Universidade Federal do Rio de Janeiro

2011 – Ano internacional da Química: A Química em nossas vidas

IQ, UFU, Uberlândia,MG, 29 de novembro-02 de dezembro de 2011

A Química Medicinal e a Descoberta de Fármacos

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio

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

Programa de Desenvolvimento de Fármacos – ICB-UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Química Medicinal

Definição

*estuda os **fatores moleculares** relacionados ao modo de ação dos fármacos, incluindo a compreensão da relação entre a **estrutura química** e a atividade (SAR), além das **propriedades** que governam sua absorção, distribuição, metabolismo, eliminação (ADME) e toxicidade.*

IUPAC
http://www.iupac.org
Chemistry and Human Health Division (VII)
Subcommittee on Medicinal Chemistry and Drug Development.

Eur. J. Med. Chem., 31, 747 (1996)

C. R. Ganellin et al., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35, 163; A. Monge et al., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35, 1121

LASSBio®

O paradigma de Ehrlich & Fischer

Emil Fischer

1852-1919

1902

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

Paul Ehrlich

1854-1915

1908

LOCK & KEY CONCEPT

Biorreceptor

macrobiomolécula

baseado no sítio de reconhecimento

Planejamento racional

BSRM

BL-AA

Fármaco

micromolécula

baseado no ligante / análogo-ativo

The Magic Bullet Theory

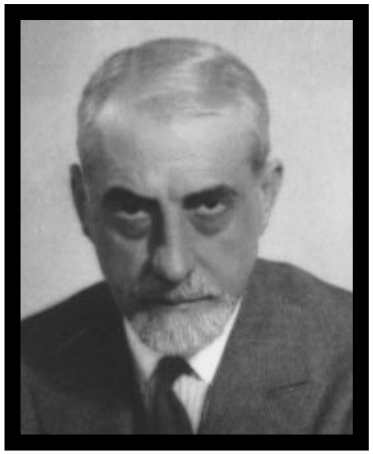
Physiologic approach

A abordagem fisiológica

THE LANCET

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

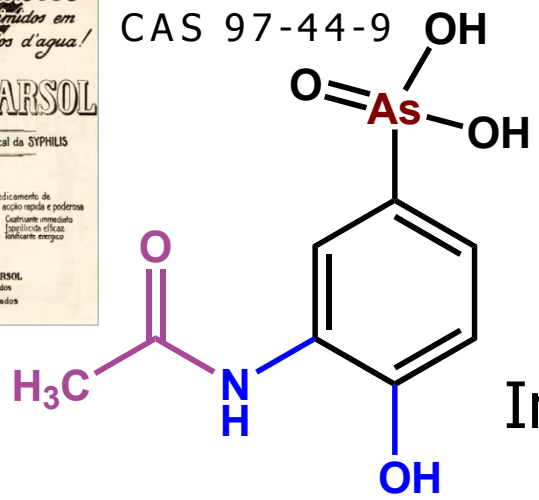
O berço da Química Medicinal



Ernest Fourneau
1872-1949

Stovarsol

CAS 97-44-9

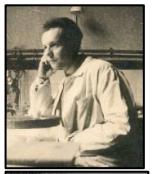


Institut Pasteur (1887)

1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Diretor: Emile Roux

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



Daniel Bovet
1907-1992 *

*Farmacêutico suiço
Doutor *h.c.* UFRJ

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

Curare: SAR

J-P Fourneau, « Ernest Fourneau foundateur de la Chimie Pharmaceutique française », *Revue de l´Histoire de la Pharmacie*, t.XXXIV, nº 275, 335-355

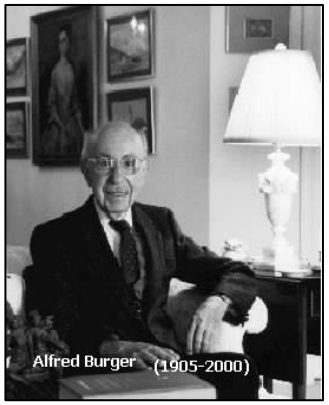
Drug Design and Development. A Realistic Appraisal*

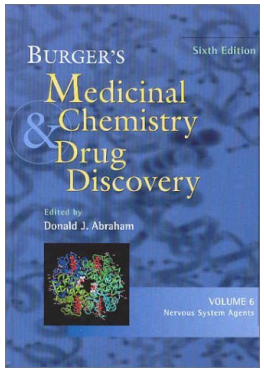
Alfred Burger

J. Med Chem. **1978**, *21*, 1

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

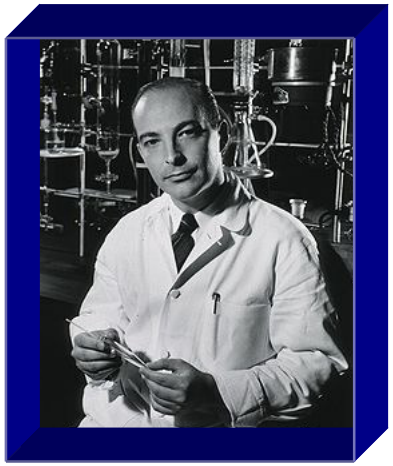
1958 – fundou o Journal of the Medicinal and Pharmaceutical Chemistry → depois Journal of Medicinal Chemistry

---

"An Editor's Commentary on the Birth of a Journal", *J. Med. Chem.* **1991**,*34*, 2-6

EJB2

UFRJ



Arthur Kornberg
1918-2007

Prêmio Nobel, 1959

The Two Cultures: Chemistry and Biology[1]

1987

Arthur Kornberg

Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California 94305

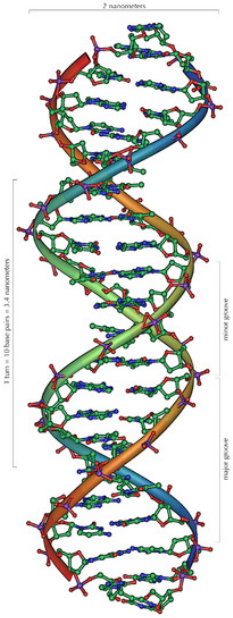
Received July 14, 1987

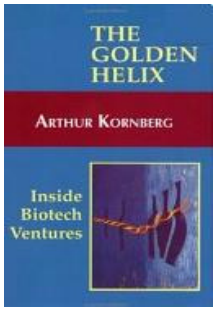
"Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry... the historical roots of **chemistry** *and* **biology** *are intertwined in many places…*

Pharmaceutical chemistry *was until recently the bastion of organic chemistry… in the search for alternatives superior*

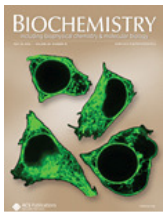
Interdisciplinaridade

"





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



Biochemistry **1987**, *26*, 6888-6891

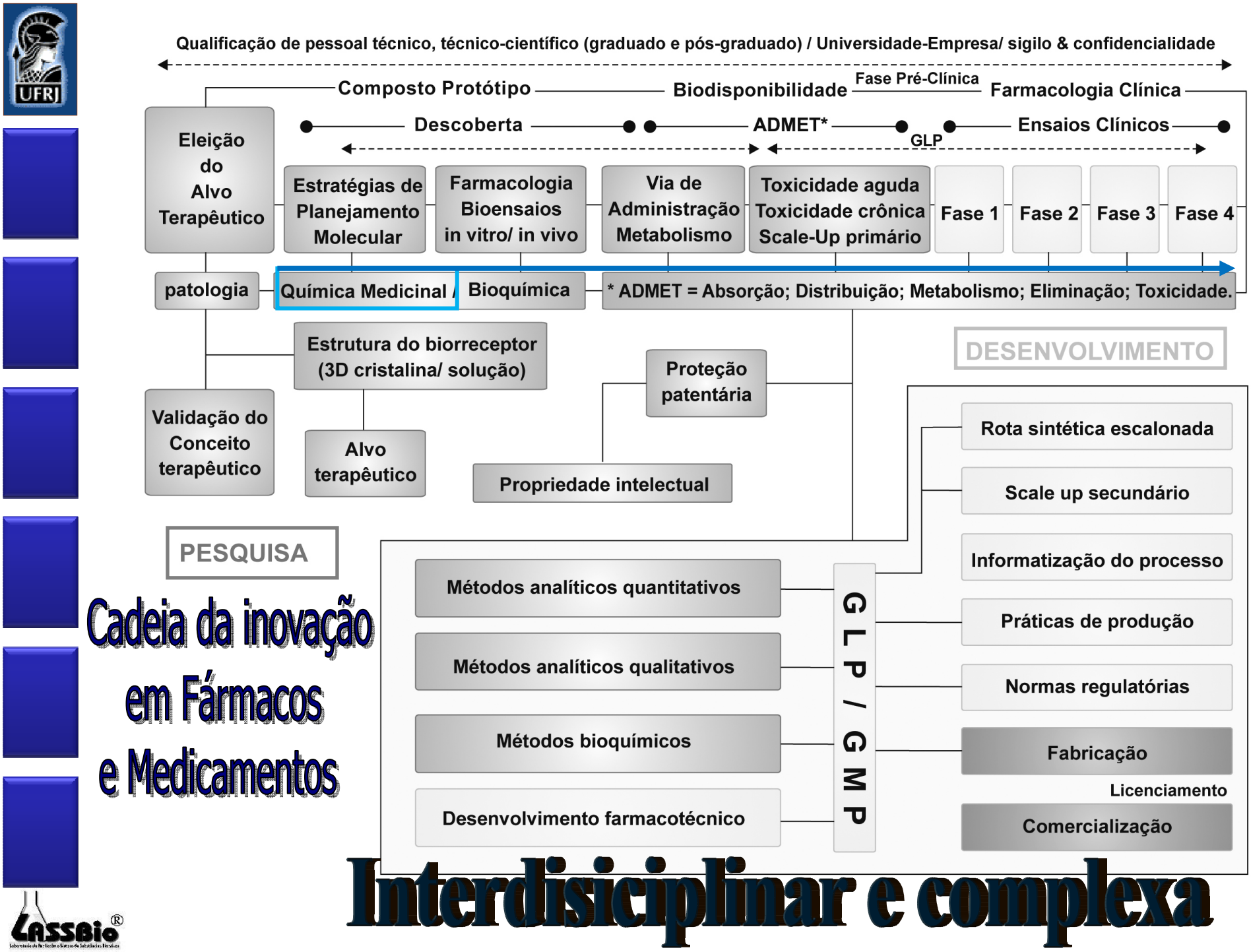
LASSBio®

Slide 6

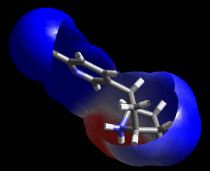
EJB2

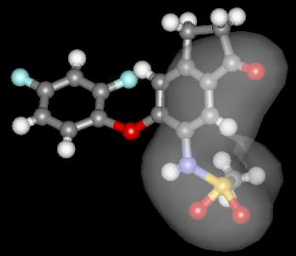
Kornberg definiu as bases da interdisciplinaridade das ciências dos fármacos quando antecipou a necessidade de aproximar-se a Química e a Biologia.

