

Química Farmacêutica I



Profa. Dra Mônica Tallarico Pupo
mtpupo@fcrp.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



Aluna PAE

Andreza Figueredo

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, poderia 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^o 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

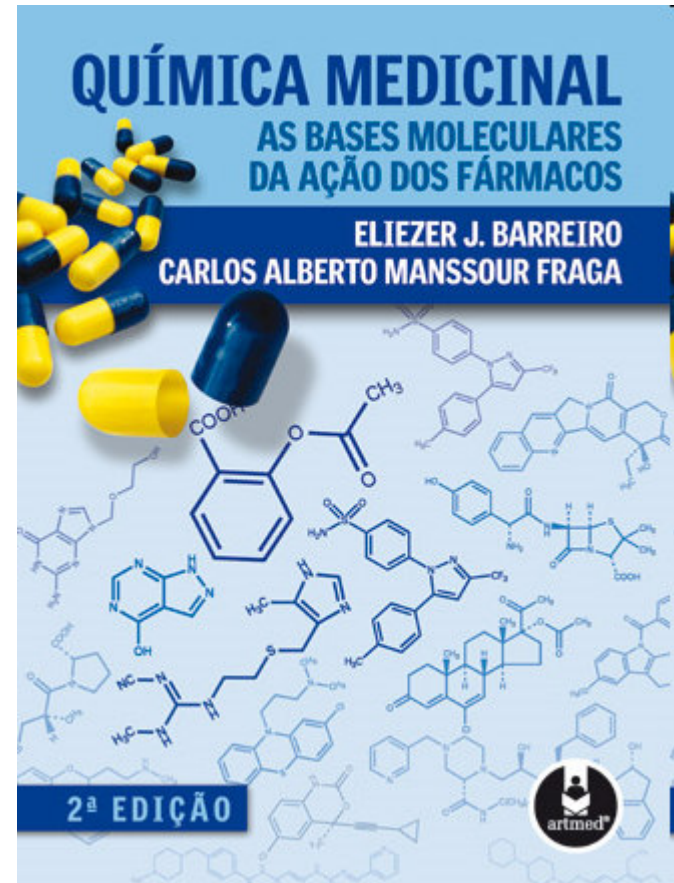
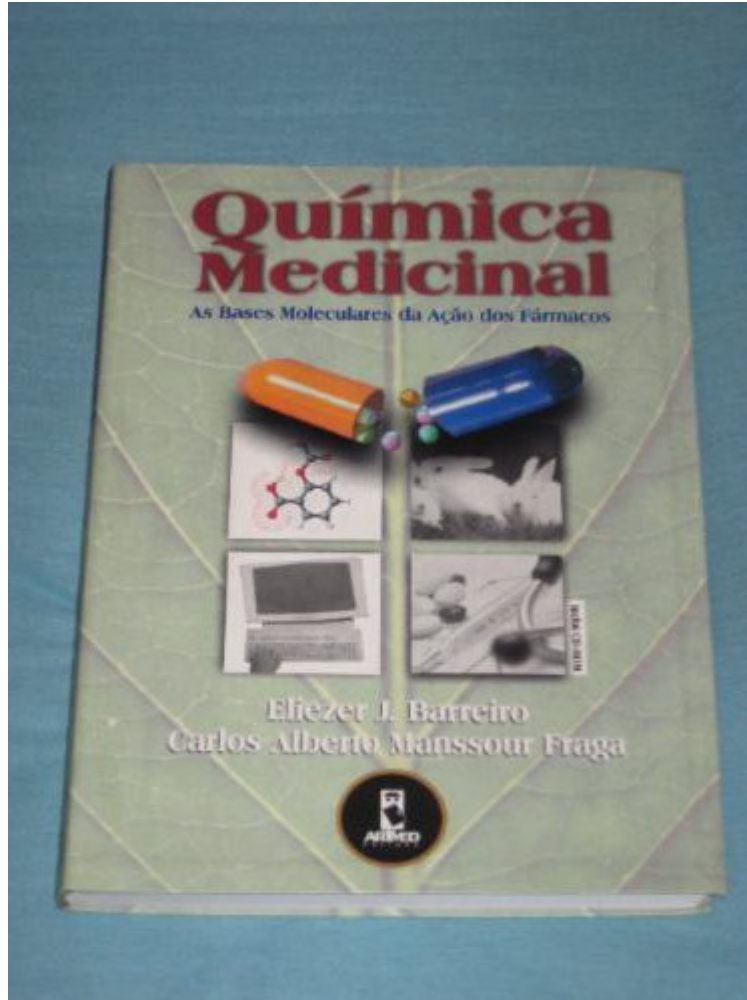
- 1- Modelagem molecular de fármacos e seus alvos biológicos.
- 2- Estudo de Relação Estrutura-atividade, planejamento e mecanismo de ação molecular das seguintes classes terapêuticas:
 - a. Antimaláricos.
 - b. Antibióticos.
 - c. Antivirais.
 - d. Antineoplásicos.

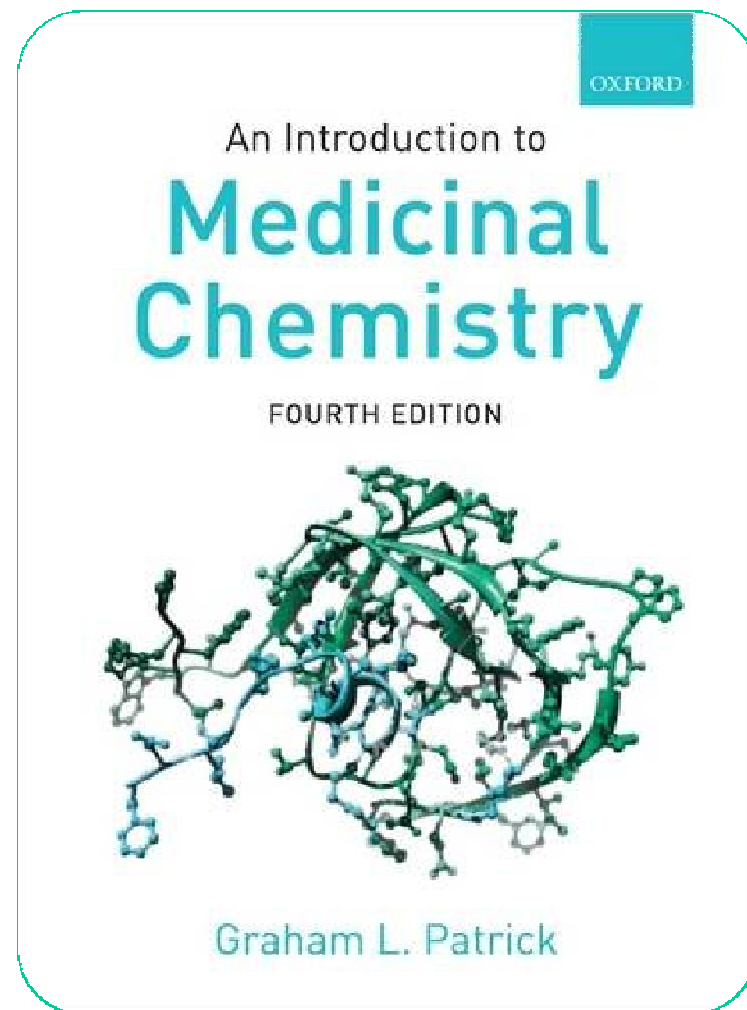
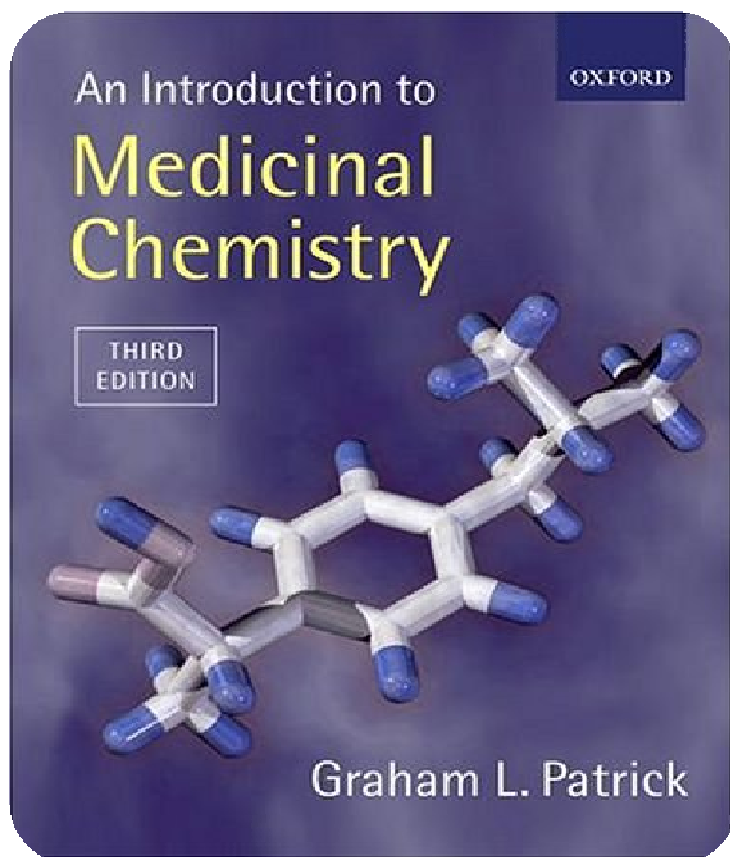
PROGRAMA PRÁTICO

