



UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Noções básicas de Química Medicinal na descoberta de fármacos



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

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

Eliezer J. Barreiro

Parte 3

Professor Titular

(ejbarreiro@ccsdeqania.ufrj.br)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Departamento de Fármacos
Faculdade de Farmácia

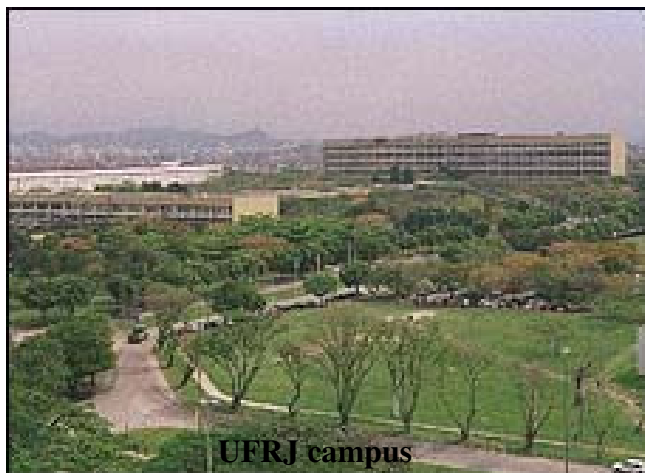


Universidade Federal de Goiás, junho de 2008



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



1983 → 2008
25 anos

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Química Medicinal

Composição (03/2008)
05 doutorandos, 13 mestrandos, 13 IC's,
05 professores & 03 pós-doutores