Eliezer J. Barreiro; 04/03/2010


Qualificação de pessoal técnico, técnico-científico (graduado e pós-graduado) / Universidade-Empresa/ sigilo & confidencialidade
Composto Protótipo
Biodisponibilidade
Fase Pré-Clínica
Farmacologia Clínica
Descoberta
ADMET*
GLP
Ensaios Clínicos
Eleição do Alvo Terapêutico
Estratégias de Planejamento Molecular
Farmacologia Bioensaios in vitro/ in vivo
Via de Administração Metabolismo
Toxicidade aguda Toxicidade crônica Scale-Up primário
Fase 1
Fase 2
Fase 3
Fase 4
patologia
Química Medicinal /
Bioquímica
* ADMET = Absorção; Distribuição; Metabolismo; Eliminação; Toxicidade.
Estrutura do biorreceptor (3D cristalina/ solução)
Proteção patentária
DESENVOLVIMENTO
Validação do Conceito terapêutico
Alvo terapêutico
Propriedade intelectual
Rota sintética escalonada
Scale up secundário
Informatização do processo
PESQUISA
Métodos analíticos quantitativos
Métodos analíticos qualitativos
Métodos bioquímicos
Desenvolvimento farmacotécnico
G L P / G M P
Práticas de produção
Normas regulatórias
Fabricação
Licenciamento
Comercialização
Cadeia da inovação em Fármacos e Medicamentos
Interdisiciplinar e complexa

Atualmente, os novos fármacos, capazes de atuarem em qualquer alvo-terapêutico, são *descobertos/inventados* por planejamento racional.

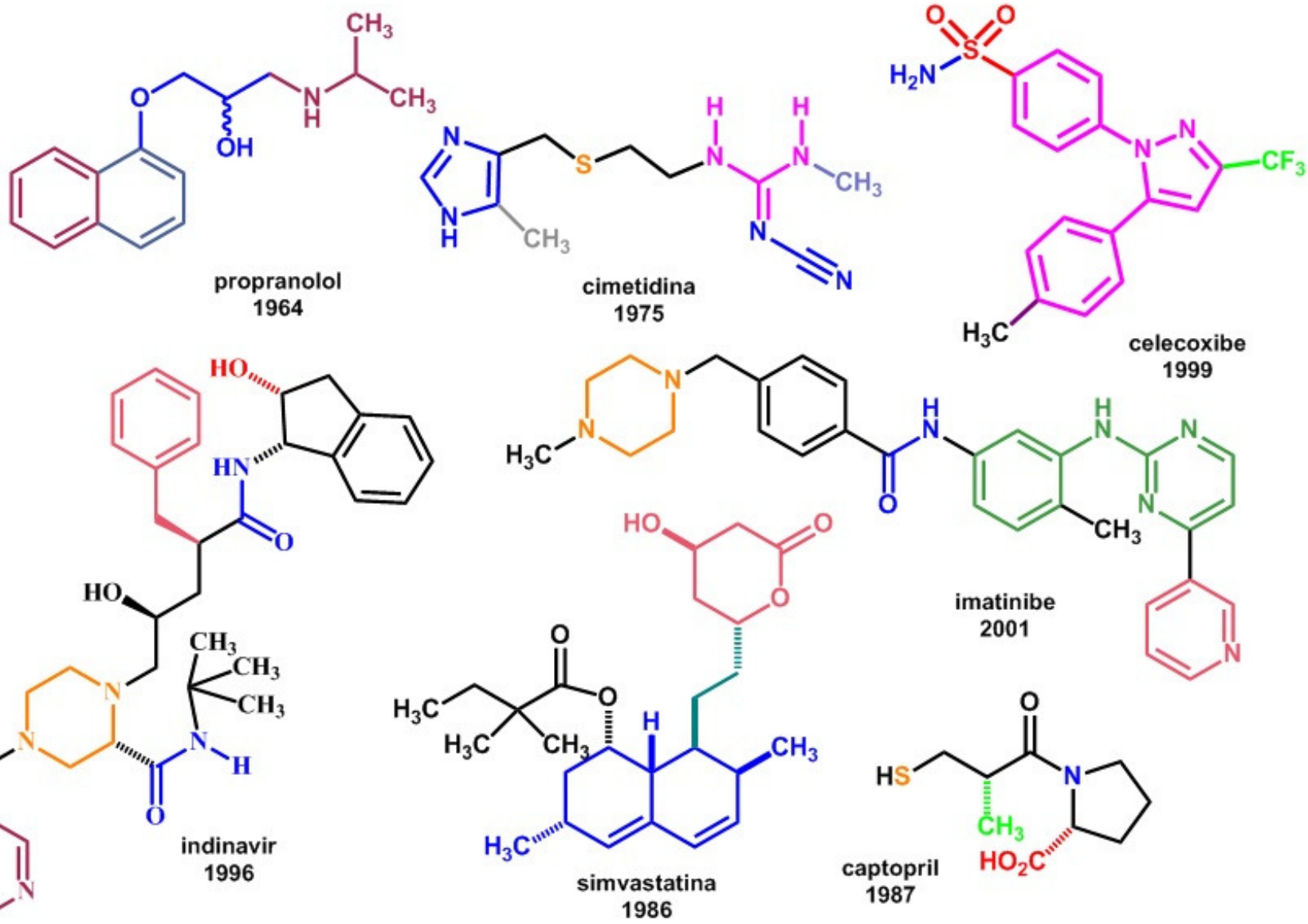




Química Medicinal

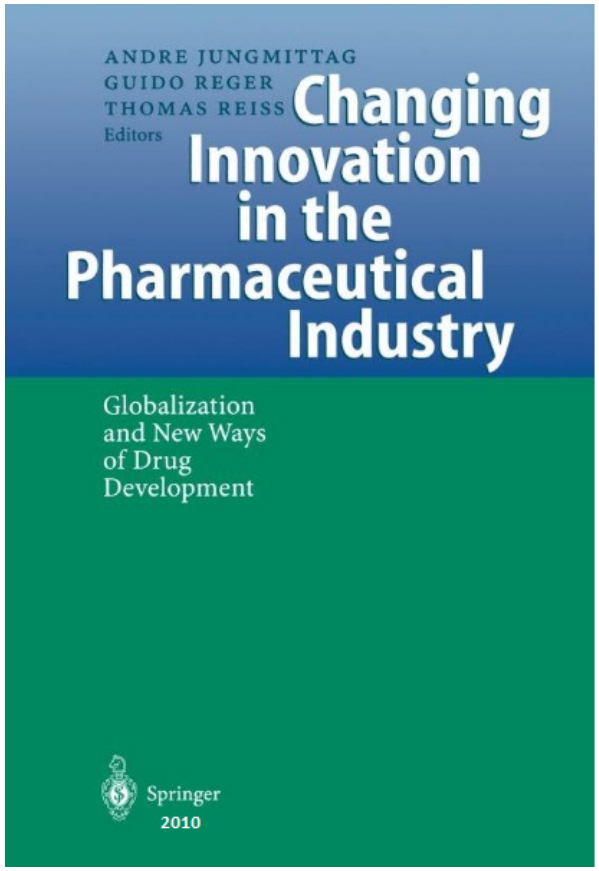
EJ Barreiro, CAM Fraga, ALP Miranda, Estratégias em Química Medicinal para o Planejamento de Fármacos, *Braz. J. Pharm. Sc., 37*, 269-292 (2001).

Alguns fármacos inovadores



Universidade Federal do Rio de Janeiro

A inovação tecnológica é um dos processos mais dinâmicos da atividade industrial. Este dinamismo se expressa de forma acentuada na inovação tecnológica farmacêutica que, mais do que qualquer outra, depende da efetiva interação entre Ciência & Tecnologia.



A **inovação farmacêutica** é produto da *descoberta* ou da *invenção* e o principal *driving-force* da indústria farmacêutica que *desenvolve* fármacos e que faturou US$ 850 bilhões, em 2010.

LASSBio®

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Química Medicinal

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

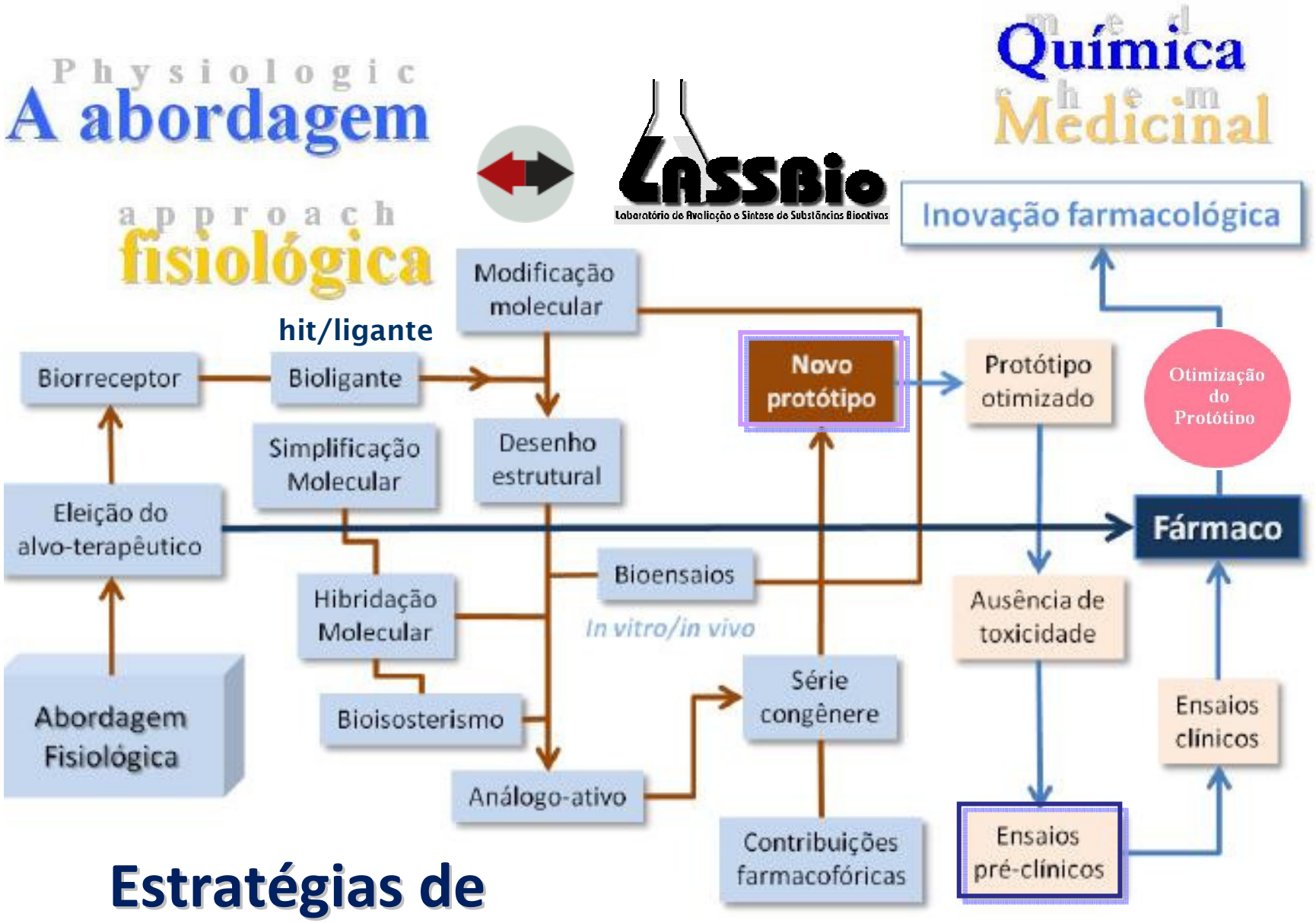
LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

