

Disciplina

Química Medicinal

Prof. Dr. Andrei Leitão

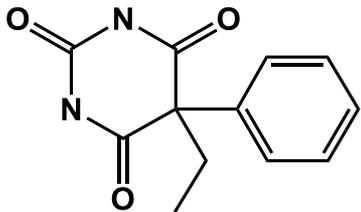
Um pouco de história: Exemplo - Terapia da epilepsia

- ✓ Perfurações no crânio para liberar os “maus espíritos”
- ✓ Romanos: injeção do sangue de gladiadores mortos em combate
- ✓ Idade média: ingestão de bile de cachorro, urinoterapia...
- ✓ Renascimento: busca pela “racionalização”
 - Castração (conotação sexual)
 - Vômito forçado seguido da ingestão de extrato de peônia
- ✓ Século 16: Metaloterapia (Cu, Hg...)

Um pouco de história: Exemplo - Terapia da epilepsia

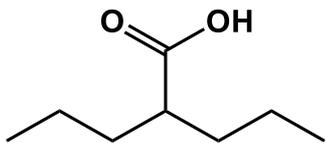
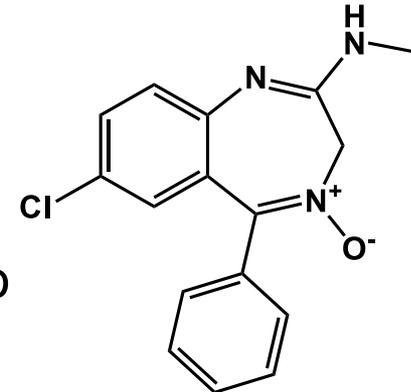
✓ Século 19: Estudos de compostos bioativos com atividade anticonvulsiva. Brometo de potássio (KBr).

✓ Século 20:



Introdução em 1912: Fenobarbital (barbitúricos)

Década de 50: Benzodiazepina



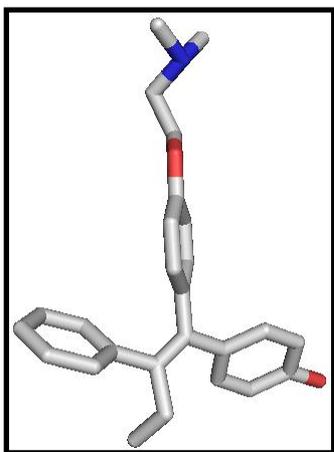
Década de 50-60: Ácido valpróico

✓ Descoberta dos receptores GABA

✓ Crescente compreensão do mecanismo de ação dos fármacos

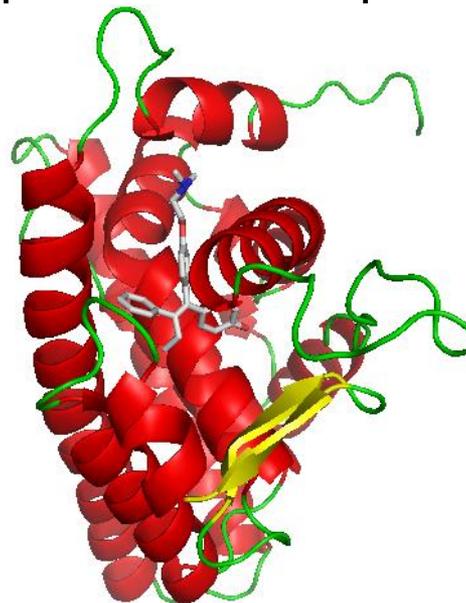
Algumas definições importantes

- ✓ O que é um “ligante”?
- ✓ É um composto que interage quimicamente com uma macromolécula e altera sua atividade.



4-hidróxi-
tamoxifeno

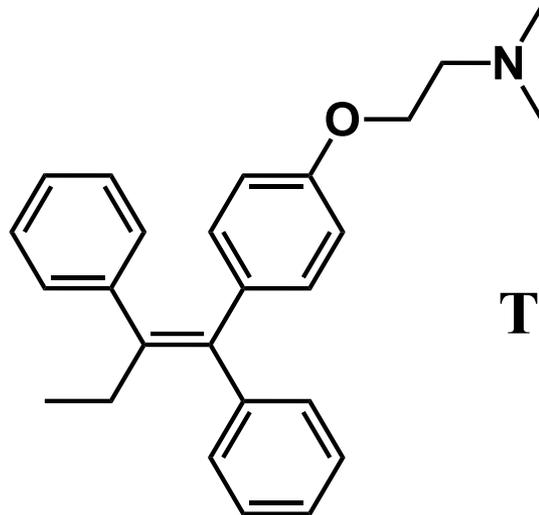
- ✓ O que é um alvo?
- ✓ Pode ser uma doença ou uma macromolécula (proteína, DNA) para a qual compostos químicos serão planejados.



Receptor
estrógeno
(ER α)

O Fármaco

- ✓ O que é um fármaco?
- ✓ Usando uma definição abrangente, é um (ou mais) composto(s) químico(s) usado(s) para o tratamento, cura, diagnóstico ou prevenção de uma doença.
- ✓ A maioria dos fármacos é composta por C, H, N, O, S, halogênio



