



Seminário

01



2010

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular-UFRJ

LASSBio

PPGFQM / PDF-ICB

Quem somos e o que fazemos ?



LASSBio, interesses de pesquisa

A linha de pesquisas de interesse do **Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)** da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), se situa no âmbito da **Química Medicinal**¹ e objetiva o planejamento racional, o desenho estrutural, a síntese e avaliação farmacológica de novos compostos candidatos a protótipos de novos fármacos, capazes de representarem autênticas entidades químicas inovadoras.

Esta linha de pesquisas compreende diversos projetos que englobam desde o desenho de novos padrões moleculares dirigidos a alvos-terapêuticos específicos (e.g. enzimas ou biorreceptores propriamente ditos) relacionados com determinada fisiopatologia (e.g.

objetiva o planejamento racional, o desenho estrutural, a síntese e avaliação farmacológica de novos compostos candidatos a protótipos de novos fármacos capazes de representarem autênticas entidades químicas inovadoras.

LASSBio
pesquisas
Publicações
Teses
Escola

Projetos de Pesquisa em Andamento

Tópicos de Interesse em Química Farmacêutica Medicinal

Cursos

Conferências

LASSBio 15 anos

Links

Webmail

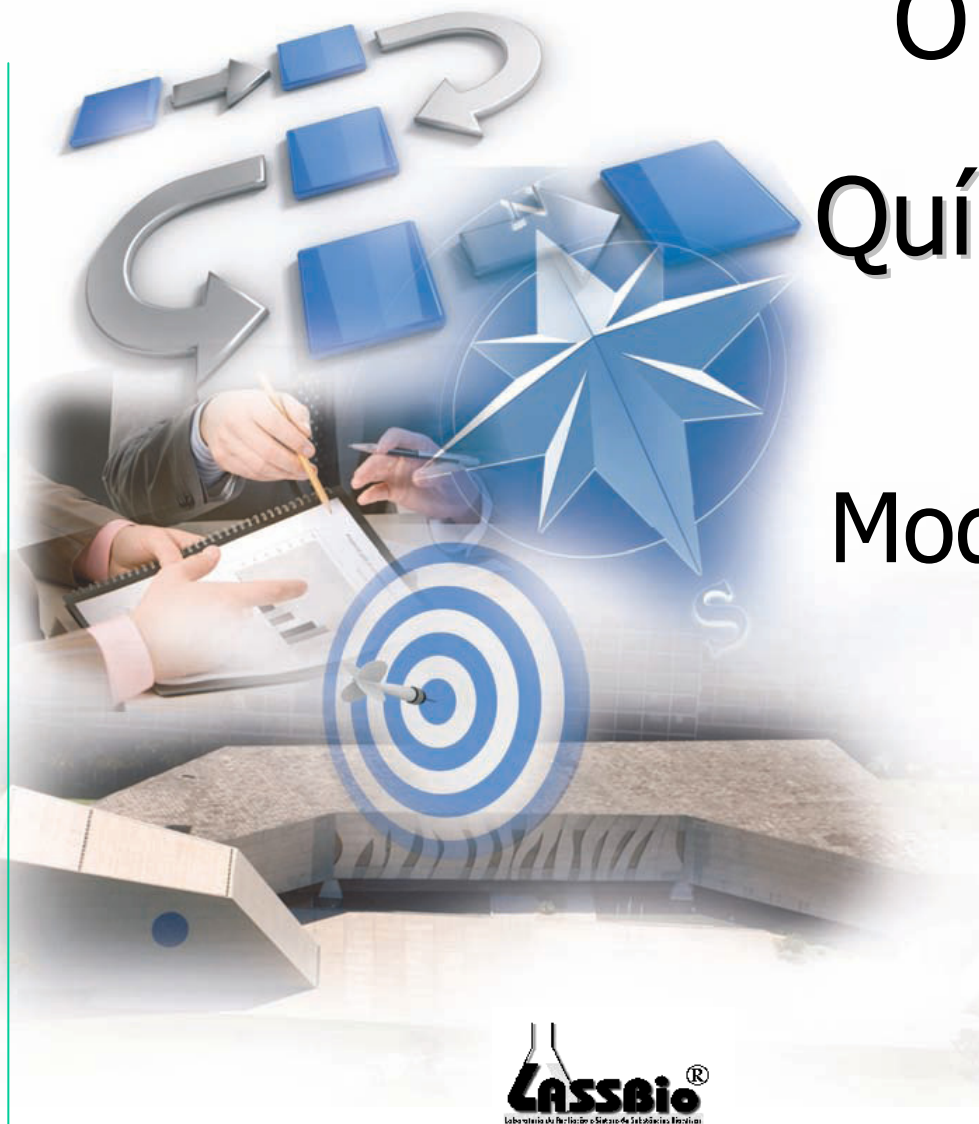
inter-institucionais², consoante com o caráter interdisciplinar da **Química Farmacêutica Medicinal**, buscando a descoberta de novos fármacos inovadores, configurando autêntica rede de competências que incluem empresas farmoquímicas e farmacêuticas. Tem sob sua responsabilidade científica inúmeros projetos destacando-se o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR), o projeto Universal 2008 do CNPq, Cientista do Nosso Estado da FAPERJ, projeto de intercâmbio Prosul (CNPq) com Uruguai e Argentina, têm também atividades de extensão (Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal) e de divulgação e popularização da Ciência (Portal dos Fármacos) e Instituto Virtual dos Fármacos do Rio de Janeiro.