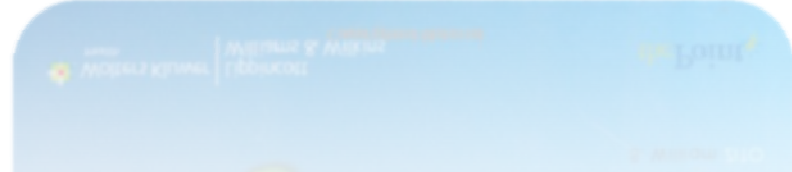
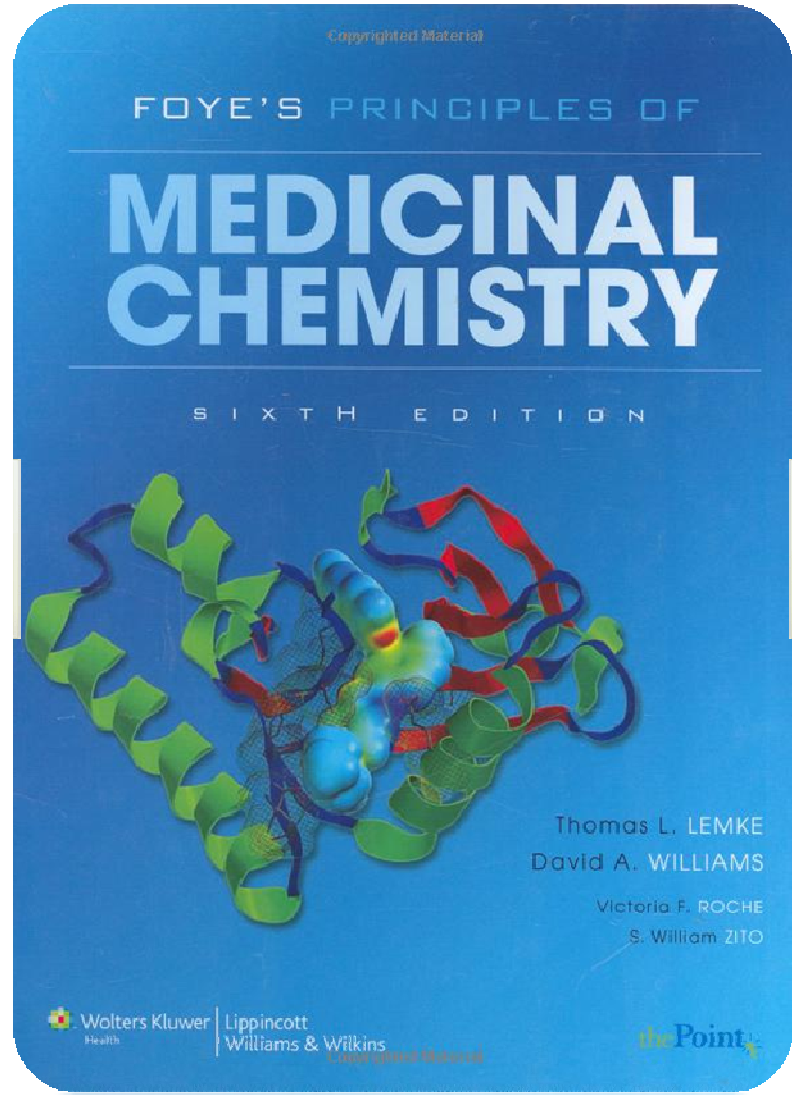
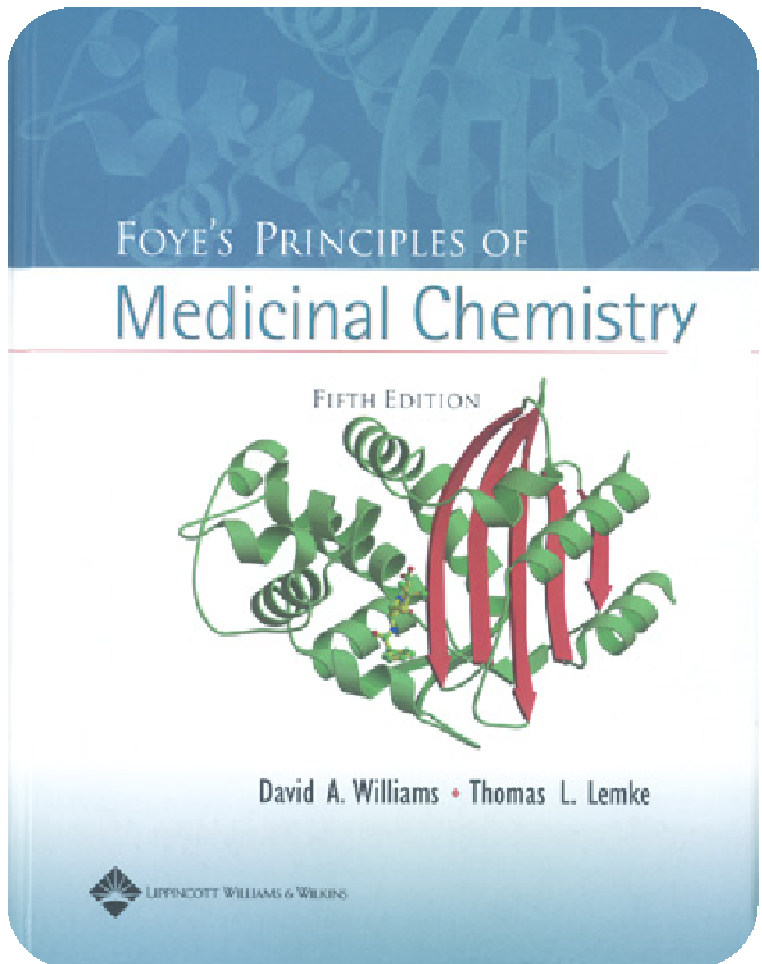
- 1- Introdução à modelagem molecular visando:
 - a) Visualização e predição da estrutura de fármacos e biomoléculas.
 - b) Análise conformacional.
 - c) Comparação de fármacos por sobreposição estrutural e química.
- 2- Medida das propriedades físico-químicas: eletrônicas, estéricas e hidrofóbicas.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

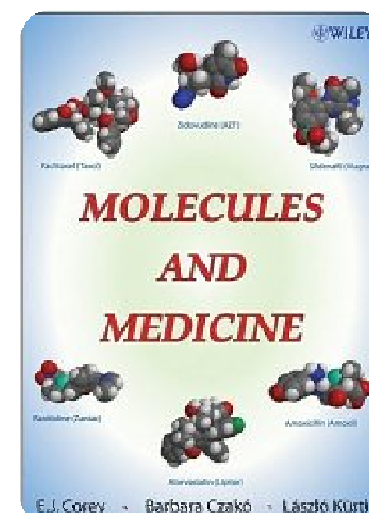
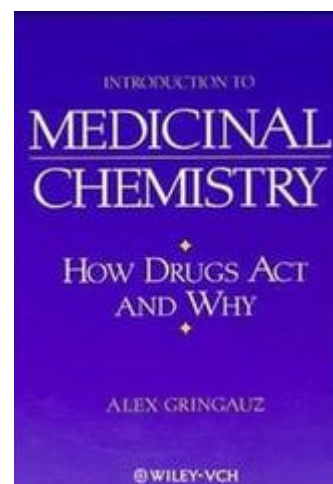
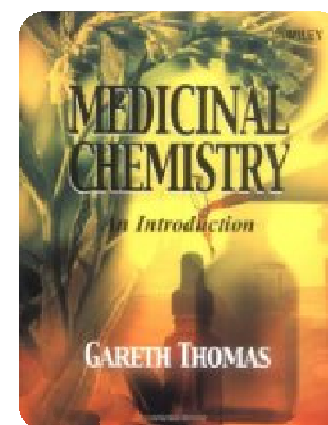
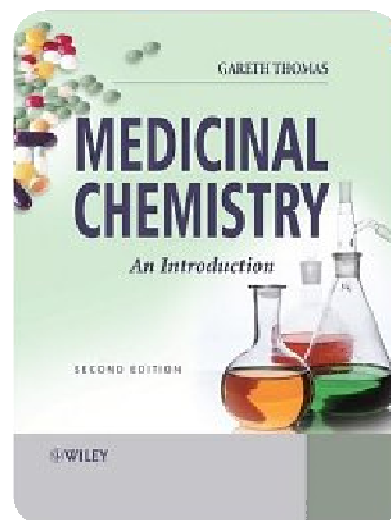
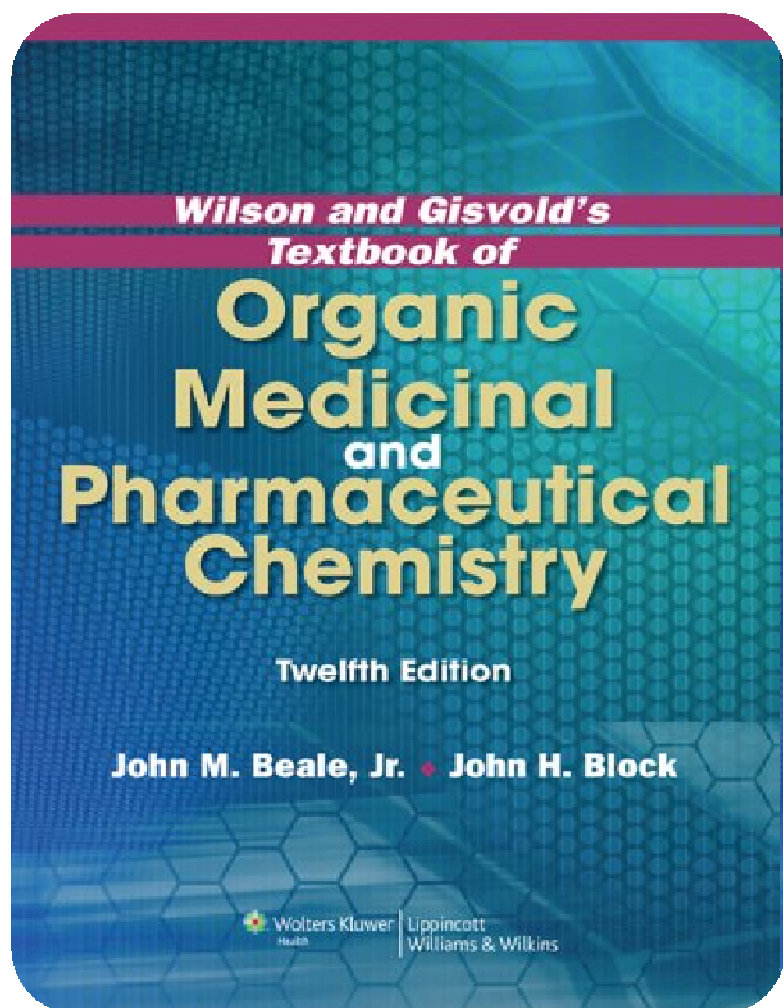
Bibliografia

