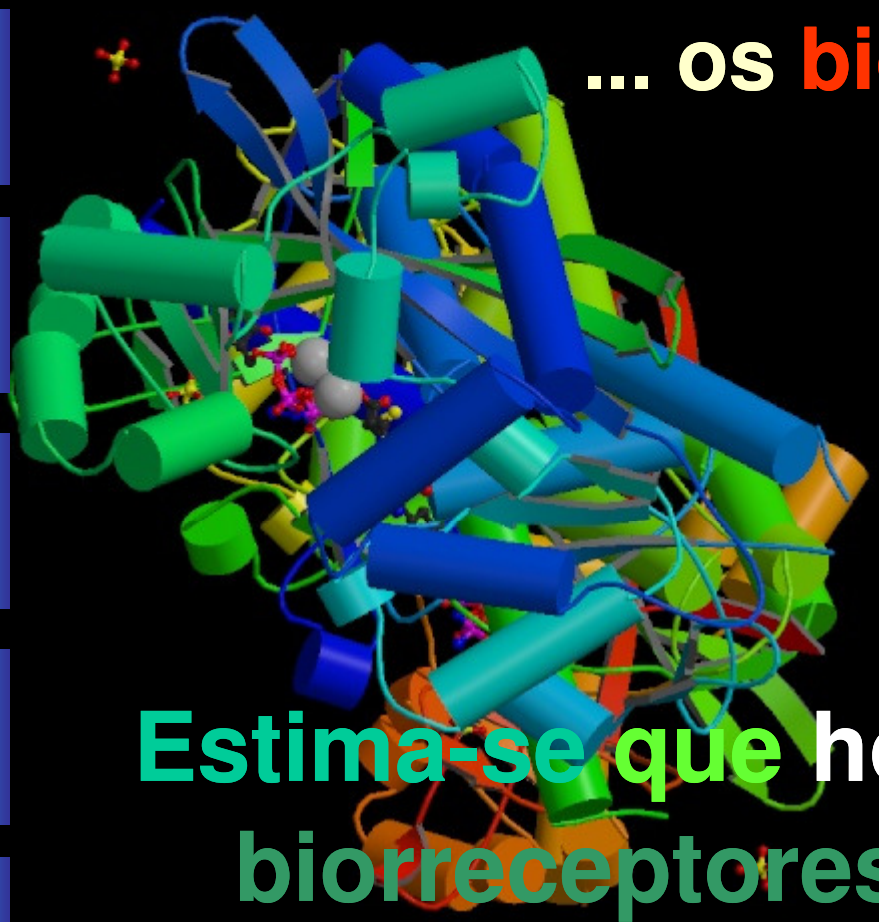
Conteúdo

DEFINIÇÃO; os Pioneiros; Ernest forneau; Alfred Burger; a EVOLUÇÃO cronológica **DA** QUÍMICA Medicinal; os FÁRMACOS e o **Nobel**; Emil Fischer; Paul Ehrlich; Robert KOCH/louis Pasteur; *Alexander* Fleming; Ernest Chain; Howard FLOREY; George ***Hitchings;*** Gertrude Belle ELION; *Sir* James W. *Black*; bent *Samuelsson*; SUNE bergstron; John VANE; A. von Szent-Györgyi; W. N. Haworth; Linus C. Pauling; Arthur Kornberg; a **INTERDISCIPLINARIDADE**; as MOLÉCULAS dos *fármacos*; as *moléculas* PIONEIRAS; cronologia da DESCOBERTA de *fármacos*; os produtos NATURAIS e a *descoberta* de fármacos; a cadeia da *descoberta* dos FÁRMACOS; como nascem os FÁRMACOS; o PARADIGMA de Fischer; abordagem fisiológica;os BIORRECEPTORES; o modelo chave-fechadura; αbeto*S* *bioquímicos*; bioinformática & *QUÍMICA* COMPUTACIONAL; Topografia 3D dos BIORRECEPTORES; as CHAVES; TIPOS de interações FÁRMACOS-biorreceptores; SIMILARIDADE e dissimilaridade MOLECULAR; *reconhecimento* MOLECULAR; as *fases* DA ação dos FÁRMACOS; FASE farmacocinética; *metabolismo* dos fármacos; CYP450; RATO transgênico *humanizado*; *conceito* de grupamento FARMACOFÓRICOS, *auxofóricos*; *conceito* de COMPOSTO-protótipo; moléculas INTELIGENTES; fármacos sintéticos; *planejamento* RACIONAL; *Cimetidina;* **SILDENAFILA;** *lodenafila*; estatinas; ORLISTAT; novos fármacos; *rimonabanto*; ziconotídeo; considerações finais; *mercado* FARMACÊUTICO; MOLÉCULAS bilionárias; **LASSBio**; exemplos DE *casa*; COXIBES; *LASSBio-294 & 596*; *BIBLIOGRAFIA*; convite; agradecimentos.

Os biorreceptores

Os fármacos atuam em alvos terapêuticos...

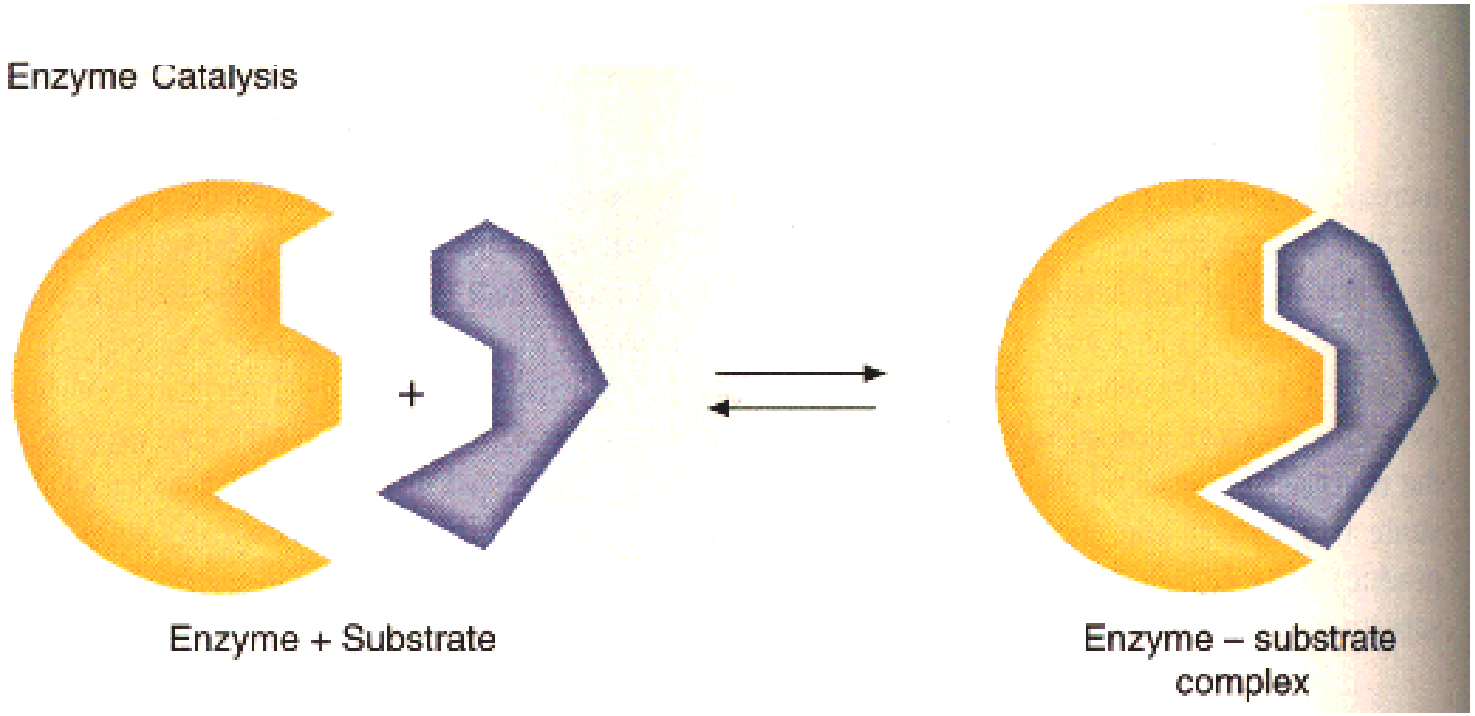
... os biorreceptores .

