

Química Medicinal

Prof. Dr. Andrei Leitão

Quiralidade e atividade tóxica

- Dilevalol (*R,R*-enantiômero), apresentou hepatotoxicidade
- Labelatol não possui tal propriedade

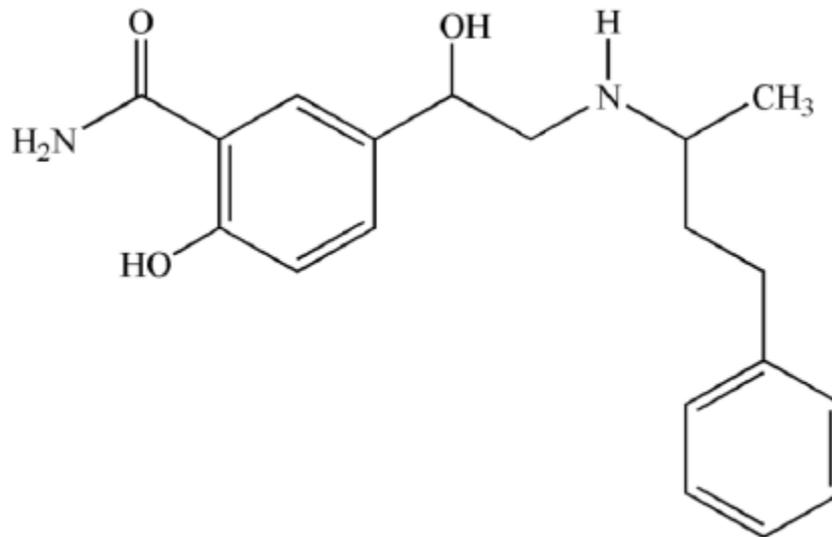


Figura 4.4 Estrutura química do labetalol

Quiralidade e atividade tóxica

- Enantiômeros separados da fluoxetina (antidepressivo) são mais tóxicos do que a mistura racêmica

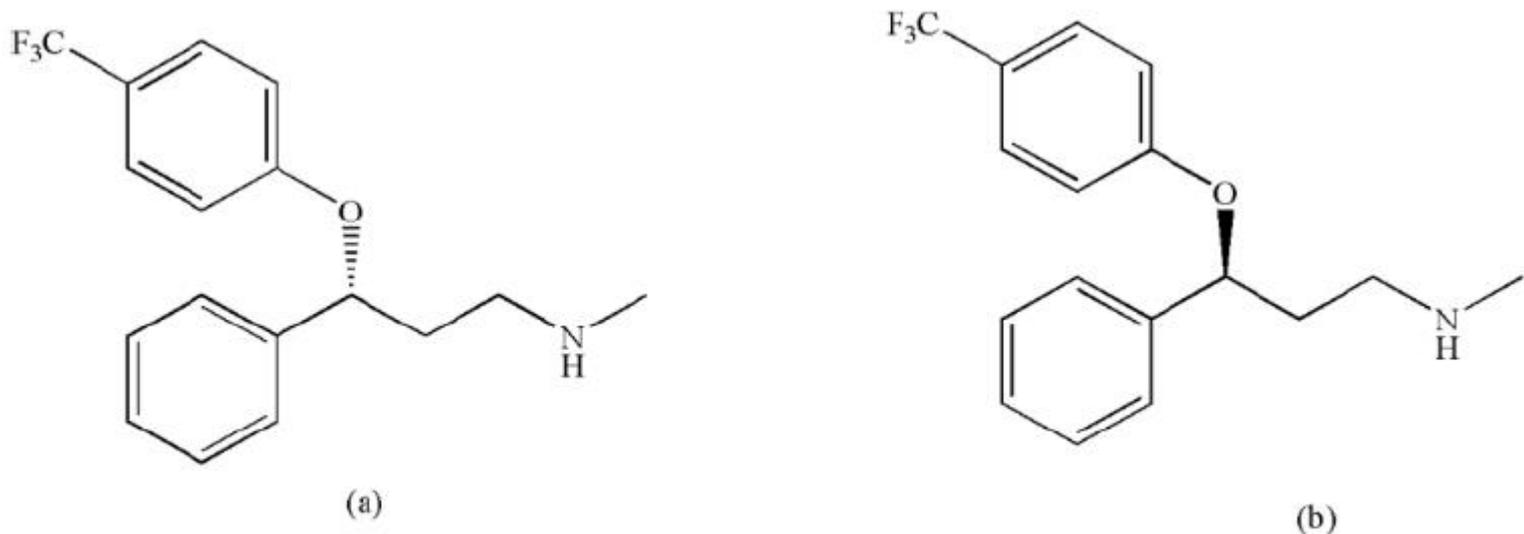
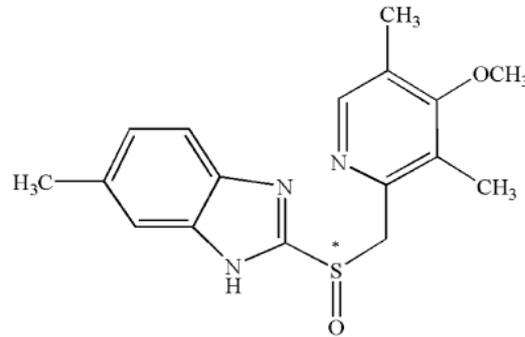


