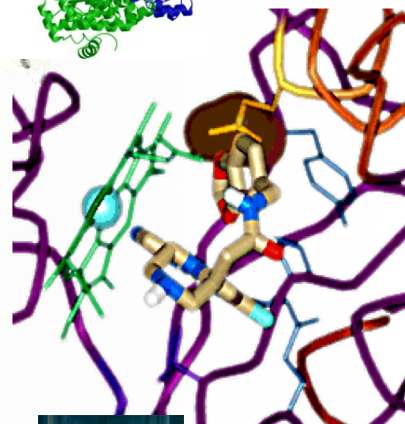
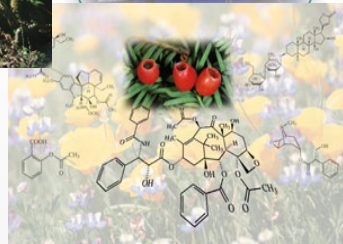
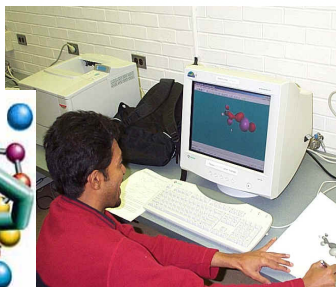
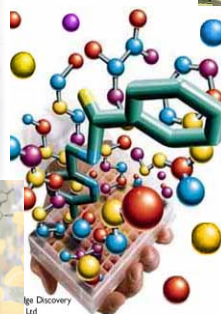




Química Farmacêutica I



Profa. Dra Mônica Tallarico Pupo
mtpupo@fcfrp.usp.br

Docentes

Profa. Dra. Mônica Tallarico Pupo

Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Profa. Dra. Ivone Carvalho

Prof. Dr. Carlos H. Tomich P. Da Silva

Disciplina Semestral – 4 créditos

2ª feira – 8:00-10:00h (anf. 4)

4ª feira – 8:00-10:00h (anf. 4)

Laboratórios de Pesquisa e de Aula Prática:

Bloco M – 1º Andar

Sala e lab. Prof. Flávio: Bloco S

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)

elaborada por: C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, R. Imhof, P. Lindberg e L. Mitscher

Dessa forma a **Química Medicinal**, segundo a divisão científica de MD da SBQ, pode ser assim racionalizada:

- (i) planejamento racional de biomoléculas;
- (ii) síntese. Isolamento de produtos naturais;
- (iii) identificação e elucidação estrutural;
- (iv) determinação de parâmetros físico-químicos e estruturais;
- (v) determinação da atividade farmacológica;
- (vi) estudo das interações ao nível molecular;
- (vii) estudo das relações entre estrutura química e atividade farmacológica.

Química Farmacêutica I e II FCFRP-USP

OBJETIVOS

Estudar as propriedades estruturais de fármacos. Fornecer conhecimentos teóricos para entendimento de relação entre a estrutura química e a atividade biológica de fármacos, observada em diversas classes terapêuticas; bem como noções de planejamento de fármacos.

Estratégia: Os fármacos serão estudados sob os aspectos de nomenclatura, estrutura química, propriedades eletrônicas, estéricas e hidrofóbicas, mecanismo de ação molecular, modificações moleculares relacionadas à alteração da atividade biológica, transformações químicas e metabólicas que interferem na ação terapêutica e eliminação dos fármacos

PROGRAMA QUÍMICA FARMACÊUTICA I

PROGRAMA TEÓRICO

- 1- Definição e importância da Química Farmacêutica e Medicinal**
- 2- Fatores estereoquímicos e reconhecimento molecular**
- 3- Forças de Interação Fármaco-receptor**
- 4- Fundamentos do metabolismo de Fármacos**
- 5- Estratégias do Planejamento de Fármacos**
- 6- Bioisoterismo**
- 7- Latenciação de Fármacos**

PROGRAMA TEÓRICO

8- Estudo de Relação Estrutura-atividade, planejamento e mecanismo de ação molecular das seguintes classes terapêuticas:

- a. Sistema Nervoso Autônomo**
- b. Sistema Nervoso Central: ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos**
- c. Analgésicos opióides**
- d. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina**
- e. Anti-histamínicos (Receptores H1 e H2)**
- f. Anti-inflamatórios**
- g. Hipolipêmicos**

Bibliografia

1. WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Ed, Academic Press, London, 2008.
2. D. A. WILLIAMS; T. L. LEMKE (eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, , 6th Ed, 2008. / 7th Ed. 2013
3. E. J. BARREIRO, C. A. M. FRAGA - Química Medicinal – As Bases Moleculares da Ação de Fármacos, 2^a Ed., Artmed, Porto Alegre, 2008. 3^a Ed. 2015
4. G. L. PATRICK – An Introduction to Medicinal Chemistry. Eds, Oxford University Press, New York, 3rd, 2005 / 4th, 2009 / 5th, 2013.
5. R. B. SILVERMAN – The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions. Academic Press, San Diego, 2000.
6. G. THOMAS (ed) – Medicinal Chemistry – An introduction. John Wiley & Sons, Chichester, 2000.
7. J. N. DELGADO e W. A. REMERS - Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10^a. Ed., J. B. Lippincott, New York, 1998.
8. A. GRINGAUZ – Introduction to Medicinal Chemistry. Drugs: How Drugs Act and Why, VCH Pub, New York, 1997.
9. M. E. WOLF (ed) – Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.1 (Principles and Practice), John Wiley & Sons, New York, 1995.
10. C. R. GANELLIN, S. M. ROBBERS (eds) – Medicinal Chemistry – The role of organic chemistry in drug research, 2nd. ed., Academic Press, Cambridge, 1993.
11. CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. – Introdução a Modelagem molecular de fármacos no curso experimental de Química Farmacêutica, Química Nova , 2003, 26 (3), 428-438.
12. CARVALHO, I.; BORGES, A D. L.; BERNARDES, L. S. C. Medicinal Chemistry and Molecular Modeling: An Integration to Teach Drug Structure-Activity Relationship and the Molecular Basis of Drugs Action, Journal of Chemical Education, 2005, 82 (4), 588-596.

PROGRAMA QUÍMICA FARMACÊUTICA II

PROGRAMA TEÓRICO

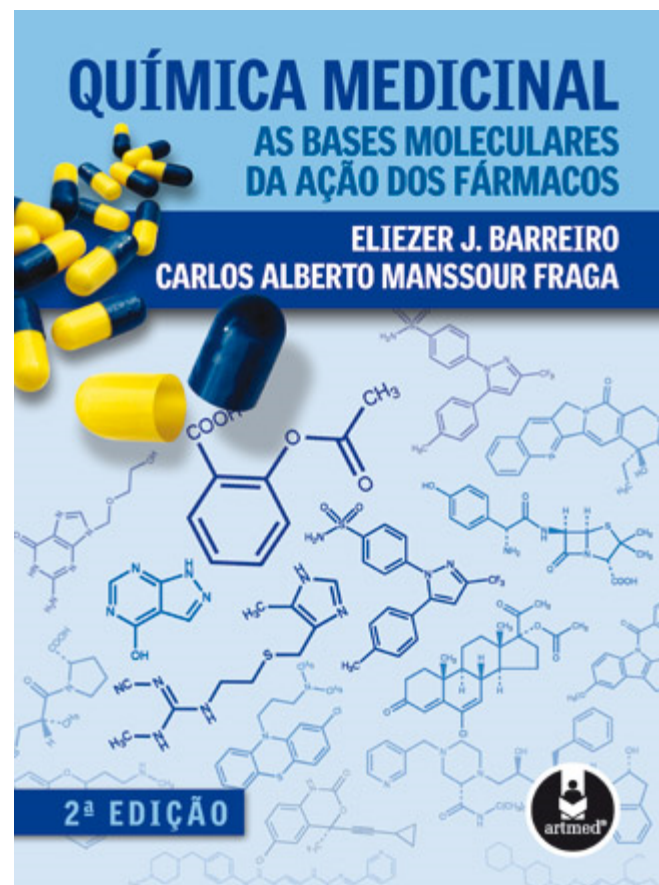
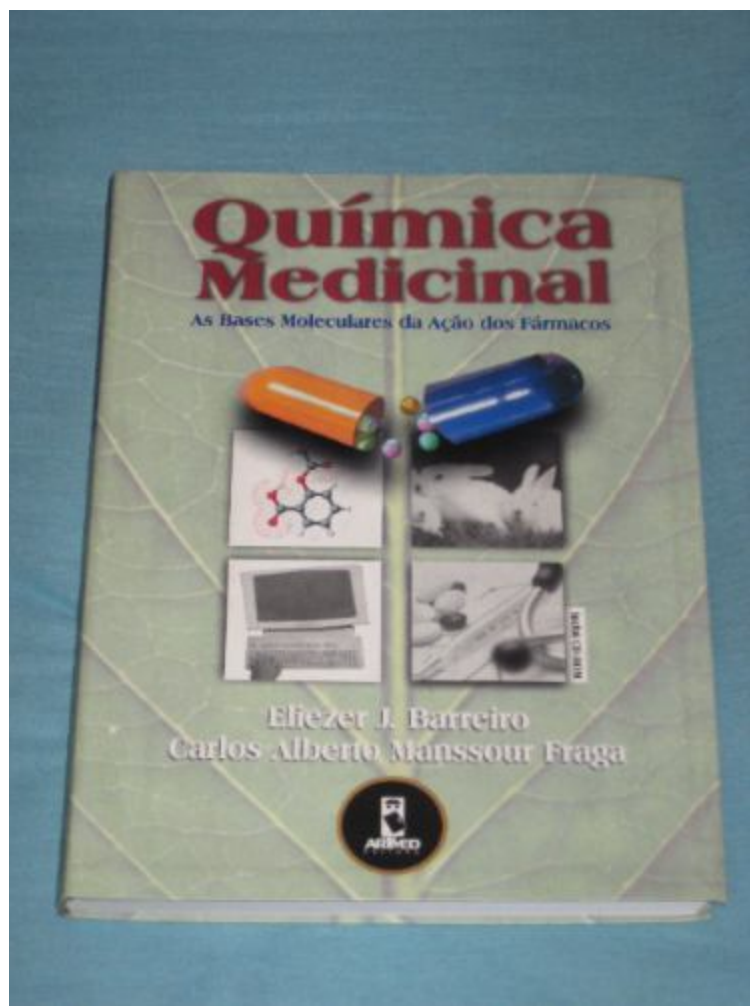
- 1- Modelagem molecular de fármacos e seus alvos biológicos.
- 2- Estudo de Relação Estrutura-atividade, planejamento e mecanismo de ação molecular das seguintes classes terapêuticas:
 - a. Antimaláricos.
 - b. Antibióticos.
 - c. Antivirais.
 - d. Antineoplásicos.

