

A Química da Saúde e os Fármacos

Eliezer J. Barreiro

Universidade Federal
do Rio de Janeiro

26ª Reunião Anual

**Sociedade Brasileira de
Química**

Poços de Caldas

maio de 2003

26ª ANUAL
REUNIÃO ANUAL
sociedade brasileira de química

A QUÍMICA
TORNA
SUA
VIDA MELHOR

POÇOS DE CALDAS, MG
26 a 29 de Maio de 2003
prazo final pt. submissão
de trabalhos: 03/02/03

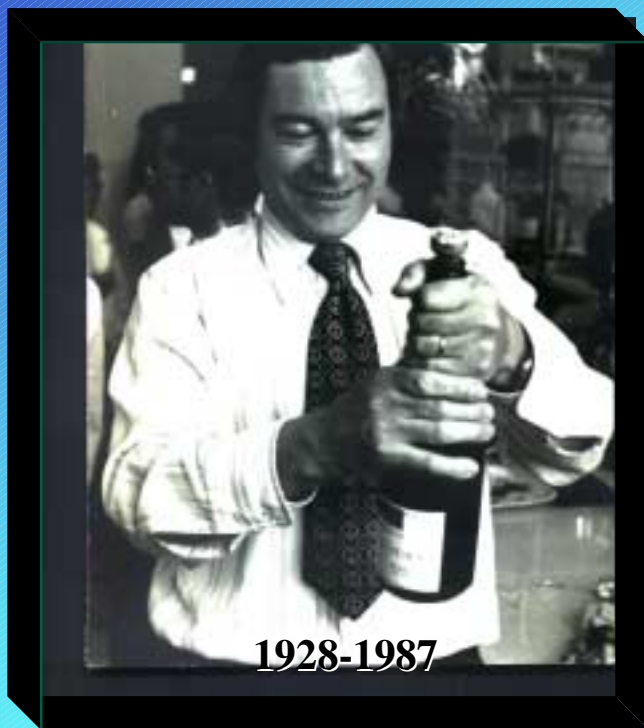
sbq

SBQ: Caixa Postal 26.037 - CEP 05513-970, São Paulo - SP / www.s bq.org.br
E-mail: s bqsp@iq.usp.br - luiz_s bq@iqm.unicamp.br



À
Sociedade
Brasileira de
Química

Meus agradecimentos



Dedicatória

In memorium

Professor Pierre Crabbé



Centre d'Études et Recherches sur les Macromolécules Organisées

CERMO

Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França

Julho 1974-Junho 1978.

E. J. Barreiro, J. Zweig, J.-L. Luche, P. Crabbé, "Asymmetric Induction in Addition of Organocuprates", *Tetrahedron Letters*, 2355 (1975).



A Química da Saúde e os Fármacos

Parte 1

Sumário

Preâmbulo: moléculas da vida;

Moléculas *dos sentidos*; moléculas
coloridas; moléculas *cheirosas*; moléculas
saborosas;

Moléculas *inteligentes*; moléculas
bilionárias; moléculas *salva-vidas*;
moléculas *revolucionárias*;

Moléculas *polêmicas*; moléculas
poderosas;

Parte 2



A Química da Saúde e os Fármacos

Parte 2

Sumário

O século farmacêutico;

A Química Medicinal;

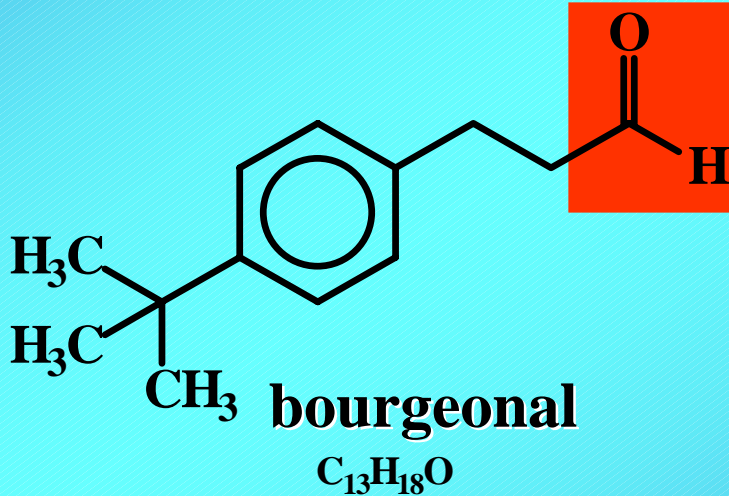
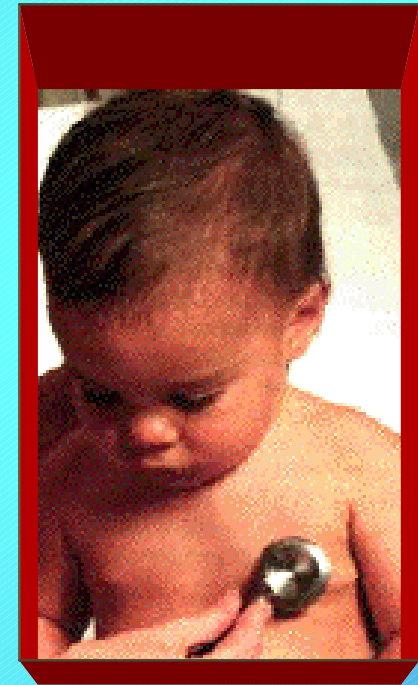
A diversidade molecular;

O planejamento racional de fármacos: o paradigma da Química Medicinal;

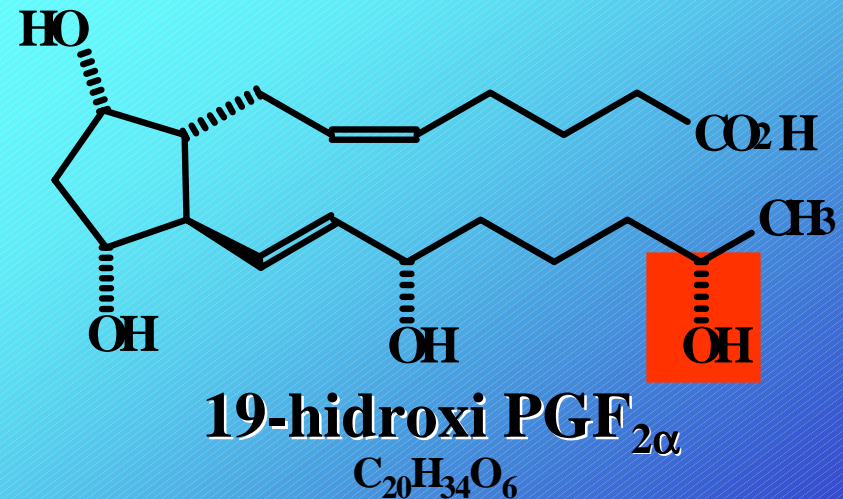
Novos candidatos a fármacos *descobertos* no LASSBio: safrol *et al.*; LASSBio-294, LASSBio-455.



A Química está na origem da vida...



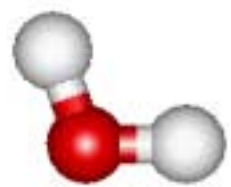
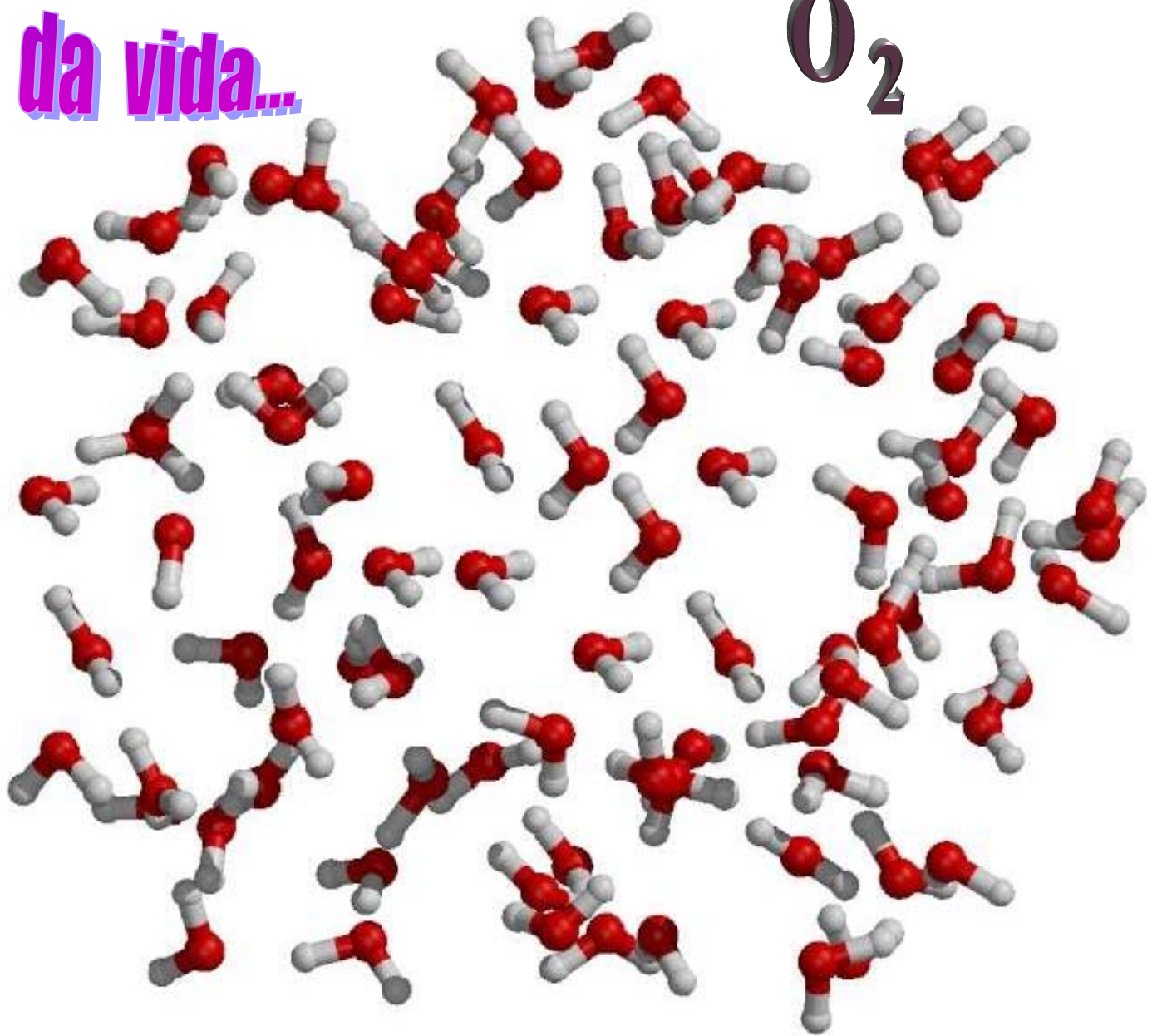
Previne a polispermia