Figura 4.5 Estrutura química dos enantiômeros da fluoxetina, (a) (R)-(-)-fluoxetina e (b) (S)-(+)-fluoxetina

Metabolismo



OMEPRAZOL

Metabolizadores lentos:

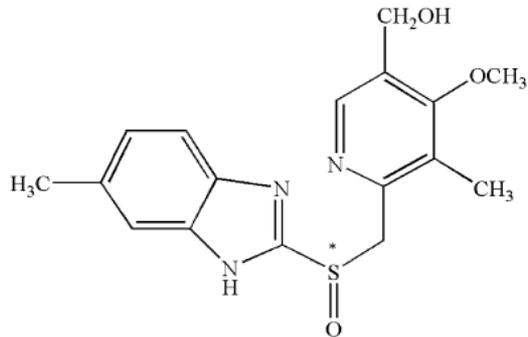
Caucasianos: 3 %

Asiáticos: 15-20 %

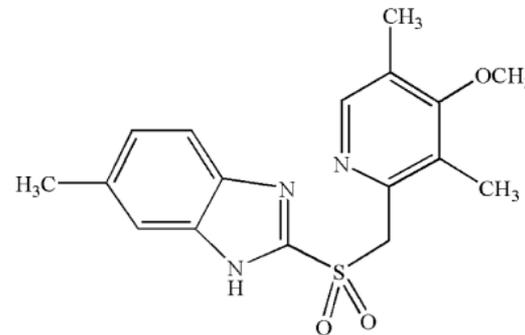


CYP2C19

CYP3A4



HIDROXIOMEPRAZOL



SULFONA OMEPRAZOL

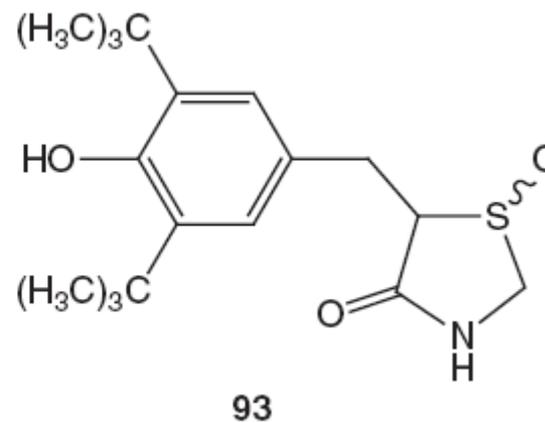
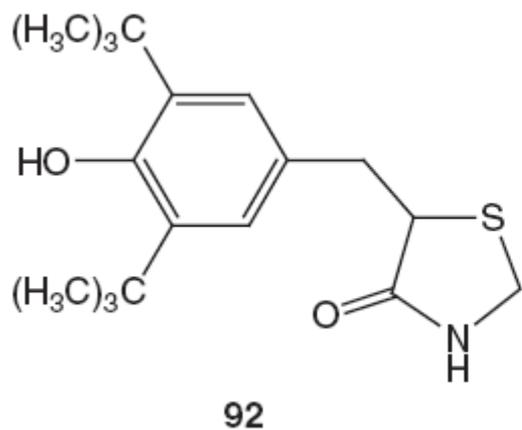
HIDRÓXI SULFONA