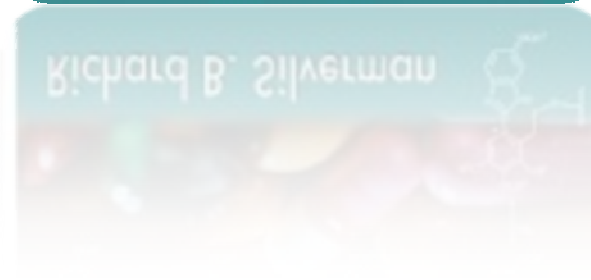
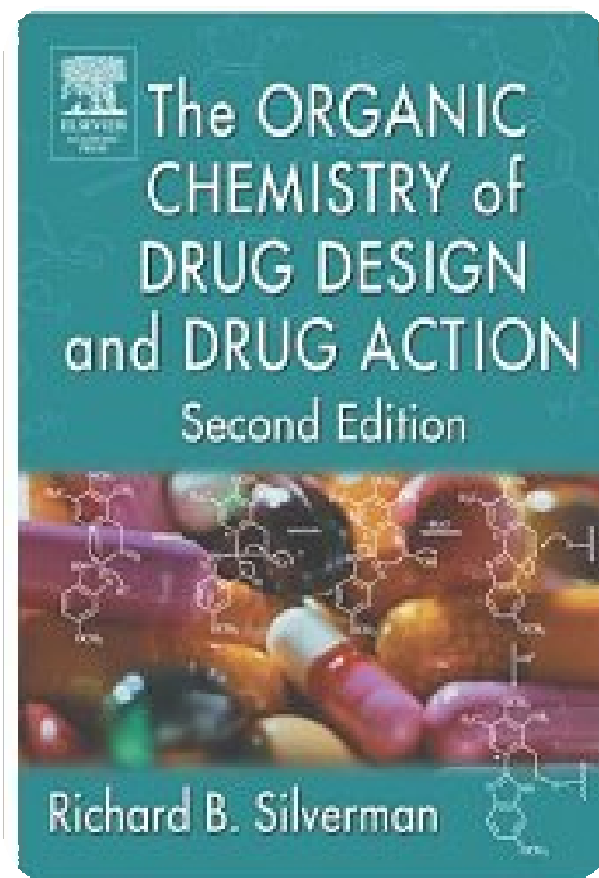
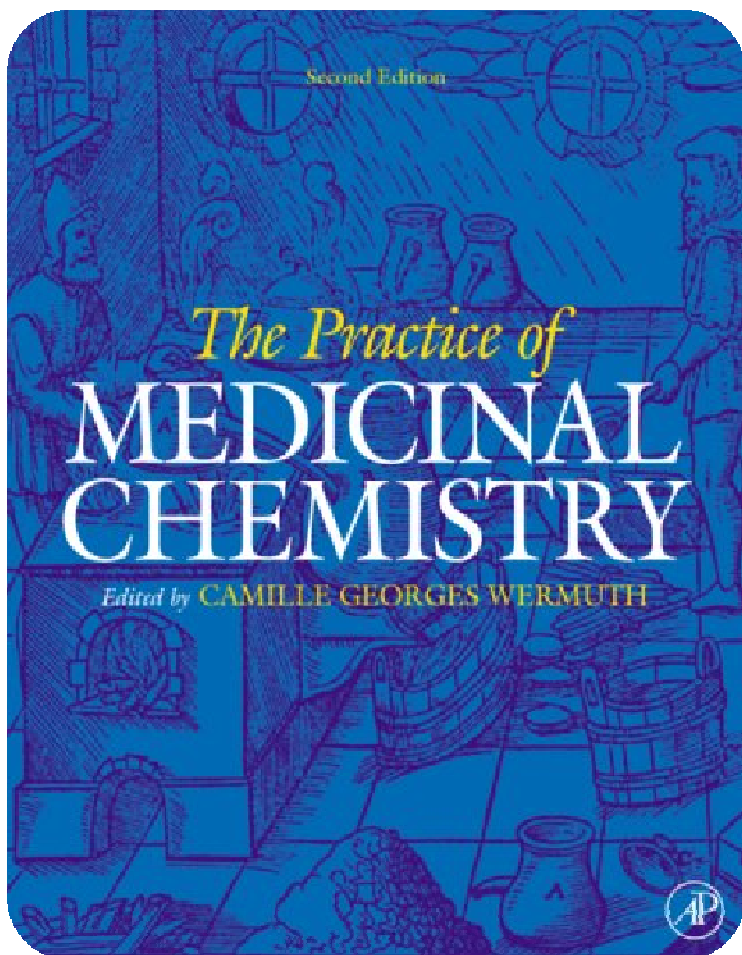
1. WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, 3th Ed, Academic Press, London, 2008.
2. D. A. WILLIAMS; T. L. LEMKE (eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6a Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2008.
3. E. J. BARREIRO, C. A. M. FRAGA - Química Medicinal – As Bases Moleculares 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.











química nova

Órgão de divulgação da Sociedade Brasileira de Química

ISSN: 0100-4042 ISSN: 1678-7084 online

Volume 32, Número 3, 2009



Outros periódicos:

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

Cronograma

DATA	HORÁRIO	TURMA	ASSUNTO	DOCENTE RESPONSÁVEL
15/02/2016	8h-10h	A	Definição e importância da Química Farmacêutica e Medicinal	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
17/02/2016	8h-10h	A	Fatores estereoquímicos e reconhecimento molecular	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
22/02/2016	8h-10h	A	Forças de Interação Fármaco-receptor	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
24/02/2016	8h-10h	A	Propriedades físico-químicas de fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
29/02/2016	8h-10h	A	Estratégias de Planejamento de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
02/03/2016	8h-10h	A	Bioisoterismo	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
07/03/2016	8h-10h	A	Fundamentos do metabolismo de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
09/03/2016	8h-10h	A	Fundamentos do metabolismo de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
14/03/2016	8h-10h	A	Latenciação de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Cronograma

16/03/2016	8h-10h	A	Latenciação de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
21/03/2016	SEMANA SANTA - Não haverá aula			
23/03/2016	SEMANA SANTA - Não haverá aula			
28/03/2016	8h-10h	A	Latenciação de Fármacos	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
30/03/2016	8h-10h	A	PROVA 1	Prof. Dr. Flavio da Silva Emery
04/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
06/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
11/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
13/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
18/04/2016	8h-10h	A	Analgésicos opióides	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
20/04/2016	8h-10h	A	Analgésicos opióides	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
25/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
27/04/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
02/05/2016	8h-10h	A	Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
04/05/2016	8h-10h	A	PROVA 2	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
09/05/2016	8h-10h	A	Anti-histamínicos: Antagonistas do Receptor H-1	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo
11/05/2016	8h-10h	A	Anti-histamínicos: Antagonistas do Receptor H-2	Prof ^a . Dr ^a . Mônica Tallarico Pupo

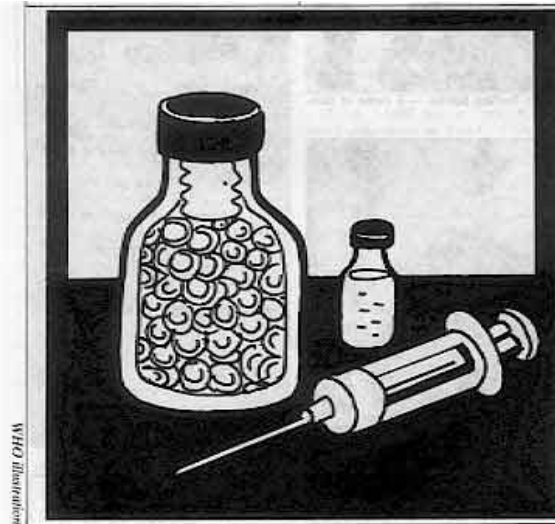
Cronograma

16/05/2016	8h-10h	A	Anti-inflamatórios	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo
18/05/2016	8h-10h	A	Anti-inflamatórios	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo
23/05/2016	8h-10h	A	Hipolipêmicos	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo
25/05/2016	8h-10h	A	Hipolipêmicos	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo
30/05/2016	8h-10h	A	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo
01/06/2016	8h-10h	A	PROVA 3	Profª. Drª. Mônica Tallarico Pupo