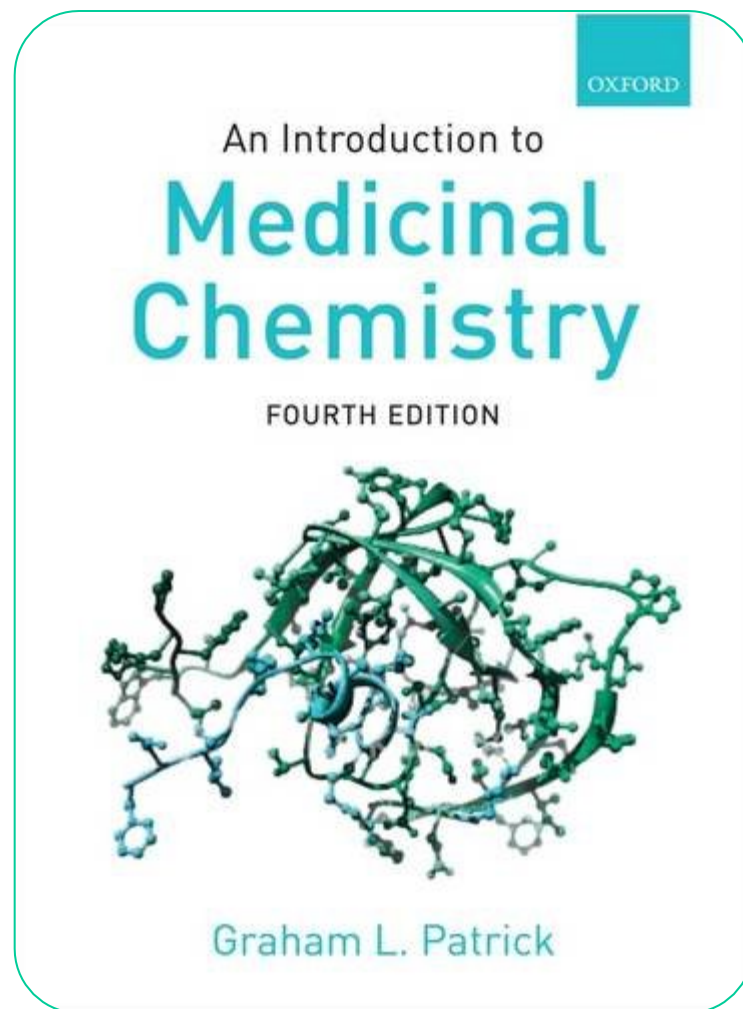
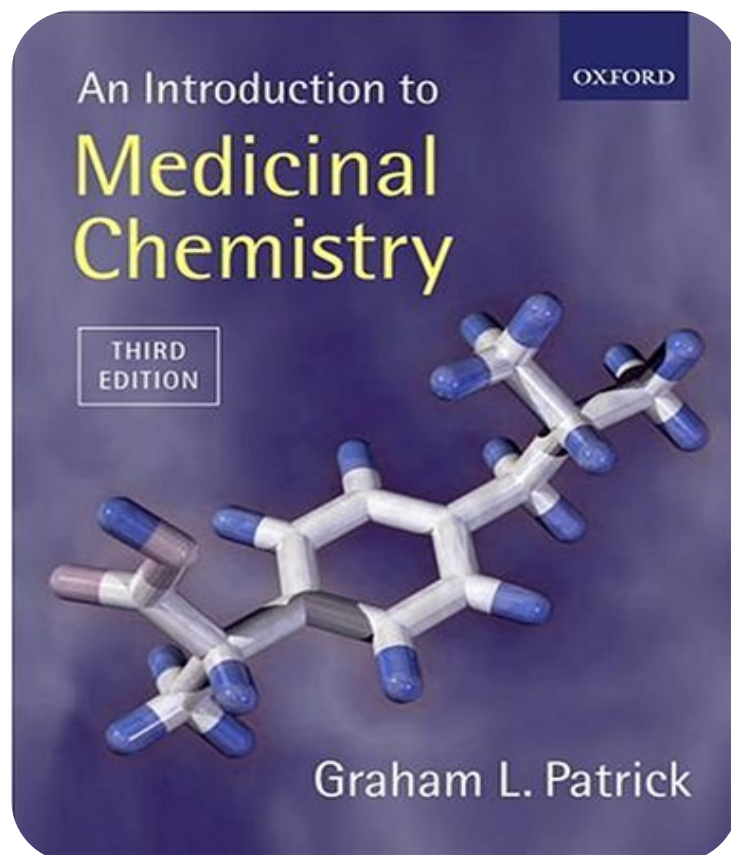
PROGRAMA PRÁTICO

- 1- Introdução à modelagem molecular visando:
 - a) Visualização e predição da estrutura de fármacos e biomoléculas.
 - b) Análise conformacional.
 - c) Comparação de fármacos por sobreposição estrutural e química.
- 2- Medida das propriedades físico-químicas: eletrônicas, estéricas e hidrofóbicas.
- 3- Análise das interações complementares entre fármacos e alvos biológicos, obtidos pelo PDB (“Protein Data Bank”).
- 4- Identificação de grupos farmacofóricos

Bibliografia

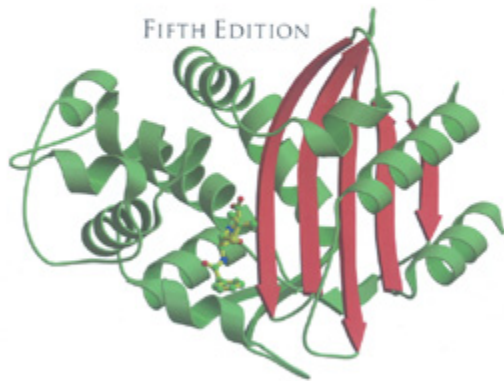
1. WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, 3th Ed, Academic Press, London, 2008.
2. D. A. WILLIAMS; T. L. LEMKE (eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6a Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2008.
3. E. J. BARREIRO, C. A. M. FRAGA - Química Medicinal – As Bases Moleculares da Ação de Fármacos, 2º Ed., Artmed, Porto Alegre, 2008.
4. G. L. PATRICK – An Introduction to Medicinal Chemistry. 3th Ed, Oxford University Press, New York, 2005 e 2008.
5. R. B. SILVERMAN – The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions. Academic Press, San Diego, 2000.
6. G. THOMAS (ed) – Medicinal Chemistry – An introduction. John Wiley & Sons, Chichester, 2000.
7. J. N. DELGADO e W. A. REMERS - Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10ª. Ed., J. B. Lippincott, New York, 1998.
8. A. GRINGAUZ – Introduction to Medicinal Chemistry. Drugs: How Drugs Act and Why, VCH Pub, New York, 1997.
9. M. E. WOLF (ed) – Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.1 (Principles and Practice), John Wiley & Sons, New York, 1995.
10. C. R. GANELLIN, S. M. ROBBERS (eds) – Medicinal Chemistry – The role of organic chemistry in drug research, 2nd. ed., Academic Press, Cambridge, 1993.
11. CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. – Introdução a Modelagem molecular de fármacos no curso experimental de Química Farmacêutica, Química Nova, 2003, 26 (3), 428-438.
12. CARVALHO, I.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. Medicinal Chemistry and Molecular Modeling: An Integration to Teach Drug Structure-Activity Relationship and the Molecular Basis of Drugs Action, Journal of Chemical Education, 2005, 82 (4), 588-596.





