



Tópicos (Avançados) em Química Medicinal

Código: **BMF-777**

Carga Horária: 45 horas

Créditos: 3 créditos

Dra Lidia M Lima
Professor Associado - UFRJ



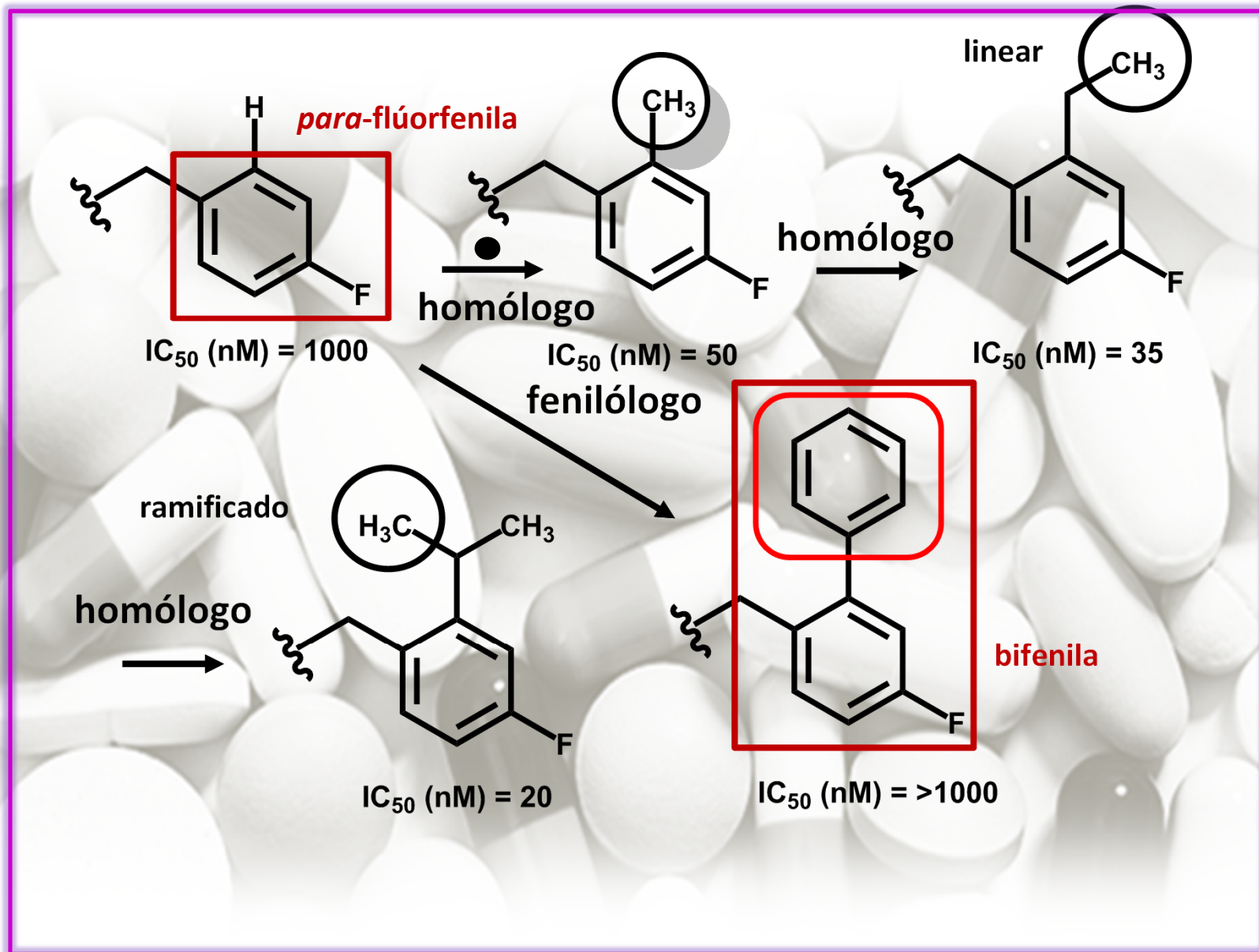
Dr Eliezer J. Barreiro
Professor Titular - UFRJ

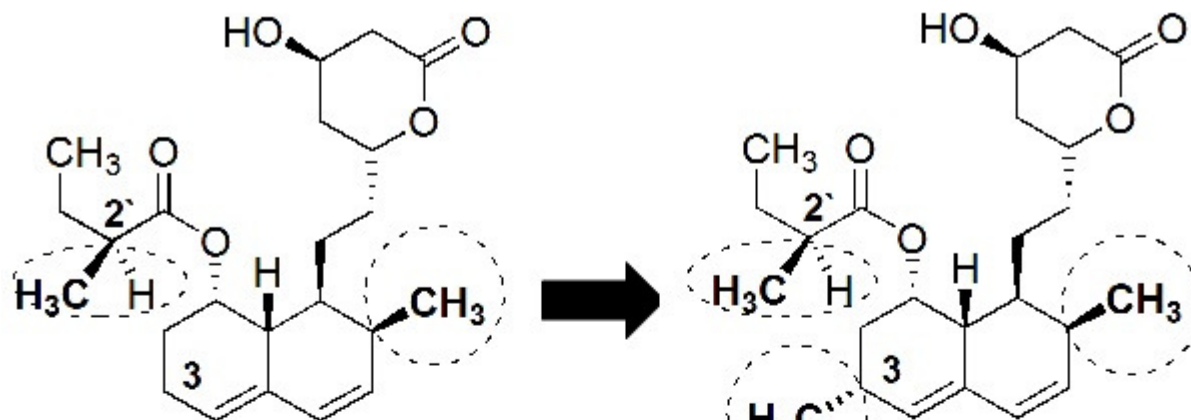
2017



med chem
Química Medicinal

Aula 3





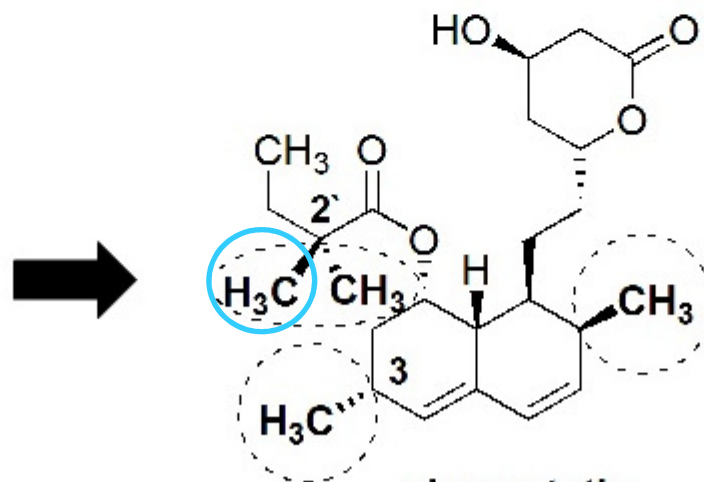
mevastatin

IC_{50} HMG-CoA_R = 5.6 nM

lovastatin

IC_{50} HMG-CoA_R = 2.2 nM

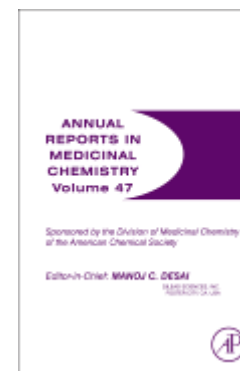
Química
med
Medicinal
chem



simvastatin

IC_{50} HMG-CoA_R = 0.9 nM

PS Anderson, Reflexions on medicinal chemistry at Merck, West Point, *Annu. Rept. Med. Chem.* **2012**, 47, 3





