



Máster Universitario en Química Orgánica

QUÍMICA MÉDICA

Guía Docente

curso 2014-15

1. Datos descriptivos de la materia

Carácter: Optativa

Convocatoria: 1^{er} cuatrimestre

Créditos: 3 ECTS

Profesorado:

Concepción González Bello

Profesora Titular de Universidad,
Departamento de Química Orgánica,
Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS),
Universidade de Santiago de Compostela,
concepcion.gonzalez.bello@usc.es

Idioma en que es impartida: Castellano, gallego e inglés

2. Situación, significado e importancia de la materia en el ámbito de la titulación

2.1. Módulo al que pertenece la materia en el Plan de Estudios. Materias con las que se relaciona

Módulo 2 (M2) – Especialización. Se relaciona fundamentalmente con la asignatura Química Orgánica Biológica.

2.2. Papel que juega este curso en ese bloque formativo y en el conjunto del Plan de Estudios

En esta materia se pretende que el alumno adquiera los conceptos fundamentales en el ámbito de la química médica y el diseño de fármacos, así como que conozca las etapas necesarias para el desarrollo de un fármaco, que van desde el descubrimiento de un compuesto activo a nivel de laboratorio a su implantación en el mercado. La materia abordará además las principales metodologías actuales en la búsqueda de candidatos cabeza de serie que se utilizan tanto a nivel industrial como académico, así como su optimización para el desarrollo de un fármaco. Esto incluye desde el diseño racional basado en la estructura tridimensional de la diana, el cribado virtual de compuestos, al diseño basado en fragmentos. Se describirá además los aspectos más relevantes en la cuantificación de las relaciones estructura-actividad (QSAR). Cada uno de los contenidos de esta materia se ilustrará con ejemplos representativos.

2.3. Conocimientos previos (recomendados/obligatorios) que los estudiantes han de poseer para cursar la asignatura

Se recomienda haber cursado con anterioridad la materia "*Química Orgánica Biológica*" y tener conocimientos básicos en la visualización de la estructura tridimensional de biomoléculas mediante programas de visualización tales como Pymol, Mercury, etc. Se recomienda el manejo de bases de datos tales como Protein Data Bank (pdb), Expasy, etc.

3. Objetivos del aprendizaje y competencias a alcanzar por el estudiante con la asignatura

3.1. Objetivos del aprendizaje

- Adquisición de conocimientos avanzados sobre Química Médica y sus aplicaciones más importantes en el descubrimiento de fármacos.
- Conocer las etapas necesarias para el desarrollo de un fármaco, que van desde el descubrimiento de un compuesto activo a nivel de laboratorio a su implantación en el mercado.
- Conocer las principales dianas terapéuticas utilizadas en el descubrimiento de fármacos.

- Conocer las herramientas utilizadas en la identificación y diseño de compuestos cabeza de serie.
- Conocer las bases químicas de la optimización de la actividad de un compuesto cabeza de serie.

3.2. Competencias generales

- Trabajar en equipo con eficiencia en su labor profesional y/o investigadora.
- Acceder a la información necesaria (bases de datos, artículos científicos, etc.) y tener suficiente criterio para su interpretación y empleo
- Estar bien adaptados para seguir futuros estudios de doctorado en áreas multidisciplinares
- Estar bien adaptados para desarrollar un trabajo en empresas tecnológicas relacionadas con la Química Orgánica

3.3. Competencias específicas

- Conocer los métodos más habituales para el estudio teórico de las moléculas orgánicas y los mecanismos de reacción.
- Conocer y comprender los mecanismos de reacción comúnmente aceptados en Química Orgánica y los métodos disponibles para su determinación.
- Conocer las aplicaciones biológicas y médicas de los compuestos orgánicos.
- Conocer el impacto de la Química Orgánica en la industria, medio ambiente, farmacia, salud, agroalimentación y energías renovables.
- Conocer la síntesis y reactividad de compuestos heterocíclicos, así como sus aplicaciones en química supramolecular y su papel como componentes de productos naturales y fármacos.

