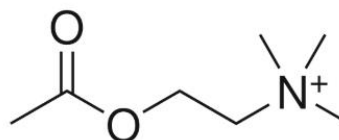
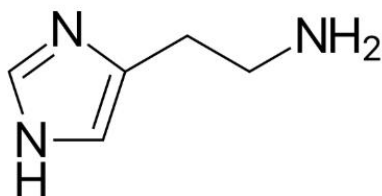
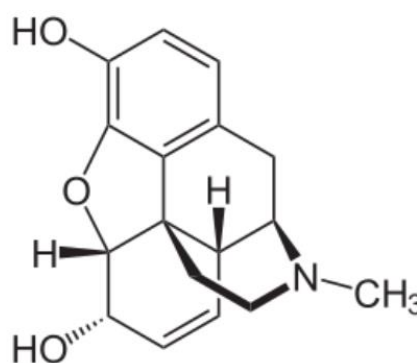
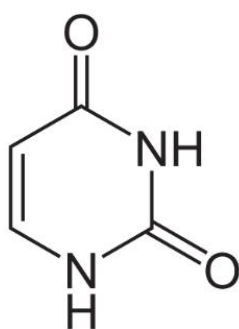


EXERCÍCIOS FBF-0604 PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

1. A Indústria FaCiFar pediu para o P&D planejar quimioterápicos que tivessem atividade antimetabólica a partir das moléculas que seguem. Eles só conseguiram a atividade por meio de uma das matérias-primas. O insucesso surpreendeu o grupo. Qual(is) os erros cometidos no planejamento? Como deveriam contorná-lo(s)? Qual seria o mecanismo do composto obtido? Justifique a resposta.

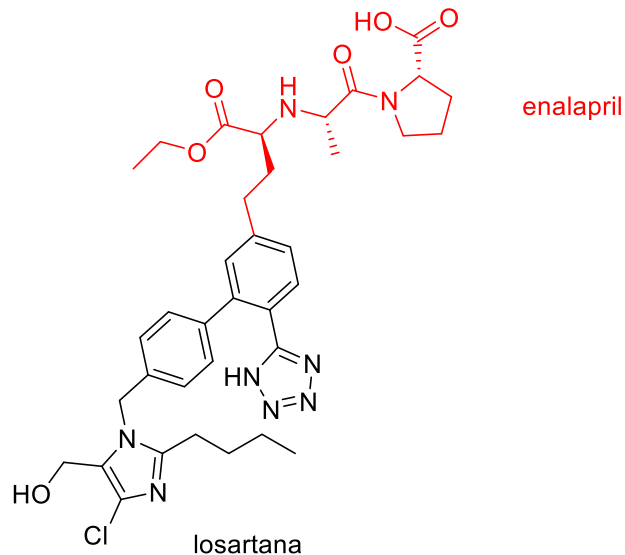


Resposta: Um antimetabólito é uma substância que interfere no uso normal de um metabólito pelas células. Esses compostos são comumente usados como agentes quimioterápicos no tratamento do câncer. Eles funcionam imitando ou substituindo substâncias naturais dentro da célula, geralmente interferindo na síntese de DNA e RNA, o que impede a célula de se dividir e crescer.

A acetilcolina e a histamina são neurotransmissores importantes na sinalização celular, mas não são precursores de metabólitos endógenos. Da mesma forma, a morfina é um fármaco com atividade analgésica e não tem essa finalidade. Por outro lado, a uracila é uma molécula precursora que é convertida em timina, justificando o sucesso de projetos que utilizam essa estratégia.

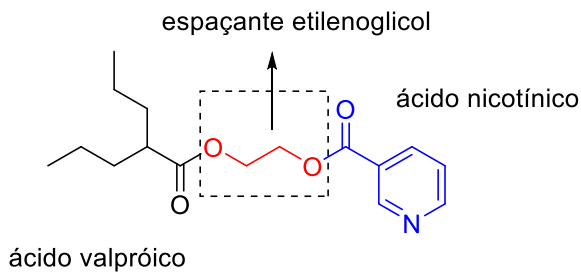
2. Um laboratório de planejamento de uma universidade tinha como objetivo planejar um derivado que pudesse ser utilizado para

hipertensão por dois mecanismos diferentes e solicitaram sua sugestão. Que tipos de compostos você aconselharia? Que vantagens poderiam ter em relação à associação física dos fármacos? Como seriam as propriedades farmacocinéticas dos derivados planejados? Justifique a resposta.