O uso de produtos naturais abundantes como bióforos



EJ Barreiro & VS Bolzani, Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos, *Química Nova* 2009, 3, 679

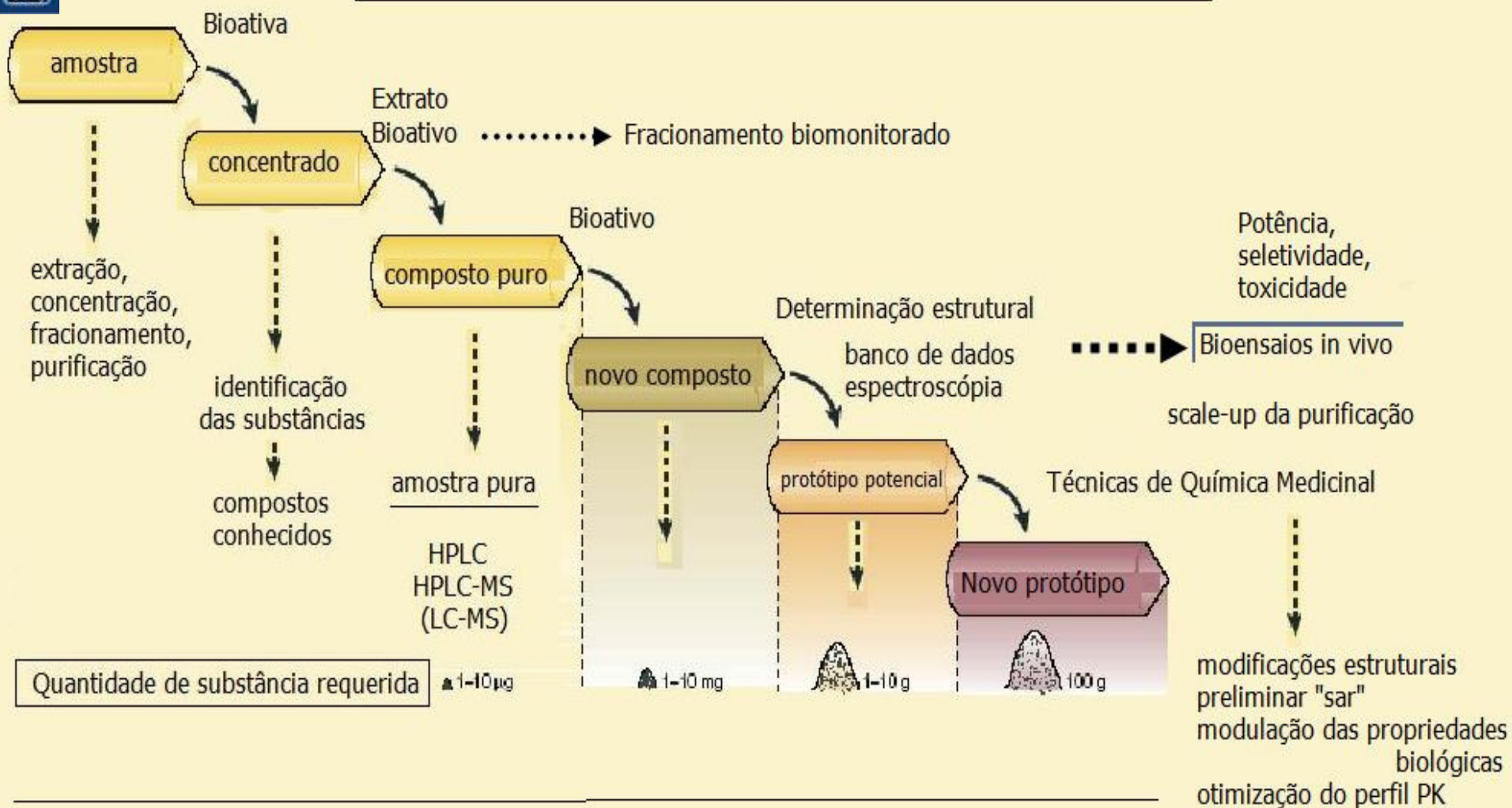


Patrimônio genético brasileiro





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



Produtos naturais como blocos moleculares



Ácido hidnocárpico

1982

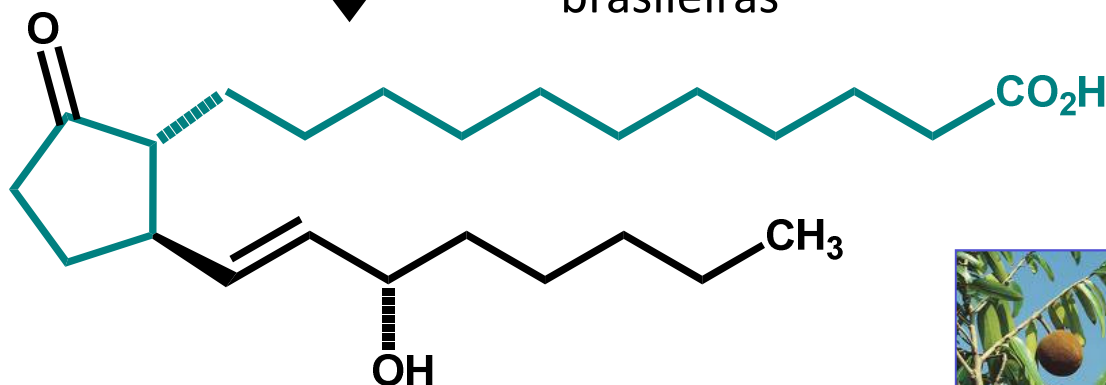


Óleo de Sapucainha
Cole & Cardoso, 1938



Primeiras prostaglandinas
brasileiras

Carpotroche brasiliensis, Endl
Flacourtiácea



11-desoxi-tetrahomopGE₁*

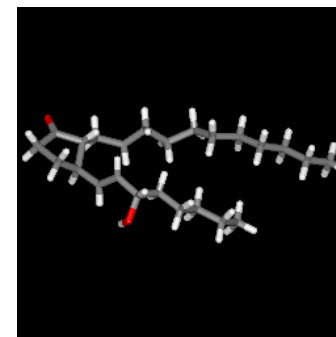


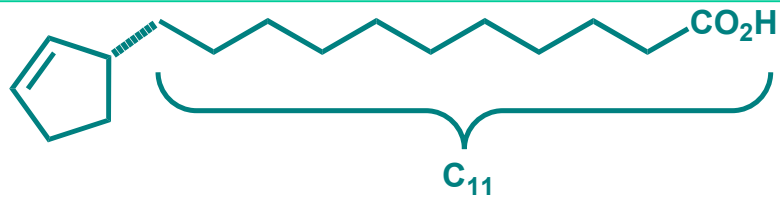
AS Oliveira, JA Lima, CM Rezende,
AC Pinto, *Quim. Nova* **2009**, 32, 139

Sapucainha, Papo de anjo, Pau de
cachimbo, Canudo de pito, Fruta de
cotia, Fruta de Macaco.