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

Etapa da descoberta

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

Etapa da otimização

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

Etapa do desenvolvimento

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

Farmacologia molecular e celular

Estudo da ação do fármaco/substância bioativa a nível molecular ou celular

**Membrana celular
Citossol
Núcleo**

Farmacologia sistêmica

Estudo da ação do fármaco/substância bioativa em sistemas íntegros

**Cardiovascular
Pulmonar
SNC, GI, etc**

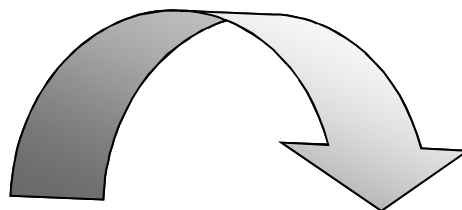
Farmacologia clínica

Experimentos em humanos dos efeitos de um novo candidato a fármaco

Fases I, II, III e IV de testes clínicos

Química medicinal

**Modificações químicas
de pequenas moléculas**



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

Síntese orgânica
Técnicas cromatográficas
Identificação estrutural

Biologia molecular
Engenharia genética
Determinação da estrutura 3D

Micromoléculas

**Alvos
macromoleculares**

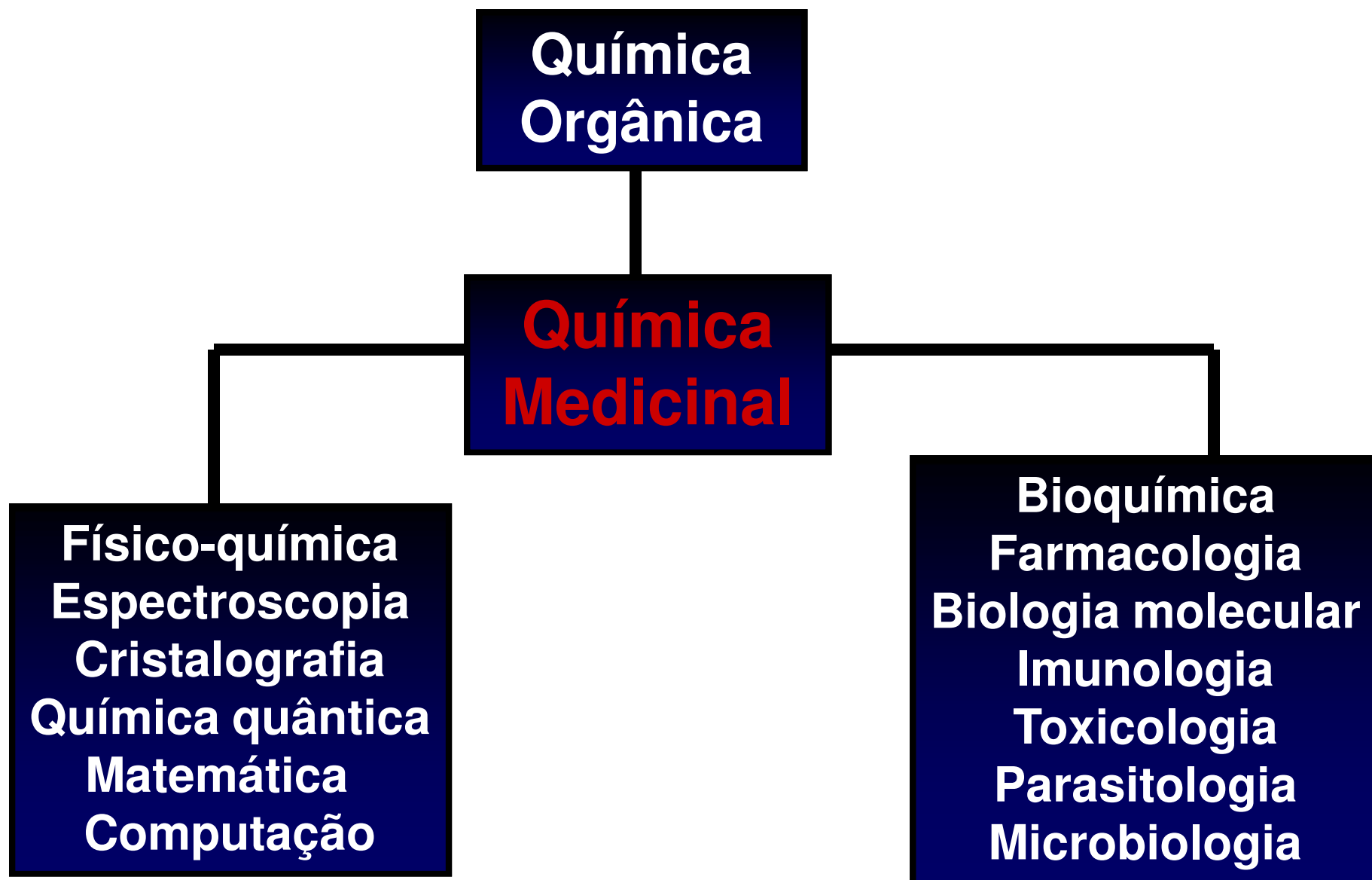
Ferramentas computacionais

Modelagem molecular,
QSAR, QSAR-3D

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

Coefficiente 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

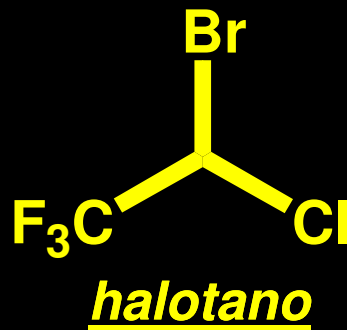
Latenciação de fármacos

ASPECTOS GERAIS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

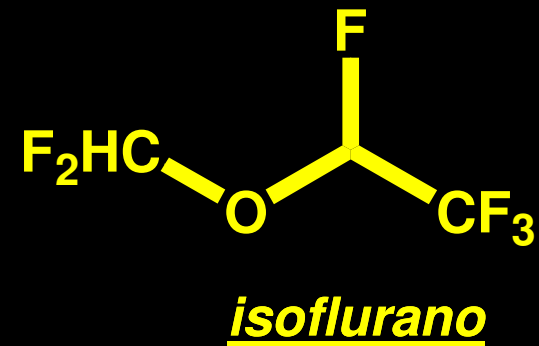
Fármacos estruturalmente INESPECÍFICOS

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)

