de diversidade de esqueletos moleculares, providenciando coleções de compostos com grande potencial para a terapêutica de alvos macromoleculares considerados desafiadores.<sup>38</sup>

Nielsen e Schreiber identificaram uma estratégia comum a muitos dos processos de síntese orientada pela diversidade estrutural, a qual eles chamaram de construir/acoplar/parear.<sup>39</sup>

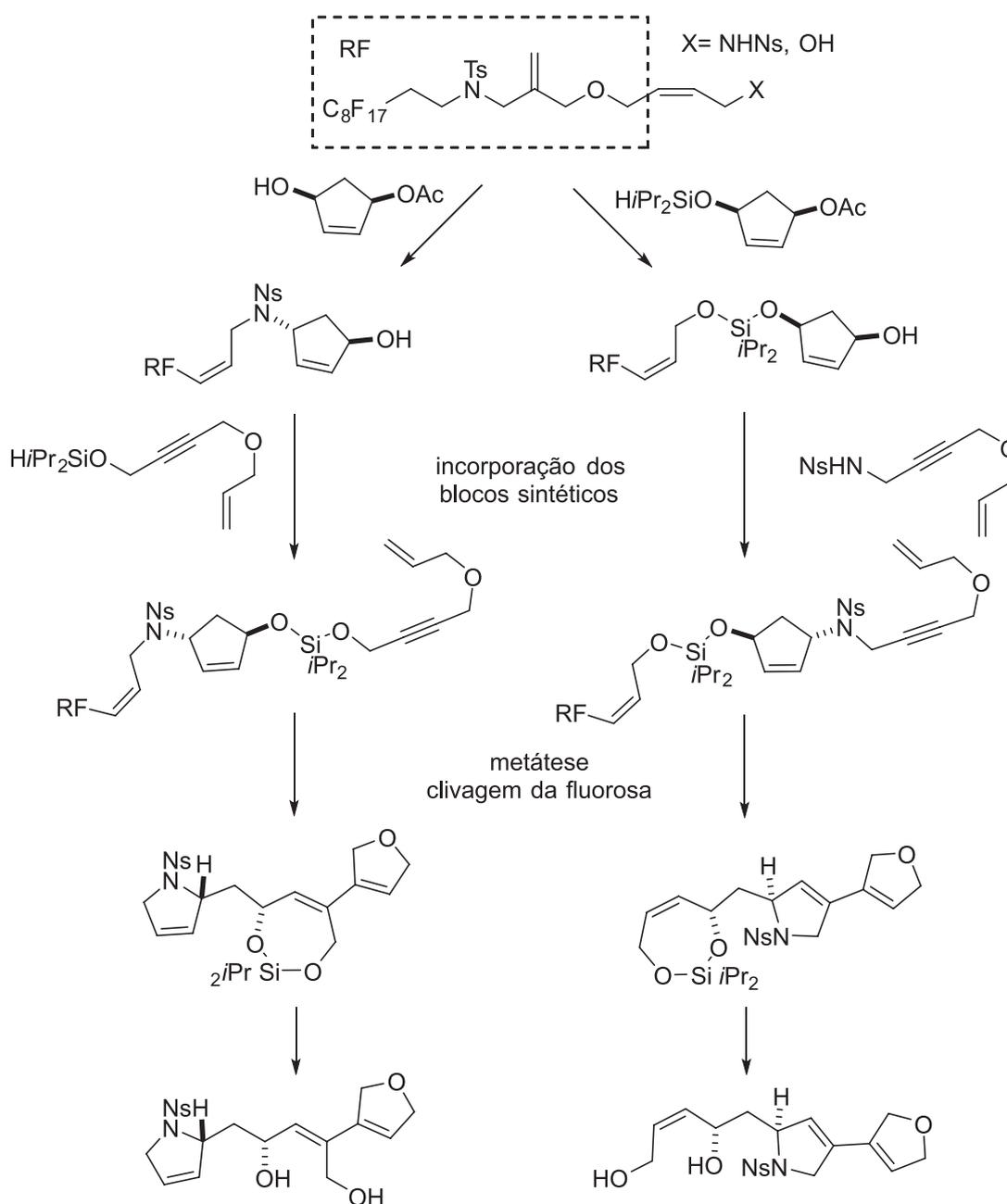


Figura 6. Diversificação de esqueletos moleculares empregando o método de dobragem de processos