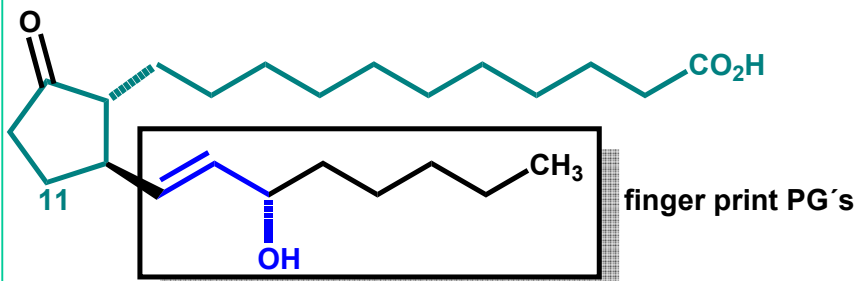
EJ Barreiro, LNLFGomes, Prostaglandin Analogues. Synthesis of Tetrahomoprostaglandin Derivatives From Natural Hydnocarpic Acid Isolated From Sapucainha Oil, *J. Chem. Res.* **1983**, 2701;

*EJ Barreiro, LNLFGomes, Novo Método de Síntese de Prostaglandinas Modificadas da Série 11-desoxi PG E1". *INPI, PI 38201866, 02/04/1982* ; *Chem. Abstr.*, **100**, 17452lu (1984)

