



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



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

- LASSBio, interesses de pesquisa
 - Publicações Seleccionadas
 - Teses e Dissertações
 - Banco de Teses
 - Escolas de Verão
 - Projetos de Pesquisa em andamento
 - Tópicos de interesse em Química Farmacêutica Medicinal
 - Cursos
 - Conferências
 - Programa de Seminários
 - Manual de Regras de Trabalho no LASSBio
 - Guia de Identificação de reagentes
 - Informativo Semanal
 - Vídeos
- aulapos.html

[Home](#)



Visite o site



Liberação da 'Pílula do Câncer' expõe atropelo da ciência pela política

[Leia mais](#)

Aulas de Pós-Graduação



Presidente do STF autoriza USP a suspender a produção da pílula do câncer

O presidente do STF, Ricardo Lewandowski, autorizou a USP a interromper o fornecimento da substância química fosfoetanolamina.

[Leia mais](#)



Ministro sugere legalizar fosfoetanolamina como suplemento alimentar

Celso Pansera considera que a medida pode evitar que famílias e pacientes recorram a fontes desconhecidas para encontrar a pílula adotada contra o câncer.

[Leia mais](#)

BLOG do PROF. ELIEZER J. BARREIRO



Pretende-se tratar de temas, De fármacos

- Últimas Notícias**
- » *Resumo do Relatório Técnico-Científico sobre os testes químicos realizados com as cápsulas da "Pílula do Câncer"*
 - » **Liberação da 'Pílula do Câncer' expõe atropelo da ciência pela política**
 - » **Informativo Semanal - 2015**
 - » **Fármacos na íntegra**





Programa Tentativa BMF-777 / 2017-1:

Breve histórico: origem da disciplina, definição & bibliografia

A origem dos fármacos: QM & PN's

Paradigma de Erhlich & Fischer

Interação F-R (micro- macromoléculas)

Reconhecimento molecular (RM)

Fatores estruturais essenciais para o RM

O(s) caminho(s) até os R's

Fases do estudo dos fármacos: PD/PK

ADME(T)

Fatores estruturais e metabolismo dos F's

Estratégias de desenho molecular

Análogo-ativo

Hibridação molecular

Bioisosterismo

Combinadas

Estudos de casos (*in-house*)

Bibliografia

Avaliação final

* QM = Química Medicinal

PN = Produtos Naturais

F-R = Fármacos – Receptores

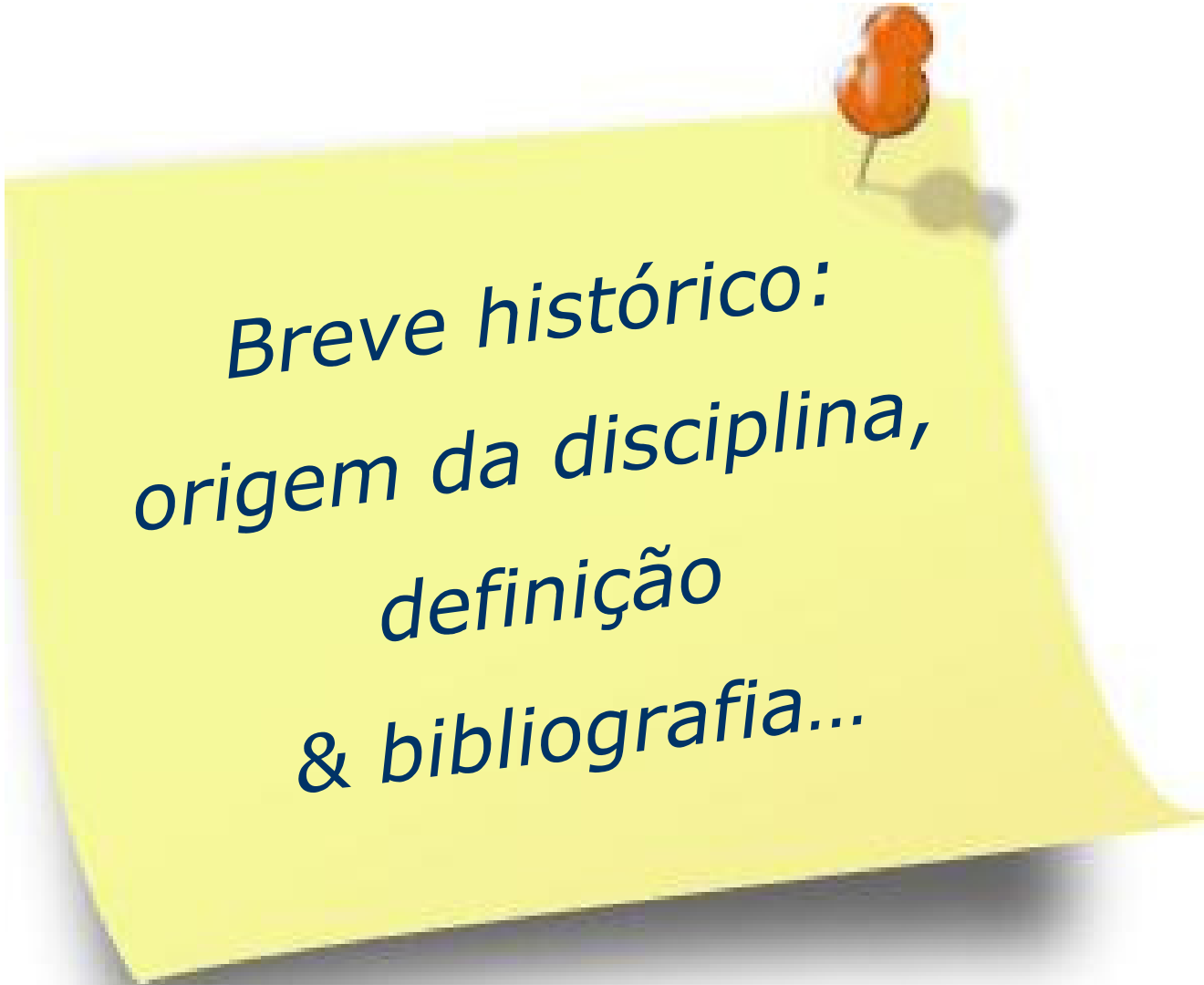
R's = Receptores ou biorreceptores

PD = Fase farmacodinâmica

PK = Fase farmacocinética

ADME(T) = absorção/distribuição/metabolismo/eliminação(toxicidade)

