



Produtos Naturais em Química Medicinal



Eliezer J. Barreiro

Professor Titular



<http://evqfm.com.br/>

Parte 1

23/01/2017

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

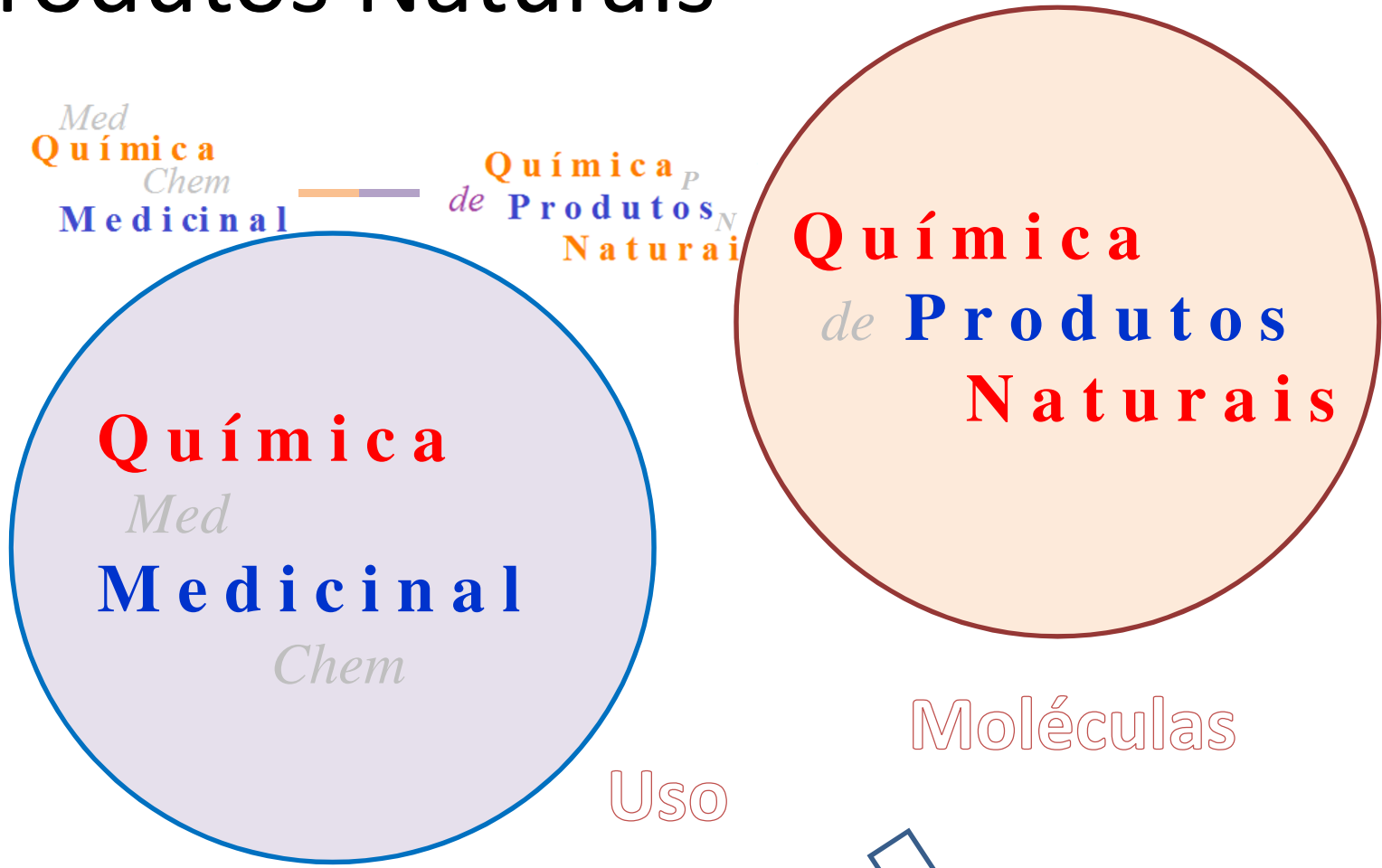
<http://www.lassbio.icb.ufrj.br/>



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Química Medicinal & Produtos Naturais



Uso

Moléculas



Fármacos Inovadores



Produtos Naturais em Química Medicinal

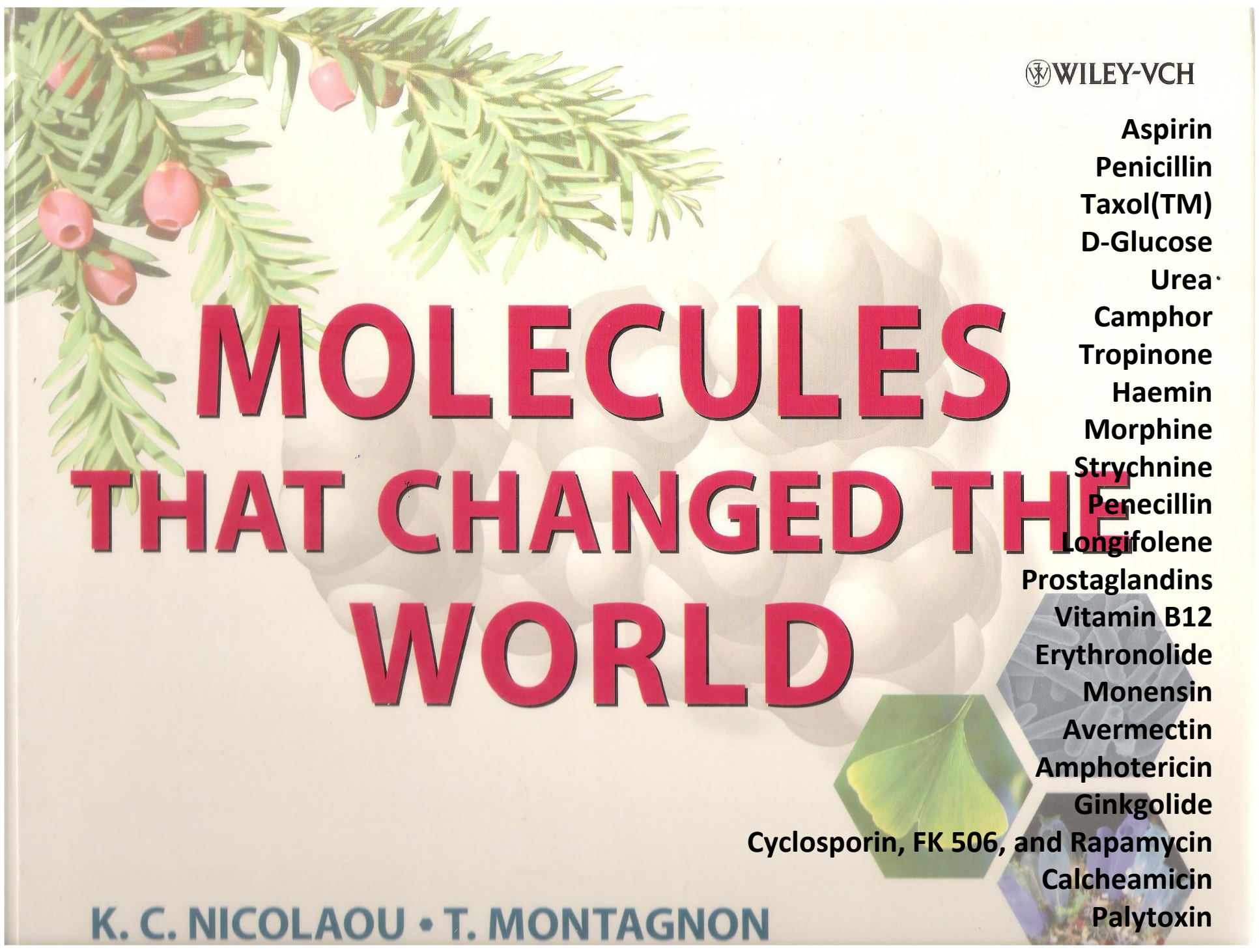
Sumário;