Diversas estratégias da **Química Medicinal**, úteis para o desenho racional de novas arquiteturas moleculares, são empregadas no **LASSBio**, tendo logrado sucesso na descoberta de diversos novos compostos-protótipos originais, autênticos candidatos a novos fármacos anti-inflamatórios não-esteróides de segunda-geração; anti-alérgicos; anti-trombóticos e anti-iscêmicos; analgésicos; anti-protozoários; anti-tumorais e anti-

fazemos o planejamento racional, o desenho estrutural, a síntese e bioensaios, de novos candidatos a compostos-protótipos de novos fármacos, empregando estratégias e técnicas de desenho estrutural da Química Medicinal na identificação de novas entidades químicas inovadoras.

eficácia⁴.



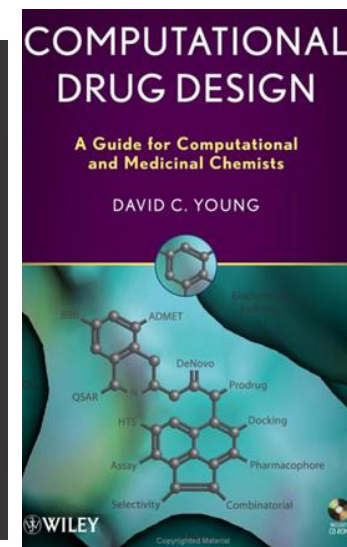
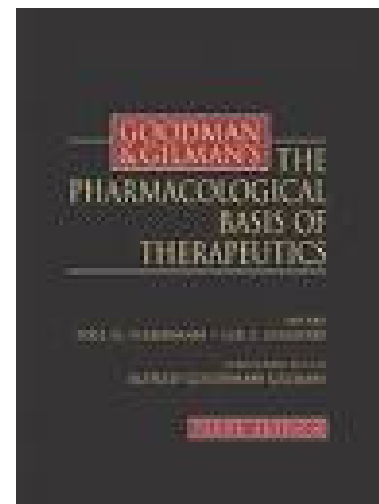


O que fazemos ?

Química Medicinal !

Farmacologia

Modelagem molecular



Quem somos e o que fazemos !



IUPAC

IUPAC - Subcommittee Medicinal Chemistry & Drug Development



Química Medicinal is a chemistry-based discipline, also involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their mode of action at the molecular level and the construction of structure-activity relationships.

Pure & Appl. Chem., Vol. 70, No. 5, pp. 1129–1143, 1998.
Printed in Great Britain.
© 1998 IUPAC



Resultados da pesquisa 1 - 10 de aproximadamente 141.000 para química medicinal

powered by Google™

Química Medicinal

A aplicação da pesquisa química para o desenvolvimento de fármacos. QMCWER
Química Nova Vol. 30, No. 6, 1456-1468, 2007

Em 28/12/2009

química nova



QUÍMICA MEDICINAL MODERNA: DESAFIOS E CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA

Lídia M. Lima[†]

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68006, 21944-910 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

MODERN MEDICINAL CHEMISTRY: CHALLENGES AND BRAZILIAN CONTRIBUTION. The main aspects of the modern Medicinal Chemistry, among the classic and industrial paradigms, used in the drug discovery process will be treated. The contribution of the Brazilian science in the knowledge generation in Medicinal Chemistry will be demonstrated, with base in searches accomplished in the portal Web of Science[®] 7.10 and in the directory of groups of research of CNPq.

Química Nova - Brazilian medicinal chemistry in the next decade

Nesse sentido, a química medicinal inclui-se como um grande desafio para os pesquisadores desejosos de contribuir para o avanço dessa área multi-, ...

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422000000100024&script=sci_arttext - 51k - E

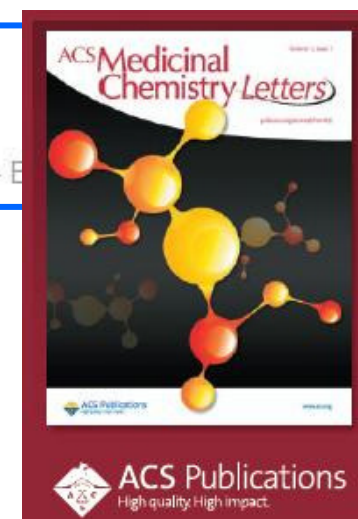
Química Farmacêutica - Portal Farmácia

Cursos a distância pela internet na área de Farmácia. Cursos de atualização para farmacêuticos em diversas áreas da saúde como bioquímica, ...

