FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

Fontes de Fármacos e Fases de Ação

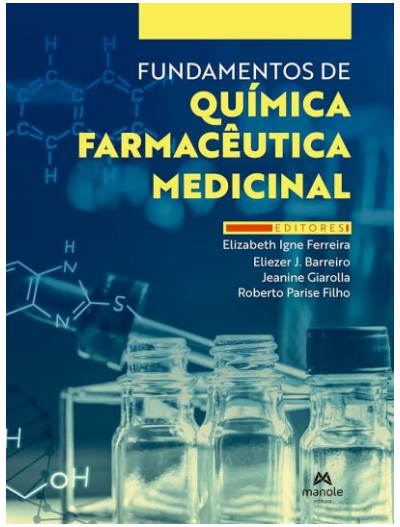
Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

2024

Origem dos fármaco

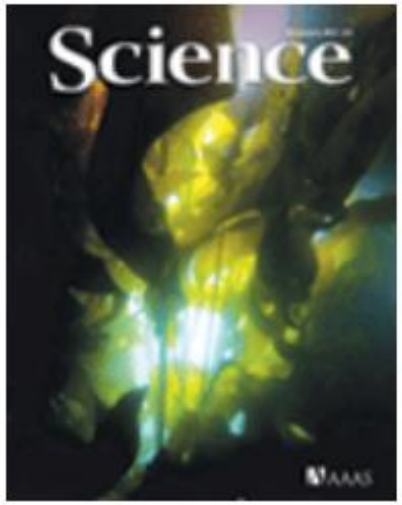
1. Natural
2. Sintética
3. Virtual



- Fernandes, T.B.; Parise Filho, R. Ferreira, E.I; Barreiro, E.J; Giarolla, J.; Parise Filho, R. **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. 2022.

- Lemke, T.L.; Williams, D.A. In: Fifer, K.E. **Foye´s Principles of medicinal chemistry**. Filadelfia: Lippincott and Wilkins, 2013.


nature
REVIEWS
DRUG DISCOVERY
CANCER IMMUNOTHERAPY
The promise and challenges of immune agonist antibodies
Cryo-EM in drug discovery
Achievements, limitations and prospects

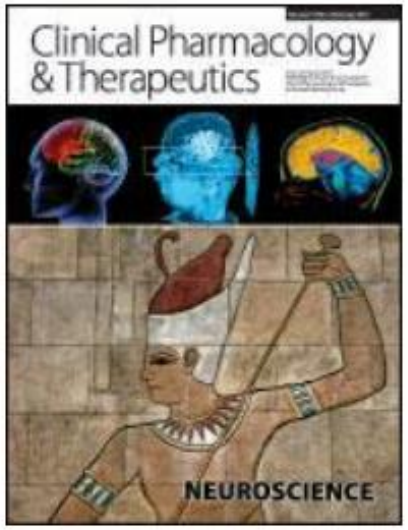

Science
AAAS


Journal of
Medicinal
Chemistry
ACS Publications


DRUGS OF
THE FUTURE


Bioorganic & Medicinal
Chemistry


EUROPEAN JOURNAL OF
MEDICINAL
CHEMISTRY


Clinical Pharmacology
& Therapeutics
NEUROSCIENCE


european journal of
pharmacology
ejp

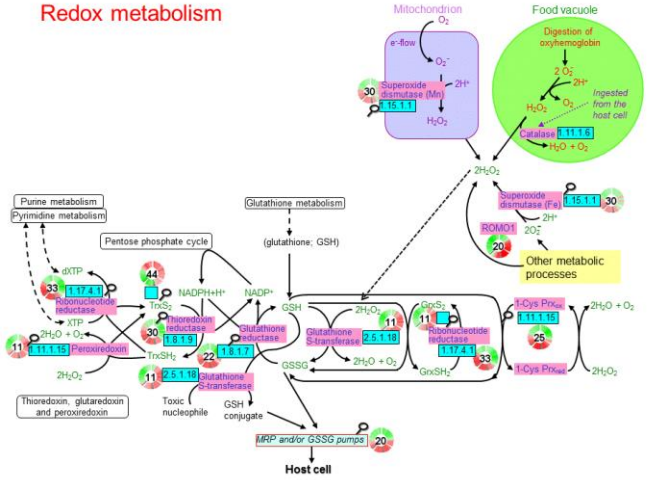
QUÍMICA FARMACÊUTICA

(pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos)

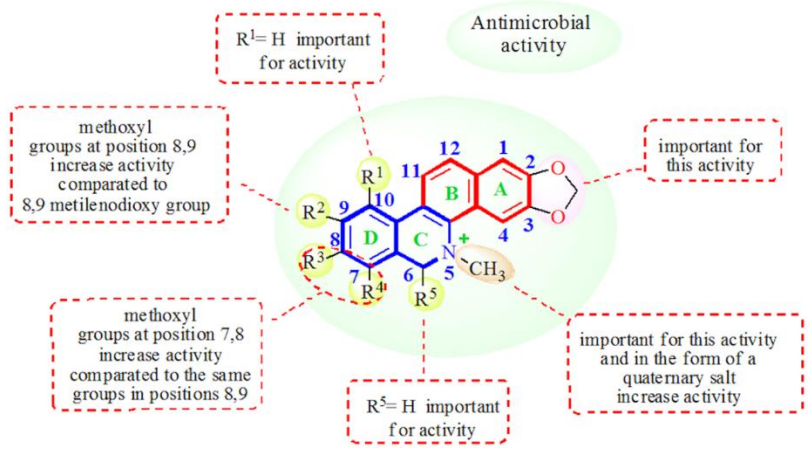
Estratégias de planejamento

Síntese e caracterização

Estudo das classes terapêuticas



Estudos do metabolismo



Estudo REA (interação molecular entre F-R)

QUÍMICA FARMACÊUTICA

QUÍMICA MEDICINAL

ÍMICA
ACÊUTICA
PÊUTICA

"A Química Farmacêutica é ciência cujas raízes se encontram em todos os ramos da química e da biologia. Preocupa-se essencialmente com a compreensão e explicação dos mecanismos de ação dos fármacos. Nesta base, tenta estabelecer as relações entre estrutura química e atividade biológica e correlacionar o comportamento biodinâmico com a reatividade química e as propriedades físicas dos agentes terapêuticos. A Química Farmacêutica também compreende o isolamento, a caracterização e a síntese de compostos que podem ser usados em medicina para a prevenção, o tratamento e a cura da doença. A Química Farmacêutica proporciona assim a base química para o campo interdisciplinar da terapêutica." (Burger.)

"A Química Farm
a descoberta, o desenv
e a interpretação do m
biologicamente ativos
disciplina, dá-se ênfas
resse do químico farm
aos fármacos; abarca
ativos. A Química Far
bém com o estudo, a i
produtos metabólicos
lacionados." (União
Pura e Aplicada.)

Farmacêutica,
uímica o estudo
ntre estrutura e
ável, proprieda-
Arnaiz, Torriani

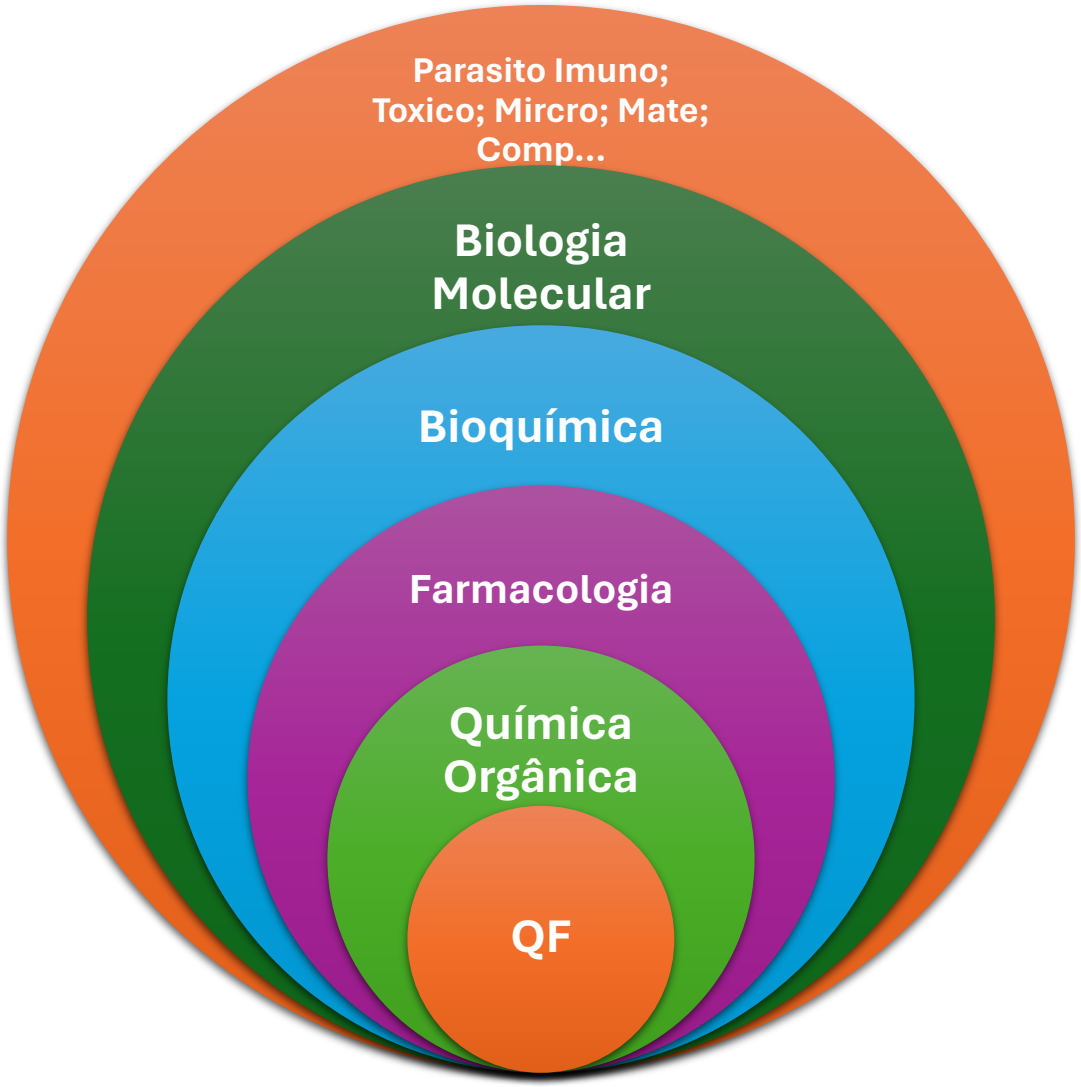
QUIMICA FARMACÊUTICA

Química Medicinal é uma disciplina que tem como base a química, envolvendo também aspectos das ciências biológicas, médicas e farmacêuticas.

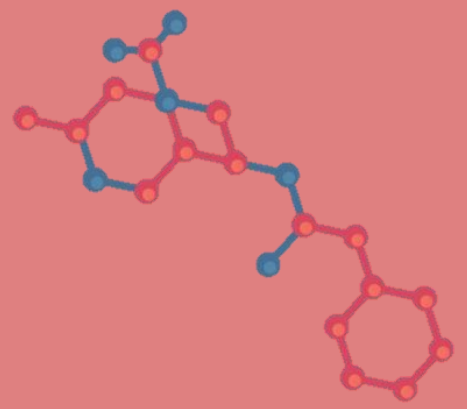
Preocupa-se com a invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, com o estudo do seu metabolismo, com a interpretação do seu modo de ação em nível molecular e com a construção das relações entre a estrutura e a atividade.

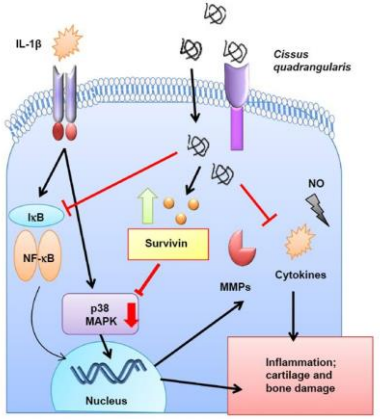
- Definição recomendada pela IUPAC (1996)

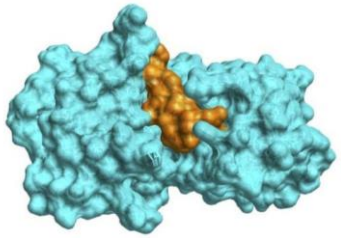
QUIMICA FARMACÊUTICA

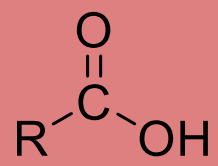


CLASSIFICAÇÃO

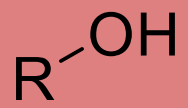




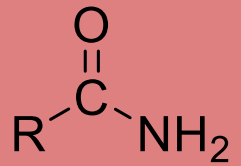




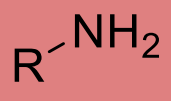
ácido



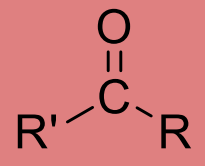
álcool



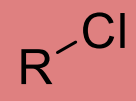
amida



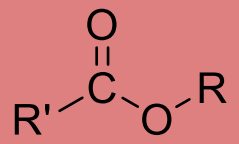
amina



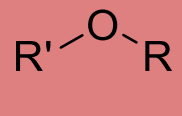
cetona



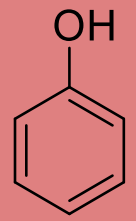
halogenado



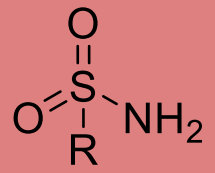
éster



éter

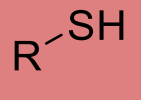


fenol

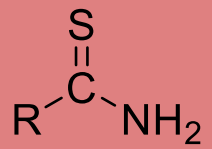


sulfonamid

a

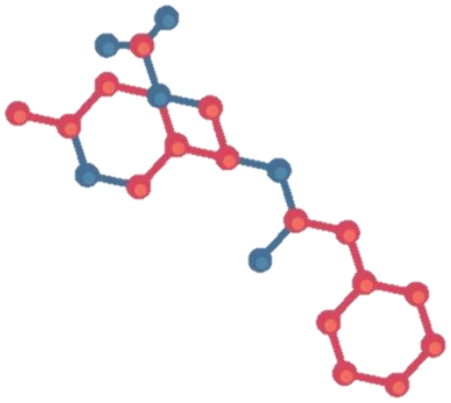


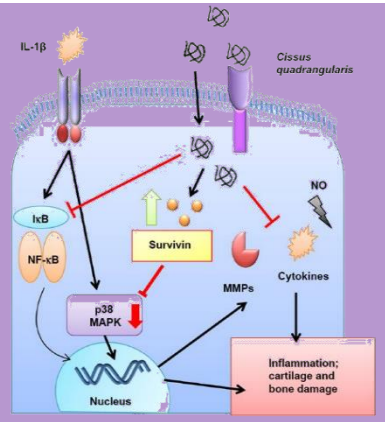
tiol

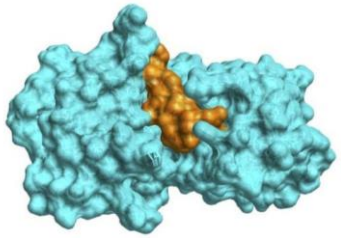


tioamida

CLASSIFICAÇÃO







Depressores do SNC

Estimulantes do SNC

Fármacos atuam no SNP

Fármacos histamínicos

Fármacos anti-histamínicos

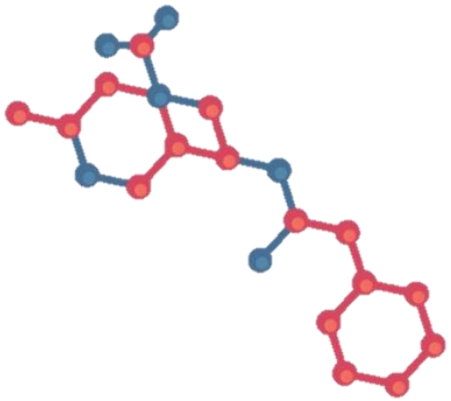
Fármacos cardiovasculares

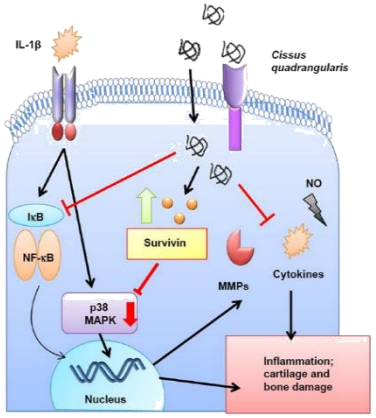
Fármacos que atuam no sistema gastrintestinal

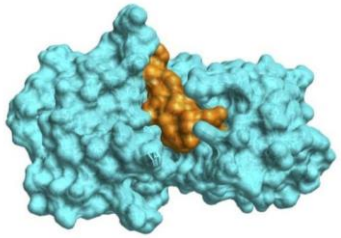
Fármacos que atuam no sistema respiratório