Preâmbulo; Bibliografia; **O início:** os PRODUTOS NATURAIS e o Brasil; **Patrimônio genético BRASILEIRO;** o fármaco dos Índios: **bloqueadores ganglionares;** Daniel Bovet; **captopril;** A **ORIGEM** dos fármacos; As **classes** dos PN's; **QUIMIODIVERSIDADE;** *quimiotipo;* CONCEITO de *hit-natural;* as moléculas pioneiras; A **DIGOXINA,** o décimo dos **FÁRMACOS;** A **importância** da **CONFORMAÇÃO;** **ALCALOIDES;** **MORFINA;** *STREPTASE* molecular; **tramadol & tapentadol;** PN's & quiralidade; bent Samuelsson; Sune bergstron; John VANE = **AAS;** **icosanoides;** *mais* alcaloides; **Prêmio NOBEL** 2015; PN's & Agatha **Cristie/Patricia Highsmith;** PN's **PSICOATIVOS,** psicodélicos (**THC, LSD**); **Substâncias NATURAIS** afrodisíacas; **NATUREZA &** funções químicas *exóticas;* *Scaffolds* **NATURAIS;** **DIOSGENINA &** contraceptivos; **SIMILARIDADE MOLECULAR;** PN'S & câncer; **Vinca;** *taxanos;* *epotilonas;* **Wall & Wani;** **ECTENAISCIDINA;** **PN** marinhos; *os* *fungos;* **Fleming;** **Ernest Chain;** Howard **FLOREY = penicilina;** **antibióticos;** *mais* **BOLOR;** **ESTATINAS;** **PN's** de *animais;* **epibatidina;** **PN's** *como* "**bióforos naturais**"; **EXEMPLOS "DE casa";** **LASSBio-294;** *EPÍLOGO*



Prefácio...



 WILEY-VCH

MOLECULES THAT CHANGED THE WORLD

Aspirin
Penicillin
Taxol(TM)
D-Glucose
Urea
Camphor
Tropinone
Haemin
Morphine
Strychnine
Penicillin
Longifolene
Prostaglandins
Vitamin B12
Erythronolide
Monensin
Avermectin
Amphotericin
Ginkgolide
Cyclosporin, FK 506, and Rapamycin
Calcheamicin
Palytoxin

K. C. NICOLAOU • T. MONTAGNON



Bibliografia



A ORIGEM DOS FÁRMACOS

Desde os tempos imemoriais, o homem busca na natureza conforto para suas doenças e para melhorar suas boas experiências.³ A partir da interação com o meio, obtinham-se sinais importantes que asseguravam sua sobrevivência, como buscar refúgio em cavernas quando havia indícios de tempestades ou ruído indicando tropel de predadores. Acostumou-se, então, nosso ancestral a melhorar e otimizar essas interações.

A inclusão do uso de plantas na alimentação e no que seria o tratamento de doenças em nosso patrimônio cultural data de muito antigamente. Surgiram as primeiras iniciativas, em meados do século XVIII, de documentar o conhecimento, e as primeiras obras aparecem como um preâmbulo ao surgimento da farmacognosia,⁴ disciplina das ciências farmacêuticas que estuda os fármacos ou os fármacos potenciais de origem natural. Uma das obras pioneiras deveu-se ao médico e botânico francês Antoine Laurent de Jussieu que, por volta de 1789, concluiu "*Genera Plantarum, secundum ordines naturales disposita juxta methodum in Horto Regio Parisiensi exaratum*", obra pioneira na classificação botânica de plantas florais. Alguns anos após, em 1794, foi nomeado diretor do novo Museu Nacional de História Natural em Paris. Após a revolução francesa, época de intensa atividade intelectual, surgiu em 1811, elaborado por François Magendie, médico fisiologista francês, o "*Formulaire*"^{5,6} (Figura 3.1), que pode ser considerado a obra que ensina sobre o uso de vários remédios da época. Magendie introduziu na investigação médica a utilização sistemática do animal de laboratório, podendo ser considerado como o pioneiro da farmacologia.

Neste contexto, formaram-se as bases científicas que favoreceram o avanço contínuo do conhecimento sobre o uso das plantas medicinais. A farmacognosia toma rumo diferente em meados do século XIX, enveredando para o que veio a ser a fitoquímica e depois a química de produtos naturais, dedicada ao isolamento e à purificação dos princípios ativos das plantas medicinais. Deve-se muito aos admiráveis trabalhos das escolas de farmacêuticos alemães e franceses, exemplificados por Pierre-Jean Robiquet, Joseph Baptiste Caventou e Pierre Joseph Pelletier, em Paris e Friedrich W. A. Sertürner, na Alemanha, entre outros. Inúmeras foram suas contribuições na identificação de vários produtos naturais de importância terapêutica per-se e como precursores de vários fármacos contemporâneos (Figura 3.2).^{5,11}



FIGURA 3.1 - FOLHA DE ROSTO DA OBRA DE MAGENDIE, TRADUZIDA PARA O INGLÊS E PUBLICADA EM 1835. Fonte: Uni-Landesbibliothek-universität.düsseldorf

EJ Barreiro, CAM Fraga, LM Lima,
The origin of pharmaceuticals,
Encyclopedia of Life Support Systems
2014



Phytochemistry

Volume 15, Issue 5, 1976, Pages 785-787

1976

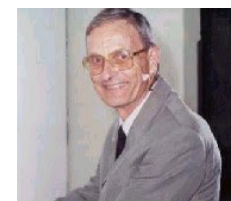


Tetracyclic triterpenes of *Barbacenia bicolor*

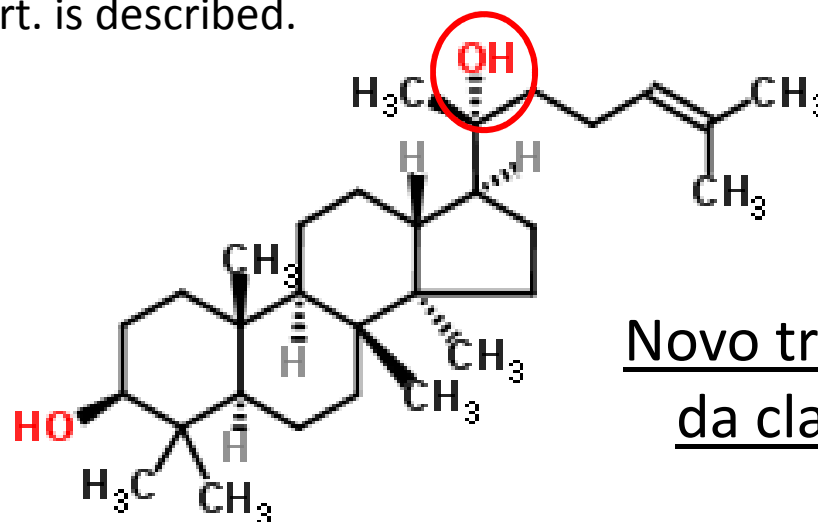
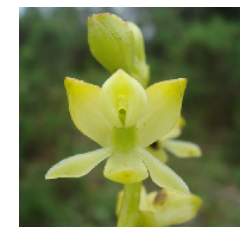
Paul M. Baker, Elezer J.L. Barreiro, Benjamin Gilbert

Abstract

The isolation of 3 β ,20(*R*)-dihydroxydammer-24-ene and 20(*R*)-hydroxydammar-24-en-3-one from *Barbacenia bicolor* Mart. is described.