1. Construir: nesta fase são realizadas sínteses assimétricas de blocos sintéticos contendo grupos funcionais disponíveis para posteriores acoplamentos e pareamentos. Esta fase combinada com a fase de acoplamento providencia a base para a diversidade estereoquímica.
2. Acoplar: reações de acoplamento intermolecular de blocos sintéticos são realizadas, sem consequências estereoquímicas ou com completo controle das possibilidades.
3. Parear: são realizados os acoplamentos intramoleculares dos grupos funcionais previamente incorporados na etapa de construção. Esta etapa providencia a diversidade de esqueletos moleculares.

A estratégia de construir/acoplar/parear foi aplicada pelo grupo de Brummond para explorar a habilidade de alguns catalisadores metálicos na síntese de diversos esqueletos moleculares. Uma série de blocos sintéticos  $\alpha$ -aminoácidos (**18**) e alcoóis propargílicos (**19**) foram acoplados e posteriormente transformados em alquinil alenos (**20**) que puderam ser pareados em reações intramoleculares do tipo Alder-Ene, Pauson-Khand e cicloadição (2+2) (Figura 7).<sup>40,41</sup>

Nos últimos anos alguns trabalhos têm sido desenvolvidos combinando o conceito de síntese orientada pela diversidade estrutural com o conceito de estruturas privilegiadas. Esta estratégia se baseia no fato de que algumas classes de esqueletos moleculares (estruturas privilegiadas) são capazes de atuar como ligantes para diversos receptores biológicos, devido às suas propriedades físico-químicas favoráveis.<sup>42,43</sup>

Alguns núcleos heterocíclicos são conhecidos como estruturas privilegiadas, por estarem presentes em um grande número de produtos naturais bioativos. Assim, muitas coleções de compostos têm sido construídas usando sequências de reações químicas de forma a promover aumento da complexidade e diversificação estrutural em torno de esqueletos moleculares privilegiados.

Park e colaboradores produziram uma coleção de mais de 2000 compostos com esqueletos moleculares diversos, contendo o núcleo privilegiado benzopirano. A coleção de compostos foi submetida a

avaliações biológicas diversas, e entre os constituintes desta coleção foram identificados moduladores biológicos diversos, como um antagonista do receptor androgênico (**21**), um ativador da osteogênese (**22**) e um inibidor indireto da gênese dos osteoclastos (**23**) (Figura 8).<sup>44</sup>

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese de novos compostos orgânicos tem papel crucial no desenvolvimento de novos fármacos. Atualmente muitas doenças possuem alvos terapêuticos bem elucidados, permitindo o planejamento racional e síntese de ligantes ou mesmo possuem agentes terapêuticos que possam servir no planejamento de novos compostos. Entretanto muitos males ainda carecem de estratégias específicas e alvos biológicos.

Nos casos onde o planejamento racional não é possível, a síntese orientada pela diversidade estrutural surge como alternativa, permitindo a obtenção de coleções de compostos com estruturas diversas e complexas. A alta diversidade estrutural de uma coleção de compostos amplia as possibilidades de identificação de protótipos de fármacos utilizando HTS.

A síntese orientada pela diversidade estrutural ainda não possui um algoritmo bem definido como a análise retrossintética, entretanto faz uso de um planejamento direto empregando quatro principais modos de diversificação: 1. Uso de blocos de síntese variados. 2. Variação de grupos funcionais, 3. Exploração da estereoquímica e 4. esqueletos moleculares diferentes.

A síntese orientada pela diversidade estrutural tem contribuído para o desenvolvimento de novos métodos sintéticos e novas reações químicas, sendo extensivamente empregada para providenciar coleções de compostos complexos e diversos para aplicação no processo de descobrimento de fármacos.