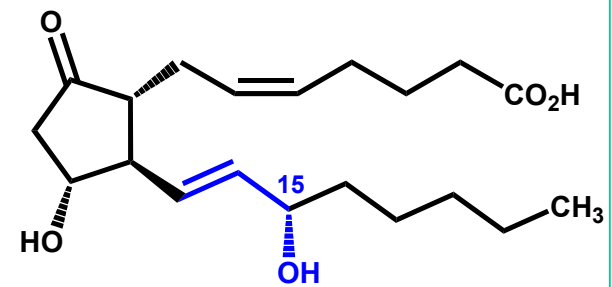




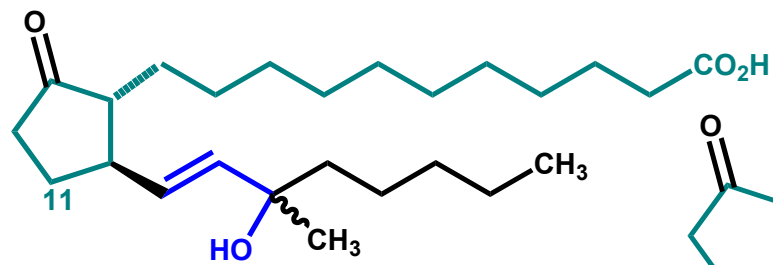
ácido hidnocárpico



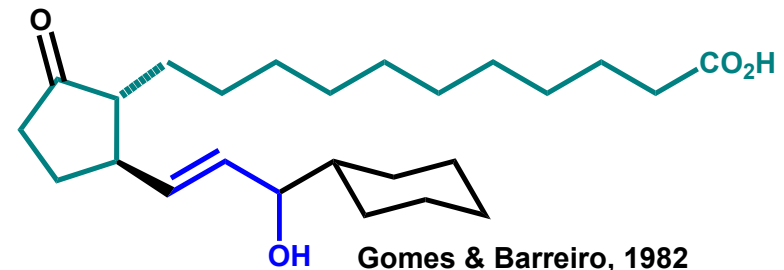
Gomes & Barreiro, 1982



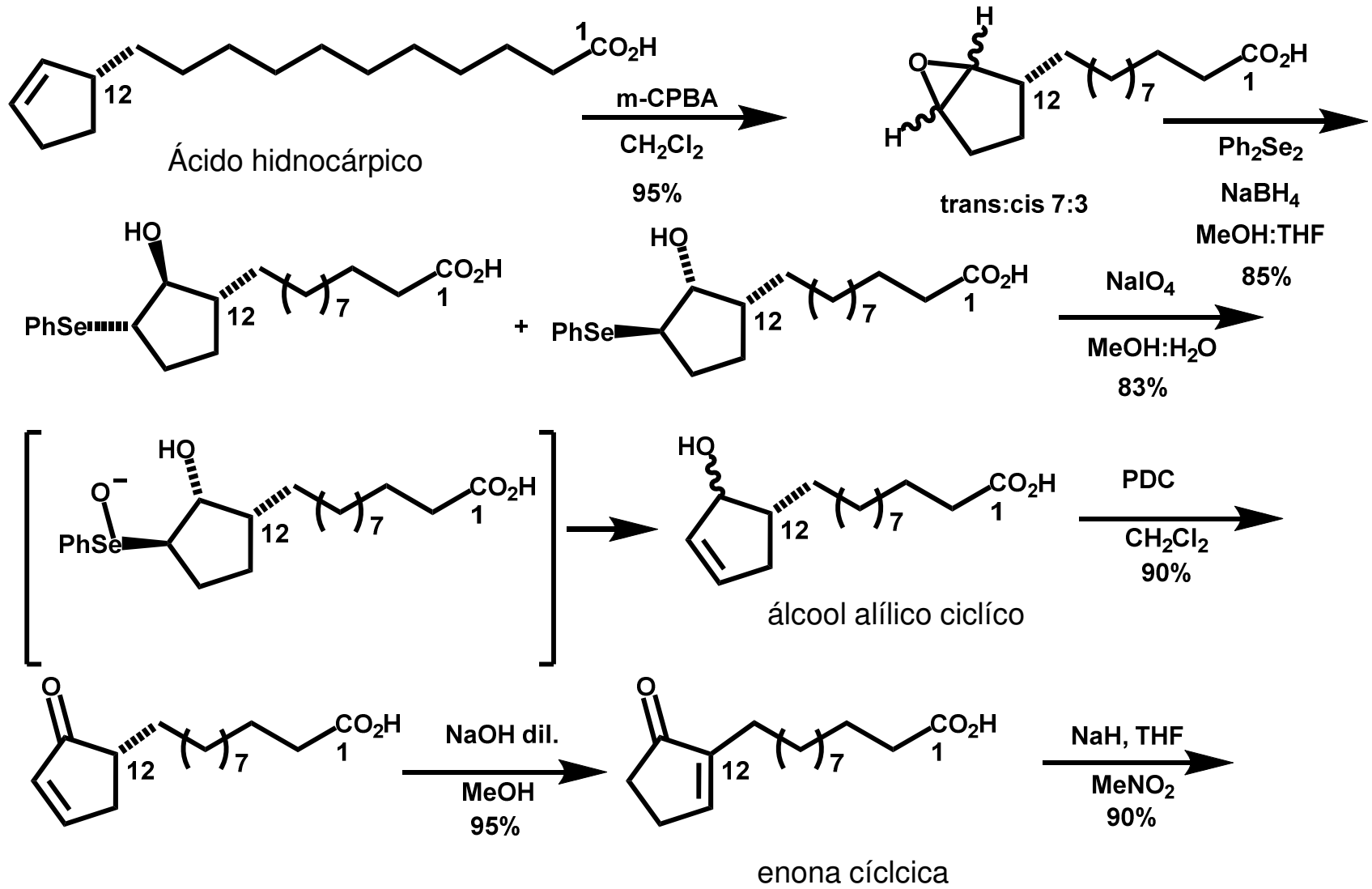
PGE₂

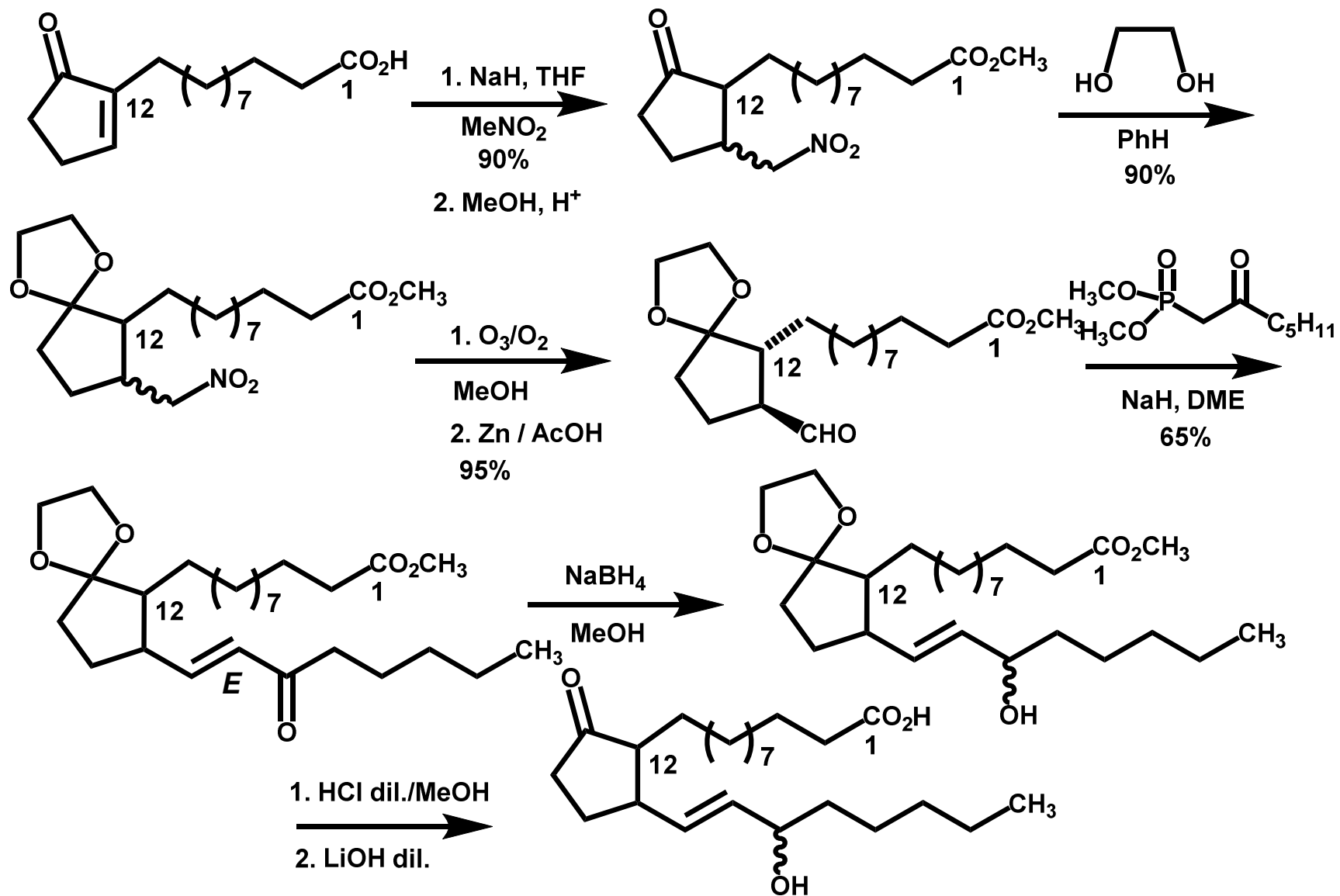


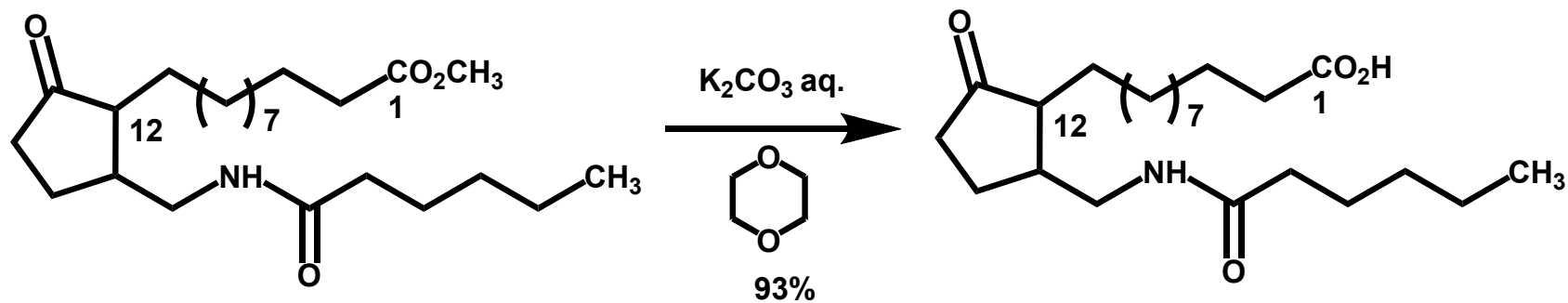
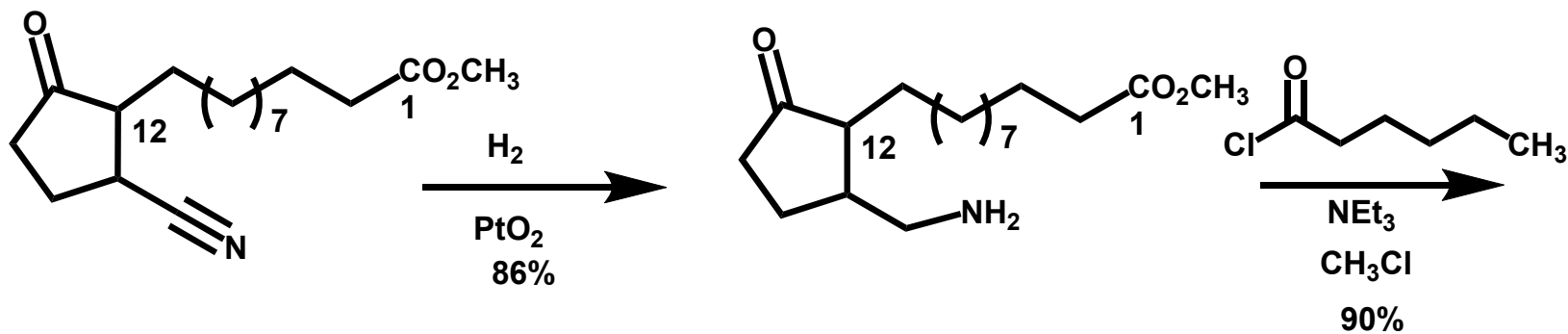
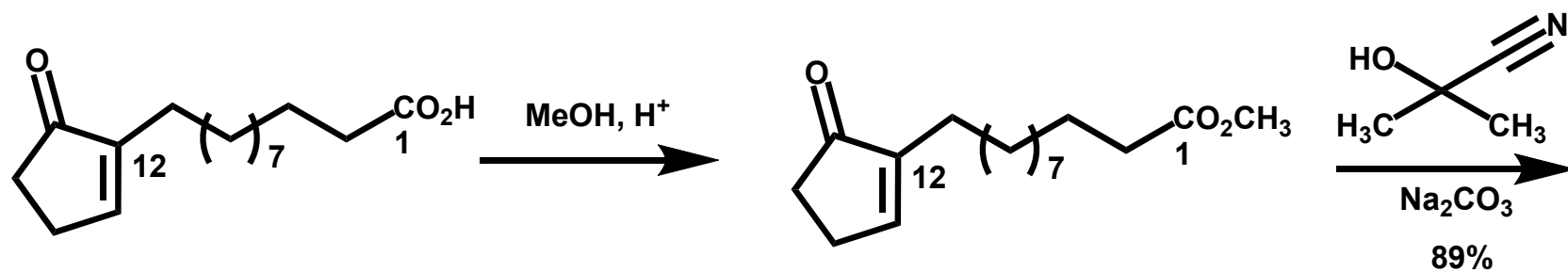
Gomes & Barreiro, 1982



