Aspectos do
Planejamento de Fármacos

UNIGRAN, Centro Universitário da Grande Dourados, MS
13 e 14 de novembro de 2013

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

U F R J

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
de Fármacos e Medicamentos
INCT-INOFAR

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Química Farmacêutica

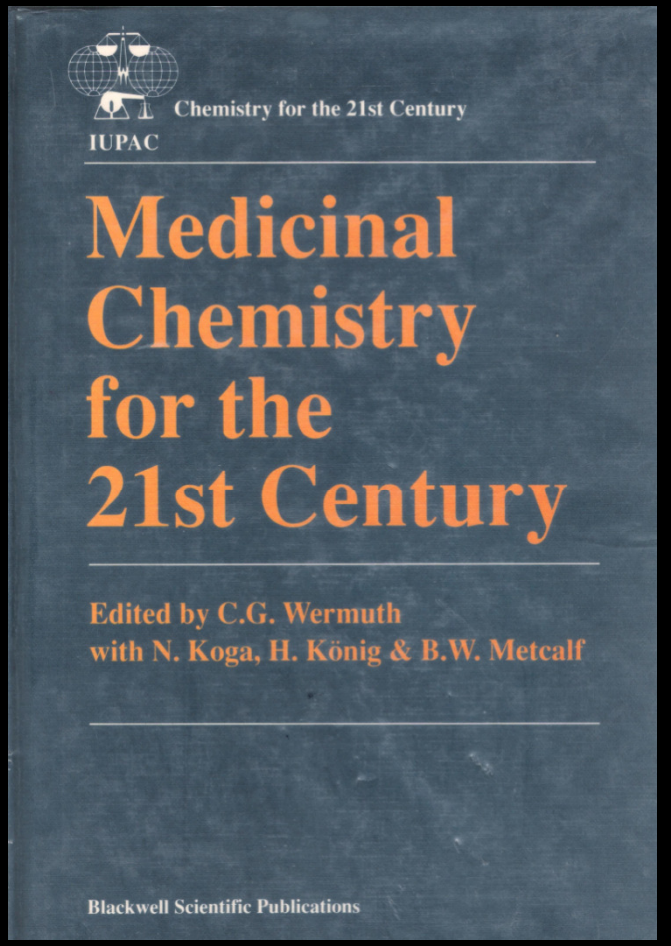
Definição

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

Universidade Federal do Rio de Janeiro

A Química Medicinal

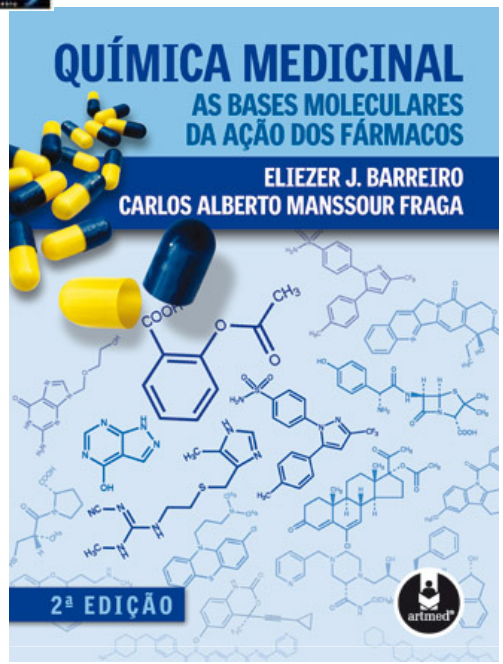
Século 21
Siglo 21
21st Century
Siécle 21



Segundo paradigma da *QuimMed*

UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Química Medicinal

Carlos M R Sant'Anna
Quim Nova ***2002***, *26*, 505-512
GLOSSÁRIO DE TERMOS USADOS NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

Lídia M. Lima
Quim. Nova ***2007***, *30*, 1456-1468
QUÍMICA MEDICINAL MODERNA: DESAFIOS E CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA.

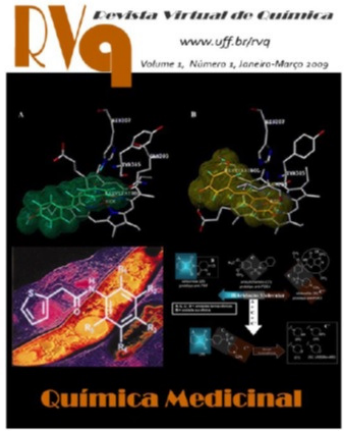
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Base teórica

www.scielo.br

SciELO

R. S.Bastos, B. V. Silva, A. C. Pinto,
Rev. Virtual Quim., ***2009,*** *1, 67-86.*
A QUÍMICA MEDICINAL BRASILEIRA DE 1998 A 2008 NOS PERIÓDICOS JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS E EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Saúde

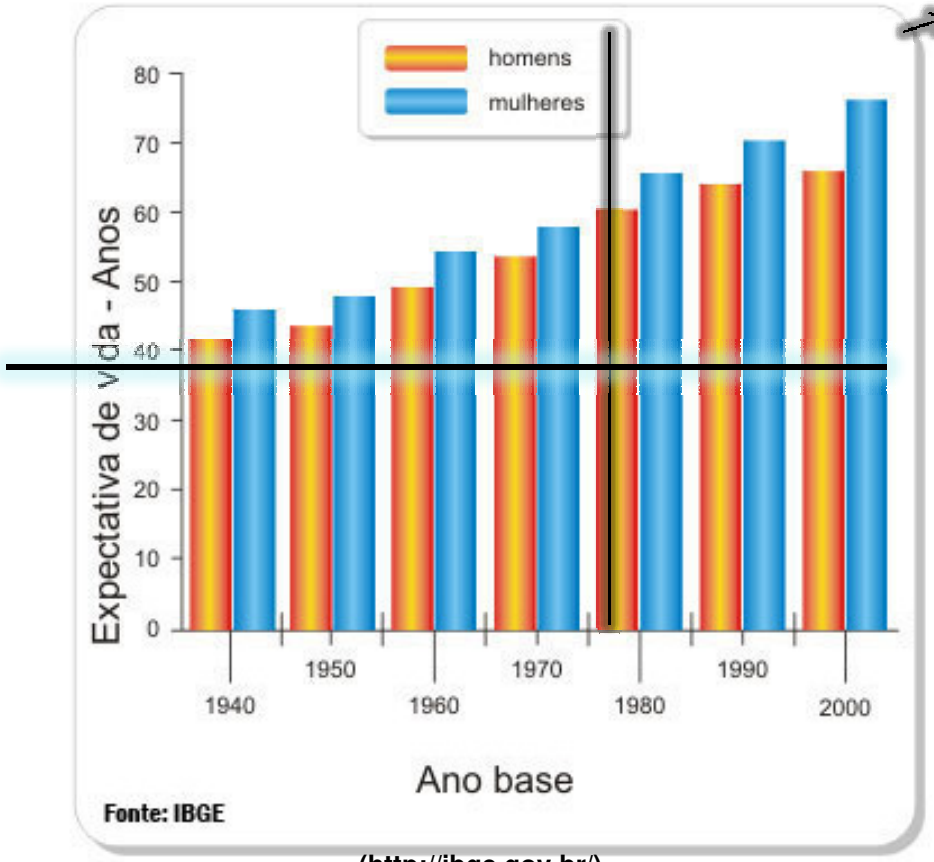
recuperar

preservar

promover

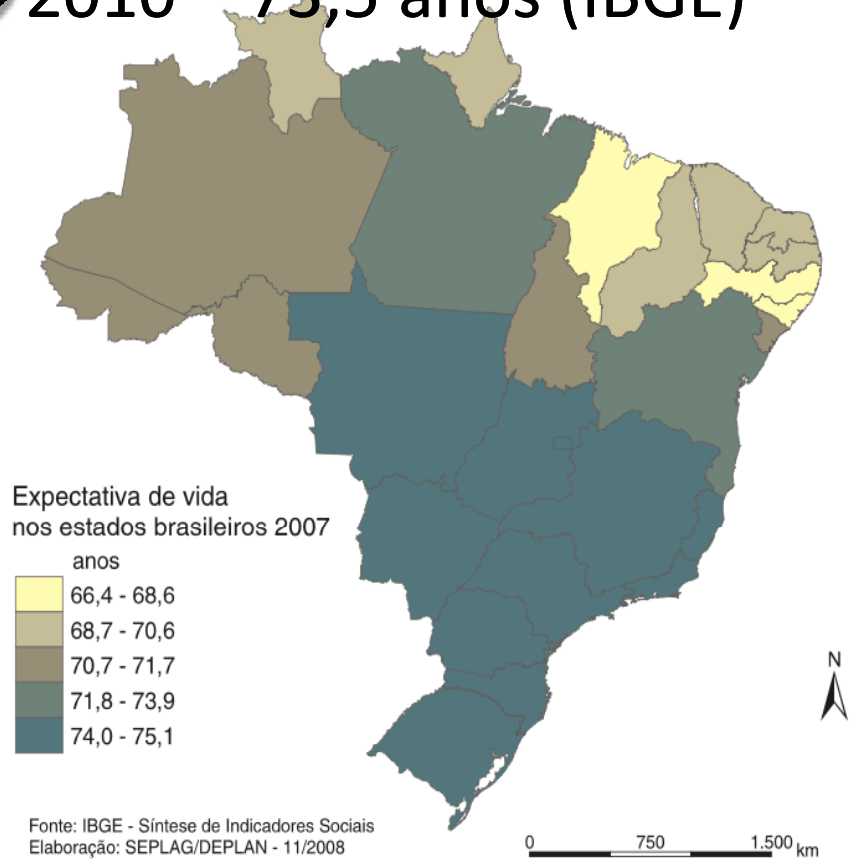
manter

Expectativa de vida



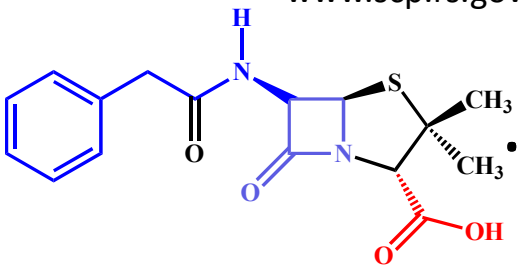
(http://ibge.gov.br/)

→ 2010 – 73,5 anos (IBGE)



www.scp.rs.gov.br/uploads/Expect_Brasil_07p.gif

Os fármacos...



... salvam vidas !

penicillin G

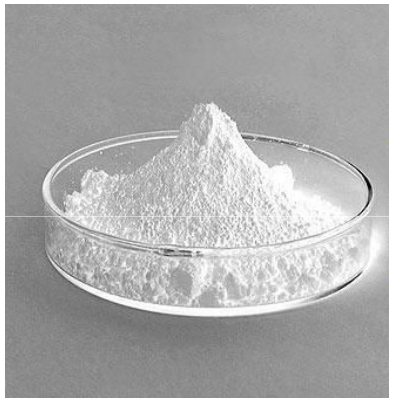
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fármaco…

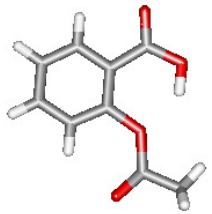
Formas Farmacêuticas

Farmoquímico

IFA



Pureza farmacopêica



Princípio ativo

IFA= insumo farmacêutico ativo

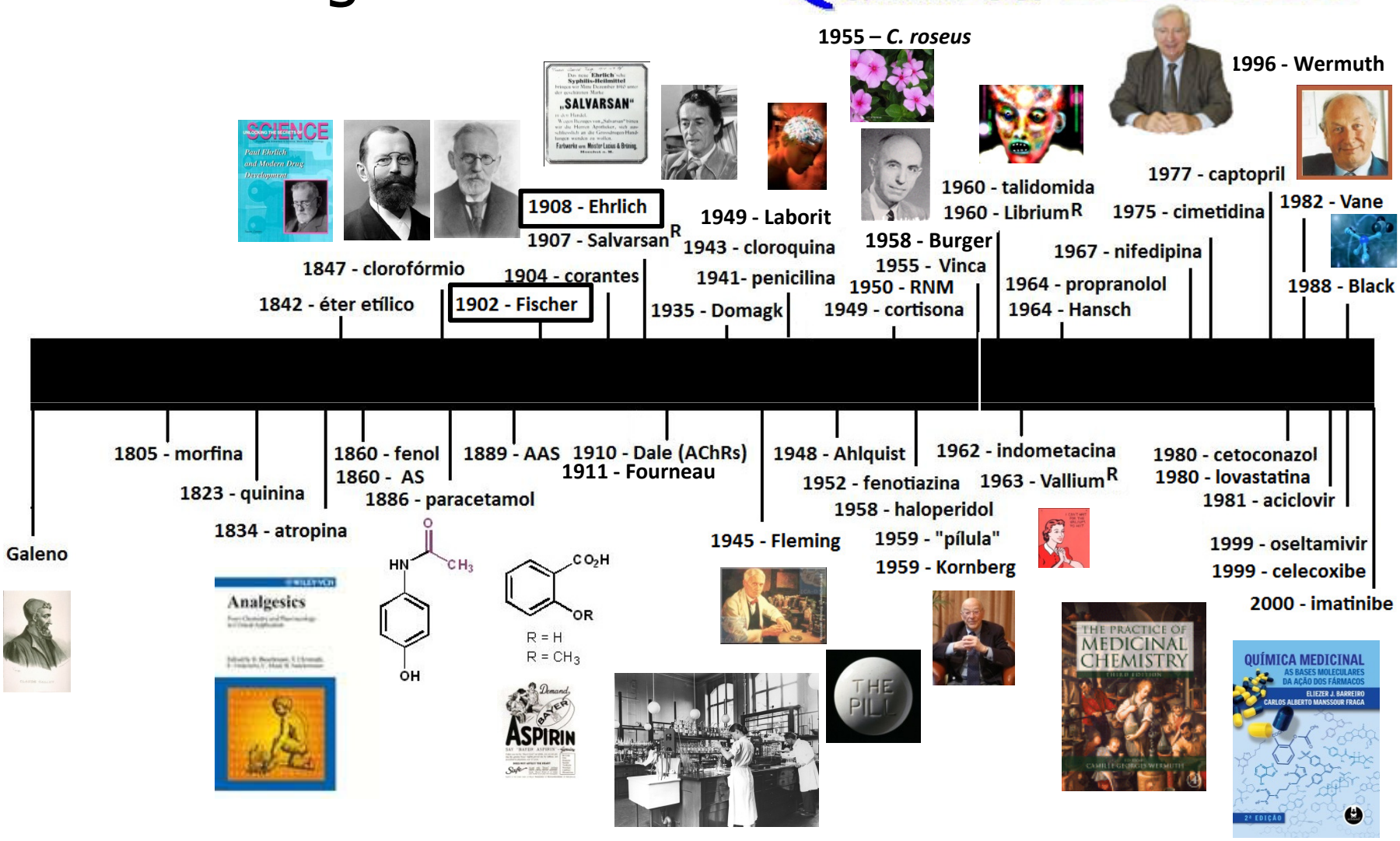
ácido acetilsalicílico

Tecnologia Farmacêutica

…. & medicamento.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

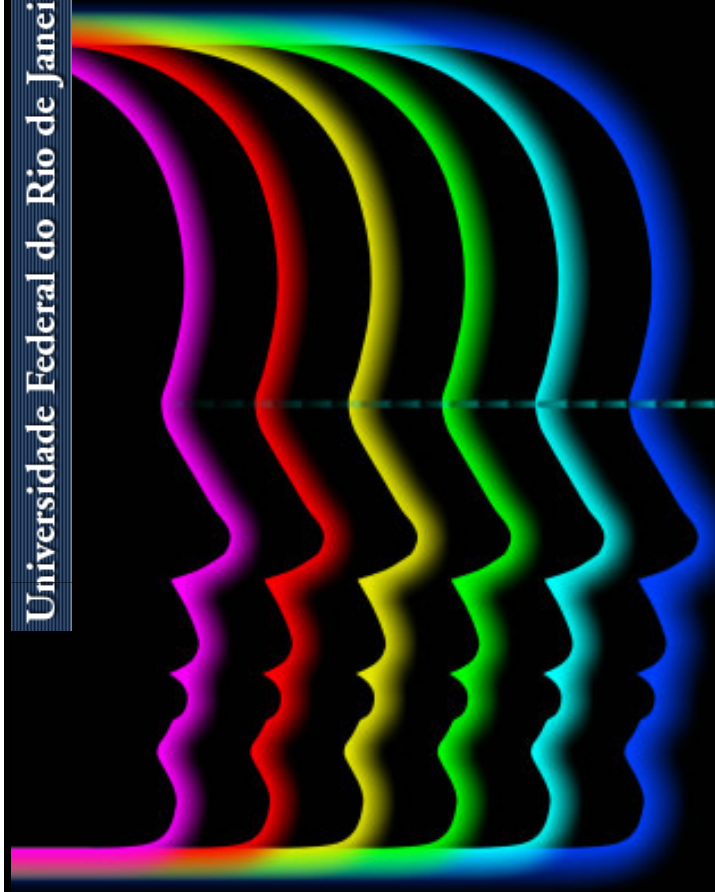
Cronologia histórica da Química Medicinal



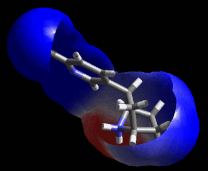
http://ejb-eliezer.blogspot.com

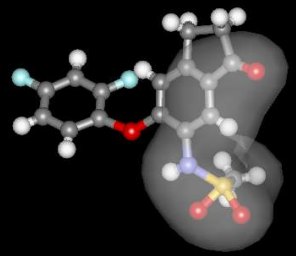
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Atualmente, os novos fármacos, capazes de atuarem em **qualquer alvo-terapêutico**, são *descobertos/inventados* por planejamento racional.





Química Medicinal

EJ Barreiro, CAM Fraga, ALP Miranda, Estratégias em Química Medicinal para o Planejamento de Fármacos, *Braz. J. Pharm. Sc., 37*, 269-292 (2001).

O início ...

Antoine Laurent de Juisseau
1748-1832

Os vegetais e sua "*ordem admirável*"

1811

Farmacognosia

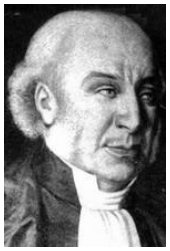
1789

François Magendie
1783-1855

Formulaire
1827
Fisiologia experimental

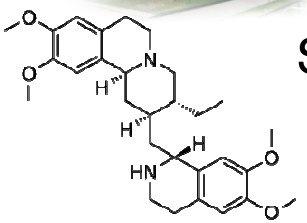
Farmacologia

Pierre-Jean Robiquet
1780-1840



Joseph B Caventou
1795-1877

Pierre Joseph Pelletier
1788-1842



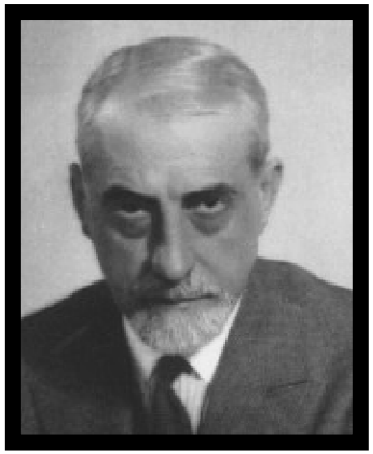
Substâncias puras

Fitoquímica

é uma ciência multidisciplinar que contempla o estudo das propriedades físicas, químicas, bioquímicas e biológicas dos fármacos ou dos fármacos potenciais de origem natural assim como busca novos fármacos a partir de fontes naturais (Soc. Bras. Farmacognosia)

O berço da Química Medicinal

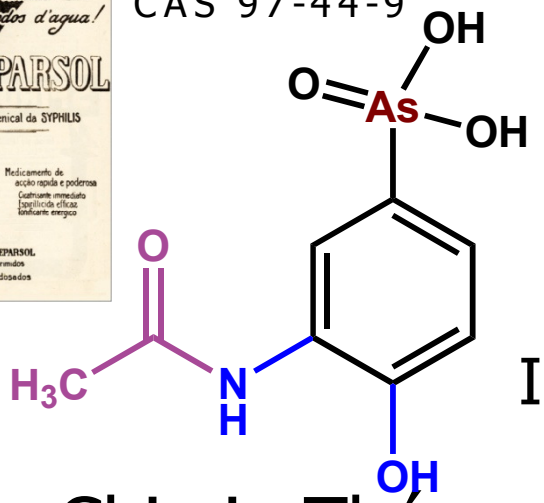
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Ernest Fourneau
1872-1949

Stovarsol

CAS 97-44-9

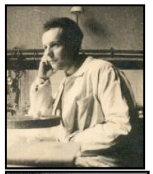


Institut Pasteur (1887)

1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Diretor: Emile Roux

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



Daniel Bovet
1907-1992 *

*Farmacêutico suiço
Doutor *h.c.* UFRJ

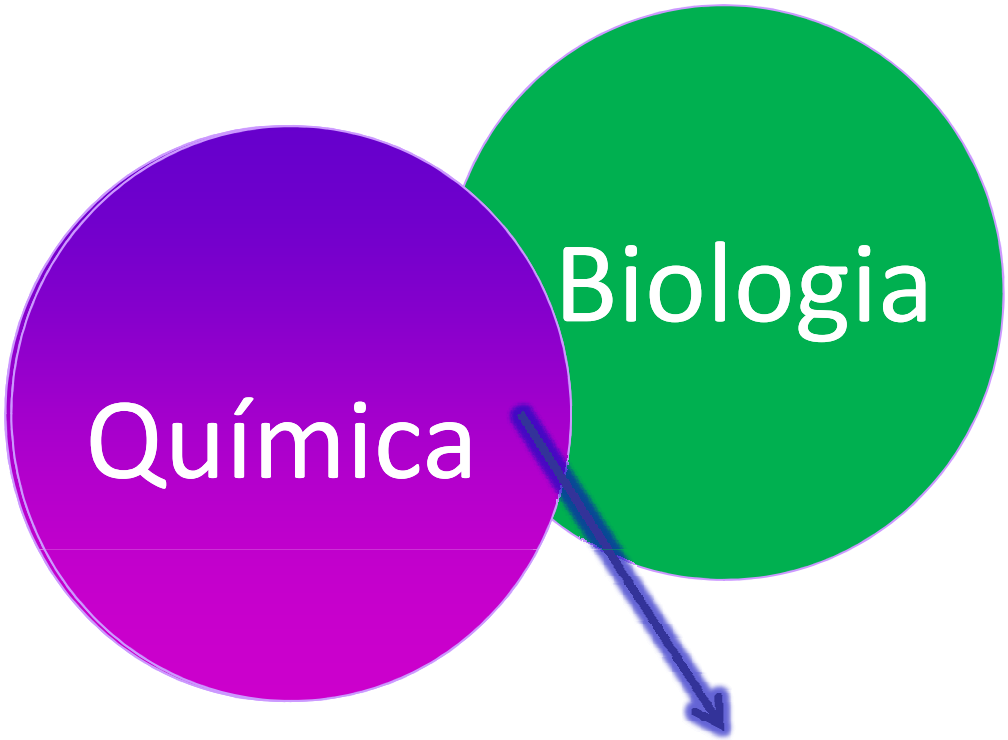
Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina 1957

Sulfonamidas, anti-histamínicos.

Curare: SAR

J-P Fourneau, « Ernest Fourneau foundateur de la Chimie Pharmaceutique française », *Revue de l´Histoire de la Pharmacie*, t.XXXIV, nº 275, 335-355

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Medicamentos

Fármaco

O processo da invenção de fármacos …

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Interdisciplinar

Complexo

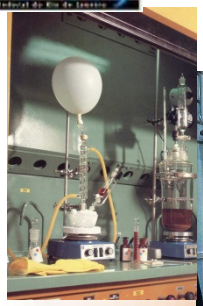
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ficamos assim...

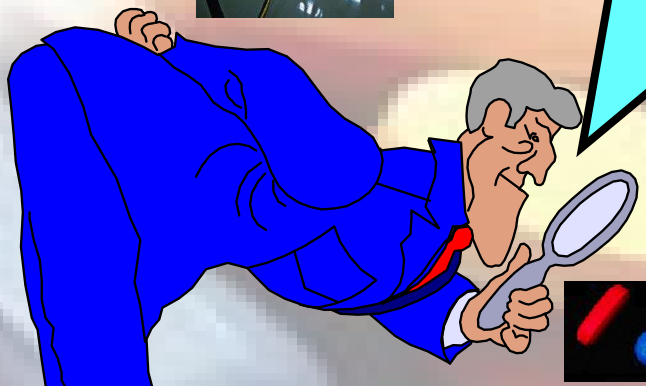
UFRJ

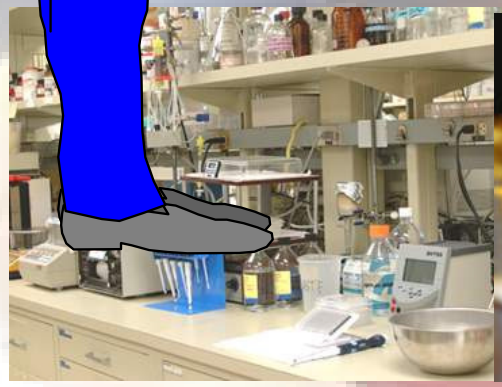
Universidade Federal do Rio de Janeiro

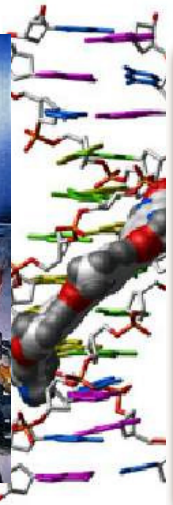
Química Medicinal



Como se descobrem os fármacos ?