CARBOXIOMEPRAZOL

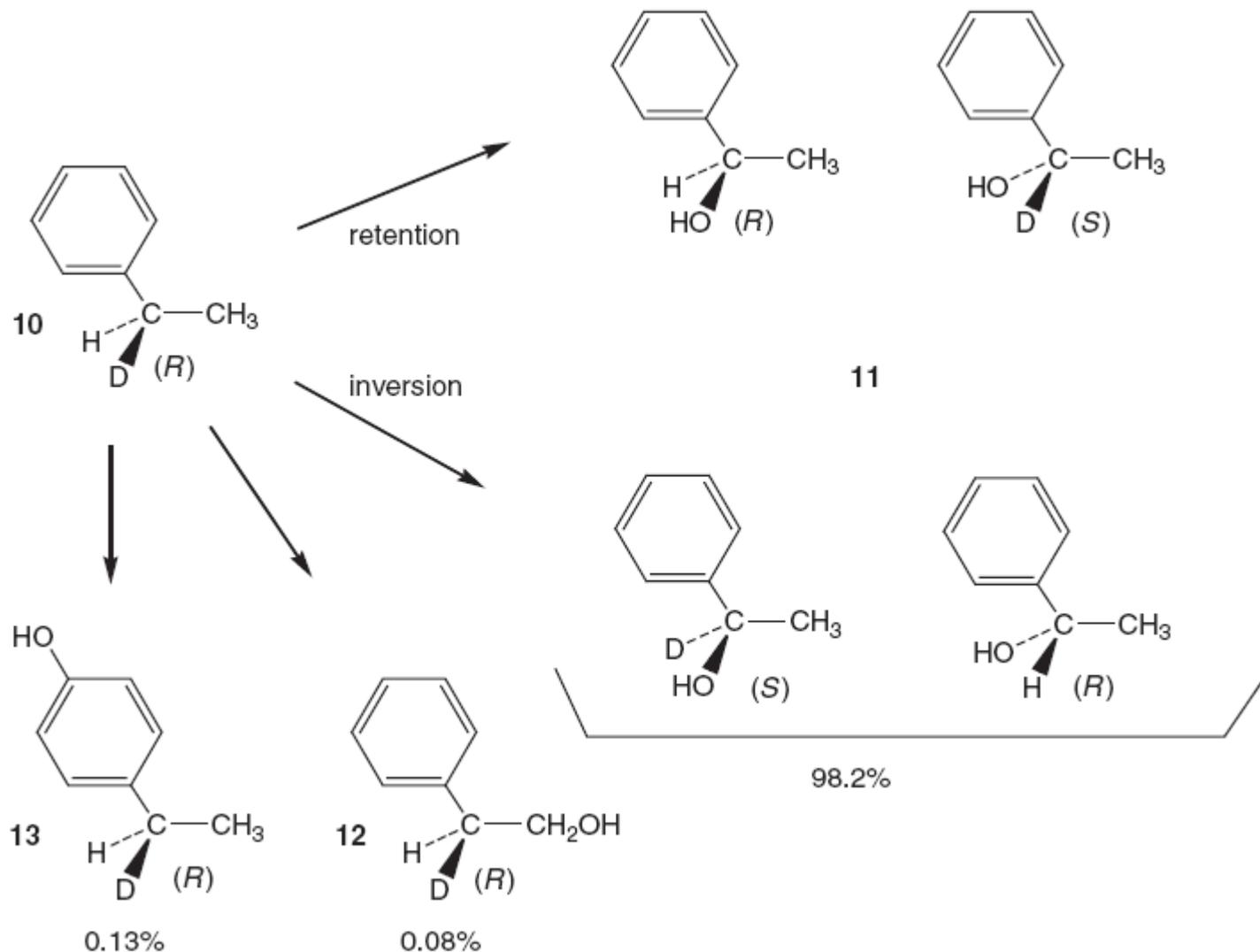
CYP2C19

Estereoquímica e metabolismo

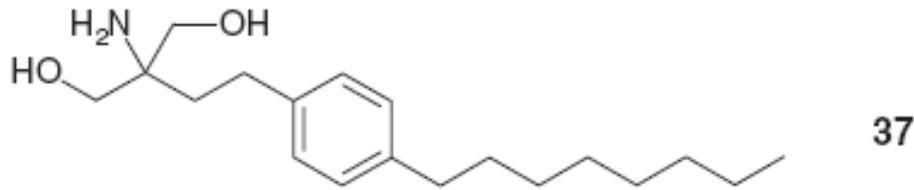
Introdução de centro estereogênico



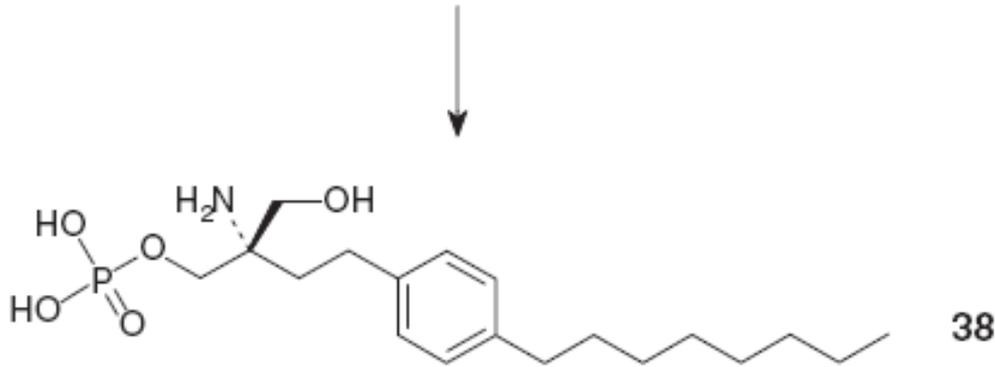
Estereoquímica e metabolismo



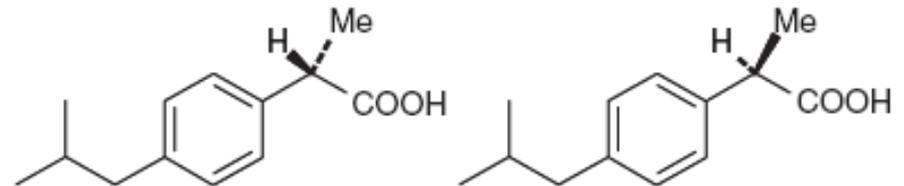
Estereoquímica e metabolismo



<= Reação de fosforilação



Conversão de ibuprofeno =>

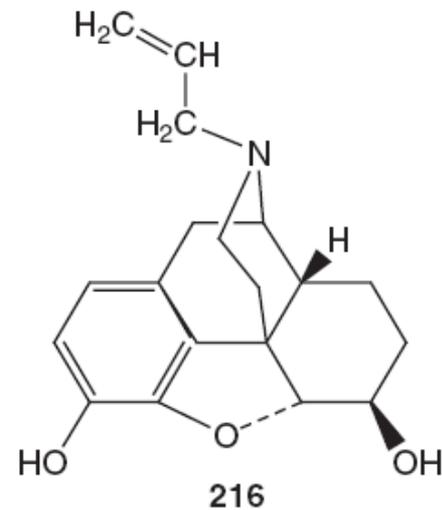
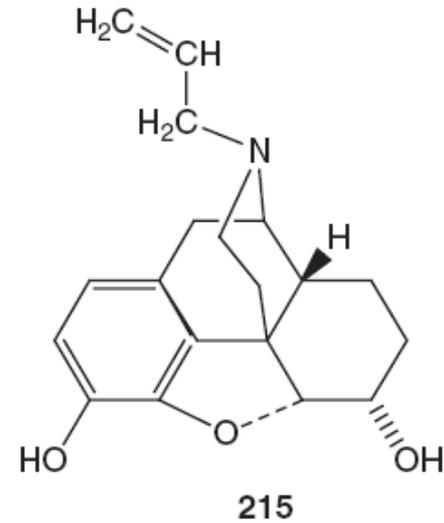
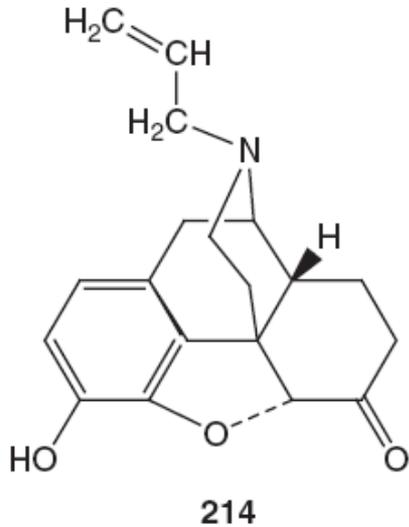