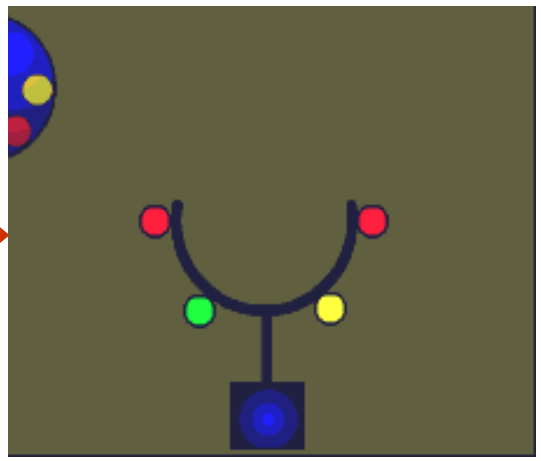


Estima-se que hoje sejam 483 os biorreceptores envolvidos na resposta terapêutica de todos os fármacos contemporâneos.

J. Drews, S. Ryser, **Classic drug targets**. *Nature Biotechnol. 1997,* 15, 1318

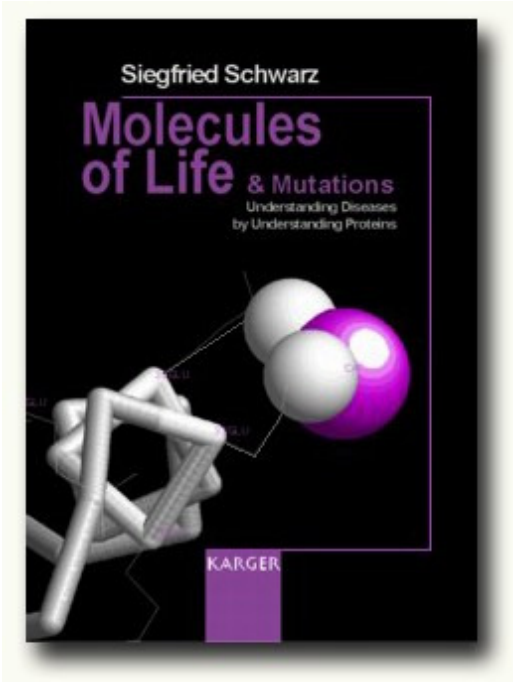
Modelo Chave-Fechadura

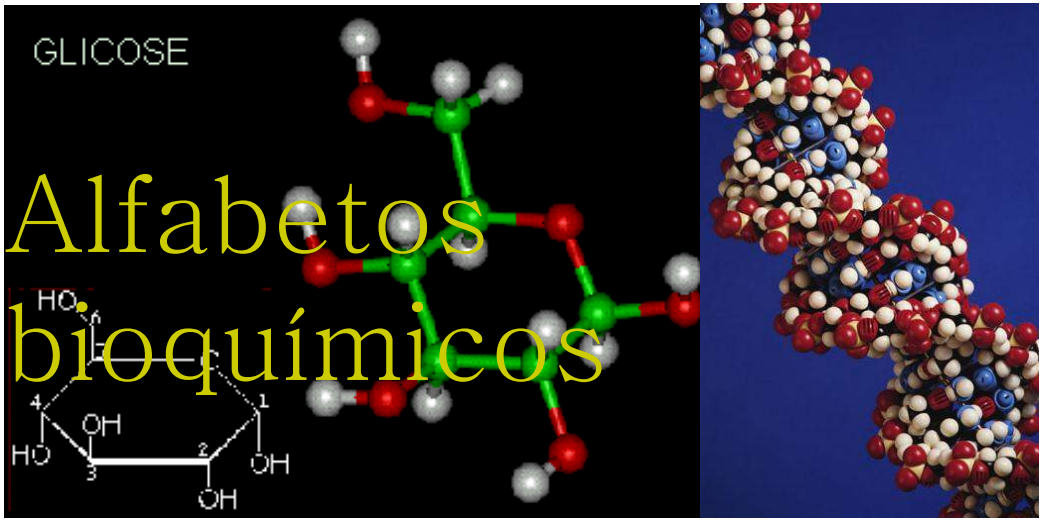




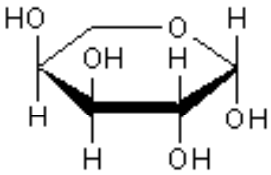
Resposta Biológica

reconhecimento molecular

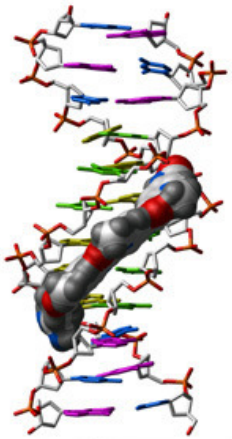




Alfabetos bioquímicos



β-L-Arabinose



Model Compound Bound to the Minor Groove of a DNA Molecule

Carboidratos
Lipídeos
ácidos nuclêicos
proteínas

Amino-ácidos essenciais

glicina (**gly**)

alanina

valina

isoleucina (**Ile**)

leucina

serina

cisteína (**Cys**)

treonina (**Thr**)

metionina

lisina (**Lys**)

arginina

ácido **glu**tâmico

ácido **asp**ártico

prolina

glutamina (**Gln**)

asparagina (**Asn**)

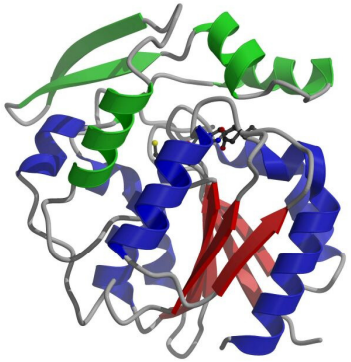
triptofano (**Trp**)

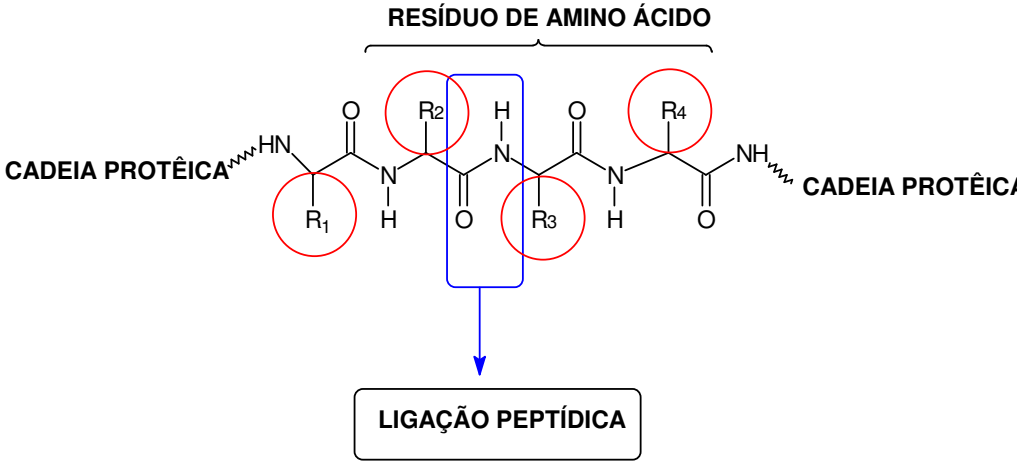
fenilalanina (**Phe**)

tirosina (**Tyr**)