Tamoxifeno

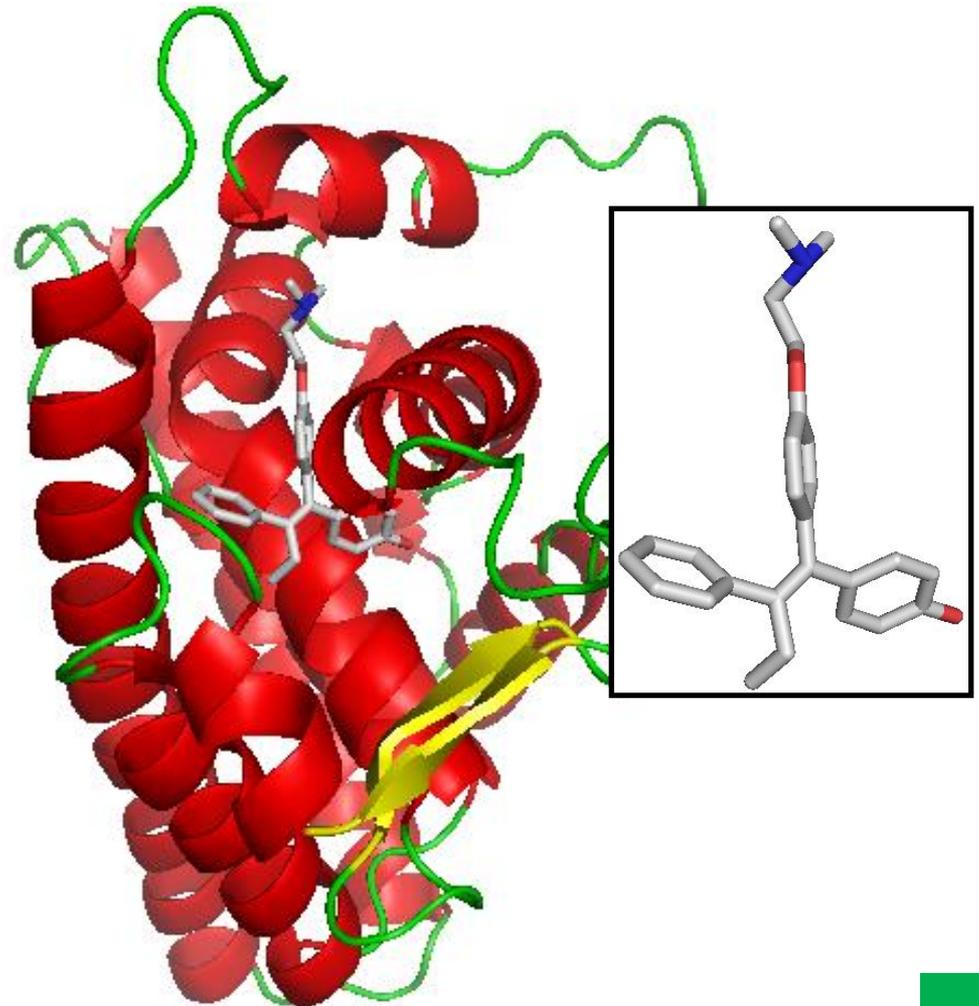
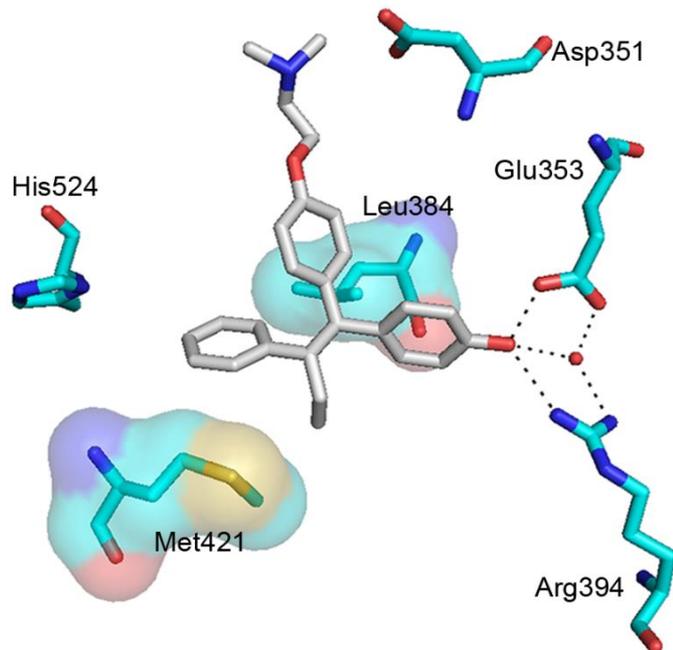
A química medicinal

- ✓ É uma área inter e multidisciplinar
- ✓ Baseada em Química, com interface nas ciências biológicas, médicas, farmacêuticas
- ✓ Tem grande importâncias em todas as etapas da gênese planejada de fármacos