(S)-62

(R)-62

Estereoquímica e metabolismo

Introdução de centro estereogênico



Metabolismo

- Metabolismo por CYP2C19
- Mefenitoína (anticonvulsivante) é usado como padrão

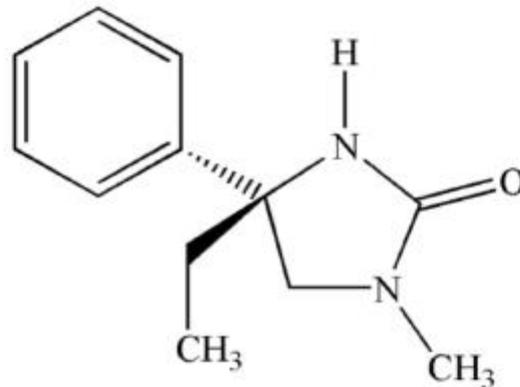


Figura 4.7 Estrutura química da (S)-(+)-mefenitoína

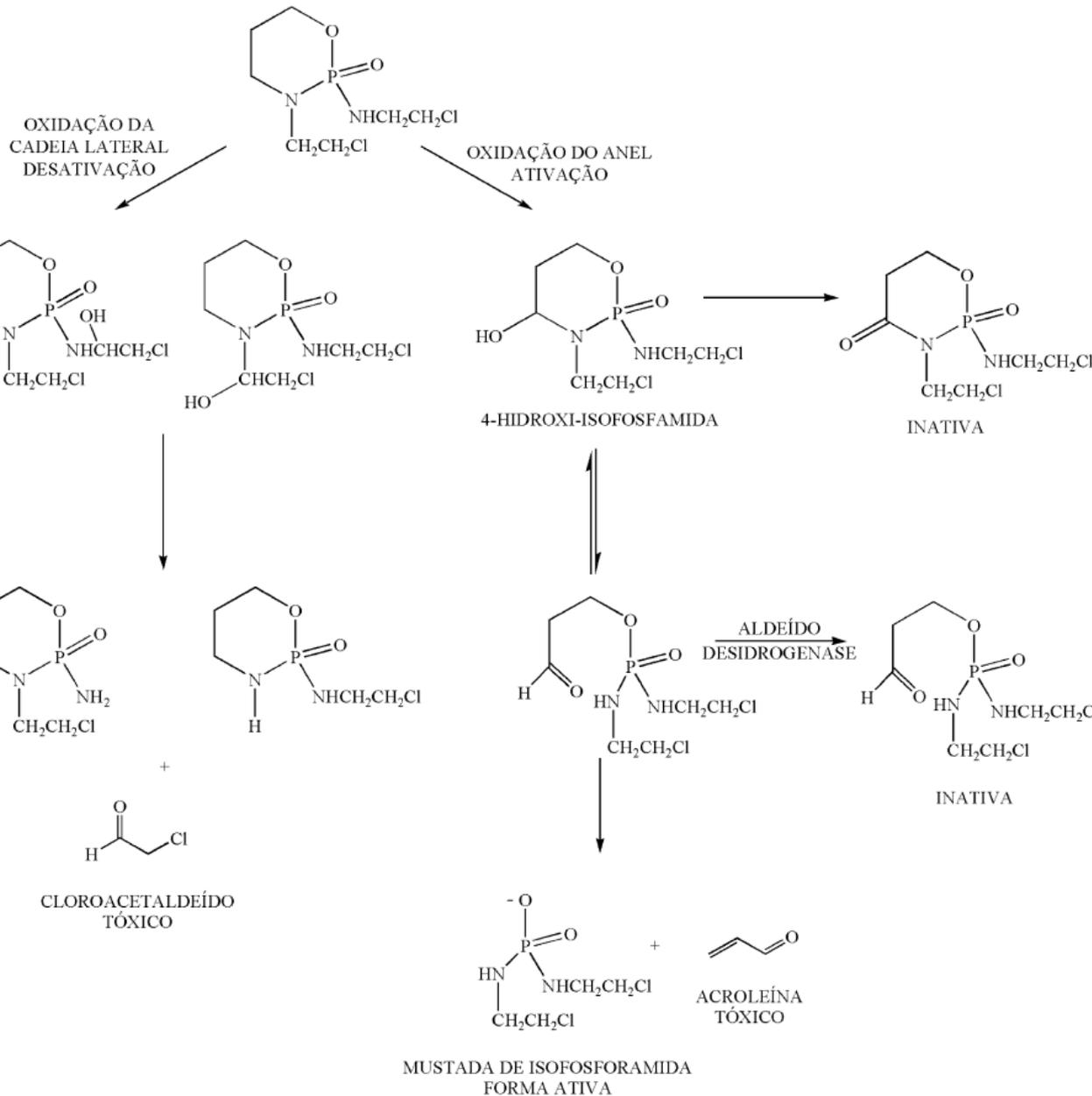
