

# FUNDAMENTOS DE QUÍMICA

MedChem

## Parte 1

## MEDICINAL - COMO NASCEM OS FÁRMACOS

26ª Semana da Química do Instituto de Química da UFRJ  
09-13 de abril de 2018



Eliezer J. Barreiro

Professor Titular



## Resumo

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Neste curso-curto apresentaremos os fundamentos da **Química Medicinal**, para o desenho molecular de novos candidatos a fármacos. A introdução abordará o histórico e a cronologia da disciplina, com ênfase ao seu caráter interdisciplinar. O processo de descoberta de fármacos ilustrará como “nascem” os fármacos. Apresentaremos alguns aspectos da inovação farmacêutica radical, em especial para os fármacos sintéticos. Em conclusão, alguns exemplos selecionados do trabalho realizado no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) do ICB da UFRJ, criado e coordenado pelo apresentador, serão apresentados.



**A** *Química*  
*Medicinal*  
*é simplesmente*  
*fascinante!*





ELIEZER J.  
BARREIRO  
CARLOS ALBERTO MANSSOUR  
FRAGA

# QUÍMICA MEDICINAL

AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

3<sup>a</sup>  
EDIÇÃO



artmed  
EDITORA



# Antes de mais nada...

F  
á  
r  
M e d i c a m e n t o  
a  
c  
o

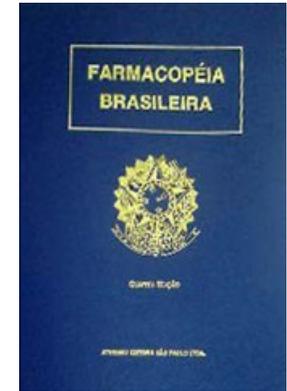




# Fármaco...

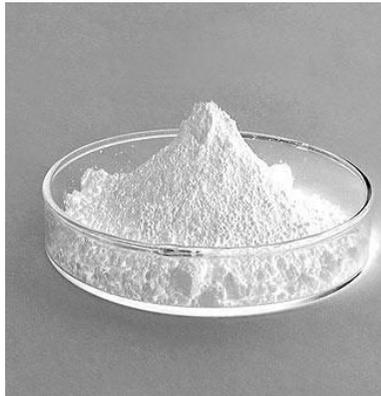


Formas  
Farmacêuticas

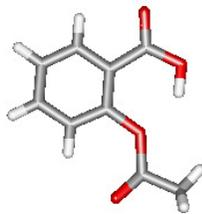
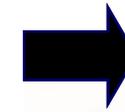
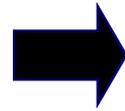


Farmoquímico

IFA



Pureza farmacopêica



Princípio ativo

IFA = insumo  
farmacêutico ativo

Tecnologia  
Farmacêutica



ácido acetilsalicílico

.... & medicamento.



Os fármacos foram...

... uma das maiores  
invenções do  
século XX.



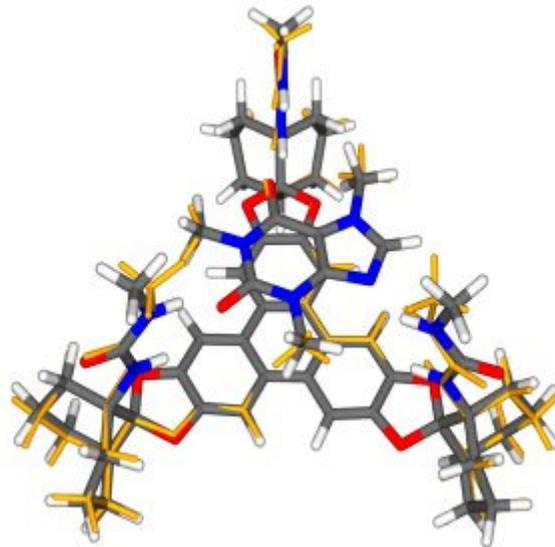
# Como nascem os fármacos





# Química Medicinal

- Como os fármacos *nascem* ?
- Como os fármacos são desenhados ou estruturalmente planejados ?
- Como os fármacos funcionam ?





# IUPAC - Subcommittee Medicinal Chemistry & Drug Development

Definição: **Química Medicinal**

*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 (SPR) que governam sua absorção, distribuição, metabolismo, eliminação (ADME) e toxicidade.*

**Química  
Medicinal**



**IUPAC**

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

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



# O paradigma de Ehrlich & Fischer

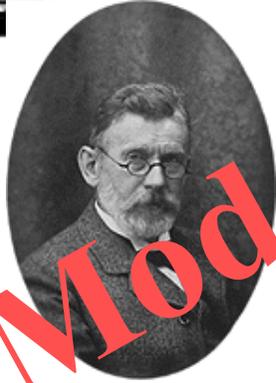


**Emil Fischer**  
1852-1919  
**1902**



**Planejamento racional**

Biorreceptor  
macromolécula  
baseado no sítio de reconhecimento



**O Modelo**  
**Paul Ehrlich**  
1854-1915  
**1908**

1906  
He postulated the existence of specific receptors, associated with cells or distributed in the blood

Strebhardt & A Ullrich, Paul Ehrlich magic bullet concept: 100 years of progress, *Nature Rev. Cancer* **2008**, 8, 473