histidina

Estrutura Primária das Proteínas





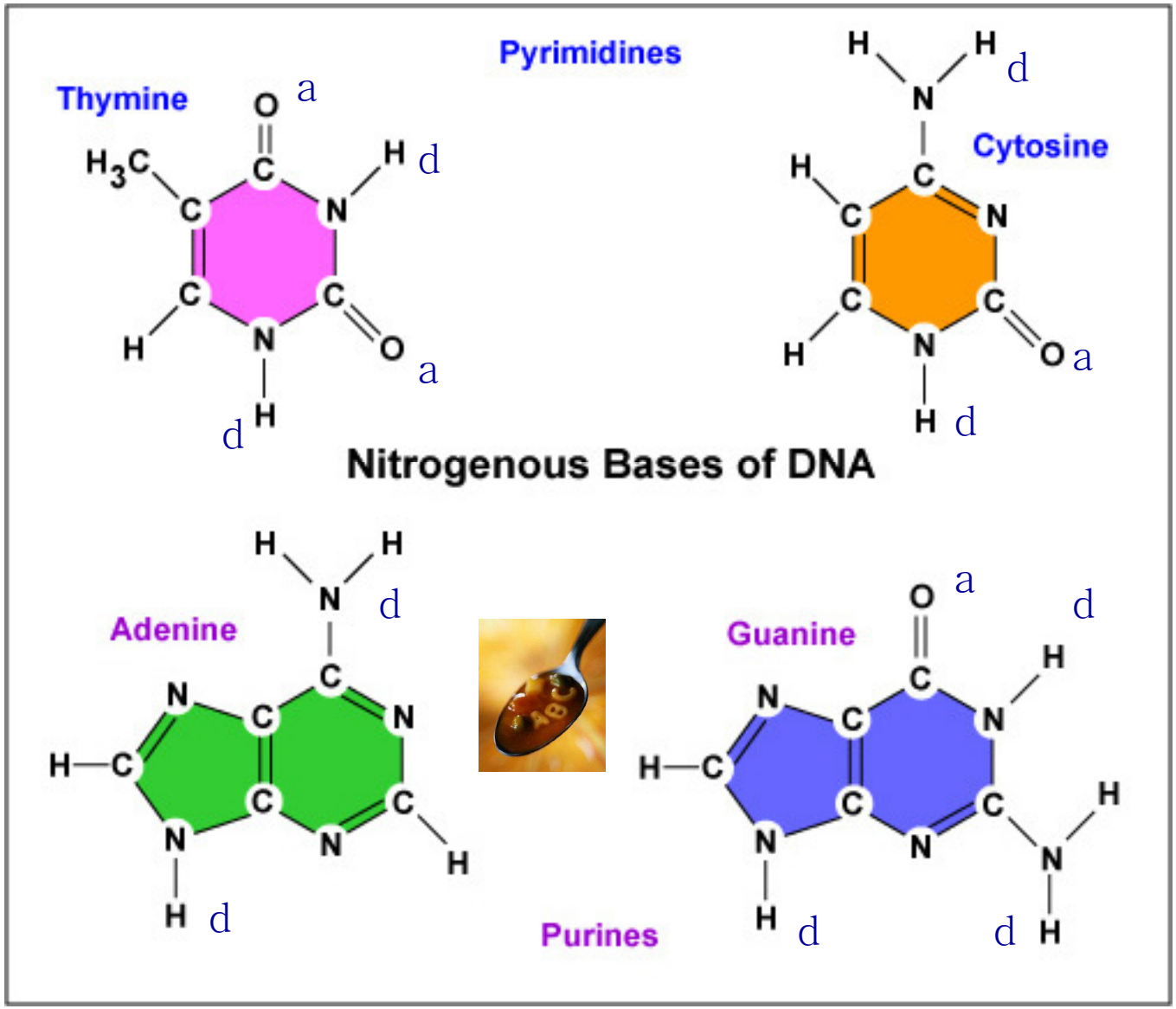
AMINO ÁCIDOS:

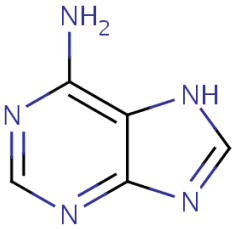
Essenciais: His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, Val

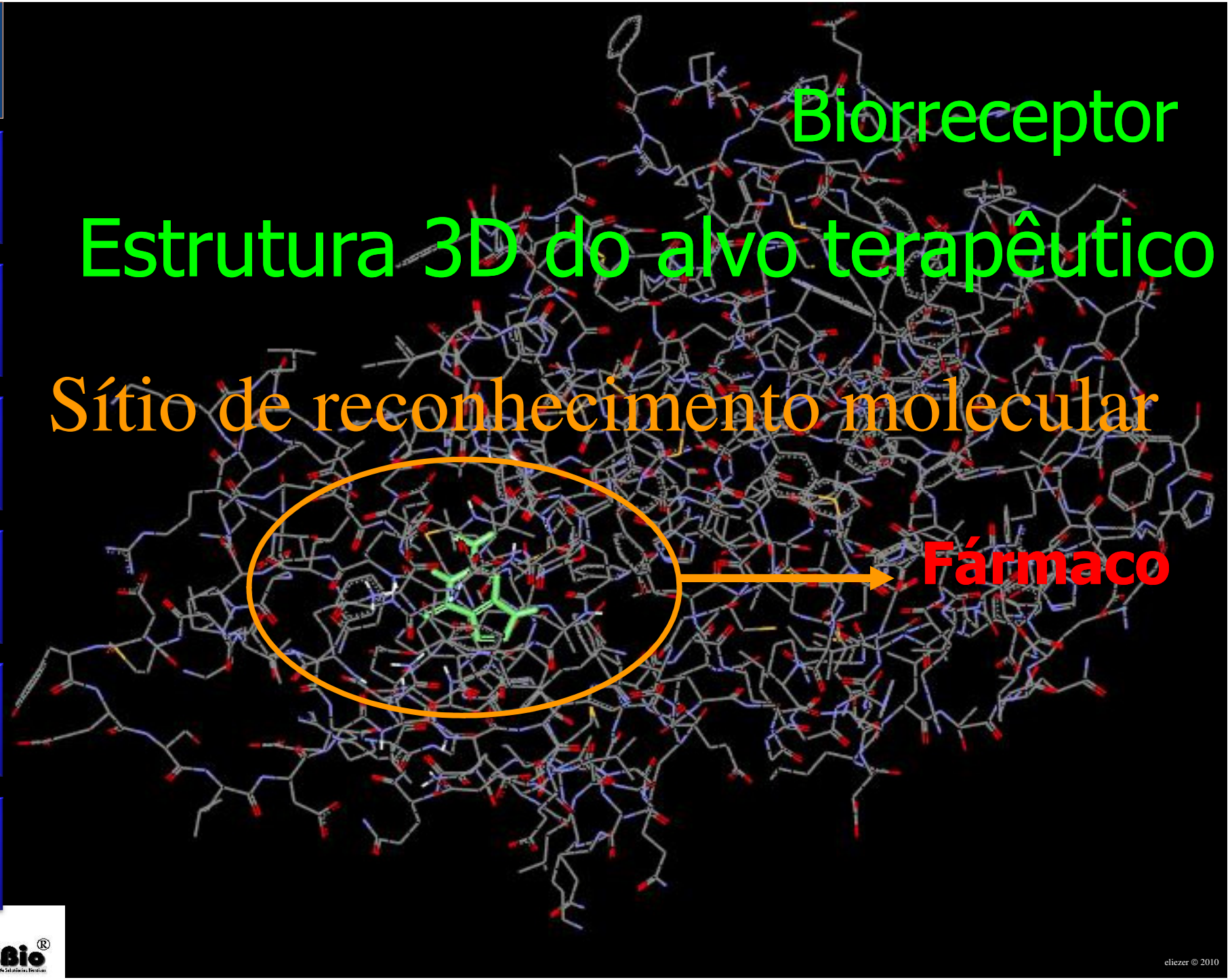
Não-essenciais: Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, Pro, Ser, Tyr

"Fechadura"

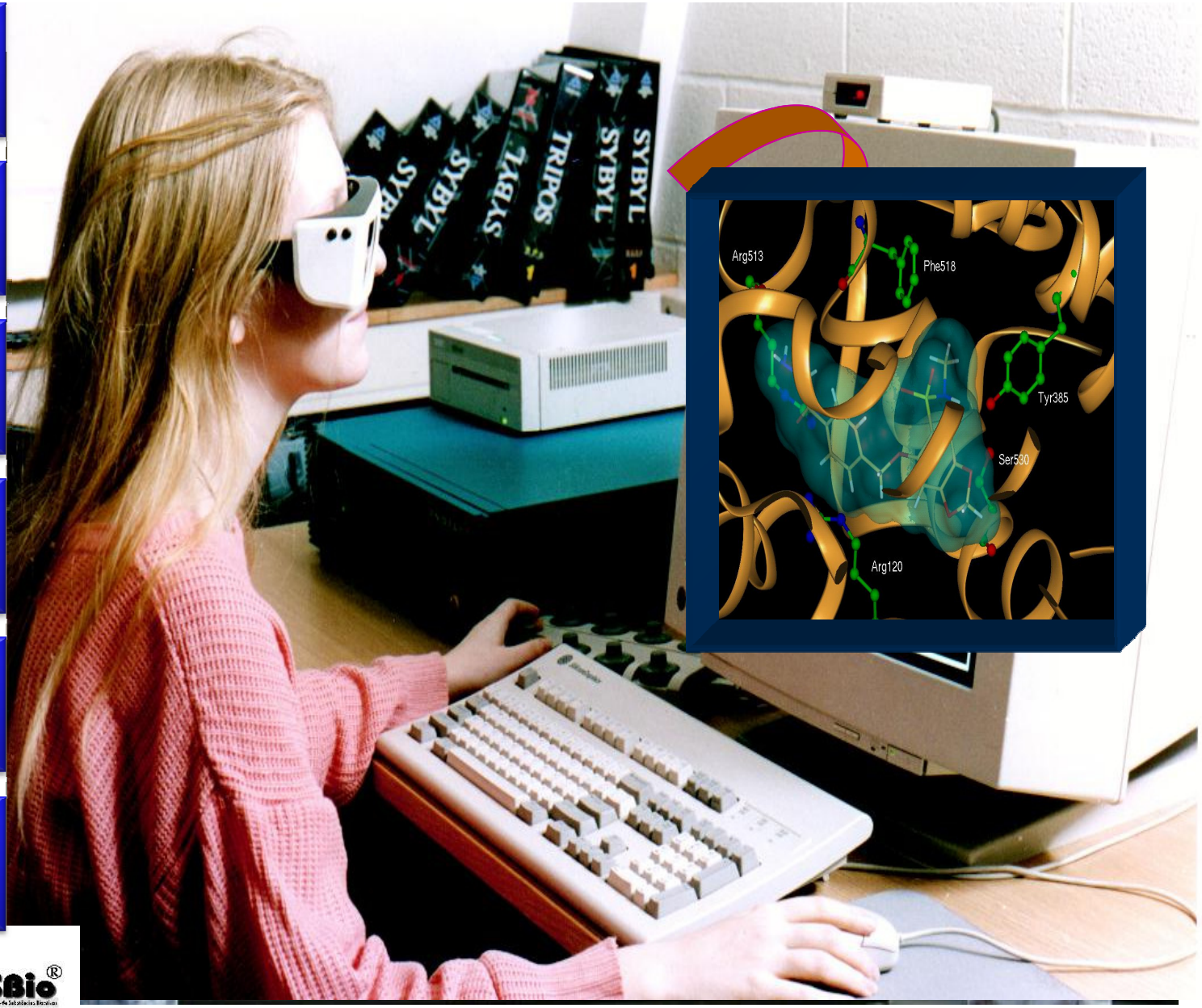
"ácidos nuclêicos...