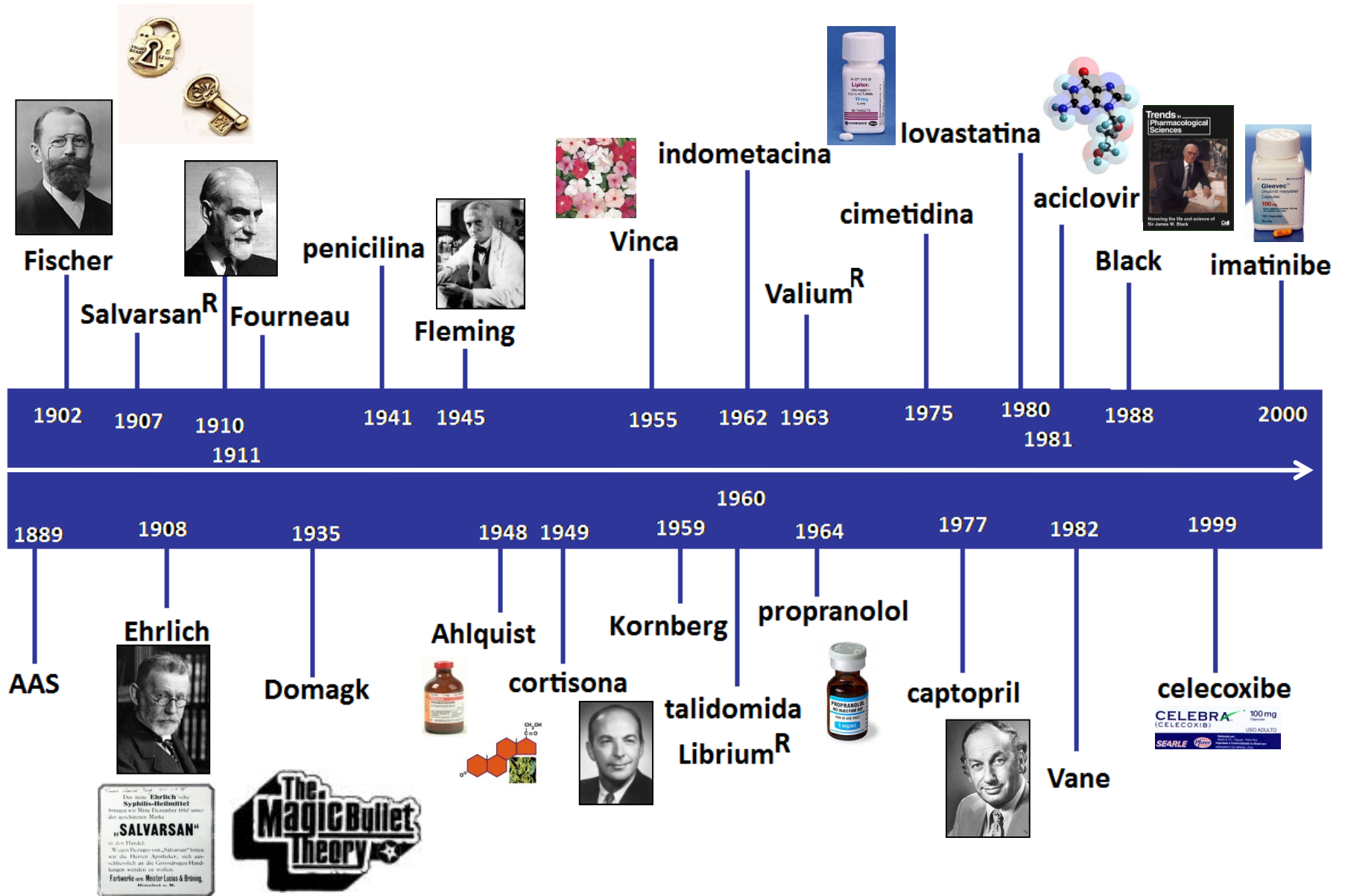
F's = Fármacos



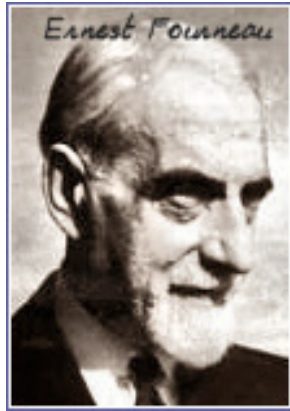
*Breve histórico:
origem da disciplina,
definição
& bibliografia...*



Cronologia histórica da Química Medicinal



O berço da Química Medicinal



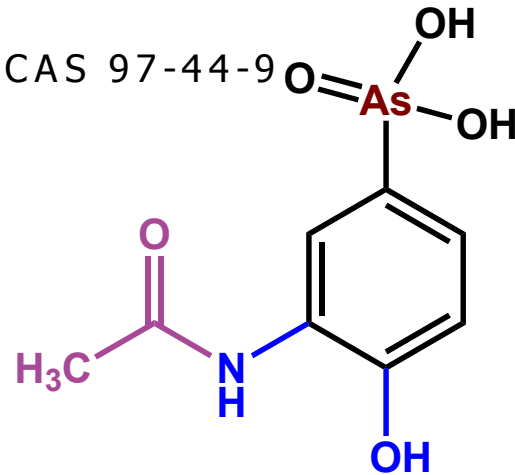
Ernest Fourneau
1872-1949

[Biografia de Fourneau](#)



Stovarsol

CAS 97-44-9



Institut Pasteur (1887)



1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Institut Pasteur (Pierre Paul Emile Roux)

1^o *paper* sobre SAR
Curare and Curare-like Agents.

Prêmio Nobel de
Fisiologia/Medicina
1957



Daniel Bovet
1907-1992 *
Sulfonamidas,
anti-histamínicos.

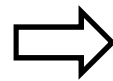
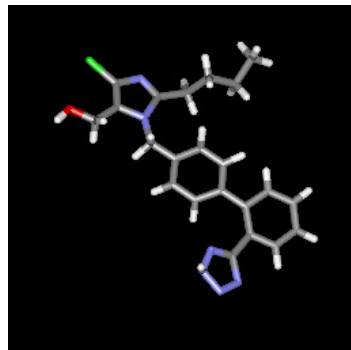




D
e
f
i
n
i
ç
ã
o

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



Química
med
Medicinal
chem



Bibliografia

♦ Livro "Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos" ★

<http://www.artmed.com.br/>

▶ Glossário de termos de Química Medicinal

<http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/medchem/>

Revista Virtual de Química <http://www.uff.br/rvq>

EJ Barreiro, Rev Virtual Quim 2009, 1, 26

Consulta:

▶ Journal of Medicinal Chemistry

<http://pubs.acs.org/journals/jmcmr/index.html>

▶ ACS Medicinal Chemistry Letters

<http://pubs.acs.org/toc/amclct>

▶ Bioorganic Medicinal Chemistry

<http://www.elsevier.com/inca/publications/store/1/2/9/>

▶ Current Medicinal Chemistry

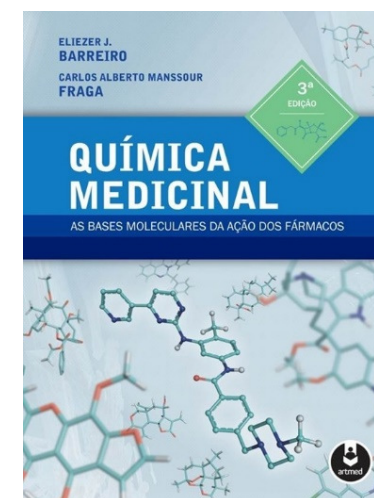
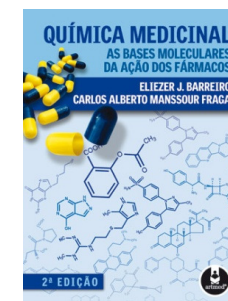
<http://www.bscipubl.demon.co.uk/cmcc/index.html>

▶ MedChemComm

<http://www.rsc.org/Publishing/Journals/MD/Index.asp>

▶ Current Topics in Medicinal Chemistry

<http://www.bentham.org/>





<http://ejb-eliezer.blogspot.com>

De fármacos e suas descobertas

Pretende-se tratar de temas, opiniões, comentários sobre a Ciência dos Fármacos, seu uso seguro e benefícios. Aspectos da formação qualificada de universitários e pós-graduandos nas Ciências dos Fármacos também são de interesse.

Seja Bem-Vinda e Bem-Vindo

Total de visualizações de página

106,047

Mais....

quinta-feira, 8 de agosto de 2013

Mais inovação terapêutica recente: novos fármacos aprovados pela agência regulatória norte-americana (FDA) entre janeiro e julho de 2013

Volto, conforme prometido no início da última postagem sobre o desenho das estruturas químicas através dos tempos, à temática da inovação terapêutica recente. Entretanto, desta vez serei mais sucinto que de hábito, pois vou apenas descrever as recentes inovações terapêuticas aprovadas pelo FDA norte-americano durante o primeiro semestre do corrente ano.

Ao ler o último número da revista Nature Reviews of Drug Discovery no Portal de Periódicos da CAPES, me deparei com a matéria sobre este assunto.