3.4. Competencias transversales

- Manejar las herramientas informáticas y las tecnologías de la información y la comunicación, así como el acceso a bases de datos en línea.
- Aplicar los conceptos, principios, teorías o modelos relacionados con la Química Orgánica a entornos nuevos o poco conocidos, dentro de contextos multidisciplinares.
- Demostrar capacidad de aprendizaje y trabajo autónomo para el desarrollo de su vida profesional.
- Conocer el impacto de la Química Orgánica en la industria, medio ambiente, farmacia, salud, agroalimentación y energías renovables.

4. Contenidos del curso

4.1. Epígrafes del curso

Contenidos teóricos:

Tema 1. Aspectos Generales, Definiciones y Conceptos básicos

Tema 2. Dianas Terapéuticas

Tema 3. Estrategias para el Descubrimiento de Fármacos I. Diseño Basado en la Estructura

Tema 4. Estrategias para el Descubrimiento de Fármacos II. Cribado Virtual y Basado en Fragmentos

Tema 5. Optimización de Compuestos Cabeza de Serie. Estudios QSAR

4.2. Bibliografía recomendada

4.2.1. Básica (manual de referencia)

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008.
- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013.
- **"Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development"**, Donald J. Abraham & David P. Rotella Eds., 7ª Ed., Vol. 1, Wiley, 2010.

4.2.2. Complementaria

- **"Molecules and Medicine"**, E. J. Corey, B. Czakó & L. Kürti, John Wiley & Sons, New Jersey, 2007.
- **"Molecules that Changed the World"**, K. C. Nicolaou & T. Montagnon, Eds., WILEY-VCH, Weinheim, 2008.
- **"Structure-Based Drug Discovery, An Overview"**, Roderick E. Hubbard Ed., RSC Publishing, Cambridge, 2006.
- **"Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery"**, Robert A. Copeland, Wiley-Interscience, New Jersey, 2005.
- **"Fragment-Based Drug Discovery, A Practical Approach"**, Edward R. Zartler & Michael J. Shapiro Eds., John Wiley & Sons, Chichester, 2008.
- **"Ligand Efficiency Indices for Drug Discovery"**, Celerino Abad-Zapatero, Elsevier, Amsterdam, 2013.

TEMA 1. Aspectos Generales, Definiciones y Conceptos básicos

1. Sentido del tema (Introducción)

Este tema comenzará con una perspectiva histórica del descubrimiento y desarrollo de fármacos que pondrá de manifiesto la gran evolución que ha experimentado el área en los últimos años, en especial, en cuanto a las herramientas y metodologías empleadas. Se describirán las etapas necesarias en el desarrollo de un fármaco, desde el laboratorio al mercado. Se estudiarán los fundamentos de la catálisis enzimática y su diferente comportamiento en relación a los receptores. Esto último permitirá definir los bases de conceptos importantes tales como, agonismo, antagonismo, inhibición reversible e irreversible, análogos del estado de transición, etc. Dichos conceptos se ilustrarán con ejemplos representativos.

2. Epígrafes del tema

Perspectiva histórica del descubrimiento de fármacos. Etapas en el descubrimiento de un fármaco. Catálisis enzimática. Definiciones y conceptos básicos: agonismo, antagonismo, análogos del estado de transición, inhibición reversible (competitiva, no competitiva), inhibición irreversible, sustratos suicidas. Ejemplos ilustrativos.

3. Bibliografía

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008. Capítulos 1-3.
- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013. Capítulos 1 y 3.
- **"Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development"**, Donald J. Abraham & David P. Rotella Eds., 7ª Ed., Vol. 1, Wiley, 2010.
- **"Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery"**, Robert A. Copeland, Wiley-Interscience, New Jersey, 2005. Capítulos 1-3.

4. Actividades a desarrollar

El alumno tendrá que realizar los ejercicios relacionados con este tema indicados por el profesor en la fecha indicada en el *calendario de actividades de la materia*. En el seminario, los alumnos expondrán oralmente el trabajo realizado y se establecerá un turno de preguntas y debate, por parte tanto de los alumnos como del profesor.

Aquellos alumnos que tengan especial dificultad con los ejercicios que se realizan en este tema deberán contactar en el horario de tutorías con el profesor para recibir el apoyo necesario.