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

Pharmacology
Farmacologia

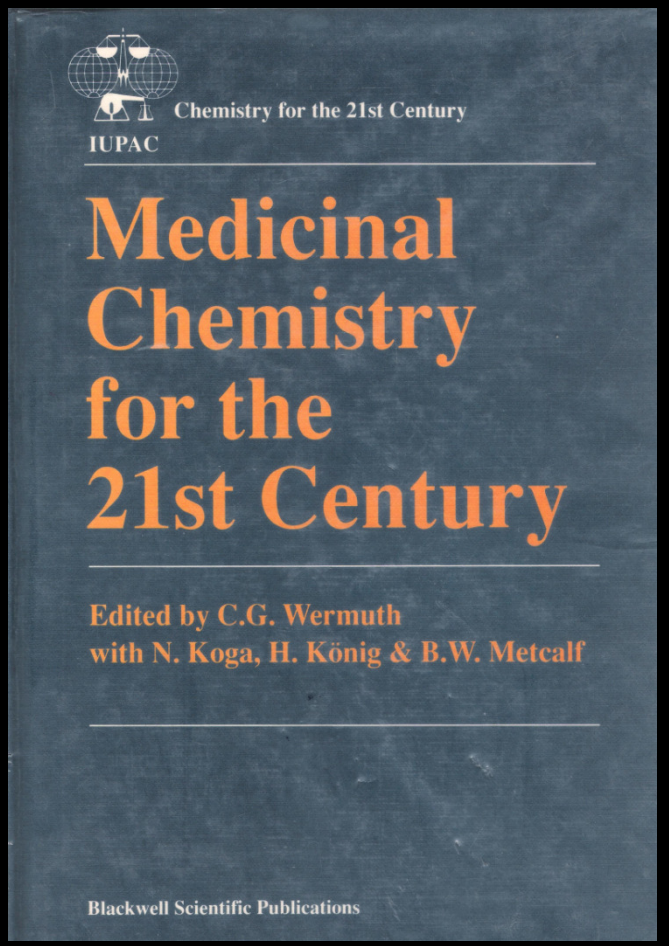
Molecular
Modelagem
Modeling
Molecular



Estratégias de *desenho* molecular

validação precoce do alvo-terapêutico

A Química Medicinal



Segundo paradigma da *QuimMed*

New Insights for Multifactorial Disease Therapy: The Challenge of the Symbiotic Drugs

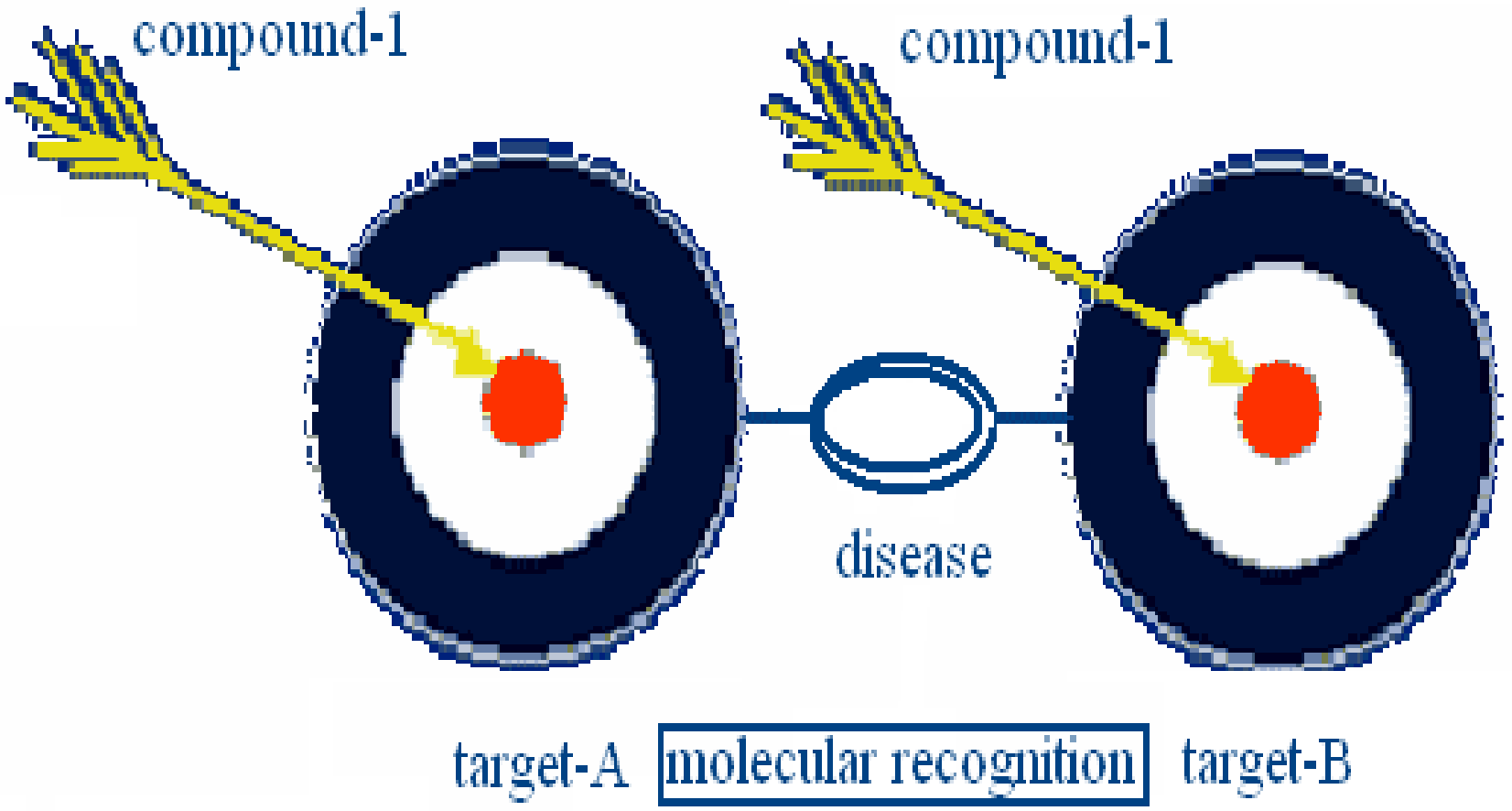
Eliezer J. Barreiro and Carlos Alberto Manssour Fraga

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, P.O. Box 68023, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Química Medicinal

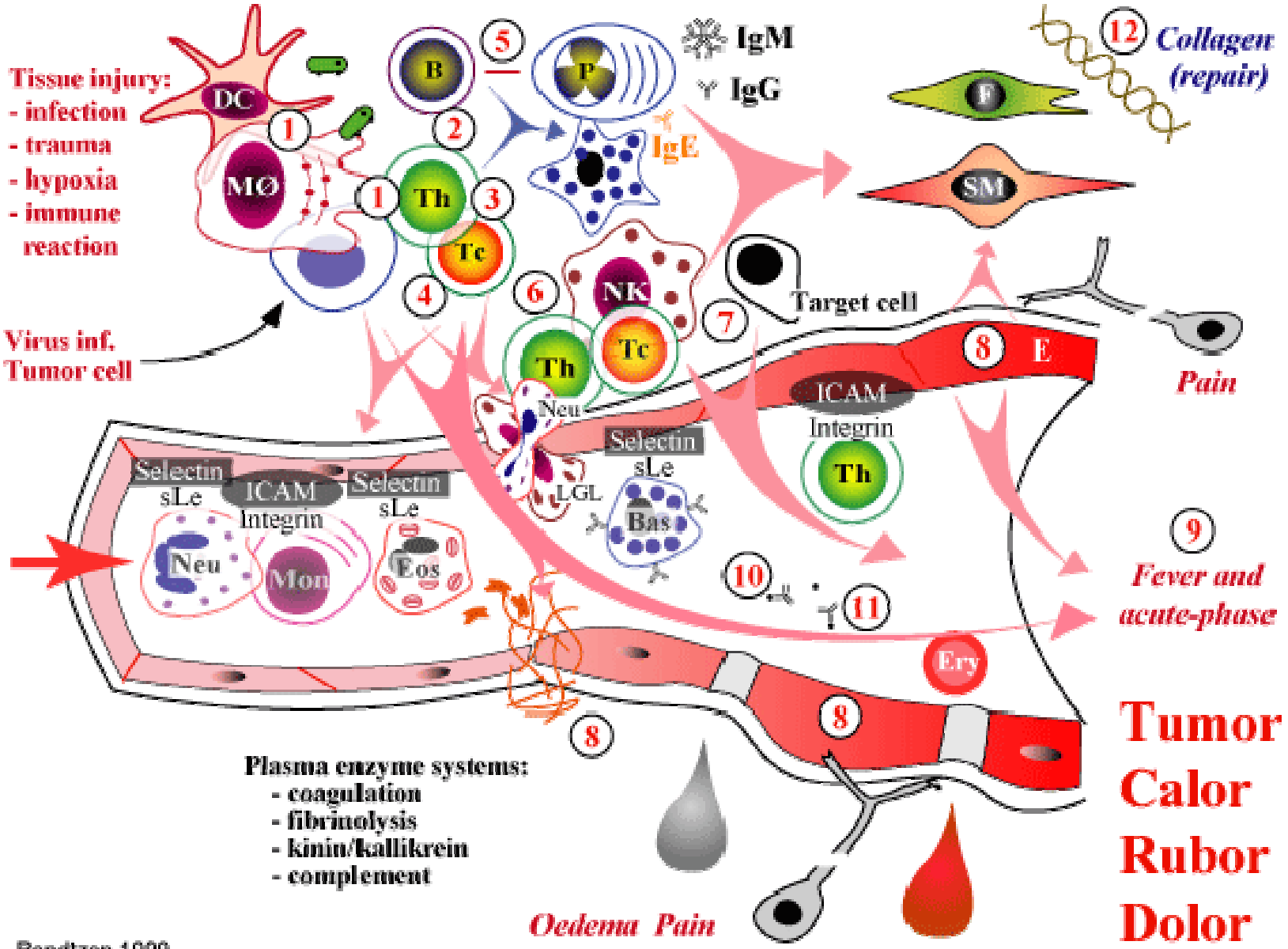
O tratamento de uma patologia multifatorial (*e.g.* doenças crônicas não transmissíveis, câncer, metabólicas, etc) com fármacos planejados para *alvos terapêuticos únicos* (*Primeiro paradigma da Química Medicinal* ou *Paradigma de Ehrlich & Fischer*) será sempre paliativo! Estas patologias requerem fármacos multi-alvos, *i.e.* duplos, mixtos, múltiplos ou simbióticos.