**THE LANCET**



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

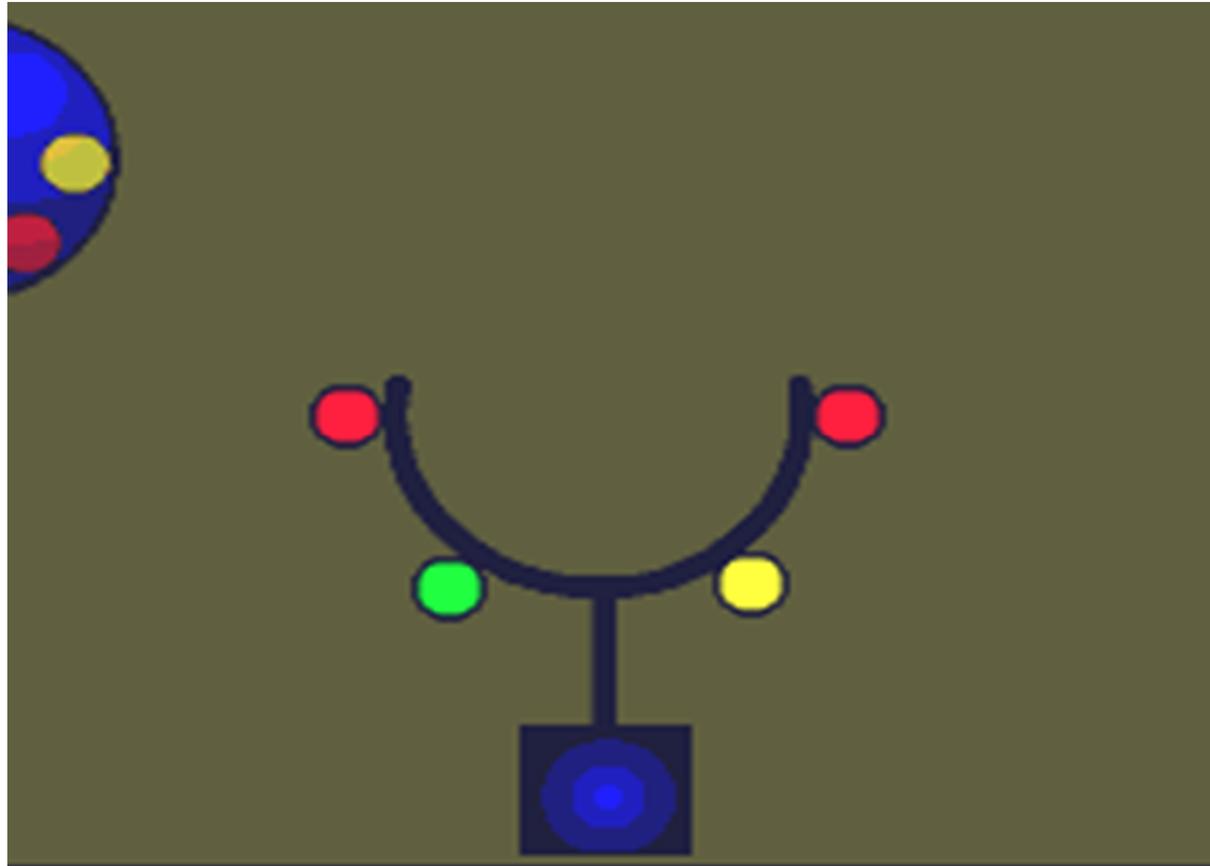
Fármaco  
micromolécula

baseado no ligante / análogo-ativo

**Chave-Fechadura**



# Reconhecimento & complementaridade molecular

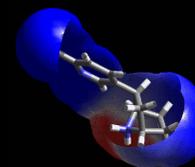
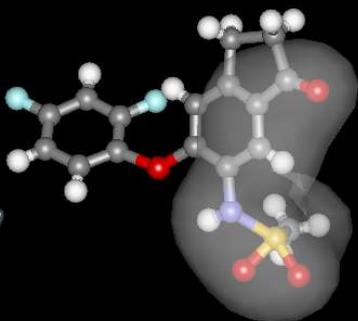


