

QUI02021 - INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



PROGRAMA TENTATIVO

- Introdução: conceito e fases do desenvolvimento de fármacos. Indústria farmacêutica e farmoquímica: definição. Alvos de fármacos.
- Descoberta de *hits*, líderes, análogos, bioisómeros. Processos de *hit* a líder: farmacodinâmica e farmacocinética. Produtos naturais, semi-sintéticos e sintéticos. Síntese orientada biologicamente (BIOS). Estrutura e atividade/quantitativa (Q/SAR). Química combinatória (HTS) e síntese paralela.
- Métodos computacionais no desenvolvimento de fármacos (4 aulas prof. Paulo Netz – teórico/prática)
- Situação das farmoquímicas no Brasil (perspectivas e possibilidades para empreendedores e pesquisadores).
- Apresentação de projeto relativo a química medicinal na forma de seminários.

AVALIAÇÃO

Exame - 20%: 09 outubro

Conteúdo até farmacocinética

Seminário apresentação da proposta de projeto relacionado a Química Medicinal - 80% da avaliação – 15 minutos.

Podendo ser individual ou em dupla. Importante: deixar claro no projeto o papel de cada proponente na realização da proposta em caso de dupla.

AVALIAÇÃO - REGRAS

Será considerado aprovado o aluno que obtiver conceito final A, B ou C.

A Ótimo 90 a 100%

B Bom 75 a 89%

C Regular 60 a 74%

D Insuficiente abaixo de 60%*

FF Sem freqüência

Em caso de obtenção de conceito D será oferecido um **EXAME** sobre todo o conteúdo ministrado na disciplina onde a nota máxima será C.

Slides e exercícios propostos

Os slides ministrados nas aulas, bem como as listas de exercícios, são disponibilizados em www.iq.ufrgs.br/biolab/courses

Literatura:

Eliezer J. Barreiro e Carlos Alberto Manssour Fraga – Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 3a edição. Editora Artmed, 2015. (ISBN 978-85-8271-117-0)

Gareth Thomas - Fundamentals of Medicinal Chemistry - Editora Wiley (ISBN: 0470843071)

Graham L. Patrick - An Introduction to Medicinal Chemistry - Editora Oxford University Press, USA (ISBN:0199234477)

John McMurry, Tadhg Begley - The Organic Chemistry of Biological Pathways - Editora Roberts (ISBN:0974707716)

Joseph Cannon - Pharmacology for Chemists (ACS Professional Reference Book) - Editora An ACS Publication (ISBN: 0841235244)

Richard B. Silverman - The Organic Chemistry of Drug Design - Editora Academic Press (ISBN:0126437327)

Thomas L Lemke, David A Williams - Foye's Principles of Medicinal Chemistry - Editora Lippincott Williams

Literatura (Jornais - exemplos):

Revistas de ciência:

Science, Nature

Revistas de química/química orgânica/síntese orgânica:

J.Am.Chem.Soc., Angew.Chem.Int.Ed., J.Org.Chem., Org.Lett.,
EurJ.Org.Chem., J.Braz.Chem.Soc., J.Chem.Edu, Org.Proc.Res.Dev.,
Green Chem., Tetrahedron, Tetrahedron lett., Org.Biomol.Chem.,
Synthesis, Synlett.

Revistas de química medicinal:

J.Med.Chem., Bioorg.Med.Chem, Bioorg.Med.Chem.Lett.,
Eur.J.Med.Chem., ACS infectious disease

Aula prática – Prof. Paulo Netz (ler antes da aula)

JOURNAL OF
CHEMICAL EDUCATION

Article

pubs.acs.org/jchemeduc

Using Free Computational Resources To Illustrate the Drug Design Process in an Undergraduate Medicinal Chemistry Course

Ricardo P. Rodrigues,[†] Saulo F. Andrade,[‡] Susimaira P. Mantoani,[†] Vera L. Eifler-Lima,[‡] Vinicius B. Silva,[§] and Daniel F. Kawano^{*,‡,||}

[†]Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida do Café s/n, 14040-903 Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