The multiple-target lead design



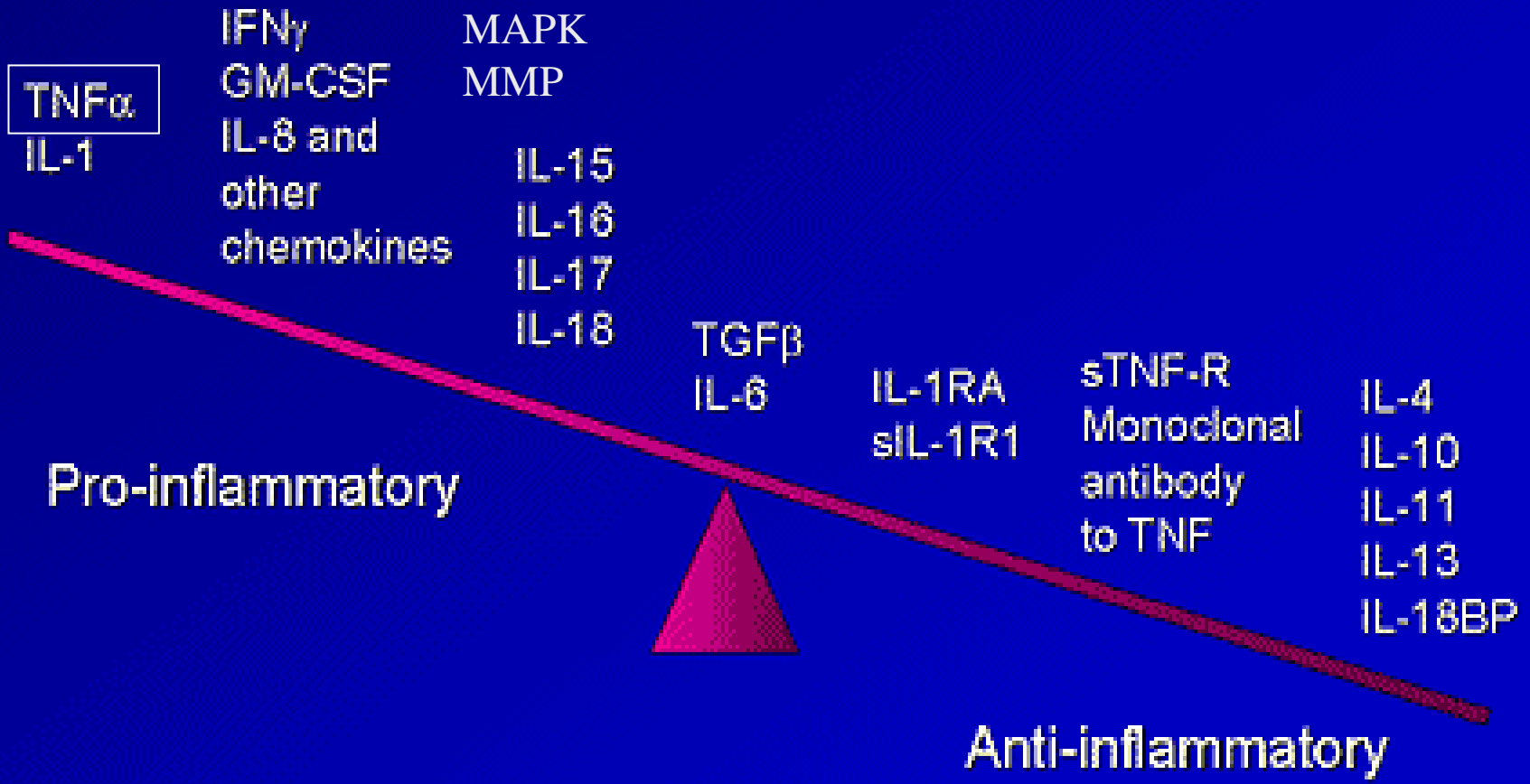
Segundo paradigma da Química Medicinal

Inflamação: Doença crônica não transmissível



Bendtzen 1999

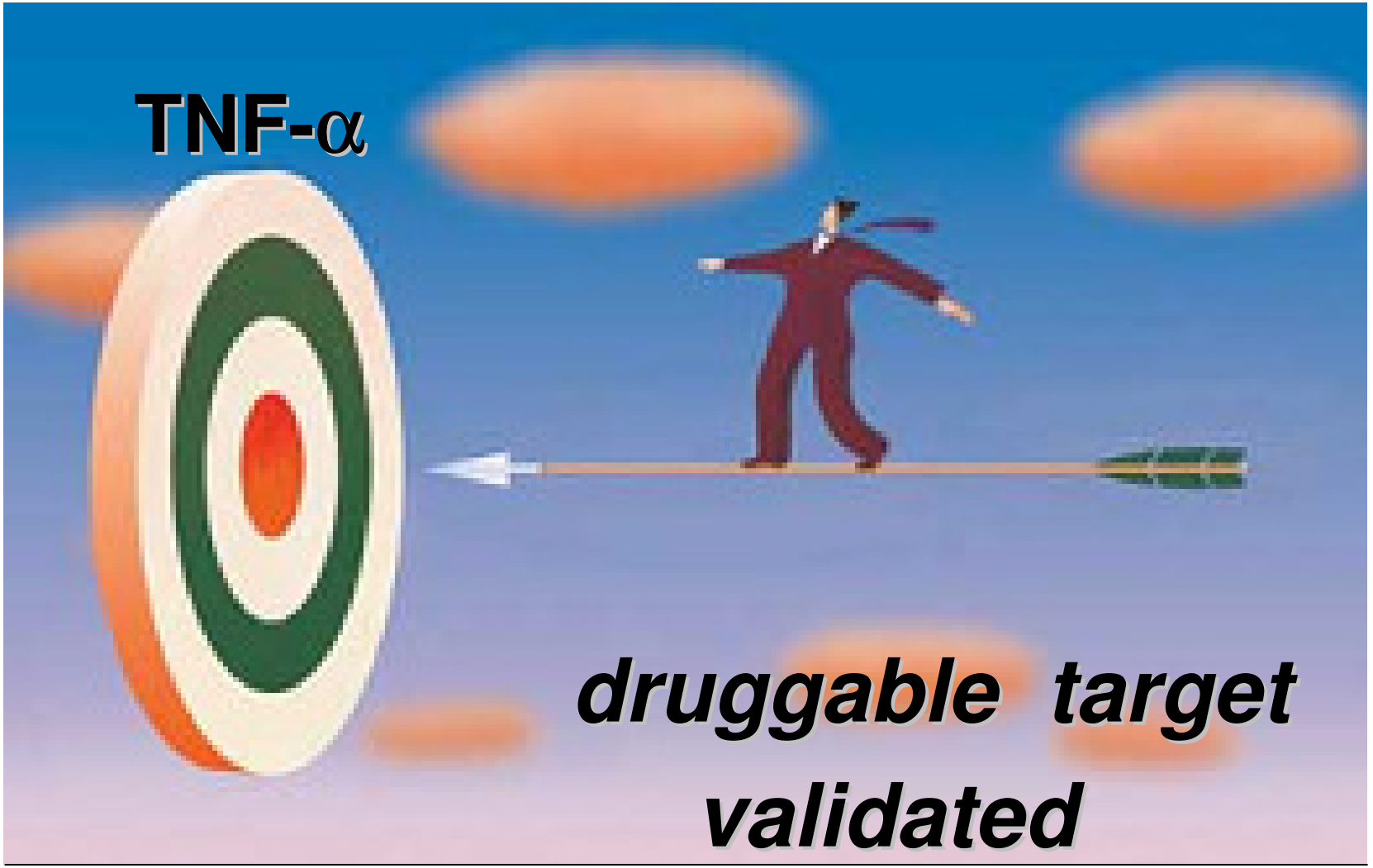
Role of Cytokines and Cytokine Inhibitors in Chronic Inflammation



Arend. *Arthritis Rheum* 2001.

* TNF-α = Tumor necrosis factor-alpha

The Target Election: TNF-α



TNF-α is a cytokine that appears rapidly in response to inflammatory injury

PC Taylor, Pharmacology of TNF blockde in RA and other chronic inflammatory diseases, *Curr. Op. Pharmacol.* **2010**, *10*, 308

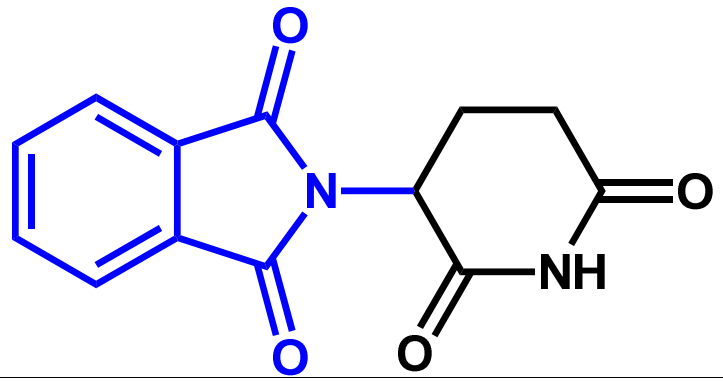
Anti-TNFα Therapies

*Protein-based anti-TNF-alpha Therapies in Clinical Use**

Drug	Status	Biological Form
Etanercept	approved	soluble TNFR2 coupled to Fc portion of IgG
Infliximab	approved	chimeric anti-human TNF antibodie
Adalimumab	approved	anti-human TNF antibodie
ISIS 104838	clinical	TNF anti-sense
Onercept	clinical	soluble p55 TNFR
Humicade	clinical	anti-TNF humanised IgG4

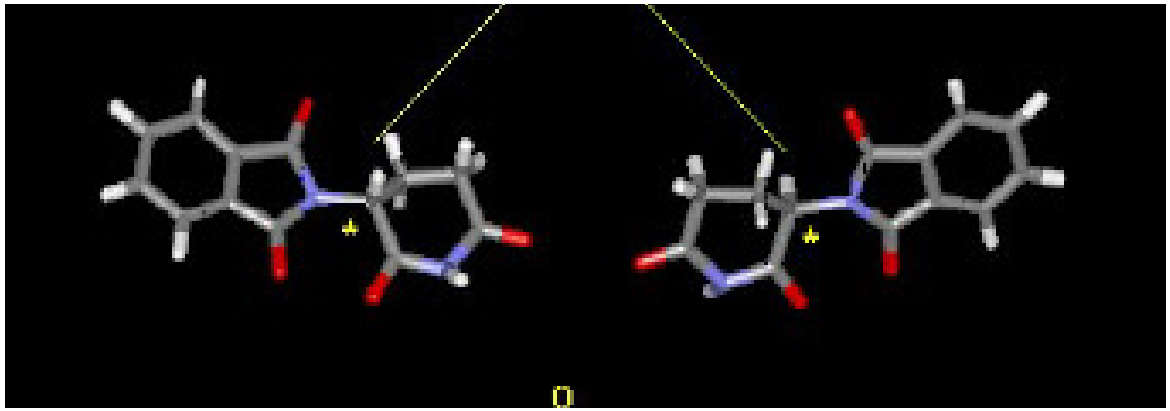
PC Taylor, Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases, *Curr. Op. Pharmacol*. **2010**, *10*, 308