Gomes & Barreiro, 1982









https://www.escavador.com/patentes/278411/sintese-de-prostaglandinas-da-serie-desoxi-11-pge

Google barreiro eliezer jesus

Diários Oficiais Comunidades Artigos

Síntese de prostaglandinas da série desoxi-11-pge

COMPARTILHAR

Número do pedido da patente: PI 8201868-5 B1

Data do depósito: 31/03/1982 → 1992

Data da publicação: 08/03/1983

Data da concessão: 31/05/1988

Inventores:

- Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro
- Luiz Nelson Lopes Ferreira Gomes

Classificação:

Nome A61K 31/557; C07C 69/67; C07C 59/80;

do

titular:

Eliezer
Jesus de
Lacerda
Barreiro

Fale com um Profissional

Síntese de prostagla... BMF-777 Aula_0 201... Notas Autoadesivas

POR 18:46



Artigo

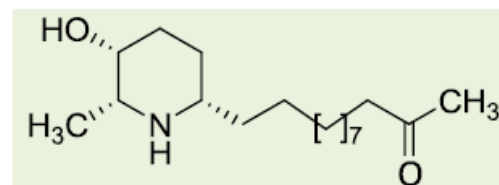
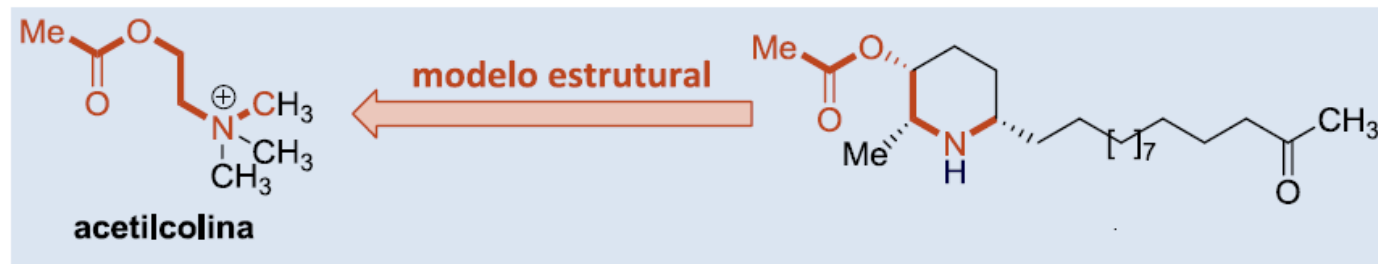
Espectalina, Cassina e Análogos Semissintéticos como Potenciais Candidatos a Fármacos para o Tratamento da Doença de Alzheimer

Silva, D. H. S.;* Viegas Jr., C.; Santos, L. A.; Castro-Gamboa, I.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. da S.; Pivatto, M.; Young, M. C. M.; Castro, N. G.; Rocha, M. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (1), 38-46. Data de publicação na Web: 30 de agosto de 2010
<http://www.ufrj.br/rvq>



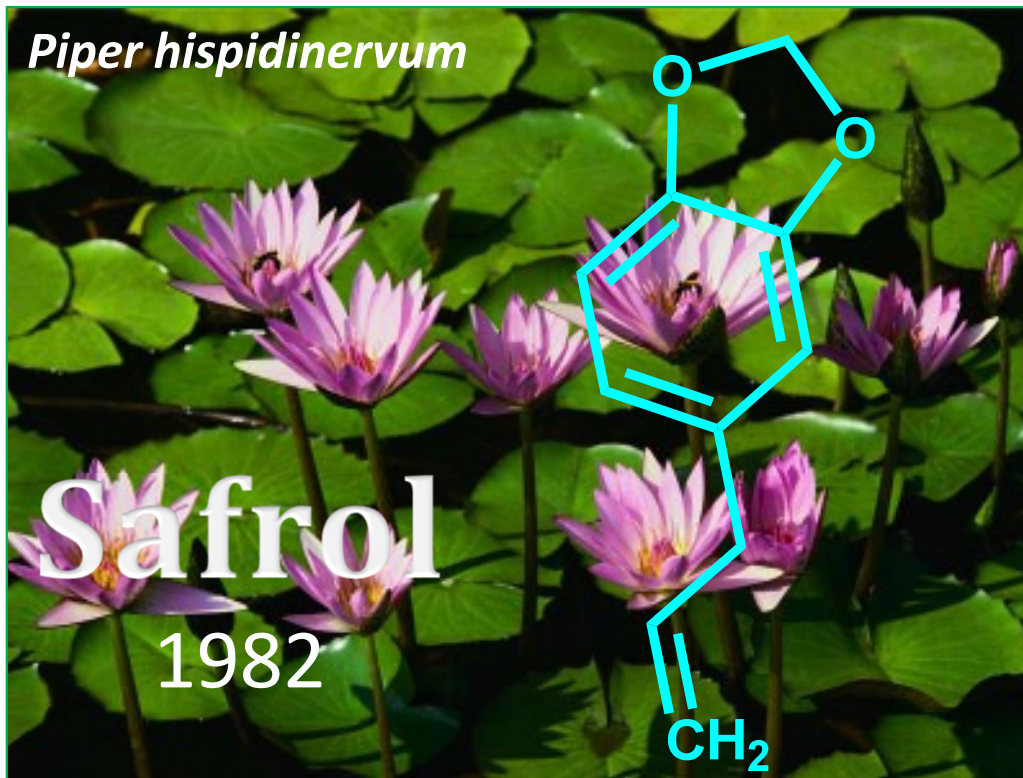
Senna spectabilis



espectalina

US2007244137-A1 2007.