**Potência & eficácia**



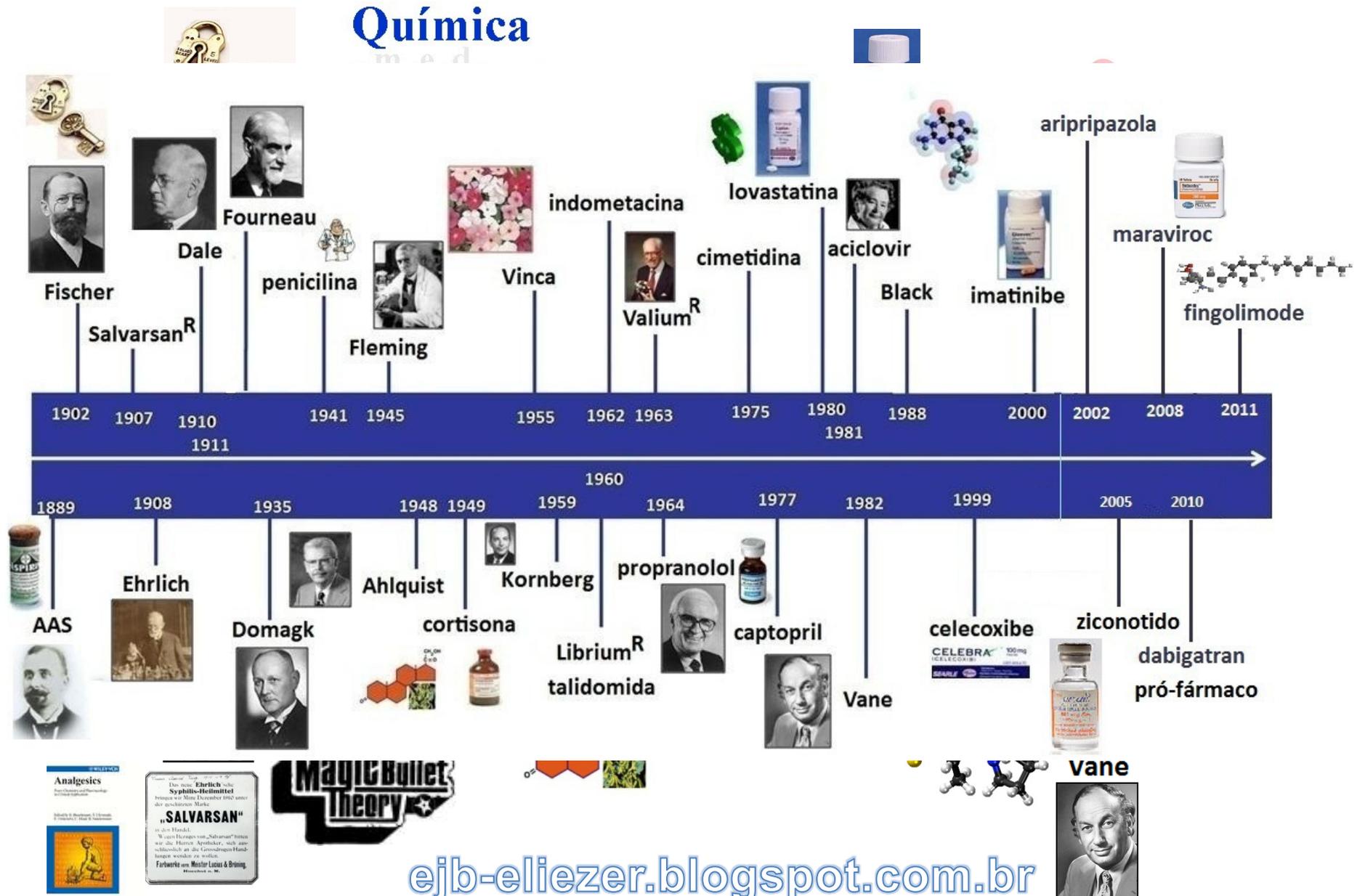
# Química medicinal

O processo de descoberta/  
invenção de fármacos,  
compreende identificar  
racionalmente um  
composto inédito, capaz de  
modular terapêuticamente  
um processo biológico.



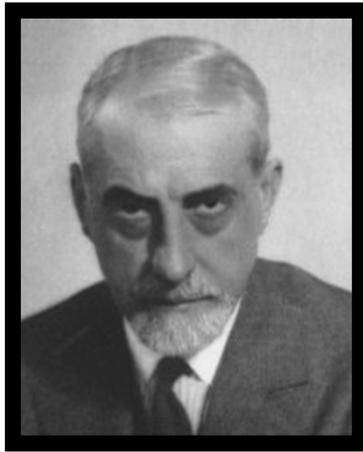


# Cronologia histórica da Química Medicinal





# O *berço* da Química Medicinal

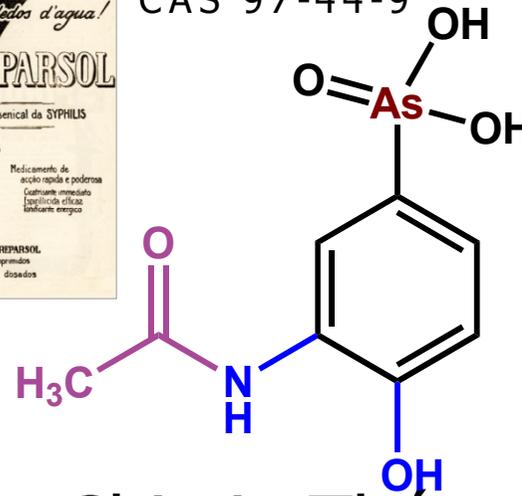


Ernest Fourneau  
1872-1949



Stovarsol

CAS 97-44-9



Institut Pasteur (1887)

## 1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Diretor: Emile Roux

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



Daniel Bovet  
1907-1992 \*

\* Farmacêutico suíço  
Doutor *h.c.* UFRJ

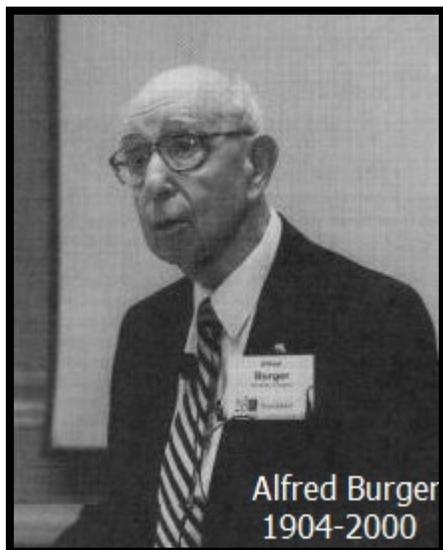


Prêmio Nobel de  
Fisiologia/Medicina  
1957

*Sulfonamidas,*  
anti-histamínicos.