Foram aprovados 13 novas entidades moleculares (NEM) no período. São considerados como entidades moleculares os fármacos e biofármacos, além de novas associações (01: fluticasone com vilanterol para doença pulmonar obstrutiva crônica) e na tabela abaixo incluí apenas as sete novas entidades químicas (NEC) que representam pequenas moléculas ou novos fármacos. Descartei os biofármacos (02; mipomersen e ado-trastuzumabe) e outros como contrastes (02) para diagnósticos e sais inorgânicos coordenados (01).

www.ejb-eliezer.blogspot.com



This review seeks to explain some of the common terminology used by medicinal and synthetic chemists. Aimed at the non-specialist, its intent is to help facilitate discussions between chemists and their counterparts from other disciplines.

M. Jordan & S. D. Roughley, Drug discovery chemistry: a primer for a non-specialist, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 731.

Drug discovery chemistry: a primer for the non-specialist

Allan M. Jordan and Stephen D. Roughley

Medicinal Chemistry, Vernalis (R&D) Ltd., Granta Park, Cambridge CB21 6GB, UK



Allan M. Jordan



Stephen D. Roughley



WILEY-VCH

Os fármacos são...

MOLECULES THAT CHANGED THE WORLD

Uma das maiores invenções do século XX

K. C. NICOLAOU • T. MONTAGNON



International Union of Pure and Applied Chemistry
Chemistry and Human Health Division
Medicinal Chemistry Section
<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>

GLOSSARY OF TERMS USED IN MEDICINAL CHEMISTRY

(IUPAC Recommendations 1998)

Prepared for publication by C.G. Wermuth¹ (Chairman), C.R. Ganellin², P. Lindberg³ and L.A. Mitscher⁴

¹Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg (France),

²University College London, London (U.K.)

³Astra Hässle AB, Mölndal (Sweden)

⁴School of Pharmacy, University of Kansas, Lawrence (Kansas, USA)


<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>

World Wide Web version prepared by Gerard P. Moss
Department of Chemistry, Queen Mary University of London,
Mile End Road, London, E1 4NS, UK



The definitions used in this glossary are identical to those in the published document, see *Pure Appl. Chem.*, **70**, 1129-1143 (1998) [Copyright IUPAC; reproduced with the permission of IUPAC]. If you use any of these definitions please cite this reference as their source. For problems in converting the text into a World Wide Web version see the [IUPAC](#) home page.

Any comments, corrections or suggestions for additional entries in a future edition should be e-mailed to g.p.moss@qmul.ac.uk or wermuth@aspirine.u-strasbg.fr



*A origem
dos fármacos*



A Origem dos Fármacos

CAPÍTULO 3

A ORIGEM DOS FÁRMACOS 105





Desde os tempos imemorais, o homem busca na natureza conforto para suas doenças e para melhorar suas boas experiências.¹ A partir da interação com o meio, obtinham-se sinais importantes que asseguravam sua sobrevivência, como buscar refúgio em cavernas quando havia indícios de tempestades ou ruído indicando trolpel de predadores. Acostumou-se, então, nosso ancestral a melhorar e otimizar essas interações.

A inclusão do uso de plantas na alimentação e no que seria o tratamento de doenças em nosso patrimônio cultural data de muito antigamente. Surgiram as primeiras iniciativas, em meados do século XVIII, de documentar o conhecimento, e as primeiras obras aparecem como um preâmbulo ao surgimento da farmacognosia,² disciplina das ciências farmacêuticas que estuda os fármacos ou os fármacos potenciais de origem natural. Uma das obras pioneiras deveu-se ao médico e botânico francês Antoine Laurent de Jussieu que, por volta de 1789, concluiu "*Genera Plantarum, secundum ordines naturales disposita juxta methodum in Horto Regio Parisiensi exaratom*", obra pioneira na classificação botânica de plantas florais. Alguns anos após, em 1794, foi nomeado diretor do novo Museu Nacional de História Natural em Paris. Após a revolução francesa, época de intensa atividade intelectual, surgiu em 1811, elaborado por François Magendie, médico fisiologista francês, o "*Formulaire*"^{3,4} (Figura 3.1), que pode ser considerado a obra que ensina sobre o uso de vários remédios da época. Magendie introduziu na investigação médica a utilização sistemática do animal de laboratório, podendo ser considerado como o pioneiro da farmacologia.

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



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

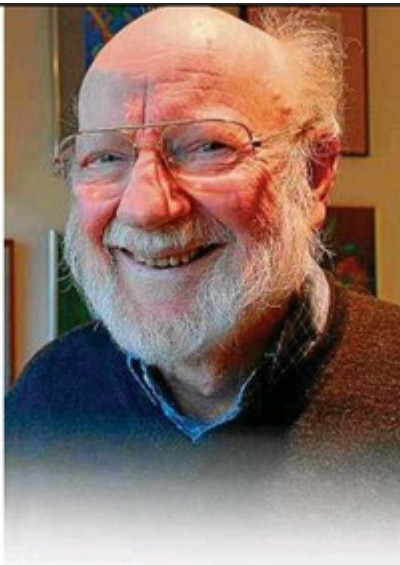
Bibliografia



Prêmio Nobel de Medicina 2015



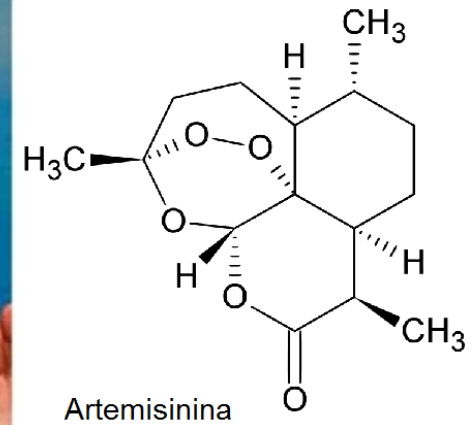
Satoshi Omura



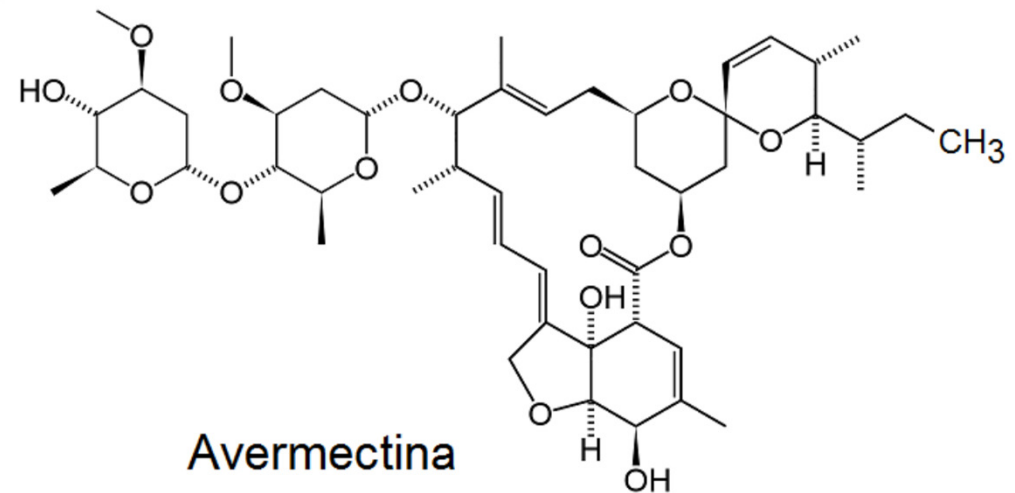
William Campbell



Youyou Tu



William C. Campbell (Irlanda)
Satoshi Omura (Japão)
Youyou Tu (China)





