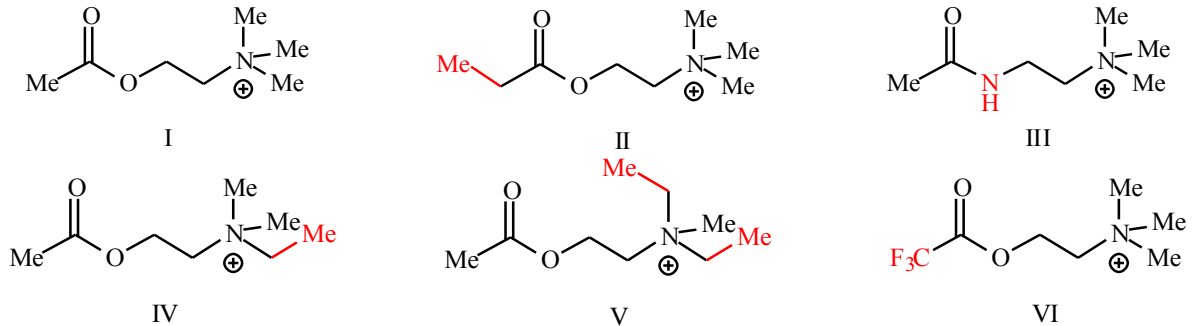


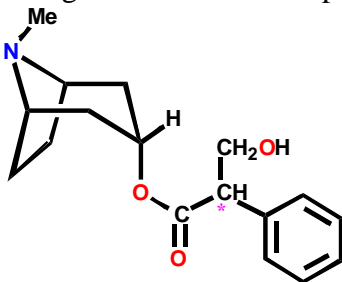
Lista de exercícios – fármacos que atuam no SNA – QFI / Profa. Mônica

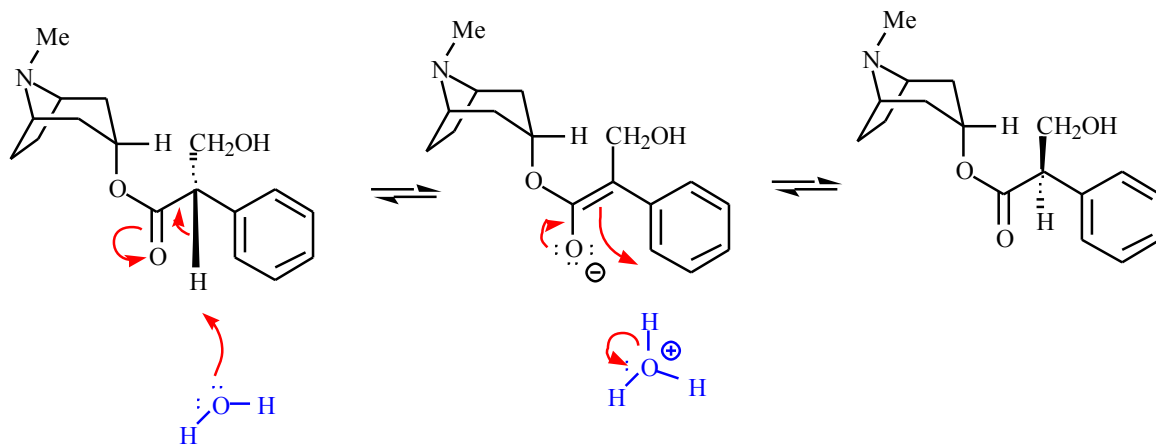
1. Com base no sítio de ligação da acetilcolina no receptor colinérgico, explique quais estruturas são mais prováveis de atuarem como agonistas ou não.



A estrutura I é a acetilcolina, o ligante natural do receptor. A estrutura II tem um grupamento etílico próximo à função carbonílica, ao invés do grupamento metílico. O grupamento metílico da acetilcolina interage num pequeno bolsão hidrofóbico no sítio de ligação do receptor. O grupo etílico é maior e não interage nesta região, portanto este composto não deve atuar como agonista. A estrutura III contém uma amida no lugar do éster. Este derivado deve ser mais estável à hidrólise que a acetilcolina e ter maior tempo de ação. Entretanto, substituindo o oxigênio por um NH o caráter de aceptor de ligação de H (O) foi substituído por doador de H (NH). O modelo de interação (*figuras dos slides*) mostra que ambos os oxigênios atuam como aceptores de ligação de H. Assim, a substituição de um destes oxigênios por um doador de ligação de H enfraquece as interações e este composto deve ter atividade diminuída. A estrutura IV contém um grupo *N*-etílico no lugar de um dos grupos *N*-metílicos. Dois dos três grupos *N*-metílicos se adequam em pequenos sítios hidrofóbicos enquanto o terceiro grupo *N*-metílico fica fora do sítio de ligação. Este análogo seria ativo, já que o grupo *N*-etílico poderia acessar a área que o terceiro grupo *N*-metílico não ocupa no sítio de ligação, enquanto os outros dois grupos *N*-metílicos interagiriam nos sítios hidrofóbicos pequenos. Em contraste, a estrutura V é provavelmente inativa, já que há dois grupos *N*-etílicos e um deles deveria se adequar a um dos sítios hidrofóbicos pequenos para o composto apresentar atividade. Como isto não é possível, o composto não atua como agonista. Na estrutura VI, o grupo metílico foi substituído por um grupo trifluorometílico. Os átomos de F são similares em tamanho aos átomos de H, assim não haveria problema na ocupação do bolsão hidrofóbico geralmente ocupado pela metila. O grupo $-CF_3$ tem forte efeito retirador de elétrons no carbono carbonílico vizinho, tornando-o mais susceptível ao ataque nucleofílico por água e enzimas. Assim, a estrutura deve ter meia-vida reduzida em relação à acetilcolina, diminuindo sua possível ação agonista (pela rápida inativação por esterases).