Metabolismo da ifosfamida

Pró-fármaco usado como anticancerígeno

Cloroacetaldéido leva a efeitos neurotóxicos

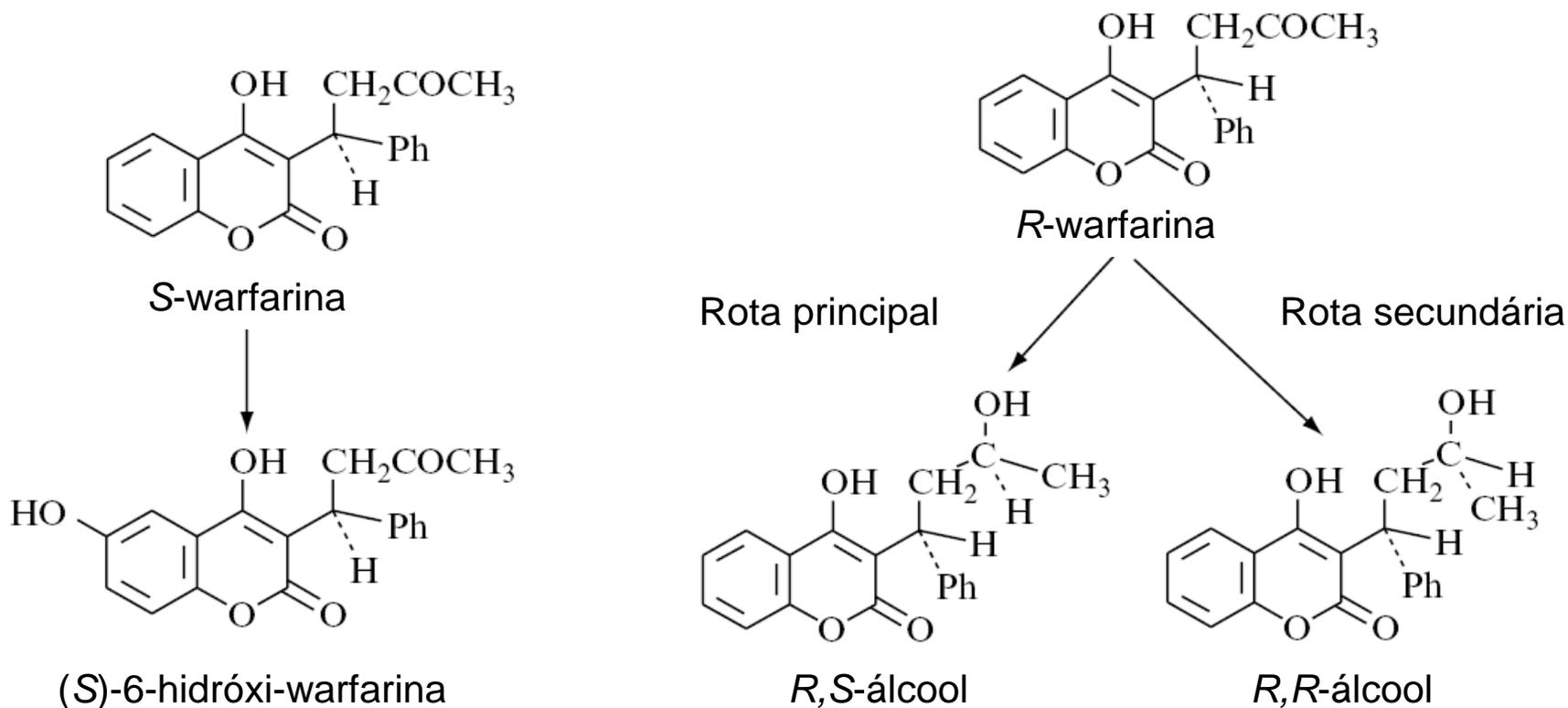
Enantiômero S leva ao cloroacetaldéido pela CYP2B6

O isômero R é metabolizado mais lentamente pela CYP3A4 para levar ao cloroacetaldéido