Glicosídeos cardiotônicos

Ebers Papyrus

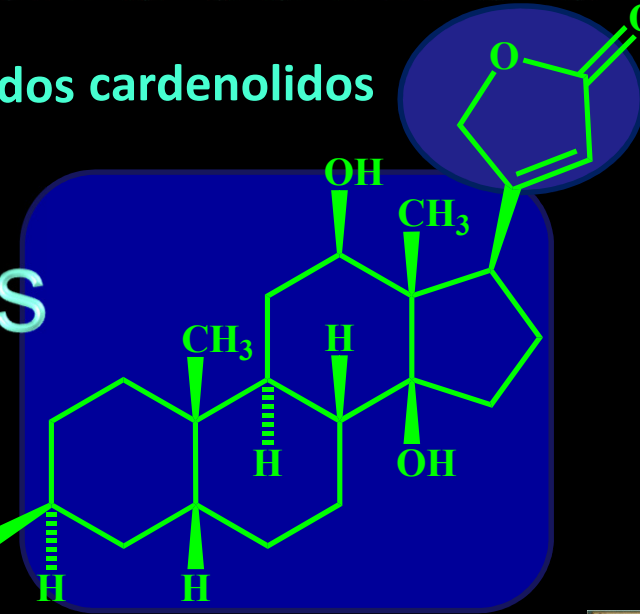


Digitalis purpurea
Digitalis lanata
Dedaleira
Plantaginaceae

O decano dos fármacos



bufanolidos cardenolidos



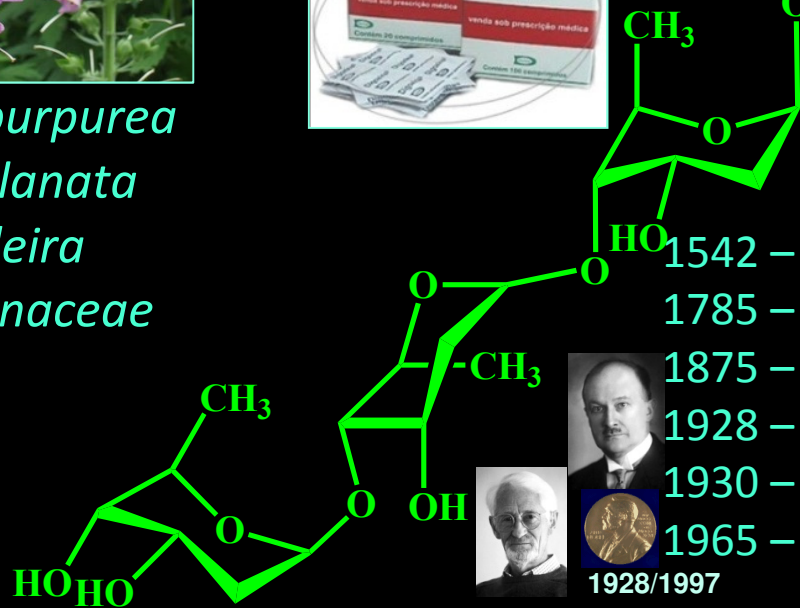
Digoxina



- 1542 – Leonhard Fuchs *Digitalis purpurea*
- 1785 – William Withering, UK
- 1875 – Johann Schmiedeberg isola DGX
- 1928 – Sydney Smith, Burroughs Wellcome
- 1930 – Adolf OR Windaus, Un. Göttingen, AL
- 1965 – JC Skou* / O Hansen (Na^+/K^+ -ATPase)



1928/1997



& H Zhang *et al.*, Digoxin and other cardiac glycosides inhibit hypoxia inducible factor-1 (HIF-1a) synthesis and block tumor growth, *PNAS* **2008**, *105*, 19579;

* JR Huh *et al*, Digoxin and its derivatives suppress T(H)17 cell differentiation ..., *Nature* **2011**, *472*, 486



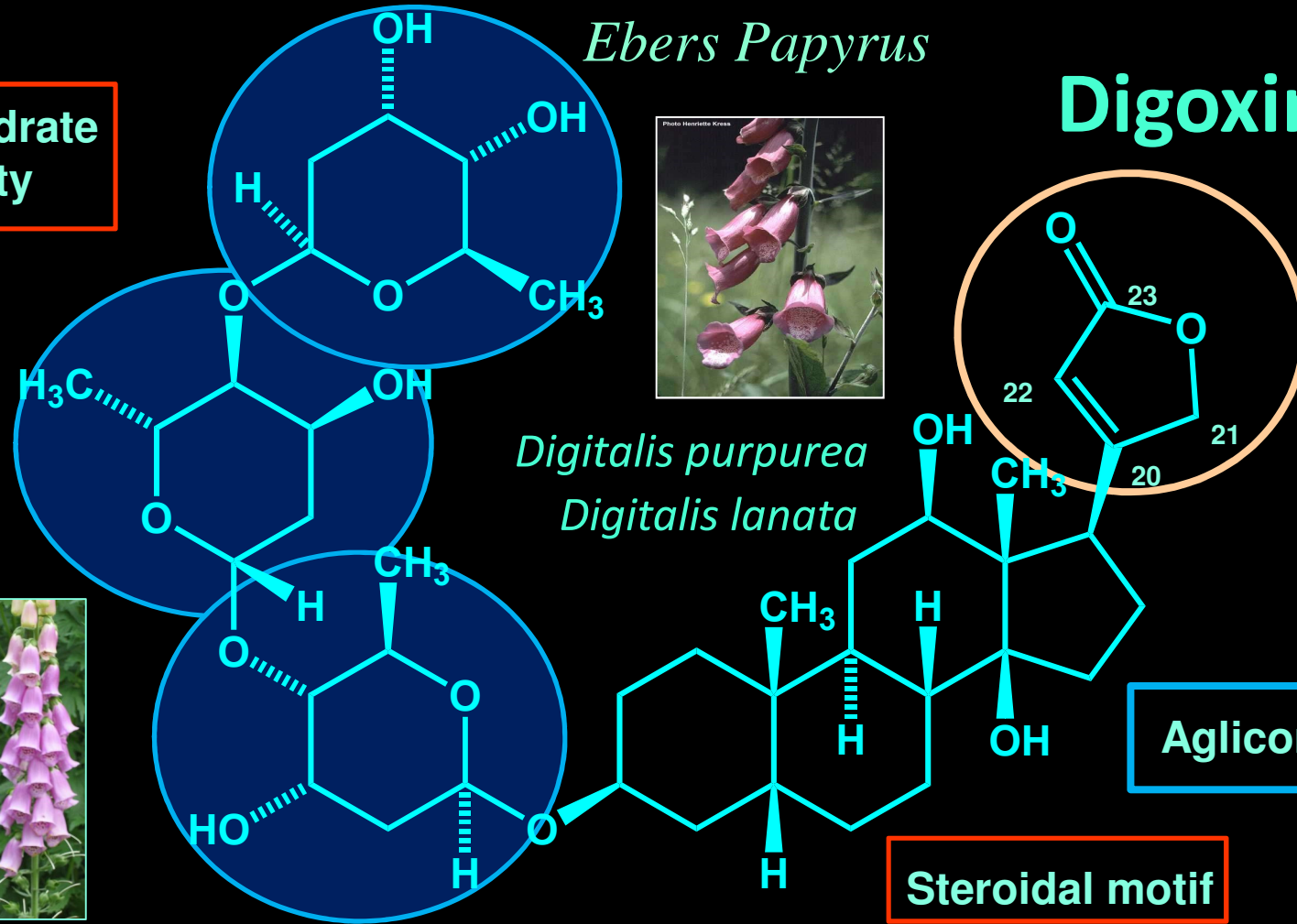
Ebers Papyrus

Digoxin

Carbohydrate moiety



Digitalis purpurea
Digitalis lanata



α -subunit of the Na^+/K^+ ATPase pump in the membranes of heart cells

Digoxin inhibit the hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in 88% at $0.4 \mu\text{M}$ &