Fármacos diversos e mecanismos farmacológicos não classificados

CLASSIFICAÇÃO







Depressores do SNC

Estimulantes do SNC

Fármacos atuam no SNP

Fármacos antialérgicos

Fármacos anti-histamínicos

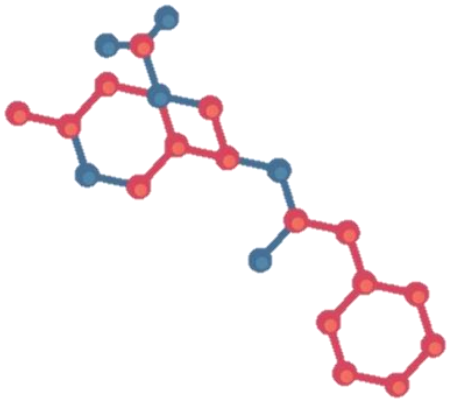
Fármacos cardiovasculares

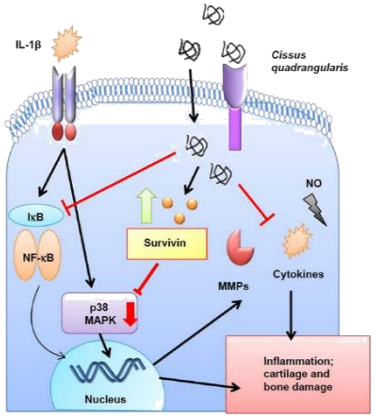
Fármacos que atuam sobre o trato gastrintestinal

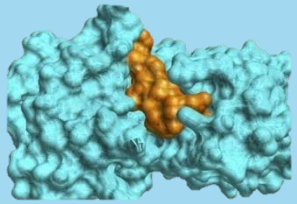
Fármacos que atuam sobre o trato respiratório

Fármacos diversos e outros empregos terapêuticos

CLASSIFICAÇÃO







Ação sobre enzimas

Supressores de ação gênica

Antagonistas metabólicos

Quelantes

Ação sobre membranas biológicas

Ação por propriedades FQ

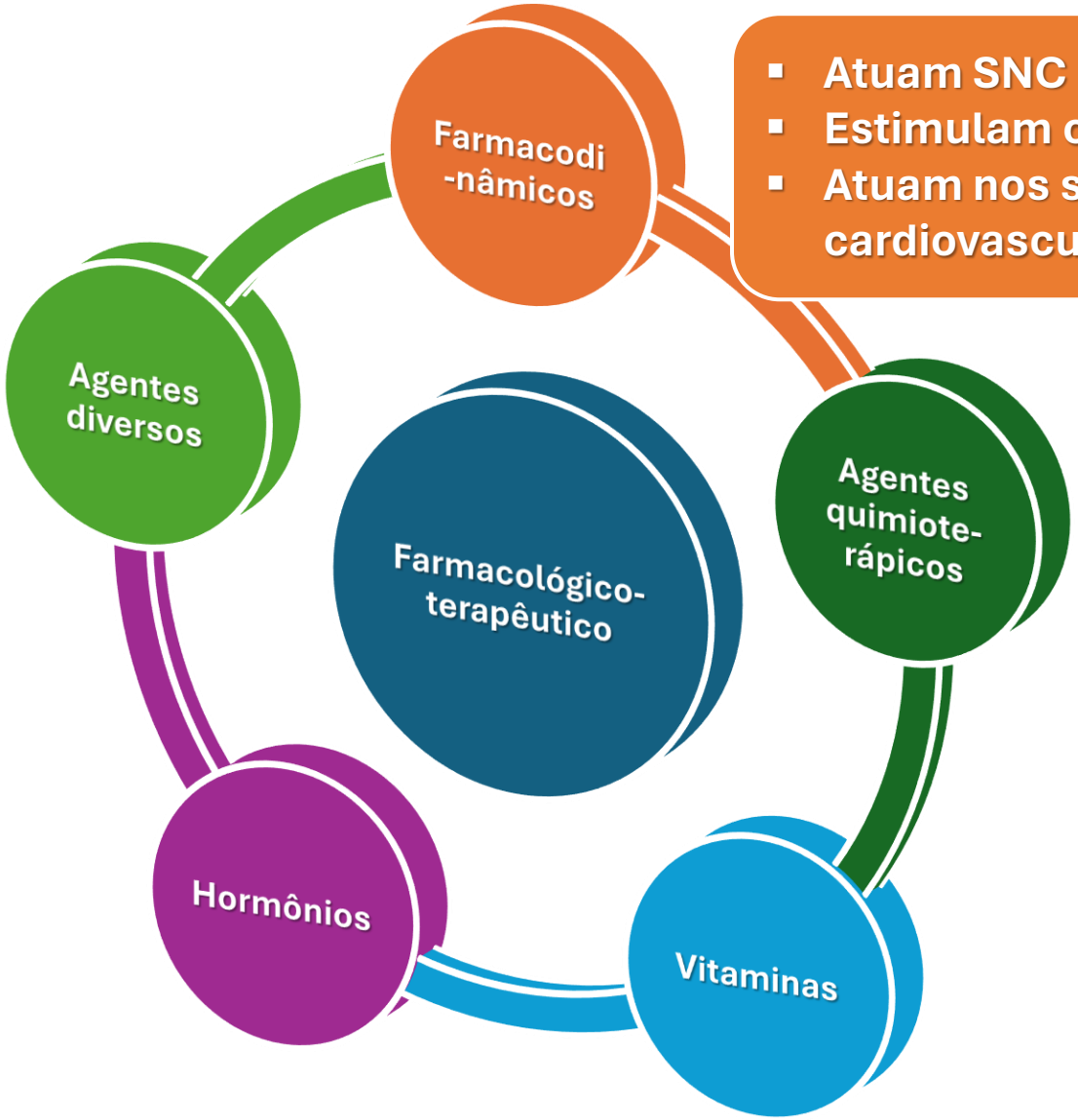
Ativadores de adenilato ciclase

Inibidores de acetilcolinesterase

Inibidores de diidrofolato desidrogenase

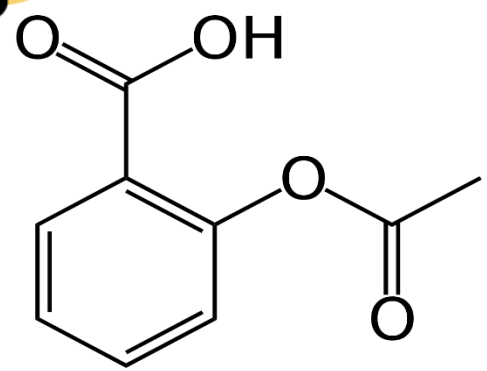
Reativadores de acetilcolinesterase

CLASSIFICAÇÃO



- Atuam SNC
- Estimulam ou bloqueiam SNP
- Atuam nos sistemas renal e cardiovascular

NOMENCLATURA

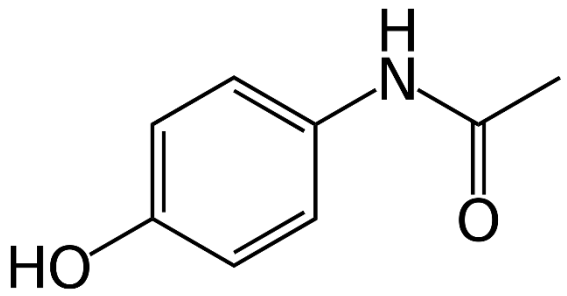


AAS

ácido 2-acetoxibenzóico

ácido acetilsalisílico

Aspirina®



N-(4-hidroxifenil)etanamida

paracetamol

Tylenol®

acetaminofeno

O Comitê Técnico Temático Denominação Comum Brasileira da Farmacopeia Brasileira

International Union of Pure and Applied Chemistry

Sigla

Nome químico

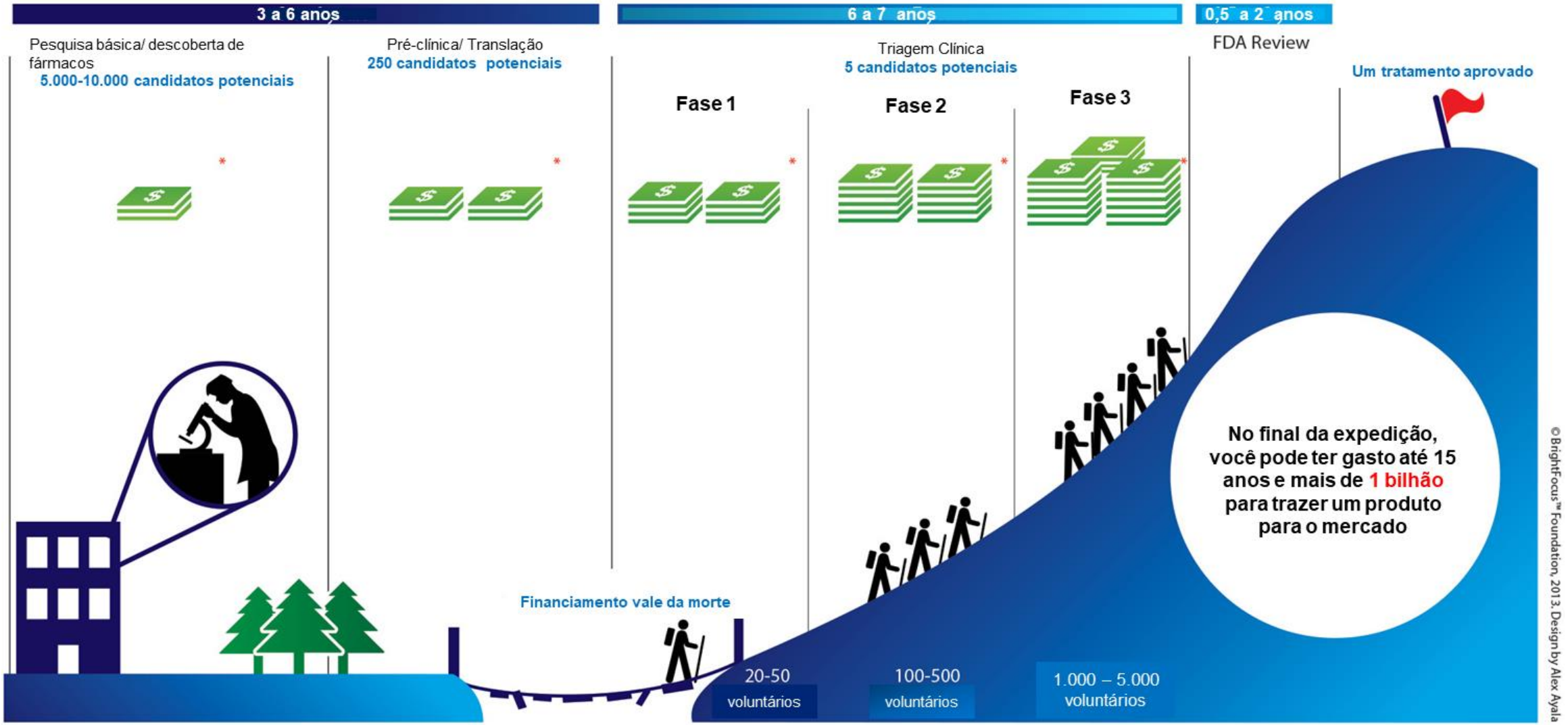
Nome oficial/genérico

Nome fantasia

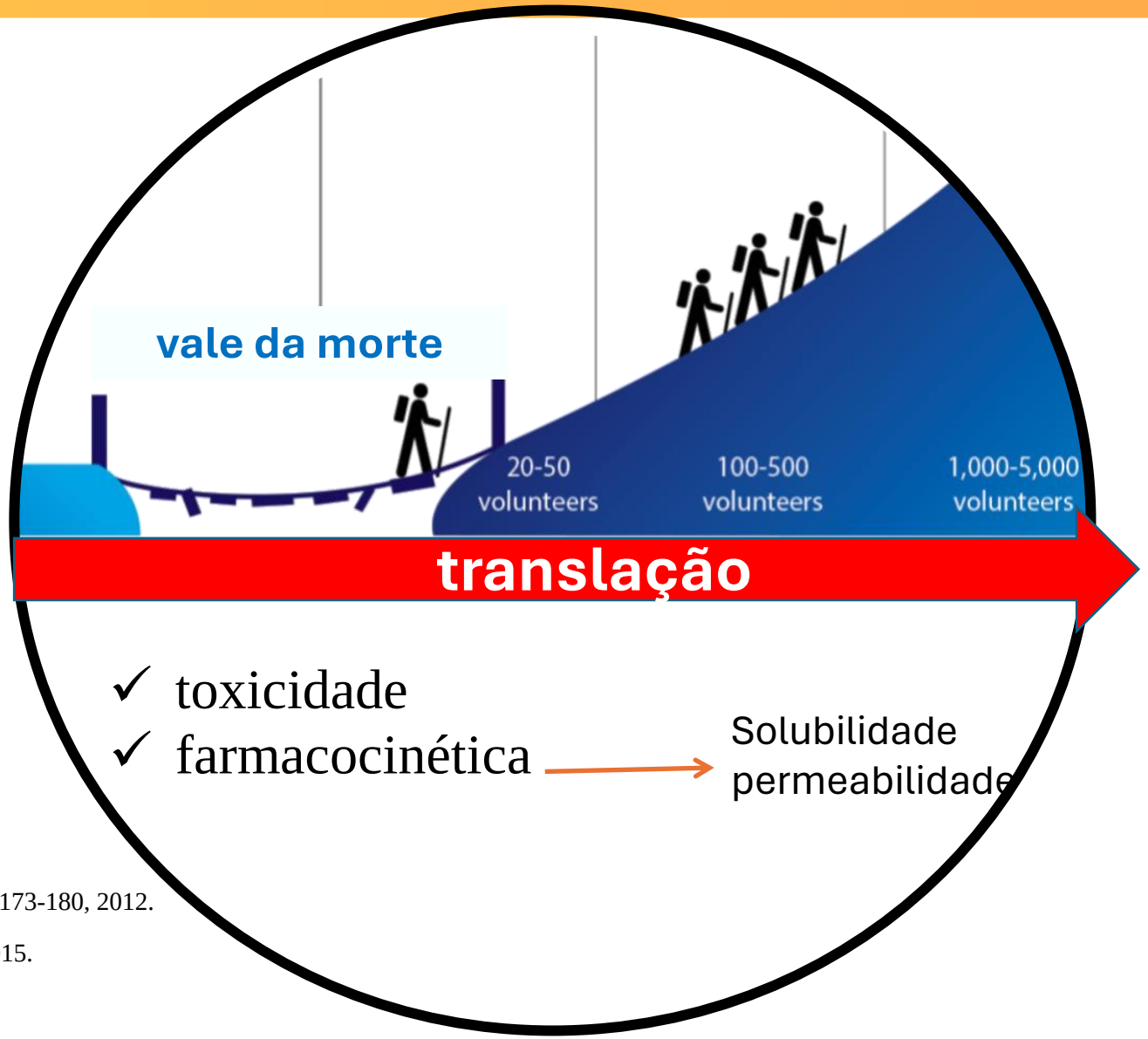
Sinônimos

Desafios na introdução de um novo fármaco na terapêutica

Avanços e desafios na introdução de um novo fármaco na terapêutica



FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J. In: FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal.** Santana do Parnaíba**:** Manole, 2022. p. 122-130**.**



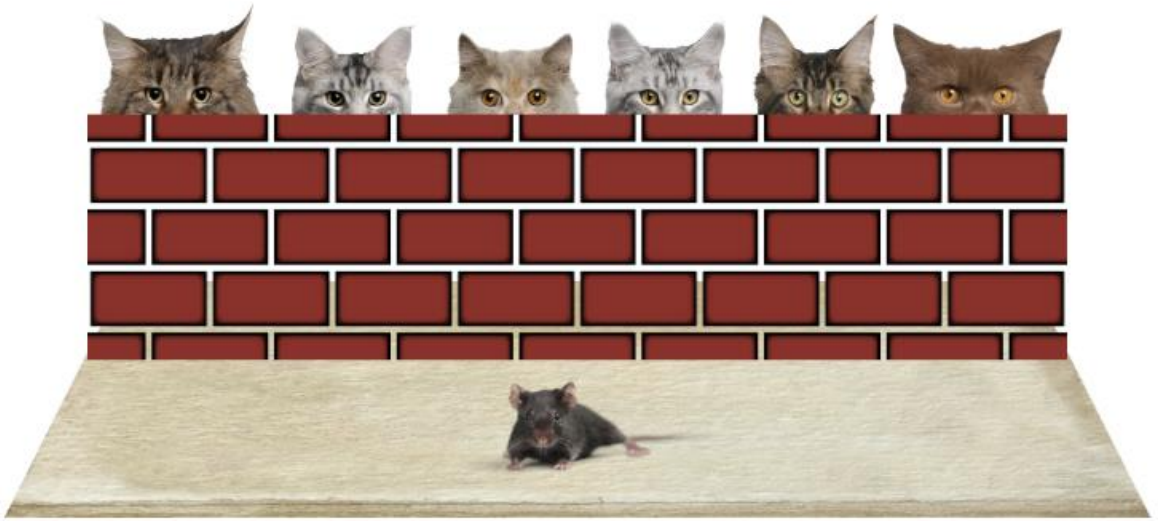
ADAMS, D. J. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 33, n. 4, p. 173-180, 2012.

BARBOSA, M. L. C. **Revista Virtual Química**, v. 7, p. 576-593, 2015.

LIMA, L. M. **Química Nova**, v. 30, p.1456-1468, 2007.