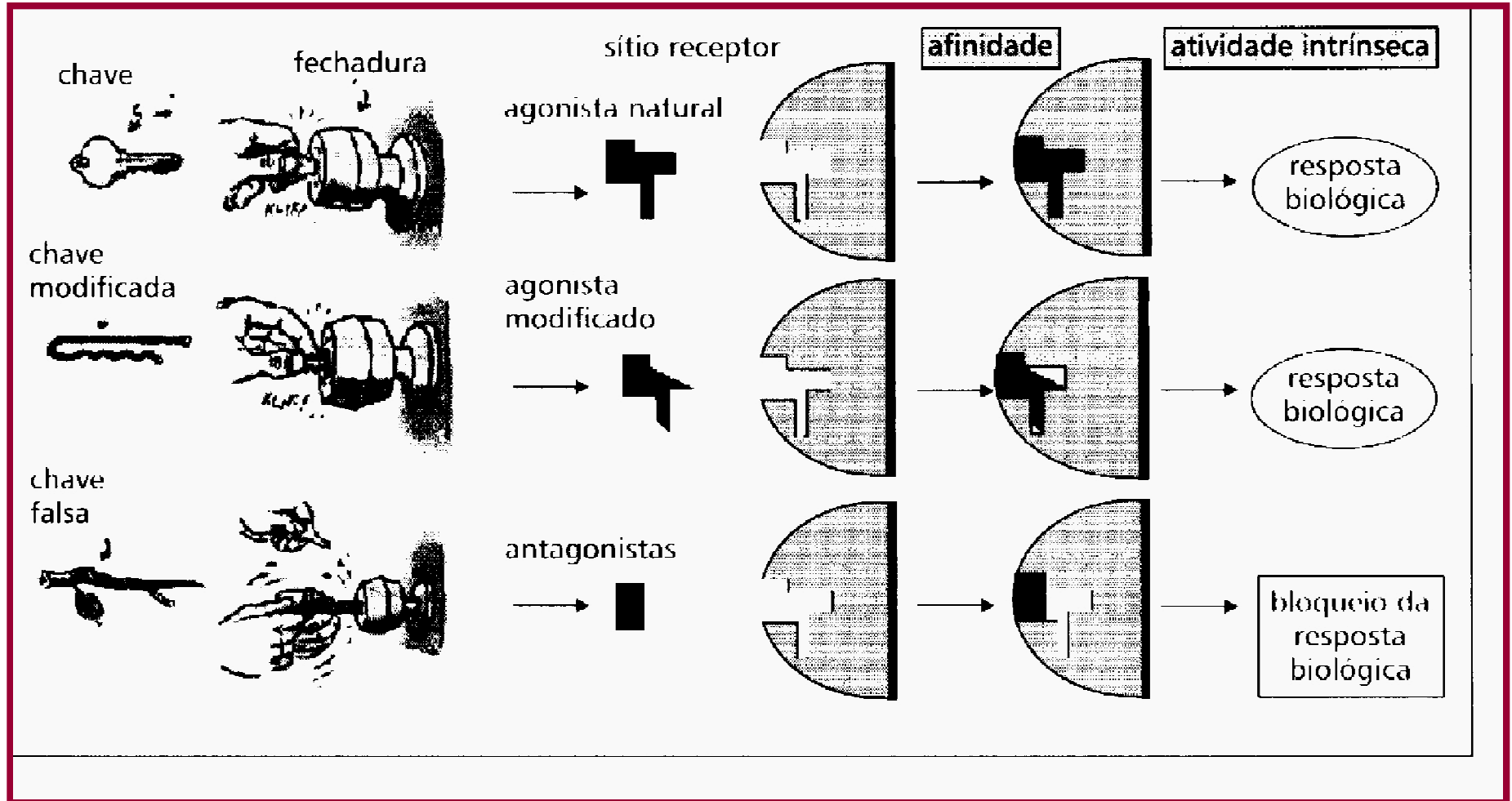
Fármacos estruturalmente ESPECÍFICOS

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**

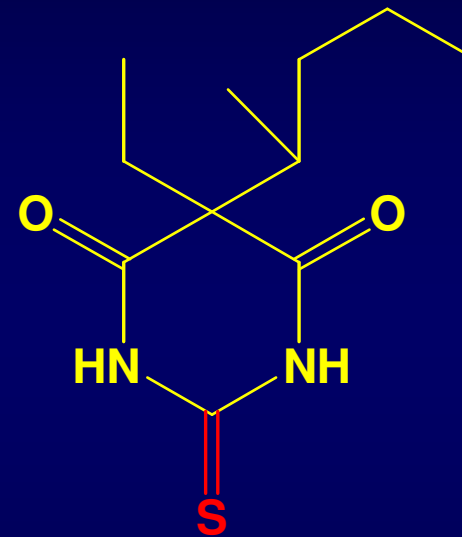


**Alteração no
mecanismo
de ação**



pentobarbital

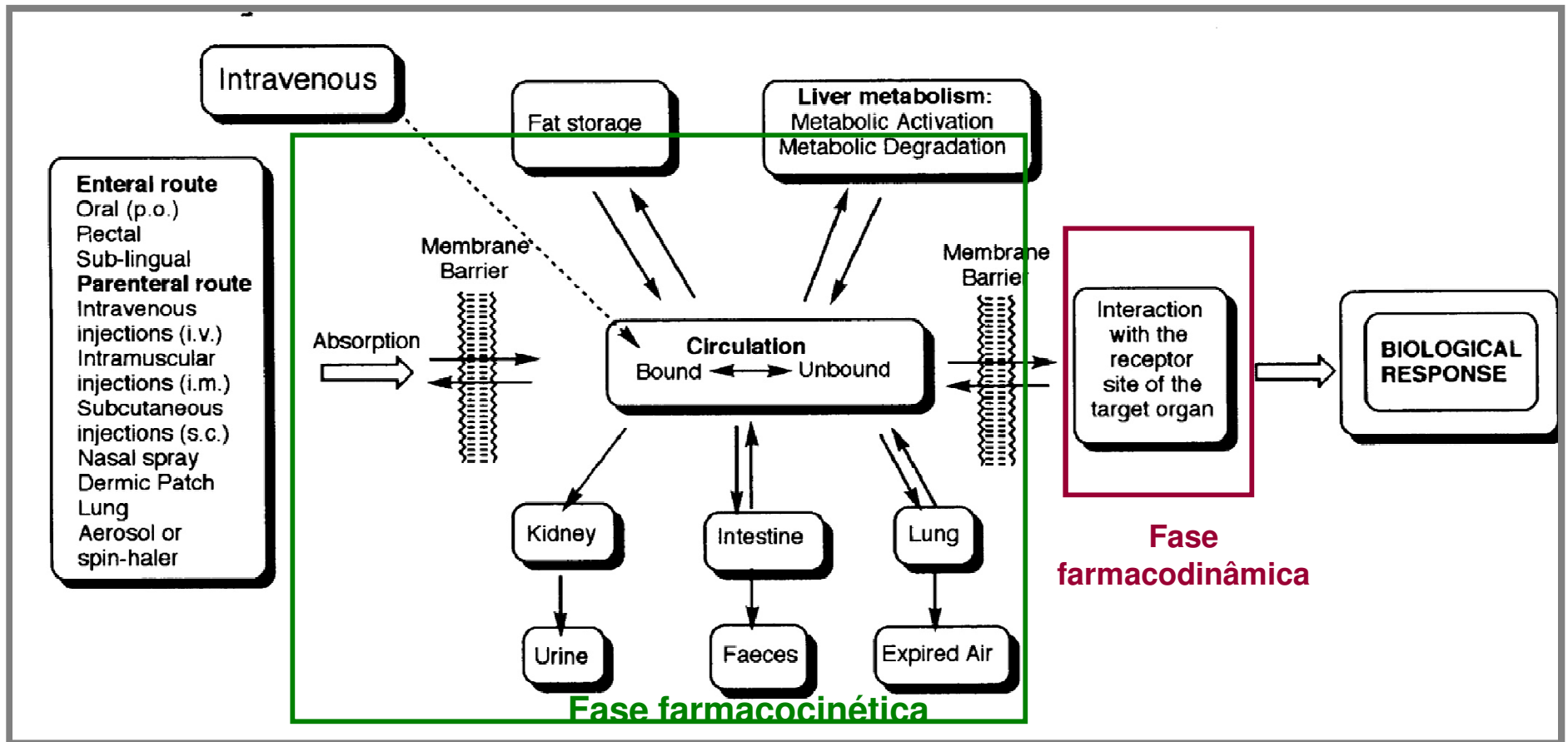
**receptor GABA
ionofórico**



tiopental

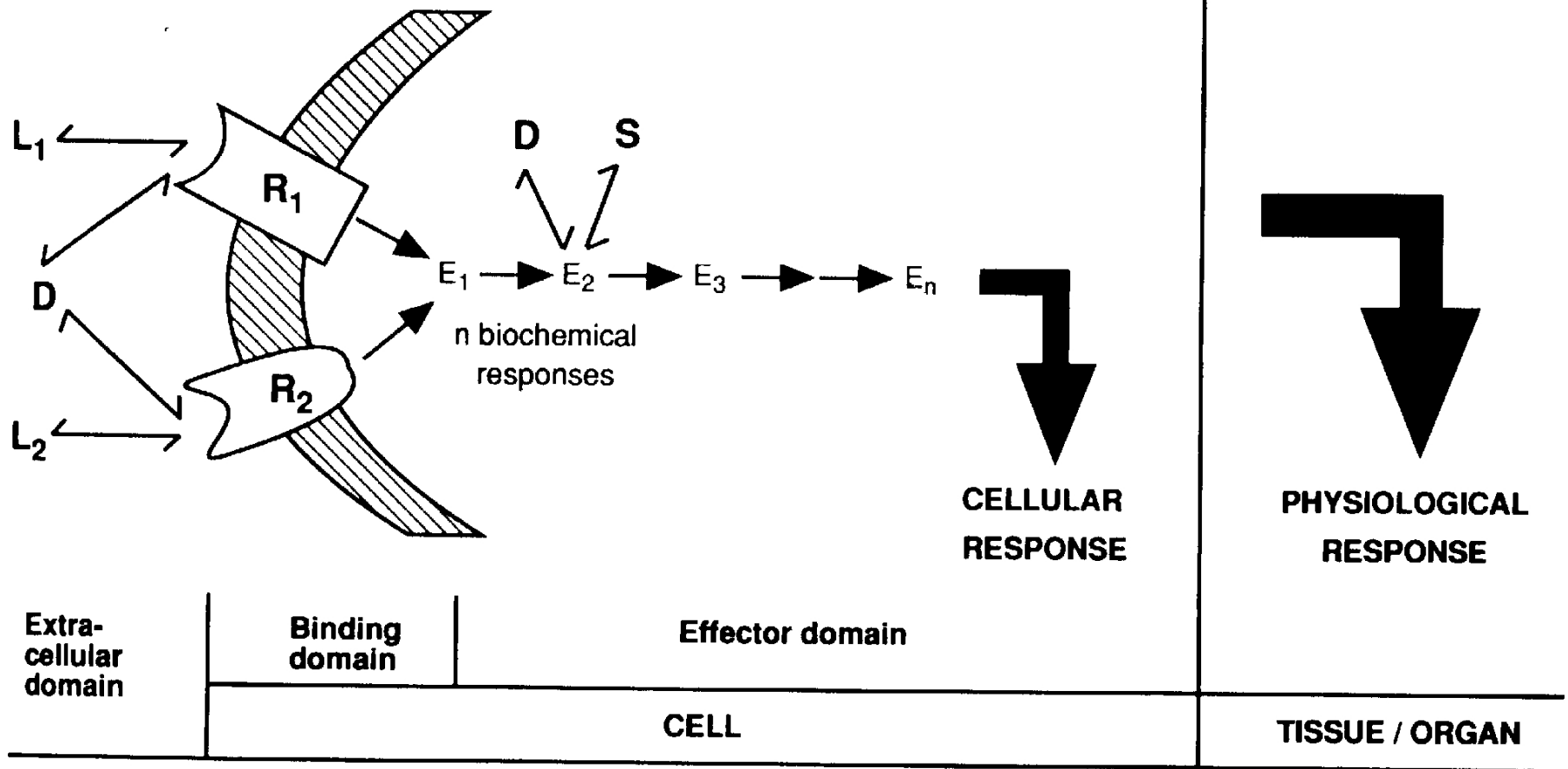
**ação anestésica
inespecífica**

A viagem dos fármacos...