Benjamim Gilbert



Novo triterpeno tetracíclico da classe do damareno.

EJ Barreiro, Componentes químicos de *Barbacenia bicolor* Mart., Mestrado em Química de Produtos Naturais, UFRJ, 1973.

[Browse the Journal](#)[Articles ASAP](#)[Current Issue](#)[Submission & Review](#)[Open Access](#)[About the Journal](#)

Article

[← Previous Article](#)

Highly Stereocontrolled Synthesis of Natural Barbacenic Acid, Novel Bisditerpene from *Barbacenia flava*

Amaury Patin, Alice Kanazawa,* Christian Philouze,† and Andrew E. Greene*

Université Joseph Fourier, LEDSS, BP 53X, 38041 Grenoble Cedex, France

Estela Muri, Eliezer Barreiro, and Paulo C. C. Costa;

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, RJ, 21.944 Brazil

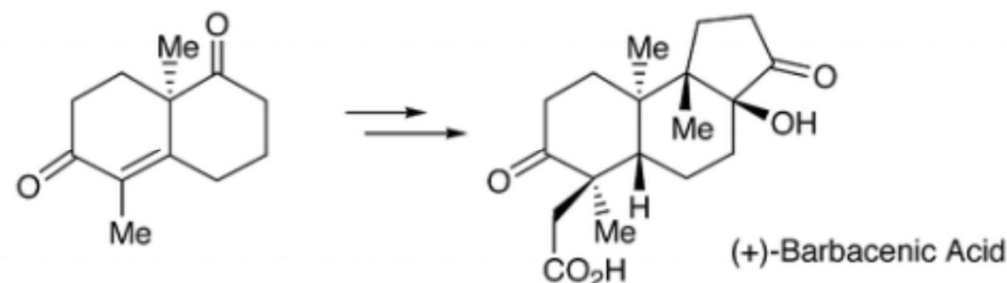
J. Org. Chem., 2003, 68 (10), pp 3831–3837

DOI: 10.1021/jo0340049

[Abstract](#)

Publication Date (Web): April 11, 2003

2003



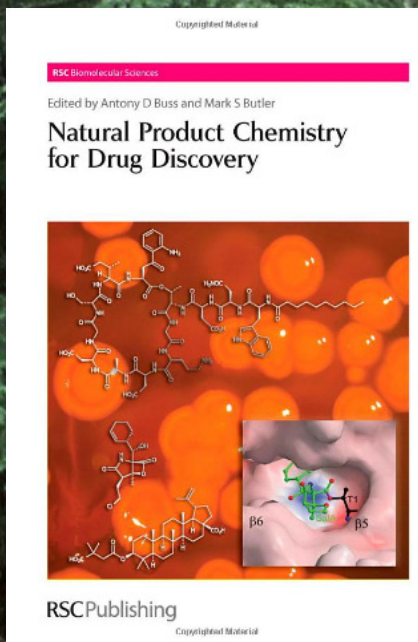
Barbacenic acid, a bisditerpene with five contiguous asymmetric centers (four fully substituted), has been prepared for the first time through a highly stereocontrolled route in 5.2% overall yield from a known octalone. The synthesis serves to define the absolute configuration of the natural product.



Os produtos naturais e os fármacos

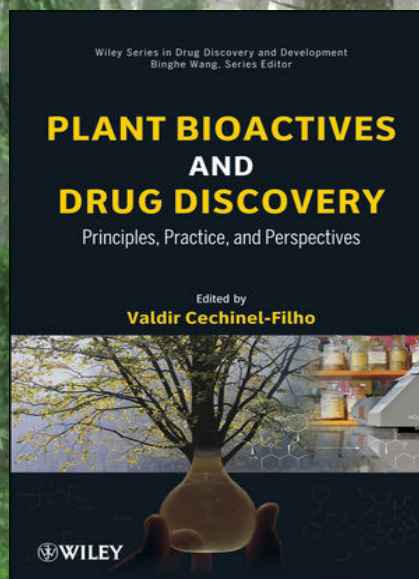
natural product-derived drugs

2010



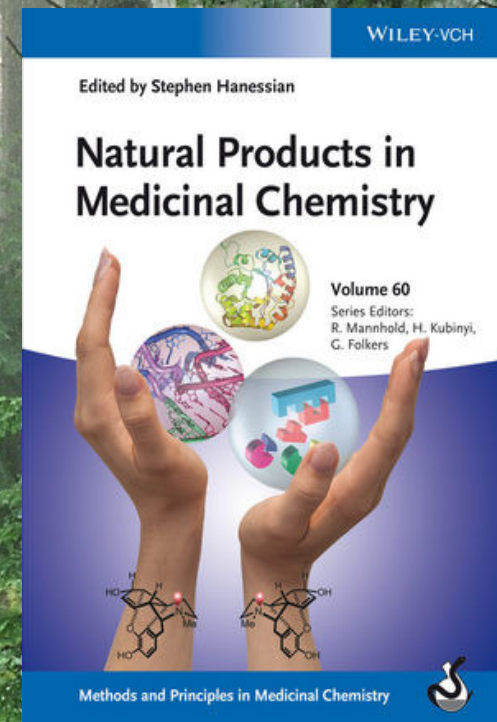
Antony D Buss & Mark S Butler (Editores)

2012



V. Cechinel-Filho (Editor)

2014



S. Hanessian (Editor)

Inter-alia: AL Harvey et al, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015, 14, 111; GA Cordell, MD Colvard, *J. Nat. Prod.* 2012, 75, 514; D Newman, GM Cragg, *J. Nat. Prod.* 2012, 75, 311; DGI Kingston, *J. Nat. Prod.* 2011, 74, 496; *Natural Product Chemistry for Drug Discovery*, AD Buss, MS Butler Eds., RSC Publishing, 2012; EJ Barreiro, VS Bolzani, *Quim. Nova* 2009, 32, 679; AC Pinto et al, *Quim. Nova* 2002, 25, 45.