Propriedades dos compostos bioativos

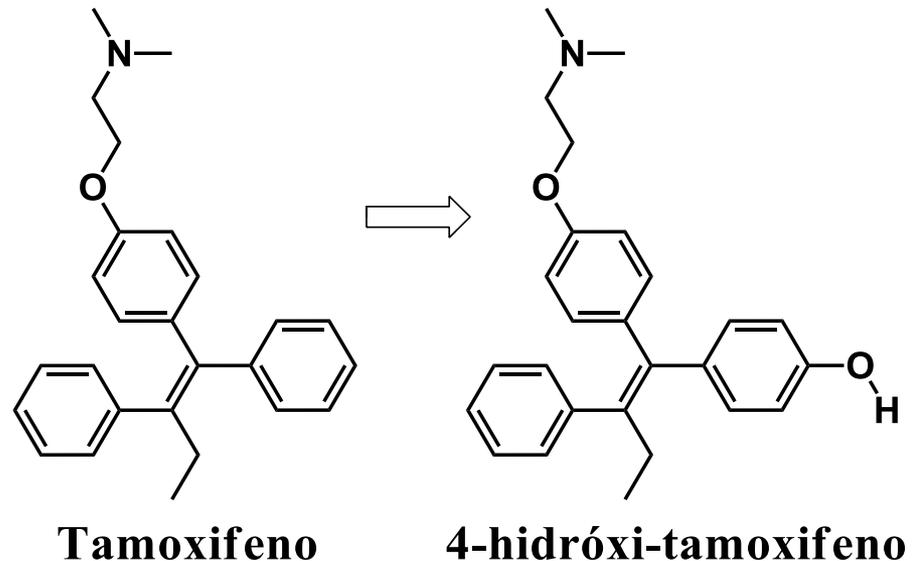
✓ Farmacodinâmica

4-hidróxi-tamoxifeno-ER α



Propriedades dos compostos bioativos

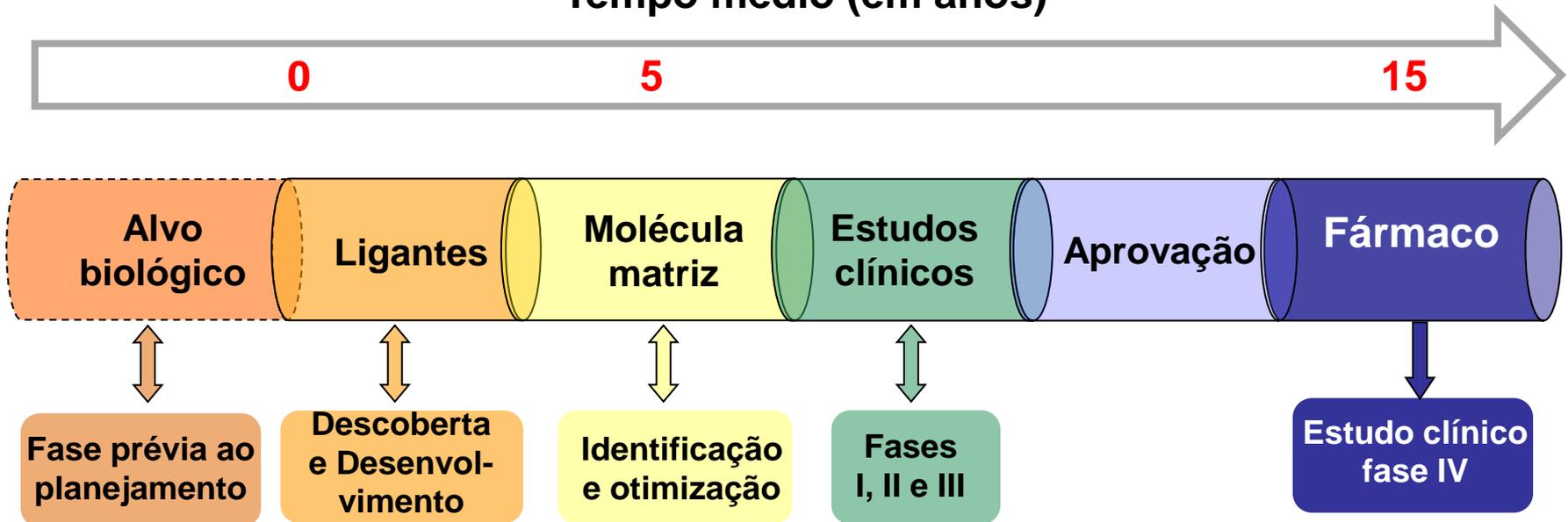
- ✓ Farmacocinética
 - A = absorção
 - D = distribuição
 - M = metabolismo
 - E = excreção



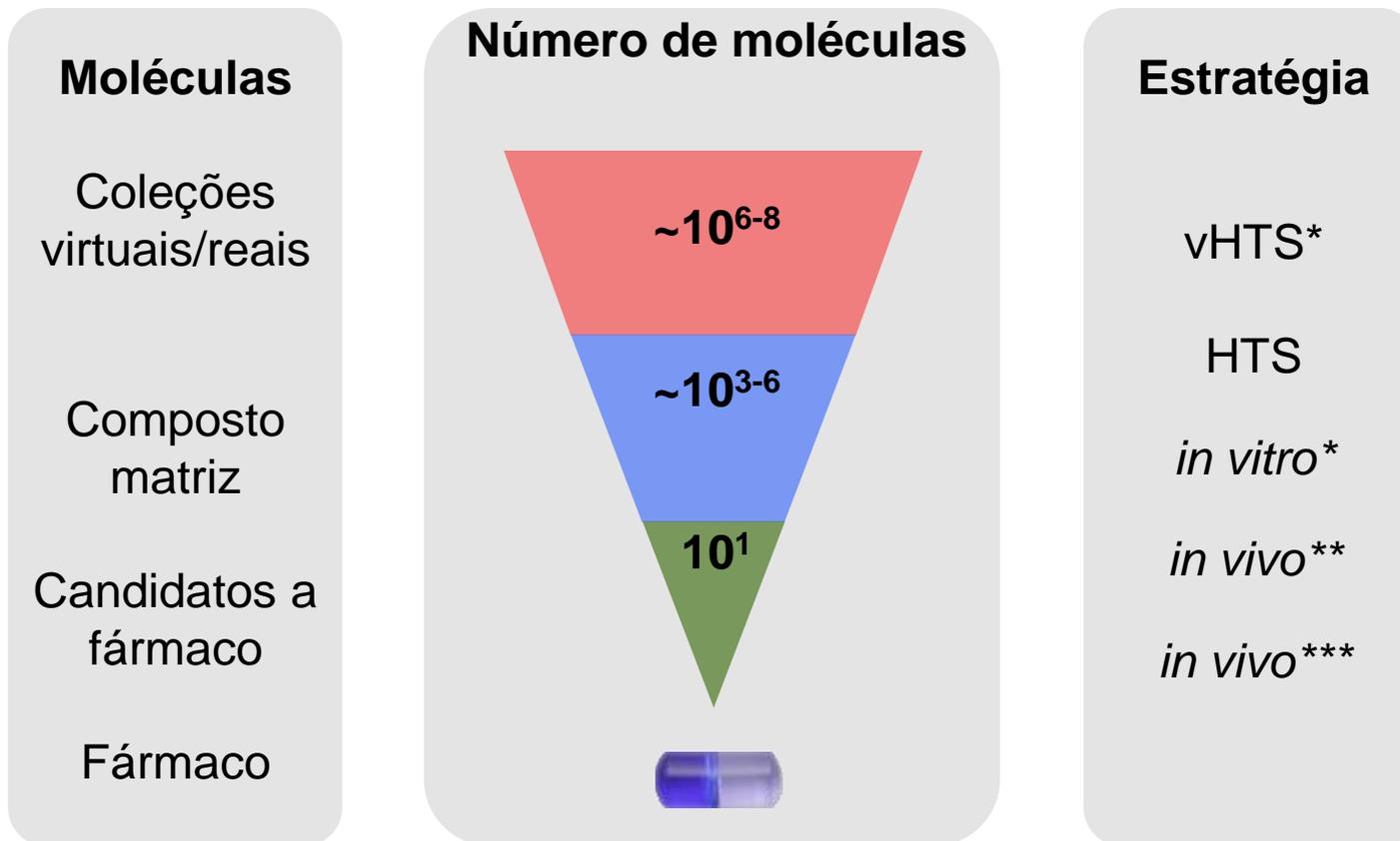
- ✓ Efeito tóxico
- ✓ Uso prolongado de tamoxifeno pode levar ao câncer de endométrio

