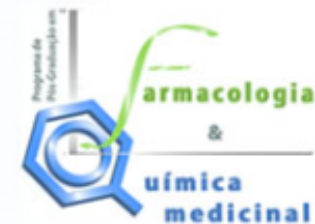




**BMF-777**



# Tópicos Especiais em Química Medicinal

**Professor Eliezer J. Barreiro**

<http://lattes.cnpq.br/5942068988379022>

**Aula 1**

Tópicos Especiais  
em Química Medicinal

Código: **BMF-777**

Carga Horária: 45 horas

Créditos: 3 créditos



# Programa sumário BMF-777 / 2021-1

## Química Medicinal

- Quem somos e como funcionaremos (Ex's + leituras + etc)?
- Histórico, origem, definição, bibliografia & cronologia da Química Medicinal;
- Noções sobre o processo de descoberta de fármacos (DD);
- O caráter molecular da QM (SAR/SPR);
- O principal paradigma da QM: Ehrlich-Fischer;
- Biorreceptores; conceito chave-fechadura; SBDD & LBDD;
- Fases do estudo dos F's (PD (F-R) / PK (ADME[T]));
- Conceito de grupo(s) farmacofórico(s);
- Grupos funcionais na QM;
- Estratégias de desenho/modificação molecular;
- Estudos de casos através da bibliografia selecionada
- Resolução de exercícios por aulas
- Avaliação final individual: discussão e resultados.

- 
- **E-mail:** [principiosquimicamedicinal@gmail.com](mailto:principiosquimicamedicinal@gmail.com)

\* QM = Química Medicinal

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

An orange pushpin is pinned to the top right corner of the yellow sticky note.

**Quem somos?**

**Cada um se apresenta**

**PPG, M/D, projeto ?**



**Como funcionaremos**  
**nesta disciplina...**



Teremos aulas remotas às quinta-feiras de 10h00 ao meio-dia. Cada aula terá exercícios que deverão ser resolvidos e me enviados na véspera da próxima aula. Estes exercícios são INDIVIDUAIS e serão discutidos no início de cada aula. Não deixe de fazê-los! Poderemos vir a ter alguma aula tutorial e os avisarei. Nos comunicaremos pelo e-mail da disciplina: [principiosquimicamedicinal@gmail.com](mailto:principiosquimicamedicinal@gmail.com)



## Avaliação

Os exercícios\* tem 30% de peso na avaliação da disciplina!

Os 70% restantes são a avaliação final p.d. (60%) & participação nas aulas (10%).

---

**\* IDENTIFIQUE-OS AO ENVIAR!**

# 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.gmw.ac.uk/iupac/medchem/>

Leitura inicial:

(<http://www.uff.br/rvq>)

[EJ Barreiro, Rev Virtual Quim 2009, 1, 26](#)

Consultas:

➤ ACS Medicinal Chemistry Letters

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

➤ Bioorganic Medicinal Chemistry (Letters)

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

➤ MedChemComm

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

➤ Journal of Medicinal Chemistry

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

➤ Current Medicinal Chemistry

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

➤ Current Topics in Medicinal Chemistry

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





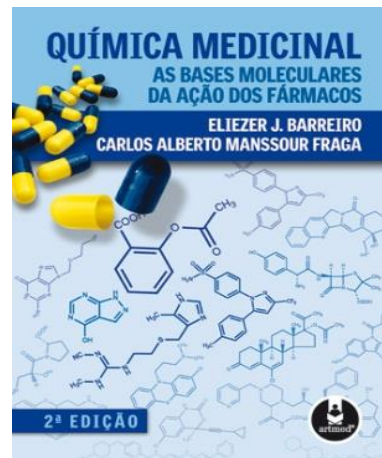
- Livro "Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos"

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



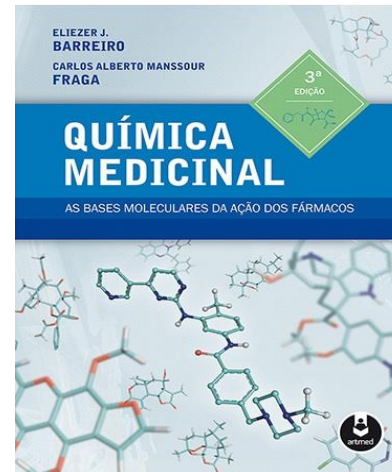
2002

Professor Antonio Monge, Un Navarra, ES



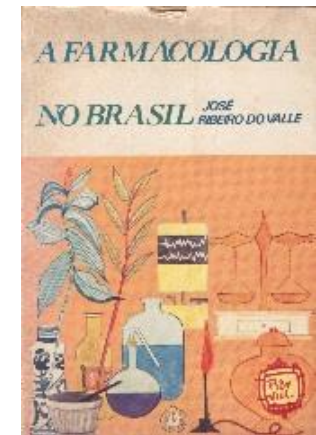
2008

Dr Simon Campbell Pfizer, UK



2015

Professor Stefan Laufer  
Un Tuebingen, AL



► Glossário de termos de Química Medicinal

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





“...**La Química Medicinal** es, en gran parte, **un Arte.**

**Un arte que reconoce técnicas, que van cambiando con los tiempos, tendencias y escuelas. Lo moderno no anula lo antiguo,**

**como Picasso no anula a Velázquez. El camino que tiene que recorrer un joven científico para profundizar en la Química Medicinal tiene mucho que ver con el que debe reconocer un joven artista de **la pintura, la escultura, el cine,**...”**

**Antonio Monge, Universidad de Navarra, ES, 2001**

Prefácio “Química Medicinal: Razões Moleculares da Ação dos Fármacos”,

1ª Ed., 2002.



1942-2020

*“...history suggests drug discovery is art as well as science and relies heavily on the skill of experienced drug hunters...”*

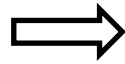


(C&EN, June 19, 2006)

# Interface Farmacologia & Química



José Ribeiro do Valle  
(1908-2000)



A Farmacologia no Brasil  
Editora ACIESP (1978)



0031-6997/07/5904-289-359\$20.00

PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2007 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

*Pharmacol Rev* 59:289-359, 2007

Vol. 59, No. 4

70102/3301314

Printed in U.S.A

## A Brief History of Great Discoveries in Pharmacology: In Celebration of the Centennial Anniversary of the Founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics

RONALD P. RUBIN

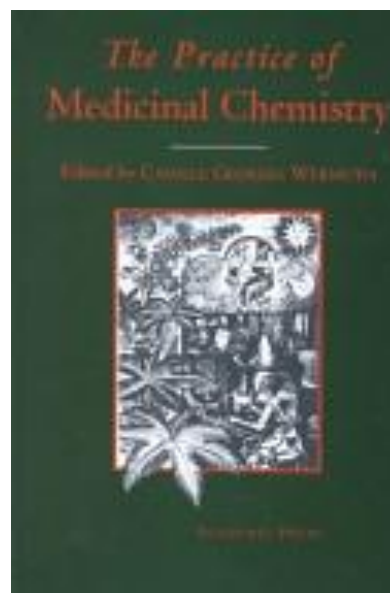
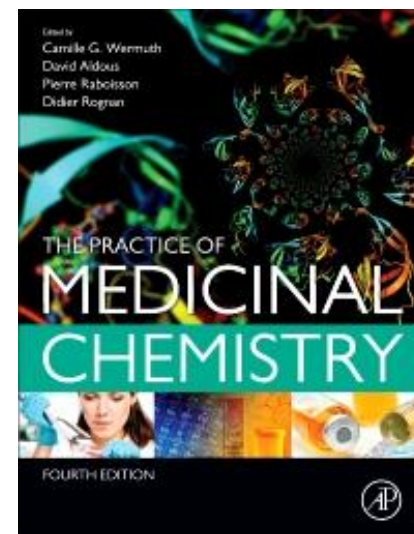
*The State University of New York at Buffalo, School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York*



# Química Medicinal

2015

1996

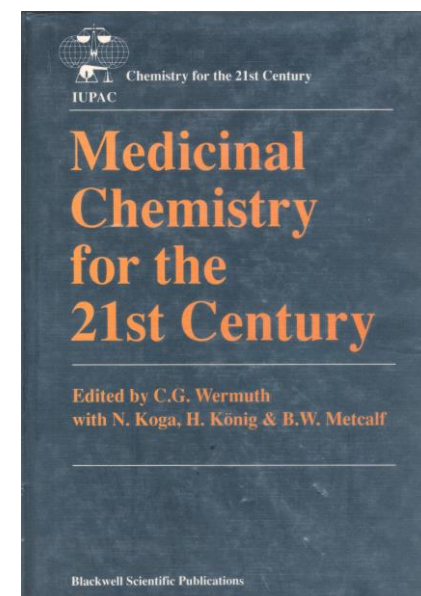


Camille G. Wermuth  
(1933-2015)

Université de Strasbourg



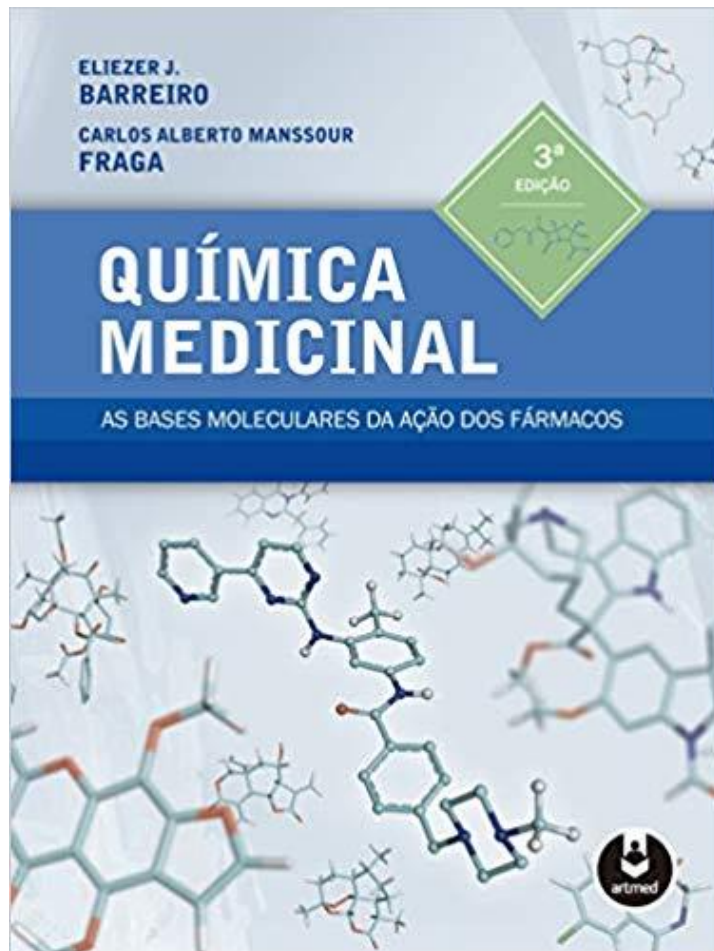
3ª Edição  
UFRJ  
1997



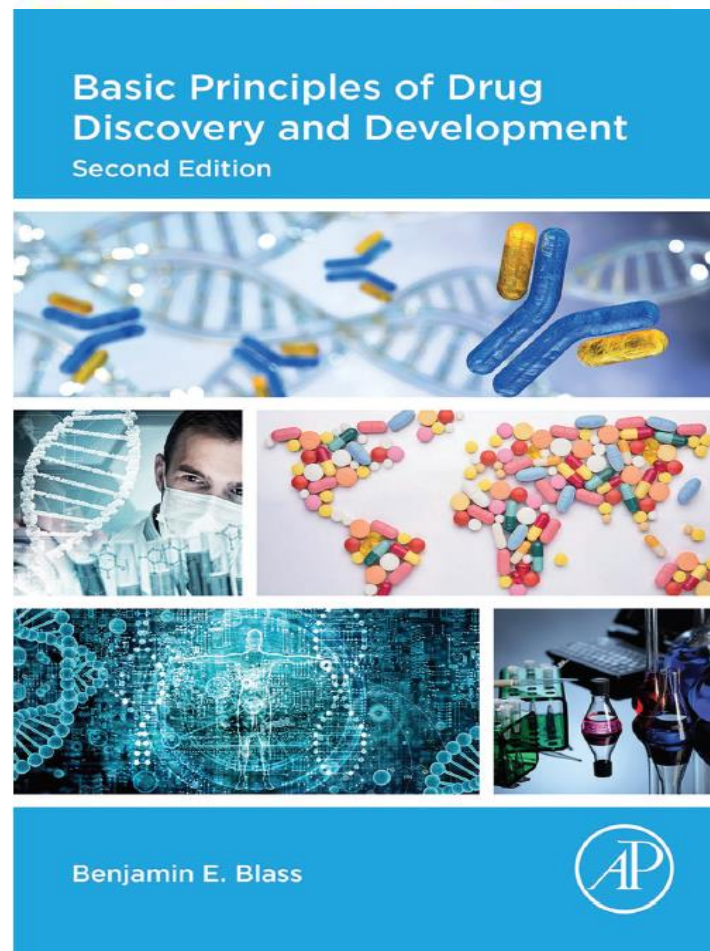


# Esta disciplina...

March 2021



+



Moulder Center for  
Drug Discovery  
Research  
Temple University, US



**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. Wermuth<sup>1</sup> (Chairman), C.R. Ganellin<sup>2</sup>, P. Lindberg<sup>3</sup> and L.A. Mitscher<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg (France),

<sup>2</sup>University College London, London (U.K.)

<sup>3</sup>Astra Hässle AB, Mölndal (Sweden)

<sup>4</sup>School 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](mailto:g.p.moss@qmul.ac.uk) or [wermuth@aspirine.u-strasbg.fr](mailto:wermuth@aspirine.u-strasbg.fr)

---

## QUÍMICA MEDICINAL MODERNA: DESAFIOS E CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA

---

[\[Link\]](#)

Lídia M. Lima<sup>#</sup>

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68006, 21944-910 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

---

**química nova**

Volume 30, Número 6, 2007



MEDICINAL CHEMISTRY: CHALLENGES AND BRAZILIAN CONTRIBUTION. The main aspects of the modern chemistry, among the classic and industrial paradigms, used in the drug discovery process will be treated. The contribution of Brazilian science in the knowledge generation in Medicinal Chemistry will be demonstrated, with base in searches conducted in the portal Web of Science<sup>®</sup> 7.10 and in the directory of groups of research of CNPq.

Keywords: medicinal chemistry; prototype; pharmaceutical industry.

<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170075>

[\[Link\]](#)

*Quim. Nova*, Vol. 40, No. 6, 694-700, 2017

---

## A EVOLUÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NO BRASIL: AVANÇOS NOS 40 ANOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA\*

---

Antonia Tavares do Amaral<sup>a</sup>, Carolina Horta Andrade<sup>b</sup>, Arthur E. Kümmerle<sup>c</sup> e Rafael V. C. Guido<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Avenida Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000 São Paulo – SP, Brasil.

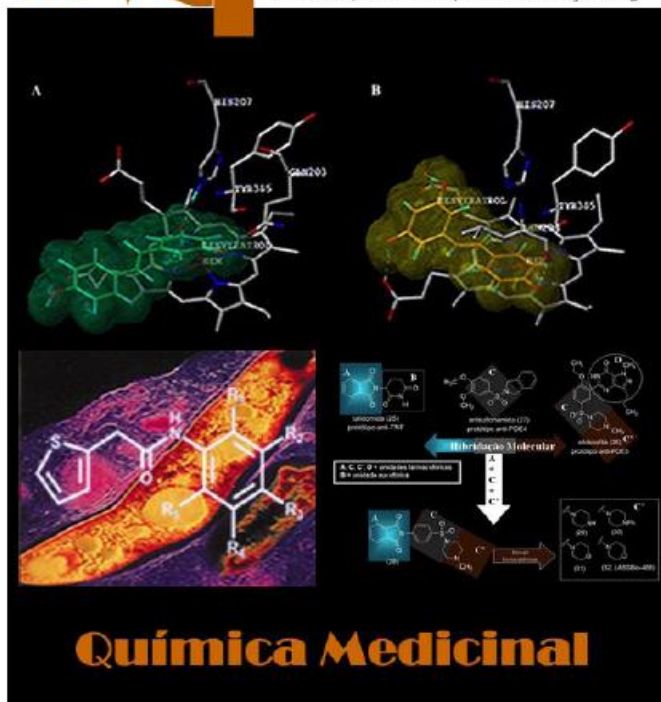
<sup>b</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Rua 240, Qd. 87, St. Leste Universitário, 74605-170 Goiânia – GO, Brasil.