WO2006039767-A1 2006



D Riva et al., *Acta Amazonica* 2011, 41, 297

Óleo de Sassafrás → *Ocotea pretiosa*

E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, P. R. V. R. Barros e W. M. Queiroz,
 "An Improved Synthesis of Indole Derivatives Related to
 Indomethacin from Natural Safrole", *Journal of Chemical
 Research (S)*, 102-103; (M) 1142-1165, (1982)

E. J. Barreiro & C. A. M. Fraga, "A Utilização do Safrol, Principal
 Componente Químico do Óleo de Sassafrás, na Síntese de
 Substâncias Bioativas na Cascata do Ácido Araquidônico:
 Anti-inflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos", *Química
 Nova*, 22, 744-759 (1999)

5% óleo
 →

82% safrol

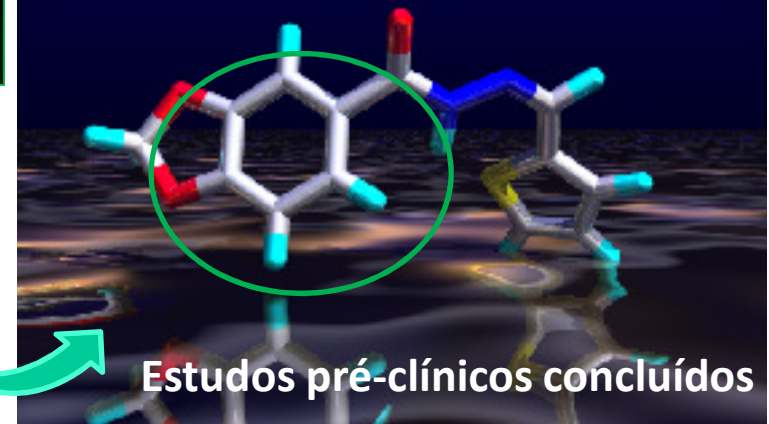
↓ 1982

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

1999

LASSBio-294*



**Novo protótipo de
 fármaco cardioativo**

*US Patent US7091238-15/08/2006

European Patent EP1532140; WO-0078754



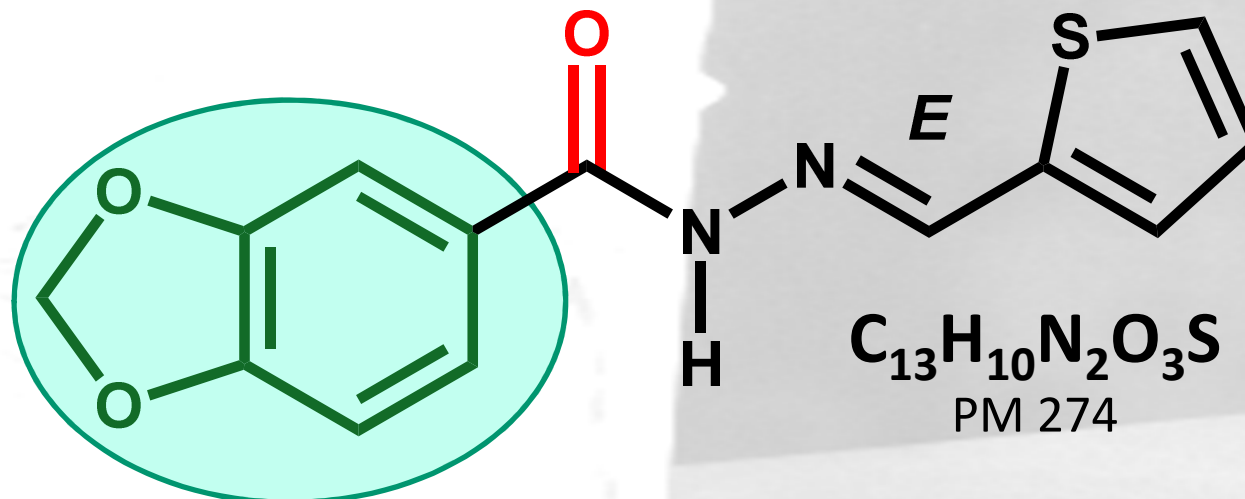
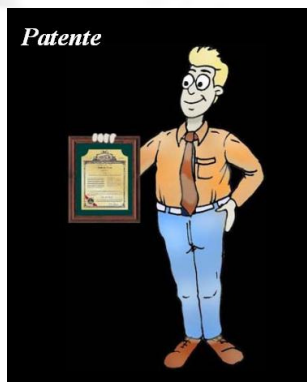
LASSBio-294

Novo protótipo de fármaco cardioativo*

*US Patent US7091238-15/08/2006

*European Patent EP1532140; WO-0078754

Thienylhydrazone with digitalis-like properties (positive inotropic effects)

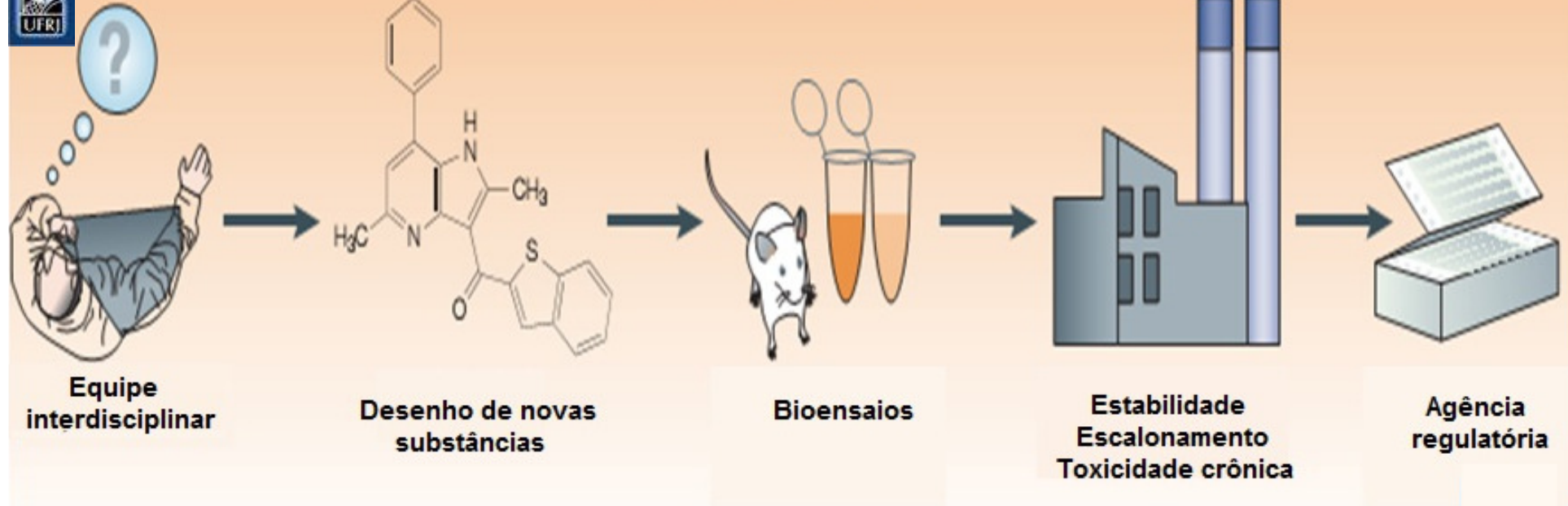


- ✓ Estruturalmente simples; rota de síntese com >55% de rendimento global, empregando matéria-prima acessível; escalonável até 5,0 kg (18,2 M);
- ✓ Potentes propriedades inotrópicas positivas & vasodilatadoras; também neuroprotetoras; ativo por via oral; boa biodisponibilidade;
- ✓ Novo mecanismo farmacológico de ação: ligante de receptores adenosinérgicos;
- ✓ Sem citotoxicidade, genotoxicidade, nem toxicidade sistêmica (aguda e sub-aguda) em duas vias de administração (*p.o.* e *i.p.**) nas doses **1000 μ M/kg** e **73 μ M/kg**, respectivamente;

i.p.* = 2 vezes ao dia, durante 15 dias seguidos: ~100 vezes ED_{50} *in vivo***.