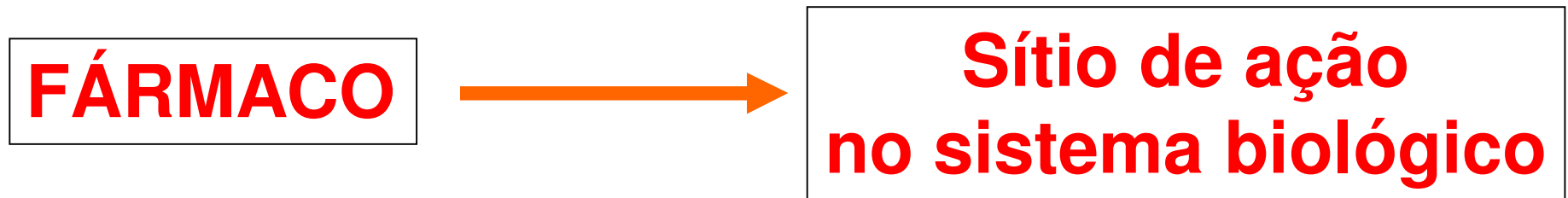


Fase farmacodinâmica

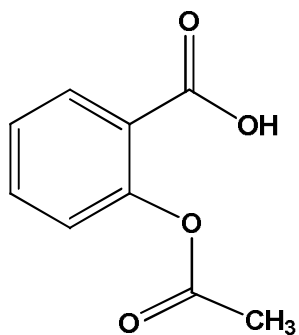
Da interação com receptor à resposta biológica...