* protein-based injectable anti-TNFα therapies



medicinal chemistry

2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



Thalidomide

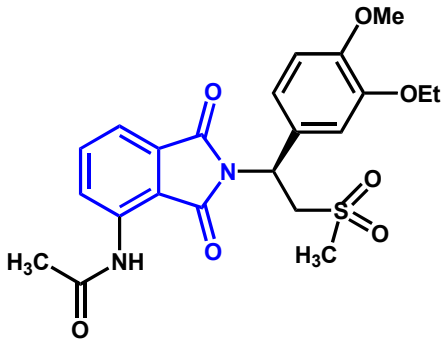
Anti-TNFα

TNF-α IC_{50} = 200 μM

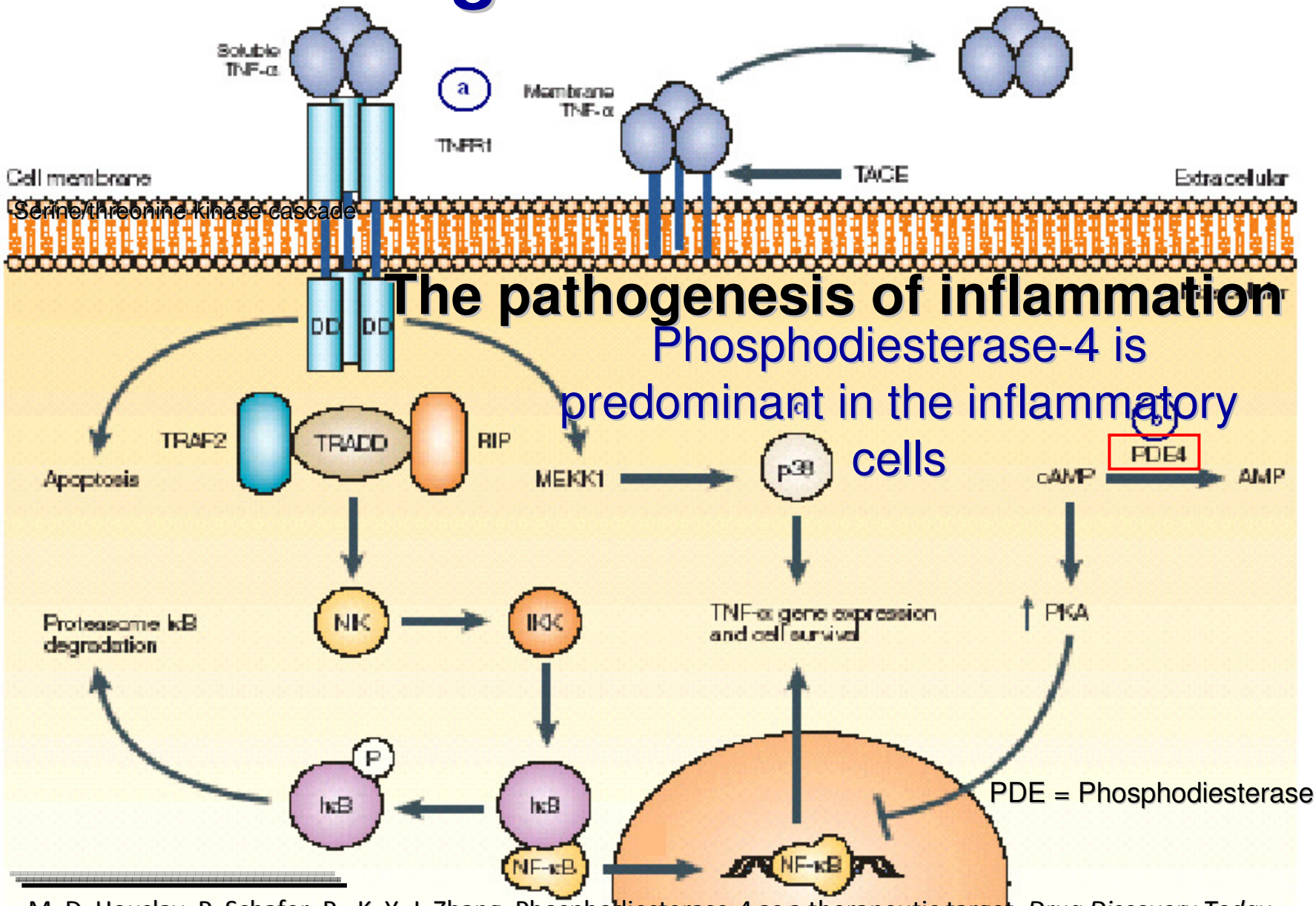
Wilhelm Kunz, 1953
Herbert Keller, 1953
CNS, 1957
Frances Kelsey, 1961
Gilla Kaplan, 1991 (TNF-α)
Elisabeth Sampaio,1997

Apremilast, Phase II, Celgene (2009)

H-W Man *et al.*, *J. Med. Chem.* **2009,** *52,* 1522
FE McCann *et al.*, *Arthritis Res. Ther.* **2010,** *12,* R107



Second Target Election:PDE-4



The pathogenesis of inflammation

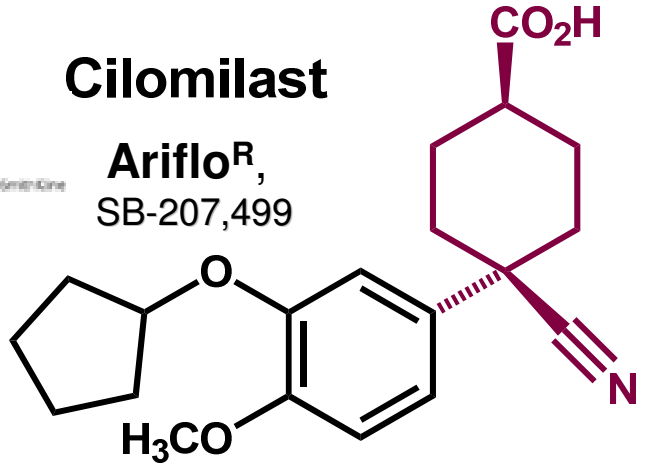
Phosphodiesterase-4 is predominant in the inflammatory cells

M. D. Houslay, P. Schafer, P.; K. Y. J. Zhang, Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target, *Drug Discovery Today* **2005**, *10,* 1503; B. J. Lipworth, Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Lancet* **2005**, *365*, 167

Alvo terapêutico validado

Cilomilast

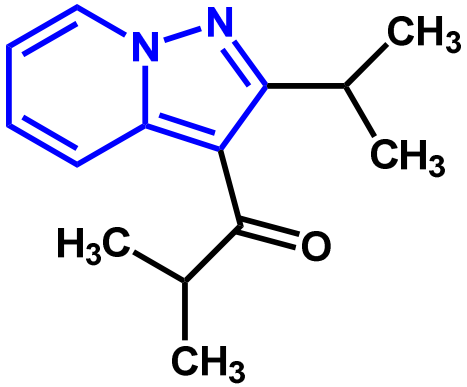
Ariflo^{R},
SB-207,499



4-cyano-cyclohexyl carboxylic acid

SB Christensen *et al., J. Med.Chem*. **1998**, *41*, 821

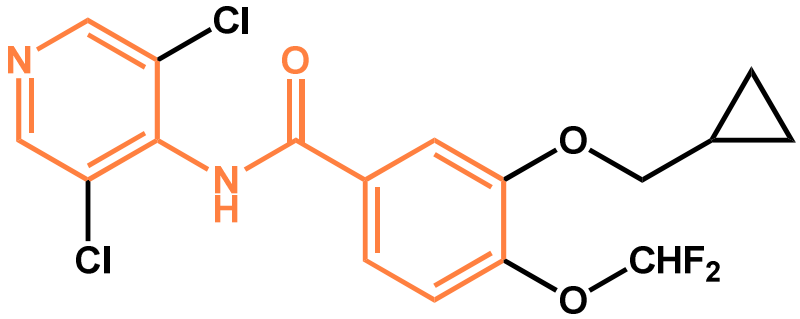
Ibudilast



pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

Z Huang *et al*., *Life Sciences* **2006**, *78*, 2663

Roflumilast

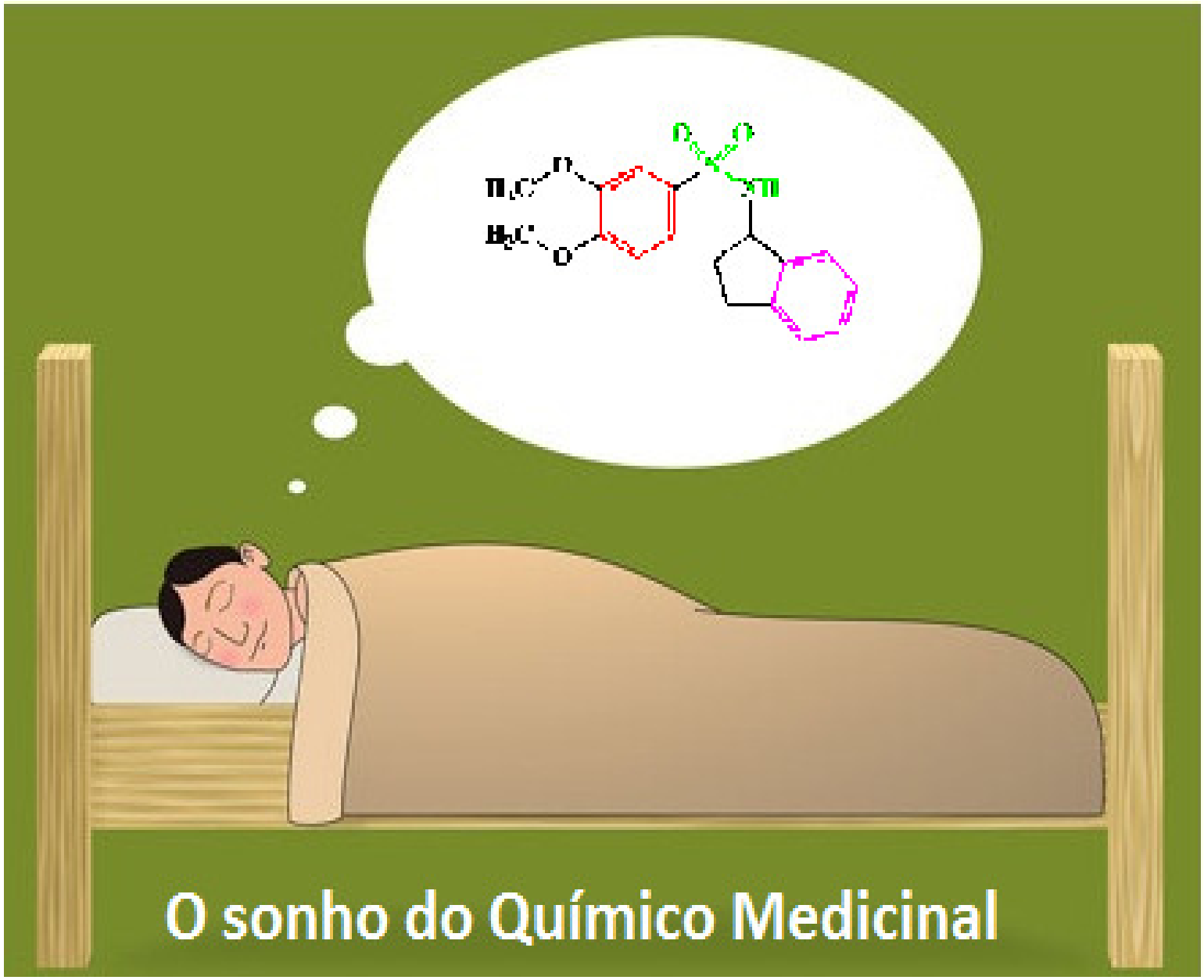


Daxas^{R}
Aprovado
2011

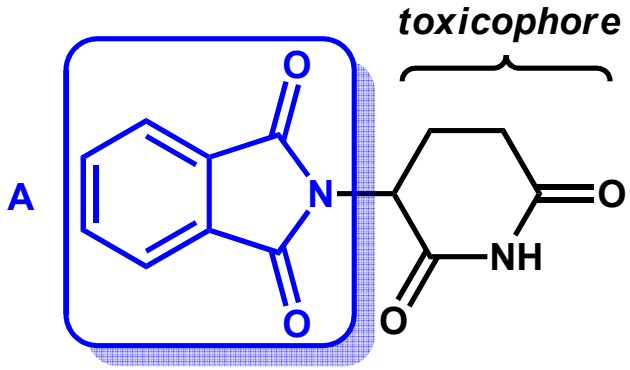
pyridine-benzamide

LM Fabbri *et al*., *Nature Rev Drug Discov* **2010**, *9*, 761

A Kodimuthali, S S L Jabaris, M Pal, Recent advances on phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *J*. Med. Chem. **2008**, *51*, 5471; S. Diamant, D Spina, PDE-4 inhibitors: a novel , targeted therapy for obstructive airways diseases, *Pulmonary Pharmacol. Ther.* **2011**, *24*, 353.