Modula a motilidade do espermatozóide



Moléculas da vida...



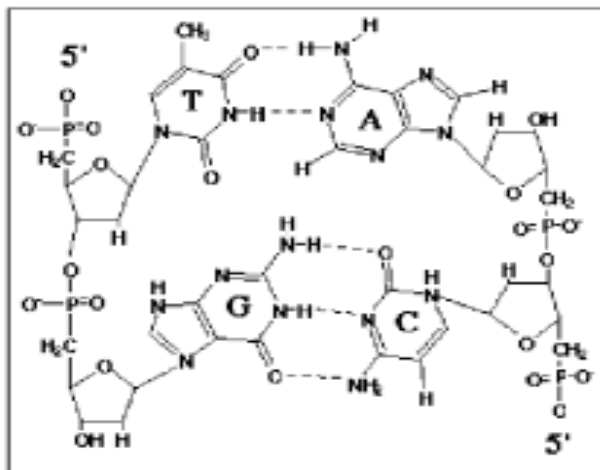


“for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material“
Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia 1962

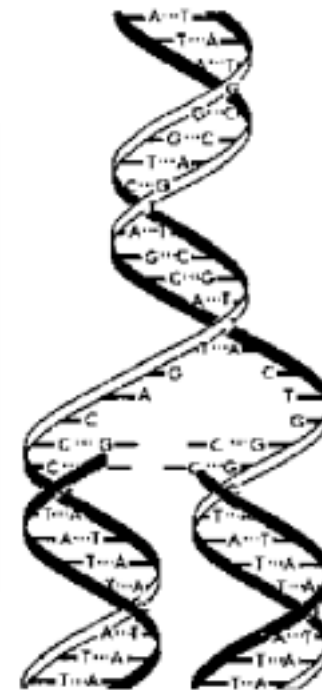


J. D. Watson & F. H. C. Crick

Molecular structure of Nucleic Acids,
Nature **171**, 737-738 (1953)



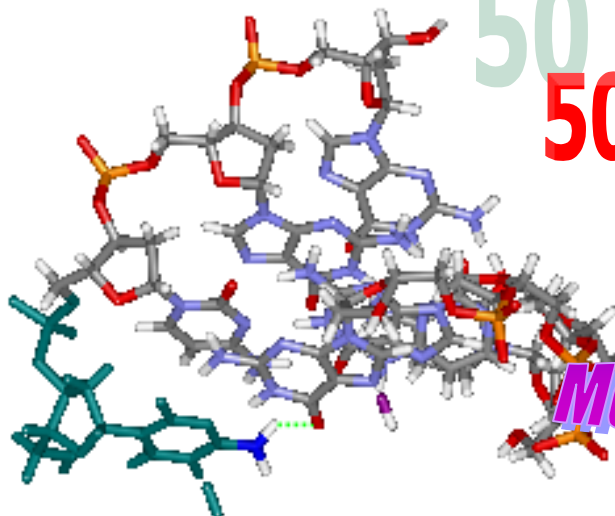
Ligações de Hidrogênio entre
 Guanina (G) / Citosina (C) e
 Adenina (A) / Timidina (T)



Estrutura α -hélice do
 DNA



L. Pauling & R. B. Corey,
Nature, **171**, 346 (1953)



50 anos
 50 anos

Molécula

"viva"

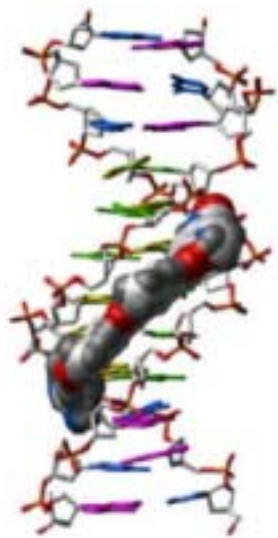


Moléculas da vida...

sabores...

Moléculas dos sentidos...

cores...



odores...



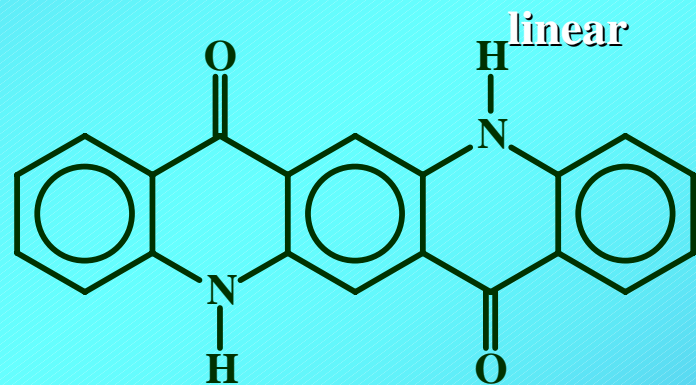
"... Sem a Química seria impossível manter a qualidade de vida da humanidade com alimentos, segurança ambiental, longevidade e conforto...".
JB de Andrade et al.,
"Eixos mobilizadores em química",
Quim Nova 2003, 26, 445.



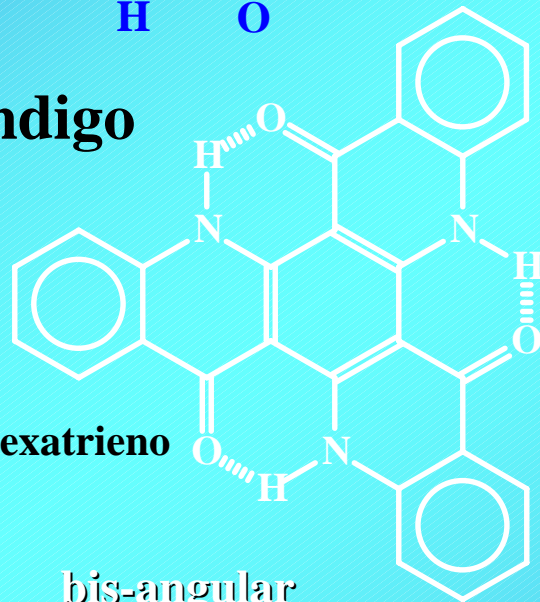
A Química das cores...