<sup>c</sup>Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23897-000 Seropédica – RJ, Brasil.

<sup>d</sup>Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Av. Joao Dagnone 1100, Jardim Santa Angelina, 13563-120 São Carlos – SP, Brasil.

Recebido em 02/04/2017; aceito em 29/05/2017

---



*O medicamento é instrumento essencial à preservação, manutenção e promoção da Saúde. O acesso ao medicamento representa um importante fator de inclusão social que depende da disponibilidade do fármaco – princípio ativo contido no medicamento e que em 85% dos casos é de origem sintética. Neste cenário, a importância do saber-fazer fármacos e medicamentos passa a representar um componente estratégico para o pleno exercício da soberania de nosso País. A universalização do acesso ao medicamento, para o cumprimento do preceito de nossa Carta Magna de 1988, quanto ao direito de todos os brasileiros e brasileiras à Saúde, depende, mais do que possa parecer, deste componente.*

1. A inovação em fármacos: O processo de planejamento racional
2. O principal paradigma da química medicinal moderna: A descoberta do composto-protótipo
3. Novos compostos-protótipos descobertos no *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®)*

Artigo de Divulgação



## A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo

Barreiro, E. J.\*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 18-26. Data de publicação na Web: 30 de Janeiro de 2009

<http://www.uff.br/rvq>





# RVQ

*Revista Virtual de Química*

ISSN 1984-6835

Artigo

**As Longas Pernas do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®); <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>): Histórico e Perspectivas**

**Barreiro, E. J.**

*Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (2), 266-282. Data de publicação na Web: 19 de janeiro de 2013

<http://www.uff.br/rvq>

**The Long Legs of the Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances (LASSBio®; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>): Historic and Perspectives**

**Abstract:** This manuscript is a brief historical account of the trajectory of the Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances - LASSBio®

**Keywords:** Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances; LASSBio; Medicinal Chemistry.

**[DOI: 10.5935/1984-6835.20130026](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130026)**

**E. J. Barreiro, As Longas Pernas do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®): Histórico e Perspectivas, *Rev Virtual Quim* 2013, 5, 266-282**



**www.scielo.br**

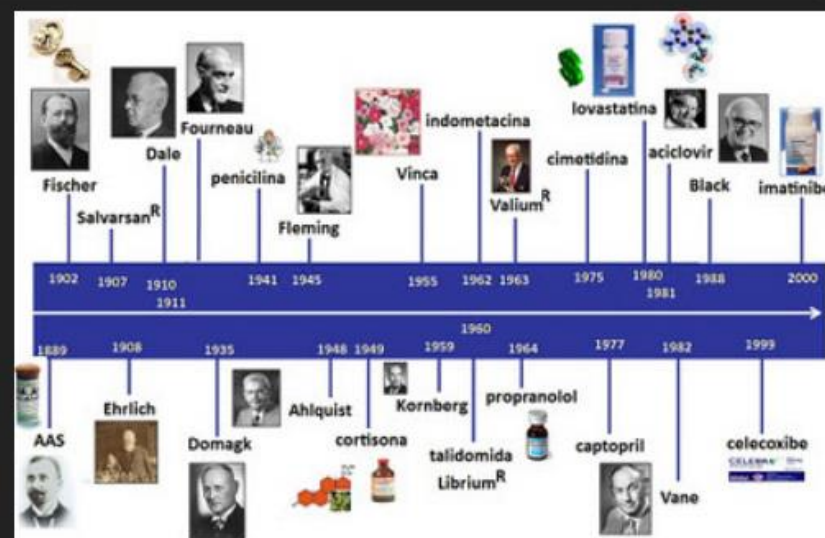
# Bibliografia BMF-777

## De fármacos e suas descobertas

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

sexta-feira, 14 de outubro de 2011

### Linha do tempo da Química Medicinal: assim nascem os fármacos



quinta-feira, 28 de junho de 2012

### Linha do Tempo da Química Medicinal: assim nascem os fármacos - Parte XIII

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



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



[O LASSBio](#) [Equipe](#) [Notícias](#) [Contato](#) [Home](#)

- Publicações Seleccionadas
- Teses e Dissertações
- Quimioteca do LASSBio
- Egressos
- Projetos de Pesquisa
- Ambiente Científico
- Ambiente do Pesquisador
- Links
- Fototeca do LASSBio
- Memória LASSBio

[Home](#)

Últimas Notícias

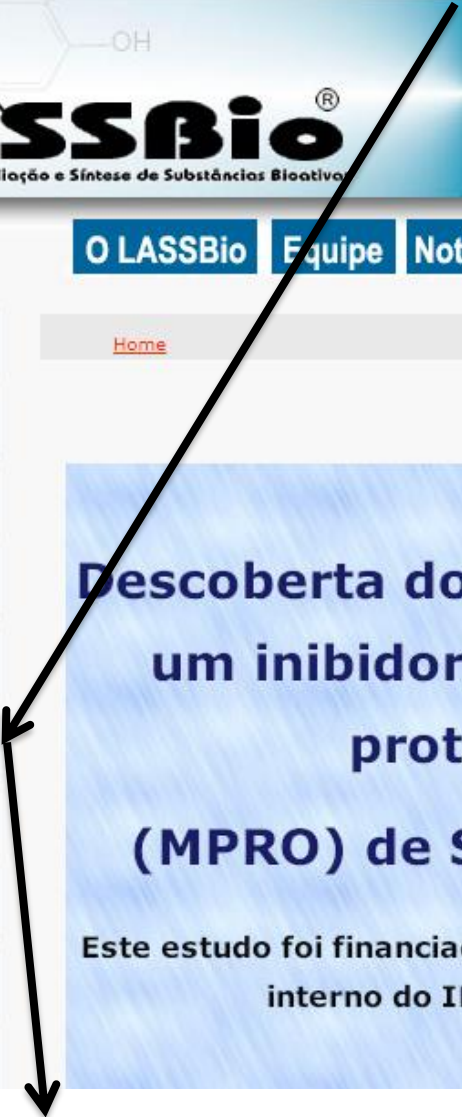
**Descoberta do LASSBio-1945  
um inibidor da principal  
protease  
(MPRO) de SARS-CoV-2**

Este estudo foi financiado por um edital especial interno do INCT-INOVAR

**LASSBio  
Chemical  
Library**

*It is not about size,  
it is about quality.*

*It is not just about  
hits, it is about  
how to the lead  
your project.*



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

# Livro Comemorativo dos 20 anos





Química Medicinal

NÃO é Química Orgânica

Síntese Orgânica

NÃO é Química Medicinal



# A Química Medicinal

## Definição:

***A Química Medicinal constrói as bases moleculares da descoberta/invenção de fármacos. Define os aspectos moleculares, relacionados ao mecanismo farmacológico de ação e aqueles relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade (ADMET), assim como a compreensão da relação entre a estrutura química e a atividade (PD; SAR) e da relação estrutura química e propriedades (PK; SPR).***





Os fármacos foram...

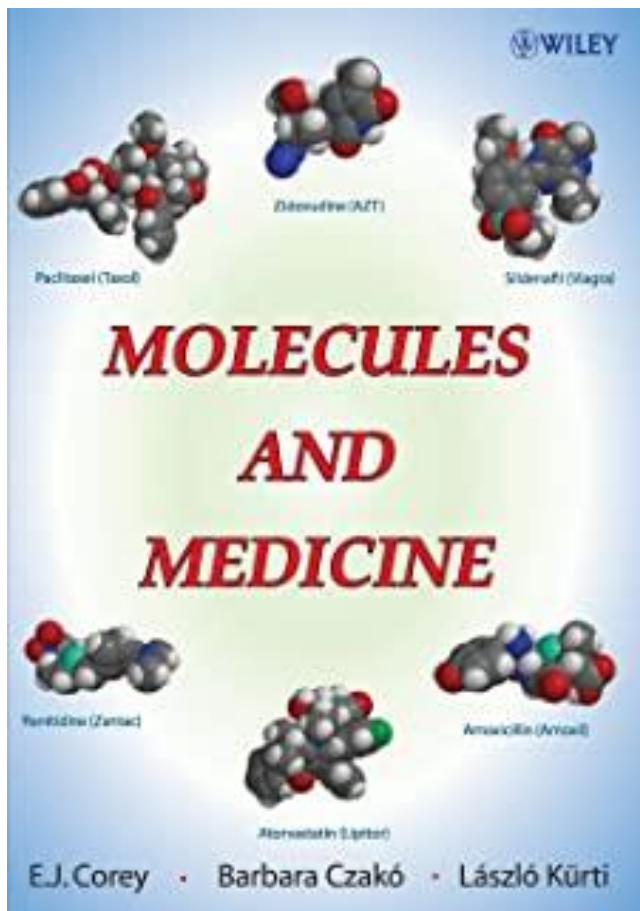
... uma das maiores  
invenções do  
século XX.





# Fármacos & Medicamentos

E. J. Corey,\* Barbara Czakó & László Kürti



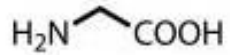
240<sup>th</sup> ACS National Meeting, Boston, USA (2007)



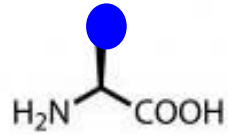
\* Prêmio Nobel de Química, 1990



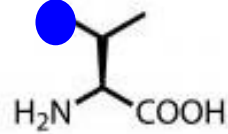
**O caráter molecular**  
da  
**Química Medicinal**



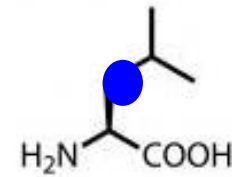
glycine (Gly, G)



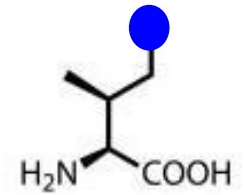
L-alanine (Ala, A)



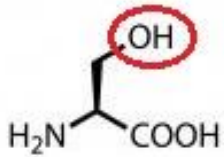
L-valine (Val, V)



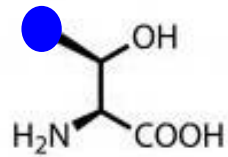
L-leucine (Leu, L)



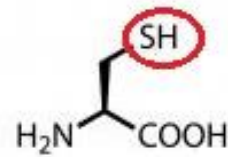
L-isoleucine (Ile, I)



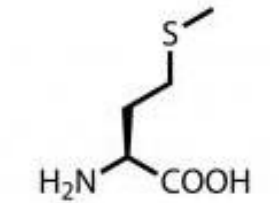
L-serine (Ser, S)



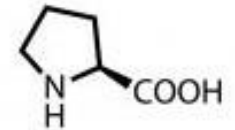
L-threonine (Thr, T)



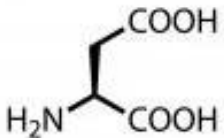
L-cysteine (Cys, C)



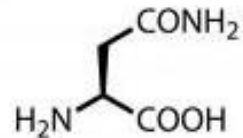
L-methionine (Met, M)



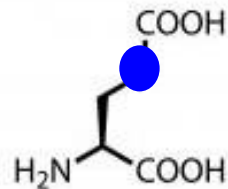
L-proline (Pro, P)



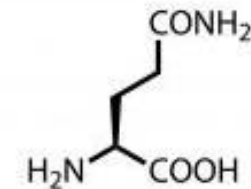
L-aspartic acid (Asp, D)



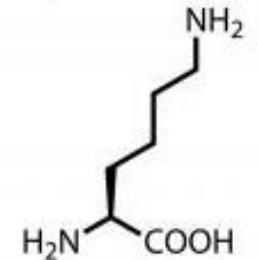
L-asparagine (Asn, N)



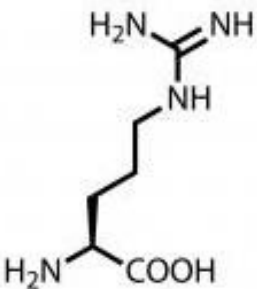
L-glutamic acid (Glu, E)



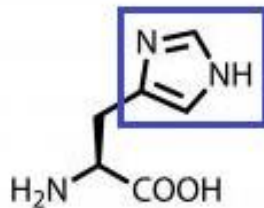
L-glutamine (Gln, Q)



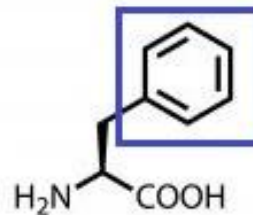
L-lysine (Lys, K)



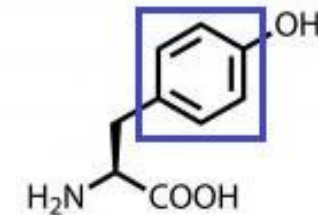
L-arginine (Arg, R)



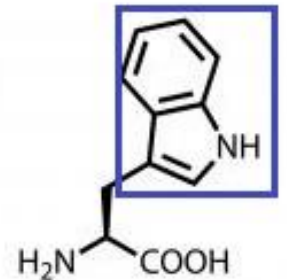
L-histidine (His, H)