Resposta: Como exemplo os fármacos escolhidos: a losartana antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs) e o enalapril inibidor da enzima conversora da angiotensina I ambos utilizados para tratamento de hipertensão agindo sobre a cascata renina/angiotensina/aldosterona. Estes fármacos possuem mecanismos diferentes promovendo sinergismo de ação sobre a hipertensão. O perfil farmacocinético poderia ser melhorado, posto que o enalapril tem maior biodisponibilidade que a losartana, a junção das duas moléculas poderia melhor a baixa biodisponibilidade da losartana.

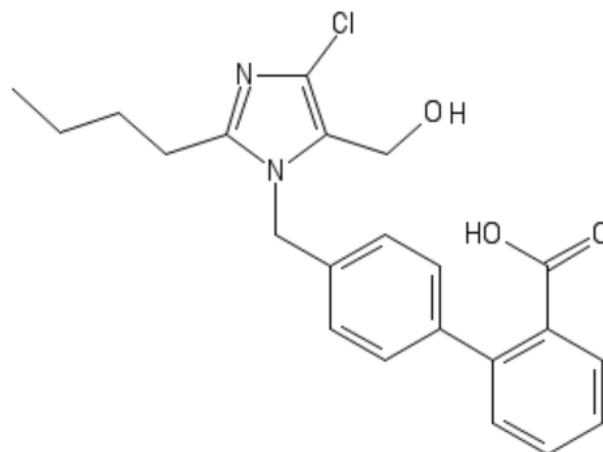
- Um químico farmacêutico/medicinal de uma *startup* farmacêutica gerenciada por alunos da FCF desejava planejar um composto bioativo que se concentrasse no SNC. Como protótipo, ele tinha à disposição o ácido valpróico, anticonvulsivante indicado na epilepsia. Qual sugestão de modificação molecular você daria para que fosse alcançado esse objetivo? Justifique.

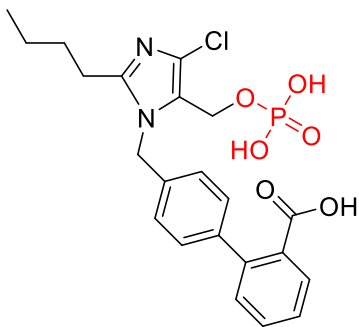


Chemical Delivery System (CDS) é uma abordagem que envolve a modificação química de um fármaco para melhorar suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O objetivo é otimizar a entrega do fármaco ao seu local de ação, aumentar a sua eficácia e reduzir efeitos colaterais. Isso é particularmente importante em contextos como o sistema nervoso central (SNC), onde a barreira hematoencefálica (BHE) pode dificultar a chegada do medicamento ao cérebro, o ácido nicotínico é um grupo transportador bastante utilizado nesse tipo de sistema, o pró-fármaco obtido por essa estratégia é denominado de pró-fármaco misto.

4. O laboratório FARMAPLAN queria aumentar a solubilidade do composto A e optou por substituir o grupo carboxílico por halogênios. No entanto, não conseguiu o efeito esperado? Que tipo de modificação molecular você utilizaria para corrigir o erro e atingir o objetivo de aumentar a solubilidade do composto? Justifique.

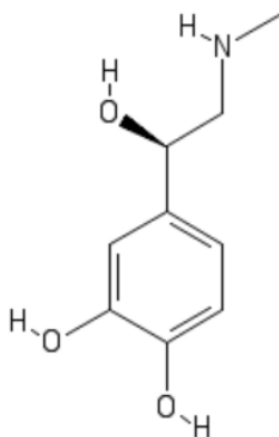
ESTRUTURA



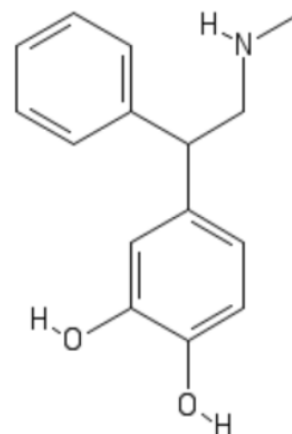


Foi desenvolvido um pró-fármaco clássico utilizando um grupo fosfato como transportador, formando um éster fosfato que é rapidamente biotransformado por fosfatases. Esse tipo de transportador é amplamente utilizado para fármacos administrados por via endovenosa, pois confere alta solubilidade ao composto.

