

Química Medicinal



Mini-curso 17

62ª Reunião Anual SBPC - UFRN



27-30 julho de 2010



LASSBio

UFRJ

Eliezer j. Barreiro

Professor Titular

Parte 1





QUÍMICA MEDICINAL (MC-17)

QUÍMICA MEDICINAL

QUÍMICA MEDICINAL

DEFINIÇÃO; HISTÓRICO; os Pioneiros; Ernest forneau; Alfred Burger; a EVOLUÇÃO da QUÍMICA Medicinal; os FÁRMACOS e o **Nobel**; Emil Fischer; Paul Ehrlich; Robert KOCH; *Alexander* Fleming; **Ernest** Chain; Howard FLOREY; bent *Samuelsson*; SUNE bergstron; John VANE; George **Hitchings**; Gertrude Belle ELION; Arthur Kornberg; a **INTERDISCIPLINARIDADE**; os FÁRMACOS e os medicamentos; características *estrutrais* dos FÁRMACOS; o processo de *descoberta*; o mercado farmacêutico mundial & do BRASIL; novos fármacos; as *fases* DA ação dos FÁRMACOS; as *razões* moleculares DA ação dos fármacos; o PARADIGMA de *Ehrlich & Fischer*; BIORRECEPTORES; *modelo* chave-fechadura; AS ligações frágeis; TIPOS de interações FÁRMACOS-biorreceptores; *reconhecimento* MOLECULAR; Topografia 3D dos BIORRECEPTORES; bioinformática & *QUÍMICA* COMPUTACIONAL; *dissecação* molecular; QUEM são OS BIORRECEPTORES; a quiralidade; **SIMILARIDADE** e dissimilaridade MOLECULAR; FASE farmacocinética; *metabolismo* dos fármacos; CYP450; RATO transgênico; *origem* dos FÁRMACOS; os produtos NATURAIS; os índios e os indóis; **curare**; BLOQUEADORES ganglionares; decano dos FÁRMACOS; *domesticando* moléculas; STREPTASE molecular; *MORFINA*; analgésicos SINTÉTICOS; quinina; *anti-maláricos*; alcalóides da **VINCA**; Taxol^R; camptotecina; FÁRMACOS anti-câncer; o **MAR** como *fonte* de **fármacos**; HIV; FÁRMACOS *e serpentes*; sistema *RENINA-ANGIOTENSINA*; MOLÉCULAS e comportamento; **fármacos** sintéticos; CONCEITO de composto-PROTÓTIPO; grupamentos farmacofóricos, *auxofóricos* e toxicofóricos; MOLÉCULAS inteligentes; Planejamento RACIONAL; antagonistas de biorreceptores; inibidores enzimáticos; PRODUTOS NATURAIS como PROTÓTIPOS; *considerações* finais; *abordagem* fisiológica; **LASSBio**; SCIELO; *bibliografia*; *EPÍLOGO*; agradecimentos.



Definição:

Química Medicinal

é a disciplina que estuda os aspectos relacionados à descoberta, invenção, a síntese ou a preparação de substâncias de interesse terapêutico, i.e. fármacos.

Estuda os fatores moleculares relacionados ao seu modo de ação, incluindo a compreensão da relação entre a estrutura química e a atividade terapêutica, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade.

Química Medicinal



Fatos históricos:

Os pioneiros

Química
Medicinal



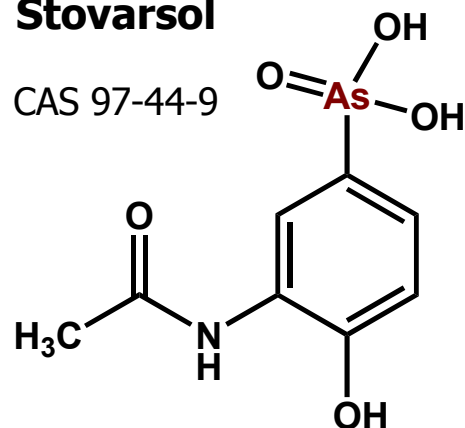
O berço da Química Medicinal



Ernest Fourneau
1872-1949

Stovarsol

CAS 97-44-9



Institut Pasteur (1887)

1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Institut Pasteur (Emile Roux)

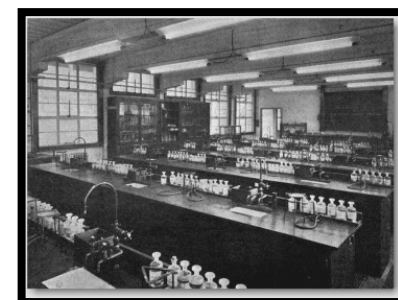
1911-1944 – J. Tréfouël, Th. Tréfouël,
G. Benoit, D. Bovet, F. Nitti

Prontosil rubrum
(sulfonamidas)

Curare: SAR



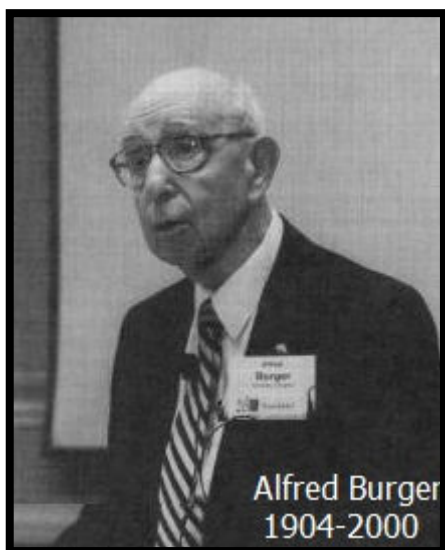
Daniel Bovet
1907-1992



Prêmio Nobel de
Fisiologia/Medicina
1957



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

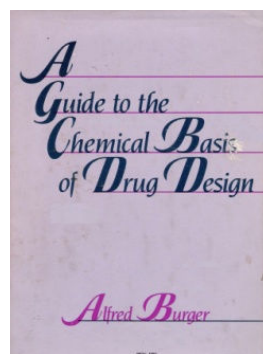
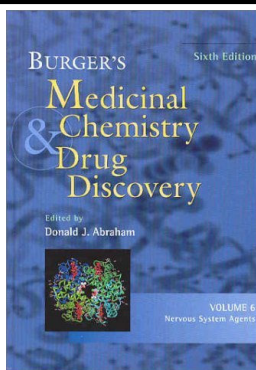