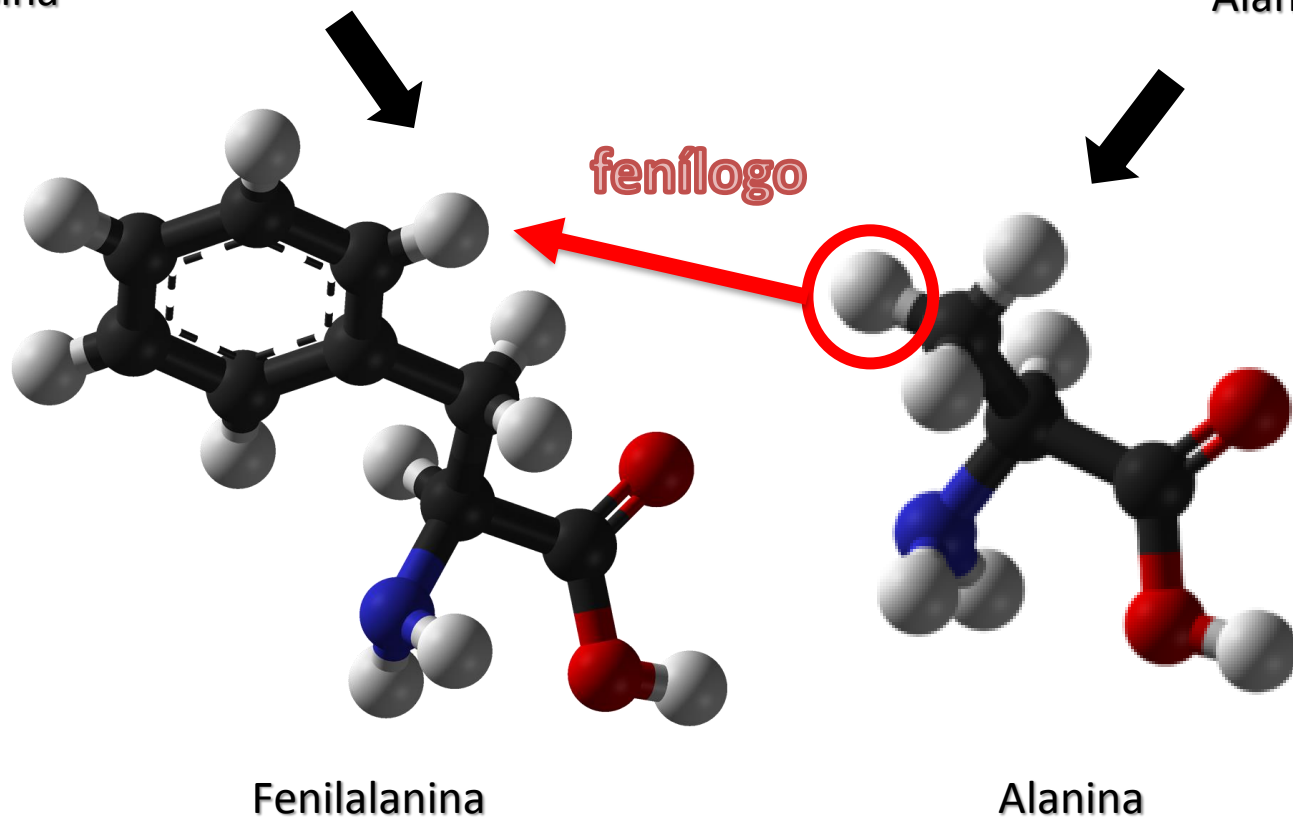
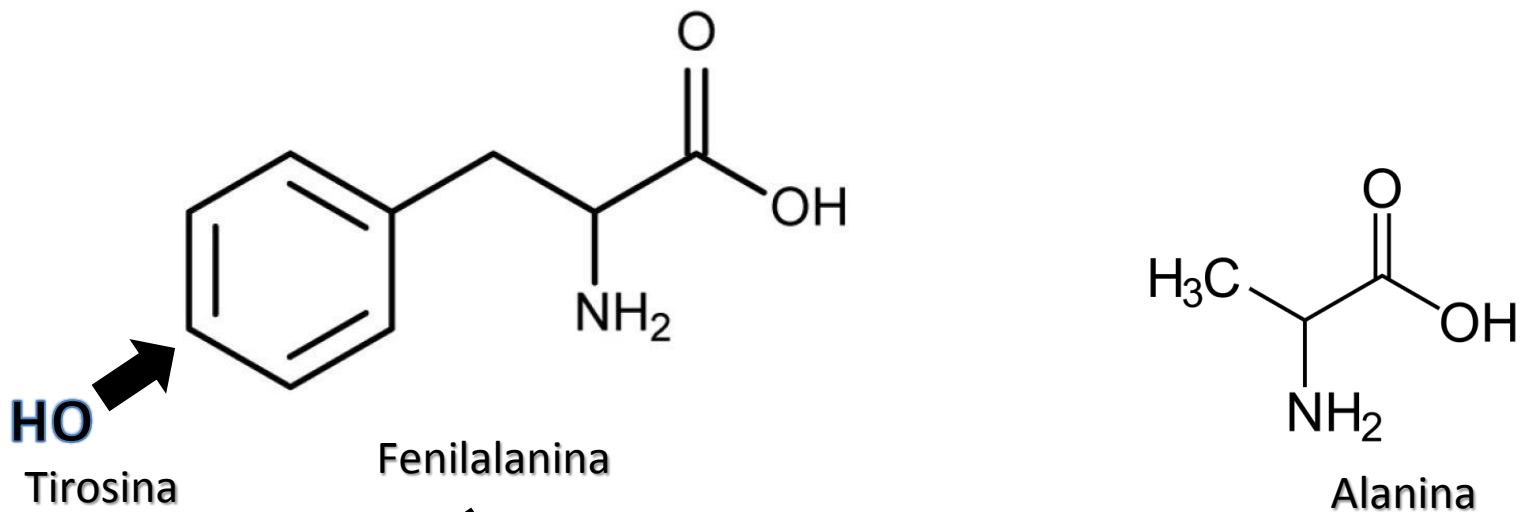
L-phenylalanine (Phe, F)



L-tyrosine (Tyr, Y)

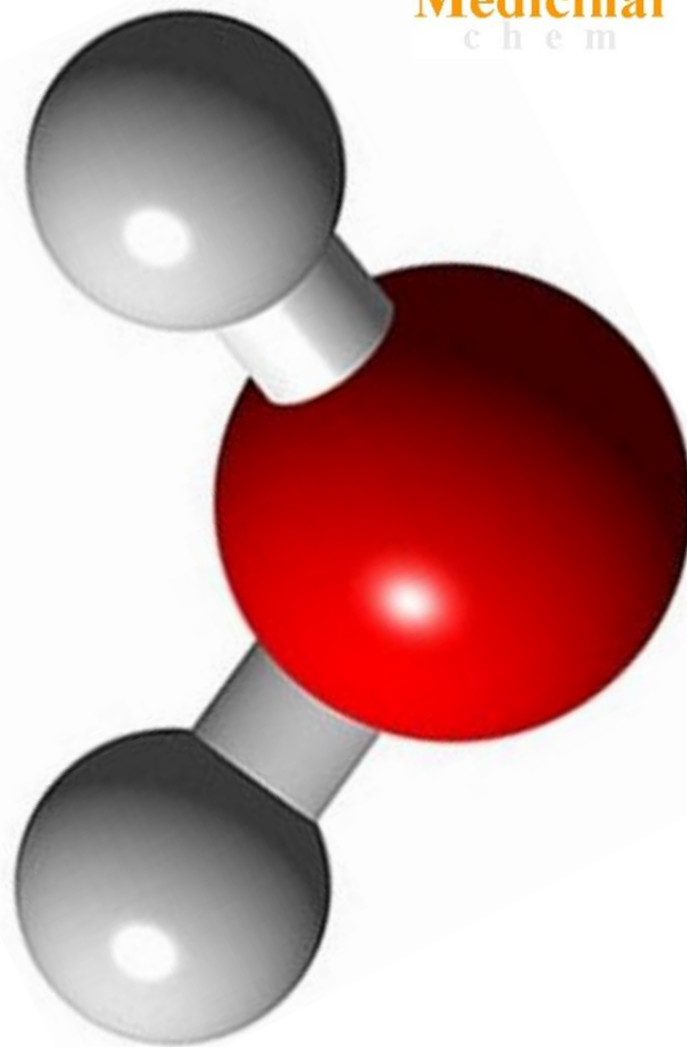


L-tryptophan (Trp, W)





**Moléculas da vida...**



**O que têm em comum?**



**A** *Química*  
*Medicinal*  
**é simplesmente**  
**fascinante!**





# Generalidades do processo de DDD

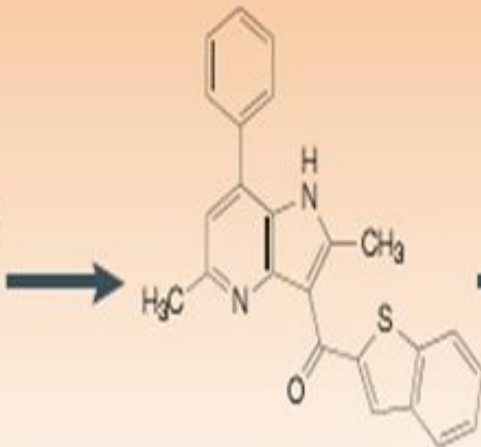




## Fase pré-clínica



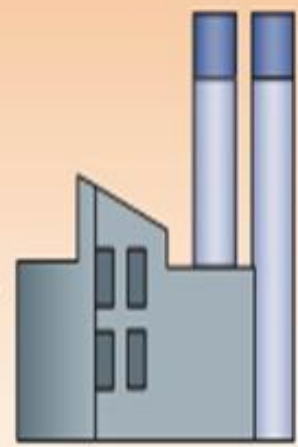
Equipe interdisciplinar



Desenho de novas substâncias



Bioensaios



Estabilidade  
Escalonamento  
Toxicidade crônica



Agência regulatória

## Fase clínica

# O processo da descoberta de novo fármaco



Novo fármaco

ANVISA  
Agência regulatória



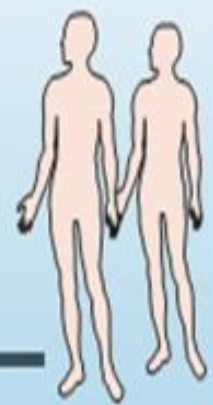
Dossiê regulatório



Fase 3  
Segurança



Fase 2  
Eficácia



Fase 1  
Tolerância





**Química**  
m e d  
**Medicinal**  
c h e m  
*Lead compound*  
**Composto-protótipo**

**Etapa de  
Pesquisa**

Inicial: Realização dos ensaios pré-clínicos  
Tardia: Realização dos ensaios clínicos  
(Fase I, Fase II e Fase III [Fase IV]).

**Etapa de  
Desenvolvi-  
mento**

## CAPÍTULO 12

### A INOVAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS 505

A inovação farmacêutica e a ciência dos fármacos 506

A importância da química medicinal na inovação farmacêutica 506

A cadeia da inovação farmacêutica 507

Investimentos e produtividade da indústria farmacêutica 510

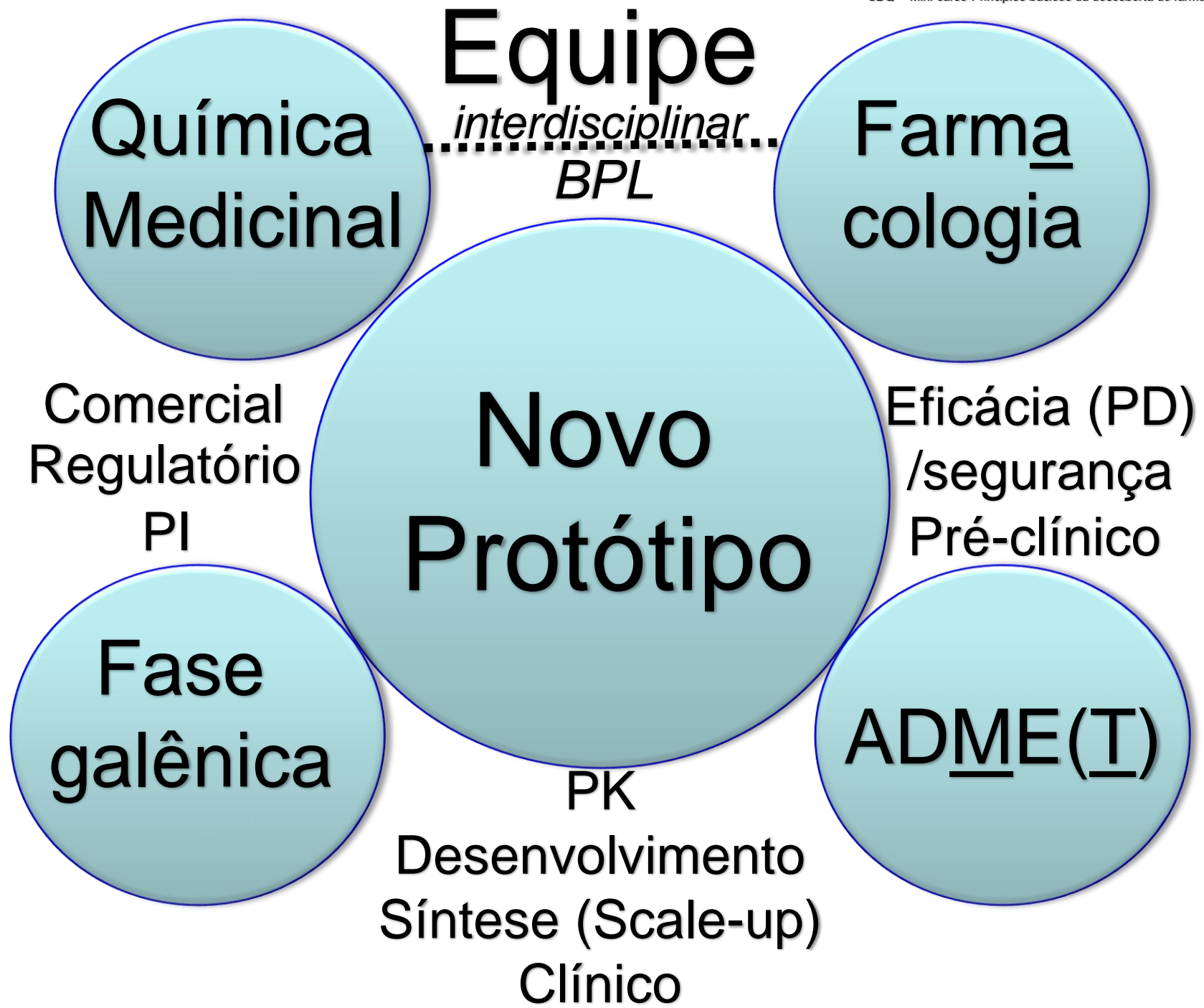
O mercado farmacêutico e os fármacos líderes em vendas 513

As inovações terapêuticas recentes 518

**Teoria**



vigilância



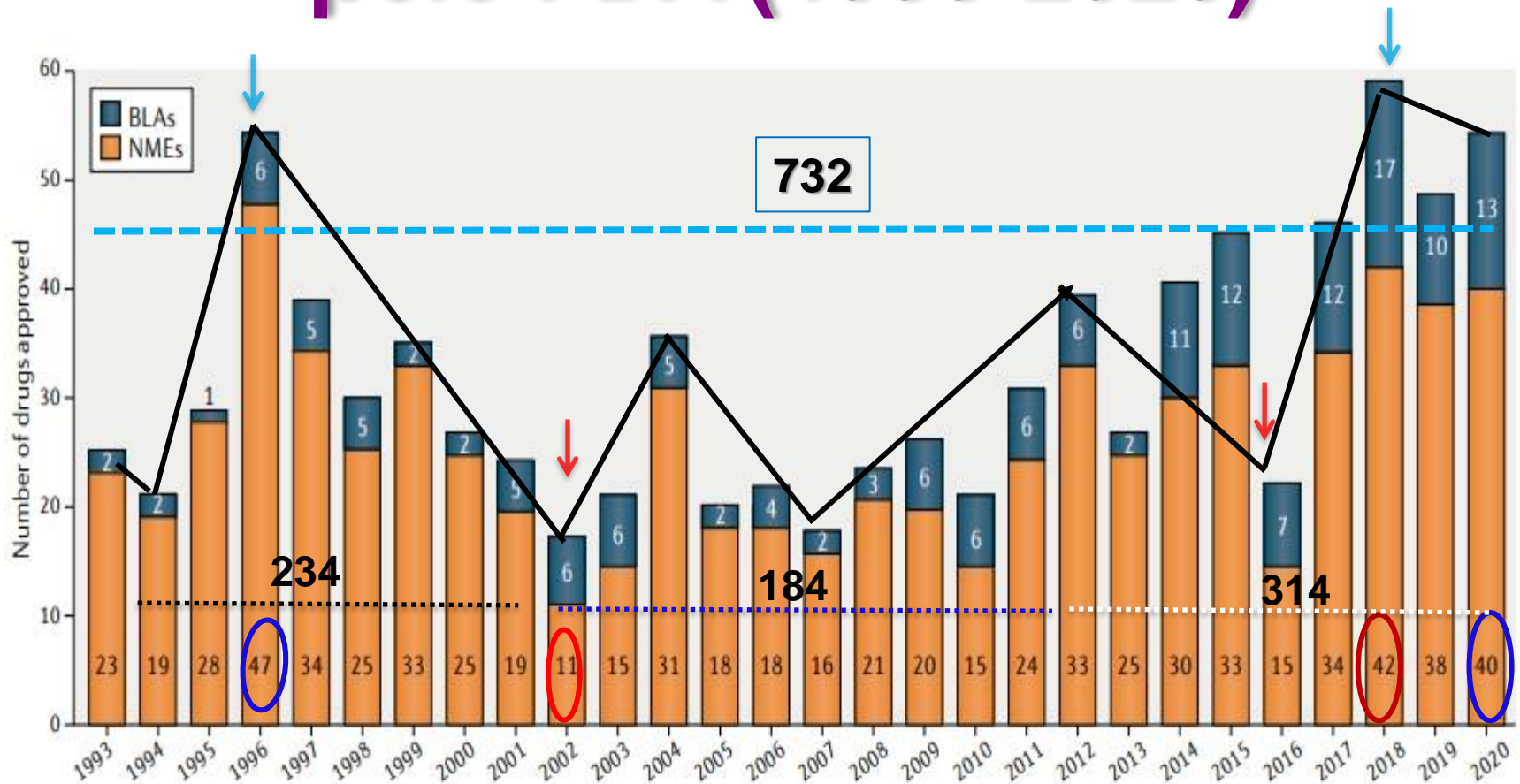


> 85% dos fármacos  
são sintéticos

Mercado farmacêutico mundial  
ca. US\$ 1,3 tri (2018)