[‡]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga 2752, 90610-000 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

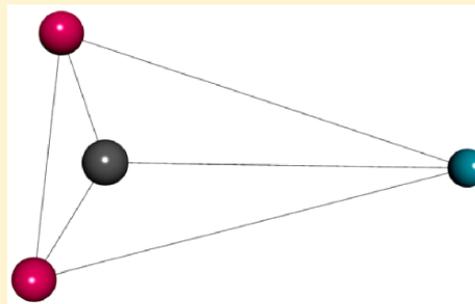
[§]Departamento de Biomedicina e Farmácia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Rua 232 no. 128, 74605-140 Goiânia, Goiás, Brazil

^{||}Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Rua Josué de Castro s/n, 13083-970 Campinas, São Paulo, Brazil

Supporting Information

ABSTRACT: Advances in, and dissemination of, computer technologies in the field of drug research now enable the use of molecular modeling tools to teach important concepts of drug design to chemistry and pharmacy students. A series of computer laboratories is described to introduce undergraduate students to commonly adopted *in silico* drug design methods, such as molecular geometry optimization, pharmacophore modeling, protein–ligand docking simulations, homology modeling, virtual screening, and pharmacokinetics/toxicity predictions. Freely available software and web servers are selected to compose this pedagogical resource, such that it can be easily implemented in any institution equipped with an Internet connection and Windows OS computers. This material is an illustration of a drug discovery pipeline, starting from the structure of known drugs to obtain novel bioactive compounds, and, therefore, is a valid pedagogical instrument for educating future professionals in the field of drug development.

KEYWORDS: Graduate Education/Research, Laboratory Instruction, Computer-Based Learning, Drugs/Pharmaceuticals, Molecular Modeling



Projeto de Pesquisa

Resumo

Apresentar hipótese, objetivos & importância.

Objetivos específicos

Texto introdutório que guie para hipótese; palavras chave dos objetivos específicos.

Revisão bibliográfica & importância

Revisão sucinta da literatura; uso de ilustrações; incorporação de dados preliminares da literatura (ou seus) para estabelecer credibilidade a proposta.

Dados preliminares

Resultados de relevância direta aos objetivos específicos; dados essenciais são mostrados.

Projeto de Pesquisa

Metodologia científica

Correlação direta aos objetivos específicos; pontos chave enfatizados. Como esses experimentos produzirão respostas.

- Racionalidade.

- Projeto experimental (esquemas reacionais, diversificação estrutural – até 4 pontos de diversificação R_1 , R_2 , R_3 , R_4).

- Métodos: como o projeto será realizado (relação direta com o projeto experimental).

- Antecipação de resultados positivos e negativos que podem ser encontrados (seja honesto!).

- Importância.

Referências bibliográficas

Um bom projeto de pesquisa está diretamente relacionado a clareza com que novas idéias são expostas. Dizer a(o) leitor(a) o que ele(a) já conhece diminuirá drasticamente sua opinião sobre a qualidade do que está sendo proposto.

Não demore, pois o paciente está esperando!!!

COMMENTARY

The art of writing science

Kevin W. Plaxco*

Department of Chemistry and Biochemistry, Interdepartmental Program in Biomolecular Science and Engineering,
University of California Santa Barbara, Santa Barbara, California 93106

PROTEIN SCIENCE 2010 | VOL 19:2261–2266

Carta de Gassman para Você

- Você está realmente aqui para aprender?
- Você está realmente lendo artigos?
- Você está realmente compartilhando seus conhecimentos em química com seus colegas?
- Você está realmente colocando em prática seus conhecimentos em química?
- Como está seu conhecimento em inglês?

Carta de Gassman para Você

- Você é realmente disciplinado em como utilizar seu tempo?

Planeje seu tempo

Conheça seus equipamentos

Conheça seus reagentes

- Você está escrevendo?

O caderno de laboratório deve conter suas conquistas experimentais. A parte escrita deve ser utilizada como um molde para o pensamento!

Carta de Gassman para Você

- (Bio)Química é uma ciência experimental.