Digoxin inhibit interleukin-17 *

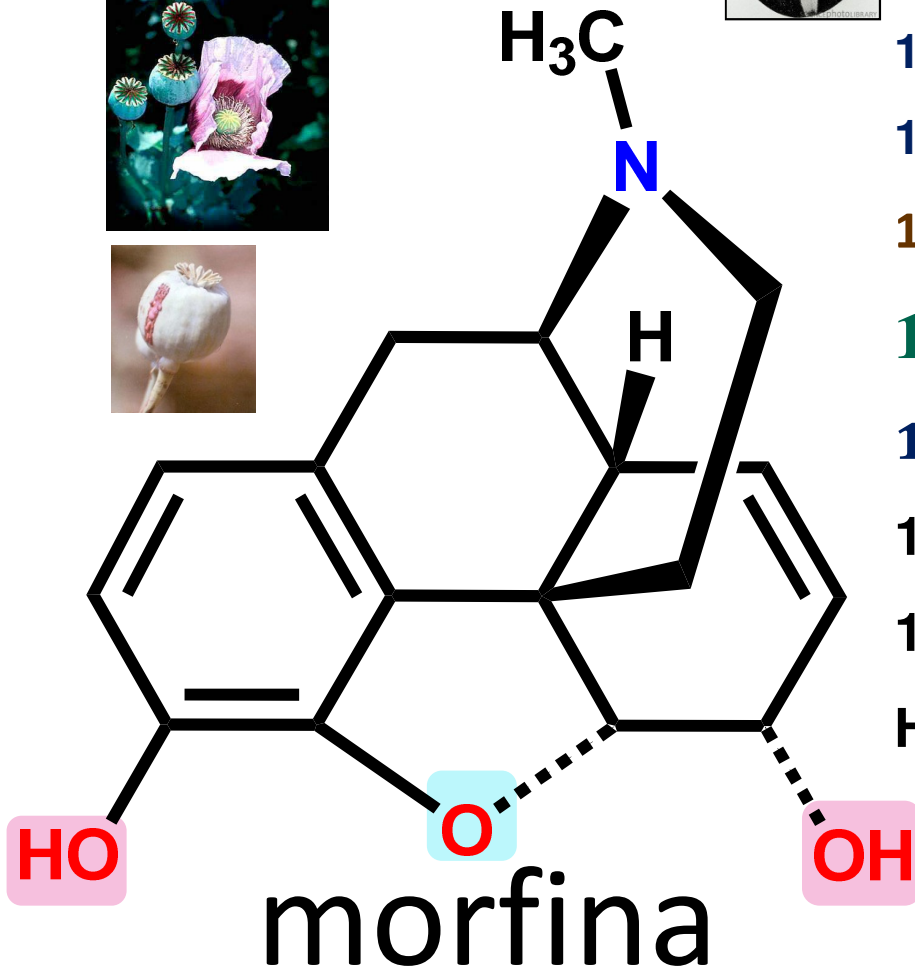
& H Zhang *et al.*, Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth, *PNAS* **2008**, *115*, 19579

* JR Huh *et al*, Digoxin and its derivatives suppress TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t activity, *Nature* **2011**, *472*, 486



Produtos Naturais Vegetais: Alcalóides

Alcalóides fenantrênicos e
benzisoquinolínicos
(papaverina 0,2%)
Papaver somniferum



1493-1541 - Marco Polo (Oriente) \Rightarrow Ópio

1805 (1820) \Rightarrow Friedrich W A Sertürner

farmacêutico, isola a morfina

1853 - Henry How, Un Glasgow \Rightarrow sal 4^{ario}

1924 - Diidromorfinona \Rightarrow Dilaudid^R (Knoll)

1925 - Sir Robert Robinson  (1947)

1927 - Merck (Darmstadt, Alemanha)

1952 - M D Gates - primeira síntese total

1954 - Beckett & Casey, Un. London

1972 - C Pert & S Snyder, Un John

Hopkins \Rightarrow receptores δ , κ , μ SNC (F. Chast,

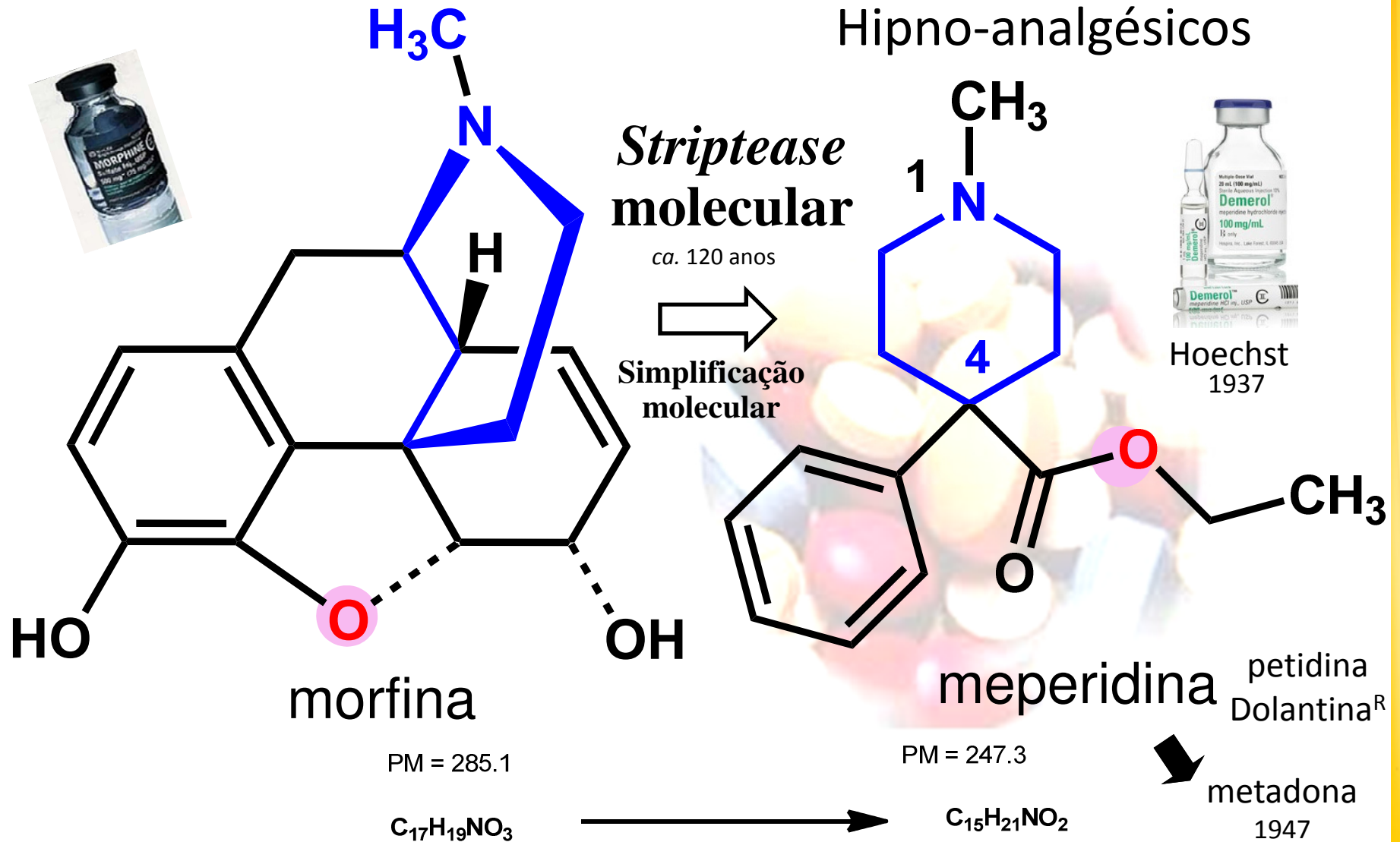
The Practice of Medicinal Chemistry, CG Wermuth Ed.)



tolerância &
dependência química;