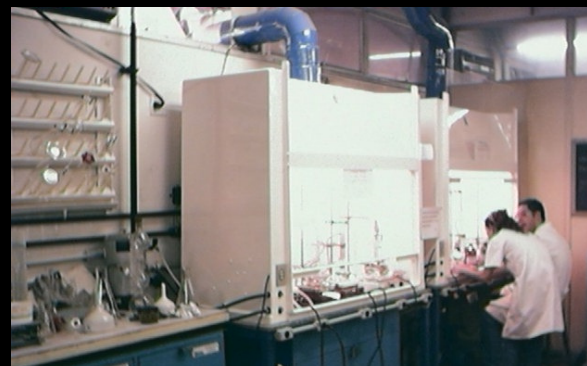


Departamento de Fármacos

Faculdade de Farmácia



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

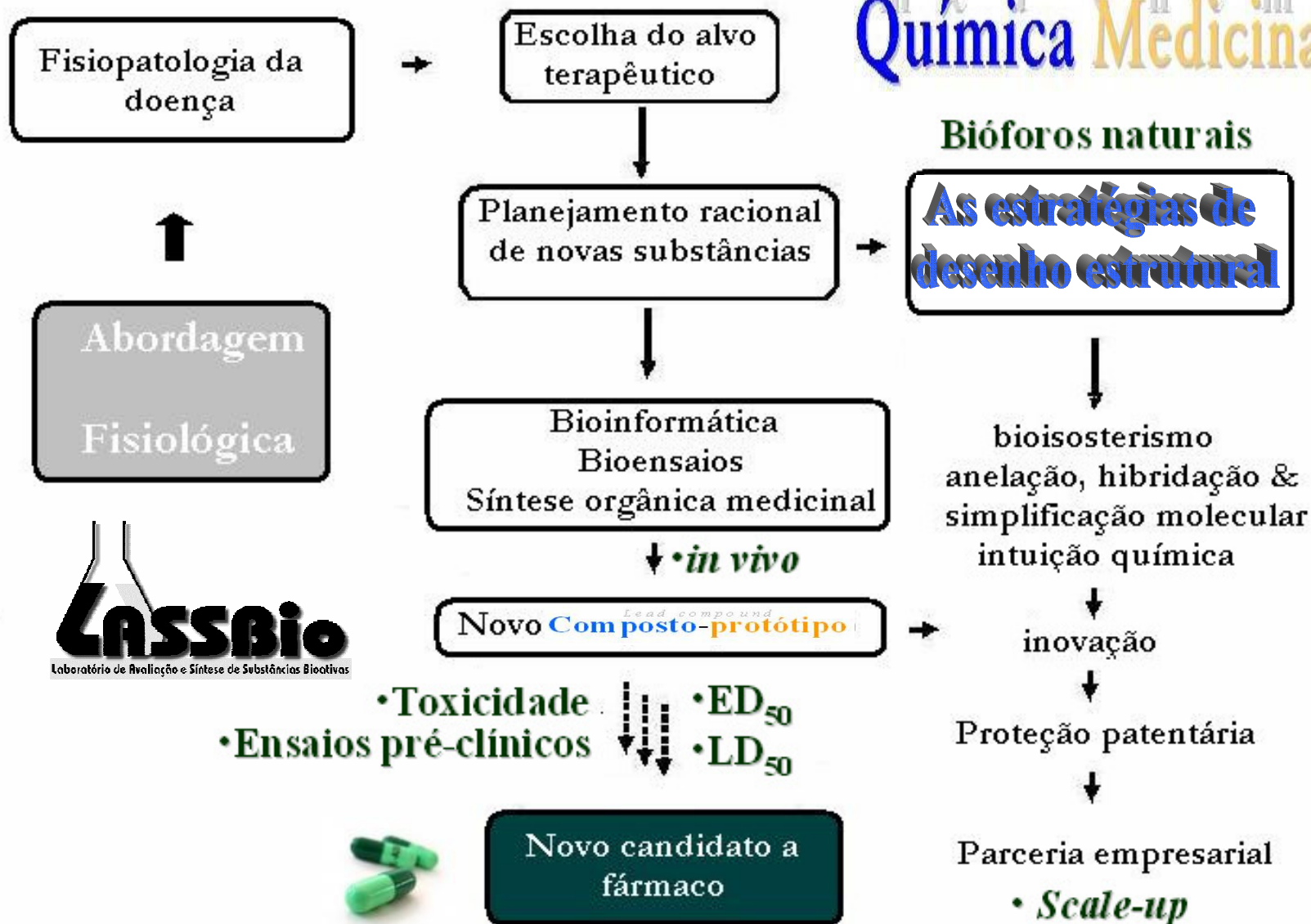


Universidade Federal do Rio de Janeiro



Physiologic approach A abordagem fisiológica

med chem Química Medicinal





**Abordagem
fisiológica**

**Alvo-
terapêutico**

inovação

patentes

Inovações Terapêuticas

Produtos naturais



Formação de pessoal

Química Medicinal

**Safrol matéria-prima
natural**

Novos Protótipos

**Padrões moleculares
originais**

Bióforo natural abundante

Novas entidades químicas

Antiinflamatórios

NSAI/2ª geração

**Antiasmáticos
Antitrombóticos**

Cardiotônicos

Analgésicos

Neuroativos

Antimalárico

Simbióticos



Safrol, matéria-prima natural



1982^{III}

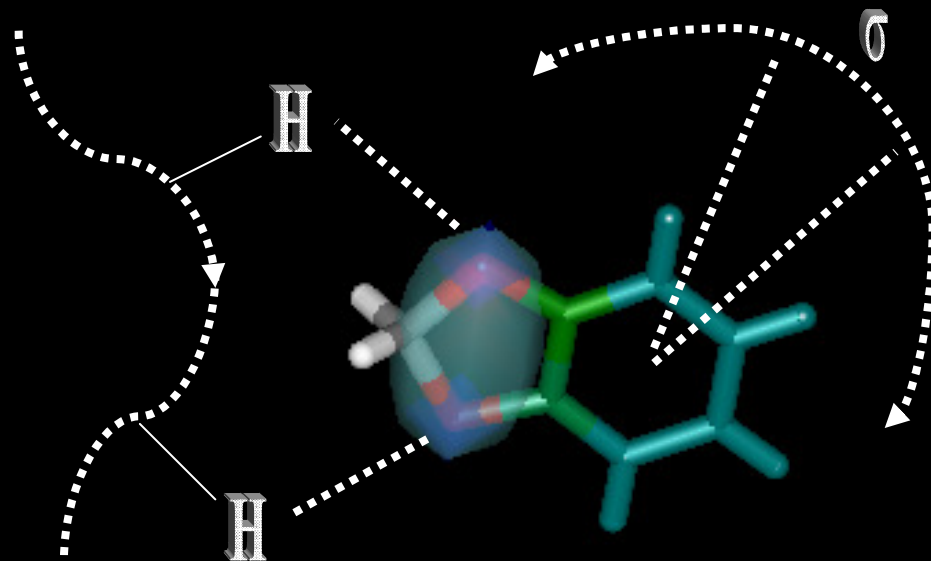
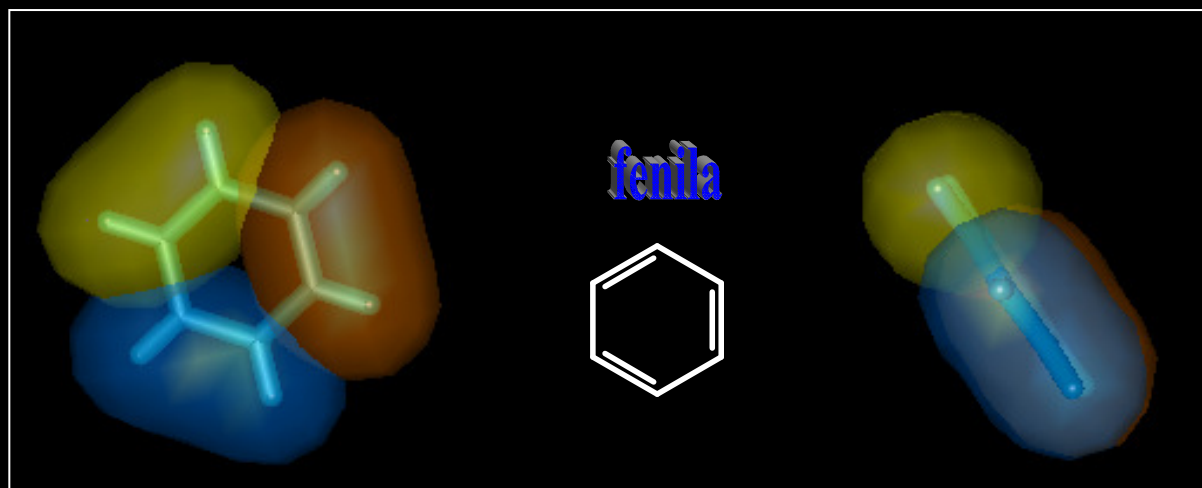
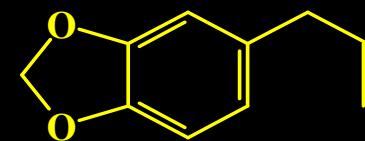


E. J. Barreiro & C. A. M. Fraga, "A Utilização do Safrol, Principal Componente Químico do Óleo de Sassafrás, na Síntese de Substâncias Bioativas na Cascata do Ácido Araquidônico: Anti-inflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos", *Química Nova*, 22, 744 (1999).

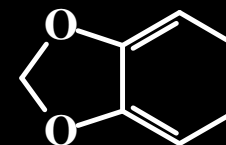
<http://www.scielo.br>



Dissecação molecular



biofóro
natural

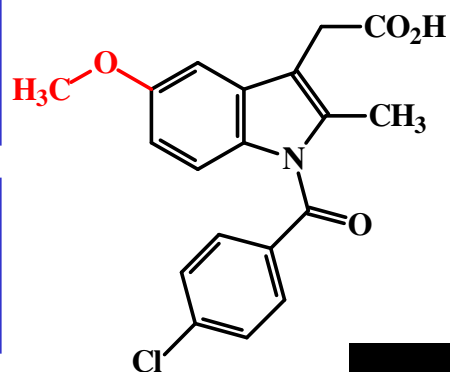


benzodioxola

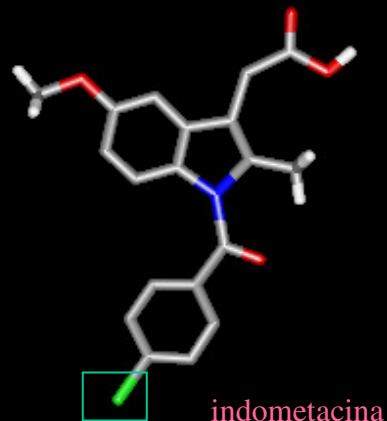
pontos
farmacofóricos



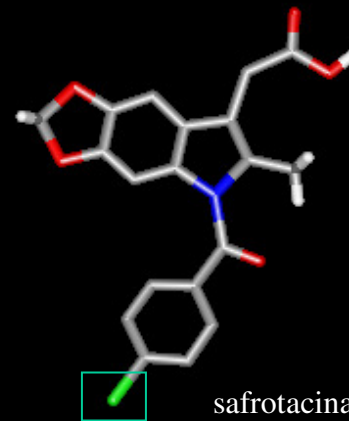
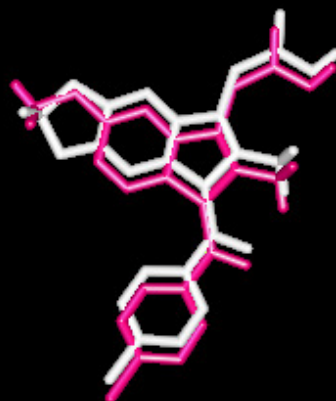
Antiinflamatórios



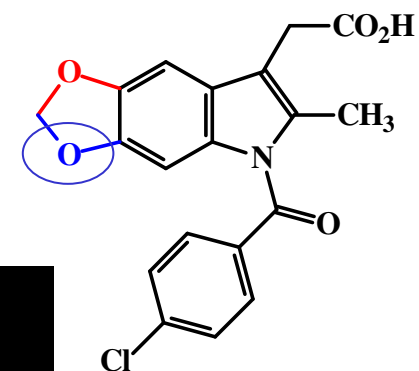
Indometacina
 $C_{19}H_{16}ClNO_4$
357.79



indometacina



safrotacina



Safrotacina
 $C_{19}H_{14}ClNO_5$
371.77

T. Y. Shen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 488 (1963);
T. Y. Shen, **US 3161654** (1964 to Merck)

E. J. Barreiro *et al.*, "An Improved Synthesis of Indole
Derivatives Related to Indomethacin from Natural Safrole",
Journal of Chemical Research (M) 1142-1165, (1982).





Pergamon

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 183–188

BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS

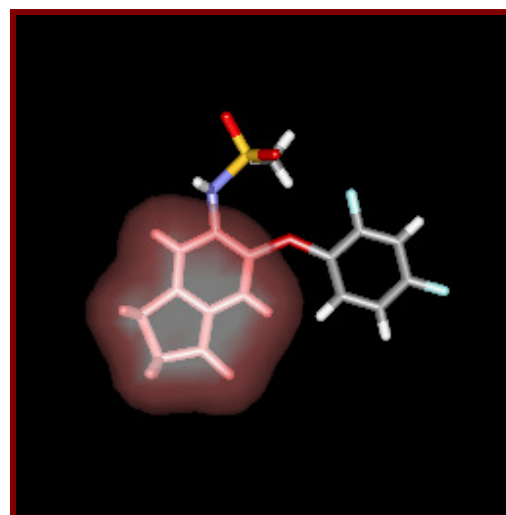
SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF NEW FLOSULIDE ANALOGUES, SYNTHESIZED FROM NATURAL SAFROLE

Adriana S. Lages,^{a,b} Kelli C. M. Silva,^a Ana L. P. Miranda,^a Carlos A. M. Fraga,^a and Eliezer J. Barreiro,^a

^a*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68006, ZIP 21944-970, Rio de Janeiro - RJ, Brazil*

^b*Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio
de Janeiro - RJ, Brazil*