A gênese planejada de fármacos

Tempo médio (em anos)



Número de compostos estudados



**in vitro*: ensaios enzimáticos e celulares

**ensaios *in vivo* em animais (testes pré-clínicos avançados)

****in vivo*: ensaios em humanos (testes clínicos)

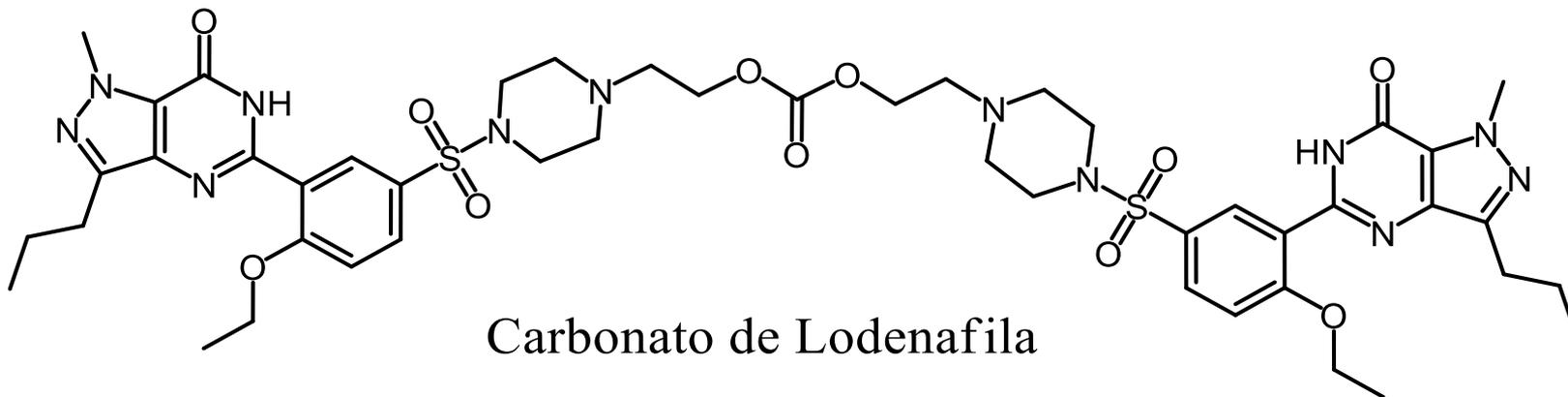
Os compostos bioativos

✓ Qual o tipo de composto?

Sintético
Semi-sintético
Produto natural

inovador?

me-too?



Helleva[®] (Cristália)

6 anos de desenvolvimento
3 anos em estudos clínicos

Estratégias de estudo

- ✓ O que se conhece sobre a patologia (ou alvo macromolecular)?
- ✓ E os compostos bioativos?

