

Lista de Exercícios Química Farmacêutica I - Profa. Mônica

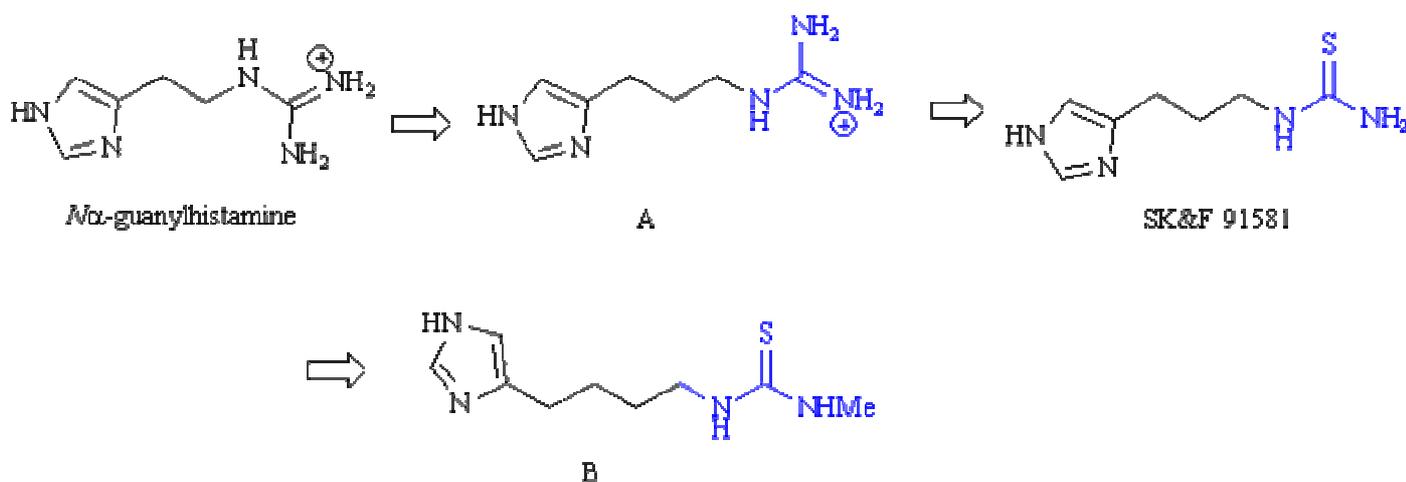
Questão 1. Em qual extensão os três nitrogênios da histamina estão ionizados no pH sanguíneo?

- os três nitrogênios estão completamente ionizados
 nenhum dos três nitrogênios está ionizado
 o nitrogênio da cadeia lateral está completamente ionizado, e os nitrogênios do anel imidazólico não estão ionizados
 o nitrogênio da cadeia lateral e um nitrogênio do anel imidazólico estão completamente ionizados

Questão 2. Foram propostas três regiões de ligação no receptor H₂. Qual das seguintes afirmativas está incorreta?

- Há uma região de ligação para o anel imidazólico da histamina e análogos, que é comum para agonistas e antagonistas.
 Há uma região de ligação que interage ionicamente com o α -N (terminal) da histamina e resulta em ação agonista.
 Há uma região de ligação extra mais distante do anel imidazólico que, se ocupada, produz efeito antagonista.
 O α -N (terminal) da histamina pode se ligar apenas a região agonista enquanto o grupo guanil da $N\alpha$ -guanilhistamina pode se ligar apenas à região antagonista.

Questão 3. As estruturas a seguir representam algumas moléculas importantes para a descoberta de B.