A eficiente geração de novos esqueletos moleculares diversos é essencial no processo de síntese orientada pela diversidade. Os recentes

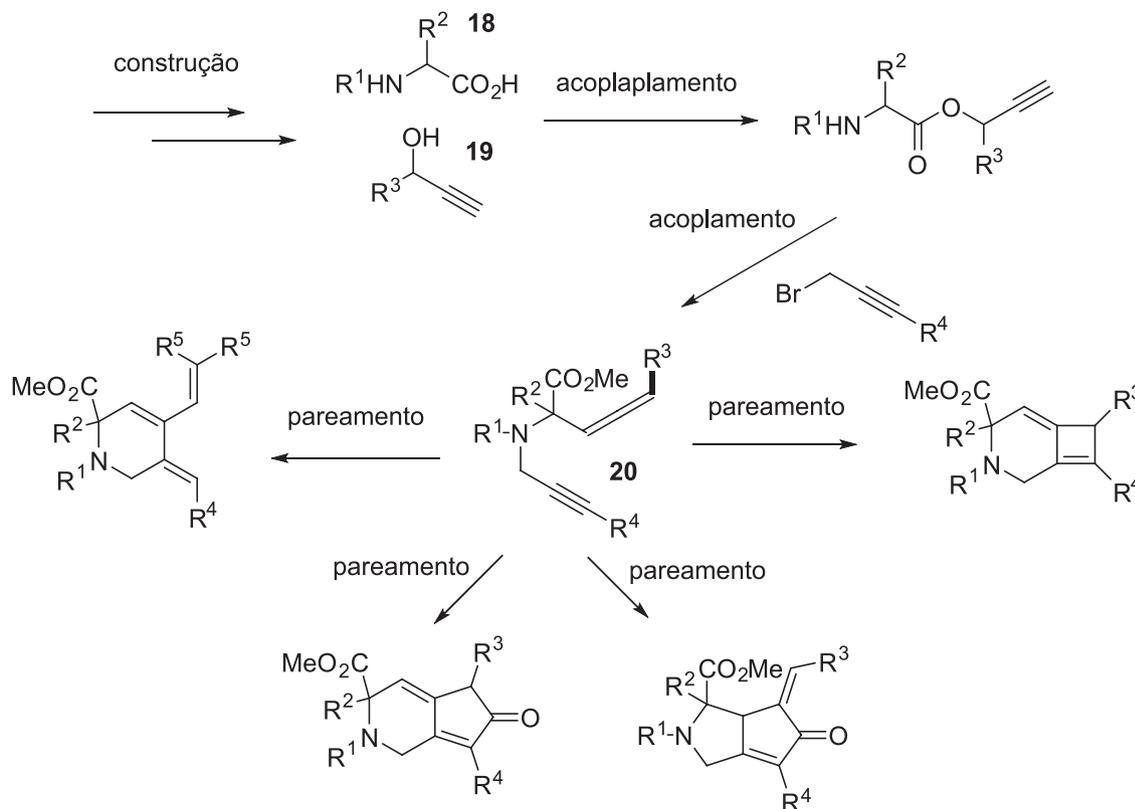
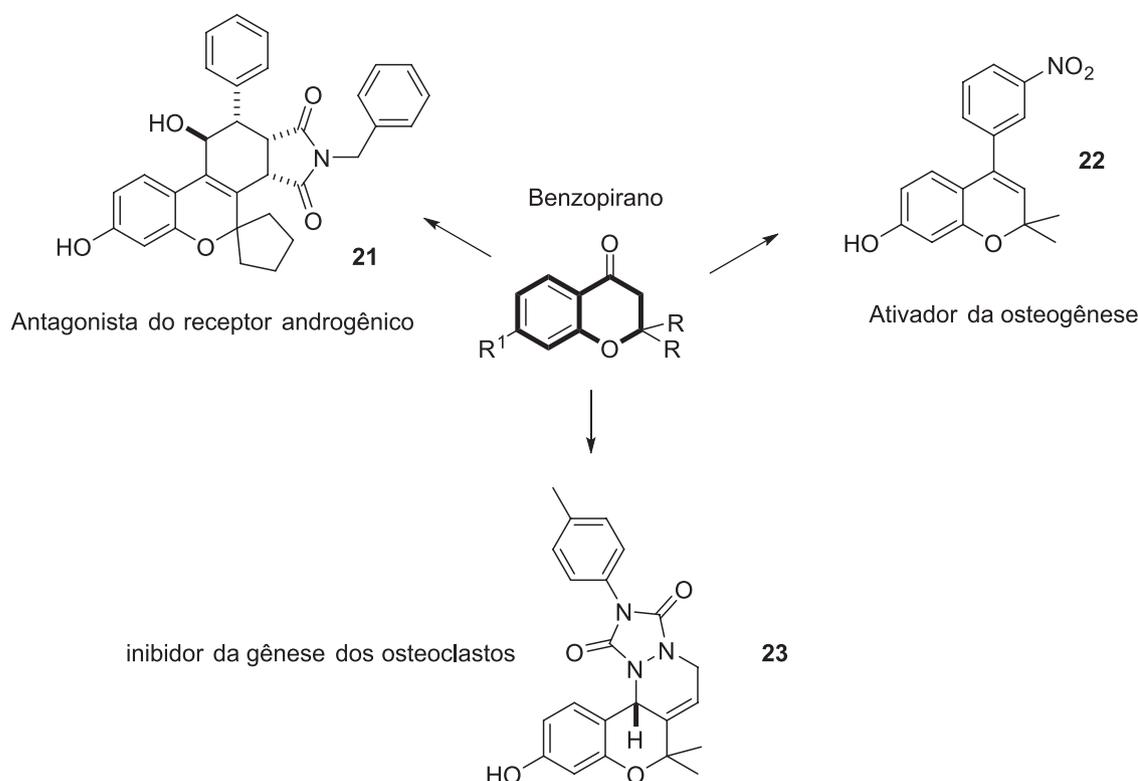