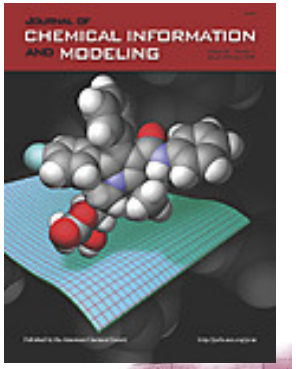


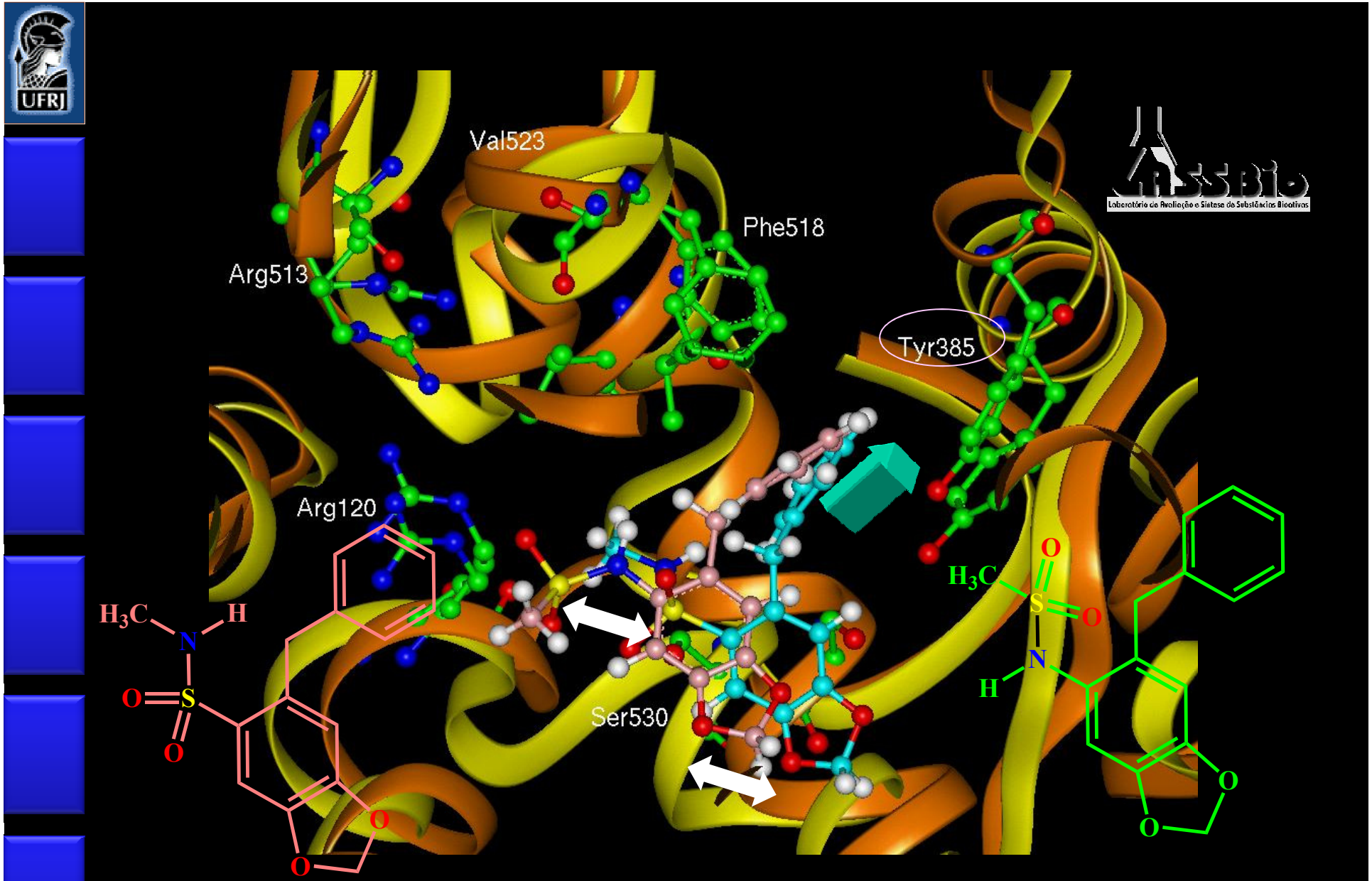



Biorreceptor
Estrutura 3D do alvo terapêutico
Sítio de reconhecimento molecular
Fármaco
eliezer © 2010

Bioformática







Complexo formado entre LASSBio-257 (verde) e o LASSBio-258 (rosa) com o sítio de reconhecimento molecular da PGHS-2.

A maioria dos biorreceptores dos fármacos contemporâneos são enzimas ...

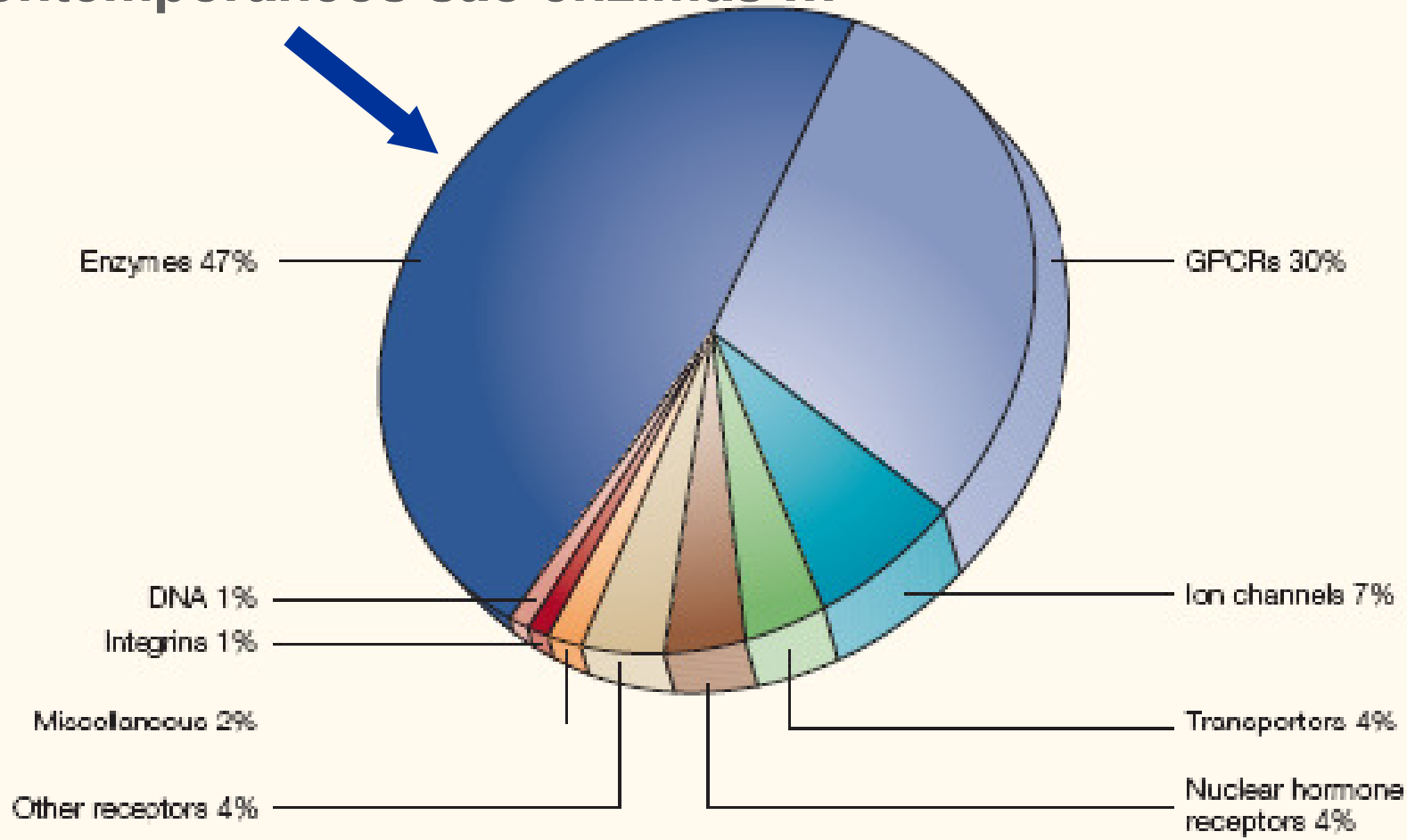
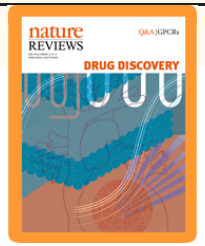