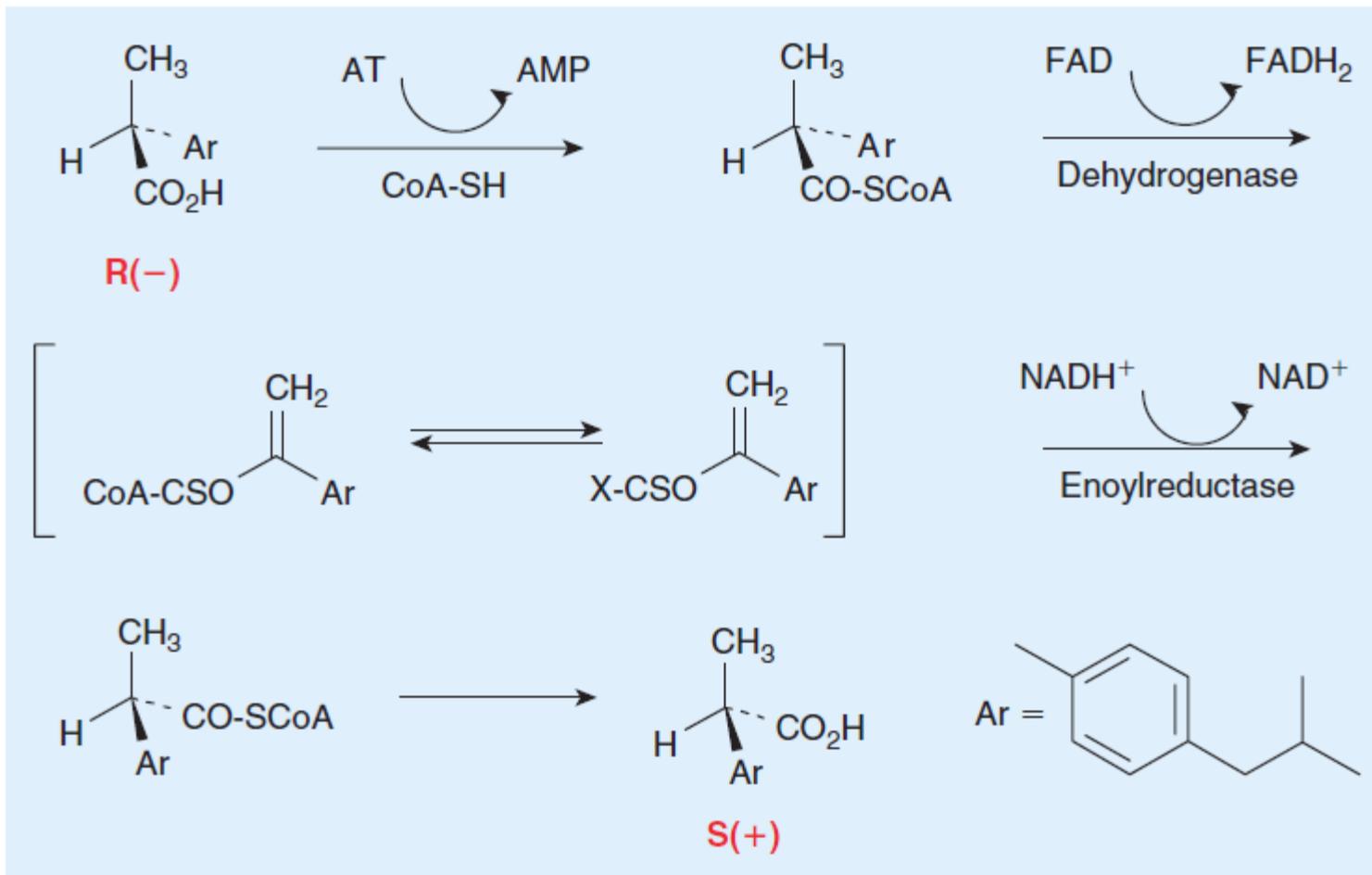
Reações regiosseletivas e estereosseletivas