Química Medicinal

Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

University of Virginia
EUA



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

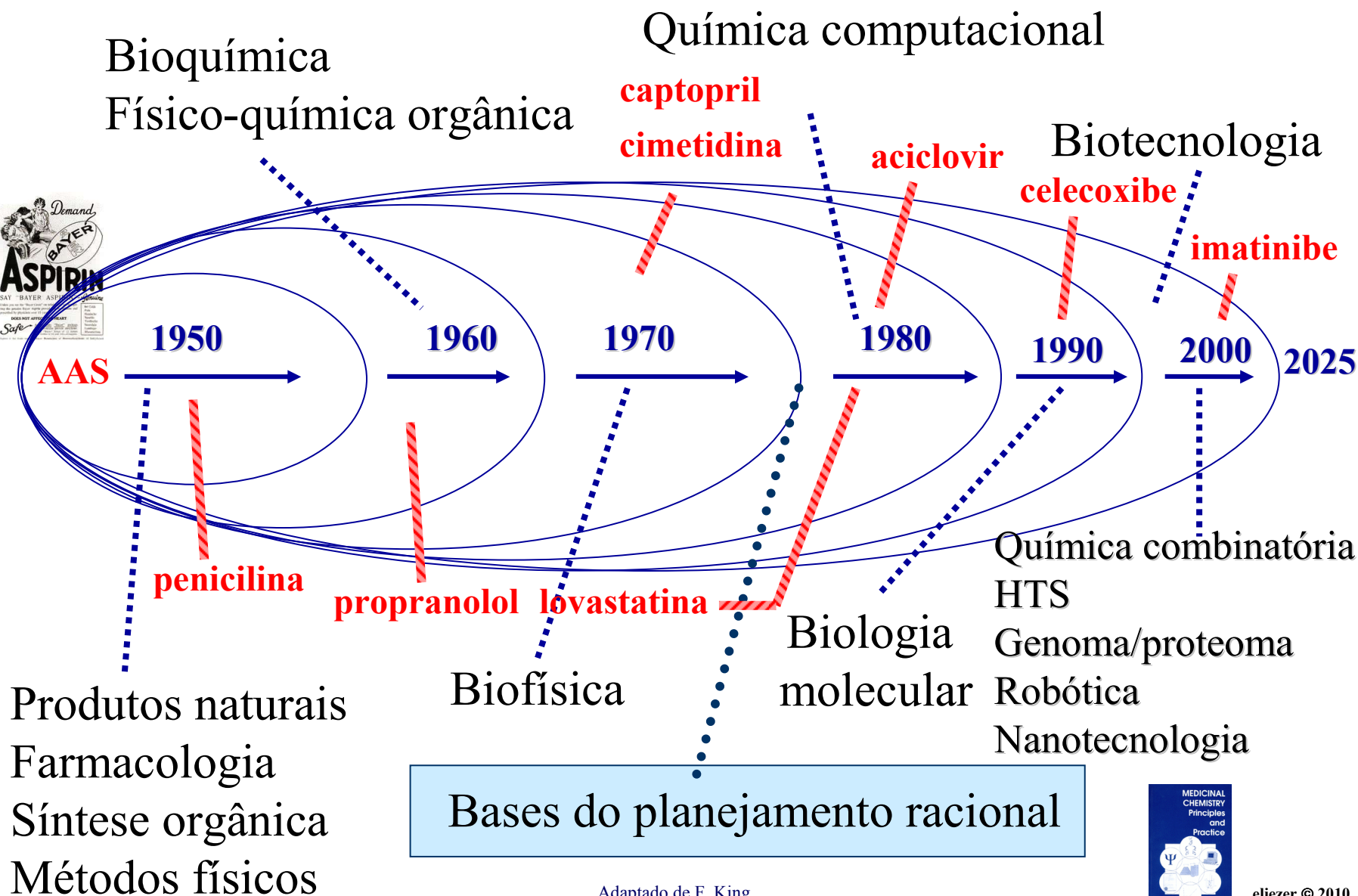
“An Editor’s Commentary on the Birth of a Journal”
J. Med. Chem. **1991**, 34, 2-6



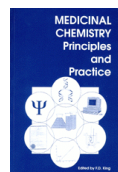
1978 - GlaxoSmithKline cria com ACS o “Alfred Burger Award” em Química Medicinal
T. Y. Shen - inventor da indometacina



A evolução da ^{m e d c h e m}Química Medicinal



Adaptado de F. King



eliezer © 2010



Química
Medicinal

Os fármacos
e o Prêmio
Nobel





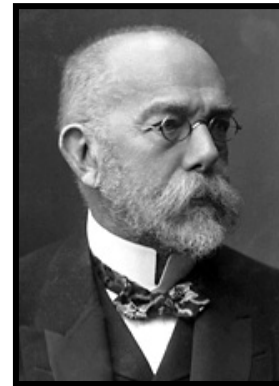
Emil Fischer

1852-1919

1902



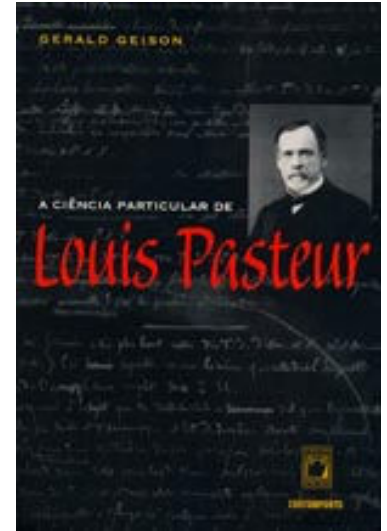
Lock & Key



Robert Koch

1843-1910

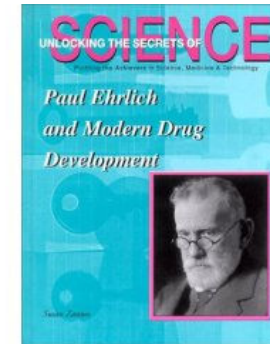
1905



Paul Ehrlich

1854-1915

1908



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



Paul Ehrlich
1854-1915
Nobel 1908



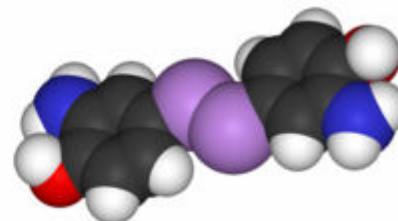
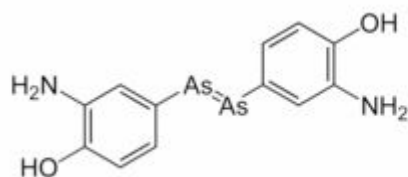
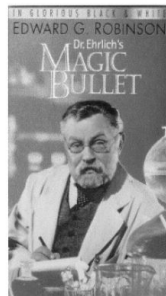
Dr. Ehrlich's Magic Bullet

SCIENCE IN THE CINEMA

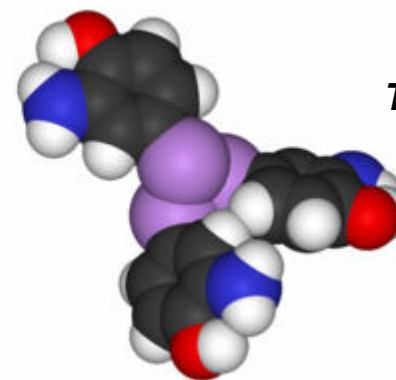
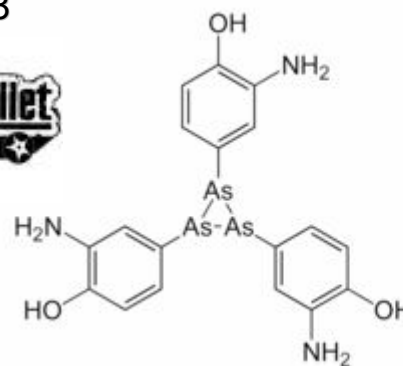
*Dr. Ehrlich's
Magic Bullet*

Thursday ■ July 31 ■ 7:00 p.m.