A estrutura do alvo e do ligante são conhecidas

SBDD/SBVS e
LBDD/LBVS

Somente a estrutura do alvo é conhecida

SBDD/SBVS
de novo

Sem noção da estrutura do ligante ou do alvo

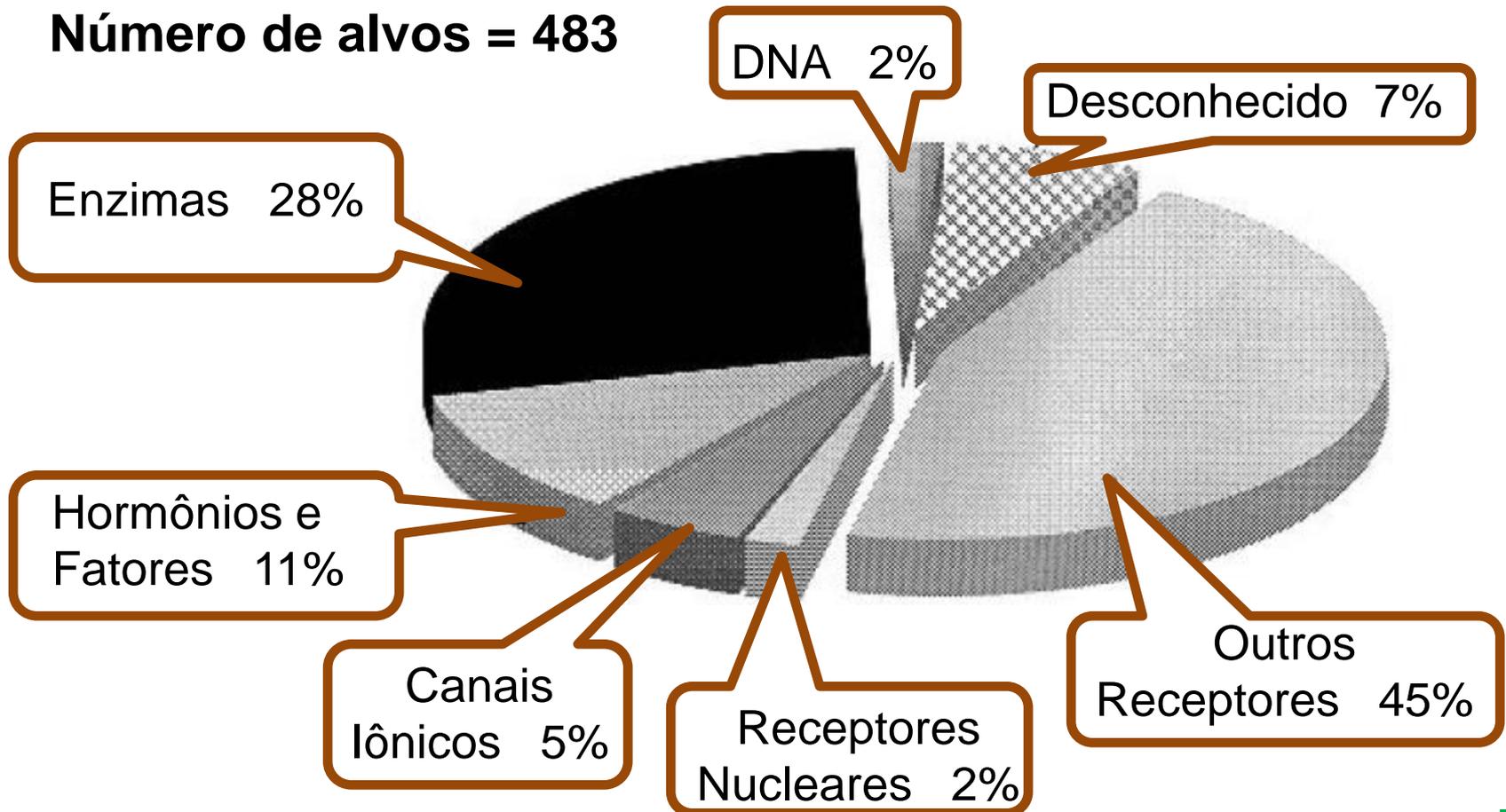
Química Combinatória
Ensaio biológicos

Somente a estrutura do ligante é conhecida

LBDD/LBVS

Alvos biológicos mais comuns

Número de alvos = 483



Farmacodinâmica

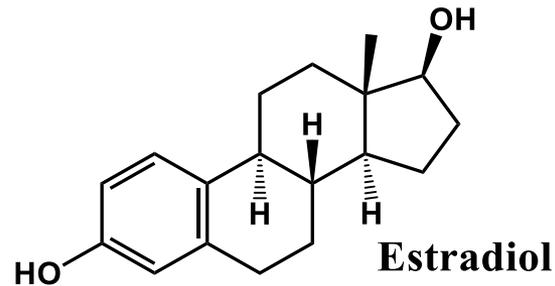
- ✓ Estudo das interações intermoleculares entre o ligante (fármaco ou não) e o alvo biológico de interesse
- ✓ Na farmacodinâmica determina-se o mecanismo de ação (MOA) e o modo de interação (MOB)
- ✓ Alguns fármacos não possuem MOA ou MOB determinados

Farmacodinâmica

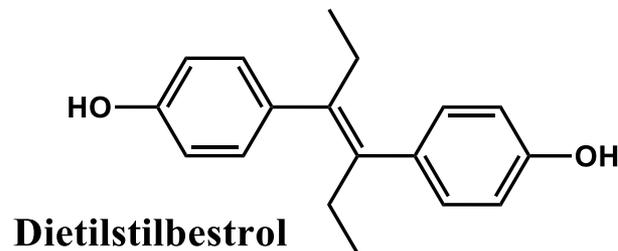
Mecanismo de ação (MOA)

✓ Os mecanismos de ação (MOA) mais comuns:

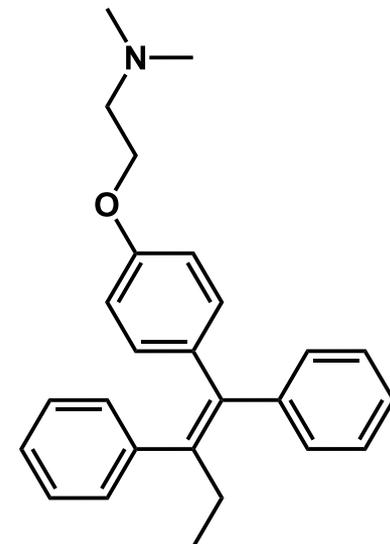
✓ agonista (ativador)



✓ agonista parcial



✓ antagonista (inibidor)



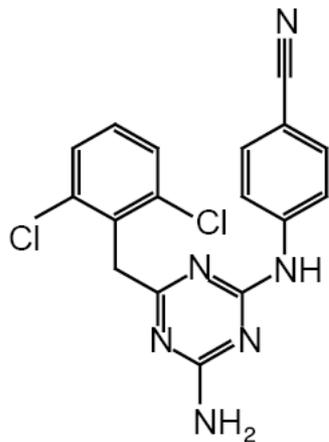
Tamoxifeno

Farmacodinâmica

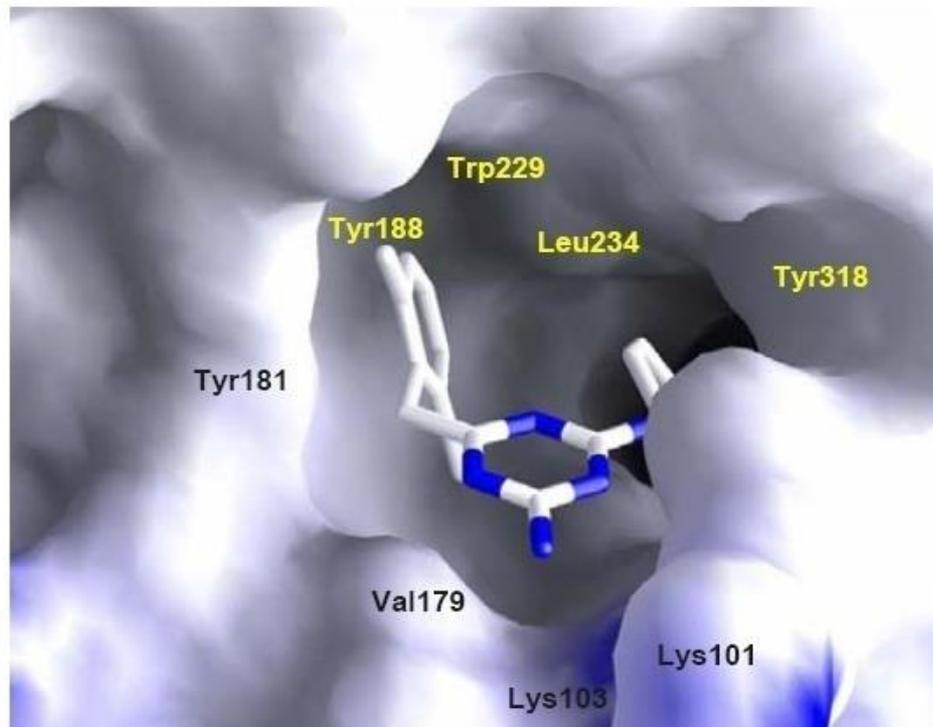
Modo de interação (MOB)