# Novos fármacos aprovados pelo FDA (1993-2020)

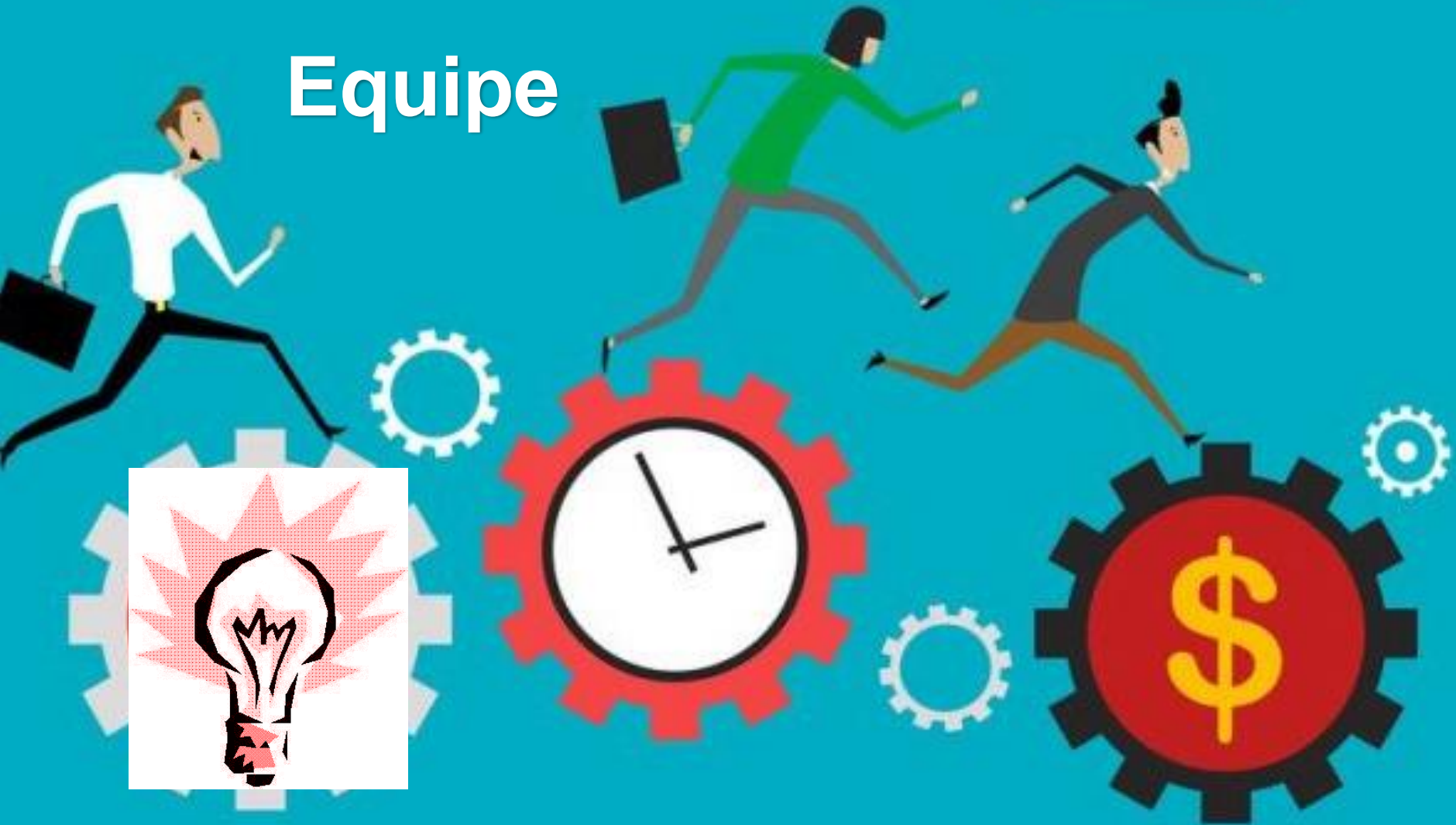


A Mullard, *Nat Rev Drug Discov* 2021, 20, 85

2018 - O mercado farmacêutico do BR (6º) = US\$ 39bi  
{ Aché, EMs, Eurofarma, Sanofi, Novartis}[MkWw = US\$ 1,3 tri]



**Equipe**



**Como ter boas ideias?**



# O processo de descoberta de fármacos

risco\$





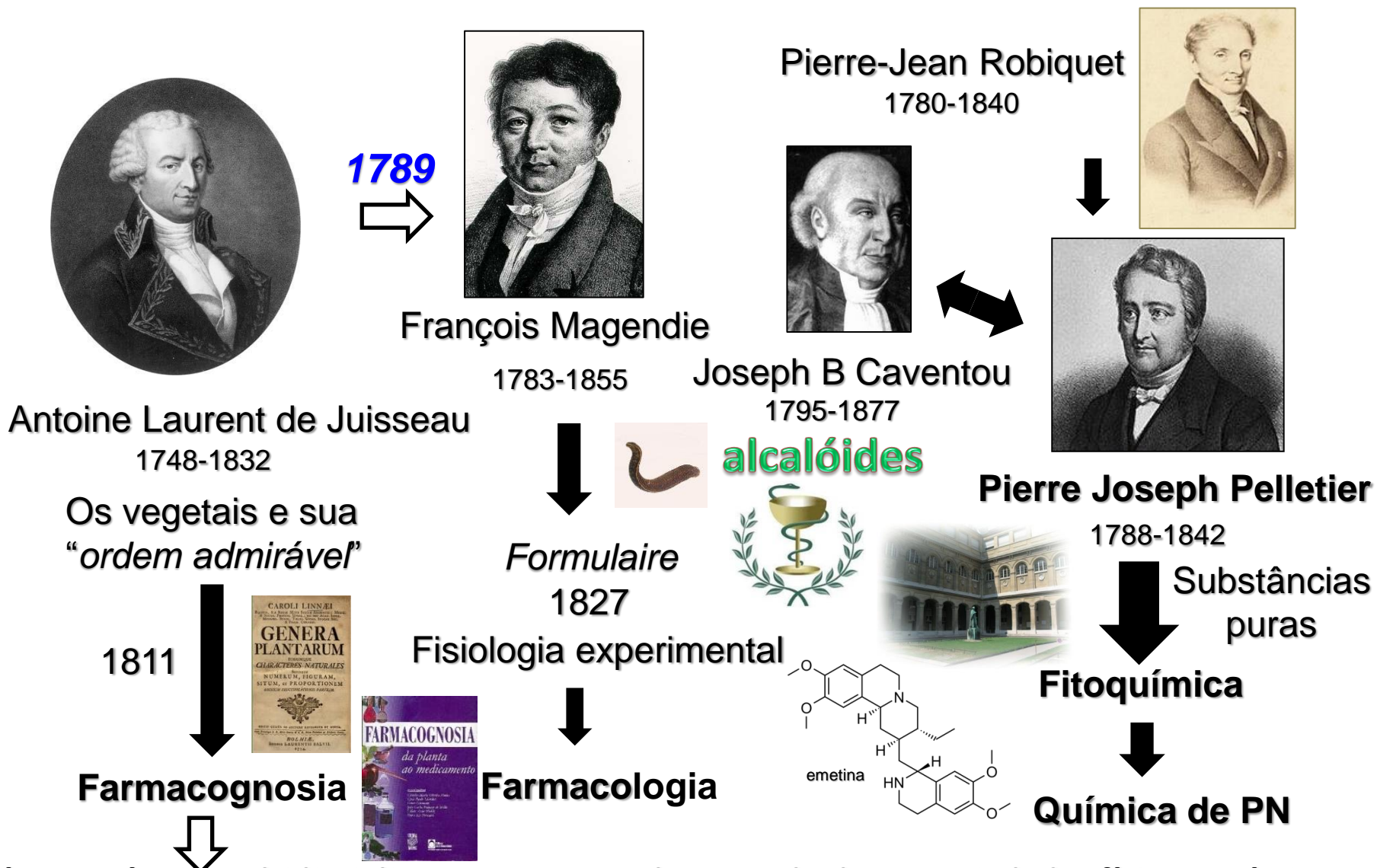
O processo de descoberta  
de fármacos



O início...



# Os idos tempos da farmacognosia...



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)



# Os primórdios.....

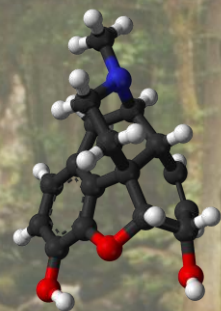
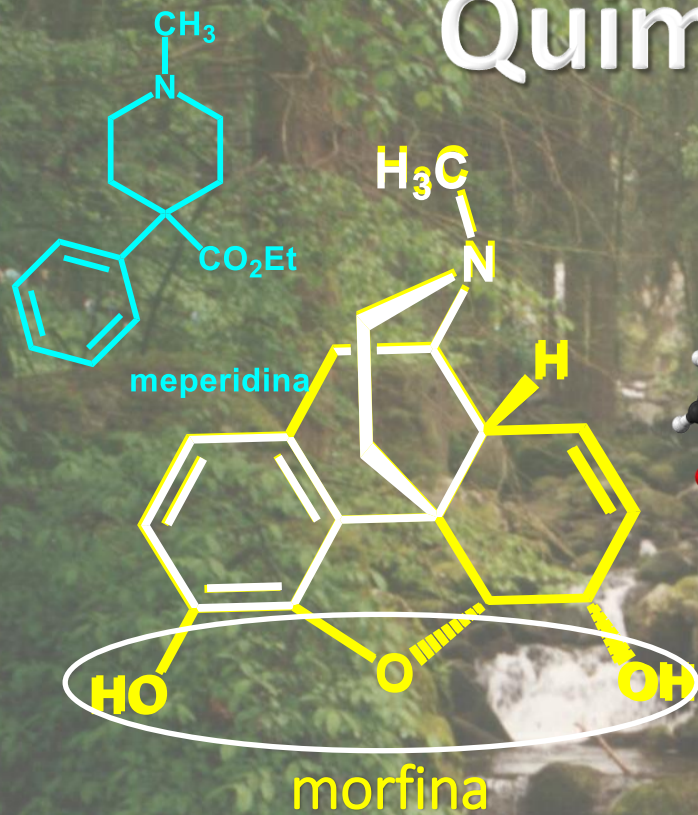
<sup>m e d</sup> <sup>h e m</sup>  
Química Medicinal



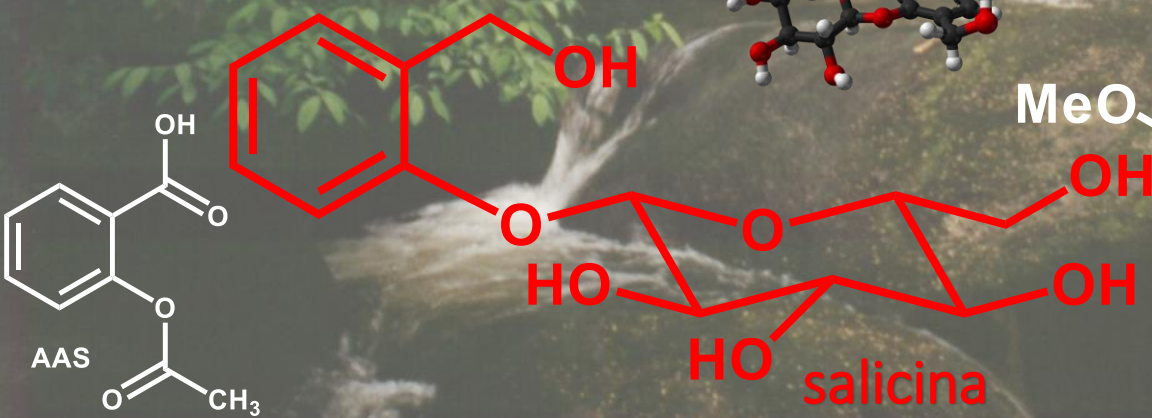
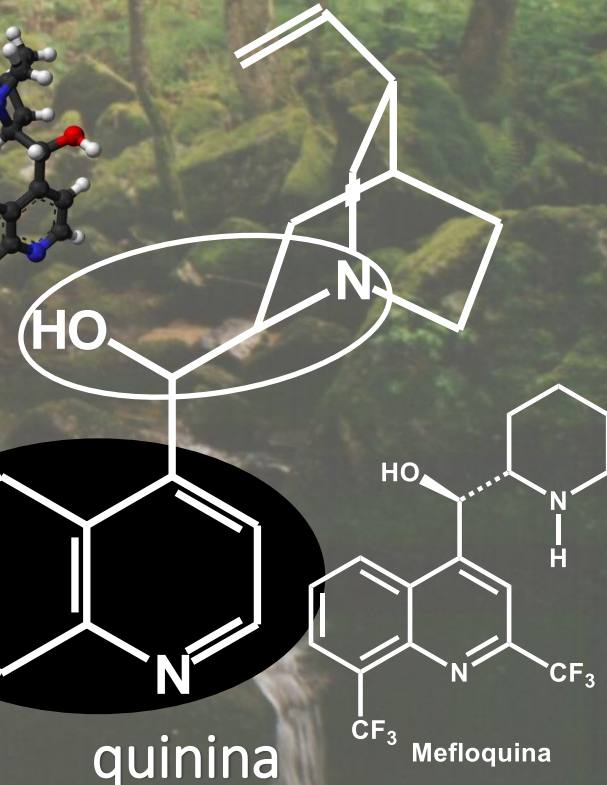
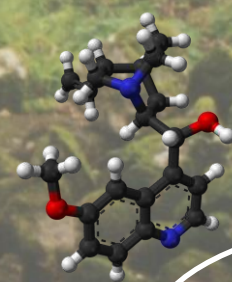
EJ Barreiro, What is hidden in the biodiversity? The role of natural products, and medicinal chemistry in the drug discovery process, *An Acad Bras Ciênc* **2019**, 91 (Suppl. 3), e20190306; DOI: [dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920190306](https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190306)

# Quimobioma...

**alcaloides**, **terpenos**,  
**esteróis**, **flavonoides**,  
**lignanas**, **iridoide**,  
**glicosídeos**, **saponinas**,  
**quinonas**, **cumarinas**



QM



# Produtos Naturais: os pioneiros

Alcalóides fenantrênicos e benzilisoquinolínicos

(papaverina 0,2%)

*Papaver somniferum*



1493-1541 - Marco Polo (Veneza) ⇒ Ópio

1805 (1820) ⇒ Friedrich W A Sertürner

farmacêutico alemão, isola a morfina

1853 - Henry How, Un Glasgow ⇒ sal 4<sup>ario</sup>

1874 - Wright obtém a heroína (UK)

1925 - Sir Robert Robinson  (1947)