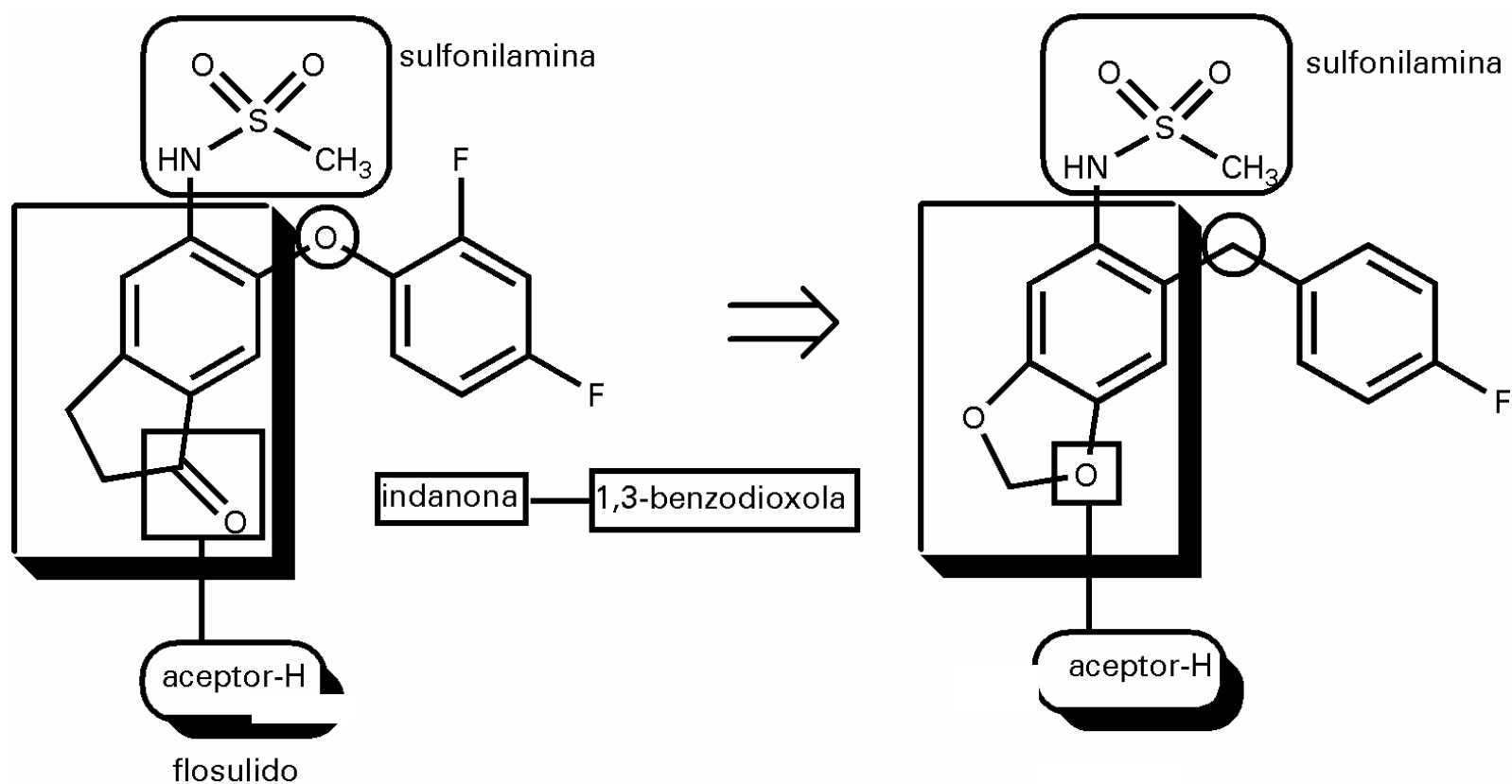
Received 27 October 1997; accepted 2 December 1997



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



LASSBio-349: um novo composto-protótipo

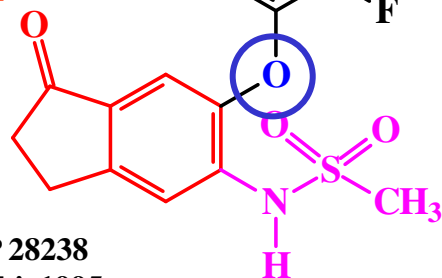


O início... a literatura de patentes!



LASSBio-349

acceptor-H

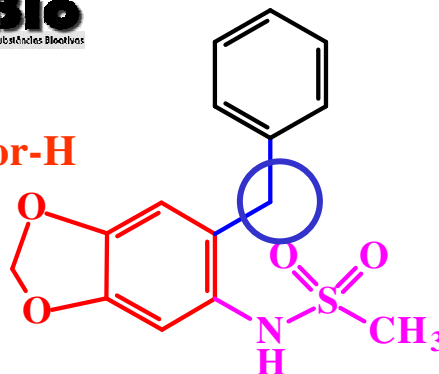


CGP 28238
Futaki, 1995

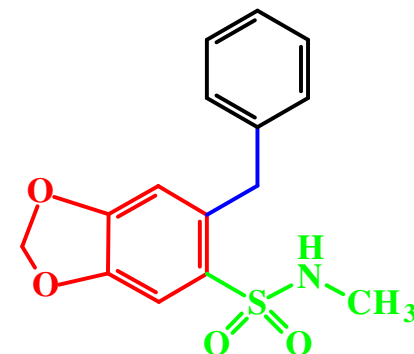
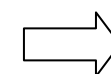
Flosulido
 $C_{16}H_{13}F_2NO_4S$
353.34

IS COX-1/COX-2 = 5000
IS = índice de seletividade
 IC_{50} (hPGHS-1) = 73,2 μM
 IC_{50} (rPGHS-2) = 0,015 μM

acceptor-H

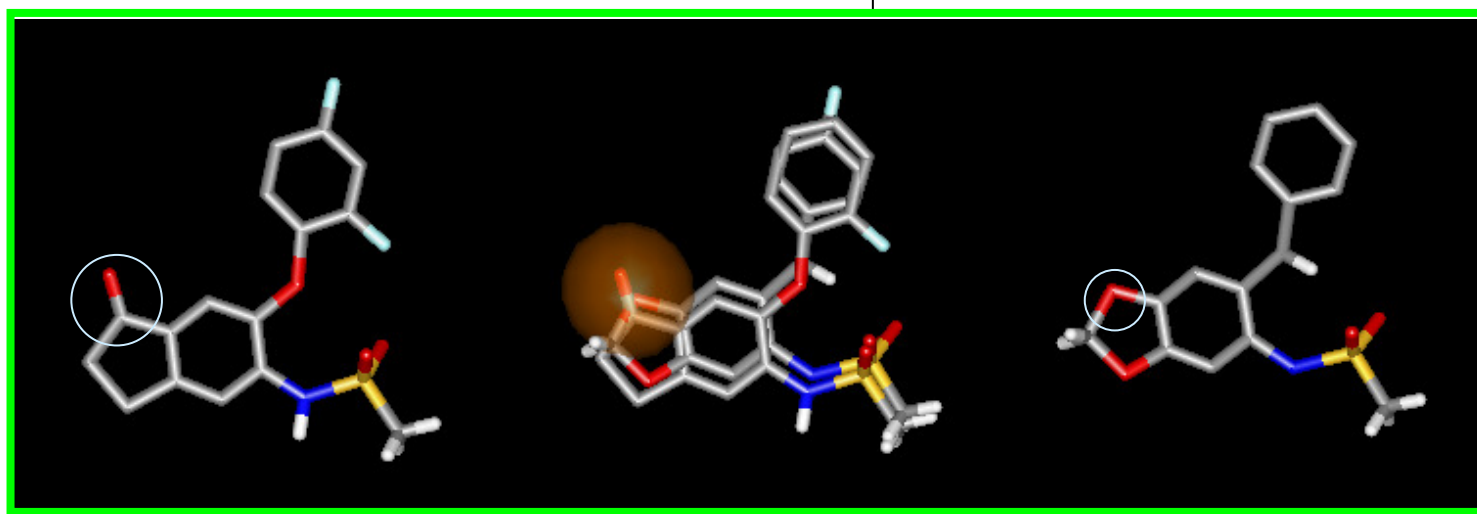


safrulido
 $C_{15}H_{15}NO_4S$
305.34



safronamida
 $C_{15}H_{15}NO_4S$
305.34

EJ Barreiro *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 183 (1998)






Novo Protótipo de Fármaco NSAI de Segunda Geração

NSAI/2ª geração

CgIRPE*

	DI ₅₀	Max. Eff.
CELECOXIB  USO ADULTO	87,7 µmol/kg	35%
LASSBio 715	44,3 µmol/kg	39%
LASSBio 445	54,6 µmol/kg	37%

Patent: PI 9902960-0 (29/04/99)

Química Medicinal

E. J. Barreiro *et al.*, Selective PGHS-2 Inhibitors: A Rational Approach for Treatment of the Inflammation, *Current Medicinal Chemistry* 2002, **9**, 849



Antiasmáticos Antitrombóticos



Available online at www.sciencedirect.com



European Journal of Medicinal Chemistry xx (2007) 1–9

EUROPEAN JOURNAL OF
**MEDICINAL
CHEMISTRY**

<http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Original article

Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate–acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates

Lídia M. Lima ^{a,*}, Flávia S. Frattani ^b, Jean L. dos Santos ^a, Helena C. Castro ^{b,1},
Carlos Alberto M. Fraga ^a, Russolina B. Zingali ^b, Eliezer J. Barreiro ^{a,**}