FOYE'S PRINCIPLES OF
Medicinal Chemistry

FIFTH EDITION



David A. Williams • Thomas L. Lemke

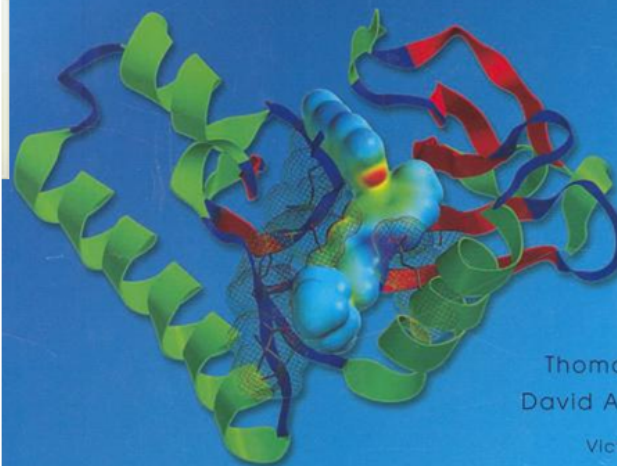


LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

FOYE'S PRINCIPLES OF

**MEDICINAL
CHEMISTRY**

SIXTH EDITION



Thomas L. LEMKE
David A. WILLIAMS

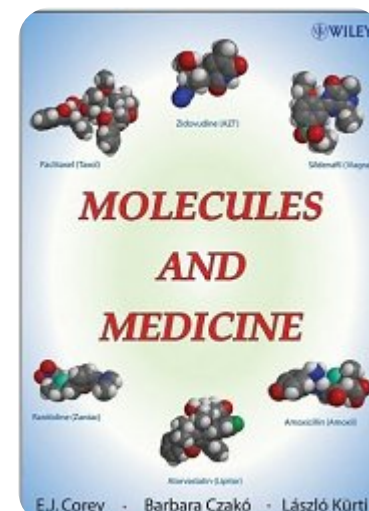
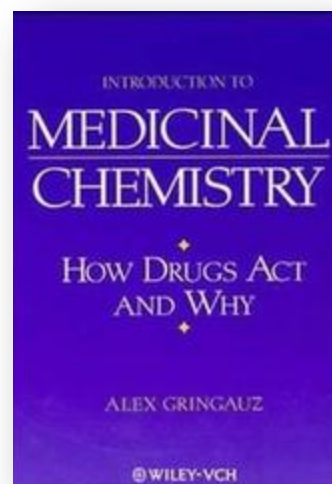
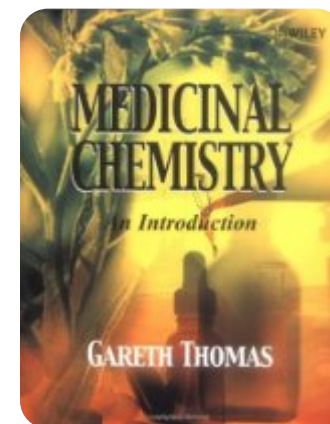
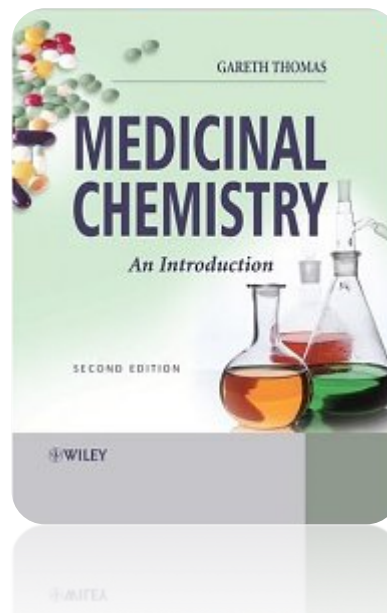
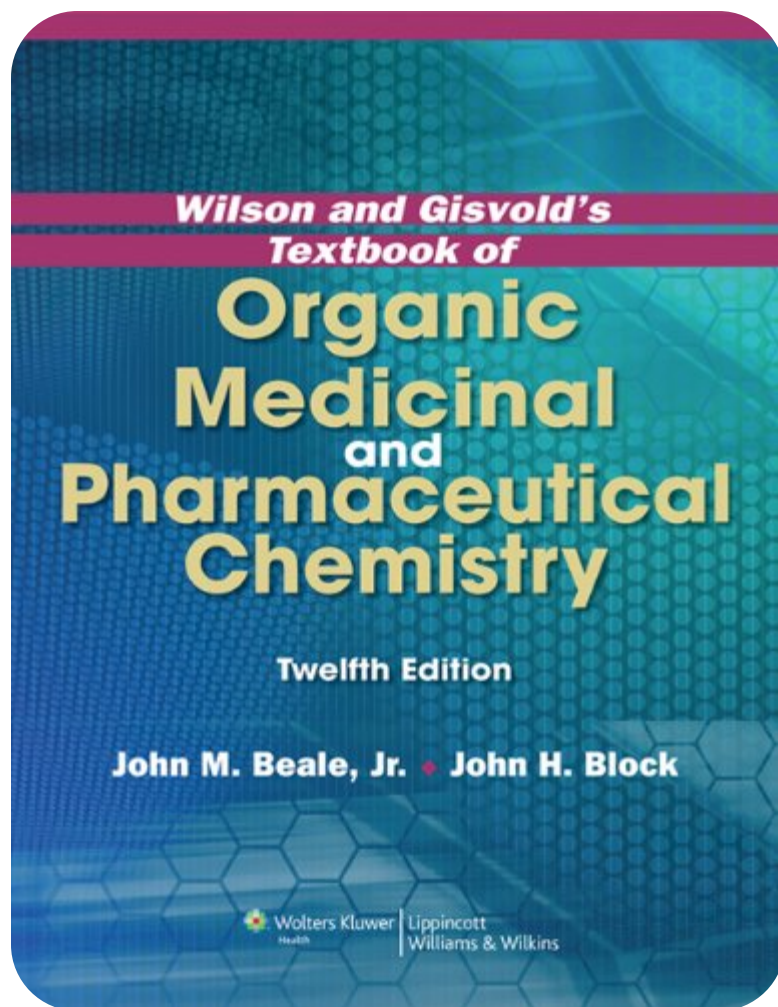
Victoria F. ROCHE
S. William ZITO

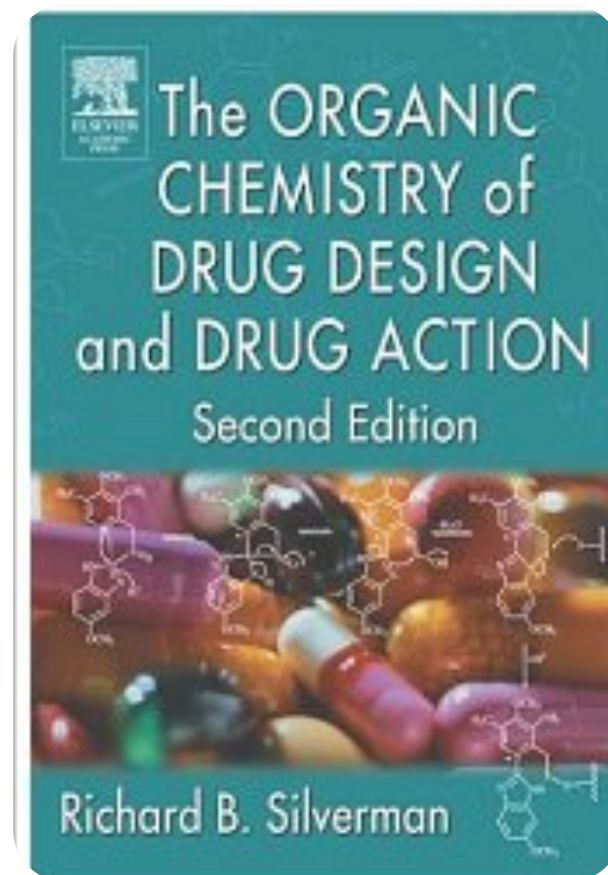
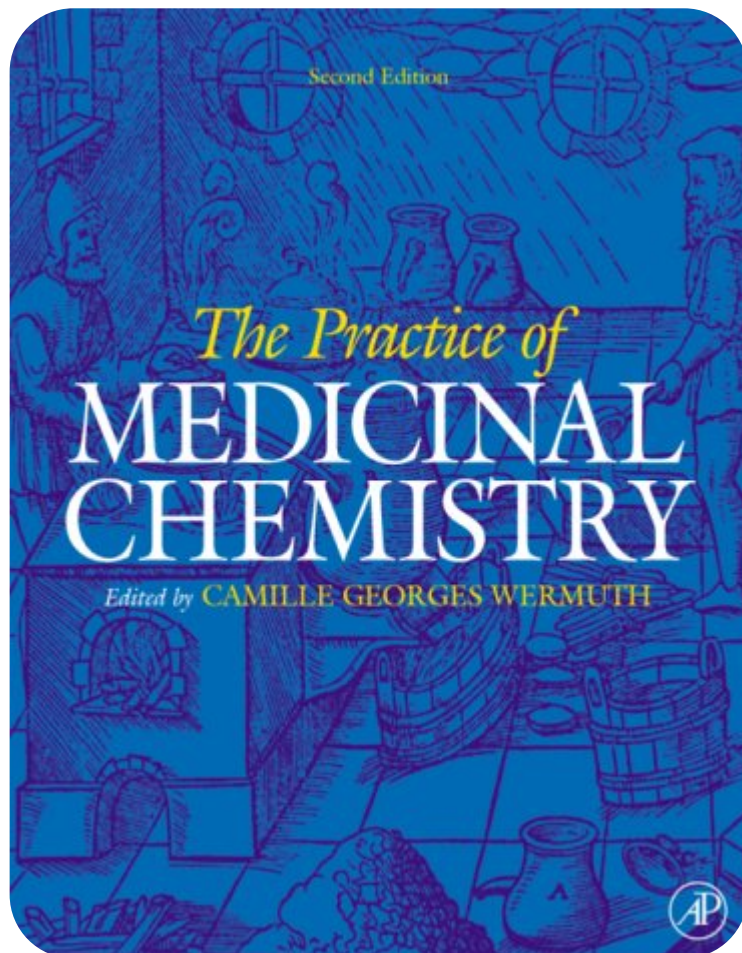


Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

thePoint





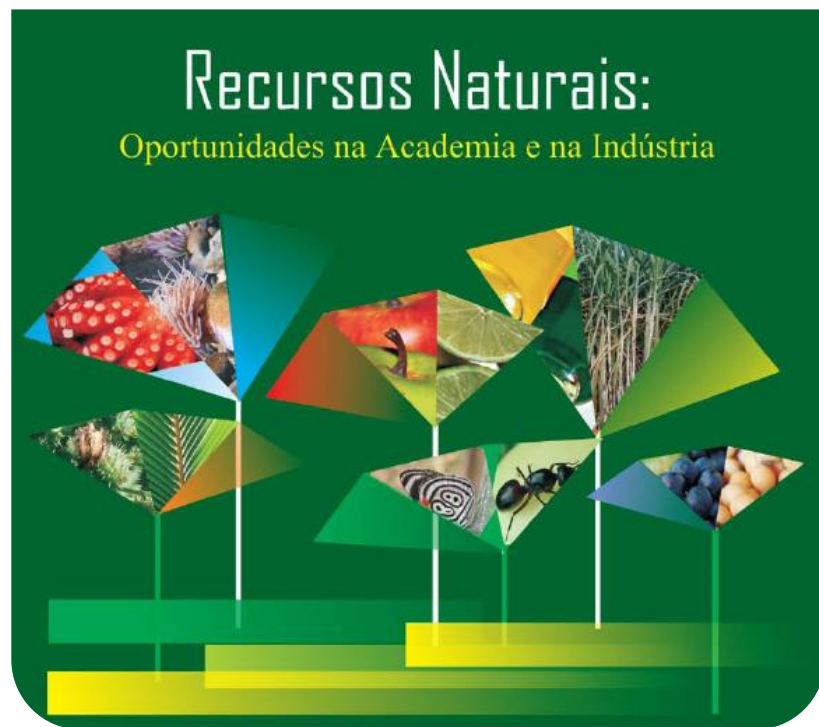
química nova

Órgão de divulgação da Sociedade Brasileira de Química

ISSN: 0100-4042

ISSN: 1678-7064 on line

Volume 32, Número 3, 2009



www.s bq.org.br

Outros periódicos:

Journal of Medicinal Chemistry
Bioorganic & Med. Chem.
Bioorg. Med. Chem. Lett.
Curr. Med. Chem.
Mini Rev. Med. Chem.
etc