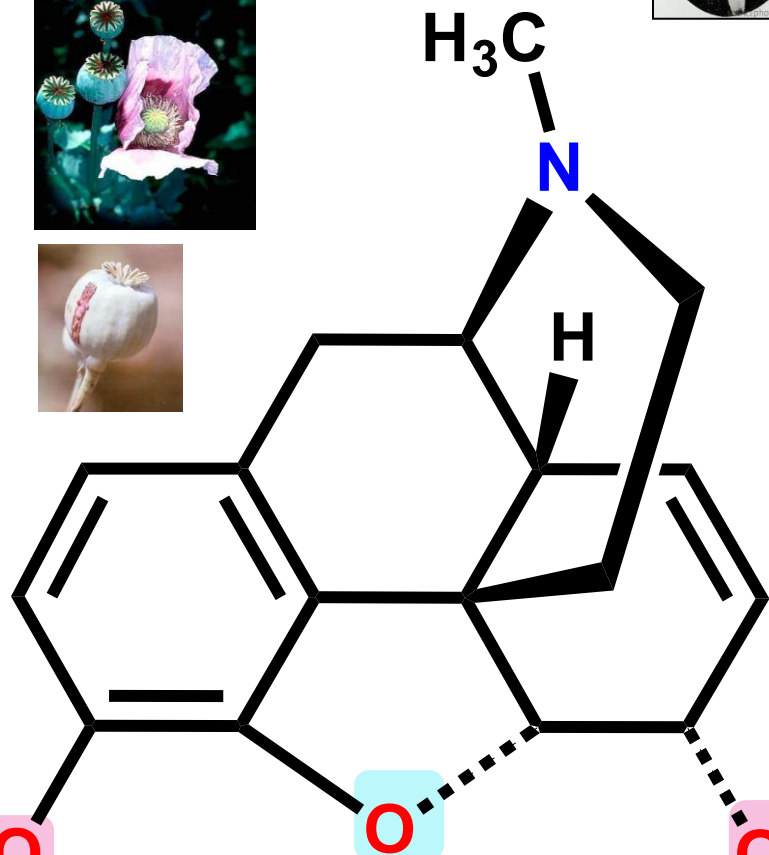
1952 - M D Gates primeira síntese total

1954 - Beckett & Casey, Un. London

1972 - C Pert & S Snyder, Un John

Hopkins ⇒ receptores  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  SNC

1975 - Kosterlitz & Hughes: endorfinas

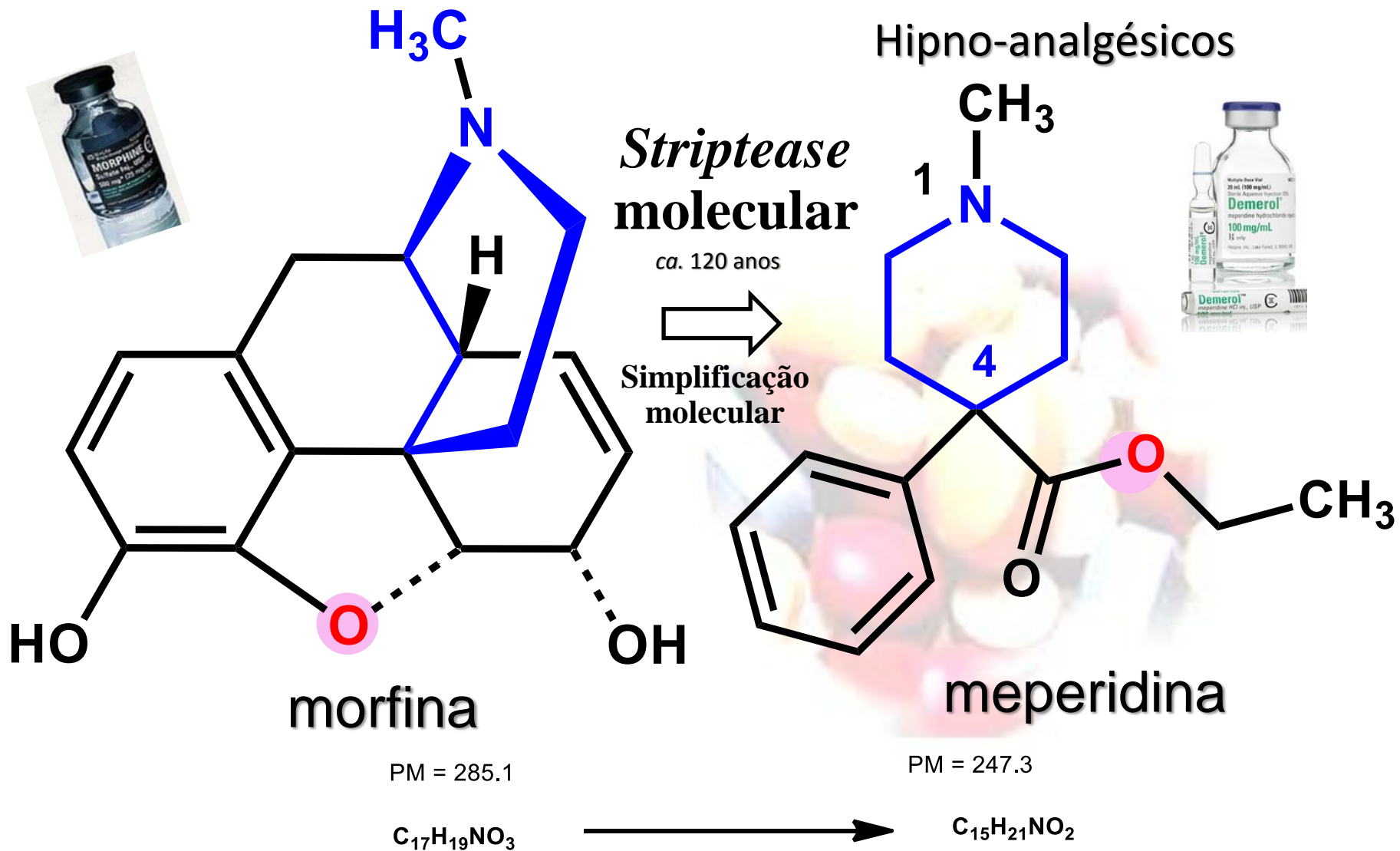


morfina

tolerância & dependência química;



# Derivados 4-fenilpiperidínicos

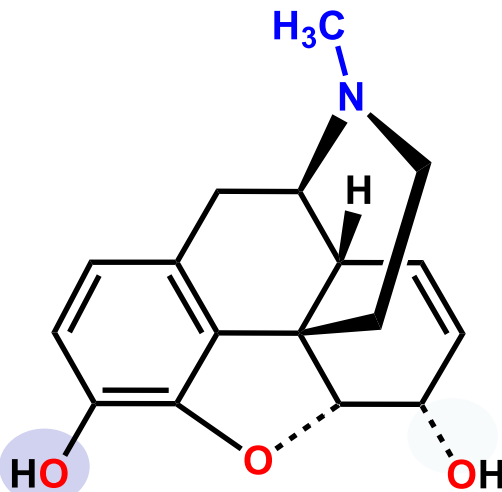


Hipno-analgésicos

**Domesticando produtos naturais**

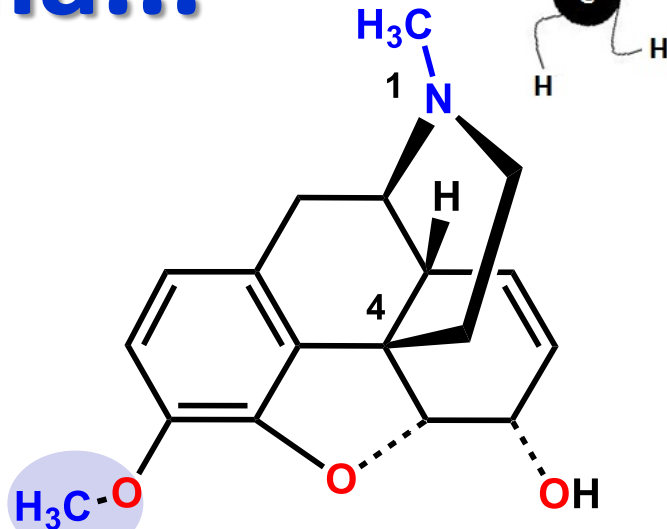
# A metila e a morfina...

Índice de atividade analgésica



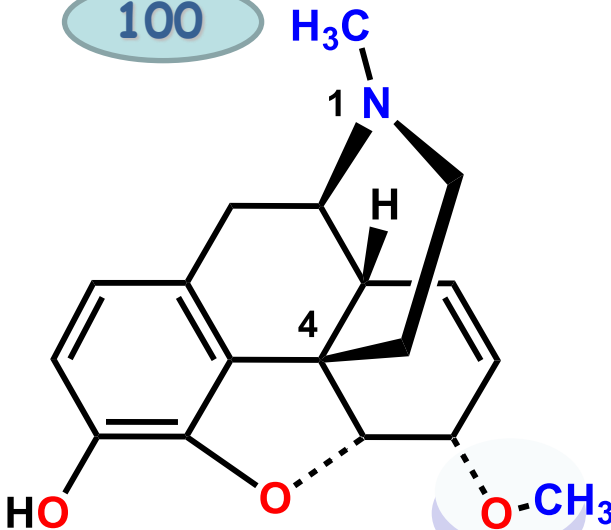
**morfina**

100



**codeína**

18



**isocodeína**

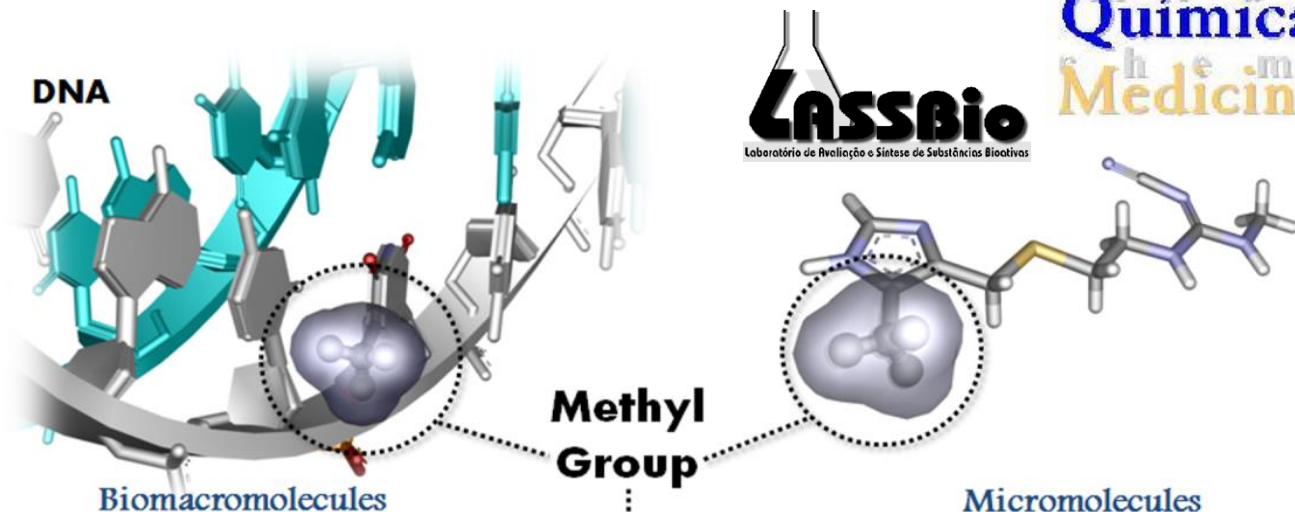
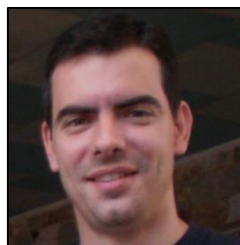
25



EJ Barreiro, AE Kümmerle,  
CAM Fraga,  
The methylation effect in  
medicinal chemistry  
*Chem Rev.* **2011**, 111,  
5215

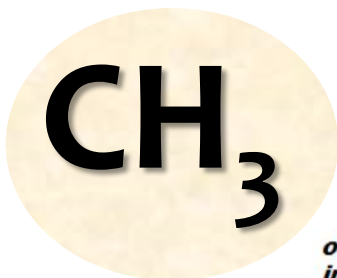
## The Methylation Effect in Medicinal Chemistry

E. J. Barreiro, A. E. Kümmerle and C. A. M. Fraga



**LASSBio**  
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

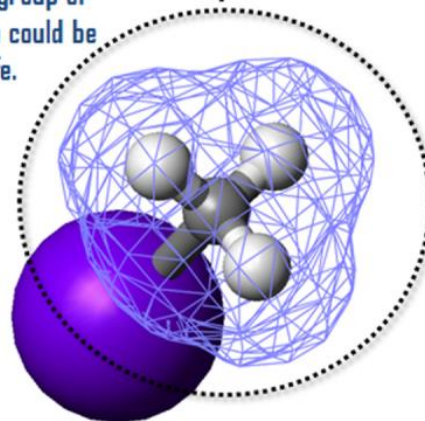
Química  
Medicinal



**15 Da**

CH/ $\pi$  interactions from the methyl group of thymine. Conformational changes, which could be involved in the maintenance of life.

*The stereoelectronic effects of the methyl group have great importance on biological events and are widely used by medicinal chemists in the development of new drugs.*



The inductive electronic effect of the methyl group is responsible for the subtype receptor selectivity (H<sub>2</sub>x H<sub>1</sub>) on cimetidine

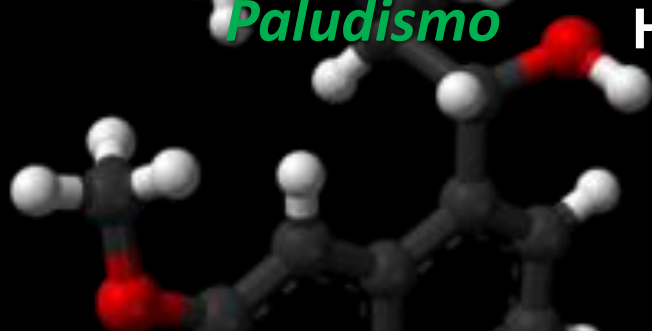
**Stereoelectronic Properties**

MW = 15,03  
MR = 5,65 cm<sup>3</sup>/mol  
 $\pi$  hansch = 0,56  
 $\sigma$  hammett = -0,17

# Molécula latino-americana

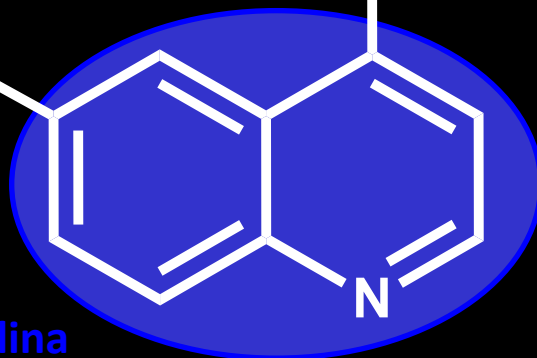
## As plantas e os parasitas

Paludismo



H<sub>3</sub>CO

quinolina



HO

H

H<sub>2</sub>C

rubano

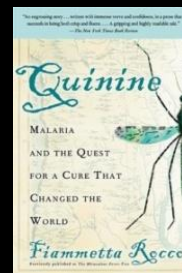
quinina

Quinquina

← 1677 - 1º Antimalárico - Farmacopéia Britânica

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

École de Pharmacie de Paris



*Cinchona officinalis*

1918 – Estrutura elucidada (P Rabe, AL)