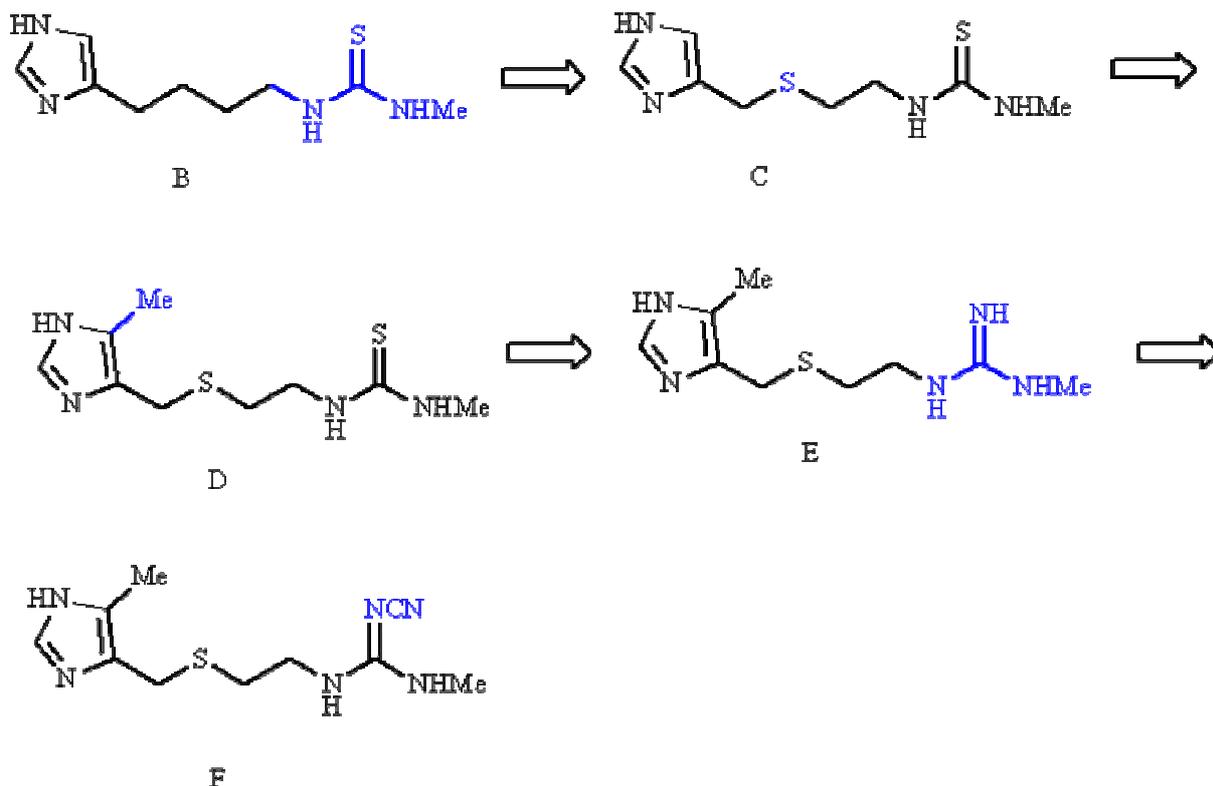
3.1. Qual a estratégia usada no desenvolvimento de B a partir de SK&F 91581?

- simplificação molecular
 extensão da cadeia
 variação do substituinte
 substituição isostérica

3.2. Qual das seguintes afirmativas não é correta em relação à estrutura B?

- B provou a existência de receptores H₂
 B apresentou boa ação antagonista nos receptores H₂ com fraca ação agonista parcial – **B É ANTAGONISTA COMPETITIVO PURO**
 B inibiu a secreção de ácido gástrico pelas células parietais
 B indicou que a ligação na região antagonista envolvia ligação de hidrogênio e não ligação iônica

Questão 4. Observe a figura abaixo e responda as questões



4.1. Qual(is) a(s) razão(ões) para a inserção do átomo de enxofre na cadeia lateral de C?

- substituir um grupo metilênico metabolicamente susceptível
- introduzir um átomo eletronegativo de forma a tornar o grupo funcional terminal menos ionizável
- introduzir um átomo eletronegativo de forma a tornar a cadeia lateral do anel imidazólica retiradora de elétrons ao invés de doadora de elétrons**
- introduzir um grupo aceptor de ligação de hidrogênio
- aumentar a população do tautômero heterocíclico ativo**

4.2. Qual o motivo da introdução do grupo metílico destacado em D?

- bloquear o metabolismo na região do anel heterocíclico
- introduzir um grupo que seria metabolizado de forma desejada
- introduzir um grupo retirador de elétrons no anel heterocíclico para diminuir a ionização
- introduzir um grupo doador de elétrons no anel heterocíclico para favorecer o tautômero ativo**

4.3. Porque o grupo funcional terminal na estrutura D foi alterado para um grupo guanidina em E?

- para introduzir um grupo básico que poderia ionizar e permitir interações iônicas no receptor.
- para substituir um grupo funcional não natural por um grupo de ocorrência natural, a fim de reduzir os efeitos colaterais.**
- para aumentar o número de doadores de ligação de hidrogênio que poderiam realizar interações extra no receptor.
- para alterar a geometria e estereoquímica do grupo funcional de tal forma a maximizar as interações no receptor.