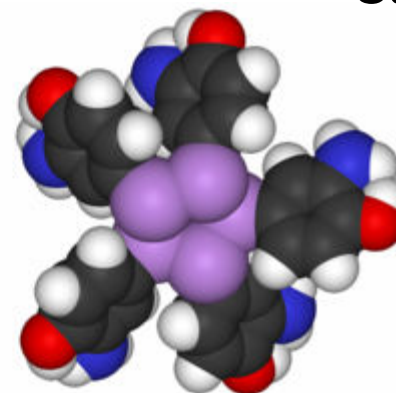
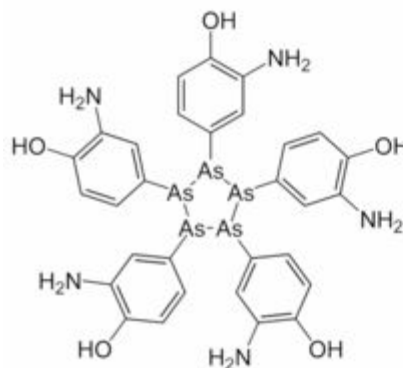
Starring
EDWARD G. ROBINSON (Dr. Paul Ehrlich)
RUTH GORDON (Mrs. Ehrlich)
OTTO KRUGER (Dr. Emil Von Behring)
DONALD CRISP (Minister Althoff)
MARIA OUSPENSKAYA (Franziska Speyer)
MONTAGU LOVE (Prof. Hartmann)
Directed by WILLIAM DIETERLE
Written by JOHN HUSTON, HEINZ
HERALD, and NORMAN BURNSIDE



Arsfenamina



Trimêro



Salvarsan^R

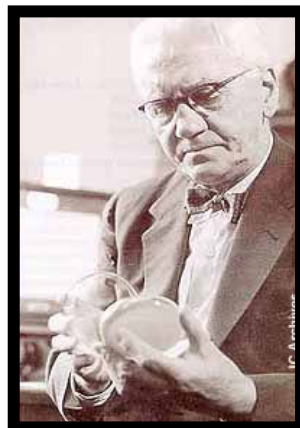
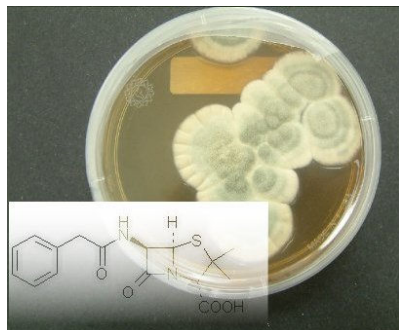
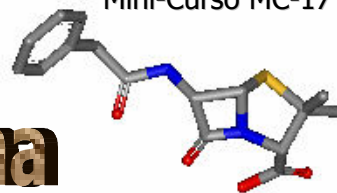
Pentâmero

Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS "The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2005, 44, 941.



Os fármacos e o Nobel !

Penicilina



1945 - Alexander Fleming
1881-1955



1945 - Ernest B. Chain
1906-1979

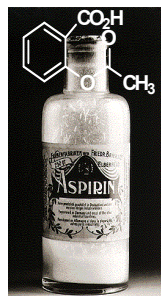


1945- Howard W. Florey
1898-1968



<http://nobelprize.org>

■ 195 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Medicina desde 1901



AAS



1982 -S.B.Bergström
1916-2004



1982 -B.I.Samuelsson
1934-



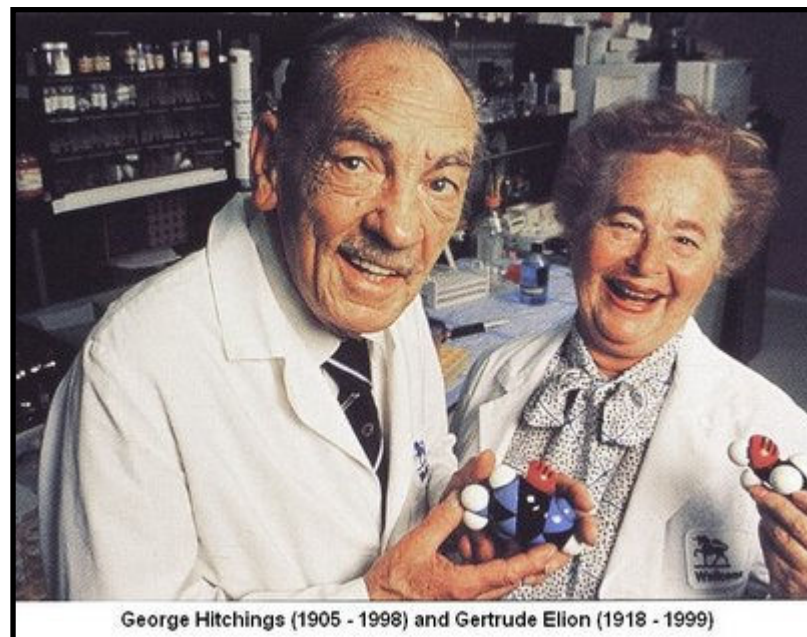
1982 -J.R. Vane
1927-2004



“for their discoveries of important principles for drug treatment”



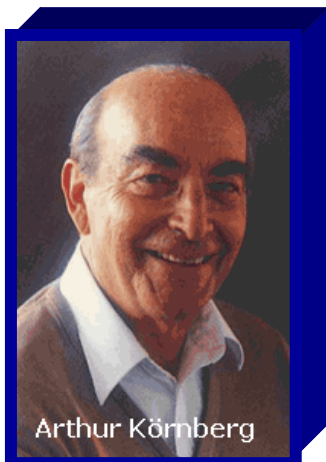
1988 – James W. Black
(1924-2009)



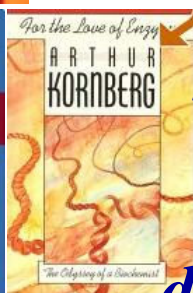
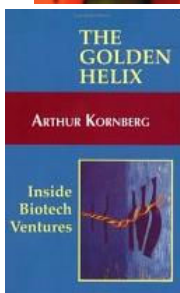
1988



Inter-alia: Propranolol, cimetidina, azatioprina,
alopurinol, trimetoprim, aciclovir (AZT)

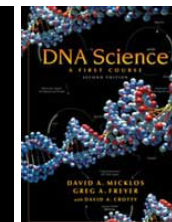
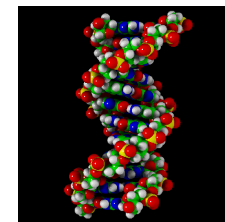


Arthur Kornberg



Nobel Prize, 1959

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



“We have the paradox of the two cultures,

chemistry and biology,

growing further apart even as they discover more common ground...