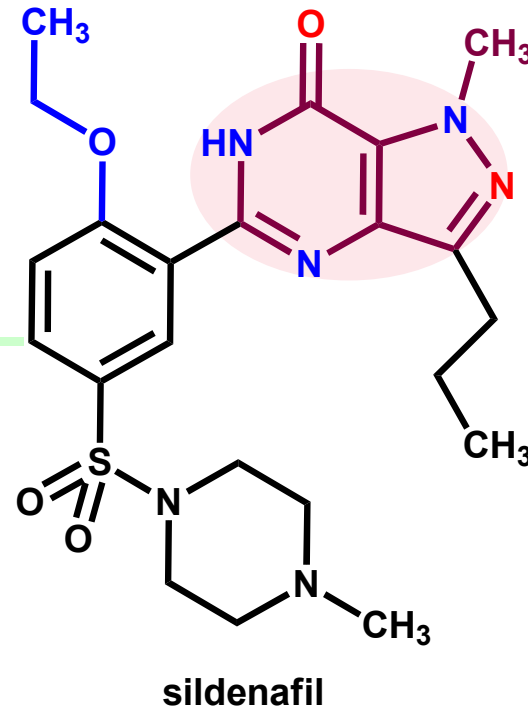
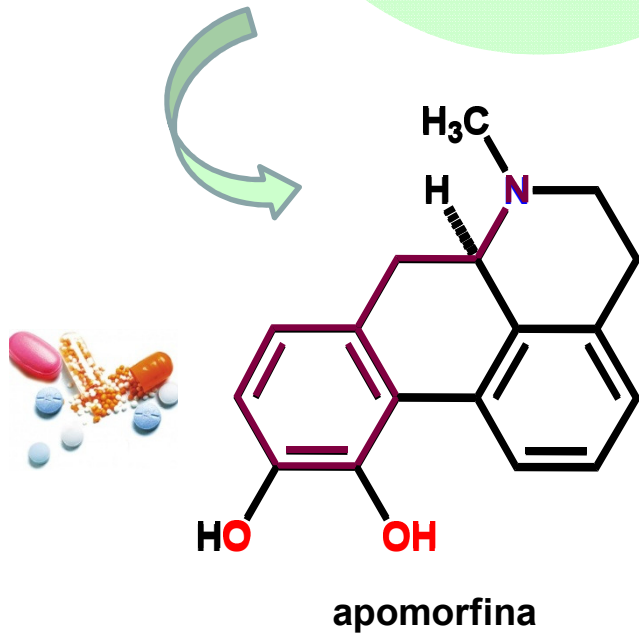
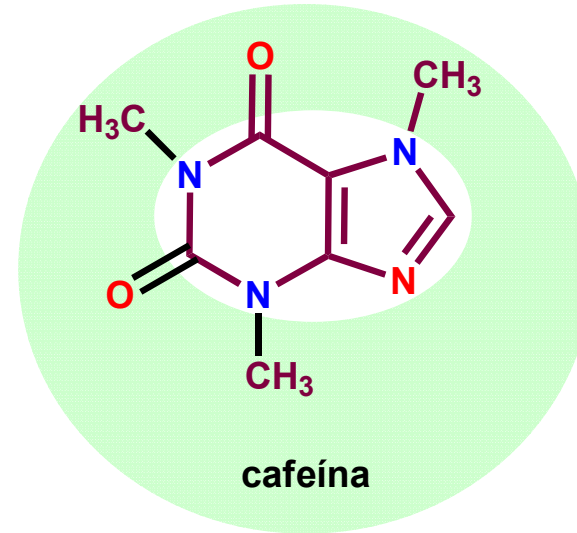
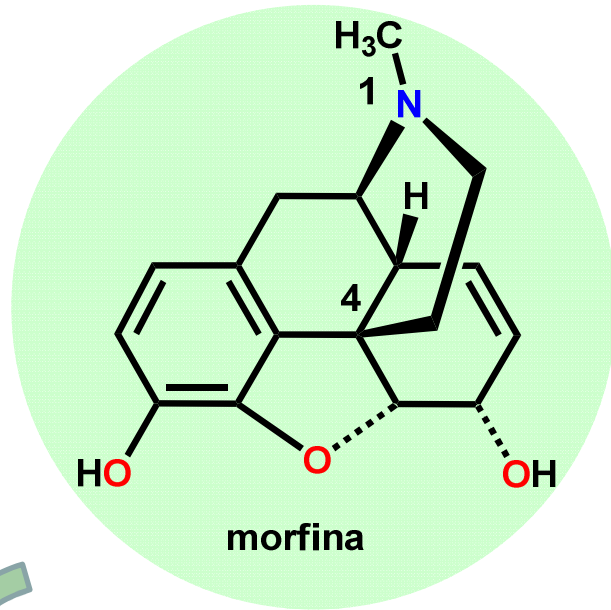
Derivados 4-fenilpiperidínicos



Domesticando produtos naturais

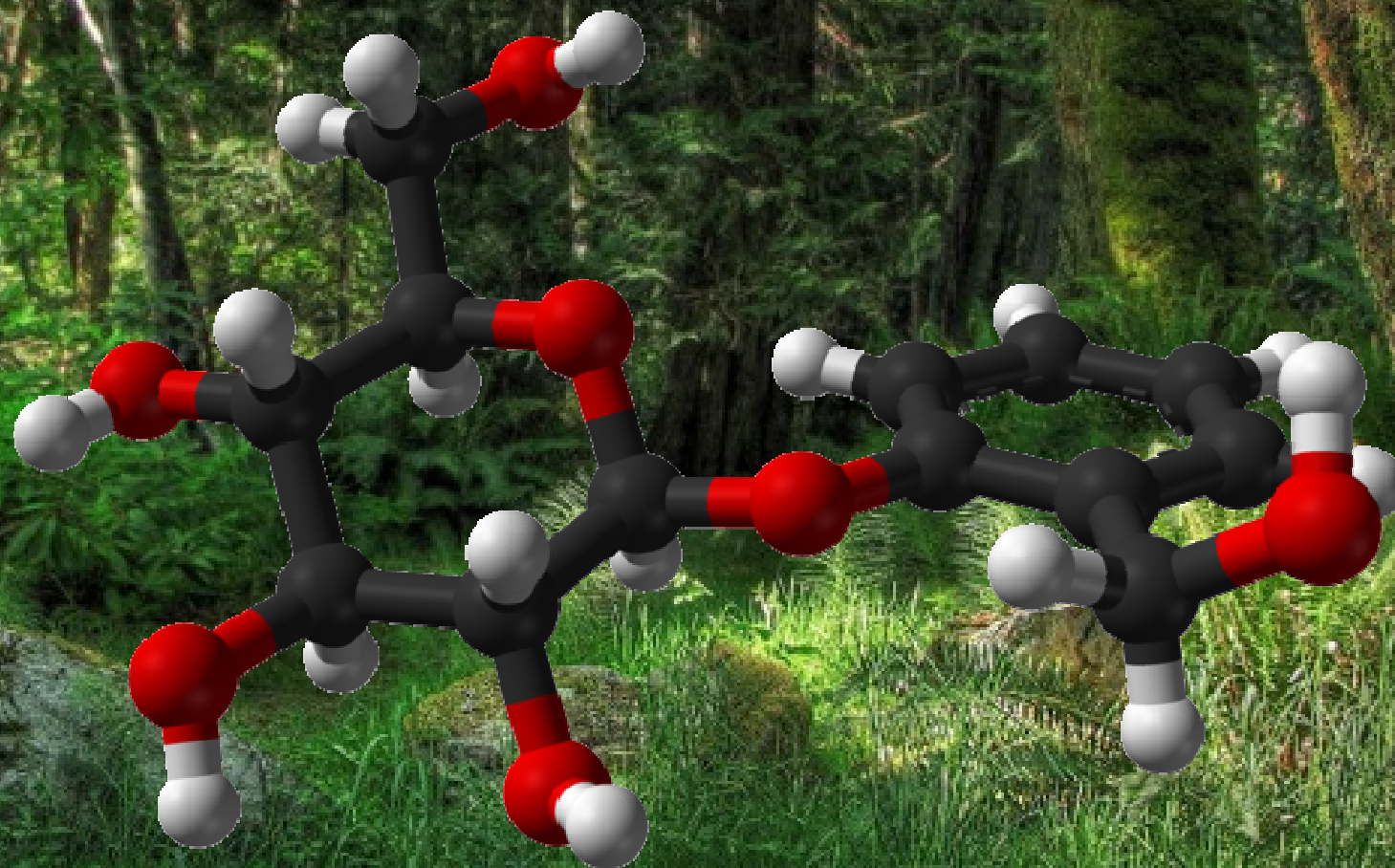


Diferentes, mas semelhantes!