**Curare:**  
**SAR**

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



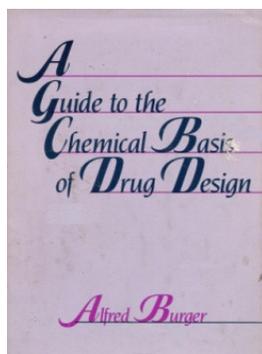
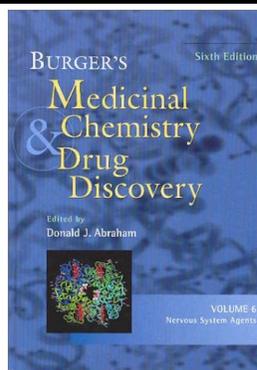
# Química Medicinal

## Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

University of Virginia

EUA



1958 – cria 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

1978 - GlaxoSmithKline cria com ACS o “Alfred Burger Award” em Química Medicinal  
T. Y. Shen - inventor da indometacina



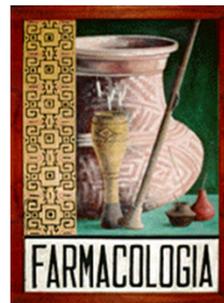
Química  
m e d  
Medicinal  
c h e m

=

**QUÍMICA**  
(orgânica)

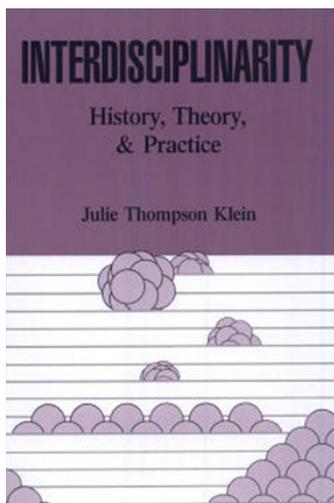
+

**farmacologia**





A interdisciplinaridade é indispensável

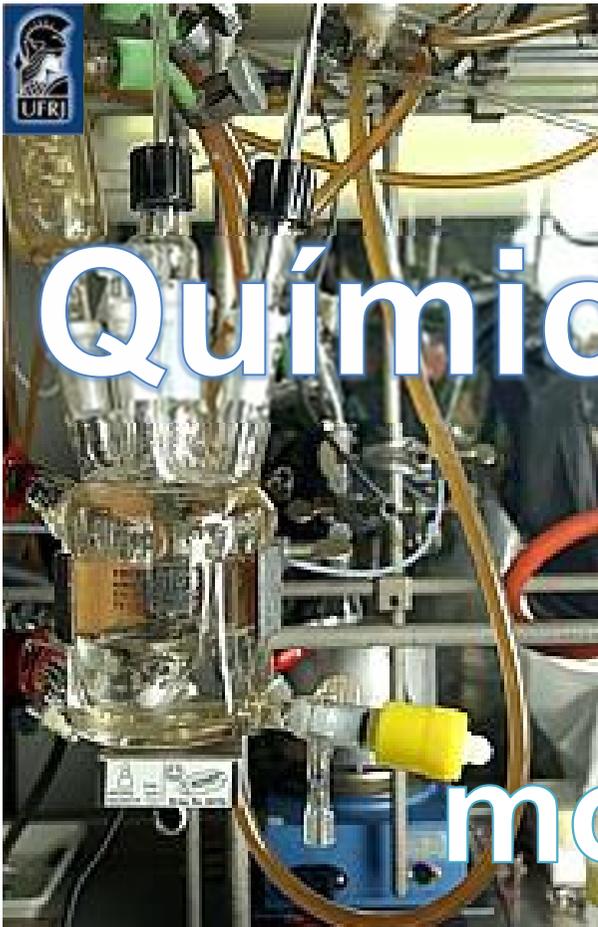


para a solução de problemas  
ou desafios complexos !