Pharmaceutical chemistry was until

recently the bastion of organic chemistry...

in the search for alternative or superior

drugs for the treatment of various diseases.”

Arthur Kornberg

Biochemistry 1987, 26, 6888-6891

Interdisciplinaridade

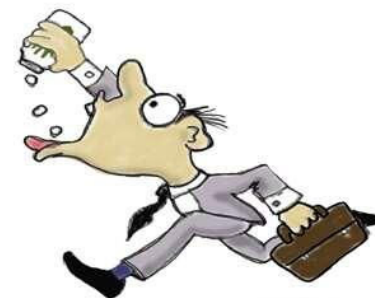


Interdisciplinaridade



Química
Medicinal

Os fármacos
e os
medicamentos





O fármaco...



É o fármaco formulado galenicamente...





O que é um fármaco ?

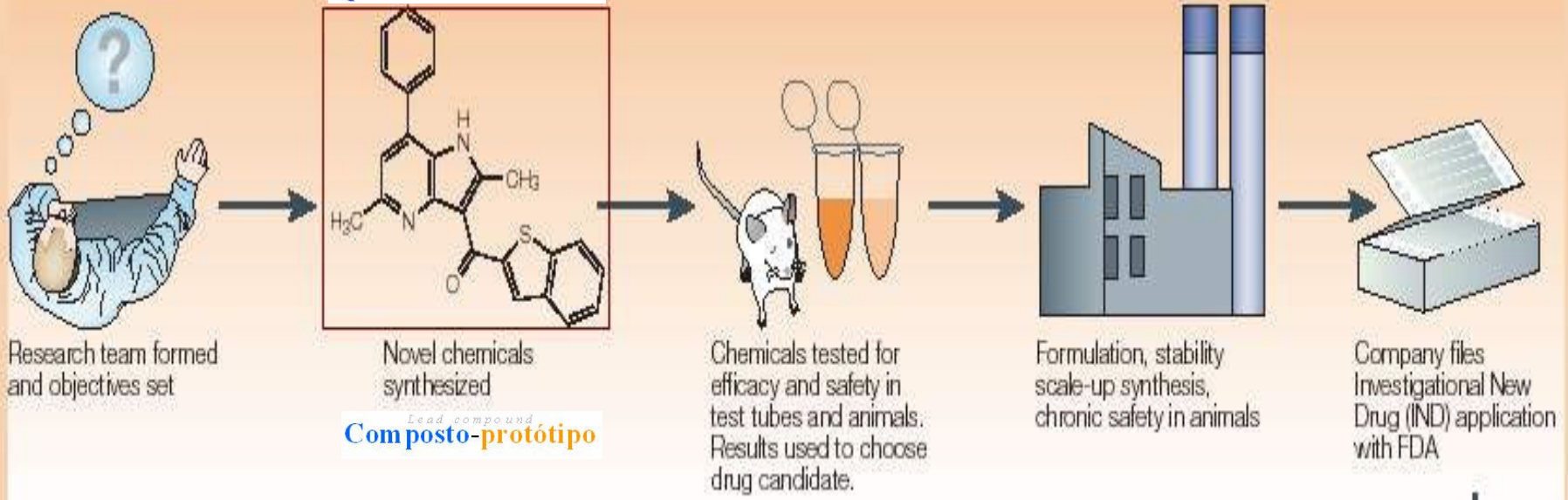
• **Fármaco...**

- É uma substância orgânica (> 99%) com propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar o estado de Saúde;
- Tem elevada eficácia para o alvo terapêutico (PD);
- Não tóxico;
- Potente *in vivo* com boa biodisponibilidade: ativo em doses baixas, usado por oral em dose-única ao dia;
- Bem absorvido e estável metabolicamente (PK):
 - Propriedades físico-químicas críticas para a atividade do fármaco por via oral: solubilidade, boa partição passiva membrana/água, peso molecular, ligações-H;
- Proteção intelectual (*i.e.* patenteável = conteúdo inventivo);
- Acessível sinteticamente em custos aceitáveis (*scale-up*);
- Tem aplicação médica segura & inovadora (?);

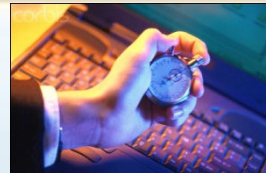
- ... as propriedades moleculares dos fármacos são objeto do estudo da **Química Medicinal**



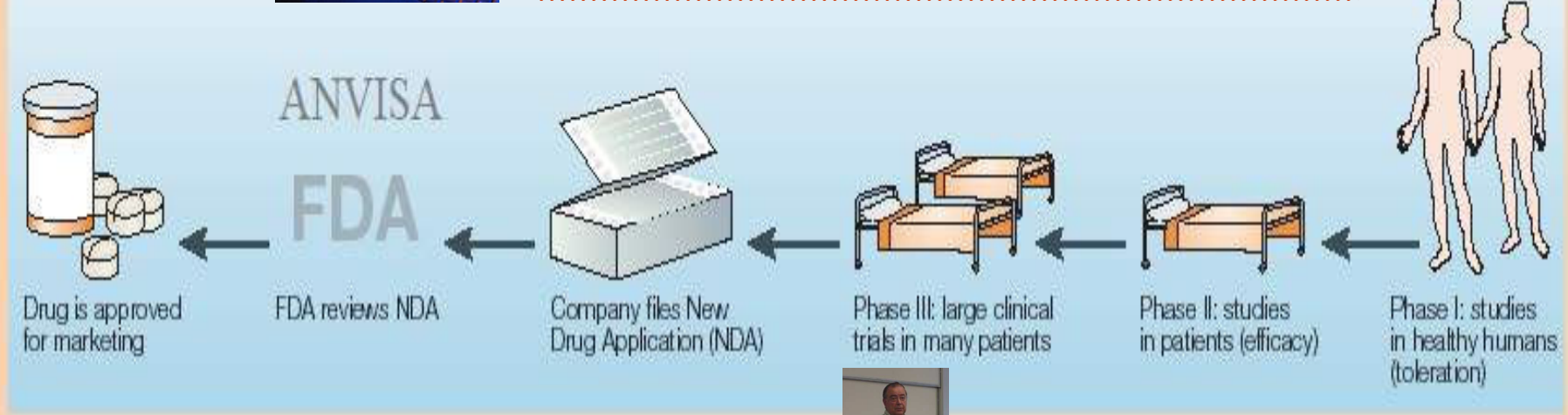
O processo da descoberta é complexo...