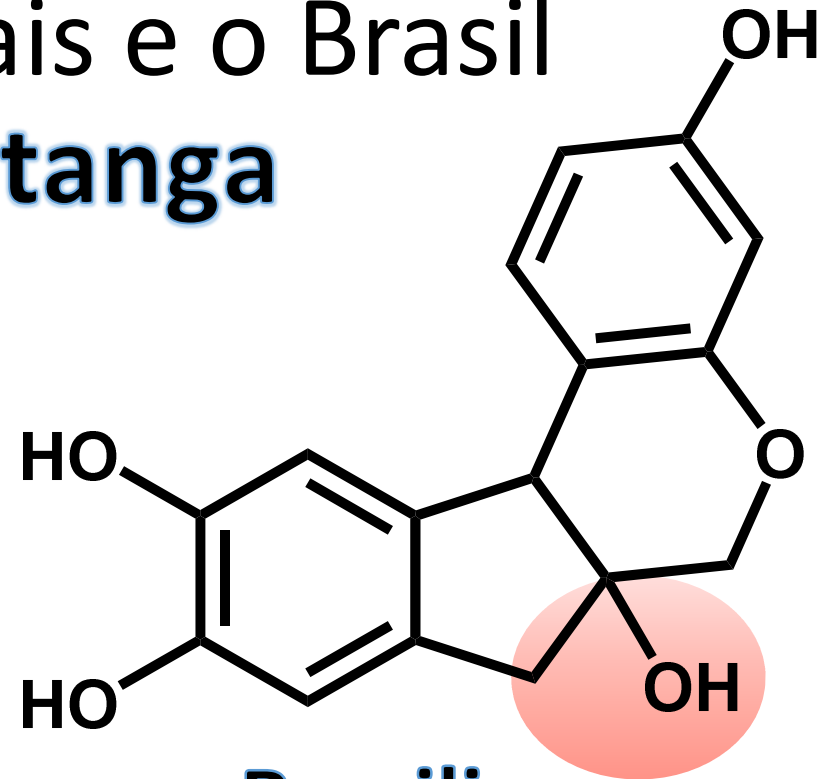


Os produtos naturais e o Brasil

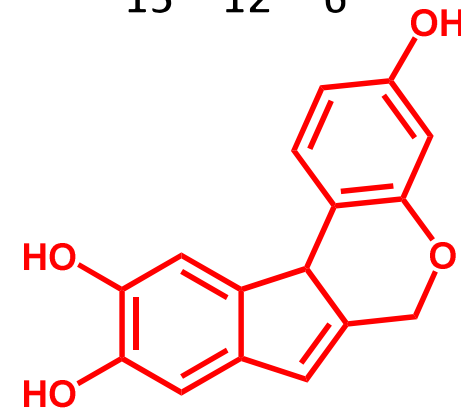
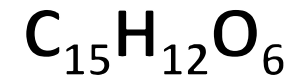
Ibirapitanga



Caesalpinia echinata Lam



Brasilina





Patrimônio genético brasileiro

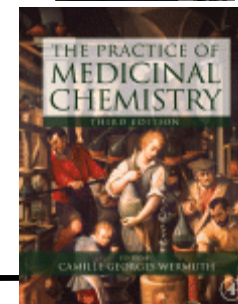




**“Mother Nature
has the compounds,
it’s our job to find
and develop them
for the good of all.”**



medchem



D. J. Newman, G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, em “The practice of medicinal chemistry’
3rt Ed, C. G. Wermuth Editor, Chapter 8, p. 180, Academic Press-Elsevier, 2008.



O fármaco dos Índios...





Bloqueadores ganglionares

Curare

Prêmio Nobel 1957

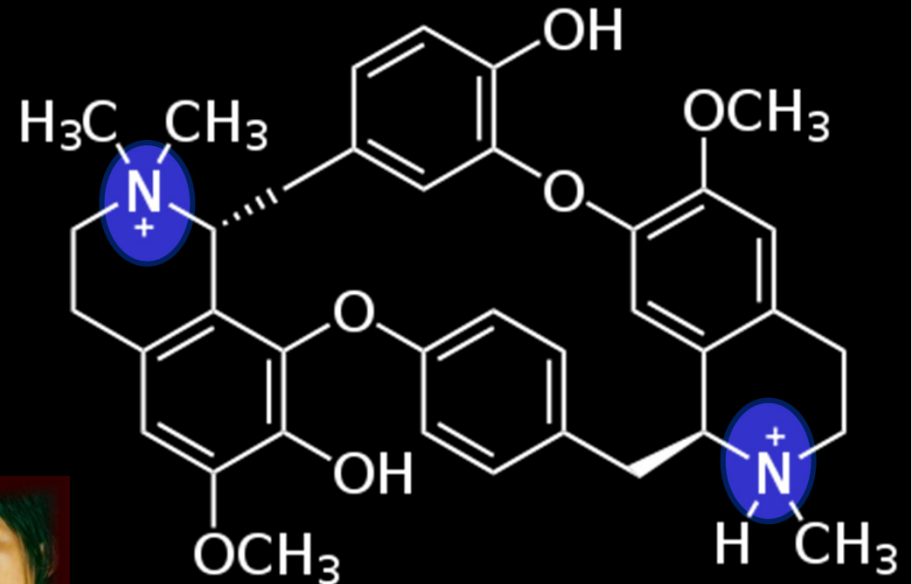


Ethnologisches Museum, Berlin

1947 - Daniel Bovet

Institute Pasteur

Estrutura: King, 1935



(D)-tubocurarina

Molécula amazônica

Chondrodendron tomentosum

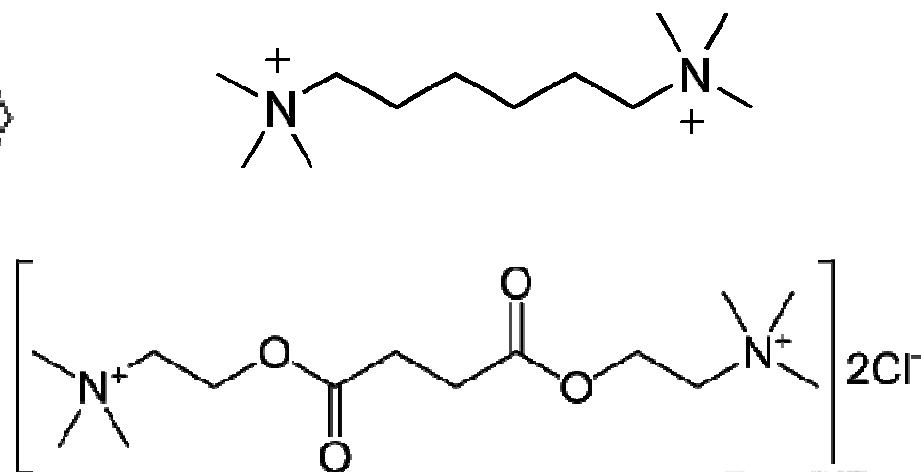
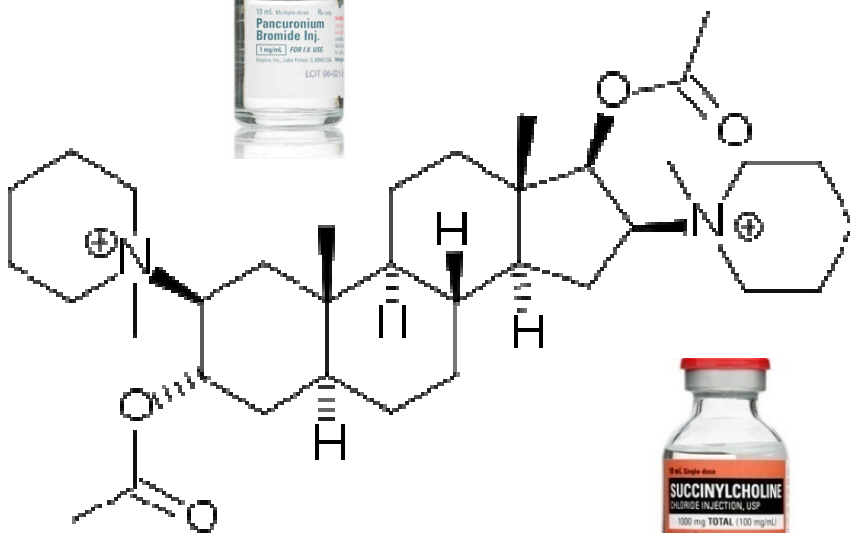
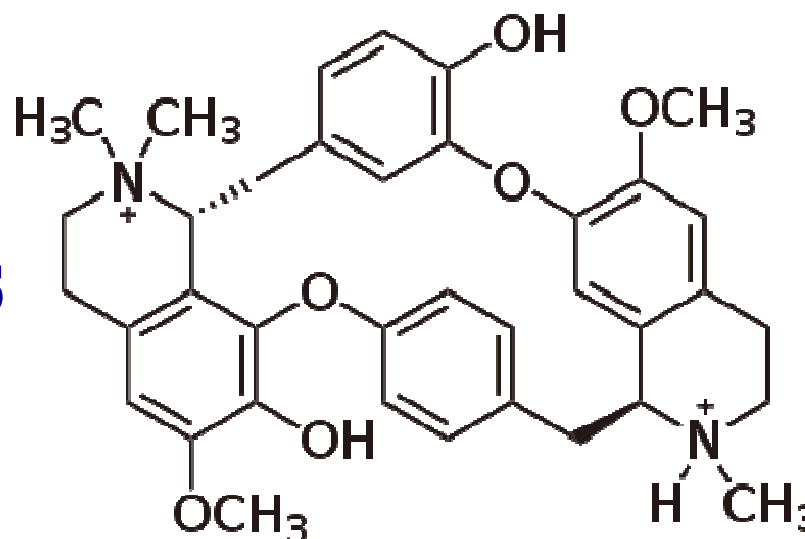
Loganiaceae (urari)