Cronograma

Data	Objetivo da Aula	Conteúdos	Turma	Professor Ministrante	Atividade Didática*	CH
26/02		Definição e importância da Química Farmacêutica e Medicinal	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica	2 H
28/02	ARM*	Fatores estereoquímicos e reconhecimento molecular	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
05/03	ARM*	Forças de Interação Fármaco-receptor	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
07/03	ARM*	Propriedades físico-químicas de fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
12/03	EDF*	Estratégias de Planejamento de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
14/03	EDF*	Bioisoterismo	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
19/03	ARM*	Fundamentos do metabolismo de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
21/03	ARM*	Fundamentos do metabolismo de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
26 a 31/03 SEMANA SANTA - NÃO HAVERÁ AULA						
02/04	EDF*	Latenciação de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
04/04	EDF*	Latenciação de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
09/04	EDF*	Latenciação de Fármacos	Teórica	Prof. Flavio	Aula Teórica	2 H
11/04	Objetivo da Aula: Compreender a relação estrutura-atividade (REA) e mecanismo de ação (MA) molecular de fármacos da classe. Compreender as propriedades estruturais, físico-químicas e de reatividade química de fármacos necessários para atividade biológica, reconhecimento molecular e metabolismo de fármacos					
16/04	REA e MA *	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica	2 H
18/04	REA e MA *	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica	2 H
23/04	REA e MA *	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica	2 H

Cronograma

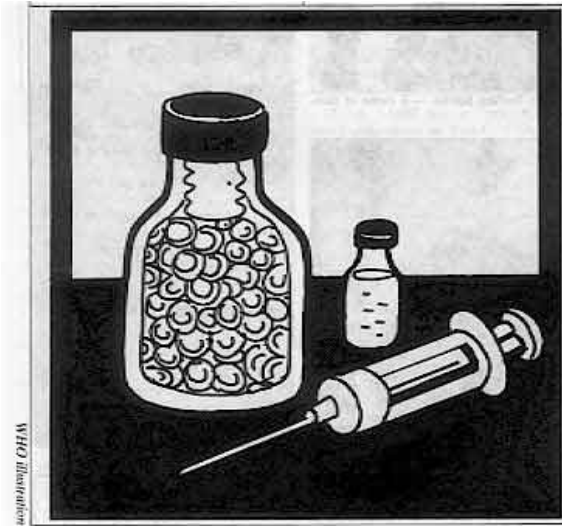
Data	Objetivo da Aula	Conteúdos	Turma	Professor Ministrante	Atividade Didática*	CH
25/04	REA e MA *	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica	2 H
30/04 RECESSO ESCOLAR - NÃO HAVERÁ AULA						
02/05	REA e MA *	Analgésicos opióides	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
07/05	REA e MA *	Analgésicos opióides	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
09/05	REA e MA *	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
14/05	REA e MA *	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
16/05	REA e MA *	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
21 A 24/05 - Reunião Anual da SBQ - NÃO HAVERÁ AULA						
28/05		PROVA 2	Teórica	Prof ^a . Mônica	Prova	2 H
30/05	REA e MA *	Anti-histamínicos: Antagonistas do Receptor H-1	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
04/06	REA e MA *	Anti-histamínicos: Antagonistas do Receptor H-2	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
06/06	REA e MA *	Anti-inflamatórios	Teórica	Prof ^a . Mônica	Exercícios	2 H
11/06	REA e MA *	Anti-inflamatórios	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
13/06	REA e MA *	Hipolipêmicos	Teórica	Prof ^a . Mônica	Exercícios	2 H
13/06	REA e MA *	Hipolipêmicos	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
20/06	REA e MA *	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina	Teórica	Prof ^a . Mônica	Aula Teórica/ Exercícios	2 H
25/06		PROVA 3		Prof ^a . Mônica	Prova	2 H

Objetivo da Aula: Compreender a relação estrutura-atividade (REA) e mecanismo de ação (MA) molecular dos fármacos da classe, compreender as propriedades estruturais, físico-químicas e de reatividade química dos fármacos necessárias para atividade biológica, reconhecimento molecular e metabolismo de fármacos. Compreender as estratégias de desenvolvimento de fármacos (EDP).

Material didático:

- **Capítulos de livros;**
- **Artigos científicos (*Química Nova* e outros);**
- **Slides;**
- **Exercícios;**
- **Moodle**

Droga X Fármaco



Dose efetiva x dose tóxica
Índice terapêutico

Química Medicinal envolve 3 etapas fundamentais

Etapas da descoberta

Identificação e produção de novas substâncias ativas (“lead compounds”)

Etapas da otimização

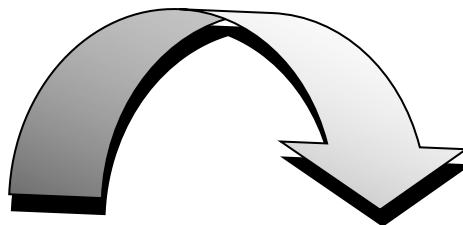
- **Modificações sintéticas na estrutura protótipo para aumentar potência, seletividade e diminuir toxicidade.**
- **Estabelecimento e análise das relações entre estrutura e atividade**

Etapas do desenvolvimento

- **Otimização da rota sintética para obtenção em larga escala**
- **Modificação das propriedades farmacocinéticas e farmacêuticas para adequação ao uso clínico**

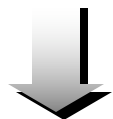
Química medicinal

**Modificações químicas
de pequenas moléculas**

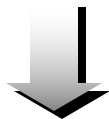


**Estudos de interação entre
as moléculas ativas e seus
alvos macromoleculares**

Síntese orgânica
Técnicas cromatográficas
Identificação estrutural



Micromoléculas



Ferramentas computacionais

Modelagem molecular,
QSAR, QSAR-3D



Biologia molecular
Engenharia genética
Determinação da estrutura 3D



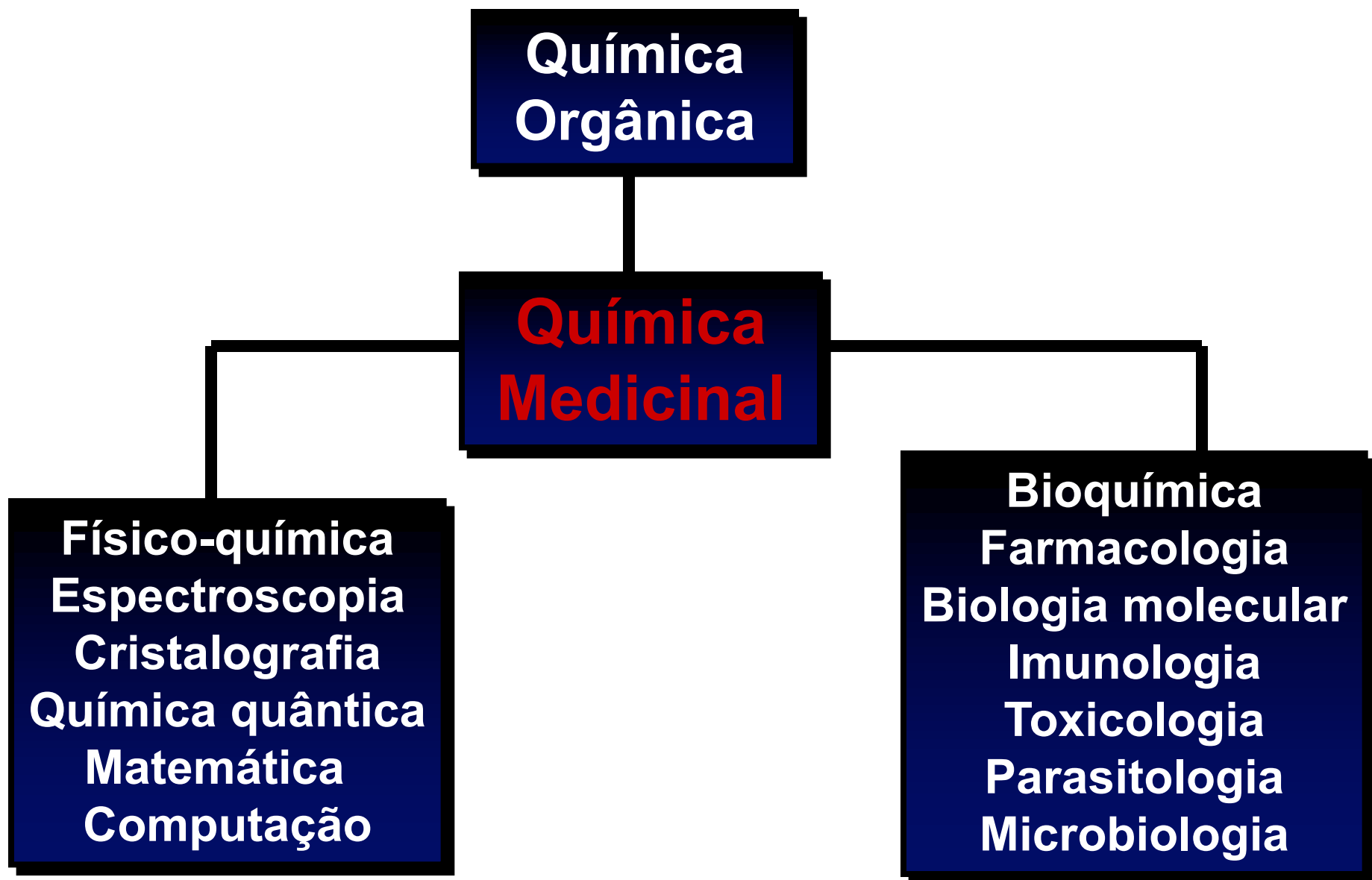
Alvos
macromoleculares



Enzimas
ácidos nucleicos
receptores

Desenho de novas substâncias ativas com
características melhoradas com base nos resultados
de estudos de modelagem ligante-receptor

Química medicinal, uma ciência interdisciplinar ...