Clinical studies

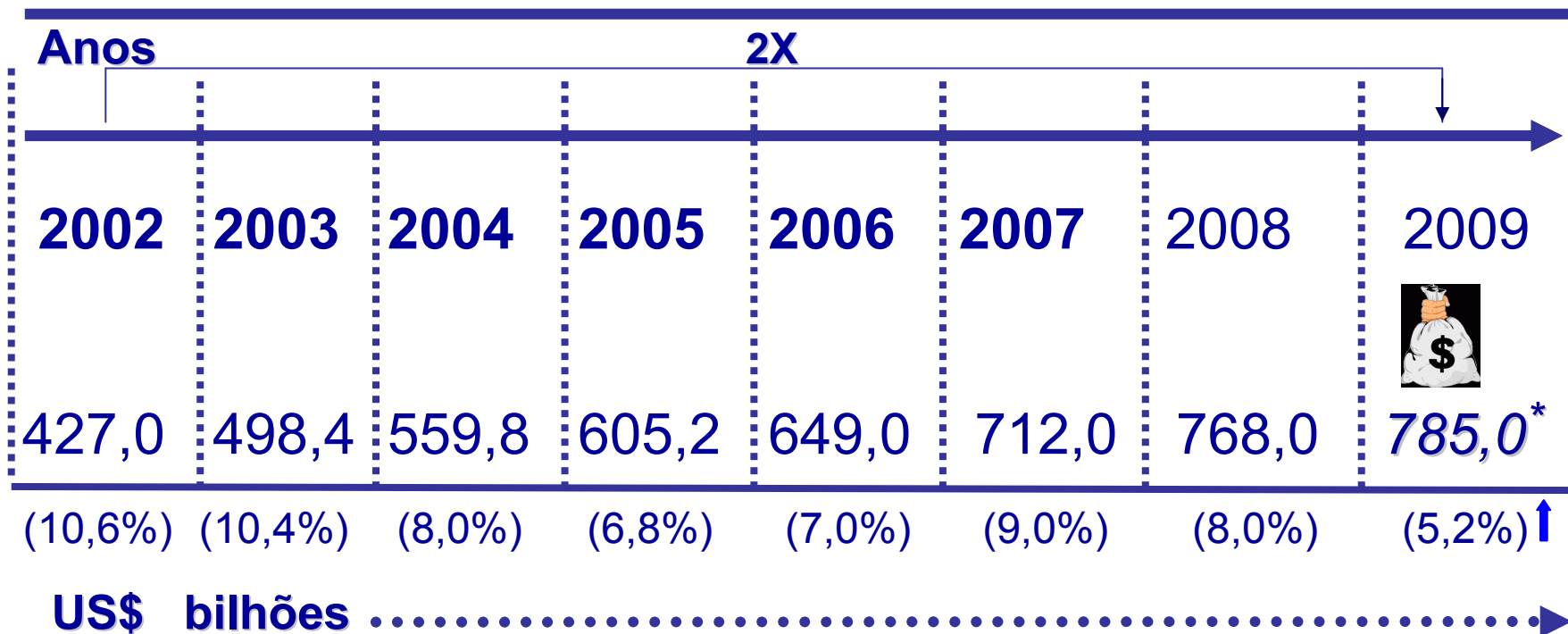


O processo da descoberta de novos fármacos



JA Lombardino & JA Lowe III, Nature Rev. Drug Disc. 2004, 3, 853

Mercado Farmacêutico Mundial



América Latina:

Brasil: 1,6% (10º lugar) = US\$ 11,6 bilhões

Top-10: US\$ 561,9 bilhões (USA: US\$ 300 bilhões = 40%; Jp, Fr, Al.)



*Fonte: SJ Ainsworth *C&EN*, Dec. 07, p.13, 2009

Principais classes terapêuticas:

oncológicos (6,9%)

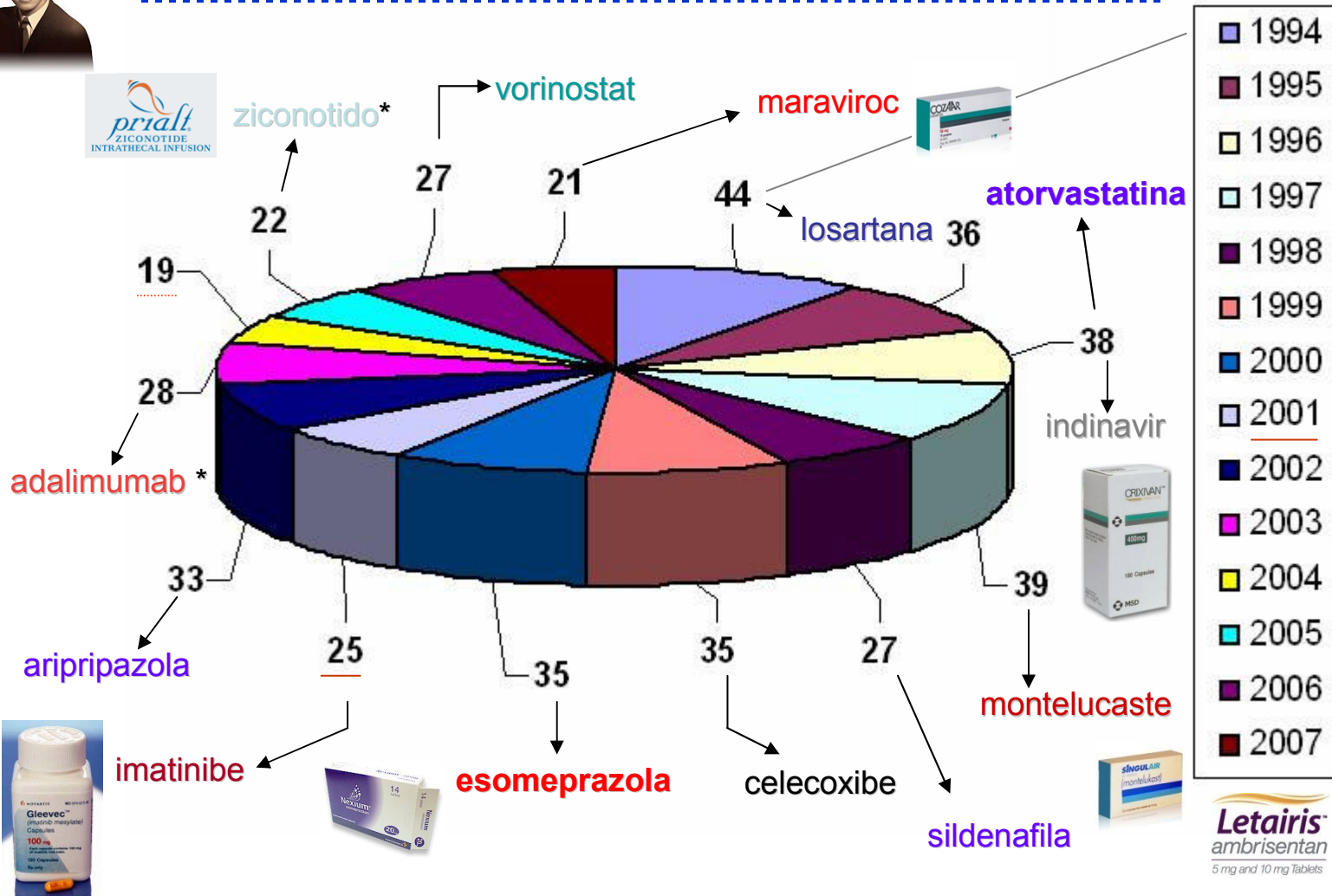
& anti-lipêmicos (4,7%)