Bloqueadores ganglionares

Fármaco dos Ameríndios

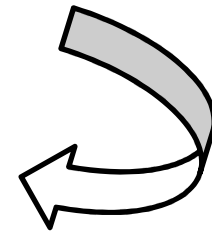
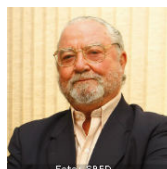
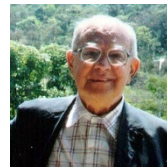
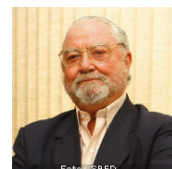
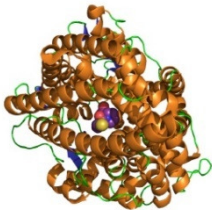
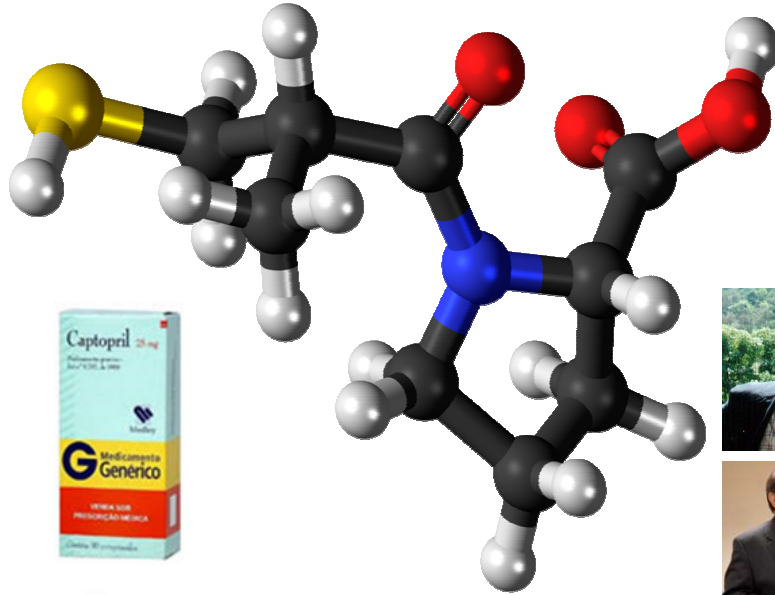
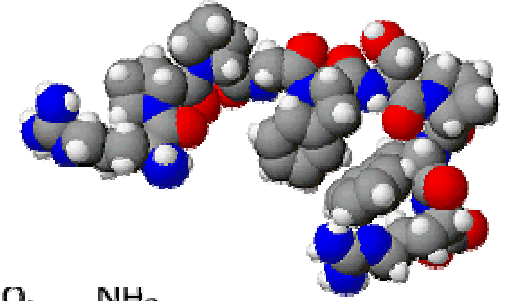
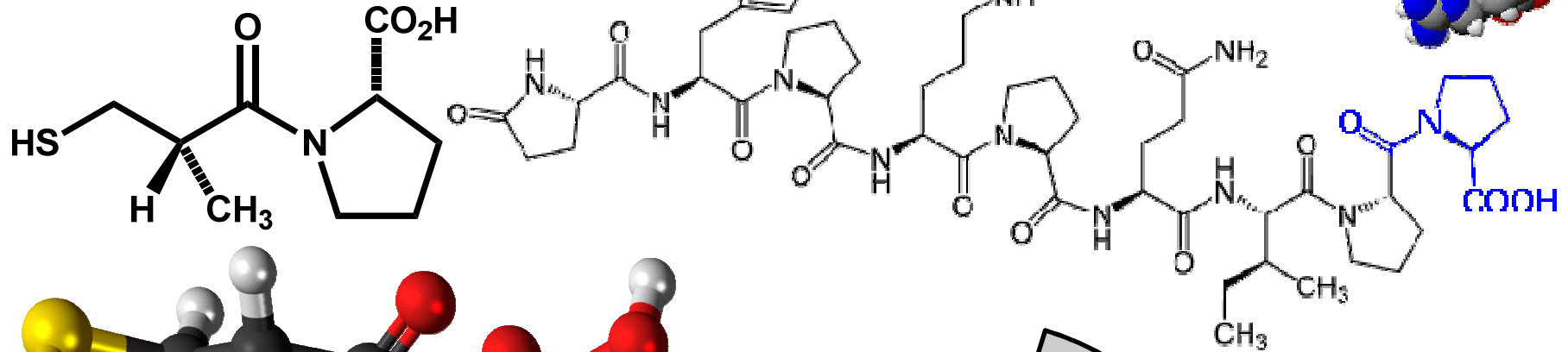


R. Bade, H.-F. Chan, J. Reynisson, Characteristics of known drug space. Natural products, their derivatives and synthetic drugs. *Eur J Med Chem* **2010**, 45, 5646-5652