Química  
m e d  
Medicinal  
c h e m  
Química  
Química  
Medicinal



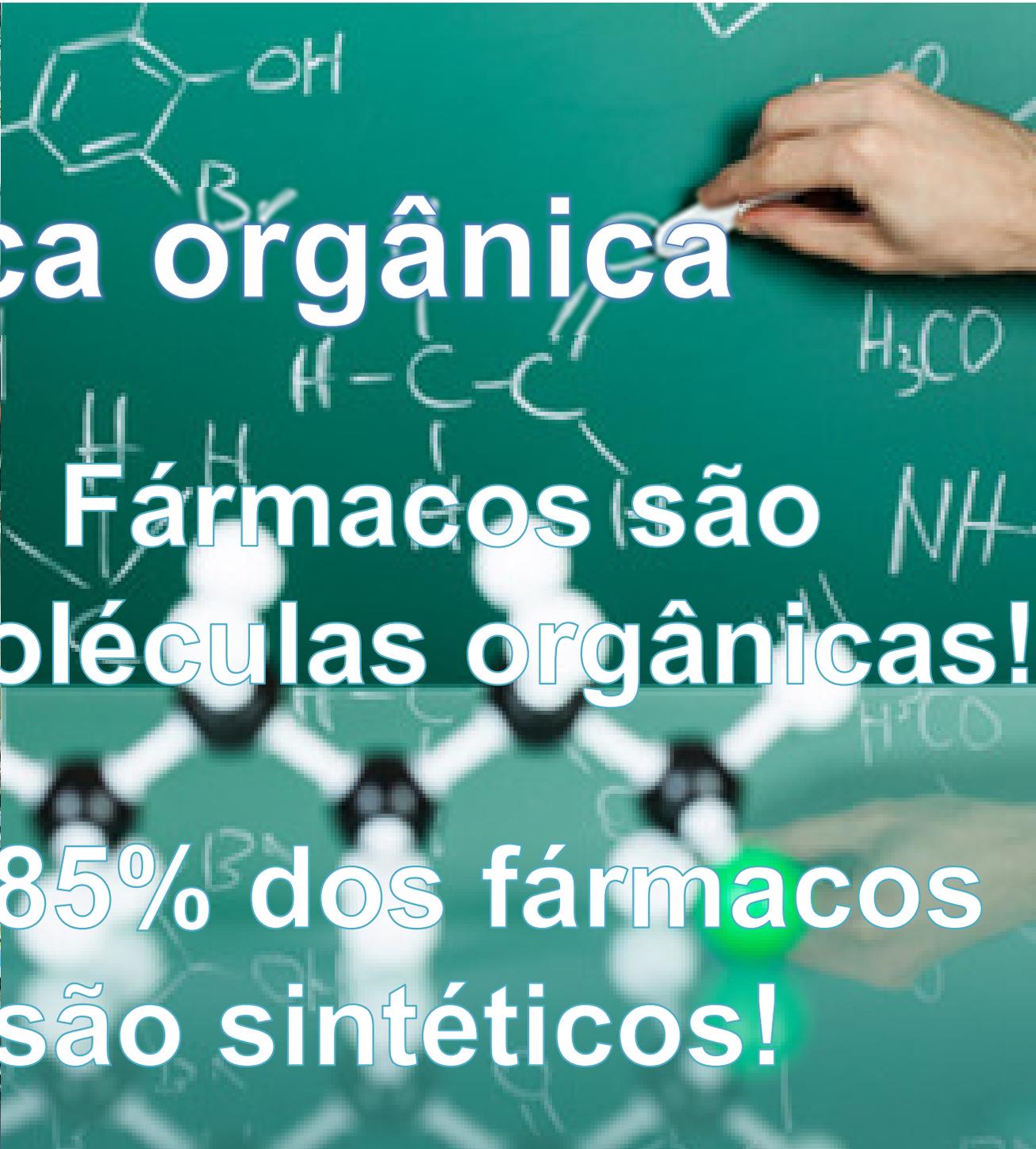


# Química orgânica

Fármacos são  
moléculas orgânicas!



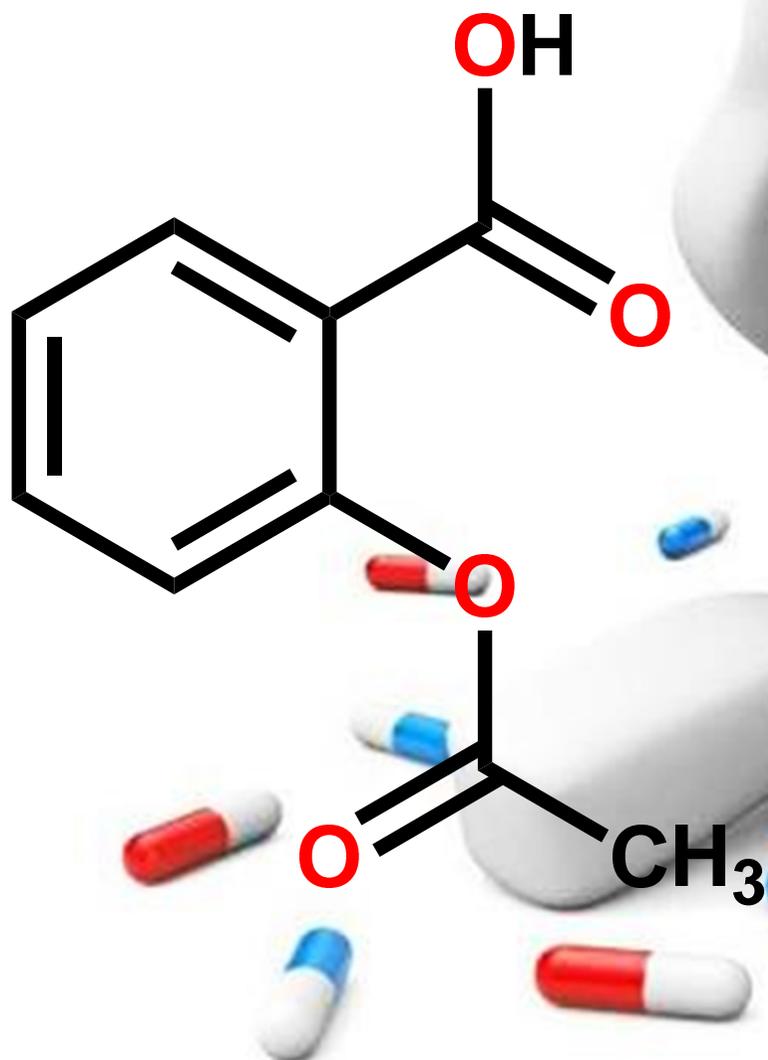
>>> 85% dos fármacos  
são sintéticos!



