

I Workshop de Ciência e Tecnologia



Macaé, RJ

Como nascem os fármacos

Eliezer J. Barreiro



Professor Titular
U F R J



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
de Fármacos e Medicamentos
INCT-INOFAR



Programa de Desenvolvimento de Fármacos - ICB



Como nasce
os fármacos?

m e d i c h e m
Química Medicinal

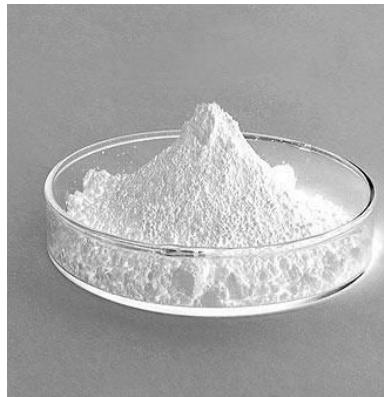


m e d i c h e m
Química Medicinal

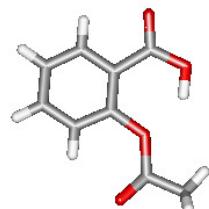


Fármaco...

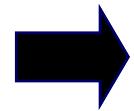
Insumo farmacêutico ativo
(IFA)



Farmoquímico



ácido acetilsalicílico
(AAS)



Pureza farmacopêica



Princípio ativo

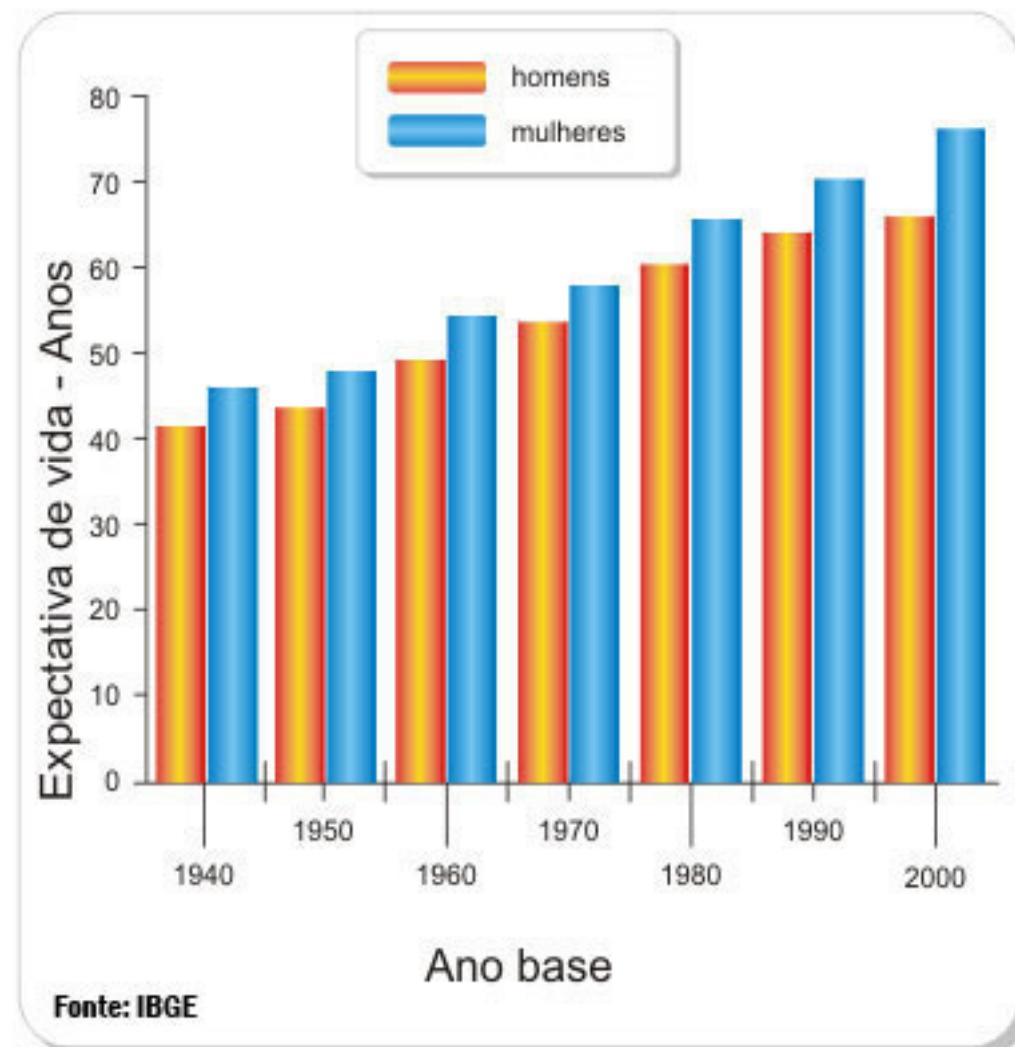
Formas Farmacêuticas



Tecnologia
Farmacêutica

.... & medicamento.

Aumento na expectativa de vida...



<http://clubeficaz.com.br/clubes/vivasaudade/files/2008/12/idosos-291x300.jpg>

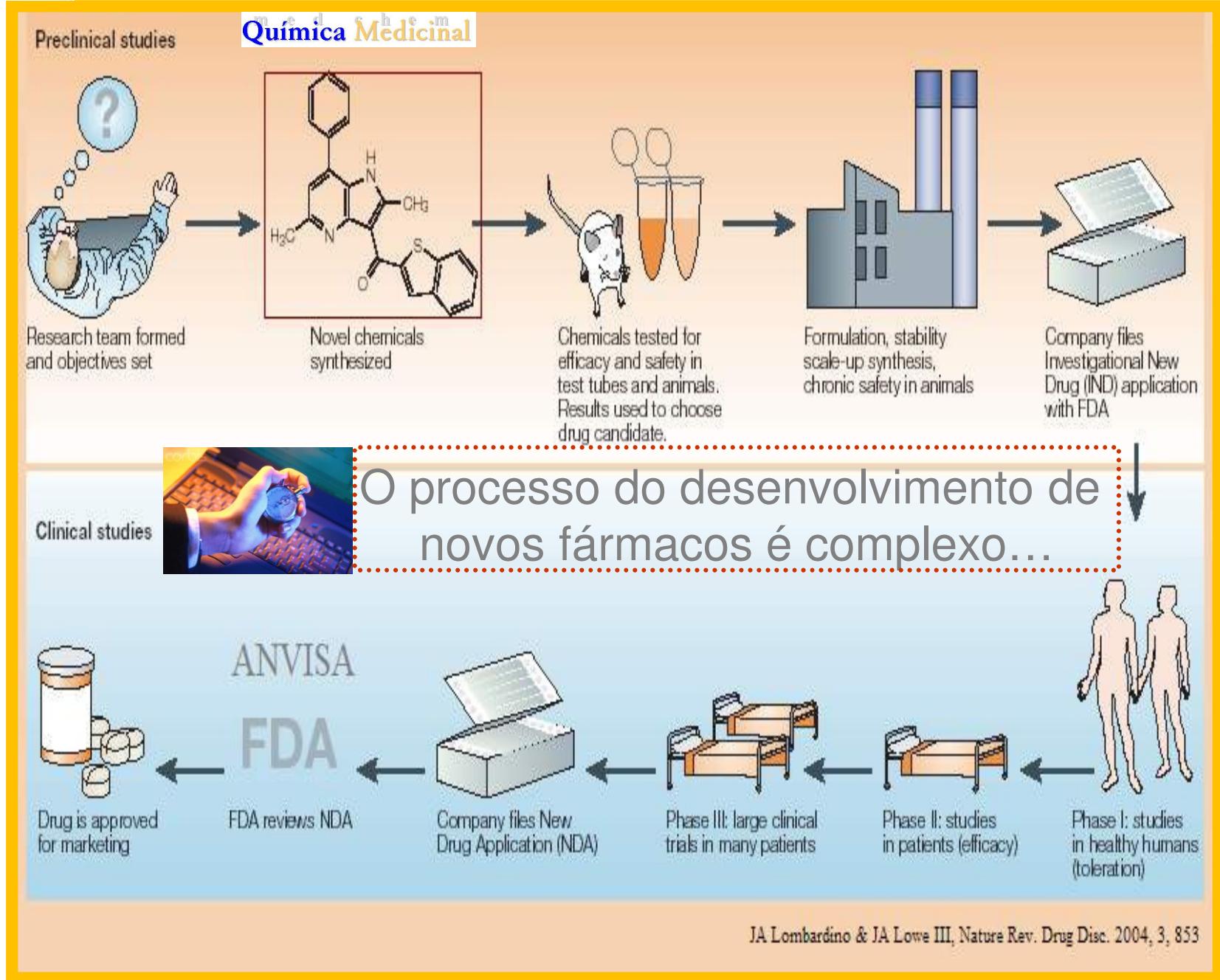
...os fármacos tem tudo a ver com isso!

O que é um fármaco ?