2010-2013: osteoporose, DRC



Novos fármacos lançados

1994 - 2007

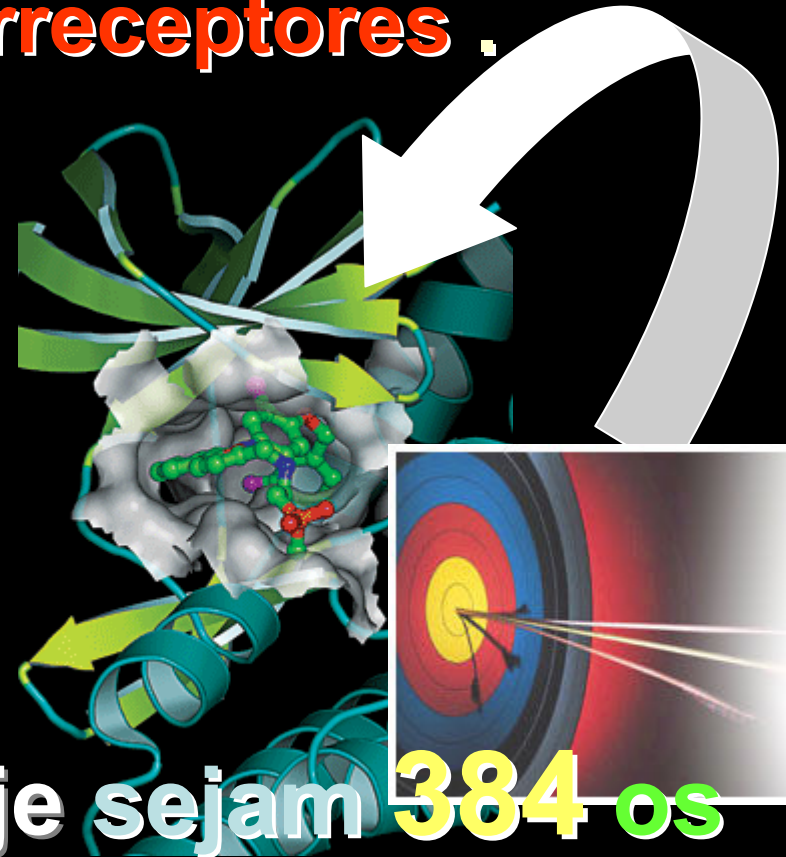
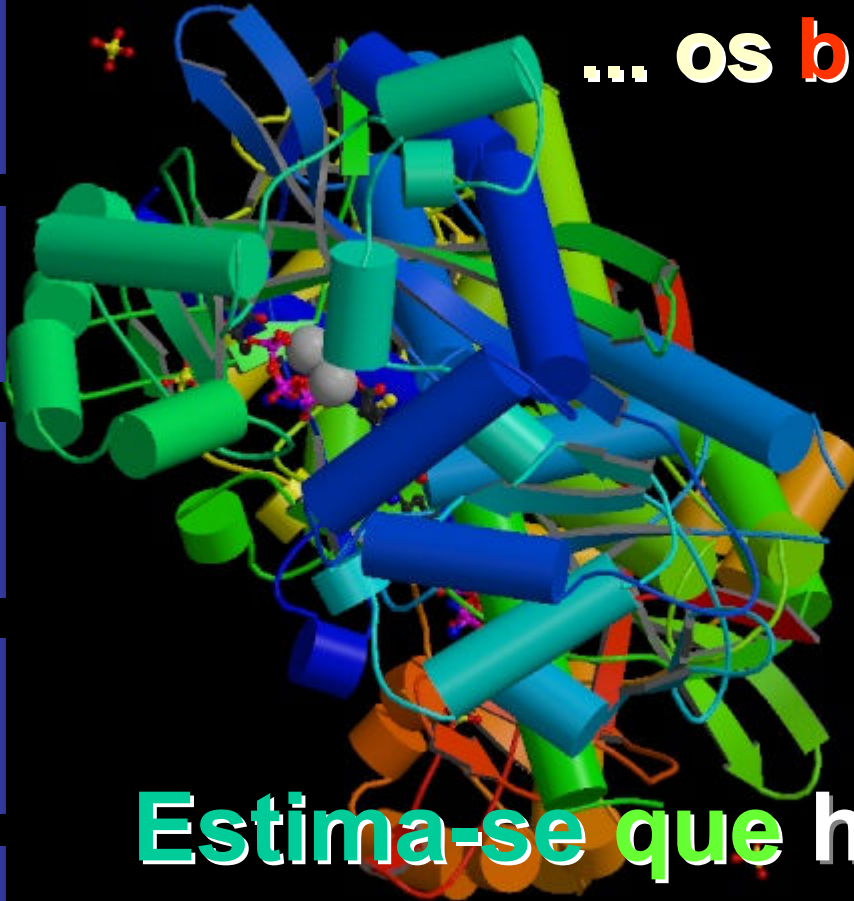


O mercado brasileiro, em 2009, foi de US\$12 bilhões



Os fármacos atuam em alvos terapêuticos...

... os **bioreceptores** .



Estima-se que hoje sejam **384** os bioreceptores envolvidos na resposta terapêutica de todos os fármacos contemporâneos.



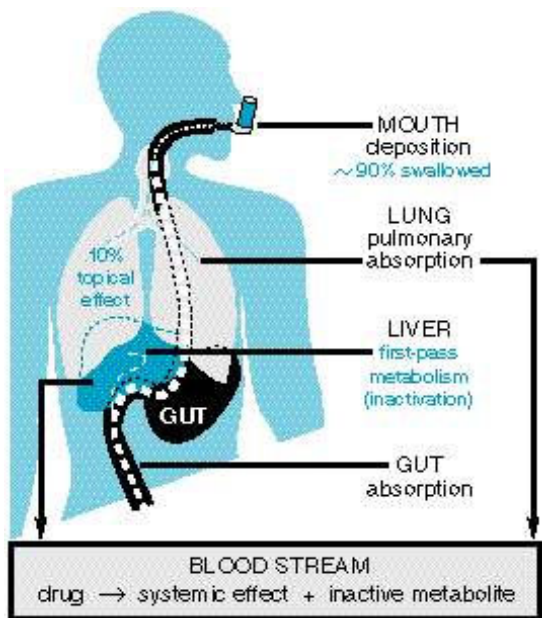
As fases da ação dos fármacos....