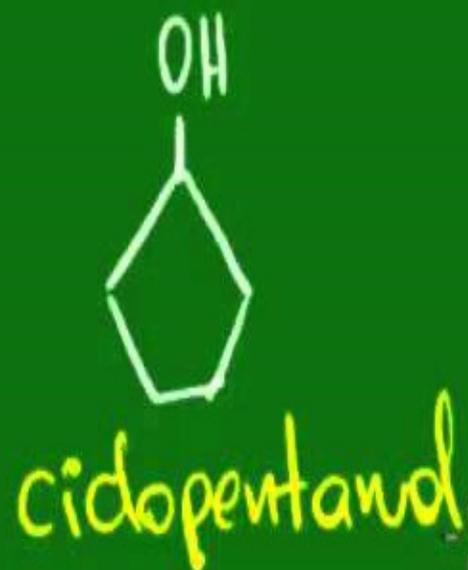
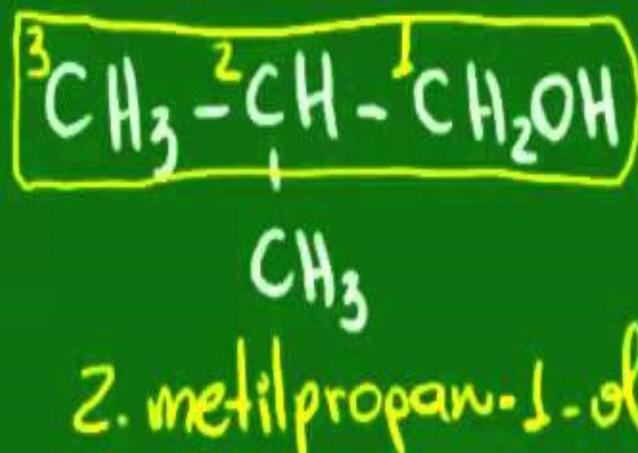
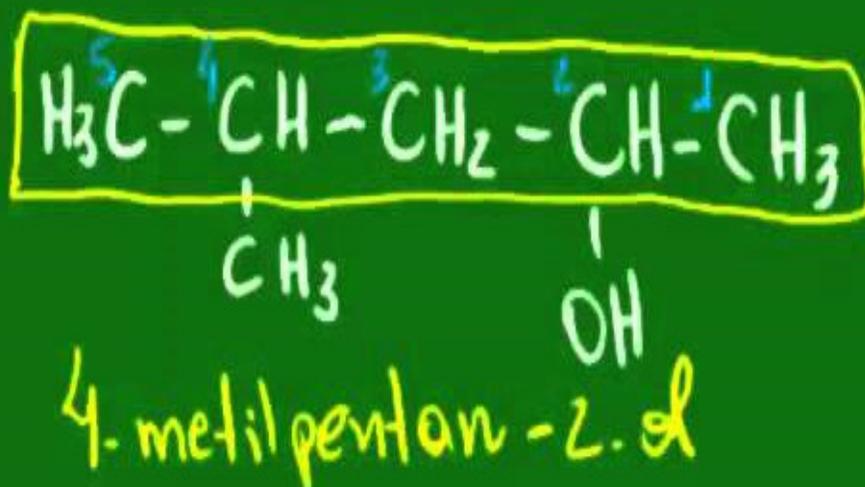
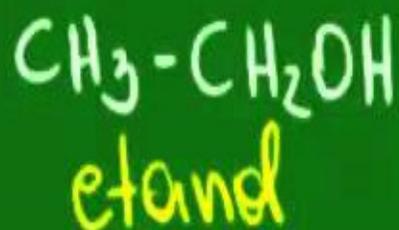