indigo



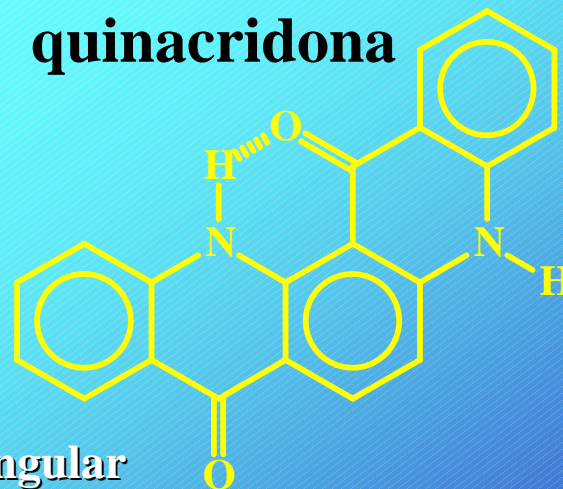
linear



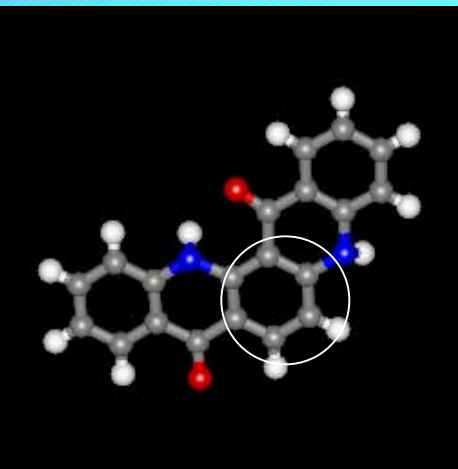
cicloexatrieno

bis-angular

quinacridona



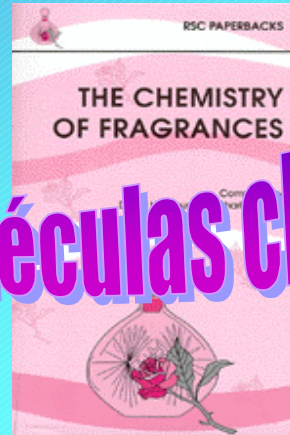
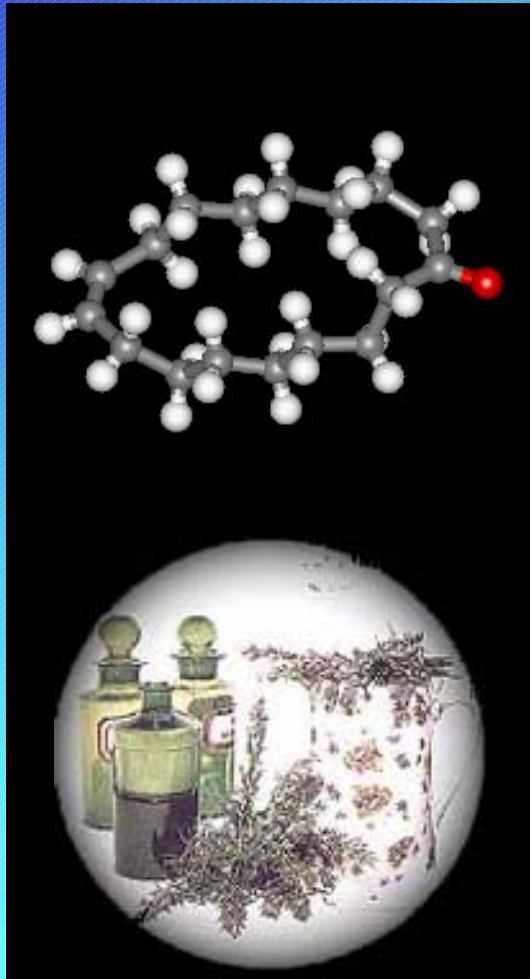
angular



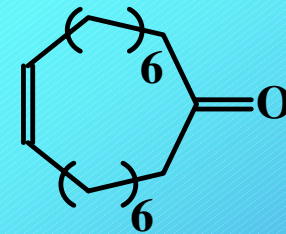
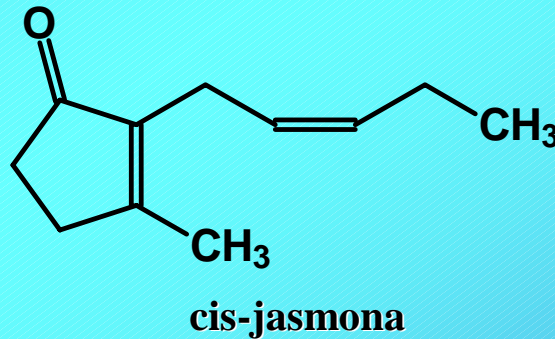
naftopentafeno

Moléculas coloridas...

A Química dos odores...



Moléculas cheirosas...



Civetona
(óleo de gato de Algália)

- * pau-rosa (*Aniba rosaeodora*)
- * óleo-resina de copaíba (*Copaifera spp*)
- * cumaru (*Dipteryx odorata*)
- * macaporanga (*Aniba fragans*)



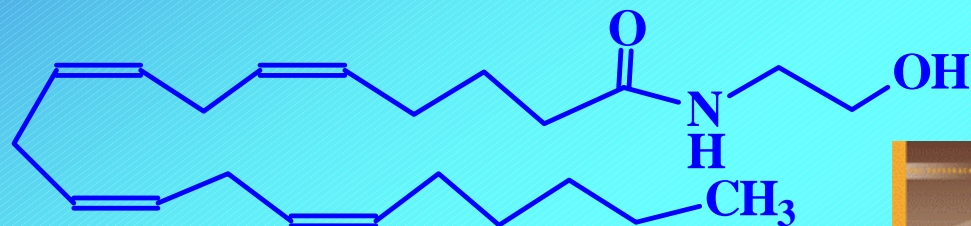


bacuri



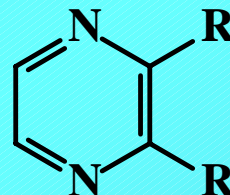
dendê

Moléculas saborosas...



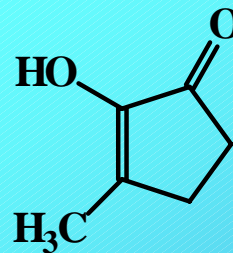
anandamida

Carne assada



alquil pirazinas

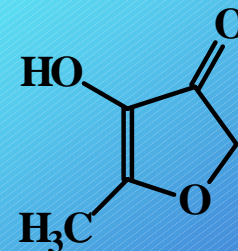
ca. 300 componentes



corilona

α-dicetonas

Odor defumado



furanol

Nature 1997, 389, 816-824.

A Química dos sabores...

A Química dá Vida...



Antoine-François Fourcroy
1755 -1809

“ ... one of the first to apply the chemistry to the pharmacy and medicine... ”

William O. Foye





A Química da Saúde

Fármaco



Lei 5991 de 17/12/1973

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Moléculas inteligentes...



*É instrumento de recuperação, manutenção, preservação,
promoção da Saúde.*



A Química da Saúde



Estado de saúde de uma população depende de *sua* Química...

Qualidade de Vida

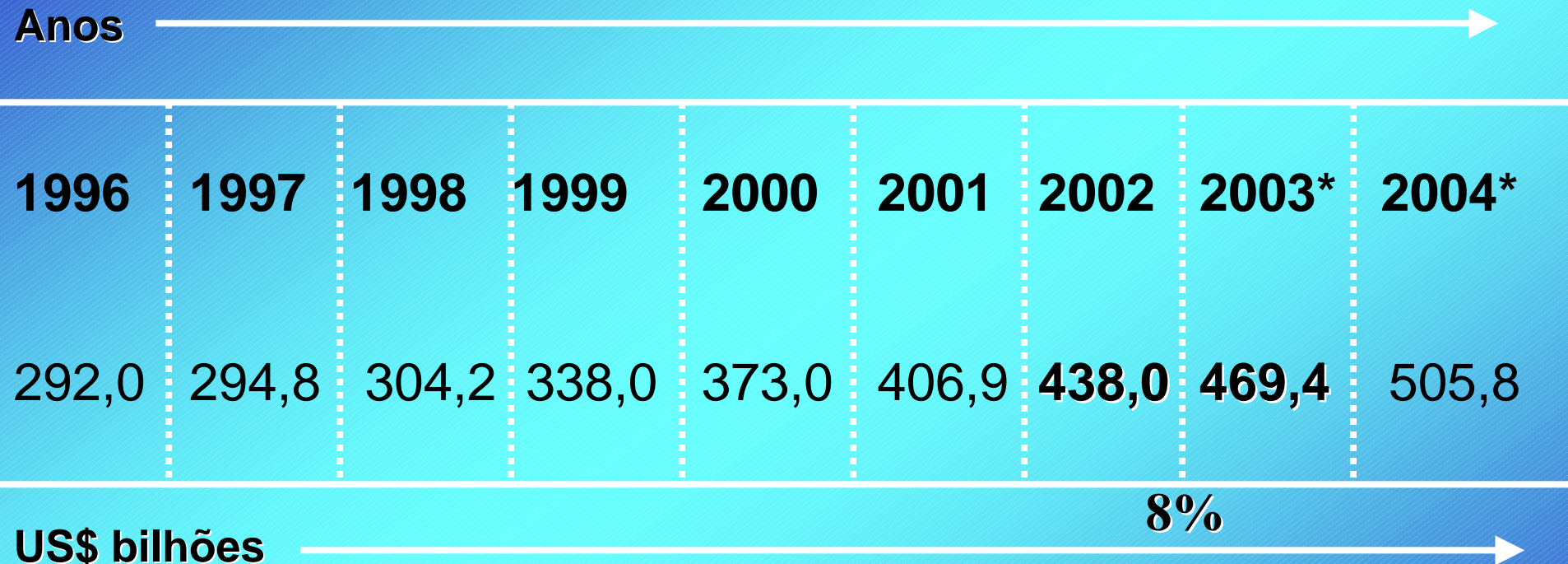


Expectativa de vida (BR, 2000)

Homens	64,44	anos
Mulheres	70,91	anos



Mercado Farmacêutico Mundial &



Fonte: Global Pharma Forecasts


& principal classe terapêutica: cardiovascular & SNC; * prospectivo;

<http://www.i-s-b.org/business/pharma.htm>



Principais Fármacos em Vendas (2002)



1.	Lipitor ^R	atorvastatina	<i>Pfizer</i>	>7,0 ^{a)}	
2.	Prilosec ^R	omeprazola	Astra-Zeneca	6,1	
3.	Zocor ^R	simvastatina	Merck & Co.	5,3	
4.	Norvasc ^R	amlodipina	<i>Pfizer</i>	3,7	
5.	Prevacid ^R	lansoprazola	Abbott	3,5	
6.	Zyprexa ^R	olanzepina	Eli Lilly	3,2	
7.	Celebra ^R	celecoxib	<i>Pfizer</i>	3,1	
8.	Procrit ^R	eritropoetina	J&J	2,9	
9.	Paxil ^R	paroxetina	GSK	2,8	
10.	Vioxx ^R	rofecoxib	Merck & Co.	2,6	
Top 10				40,2	(~10%)
	Prozac ^R	fluoxetina	Eli Lilly	~2,0	
	Zoloft ^R	sertralina	<i>Pfizer</i>	~2,0	