- ✓ Métodos espectroscópicos (cristalografia de raios-X, RMN)

Anti-HIV (transcriptase reversa)



R106168

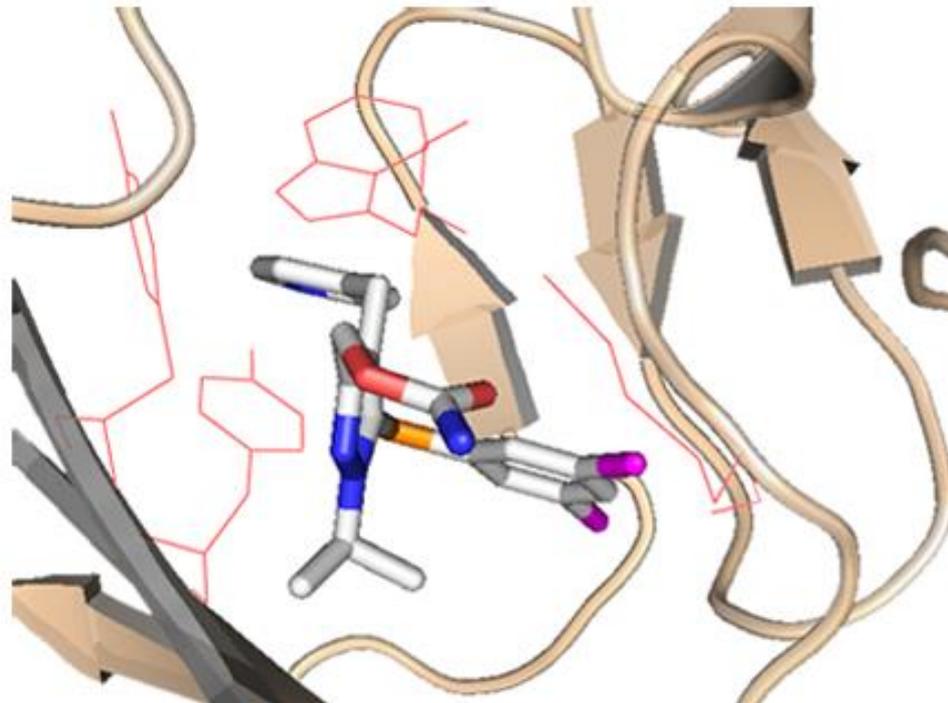
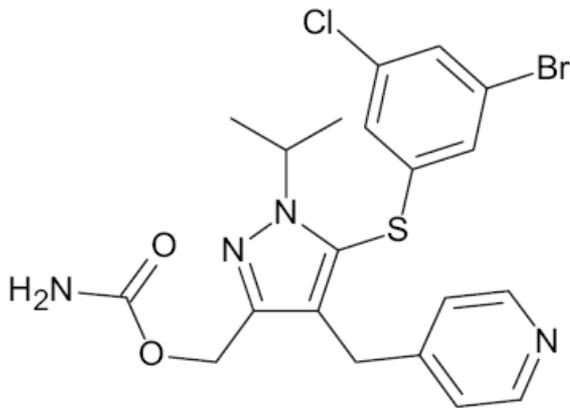


Farmacodinâmica

Modo de interação (MOB)

- ✓ Métodos computacionais (modelagem molecular e docagem)

Co-complexo com a transcriptase reversa



Farmacocinética

Regra dos cinco (Ro5) de Lipinski

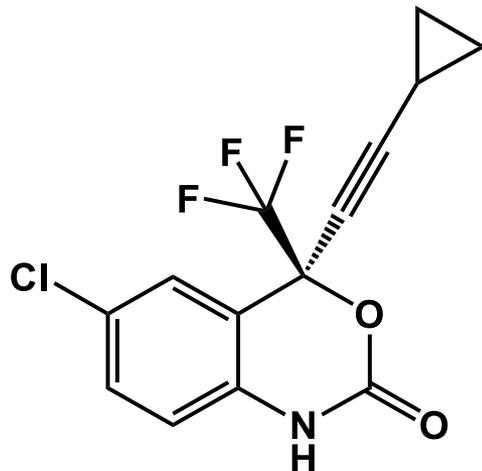
✓ 4 descritores múltiplos de 5:

Massa Molecular ≤ 500 ; ClogP ≤ 5 ;

Ligações hidrogênio: doadores ≤ 5 (HBD); receptores ≤ 10 (HBA)

Número de violações a regra ≤ 1

Exemplo:



Efavirenz
(antiviral)

MM = 315,68

ClogP = 3,73

HBD = 1

HBA = 1

Violações = 0

Descoberta do composto bioativo

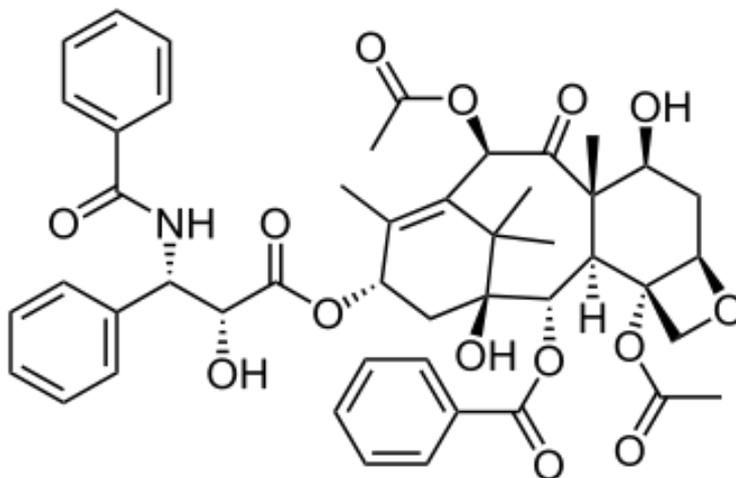
- ✓ Ensaio aleatório
- ✓ Ensaaios em massa (HTS) e de elevado conteúdo (HCS)
- ✓ Planejamento computacional & vHTS

Descoberta do composto bioativo

Ensaio aleatório

- ✓ Foi a única estratégia disponível até a década de 1950-1960.
- ✓ Vantagem: pode identificar uma atividade biológica inesperada para compostos químicos (serendipidade).
- ✓ Limitação: dispendioso (uso de animais) e difícil para otimização do composto.