Seu sucesso é diretamente proporcional ao número de experimentos que você faz. Mas seu sucesso também é proporcional a qualidade dos experimentos realizados.

- Seu orientador é apenas um catalisador.
Cuidado para não ficar andando sem rumo!

Carta de Gassman para Você

Finalmente, o que você quer ser?

Pesquisador ou Técnico?



O que é ser um aprendiz?

Whitesides-Deutch

Química do Século XXI

- Química continua sendo uma ciência experimental.
- Pouca inovação.
- Muitos cientistas medíocres.
- Altamente especialista.



George Whitesides
Harvard University

Como Químicos podem mudar essa realidade?

Whitesides-Deutch

Química do Século XXI

- Mude o “*status quo*”: Altere paradigmas!
- Pense de modo interdisciplinar. Químicos precisam aprender biologia!
- Transfira *insights* tecnológicos para solução de problemas.
- Treine cientistas para serem líderes modificadores da sociedade!

A sociedade não quer saber de química estrutural, mas sim se aquela pílula diminui a pressão arterial.

Whitesides&Deutch Nature 2011, 469, 21.

O que é Química Medicinal?

- Descoberta de estruturas que possam agir de forma segura e eficaz no tratamento de alguma doença.
- Síntese.
- Purificação.
- Determinação estrutural.
- Re-planejamento da estrutura.
- Interpretação da estrutura frente a inúmeros contextos biológicos.
- Proteção de propriedade intelectual de estruturas inovadoras de grande apelo biológico.

Não demore, pois o paciente está esperando!!!

O que um Químico Medicinal Deveria Conhecer?

- Síntese e purificação de compostos (principalmente síntese de heterociclos). Prova de estrutura (como caracterizar compostos).
- Farmacologia básica (ADME/T). Processos de desenvolvimento de compostos protótipos e líderes e suas relações com seus alvos: planejamento estrutural (química) como resposta a dados biológicos e estruturas biológicas.
- Físico-Química Orgânica. Química Computacional. Relação estrutura e atividade (SAR). Termodinâmica de ligação entre pequenas moléculas e grandes estruturas moleculares.
- Propriedade intelectual (como proteger a inovação).
- Bioquímica básica como chave para alvos biológicos (ácidos nucleicos, enzimas, canais iônicos, receptores).

Tornar-se um bom químico medicinal é uma tafera árdua e longa.

Ferramentas Básicas do Químico Medicinal

Síntese de compostos com alta drogabilidade

Ex.: síntese de heterociclos é melhor que de hidrocarbonetos.

Aprenda a utilizar todos os métodos de caracterização (RMN 1D e 2D, IV, massas, CHN, HRMS, cristalografia)

Programas computacionais podem ajudar a validar sua estrutura.

Caracterização de compostos

Atribua e interprete dados de RMN tão logo eles sejam medidos. Dados de RMN NUNCA deveriam somente “parecer bons”! Pratique com estruturas conhecidas... não espere um “problema” para aprender.

Aprenda a estocar seus compostos

Um composto é feito: anote todas informações importantes em seu caderno de laboratório. Guarde-o sob argônio ou nitrogênio em bom vial com parafilm na tampa. Utilize boa etiqueta para códigos.

Um balão de vidro custa > R\$ 30, enquanto um bom vial < R\$ 3!

Ferramentas Básicas do Químico Medicinal

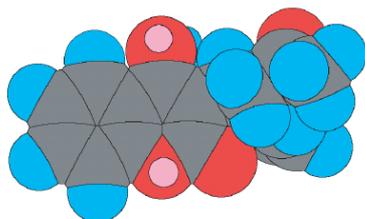
Desenvolva a habilidade de interpretar e traduzir dados biológicos.

Entenda as limitações existentes para desenvolver relação estrutura atividade (REA) quando trabalha-se com métodos biológicos que envolvem ensaios em célula inteira.