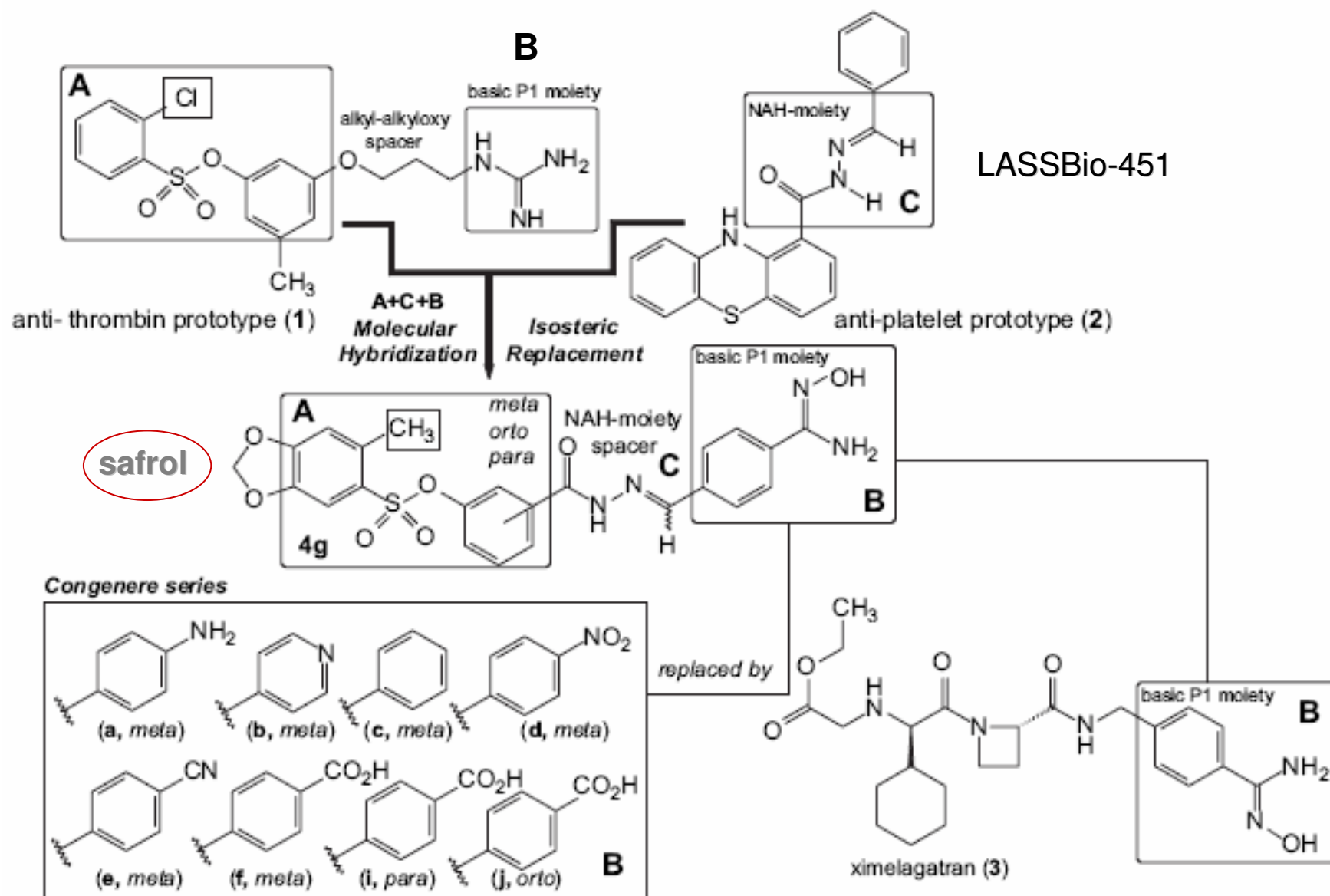
^a *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, PO Box 68006, 21944-910, Brazil*

^b *Laboratório de Hemostase e Venenos (LabHemoVen), Programa de Biologia Estrutural,
Instituto de Bioquímica Médica UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Received 25 January 2007; received in revised form 26 March 2007; accepted 28 March 2007



Novos protótipos antitrombóticos!

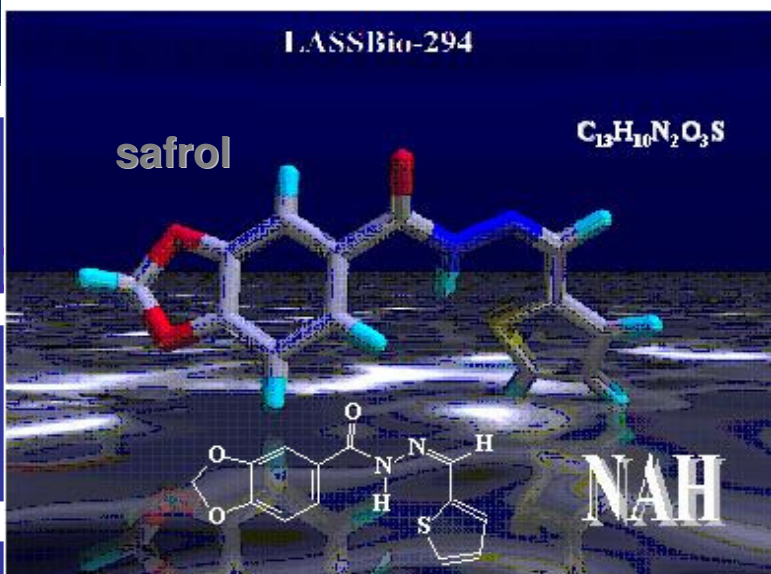




LASSBio-294

safrol

$C_{13}H_{10}N_2O_3S$



Estruturalmente simples;
Sinteticamente acessível
em ótimos rendimentos;
Matéria-prima disponível
(produto natural abundante).

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Cardiotônicos

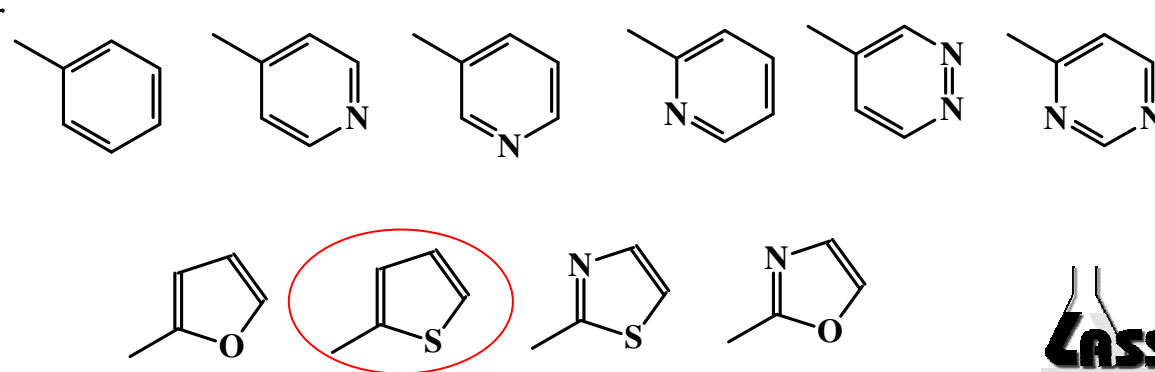
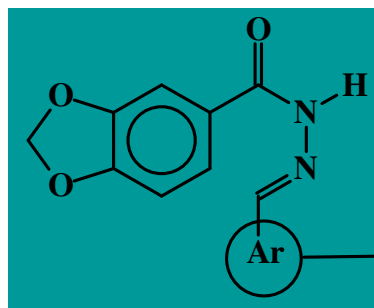
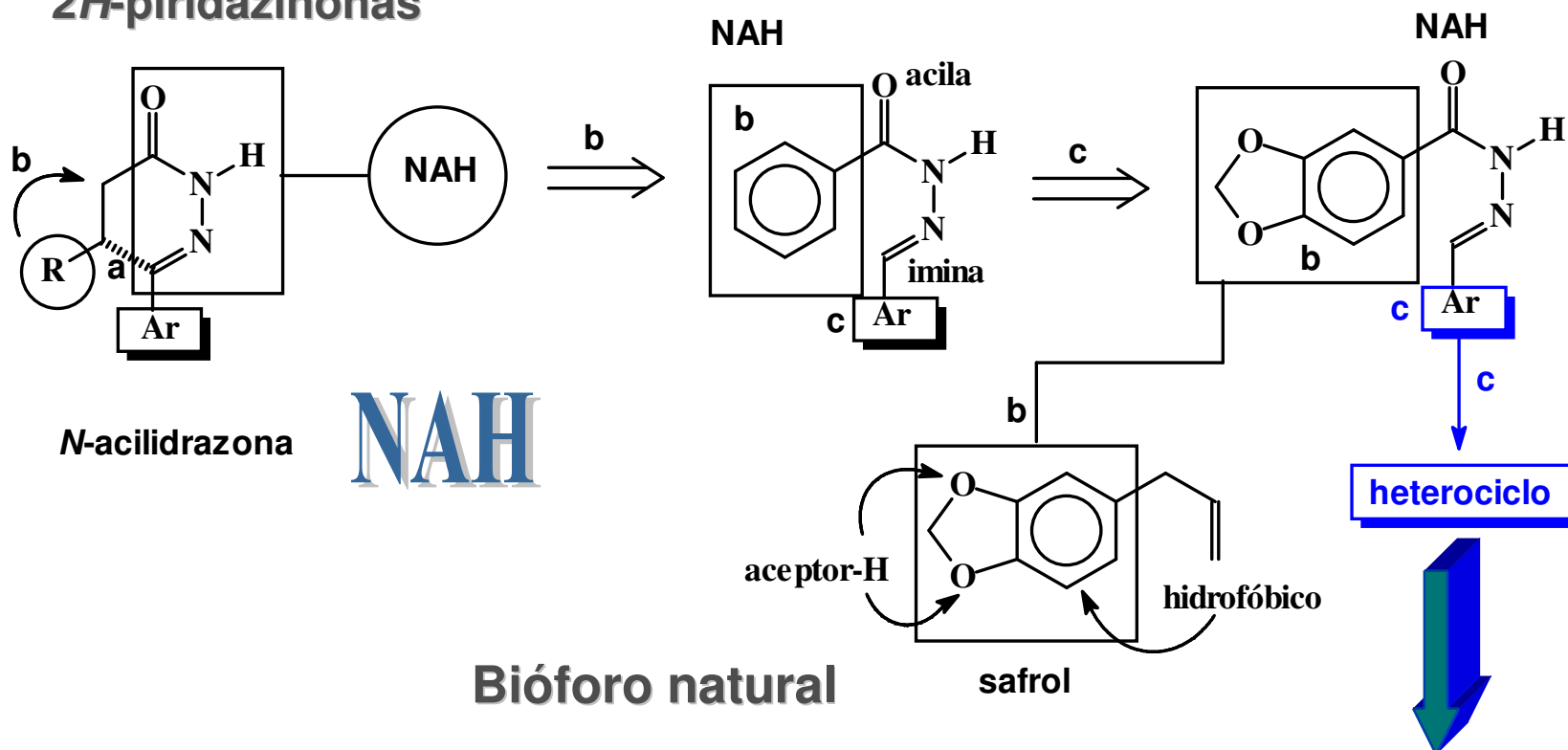
Novo agente cardioativo, seletivo,
não-digitálico, não-adrenérgico,
com potentes propriedades
inotrópicas & vasodilatadoras;
Ativo por via oral;
Sem toxicidade aguda.