<http://www.portalfarmacia.com.br/farmacia/principal/conteudo.asp?id=206> - 33k - Em cache

Química Medicinal - Portal Farmácia

A Química Medicinal é uma disciplina baseada na Química que engloba inovação, descobrimento e desenvolvimento de novas substâncias químicas bioativas (NCEs)





química medicinal+LASSBio

Pesquisar

Pesquisar: a web páginas em português páginas do Brasil

Web [+ Mostrar opções...](#) Resultados 1 - 10 de aproximadamente 2.510 para química medicinal+LASSBio

12/2009

[LASSBio - Faculdade de Farmácia da UFRJ](#)

Curso Introdução à **Química Medicinal** Prof. Eliezer J. Barreiro - LASSBio. XV Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal ...

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/semin_2009.html - [Em cache](#) - [Similares](#)

[LASSBio - Faculdade de Farmácia da UFRJ](#)

Tópicos de Interesse em **Química Farmacêutica Medicinal**; Cursos ...

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/



[A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo | Barreiro](#)

2 Feb 2009 ... O Principal Paradigma Moderno da **Química Medicinal**: A Descoberta do Composto- Novos compostos-protótipos descobertos no LASSBio ...

www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/.../24 - [Em cache](#) - [Similares](#)

[Instituto de Ciências Biomédicas/UFRJ - LASSBio: laboratório busca](#)

19 Out 2009 ... A conversa com o pesquisador e professor de **Química Medicinal** da UFRJ, Eliezer Barreiro, sobre os 15 anos do LASSBio foi além da química e ...

www.icb.ufrj.br/index.php?option=com_content... - [Em cache](#)

[Química Nova - Strategy of molecular simplification in rational](#)

de EJ Barreiro - 2002 - [Citado por 8](#) - [Artigos relacionados](#)

A utilização desta estratégia da **Química Medicinal** permitiu a descoberta do novo derivado N-acilidrazônico - LASSBio-294 (37) - que, ...

www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100...script=sci... - [Em cache](#)

[PDF] [LASSBio-998: Novo protótipo anti-inflamatório inibidor da proteína](#)

Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat - [Visualização rápida](#)

5 Programa de Pós-graduação em Farmacologia e **Química Medicinal**, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Palavras Chave: LASSBio-998, TNF, ...

sec.s bq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T0549-1.pdf - [Similares](#)



Pesquisar: a web páginas em português páginas do Brasil

Web Resultados 1 - 10 de aproximadamente **11.300** para LASSBio

LASSBio - Faculdade de Farmácia da UFRJ

LASSBio FF - UFRJ, Cadastro candidatos a Pós-Doutoramento. **LASSBio** FF - UFRJ ...

LASSBio convida candidatura de Técnicos em Química. ...

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/ - [Em cache](#) - [Similares](#)

XIV EVQF/LASSBio

LASSBio - XIV Escola de Verão em Química Farmacêutica e Medicinal - Faculdade de Farmácia - UFRJ.

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/XIV_evqf/ - [Em cache](#) - [Similares](#)

LASSBio-294

Estamos falando do **LASSBio-294**, um fármaco desenvolvido pelo Laboratório de Avaliação de Substâncias Bioativas (**LASSBio**) da Universidade Federal do Rio de ...

www.redetec.org.br/inventabrasil/barreiro.htm - [Em cache](#) - [Similares](#)

Scientific Commons: A Contribuição do LASSBio® no desenvolvimento ...

A Contribuição do **LASSBio®** no desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos **LASSBio®**'s contribution in the development of novel ...

en.scientificcommons.org/44224077 - Estados Unidos - [Em cache](#)

A Contribuição do LASSBio® no desenvolvimento de novos candidatos ...

A Contribuição do **LASSBio®** no desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos.

www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewArticle/.../29 - [Em cache](#)

[PDF] Modificações estruturais na (-)-cassina e LASSBio-767: estratégias ...

Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat

de C Viegas Jr - 2009 - [Artigos relacionados](#)

(1) and its derivative **LASSBio-767**, besides molecular hybridization and molecular simplification por modificação estrutural de 1, 3, **LASSBio-767** e do ...

www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewPDFInterstitial/37/73

[PDF] Otimização do protótipo LASSBio-468: Planejamento, síntese e ...

Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat - [Visualização rápida](#)

1Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (**LASSBio®**), Faculdade de ...

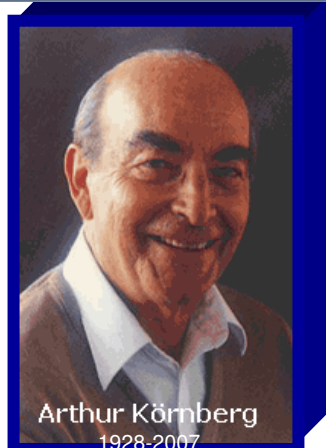
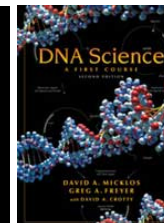
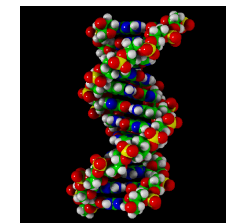
Palavras Chave: **LASSBio-468**, talidomida, TNF- α , anti-inflamatório, ...

sec.sbg.org.br/cdrom/32ra/resumos/T1090-1.pdf - [Similares](#)



Nobel Prize, 1959

“for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of RNA and DNA”

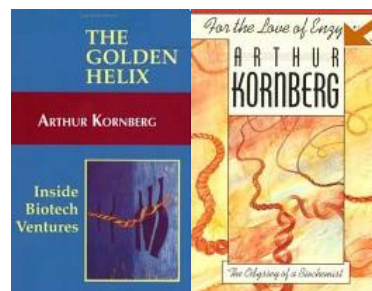


Arthur Kornberg
1928-2007



“We have the paradox of the two cultures, chemistry and biology, growing further apart even as they discover more common ground. For the chemists, the chemistry of biological systems is either too mundane or too complex...”