2. Sugira um mecanismo pelo qual a atropina é racemizada.

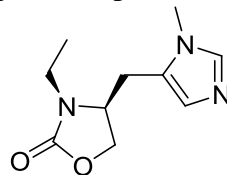
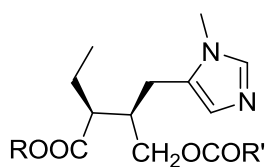




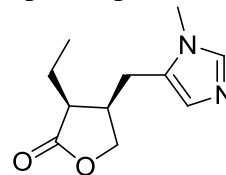
3. A pilocarpina é um agonista colinérgico muscarínico, usada para tratamento de glaucoma.

a) Explique como o diéster abaixo poderia atuar como pró-fármaco da pilocarpina.

b) Que vantagem o análogo de pilocarpina poderia apresentar sobre a pilocarpina?

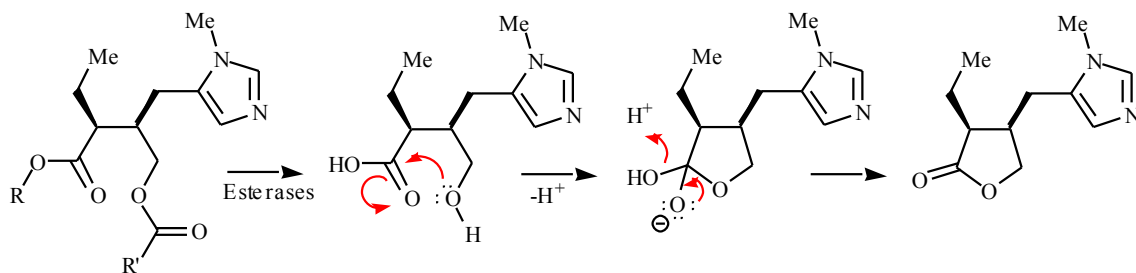


ANÁLOGO DE PILOCARPINA

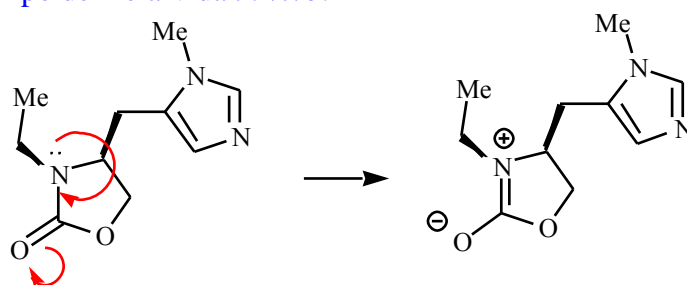


PILOCARPINA

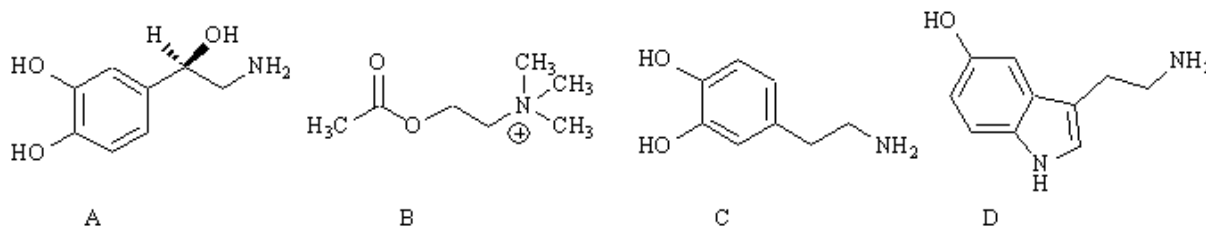
a)



b) O átomo de N posicionado próximo ao C carbonílico irá estabilizar este grupo frente ao ataque nucleofílico, devido ao par de elétrons livre, de tal forma que a molécula permanece ciclizada. A molécula terá maior tempo de meia-vida *in vivo*.



4. Qual das estruturas abaixo é o mensageiro químico natural do receptor adrenérgico? Mostre as interações deste neurotransmissor com o sítio de ligação no receptor adrenérgico.