O anticoagulante warfarina (S, R) possui diferentes rotas de metabolismo

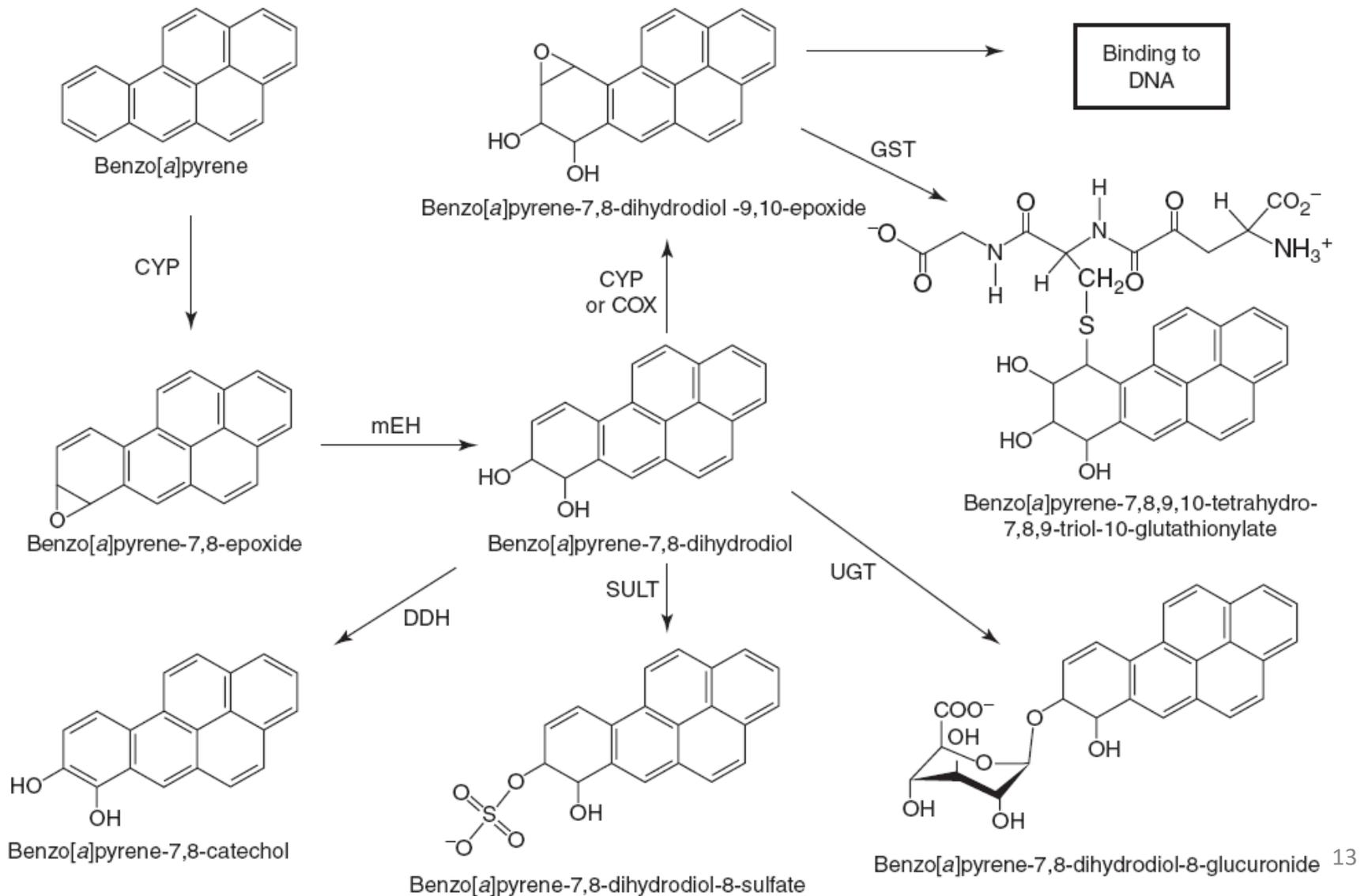


Reações enzimáticas no organismo

Ibuprofeno

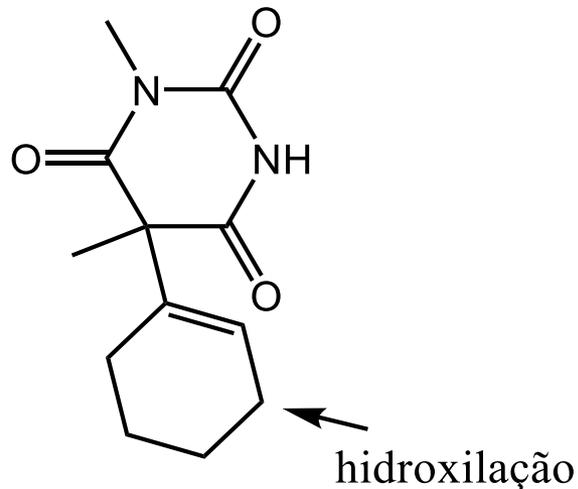


Metabolismo e efeito tóxico



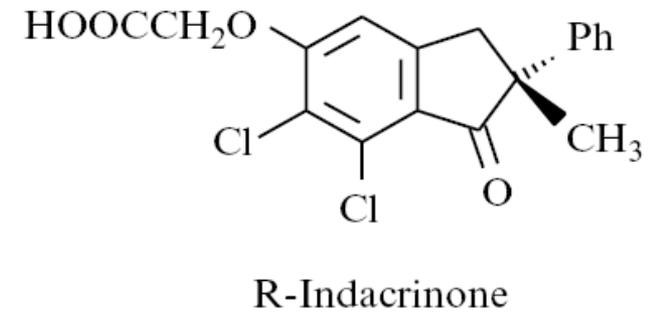
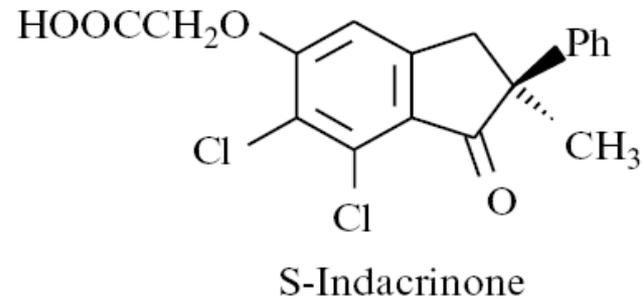
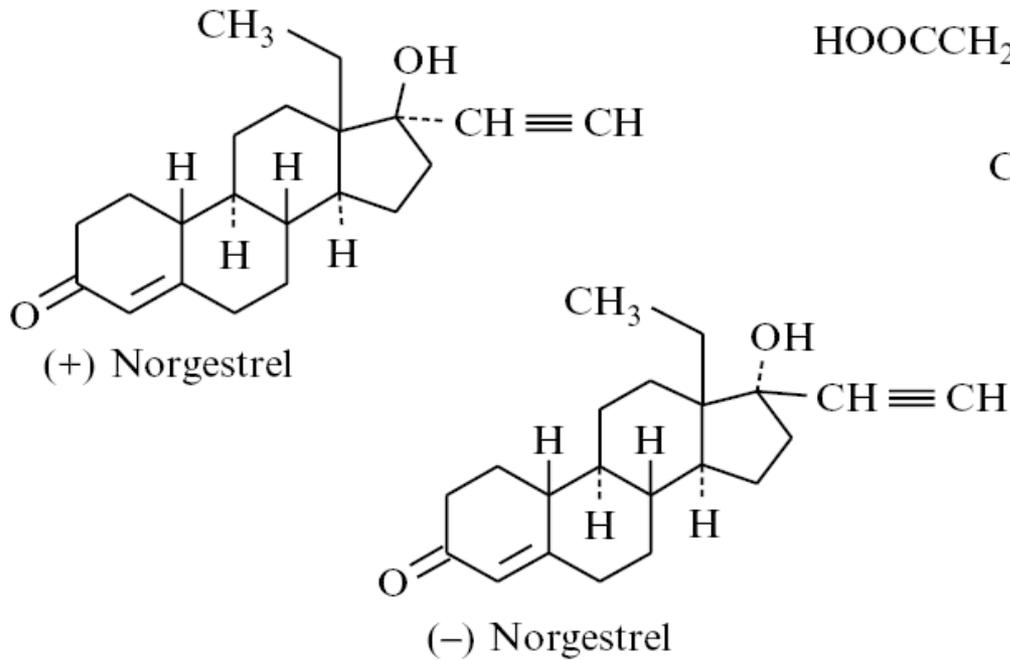
Estereoisômeros na farmacocinética e toxicologia

- ✓ Hexobarbital
- ✓ Enantiômero *S* é metabolizado duas vezes mais rápido do que *R*



hexobarbital

Farmacocinética

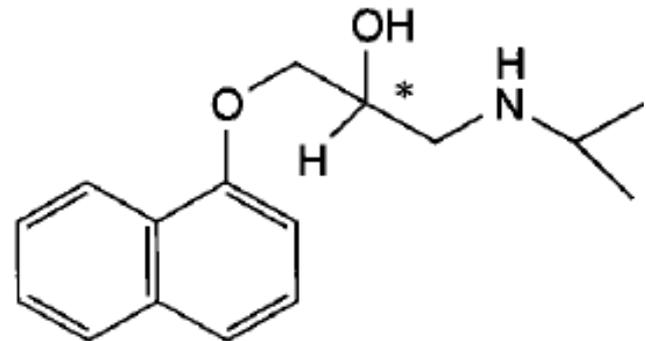


(-) é absorvido 2 vezes mais do que (+)

Tempo de meia-vida de *R* é 10-12 h
Tempo de meia-vida de *S* é 2-5 h

Múltiplos efeitos