Fase farmacocinética

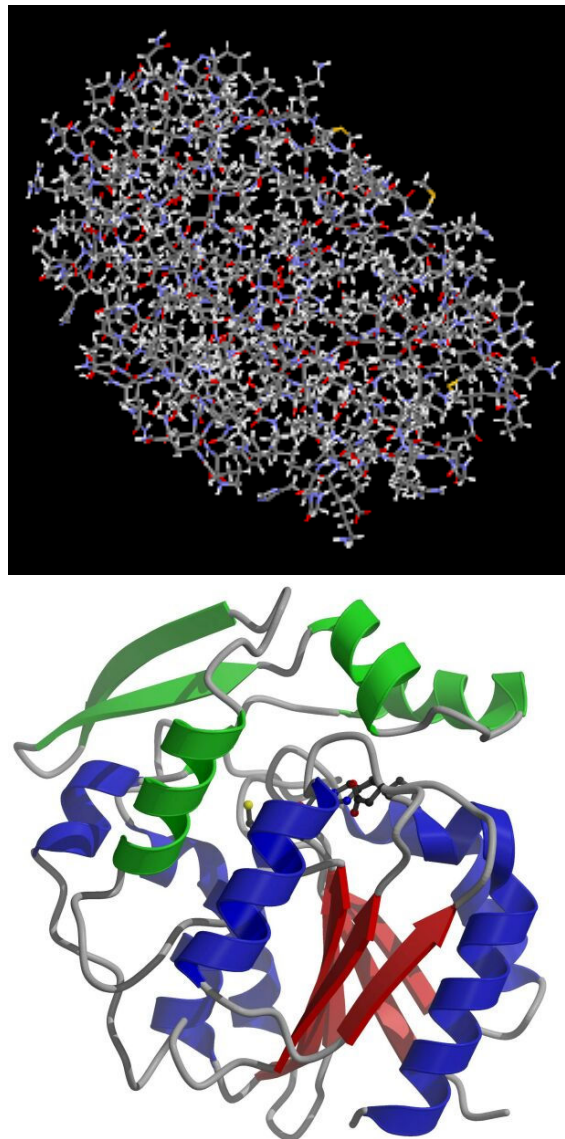
(PK)



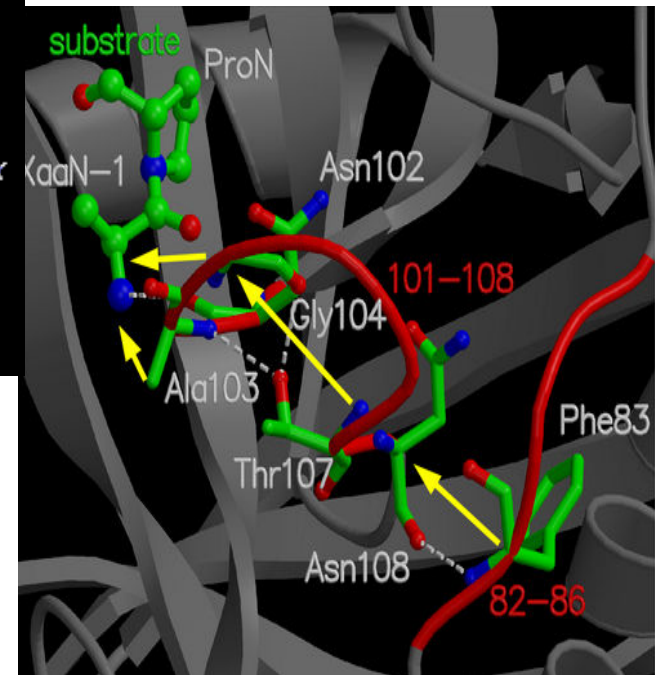
Posologia



Biofase



Biorreceptor

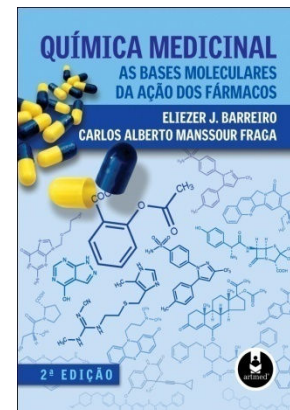


Efeito terapêutico



Fase farmacodinâmica

(PD)