Química Medicinal



Arthur Kornberg
Annual Meeting of AAAS, 1987



Interdisciplinaridade



O processo da *descoberta* de fármacos



NOVO FÁRMACO
NEW DRUG



Química Medicinal




Eleição do Alvo



Enzimas
Enzyme

Biorreceptor
Receptor

Estrutura Structure




3D

Genoma
Genomics

Proteoma
Proteomics

Química Medicinal



Medicinal Chemistry

Análogo Ativo

Active analog

Structure-Based Drug Design

Descoberta Protótipo



Lead Discovery

Biolíngante Ligand - Hit

High Throughput Screening

In Vitro

Otimização Optimization



SAR farmacóforo

Pharmacophore in vivo

Mecanismo de Ação

Etapa Pré Clínica Preclinical




Toxidez Tox-Safety

Farmacologia in vivo

In vivo pharmacology

Farmacocinét Pharmacokin

Eleição do Alvo




Enzimas
Enzyme

Biorreceptor
Receptor

Estrutura
Structure

SAR farmacóforo



Mecanismo de Ação


Farmacologia in vivo

Toxidez Tox-Safety

Farmacocinét Pharmacokin

Etapa Pré Clínica

Química Medicinal



Medicinal Chemistry

Análogo Ativo


Descoberta Protótipo

Otimização Optimization





Eleição do Alvo




Enzimas
Enzyme

Biorreceptor
Receptor

Estrutura
Structure

Química Medicinal



Medicinal Chemistry

Análogo Ativo

Descoberta Protótipo

Otimização
Optimization

SAR farmacóforo



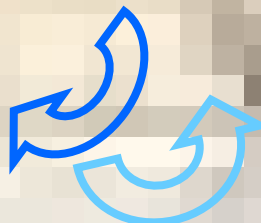
Mecanismo de Ação

Farmacologia in vivo

Toxidez
Tox-Safety

Farmacocinética
Pharmacokinetics

Etapa Pré Clínica





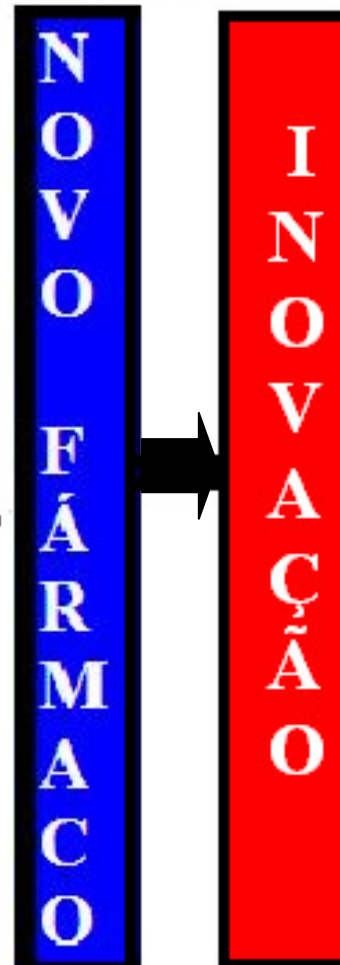
Abordagem fisiológica

Bioensaios



Química computacional

Compostos-protótipos





Composto -protótipo

“ O composto-protótipo é o primeiro derivado puro, identificado em uma série congênere de novas substâncias, bioensaiadas em modelos animais padronizados, relacionados à patologia a ser tratada ”