A quantidade de métodos experimentais na Biologia é muito superior a da Química. **No entanto, a grande maioria dos métodos biológicos envolve a utilização de reações químicas!**

Ferramentas Básicas do Químico Medicinal

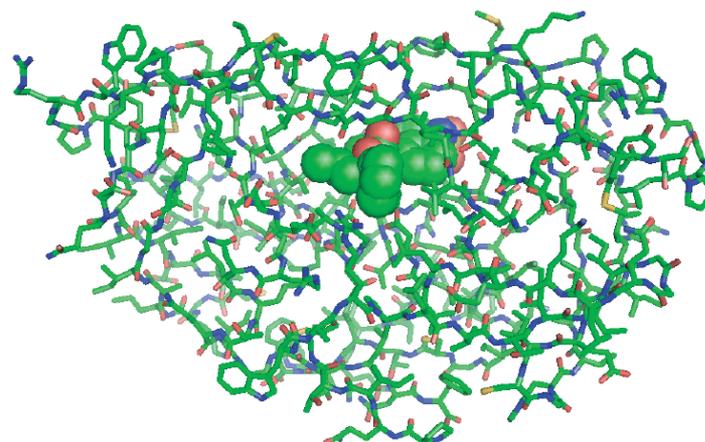
From:



Hit

(μM : $\Delta G = -34.2 \text{ kJ mol}^{-1}$)

To:



Drug

(nM : $\Delta G = -51.3 \text{ kJ mol}^{-1}$)

- Potency
- Practicality
- Selectivity
- Efficacy
- Safety

Futuro da Química Medicinal

Síntese orgânica é a arte de fazer moléculas e deve ser a ferramenta básica de qualquer Químico Medicinal. Porém, devido ao alto grau de interdisciplinaridade da Química Medicinal, jovens cientistas precisam entender mecanismos biológicos, enzimáticos e funcionamento de receptores, além da biologia de doenças.



«The old is crumbling down—the times are changing » Wilhelm Tell IV/2.
Medicinal chemistry, take your chances!

Química Medicinal na academia vs indústria

O que um lab de pesquisa pode fazer sozinho?

Descoberta de hits (protótipos)

Progressão de protótipos até estruturas líderes

Validação de alvo

Descoberta de alvos e mecanismos de ação

Correlacionar protótipos e análogos com alvos

Validar alvos em doenças modelo

Testes in vitro e in vivo

O que um lab de pesquisa não consegue fazer sozinho?

Validar um protótipo como nova entidade química (NCE) para ensaios de fase 1...

Química Medicinal na academia vs indústria

Porém, existem inúmeros exemplos de laboratórios acadêmicos que foram capazes de ir além de NCE e viram seus compostos se transformarem em fármacos aprovados.

Dolphin (UBC)

Breslow (Columbia)

Smith (U Pennsylvania)

Danishefsky (Columbia, Sloan-Kettering)

Holton (Florida State)

Wender (Stanford)

Vince (U Minnesota)

Liotta (Emory)

Ghosh (Purdue)

Kohn (U North Carolina)

Silverman (Northwestern)

Cell

Leading Edge

Commentary

Partnering with Big Pharma— What Academics Need to Know

Stuart A. Lipton^{1,2,3,*} and Christer Nordstedt⁴

¹Scintillon Institute, San Diego, CA 92121, USA

²The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA

³School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA

⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA

*Correspondence: slipton@ucsd.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.021>

Knowledge of the parameters of drug development can greatly aid academic scientists hoping to partner with pharmaceutical companies. Here, we discuss the three major pillars of drug development—pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity studies—which, in addition to pre-clinical efficacy, are critical for partnering with Big Pharma to produce novel therapeutics.

512 Cell 165, April 21, 2016

Leading Edge

Commentary

Cell

Lessons from a Recovering Academic

Michael D. Ehlers^{1,*}¹Biogen, 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA*Correspondence: michael.ehlers@biogen.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.005>

The conversion of basic biology into new therapeutics requires scientific activities in both academia and industry. Successful drug discovery projects span disciplines, sectors, and institutions and tightly couple laboratory and clinical experiments. Here, Ehlers describes conceptions and misconceptions about how science is conducted in industry versus academia.

Cell 165, May 19, 2016 © 2016 Elsevier Inc. 1043