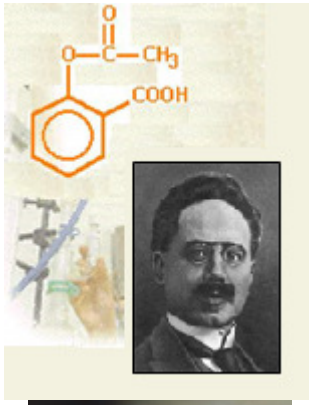


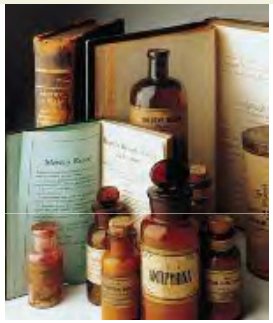


Química Medicinal

Cronologia da descoberta de fármacos

Universidade Federal do Rio de Janeiro

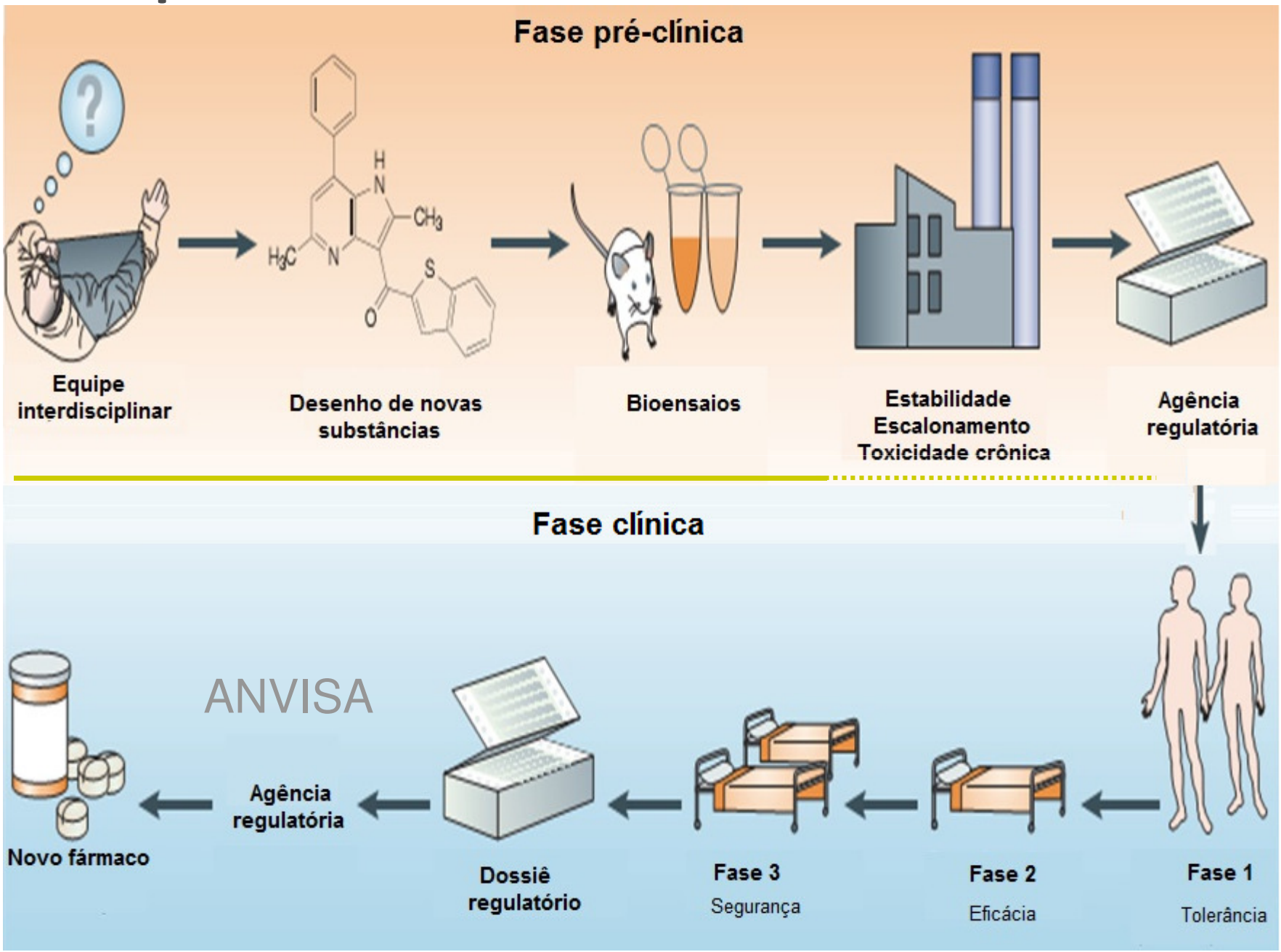


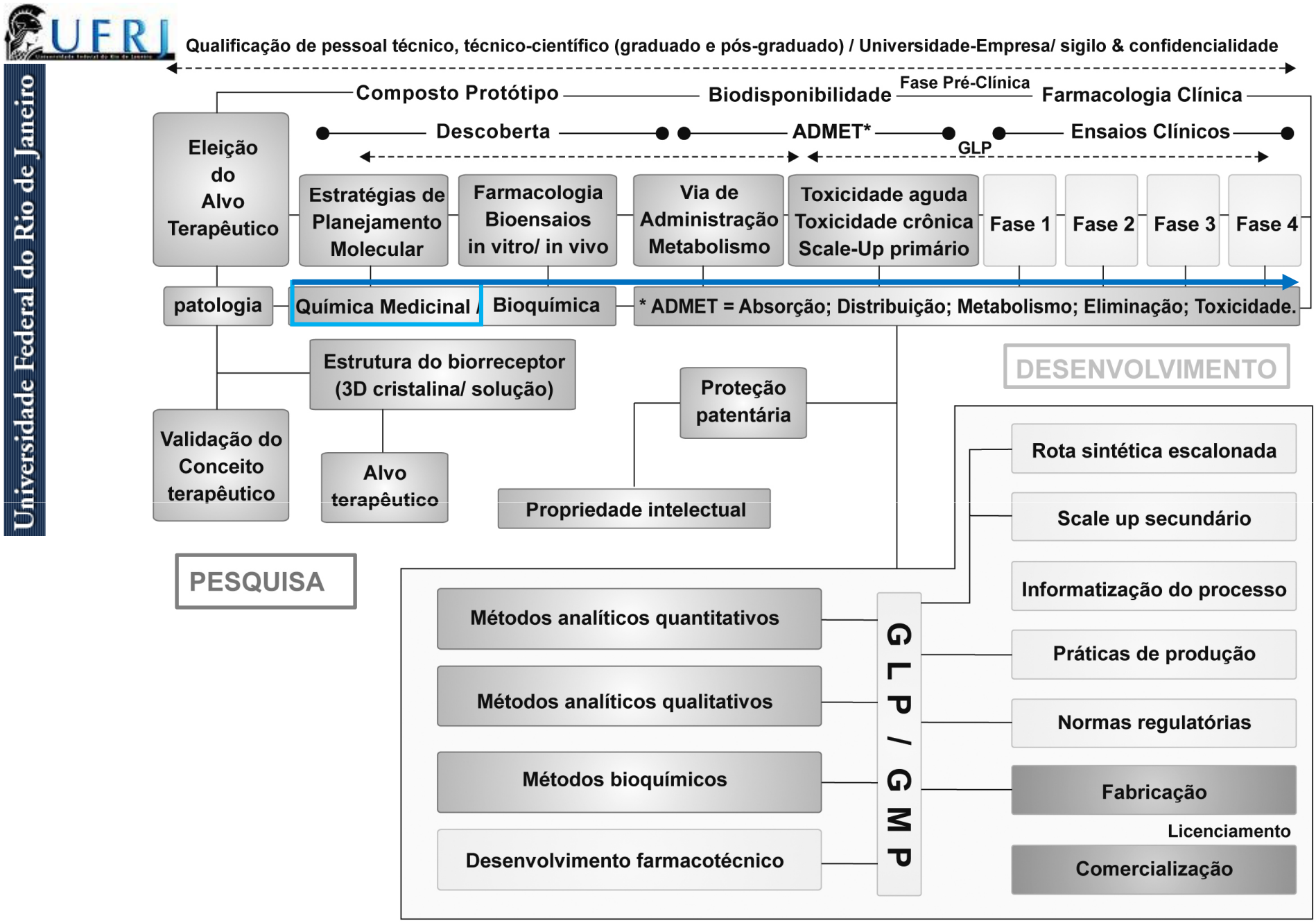


AAS *	1889	1989	ozagrel mifepristona
barbitúricos	1923	1990	salmeterol, amlodipina
cloroquina	1934	1991	alpidem, paroxetina
sulfonamidas	1935	1992	paclitaxel
penicilina	1942	1993	tacrina, fanciclovir
nitrofurano	1952	1994	irinotecan, pimobendano
progesterona	1953	1995	indinavir, losartano
talidomida	1954	1996	docetaxel, atorvastatina
haloperidol	1958	1996	zileuton, olanzapina
verapamil	1962	1997	zafirlukast, montelukast
indometacina	1963	1998	*infliximabe* sildenafila efavirenz
propranolol	1964	1999	celecoxibe orlistate
salbutamol	1968	2000	galantamina *rofecoxibe*
prostaglandinas	1970	2001	imatinibe *rosiglitazona*
oxamniquina	1970	2002	voriconazola, etoricoxibe
cimetidina nifedipina	1975	2003	gefitinibe, aripiprazola
atenolol	1976	2004	rosuvastatina,
captopril	1977	2005	pregabalina, Caduet^{R}
tamoxifeno	1978	2006	risperidona, erlotinibe
praziquantel	1979	2007	maraviroc, ambrisentam
oxicams	1980	2008	etravirina
ranitidina aciclovir	1981	2009	pivastatina
mefloquina misoprostol	1985	2010	fingolimod
fluoxetina ciprofloxacina	1986	2011	boceprevir, crizotinibe
lovastatina zidovudina	1987	2012	apixaban, tofacitinibe
cetirizina, enalapril	1988		

O processo da descoberta de novo fármaco

Universidade Federal do Rio de Janeiro




UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Qualificação de pessoal técnico, técnico-científico (graduado e pós-graduado) / Universidade-Empresa/ sigilo & confidencialidade
Composto Protótipo
Biodisponibilidade
Fase Pré-Clínica
Farmacologia Clínica
Descoberta
ADMET*
GLP
Ensaios Clínicos
Eleição do Alvo Terapêutico
Estratégias de Planejamento Molecular
Farmacologia Bioensaios in vitro/ in vivo
Via de Administração Metabolismo
Toxicidade aguda Toxicidade crônica Scale-Up primário
Fase 1
Fase 2
Fase 3
Fase 4
patologia
Química Medicinal /
Bioquímica
* ADMET = Absorção; Distribuição; Metabolismo; Eliminação; Toxicidade.
Estrutura do biorreceptor (3D cristalina/ solução)
Proteção patentária
DESENVOLVIMENTO
Validação do Conceito terapêutico
Alvo terapêutico
Propriedade intelectual
PESQUISA
Rota sintética escalonada
Scale up secundário
Informatização do processo
Práticas de produção
Normas regulatórias
Fabricação
Licenciamento
Comercialização
Métodos analíticos quantitativos
Métodos analíticos qualitativos
Métodos bioquímicos
Desenvolvimento farmacotécnico
G L P / G M P

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Physiologic approach

A abordagem fisiológica

medschem

Química Medicinal → Planejamento de Fármacos

Químico Medicinal

* desenhar nova molécula reconhecida pelo alvo eleito;
* comprovar o reconhecimento molecular pelo alvo em bioensaios;
* assegurar este reconhecimento in vivo;
* validar o alvo eleito em termos terapêuticos;
* comprovar a atividade terapêutica da nova substância em posologia adequada;
* avaliar a seletividade pelo alvo eleito viz-à-viz outros similares;

LASSBio

A Química Medicinal tem três etapas críticas:

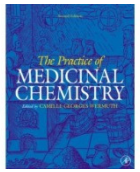
Universidade Federal do Rio de Janeiro

1 – Descoberta → esta etapa compreende a eleição do alvo terapêutico e a identificação de compostos-protótipos de novos fármacos, capazes de interagirem com o alvo eleito (AF / SBDD). Estas substâncias podem ser de origem natural, sintética e biotecnológica.

2-Otimização → consiste na melhoria das propriedades estruturais do composto-protótipo descoberto, visando maximizar potência e eficácia e minimizar a toxicidade. Nesta etapa a compreensão da relação existente entre a estrutura química e suas propriedades & atividades (SAR/SPR/STR) são necessárias à identificação das distintas contribuições farmacofóricas essencais ao conhecimento do mecanismo de ação a nível molecular (PD). Inclui a melhoria das propriedades farmacocinéticas (PK), *i.e.* ADME, determinantes da biodisponibilidade oral.

3-Desenvolvimento → Nesta etapa, as PK do protótipo otimizado ifluenciam e determinam os estudos farmacotécnicos necessários à o do medicamento a partir do protótipo otimizado, *i.e.* o fá

Wermuth, C G, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2nd Ed. (**2003**), Academic Press

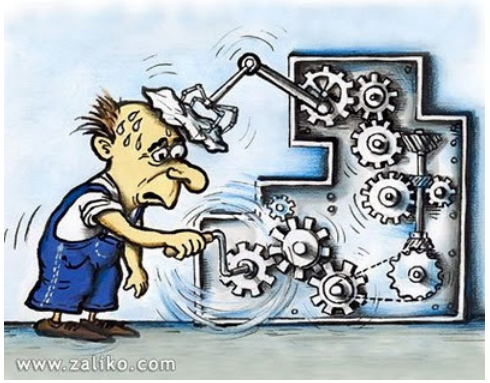


Universidade Federal do Rio de Janeiro

Descoberta

(Descobrir)

ato ou efeito de descobrir (algo), retirando-lhe a proteção, a cobertura, a capa ou invólucro que cobre, esconde; descobrimento;



(Inventar)

criação de algo através do conhecimento científico, técnico; coisa inventada; invento;

Invenção

Uma descoberta marcante...

Ernest Duchesne
(1874 – 1912)

1896 - Médico na *Ecole du Service de Santé Militaire de Lyon,* com tese intitulada *"Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes: antagonisme entre les moisissures et les microbes",* 1897

Penicillium glaucum

Howard Florey (1898 – 1968)

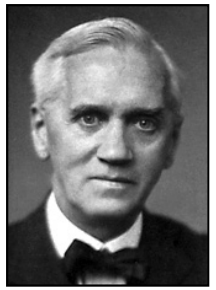
Ernst B Chain (1906 – 1979)

1939 – Un Oxford equipe envolvida nos estudos de substâncias anti-bacterianas de fungos
Prêmio Nobel de Medicina em 1945

Norman G Heatley
(1911 – 2004)

Andrew J Moyer
(1899 – 1959)

1928 - St. Mary's Hospital em King Cross, Londres
Prêmio Nobel de Medicina em 1945



Alexander Fleming
(1881 – 1955)

1942 – Un Oxford elucida a estrutura por difração de raios-X
Prêmio Nobel de Química em 1964

Dorothy C Hodgkin
(1910 – 1995)

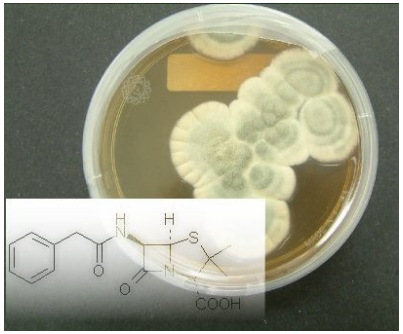
1941 – Microbiologista norte-americano escalonou o crescimento de fungos.
Produção industrial da penicilina (1944)

John C Sheehan (1915 – 1992) – Síntese total da penicilina (MIT, 1957)

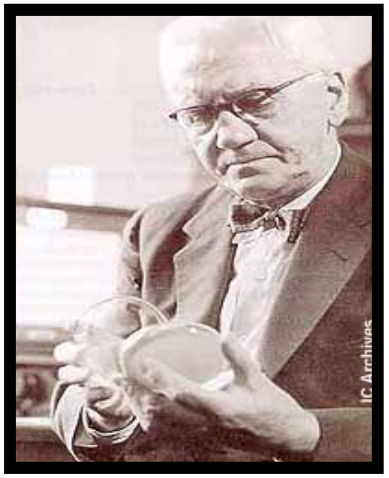
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Os fármacos

e o Nobel !

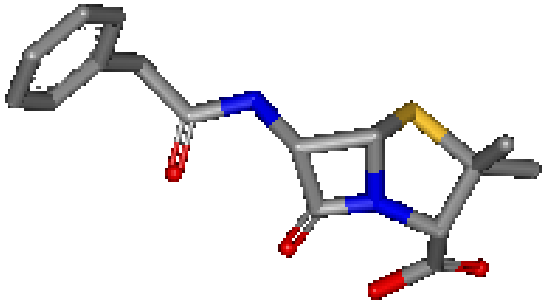


- **196 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Medicina (1901-2010)**



Alexander Fleming

1881-1955



Penicilina

Howard W. Florey

1898-1968

http://nobelprize.org

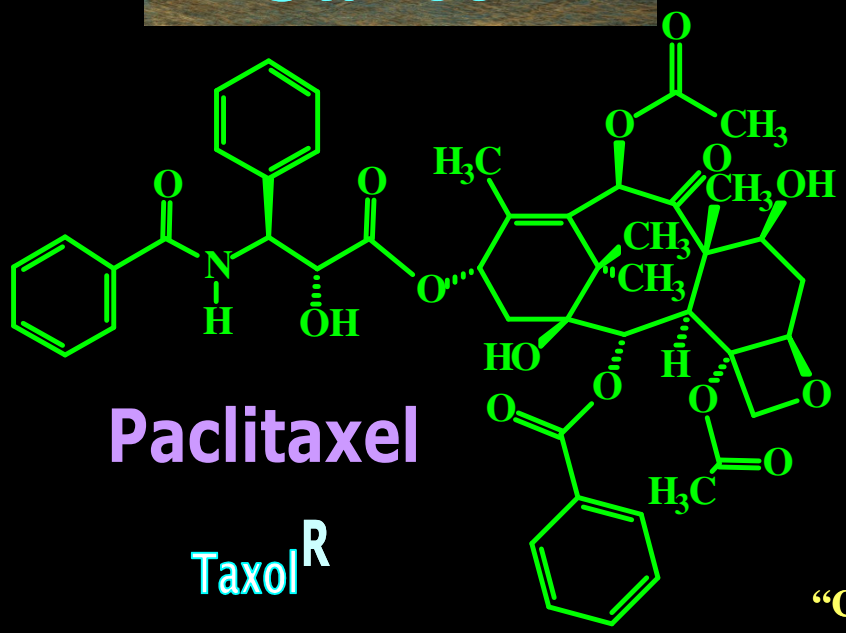
1945

Ernest B. Chain

1906-1979

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Câncer



Paclitaxel

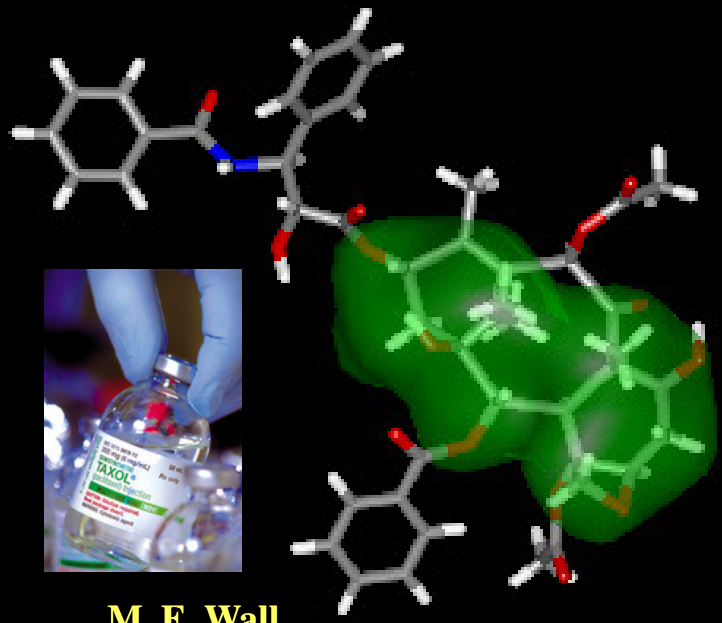
Taxol[R]

M. C. Wani *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2325

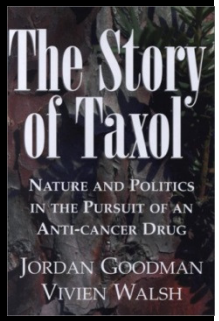
Res. Triangle Park, 1967

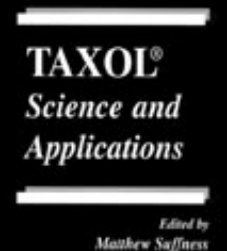
M. E. Wall & M. C. Wani

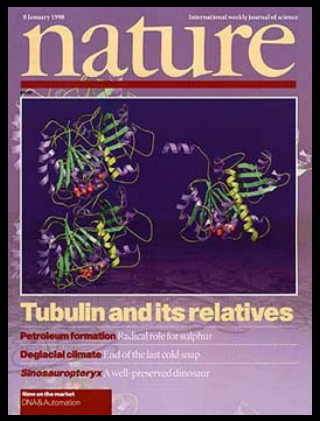
1996 - National Cancer Institute Award of Recognition

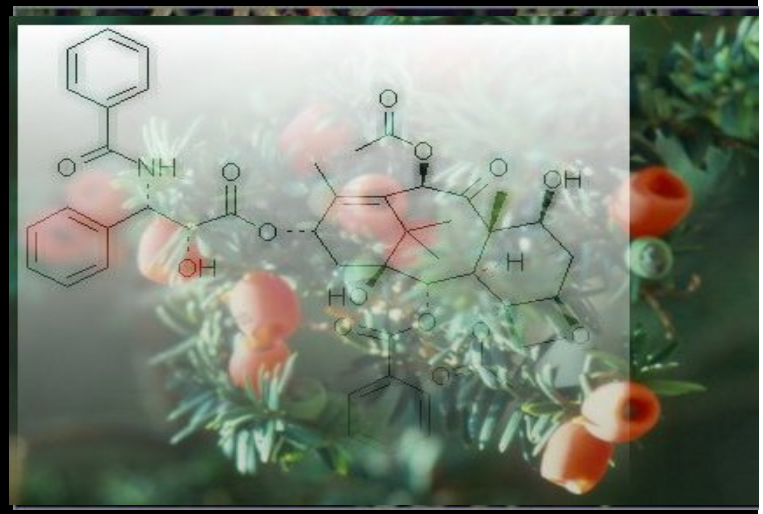


M. E. Wall,,
"Chronicles of Drug Discovery",
D. Lednicer, vol.3, ACS, 1993,
pp. 327-348









Taxus bacatta

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Am J Physiol 1948, 153, 586

Raymond Ahlquist (1914

A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS

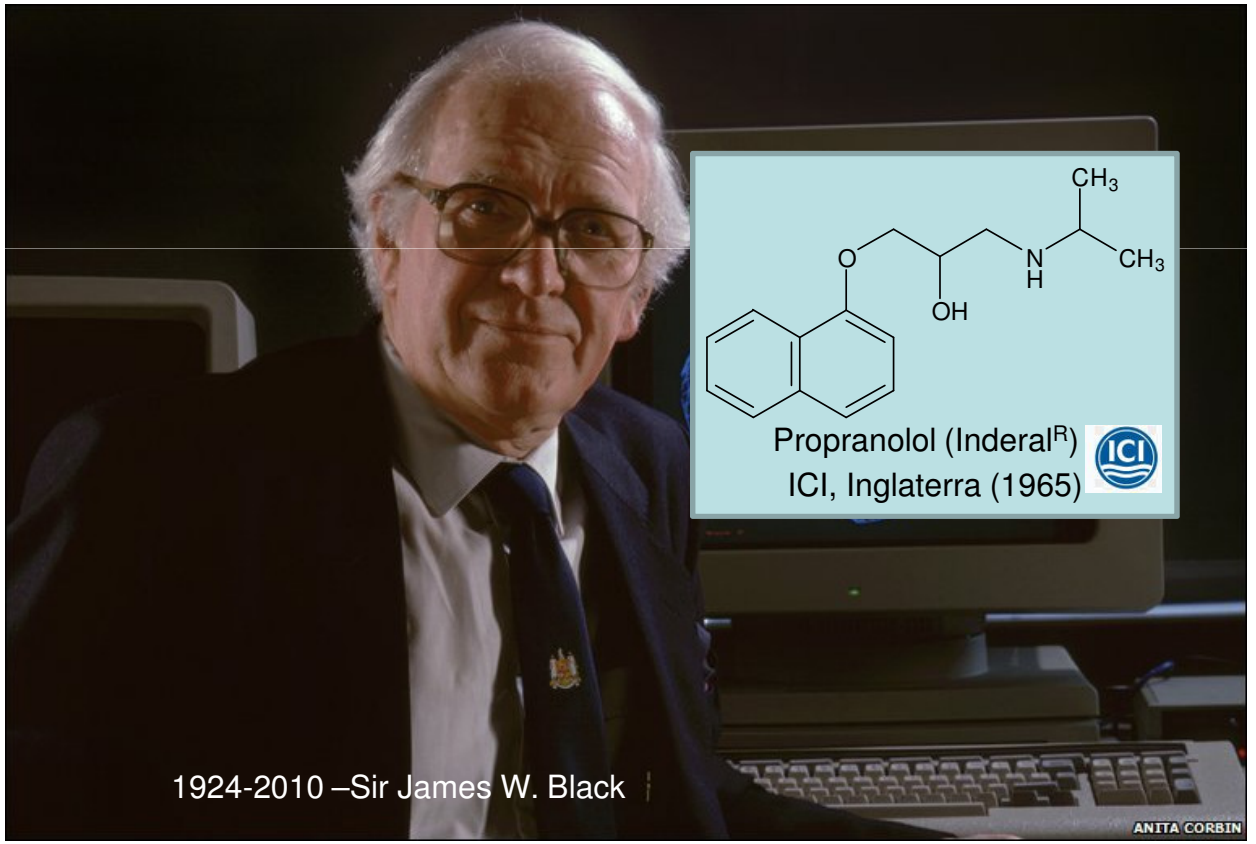
RAYMOND P. AHLQUIST

From the Department of Pharmacology, University of Georgia School of Medicine

AUGUSTA, GEORGIA

1905 – Henry Dale

Premio Nobel 1988



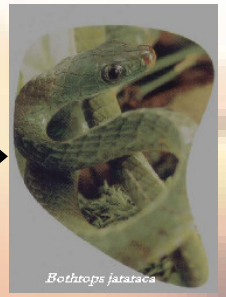
Propranolol (Inderal^{R})
ICI, Inglaterra (1965)

R Ganellin, W Duncan, Obituary James Black (1924-2010*), Nature* **2010**, *464*, 1292; CPPage, J Schaffhausen, NP Shankley, The scientific legacy of Sir James W. Black, *TiPS* **2011**, *32*, 181;

Universidade Federal do Rio de Janeiro

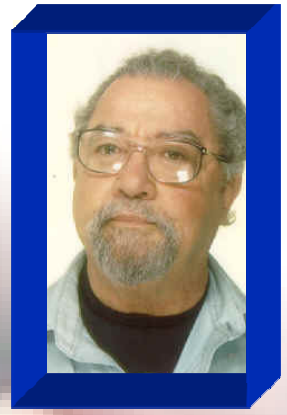
Inovação terapêutica

M. O. Rocha e Silva
1910-1983



jararacá

Fármacos Inteligentes

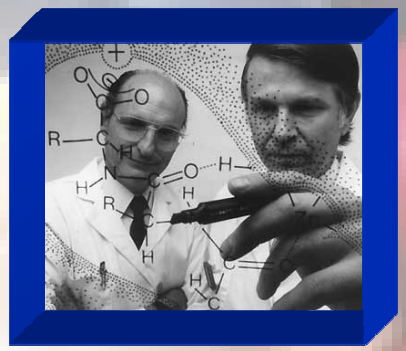


S. H. Ferreira
1934-

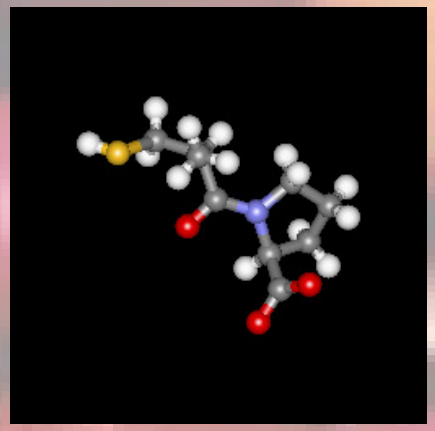
Bradicinina
(W. Beraldo, 1949)

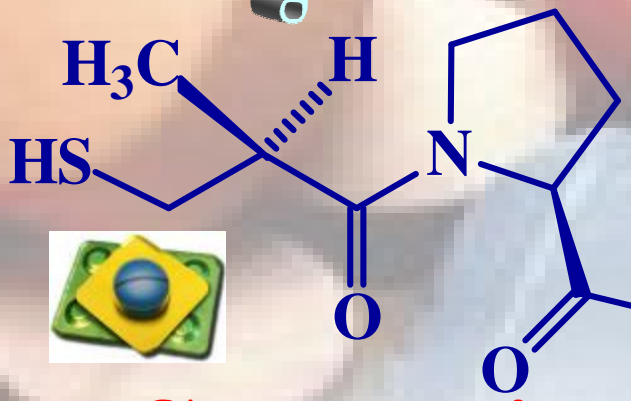
S.H. Ferreira, A Bradykinin-potentiating factor (BFP) present in the venon of *Bothrops jararaca, Brit. J. Pharmacol.* 1965, *24*, 163.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina



D. W. Cushman & M. A. Ondetti





Captopril

M. A. Ondetti, D. W. Cushman & B. Rubin, *Chronicles of Drug Discovery*, vol. 2, J.S. Bindra & D. Lednicer, Eds., Wiley, Nova Iorque, 1983, p. 1-32

Anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora

Nova classe de fármacos anti-hipertensivos

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Compound	Company	Target	Protease class
Captopril	Bristol-Myers Squibb	ACE	Metallo
Enalapril	Merck		
Lisinopril	AstraZeneca		
Trandolapril	Abbott		
Zofenopril	Menarini group		
Ramipril	Aventis		
Moexipril	Boehringer Mannheim		
Imidapril	Trinity Pharmaceuticals		
Perindopril	Daiichi Pharmaceutical, Servier/Solvay		
Qinapril	Pfizer		
Fosinopril	Bristol-Myers Squibb		
Benazepril	Novartis		
Cilazapril	Roche		

Eurofarma achê Laboratórios Farmacêutico apsen Biosintética achê CRISTÁLIA

Planejamento Racional de Fármacos

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Estratégias de *desenho* molecular

validação precoce do alvo-terapêutico

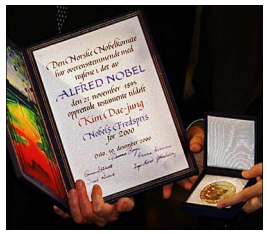
Universidade Federal do Rio de Janeiro

LOCK & KEY CONCEPT

(Emil Fischer, 1894)

"Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausübe zu können".