O sonho do Químico Medicinal

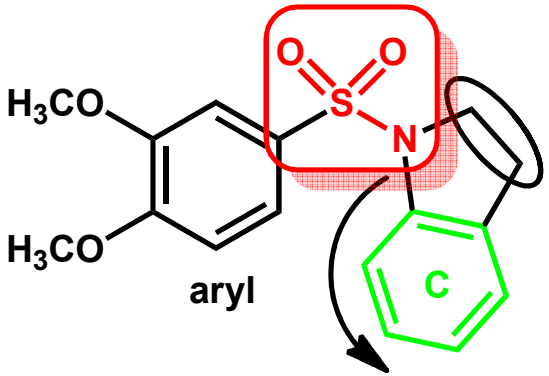
The design of new dual agent with anti-TNFα activity & PDE-4i



phthalimide

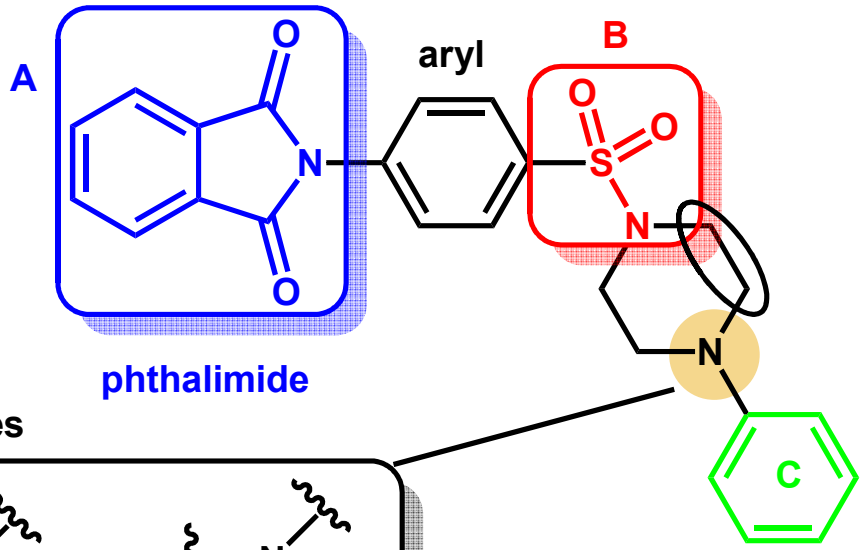
molecular hybridization

B sulfonamide



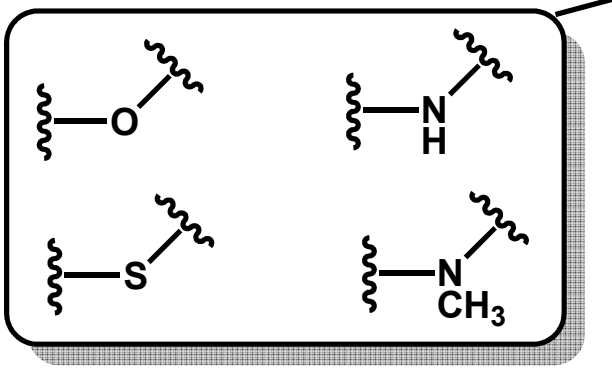
lipophylic

Montana *et al*., 1998



phthalimide

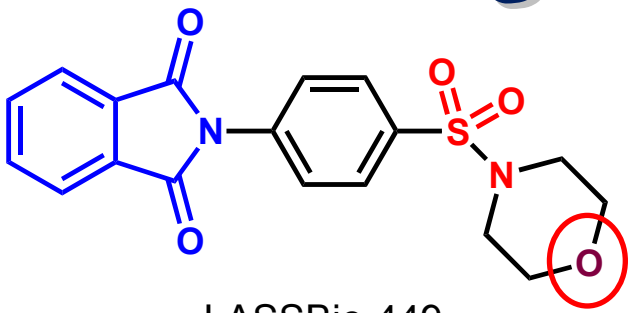
isosteres



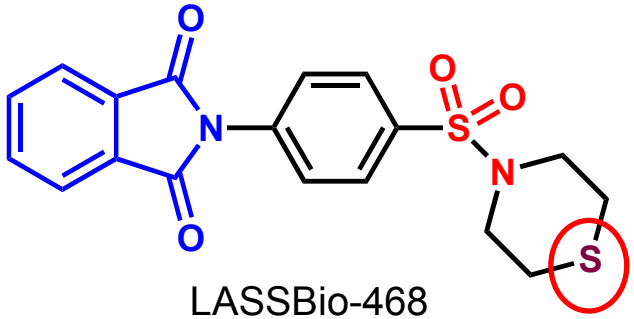
σ, π, RM

Drug Design

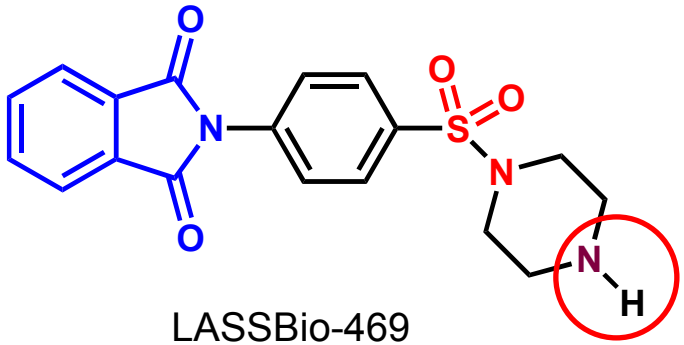
Série Congênere



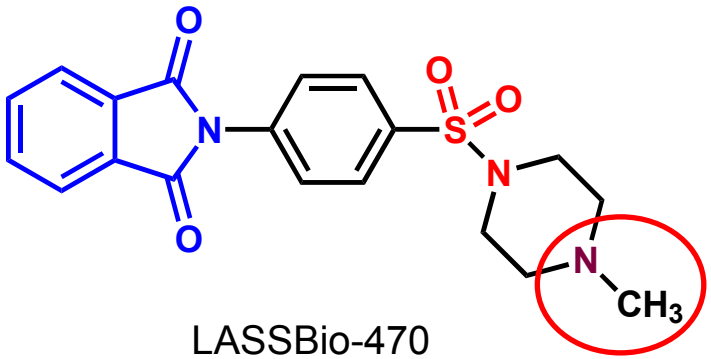
LASSBio-449



LASSBio-468

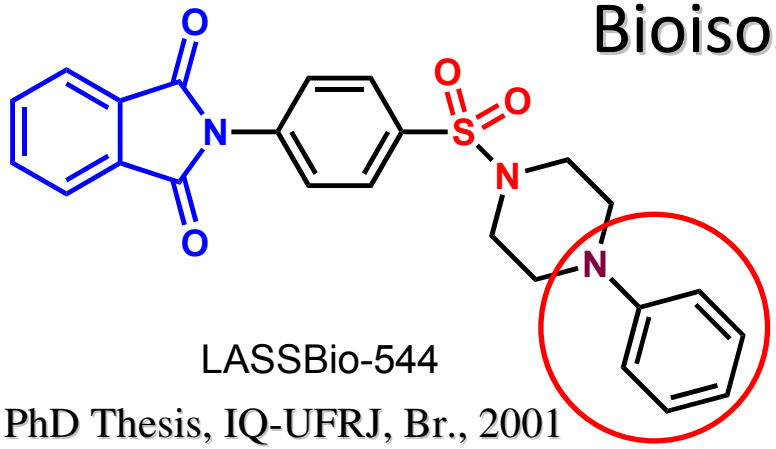


LASSBio-469



LASSBio-470

Bioisosterismo

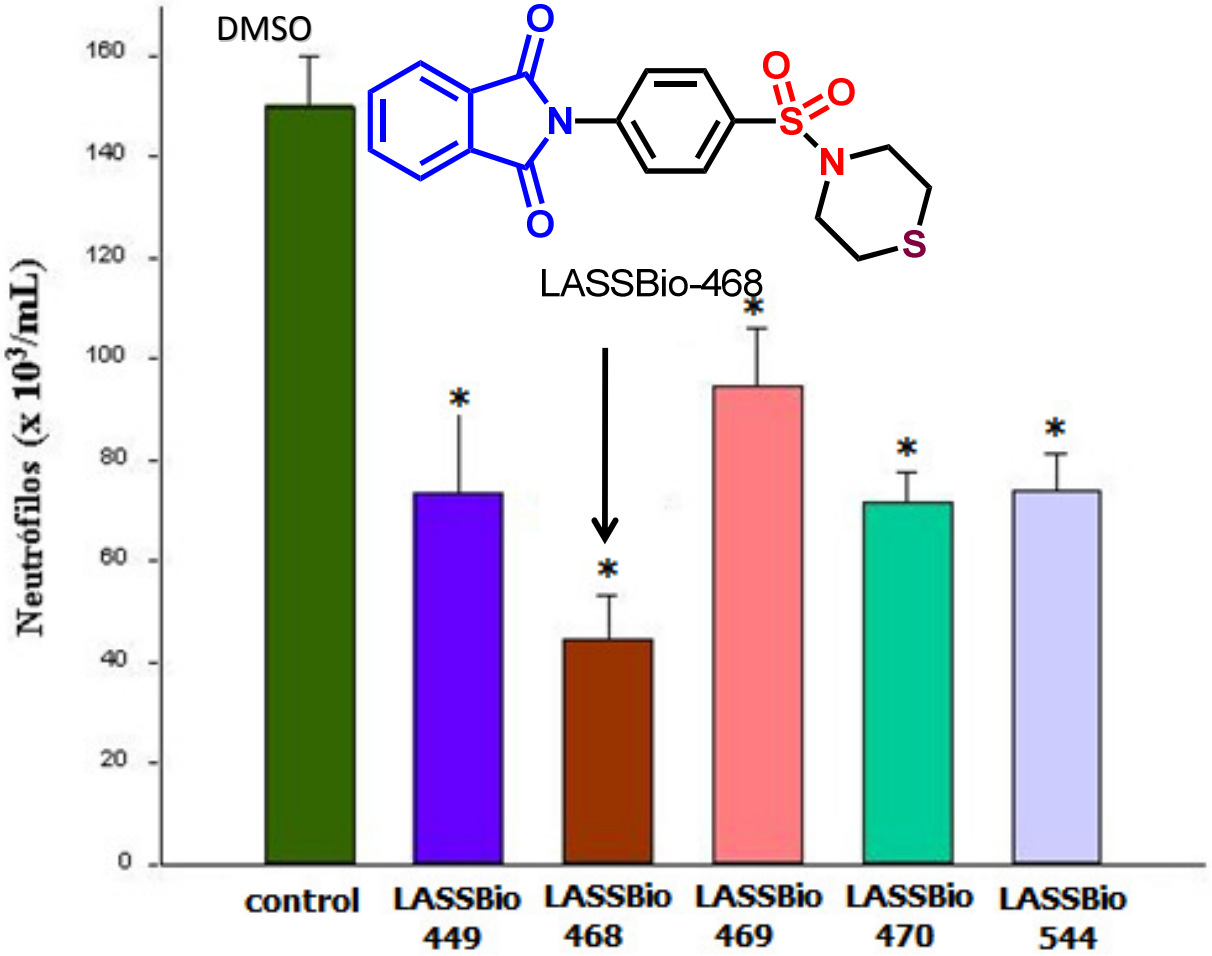


LASSBio-544

Lidia M. Lima (LASSBio), PhD Thesis, IQ-UFRJ, Br., 2001

Effect of new compounds and thalidomide on neutrophils influx, induced by LPS into BALB/c of mice lungs (10 mg/kg, DMSO; i.p.)

in vivo



Results are expressed as means SEM of seven animals.