4.4. Porque o grupo CN foi introduzido em F (cimetidina)?

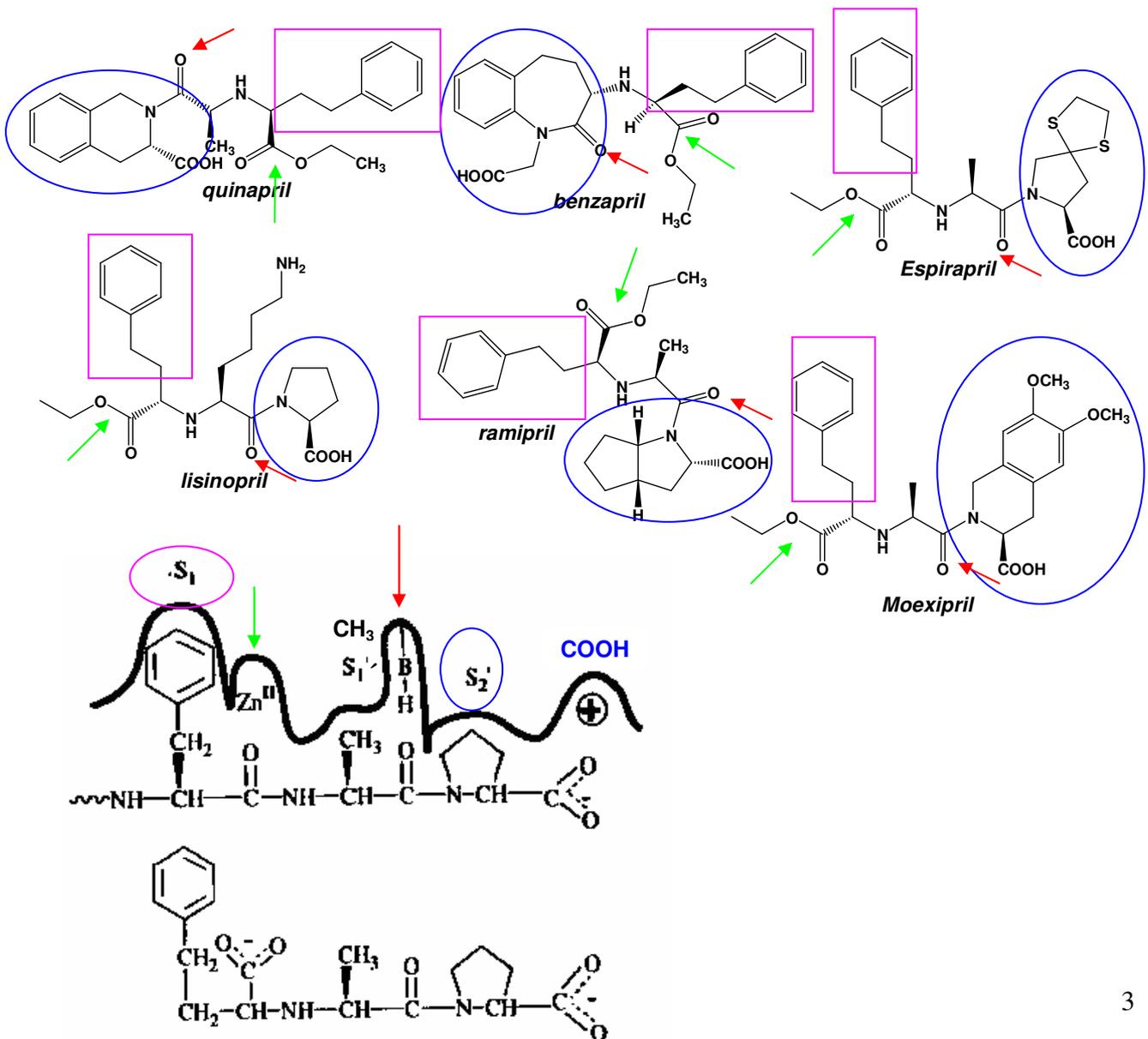
- () é um grupo doador de elétrons que aumenta a basicidade do grupamento funcional, portanto contribui para a ionização necessária para a interação no receptor.
- () é um grupo retirador de elétrons e aumenta a basicidade do grupamento funcional, portanto contribui para a ionização necessária para a interação no receptor.
- () é um grupo doador de elétrons que diminui a basicidade do grupamento funcional, portanto diminui a ionização e melhora a interação com o receptor, via ligações de hidrogênio.
- (X) é um grupo retirador de elétrons que diminui a basicidade do grupamento funcional, portanto diminui a ionização e melhora a interação com o receptor, via ligações de hidrogênio.