TEMA 2. Dianas Terapéuticas

1. Sentido del tema (Introducción)

Se estudiarán las principales dianas terapéuticas. Se hará especial hincapié en las bases moleculares de su interés como objetivo terapéutico. Su utilidad en química médica se ilustrará con diversos ejemplos de fármacos utilizados en clínica.

2. Epígrafes del tema

Clasificación de las dianas terapéuticas. Principales características. Enzimas. Transportadores de membrana. Canales iónicos dependientes de voltaje. Canales de cationes no selectivos. Receptores con canales iónicos intrínsecos. Receptores con actividad enzimática intrínseca. Receptores acoplados a proteínas citosólicas. Receptores acoplados a proteína G. Receptores nucleares.

3. Bibliografía

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008. Capítulo 4.
- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013. Capítulos 4-6.

4. Actividades a desarrollar

El alumno tendrá que realizar los ejercicios relacionados con este tema indicados por el profesor en la fecha indicada en el *calendario de actividades de la materia*. En el seminario, los alumnos expondrán oralmente el trabajo realizado y se establecerá un turno de preguntas y debate, por parte tanto de los alumnos como del profesor.

Aquellos alumnos que tengan especial dificultad con los ejercicios que se realizan en este tema deberán contactar en el horario de tutorías con el profesor para recibir el apoyo necesario.

TEMA 3. Estrategias para el Descubrimiento de Fármacos I. Diseño Basado en la Estructura

1. Sentido del tema (Introducción)

En primer lugar se analizará la evolución en los últimos años de las ideas en el diseño basado en la estructura en el descubrimiento de fármacos. Se estudiarán los aspectos prácticos de la determinación de la estructura tridimensional de una diana terapéutica mediante difracción de rayos-X, herramienta clave en el diseño racional. Se abordarán las aplicaciones de la Resonancia Magnética Nuclear a este ámbito. Se describirán los conceptos clave y bases de herramientas computacionales ampliamente utilizadas como docking, simulaciones de dinámica molecular y los estudios QM/MM que permiten el diseño de potenciales candidatos en base a una estructura tridimensional, así como estudiar las reacciones enzimáticas a nivel atómico y conocer en detalle el estado de transición y qué residuos conservados participan en

el proceso y cómo lo hacen. La utilidad en química médica de cada una de las herramientas estudiadas se ilustrará con ejemplos significativos.

2. Epígrafes del tema

Evolución del diseño basado en la estructura en el descubrimiento de fármacos. Aspectos prácticos de la determinación de la estructura tridimensional de una diana – cristalografía de rayos-X para el diseño basado en la estructura. Aplicaciones de la RMN en el diseño racional. Docking. Simulaciones de dinámica molecular. QM/MM. Ejemplos significativos.

3. Bibliografía

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008.
- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013.
- **"Structure-Based Drug Discovery, An Overview"**, Roderick E. Hubbard Ed., RSC Publishing, Cambridge, 2006.

4. Actividades a desarrollar

El alumno tendrá que realizar los ejercicios relacionados con este tema indicados por el profesor en la fecha indicada en el *calendario de actividades de la materia*. En el seminario, los alumnos expondrán oralmente el trabajo realizado y se establecerá un turno de preguntas y debate, por parte tanto de los alumnos como del profesor.

Aquellos alumnos que tengan especial dificultad con los ejercicios que se realizan en este tema deberán contactar en el horario de tutorías con el profesor para recibir el apoyo necesario.

TEMA 4. Estrategias para el Descubrimiento de Fármacos II. Cribado Virtual y Basado en Fragmentos

1. Sentido del tema (Introducción)

Se estudiarán dos estrategias de identificación de candidatos ampliamente utilizadas hoy en día, el cribado virtual y el basado en fragmentos. En primer lugar, se abordará la utilidad de los métodos computacionales que permiten la identificación de posibles candidatos de una diana terapéutica, así como las potenciales dianas de un compuesto dado. En segundo lugar se detallarán los principios básicos del diseño basado en fragmentos, así como las técnicas biofísicas principales que se utilizan para su análisis que van desde la cristalografía de rayos-X, espectrometría de masas, etc. Ambas estrategias se ilustrarán con ejemplos significativos.

2. Epígrafes del tema

Conceptos básicos en el cribado virtual de candidatos. Bases de datos disponibles. Aplicaciones: identificación de ligandos para una diana o de posibles dianas de un ligando.

Principios básicos del diseño basado en fragmentos. Selección de candidatos mediante cristalografía de rayos-X. Otros métodos biofísicos de selección. Ejemplos ilustrativos.

3. Bibliografía

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008. Capítulos 10 y 11.
- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013. Capítulo 17.
- **"Fragment-Based Drug Discovery, A Practical Approach"**, Edward R. Zartler & Michael J. Shapiro Eds., John Wiley & Sons, Chichester, 2008.

4. Actividades a desarrollar

El alumno tendrá que realizar los ejercicios relacionados con este tema indicados por el profesor en la fecha indicada en el *calendario de actividades de la materia*. En el seminario, los alumnos expondrán oralmente el trabajo realizado y se establecerá un turno de preguntas y debate, por parte tanto de los alumnos como del profesor.

Aquellos alumnos que tengan especial dificultad con los ejercicios que se realizan en este tema deberán contactar en el horario de tutorías con el profesor para recibir el apoyo necesario.

TEMA 5. Optimización de Compuestos Cabeza de Serie

1. Sentido del tema (Introducción)

Una vez estudiados los principales métodos de descubrimiento de compuestos cabeza de serie, se abordará las estrategias más importantes para mejorar la actividad inicial ya obtenida. Se describirán las modificaciones químicas más frecuentes para reemplazar grupos funcionales farmacológicamente no apropiados que están basados en el isosterismo. Se analizará la importancia de la restricción conformacional y el impedimento estérico en química médica. Se abordará las estrategias basadas en la combinación de dos unidades farmacológicas, así como el desarrollo de formas proactivas. Por último, se analizarán las bases y la importancia de la cuantificación de la relación Estructura-Actividad (QSAR) en la optimización de la actividad.

2. Epígrafes del tema

Modificaciones moleculares basadas en reemplazamiento isostérico. Restricción conformacional e impedimento estérico en química médica. Ligandos homo y heterodiméricos. Profármacos. Cuantificación de la relación Estructura-Actividad (QSAR).

3. Bibliografía

- **"The Practice of Medicinal Chemistry"**, Camille Georges Wermuth Ed., 3ª Ed., Elsevier, Amsterdam, 2008. Capítulos 15, 17 y 18.

- **"An Introduction to Medicinal Chemistry"**, Graham L. Partrick, 5ª Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013. Capítulo 14.

4. Actividades a desarrollar

El alumno tendrá que realizar los ejercicios relacionados con este tema indicados por el profesor en la fecha indicada en el *calendario de actividades de la materia*. En el seminario, los alumnos expondrán oralmente el trabajo realizado y se establecerá un turno de preguntas y debate, por parte tanto de los alumnos como del profesor.

Aquellos alumnos que tengan especial dificultad con los ejercicios que se realizan en este tema deberán contactar en el horario de tutorías con el profesor para recibir el apoyo necesario.

5. - Indicaciones metodológicas y atribución de carga ECTS

5.1. Atribución de créditos ECTS

TRABAJO PRESENCIAL EN EL AULA	HORAS	TRABAJO PERSONAL DEL ALUMNO	HORAS
Clases expositivas en grupo grande	14	Estudio autónomo, individual o en grupo	15
Clases interactivas en grupo reducido (Seminarios)	8	Resolución de ejercicios, u otros trabajos propuestos	31
Tutorías en grupo muy reducido	2	Elaboración de ejercicios propuestos	5
Total horas trabajo presencial en el aula o en el laboratorio	24	Total horas trabajo personal del alumno	51
Total horas			75

5.2. Actividades formativas en el aula con presencia del profesor

A) *Clases expositivas en grupo grande* ("L" en las *tablas horarias*): Se llevarán a cabo 12 sesiones de clases magistrales en grupo único donde se desarrollarán los contenidos teóricos de la materia acompañados de los correspondientes ejemplos ilustrativos. Consistirá mayoritariamente en presentaciones de PowerPoint. Los alumnos tendrán, con suficiente antelación, las copias de las correspondientes presentaciones a través del aula virtual de la materia, con el fin de que el alumno pueda preparar previamente la materia que se va a impartir, además de facilitar el seguimiento de las explicaciones. Se fomentará en todo momento la participación interactiva del alumno. La asistencia a estas clases no es obligatoria, pero es más que recomendable.

B) *Clases interactivas en grupo reducido (Seminarios)*, "S" en las *tablas horarias*): Se propone llevar a cabo 7 sesiones de seminarios de grupo reducido donde los alumnos presentarán los trabajos planteados por el profesor. Habrá un turno de debate y preguntas sobre el tema propuesto tanto por de los alumnos parte como del profesor. Los alumnos dispondrán con suficiente antelación de dichos trabajos a través del aula virtual de la materia para que los elaboren antes del inicio de estas clases. La asistencia a estas clases es obligatoria.

C) *Tutorías de pizarra en grupo muy reducido* ("T" en las *tablas horarias*): Tutorías programadas por el profesor y coordinadas por el Centro. Supondrán para cada alumno 2 horas. Se proponen actividades como la supervisión de trabajos dirigidos, aclaración de dudas, etc. La asistencia a estas clases es obligatoria.

5.3. Recomendaciones para el estudio de la materia

- Es muy importante asistir a las clases expositivas.
- Es fundamental mantener el estudio de la materia "al día".
- Una vez finalizada la lectura de un tema en el manual de referencia, es útil hacer un resumen de los puntos importantes (ver resumen de conceptos importantes en el Manual de referencia).
- Se aconseja la lectura de bibliografía específica para cada uno de los temas que ayudará a una mejor comprensión de los conceptos clave.

5.4. Calendario de actividades

Enero 2015	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
10-12 h	5	6	7	8	9
10-12 h	12	13	14	15	16
10-12 h	19	20	21	22	23

	Clases expositivas (teóricas)
	Clases interactivas (Seminarios)
	Clases interactivas (tutorías)
	Días no lectivos (festivos)

6. Indicaciones sobre la evaluación

6.1. Procedimiento de evaluación

La evaluación de esta materia se hará mediante evaluación continua y la realización de un examen final, estando condicionado el acceso al examen a la participación en al menos el 80% de las actividades docentes presenciales de asistencia obligatoria (seminarios y tutorías).

La evaluación continua (N1) tendrá un peso del 40% en la calificación de la asignatura y constará de dos componentes: clases interactivas en grupo reducido (seminarios) y clases interactivas en grupo muy reducido (tutorías). Los seminarios y las tutorías incluirán los elementos siguientes: resolución de problemas y casos prácticos (15%), realización de trabajos e informes escritos (10%), exposición oral [(trabajos, informes, problemas y casos prácticos), 10%] y preguntas y cuestiones orales durante el curso (5%).

El examen final (N2) versará sobre la totalidad de los contenidos de la asignatura.

La calificación del alumno se obtendrá cómo resultado de aplicar la fórmula siguiente:

$$\text{Nota final} = 0.4 \times N1 + 0.6 \times N2$$

Siendo N1 la nota numérica correspondiente a la evaluación continua (escala 0-10) y N2 la nota numérica del examen final (escala 0-10).

Los alumnos repetidores tendrán el mismo régimen de asistencia a las clases que los que cursan la asignatura por primera vez.

6.2. Recomendaciones de cara a la evaluación

El alumno debe repasar los conceptos teóricos introducidos en los distintos temas utilizando el manual de referencia y el material proporcionado por el profesor. Aquellos alumnos que encuentren dificultades importantes a la hora de trabajar las actividades propuestas deben acudir en las horas de tutoría del profesor, con el objetivo de que éste pueda analizar el problema y ayudar a resolver dichas dificultades.

6.3. Recomendaciones de cara a la recuperación

El profesor analizará con aquellos alumnos que no superen con éxito el proceso de evaluación, y así lo deseen, las dificultades encontradas en el aprendizaje de los contenidos de la asignatura. También les proporcionará material adicional (cuestiones, ejercicios, exámenes, etc.) para reforzar el aprendizaje de la materia.