Vera G Koatz
IBqM, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Effect of compound LASSBio 468 (50 mg/kg, i.p.) on TNF-α levels and neutrophils influx (BALB/c of mice lungs)

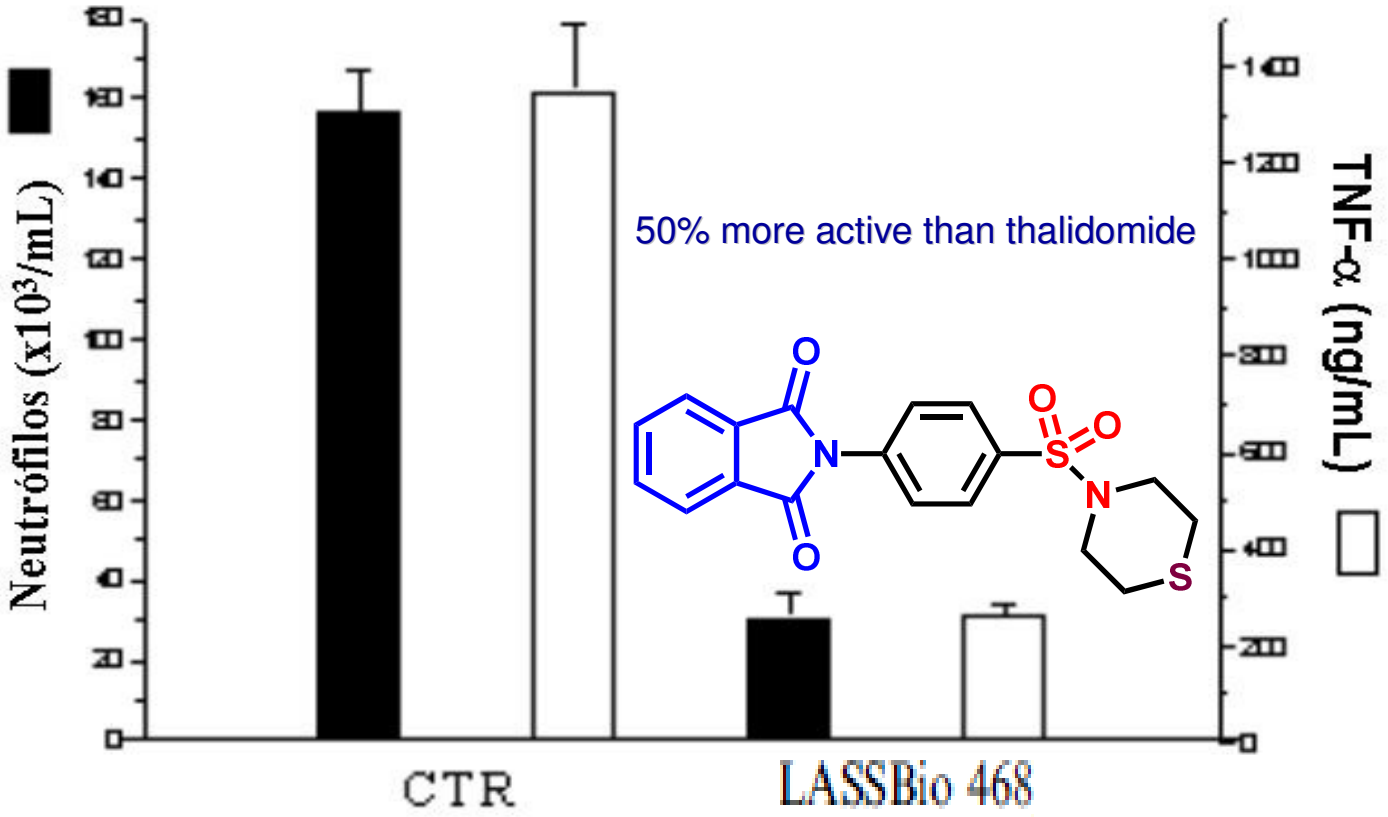
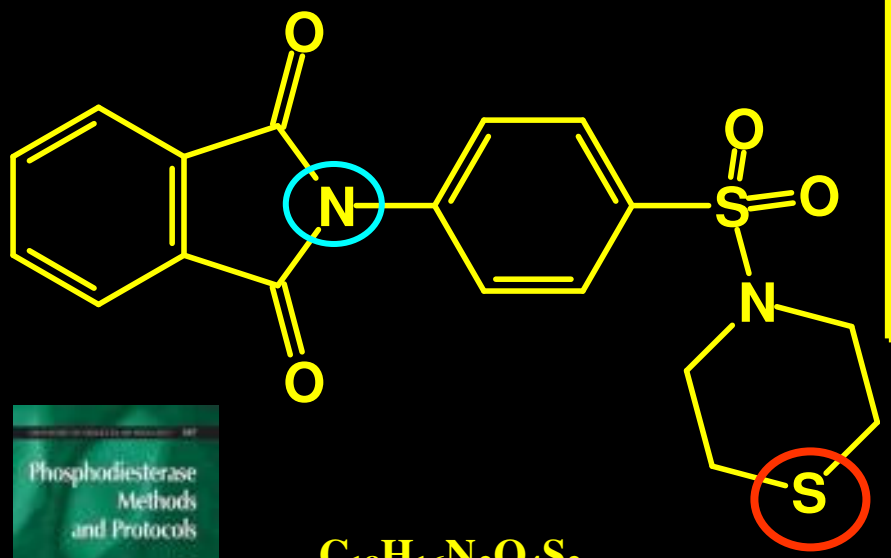
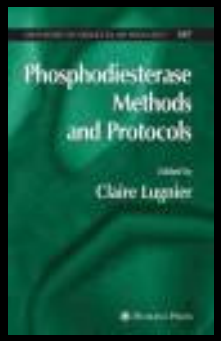


Fig. . Effect of LASSBio-468, thalidomide and pentoxifylline on survival BALB/c mice after LPS (500 µg/mice) administration.

Vera G Koatz
IBqM, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Universidade Federal do Rio de Janeiro





$C_{18}H_{16}N_2O_4S_2$

LASSBio 468

TNF-α ED_{50} 2,5 mg/Kg

lead compound

PDE-4 inhibitor

Dr **Claire** **Lugnier** (CAPES-COFECUB; LASSBio-Strasbourg)
Université Louis Pasteur, Strasbourg, FR.
Laboratoire de Pharmacologie et de Physicochimie des Interactions Cellulaires et Moléculaires.

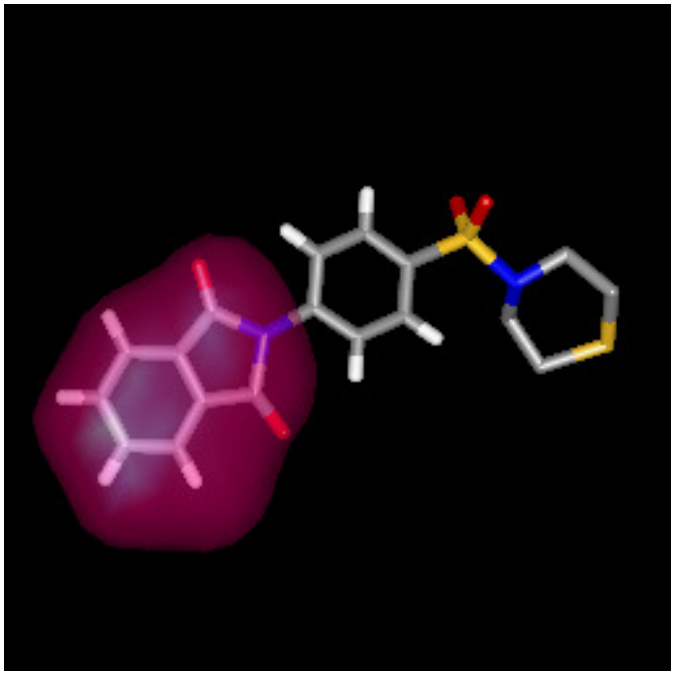
IC_{50} = 13,5μM

cf. PDE-1, 2, 3, > 150 μM;

a) L. M. Lima *et al.*, "Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Phthalimide Derivatives, Designed as New Thalidomide Analogues", *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3067;

b) M. S. Alexandre-Moreira *et al.*, "LASSBio-468: a New achiral Thalidomide Analogue which Modulates TNF-α and NO Production and Inhibit Endotoxic Shock and Arthritis in Animal Model", *International Immunopharmacology* 2005, 5, 485.

The discovery of new dual lead-compounds



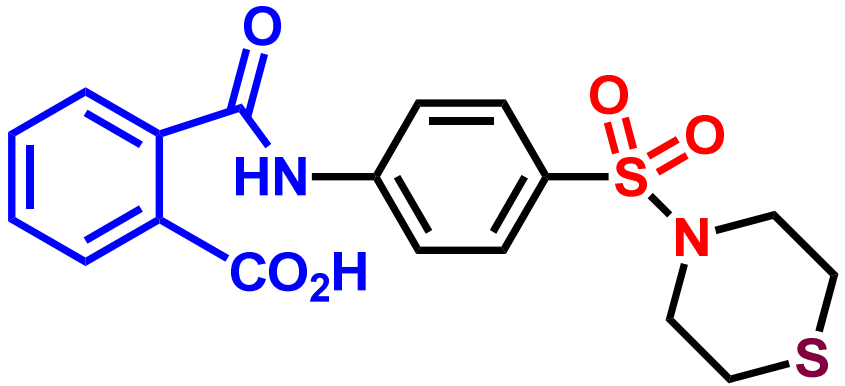
LASSBio-468

Desenhado por hibridação molecular

TNF-α PDE-4

TNF-α ED_{50} 2,5 mg/Kg

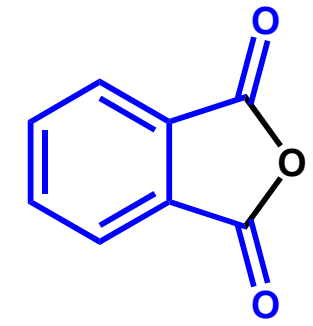
PDE-4 IC_{50} = 13,6 μM



Metabolism studies

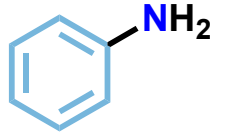
LASSBio-596

L. M. Lima, P. Castro, A. L. Machado, C. A. M. Fraga, C. Lugnier, V. L. G. Moraes, E. J. Barreiro, *Synthesis and Anti-inflammatory activity of Phthalimide Derivaatives, Designed as New Thalidomide Analogues, Bioorg. Med. Chem*. 2002, *10*, 3067.



anidrido ftálico

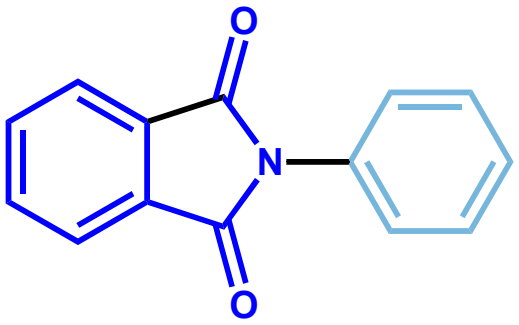
$C_8H_4O_3$



120°C

1h

(2M)



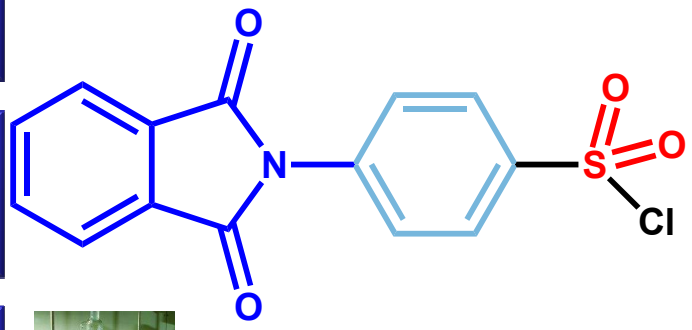
$C_{14}H_9NO_2$

$ClSO_3H$

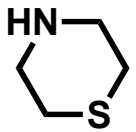
0°C a t.a. até 60°C

1h

(1M)