***As razões moleculares
da ação dos fármacos***

**Química
Medicinal**





Emil Fischer

1852-1919

1902

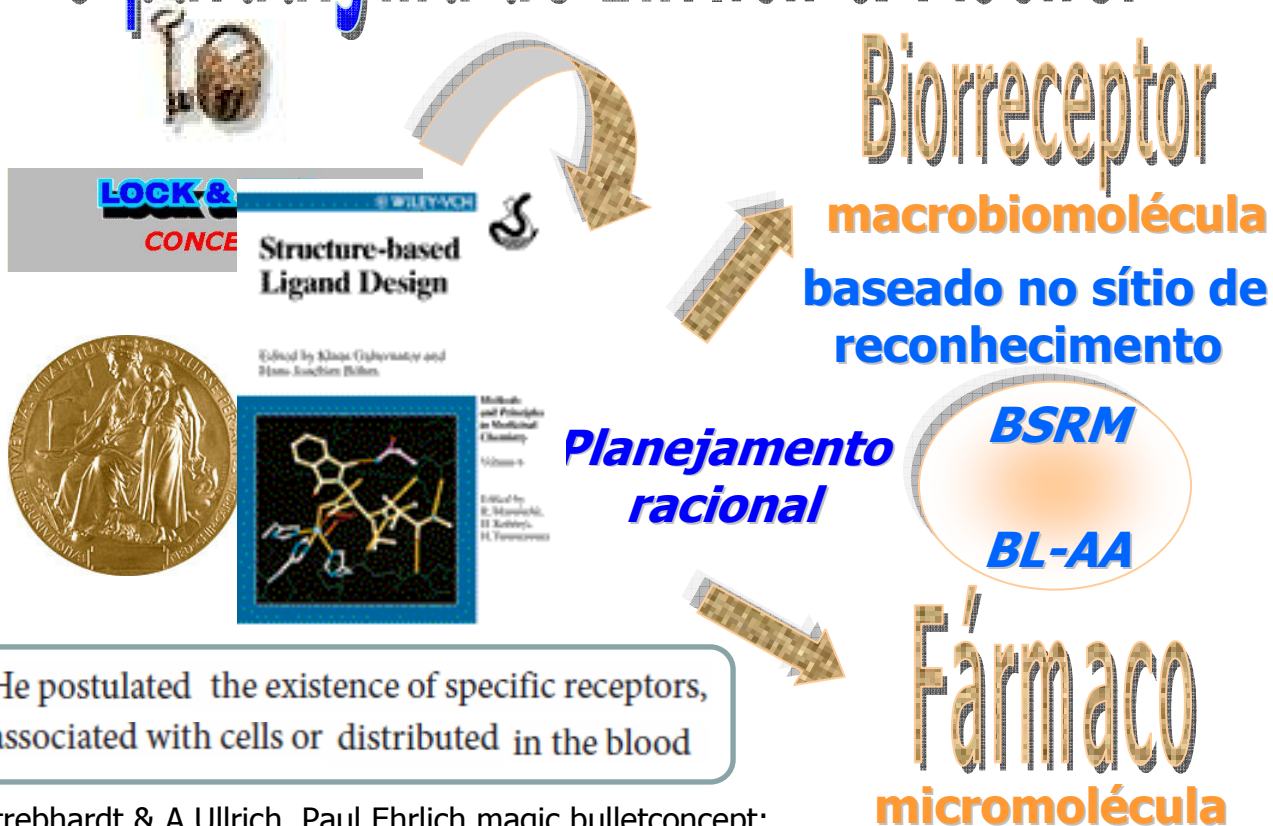


Paul Ehrlich

1854-1915

1908

O paradigma de Ehrlich & Fischer



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

K 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

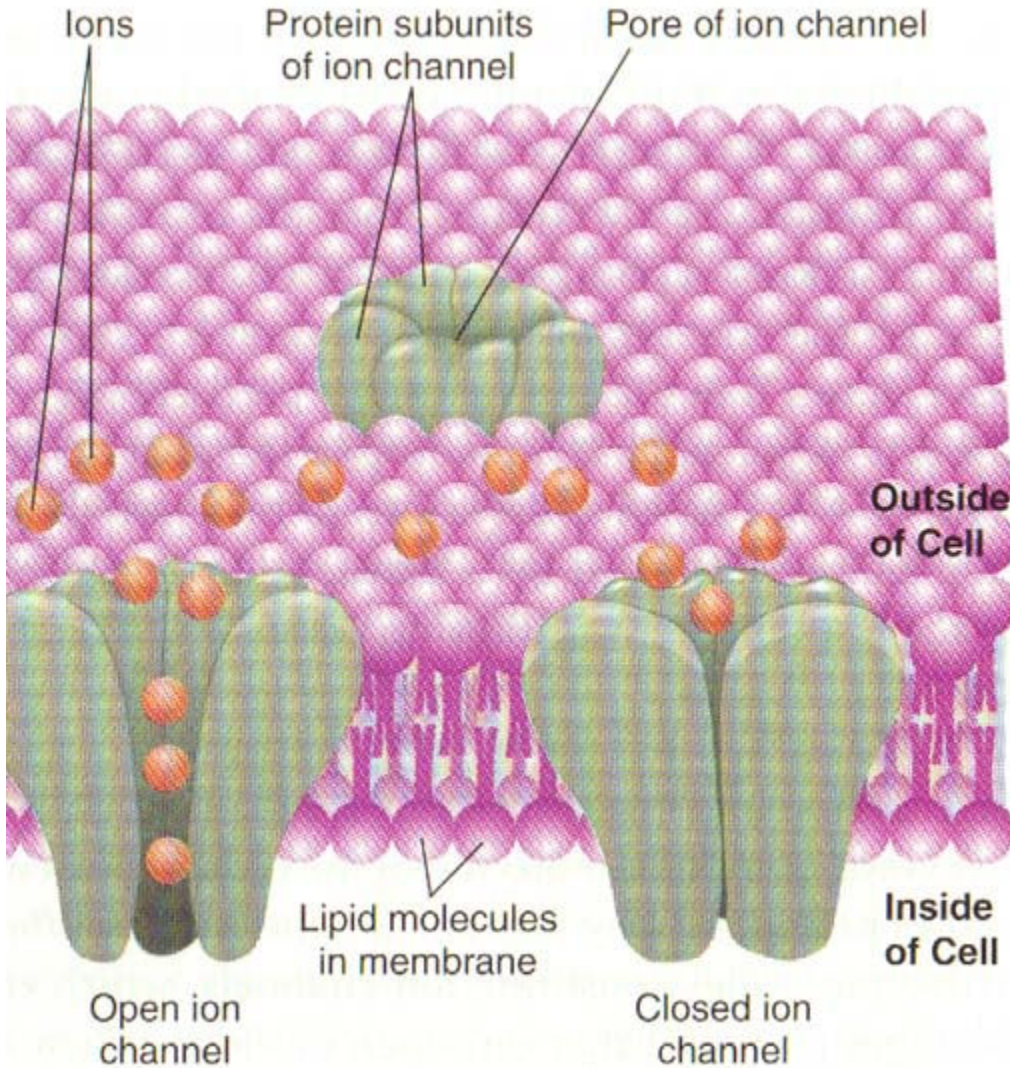


Physiologic
A abordagem
approach
fisiológica

baseado no ligante / análogo-ativo

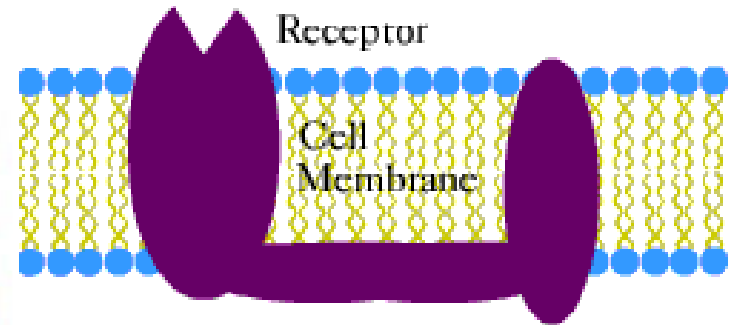


Biorreceptores



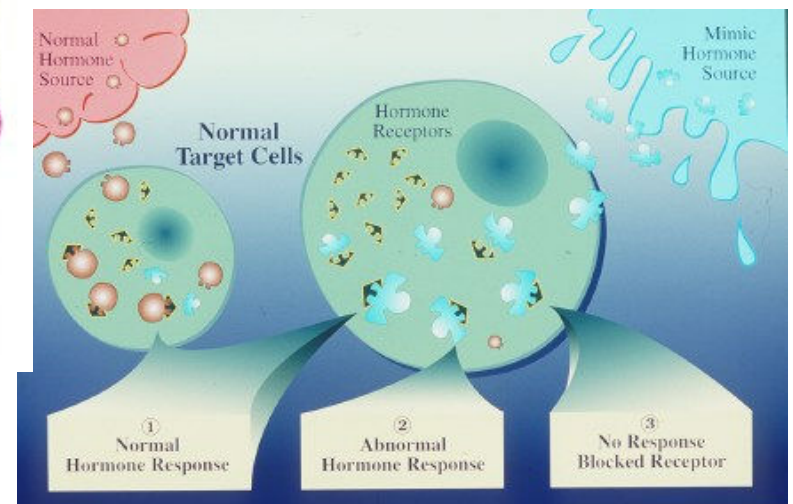
Canais iônicos

Transmembrânicos



Membrânicos

Intracelulares





Modelo Chave-Fechadura

Enzyme Catalysis