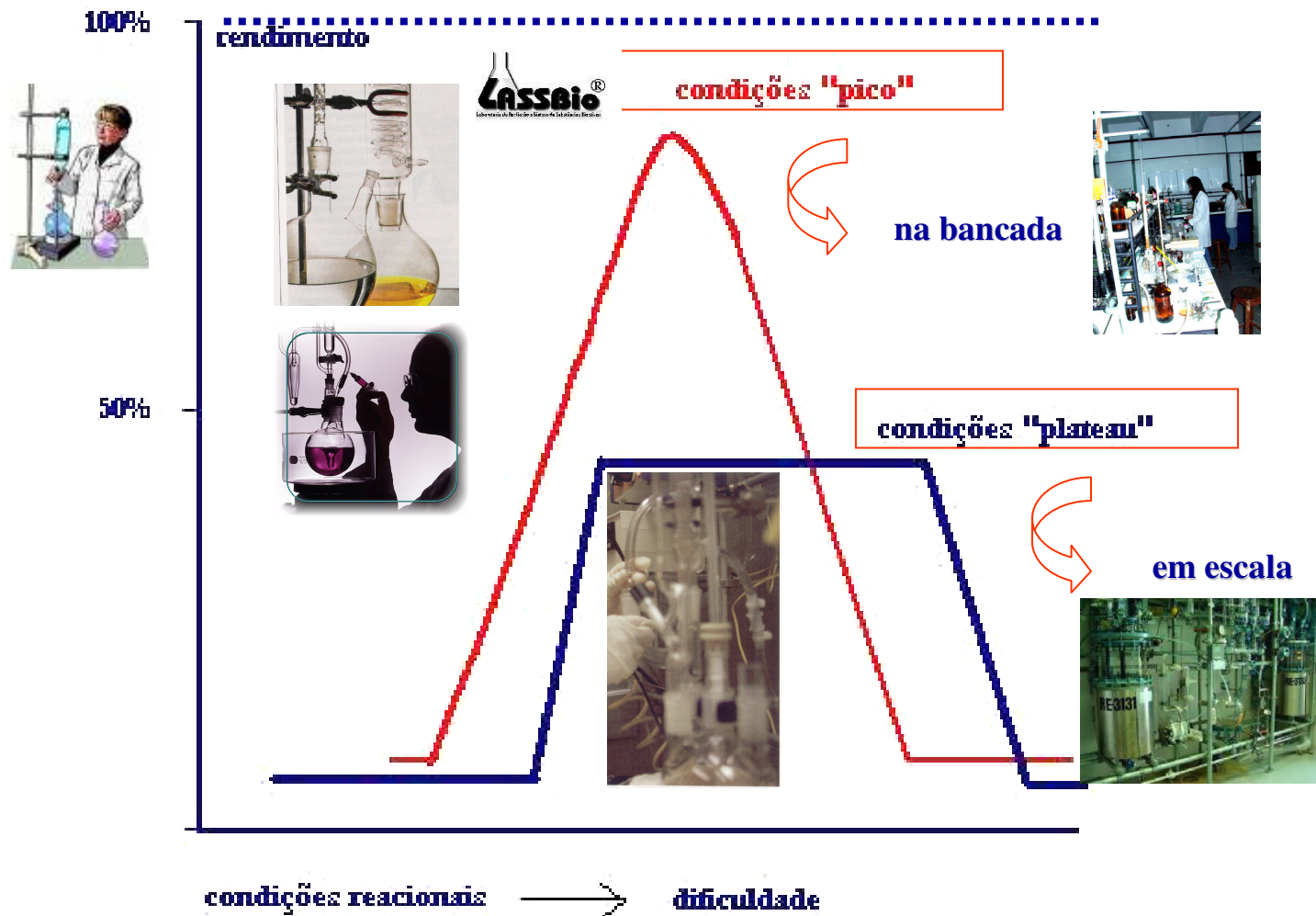
Otimização
do
Protótipo

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>





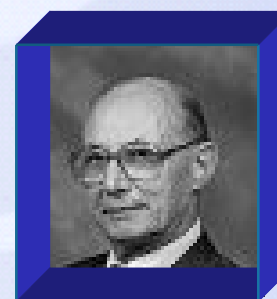
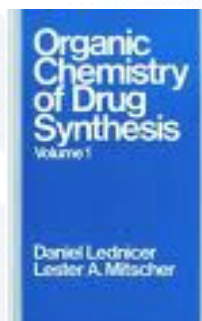
Síntese de Fármacos



ca. A maioria dos fármacos (>85%) são sintéticos



“...The genealogy of quite recently introduced drugs however provides a good illustration of the role that serendipity, *intuition* or even pure chance have played in drug discovery up until quite recently.”



Daniel Lednicher

“On the origin of drugs”

“...In drug design, chemical *intuition* is an important element...”



James P. Snyder, 1991



Considerações?

Perguntas?