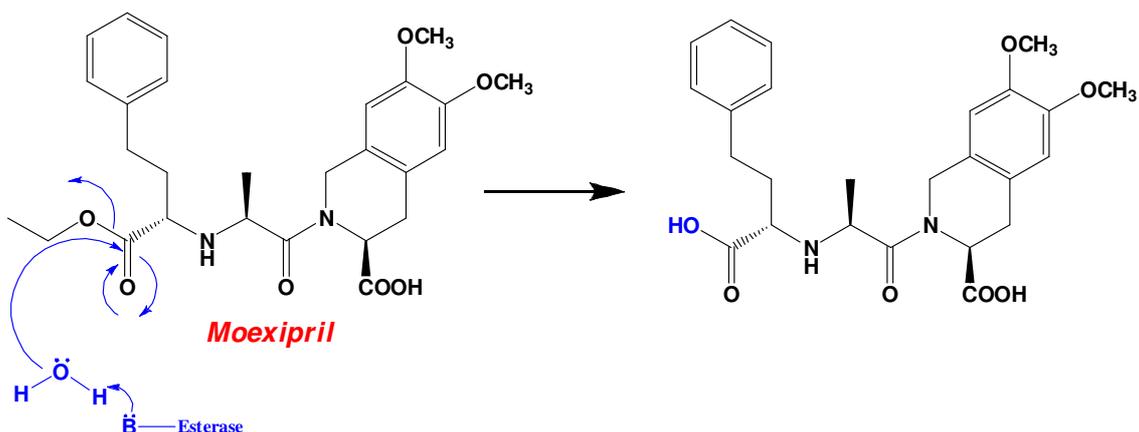
Questão 5. Observe as estruturas abaixo e indique sua utilização terapêutica, destacando os principais grupos de interação com o alvo terapêutico macromolecular. Todas as estruturas apresentam fatores comuns, porém uma delas apresenta uma diferença estrutural em relação às demais.

Inibidores da ECA – usados para HIPERTENSÃO

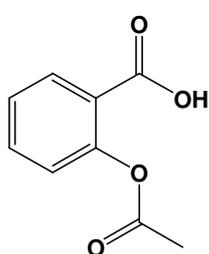
5.1. Assinale na respectiva estrutura esta diferença e tente explicar a razão para a presença deste grupamento. **LISINOPRIL - possui cadeia lateral mais extensa (no local da Metila dos demais) com grupamento amino, que realiza interações extra (iônicas) na enzima.**

5.2. Mostre o mecanismo químico de liberação do fármaco ativo para uma das estruturas. **Todos são pró-fármacos, onde o grupamento ácido (ligante do Zn⁺⁺) foi esterificado para aumentar a absorção oral. O mecanismo de liberação envolve hidrólise do éster.**

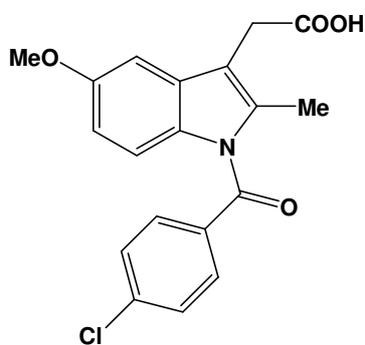




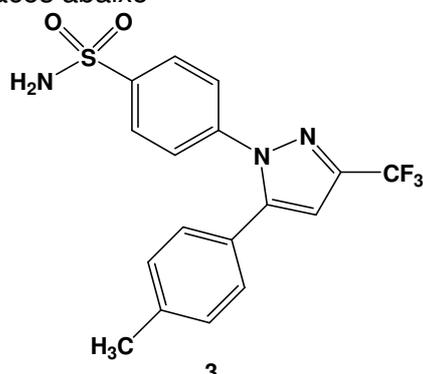
Questão 6. Explique a relação estrutura-atividade dos fármacos abaixo