Patente US 7.091.238 (ag/2006)

Possíveis aplicações terapêuticas:
Cardiopatias; Distrofia muscular neurogênica;
Hipertermia maligna.



2H-piridazinonas





Patent (USPTO) 7.091.238 (15/08/2006) ➡ Cardiotônicos vasoativos

Patente obtida



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22304-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	ISSUE DATE	PATENT NO.	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
106700328 20094 1390	Aug. 15, 2006	7.091.238	33365-179643	9691
VENABLE LLP P.O. BOX 34385 WASHINGTON, DC 20043-9998				

Thienylhydrazone with Digitalis-like properties (positive inotropic effects)

ISSUE NOTIFICATION

The projected patent number and issue date are specified above.

Determination of Patent Term Adjustment and
LASSBio-294 (application filed)

The Patent Term Adjustment is 109 day(s). Any information from the above-identified application include an indication of the adjustment on the front page.

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

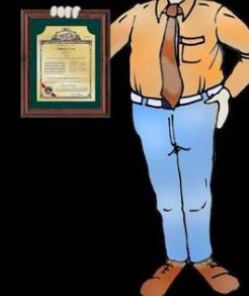
Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571) 272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at (703) 305-8283.

Roberto Takashi Sudo, Rio de Janeiro, BRAZIL;
Edson X. Albuquerque, Baltimore, MD;
Filomeno J. Barreiro, Rio de Janeiro, MD;
Carlos Alberto Massarini Fraga, Rio de Janeiro, BRAZIL;
Ana Luisa Palhares De Miranda, Petropolis, BRAZIL;

IR100 (Rev. 12/94)



Patente



LASSBio
Laboratório de Pesquisa e Síntese de Substâncias Bioativas





Oferta do LASSBio-294 na Web

Catalog Name: ChemDiv, Inc. Product Library 

Publication Date: 25 Apr 2003

Order Number: 2358-0022

Chemical Name: 1,3-Benzodioxole-5-carboxylic acid, (2-thienylmethylene)hydrazide

Registry Number: 314021-07-3

Pricing: Quantity : milligram quantities, **Price:** contact supplier

Company Info: ChemDiv, Inc.

11575 Sorrento Valley Road

Suite 210 San Diego, CA, 92121 **USA**

Phone: +1-858-794-4860 Fax: +1-858-794-4931

Email: info@chemdiv.com Web: <http://www.chemdiv.com>

Catalog Name: Scientific Exchange Product List

Publication Date: 18 Feb 2005

Order Number: X-026756

Chemical Name: 1,3-Benzodioxole-5-carboxylic acid, (2-thienylmethylene)hydrazide

Registry Number: 314021-07-3

Pricing: Quantity : milligram quantities, **Price:** contact supplier

Company Info: Scientific Exchange, Inc.

105 Pine River Road P O Box 918 Center Ossipee, NH, 03814 **USA**

Phone: (603) 539-7436 Fax: (603) 539-7438

Email: sales@htscompounds.com

Web: <http://www.htscompounds.com>



Analgésicos

Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2421–2433



Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-*N*-acylhydrazone derivatives: Discovery of **LASSBio-881**, a new ligand of cannabinoid receptors

Carolina D. Duarte,^{a,b} Jorge L. M. Tributino,^{a,c} Daniel I. Lacerda,^{a,c} Marina V. Martins,^{a,c} Magna S. Alexandre-Moreira,^d Fernando Dutra,^e Etelvino J. H. Bechara,^e Francine S. De-Paula,^f Marília O. F. Goulart,^f Juliano Ferreira,^g João B. Calixto,^g Marise P. Nunes,^h Alvaro L. Bertho,^h Ana Luisa P. Miranda,^a Eliezer J. Barreiro^{a,b,*} and Carlos A. M. Fraga^{a,b,*}

^aLASSBio—Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68006, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

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

^cDepartamento de Farmacologia Básica e Clínica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^dLaFI—Laboratório de Farmacologia e Imunidade, Departamento de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brazil

^eDepartamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

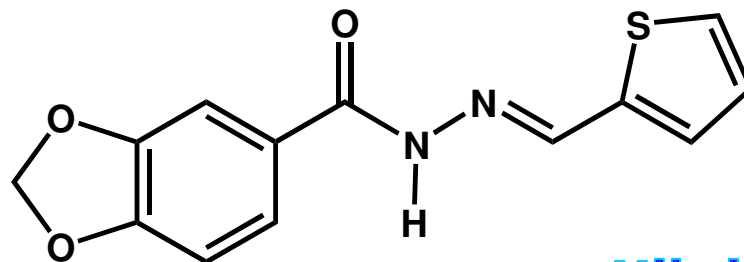
^fInstituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brazil

^gDepartamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

^hDepartamento de Imunologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

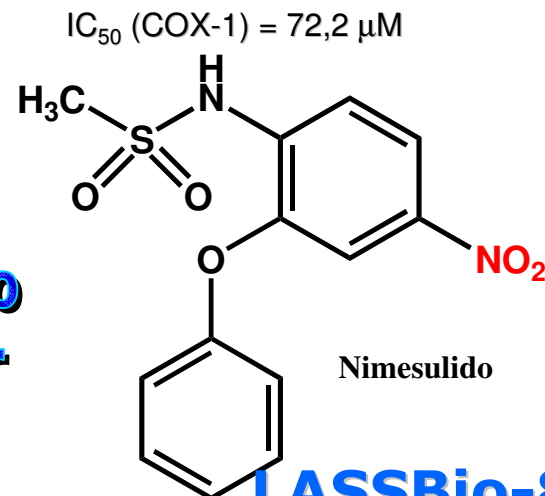
Received 3 December 2006; accepted 11 January 2007