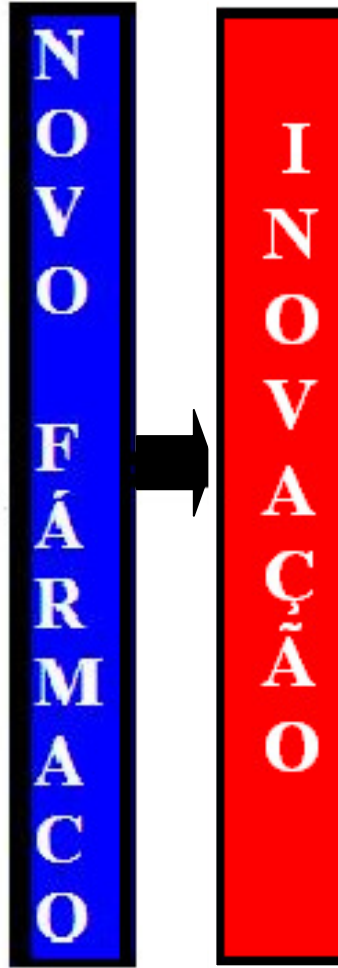
Abordagem fisiológica

Bioensaios



Química computacional

Compostos-protótipos



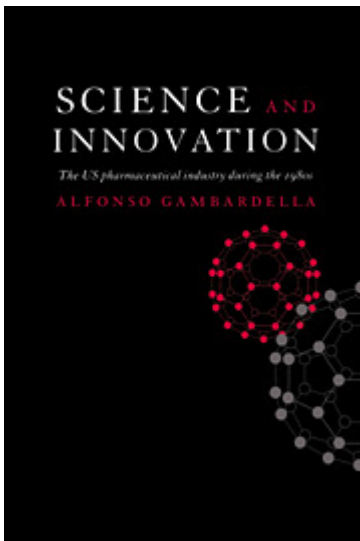


FROM THE EDITOR

Innovation

WE TAKE IT as a given that innovation in basic research will help our economy re-

Editor-in-chief



C&EN
CHEMICAL & ENGINEERING NEWS

CHEMICAL SECURITY
Anti-terrorism debate moves to Senate R.24

TECHNOLOGY
Molecular wear and tear of unusual systems R.17



PHARMA REFORMULATES
Pushing plans to fortify pipelines; profits R.13





INOVACÃO

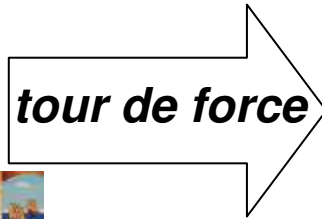
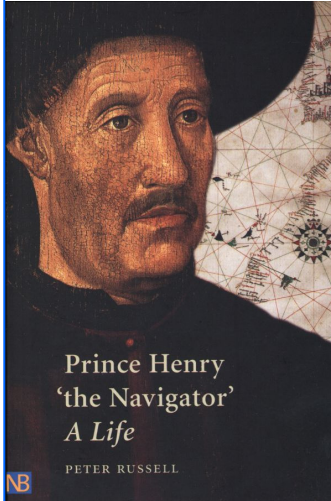
Inovação

Desenvolvimento

Universidade = Vocação, espaço, ciência, tecnologia, cultura, arte



Infante Dom Henrique,
(1394-1460)



NASA (1960 - moon program)



N. Armstrong (Julho de 1969)

**A capacidade em inovar
(= criar) são pontos comuns
nestas duas
situações temporalmente
distintas da Humanidade!**

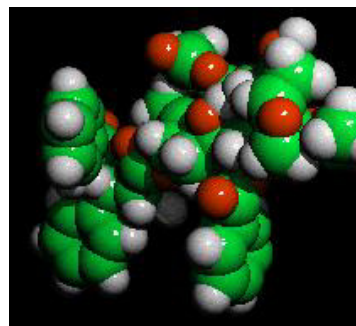


- *Science* **2000**, 287, 1951 (J. Uppenbrink, J. Mervis)

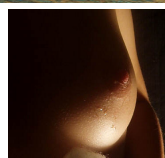
O processo da descoberta de fármacos
depende da capacidade científica



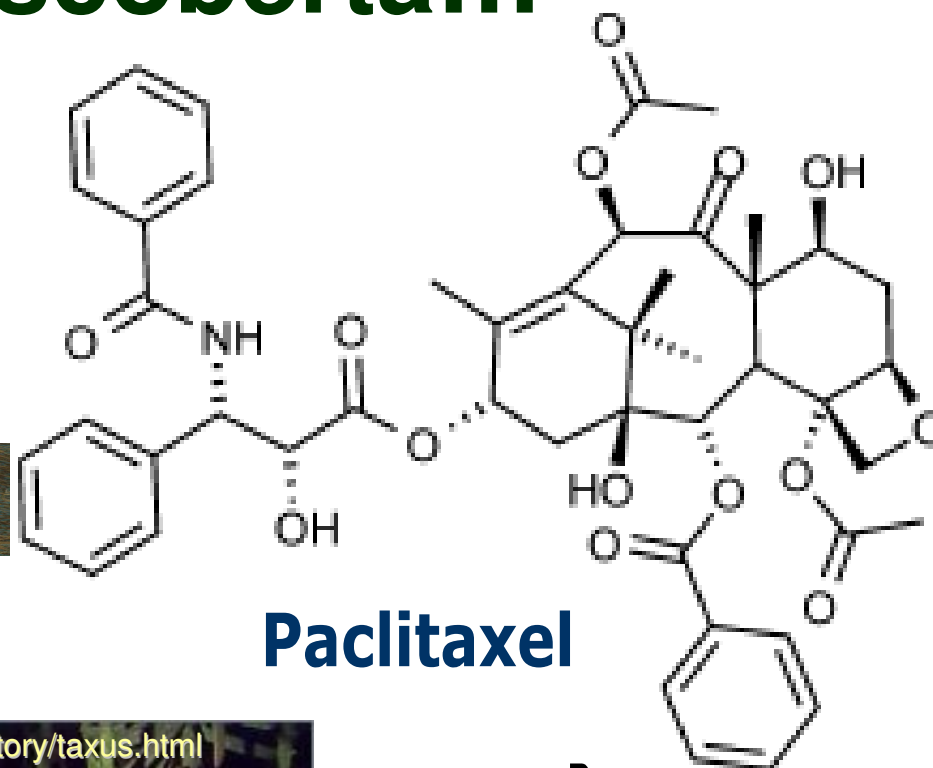
Uma descoberta...