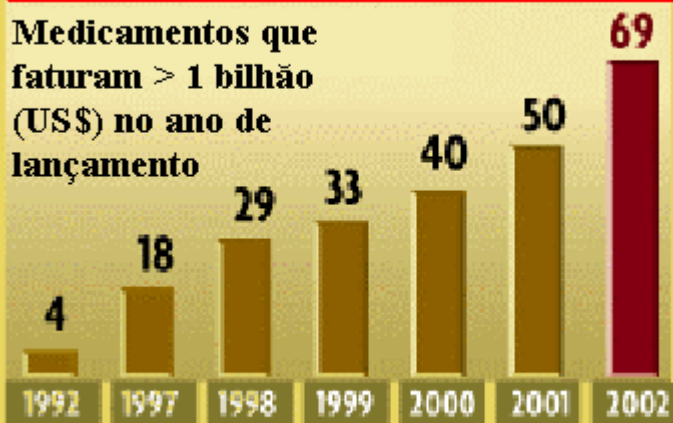
a) Total de vendas mundiais em bilhões de US\$

Fonte: C&EN



Super Fármacos

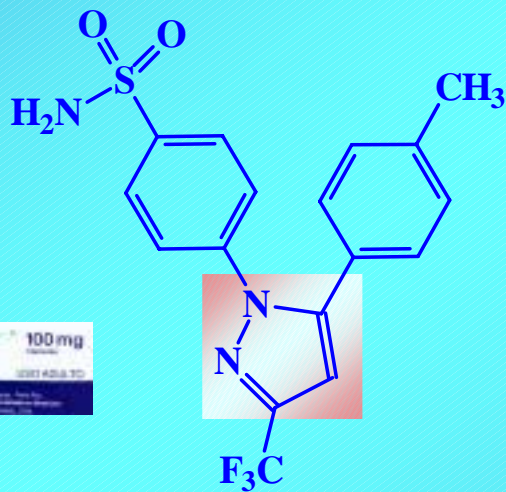
Medicamentos que faturam > 1 bilhão (US\$) no ano de lançamento



Super Fármacos > 1 bilhão US\$

- Celebra** NSAID de segunda geração (1999)
- Lipitor** anti-lipêmico lançado em 1998
- Viagra** para tratamento da disfunção erétil

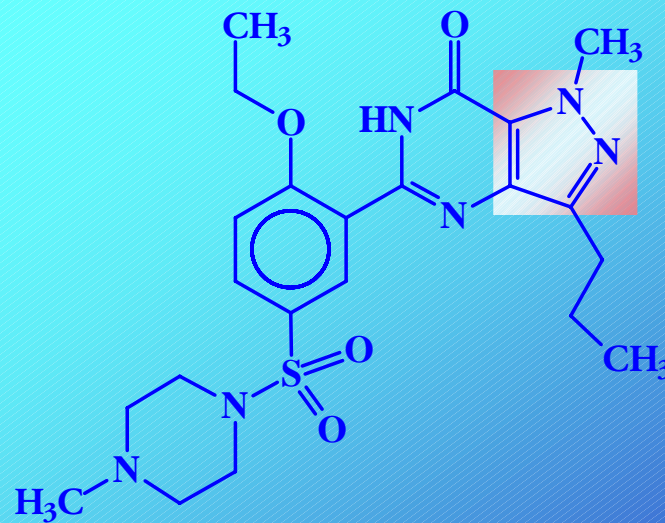
Moléculas bilionárias...



celecoxib

SC-5863

Searle/Pfizer

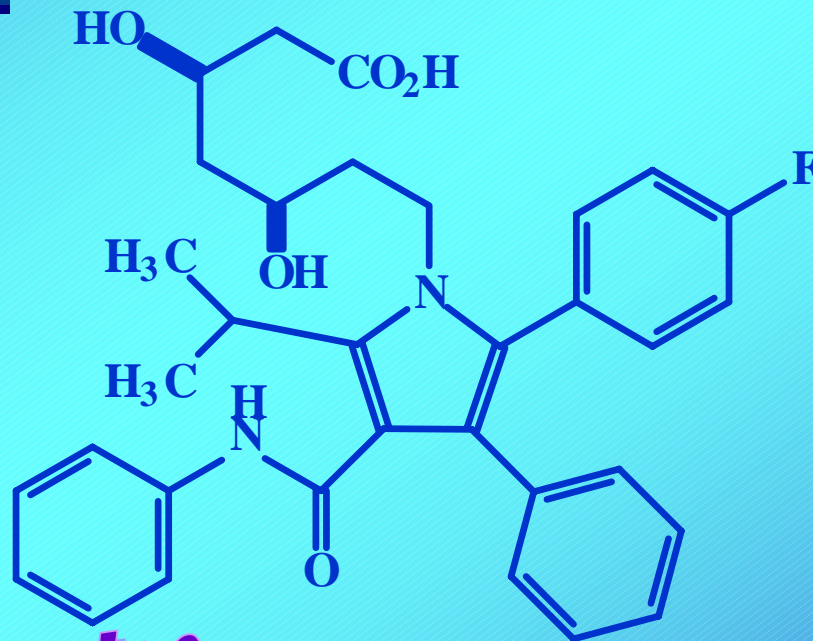


Sildenafil

Super-fármaco



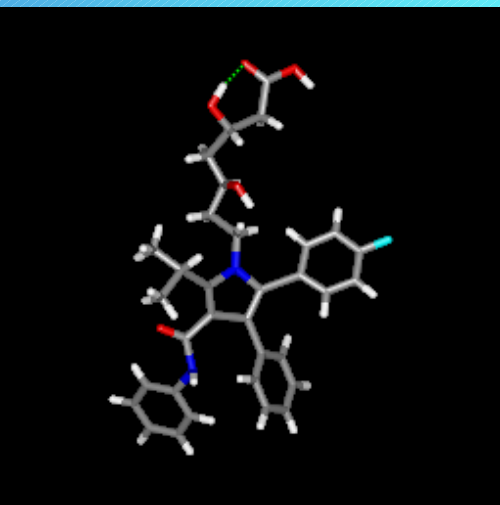
atorvastatina



BD Roth, 1991

Mais valioso me-tóo...

Estatinas > 13,0 US\$ bi (2002)



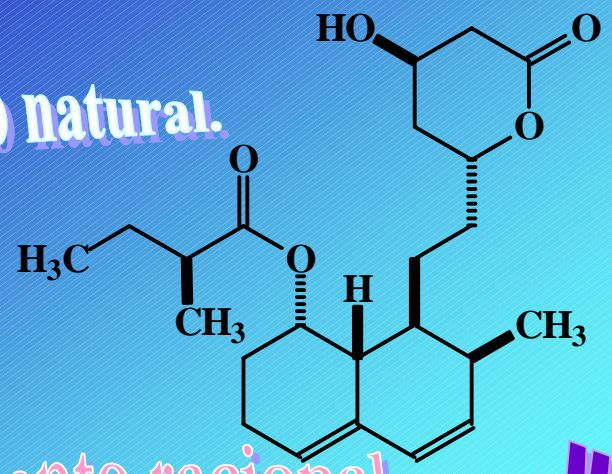
ZOCOR[®]
(SIMVASTATIN)

Lipitor US\$ 7.0
Zocor US\$ 5.3

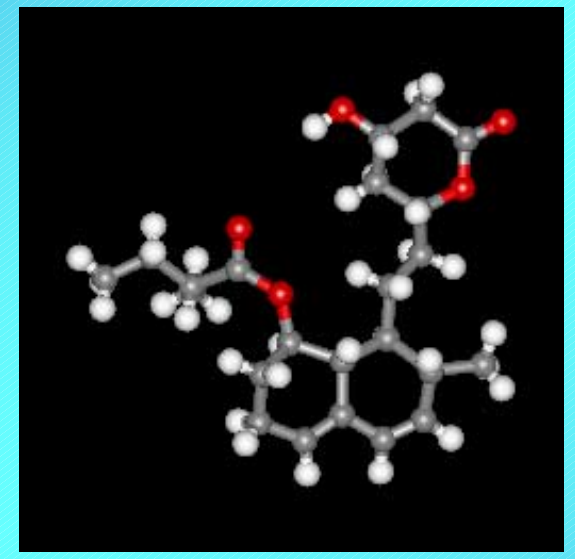




Protótipo natural.



mevastatin compactina



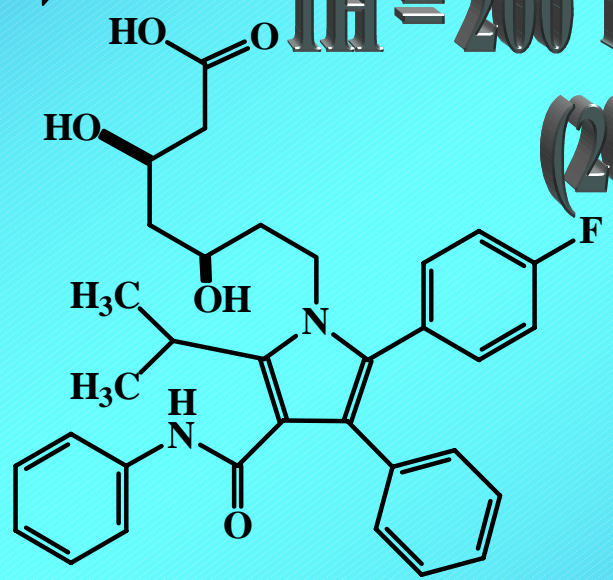
Planejamento racional

Molécula super-bilionária...