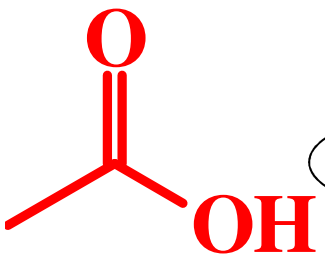
Figure 4 | **Marketed small-molecule drug targets by biochemical class.** GPCR, G-protein-coupled receptor.



www.nature.com/reviews/drugdisc

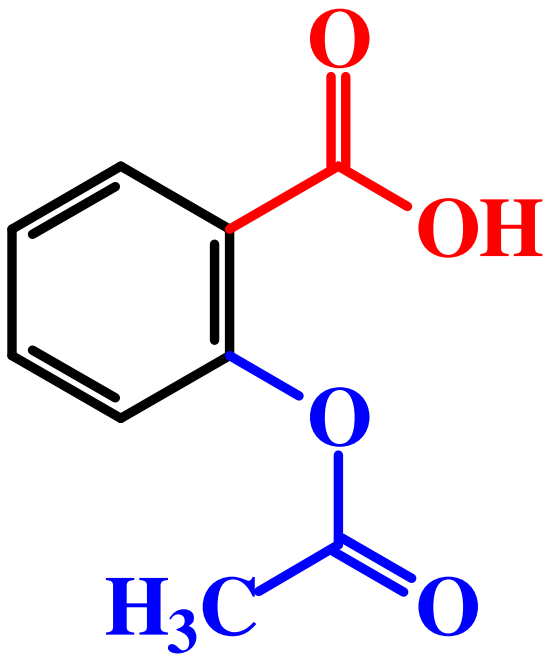
Hopkins, A. L. & Groom, C. R. The druggable genome. *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 727–30 (2002).

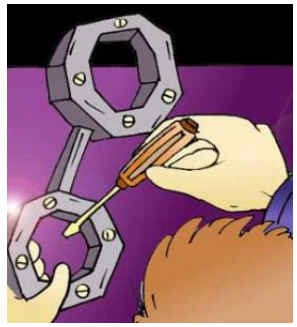
Dissecação Molecular

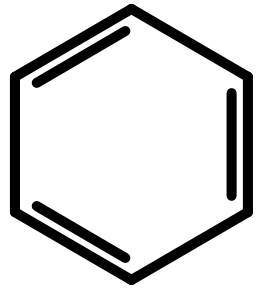


ácido carboxílico

A

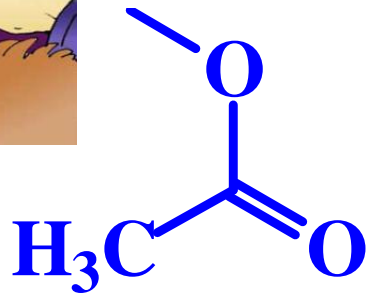






B

fenila



éster

C

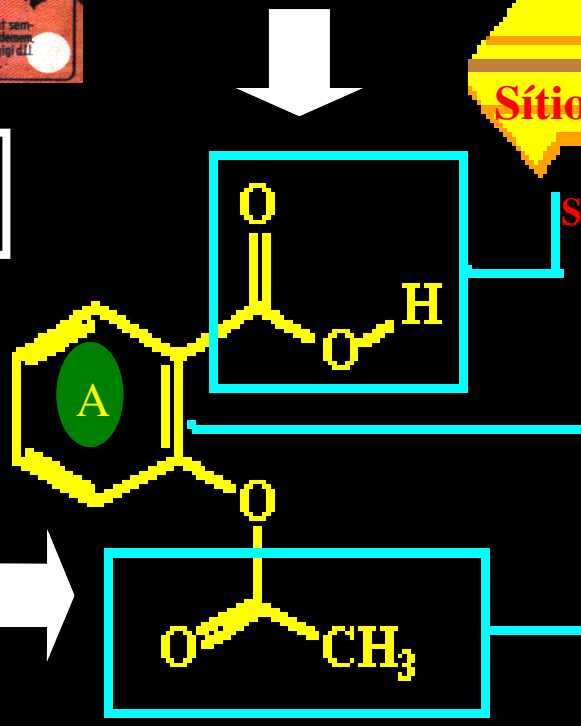
Ácido acetilsalicílico

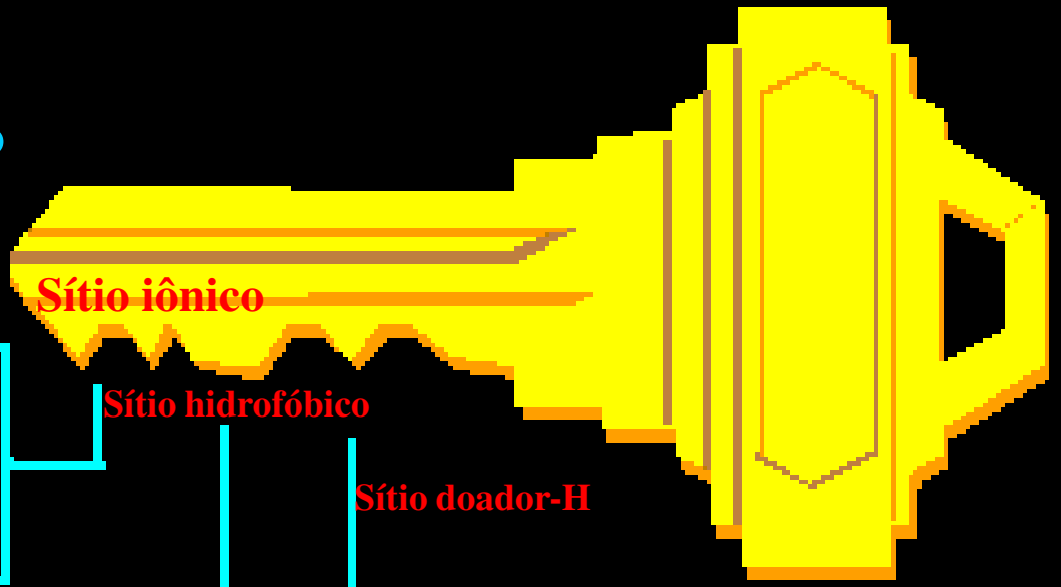
O Centenário Modelo *"Chave-Fechadura"*

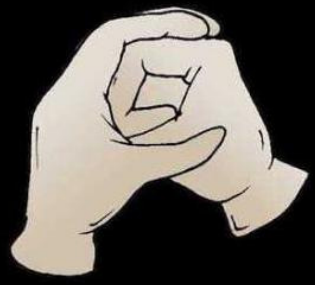
Complementaridade do modelo Chave-fechadura