Fase pré-clínica

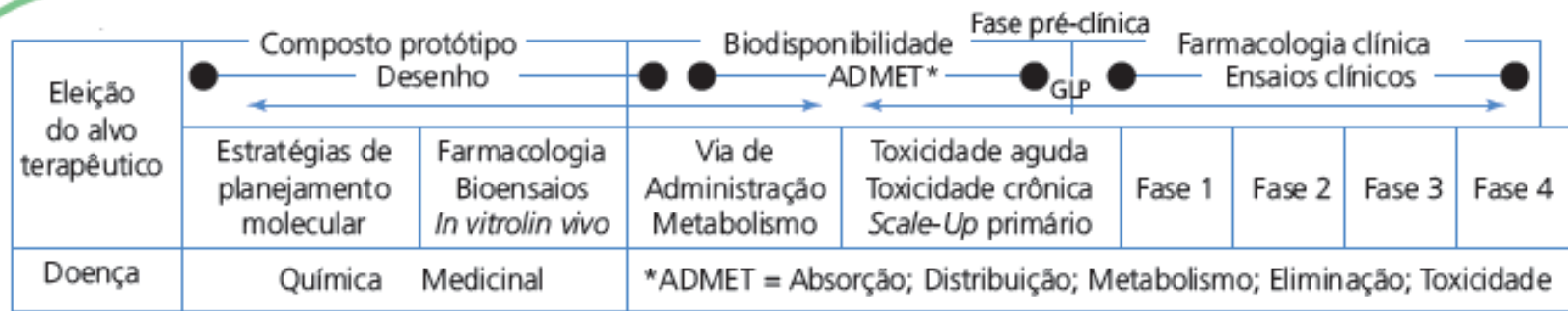


Fase clínica

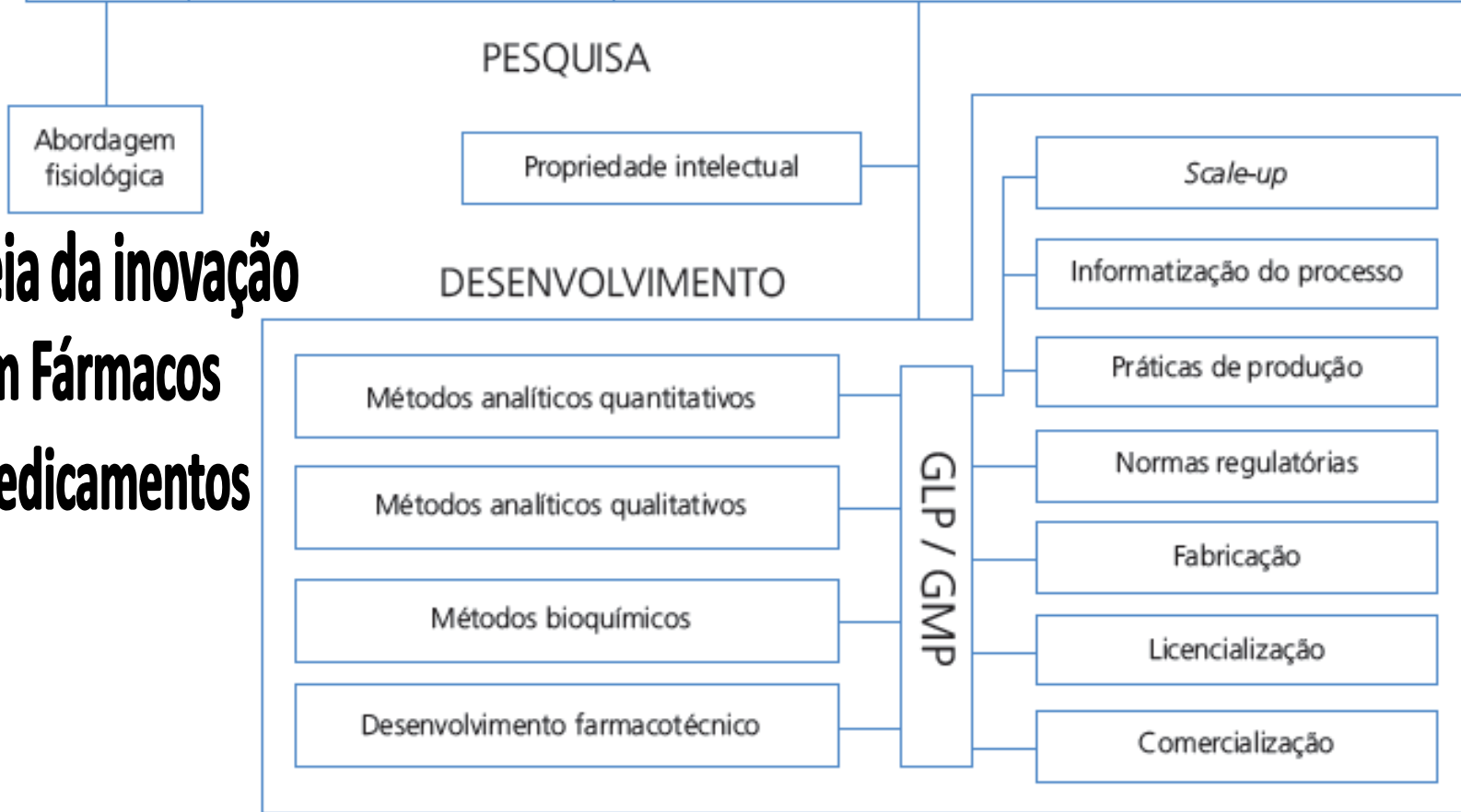
O processo da descoberta de novo fármaco



Adaptado de JA Lombardino & JA Lowe III, *Nat Rev Drug Discov* 2004, 3, 853.