1H = 200 milhões US\$

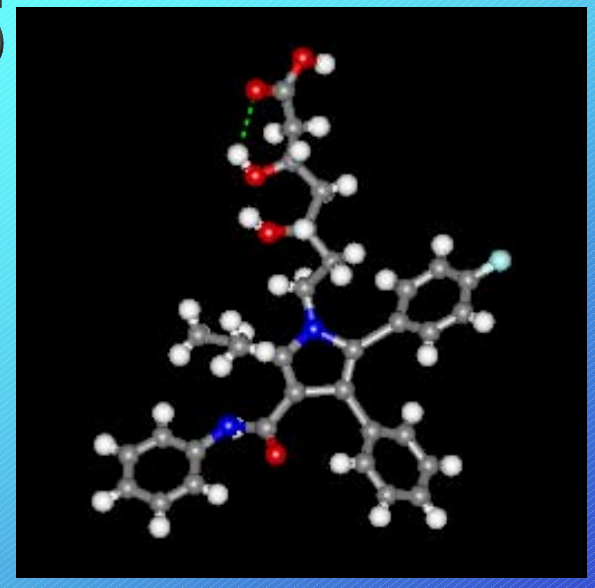
(2002)



atorvastatina



C₃₃H₃₅FN₂O₅
558.64





Antibioticoterapia

Moléculas Salva-vidas...



E. B. Chain
1906-1979

1945 Nobel



Sir H. W. Florey
1898-1968



Sir A. Fleming
1881-1955



penicilinas



esteróides

Moléculas revolucionárias...

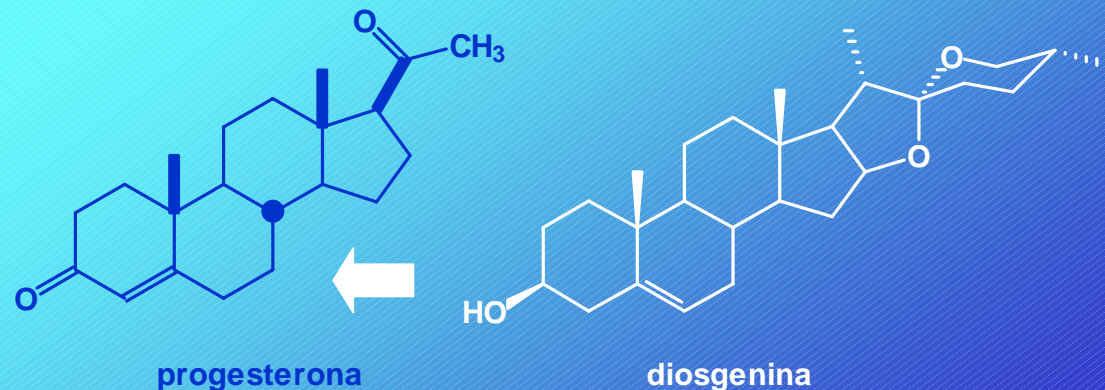
A Pílula Contraceptiva



Russell E. Marker com um pé de *cabeza de negro*

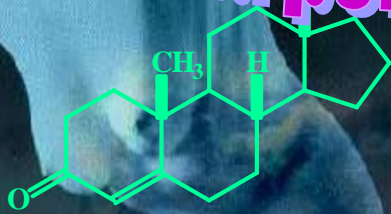
(*J. Chem. Educ.* 1973, 50, 195).

Em 1937 no “Pond Laboratory” da Universidade da Pensilvânia, EUA, Marker concluiu a primeira síntese da progesterona a partir da diosgenina



esteróides

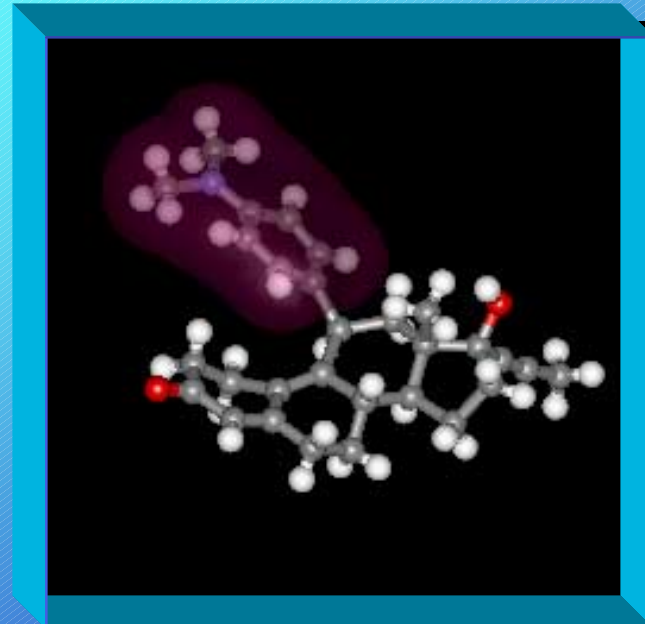
Molécula polêmica..



mifepristona

A pílula do dia seguinte...

RU 486





Moléculas que aliviam a dor...

Dor 

Dor

Moléculas poderosas...

Dor

Dor

NSAI

Dor





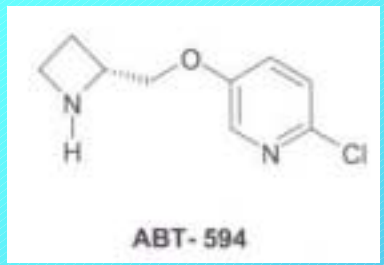



morfina

COX

capsaicina

receptores P2X3



Analgésicos do Século 21

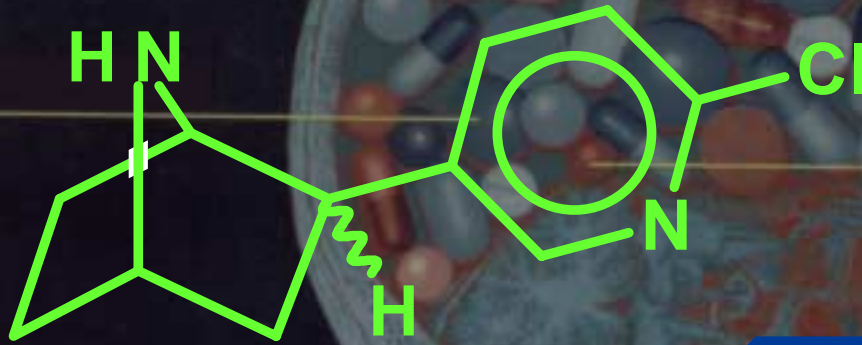
1899



Moléculas que aliviam a dor...

Protótipo natural.

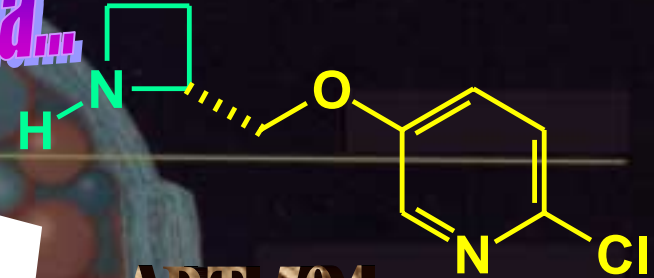
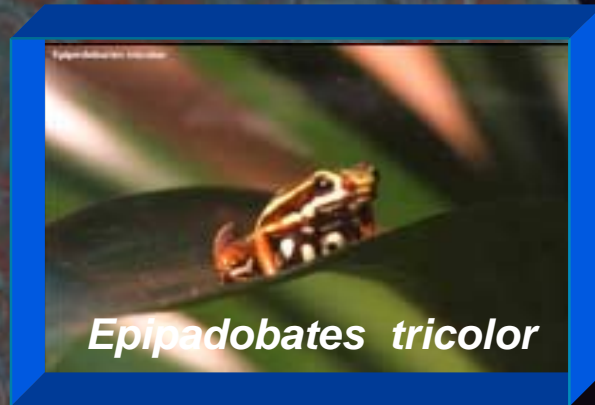
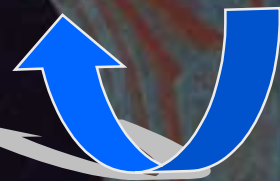
Molécula invejada...



Epibatidine

John W. Daly

Un. Maryland, EUA



ABT-594

AW Bannon, *Science* 1998, 279, 77-81
MW Holladay et al., *J. Med. Chem.* 1998, 41, 407-417

J. W. Daly, "Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin", *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 162-172

J. W. Daly, "Ernest Guenther Award in Chemistry of Natural Products. Amphibian Skin: A Remarkable Source of Biologically Active Arthropod Alkaloids", *J. Med. Chem.* 2003, 46, 445-452



A Química da Saúde e os Fármacos

Parte 2

Sumário

O século farmacêutico;

A Química Medicinal;

A diversidade molecular;

O planejamento racional de fármacos: o paradigma da Química Medicinal;

Novos candidatos a fármacos *descobertos* no LASSBio: safrol *et al.*; LASSBio-294, LASSBio-455.