- **Fármaco...**

- É uma substância orgânica (pureza > 98%) com propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar a Saúde;
- Com eficácia para o alvo terapêutico (PD);
- Não tóxico mesmo em doses elevadas (!);
- Potente e com boa biodisponibilidade: ativo em baixas concentrações, por via oral, numa única dose ao dia, se possível;
- De fácil absorção, estável química e metabolicamente (PK):
 - Propriedades físico-químicas críticas para a atividade do fármaco por via oral: solubilidade, boa partição passiva membrana/água, peso molecular, ligações-H;
- Acessível sinteticamente, em escala, a baixos custos;
- Protegido por patente para determinada(s) indicação(ões) terapêutica(s);
- ... as propriedades moleculares dos fármacos são objeto do estudo da

Química Medicinal



Química Medicinal



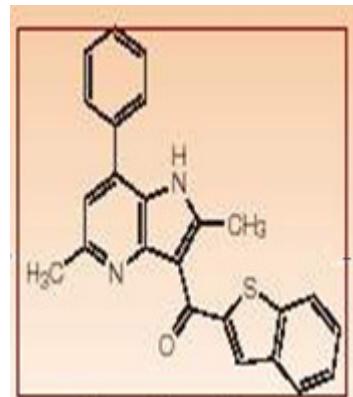
"Success isn't about finding the best idea.
It's about doing something with it."

Abstração

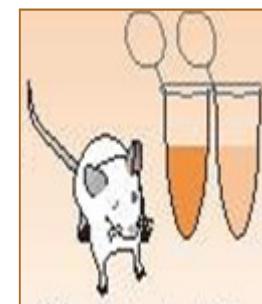
Método

Criatividade

Intuição



C H Cl
N O S F

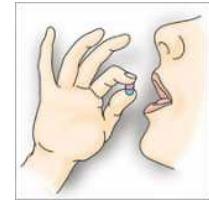


Experiência

Definição:

m e d **Química Medicinal**

A Química Medicinal estuda as razões moleculares da ação dos fármacos, sua descoberta/invenção empregando abordagens e estratégias interativas multidisciplinares.



THE ROLE OF THE MEDICINAL CHEMIST IN DRUG DISCOVERY — THEN AND NOW

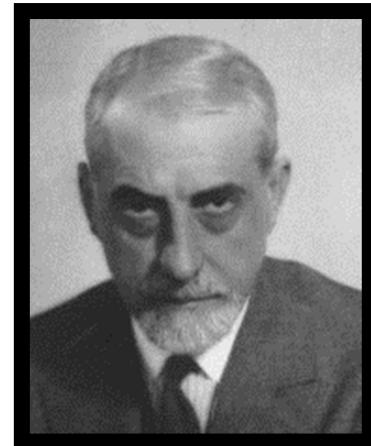
*Joseph G. Lombardino** and *John A. Lowe III†*



“ ...medicinal chemists today live in exciting times... their work can have a beneficial effect on millions of suffering patients – surely an important motivating factor for any scientist...”



The Role of the Medicinal Chemist in Drug Discovery – Then and Now,
Nature Rev. Drug Disc. 2004, 3, 853.



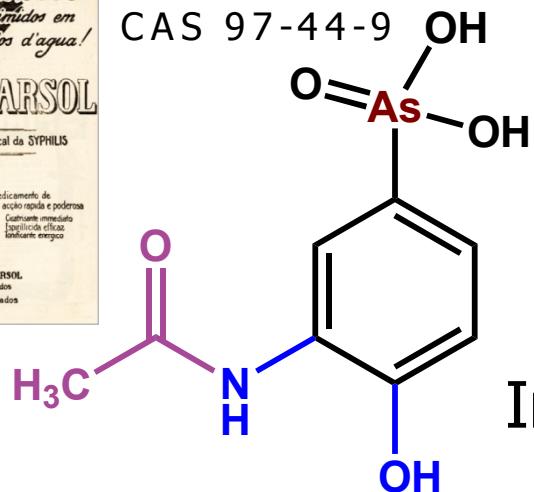
Ernest Fourneau
1872-1949

O berço da Química Medicinal



Stovarsol

CAS 97-44-9



Institut Pasteur (1887)



1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Diretor: Emile Roux

1911-1944 – Jacques Tréfouël (1897-1977)
Thérèze Tréfouël (1892-1978)
Germaine Benoit (1901-1983)
Federico Nitti (1903-1947)

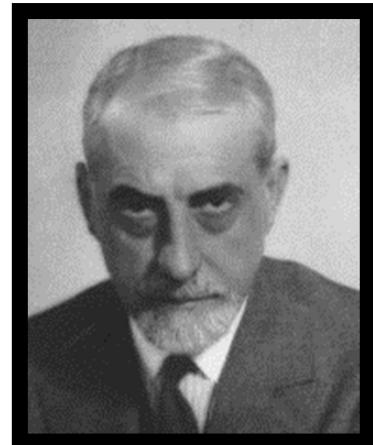


Daniel Bovet
1907-1992 *

* Farmacêutico suíço
Doutor h.c. UFRJ

Prêmio Nobel de
Fisiologia/Medicina
1957
anti-histamínicos
(sulfonamidas)
Curare: SAR

J-P Fourneau, « Ernest Fourneau fondateur de la Chimie Pharmaceutique française », *Revue de l'Histoire de la Pharmacie*, t.XXIV, nº 275, 335-355



Ernest Fourneau
1872-1949

1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Diretor: Emile Roux

SOME ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEMICAL CONSTITUTION AND CURARE-LIKE ACTIVITY

By Daniel Bovet*
Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

Definition

Historical Background. Curarizing substances represent a group of pharmacodynamic agents whose effects reproduce those of different types of Indian curare and its active principles (d-tubocurarine, C-toxiferine, C-curarine I).

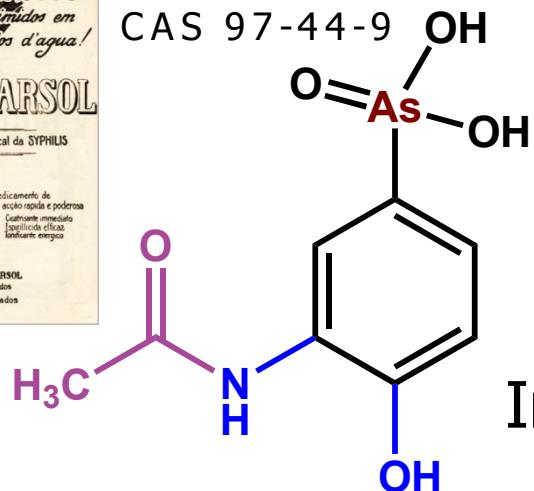
Ann. NY Acad. Sci. 1951, 54, 407-437

J-P Fourneau, « Ernest Fourneau fondateur de la Chimie Pharmaceutique française », Revue de l'Histoire de la Pharmacie, t.XXXIV, n° 275, 335-355



Stovarsol

CAS 97-44-9



Institut Pasteur (1887)



Daniel Bovet
1907-1992 *

*Farmacêutico suíço
Doutor h.c. UFRJ



Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina

1957

anti-histamínicos
(sulfonamidas)

Curare: SAR

Os pioneiros...

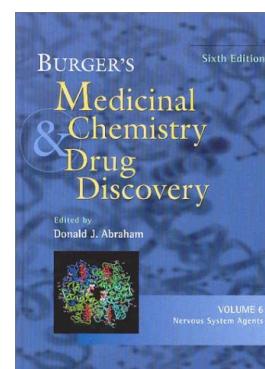
Drug Design and Development. A Realistic Appraisal*

J. Med Chem. 1978, 21, 1

Alfred Burger

Department of Chemistry, University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22901. Received December 29, 1976

The discovery of new biologically-therapeutically active structures continues to depend on screening and on isolated observations of unexpected drug metabolites and drug activities. The selection of therapeutically improved and useful chemicals requires molecular modification. Refinements in intuitive and physicochemical methodology can provide shortcuts in random choices and permit extrapolations of some facets of activity with a variable degree of accuracy. The final decisions concerning the usefulness of a drug remain in the domain of experimental and clinical pharmacology.



Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

**University of Virginia
EUA**

1958 – fundou o Journal of the Medicinal and Pharmaceutical Chemistry → depois Journal of Medicinal Chemistry

“An Editor’s Commentary on the Birth of a Journal”,
J. Med. Chem. 1991, 34, 2-6

“...The unprecedented increase in human life expectancy, which has almost doubled in a hundred years, is mainly due to drugs and to those who discovered them.”

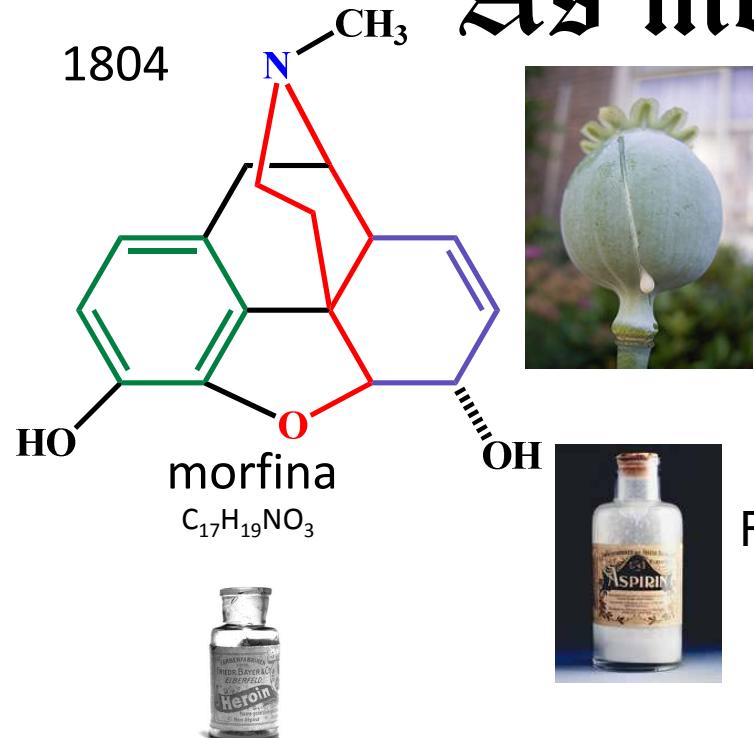
Química
Medicinal



Alfred Burger

em “The practice of medicinal chemistry”, Wiley, 1970, p. 4.