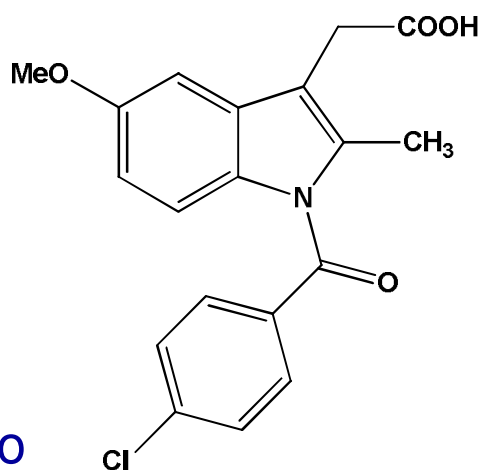
Fase farmacodinâmica



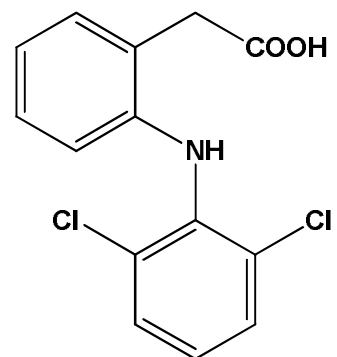
*Forças
intermoleculares*



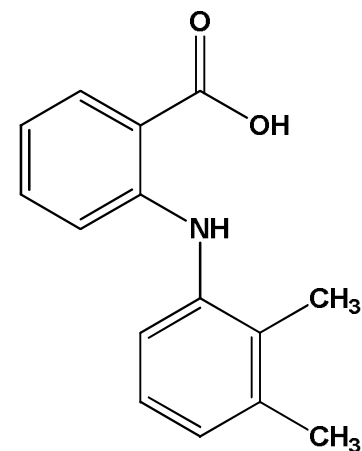
Ác. acetilsalicílico



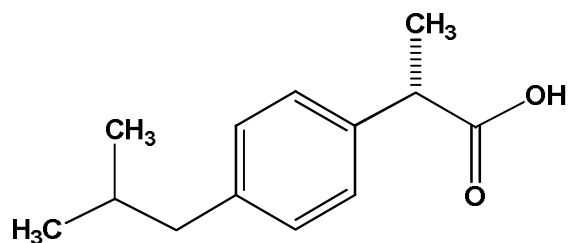
indometacina



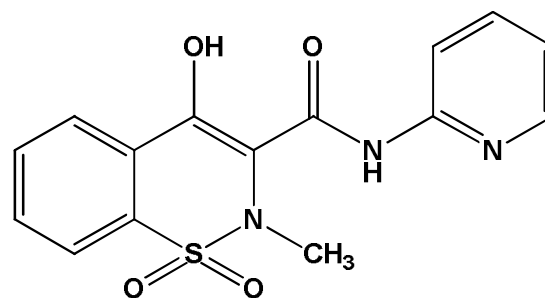
diclofenaco



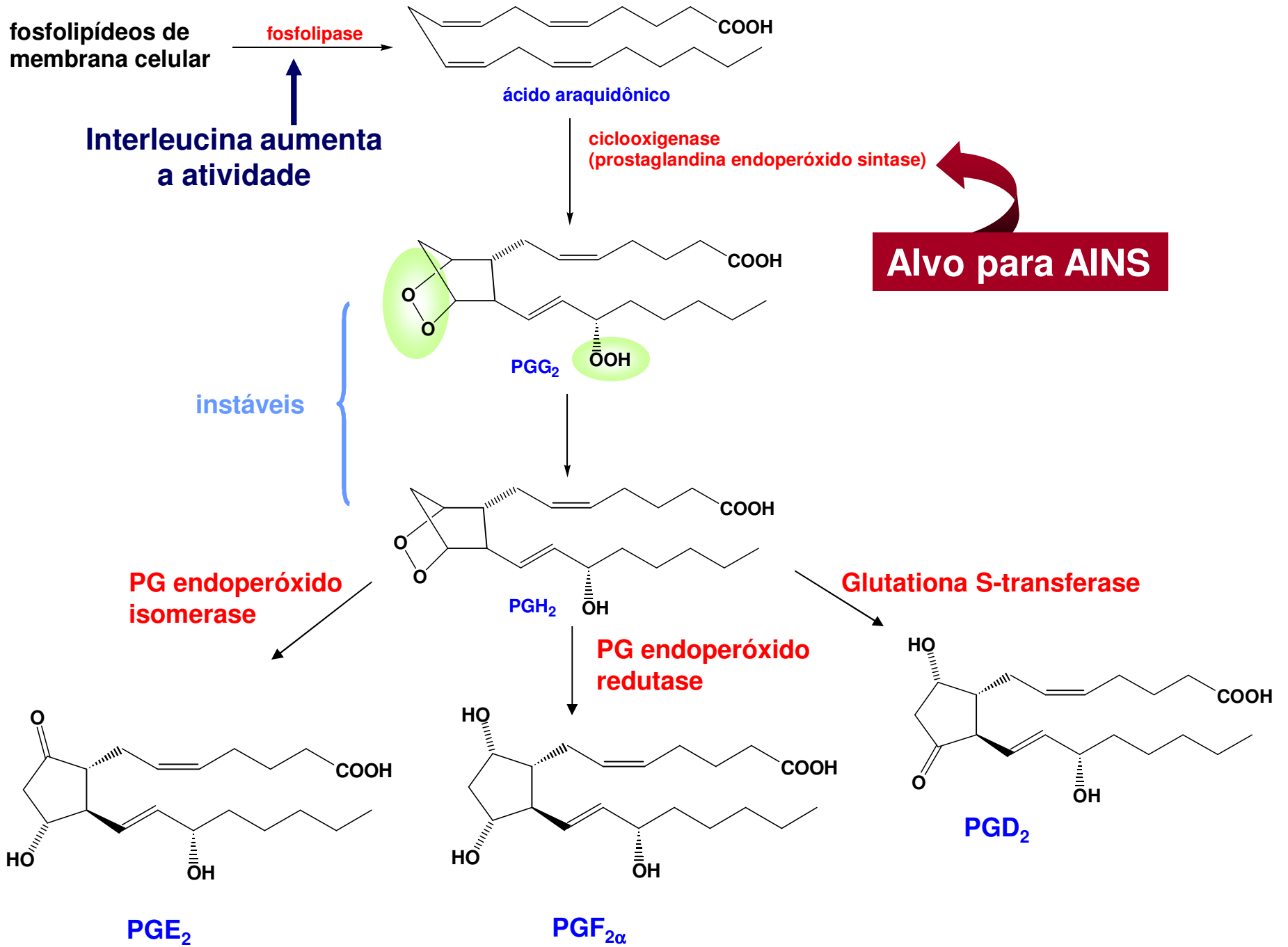
Ác. mefenâmico

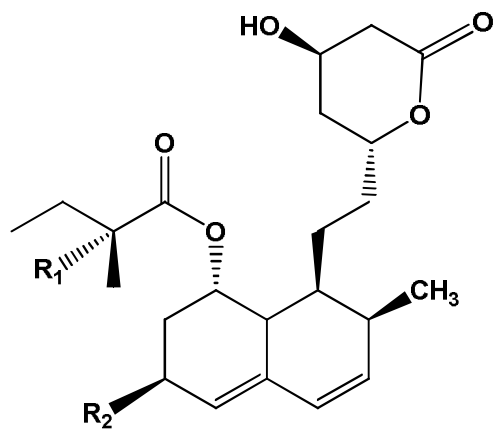


ibuprofeno



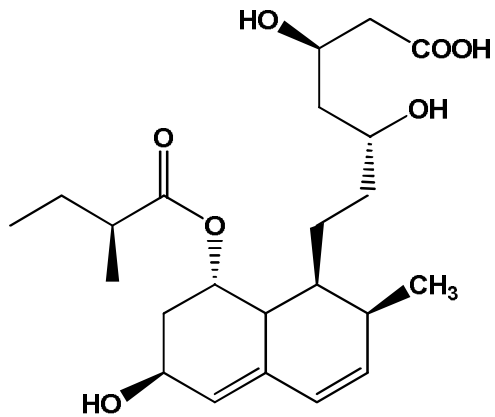
piroxicam



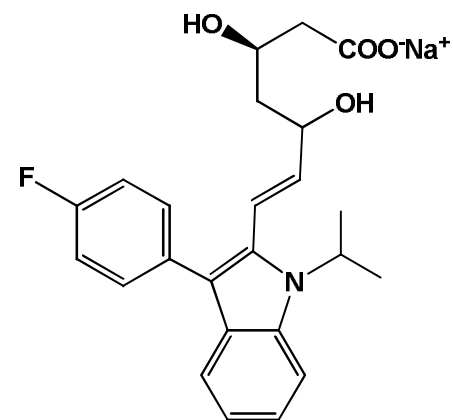


Lovastatina $R_1=H; R_2=CH_3$

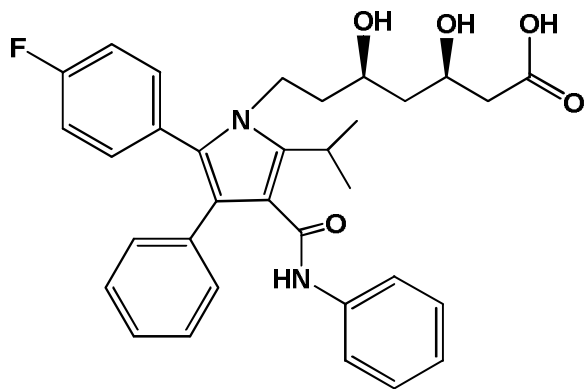
Sinvastatina $R_1=R_2=CH_3$



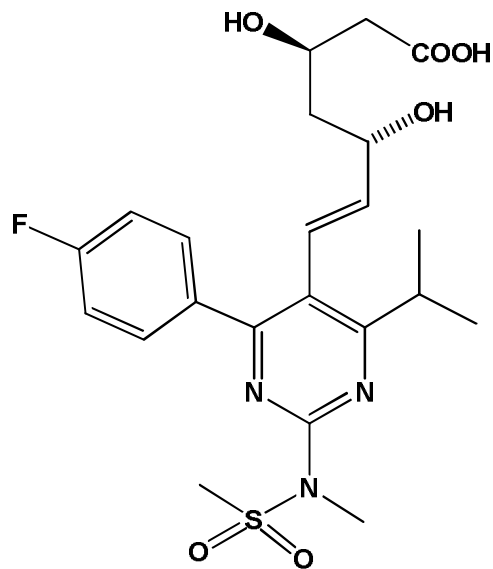
Pravastatina



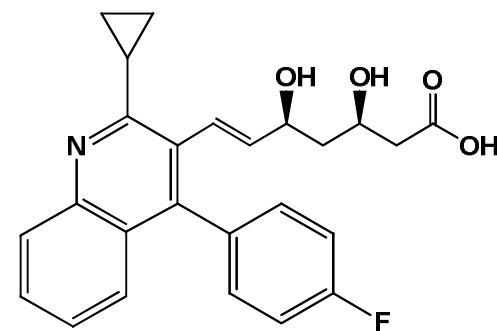
Fluvastatina



Atorvastatina

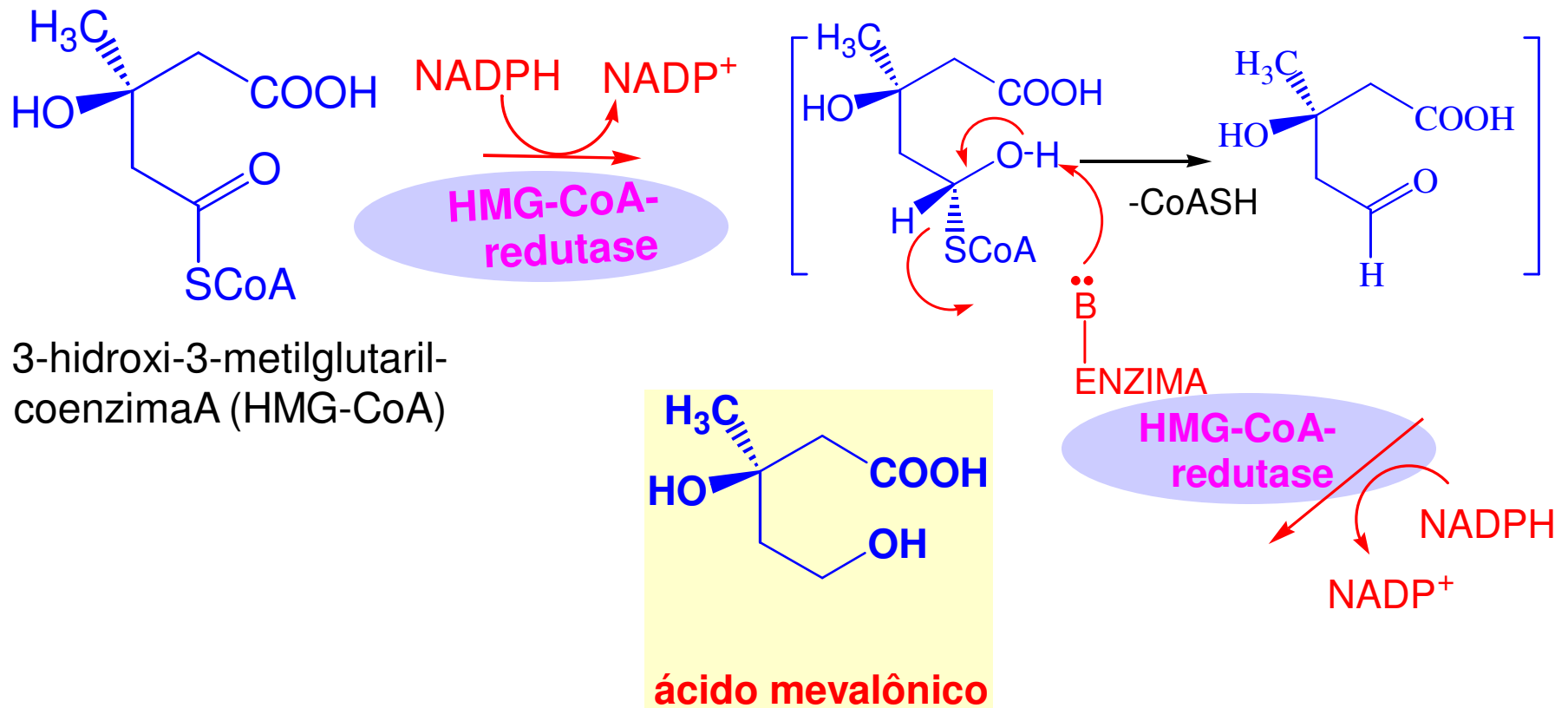
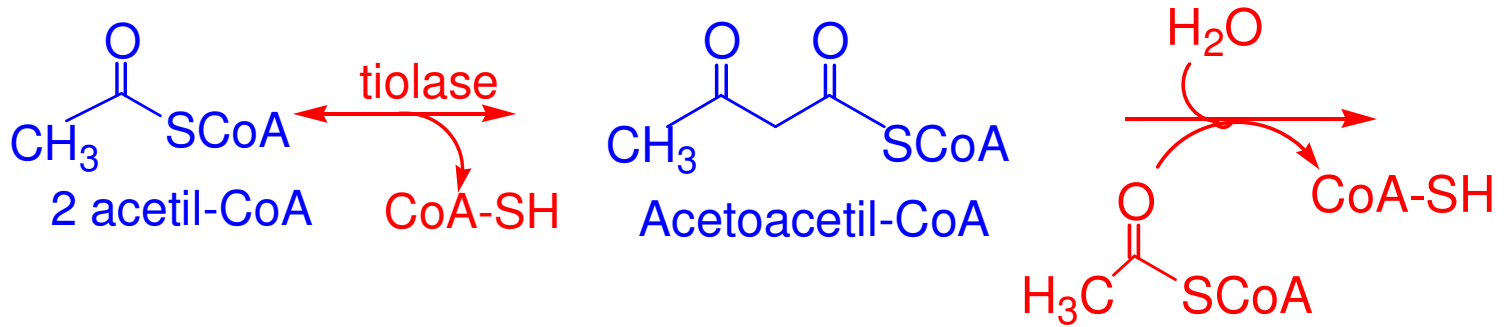