5. Partindo da epinefrina(A) e com o intuito de aumentar a meia-vida desse hormônio adrenérgico, planejou-se a estrutura(B) sem se obter o resultado desejado. Qual o problema que A apresenta para a curta duração de ação? Que efeito pode ter ocorrido com a estrutura B? Como resolver o problema? Justifique.



A

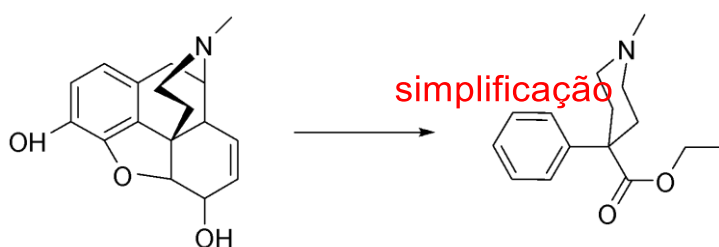


B

A molécula A possui diversos grupos polares, muitas hidroxilas que facilmente são conjugadas no metabolismo e consequentemente diminuem a biodisponibilidade e favorecem sua rápida eliminação e, portanto, curta duração de ação. Na molécula B uma das hidroxilas foi retirada e adicionado um grupo volumoso, possivelmente a molécula passou de agonista para antagonista ou perdeu um ponto de ligação importante para ativar o receptor. Uma alternativa seria acetilar as hidroxilas formando ésteres que evitariam a rápida conjugação e aumentaria seu tempo de ação.

6. Façam uma questão a respeito de um dos tópicos abordados em aulas até o momento e respondam.

7. A modificação molecular, que compreende vários processos, originou a maioria dos fármacos disponíveis na terapêutica. Identifique os processos de modificação molecular utilizados nos exemplos que seguem. Quais os efeitos provavelmente obtidos?

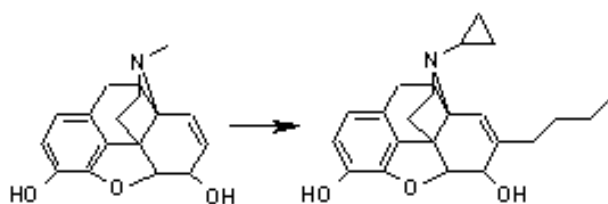


- Viabilizar síntese
- Descobrir grupo farmacofórico
- Aprimorar propriedades farmacocinética e farmacodinâmica

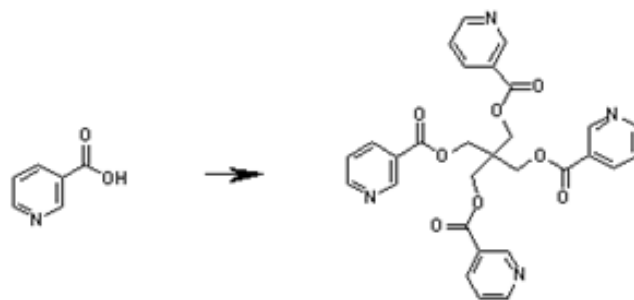
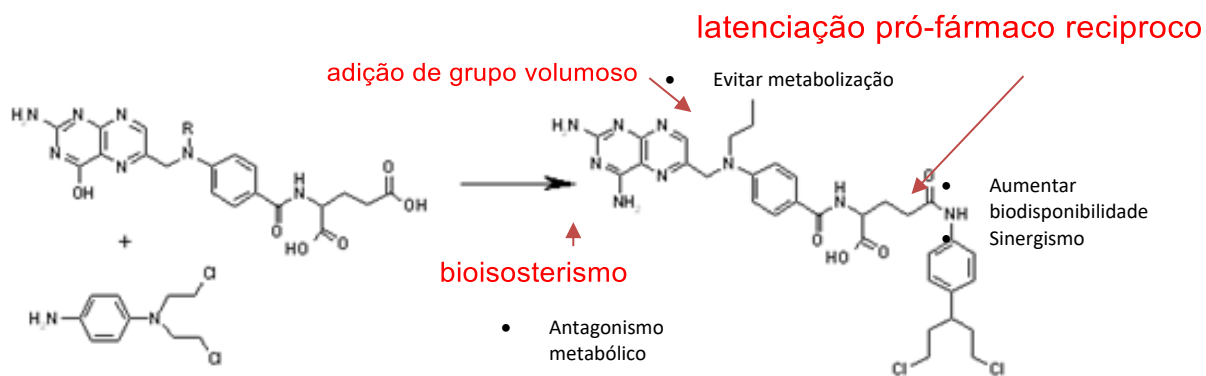