Mais sobre plantas & analgésicos...



salicina



Mais sobre plantas & analgésicos...

1839 – *Spirea sp*

1853 – Charles Gerhardt AAS

1876 – salicina → AS

1897 – Arthur Eichengrün,



Heinrich Dreser,
Felix Hoffmann

1899 – AAS lançado Bayer

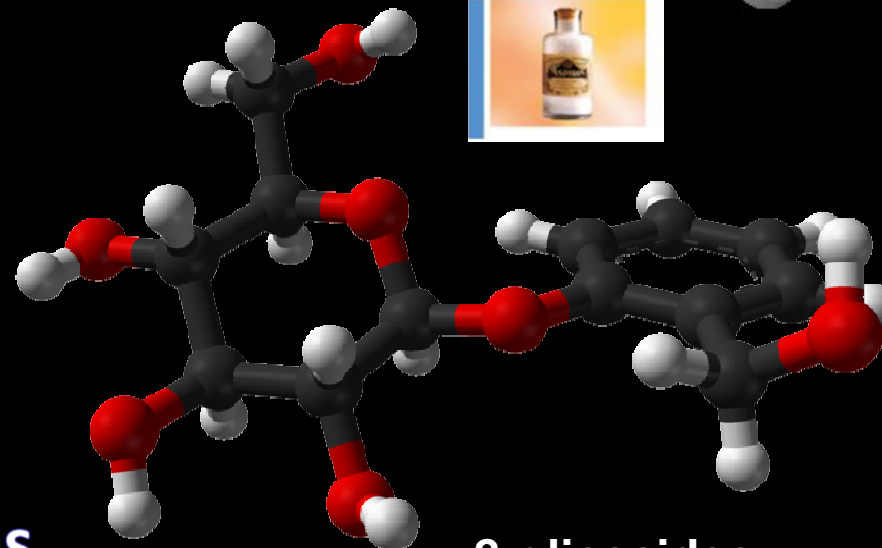
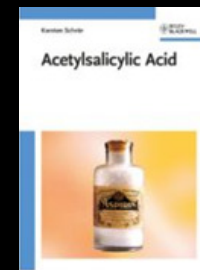
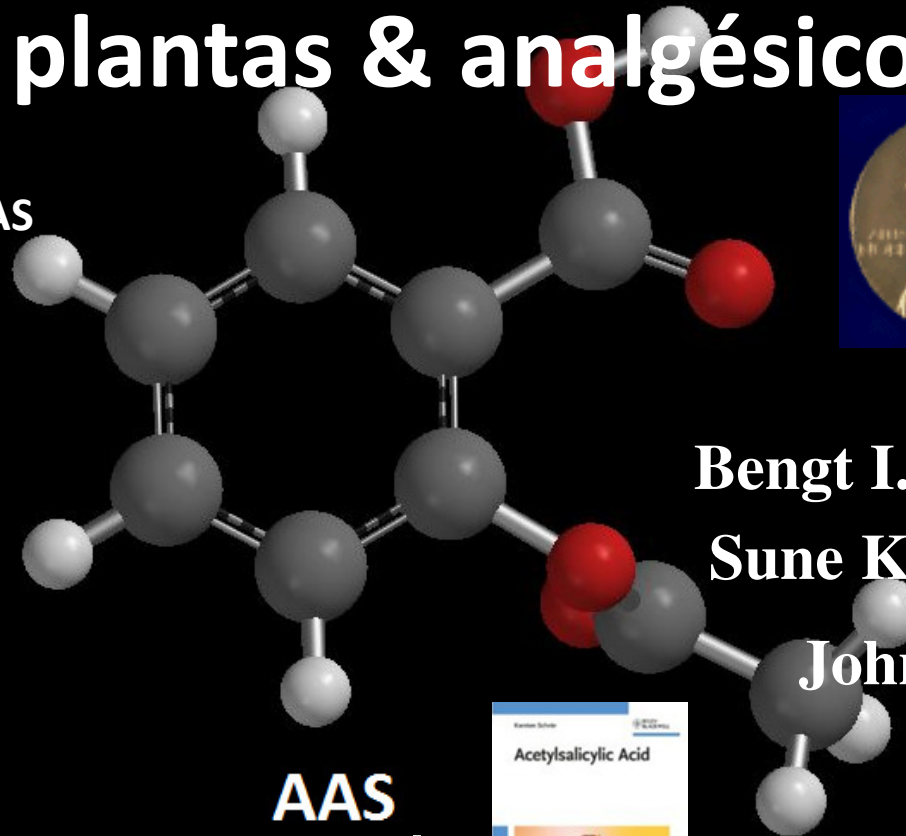
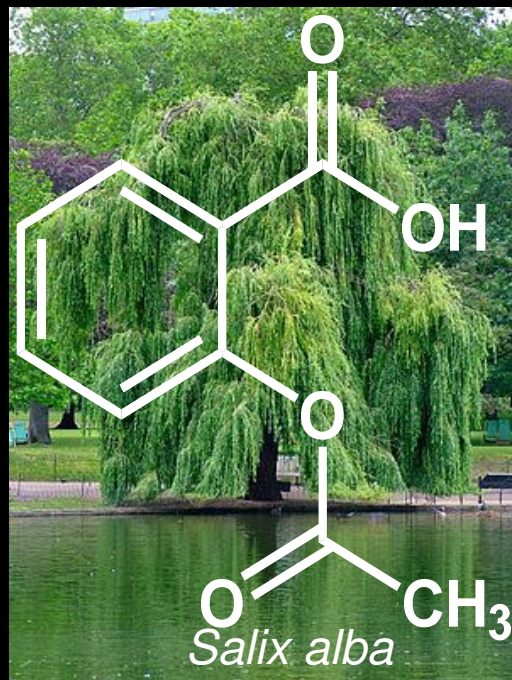


1982

Bengt I. Samuelsson

Sune K. Bergström

John R. Vane



Teoria das Assinaturas

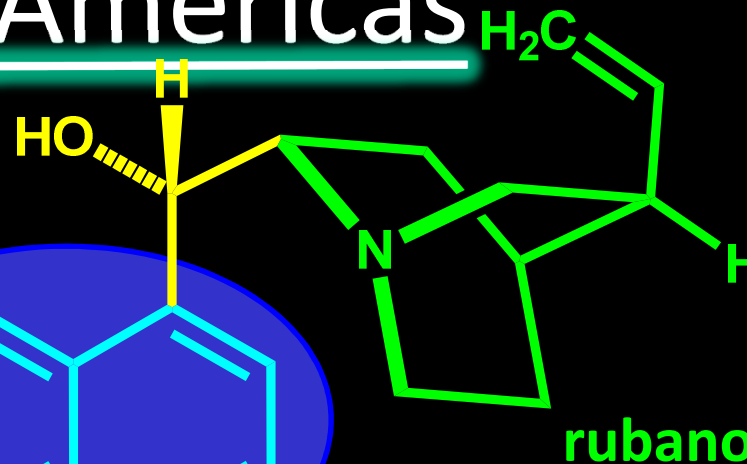
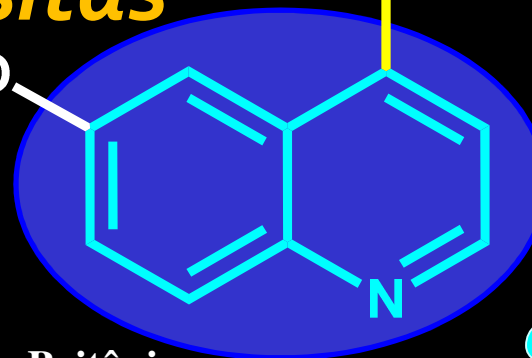