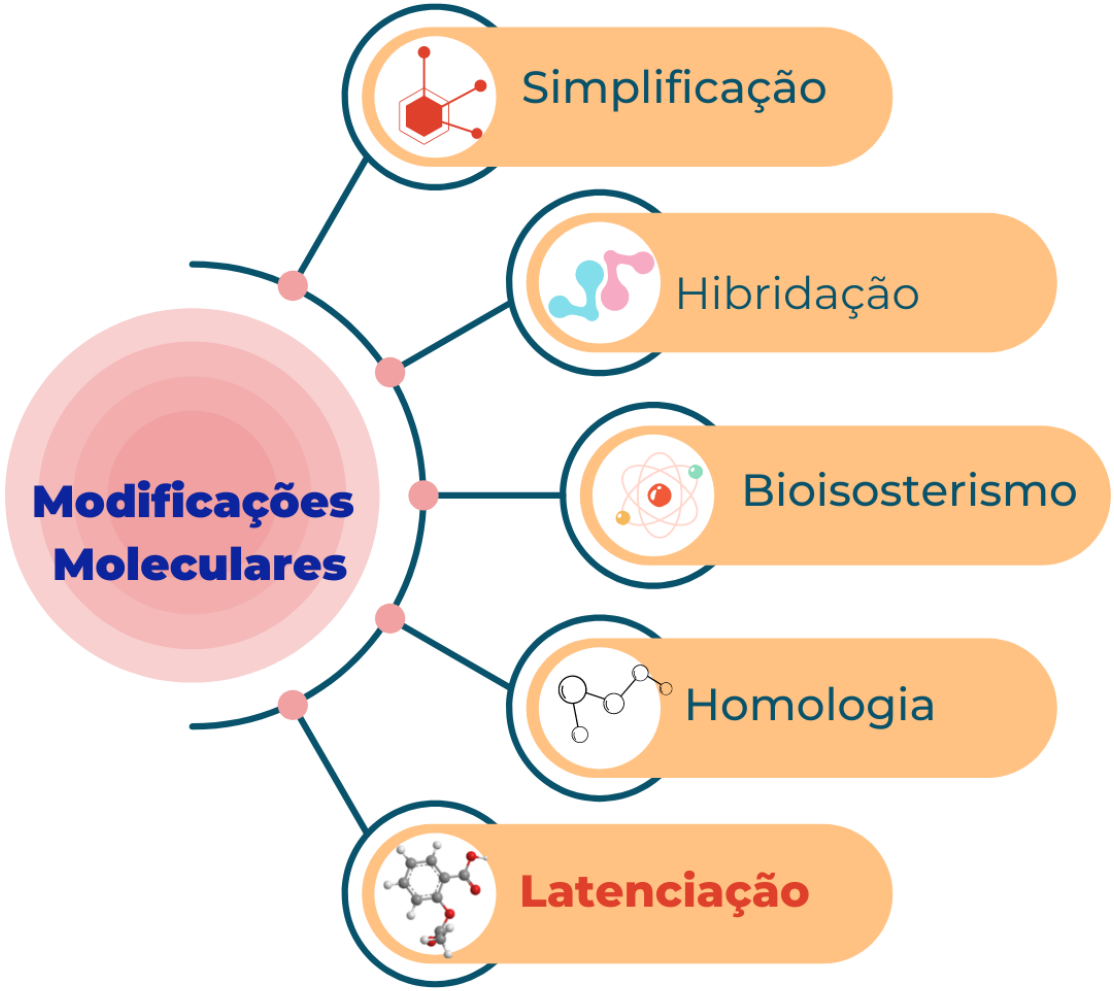
“DESAFIO” DAS BIG PHARMAS

NEQ, patenteável, segura e eficaz

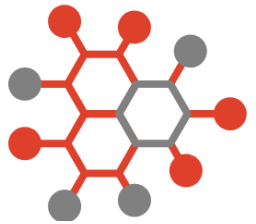


NEQ

Estratégias Aplicadas no Planejamento de Novos Fármacos



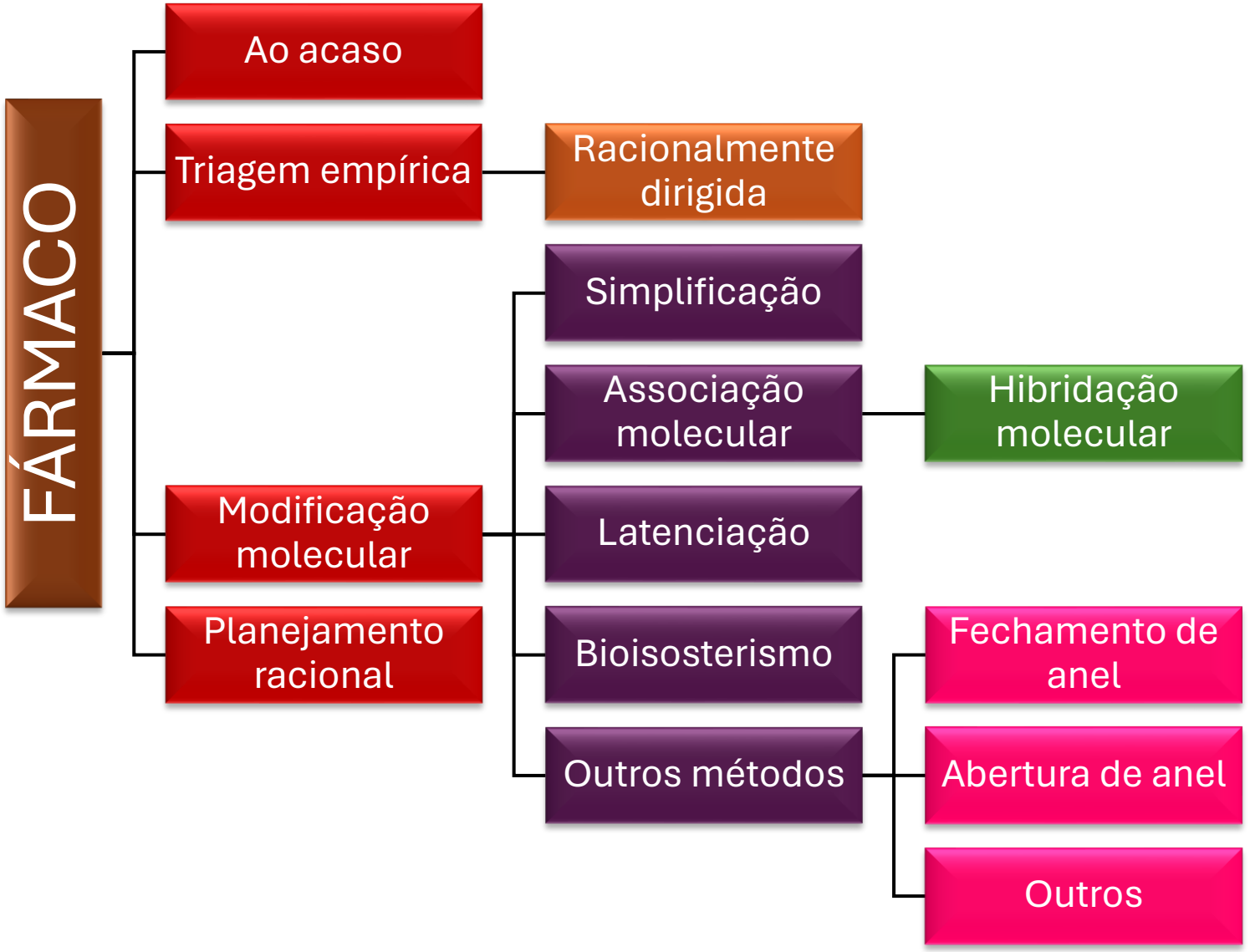
Otimizar composto líder



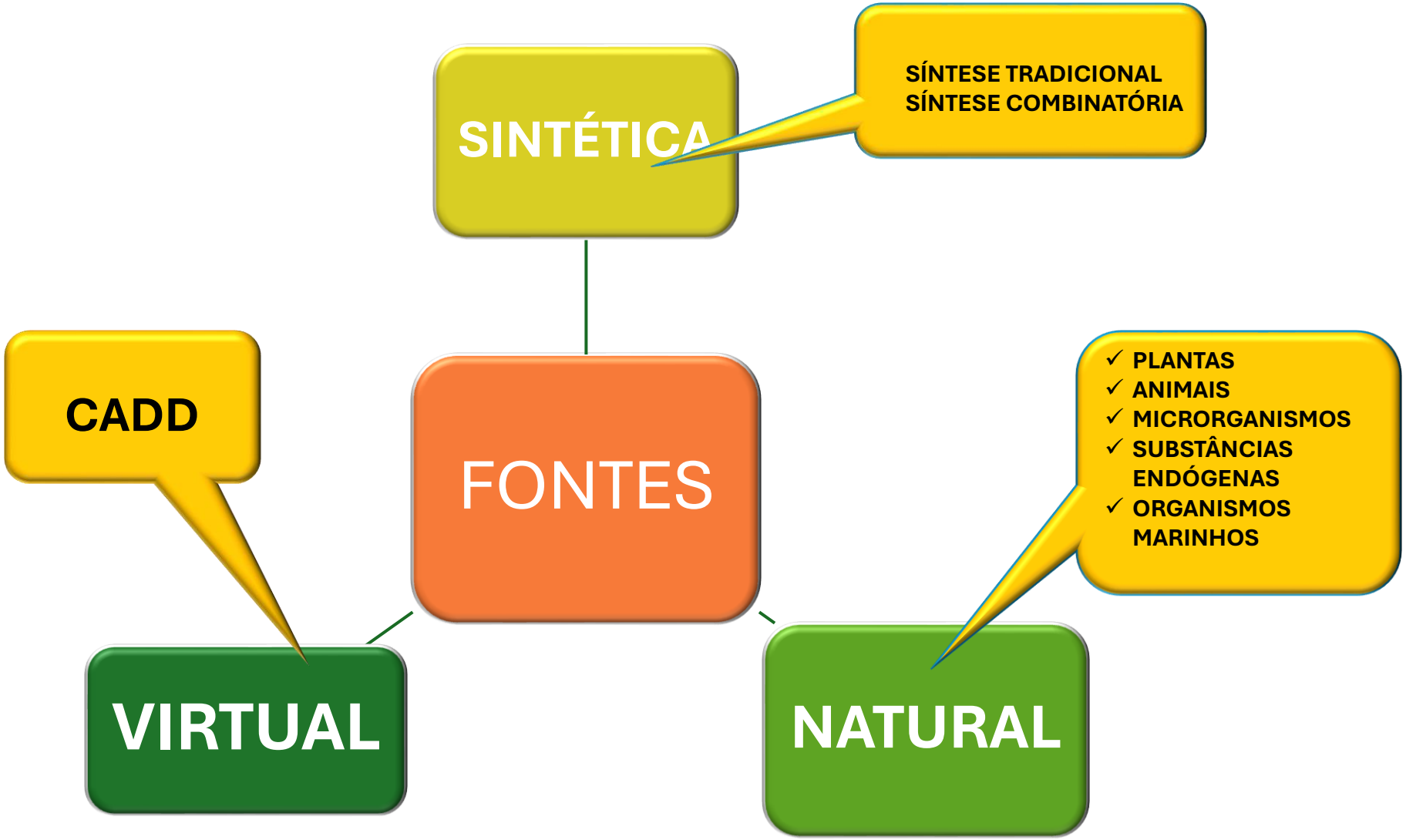
GIAROLLA, J. In: FERREIRA, E.I.; BARREIRO, E.J.; GIAROLLA, J.; PARISE FILHO, R. (Eds.) **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal.** Santana do Parnaíba**:** Manole, 2022. p. 190-207

ORIGEM DOS FÁRMACOS

Gênese dos fármacos



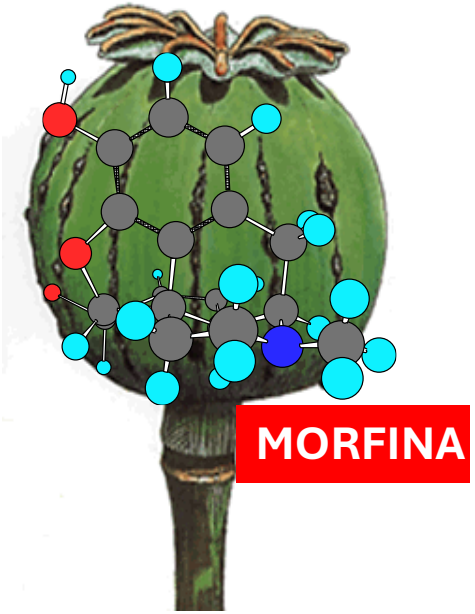
Fontes de fármacos



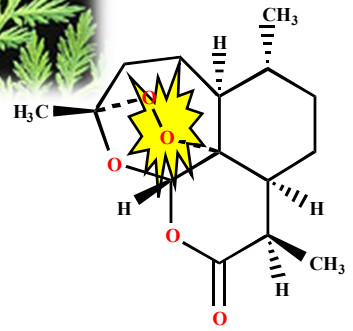
FONTE: PATRICK, 2008

NATURAL

PLANTAS

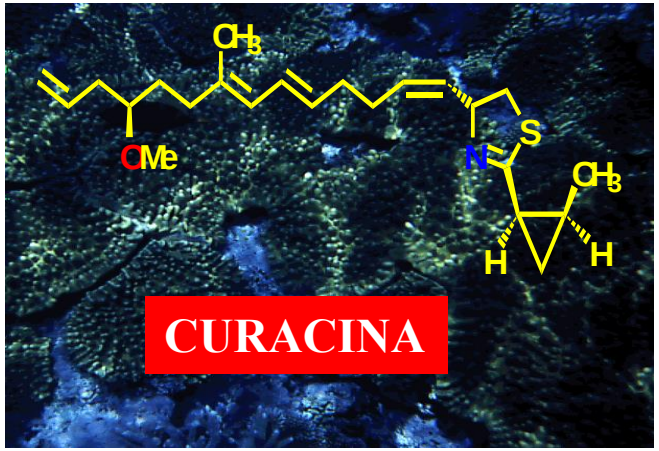


MORFINA



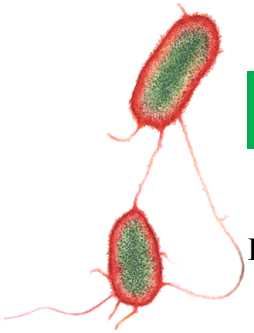
ARTEMISININA

CORAIS

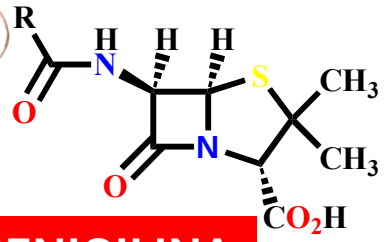


FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

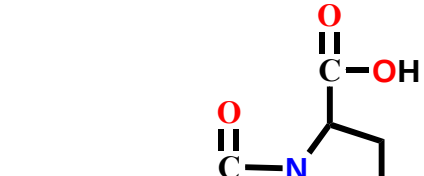
NATURAL



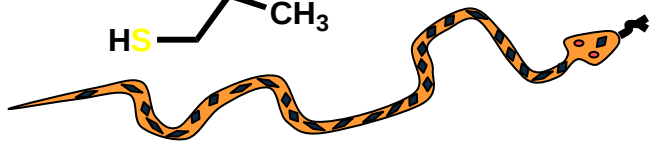
MICRORGANISMOS



PENICILINA

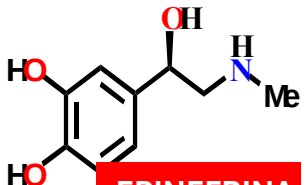


CAPTOPRIL

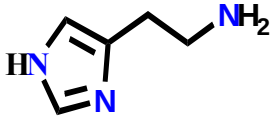


VENENOS E TOXINAS

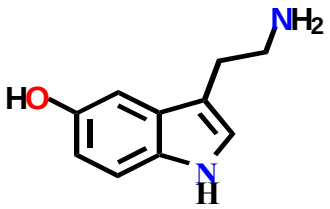
SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS



EPINEFRINA

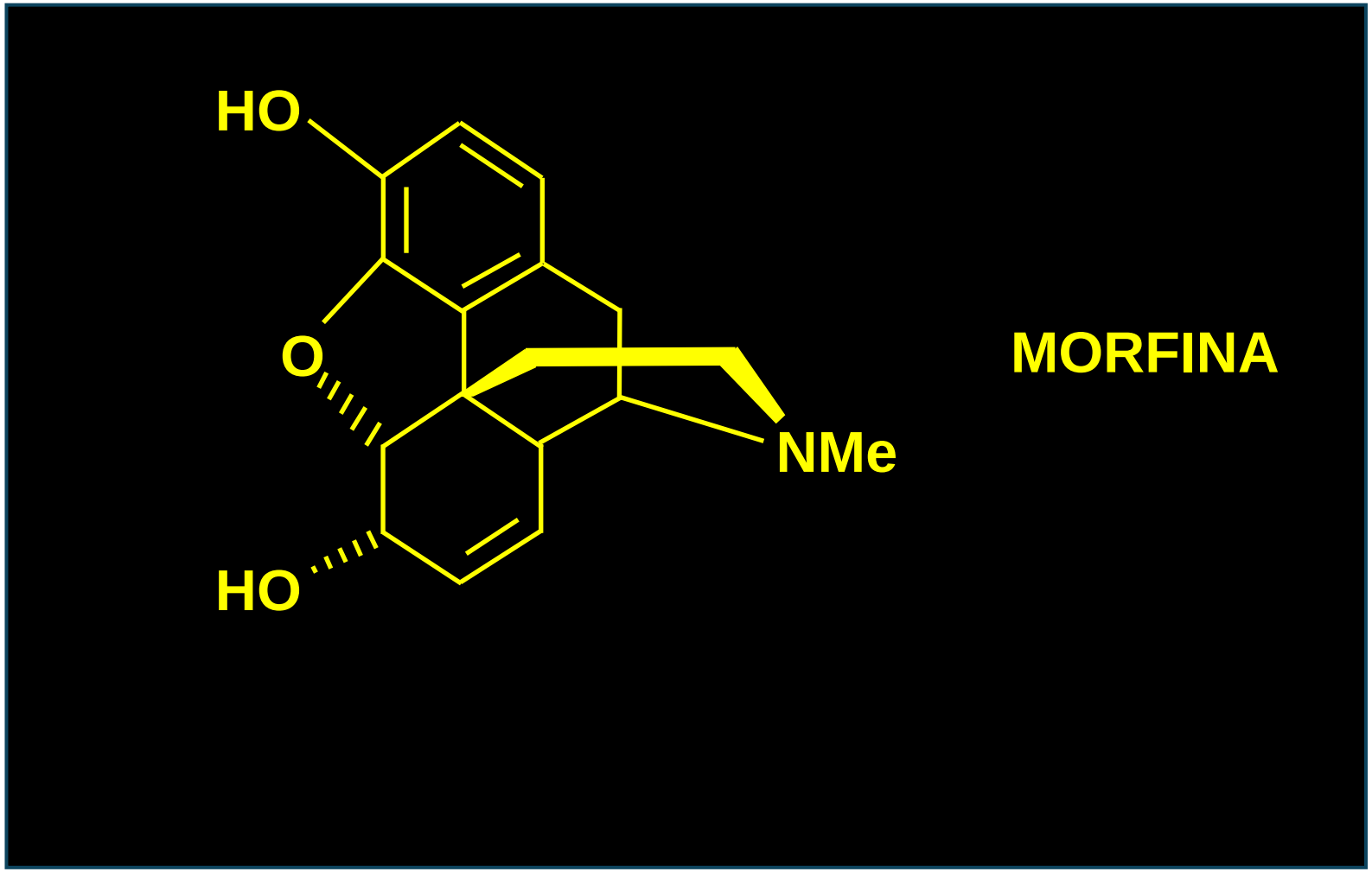


HISTAMINA



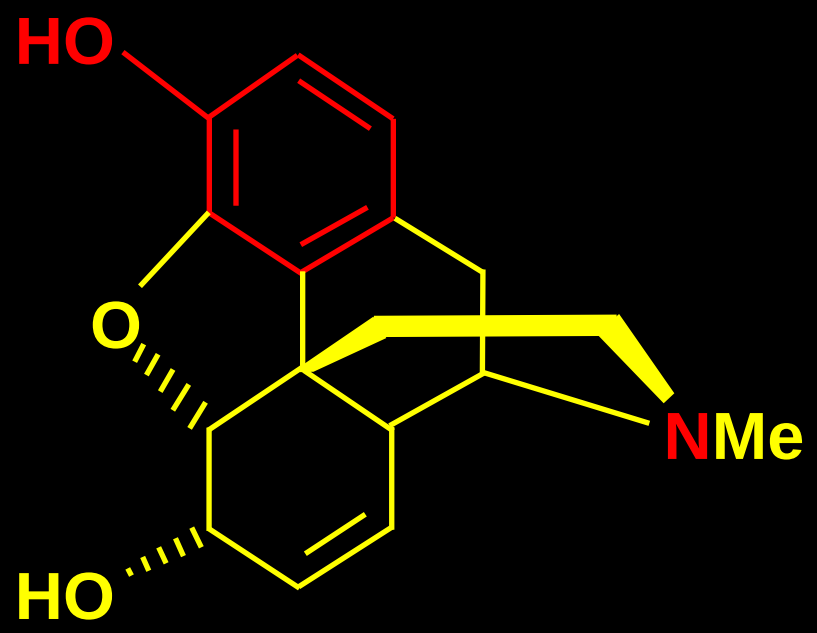
SEROTONINA

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS



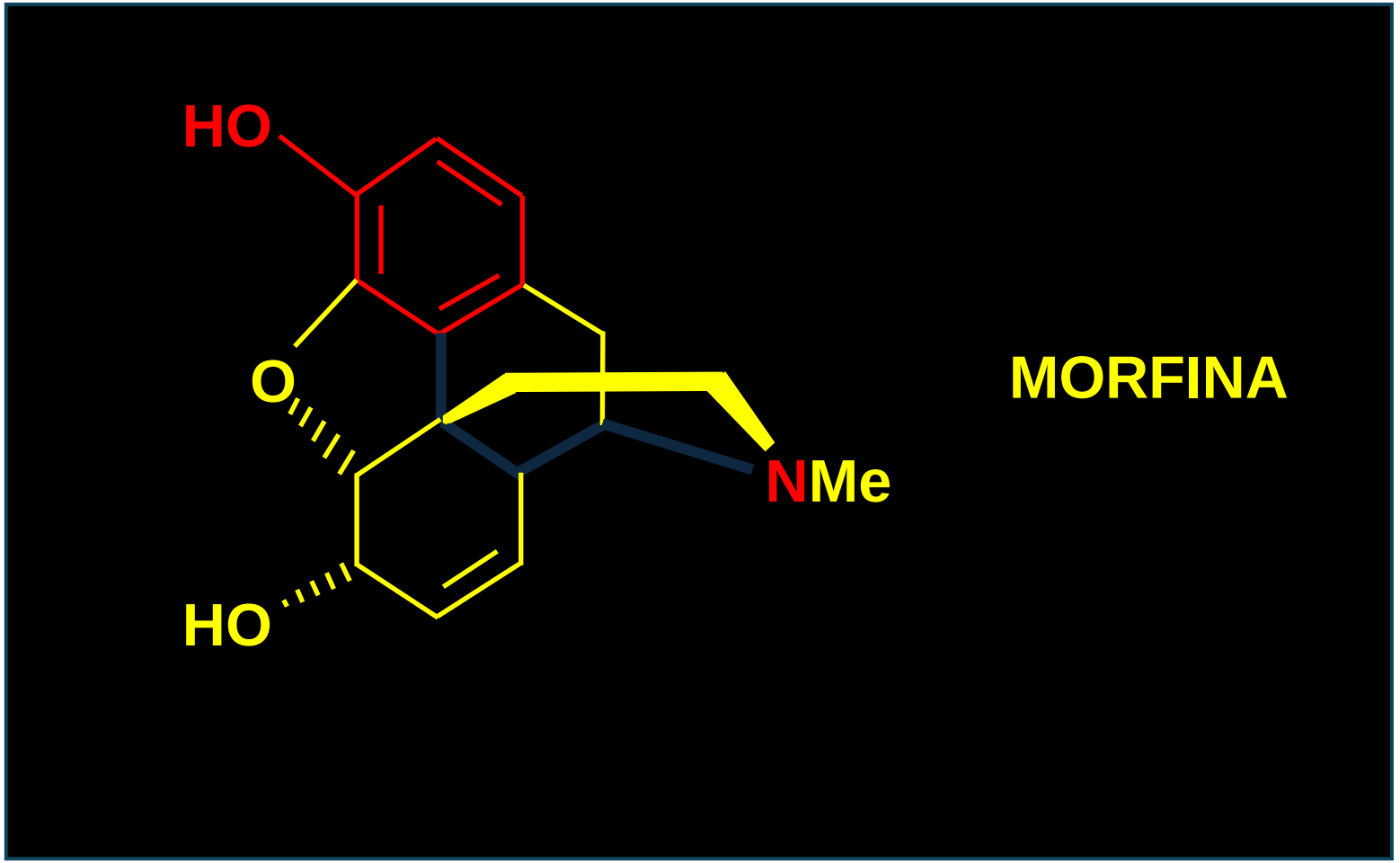
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

GRUPOS IMPORTANTES PARA A ATVIDADE ANALGÉSICA

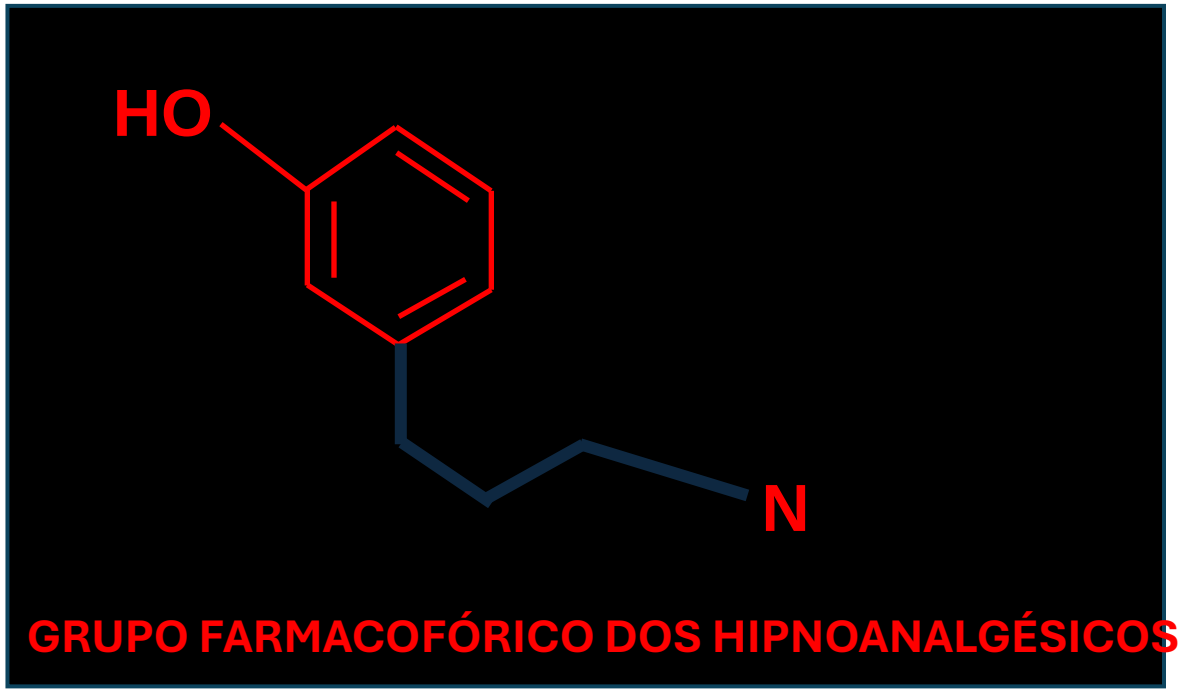


MORFINA

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

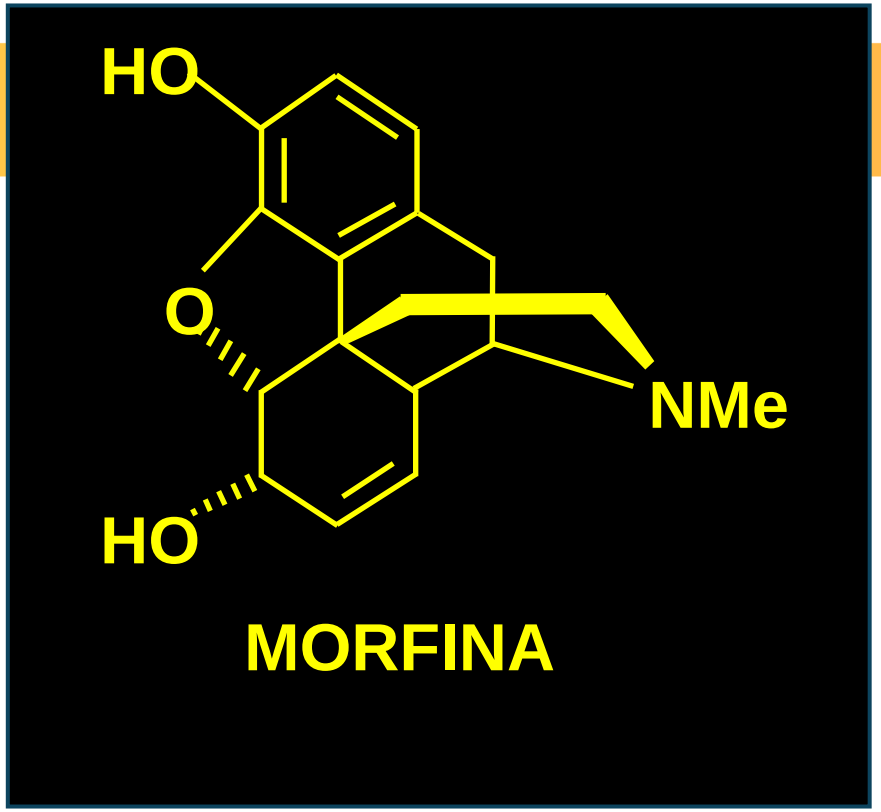


FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

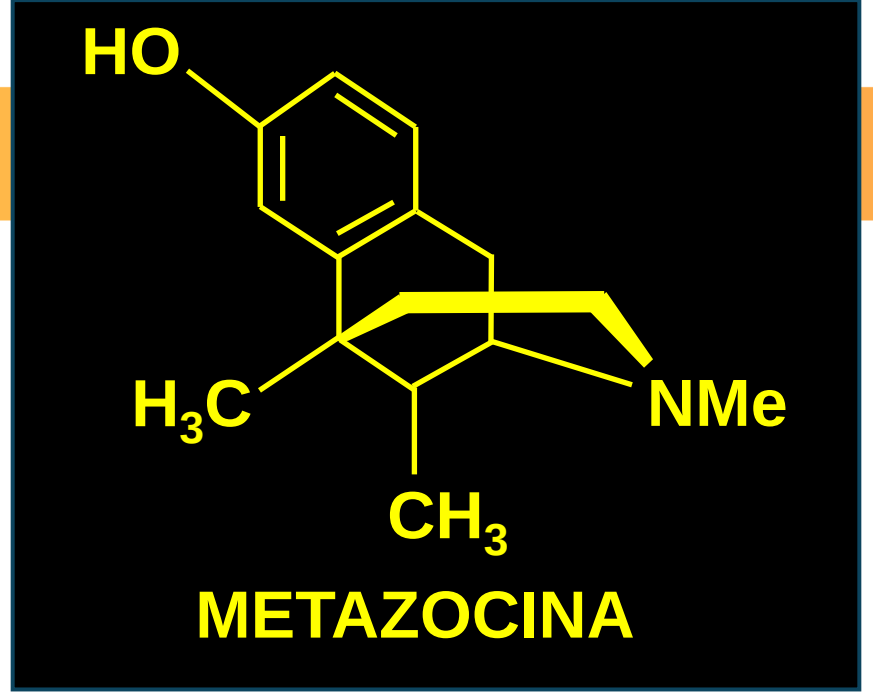


GRUPO FARMACOFÓRICO DOS HIPNOANALGÉSICOS

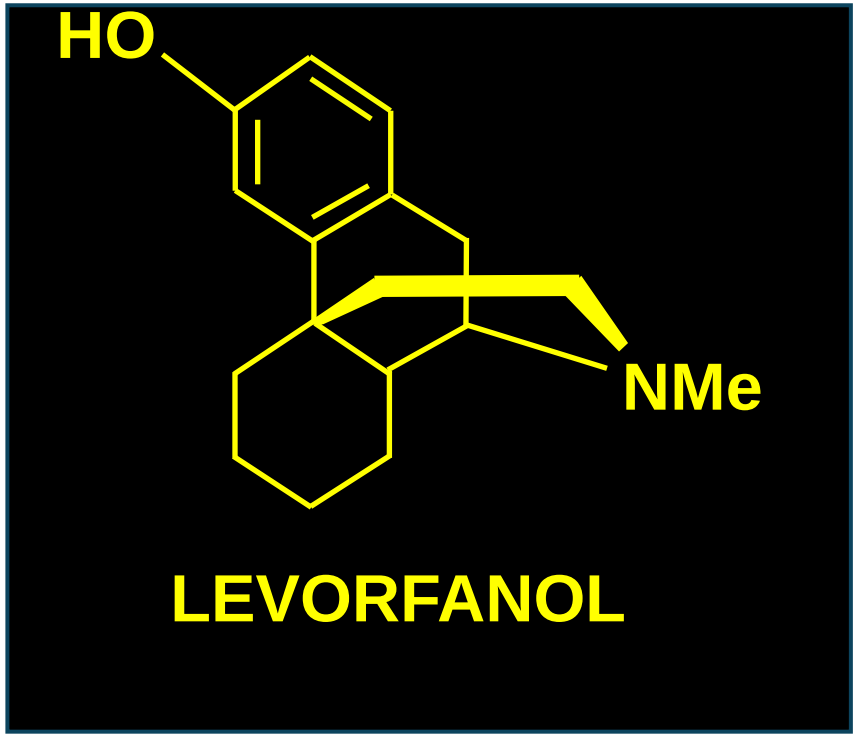
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS



MORFINA



METAZOCINA

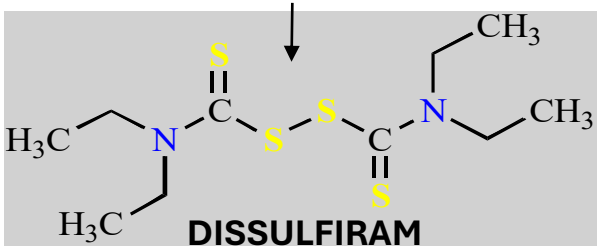


LEVORFANOL

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

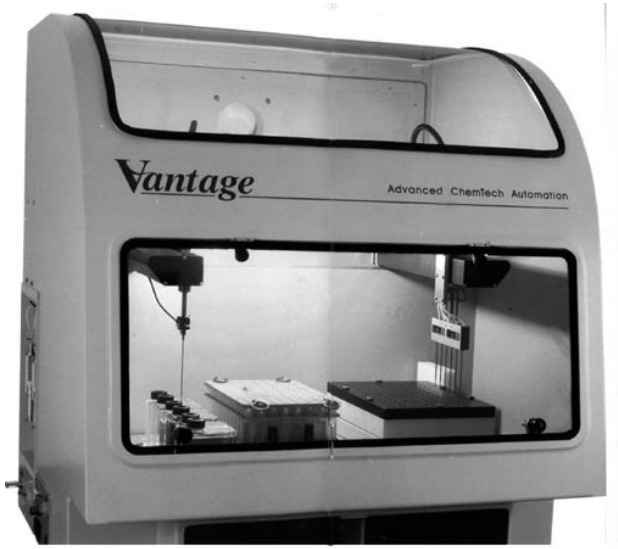
INDÚSTRIA DE BORRACHA



DISSULFIRAM

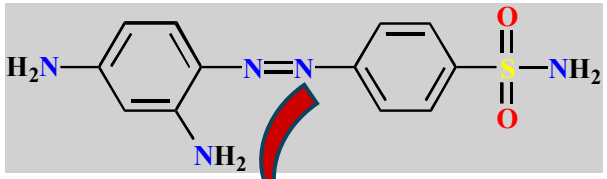
SÍNTESE TRADICIONAL

SÍNTESE COMBINATÓRIA

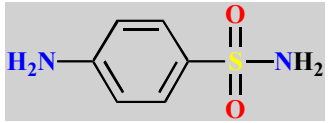


SINTETIZADORES AUTOMÁTICOS

INDÚSTRIA DE PIGMENTOS



PRONTOSIL RUBRUM

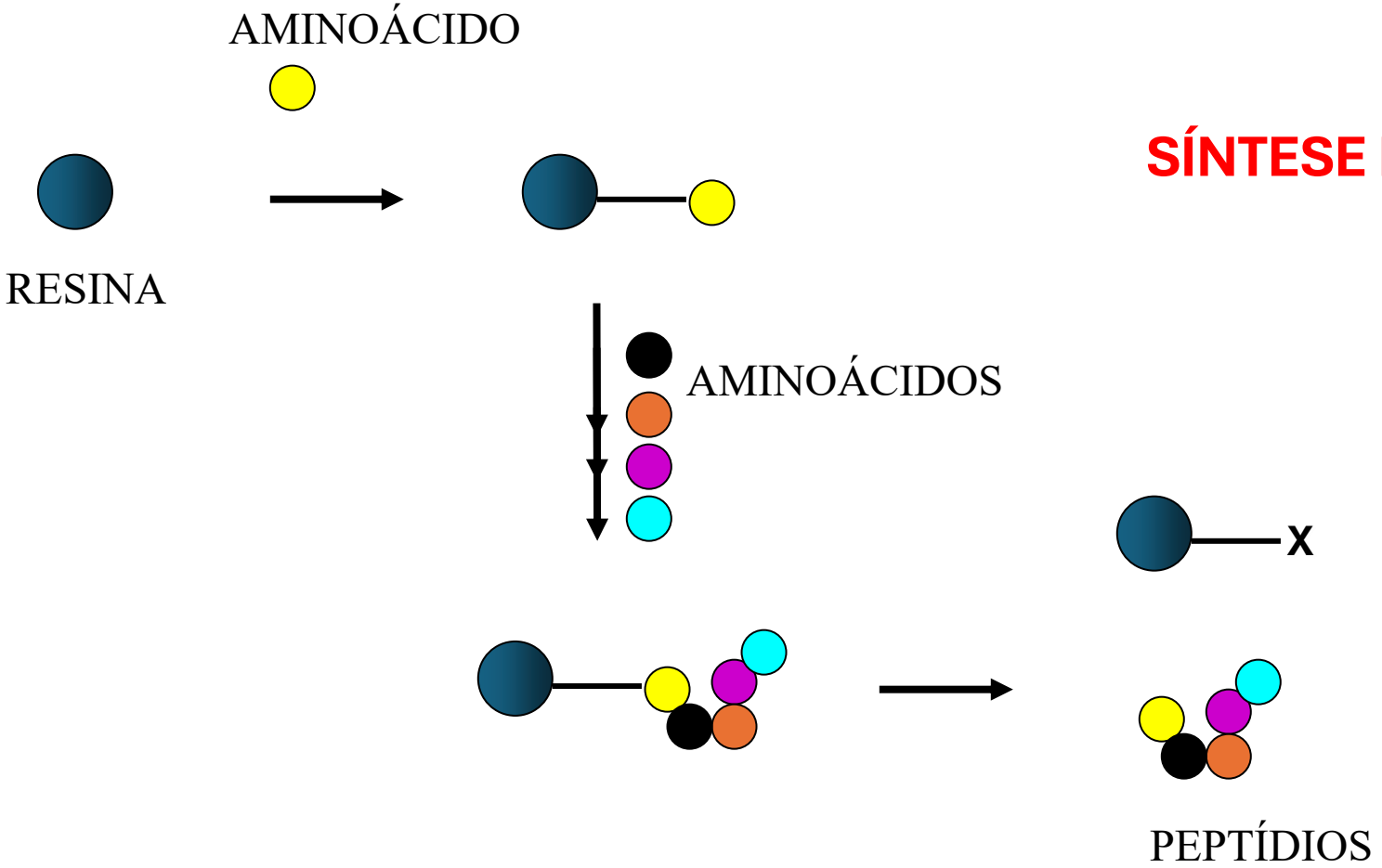


SULFA

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

SÍNTESE COMBINATÓRIA DE PEPTÍDIOS



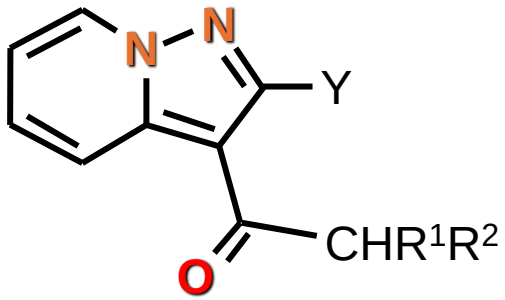
SÍNTESE EM FASE SÓLIDA

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

SÍNTESE COMBINATÓRIA DE HETEROCÍCLICOS

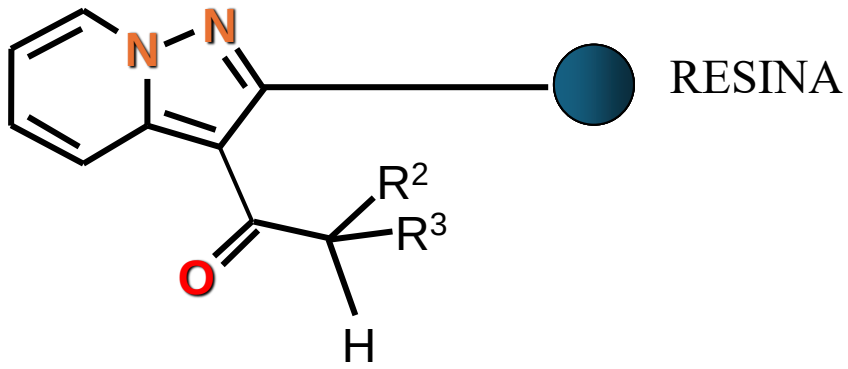
RESINA



FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

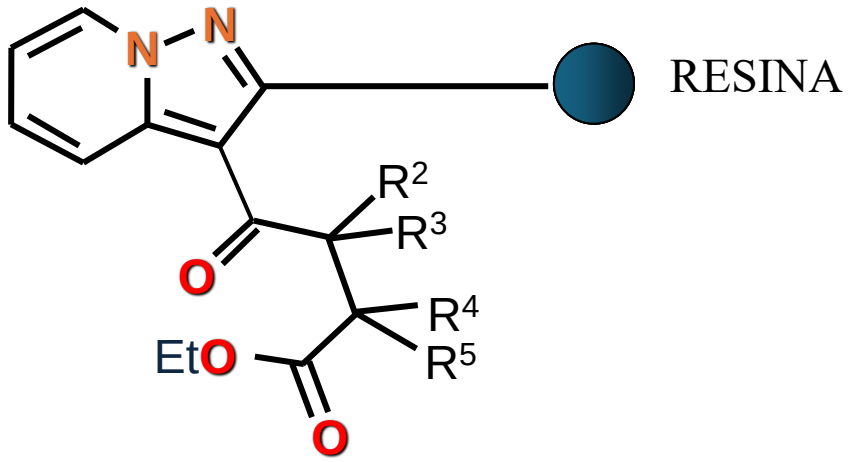
SÍNTESE COMBINATÓRIA DE HETEROCÍCLICOS



FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

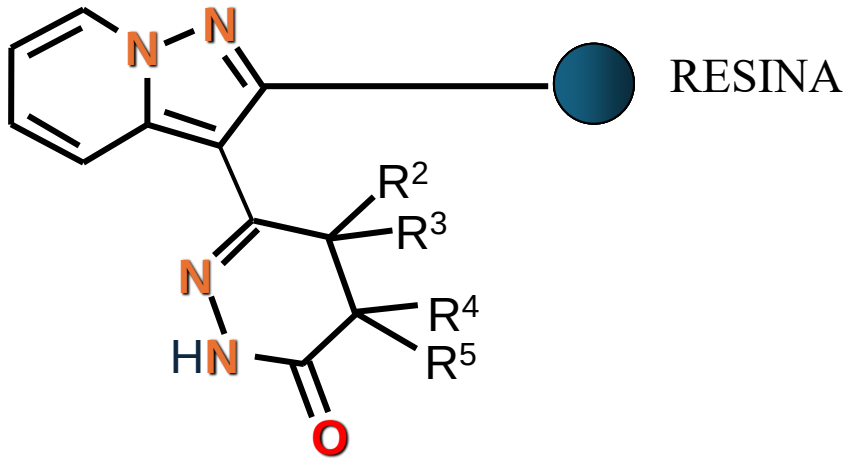
SÍNTESE COMBINATÓRIA DE HETEROCÍCLICOS



FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

SÍNTESE COMBINATÓRIA DE HETEROCÍCLICOS

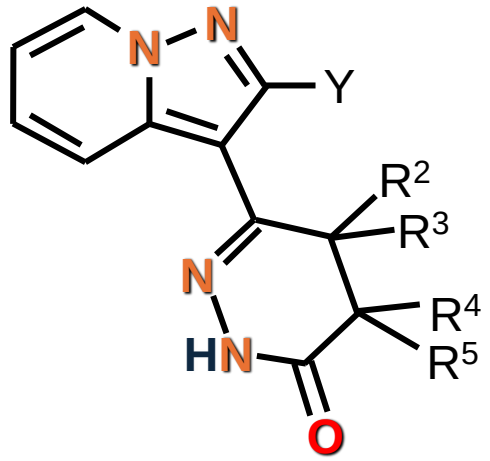


FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. SINTÉTICA

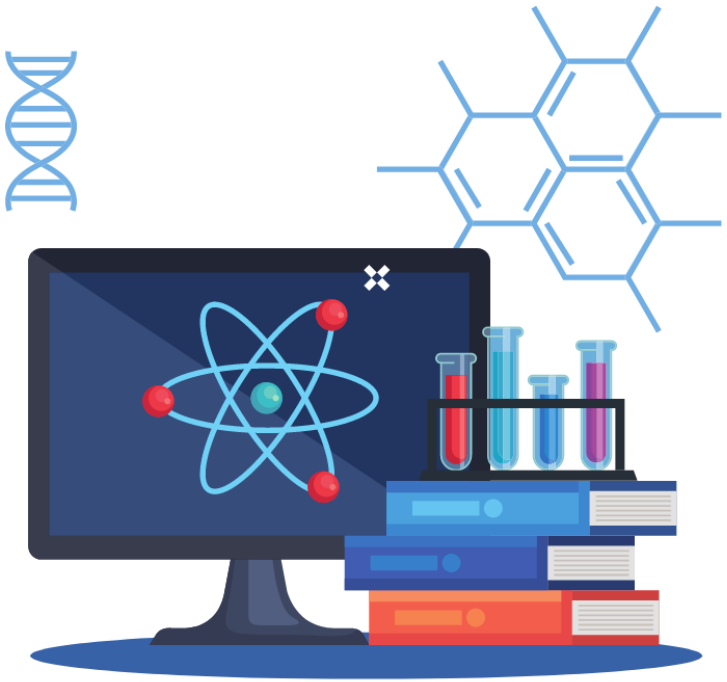
SÍNTESE COMBINATÓRIA DE HETEROCÍCLICOS

RESINA



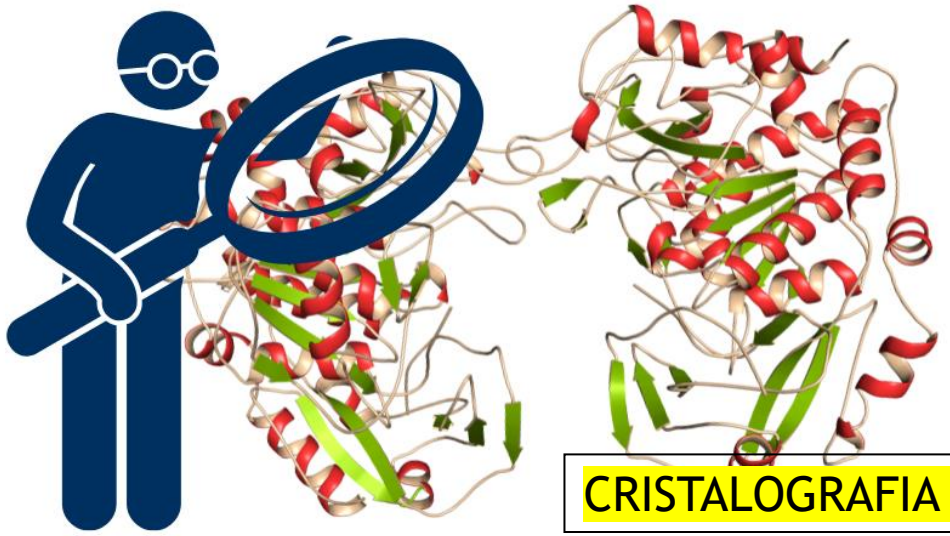
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