1



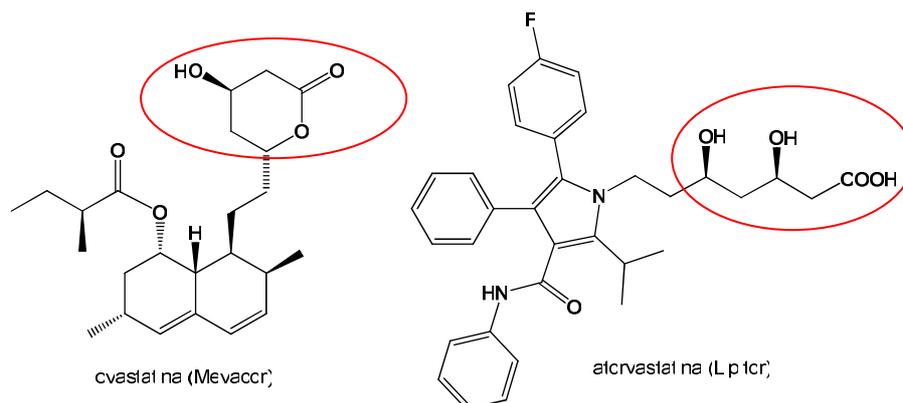
2



3

Os três fármacos são agentes antiinflamatórios não esteroidais. 1 (AAS) e 2 (indometcina) são inibidores de COX-1, enquanto 3 (celecoxibe) é um inibidor seletivo de COX-2. Os inibidores de COX-1 apresentam um sistema aromático e um grupamento ácido, com distância máxima de 2 carbonos entre eles. Estes grupos mimetizam as interações do substrato (ácido araquidônico) no sítio ativo da COX: o grupamento ácido (-COOH ou função ácida) mimetiza o grupamento ácido (-COOH) do substrato, e o anel aromático mimetiza as duas ligações duplas iniciais do substrato ($\Delta^{5,6}$ e $\Delta^{8,9}$). No caso da indometacina, o segundo sistema aromático (anel clorado) permite melhor interação no sítio ativo da COX-1, por mimetizar as outras duas ligações duplas do ácido araquidônico ($\Delta^{11,12}$ e $\Delta^{14,15}$). Estes dois anéis aromáticos não devem estar co-planares para melhor atividade, além disso, os anéis devem estar voltados para o mesmo lado (“*cis*”). O ácido acetilsalicílico ainda apresenta mecanismo extra de inibição irreversível da enzima, através da acetilação de um resíduo de serina. O celecoxibe (3) não apresenta grupamento ácido. Este fármaco, assim como outros inibidores seletivos de COX-2, explora uma região adjacente ao sítio ativo da COX-2, através do anel fenil-sulfonamida. Esta região na COX-2 é conhecida como bolsão de seletividade, que não está exposta em COX-1, devido à substituição de um resíduo de isoleucina (COX-1) por valina (COX-2).

Questão 7. Explique a relação estrutura-atividade dos fármacos abaixo:



Lovastatina e atorvastatina são inibidores da HMGCoA-redutase, enzima fundamental na via de biossíntese do colesterol endógeno. A lovastatina é de origem natural, enquanto a atorvastatina é sintética. Os grupos farmacofóricos estão destacados em vermelho. A subunidade farmacofórica ácido 3,5-di-hidroxivalérico apresenta semelhanças estruturais tanto com o substrato enzimático hidroximetilglutaril-CoA (HMGCoA), quanto com o produto da reação, ácido mevalônico. Nas estatinas naturais o farmacóforo está na forma de pró-fármaco na subunidade β -hidróxi- δ -valerolactona. A simplificação molecular pode ser observada nos derivados sintéticos, que apresentam menor número de centros estereogênicos devido à substituição do sistema decalínico (lovastatina) por anéis aromáticos ou heteroaromáticos aquirais (atorvastatina). O sistema decalínico e os anéis aromáticos ligam-se em região hidrofóbica adjacente ao sítio ativo da enzima HMGR, contribuindo significativamente para a alta afinidade das estatinas pelo sítio catalítico enzimático. Tanto nas estatinas naturais quanto nas sintéticas o grupo farmacofórico está separado da subunidade lipofílica por dois átomos de carbono.