Figura 7. Síntese orientada pela diversidade estrutural de quatro esqueletos moleculares empregando a estratégia de construir/acoplar/parear



**Figura 8.** Modulares biológicos identificados usando a estratégia de síntese orientada pela diversidade estrutural baseada em estruturas privilegiadas

progressos na área trazem como marco o número de 84 diferentes esqueletos moleculares em uma coleção de 96 compostos, assim a síntese de centenas de novos esqueletos permanece um desafio.

No desenvolvimento de novos fármacos, a grande diversidade de esqueletos moleculares é essencial para uma maior cobertura do espaço químico e identificação de alvos macromoleculares não explorados, permitindo a possível identificação de novos protótipos de fármacos com diferentes modos de ação. Schreiber afirma que em última instância o principal objetivo da síntese de coleções de compostos, deve ser providenciar tal grau de diversidade que para qualquer aspecto dos processos biológicos, membros da coleção possam ser encontrados como moduladores. Embora este objetivo ainda esteja distante a contínua evolução da síntese orientada pela diversidade estrutural representa avanços na direção correta.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece à FAPERJ pelo apoio financeiro recebido.

## REFERÊNCIAS

- Li, J. W. H.; Vederas, J. C.; *Science* **2009**, 325, 161.
- Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311.
- Brocksom, T. J.; Desiderá, A. L.; Alves, L. C.; Oliveira, K. T.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 496.
- Fraga, C. A. M.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J. Em *Química Medicinal: Métodos e Fundamentos em Planejamento de Fármacos*; Montanari, C. A. Ed.; São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2011.
- Schreiber, S. L.; *Science* **2000**, 287, 1964.
- Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R.; *Chem. Commun.* **2009**, 2446.
- Burke, M. D.; Lalic, G.; *Chemistry and Biology* **2002**, 9, 535.
- Nogueira, L. J.; Montanari, C. A. Donici, C. L.; *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1, 227.
- Corey, E. J.; Cheng, X. -M.; *The logic of Chemical Synthesis*, New York: John Wiley and Sons, 1995.
- Spring, D. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3867.
- Corey, E. J.; Czakó, B.; Kurti, L.; *Molecules and Medicine*, New Jersey: John Wiley and Sons, 2007.
- Viegas, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 326.
- Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **2002**, 25, 1172.
- Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 105.
- Sant'Anna, C. M. R.; *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1, 49.
- Tavel, J. A.; *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, 9, 917.
- Ferreira, E. I.; *Rev. Virtual Quim.* **2012**, 4, 225.
- Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 759.
- Ganellin, R.; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 913.
- He, S.; Jain, P.; Lin, B.; Ferrer, M.; Hu, Z.; Southall, N.; Hu, X.; Zheng, W.; Neuenswander, B.; Cho, C. H.; Chen, Y.; Worlikar, S. A.; Aubé, J.; Larock, R.; Schoenen, F. J.; Marugan, J. J.; Liang, T. J.; Frankowski, K. J.; *ACS Comb. Sci.* **2015**, 17, 641.