Uma molécula das Américas

As plantas e os parasitas



H₃CO
quinolina



quinina

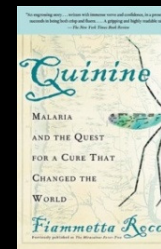
Quinquina



1677 - 1º Antimalárico - Farmacopéia Britânica

1820 - Isolada, por P J Pelletier & J B Caventou

École de Pharmacie de Paris



1918 – Estrutura elucidada (P Rabe, AL)

1944 – síntese **RB Woodward** & WE Doering

RB Woodward & W Doering,
The total synthesis of quinine,
J Am Chem Soc 1944, 66, 849



1944

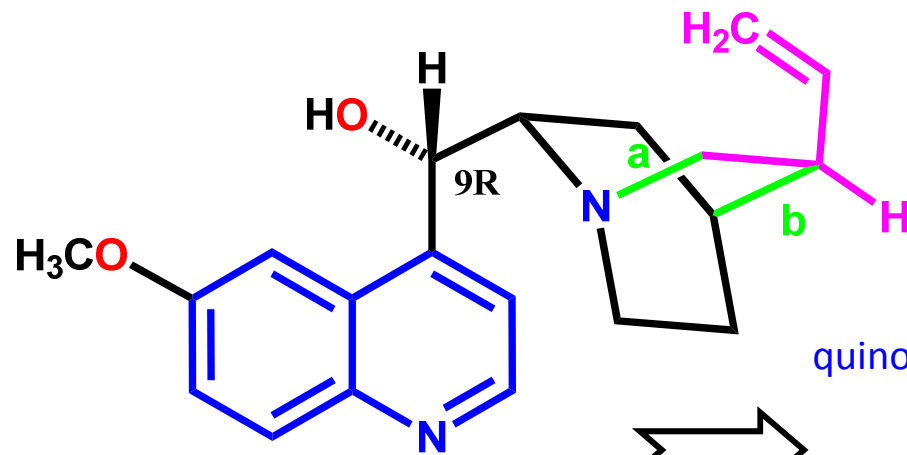
2001 – G Stork (Un Columbia (EUA), síntese estereosseletiva

2004 – E Jacobsen (Un Harvard) & Y Kobayashi (Tokyo IT)

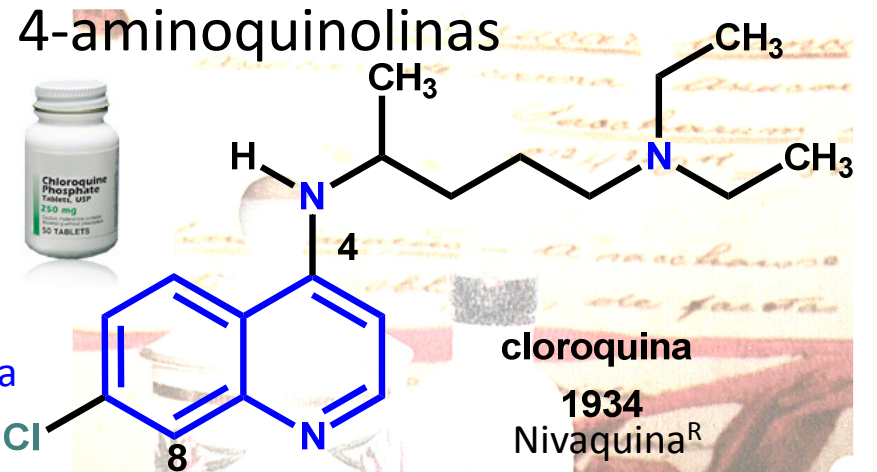


Cinchona officinalis

Rubiaceae



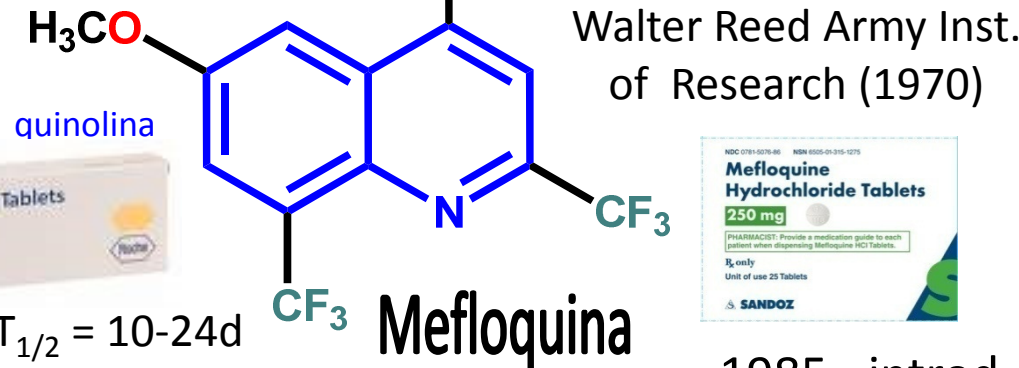
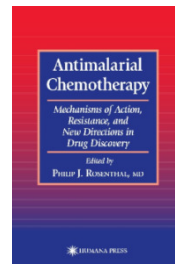
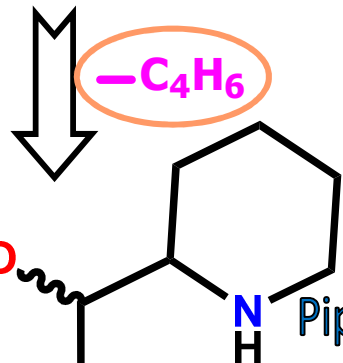
Quinina



4-aminoquinolinas
cloroquina
1934
Nivaquina^R

De volta ao Oriente...

Simplificação Molecular

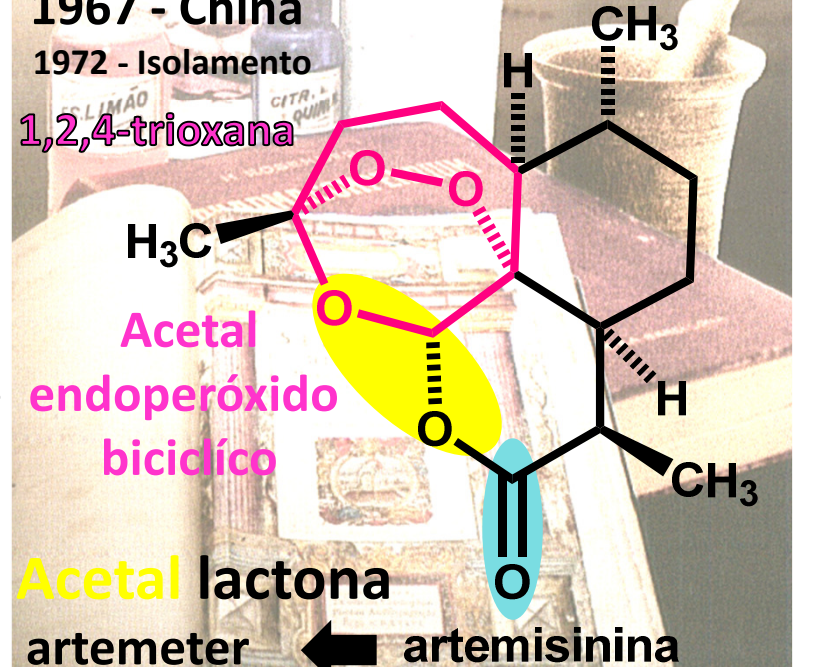


$T_{1/2} = 10-24d$
Mefloquina



1985 - introd
1989 - FDA

1967 - China
1972 - Isolamento
1,2,4-trioxana



artemeter ← artemisinina

$C_{15}H_{22}O_5$

sesquiterpeno GH Posner, Un J-H