1944 – síntese RB Woodward & WE Doering

RB Woodward & W Doering,  
*J Am Chem Soc* 1944, 66, 849

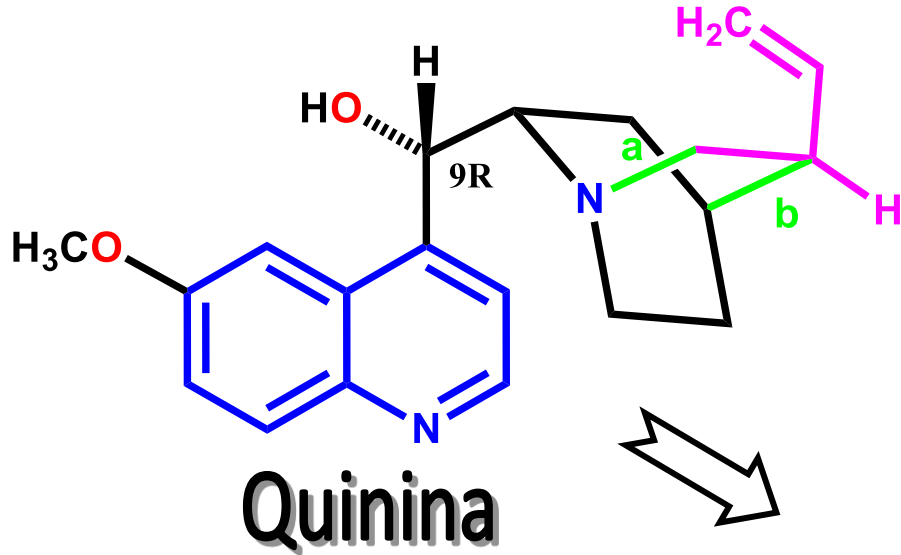


1944



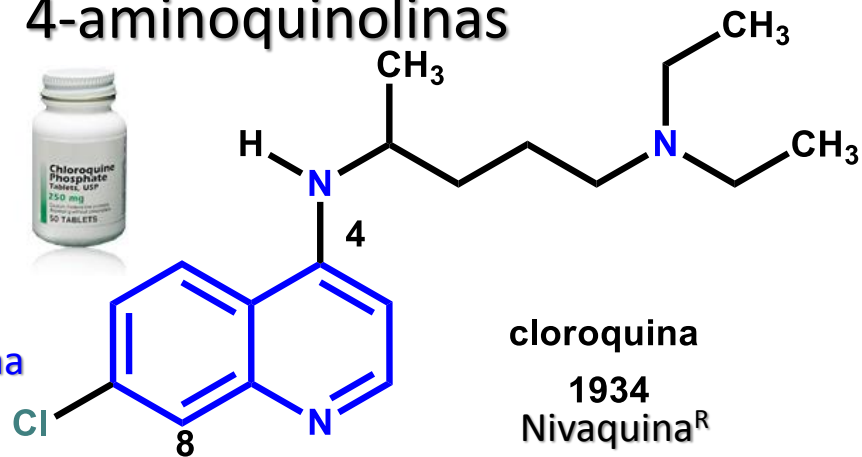
2001 – G Stork, síntese estereosseletiva





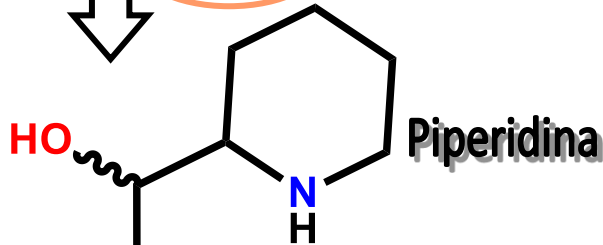
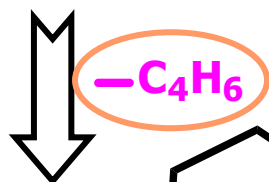
Quinina

### 4-aminoquinolinas

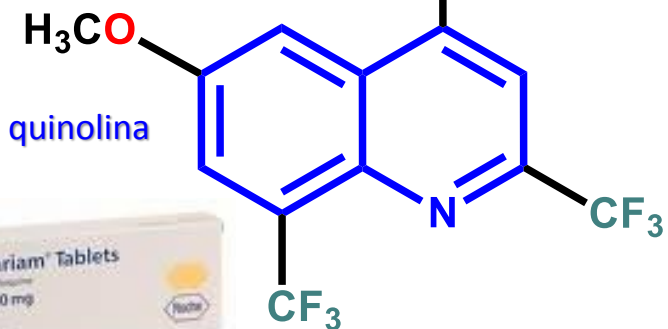


cloroquina  
1934  
Nivaquina<sup>R</sup>

### Simplificação Molecular



Piperidina

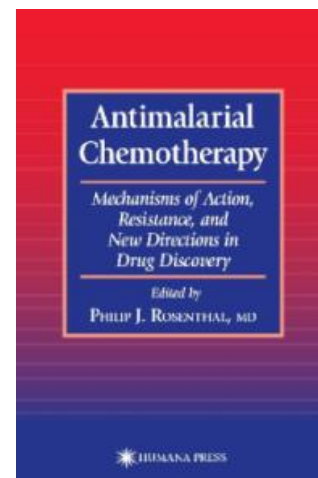


Mefloquina  
 $T_{1/2} = 16\text{d}$

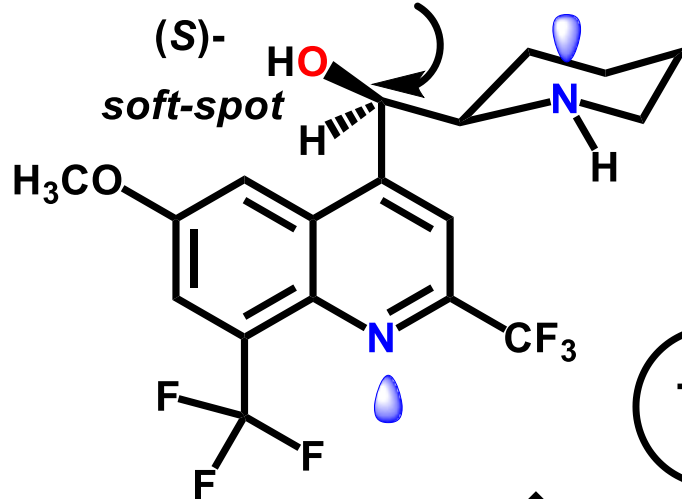
Walter Reed Army Inst.  
of Research (1970)



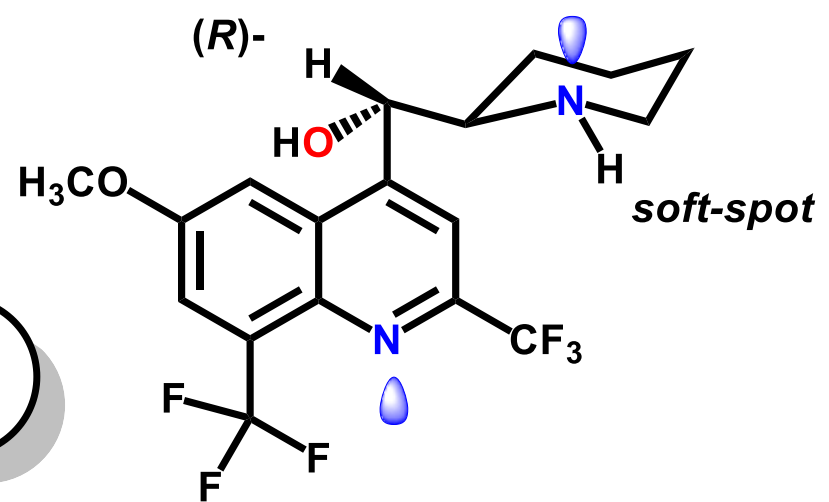
1989 - FDA



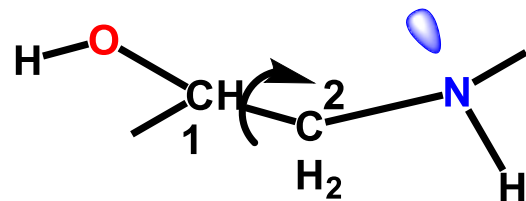
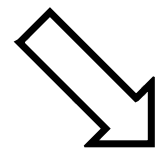
Configuração C-epimêros



Configuração

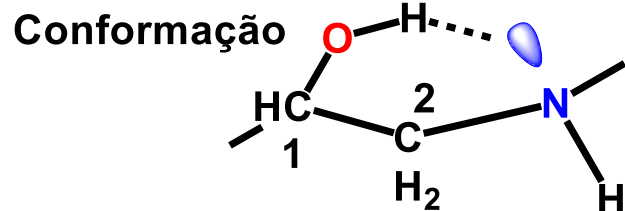


$T_{1/2}$



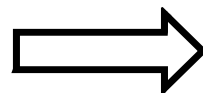
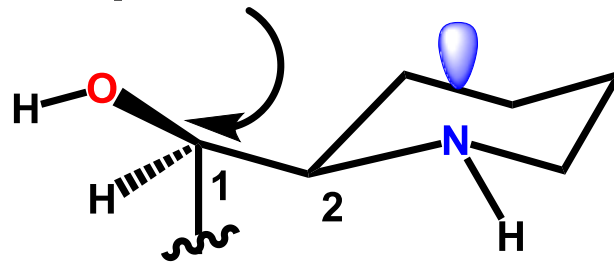
fragmento etanolamina

ligação-H



intramolecular

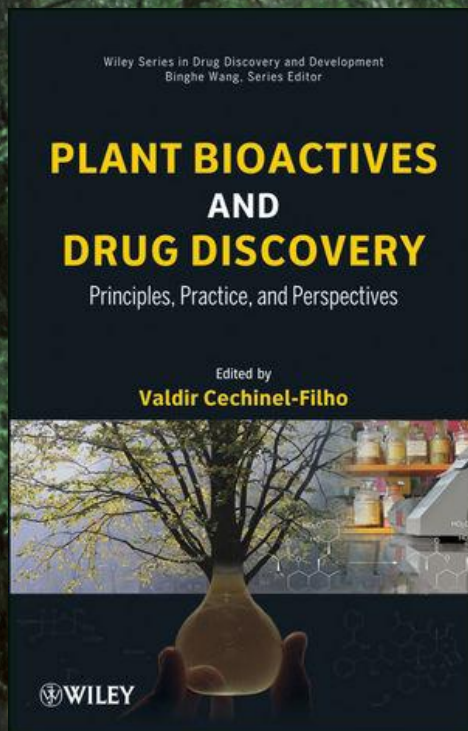
C-epimêros



<<< metabolismo 1ª passagem

# Produtos Naturais e a descoberta de fármacos

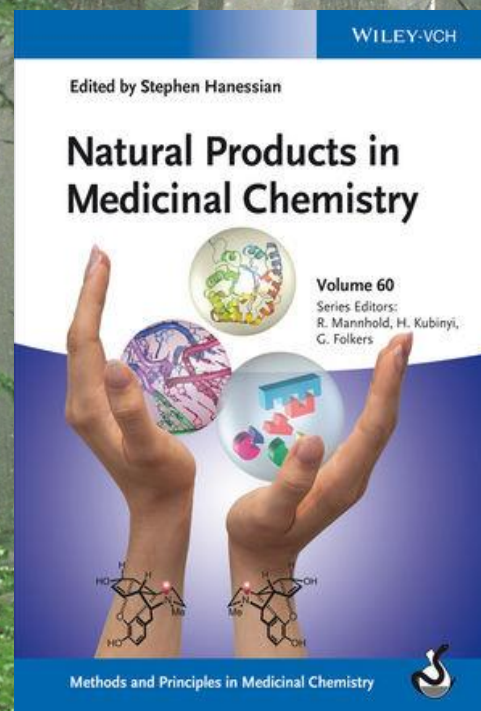
## *natural product-based drug discovery*



2012



**V. Cechinel-Filho (Editor)**



2014



**S. Hanessian (Editor)**

***Inter-alia:* C. Jiménez, ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 959;  
A.L. Harvey et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2015, 14, 111;  
G.A. Cordell, M.D. Colvard, J. Nat. Prod. 2012, 75, 514;  
D. Newman, G.M. Cragg, J. Nat. Prod. 2012, 75, 311; D.G.I. Kingston, J. Nat.  
Prod. 2011, 74, 496; E.J. Barreiro, V.S. Bolzani, Quim. Nova 2009, 32, 679.**





<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170070>

*Quim. Nova*, Vol. 40, No. 6, 706-710, 2017

## A QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS DO BRASIL DO SÉCULO XXI

**Roberto G. S. Berlinck<sup>a\*</sup>, Warley de S. Borges<sup>b</sup>, Marcus T. Scotti<sup>c</sup> e Paulo C. Vieira<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, 13560-970 São Carlos – SP, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo, 29075-910 Vitória – ES, Brasil

<sup>c</sup>Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, 58051-900 João Pessoa – PB, Brasil

<sup>d</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13560-970 São Carlos – SP, Brasil

Recebido em 25/03/2017; aceito em 17/05/2017

THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS IN BRAZIL IN THE XXI CENTURY. The chemistry of natural products in Brazil has experienced a rapid development during the 21st century, with a diversification of lines of research, methodological approaches, exploration of diverse natural sources for the isolation of secondary metabolites and establishment of several multidisciplinary initiatives. These topics are critically discussed, evidencing achievements and new challenges to be faced for the future of Brazilian natural products chemistry.

[Divisão de Química de Produtos Naturais da SBQ](#)

[Quim Nova 2017, 40, 706](#)

química nova

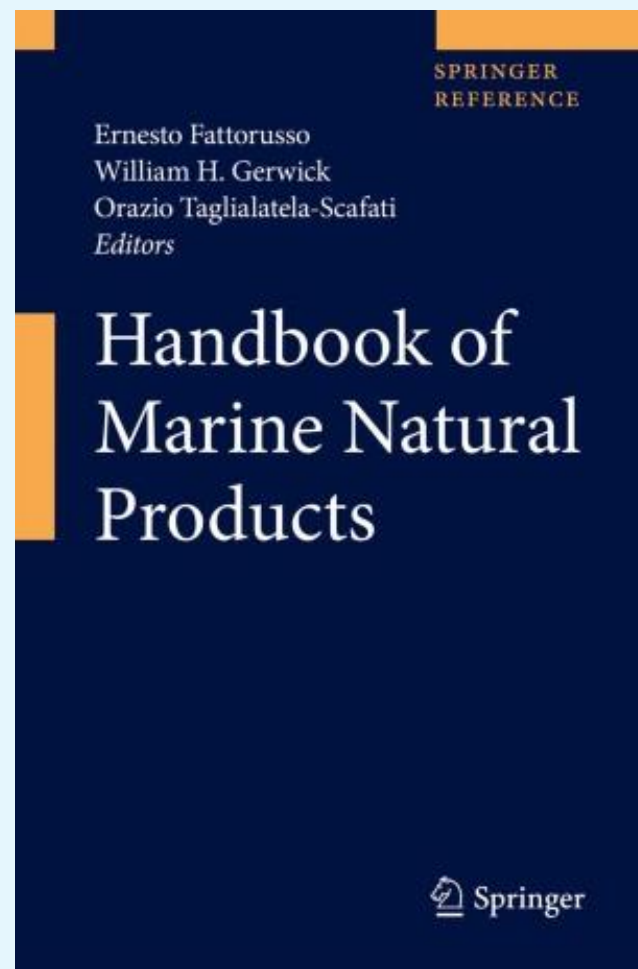
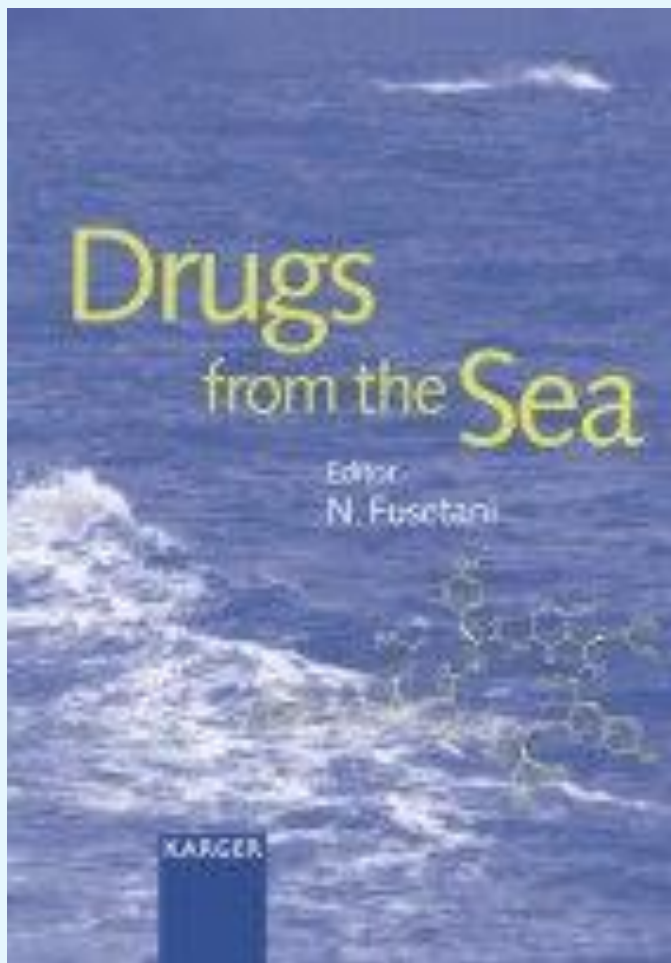
Volume 40, Número 6, 2017



SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE QUÍMICA



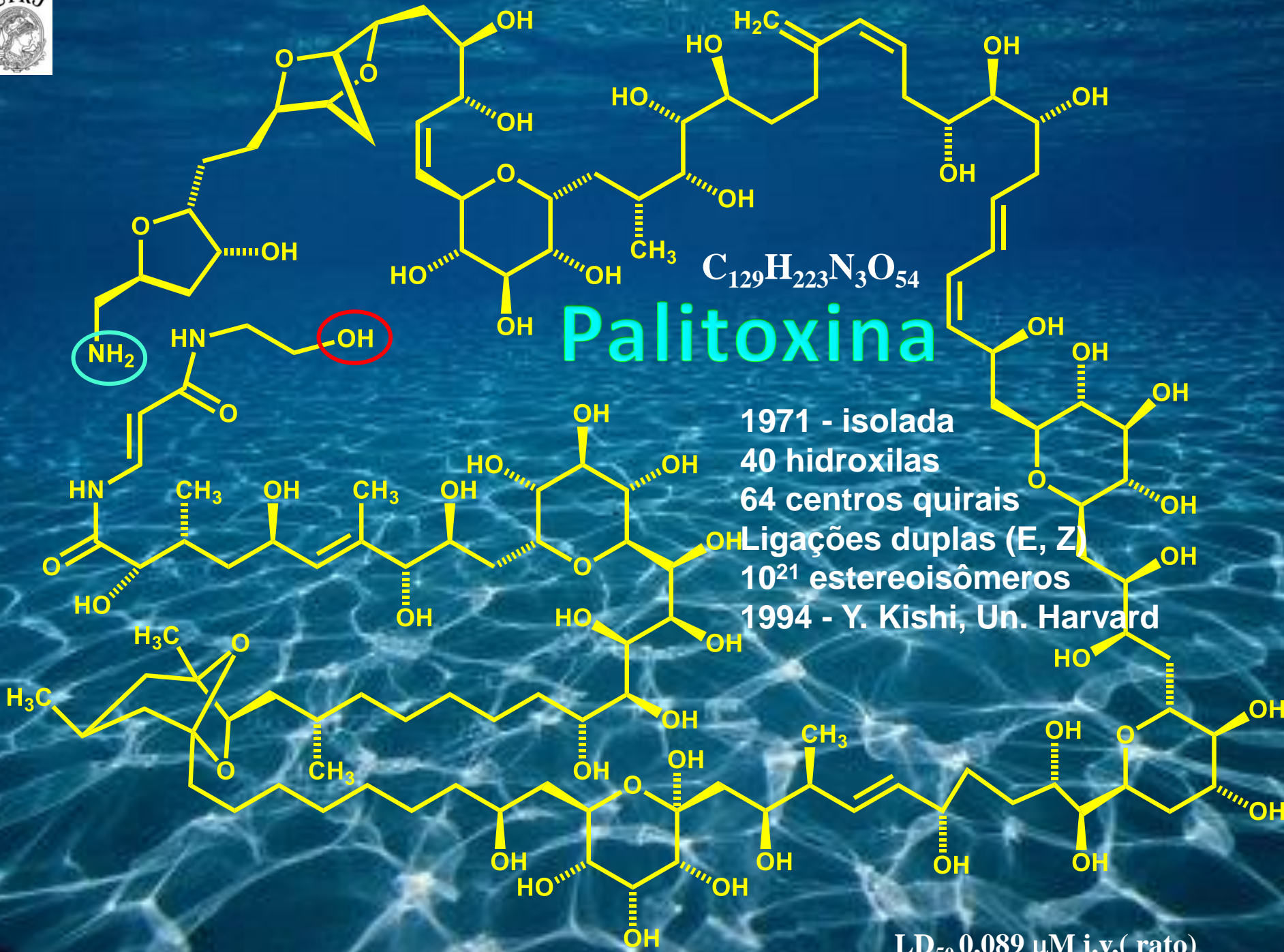
# Farmacognosia marinha... Farmacognosia azul...



P Proksch, R Edrada-Ebel, R Ebel, Drugs from the Sea - Opportunities and Obstacles, *Mar Drugs* **2003**, *1*, 5-17

T F Molinski, D S Dalisay, S L Lievens, J P Saludes, Drug development from marine natural products, *Nat Rev Drug Discov* **2009**, *8*, 69–85

C Jiménez, Marine Natural Products in Medicinal Chemistry, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 959–961




$C_{129}H_{223}N_3O_{54}$

# Palitoxina

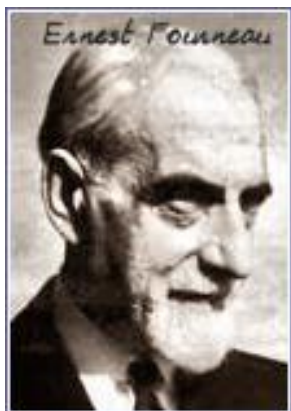
- 1971 - isolada
- 40 hidroxilas
- 64 centros quirais
- Ligações duplas (E, Z)
- $10^{21}$  estereoisômeros
- 1994 - Y. Kishi, Un. Harvard

LD<sub>50</sub> 0,089 µM i.v.( rato)



O berço da  
Química  
Medicinal...

# O berço da Química Medicinal

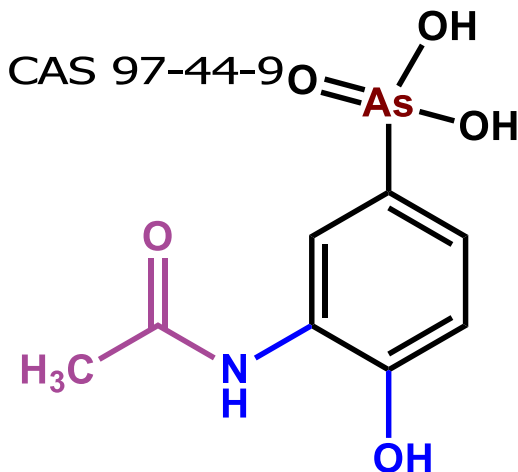


Ernest Fourneau  
1872-1949

[Biografia de Fourneau](#)



## Stovarsol



Institut Pasteur (1887)



## 1911- Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Institut Pasteur (Pierre Paul Emile Roux)

### 1º *paper* sobre SAR

*Curare and Curare-like Agents.*

Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina

1957



Daniel Bovet

1907-1992 \*

**Sulfonamidas,**  
anti-histamínicos.





# Os pioneiros...



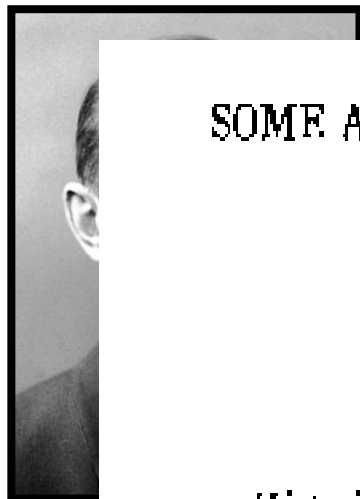
## SOME ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEMICAL CONSTITUTION AND CURARE-LIKE ACTIVITY

By Daniel Bovet\*

*Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy*

### Definition

*Historical Background.* Curarizing substances represent a group of pharmacodynamic agents whose effects reproduce those of different types of Indian curare and its active principles (d-tubocurarine, C-toxiferine, C-curarine I).



The Nobel Prize in Chemistry 1955

D Bovet, Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity, *Ann NY Acad Sci* **2006**, 54, 407.

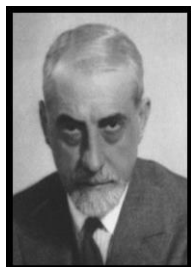
1854-1915

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908



Alfred Burger  
1905-2000

1953 - Pasteur Medal (Paris)



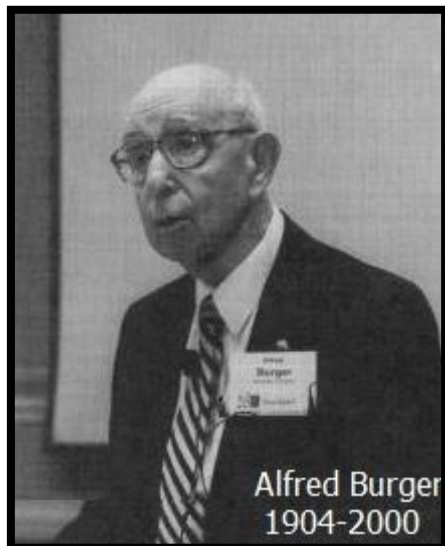
Ernest Fourneau

1872-1949



Instituto Pasteur





Alfred Burger  
1904-2000

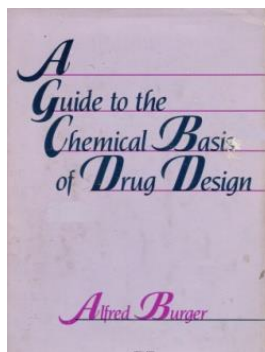
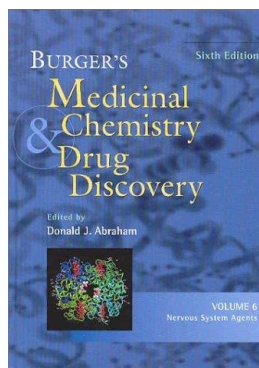
# Química Medicinal

## Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

University of Virginia

EUA



2019 -Fator de impacto = 6,205



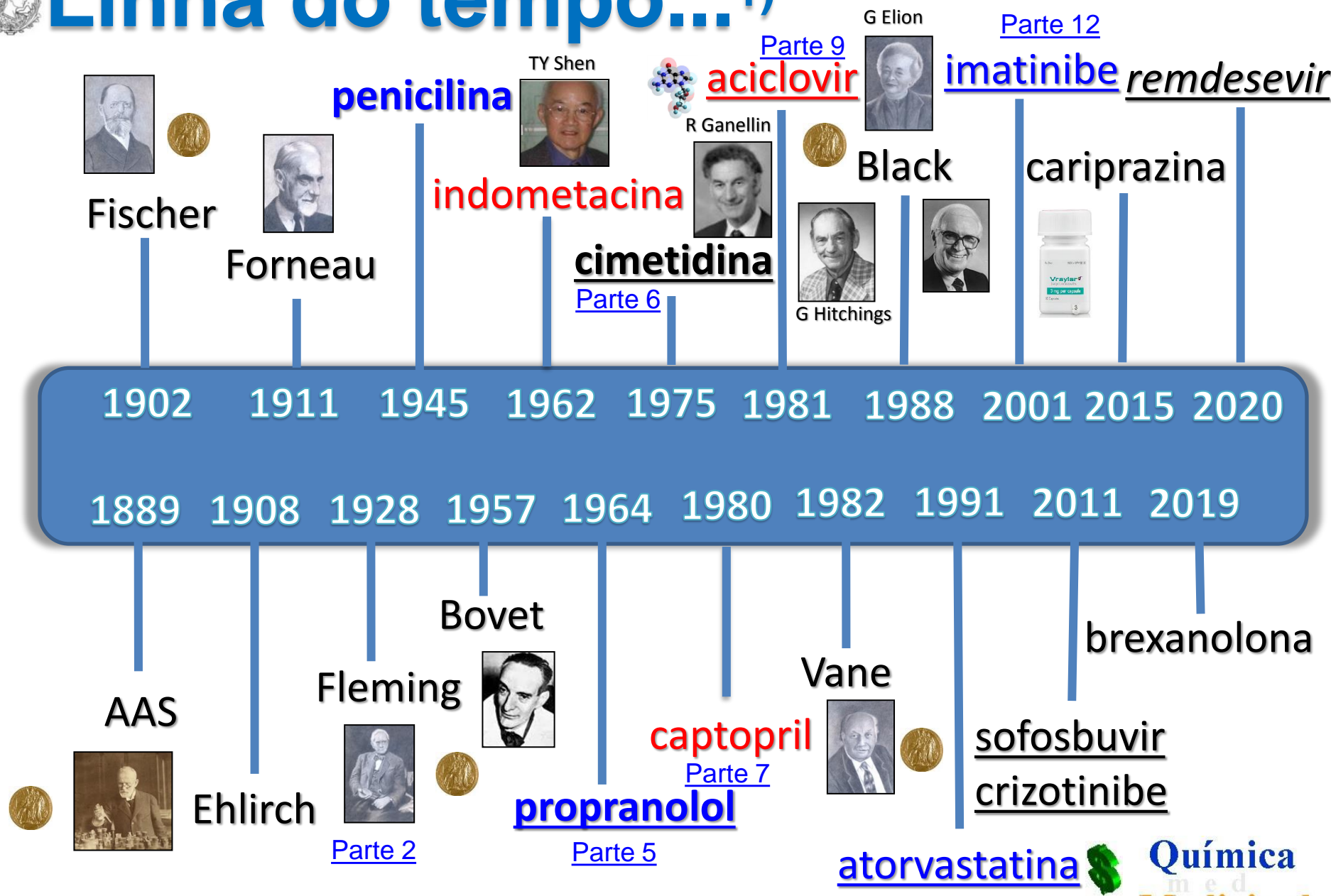
1958 – cria o Journal of the Medicinal and Pharmaceutical Chemistry → depois Journal of Medicinal Chemistry 

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

1978 - GlaxoSmithKline & ACS - “Alfred Burger Award” de Química Medicinal  
T. Y. Shen - inventor da indometacina (MSD) (1º ganhador)