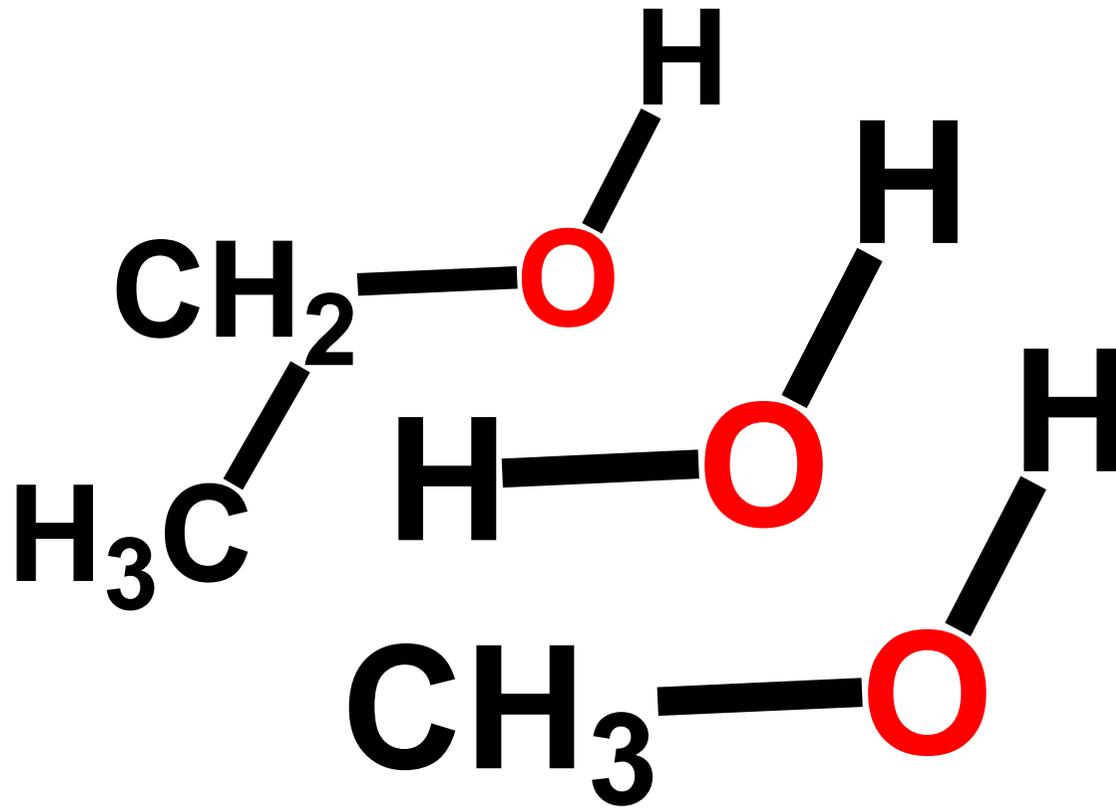
# Organic Syntheses



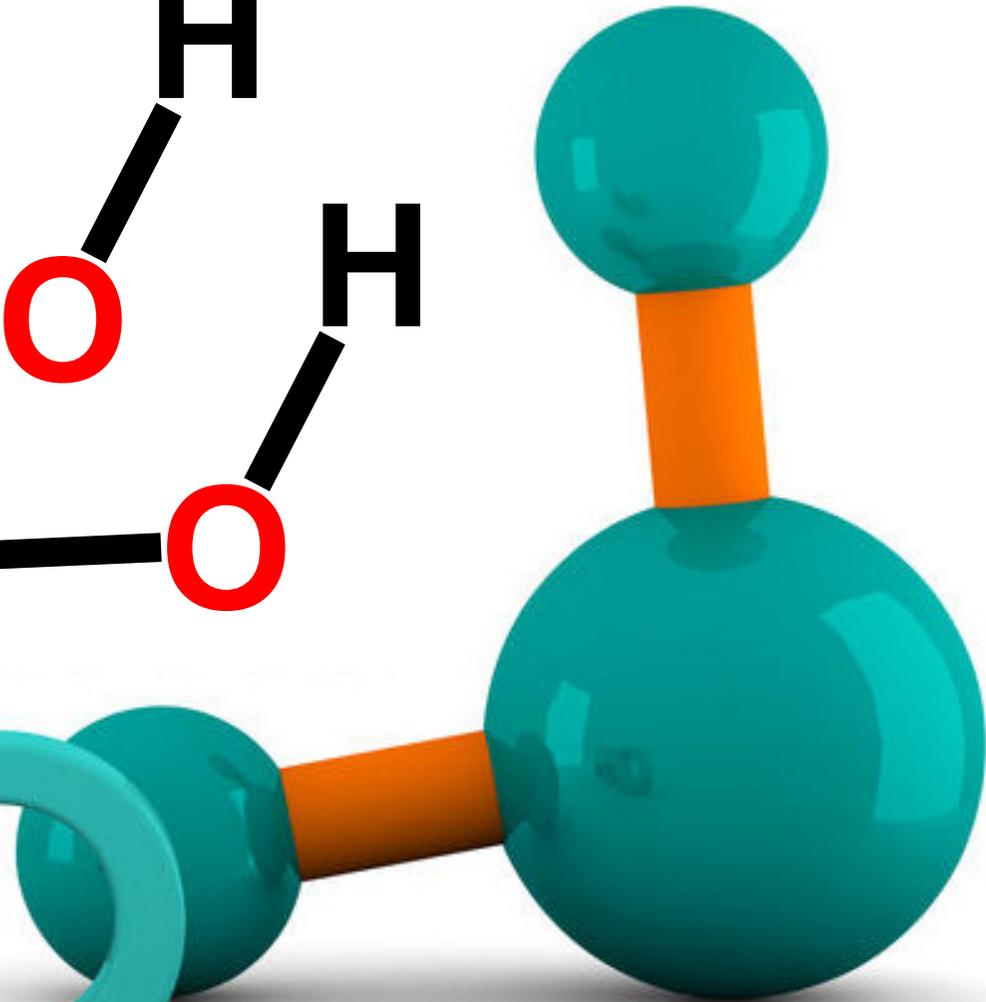


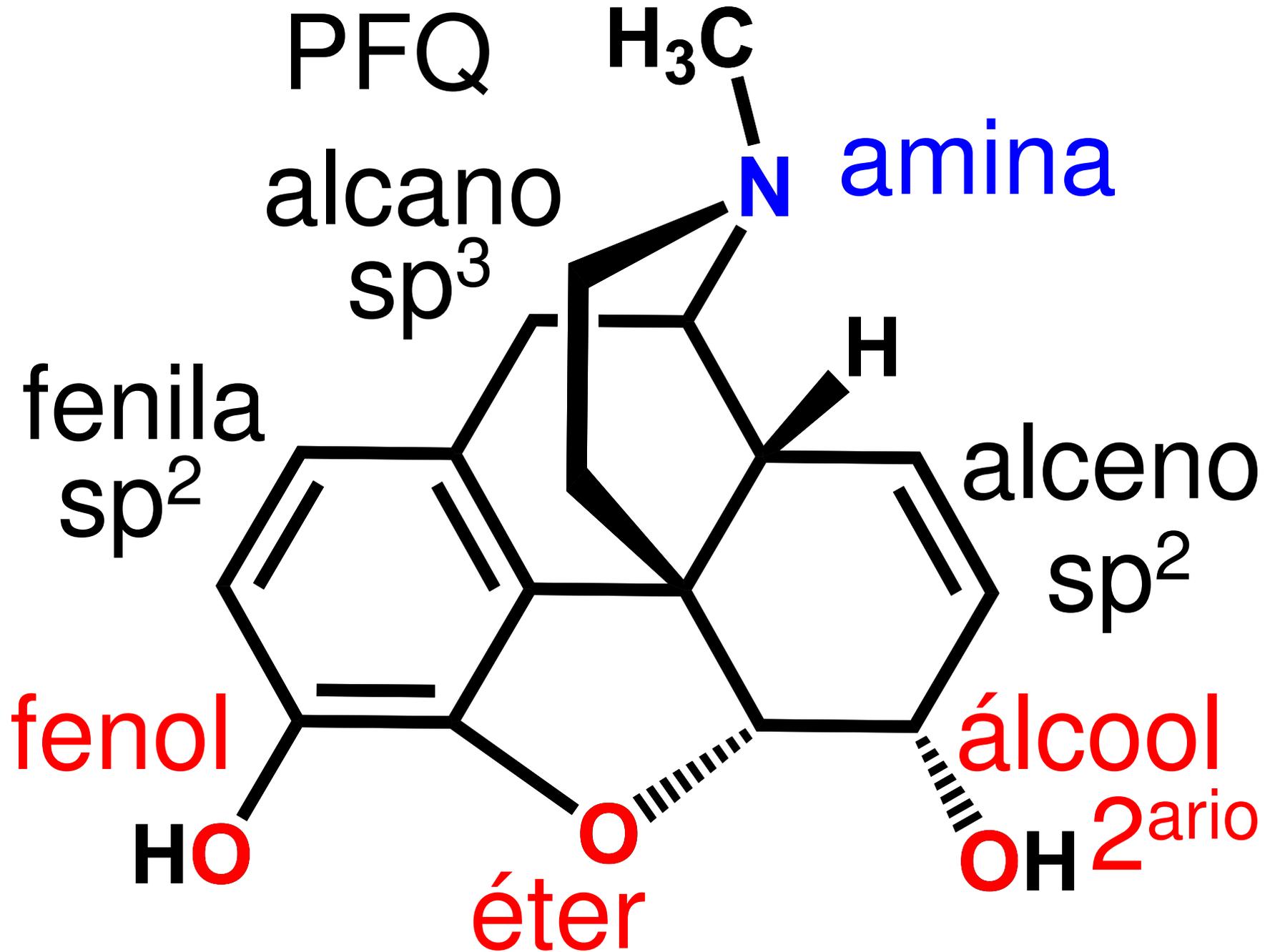
***A linguagem da Química Medicinal  
é a estrutura química...***