- Aprimorar propriedade físico-química
- Transformar molécula em antagonista metabólico

adição de grupo volumoso e homologia

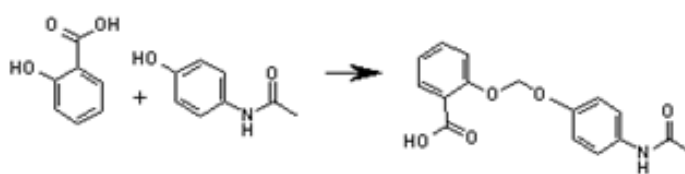


- Aumentar lipofilicidade
- Transformar molécula em antagonista



latenciação e/ou replicação molecular

- Aumentar biodisponibilidade
- Melhorar propriedades físico químicas



hibridação

- Aumentar biodisponibilidade
- Sinergismo

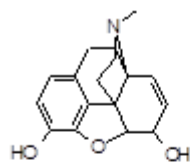


fechamento de anel

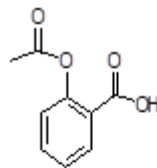
- Diminuir flexibilidade
- Melhorar interação com o receptor

8. Utilizando as estruturas que seguem, planeje dois compostos para cada um dos métodos de modificação molecular: replicação molecular, hibridação molecular, adição molecular, simplificação molecular, bioisosterismo, introdução de grupos volumosos, fechamento de cadeia e latenciação. UTILIZAR O MÁXIMO POSSÍVEL

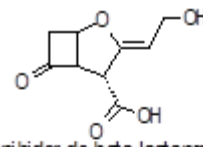
DE ESTRUTURAS COMO PROTÓTIPOS. NÃO UTILIZAR TODOS OS PROCESSOS PARA UMA ÚNICA ESTRUTURA