Taxol
(antitumoral)

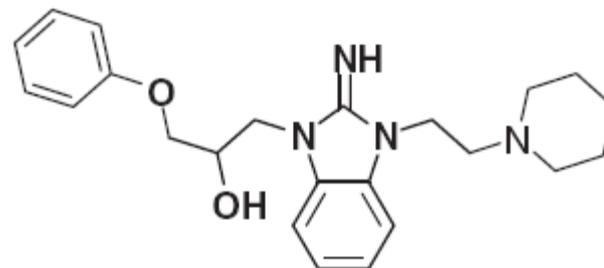
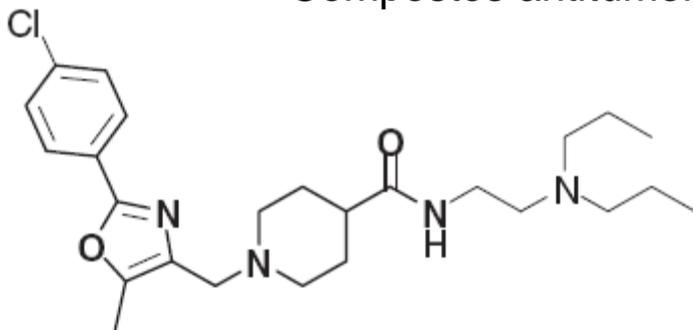


Descoberta do composto bioativo

Ensaio em massa (HTS)

- ✓ Indústrias farmacêuticas implementaram diversos programas a partir da década de 1990.
- ✓ Vantagem: rápido teste e identificação de grandes coleções de moléculas (10^3 - 10^6). Serendipidade não é totalmente perdida.
- ✓ Limitação: problemas com a confiabilidade do ensaio. Número de compostos de interesse é muito baixo.

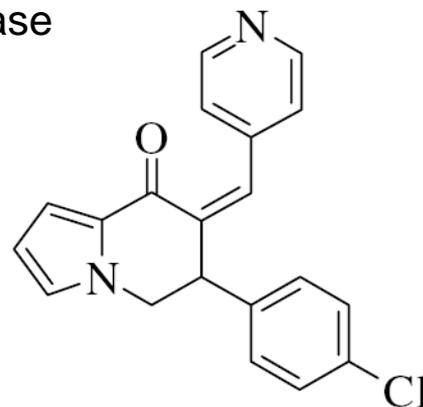
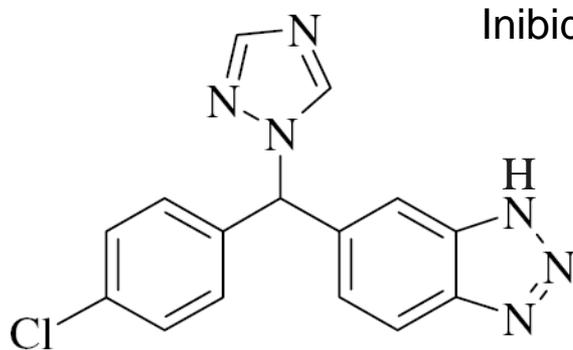
Compostos antitumorais para o câncer de próstata



Descoberta do composto bioativo

Estudo computacional & vHTS

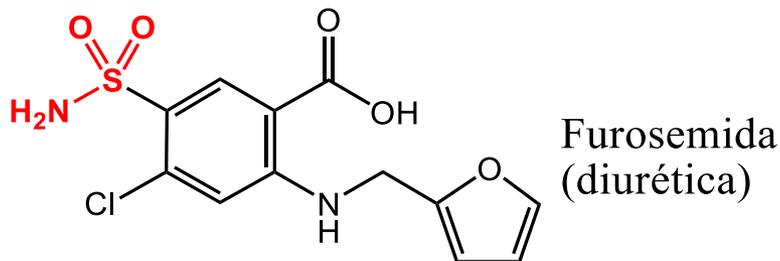
- ✓ Os estudos que QSAR em 1960 com Hansch foram um marco nesta área. Grande expansão com a evolução de métodos e computadores a partir de 1980. vHTS na década de 90.
- ✓ Vantagem: baixo custo de manutenção. Rápido teste e geração de novas hipóteses.
- ✓ Limitação: Dependência dos ensaios biológicos.



Classificação dos fármacos

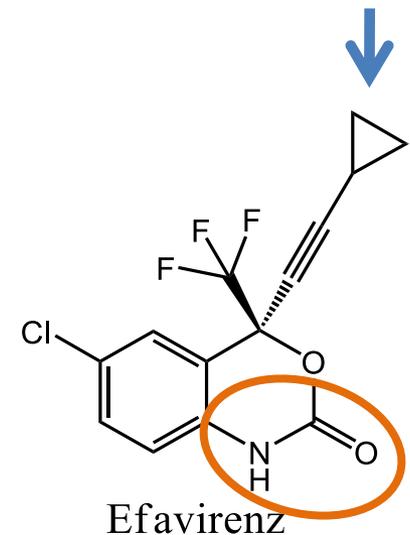
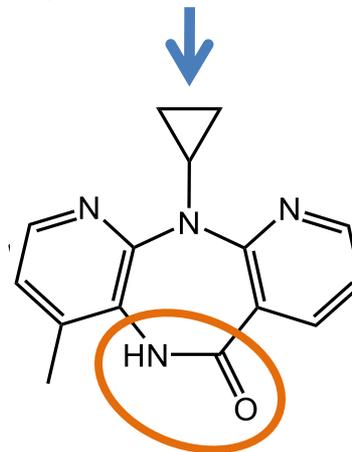
Problema: a classificação é falha em diversos casos.