1804



Friedrich W. A. Sertürner
 1783- 1841

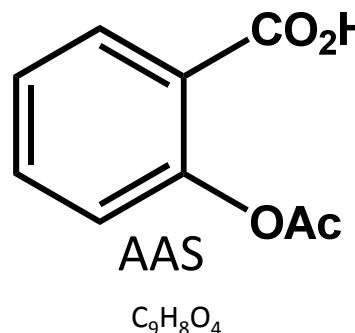


Sir Robert Robinson
 1886-1975
 Nobel 1947



As moléculas pioneiras...

1897



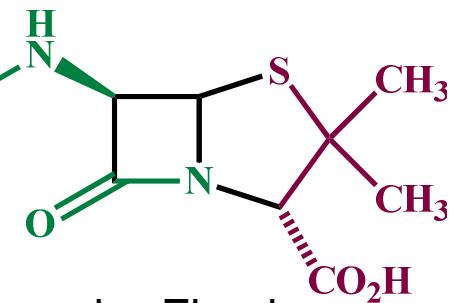
Felix Hoffman
 1868- 1946



Konrad Schrödinger
 Acetylsalicylic Acid



1929
 penicilina
 $C_{16}H_{18}N_2O_4S$

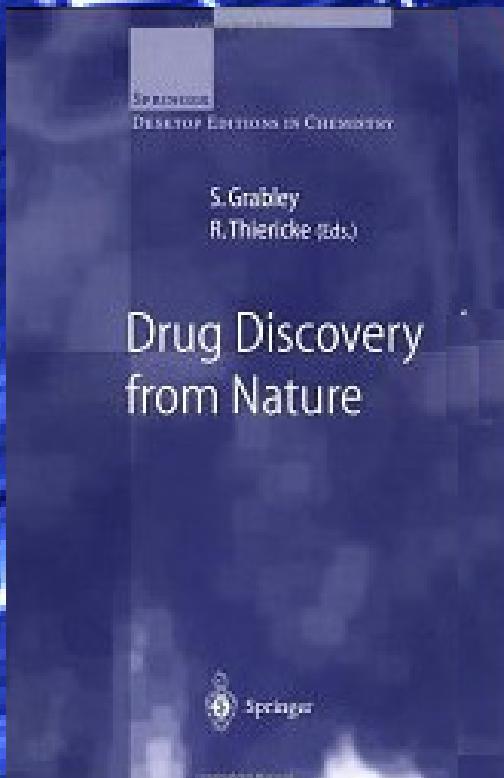


Alexander Fleming
 1881-1955
 Nobel 1945



Library of Congress

A corrida por novas moléculas...



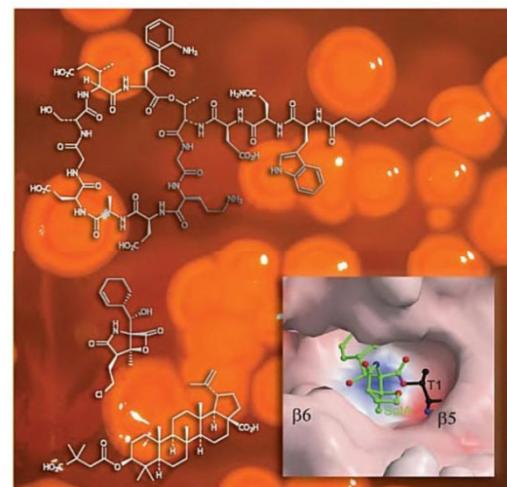
Ewan J T Chrystal (Editor),
Stephen K Wrigley (Editor),
Robert Thomas (Editor),
Neville Nicholson (Editor),
Martin Hayes (Editor)

RSC

RSC Biomolecular Sciences

Edited by Antony D Buss and Mark S Butler

Natural Product Chemistry
for Drug Discovery



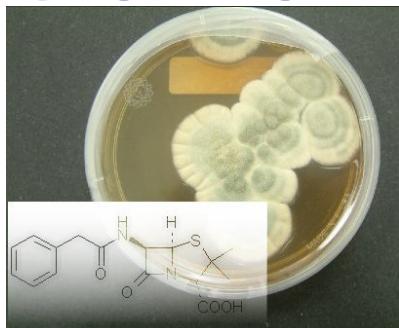
RSC Publishing

Material com direitos autorais

Antony D Buss (Editor)



Os fármacos e o Nobel !

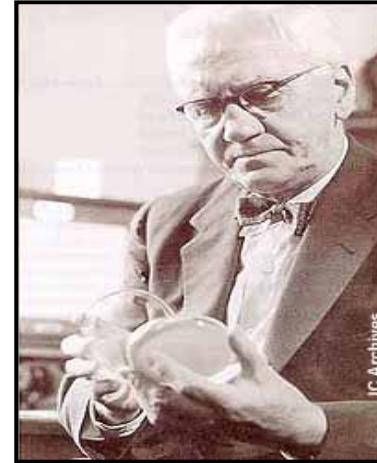


■ 198 pesquisadores
ganham o Prêmio
Nobel de Medicina
(1901-2011)



Howard W. Florey
1898-1968

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/florey-bio.html



Alexander Fleming
1881-1955

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html

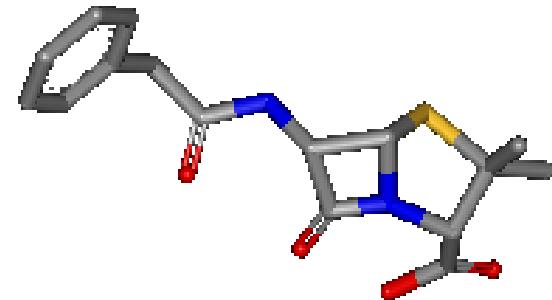


<http://nobelprize.org>

1945

Ernest B. Chain
1906-1979

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/chain-bio.html



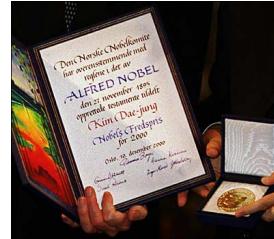
Penicilina



Os fármacos e o Nobel !



1982



Sune K. Bergström

(1916-2004)

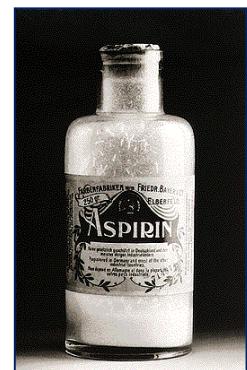
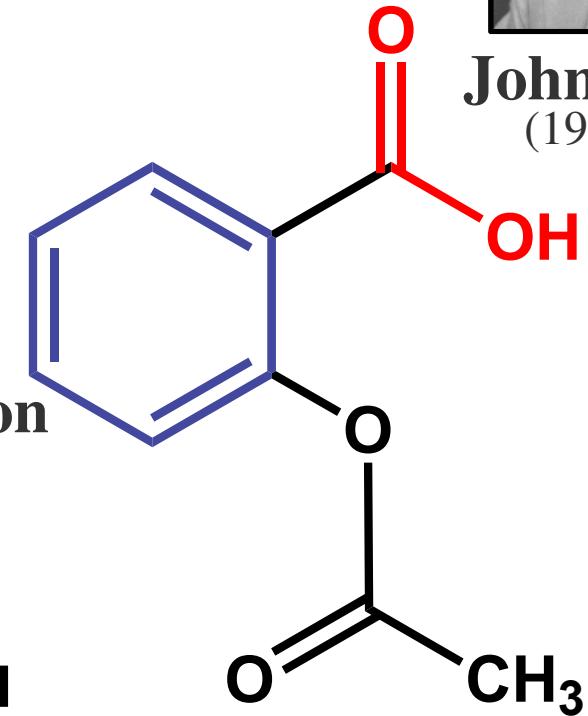


Bengt I. Samuelsson

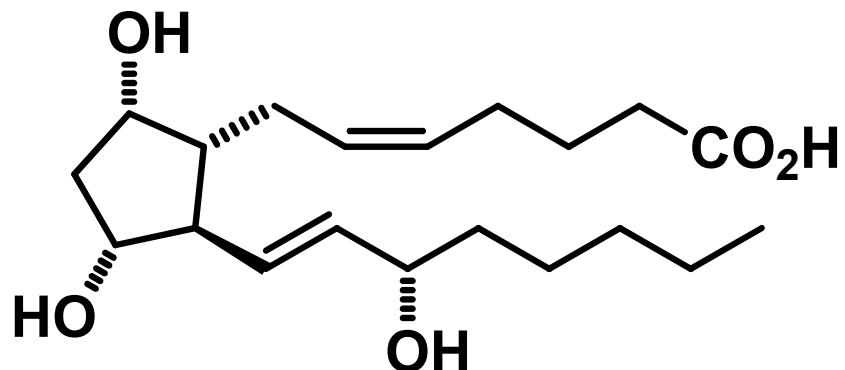
(1934-)