AAS

Sítio iônico

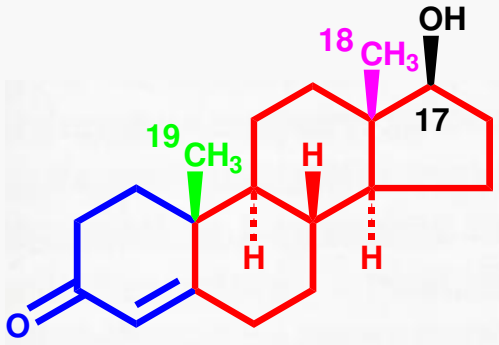






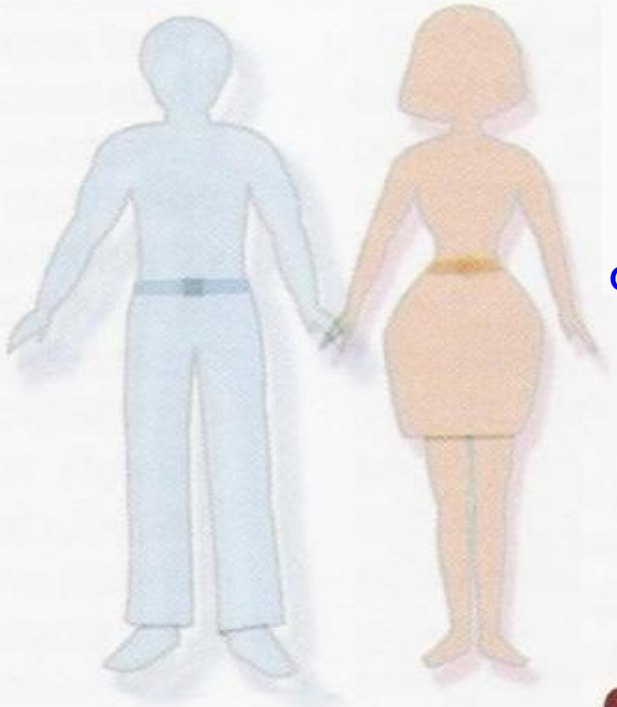
complementaridade molecular

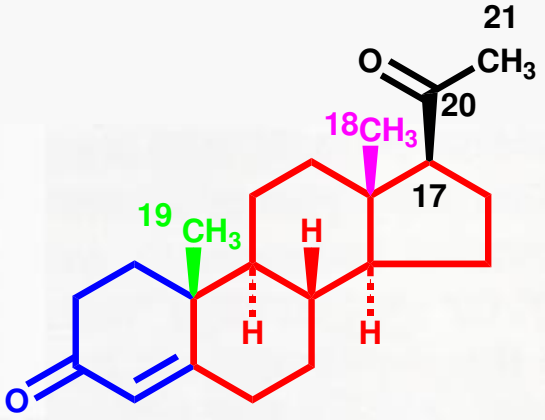
A similaridade e a dissimilaridade molecular



Testeosterone
$C_{19}H_{28}O_2$

Testosterone





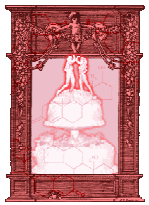
Progesterone
$C_{21}H_{30}O_2$

Progesterone

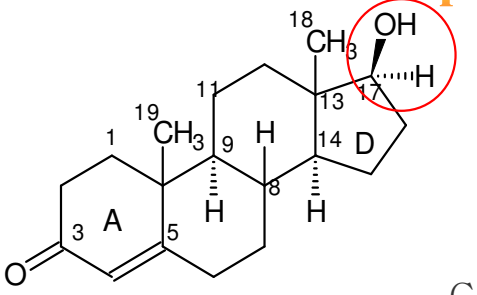
no reconhecimento molecular do biorreceptor

Similaridade & Dissimilaridade Molecular

Biorreceptor

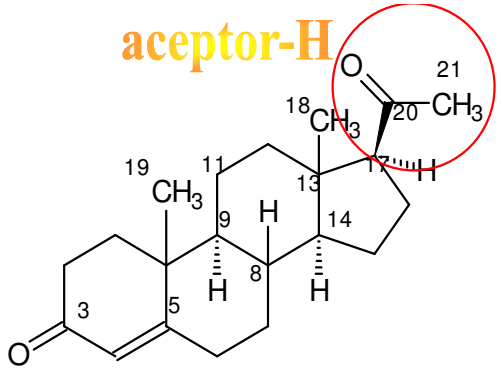


aceptor/doador-H



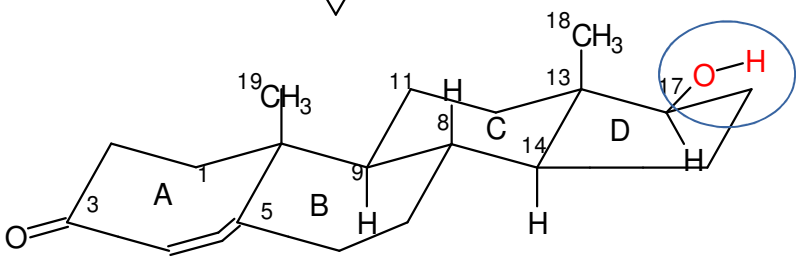
Esqueleto ciclopentano peridrofenantreno

aceptor-H

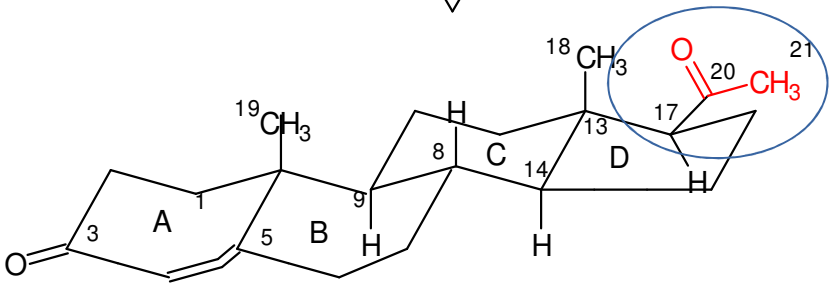


C_{19} C_{21}

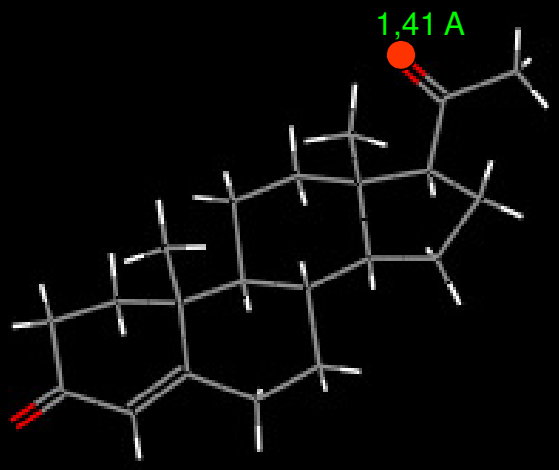
Testosterona — similaridade molecular — Progesterona