FÁRMACO

Propriedades
ácido-base

Coeficiente
de partição

Forças envolvidas
na interação
fármaco-receptor

Fatores estruturais

- isomeria geométrica
- flexibilidade conformacional
- isomeria óptica

Distribuição

- via de administração
- ligação a proteínas
- deposição nos tecidos
 - metabolismo
 - excreção
- ligação ao receptor

DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Receptor

- estrutura 3D
- ensaios biológicos
- estrutura 3D de complexos

RECEPTOR

FERRAMENTAS

Técnicas computacionais

- Modelagem molecular
- Docking / building
- Bancos de dados

Aspectos teóricos

- QSAR

Química combinatória

Biologia molecular

Bioisosterismo

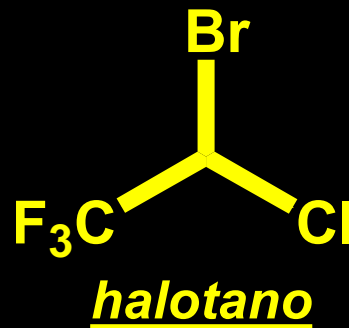
Latenciação de
fármacos

ASPECTOS GERAIS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

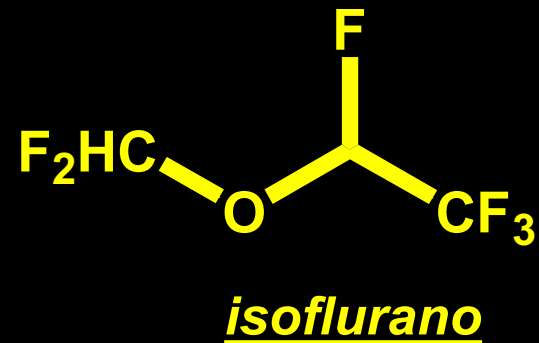
Fármacos estruturalmente INESPECÍFICOS

Dependem apenas de suas propriedades físico-químicas para promover o efeito biológico

ANESTÉSICOS GERAIS



Coef. part. (óleo/gás): 224,0



90,8

*Mec. ação: complexação com
macromoléculas da biofase
(interações de Van der Waals)*

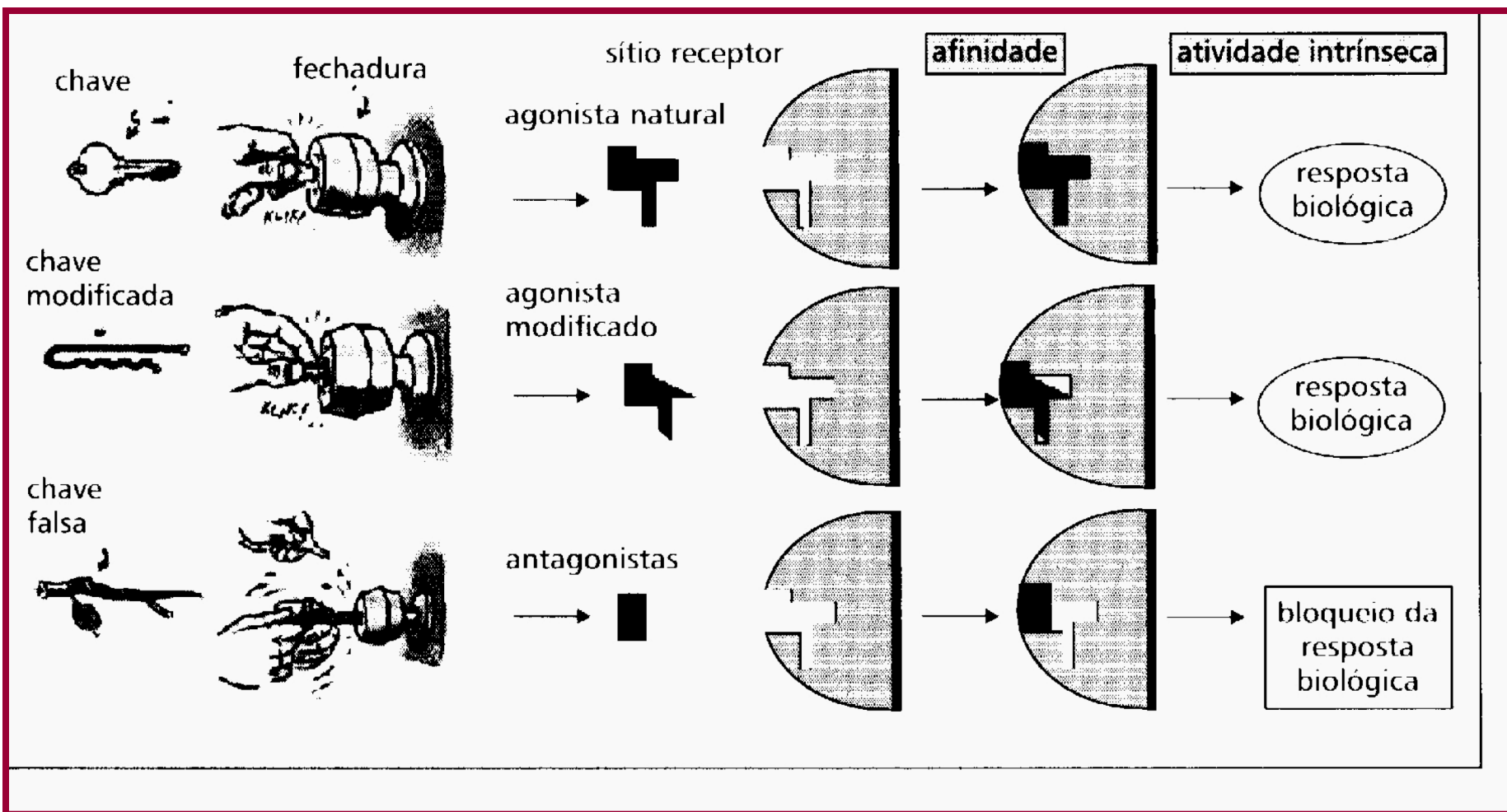
Fármacos estruturalmente ESPECÍFICOS

Compreendem a maioria dos fármacos

O efeito biológico deve-se à interação específica com determinada biomacromolécula (RECEPTOR)