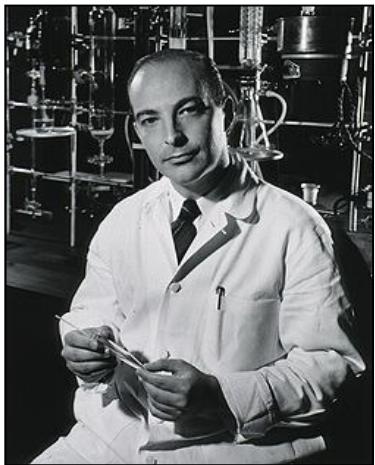
John R. Vane
(1927-2004)



1989 – AAS

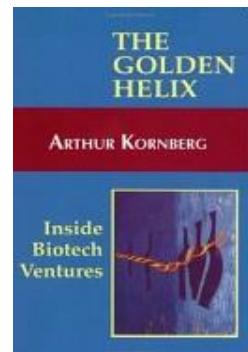
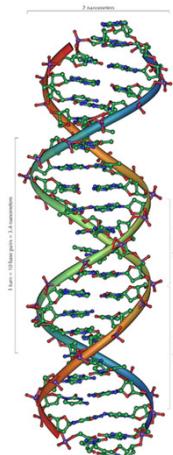

 $C_9H_8O_4$

Prostaglandina $F_{2\alpha}$



Arthur Kornberg

(1918-2007)



A. Kornberg, **Science and medicine at the millennium**, *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30, 1379

Prêmio Nobel, 1959



The Two Cultures: Chemistry and Biology¹

Interdisciplinaridade

Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California 94305

Received July 14, 1987

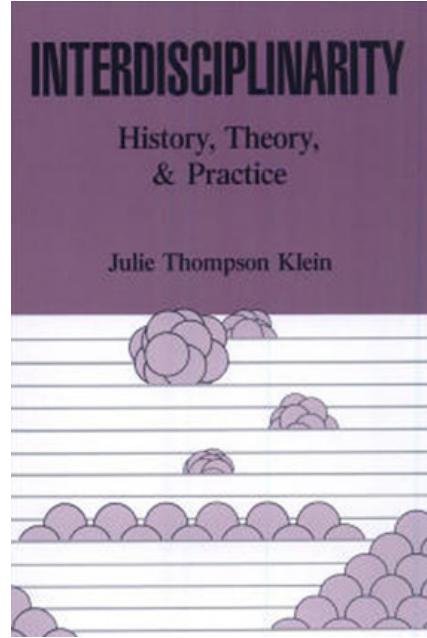
*Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry... the historical roots of **chemistry** and **biology***

are intertwined in many places...

Pharmaceutical chemistry was until recently the bastion of organic chemistry... in the search for alternative or superior drugs for the treatment of various diseases..."



Biochemistry 1987, 26, 6888-6891



A *interdisciplinaridade* é indispensável
para a solução de problemas ou desafios
complexos !



As **ciências dos fármacos** são complexas



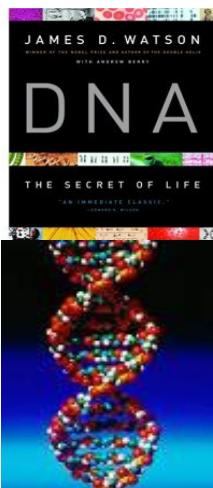
e diversas: Saúde, Biológicas, Exatas

(Econômicas & Jurídicas)

A pesquisa científica através dos tempos...



Galileo, Newton, Darwin, & Einstein



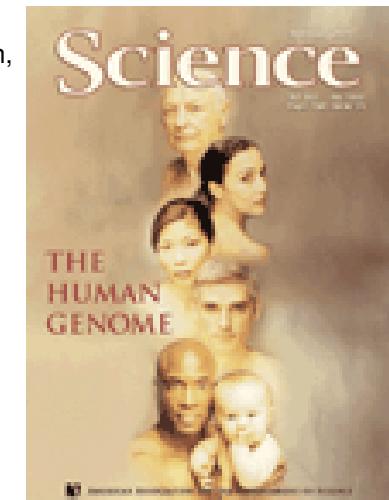
O físico Crick & e o biólogo Watson



A equipe do genoma humano.

The Sequence of the Human Genome

J. Craig Venter, Mark D. Adams, Eugene W. Myers, Peter W. Li, Richard J. Mural, Granger G. Sutton, Hamilton O. Smith, Mark Yandell, Cheryl A. Evans, Robert A. Holt, Jeannine D. Gocayne, Peter Amanatides, Richard M. Ballew, Daniel H. Huson, Jennifer Russo Wortman, Qing Zhang, Chinnappa D. Kodira, Xiangqun H. Zheng, Lin Chen, Marian Skupski, Gangadharan Subramanian, Paul D. Thomas, Jinghui Zhang, George L. Gabor Miklos, Catherine Nelson, Samuel Broder, Andrew G. Clark, Joe Nadeau, Victor A. McKusick, Norton Zinder, Arnold J. Levine, Richard J. Roberts, Mel Simon, Carolyn Slayman, Michael Hunkapiller, Randall Bolanos, Arthur Delcher, Ian Dew, Daniel Fasulo, Michael Flanigan, Liliana Florea, Aaron Halpern, Sridhar Hannenhalli, Saul Kravitz, Samuel Levy, Clark Mobarry, Knut Reinert, Karin Remington, Jane Abu-Threideh, Ellen Beasley, Kendra Biddick, Vivien Bonazzi, Rhonda Brandon, Michele Cargill, Ishwar Chandramouliswaran, Rosane Charlab, Kabir Chaturvedi, Zuoming Deng, Valentina Di Francesco, Patrick Dunn, Karen Eilbeck, Carlos Evangelista, Andrei E. Gabrielian, Weinu Gan, Wangmao Ge, Fangcheng Gong, Zhiping Gu, Ping Guan, Thomas J. Heiman, Maureen E. Higgins, Rui-Ru Ji, Zhaoxi Ke, Karen A. Ketchum, Zhongwu Lai, Yiding Lei, Zhenya Li, Jiayin Li, Yong Liang, Xiaoying Lin, Fu Lu, Gennady V. Merkulov, Natalia Milshina, Helen M. Moore, Ashwinikumar K Naik, Vaibhav A. Narayan, Beena Neelam, Deborah Nusskern, Douglas B. Rusch, Steven Salzberg, Wei Shao, Bixiong Shue, Jingtao Sun, Zhen Yuan Wang, Aihui Wang, Xin Wang, Jian Wang, Ming-Hui Wei, Ron Wides, Chunlin Xiao, Chunhua Yan, Alison Yao, Jane Ye, Ming Zhan, Weiqing Zhang, Hongyu Zhang, Qi Zhao, Liansheng Zheng, Fei Zhong, Wenyan Zhong, Shiaoqing C. Zhu, Shaying Zhao, Dennis Gilbert, Suzanna Baumhueter, Gene Spier, Christine Carter, Anibal Cravchik, Trevor Woodage, Feroze Ali, Huijin An, Aderonke Awe, Danita Baldwin, Holly Baden, Mary Barnstead, Ian Barrow, Karen Beeson, Dana Busam, Amy Carver, Angela Center, Ming Lai Cheng, Liz Curry, Steve Danaher, Lionel Davenport, Raymond Desilets, Susanne Dietz, Kristina Dodson, Lisa Doup, Steven Ferriera, Neha Garg, Andres Gluecksmann, Brit Hart, Jason Haynes, Charles Haynes, Cheryl Heiner, Suzanne Hladun, Damon Hostin, Jarrett Houck, Timothy Howland, Chinyere Ibegwam, Jeffery Johnson, Francis Kalush, Lesley Kline, Shashi Koduru, Amy Love, Felecia Mann, David May, Steven McCawley, Tina McIntosh, Ivy McMullen, Mee Moy, Linda Moy, Brian Murphy, Keith Nelson, Cynthia Pfankoch, Eric Pratts, Vinita Puri, Hina Qureshi, Matthew Reardon, Robert Rodriguez, Yu-Hui Rogers, Deanna Romblad, Bob Ruhfel, Richard Scott, Cynthia Sitter, Michelle Smallwood, Erin Stewart, Renee Strong, Ellen Suh, Reginald Thomas, Ni Ni Tint, Sukyee Tse, Claire Vech, Gary Wang, Jeremy Wetter, Sherita Williams, Monica Williams, Sandra Windsor, Emily Winn-Deen, Keriellen Wolfe, Jayshree Zaveri, Karena Zaveri, Josep F. Abril, Roderic Guigó, Michael J. Campbell, Kimmen V. Sjolander, Brian Karlak, Anish Kejariwal, Huaiyu Mi, Betty Lazareva, Thomas Hatton, Apurva Narechania, Karen Diemer, Anushya Muruganujan, Nan Guo, Shinji Sato, Vineet Bafna, Sorin Istrail, Ross Lippert, Russell Schwartz, Brian Walenz, Shibu Yooseph, David Allen, Anand Basu, James Baxendale, Louis Blick, Marcelo Caminha, John Carnes-Stine, Parris Caulk, Yen-Hui Chiang, My Coyne, Carl Dahlke, Anne Deslattes Mays, Maria Dombroski, Michael Donnelly, Dale Ely, Shiva Esparham, Carl Fosler, Harold Gire, Stephen Glanowski, Kenneth Glasser, Anna Glodek, Mark Gorokhov, Ken Graham, Barry Gropman, Michael Harris, Jeremy Heil, Scott Henderson, Jeffrey Hoover, Donald Jennings, Catherine Jordan, James Jordan, John Kasha, Leonid Kagan, Cheryl Kraft, Alexander Levitsky, Mark Lewis, Xiangjun Liu, John Lopez, Daniel Ma, William Majoros, Joe McDaniel, Sean Murphy, Matthew Newman, Trung Nguyen, Ngoc Nguyen, Marc Nodell, Sue Pan, Jim Peck, Marshall Peterson, William Rowe, Robert Sanders, John Scott, Michael Simpson, Thomas Smith, Arlan Sprague, Timothy Stockwell, Russell Turner, Eli Venter, Mei Wang, Meiyuan Wen, David Wu, Mitchell Wu, Ashley Xia, Ali Zandieh, and Xiaohong Zhu