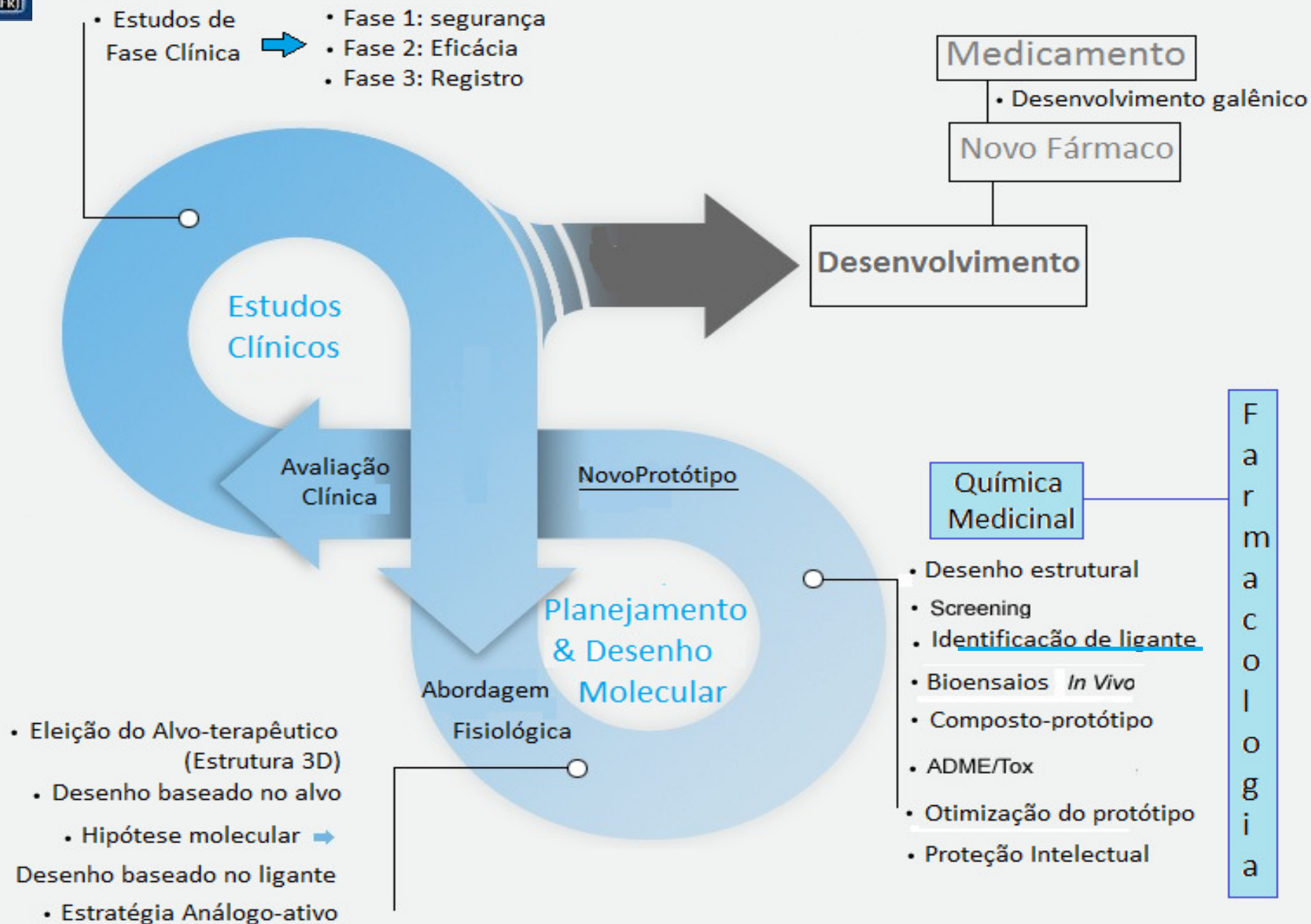


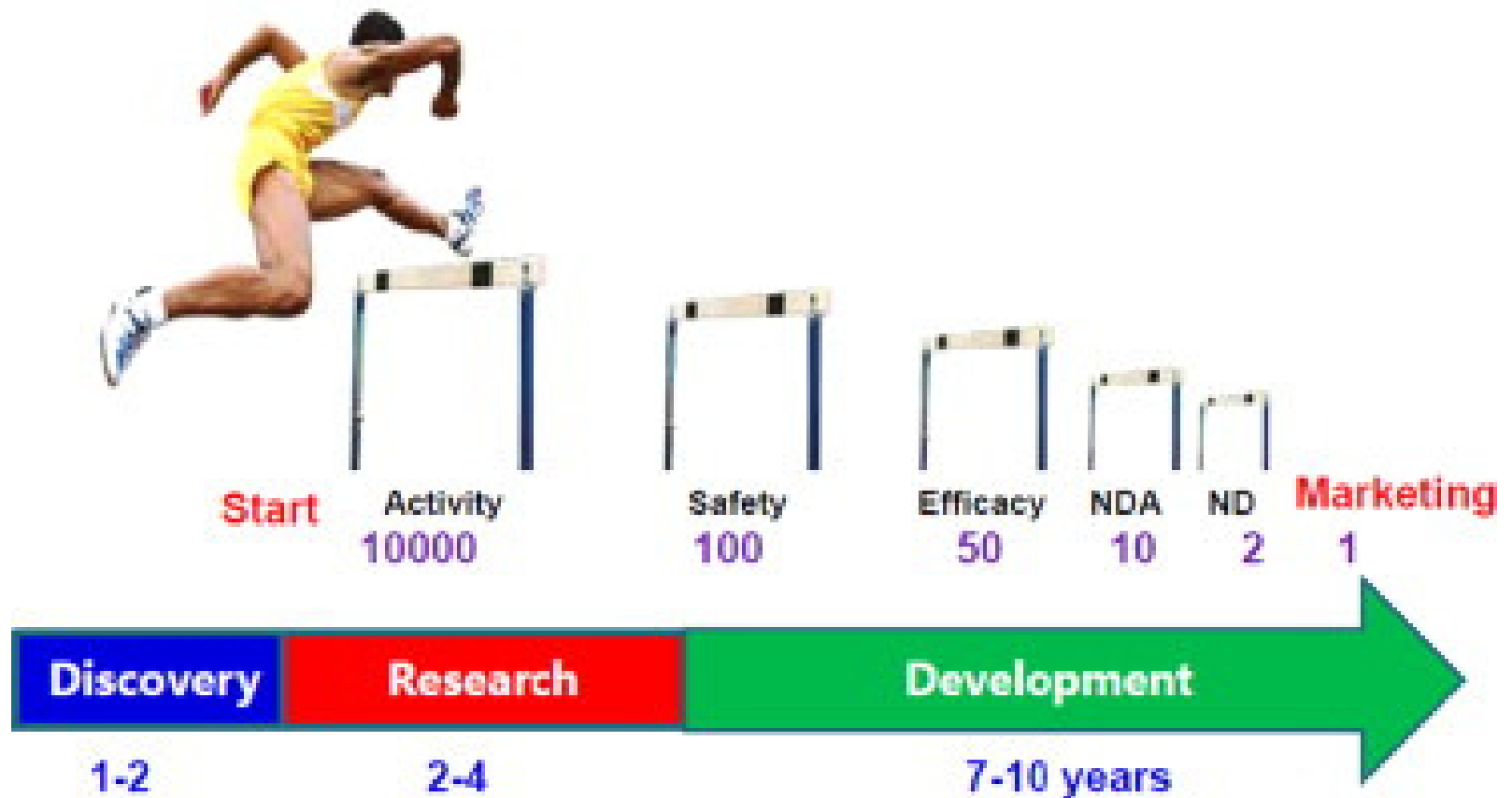
Cadeia da inovação em Fármacos e Medicamentos





Ciclo do desenho e planejamento de novos fármacos e medicamentos





Changxiao Liu , Panayiotis P. Constantinides , Yazhuo Li

Research and development in drug innovation: reflections from the 2013 bioeconomy conference in China, lessons learned and future perspectives

Acta Pharmaceutica Sinica B, 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2014.01.002>