Rosuvastatina

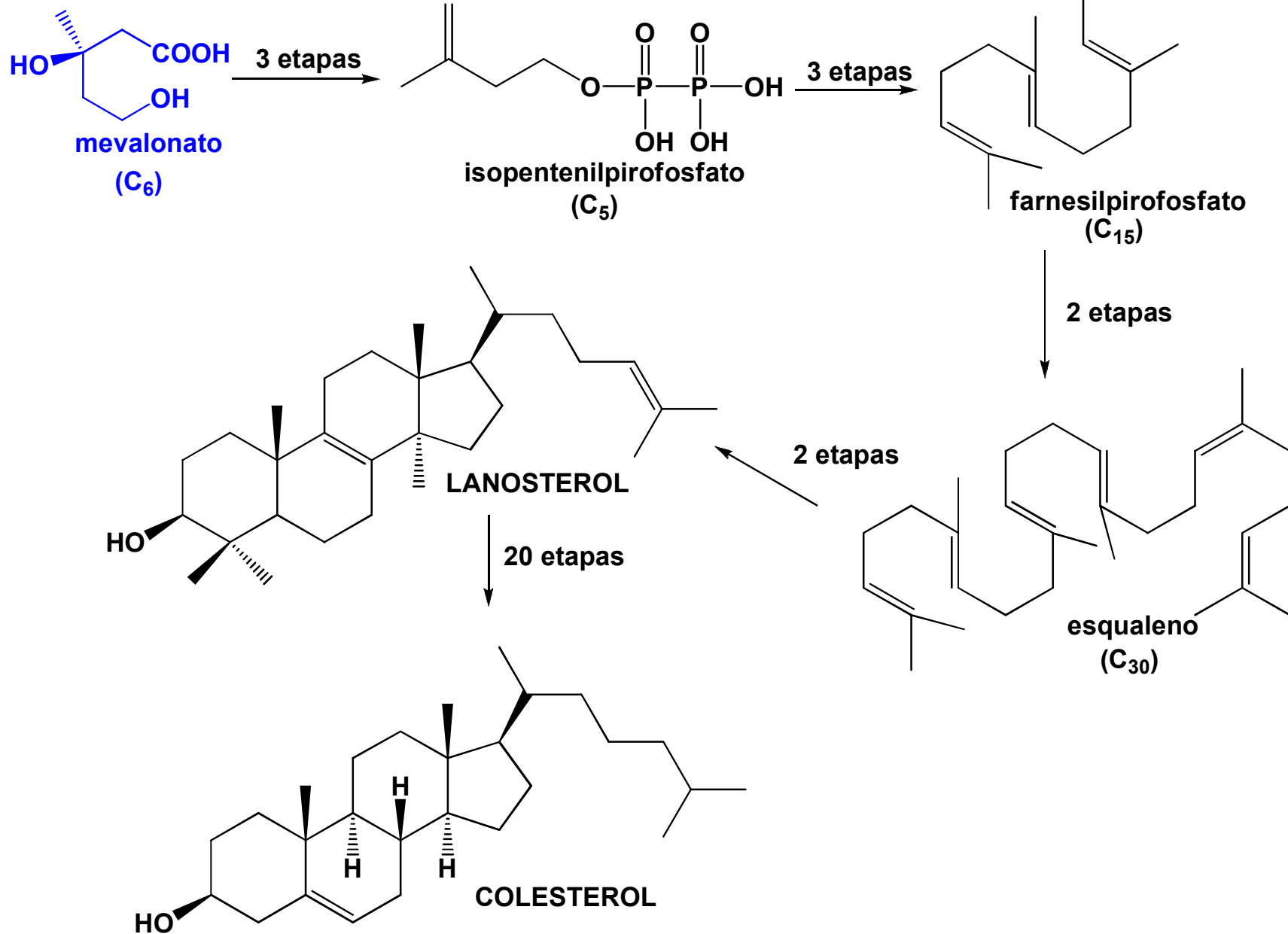


Pitavastatina

Etapa inicial de formação de ácido mevalônico

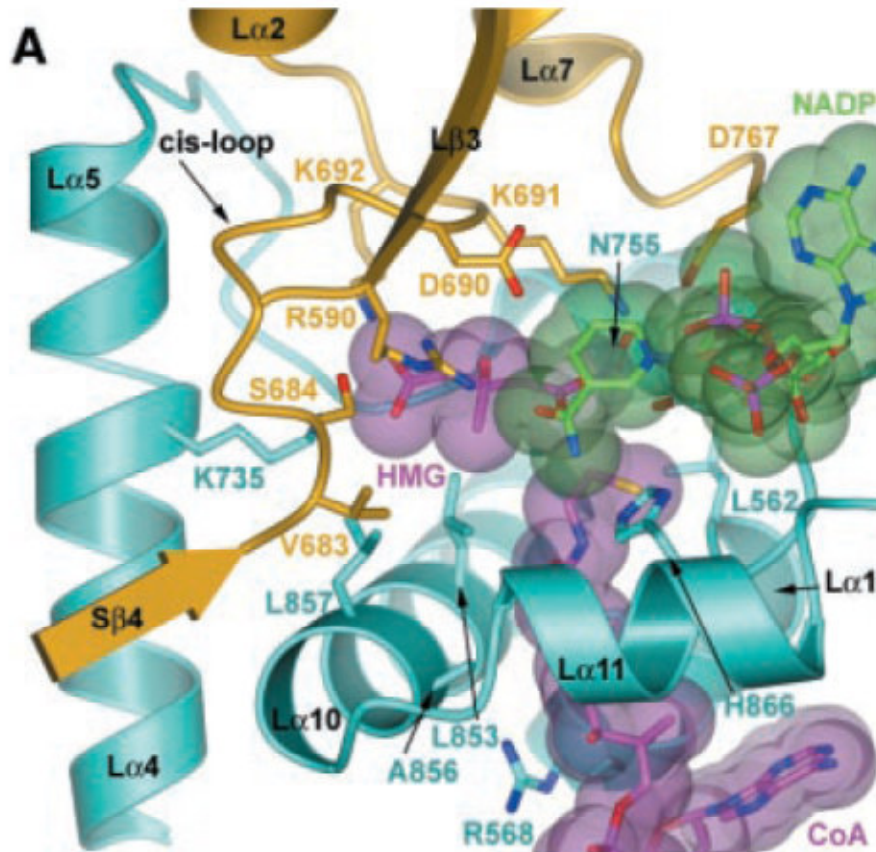


Formação de colesterol

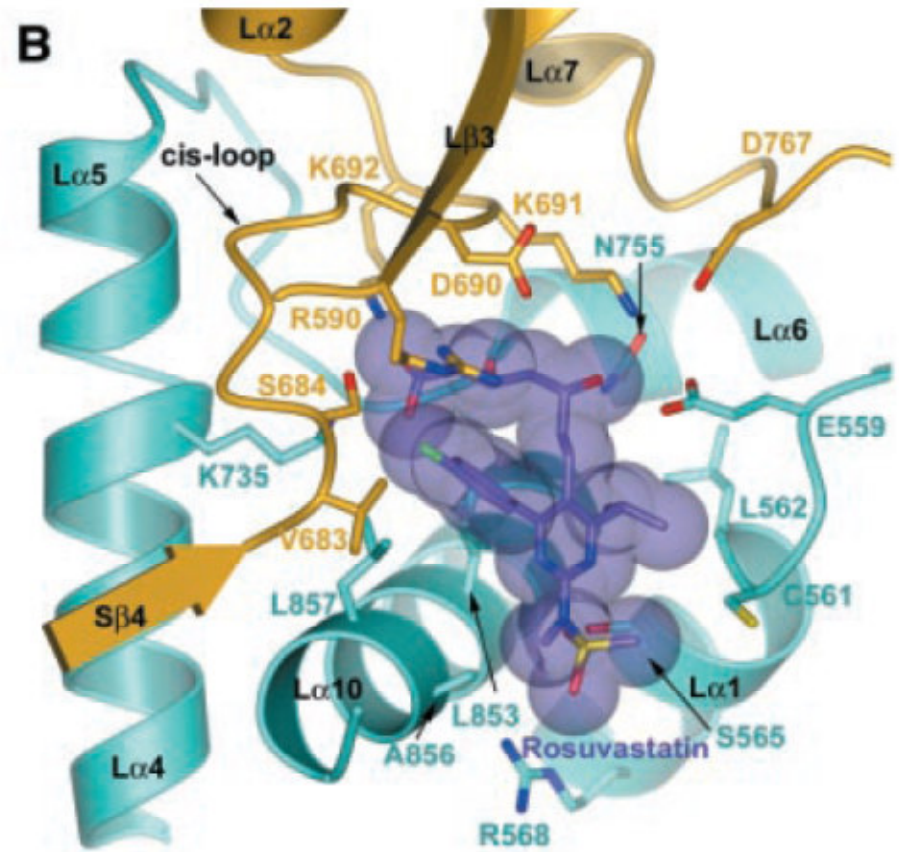


Estatinas exploram a flexibilidade conformacional da HMGR (COOH term)

Não ocupam a região do NADP(H)
Ocupam parcialmente a região da CoA
Inibição competitiva com HMG-CoA

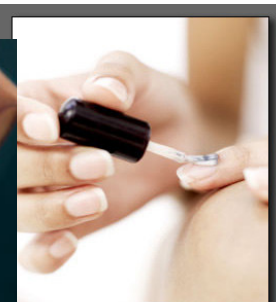
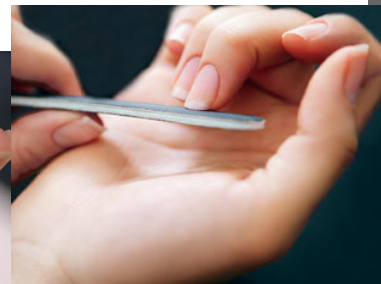
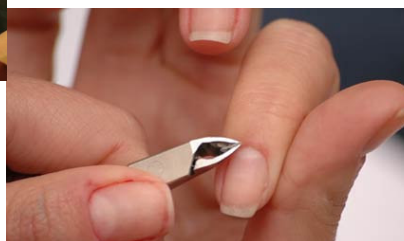


Sítio ativo da HMGR complexada com HMG, CoA e NADP

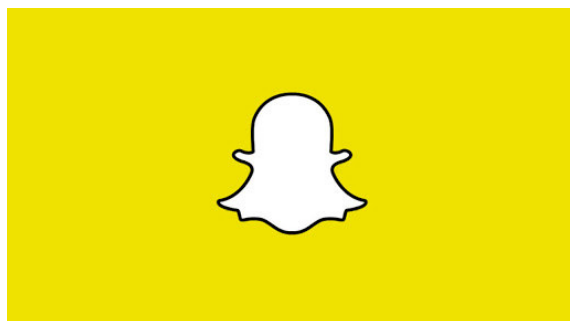


Sítio ativo da HMGR complexada com rosuvastatina

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!!!