Captopril

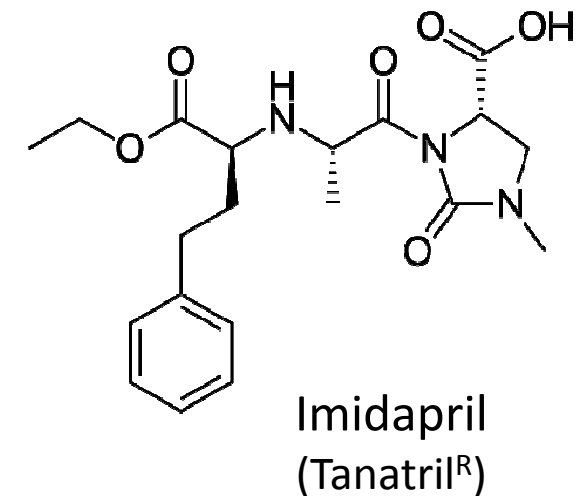
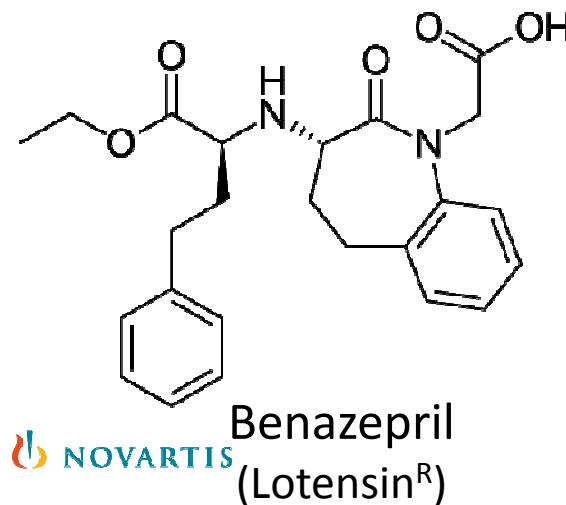
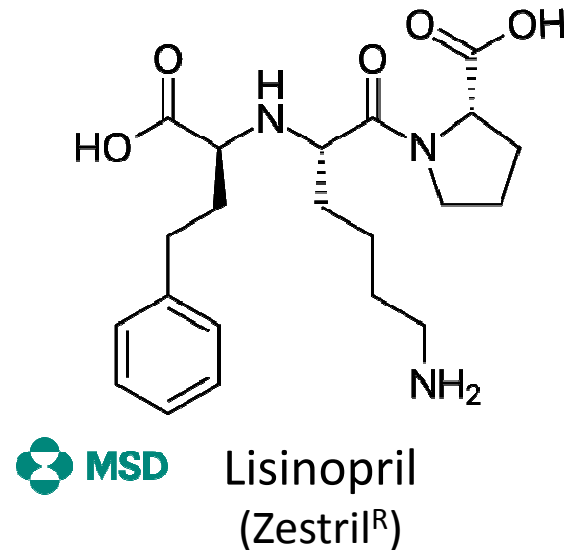
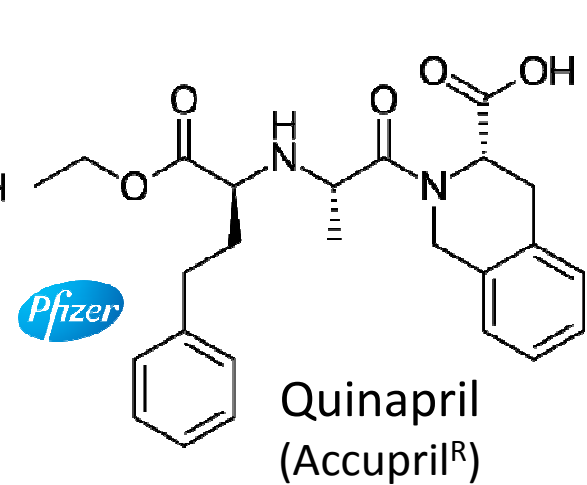
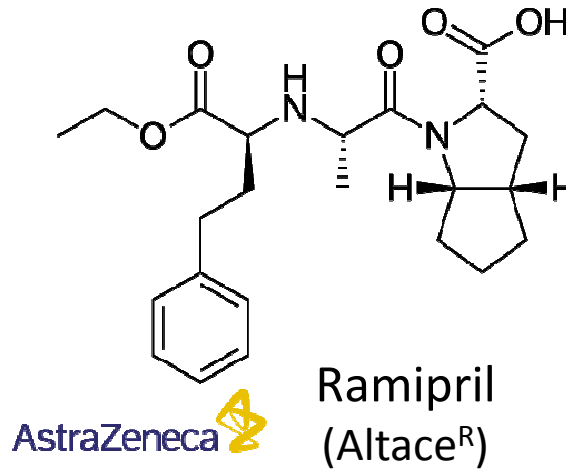
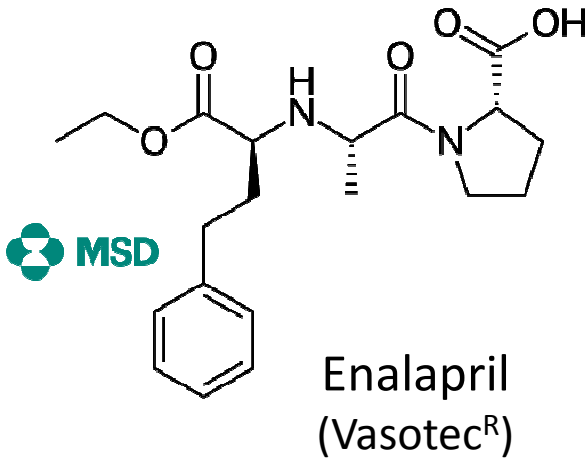


- 1939 - Oscar M. Rocha e Silva (1910-1983)
- 1948 - Wilson Teixeira Beraldo (1917-1998) & Gastão Rosenfeld (1912-1990) = **bradiginina**
- 1960 - Sérgio H. Ferreira (1934-2016) = **BPF**
- 1967 - Royal College of Surgeons of England, John R. Vane (1927-2004) = **ECA (ACE)**
- 1970 - Squibb (**teprotide**) **Bristol-Myers Squibb**
Together we can prevail.
- 1975 - B. Rubin, M. Ondetti, D. Cushman

M Ondetti, B Rubin, D Cushman, *Science* **1977**, 196, 441



Inovação Terapêutica



Outros inibidores da ECA, compreendem:
cilapril, fosinopril, perindopril, trandolapril,
zofenopril





INICIO





A Origem dos Fármacos

CAPÍTULO 3

A ORIGEM DOS FÁRMACOS

105

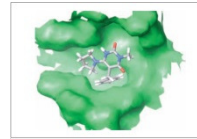
Med
Química
Chem
Medicinal

Planejamento
racional

Produtos
Naturais

vegetais

microorganismos
fungos



Sintéticos

Fármacos

Biofármacos

Processos
biotecnológicos

sildenafil

A caso

bióticos

sulfas
diuréticas

ansiolíticos



PHYTOCHEMISTRY AND PHARMACOGENOSY - The Origin of Pharmaceuticals - Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto M. Fraga and Lidia M. Lima

THE ORIGIN OF PHARMACEUTICALS

Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto M. Fraga and Lidia M. Lima
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Cidade Universitária, ZIP 21944-910 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Keywords: natural products; medicinal chemistry, lead-compound, drug-candidates



Desde os idos tempos da farmacognosia...