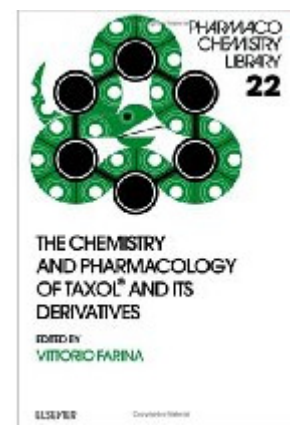
Câncer



RM Mohammad, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 492

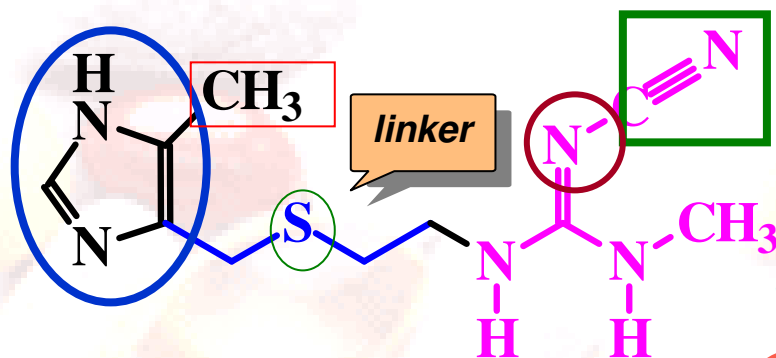


Paclitaxel





Uma invenção...



cimetidina

1

1975 - SK&F
(Black, Ganellin,
& Emmet & Durant)
US 3950333 1974, 1976
Brit. J. Pharmacol. 1975, 53, 435

H₂-receptor
Antagonist



James W Black (1924 -)



Charon R Ganellin (1934 -)



Primeiro fármaco a atingir US\$ 1 bilhão em vendas



National Historic Chemical Landmarks

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Science That Matters



Search Contact Us Site Map chemistry.org

Home

About the Landmarks Program

Frontiers of Knowledge

Medical Miracles

Industrial Advances

New Products

Cradles of Chemistry

Action! Take Part & Nominate



A new era of logical drug design

The research program leading to cimetidine also represented a revolution in the way pharmaceuticals are developed. Traditionally, the development of a new drug would often depend on the fortuitous discovery of a plant or microbial extract that showed some of the required biological activity. Using that first extract as a lead, many similar compounds would be made and tested for pharmacological effectiveness. In many cases, the researchers did not know how the drug worked, so finding an optimal compound was difficult.

The development of cimetidine was radically different: it was one of the first drugs to be designed logically from first principles. SK&F's multidisciplinary research team first looked at the physiological cause of acid secretion. They confirmed that a molecule found in the body called histamine triggers the release of acid when it binds to a specific receptor (now called the H₂-receptor) in the stomach lining. Their aim was to find a molecule that successfully competed with histamine in combining with the receptor, but then blocked, rather than stimulated, acid release. Such a molecule was called a histamine H₂-receptor antagonist and represented a new class of drugs.

Using a step by step analysis of structural and physical properties, the team made a series of histamine-based molecules, which were then tested for antagonist activity using carefully designed pharmacological assays. Today, this approach of rational drug design underpins the discovery programs of many major pharmaceutical companies.

Abordagem Fisiológica
eleição do alvo

série congênere
identificação do protótipo
otimização do protótipo
(PD/PK & PPh)

Planejamento & desenho racional de novos fármacos





Comentários ?

Perguntas ?

Considerações ?





Características desejáveis para novos recursos humanos



1. Estudar durante toda a vida !!!!!
2. Flexibilidade → evitar a especialização excessiva;
3. Conhecimento harmonizado → criatividade;
4. Dominar a metodologia científica;
5. Perseverar → habilidade p/lidar com incertezas;
6. Boa capacidade de expressão verbal & escrita;
7. Habilidade & capacidade p/ trabalhar em equipe;
8. Assumir/cumprir responsabilidades nos prazos;
9. Empreendedorismo → relacionamento social;
10. Compreensão plena da realidade social;

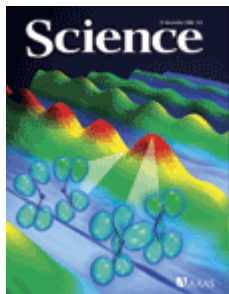


... Aliás o relatório deverá ser entregue até o dia 01/02 !!!!



Multi-University Research Teams: Shifting Impact, Geography, and Stratification in Science

Benjamin F. Jones,^{1,2*} Stefan Wuchty,^{3*} Brian Uzzi^{1,3,4*}



SCIENCE VOL 322 21 NOVEMBER 2008 1259

¹Kellogg School of Management, Northwestern University, Evanston, IL 60208, USA. ²National Bureau of Economic Research, Cambridge, MA 02138, USA. ³Northwestern Institute on Complexity (NICO), Northwestern University, Evanston, IL 60208, USA. ⁴Haas School of Business, University of California at Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA.