the **Pharmaceutical Century**

TEN DECADES OF DRUG DISCOVERY

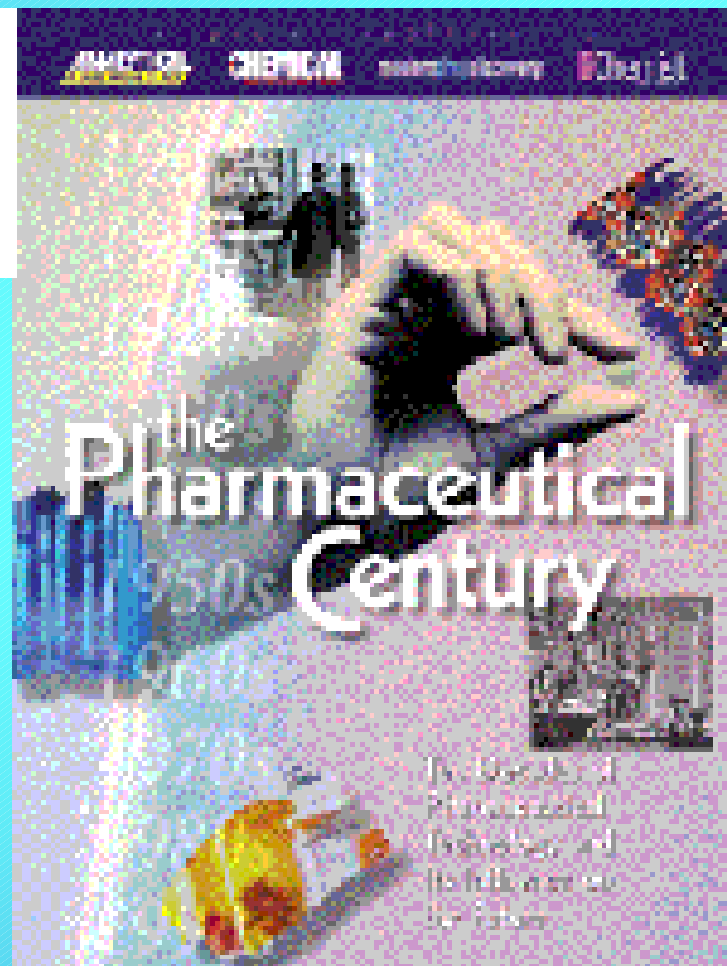
ACS PUBLICATIONS
HIGH QUALITY. HIGH IMPACT.



O Século Farmacêutico



Século 21



the **Pharmaceutical Century**

Química Medicinal

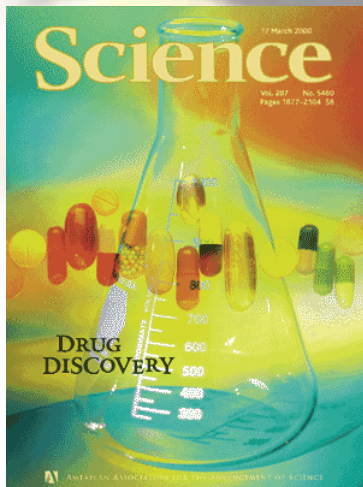
“...Change is in the air for drug discovery... the excitement of this interdisciplinary field at a time of transition ...”

**J. Uppenbrink & J. Mervis (Eds.),
Science 287, 1951 (2000)
(Special Issue)**

Drug Discovery

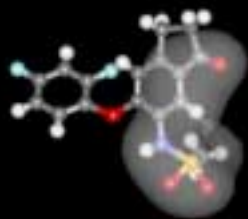
Science

(www.sciencemag.org)





Química Medicinal



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

Drug Discovery



Paradigma antigo

Composto Sintético

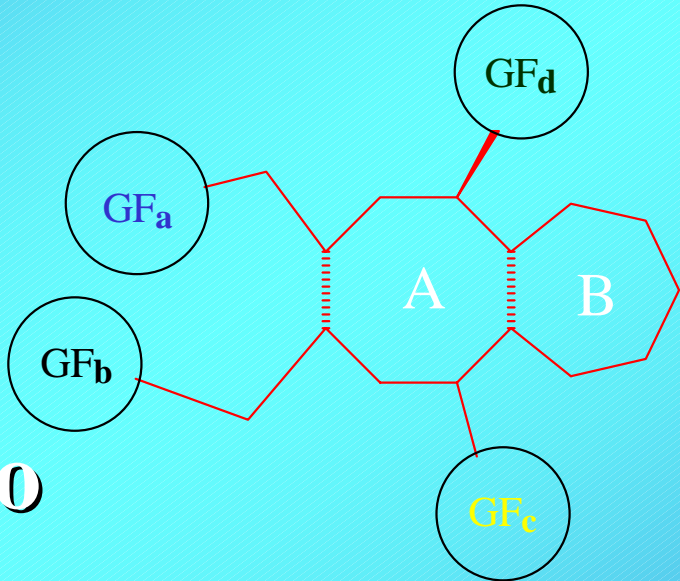


Atividade Biológica

Fármaco



análise elementar dos fármacos



Produto Natural

Paradigma moderno

Atividade Farmacológica (Fármaco)