3. Virtual



PLANEJAMENTO
DE NOVO
PLANEJAMENTO
BASEADO EM FRAGMENTO

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS



CRISTALOGRAFIA DE RX

VS

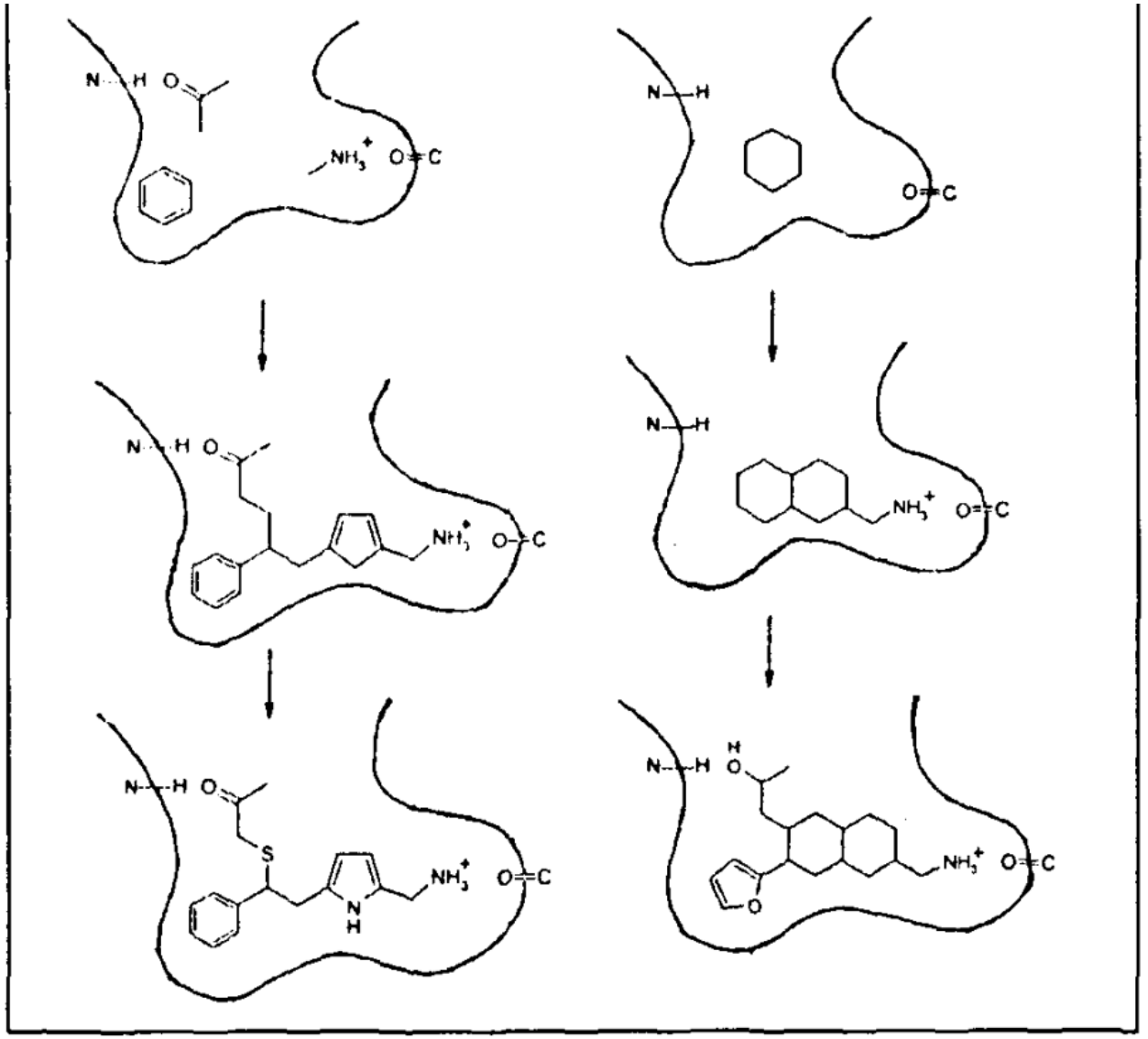
SBDD

LBDD

3. Virtual

PLANEJ

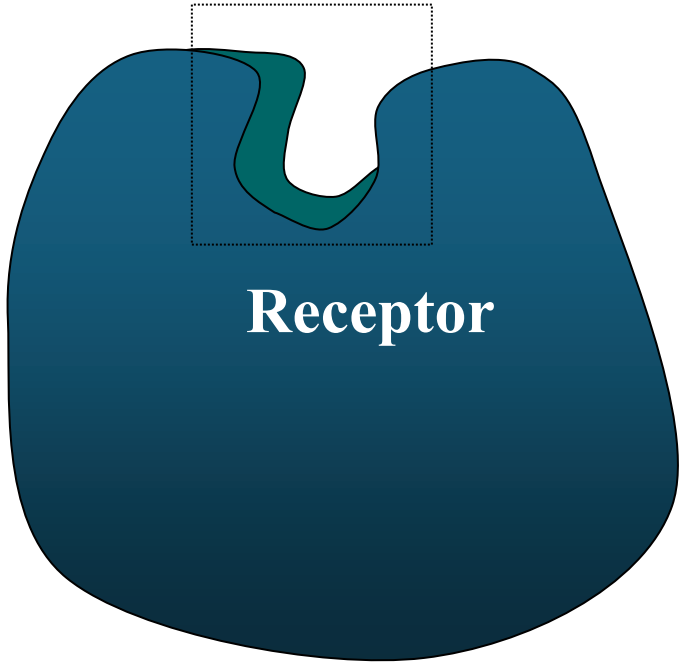
Outside in
Sítio de ligação é estudado
Grupos que interagem com o sítio
Conectados



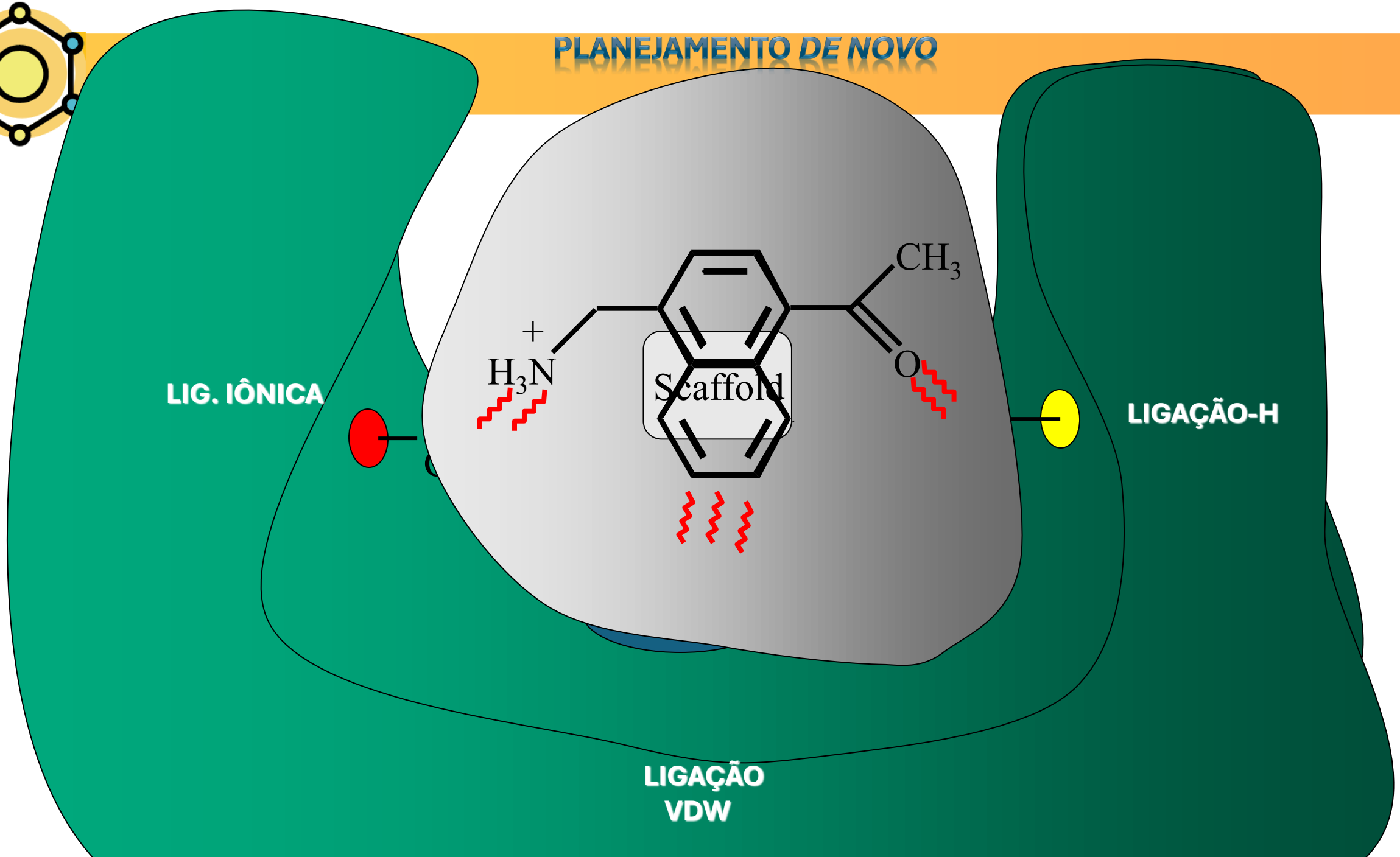
Inside out
Moléculas são montadas dentro do sítio de ligação

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

3. Virtual

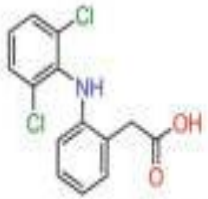


PLANEJAMENTO *DE NOVO*



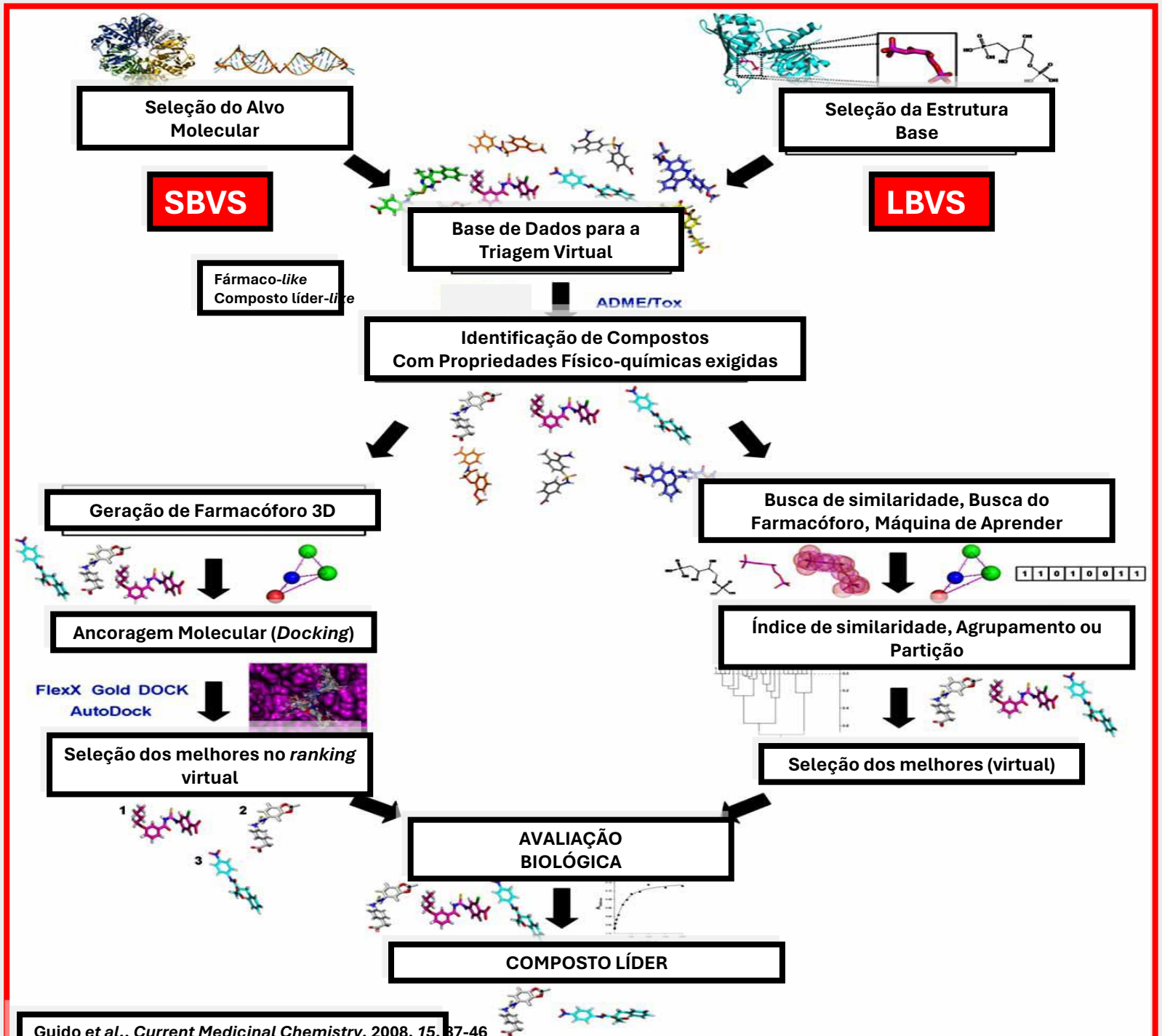
3. Virtual

TRIAGEM VIRTUAL



- Triagem Virtual (429)
  - Triagem Virtual com base na estrutura (322)
    - *Docking* com estruturas por RX(2125) ou (2)RMN
    - *Docking* por homologia (73)
    - *Uso implícito de 3D (32)*
  - Triagem Virtual com base no ligante (107)
    - 2D LBVS (37)
    - 3D LBVS (55)
    - Combinação de 2D e 3D LBVS (15)

J. Med. Chem. 2010, 53, 8461-8467



Guido *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 2008, *15*, 37-46

PLANEJAMENTO BASEADO EM FRAGMENTOS

ESPECTROMETRIA DE RMN

RMN ^{15}N

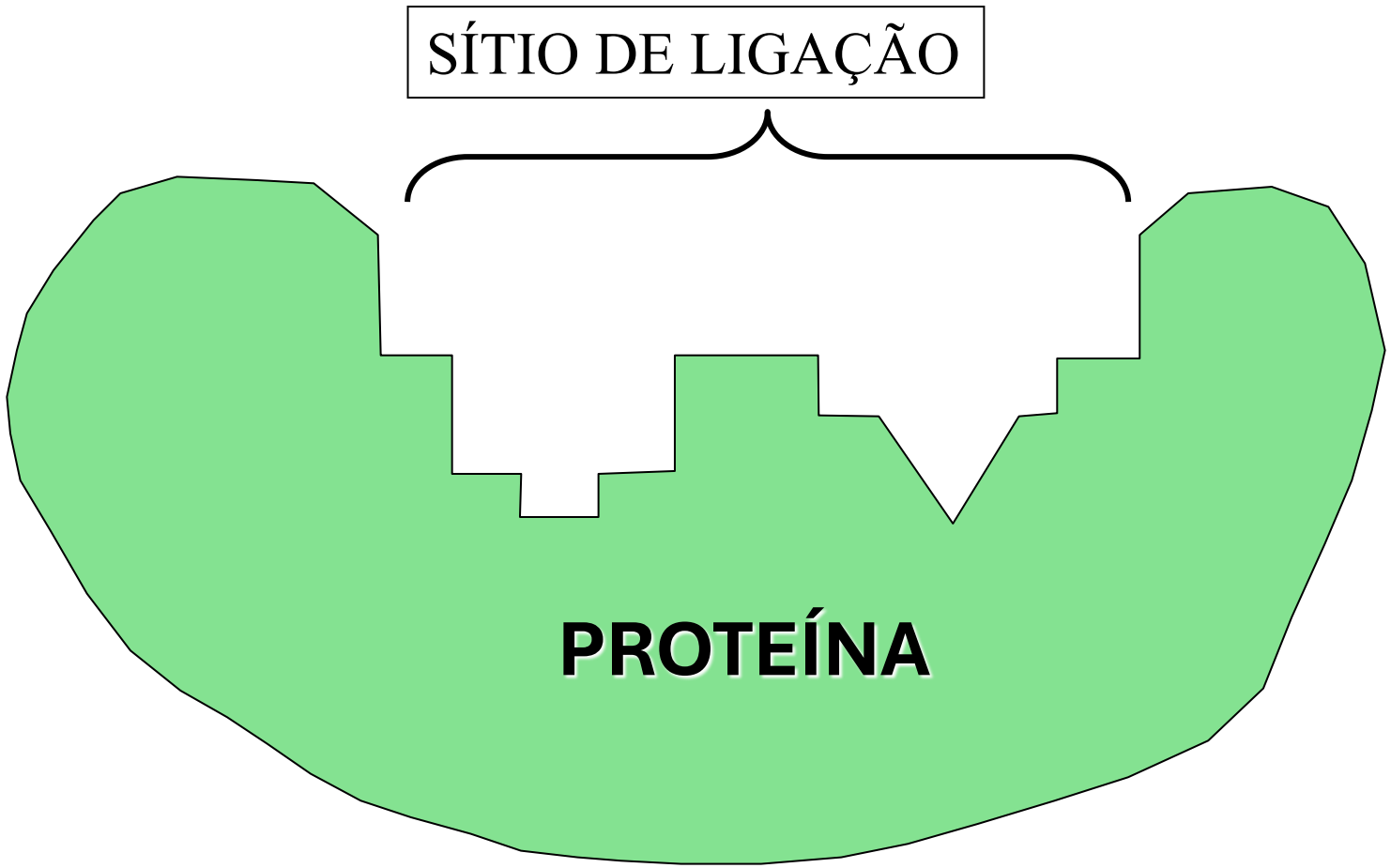
RMN ^{13}C

REGRA DOS 3:

- ✓ MM<300
- ✓ <3 doadores H
- ✓ <3 aceptores de H
- ✓ cLogP =3
- ✓ <3 ligações flexíveis
- ✓ área de superfície polar = 60 A^2