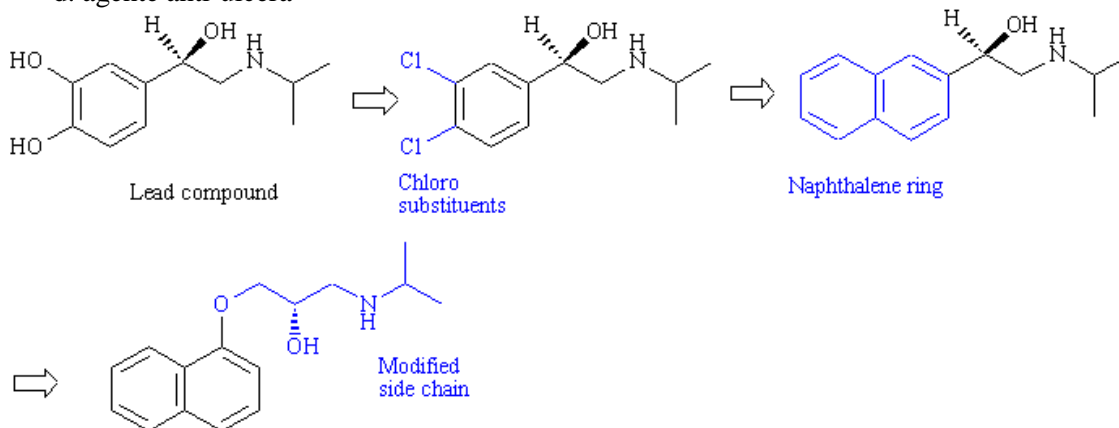
A – noradrenalina (norepinefrina)

Interações: iônica ($-\text{NH}_3^+$); Lig. H ($-\text{OH}$ ligada ao C benzílico); Lig. H ($-\text{OHs}$ fenólicas); vdw (anel Aromático)

5. Observe o esquema abaixo e responda:

5.1. Que tipo de agente terapêutico é a estrutura final?

- agente anti-asmático.
- agente cardiovascular.
- analgésico.
- agente anti-úlceras



5.2. Qual o mecanismo de ação do agente terapêutico representado pela estrutura final? É um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos

5.3. Qual o efeito da substituição dos dois grupos hidroxílicos por dois átomos de cloro?

- Eliminação da possibilidade de ligações de hidrogênio.
- Aumento de lipofilicidade.
- A e B estão corretas.
- A e B estão incorretas.

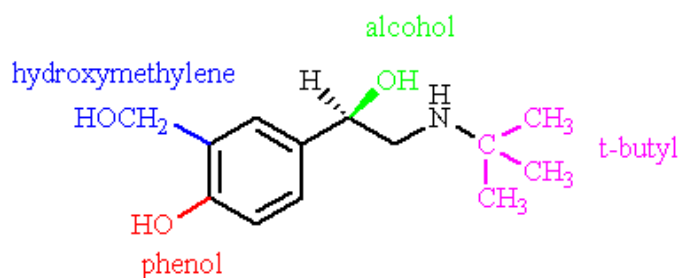
5.4. Qual o efeito da modificação da cadeia lateral na estrutura final?

- Produz um agonista.
- Produz um antagonista.
- Produz um agonista parcial.
- Produz um agente inativo.

5.5. Quais as forças de interações envolvidas no reconhecimento molecular?

Interações: iônica ($-\text{NRH}_2^+$); Lig. H ($-\text{OH}$ da cadeia lateral); Lig. H ($-\text{O}-$ da cadeia lateral); vdw (anel Aromático)

6. A estrutura apresentada a seguir é do agente anti-asmático salbutamol.



- 6.1. Qual dos seguintes grupos é importante para a **seletividade** frente aos β -adrenoceptores? Justifique
- O grupo hidroximetilênico.
 - O fenol.
 - O álcool.
 - O grupo terc-butílico.

A estrutura apresentada é um agonista adrenérgico com seletividade para os receptores β_2 , usada no tratamento da asma. Grupos alquílicos ligados ao N levam a seletividade frente ao receptor β -adrenérgico, que possui uma cavidade hidrofóbica adjacente ao sítio de interação iônica (do grupo amônio quaternário). Nos receptores α -adrenérgicos esta cavidade é menor e não acomoda os grupos alquílicos maiores que metílicos. O grupo *terc*-butílico promove seletividade β_2 , reduzindo os efeitos colaterais cardíacos.

- 6.2. Qual dos grupos confere maior estabilidade metabólica, em comparação com a noradrenalina? Justifique.
- O grupo hidroximetilênico.
 - O fenol.
 - O álcool.
 - O grupo terc-butílico.

O grupo hidroximetilênico impede o reconhecimento do fármaco pela enzima COMT (catecol O-metiltransferase) que é responsável pelo metabolismo das catecolaminas. A metilação da -OH da posição 3 impede que este grupo interaja como doador de lig. H com o receptor adrenérgico. A substituição por grupo hidroximetilênico impede esta reação metabólica e permite que a lig. H seja mantida.