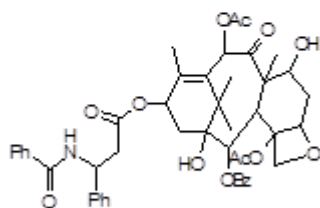
hipnocanalésico



analgésico, antipirético, antiinflamatório



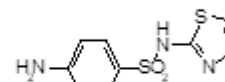
inibidor de beta-lactamase



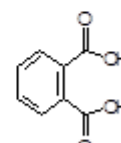
antineoplásico



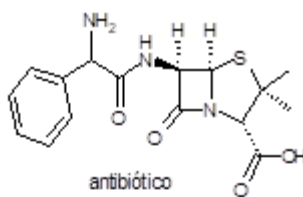
ácido esteárico



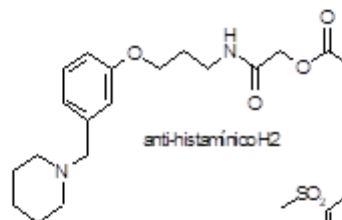
antibacteriano



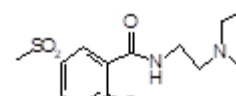
ácido ftálico



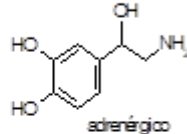
antibiótico



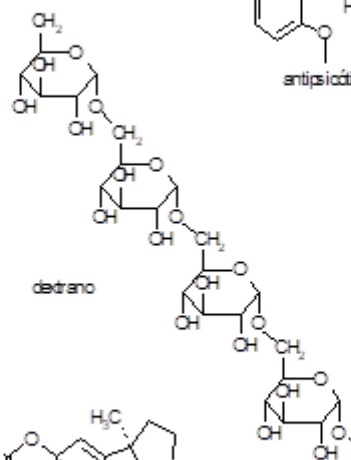
anti-histamínico H2



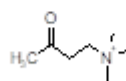
antipsicótico



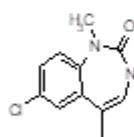
adrenérgico



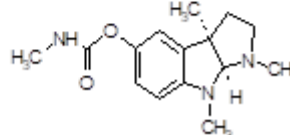
dextrano



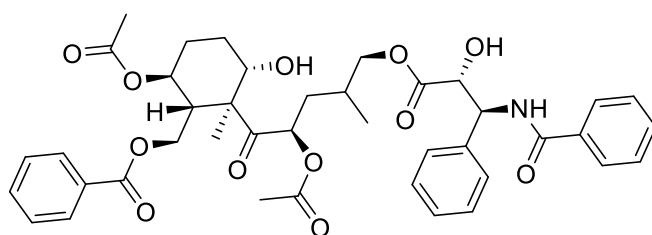
acetilcolina



ansiolítico



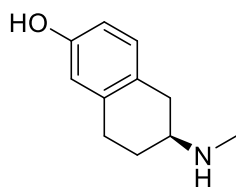
colinérgico



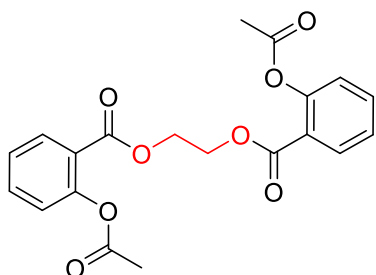
remoção dos grupos excedentes e abertura de anel

SIMPLIFICAÇÃO,

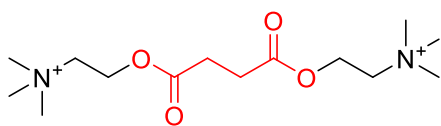
antineoplásico,



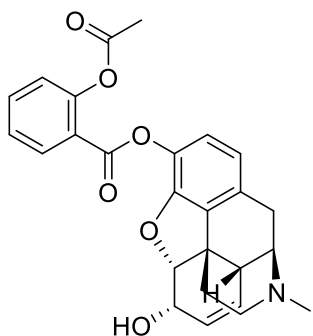
SIMPLIFICAÇÃO, hipnoanalgésico, remoção dos grupos excedentes e abertura de anel



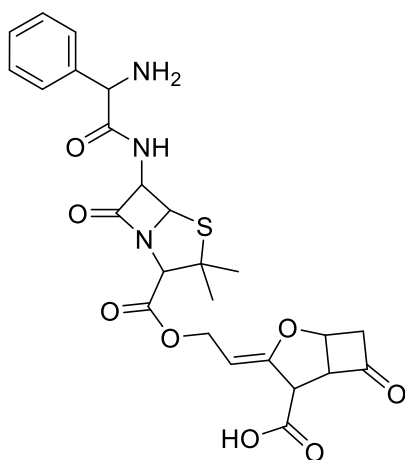
REPLICAÇÃO, uso do etilenoglicol como espaçante



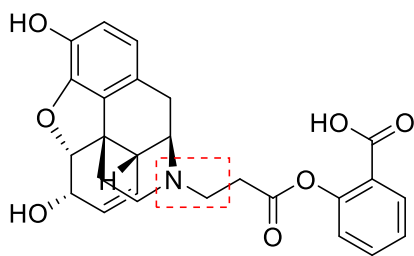
REPLICAÇÃO, uso do ácido succínico como espaçante



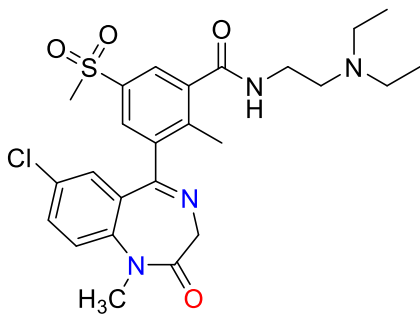
LATENCIAÇÃO, pró-fármaco recíproco, ligação lábil (éster)



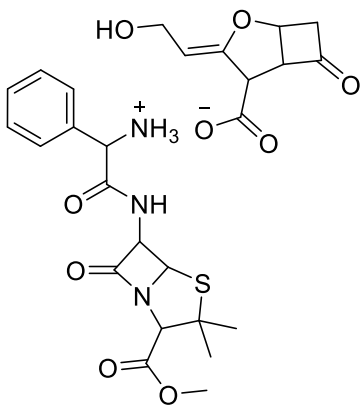
LATENCIAÇÃO, pró-fármaco recíproco, ligação lábil (éster)



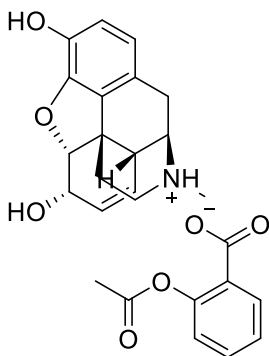
HIBRIDAÇÃO, ligação não lábil



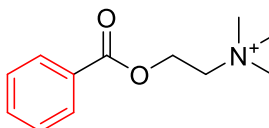
HIBRIDAÇÃO, antipsicótico e ansiolítico, ligação não lábil.