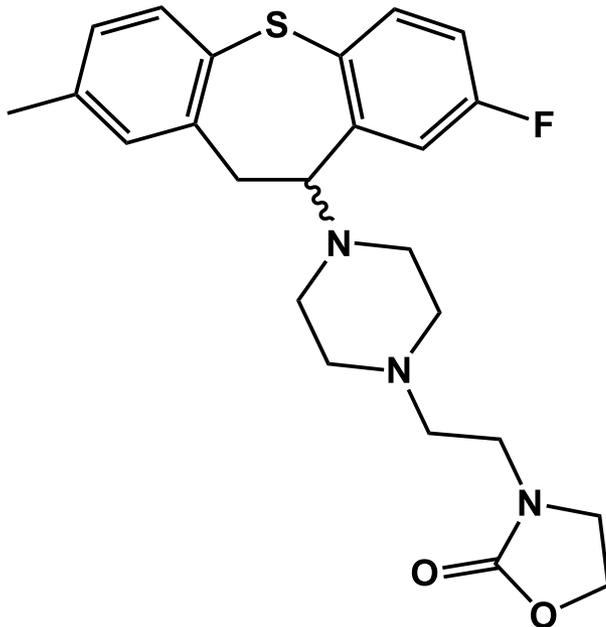
- Propranolol: β -bloqueador adrenérgico com atividade anti-hipertensiva
- O enantiômero *S* exibe atividade bloqueadora
- *R* é mais metabolizado e interage mais com proteínas plasmáticas
- Biodisponibilidade de *S* é reduzida quando administrado puro em relação ao racemato



Estereoisômeros

Estudo integrado

- ✓ Neuroléptico tricíclico clotepina



Teste	Estereoisômero		
	<i>Rac.</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
% inibição da adenilato ciclase ^a	48	72	27
ED ₅₀ (mg kg ⁻¹) ^b	20	12	>30
LD ₅₀ (mg kg ⁻¹) ^c	200	515	68

^a Concentração estudada: 1 μ M

^b Inibição do vômito em cães

^c Toxidez aguda em camundongos

Rac. = racemato