Antoine Laurent de Jussieu

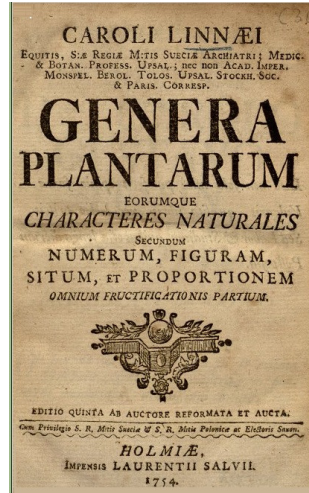
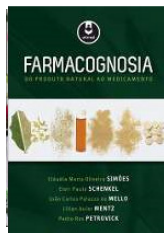
1748-1832

Os vegetais e sua "ordem admirável"



1811

Farmacognosia



Carlos Lineu (1707-1778)



Claude Bernard

1813-1878

Fitoquímica



QPN



François Magendie

1783-1855

1809



Nux vomica em cães

Fisiologia experimental

1842

Curare



Oswald Schmiedeberg

1838-1921

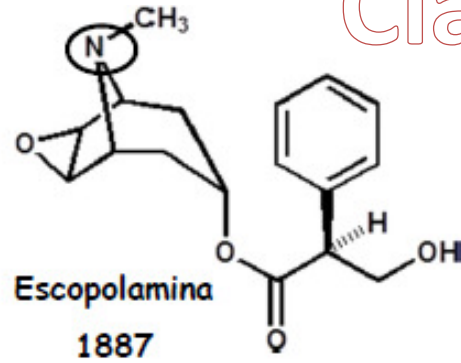
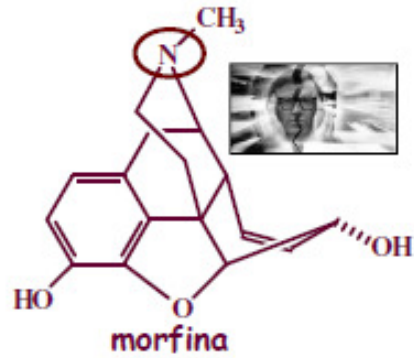
1847



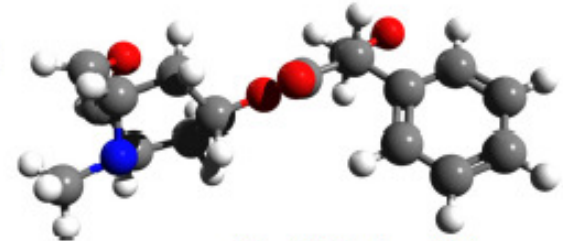
Farmacologia



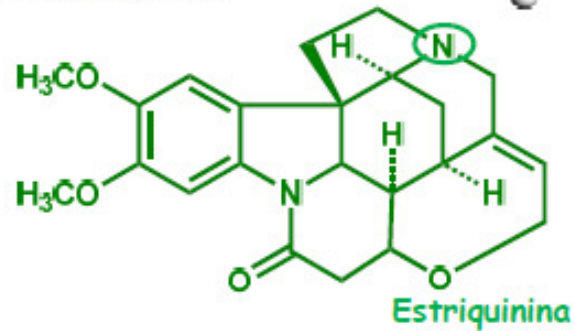
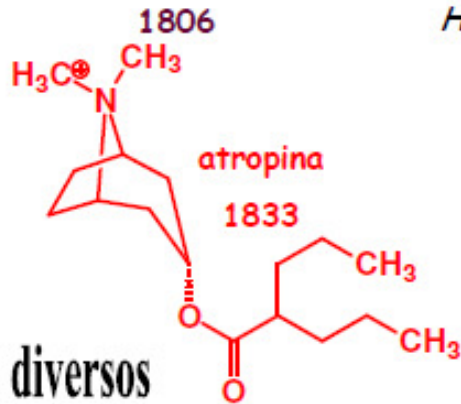
Classes de PN's



Hyoscyamus niger



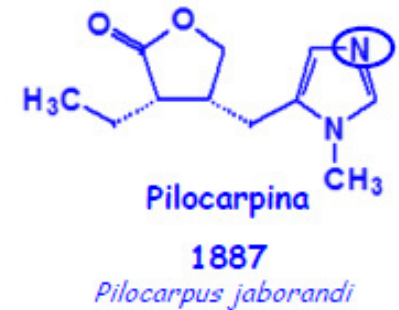
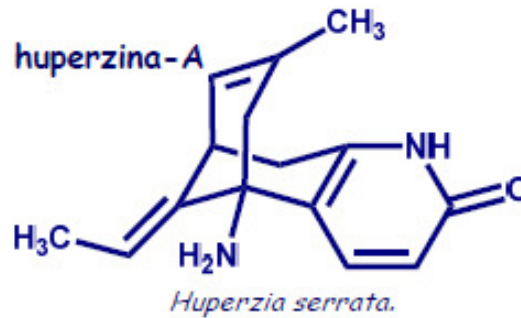
Alcalóide tropânico



Strychnos nux vomica



Quimiotipos diversos
 terpenos, alcalóides,
 esteróides, flavonóides,
 lignanas, ligninas, iridóides,
 policetídeos, quinonas,
 cumarinas





A quimiodiversidade...