Modelo CHAVE-FECHADURA

Modelo chave-fechadura e reconhecimento ligante / receptor



**Modificações
estruturais**



**Alteração nas
propriedades
físico-químicas**



**Alteração no
mecanismo
de ação**



pentobarbital

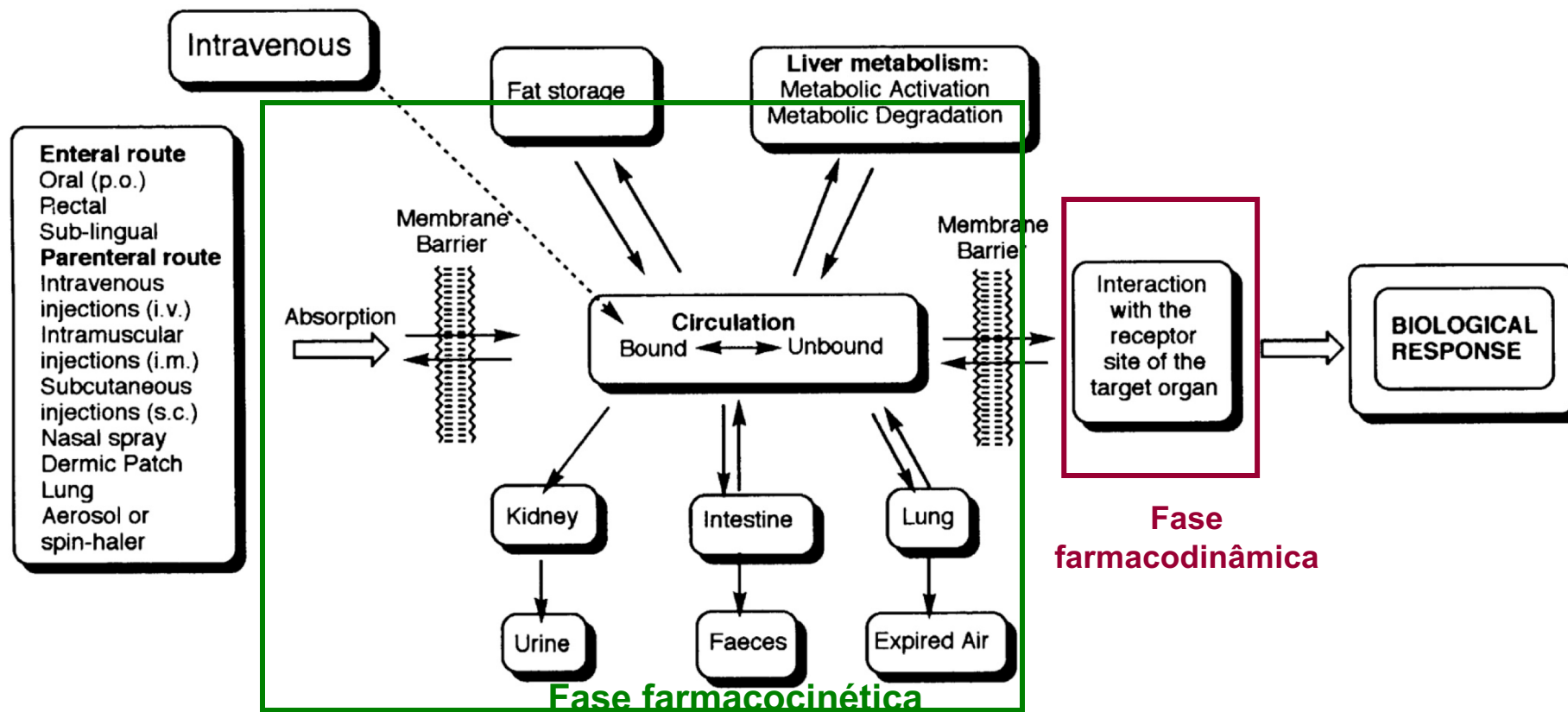
**receptor GABA
ionofórico**



tiopental

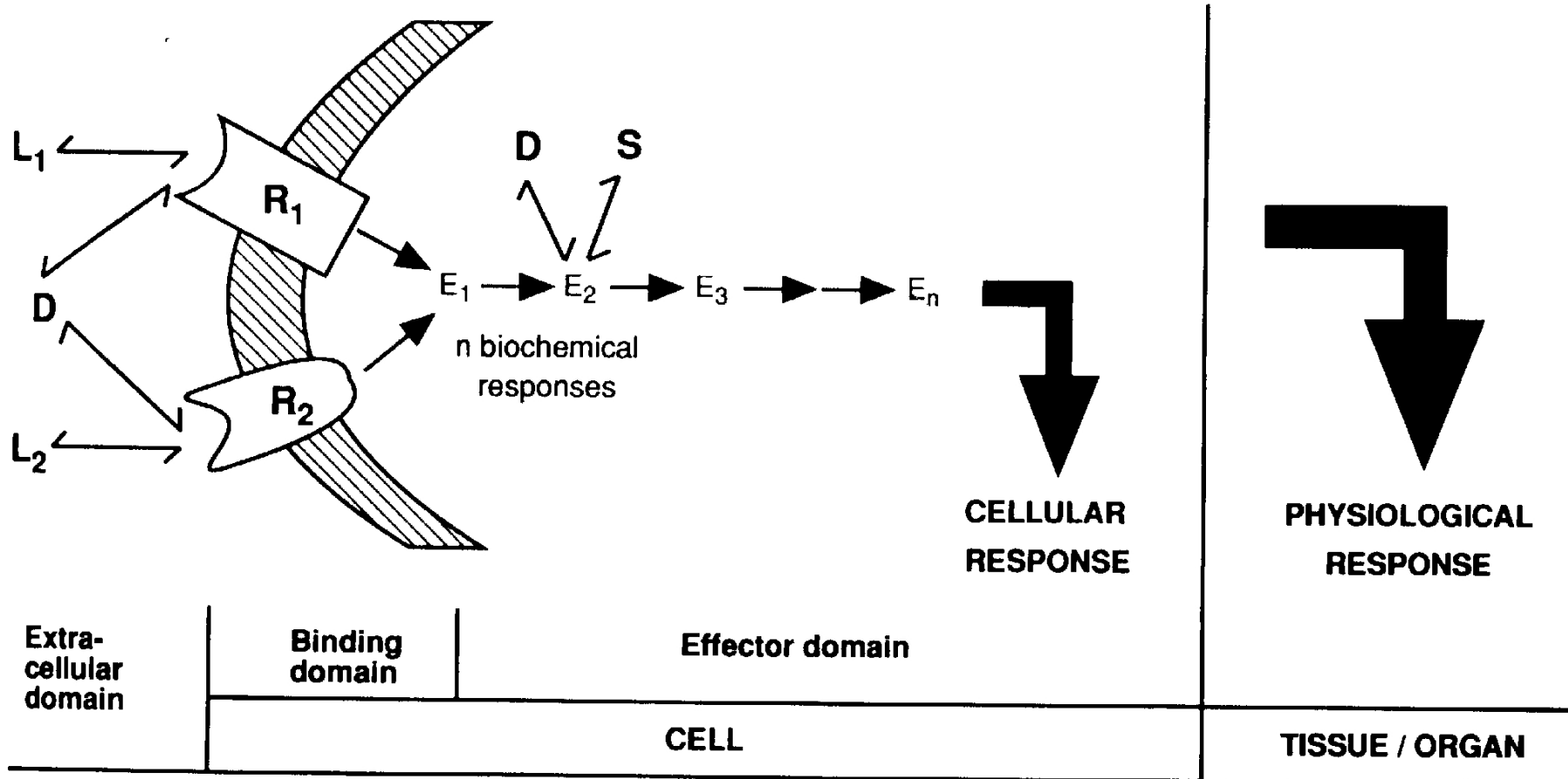
**ação anestésica
inespecífica**

A viagem dos fármacos...



Fase farmacodinâmica

Da interação com receptor à resposta biológica...



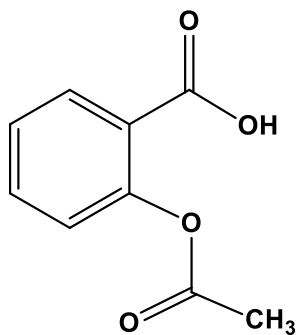
Fase farmacodinâmica

FÁRMACO

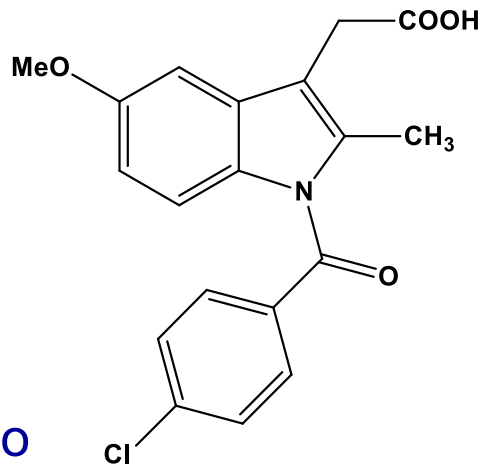


**Sítio de ação
no sistema biológico**

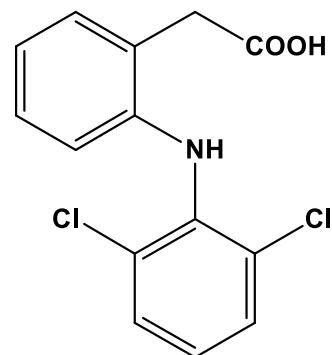
***Forças
intermoleculares***



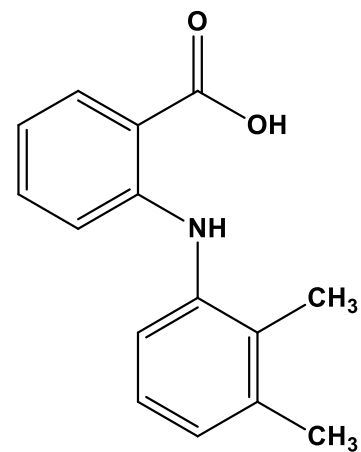
Ác. acetilsalicílico



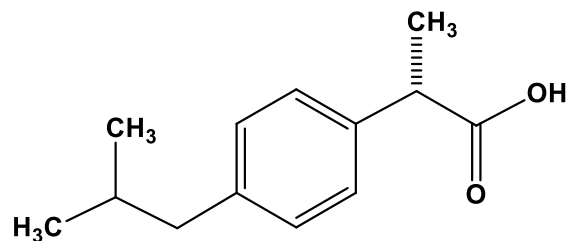
indometacina



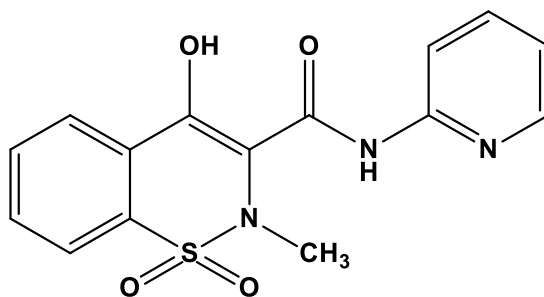
diclofenaco



Ác. mefenâmico



ibuprofeno



piroxicam

fosfolípidos de
membrana celular

fosfolipase

Interleucina aumenta
a atividade

ácido araquidônico

ciclooxigenase
(prostaglandina endoperóxido sintase)