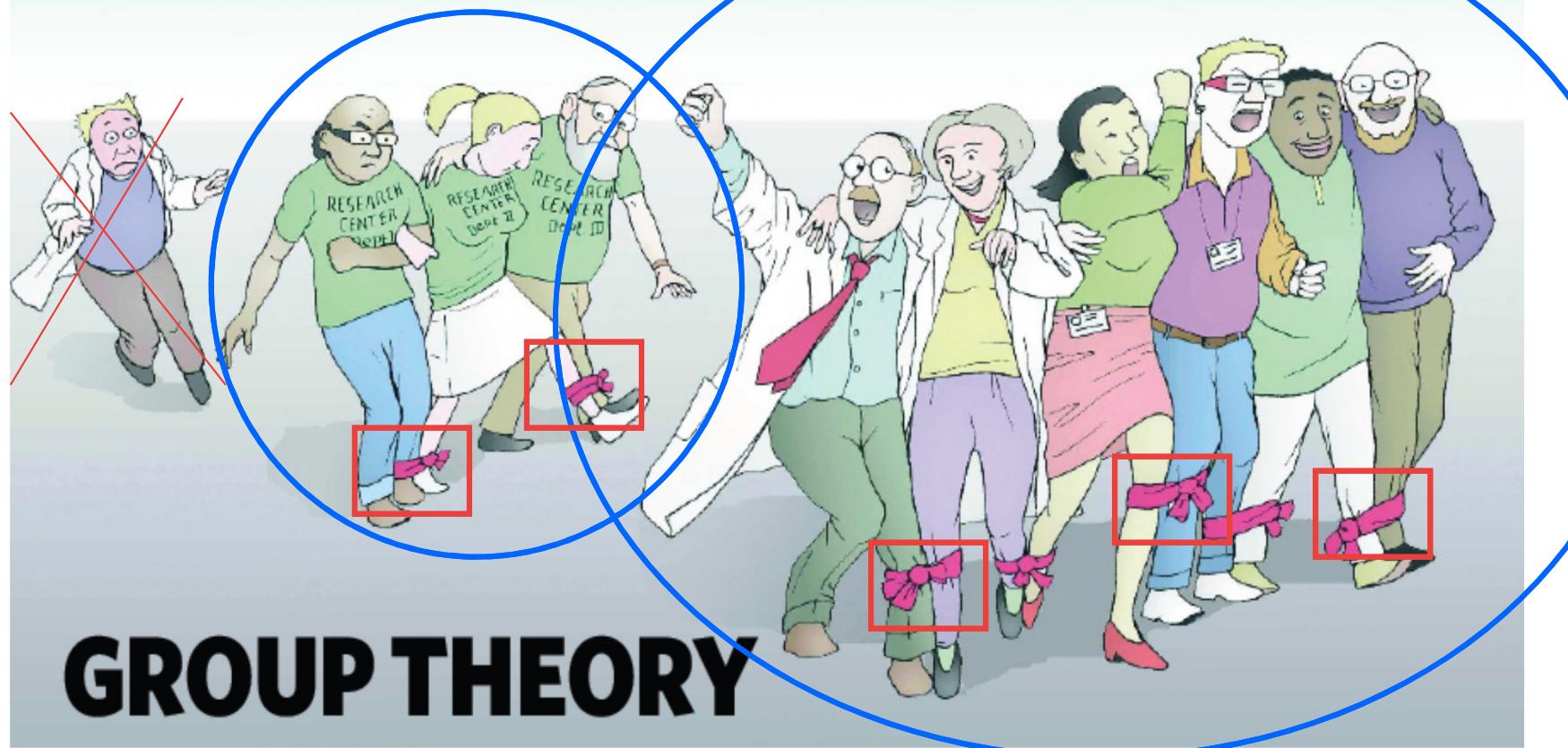


J. Whitfield, *Nature* 2008, 455, 720

NEWS FEATURE

NATURE | Vol 455 | 9 October 2008

What makes a successful team?



What makes a successful team? John Whitfield looks at research that uses massive online databases and network analysis to come up with some rules of thumb for productive collaborations.



O desenho de moléculas
candidatas a fármacos
é um processo complexo.



Os fármacos atuam em alvos terapêuticos...
... os biorreceptores.



* J. Drews, "Editorial: What's in a number?", *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 975;
J. Drews & S. Ryser, Classic drug targets, *Nature Biotechnol.* **1997**, 15, 1318;
& J.P. Overington, A-L Bissan & A.L. Hopkins, *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 993;
Estes autores estimam em 324 os biorreceptores de todos os fármacos contemporâneos.

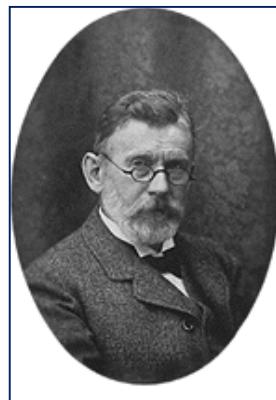


Emil Fischer

1852-1919

1902

E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 799



Paul Ehrlich

1854-1915

1908

O paradigma de Ehrlich & Fischer



Lock & Key



LOCK & KEY
CONCEPT

Estratégias da
Química Medicinal

P. Ehrlich, *Chemotherapeutics:
scientific principles,
methods and results.* Lancet 1913, 2, 445



Planejamento
racional

Biorreceptor

macrobiomolécula
baseado no sítio de
reconhecimento

BSRM

BL-AA

Ligante

micromolécula

Desenho
baseado no ligante
/ análogo-ativo

Abordagem racional



Estrutura do
Biorreceptor
Conhecida

Inibidores de
HIV Asp-proteases
indinavir

Identificação
de novo hit
ou ligante

Alternativa
híbrida

Abordagem irracional-racional

Imatinibe
Estratégias hifenadas

DHFR

Inibidores

captopril

Inovações Terapêuticas

antagonistas H₂

inibidores da ACE

Estrutura do

Biorreceptor

Desconhecida

cimetidina

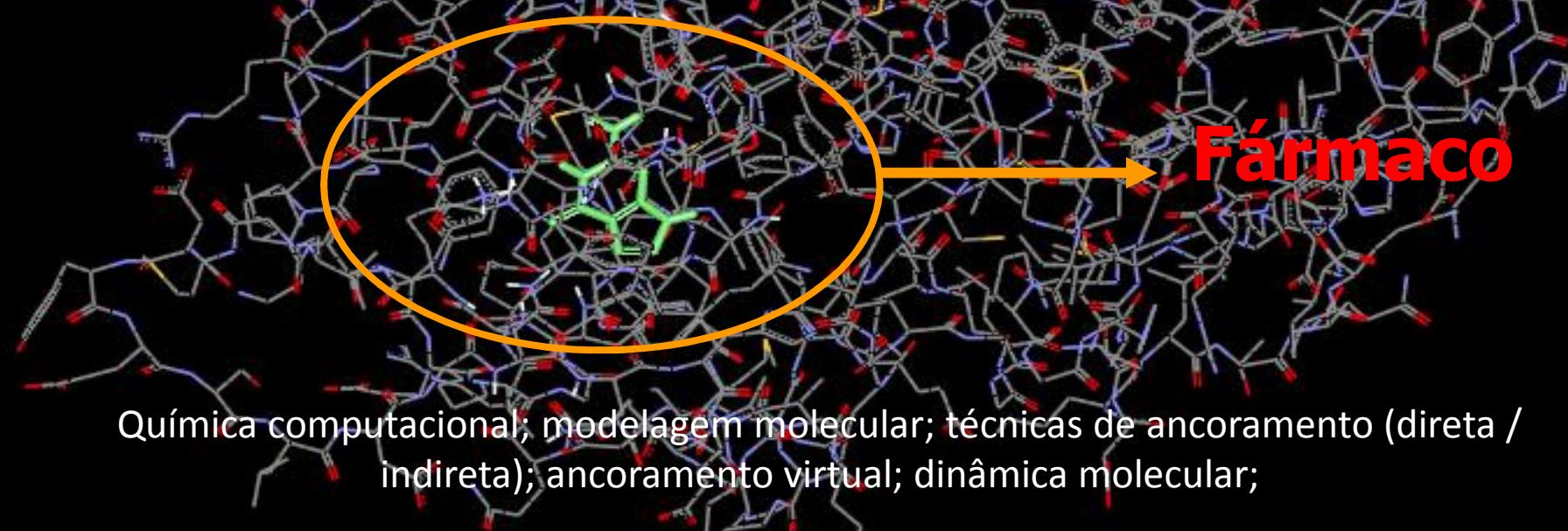
Identificação do
composto-protótipo

Estratégia do
Análogo-ativo

Caracterização
dos grupos
farmacofóricos
(bióforos)