$C_{14}H_8ClNO_4S$

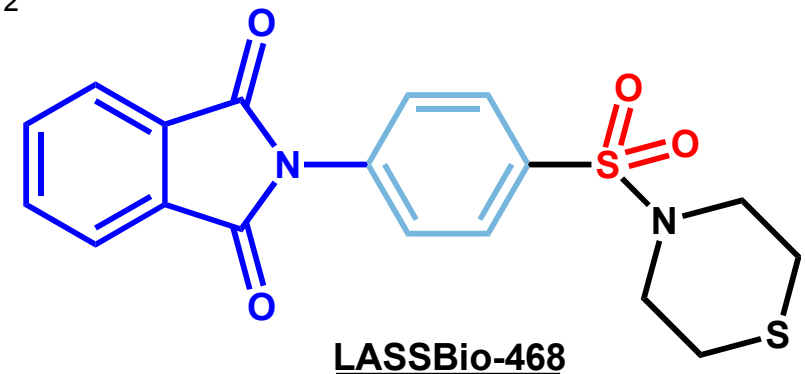


NEt_3

CH_2Cl_2

1h

0,4M



LASSBio-468

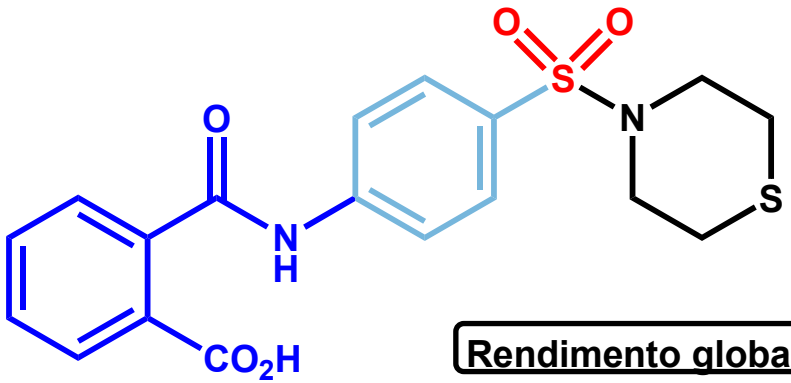
$C_{18}H_{16}N_2O_4S_2$

KOH / HOH

CH_3OH

1h

0,35M



LASSBio-596

$C_{18}H_{18}N_2O_5S_2$

Rendimento global: 29%

^{13}C, ^{1}H RMN / IV / UV / EM

HPLC

calorimetria diferencial de varredura (DSC)

CHN

Difração de Raios-X

RVq Revista Virtual de Química
ISSN 1984-6835
Volume 2, Número 1 Janeiro-Março 2010

RVq Revista Virtual de Química
ISSN 1984-6835

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]

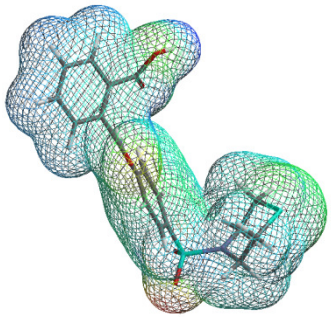
Rev. Virtual Quim., **2010**, *2* (1), 10-27. Data de publicação na Web: 30 de agosto de 2010

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-ilsulfonil)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



Universidade Federal do Rio de Janeiro

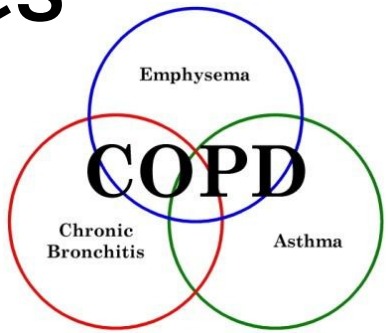
lead compound

asthma

LASSBio-596

Scale-up

Lead Optimization



anti-fibrogenic

INCT inofar

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

L. M. Lima *et al*., Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Phthalimide Derivatives, Designed as New Thalidomide Analogues, *Bioorg. Med. Chem*. **2002**, *10,* 3067; A. L. Machado *et al.*, Design, Synthesis and anti-inflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2005**, *15*, 1169; M. S. Alexandre-Moreira *et al*., LASSBio-468: a New achiral Thalidomide Analogue which Modulates TNF-α and NO Production and Inhibit Endotoxic Shock and Arthritis in Animal Model, *Internat. Immunopharmacol.* **2005**, *5*, 485; L. M. Lima, N. M. de Lima, Contribuição do LASSBio no desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos, *Rev. Virtual Quim*. **2009**, *1*, 35; R.M.P. Rocco *et al*., LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos, *Rev. Virtual Quim*. **2010**, *2*, 10; G.M.C. Carvalho *et al*., Can LASSBio-596 and dexamethasone treat acute lung and liver inflammation induced by microcystin-LR?, *Toxicon* **2010**, *56*, 604; N.V. Casquilho *et al*., LASSBio-596 *per os* avoids pulmonary and hepatic inflammation induced by microscystin-LR, *Toxicon* **2011**, *58*, 195.

LASSBio®

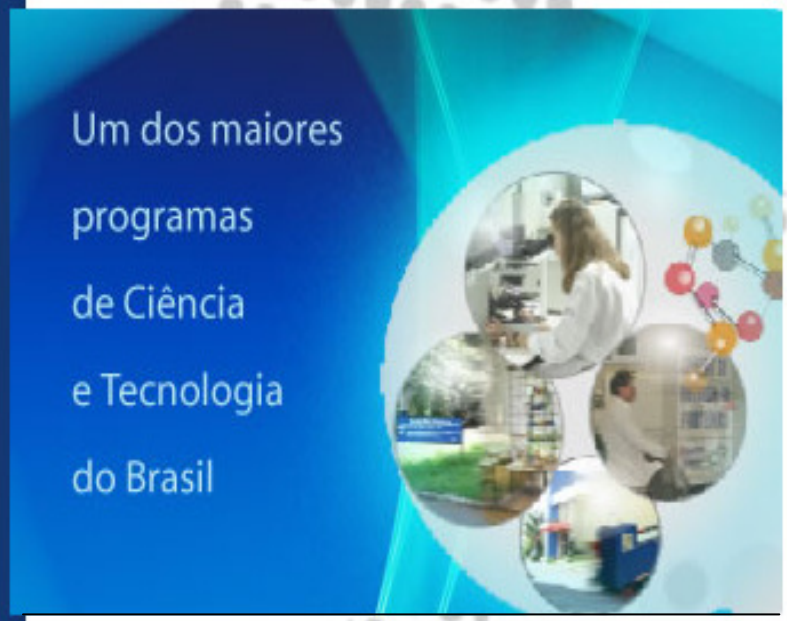
Ministério da Ciência e Tecnologia

BRASIL

inct
institutos nacionais
de ciência e tecnologia

CNPq

Apresentação | Institutos | Notícias | Contato

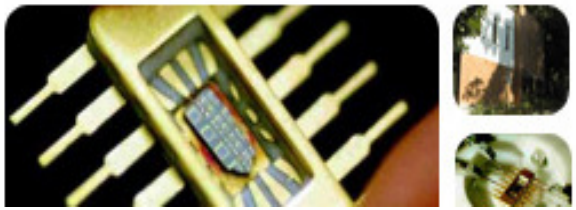


Notícias

Pesquisadores do IIICT de Astrofísica publicam 100 artigos em oito meses

UFMG faz pesquisa pioneira para tratamento da dengue

IIICT de Fixação Biológica de Nitrogênio promove simpósio internacional em setembro



inct instituto nacional de ciência e tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Project CNPq 573.564/2008-6

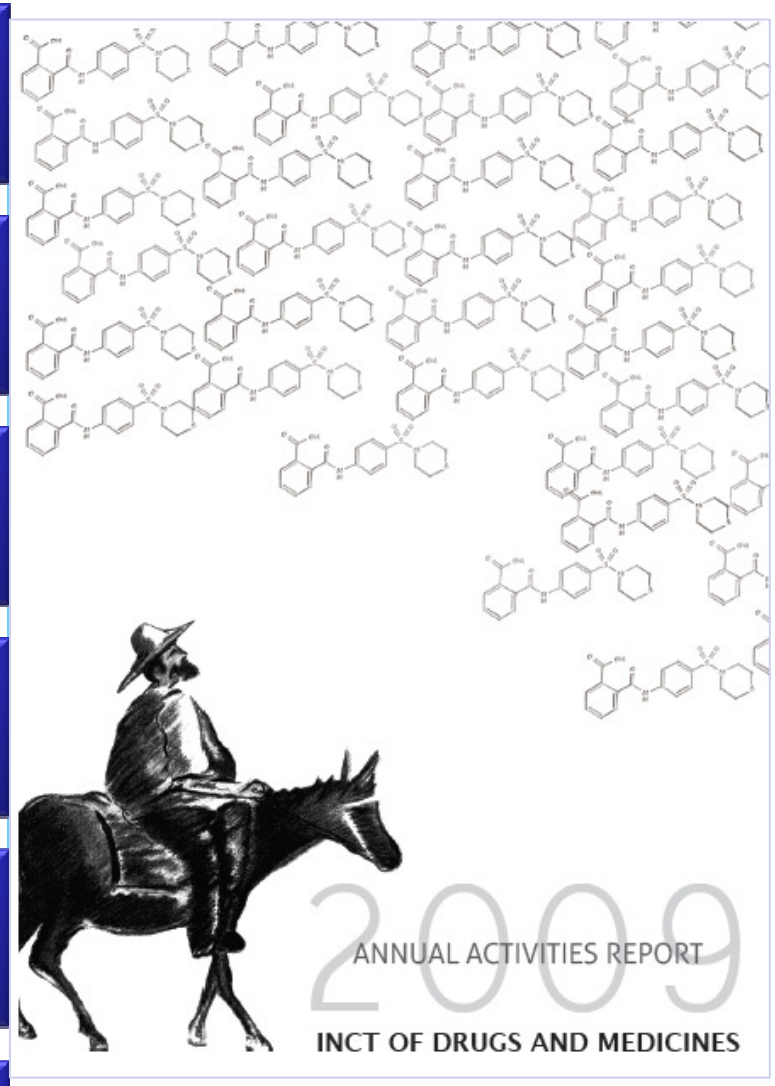
- Home
- INCT-INOFAR
- Team
- Scientific adviser board (SAB)
- Research groups
- Research people
- Useful articles
- Publications
- Meetings
- Videos

A missão do INCT-INOFAR

- Organizar as competências científicas nacionais em uma rede efetiva de pesquisa em fármacos;
- Apoiar projetos de pesquisa científica multi-institucionais voltados para novos fármacos;
- Contribuir para a inovação incremental e radical em novos fármacos e genéricos;
- Estudar e desenvolver a síntese total de genéricos, intermediários avançados e matérias-primas;
- Contribuir para a formação científica qualificada de pessoal em química medicinal & farmacologia;
- Promover a divulgação das ciências dos fármacos e dos medicamentos, assim como seu uso racional e seguro;

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Annual Activities Report



www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2009.pdf

Interdisciplinar & multi-team research projects

- **Radical innovation**
  pain, inflammation, asthma, CNS, neglected diseases, cardiovascular system, anticancer
- **Incremental innovation**
  SUS (BR healthcare)
  new generic drugs

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2010.pdf

UFRJ

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

INCT-INOFAR

Innovation in Drugs and Medicines

Governance committee

Comitê de Governança & Acompanhamento (CGA)

Dra Vanderlan Bolzani (UNESP)
Dra Heloisa Beraldo (UFMG)
Dr Angelo C Pinto (UFRJ)
Dr Luiz Carlos Dias (UNICAMP)
Dr Marco Aurélio Martins (Fiocruz)






Coordenação

Dr Eliezer J Barreiro (UFRJ)

Vice-coordenação

Dr Fernando Q Cunha (USP-RP)

Superintendência Científica

Dra Lídia Moreira Lima (UFRJ)

Grupos de Pesquisa Associados

13 IES & 3 ICT

inct institutos nacionais de ciência e tecnologia

inofar

Consultoria Científica

Dr. Francisco S Guimarães (USP-SP)
Dr Vitor F Ferreira (UFF)

Dr Antonio Monge (Espanha)
Dr Camile G Wermuth (França)
Dr Simon Campbell

Foreign scientific consultants



Antonio Monge, Universidad de Navarra,ES
Camille G. Wermuth, Prestwick Co., Ilkirch, FR
Simon Campbell, ex-Pfizer Major Scientist UK

Research partners

```
ERROR: stackunderflow
OFFENDING COMMAND: ~

STACK:
```