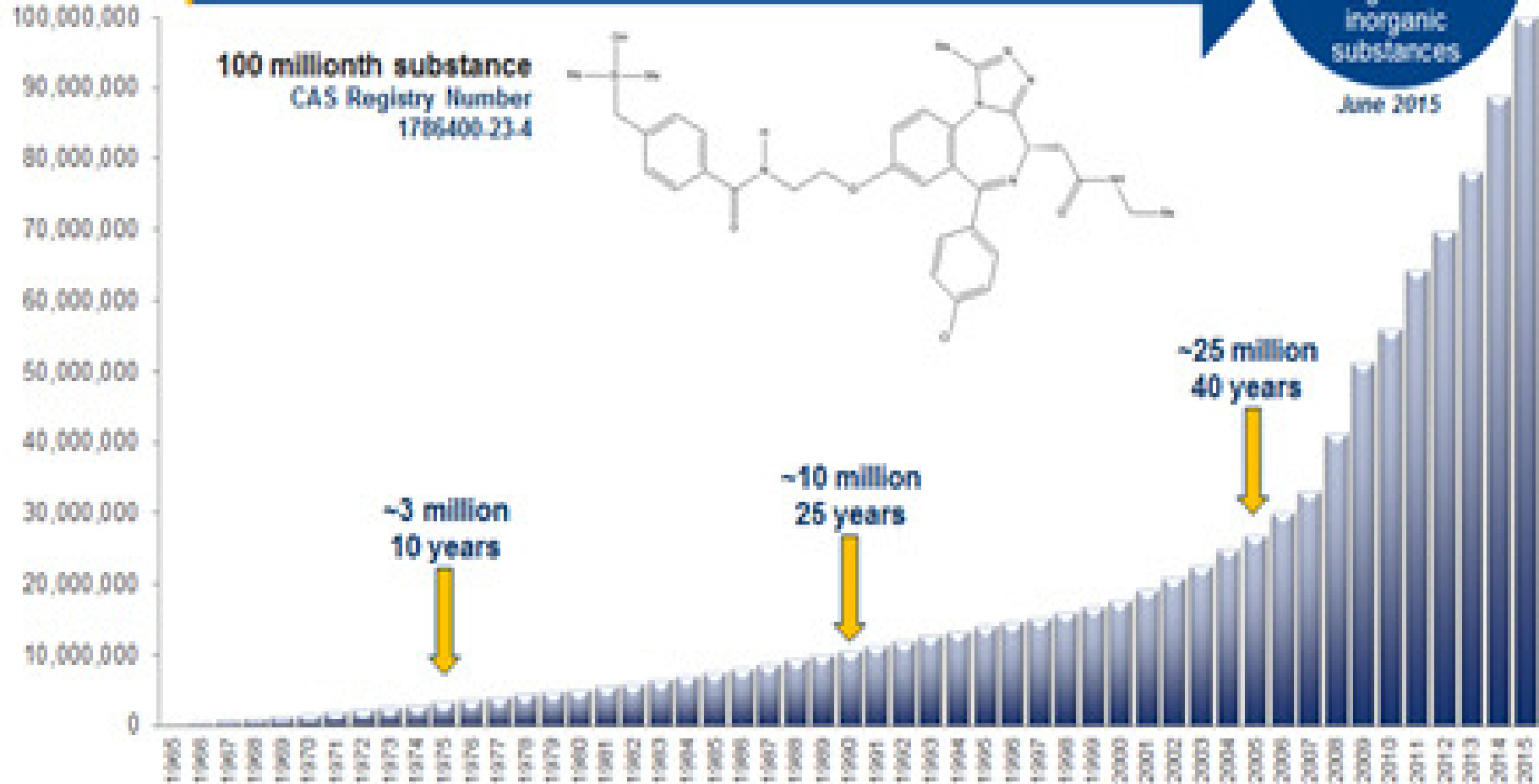


Chemodiversity



CAS REGISTRY

50 Years
>100 million
organic & inorganic substances
June 2015



Chemical Abstracts Service (CAS; ACS) = 100 milhões de substâncias

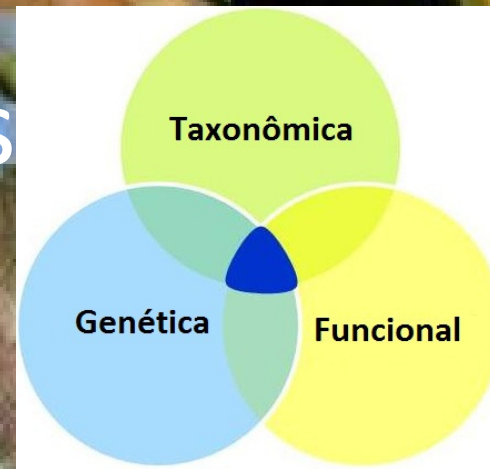


O tamanho da biodiversidade

Plantas

Microorganismos

Organismos marinhos



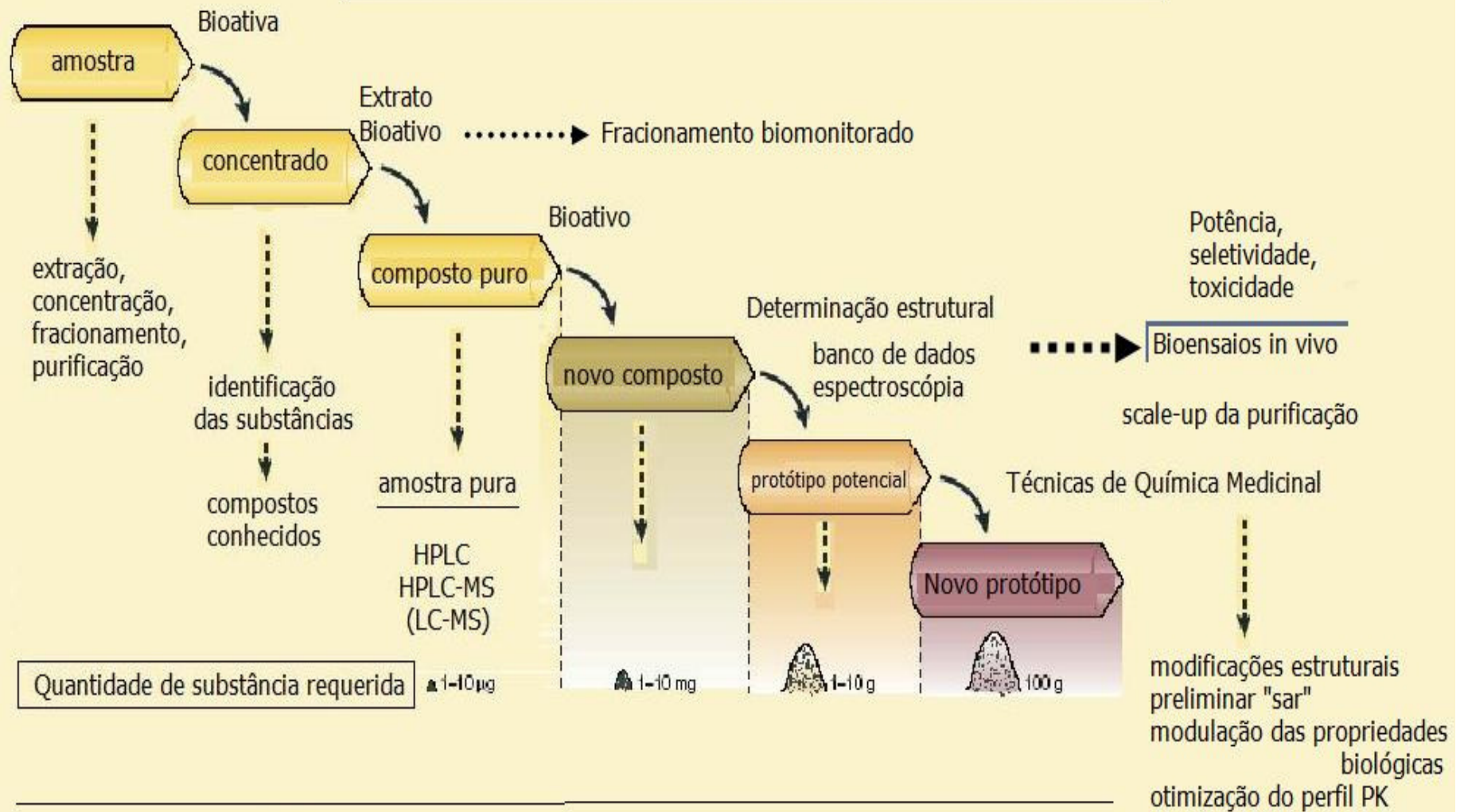
Bacia Amazônica, Cerrado, Mata Atlântica,
Caatinga, Pantanal, Semi-árido

A América Latina tem a maior diversidade vegetal do mundo. O Brasil, por exemplo, tem 77 espécies de primatas; 3000 espécies de peixes de água doce; 524 espécies de mamíferos; 517 espécies de anfíbios; 3.150 espécies de borboletas; 1.622 espécies de aves e a quinta maior população de répteis, 468 espécies. Tem entre 96.660 e 128.843 espécies de invertebrados e 13,1% dos biotas do mundo.

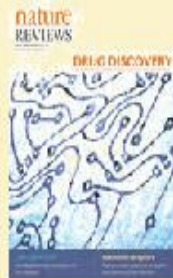
R. Verpoorte, Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discovery Today* 1998, 3, 232



Processo de descoberta de novos hits-naturais



Adaptado de



F. E. Koehn & G. T. Carter, The evolving role of natural products in drug discovery, Nature Review Drug Discovery, 2005, 4, 206-220



Quimiodiversidade