Hermann Emil Fischer
1852-1919

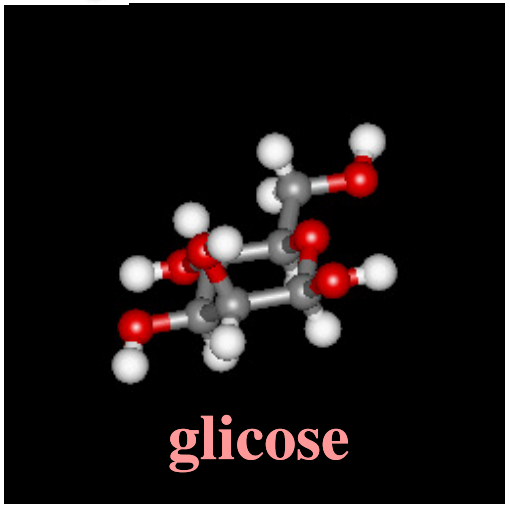


1902

fenilidrazina

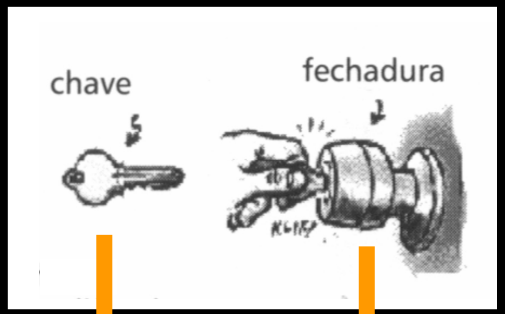
medicinal chemistry

"Em termos figurados, eu gostaria de dizer que enzima e glicosído tem que encaixar como uma chave-fechadura, de maneira a interagir quimicamente uma com a outra".


glicose

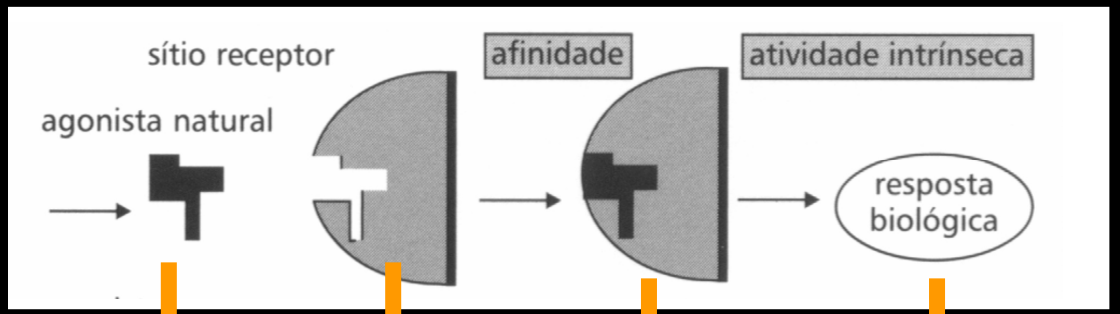
O Modelo Chave-Fechadura

O Centenário Modelo *"Chave-Fechadura"*



Fármaco Substrato natural

Enzima = Alvo terapêutico



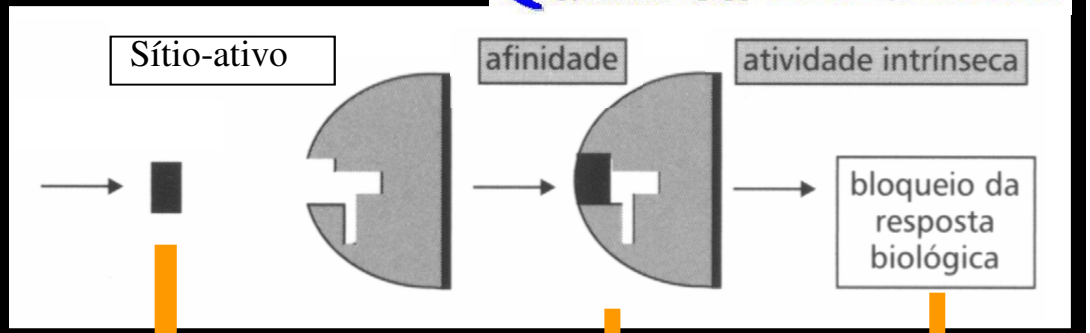
Ácido araquidônico

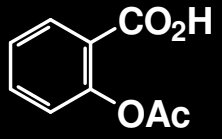
PGHS-1
PGHS-2

PGE_2 icosanóide

inflamação

Química Medicinal





Inibidor: AAS

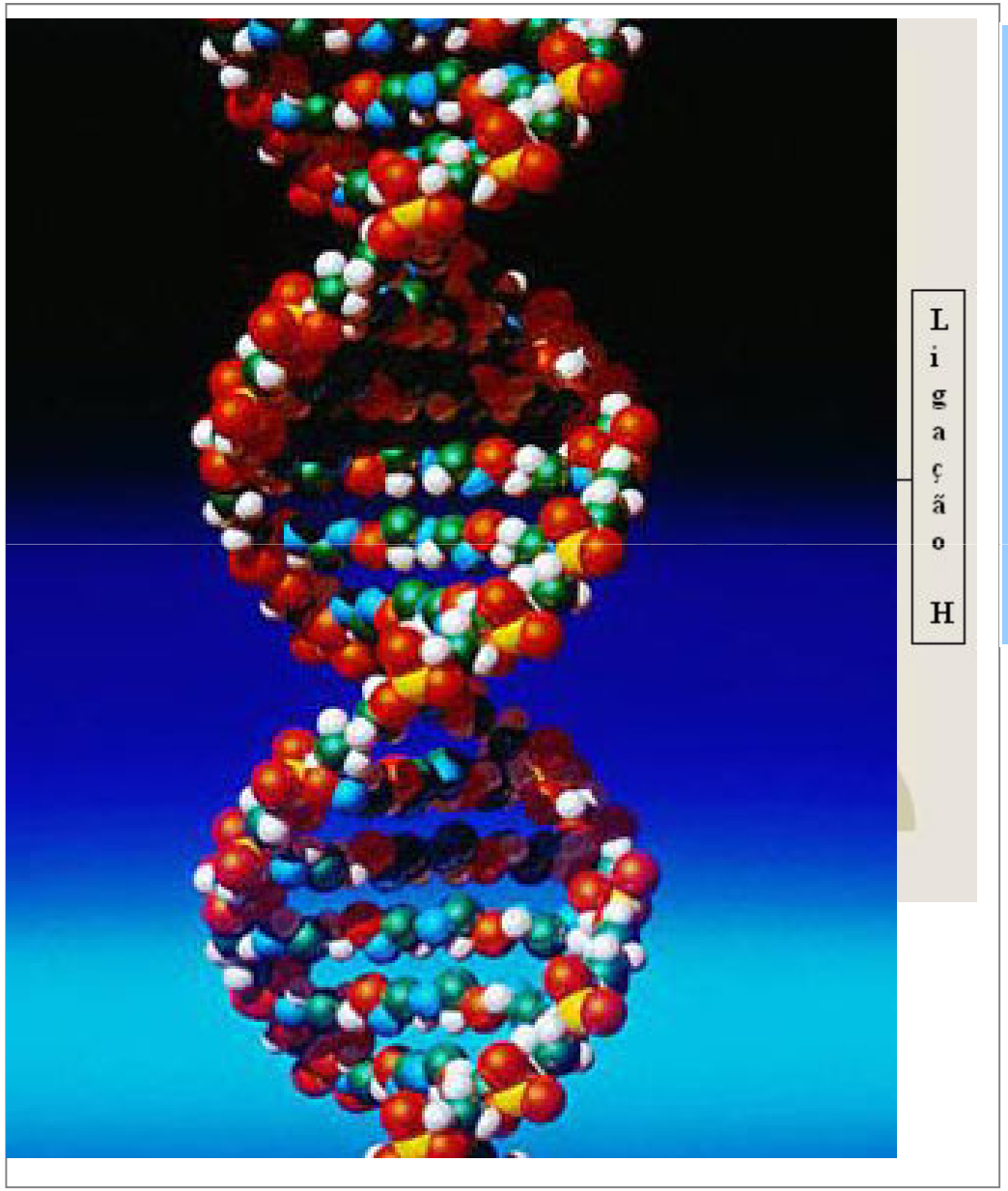
PGHS-2
PGHS-1

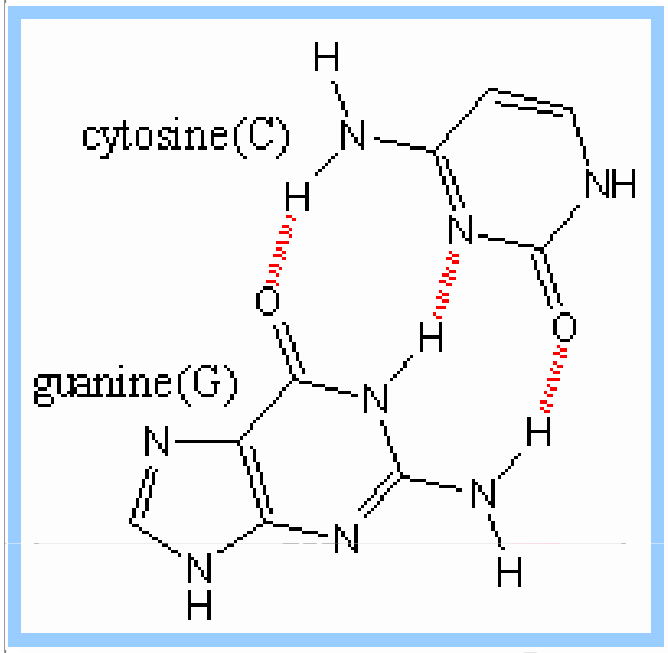
NSAI

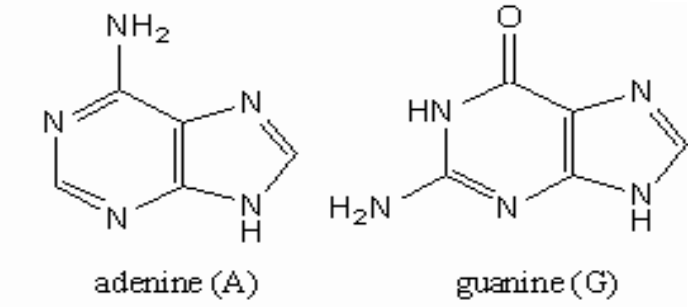
NSAI = antiinflamatórios não-esteróides

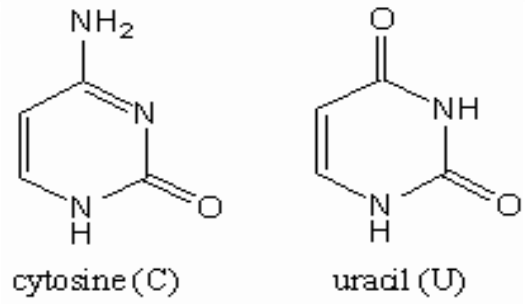
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Proteínas, carboidratos, DNA, lipídeos, canais iônicos







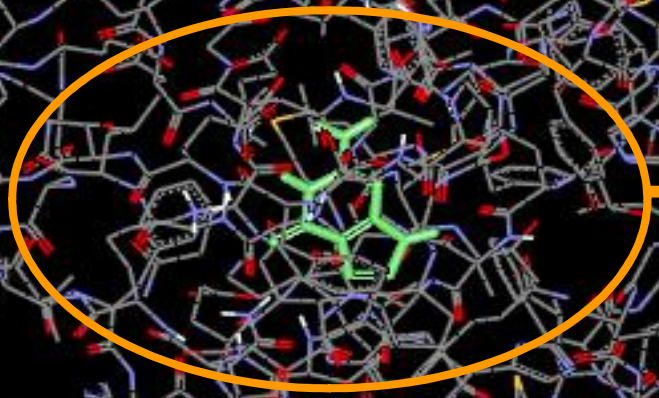


Agora...

Biorreceptor

Estrutura 3D do alvo terapêutico

Sítio de reconhecimento molecular



Fármaco

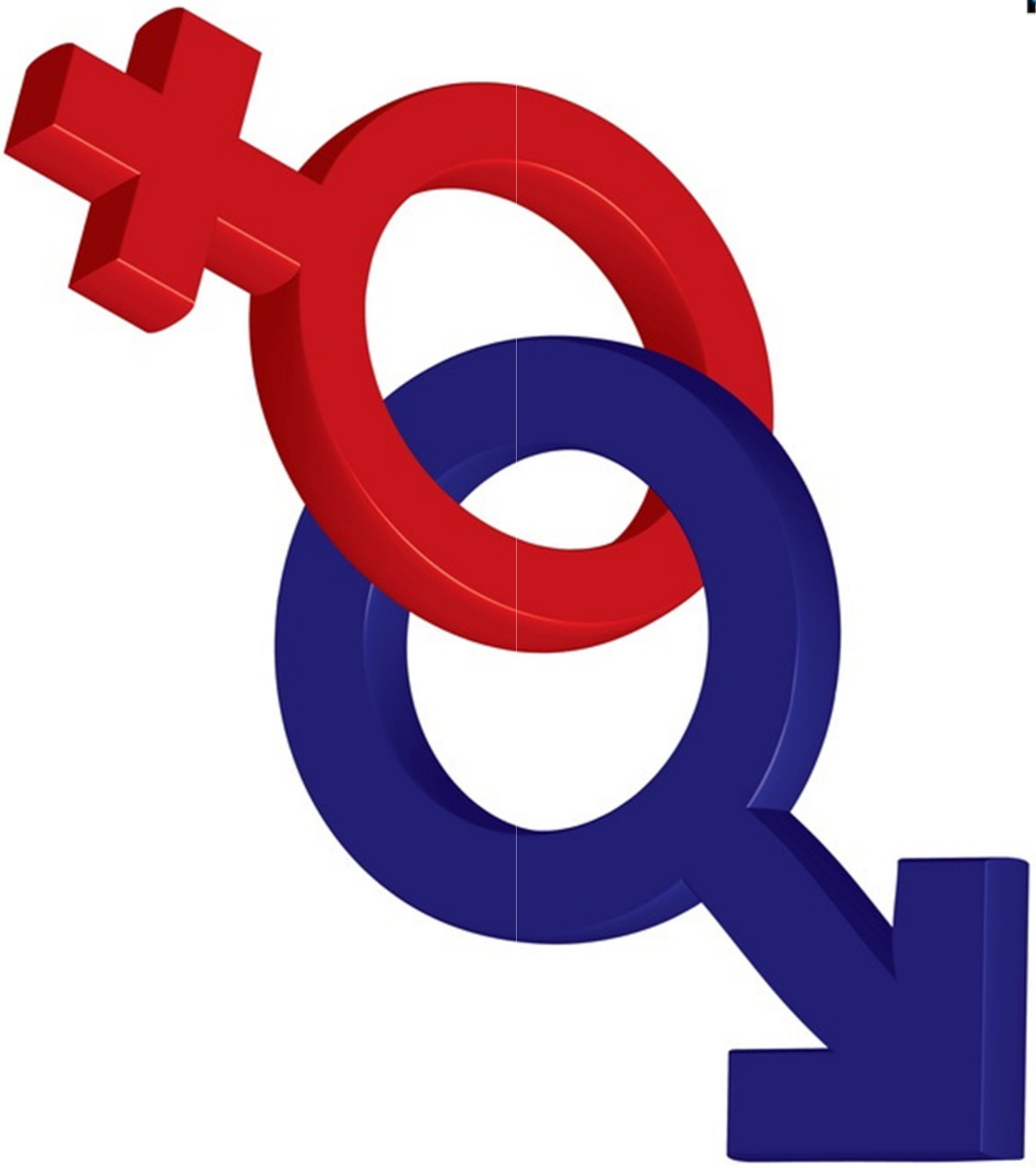
Alfabetos bioquímicos da vida....

Proteínas, carboidratos, DNA, lipídeos, canais iônicos

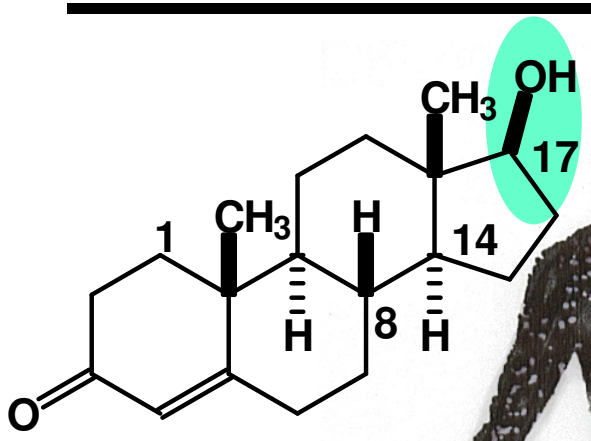
***ca.* 483 são os alvos-terapêuticos**
dos fármacos contemporâneos

Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRJ

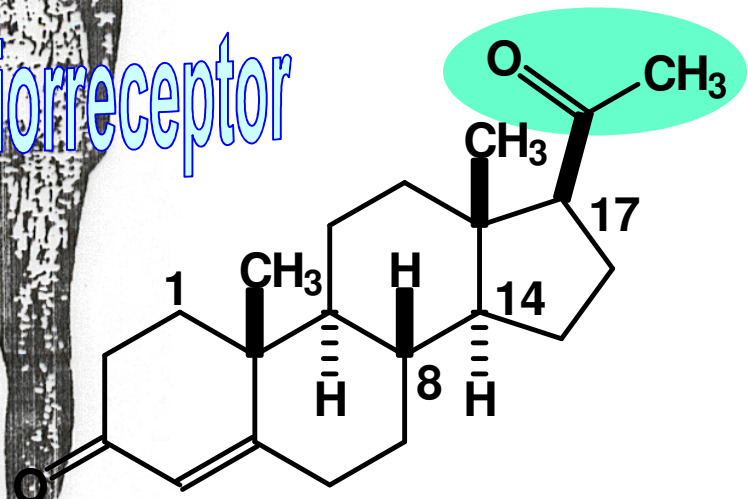


Similaridade Molecular



testosterona

no reconhecimento molecular pelo biorreceptor



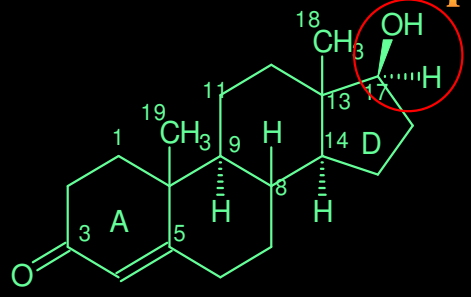
progesterona

Universidade Federal do Rio de Janeiro

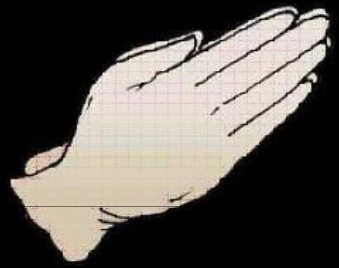
Similaridade Molecular

Biorreceptor

aceptor/doador-H

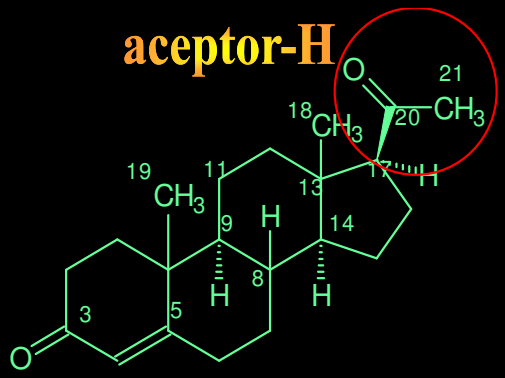


Testosterona

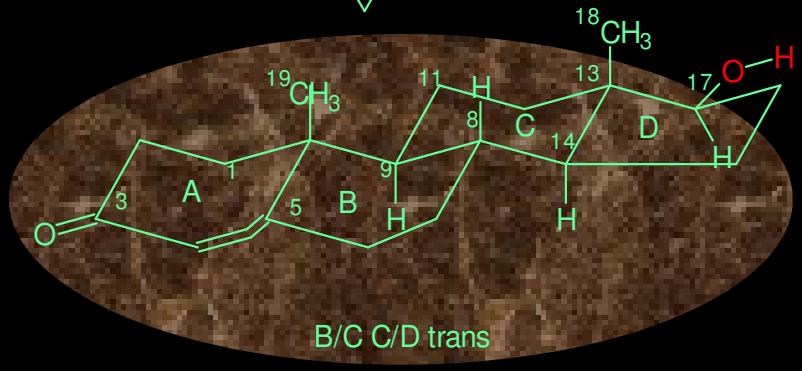


similaridade molecular

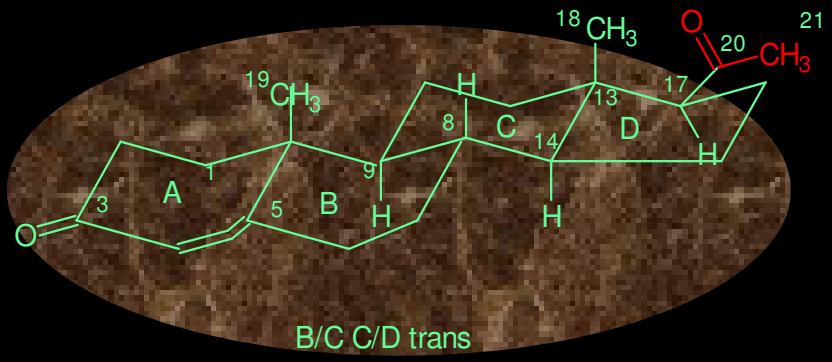
aceptor-H



Progesterona

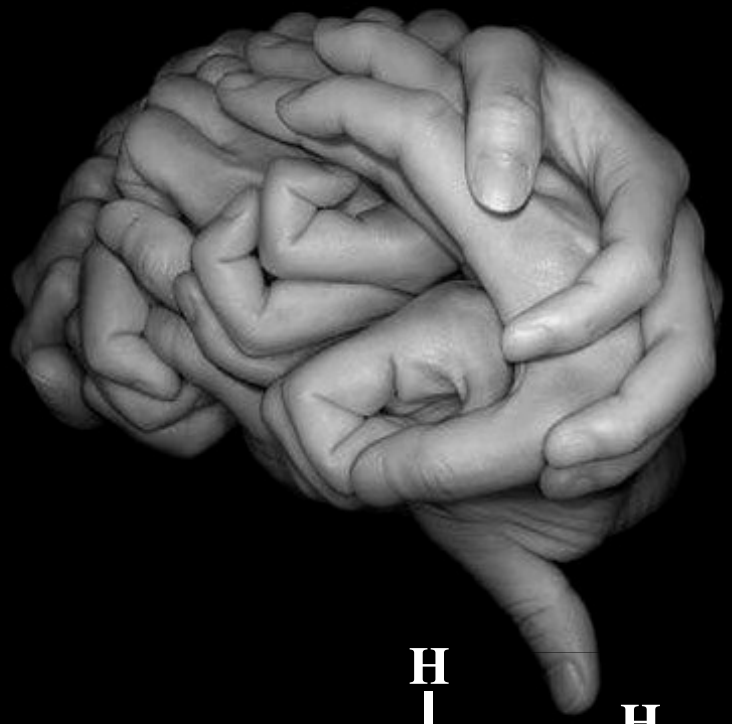


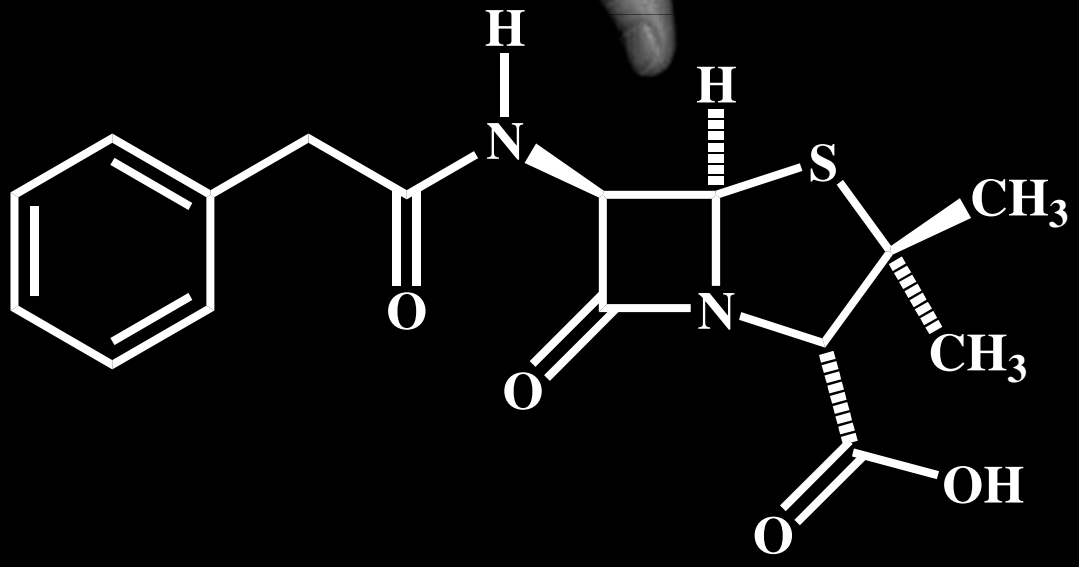
B/C C/D trans



B/C C/D trans

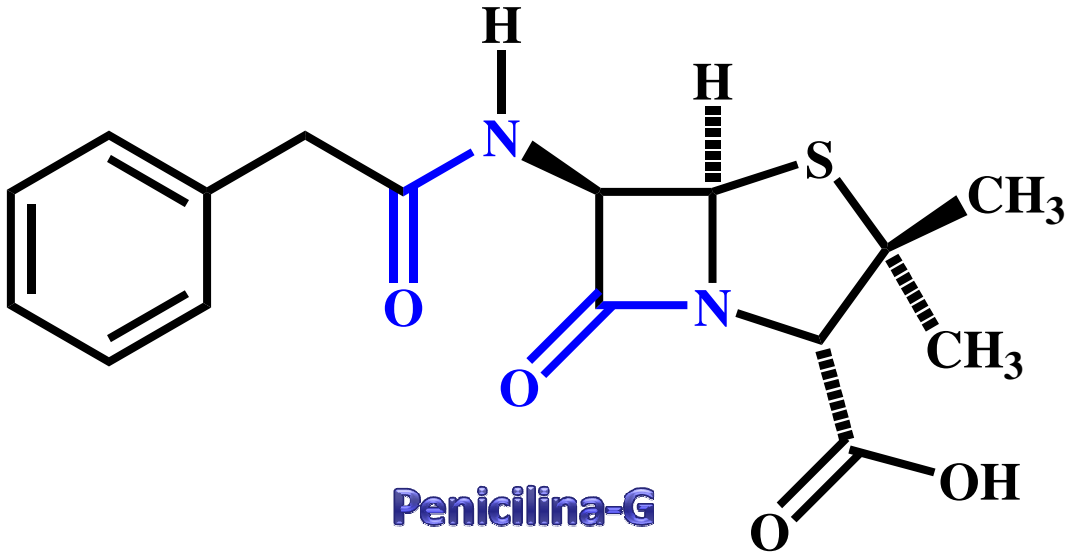
Universidade Federal do Rio de Janeiro





Molécula inteligente

Universidade Federal do Rio de Janeiro



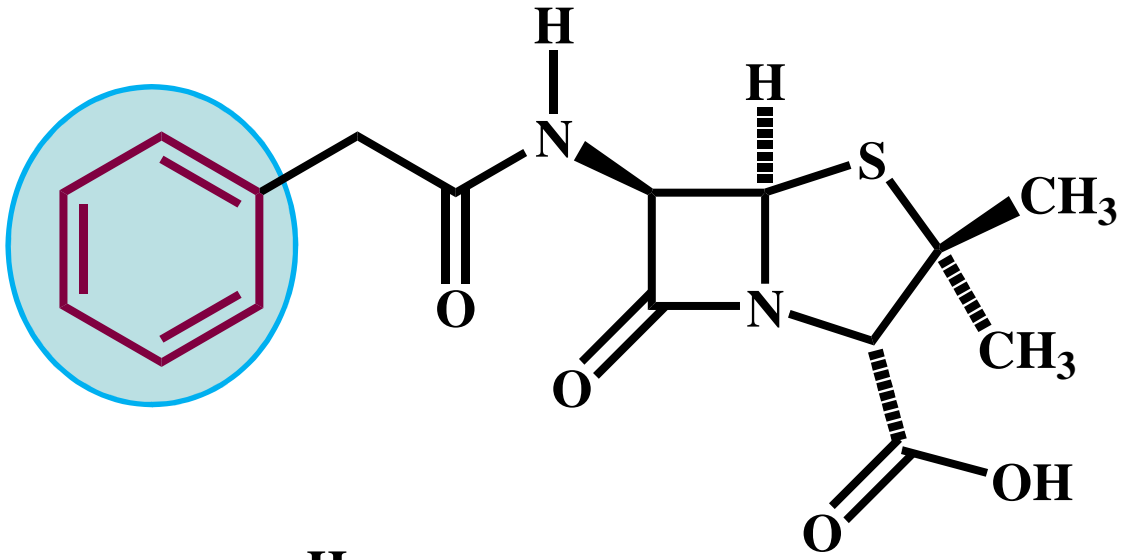
Penicilina-G

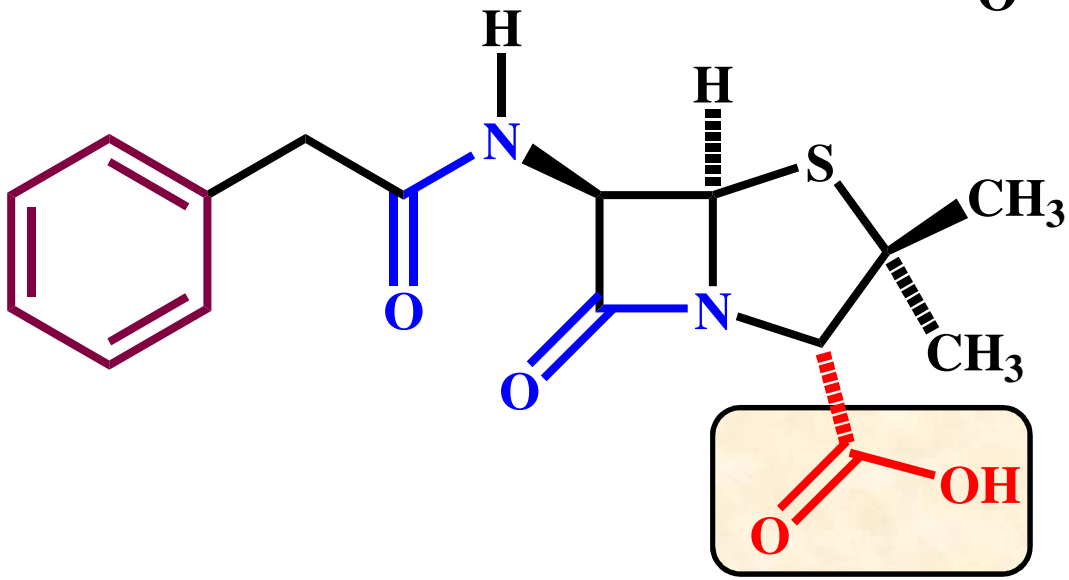
Qual função química?