✓ Várias classes de fármacos possuem sulfonamidas na estrutura:



✓ Fármacos anti-HIV (NNRTI):

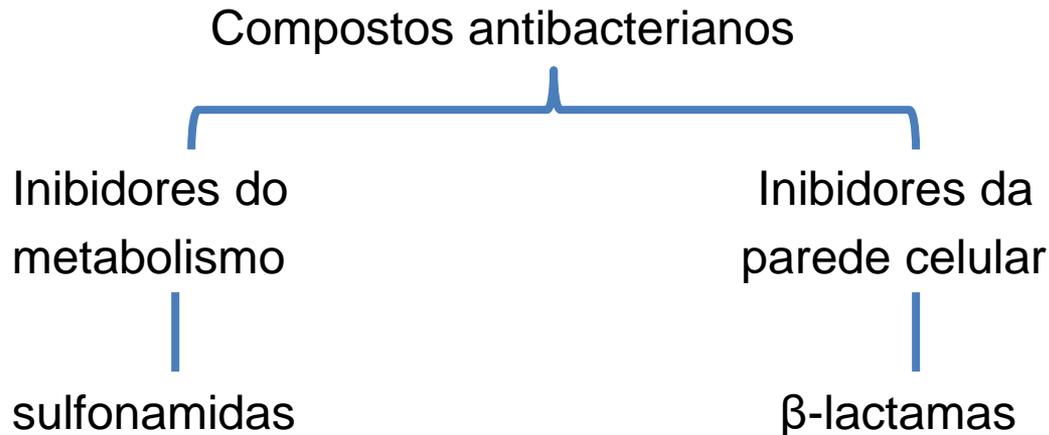
Alguma correlação
entre as estruturas?



Classificação dos fármacos

- ✓ De acordo com a patologia/atividade farmacológica:

Vantagem: pode ser usada em todos os casos.



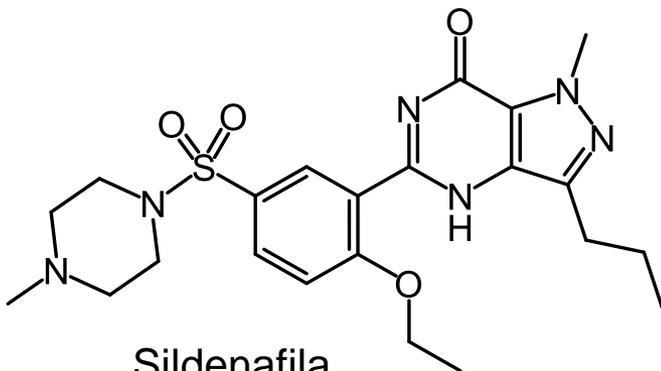
Desvantagem: Relação entre estrutura-atividade é mais complexa

- ✓ É a mais comumente empregada atualmente.

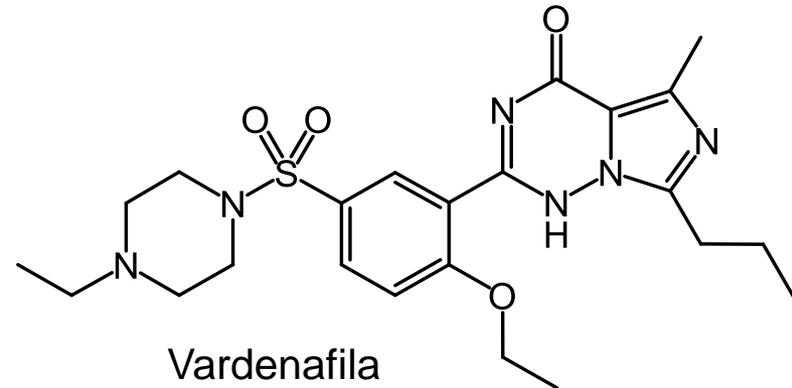
Descoberta do composto bioativo

Reposicionamento de fármaco & *me-too*

- ✓ O *me-too* é considerado como uma cópia terapêutica de um fármaco conhecido.
- ✓ Vantagem: Reduzidos riscos para pesquisa. A nova molécula apresenta propriedades farmacológicas pré-otimizadas.
- ✓ Limitação: Inovação química limitada e possibilidade de observar resistência cruzada ou efeitos colaterais similares.



Sildenafil
(Viagra®)



Vardenafil
(Levitra®)

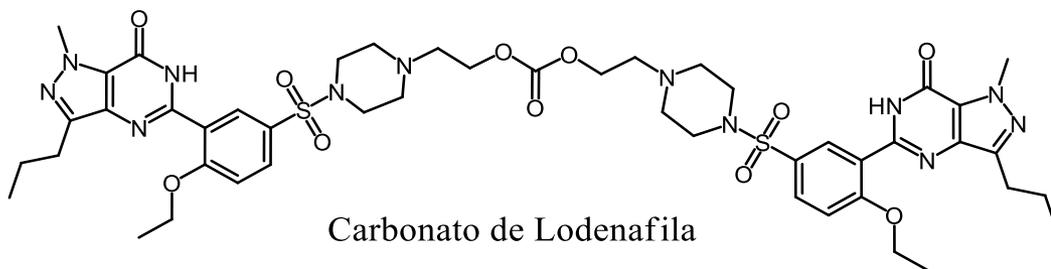
A indústria brasileira

Exemplos: Helleva[®] (Cristália)

e Acheflan[®] (Aché)



Disfunção erétil



Outras propriedades de interesse

- ✓ Solubilidade
- ✓ Acidez/basicidade e a ionização
- ✓ Estabilidade química
- ✓ Dissociação da formulação farmacêutica