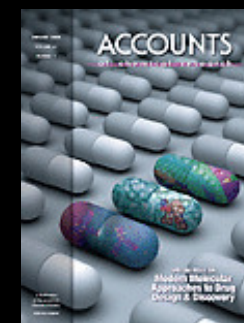
It is an exciting time for chemists to be involved in all aspects of **biomedical research**. The word “**molecular**” has always been an integral part of chemistry, but it has gained a new appreciation from physicians and **biologists**, who have named **emerging fields** “**molecular medicine**”, “**molecular genetics**”, “**molecular biology**”, “**molecular bioengineering**”, “**molecular cardiology**”, etc. Clearly, “**chemistry**” or “**molecular science**” has become the **centerpiece of the modern biomedical research**.



Iwao Ojima (Guest Editor)

*Institute of Chemical Biology & Drug Discovery,
State University of New York at Stony Brook*

<http://www.stonybrook.edu/icbdd/>



Accounts of Chemical Research 2008, 41, N° 1

Special Issue on Modern Molecular Approaches to Drug Design and Discovery



O balanço de 2009



Compromisso com o Ensino, a Pesquisa
e a Extensão em Química Medicinal



Divulgação da Ciência

Encorajo-os a realizarem monografias para as *Resenhas do Portal dos Fármacos* (449.428 acessos até 06/01/2010 !)



Educação & atualização



Primeiro Programa de pós-graduação em Farmacologia & Química Medicinal da América Latina !



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl



Microwave-assisted synthesis and structure–activity relationships of neuroactive pyrazolo[3,4-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]pyridine derivatives

Nailton M. Nascimento-Júnior^{a,b}, Thaiana C. F. Mendes^{c,d}, Daniella M. Leal^c, Claudia Maria N. Corrêa^c, Roberto T. Sudo^c, Gisele Zapata-Sudo^c, Eliezer J. Barreiro^{a,b,c,d,*}, Carlos A. M. Fraga^{a,b,c,d,*}

^aLaboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, Rio de Janeiro 21941-902, RJ, Brazil

^bPrograma de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21949-9000, RJ, Brazil

^cPrograma de Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21949-900, RJ, Brazil

^dPrograma de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21949-000, RJ, Brazil

Journal of Molecular Graphics and Modelling 28 (2010) 446–454



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Graphics and Modelling

journal homepage: www.elsevier.com/locate/JMGM



Characterization of the conformational ensemble from bioactive *N*-acylhydrazone derivatives

Laercio Pol-Fachin^a, Carlos Alberto Massour Fraga^{c,d}, Eliezer J. Barreiro^{c,d}, Hugo Verli^{a,b,*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500, CP 15005, Porto Alegre 91500-970, RS, Brazil

^bFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre 90610-000, Rio Grande do Sul, RS, Brazil

^cLaboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, Rio de Janeiro 21941-902, RJ, Brazil

^dPrograma Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brazil



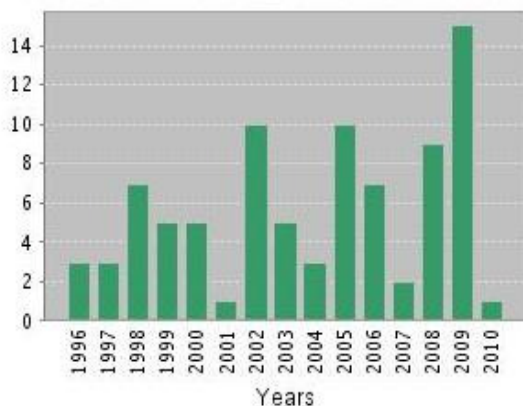
Web of Science®

<< Back to previous results list

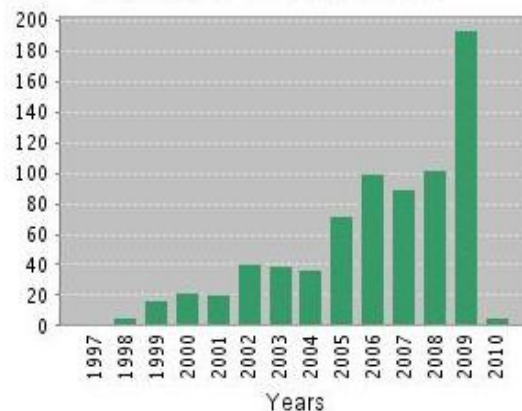
Citation Report Address=(LASSBio) Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED.

This report reflects citations to source items indexed within Web of Science. Perform a Cited Reference Search to include citations to items not indexed within Web of Science.

Published Items in Each Year



Citations in Each Year



Results found: 86

Sum of the Times Cited [?]: 743

View Citing Articles

View without self-citations

Average Citations per Item [?]: 8.64

h-index [?]: 15

Results: 86

Page 1 of 9

Sort by: Times Cited

Table with columns for years (2006-2010), Total, and Average Citations per Year. Includes two article entries with their respective citation data.



Química medicinal





UFRJ



Obrigado.