Available online 17 January 2007



LASSBio-294

IC_{50} (COX-1) = 63,0 μ M



IC_{50} (COX-1) = 72,2 μ M

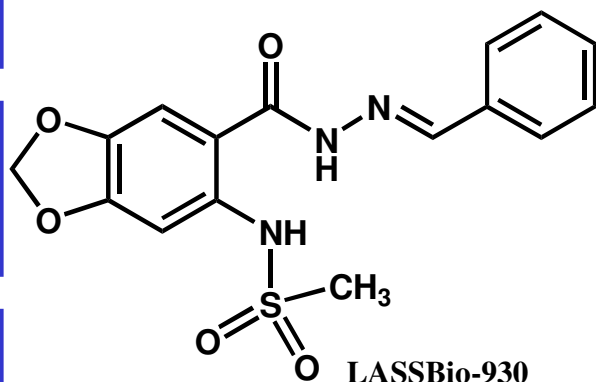
Nimesulido

Hibridação Molecular

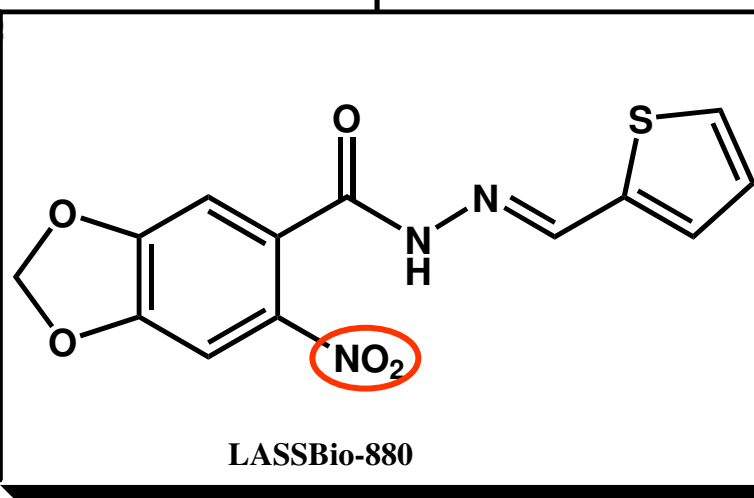
- ✓ agente inotrópico, vasodilatador;
- ✓ aumenta a atividade muscular
- ✓ propriedades neuroprotetoras;
- ✓ anti-agregante plaquetário;
- ✓ fraco analgésico;
- ✓ Fraco anti-inflamatório

Celecoxibe IC_{50} (COX-1) = 48,3 μ M

IC_{50} (COX-1) = 2,9 μ M

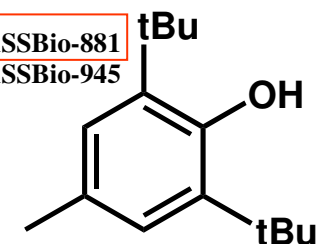


LASSBio-930

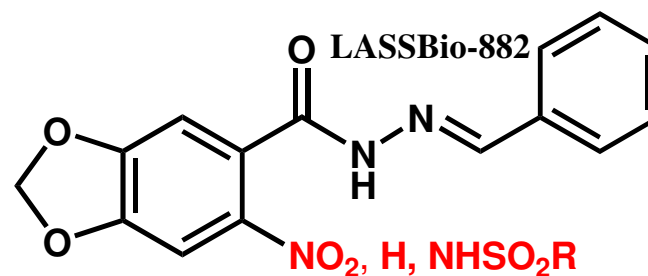
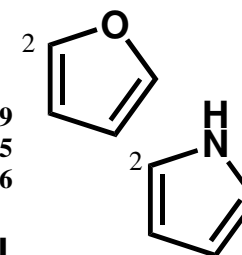


LASSBio-880

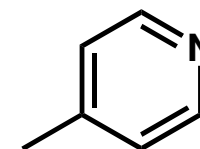
LASSBio-881
LASSBio-945



LASSBio-879
LASSBio-935
LASSBio-936



NO_2 , H, $NHSO_2R$

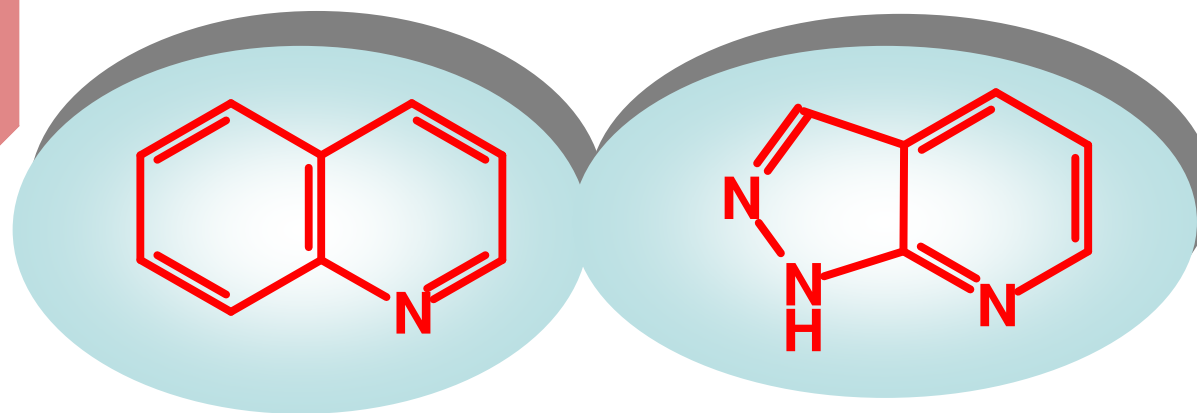
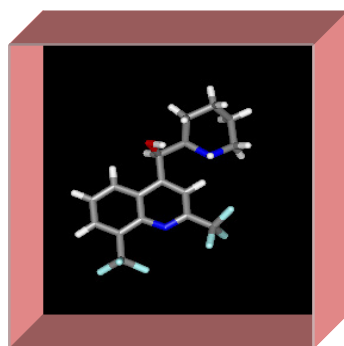
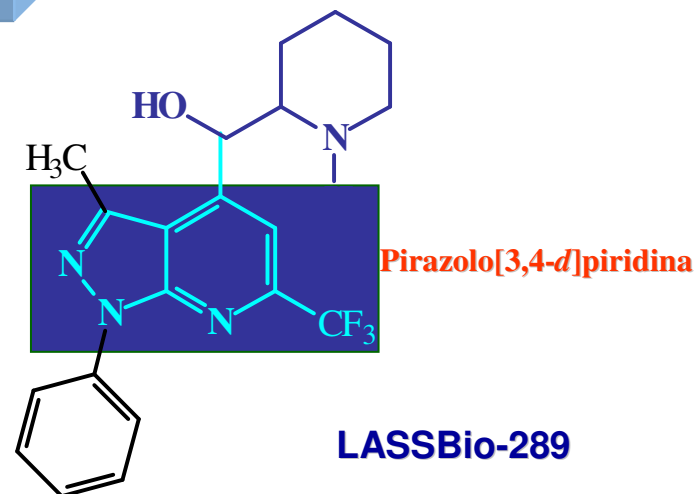
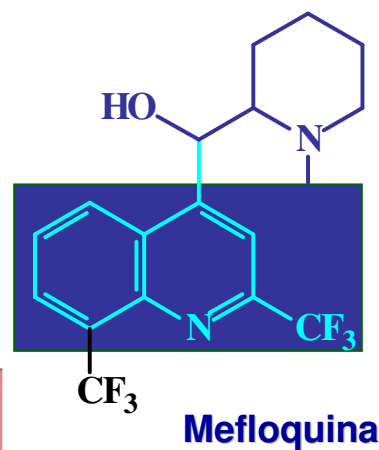


Duarte, C. D.; Tributino, J. L. M.; Lacerda, D. I.; Martins, M. V.; Moreira, M. S. A.; Dutra, F.; Bechara, E. J. H.; Paula, F. S.; Goulart, M. O. F.; Ferreira, J.; Calixto, J. B.; Nunes, M. P.; Bertho, A. L.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. (2007) *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 2421-2433



Antimalárico

Quinolina



L. R. S. Dias, A. C. C. Freitas, E. J. Barreiro, D. K. Goins, D. Nanayakkara, J. D. McChesney,
"Synthesis and Biological Activity of New Potential Antimalarial: 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine
derivatives", *Bolletino Chimico Farmaceutico*, 139, 14-20 (2000)



Neuroativos

Bioorganic & Medicinal Chemistry 11 (2003) 4807–4813

BIOORGANIC &
MEDICINAL
CHEMISTRY

Design, Synthesis and Pharmacological Profile of Novel Dopamine D2 Receptor Ligands

Ricardo Menegatti,^{a,b} Anna C. Cunha,^c Vítor F. Ferreira,^c Edna F. R. Perreira,^d
Ahmed El-Nabawi,^d Amira T. Eldefrawi,^d Edson X. Albuquerque,^{d,e} Gilda Neves,^f
Stela M. K. Rates,^f Carlos A. M. Fraga^{a,b} and Eliezer J. Barreiro^{a,b,*}

^a*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, PO Box 68006, RJ 21944-970, Brazil*