São equivalentes?

Quantos grupos funcionais tem?

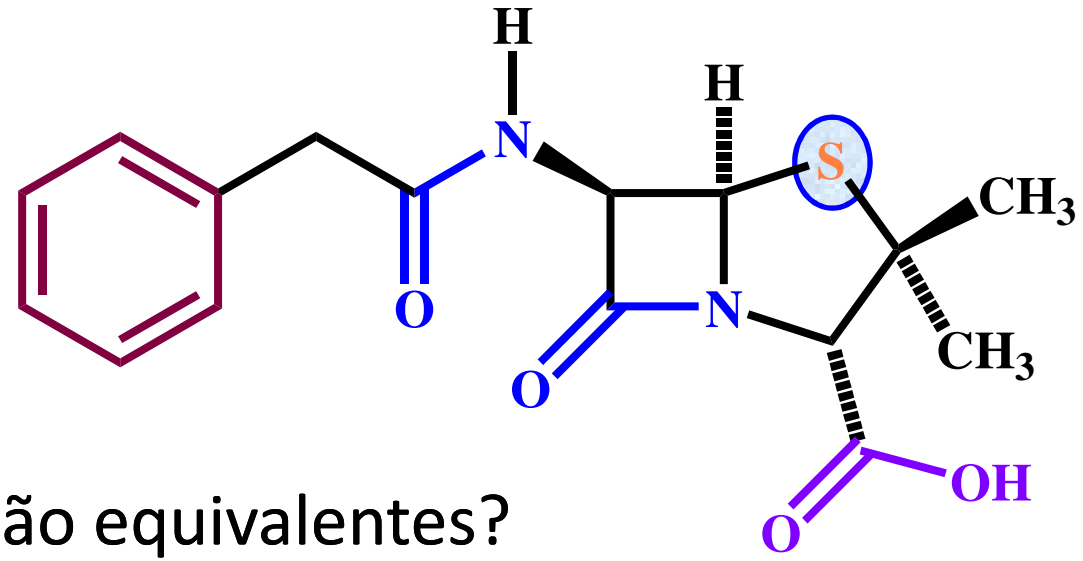
Todos grupos funcionais tem a mesma importância?





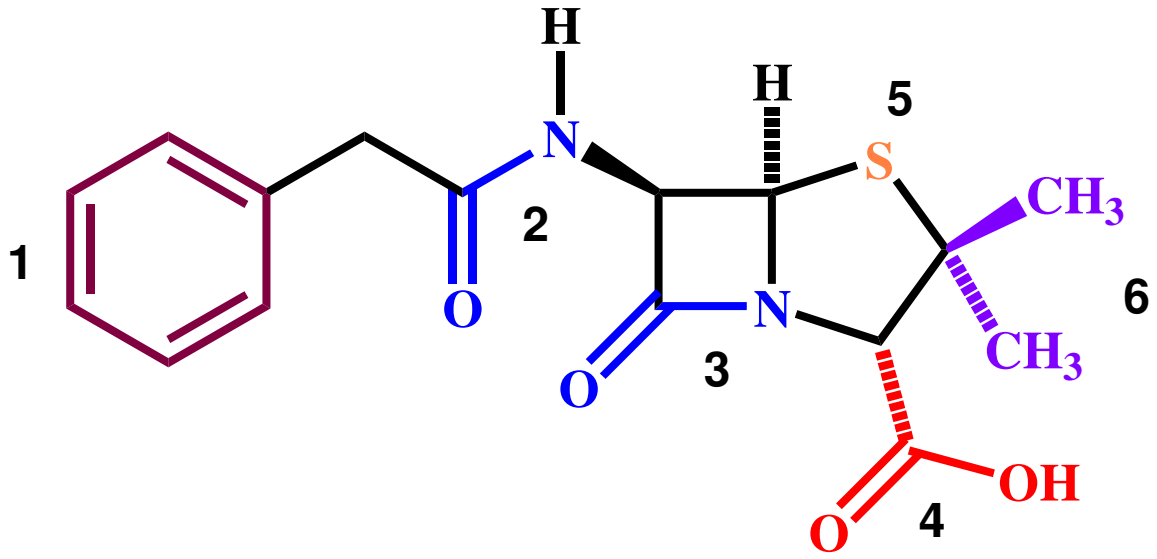
São equivalentes?

Mais algum?

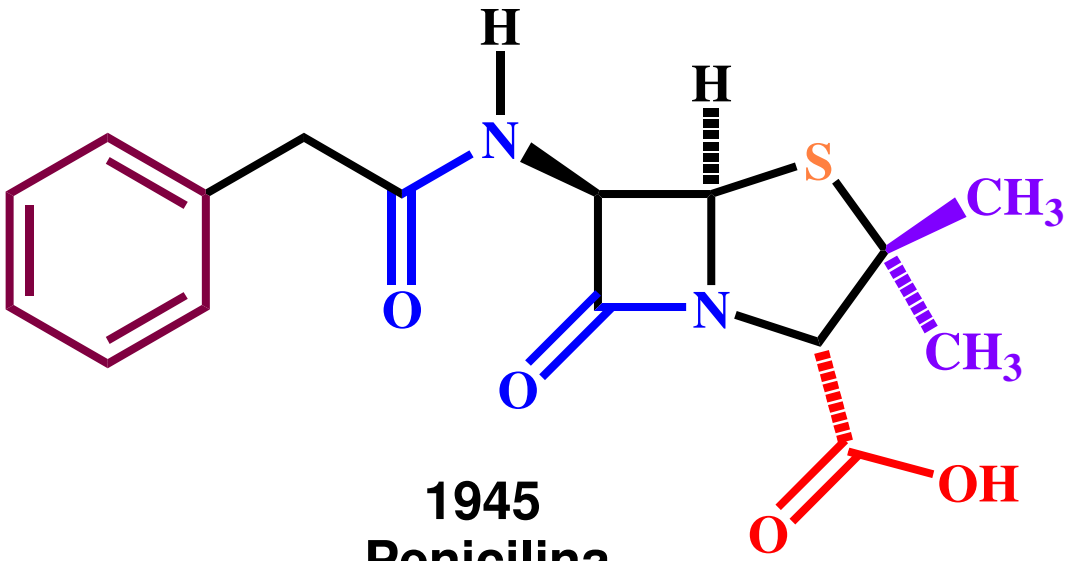


São equivalentes?

Tem +?

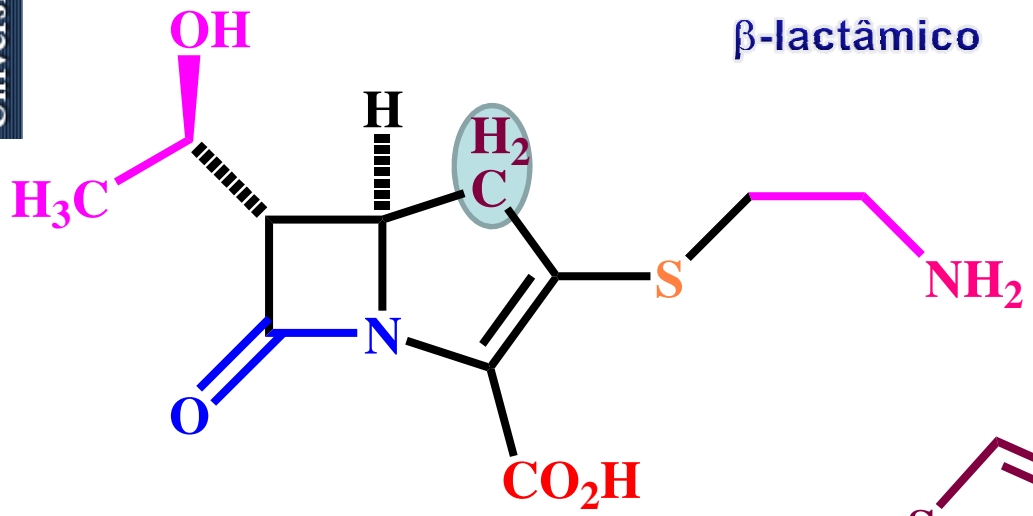


Universidade Federal do Rio de Janeiro

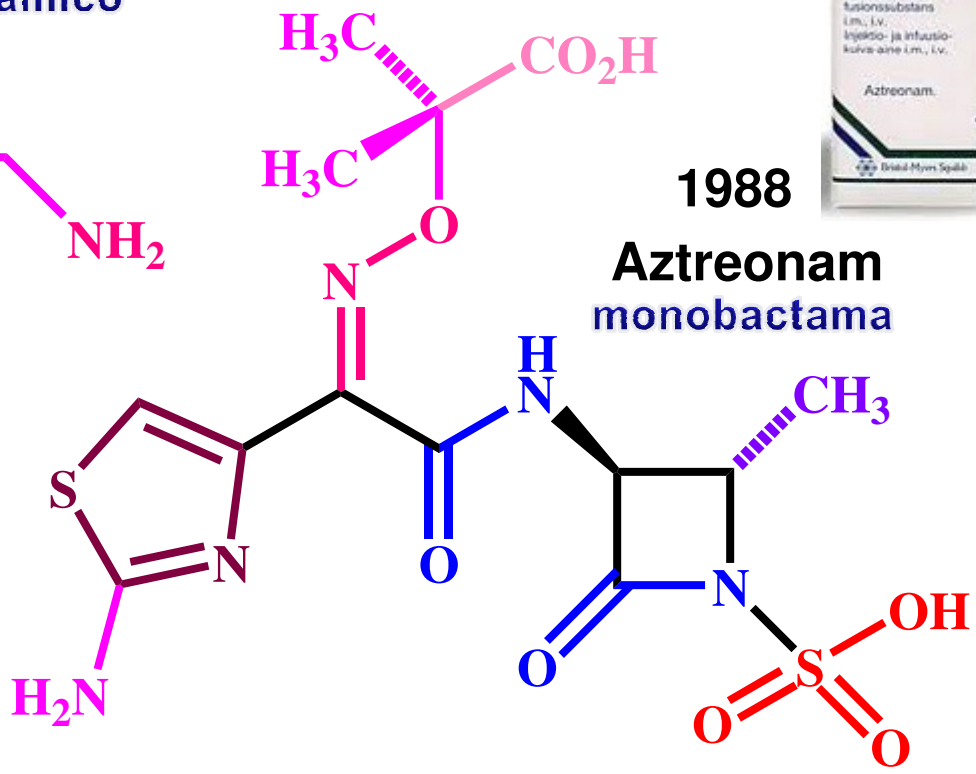


1945
Penicilina
β-lactâmico

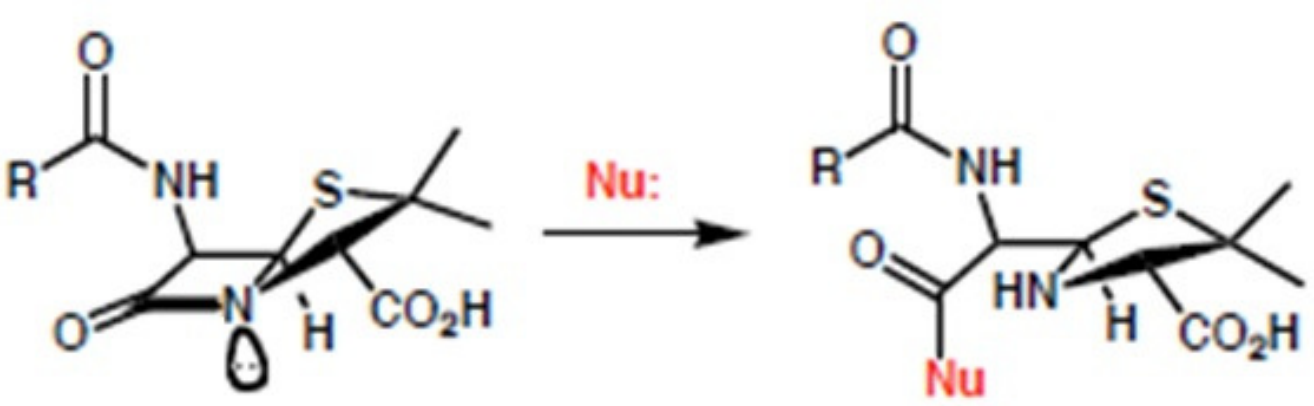
1988
Aztreonam
monobactama



1976
Tienamicina
carbapeneno

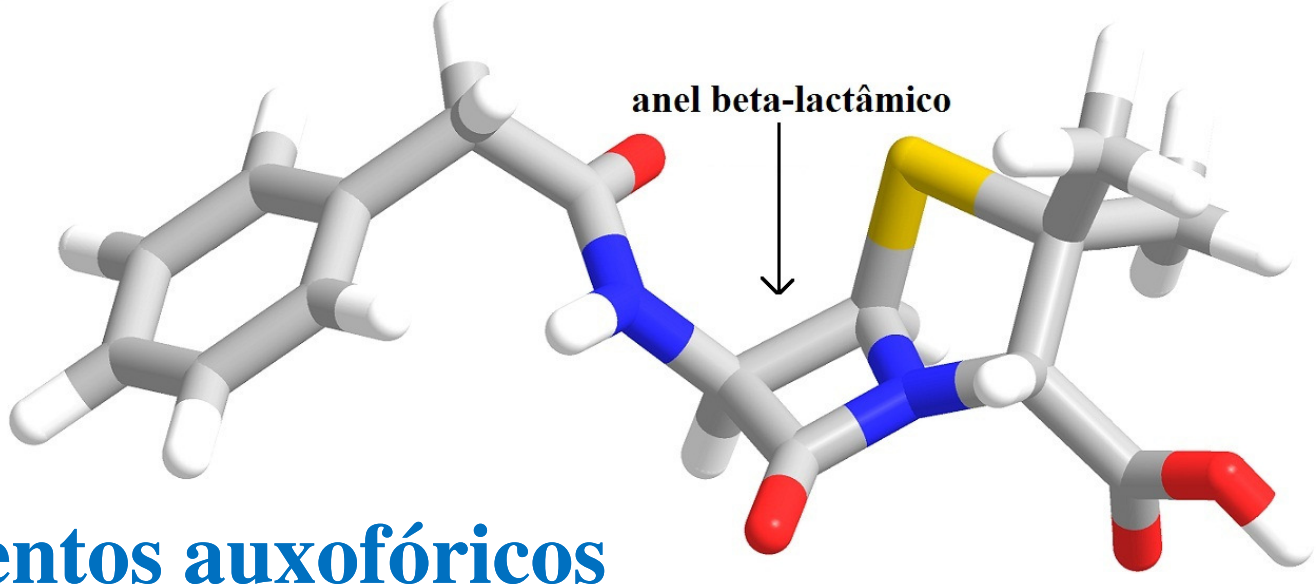


O sistema β-lactâmico



anel beta-lactâmico
de conformação
piramidal definida

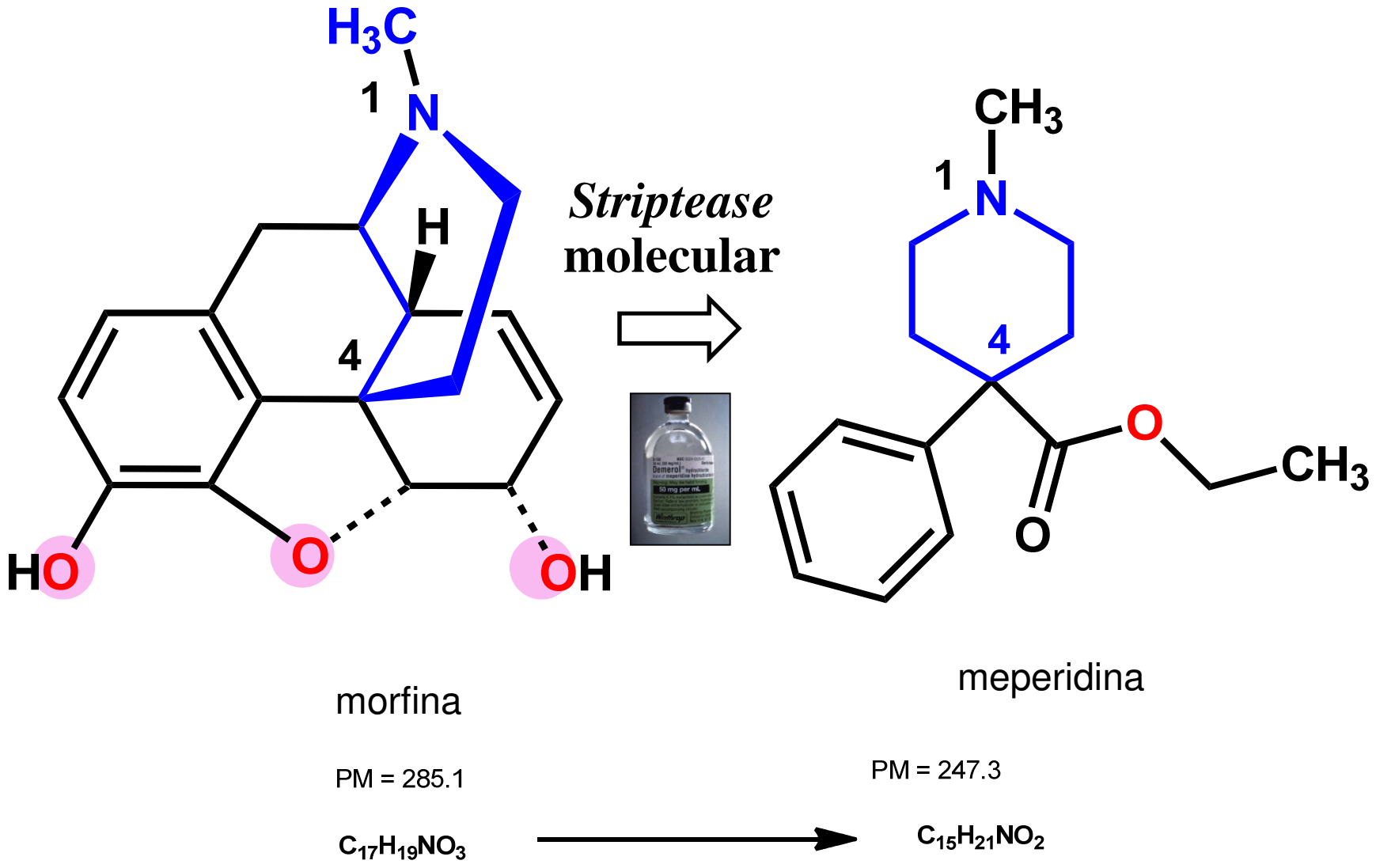
Grupamento farmacofórico



Grupamentos auxofóricos

Domesticando produtos naturais

Universidade Federal do Rio de Janeiro



morfina

PM = 285.1

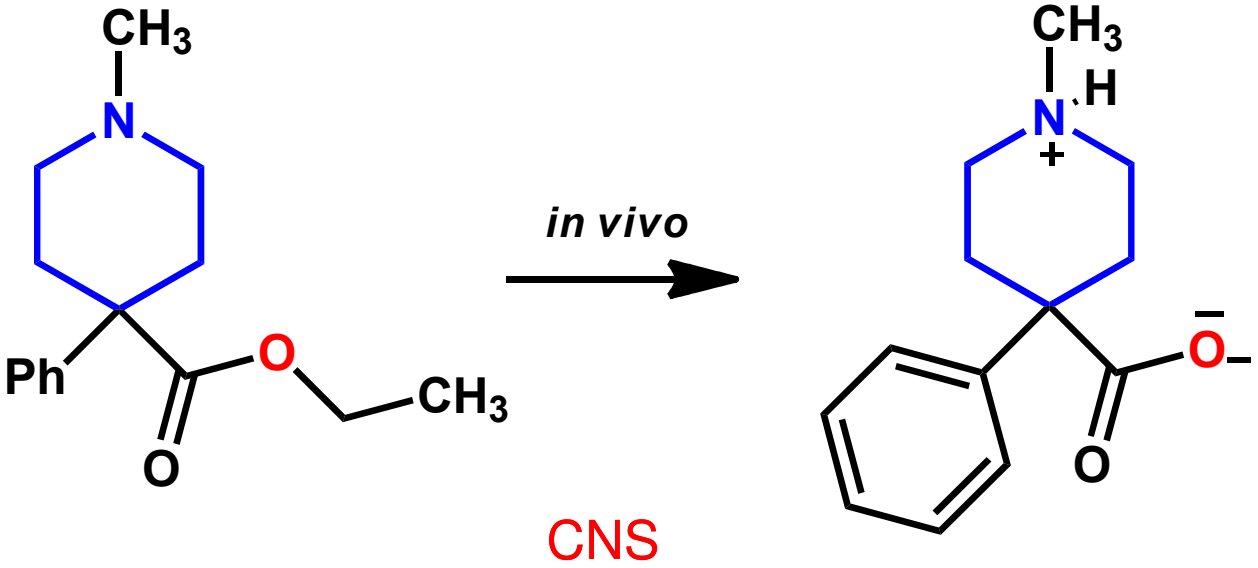
$C_{17}H_{19}NO_3$

meperidina

PM = 247.3

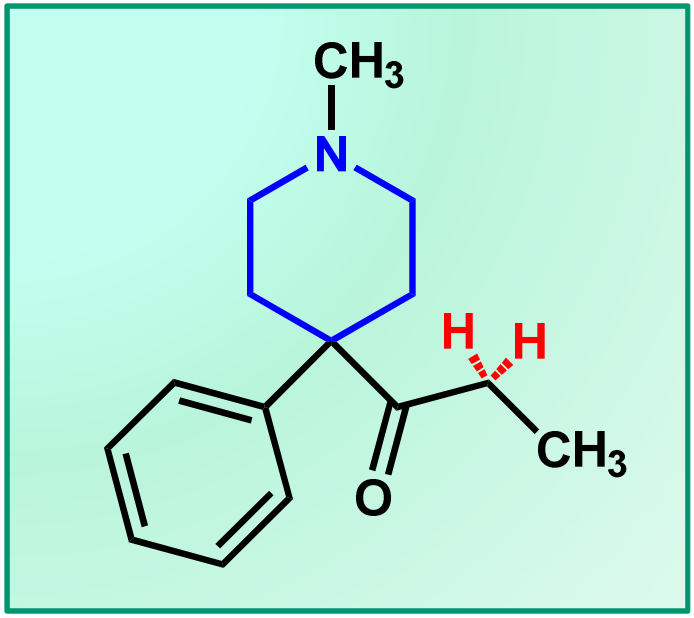
$C_{15}H_{21}NO_2$

Produto natural como protótipo



CNS

<< ClogP = 2,03 (calc.)



Universidade Federal do Rio de Janeiro

C

H

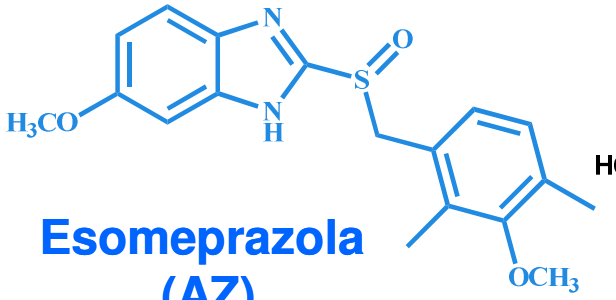
N

S O Cl

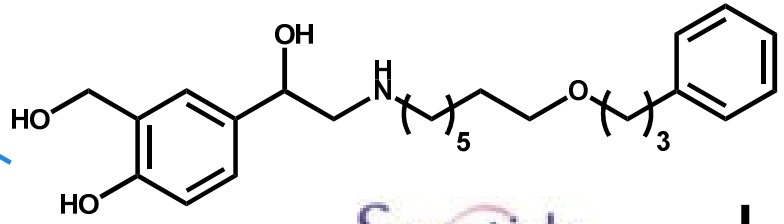
F

Os fármacos *best-seller* em 2012*

Universidade Federal do Rio de Janeiro

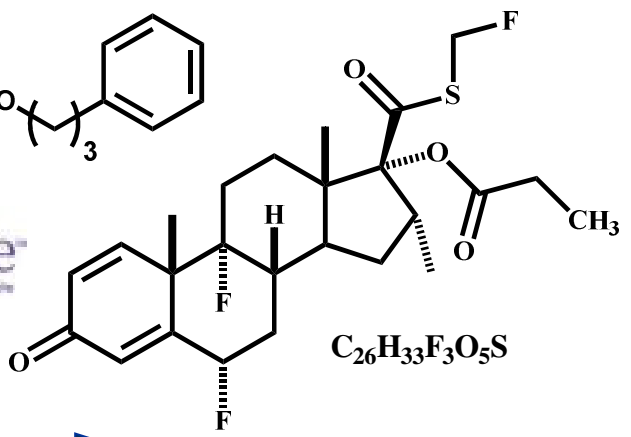


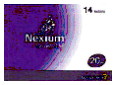
Esomeprazola (AZ)



fluticazona salmeterol (GSK, 2012)

Seretide

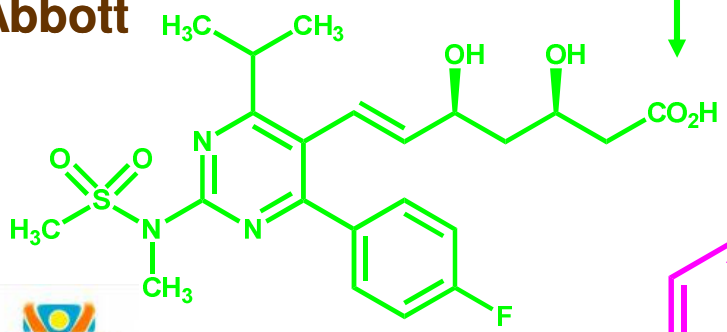




em US$ bilhões

1 | 2,0 | 7,5 | 7,5 | 8,1 | 8,4 | 8,7 | 9,5 | 42,2

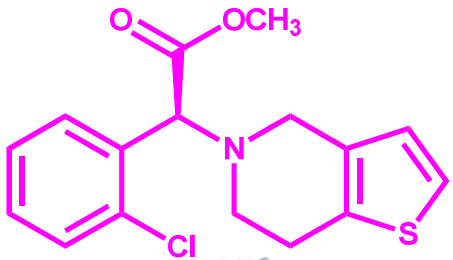
Adalimumab Humira[R], Abbott

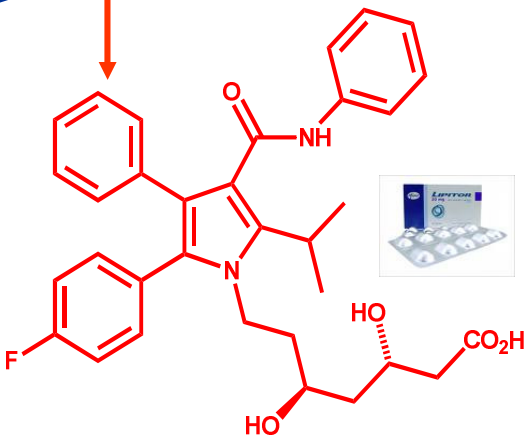


Rosuvastatina (AZ)

CRESTOR rosuvastatin calcium

Clopidogrel (BMS, 05/2012)