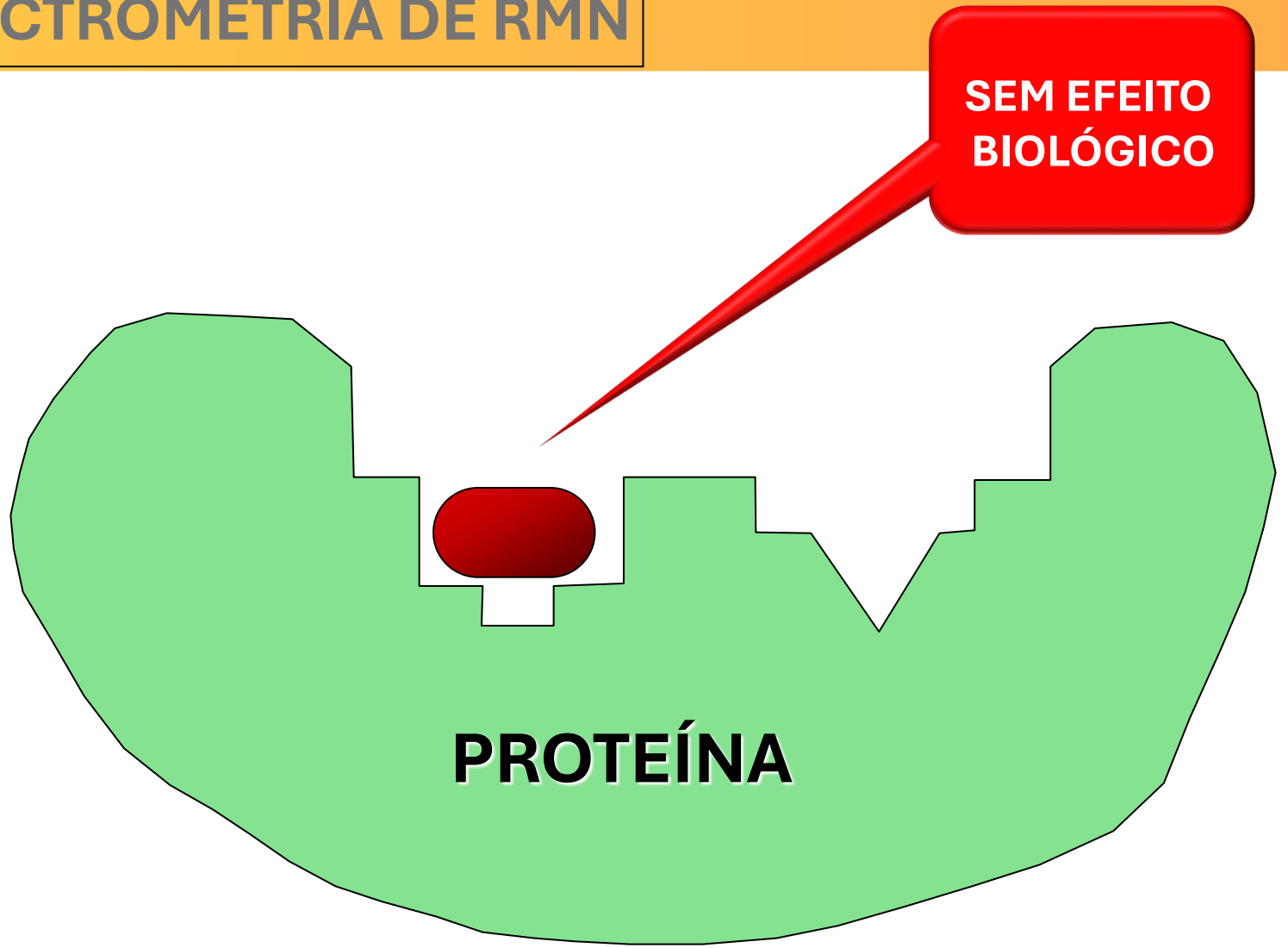
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

ESPECTROMETRIA DE RMN



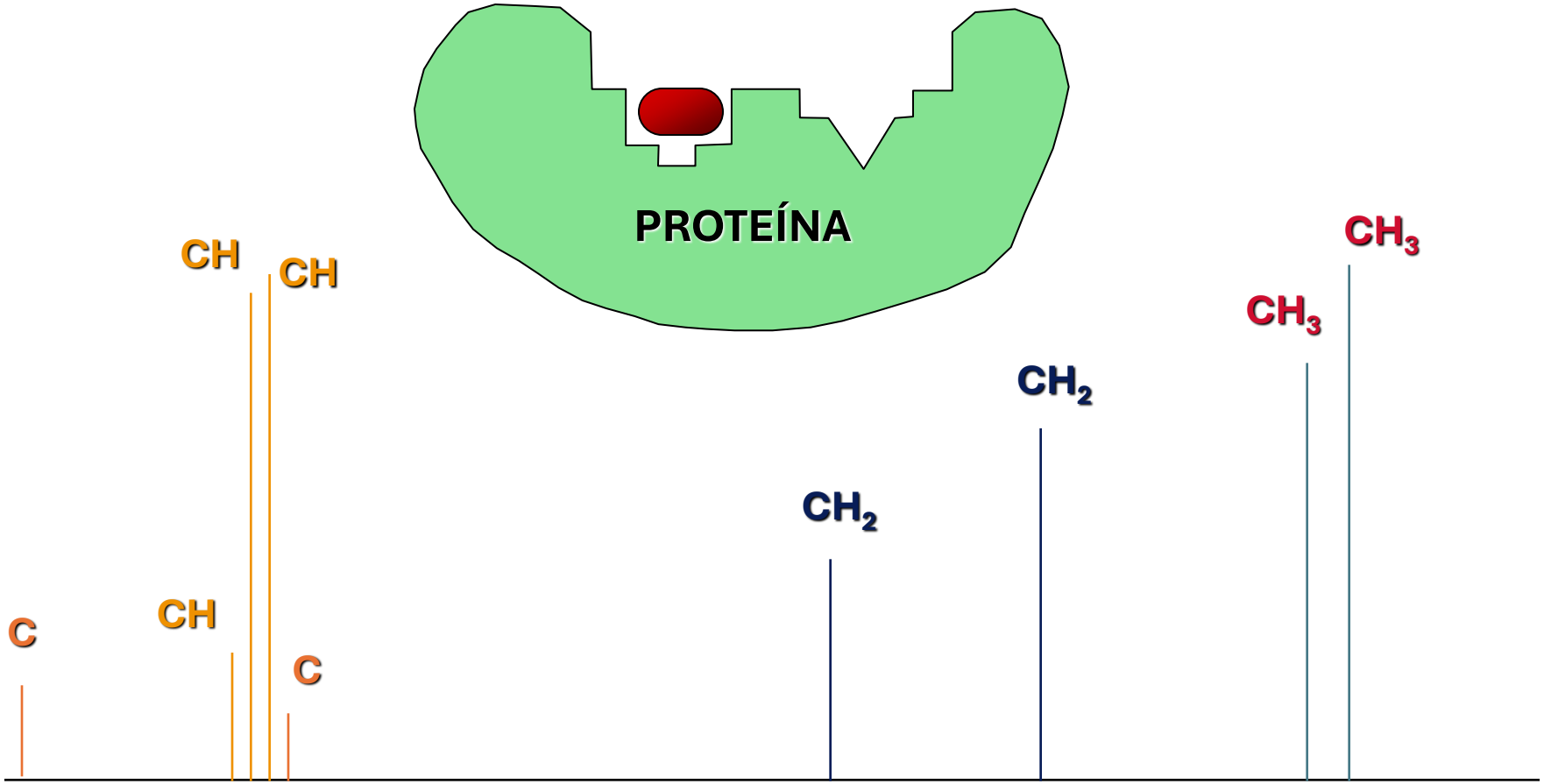
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

ESPECTROMETRIA DE RMN



FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

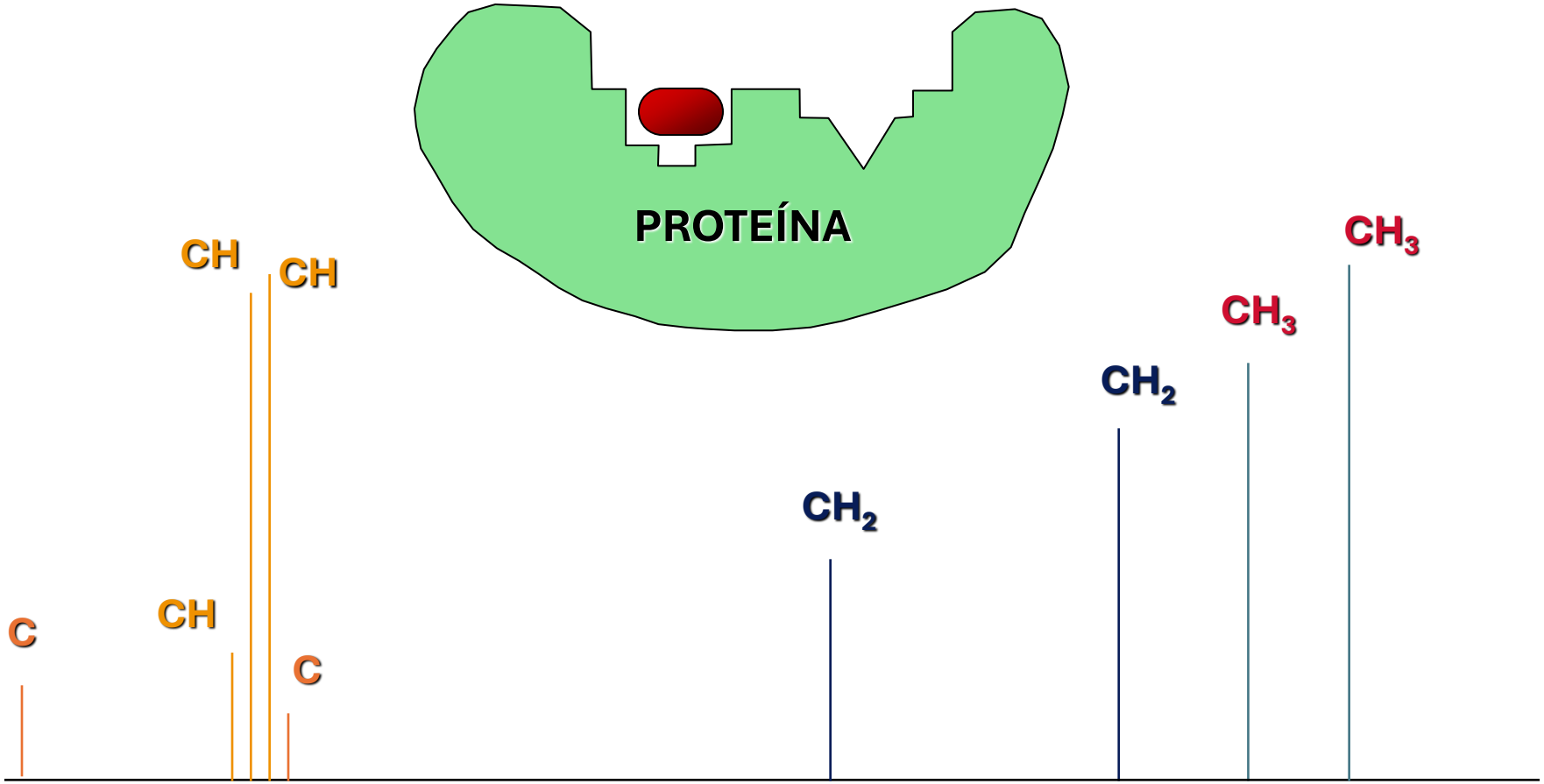
ESPECTROMETRIA DE RMN



^{13}C NMR

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

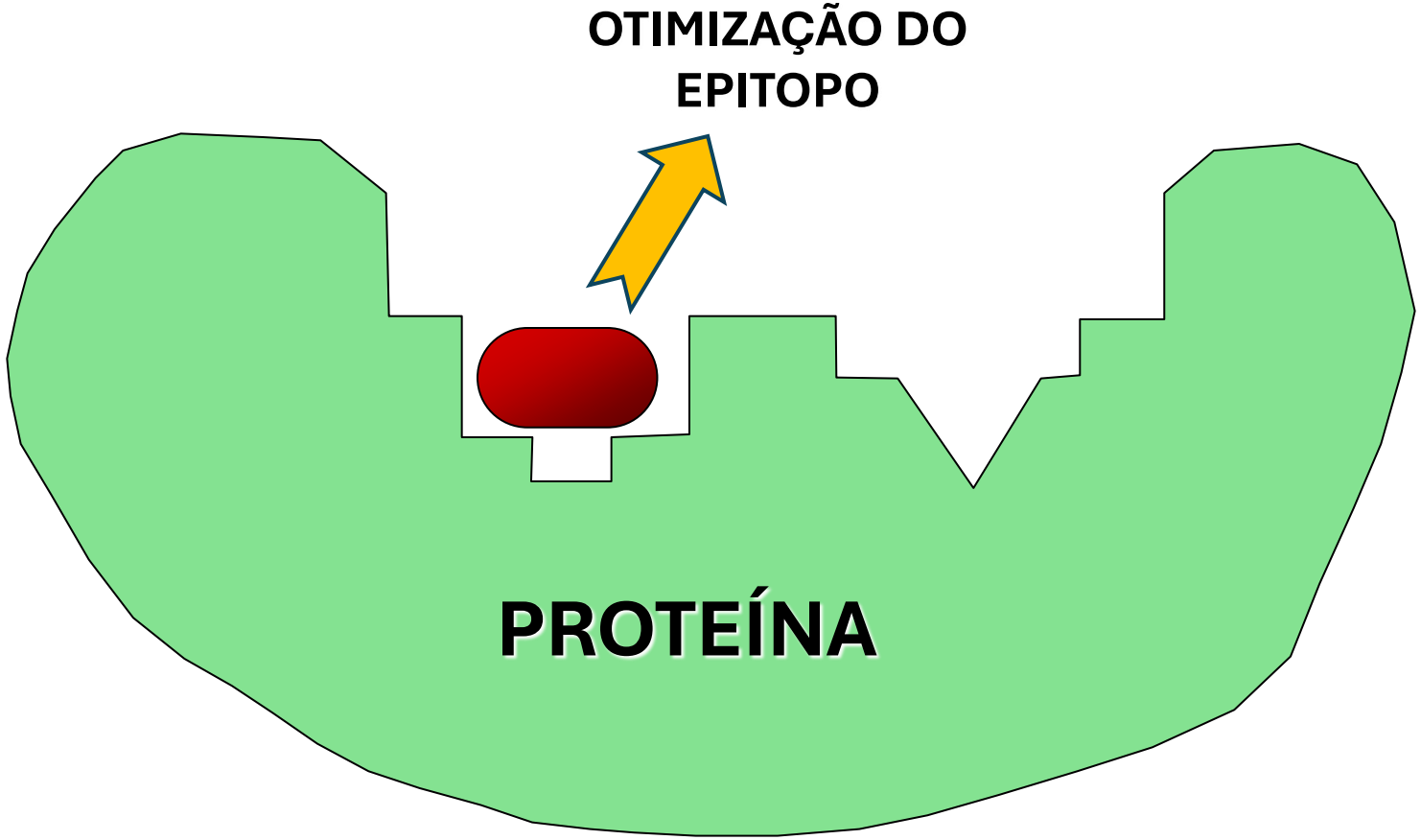
ESPECTROMETRIA DE RMN



^{13}C NMR

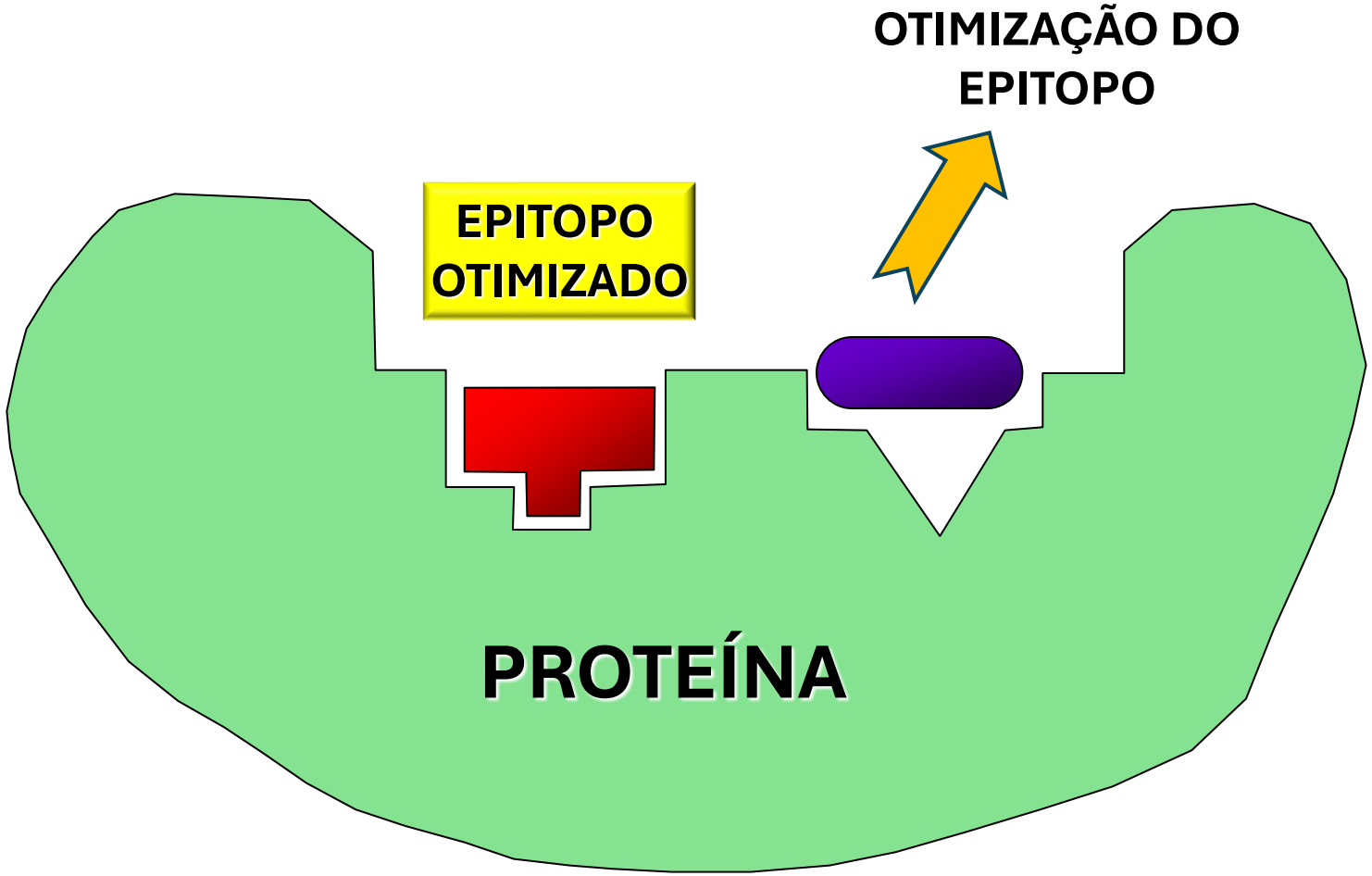
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