- Cho, C. H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C.; *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 941.
- Gao, Y.; Amar, S.; Pahwa, S.; Fields, G.; Kodadek, T.; *Acs Comb. Sci.* **2015**, 17, 49.
- Butler, M. S.; Robertson, A. A. B.; Cooper, M. A.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1612.
- Galloway, W. R. J. D.; Llobet, A. I.; Spring, D. R.; *Nat. Commun.* **2010**, Article 80, DOI: 10.1038/ncomms1081.
- Dobson, C. M.; *Nature* **2004**, 432, 824.
- Burke, M. D.; Schreiber, S. L.; *Angew. Chem. Int. ed.* **2004**, 43, 46.
- Spandl, R. J.; Gavilan, M. D.; O'Connell, K. M. G.; Thomas, G. L.; Spring, D. R.; *The Chemical Record*, **2008**, 8, 129.
- O'Connell, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4444.
- Vieira, L. C. C.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2715.

30. Vanzolini, K. L.; Vieira, L. C. C.; Corrêa, A. G.; Cardoso, C. L.; Cass, Q. B.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2038.
31. Cogo, J.; Kaplum, V.; Sangi, D. P.; Nakamura, T. U.; Corrêa, A. G.; Nakamura, C. V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 107.
32. Rodrigues, J. H. S.; Nakamura, T. U.; Corrêa, A. G.; Sangi, D. P.; Nakamura, C. V.; *PLoS One* **2014**, *9*, e85706.
33. Venkatachalam, T. K.; Mao, C.; Uckun, F. M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4275.
34. Marcaurelle, L. A.; Comer, E.; Dandapani, S.; Duvall, J. R.; Gerard, B.; Kesavan, S.; Lee IV, M. D.; Liu, H.; Lowe, J. T.; Marie, J. C.; Mulrooney, C. A.; Pandya, B. A.; Rowley, A.; Ryba, T. D.; Suh, B. C.; Wei, J.; Young, D. W.; Akella, L. B.; Ross, N. T.; Zhang, Y. L.; Fass, D. M.; Reis, S. A.; Zhao, W. N.; Haggarty, S. J.; Palmer, M.; Foley, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962.
35. Sauer, W. H. B.; Schwarz, M. K.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 987.
36. Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J. A.; *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2123.
37. Thomas, L. G.; Spandl, R. J.; Glansdorp, F. G.; Welch, M.; Bender, A.; Cockfield, J.; Lindsay, J. A.; Bryant, C.; Brown, D. F. J.; Loiseleur, O.; Rudyk, H.; Ladlow, M.; Spring, D. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808.
38. Morton, D.; Leach, S.; Cordier, C.; Warriner, S.; Nelson, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 104.
39. Nielsen T. E.; Schreiber, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48.
40. Brummond, K. M.; Mitasev, B.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2245.
41. Brummond, K. M.; Chen, D.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3473.
42. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R.; *Curr. Opin Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.
43. Evans B. E.; Rittle K. E.; Bock M. G.; DiPardo R. M.; Freidinger R. M.; Whitter W. L.; Lundell G. F.; Veber D. F.; Anderson P. S.; Chang R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfieldt, J.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.
44. Oh, S.; Park, S. B.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12754.