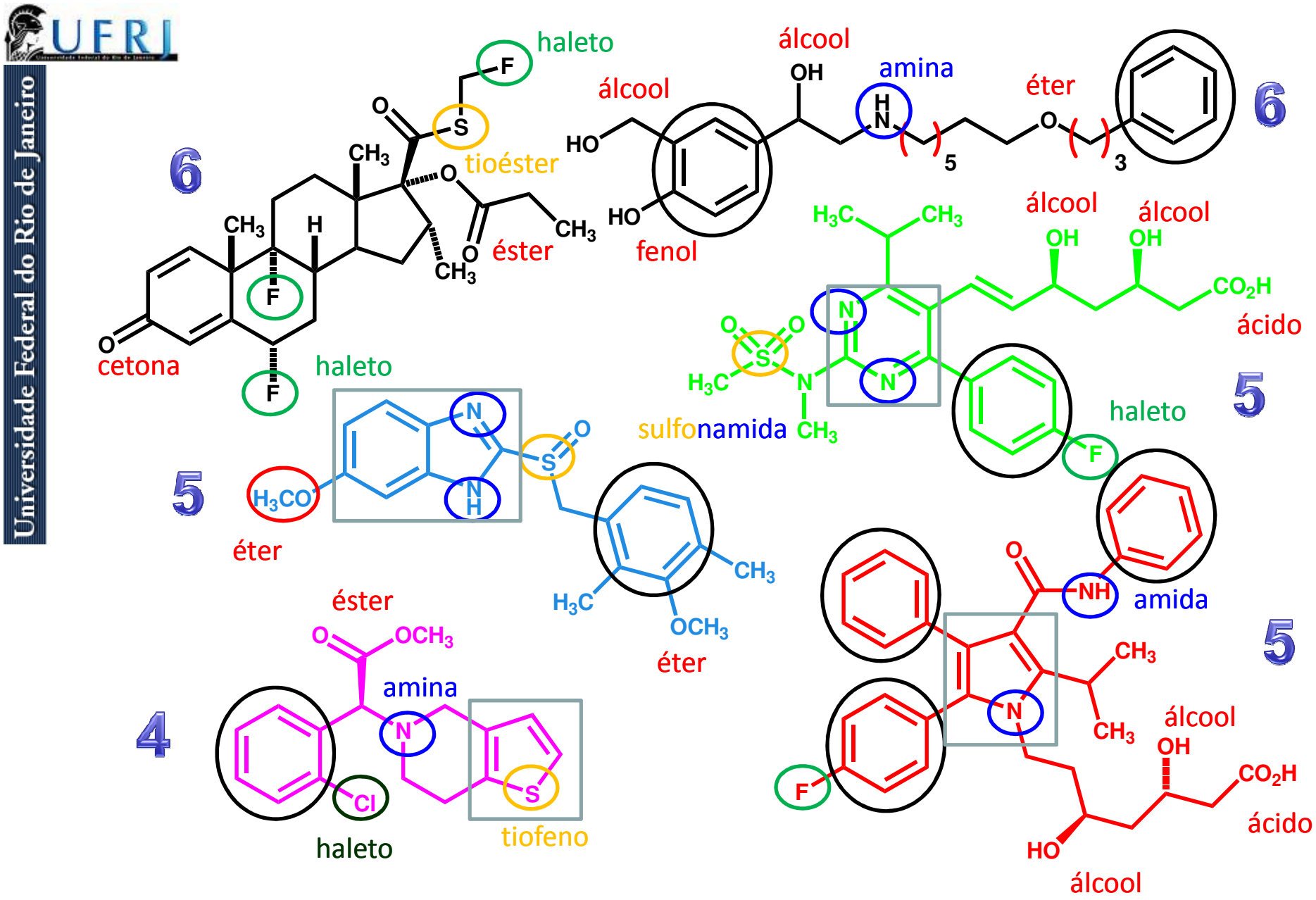




Atorvastatina (Pfizer; 11/2011)

---

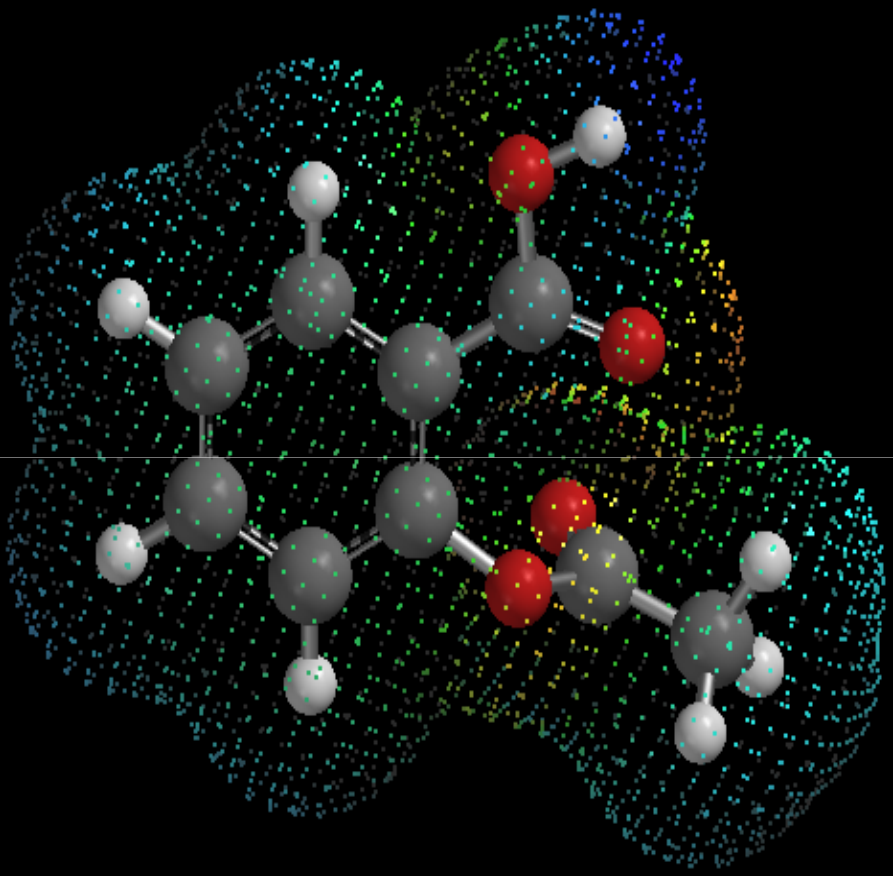
* R Mullin, *C&EN* **2012** (10/12) 15-20

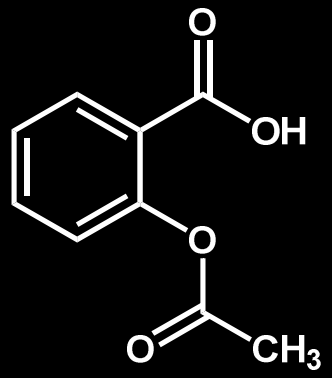


Fórmula molecular geral: $C_{139}H_{167}F_5ClN_9O_{24}S_4$

Universidade Federal do Rio de Janeiro

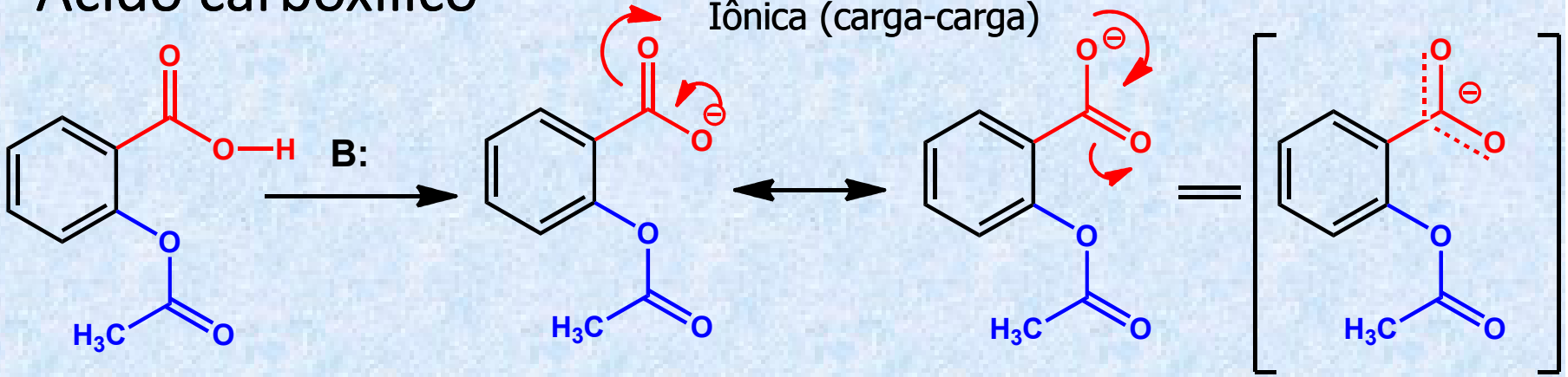
Ácido acetil salicílico



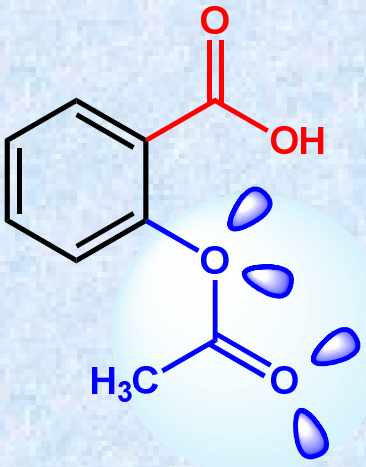


Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ácido carboxílico

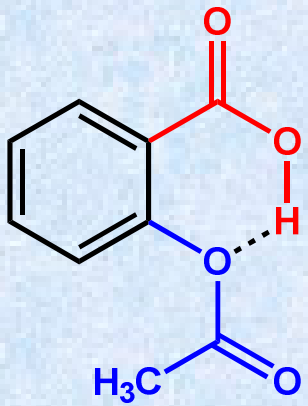


Éster

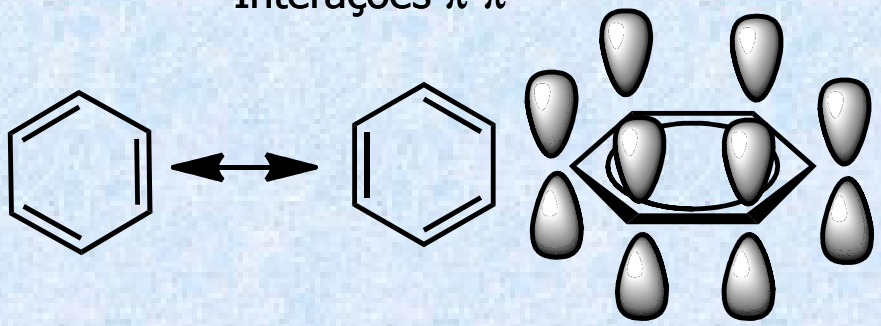


Ligação-H

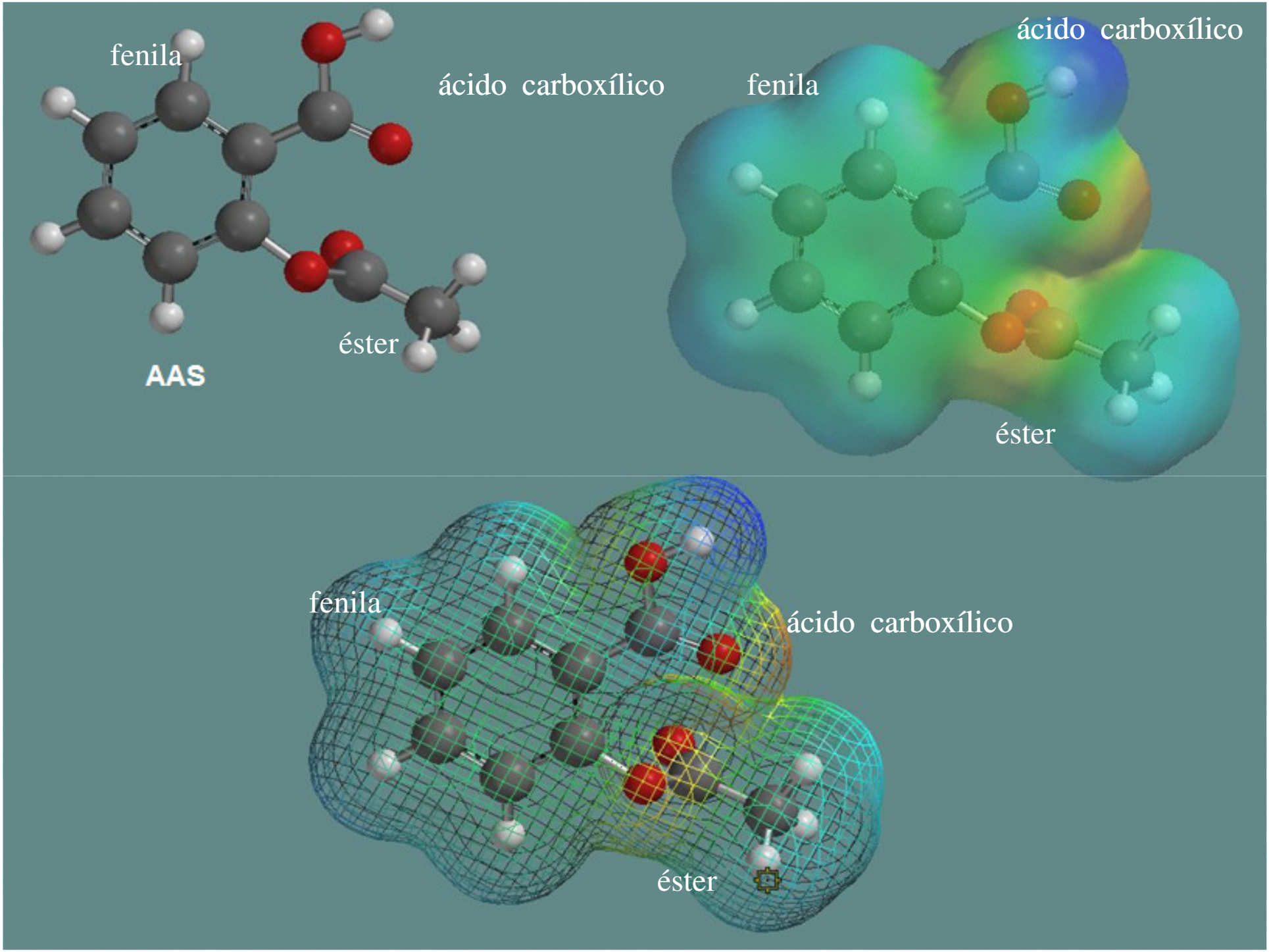
Fenila



Interações π-π



Pontos farmacofóricos


fenila
ácido carboxílico
éster
AAS
ácido carboxílico
fenila
éster
fenila
ácido carboxílico
éster

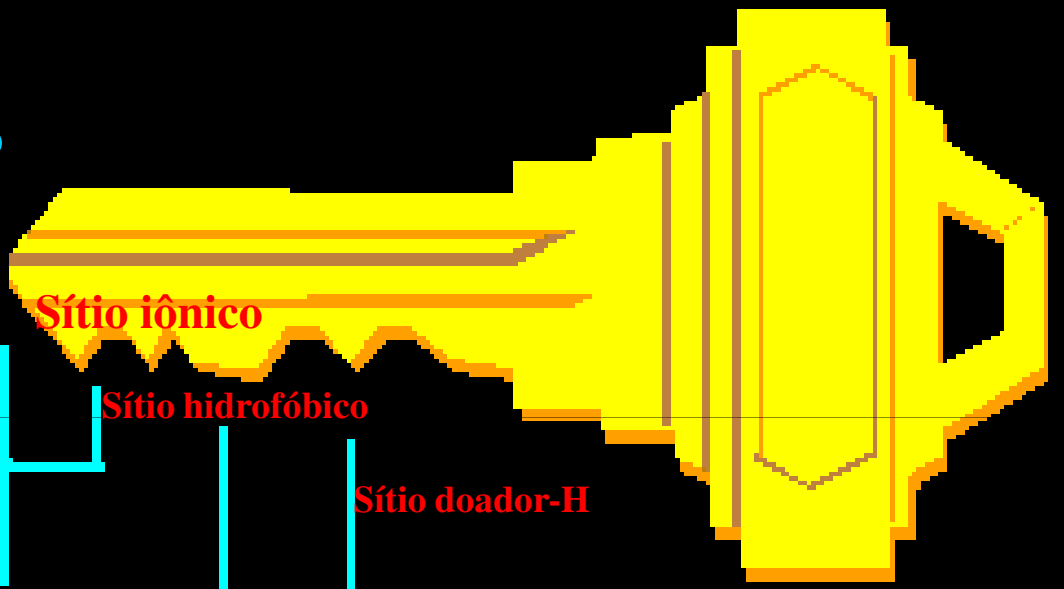
Universidade Federal do Rio de Janeiro

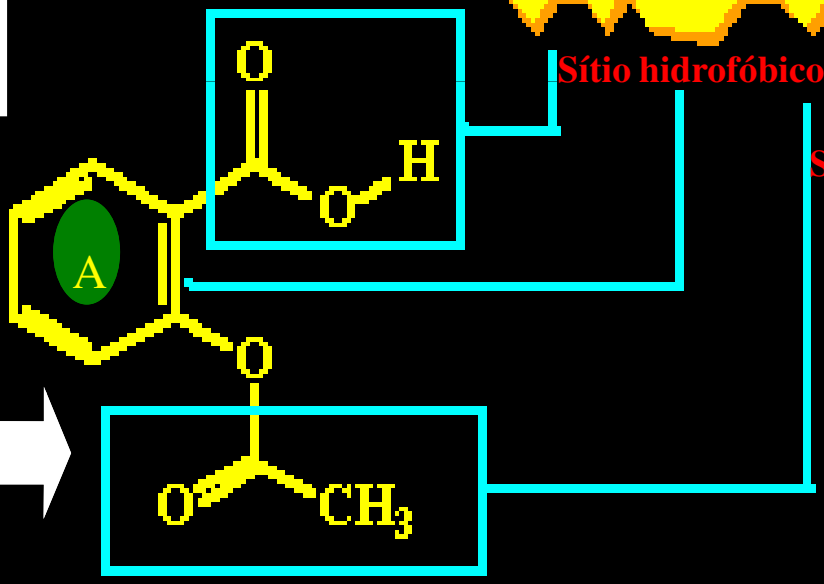
O Centenário Modelo *"Chave-Fechadura"*

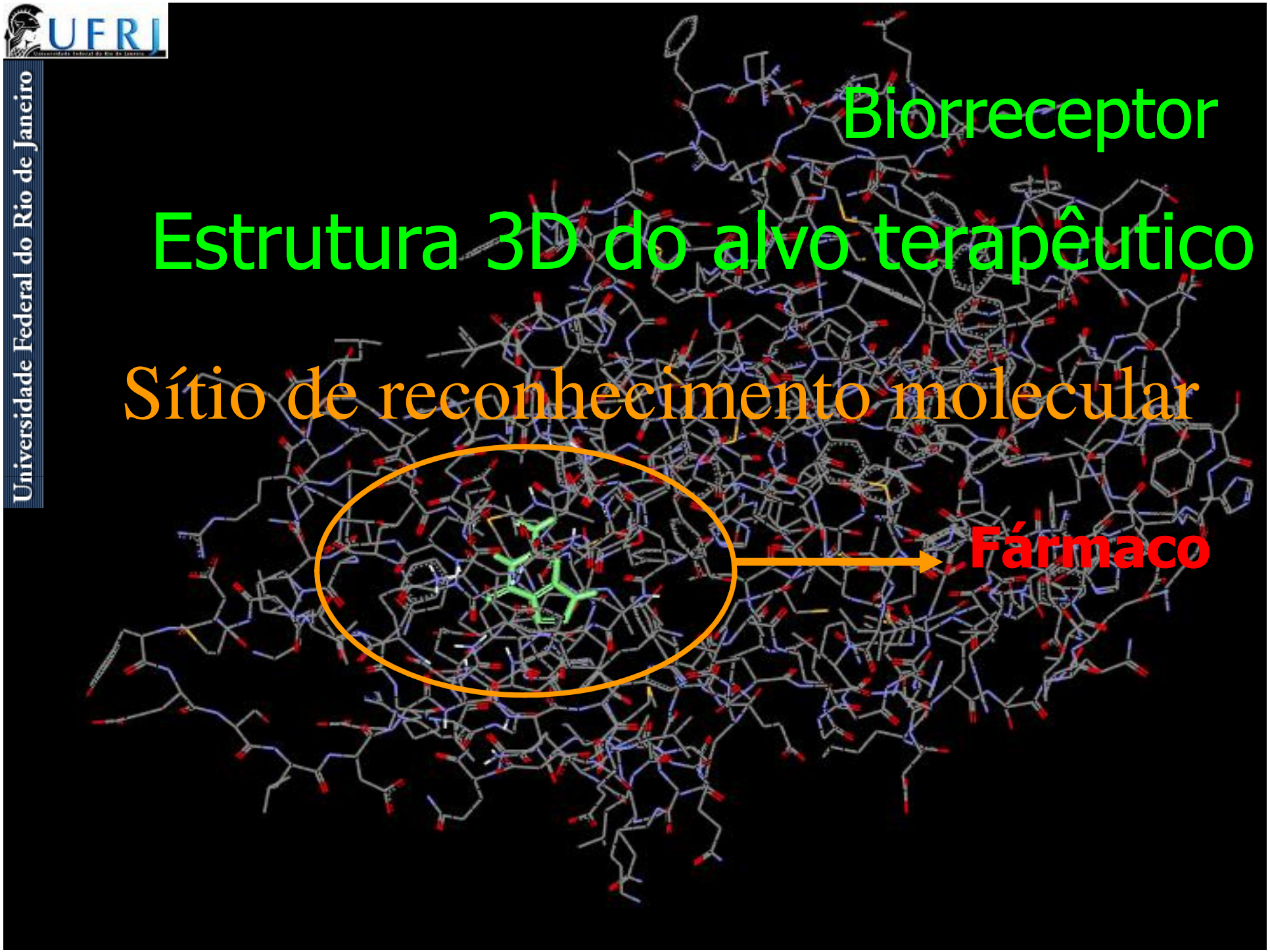
Complementaridade do modelo Chave-fechadura

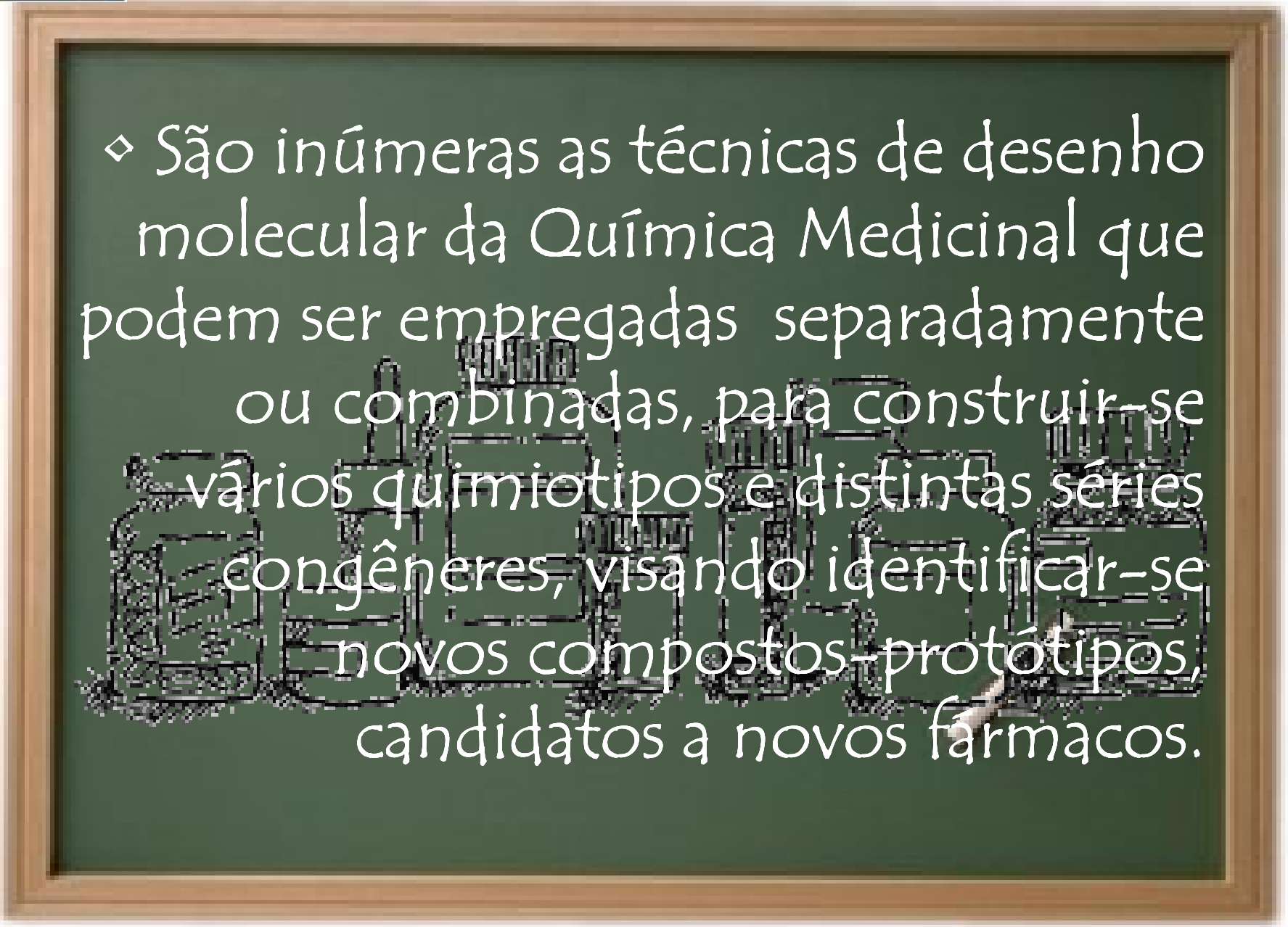
AAS

Sítio iônico






Universidade Federal do Rio de Janeiro
Biorreceptor
Estrutura 3D do alvo terapêutico
Sítio de reconhecimento molecular
Fármaco



- São inúmeras as técnicas de desenho molecular da Química Medicinal que podem ser empregadas separadamente ou combinadas, para construir-se vários quimiotipos e distintas séries congêneres, visando identificar-se novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRJ

Abordagem Fisiológica

PLANEJAMENTO RACIONAL

estrutura 3D conhecida

alvo terapêutico

estrutura 3D desconhecida

QSAR

CADD

in vitro

produto natural

sintético

ligante

proteção patentária

Composto Protótipo

série congênere

substrato natural

in vitro

bioensaios in vivo

desenho estrutural do padrão molecular

análogo-ativo

quimioteca

HTS
super-HTS

in vitro

Contribuições farmacofóricas

simplificação molecular

bioisosterismo

docking virtual

combinatória

restrição conformacional

hibridação molecular

Otimização do Protótipo

hit

toxicidez sub-aguda

toxicidez aguda

Nova entidade molecular

pré-clínico

ensaios clínicos

F á r m a c o

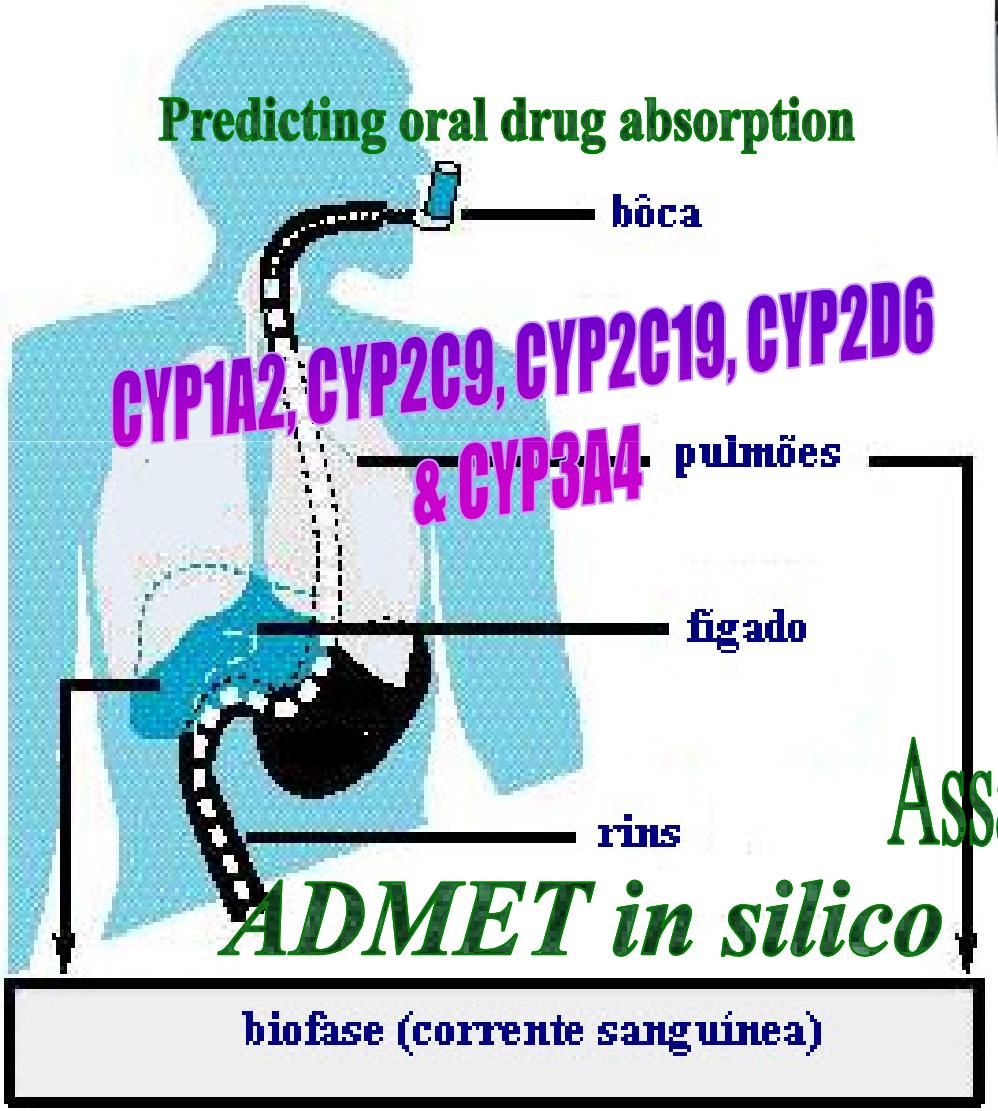
m e d c h e m

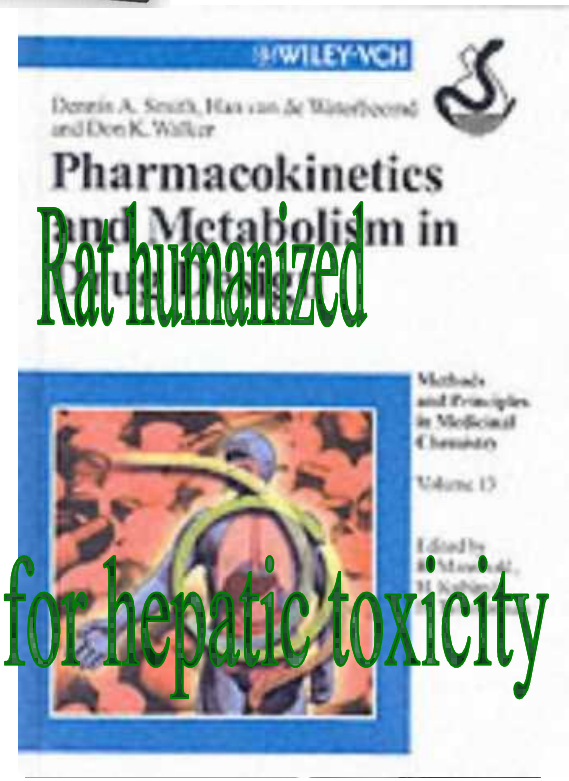
Química Medicinal

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fase Farmacocinética

ADME *

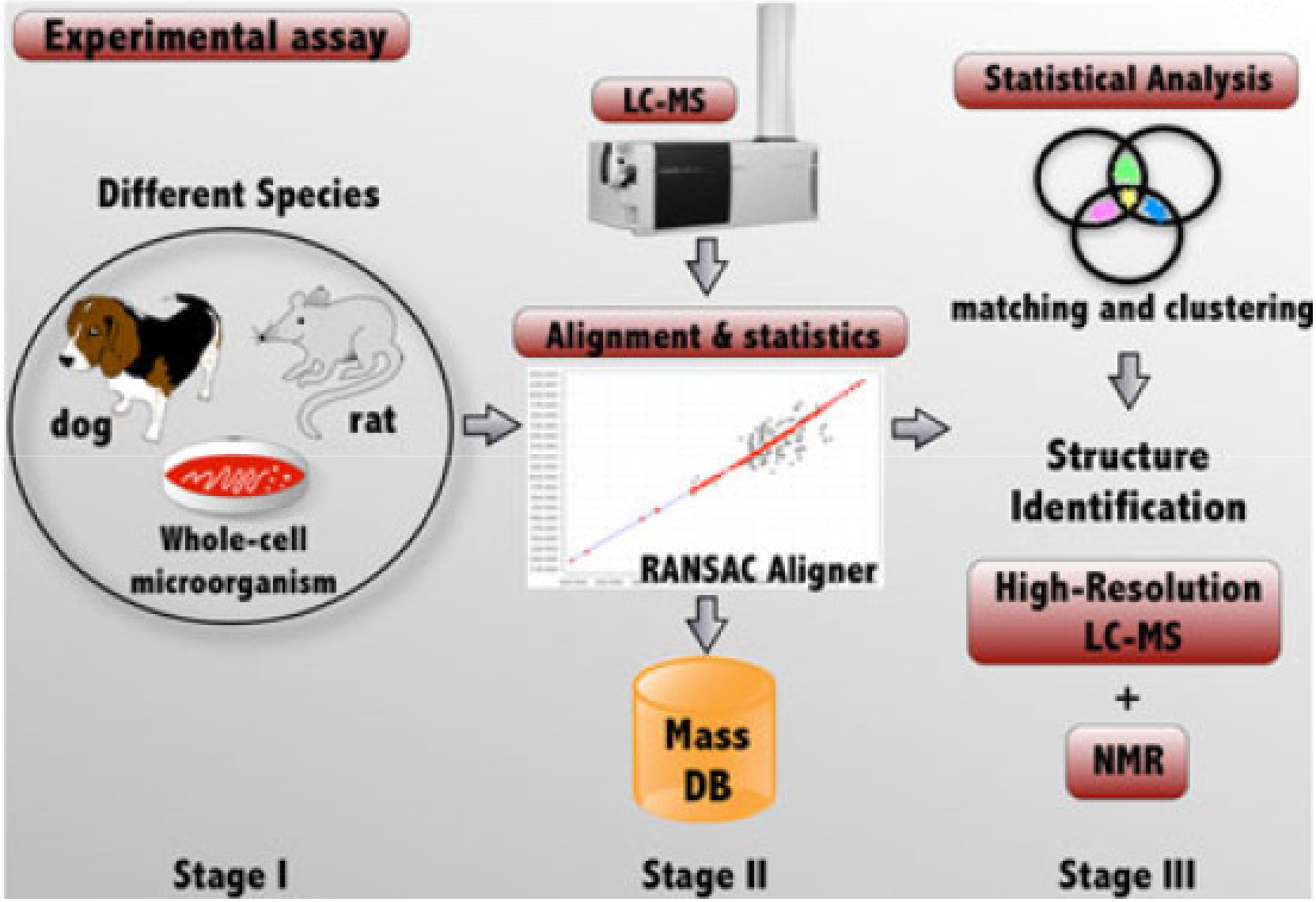


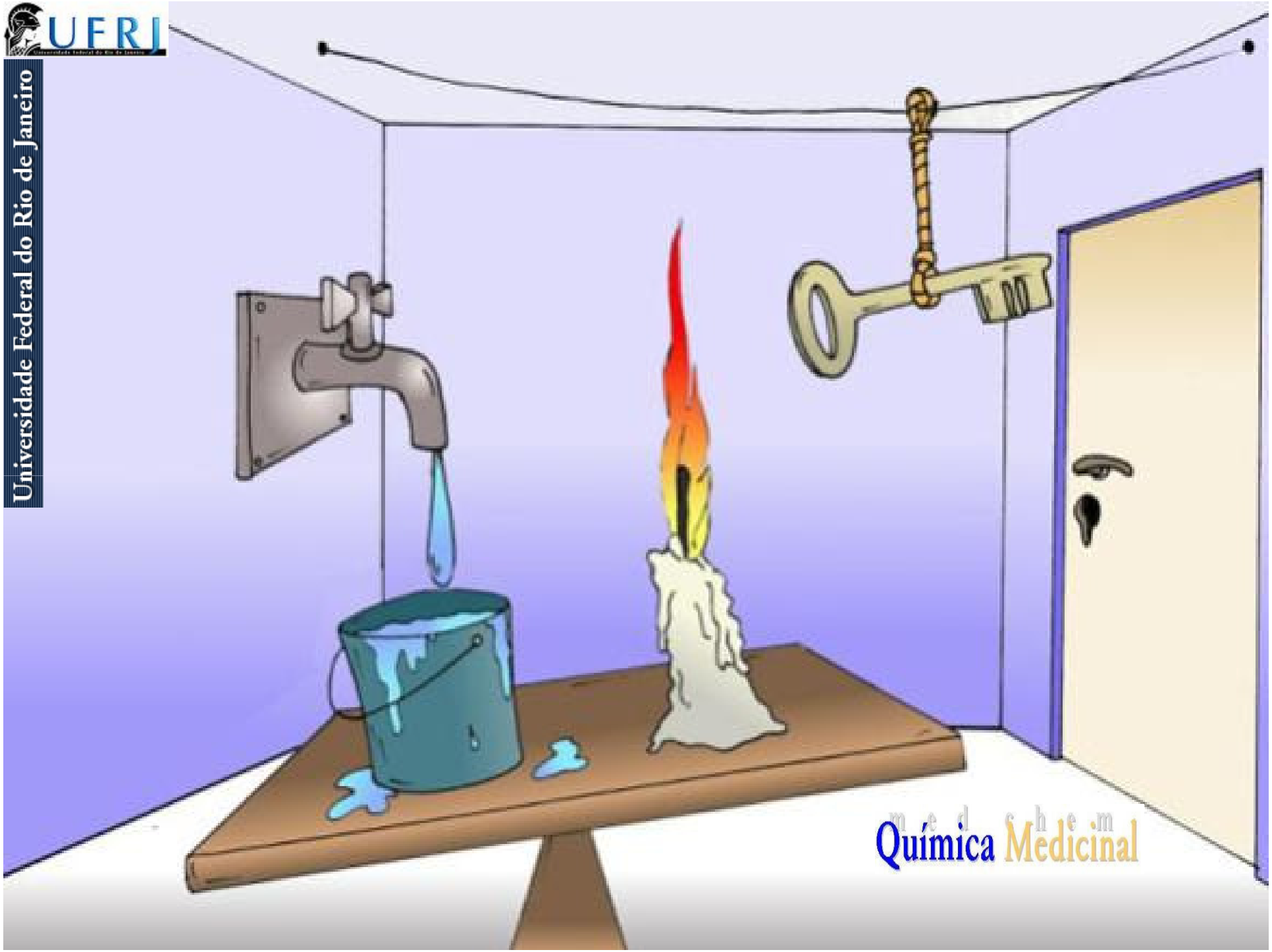


Assays for hepatic toxicity

* absorção, distribuição, metabolismo & eliminação


UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Química Medicinal


Experimental assay
Different Species
dog
rat
Whole-cell microorganism
LC-MS
Alignment & statistics
RANSAC Aligner
Mass DB
Statistical Analysis
matching and clustering
Structure Identification
High-Resolution LC-MS
+
NMR
Stage I
Stage II
Stage III


Universidade Federal do Rio de Janeiro
Química Medicinal


UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro

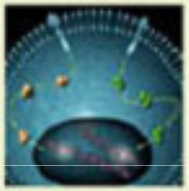
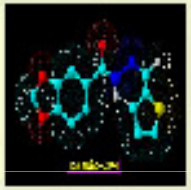
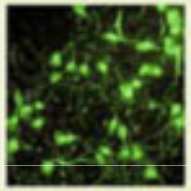
Universidade Federal do Rio de Janeiro

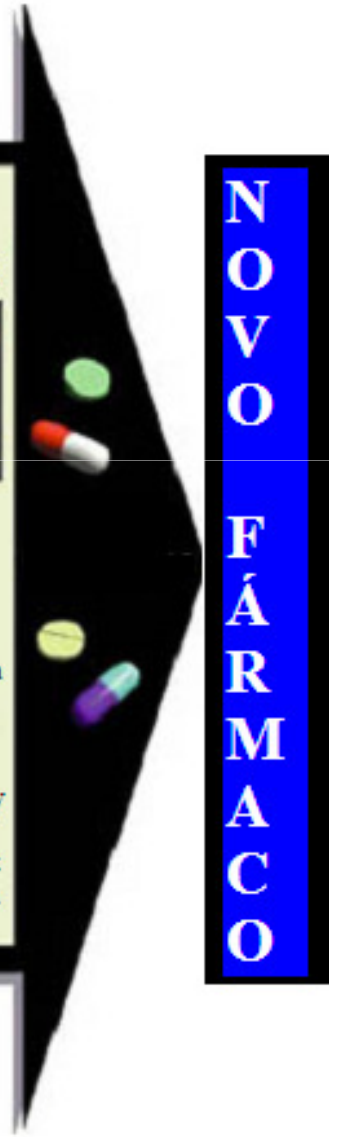
Physiologic approach

A abordagem fisiológica

medicinal chemistry

Química Medicinal

Eleição do Alvo	Estrutura Structure	Química Medicinal	Descoberta Protótipo	Otimização Optimization	Etapa Pré Clínica Preclinical
					
Enzimas Enzyme	3D	Medicinal Chemistry	Lead Discovery	SAR farmacóforo	Toxidez Tox-Safety
Biorreceptor Receptor	Genoma Genomics	Análogo Ativo Active analog	Bioligante Ligand - Hit	Pharmacophore in vivo	Farmacologia in vivo
Target Discovery	Proteoma Proteomics	Structure-Based Drug Design	High Throughput Screening In Vitro	Mecanismo de Ação Mechanism of action	In vivo pharmacology Farmacocinét Pharmacokin



NOVO FÁRMACO

O paradigma do composto-protótipo

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Paradigma antigo

Nova substância (natural ou sintética)

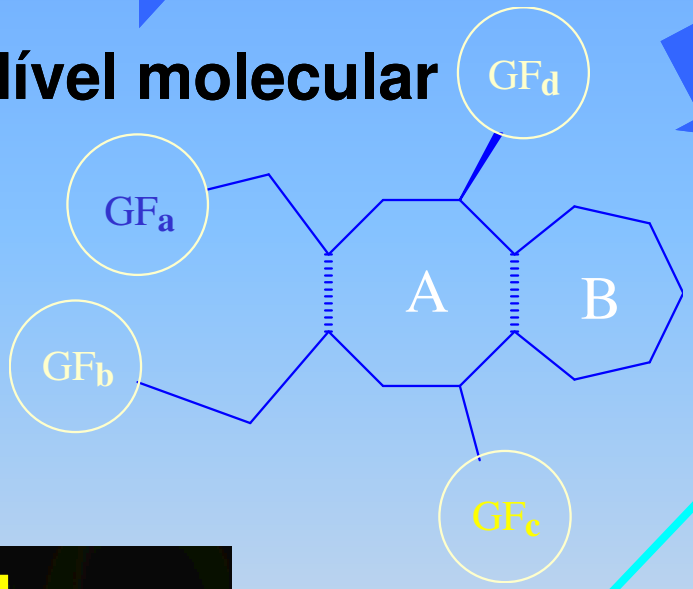
In vitro

Atividade Biológica

Química Medicinal

"domesticar moléculas"

Nível molecular



C, H, O, N, S, Cl, F

Apenas sete elementos químicos predominam na estrutura dos fármacos

Composto Protótipo

In vivo

Paradigma moderno

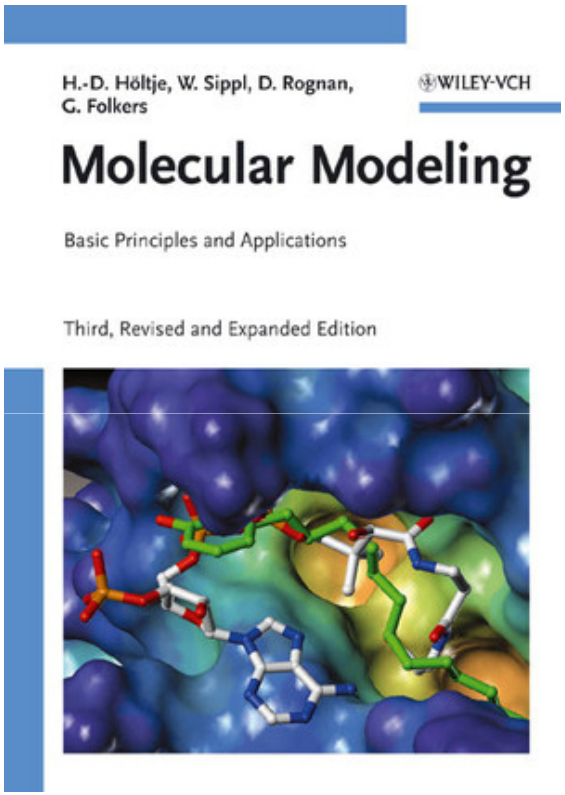
Atividade Farmacológica

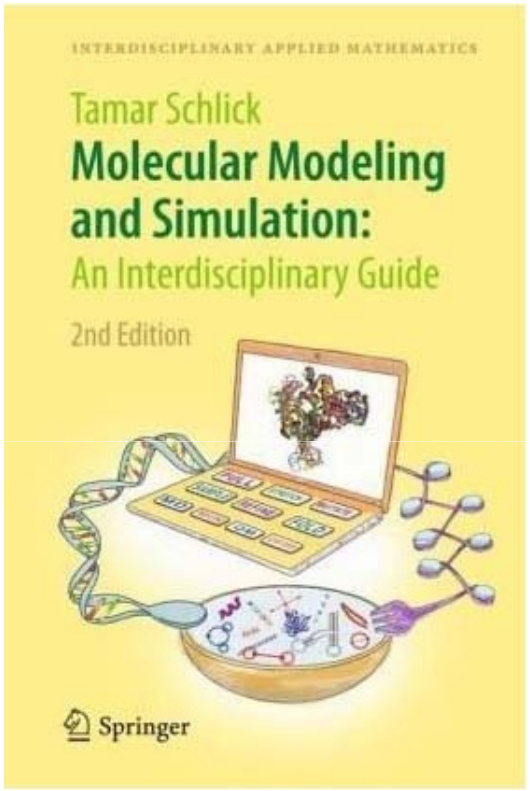
Novo Composto (Sintético)

Novo Fármaco

UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro





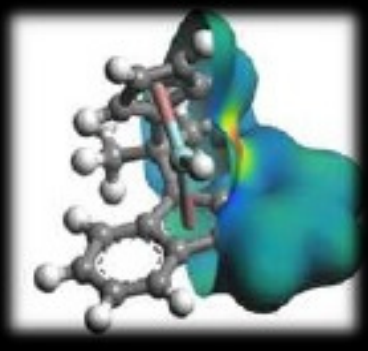
medchem Química Medicinal

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Computer aided molecular modeling:

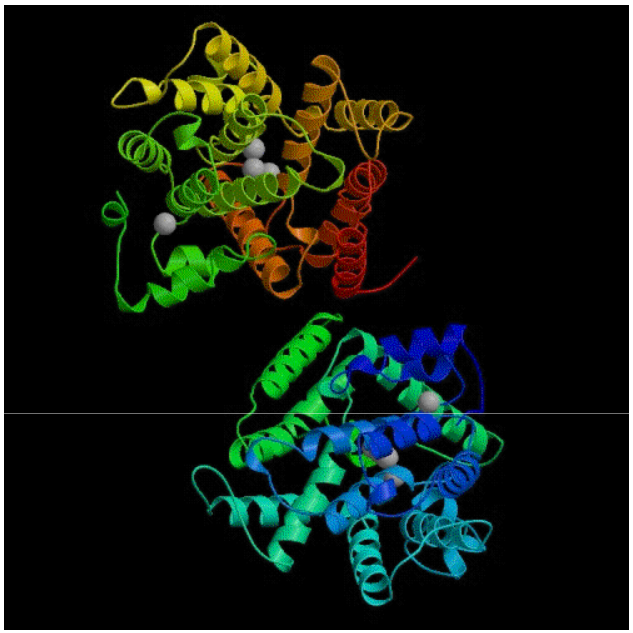
From protein-ligand interaction to *in-sillico* drug design

C A D D

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Estruturas cristalográficas disponíveis no PDB

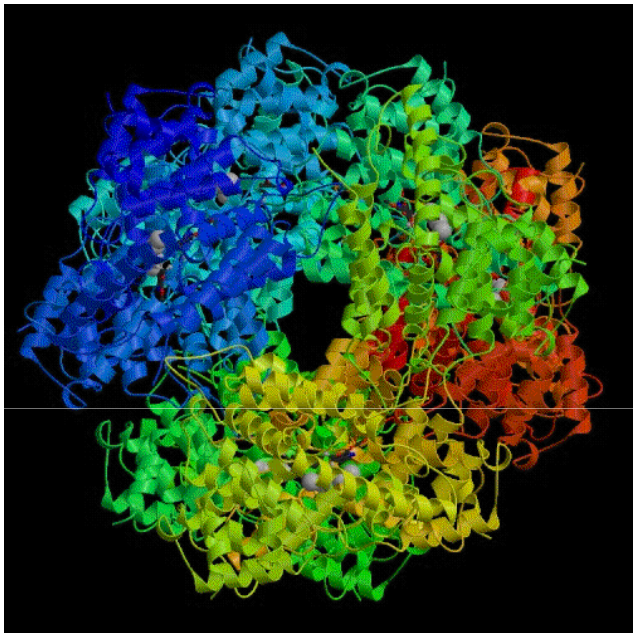


PDE4B - 1F0J

351 resíduos

Metodo: Difração de Raio-X

Resolução: **1.77 Å**



PDE4D - 1MKD

328 resíduos

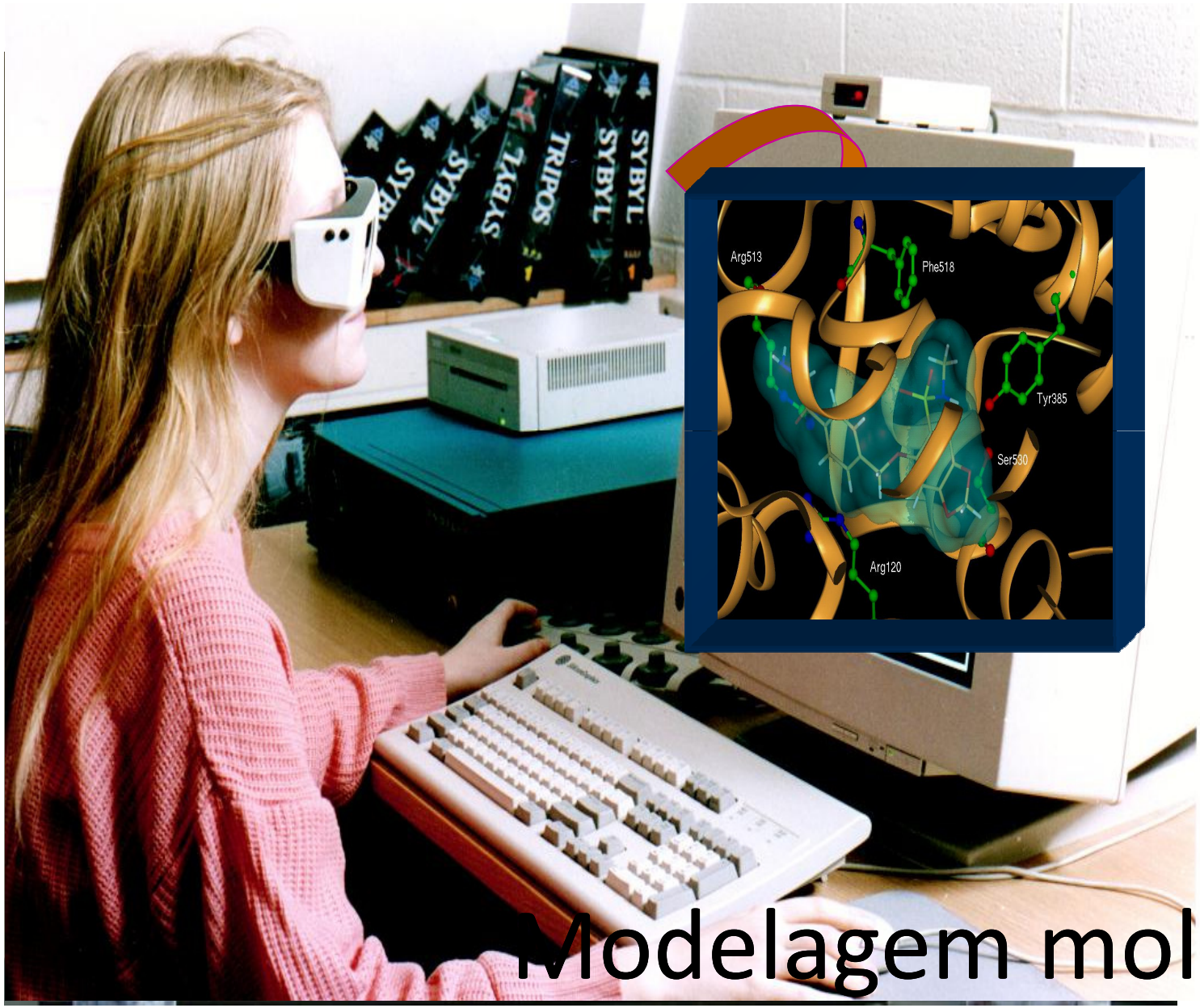
Metodo: **Difraçao de Raio-X**

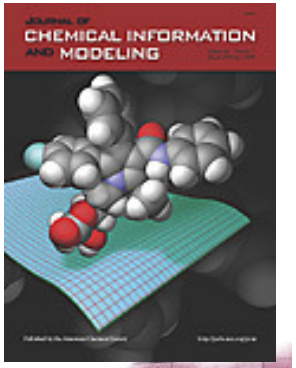
Resolução: **2.90 Å**

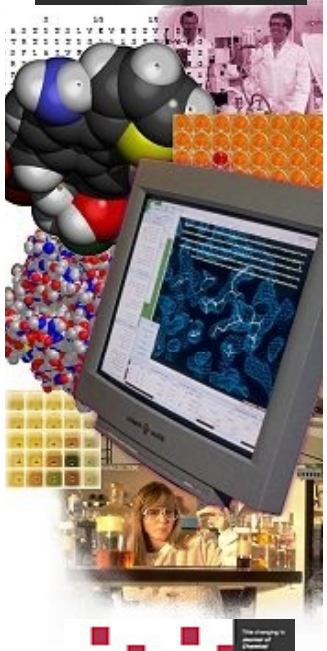
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