ADIÇÃO MOLECULAR, ligação eletrostática

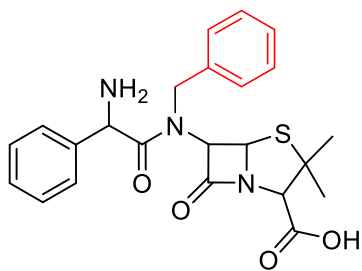


ADIÇÃO MOLECULAR, ligação eletrostática

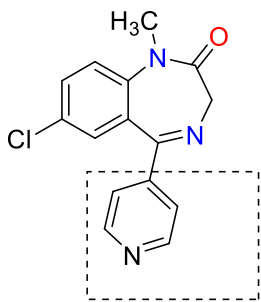


colinérgicos

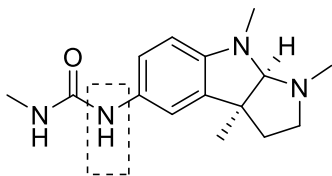
INTRODUÇÃO DE GRUPO VOLUMOSO, antagonista de receptores



INTRODUÇÃO DE GRUPO VOLUMOSO, aumento de resistência as amidases.

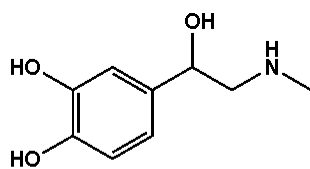


BIOISOSTERISMO, troca de anel, aumento da polaridade.



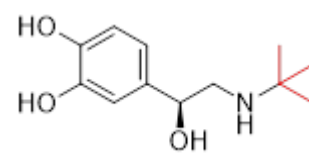
BIOISOSTERISMO, aumento de solubilidade.

9. A partir das matérias-primas fornecidas à esquerda e dos processos indicados, planeje os derivados e indique os efeitos provavelmente obtidos. Justifique.

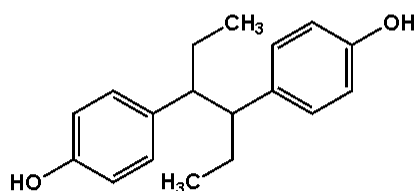


epinefrina

introdução de grupo volumoso

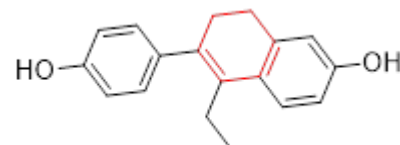
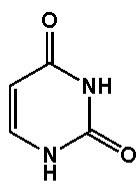


Seletividade receptores beta



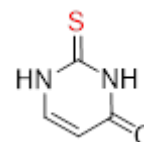
agonista estrogénico

introdução de rigidez na estrutura

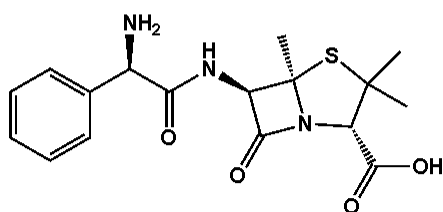
A restrição conformacional
aumenta a estereoseletividade
com o receptor

base nitrogenada

bioisosterismo

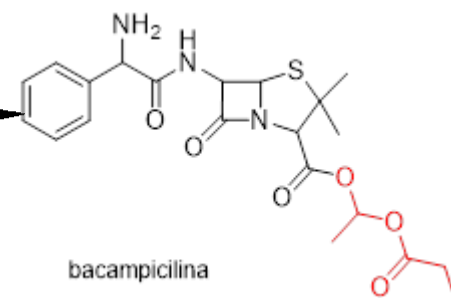


Antitumoral (antimetabólito)



antibiótico

latência



bacampicilina

Pró-fármaco clássico, aumento da
biodisponibilidade