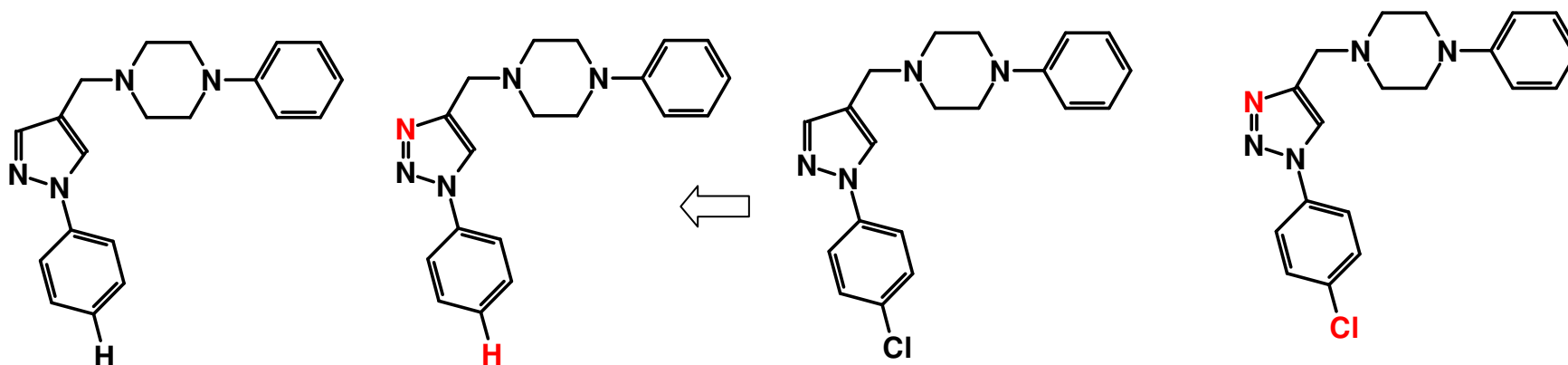
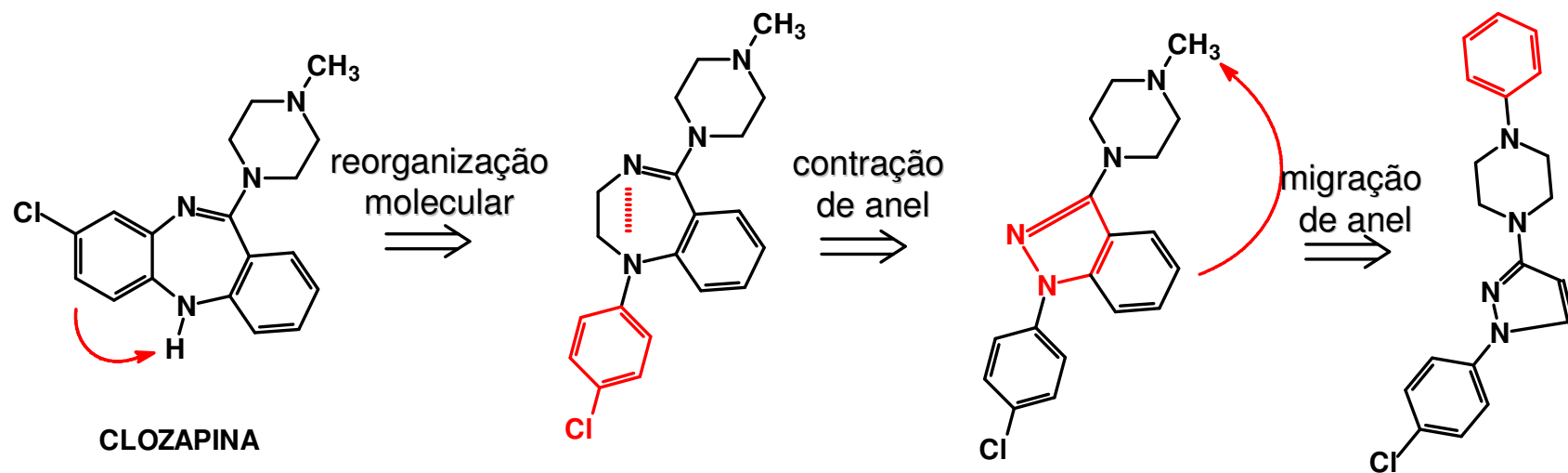
^b*Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

^c*Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

^d*Department of Pharmacology and Experimental Therapeutic, University of Maryland, School of Medicine,
Baltimore, MD 21201, USA*

^e*Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

^f*Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil*

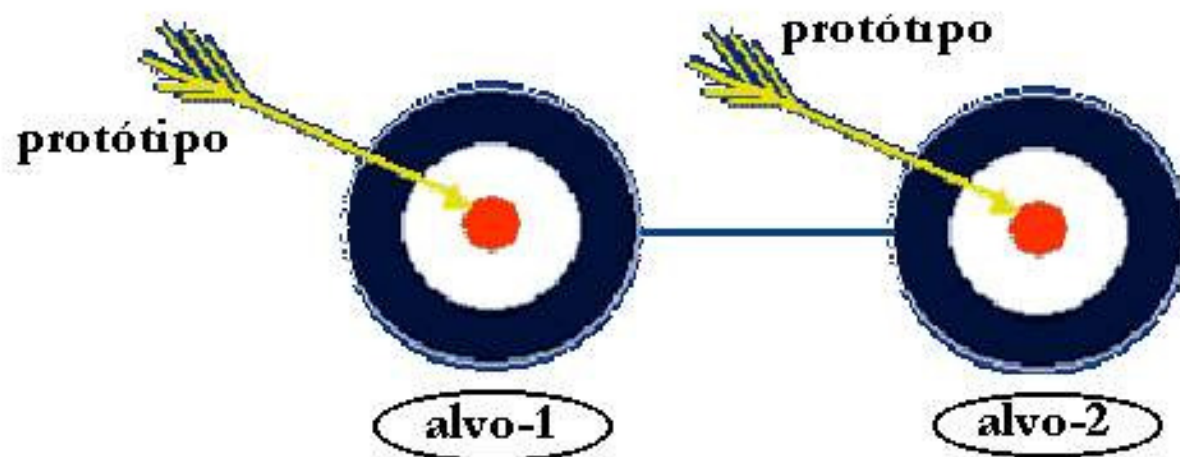




Simbióticos

Fármacos Simbióticos

O desenho estrutural do novo candidato a protótipo é planejado de maneira a permitir seu reconhecimento molecular por dois distintos sítios receptores, simultaneamente, envolvidos na mesma fisiopatologia





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

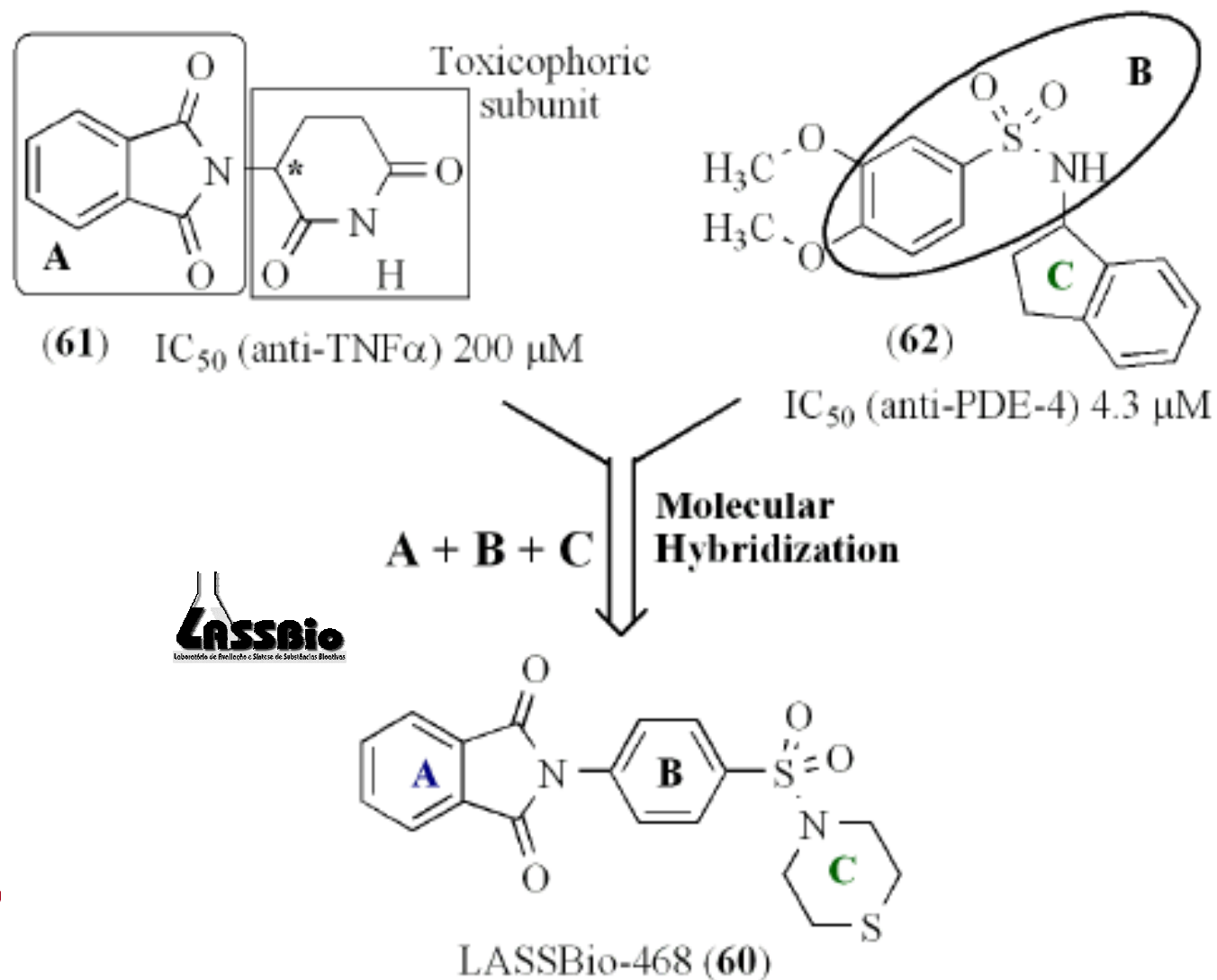
Eliezer J. Barreiro and Carlos Alberto Manssour Fraga