# Linha do tempo...<sup>1)</sup>



(1) De fármacos e suas Descobertas



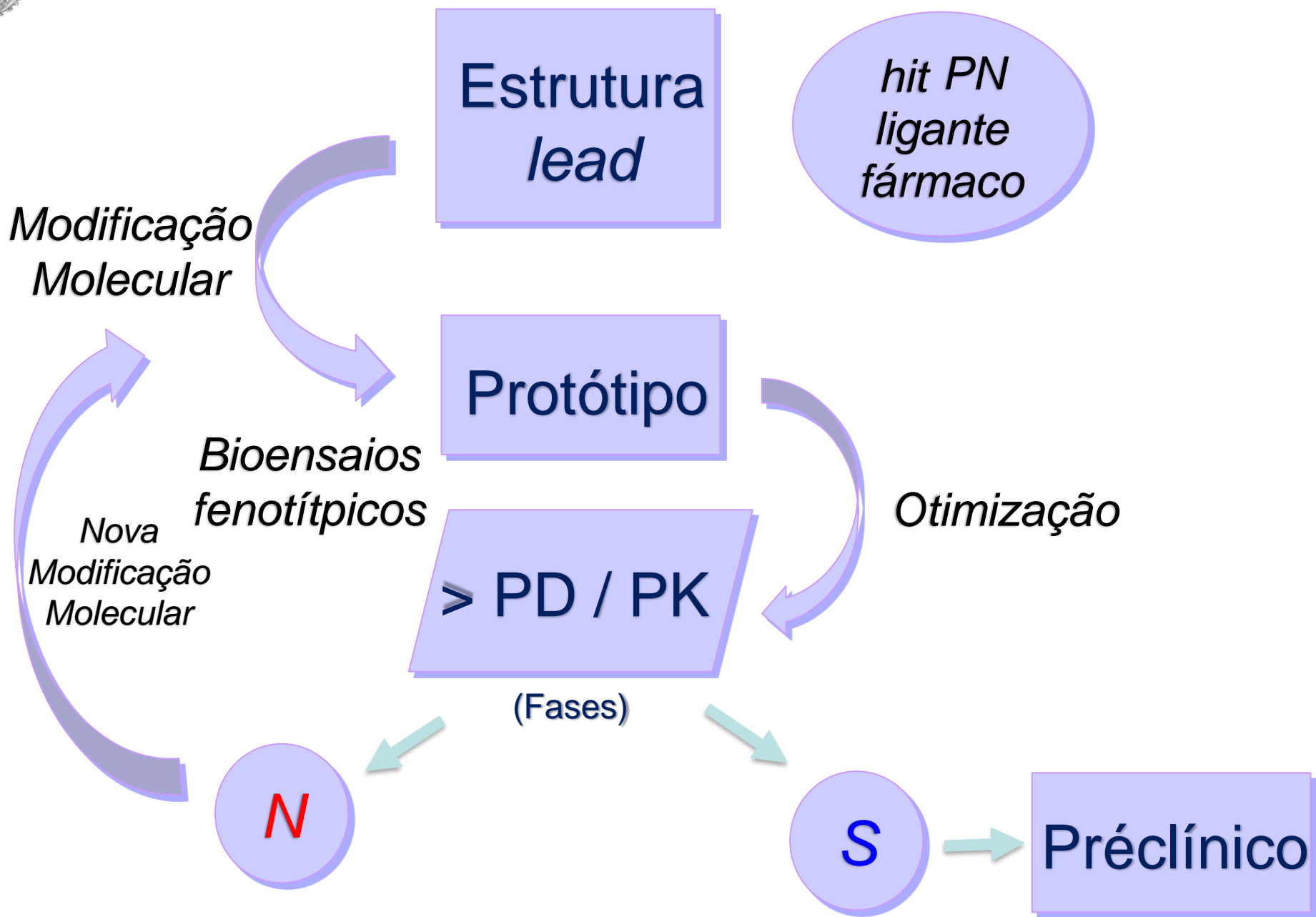
# Missão da Química Medicinal

To discover new small molecules as drug candidates

- Desenho molecular de novos *druggable scaffolds*;
- Ampliar o espaço químico para a *drug discovery*;
- Moléculas originais com perfil de *druggability* ;
- Modular o reconhecimento por *off-targets*;
- Identificar novos compostos-protótipos;

---

• P Beswick, A Naylor, The role of medicinal chemistry in the drug discovery process, em Drug Discovery and Development, RG Hill & HP Rang Eds., 2<sup>nd</sup> Edition, Elsevier 2013, p. 131.



# Como inventar uma molécula?



Bioativa....(?)

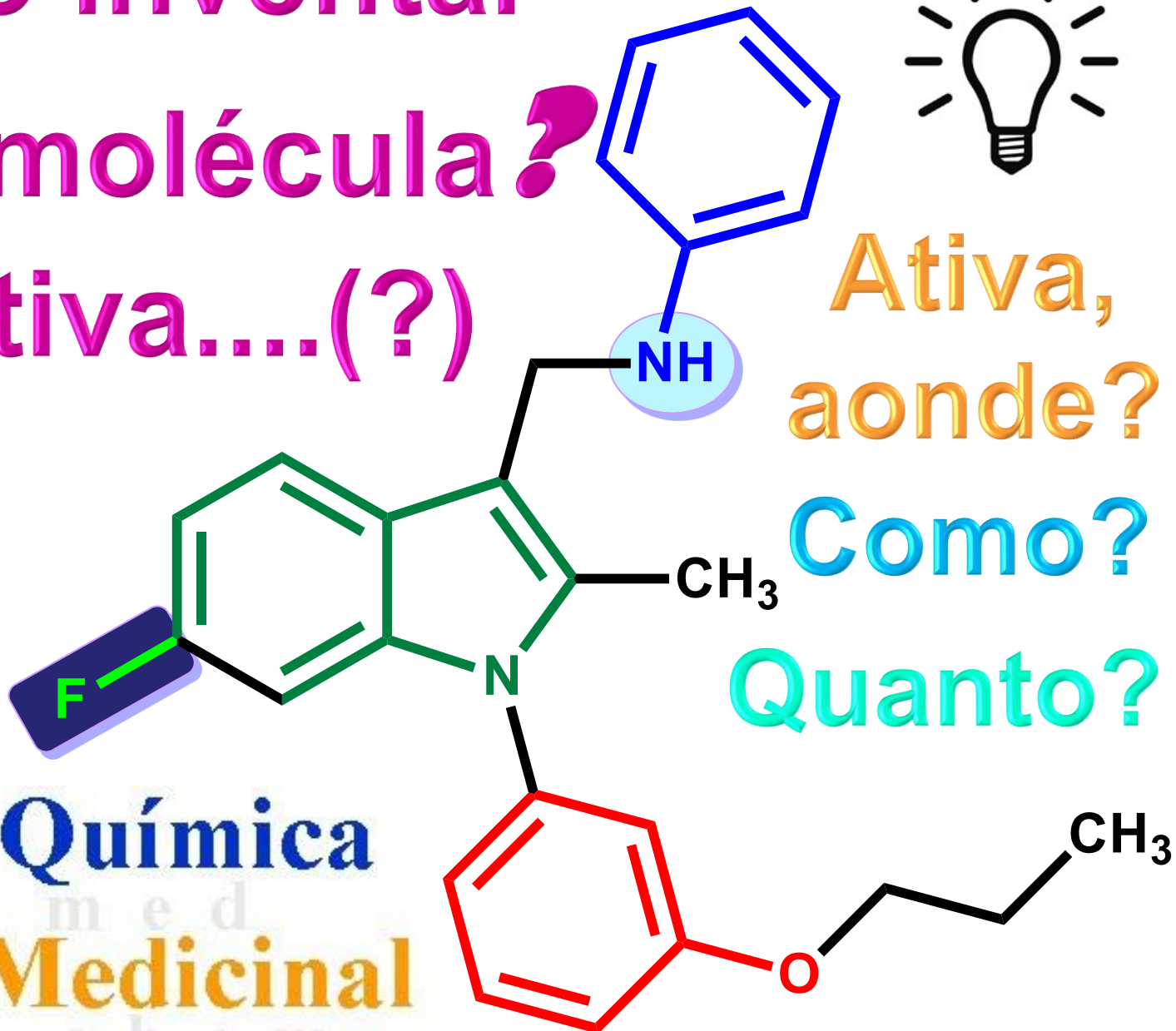
Ativa,  
aonde?

Como?

Quanto?

S  
O  
C  
N  
X  
H

Química  
med  
Medicinal  
chem



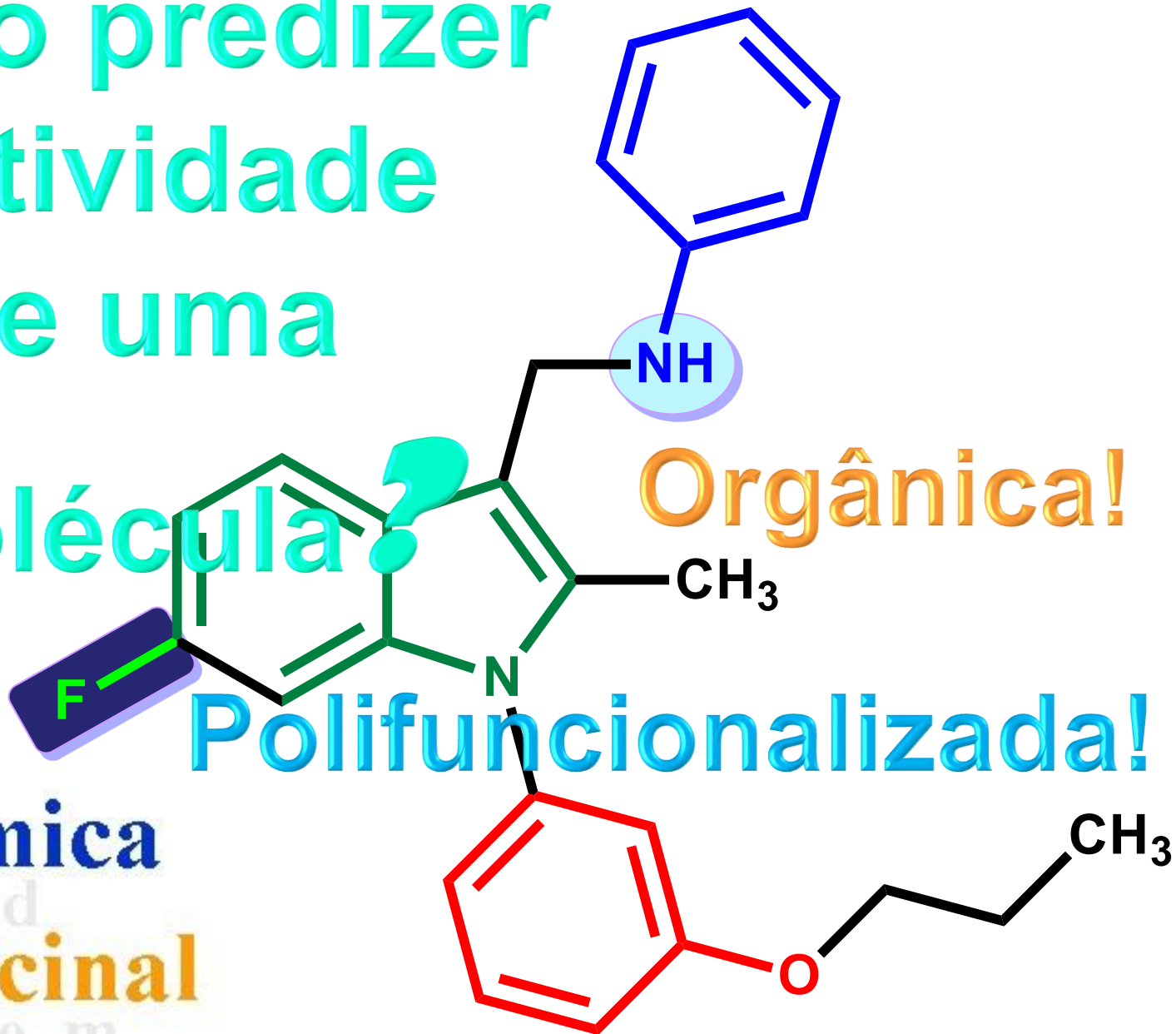
Como prever  
a atividade  
de uma

molécula?

Orgânica!

Polifuncionalizada!

Química  
m e d  
Medicinal  
c h e m



São diversas as estratégias de desenho molecular da Química Medicinal, que podem ser empregadas separadamente ou combinadas, para se obter quimiotipos de distintas séries congêneres, originais, visando compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos.



PK / PD

Estrutura & Atividade

Propriedade & Atividade

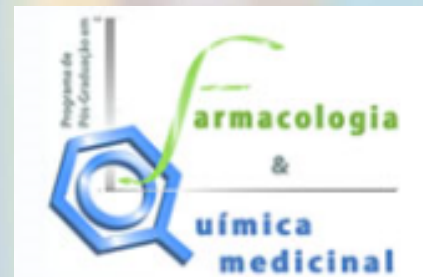
SAR

Challenge

SPR

Química  
Medicinal

# Exercício #1



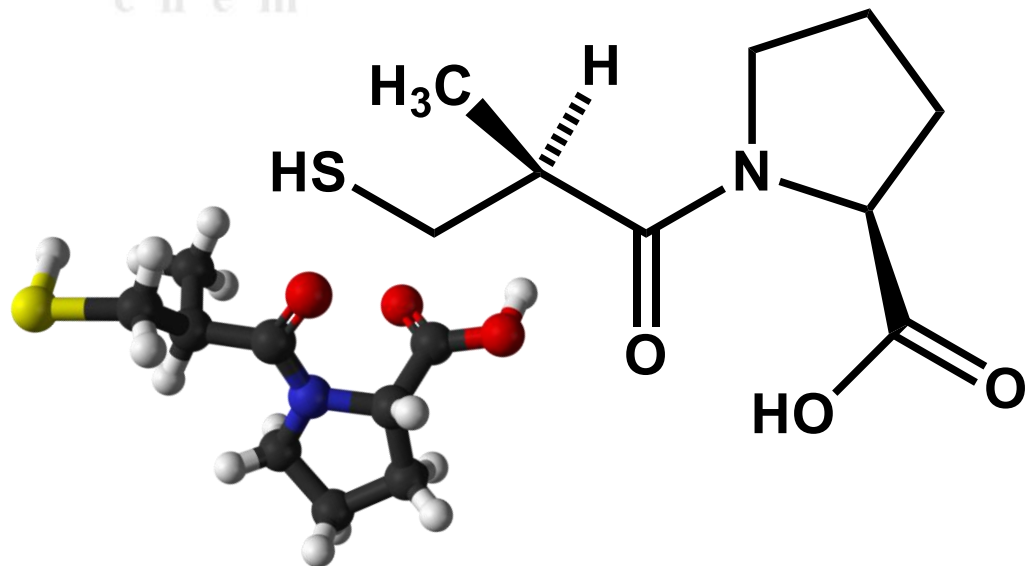
## Definição de

**Química Medicinal**

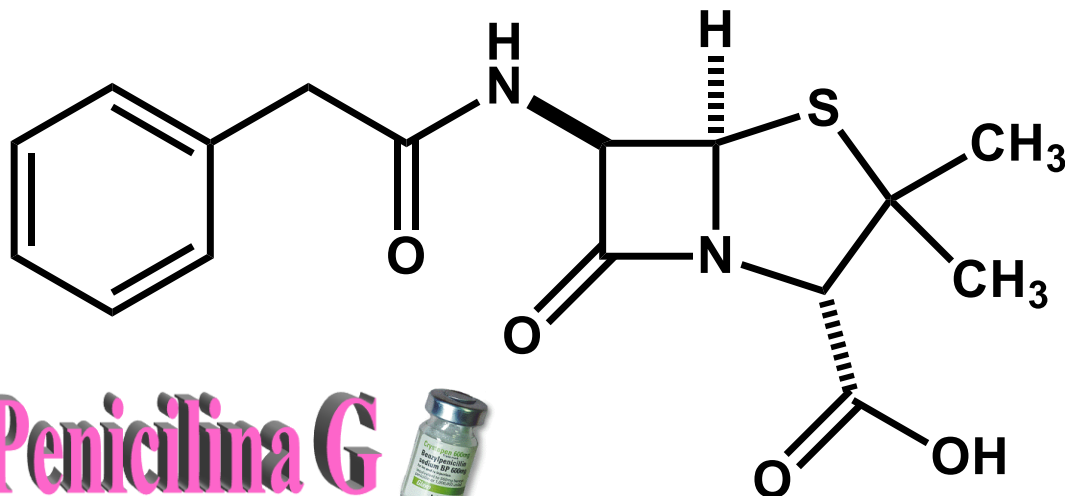
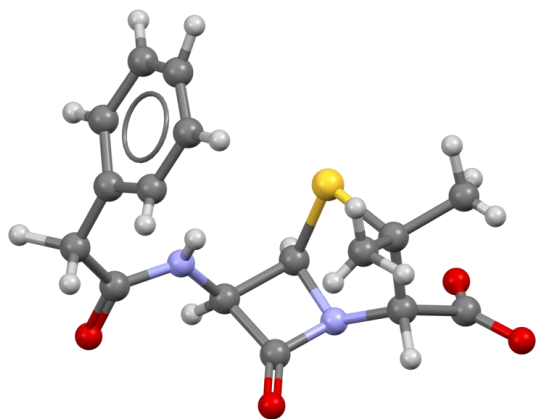
Faça uma definição comentada de QM,  
EM ATÉ 30 LINHAS, com suas  
palavras e referência(s).

# Exercício # 2

## Captopril



O quê V. identifica de  
comum e incomum,  
molecularmente,  
nestes dois fármacos?



## Penicilina G



**Dica:** Como princípio: “a linguagem da Química é a estrutura”.

*Entre um escritor e um arista, prefira o último!*