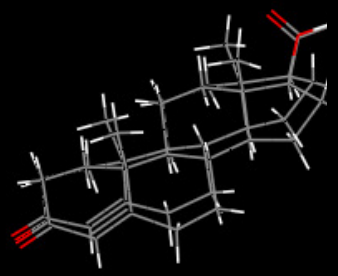


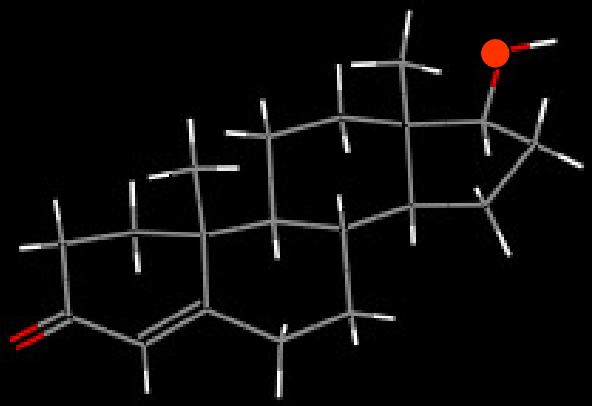
B/C C/D trans



B/C C/D trans

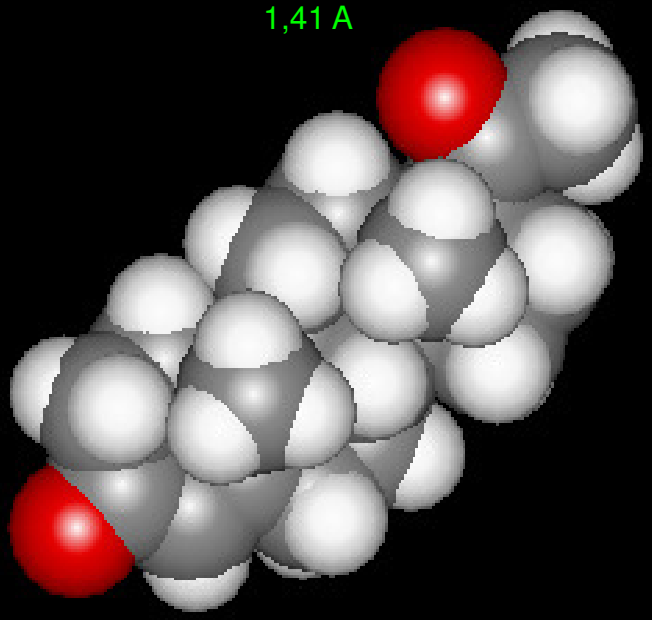


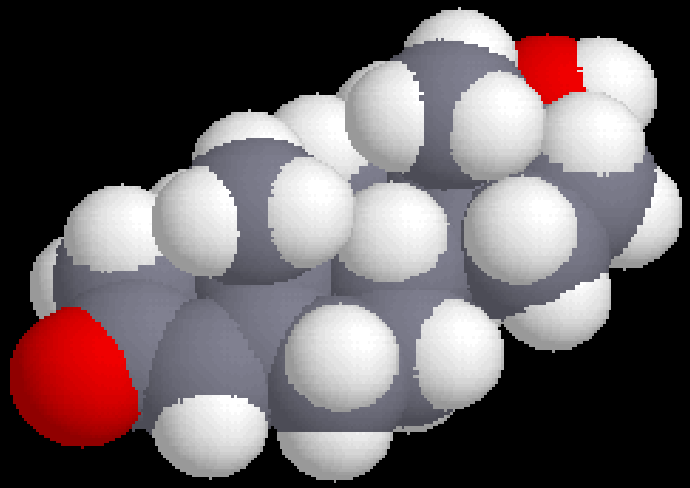




progesterona

testosterona



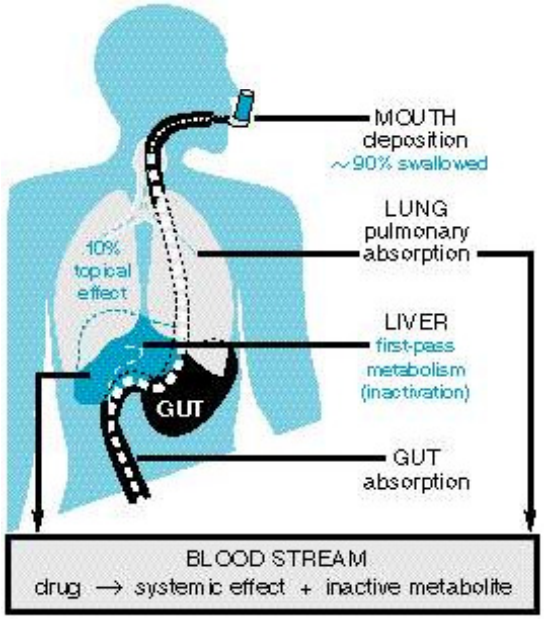


As *fases* da ação dos fármacos....

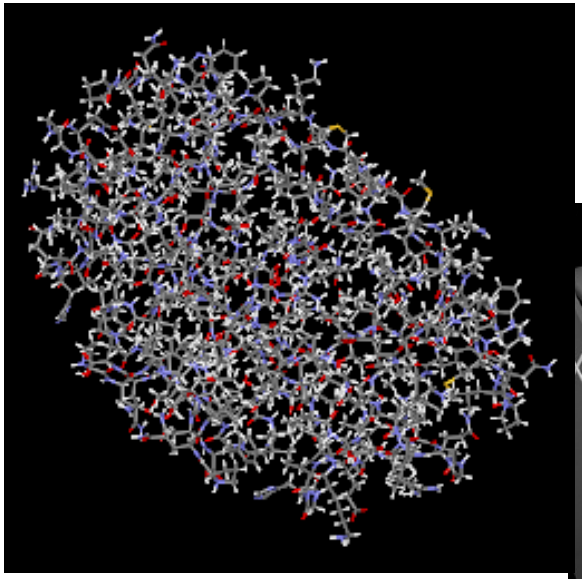
Fase farmacocinética

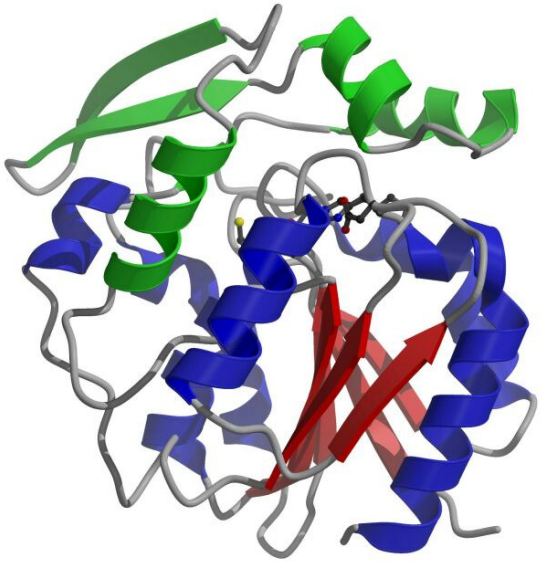
(PK)