Biorreceptor Estrutura 3D do alvo terapêutico

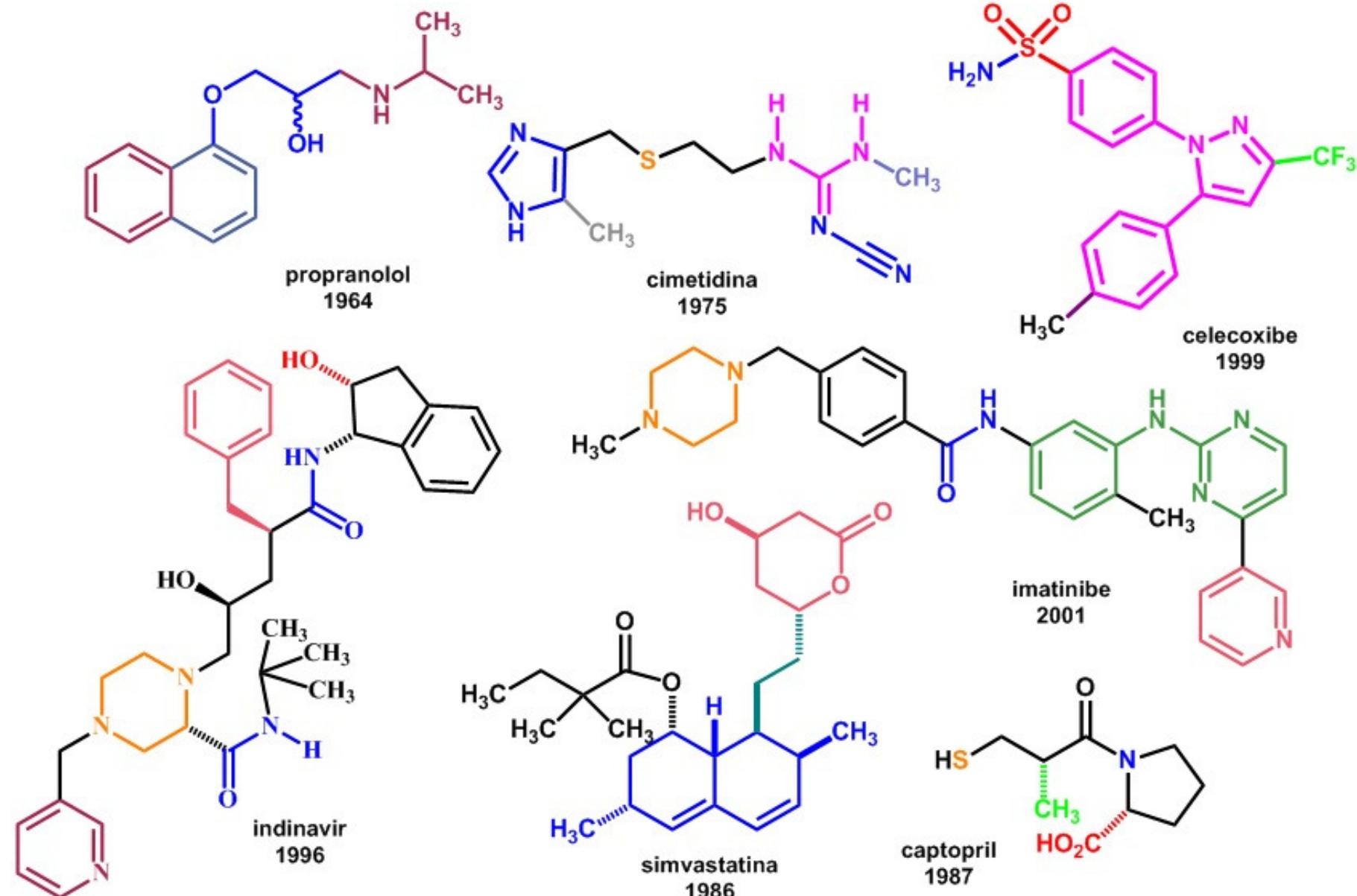
Sítio de reconhecimento molecular



Química computacional; modelagem molecular; técnicas de ancoramento (direta / indireta); ancoramento virtual; dinâmica molecular;

CMR Sant'Anna, Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução, *Rev. Virtual de Química* 2009, 1, 19-57

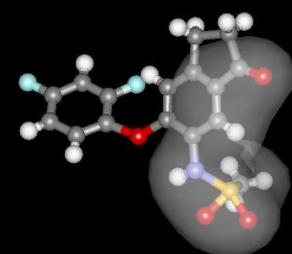
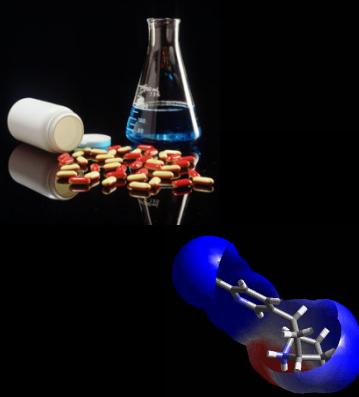
Os fármacos inovadores...



...tem pouca quimiodiversidade!



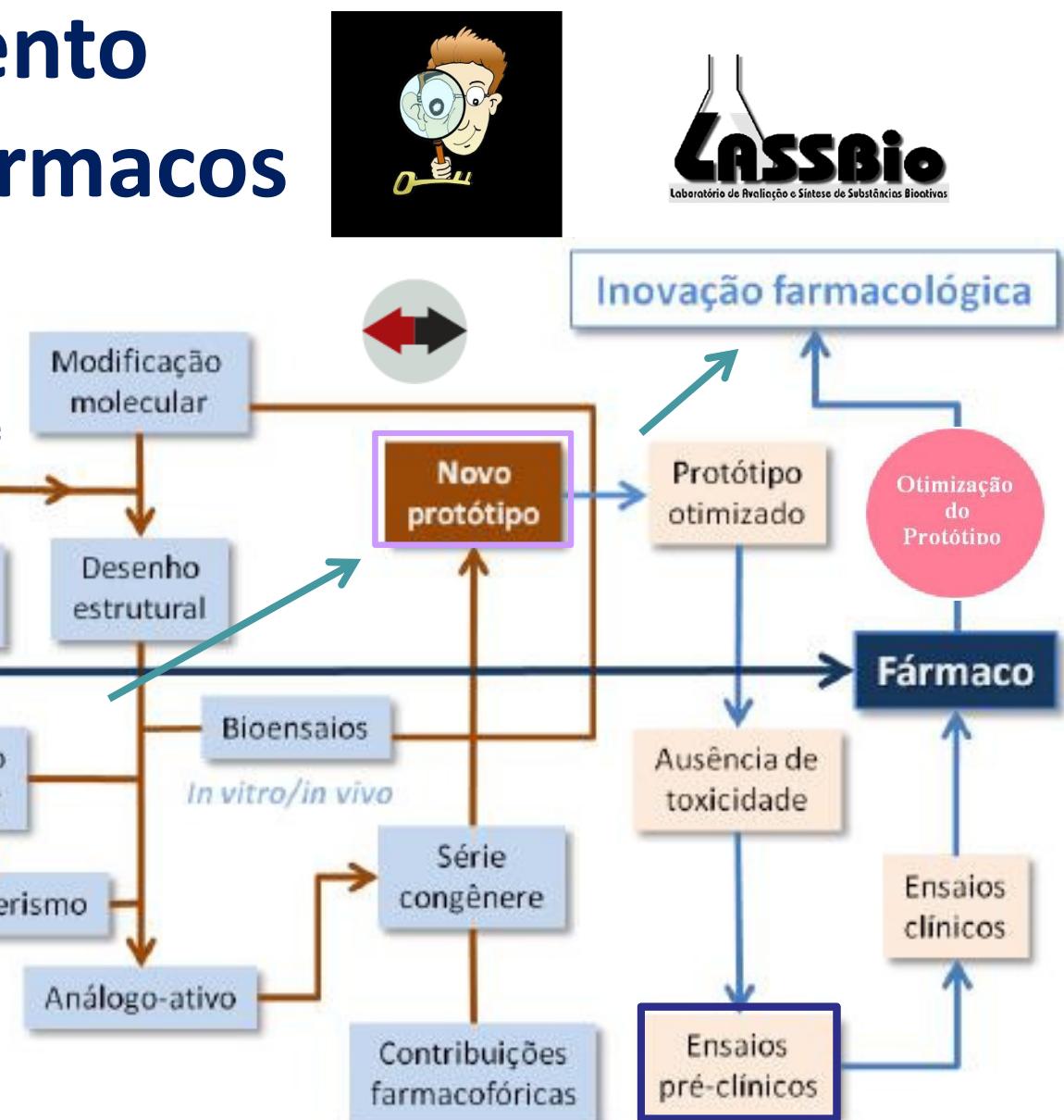
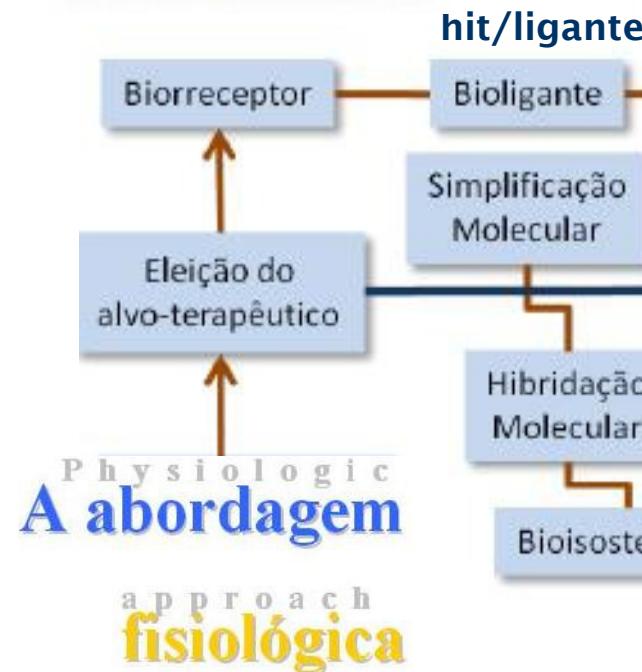
Atualmente, os fármacos inovadores, capazes de atuarem em qualquer tipo de alvo-terapêutico, são *inventados* por planejamento racional.