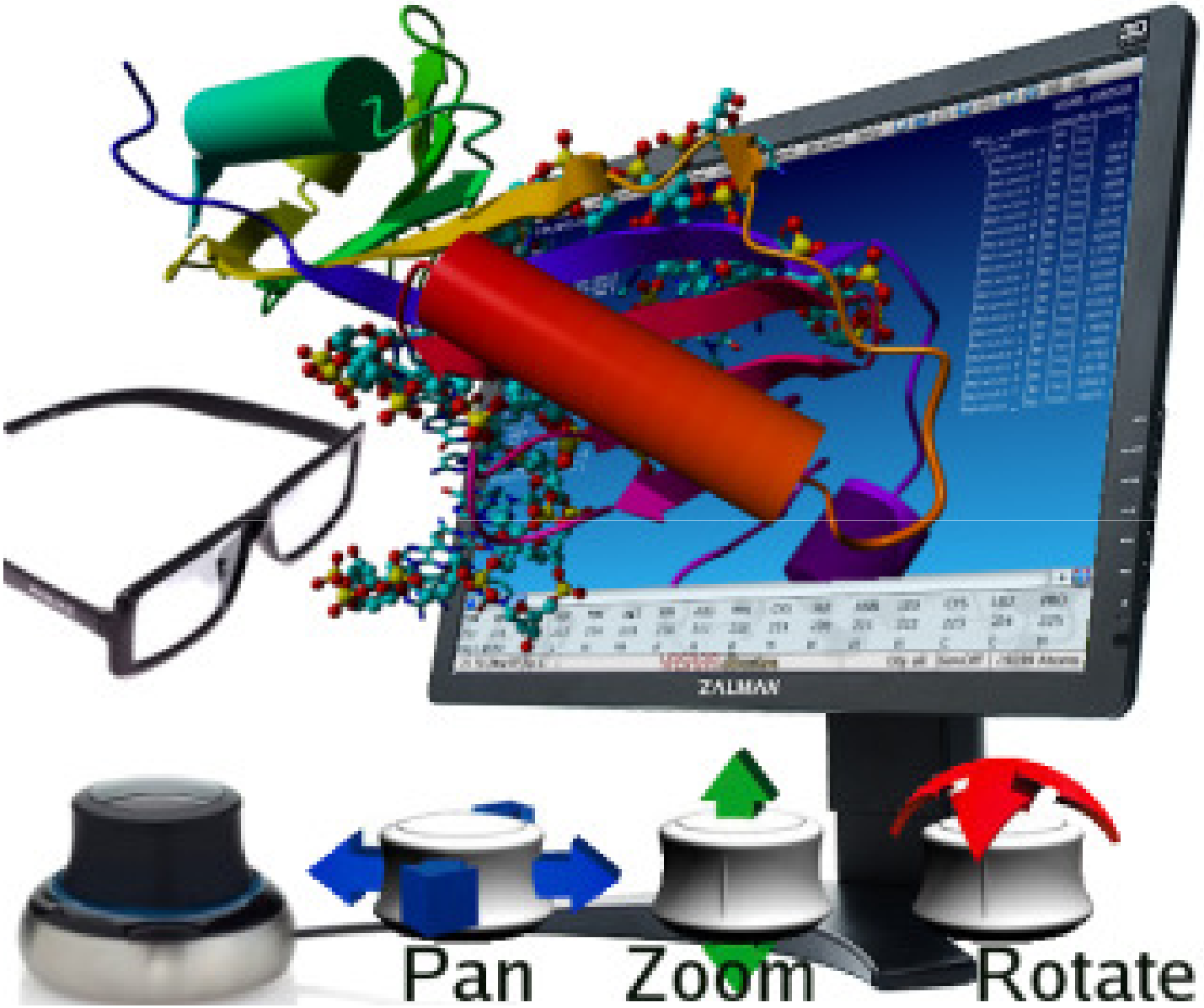
Química Computacional

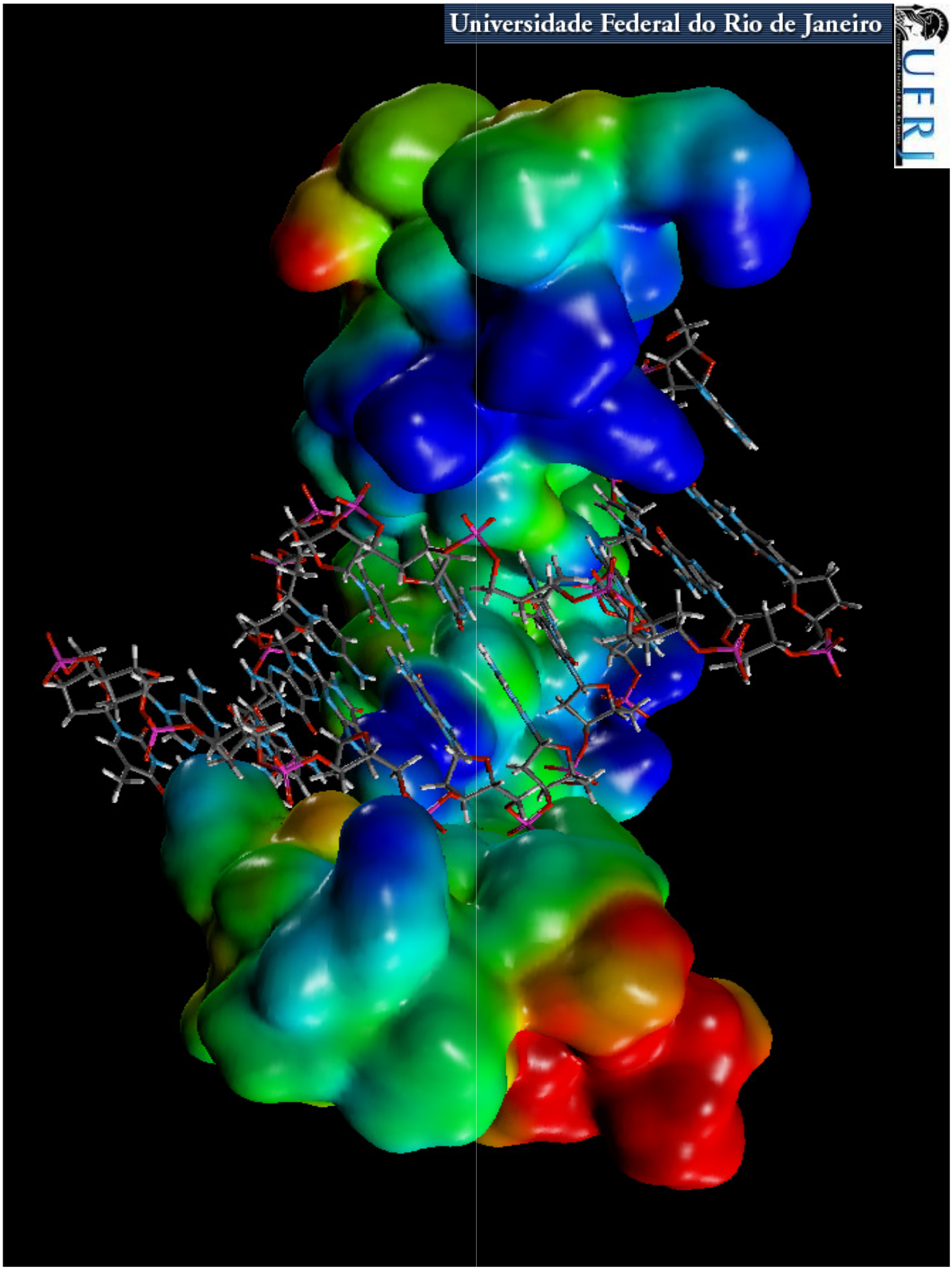


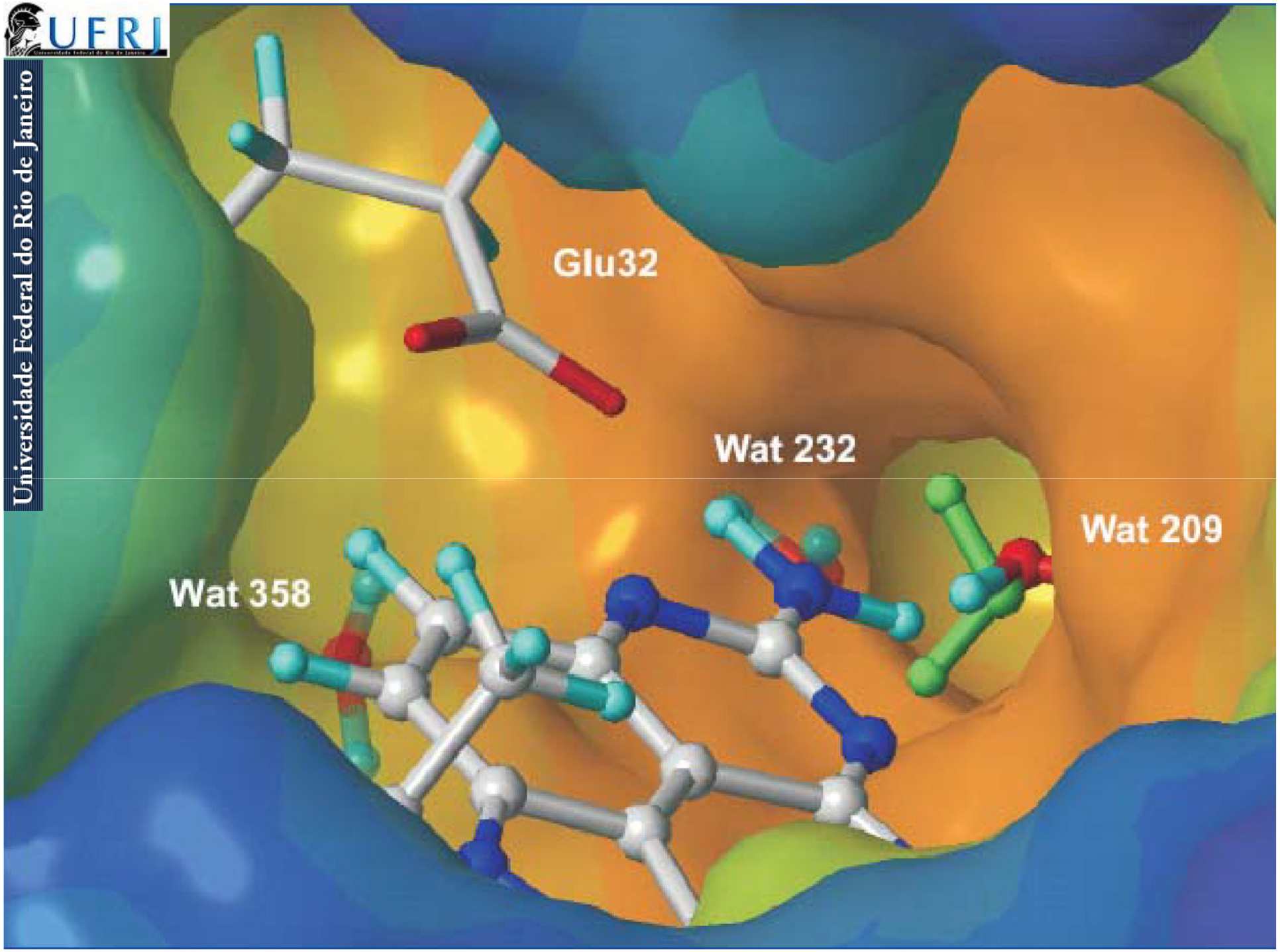


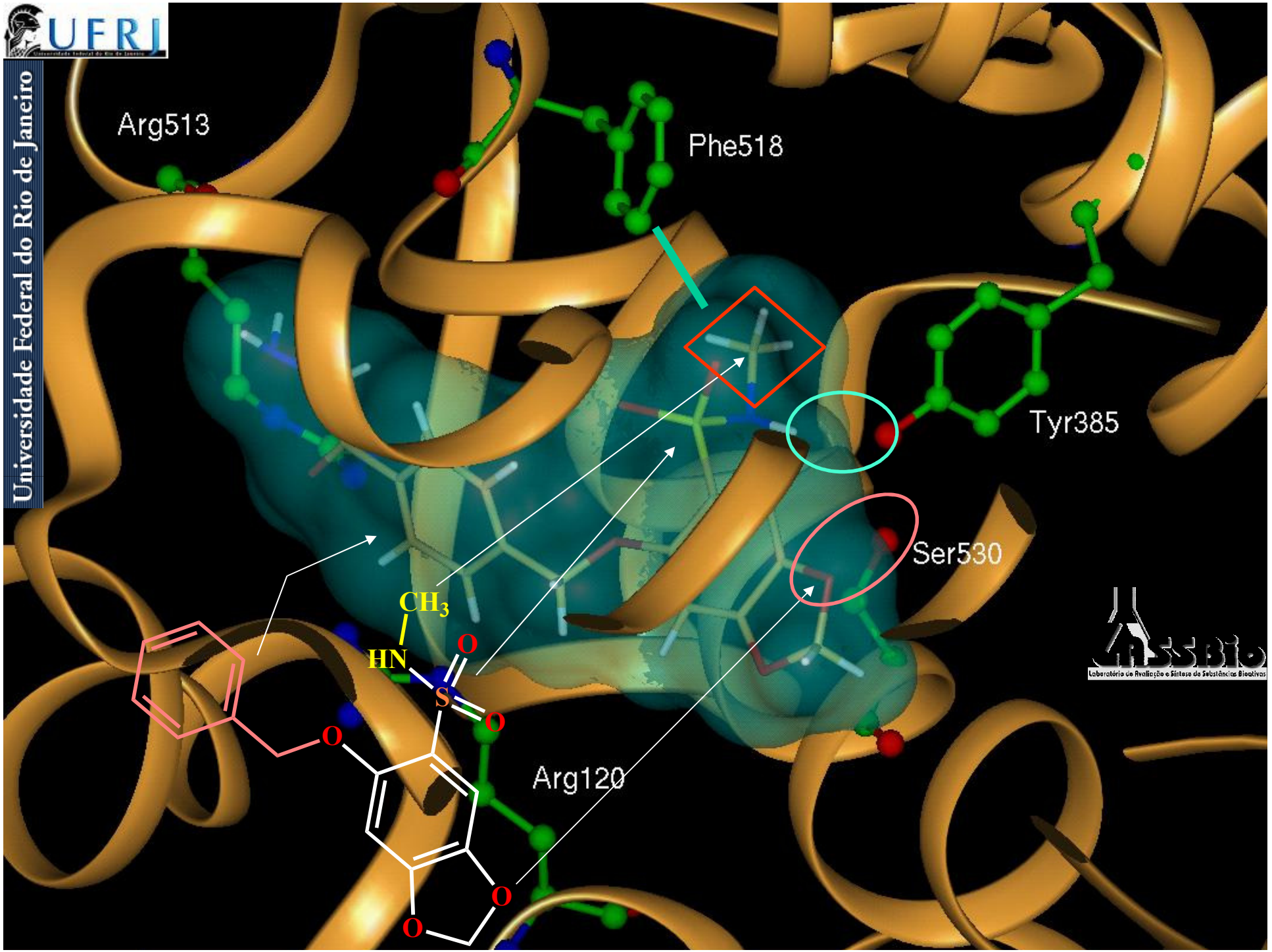


Modelagem molecular


ZALMAN
Pan
Zoom
Rotate

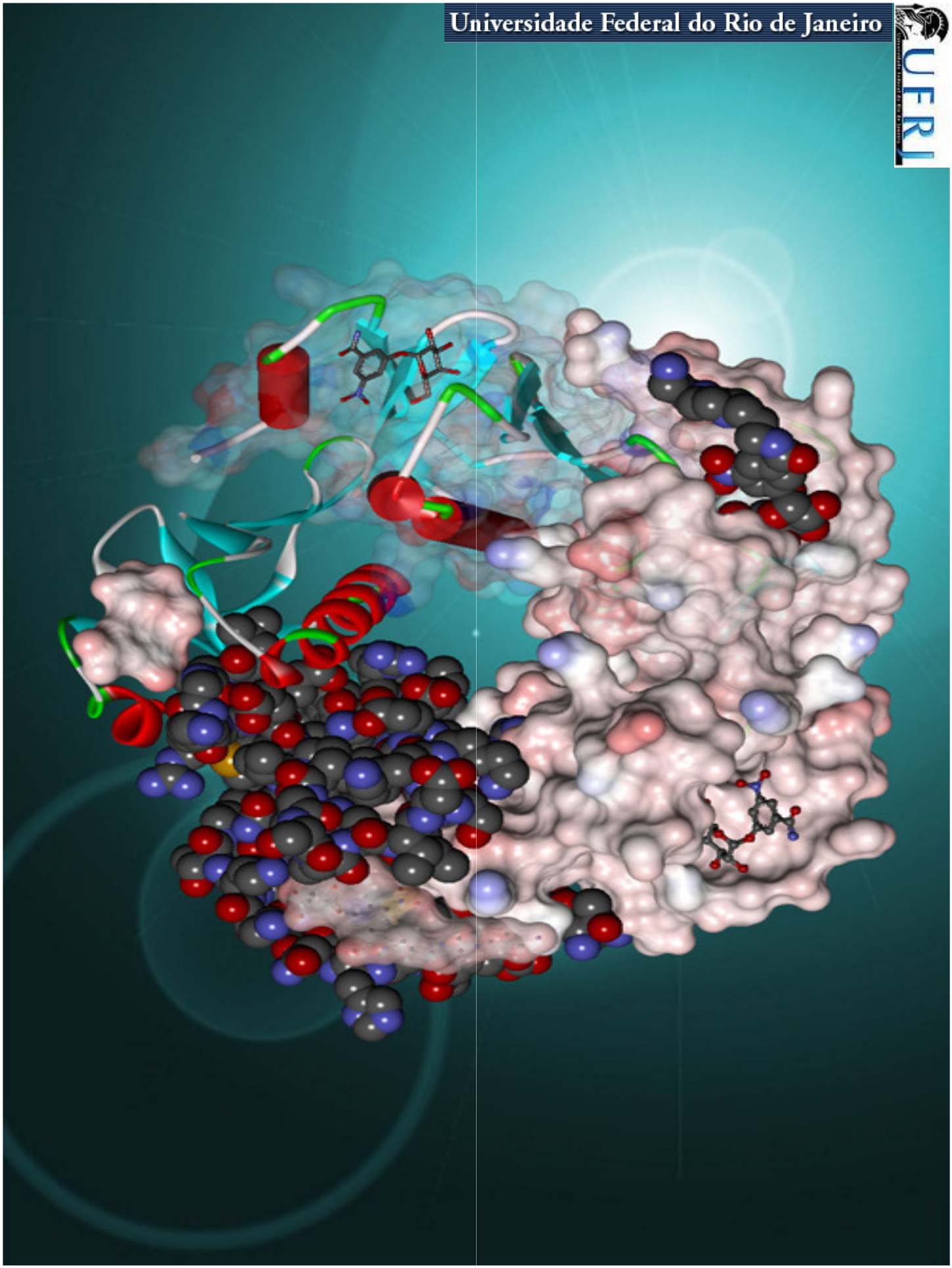

Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRJ

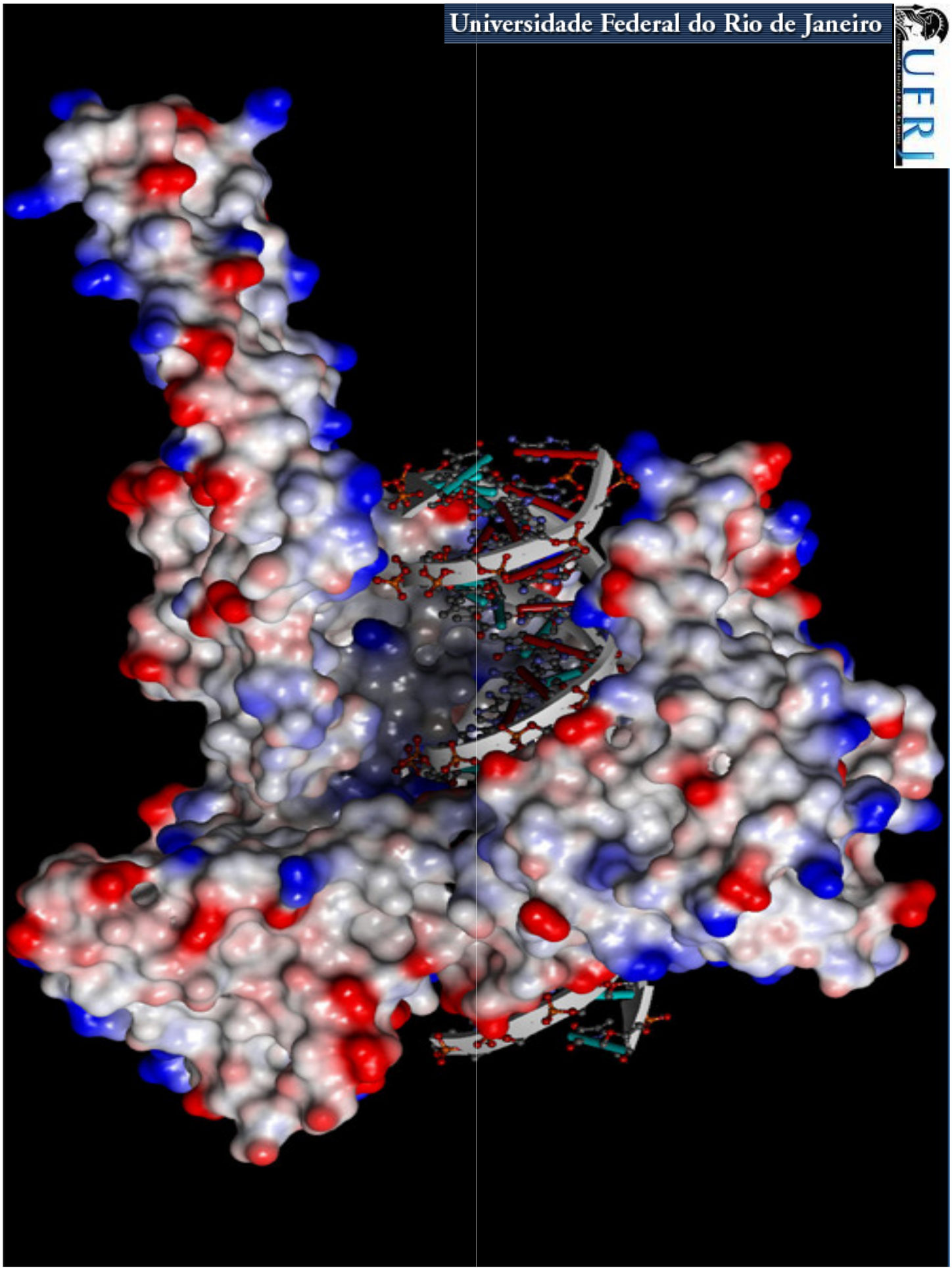

UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Glu32
Wat 232
Wat 209
Wat 358


Universidade Federal do Rio de Janeiro
Arg513
Phe518
Tyr385
Ser530
Arg120
CH3
HN
O
S
O
O
O
O
O