Alvo para AINS

instáveis

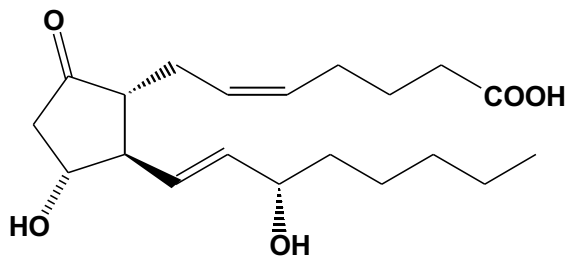
PGG₂

PGH₂

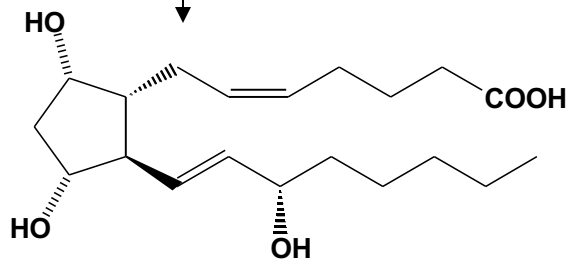
PG endoperóxido
isomerase

PG endoperóxido
redutase

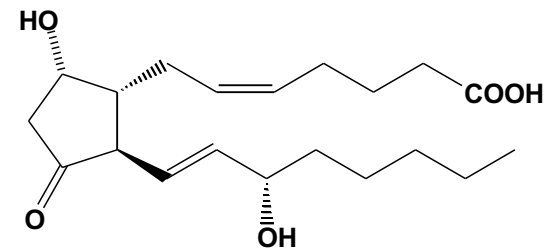
Glutathione S-transferase



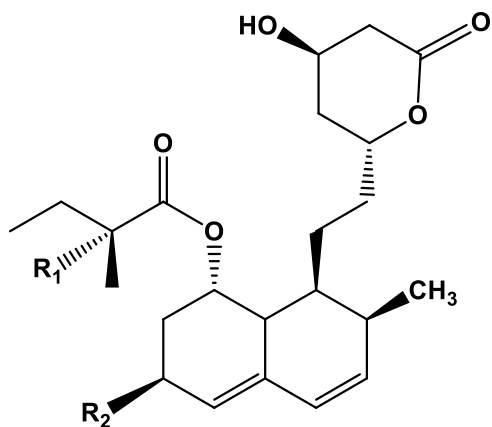
PGE₂



PGF_{2α}

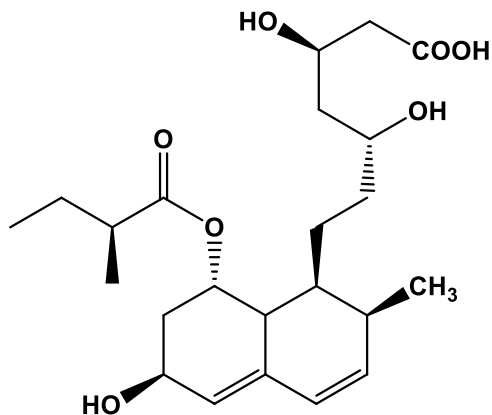


PGD₂

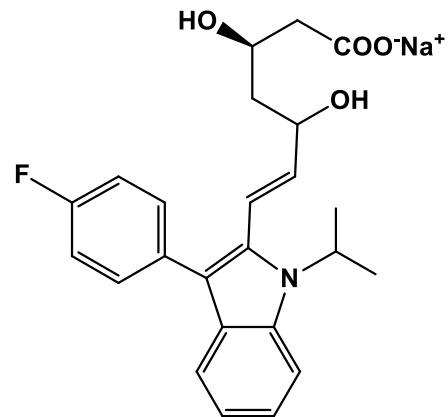


Lovastatina $R_1=H$; $R_2=CH_3$

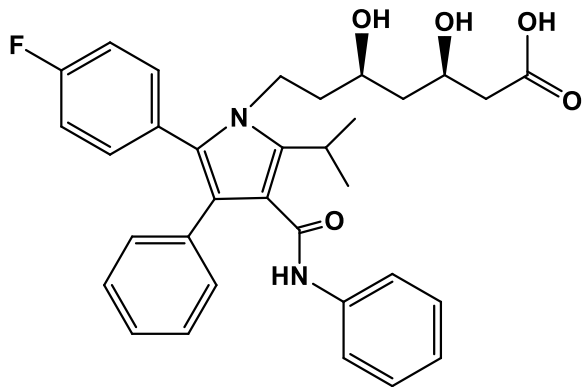
Sinvastatina $R_1=R_2=CH_3$



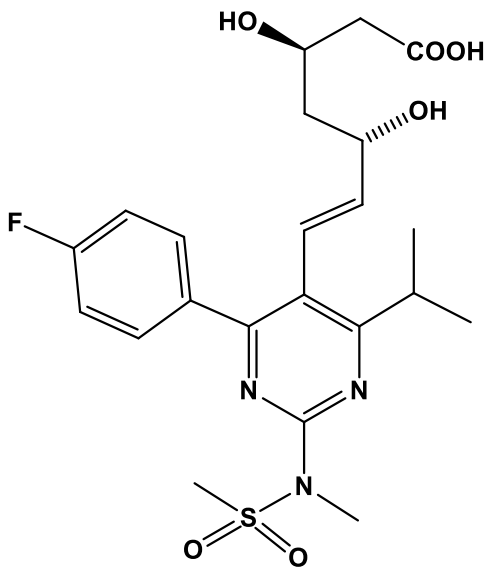
Pravastatina



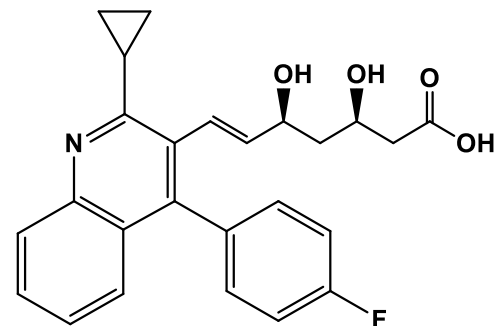
Fluvastatina



Atorvastatina

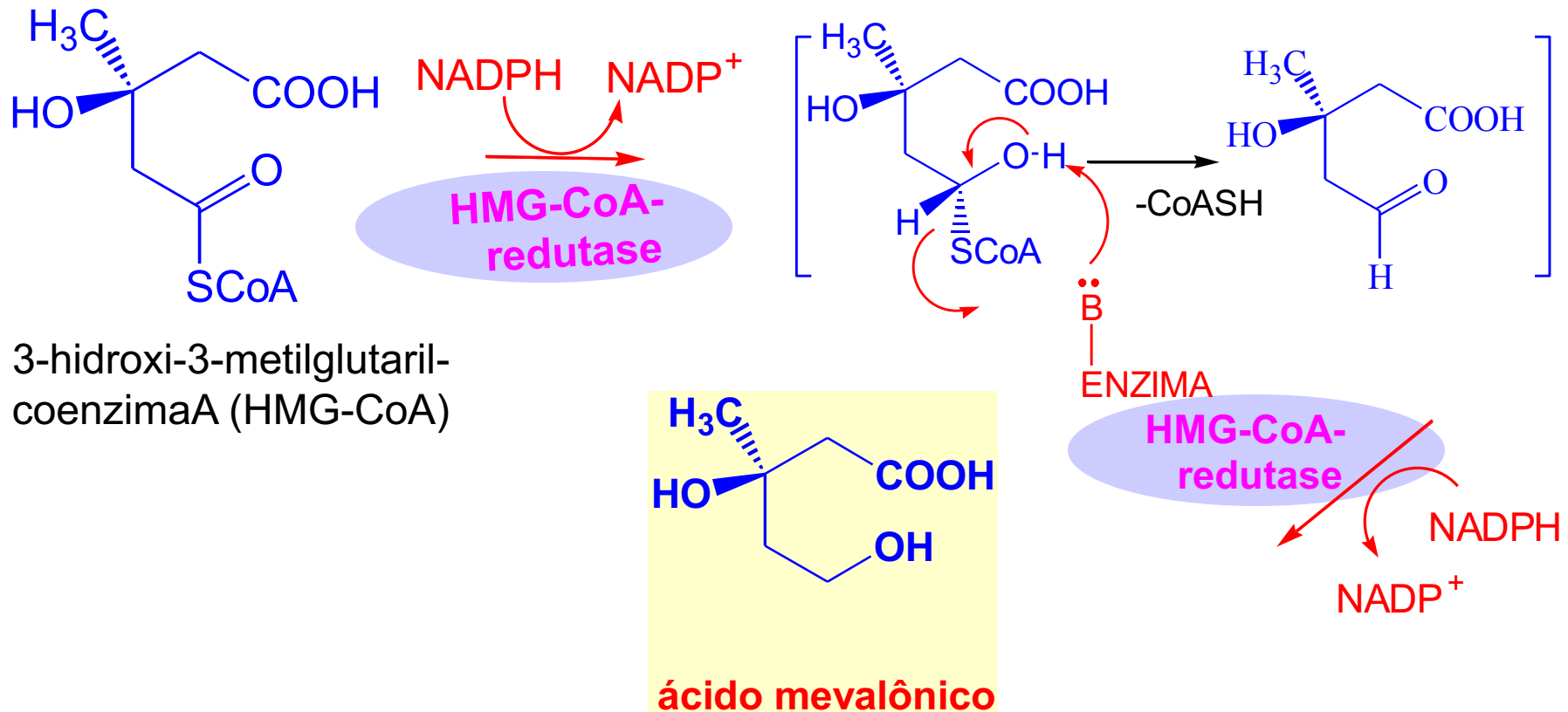
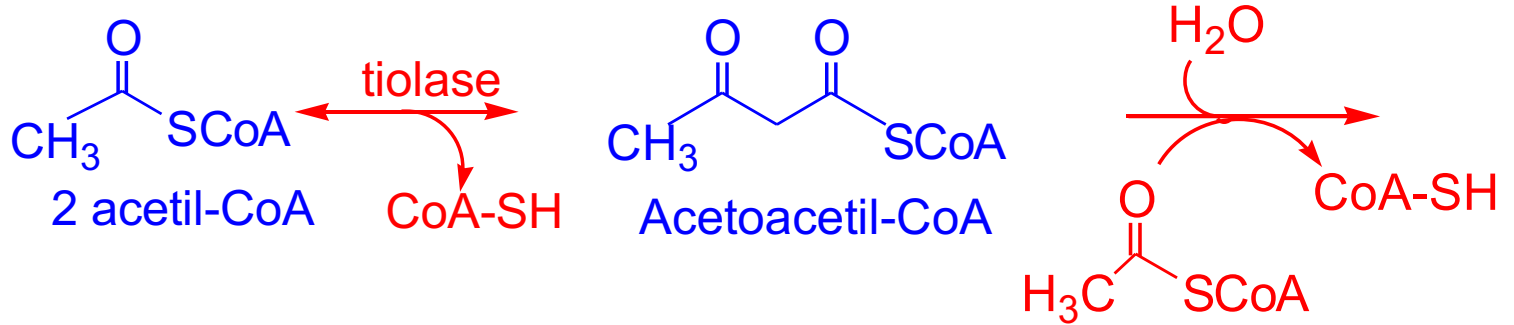