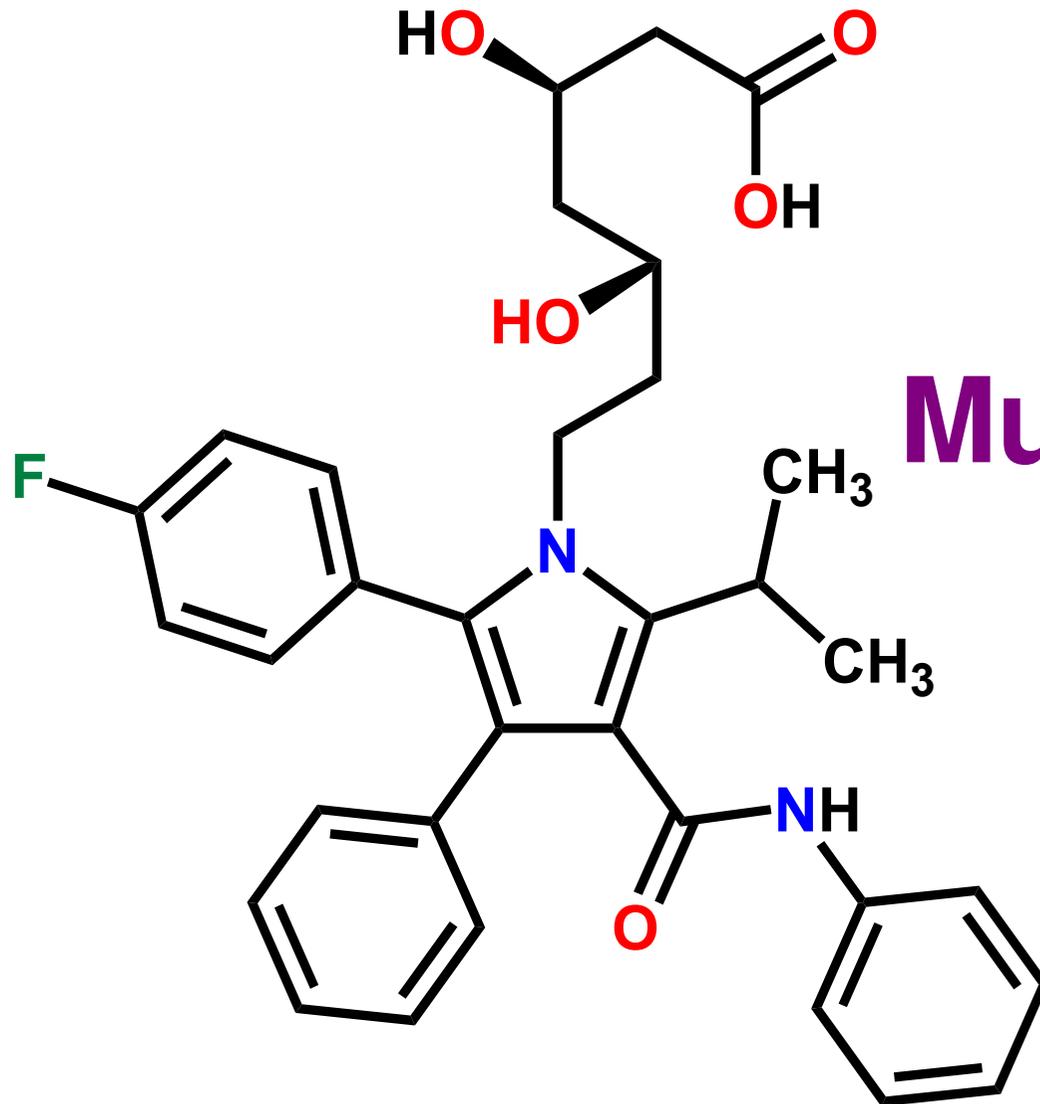




**H<sub>2</sub>O**







**Molécula  
Multifuncional  
=  
Fármacos**

atorvastatina