Universidade Federal do Rio de Janeiro

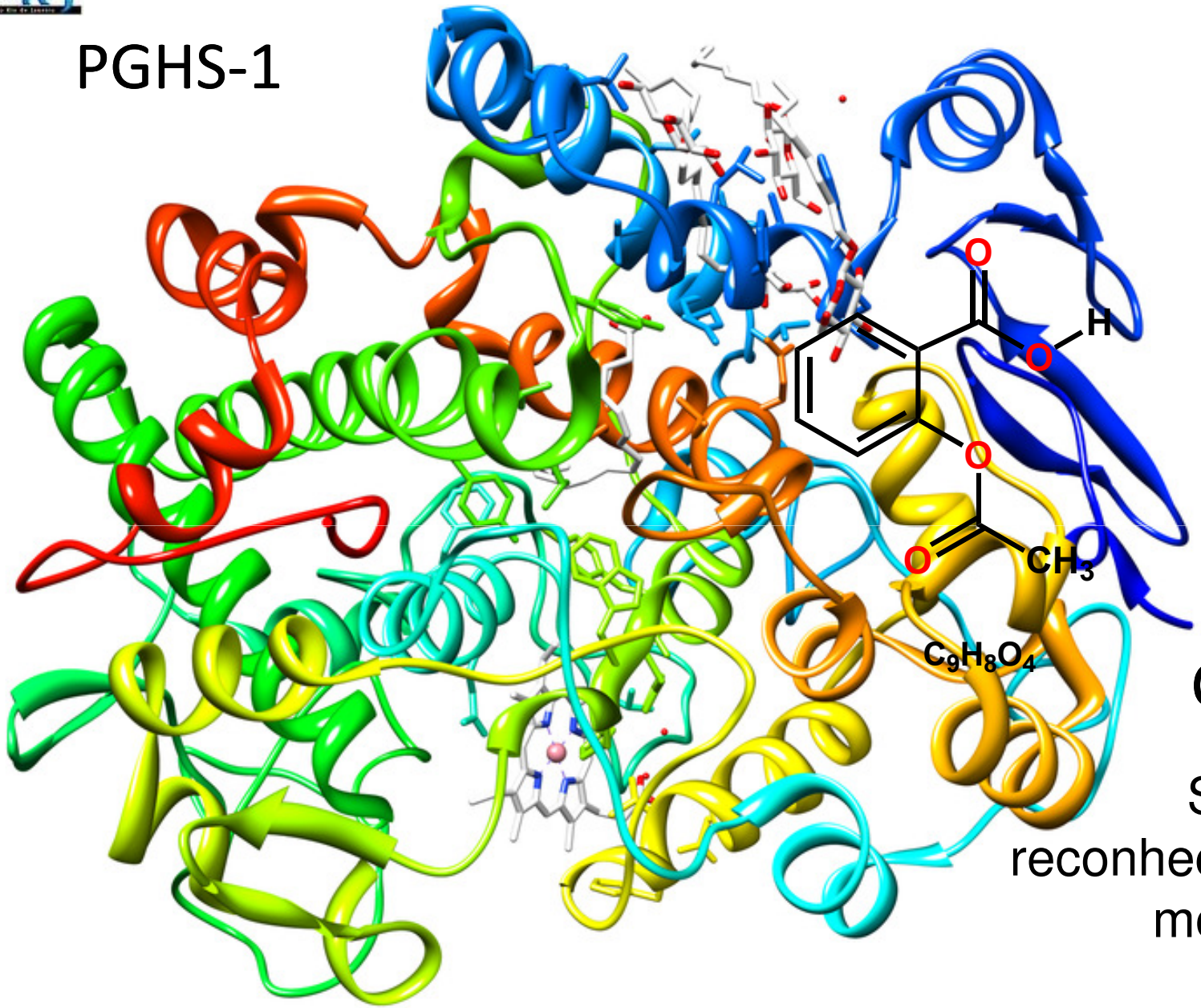
UFRJ




Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

PGHS-1



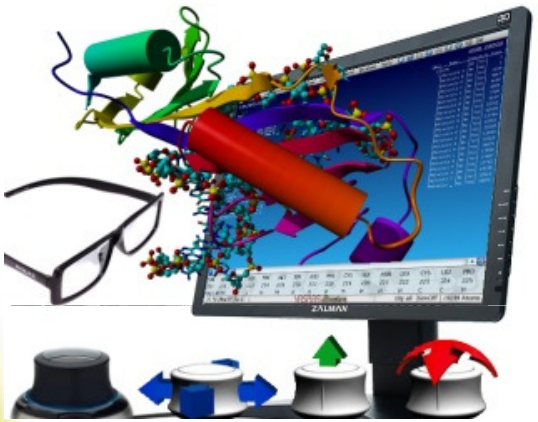
COX-1

Sítio de reconhecimento molecular

PGHS-2 (COX-2): Kurumbail, R. G. *et. al.*, *Nature* (1996) 384: 644-648

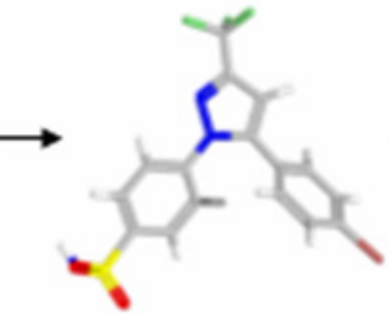
Universidade Federal do Rio de Janeiro

In silico

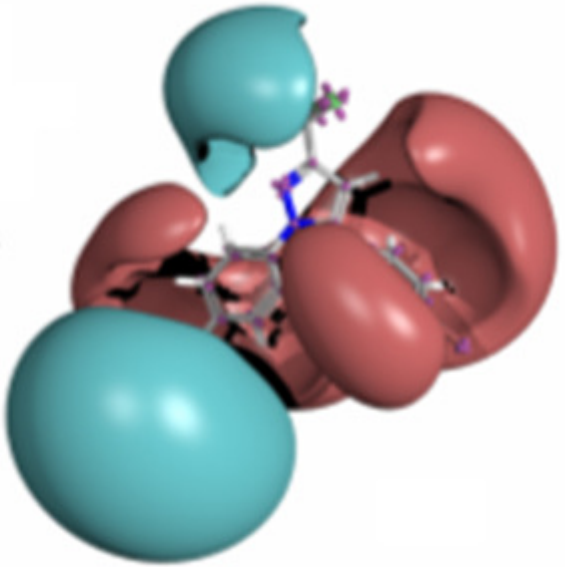


Universidade Federal do Rio de Janeiro

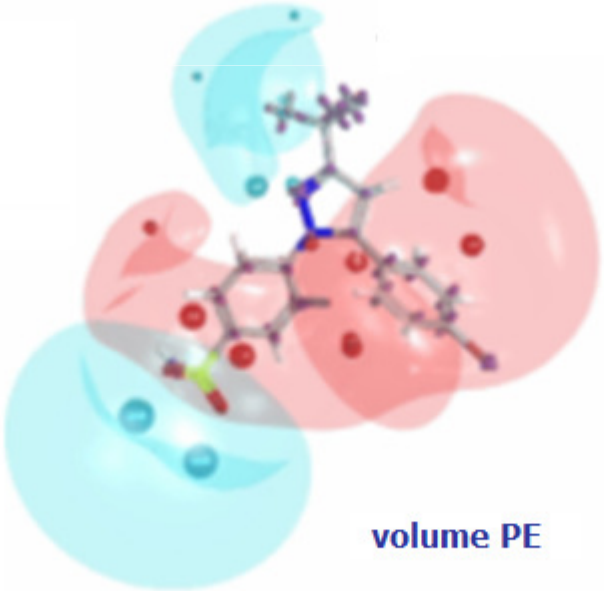
2D



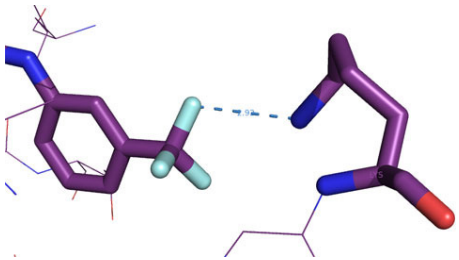
3D

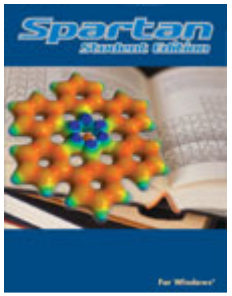


MPE



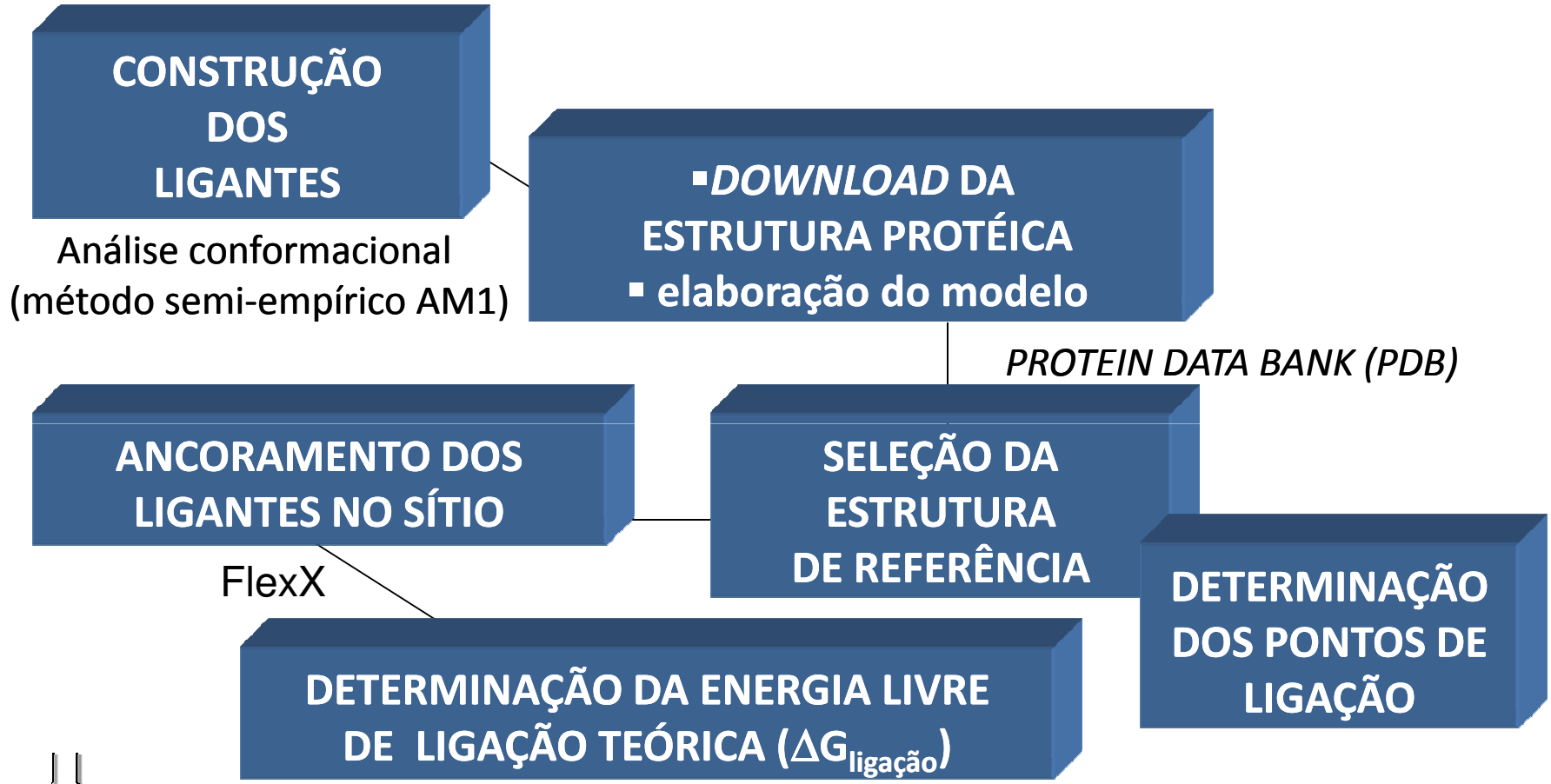
volume PE





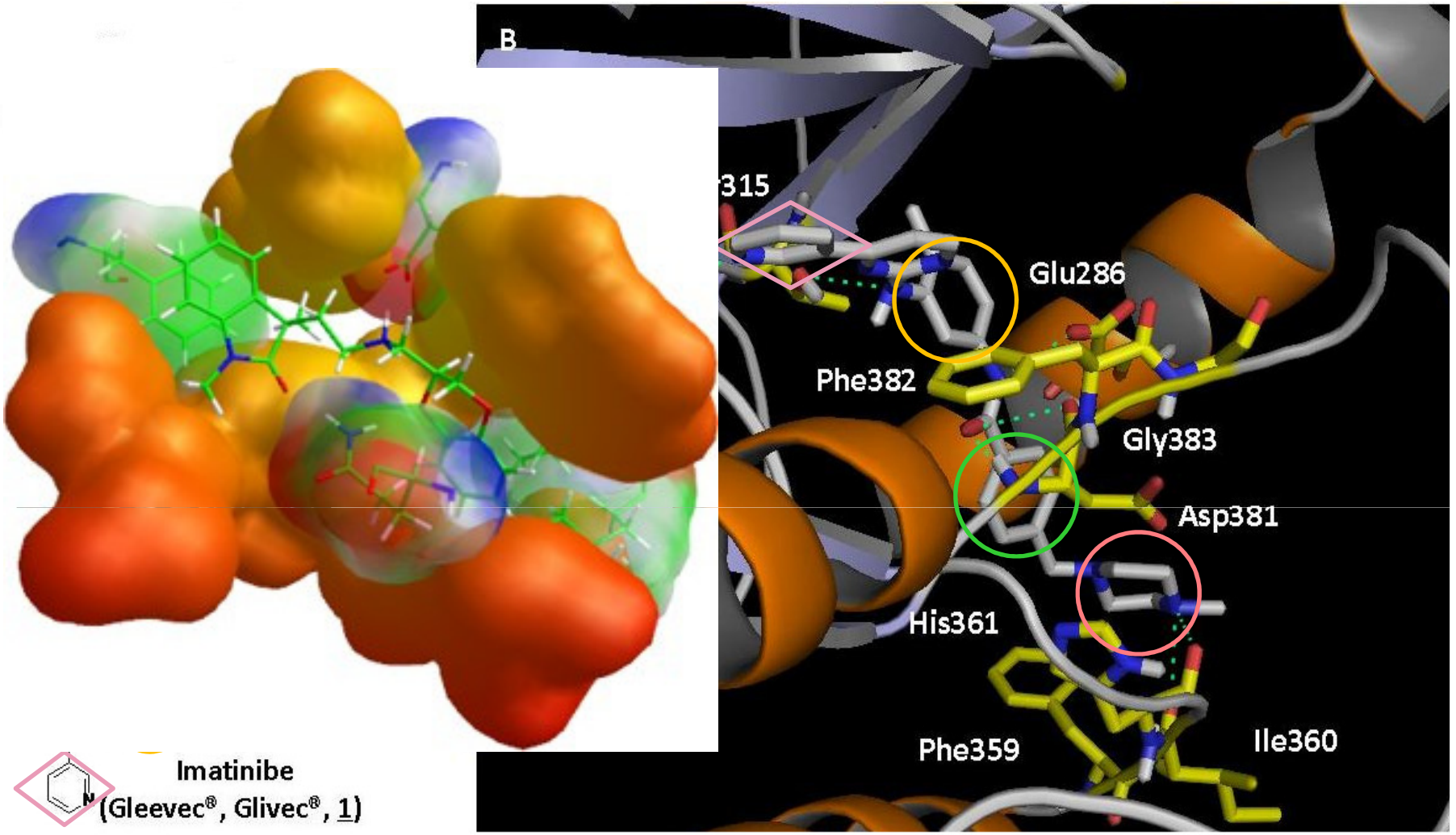
http://www.wavefun.com/products/spartan.html

Metodologia: Estudos de *docking*



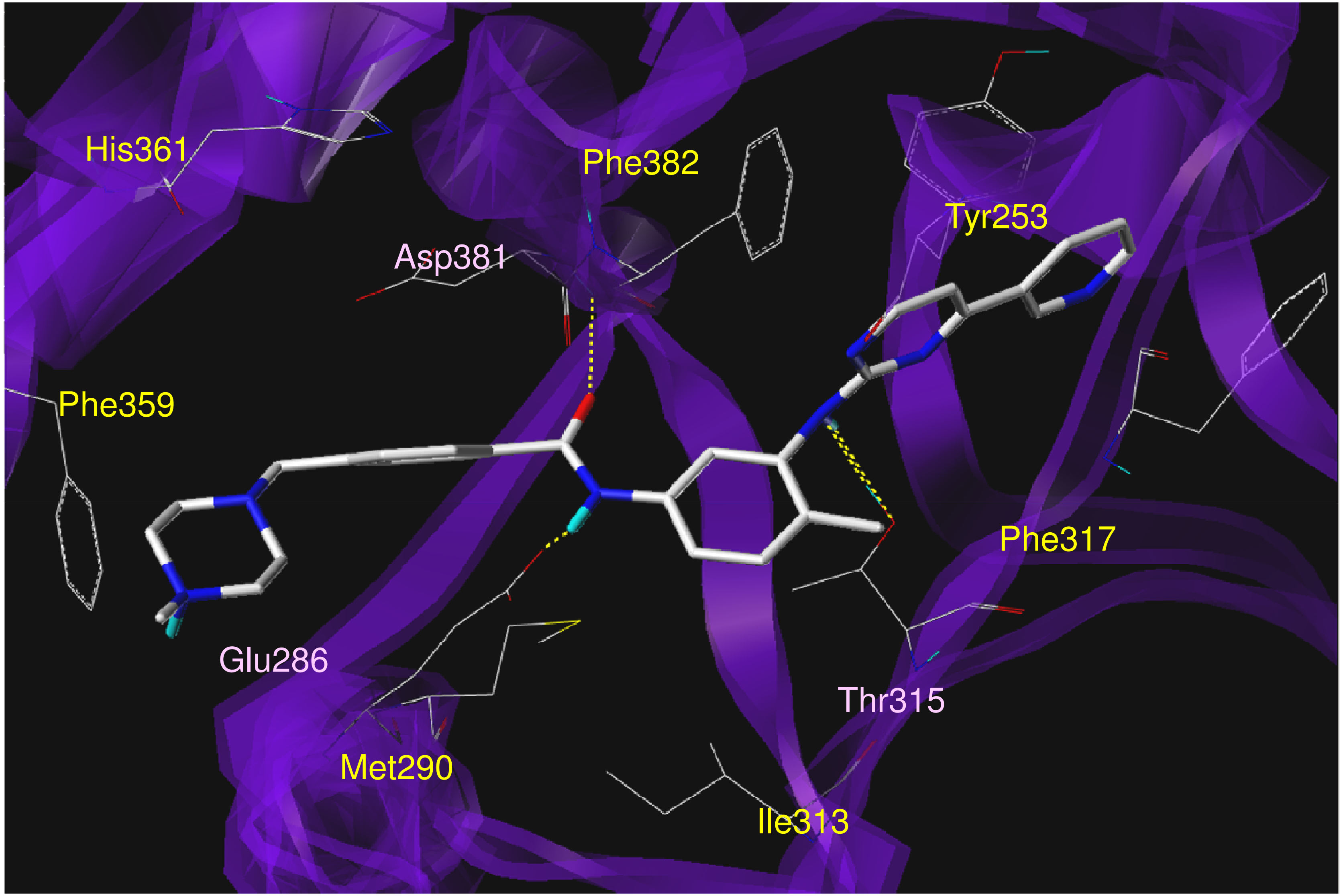
Sybyl, Version 8.0, Tripos Associates: St. Louis, MO, 2007 (**Licença # 7512**)

Spartan Pro; Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370. Irvine, California 92612, USA (**Licença # 1-001259**)



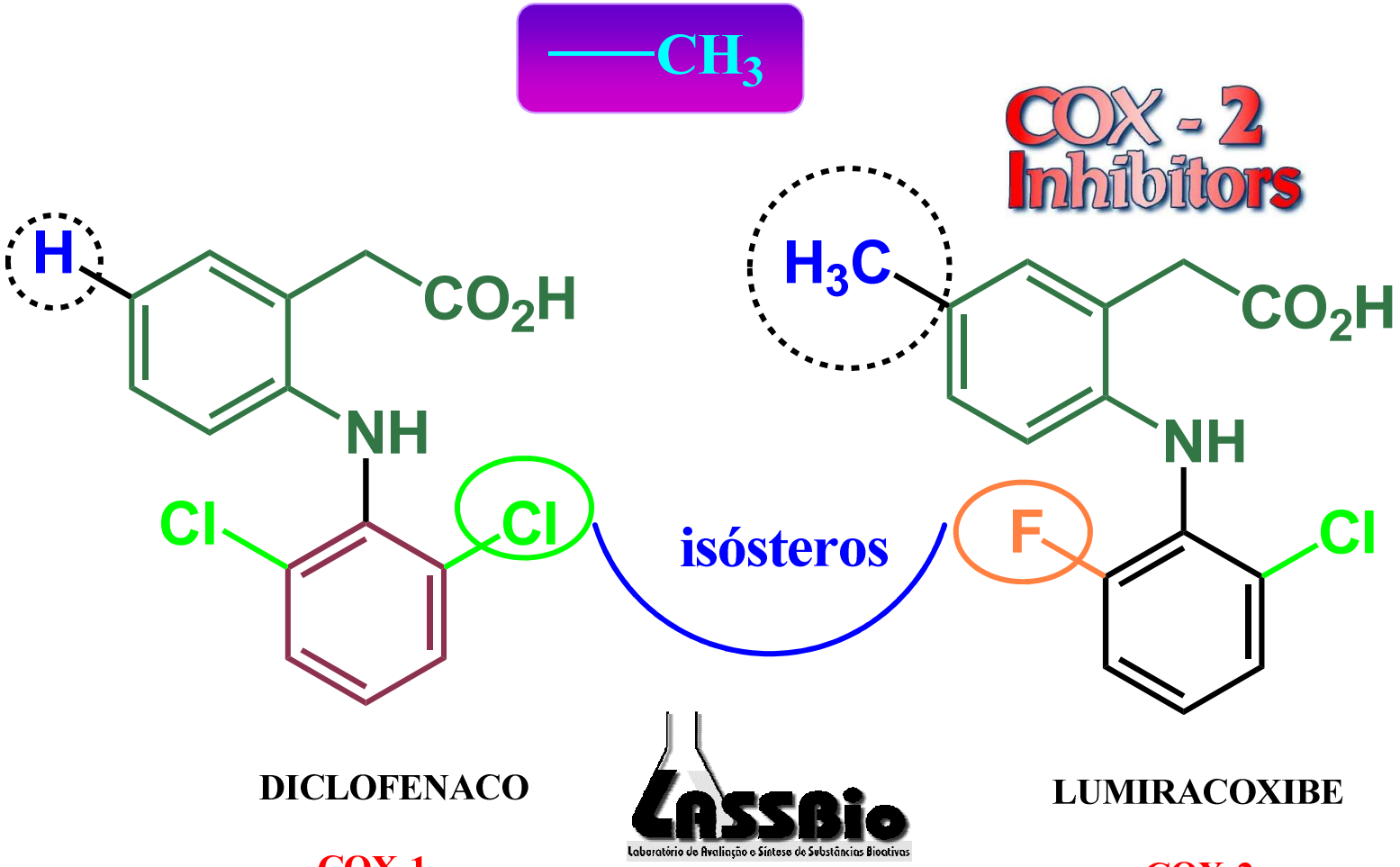
Modos de ligação do imatinibe com a ABL. Os átomos de hidrogênio foram eliminados para facilitar a visualização. Ligações-H estão representadas por linhas pontilhadas verdes.

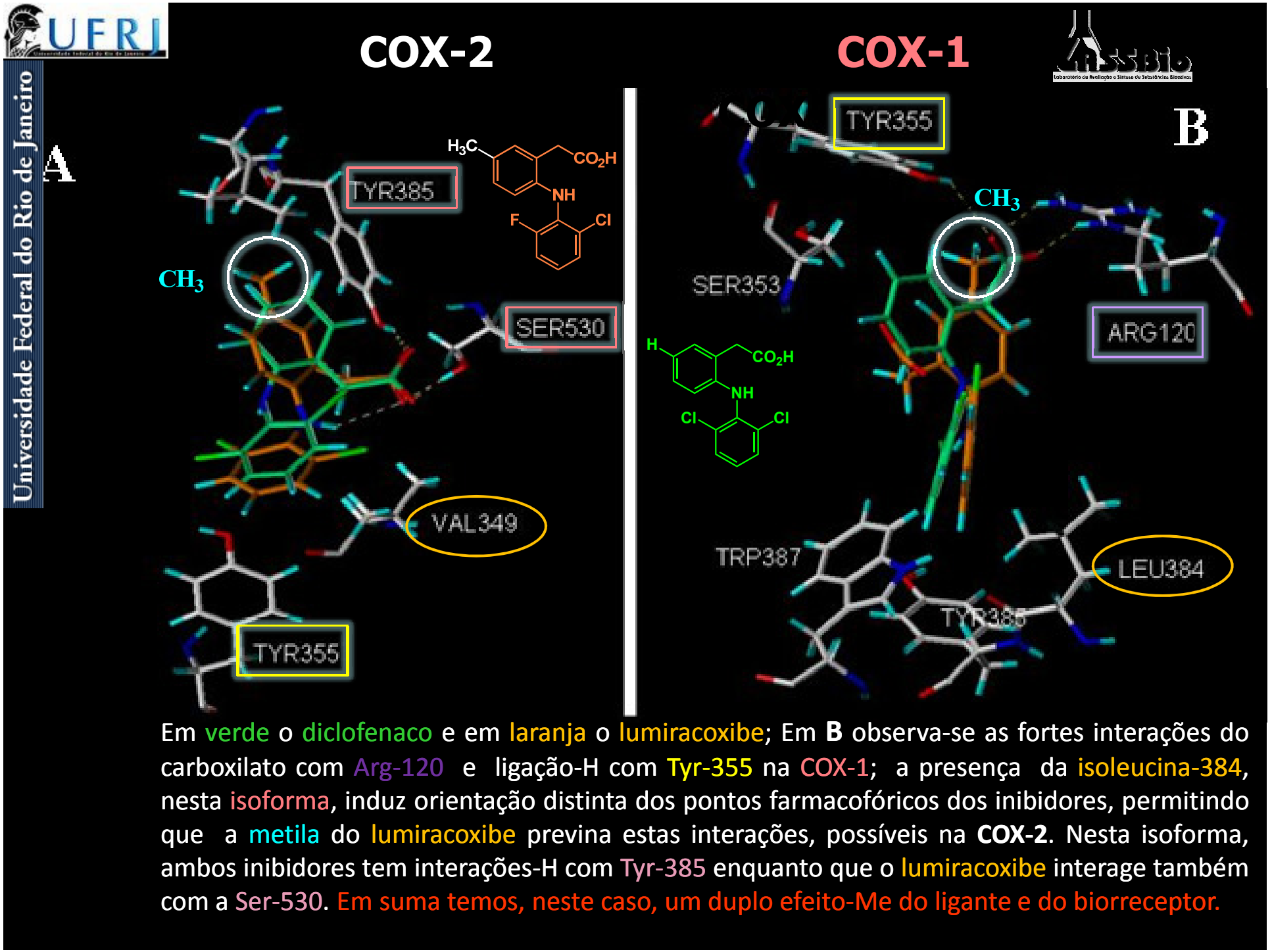
Avila, C.M.; Romeiro, N.C. *Revista Virtual de Química* **2010**, *2,* 000



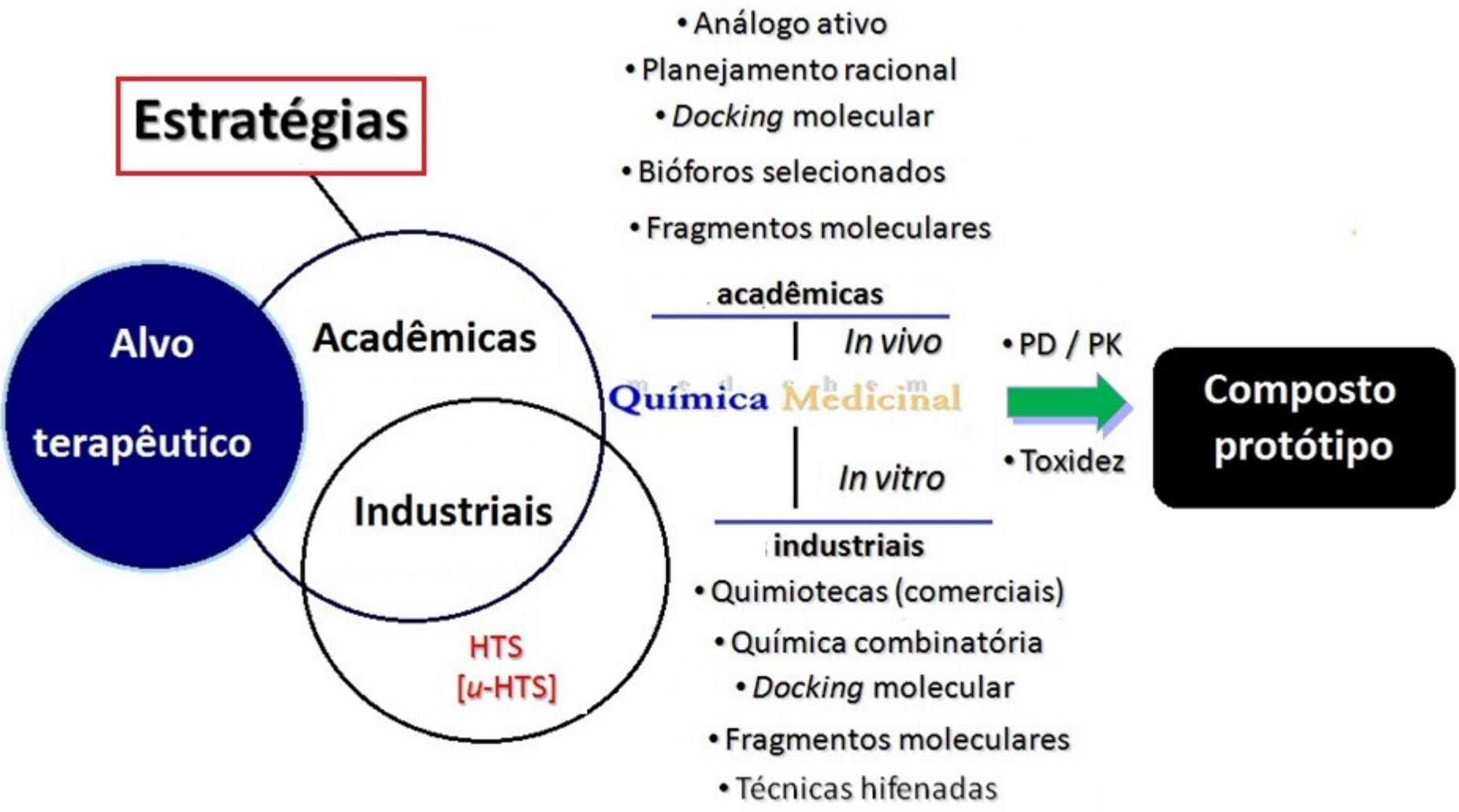
Estrutura do imatinibe complexado no domínio da *h*-ABL-K (código no PDB: 2HYY; Resolução= 2,4 Å) obtida por ancoramento molecular com o programa FlexX (licença # 7512).. Valor de energia livre de ligação teórica (ΔGlig) de -35,751 kJ/mol.

Os sutis efeitos do grupamento metila...





Em verde o diclofenaco e em laranja o lumiracoxibe; Em **B** observa-se as fortes interações do carboxilato com Arg-120 e ligação-H com Tyr-355 na COX-1; a presença da isoleucina-384, nesta isoforma, induz orientação distinta dos pontos farmacofóricos dos inibidores, permitindo que a metila do lumiracoxibe previna estas interações, possíveis na **COX-2**. Nesta isoforma, ambos inibidores tem interações-H com Tyr-385 enquanto que o lumiracoxibe interage também com a Ser-530. Em suma temos, neste caso, um duplo efeito-Me do ligante e do biorreceptor.


Estratégias
Alvo terapêutico
Acadêmicas
Industriais
HTS
[u-HTS]
• Análogo ativo
• Planejamento racional
• Docking molecular
• Bióforos selecionados
• Fragmentos moleculares
acadêmicas
In vivo
Química Medicinal
In vitro
industriais
• Quimiotecas (comerciais)
• Química combinatória
• Docking molecular
• Fragmentos moleculares
• Técnicas hifenadas
• PD / PK
• Toxidez
Composto protótipo

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Farmaco*(Bio)*logia

CB
CS

fisiopatologia

abordagem fisiológica

alvo-terapêutico

Processo da descoberta (P)

Fase pré-clínica

Fase clínica

Idéia → **Fármaco**

CT

estrutura (3D) / SBDD

CE

ligante-*hit*

análogo-ativo

Processo do desenvolvimento

medicamento

novo composto-protótipo

regulatório

***Química* Medicinal**

novo composto-protótipo
ADME
toxicidade

fase farmacotécnica

validação terapêutica composto-protótipo

mg/g → **kg**

10 Kg → **100 kg**

otimização do composto-protótipo

Scale-up

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Era do conhecimento

Indústria farmacêutica

Pesquisa Científica

Criar conhecimento

medicamento

Capacidade tecnológica ‖ Capacidade industrial

Mercado

Postos de trabalho qualificados

Universidade

Formação científica

=

Capacidade científica

Criatividade

Inovação

$

Propriedade intelectual

UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ

Química Medicinal

LASSBio

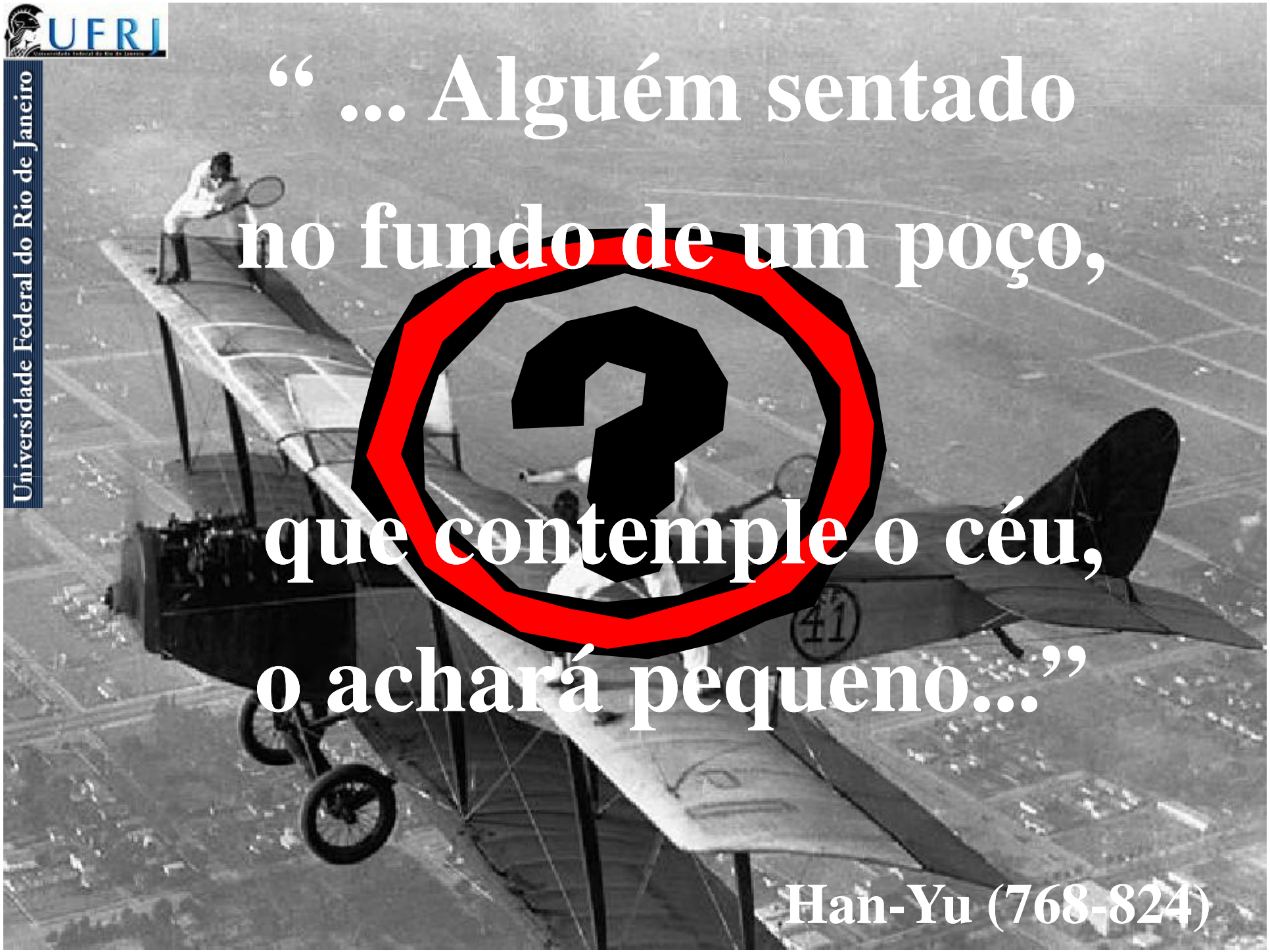
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Creado em 19/04/1994 Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

2008

Pharmacology
Farmacologia

Molecular
Modelagem
Modeling
Molecular


“ ... Alguém sentado
no fundo de um poço,
?
que contemple o céu,
o achará pequeno...”
Han-Yu (768-824)
Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Blog com histórias & fofocas sobre fármacos

http://ejb-eliezer.blogspot.com

Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRJ

XX Escola de Verão

UFRJ LASSBio

em Química Farmacêutica e Medicinal

27 a 31 de janeiro de 2014

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro


Corcovado uma das sete maravilhas do mundo moderno


Pão de Açucar


Ponte Rio-Niterói

Rio de Janeiro, BR


Praia de Copacabana


Praia de Copacabana vista do Pão de açucar


Praia de Ipanema


Praia da Barra da Tijuca


Cidade Universitária UFRJ


LASSBio UFRJ


UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Obrigado
ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br
Uma das sete maravilhas do mundo moderno