ESPECTROMETRIA DE RMN



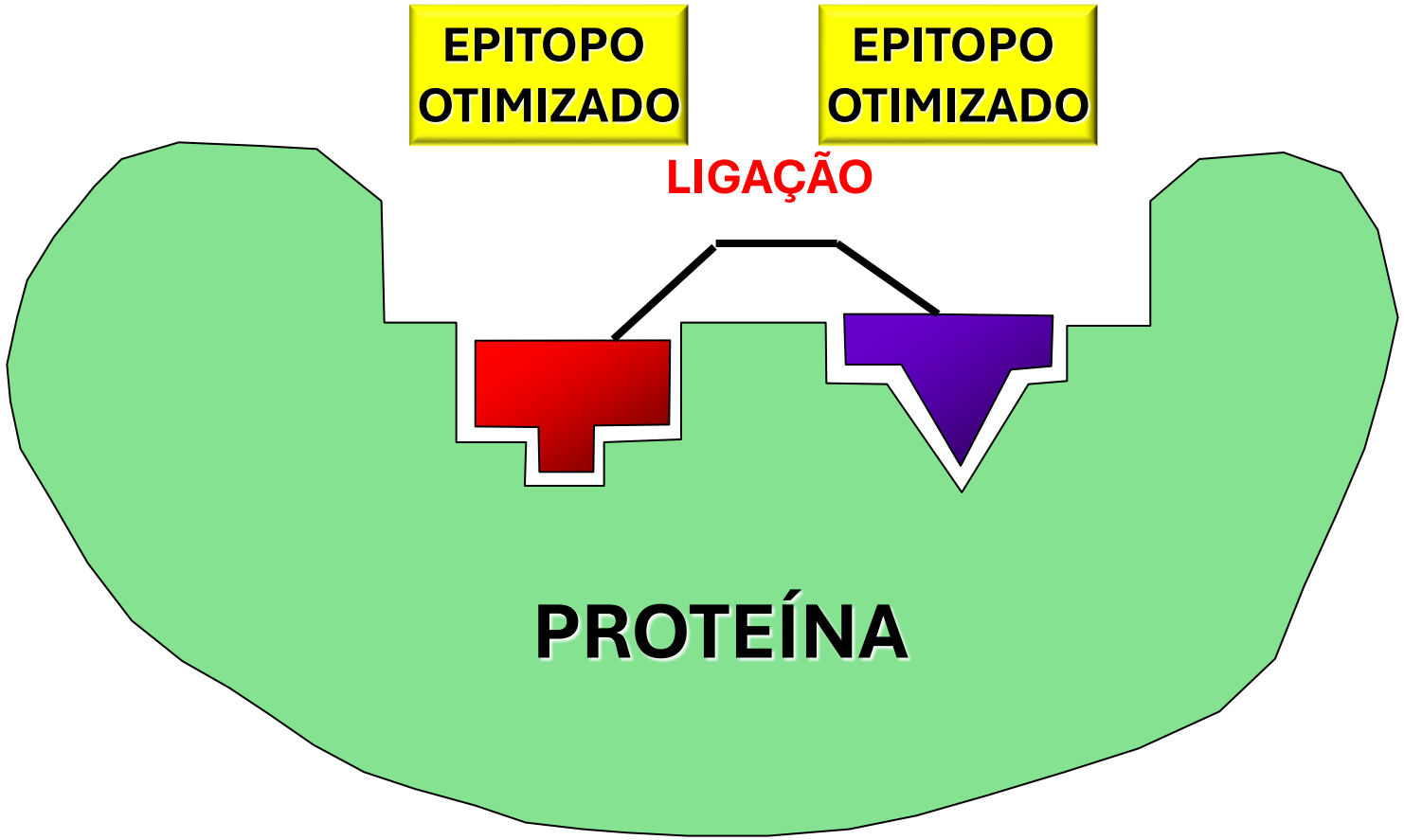
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

ESPECTROMETRIA DE RMN



FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

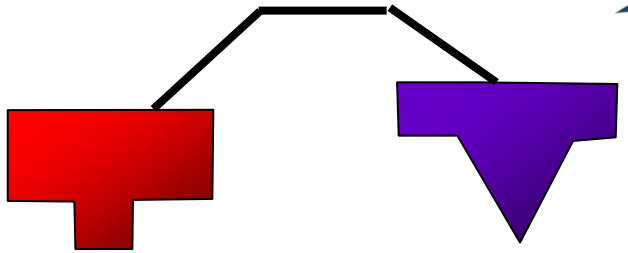
ESPECTROMETRIA DE RMN



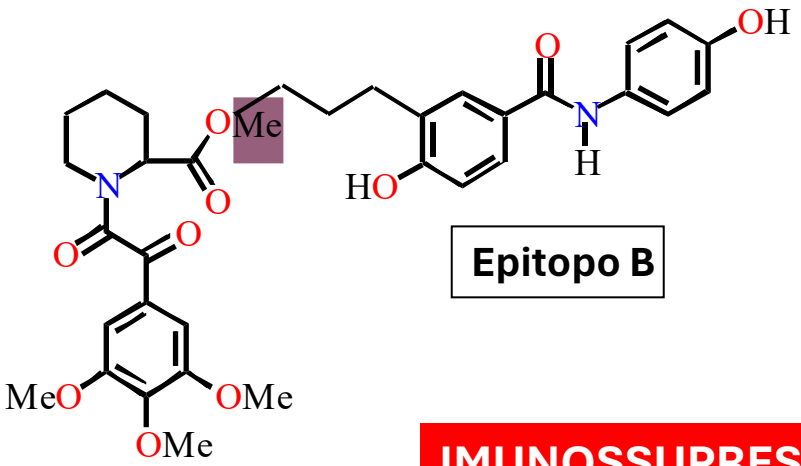
FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

ESPECTROMETRIA DE RMN

PATENTE



COMPOSTO LÍDER



Epitopo B

Epitopo A

IMUNOSSUPRESSOR

FONTE: OXFORD UNIVERSITY PRESS

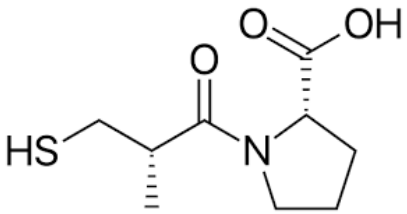
PLANEJAMENTO RACIONAL

high throughput screening

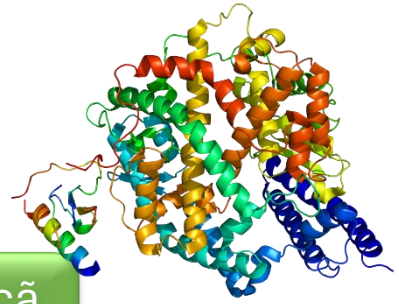
HTS

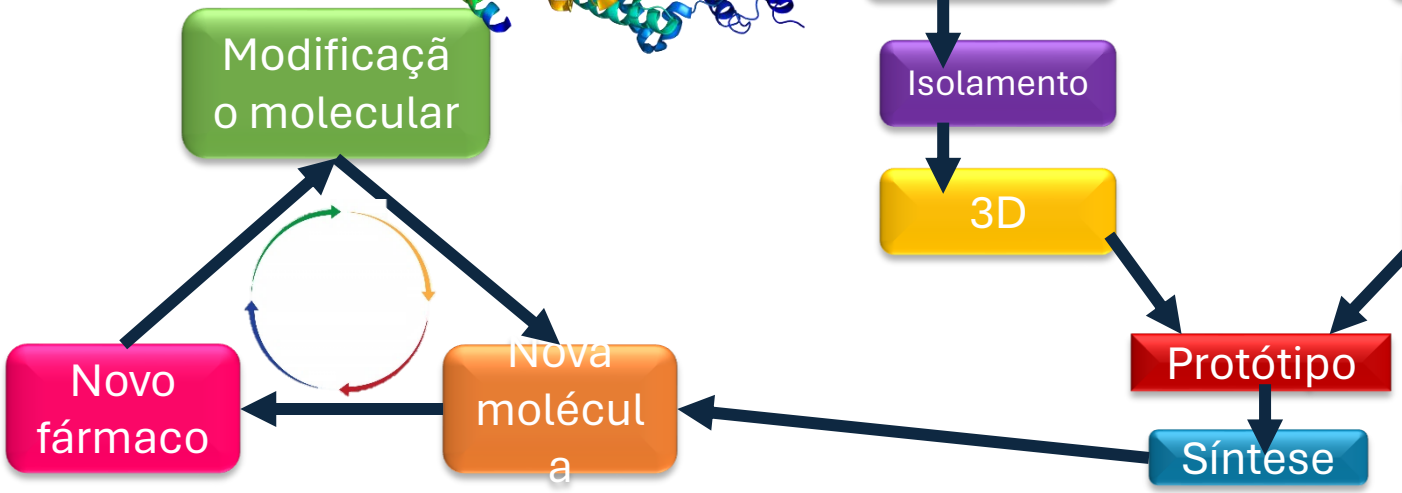
TRIAGEM VIRTUAL

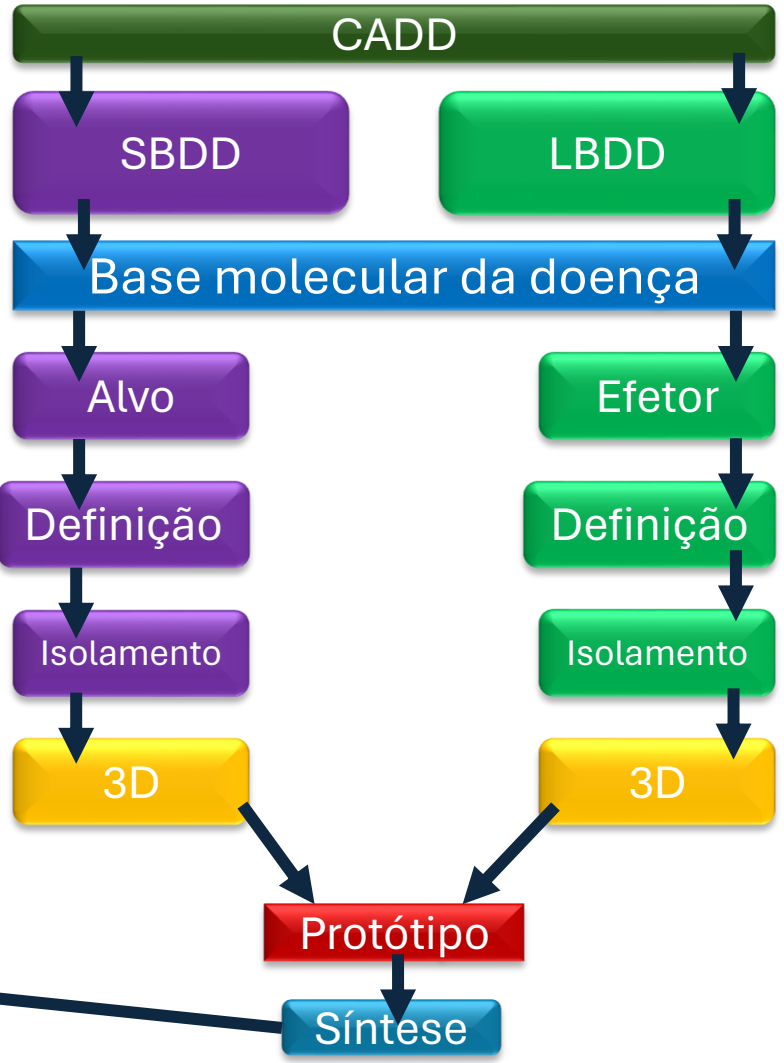
captopril



Enzima conversora de angiotensina II







HTS

Oxford, University Press, 2013.

FASES DA AÇÃO DE UM FÁRMACO

FASE FARMACÊUTICA

HIDROSSOLUBILIDADE

DESINTEGRAÇÃO

DISSOLUÇÃO

FASE FARMACOCINÉTICA

LIPOSSOLUBILIDADE

RELAÇÃO pH/pKa

ABSORÇÃO

DISTRIBUIÇÃO

METABOLISMO

EXCREÇÃO

FASE FARMACODINÂMICA

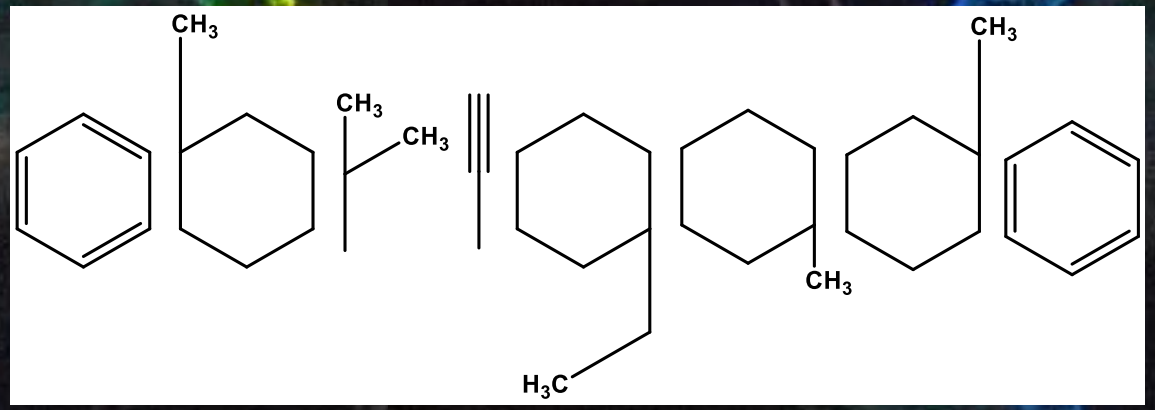
EFEITOS ESTÉRICOS

INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

EFEITO BIOLÓGICO

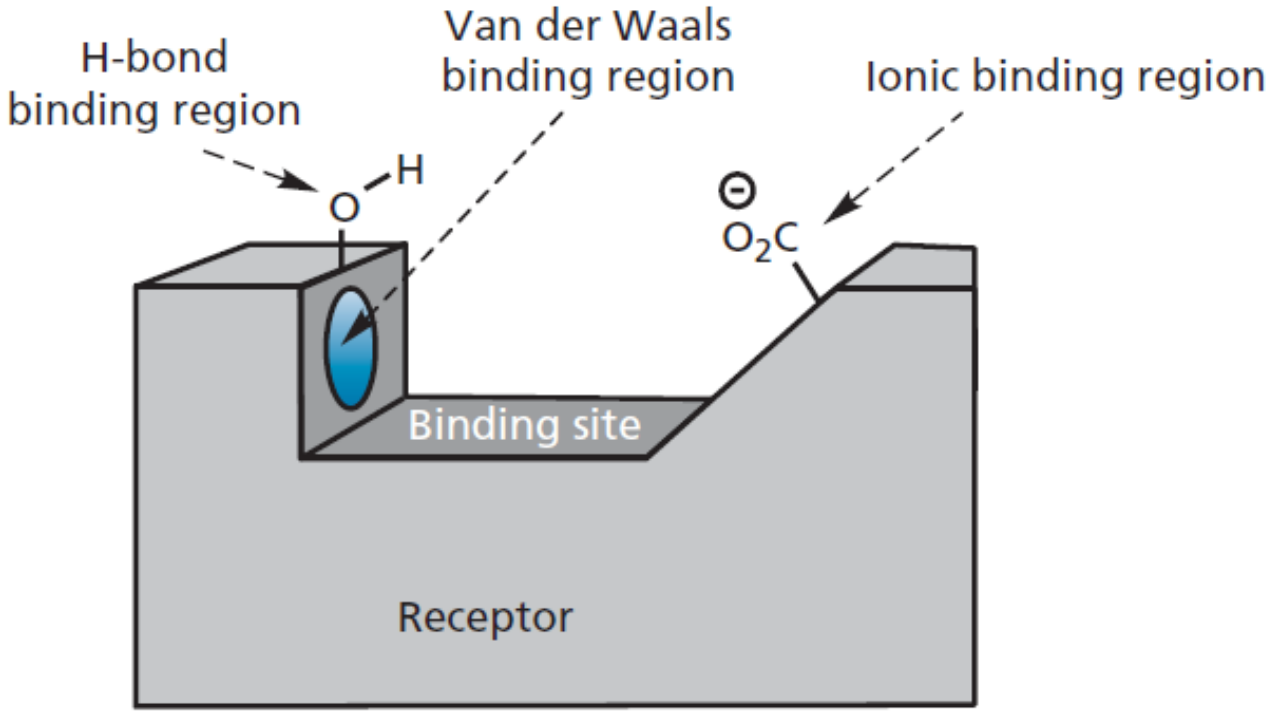
“Meditai se só as nações fortes podem fazer Ciência...
...Ou se é a Ciência que as fazem fortes”

Oswaldo Cruz



Praticando

Utilizando os conhecimentos sobre a origem de fármacos, que tipo de planejamento visto poderia ser utilizado na estrutura a seguir? Proponha com base nos conhecimentos químicos uma estrutura 2D.



Praticando

Qual a vantagem das ferramentas computacionais na descoberta de fármacos? Há necessidade de se fazer ensaios biológicos?