Posologia

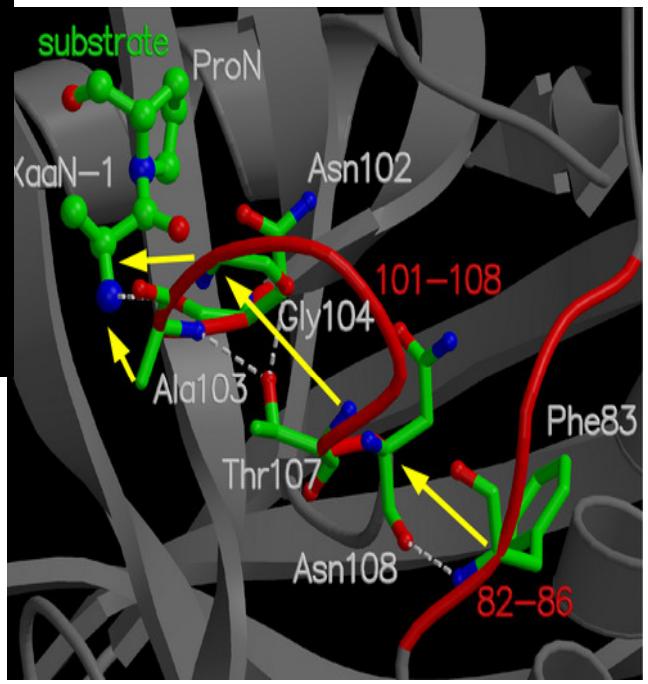


Biofase





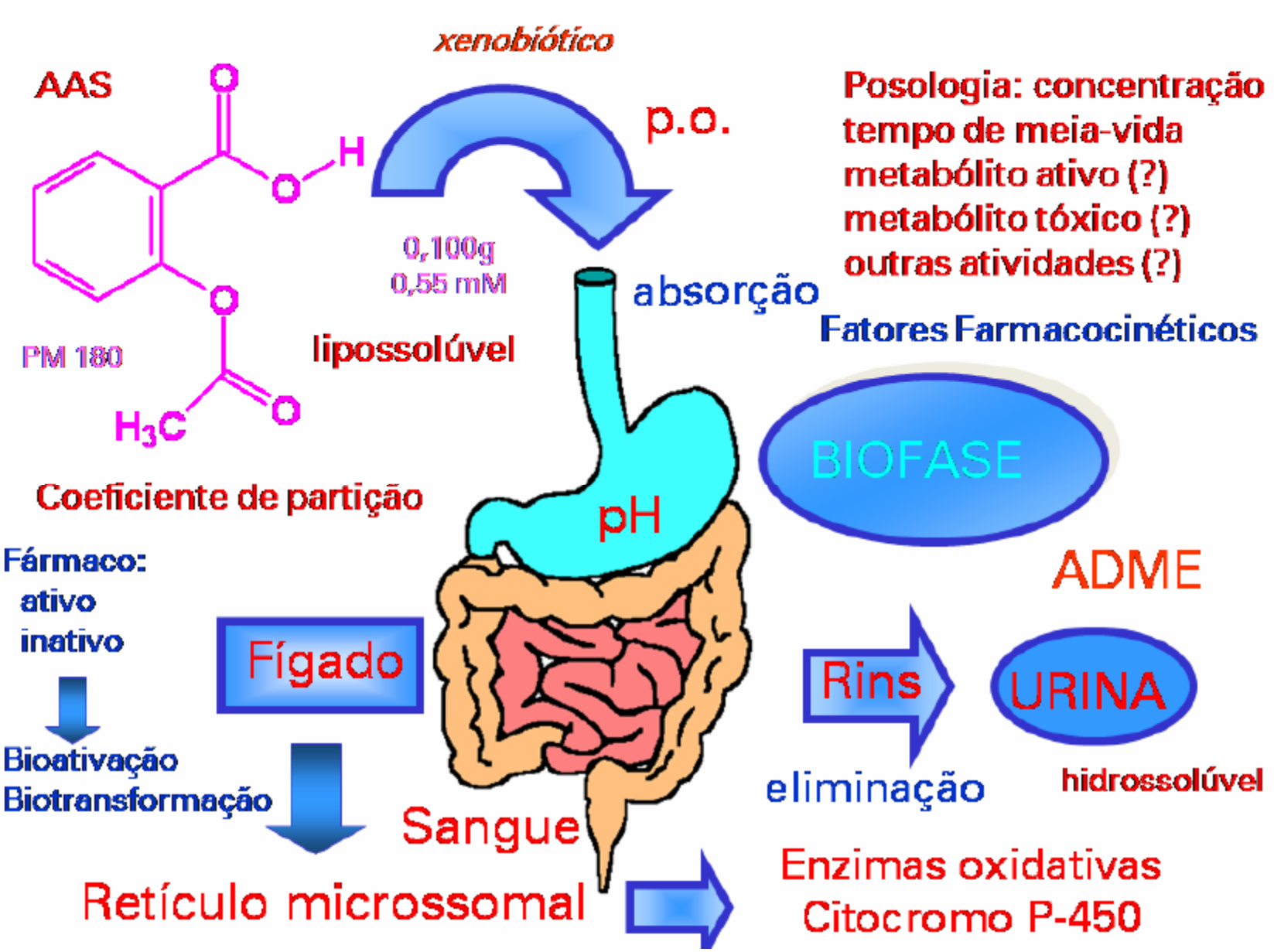
Biorreceptor

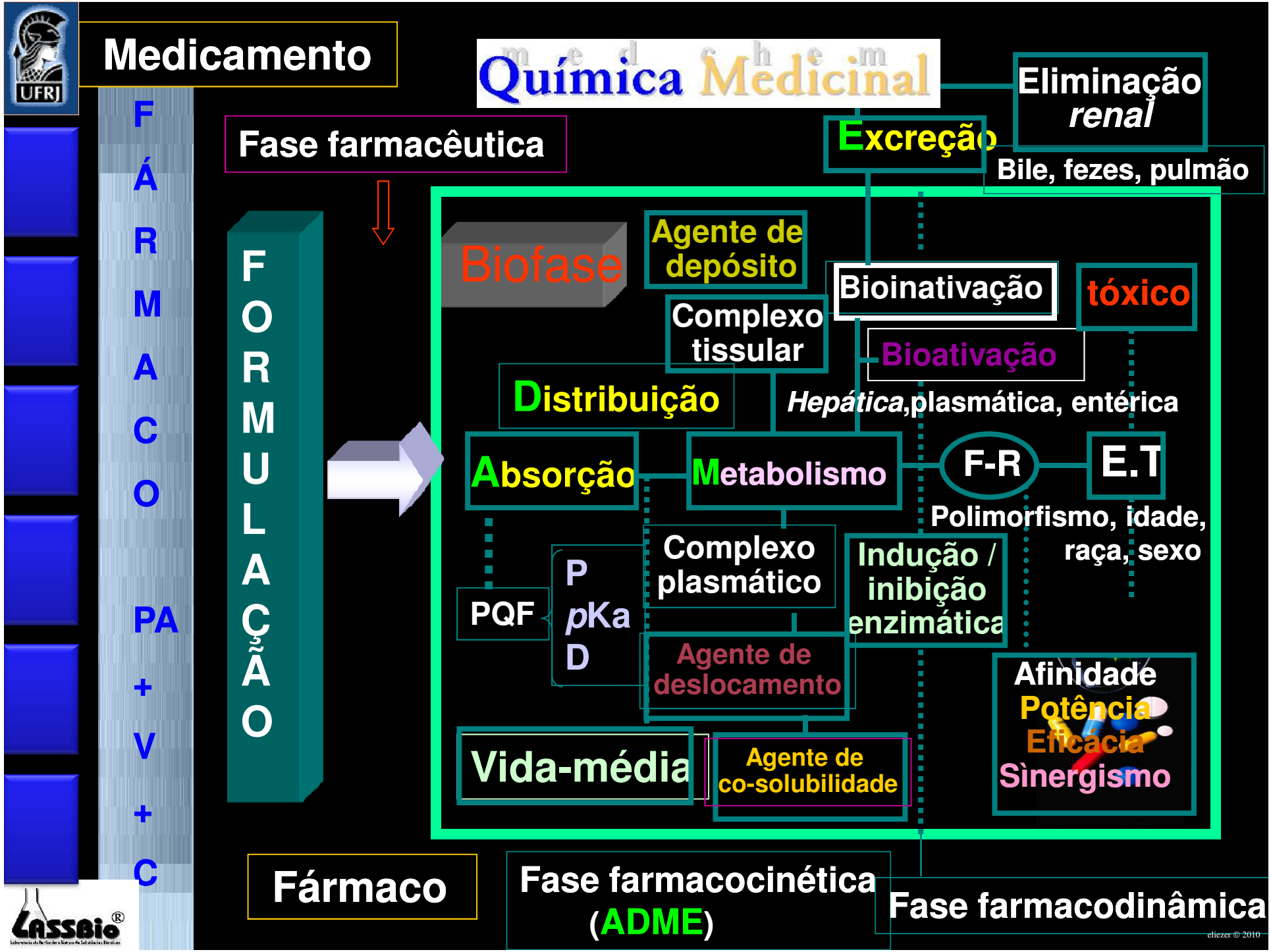


Efeito terapêutico

Fase farmacodinâmica

(PD)




Medicamento
FÁRMACO
PA + V + C
Química Medicinal
Fase farmacêutica
FORMULAÇÃO
Eliminação renal
Excreção
Bile, fezes, pulmão
Biofase
Agente de depósito
Bioinativação
tóxico
Complexo tissular
Bioativação
Distribuição
Hepática,plasmática, entérica
Absorção
Metabolismo
F-R
E.T
Polimorfismo, idade, raça, sexo
Complexo plasmático
Indução / inibição enzimática
PQF
P
pKa
D
Agente de deslocamento
Afinidade
Potência
Eficácia
Sinergismo
Vida-média
Agente de co-solubilidade
Fármaco
Fase farmacocinética (ADME)
Fase farmacodinâmica
LASSBio®
eliezer © 2010

Rato Transgênico Humanizado

Homology modeling of rat and human CYP 2D isoforms and computacional rationalization of experimental ligand-binding specifities, NPE Vermeulen *et al.*, *J. Med. Chem.* 2003, *46*, 74

W. Xie & R. M. Evans, Drug Discovery Today 2002, 7, 509-515

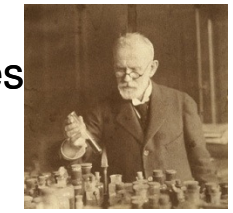
Animal transgênico com mPXR-, hPXR+ que possui mesmo perfil de resposta à ação de fármacos que humanos. Possui CYP 3A isoenzimas (xeno-sensor) que permite o estudo de interações de fármacos simulando o estudo em humanos.

(Adaptado de Hugo Kubinyi 2002)

Conceito de Grupamento Farmacofórico

Química Medicinal

Conceito de Grupo Farmacofórico



Paul Ehrlich (1909) – Um **farmacóforo** "carries (*phoros*) the essential features responsible for a drug's (= pharmacon's) biological activity"
(Ehrlich. *Dtsch. Chem. Ges.* 1909, 42: p.17).

Em 1977, **Peter Gund** atualizou a definição: "a set of structural features in a molecule that is recognized at a receptor site and is responsible for that molecule's biological activity"
(Gund. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 1977, 5: pp 117–143).

IUPAC: "an ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target and to trigger (or block) its biological response".

Barreiro & **Fraga**: **É o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais, necessários ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor e, portanto, para o efeito farmacológico desejado**. Farmacóforo não é uma molécula real, nem associações de grupos funcionais; ao contrário, é um conceito abstrato que representa as diferentes capacidades de interações moleculares de um grupo de compostos com o sítio receptor. O farmacóforo pode ser considerado como a "*parte*" molecular do fármaco essencial à atividade desejada.

Composto-protótipo

“ O composto-protótipo é o primeiro derivado puro, identificado em uma série congênere de novas substâncias, bioensaiadas em modelos animais padronizados, relacionados à patologia a ser tratada ”