Novo Composto Sintético



Composto-Protótipo





Diversidade Molecular



SEM LIGAÇÃO TRIPLA

ESTÁVEIS EM ÁGUA

$P > 2,0 < 3,0$

10^{180}

COMPOSTOS

DRUG-LIKE

Processá-los \downarrow 1 composto/segundo



Anthony W. Czarnik, 1995

10^{172}

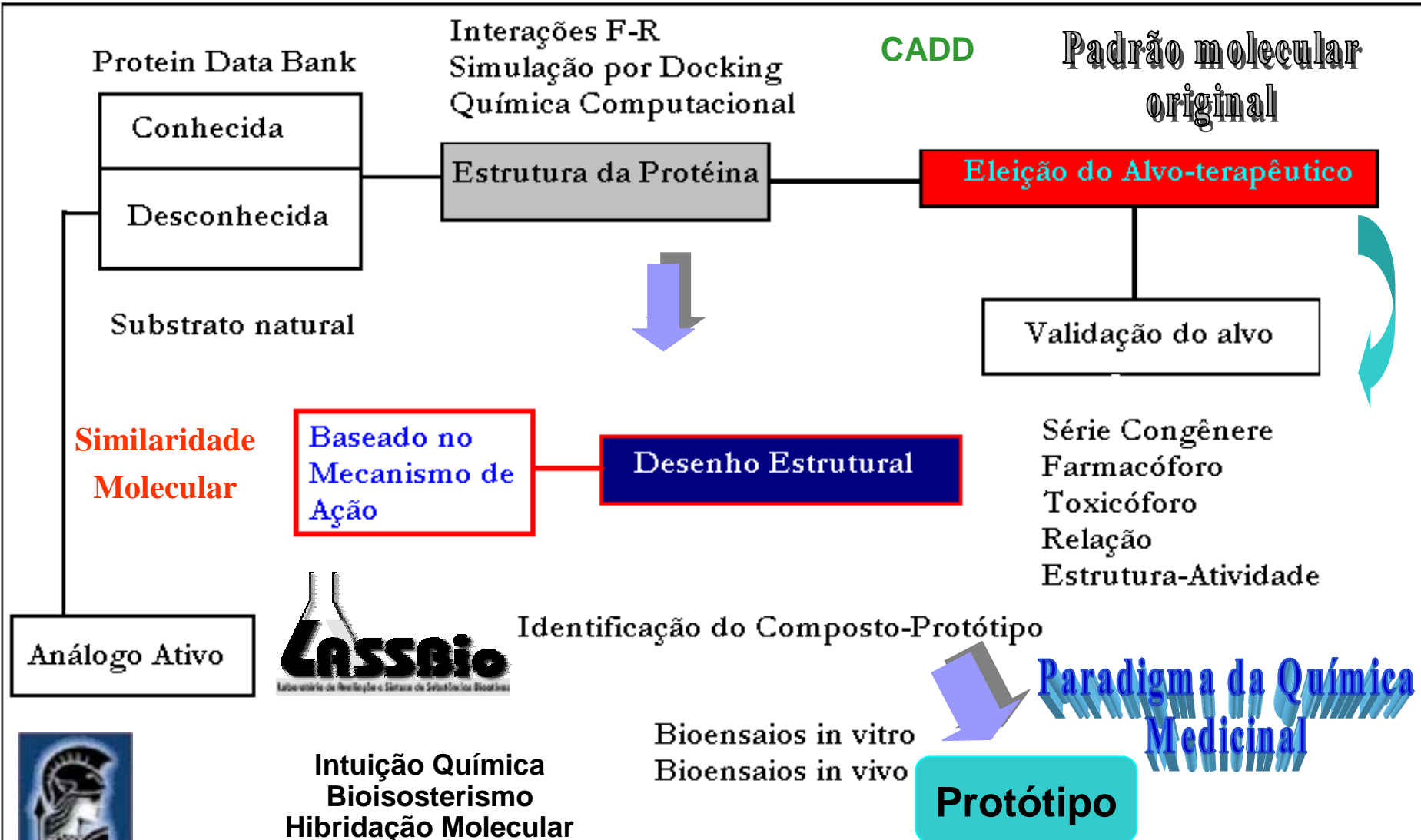
anos

100-300.000 compostos/semana

podem ser bioensaiados

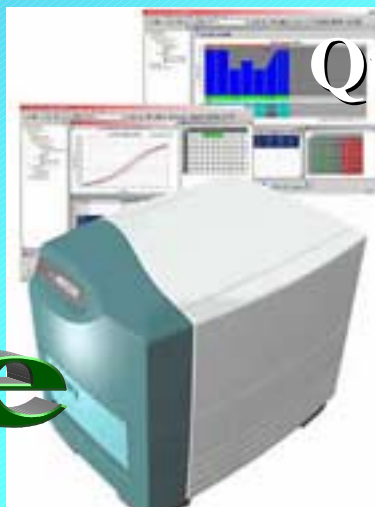
in vitro

Estratégias da Química Medicinal para o Planejamento Estrutural





A busca de novos protótipos



Química Computacional

equipe

Química



Bioensaios



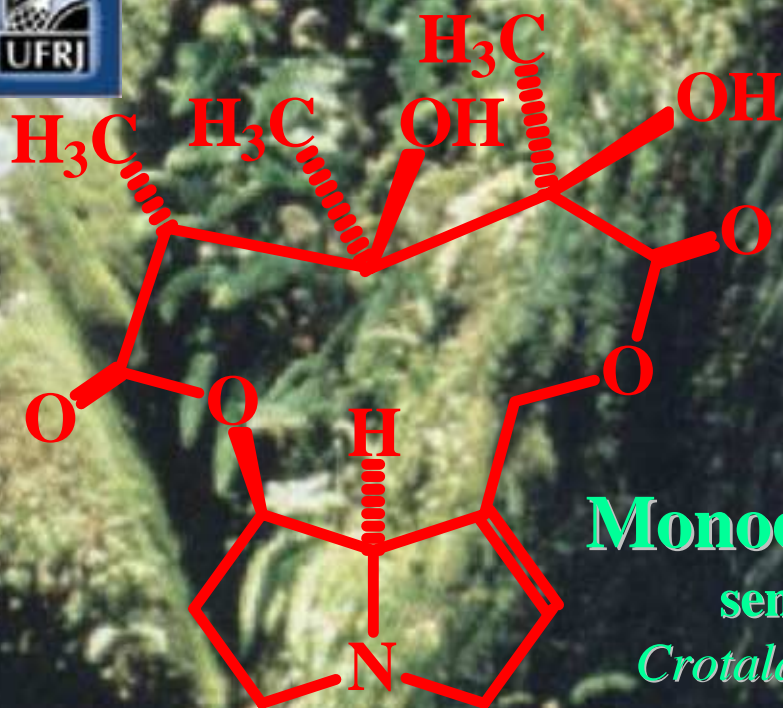
Biologia

Síntese Orgânica Medicinal

E. J. Barreiro et al., "Síntese de Compostos Biologicamente Ativos a Partir de Produtos Naturais Abundantes I - Prostanóides", *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 53, 61 (1981).



Ácido hidnocárpico
Óleo de Sapucaíinha
Carpotroche brasiliensis Endl.



Monocrotalina
sementes
Crotalaria retusa



Safrol
Óleo de Sassafrás
Ocotea pretiosa

E. J. Barreiro et al., "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance of Pyrrolizidines Alkaloids. A Reassignment", *Journal of Chemical Research (S)*, 330 (1980).

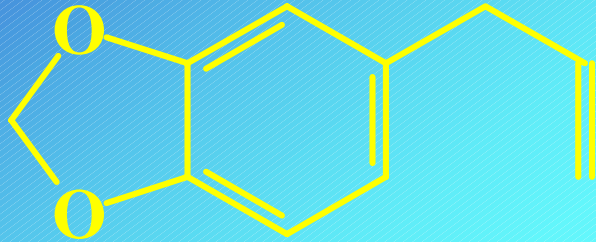
E. J. Barreiro & C. A. M. Fraga, "A Utilização do Safrol, Principal Componente Químico do Óleo de Sassafrás, na Síntese de Substâncias Bioativas na Cascata do Ácido Araquidônico: Anti-inflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos", *Química Nova*, 22, 744 (1999).



Oléo de Sassafrás: Canela sassafrás

Produto natural
brasileiro abundante

Ocotea sp.

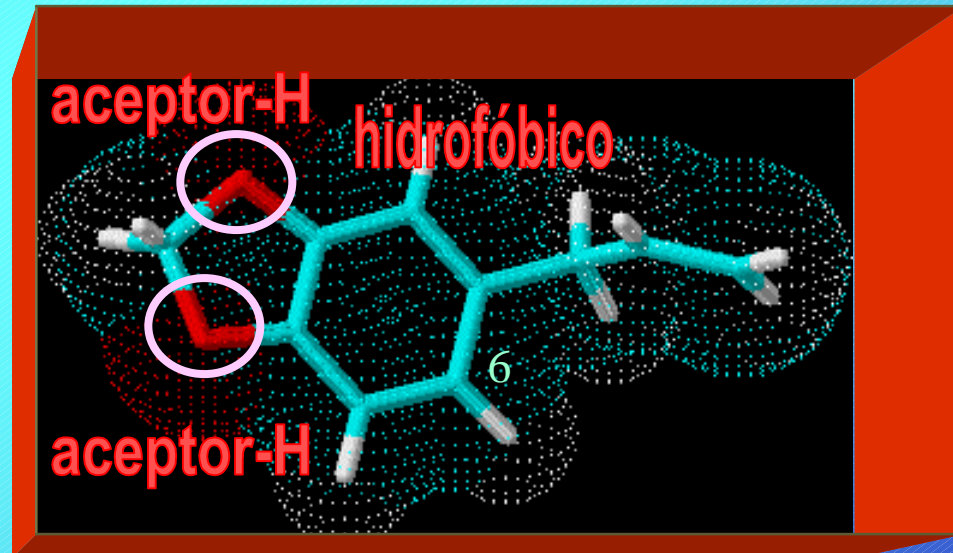


Piper sp

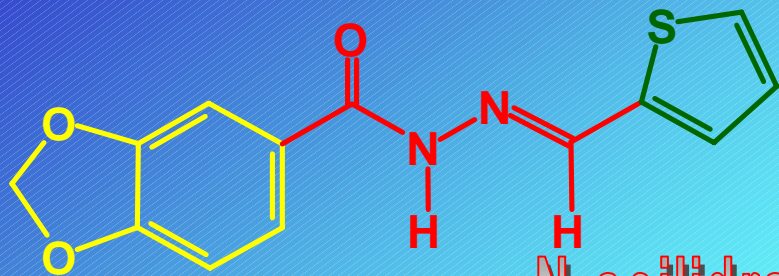


Alil-benzeno
 $C_{10}H_{10}O_2$

**Bióforo
Natural**



Novo Protótipo de Fármaco Cardioativo



C₁₃H₁₀N₂O₃S

N-acilidrazona



LASSBio-294 **NAH**

Novo agente cardioativo, seletivo,
não-digitálico, não-adrenérgico,
com potentes propriedades
inotrópicas & vasodilatadoras;
Ativo por via oral;
Sem toxicidade aguda.

Estruturalmente simples;
Sinteticamente acessível
em ótimos rendimentos;
Matéria-prima disponível
(produto natural abundante).



**USPO Prov. Number
60-525,352 (1999)**

**“Novel, Non-toxic Chronotropic Stimulator of Cardiac
and Skeletal Muscle”**

E. J. Barreiro, “Estratégia de Simplificação Molecular em Química Medicinal,
A Descoberta de Novo Agente Cardiotônico”, *Química Nova*, 25, 1172 (2002)
<http://quimicanova.sbq.org.br/qnol/2002/vol25n6B/17.pdf>



Office of Research & Development

University of Maryland
515 West Lombard Street, Suite 500
Baltimore, Maryland 21201

LASSBio 294: a novel compound having digitalis-like cardiotonic properties and the potential to reduce muscle fatigue

Tech ID # 1558EA

<http://www.brjpharmacol.org/cgi/content/abstract/135/1/293>



Proux Sc. Ed., ES



http://www.qxhealth.com/licensing/cfml/Venture_Hotlink_Return.cfm?area=8

Generic Name: n/a; Code Name: **LASSBio-294**

The functional groups incorporated in the synthetic compound were selected to avoid hepatotoxicity and discourage gastric ionization, thus assuring a reliable oral absorption. The synthesis method developed for compound LASSBio-294 has been optimized.

<http://www.inventabrasil.hpg.ig.com.br/barreiro.htm>

<http://www.comciencia.br/reportagens/farmacos/farma08.htm>



Novos Protótipos

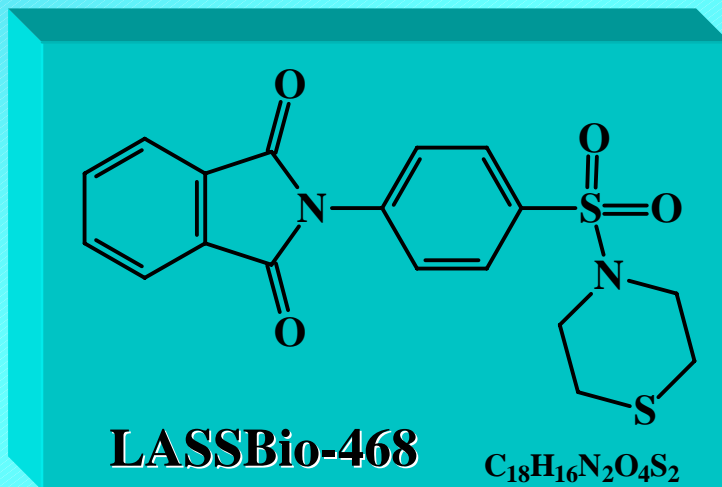


Analgésico nAChR



N. M. Silva *et al.*, New Isoxazole Derivatives Designed as Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligand Candidates, *Eur. J. Med. Chem.* 2002, 37, 163.

Novo anti-inflamatório simbiótico



L. M. Lima *et al.*, Synthesis and Anti-inflammatory Activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues, *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3067.