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.

Abstract: Some physiopathological processes involved in the genesis of diseases could suggest the necessity of designing bioligands or prototypes that aggregate, in only one molecule, dual pharmacodynamical properties, becoming able to be recognized by two elected bioreceptors. This approach can have distinct aspects and, when a novel ligand or a prototype acts in two elected targets belonging to the same biochemical pathway, *e.g.* arachidonic acid cascade, it receives the denomination of dual or mix agent. On the other hand, if these two targets belong to distinct biochemical routes and both are related to the same disease, we can characterize the agents able to modulate it as symbiotic ligands or prototypes. In the present work, we provide some examples and applications of the molecular hybridization concept for the structural design of new symbiotic ligands and prototypes, especially those applied in the treatment of chronic-degenerative disorders.

Key Words: Symbiotic drugs; molecular hybridization; multifactorial diseases; therapeutic innovation; drug design; dual compounds.





Design concept of symbiotic anti-TNF α / PDE-4 inhibitor

Quim. Nova, 24, 683 (2001)

Bioorg. Med. Chem., 10, 3067 (2002)

Eur. Respir. J., 22, 20-27 (2003)

Internat. Immunopharmacol., 5, 485 (2005)



JOURNALS ON THE WEB

Quick Search in all journals [Structure Search](#)

[Prous.com](#)

[Journals Home](#)

[Drug Data Report on the Web](#)

[Drug Data Report Information](#)

[My Profile](#)

[Contact Us](#)

Drug Data Report

Volume 23, Issue 10, 2001, Pages 949-1034

ANALGESIC AND ANESTHETIC DRUGS

Full Text: PDF (72 Kb)

ANALGESIC DRUGS

306339 (Euroceltique)
306344 (Euroceltique)
306935 (Ono)
307215 (Meiji Seika)
307485 (AstraZeneca)
307488 (AstraZeneca)
GRT-1539R (Grünenthal)
REN-1869 (Novo Nordisk; ReNeuron)

RESPIRATORY DRUGS

Full Text: PDF (147 Kb)

ASTHMA THERAPY

305505 (Merck KGaA)
305527 (Boehringer Ingelheim)
305570 (Euroceltique)
306350 (Advanced Medicine)
307151 (Protherics)
307296 (Nikken Chemicals)
307455 (Ube)
307490 (Icos)
307517 (Byk Gulden)
307521 (Byk Gulden)
307617 (Merck Frosst)
307627 (Celgene)
307629 (Celgene)
307841 (Bayer)
307866 (Celltech Group)

DERMATOLOGIC DRUGS

Full Text: PDF (35 Kb)

ANTIPSORIATICS

305669 (Fournier)

WOUND-HEALING AGENTS

307736 (Pfizer)

CARDIOVASCULAR DRUGS

Full Text: PDF (100 Kb)

ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

307618 (Actelion)
308603 (Kirin Brewery)
Bay-41-8543 (Bayer)

307964 (Pfizer)
308145 (Pfizer)
308151 (Pfizer)
308641 (Teijin)
308677 (Bayer)
CALP2 (University of Alabama at Birmingham; Janssen; Utrecht University)

LASSBio-468 (Universidade Federal do Rio de Janeiro)

AGENTS FOR RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

305451 (Shionogi)

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD)

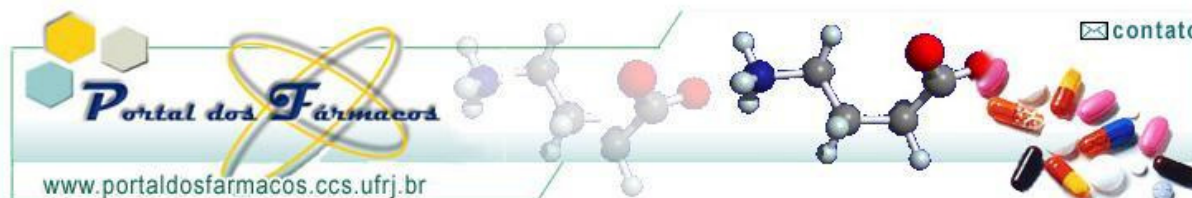
308751 (Bristol-Myers Squibb)





**"Meditai se só as nações
fortes podem fazer Ciência
ou se é a Ciência
que as fazem fortes"**

Walter Oswaldo Cruz



Editorial	Missão	Perfis Históricos	'Operários' das Ciências Farmacêuticas	Resenhas	Você Sabia?
Tribuna do Especialista	Atualidades	Entrevistas	Equipe	Página Inicial	

Quarta-feira, 11 de Junho de 2008

www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br

EDITORIAL

- Resenha do Pós-Graduando -

Nesta Resenha sobre **Polimorfismo**, **Arthur Kümmerle**, doutorando do Programa de Química do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro aborda um dos problemas mais sérios com o qual se defronta a indústria farmacêutica, ou a de genéricos, quando lança novos fármacos no mercado.

Por ser pouco tratado nos Cursos de Farmácia e de Química, esta resenha certamente despertará um novo olhar de todos aqueles que se dedicam à química farmacêutica.

Não devem ter sido poucas as vezes que estudantes ao repetirem a síntese de uma nova substância se defrontaram com diferenças na sua solubilidade e na forma de seus cristais. Apesar disso, essas diferenças passaram despercebidas.

O polimorfismo está mais presente no dia a dia de químicos sintéticos do que se imagina.

O PORTAL DOS FÁRMACOS deixa aqui o convite: Pós-Graduandos enviem suas resenhas. É uma oportunidade de vocês, mestrandos e doutorandos, fazerem a divulgação científica de suas áreas de pesquisa mostrando que são capazes de escrever numa linguagem leve e objetiva, para um público não-especializado.

Angelo C. Pinto
Instituto de Química da UFRJ
Colaborador do Portal dos Fármacos

Parceiros:



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

Charge do Mês



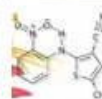
[::Arquivo de Charges::](#)

Toda farmácia necessita da presença do Farmacêutico

Destaques do Mês



Na seção **Você Sabia?** a farmacêutica **Daniele Araújo** fala sobre a ação dos **Anti-hipertensivos**.



Na sessão **Resenha do Pós-Graduando** "**Polimorfismo e Fármacos**" por **Arthur Kümmerle**.



Academia Brasileira de Ciências comemora a posse dos seus novos membros



Pfizer ameaça o sigilo da revisão por pares, mas perde a causa na Justiça



Medicamentos Genéricos, Contexto e Competências - **Prof. Adelaide Antunes** escreve para a **Tribuna do Especialista** deste Mês.



Francisco Freire Alemão - "**Cientista do Medanha**". Faz o nosso **Perfil Histórico**.

<http://www.farmacia.ufrj.br/im-inofar>



Química
Medicinal

XV



09 a 13 de fevereiro de 2009.

Inscrições a partir de setembro
www.farmacia.ufrj.br/lassbio



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Obrigado.

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