Rosuvastatina

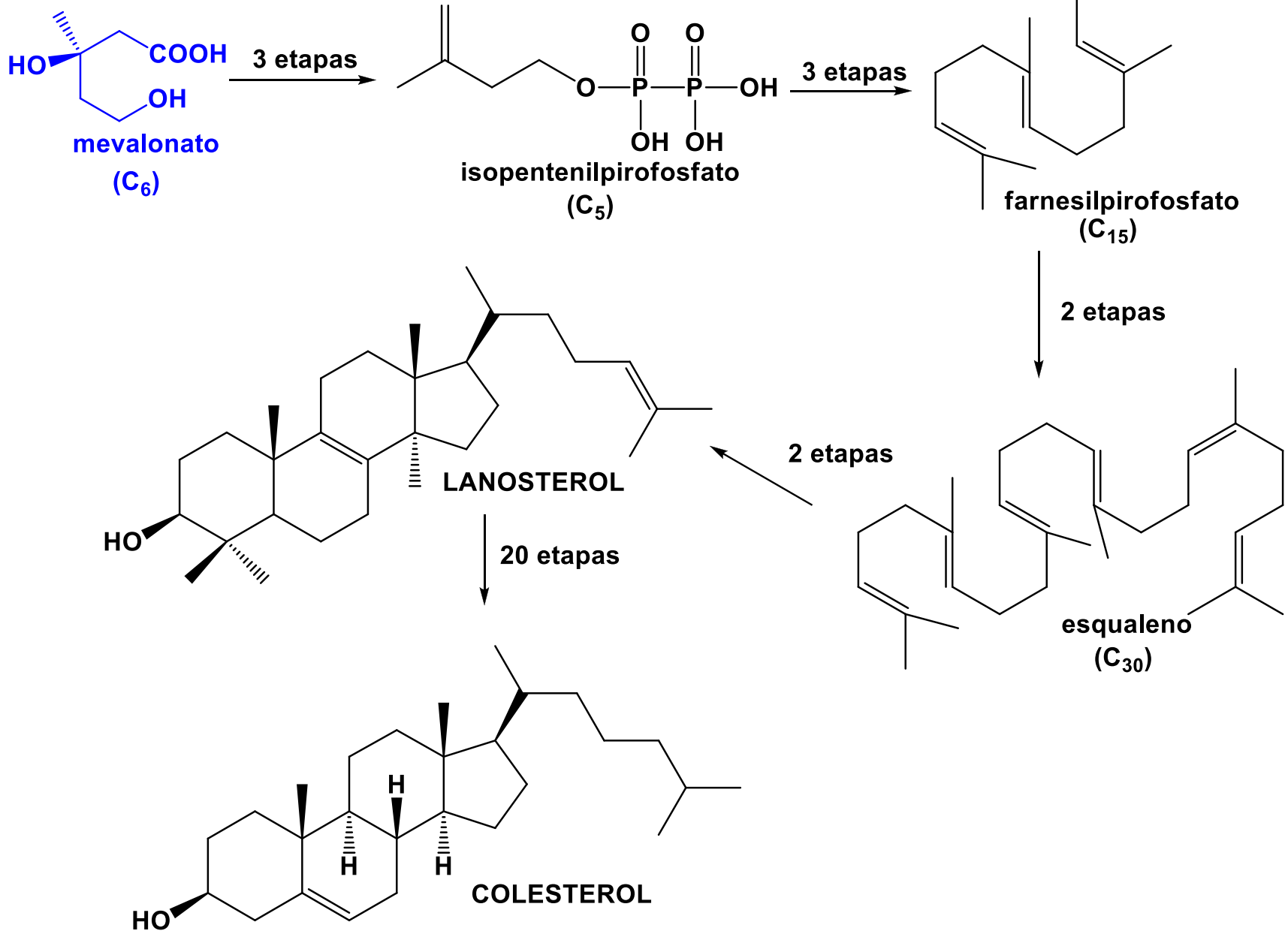


Pitavastatina

Etapa inicial de formação de ácido mevalônico



Formação de colesterol

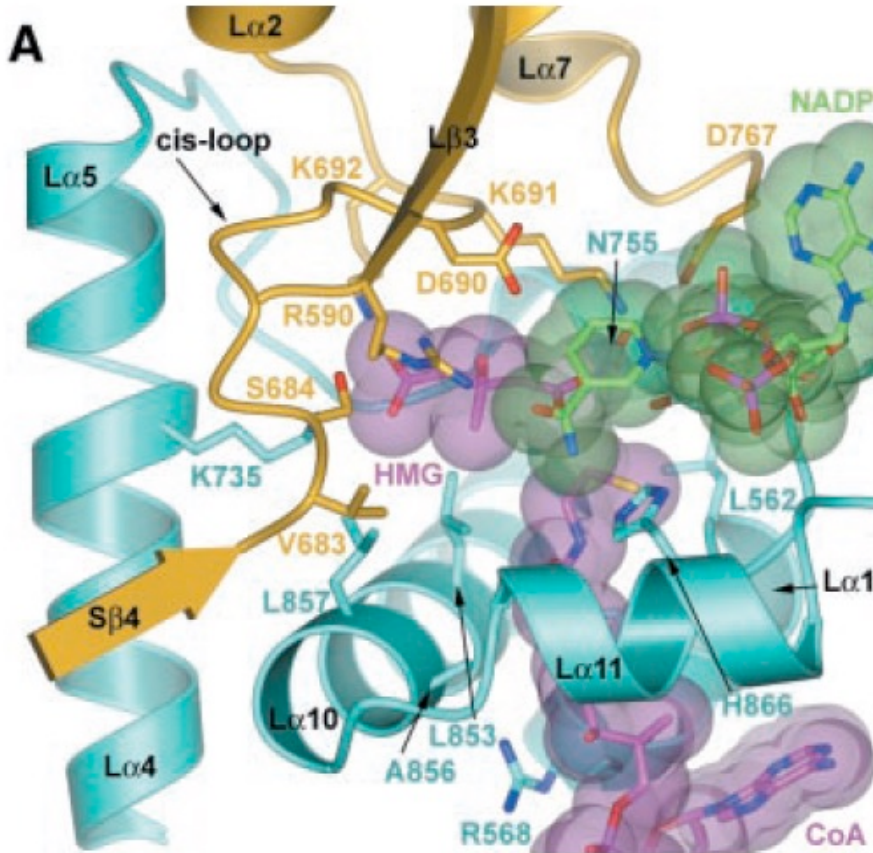


Estatinas exploram a flexibilidade conformacional da HMGR (COOH term)

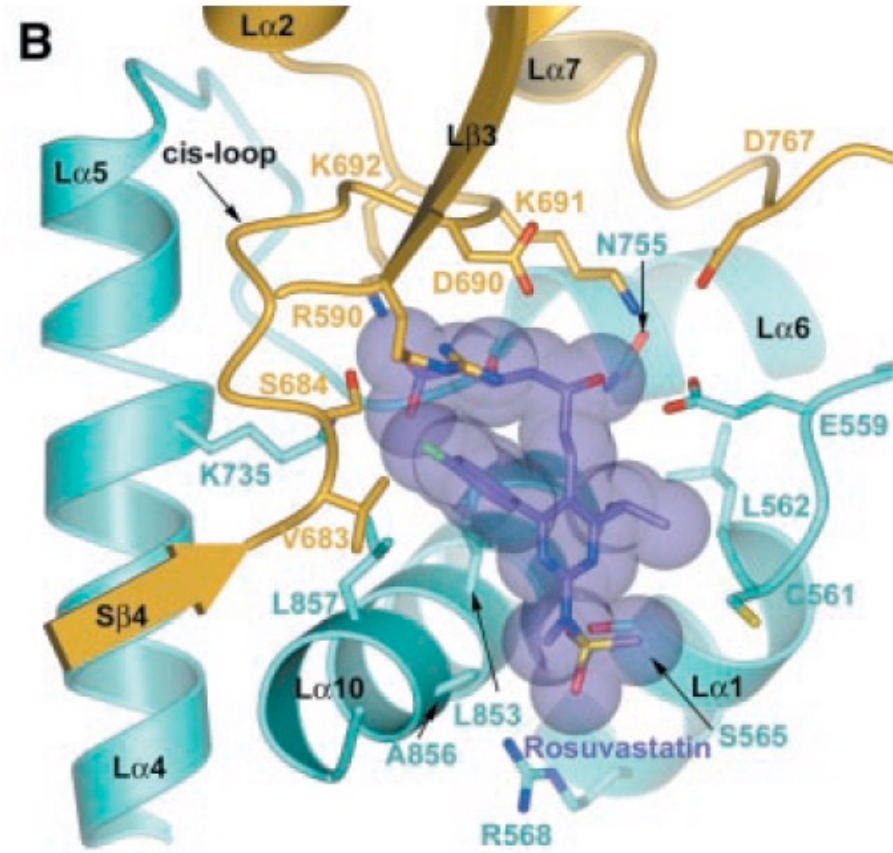
Não ocupam a região do NADP(H)

Ocupam parcialmente a região da CoA

Inibição competitiva com HMG-CoA



Sítio ativo da HMGR complexada com
HMG, CoA e NADP



Sítio ativo da HMGR complexada com
rosuvastatina

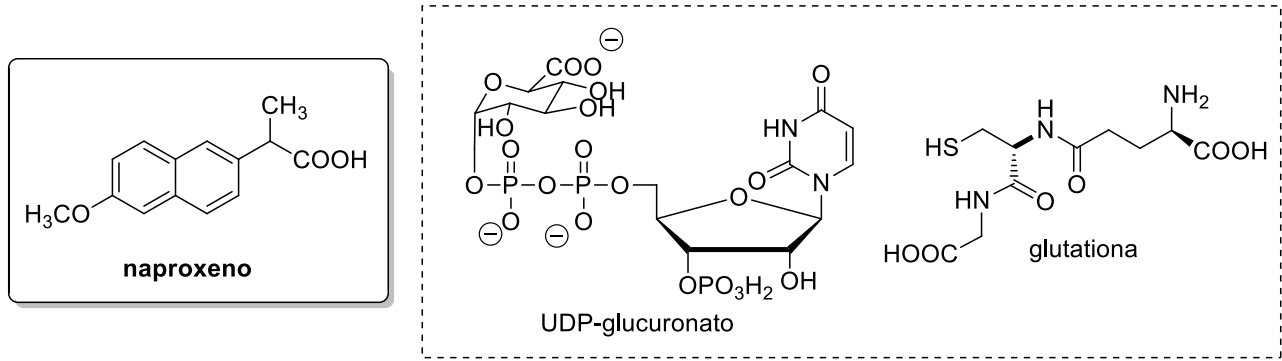
A bula de um medicamento comercial da classe dos anti-inflamatórios, cujo princípio ativo é o anti-inflamatório naproxeno, traz a seguinte informação no item “propriedades farmacocinéticas” (transcrição direta da bula):

“Naproxeno é metabolizado no fígado, transformando-se em 6-O-dimetilnaproxeno. Aproximadamente 95% do naproxeno é excretado na urina primariamente como naproxeno (<1%), como 6-O-dimetilnaproxeno (<1%) ou seus conjugados (66-92%).”

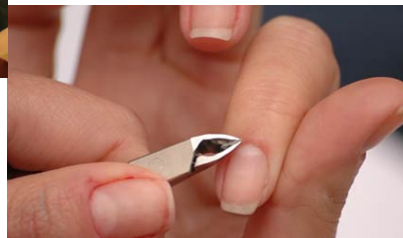
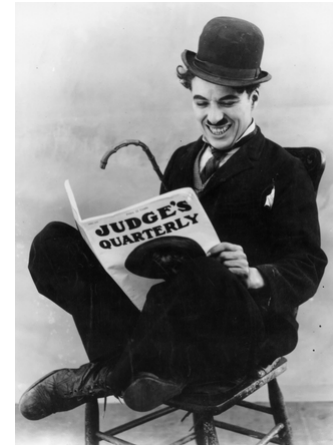
Com base na informação transcrita da bula e na estrutura química do naproxeno (abaixo), pergunta-se:

Você concorda com a maneira como a informação sobre o metabolismo do naproxeno foi escrita?

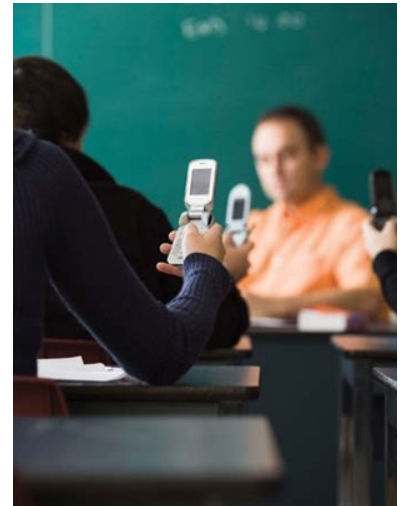
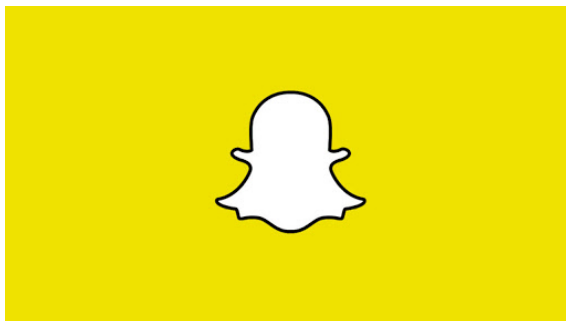
A bula informa que a maior parte do fármaco é eliminada como “conjugado”. Considerando as estruturas químicas do UDP-glucuronato e da glutatona (abaixo), indique qual destes substratos deverá ser preferencialmente conjugado ao fármaco.



Coisas que não devem ser feitas na aula de QF... (parte I)



Coisas que não devem ser feitas na aula de QF... (parte II)



VIVA!!!