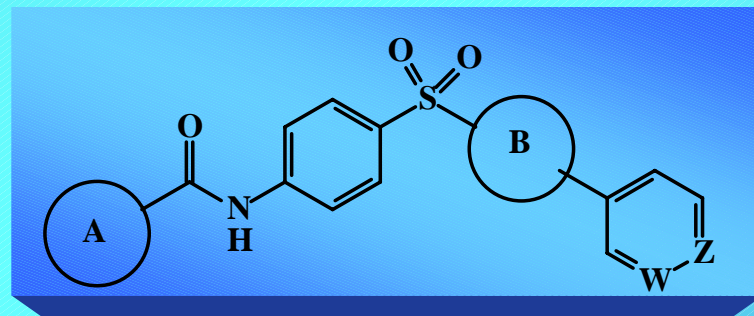
Inovação
farmacológica



Novos Protótipos

LASSBio-596

- Uso de LASSBio-596, congêneres e suas composições farmacêuticas no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo.
INPI, novembro de 2002.



LASSBio-773

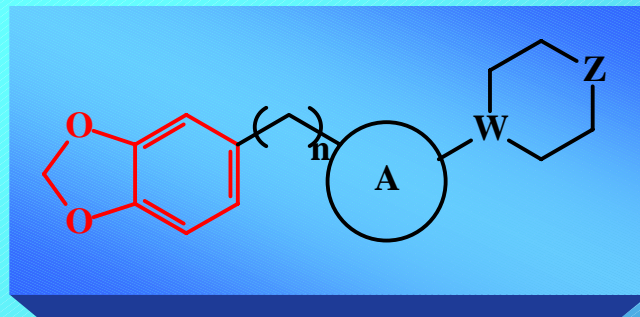
- Novos antagonistas α -adrenérgicos *N*-fenilpiperazínicos derivados do safrol, suas composições farmacêuticas e processos para sua preparação .
INPI, PI 0202025-4 (maio de 2002)



LASSBio-448

LASSBio-702

LASSBio-749





Ensaio toxicidade

**Pipe-line
Pré-clínico*



2003

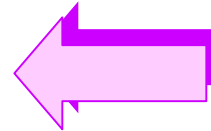


Governo

Fármacos

*Nova classe de NSAI
de segunda geração*

INPI # 38201866

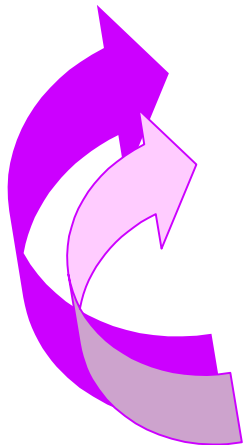


Patente

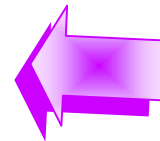
Empresa

IF-USP
São Carlos, SP
Universidade

Sociedade



Protótipos





Químico medicinal trabalhando...

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

*“...nobody in the world
is condemned to work
with as many variables
as the medicinal chemist...”*

Corwin Hansch, 1996.



Agradecimentos

- 1982 ✓ LUIZ NELSON L. FERREIRA GOMES
 † ANÍBAL DE LIMA PEREIRA
 ✓ FERNANDO ANTONIO S. COELHO
 ✓ VERA LÚCIA GARCIA (UFSCar)
 ✓ FLORENCE M. CORDEIRO DE FARIAS
 ✓ FRANCISCO (Chico) CARLOS BIAGGIO (UFSCar)
 ✓ MARCO EDILSON FREIRE DE LIMA
 ✓ MARIA APARECIDA (Cida) FERREIRA CESAR
 ✓ CLÁUDIO JOSÉ CAPAI CORRÊA
 ✓ CARLOS ALBERTO MANSSOUR FRAGA *
 ✓ EDSON FERREIRA DA SILVA
 ✓ MARIA JOSÉ (Zezé) FERREIRA ALVIM
 ✓ *LUIZA ROSÁRIO SOUZA DIAS**
 ✓ LÚCIO MENDES CABRAL
 ✓ ORENZIO SOLER
 ✓ NEILA DE PAULA PEREIRA
 ✓ TÂNIA MARIA MONTEIRO
 ✓ MARGARETH RÔSE DE L. SANTOS
 ✓ RITA CRISTINA DE A. MARTINS
 1995 ✓ ADRIANE REGINA TODESCHINI



- 1995 ✓ ESTELA MARIS FREITAS MURI*
 ✓ ALCIONE SILVA DE CARVALHO
 ✓ LUCIANA FURTADO MACEDO*
 ✓ ANDRE LUIS DE ALMEIDA REIS
 ✓ ADRIANA DOS SANTOS LAGES
 ✓ LIDIA MOREIRA LIMA *
 ✓ CARLA RODRIGUES CARDOSO
 ✓ DEMIAN ROCHA IFA
 ✓ NELILMA CORREIA ROMEIRO
 ✓ LIS HELENA PINHEIRO TEIXEIRA *
 ✓ PATRICIA DE CERQUEIRA LIMA*
 ✓ EMERSON POLEY PEÇANHA
 ✓ GABRIELA BARREIRO
 ✓ ALINE GUERRA MANSSOUR FRAGA
 ✓ NILDA MORAES SILVA
 ✓ EMERSON TEIXEIRA DA SILVA
 ✓ RICARDO MENEGATTI
 ✓ LUCIANA S. VARANDAS
 ✓ HUGO VERLI
 ✓ LÚCIA FERNANDA C. C. LEITE
 ✓ CARLOS MAURÍCIO R. DE SANT'ANNA
 ✓ CELSO DE AMORIM CÂMARA
 † GILDASIO DE ALMEIDA SILVA
 ✓ MÁRCIA PARANHO VELOSO
 ✓ JOÃO XAVIER DE ARAÚJO JÚNIOR
 2002 ✓ LUIS ANTONIO SOARES ROMEIRO

* mestrado & doutorado; *itálico* = co-orientador



- ✦ Prof. Dr. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna (IQ, UFRRJ)
- ✦ Dr. Magna-Suzana A. Moreira, Dr. Laurent Dardenne, Dr. Alcides J. Silva (LASSBio, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. Francisco Radler de A. Neto, Prof. Dr. Maria Conceição K. V. Ramos, Prof. Dr. Ricardo B. de Alencastro (IQ-UFRJ); Prof. Dr. Paulo R. R. Costa, (NPPN, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. Vera L. Koatz, Paulo Castro, Alexandre Légora Machado (IBC-ICB, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. Yasco Aracava, Prof. Dr. Newton G. Castro, Prof. Dr. Wagner M. Cintra, Prof. Dr. François Noël, Prof. Dr. Cláudia L. M. Silva, Prof. Dr. Roberto T. Sudo, Prof. Dr. Gisela Zapata-Sudo (DFBC-ICB, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. Walter A. Zin, Prof. Dr. Patricia Rocco, Prof. Dr. Paulo M. Bisch (IBCCF, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira, Prof. Dr. M^a Cecília B. V. de Souza, Prof. Dr. Anna C. Cunha (IQ, UFF)
- ✦ Prof. Dr. Cristina Barja-Fidalgo, Prof. Dr. Iolanda M. Fierro (I. Biol., UERJ)
- ✦ Prof. Dr. Cristina M. Takiya, Dr. Raquel Novaes (ICB, UFRJ)
- ✦ Prof. Dr. João Batista Calixto (D. Farmacol., UFSC)
- ✦ Prof. Dr. Marco Aurélio Martins; Prof. Dr. Hugo C. Faria Neto, Dr. Eduardo Tibiriça (FIOCRUZ)
- ✦ Prof. Dr. Isac de A. Medeiros (LTF, UFPb)
- ✦ Prof. Dr. Carlos Frederico de S. Castro, Prof. Dr. Luiz Antônio S. Romeiro (UCB, DF)
- ✦ Prof. Dr. Stela M. K. Rattes, Prof. Dr. Thereza Dalla-Costa, Prof. Dr. Vera L. E. Lima, Gilda Neves, R. Fenner, A. Heckler, A. Viana, L. Tasso (FF, UFRGS)
- ✦ Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira, Prof. Dr. Fernando Q. Cunha (Faculdade de Medicina, USP-RP)
- ✦ Prof. Dr. Vanderlan S. Bolzani, Cláudio Viegas Jr (Instituto de Química, UNESP, Araraquara, SP)
- ✦ Prof. Dr. Glaucius Oliva, Prof. Dr. Richard Garrat, Dr. Fernando Pavão (I. Fis., USP-S.Car.)
- ✦ Prof. Dr. Heloisa Beraldo (ICEx, IQ-UFMG)
- ✦ Dr. Andy E. Greene (LEDSS, Université Joseph Fourier, Grenoble, Fr.)
- ✦ Prof. Dr. Jean Sassard, Dr. Claude Julien, Dr. Christian Barrès (Department de Physiologie et Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, Fr.)
- ✦ Prof. Dr. Claire Lugnier, (Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, Fr.)
- ✦ Dr. L. H. Malkas, Dr. R. J. Hickey, Dr. Edna F. R. Pereira, Prof. Dr. Edson X. Albuquerque (Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, EUA)
- ✦ Prof. Dr. Mitchel A. Avery, Dr. Estela M. Muri (Research Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Mississippi, EUA)
- ✦ Prof. Dr. Hugo Cerecetto, Prof. Dr. Dinorah Gambino (Universidad Nacional de Montevideo, Ur.)
- ✦ Prof. Dr. José Maria M. del Corral, Dr. Simone Andrade (Facultad de Farmacia, Un. de Salamanca, Es.)

Agradecimentos

Agradecimentos

A todos alunos e pós-doutores



**Ao programa de Pós-Graduação em
Química Orgânica do Instituto de Química da UFRJ**

O apoio financeiro:

FAPERJ, CNPq, FUJB, Pronex, FINEP, Eurofarma

CAPES (bolsas)

Universidade Federal do Rio de Janeiro





equipe



Dr. Carlos Mauricio B. Sant'Anna



Epílogo

Se não for *prá* sorrir
não vale a pena...!