M e d
Química Medicinal

Planejamento racional de fármacos

**Química
Medicinal**





Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ



Creado em 19/04/1994 Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Pharmacology
Farmacologia



Molecular
Modelagem
Modeling
Molecular





*Síntese Orgânica
Medicinal*



Protótipo

*Ensaios
clínicos*

Otimização

Bioensaios



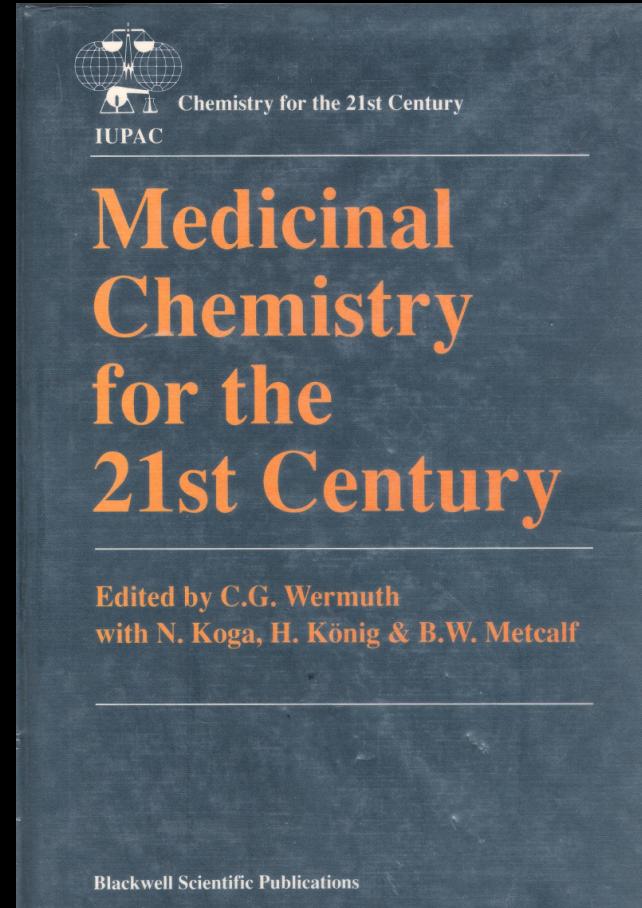
Novo fármaco



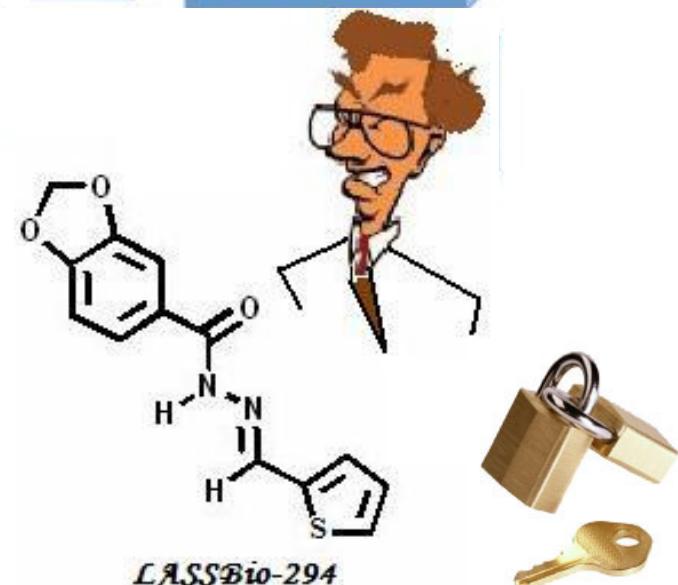
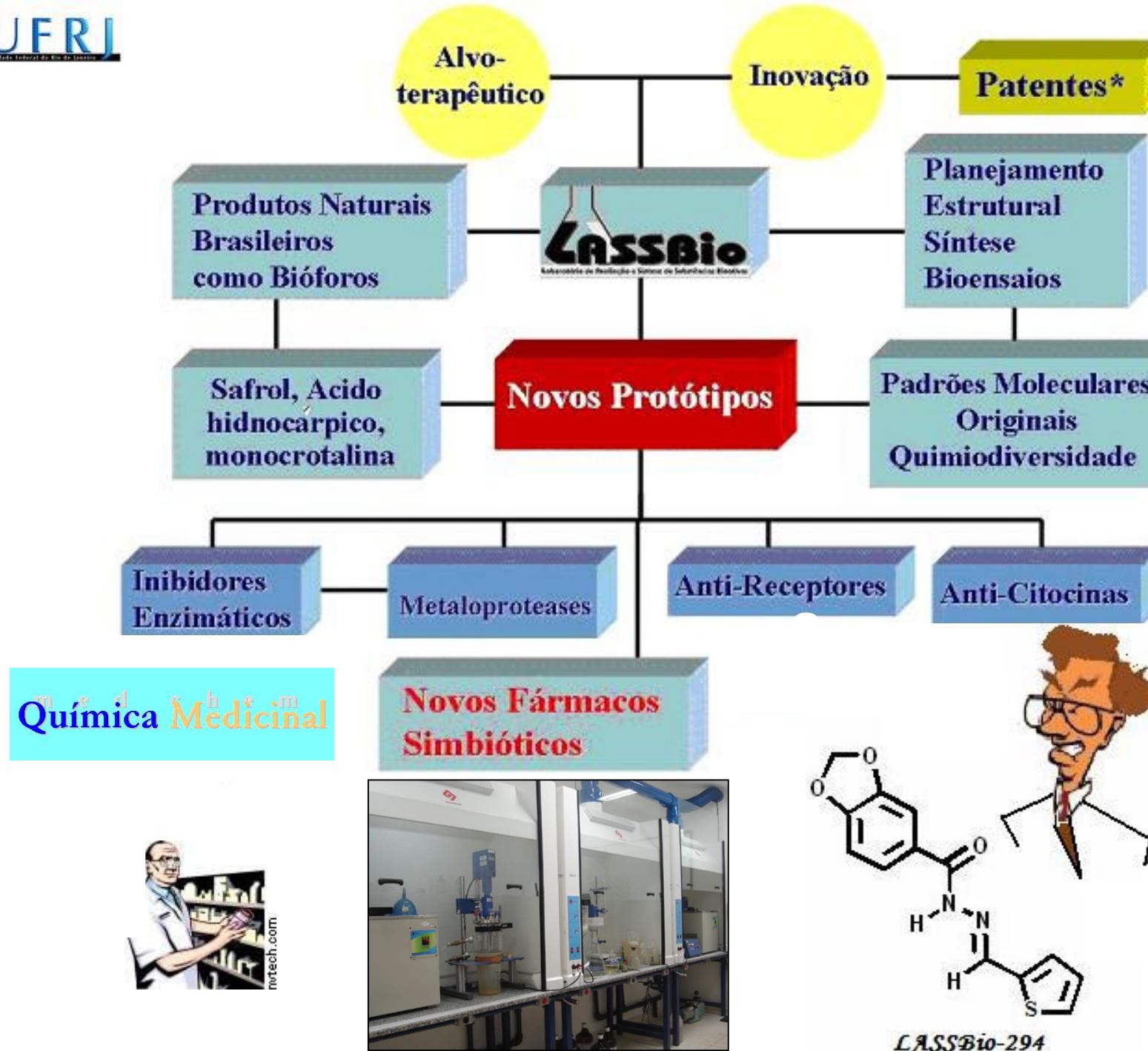
Quimioteca com 1765 substâncias originais (*in vivo*)



A Química Medicinal



Ciência translacional



Artigo

LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos

Rocco, Patricia R. M.;^a Xisto, Debora G.;^a Silva, J. D.;^a Diniz, Magareth F. F. M.;^b Almeida, Reinaldo N.;^b Luciano, Melissa N.;^b Medeiros, Isac A.;^b Cavalcanti, Bruno C.;^c Ferreira, José R. O.;^c de Moraes, Manoel O.;^c Costa-Lotufo, Letícia V.;^c Pessoa, Claudia do Ó;^c Dalla-Costa, T.;^{d,*} Cattani, Vitória B.;^d Barreiro, Eliezer J.^e, Lima, Lidia M.^e

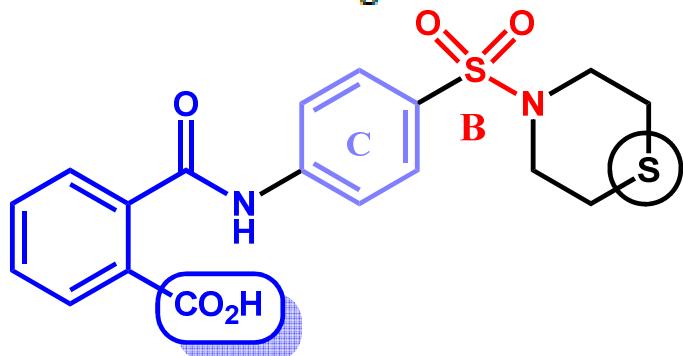
Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (1), 10-27. Data de publicação na Web: 30 de agosto de 2010

<http://www.uff.br/rvq>

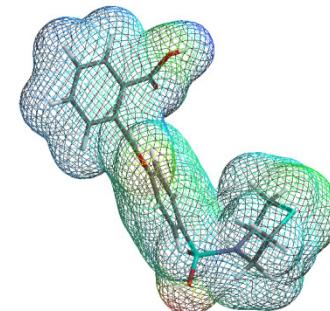


Resumo

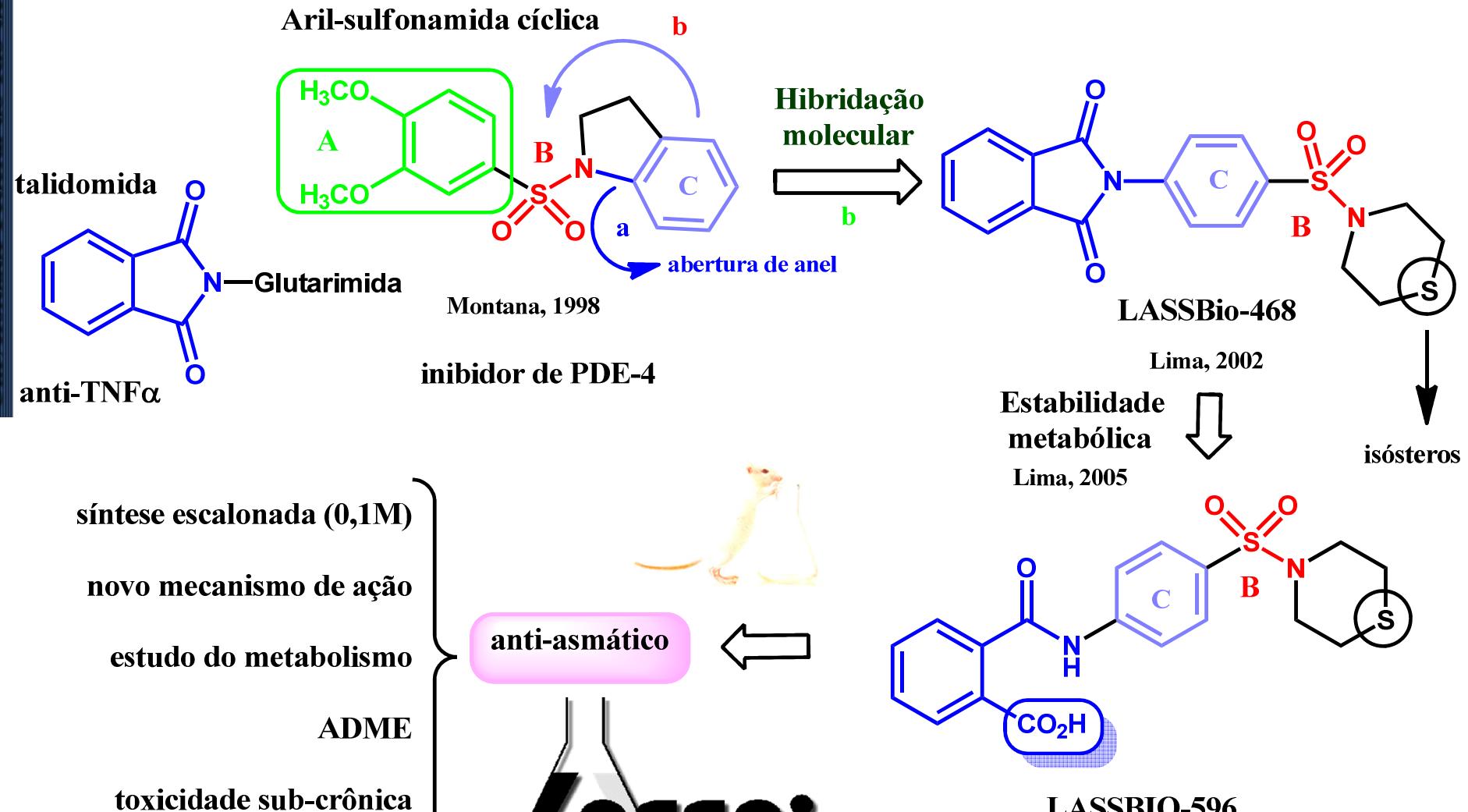
Neste artigo é revisado a trajetória que vai da descoberta de um novo candidato a fármaco antiasmático, o ácido 2-[4-(1,4-tiazinan-4-il sulfonil)fenilcarbamoil]benzoico (LASSBio-596), à realização dos primeiros ensaios pré-clínicos, com enfoque nos efeitos de LASSBio-596 em modelo murino de asma aguda e crônica, estudos farmacocinéticos e toxicológicos em roedores e determinação do seu potencial genotóxico e mutagênico.



LASSBio-596



Exemplo do desenho molecular



De fármacos e suas descobertas

Pretende-se tratar de temas, opiniões, comentários sobre a Ciência dos Fármacos, seu uso seguro e benefícios. Aspectos da formação qualificada de universitários e pós-graduandos nas Ciências dos Fármacos também são de interesse.

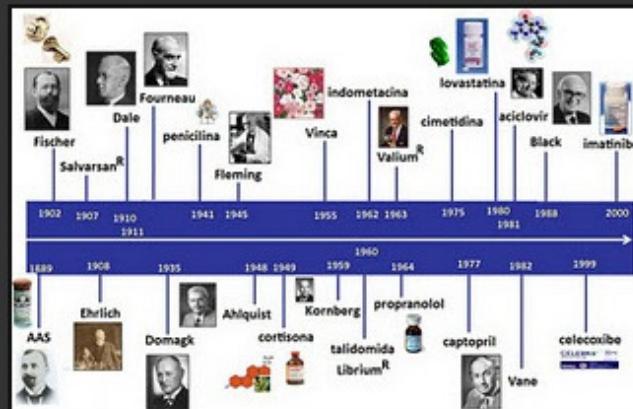
<http://ejb-eliezer.blogspot.com>

SEGUNDA-FEIRA, 14 DE NOVEMBRO DE 2011

A Linha do Tempo da Química Medicinal: assim nascem os fármacos (III)

A descoberta da penicilina promoveu o desenvolvimento da quimioterapia e inúmeros e diversos antibióticos se somam na composição do atual arsenal

terapêutico. Além da diversidade química destas substâncias bioativas, em termos moleculares, vários são seus os mecanismos farmacológicos de ação. Ao lado dos antibióticos, outros fármacos são classificados como quimioterápicos e entre estes estão os fármacos oncológicos, onde se encontram os antibióticos anti-câncer, como as antraciclinas, e destacam-se a daunomicina (daunorubicina) descoberta nos laboratórios Farmitalia na cidade de Milão, Itália, por Aurelio Di Marco, em 1962, isolada do fungo *Streptomyces peucetius* e seu derivado 14-hidroxilado, adriamicina, que podem ser consideradas as moléculas pioneiras desta classe de agentes oncológicos.





LASSBio®
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

**Faculdade de Farmácia
UFRJ**



Área de Atuação links Equipe Contato Home

28 de janeiro a 01 de fevereiro
19ª EVQFM
XIX Escola de Verão
em Química Farmacêutica e Medicinal

INSCRIÇÕES:
a partir de 01 de setembro 2012



**WORKSHOP da divisão de
Química Medicinal/SBQ**
Interações entre o Setor Produtivo e a
Universidade na pesquisa e inovação em
fármacos no Brasil

[Leia mais](#)

**5 VISÕES DA QUÍMICA
FARMACÊUTICA MEDICINAL**

XVIII Escola de Verão em Química Farmacêutica
Medicinal traz especialistas do Brasil e do
exterior para participar de Ciclo de Conferências
na área.

[Leia mais](#)

**ESCOLA DE VERÃO COMPLETA
18 PRIMAVERAS**

Maioridade de evento dedicado à Química
Farmacêutica Medicinal é comemorada na UFRJ
com maratona científica de cursos e conferências
na área.



Portal dos Fármacos

www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br

[contato](#)

[Editorial](#) [Missão](#) [Perfis Históricos](#) ['Operários' das Ciências Farmacêuticas](#) [Resenhas](#) [Você Sabia?](#)

[Tribuna do Especialista](#) [Atualidades](#) [Entrevistas](#) [Equipe](#) [Página Inicial](#)

Este Portal é o observatório do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos

Terça-feira, 06 de Março de 2012

Parceiros:





INCT
inofar

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.ict-inofar.ccs.ufrj.br



**Automedicação
não é uma
boa não!**

FARMÁCIA

AGENDA

WORKSHOP da divisão de Química Medicinal/SBQ



Interações entre o Setor Produtivo e a Universidade na pesquisa e inovação em fármacos no Brasil

[Mais Informações »](#)

Em Destaque

ESCOLA DE VERÃO ENTREGA MEDALHA CAMILLE-GEORGES WERMUTH



Prof. Carlos Alberto Manssour Fraga da UFRJ ganha prêmio que leva o nome de ícone francês da Química Medicinal

ATUALIDADES

5 Visões da Química Farmacêutica Medicinal








XVIII EVQFM traz especialistas do Brasil e do exterior para participar de Ciclo de Conferências na área



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Química
Medicinal

Obrigado

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

<http://ejb-eliezer.blogspot.com>



Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico

