Experiência da Química Medicinal no Brasil: LASSBio/ICB-UFRJ

www.lassbio.icb.ufrj.l

Eliezer J. Barreiro

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

Professor Titular
Fundador & Coordenador Científico do
Laboratório de Avaliação e Síntese de
Substâncias Bioativas - LASSBio
Instituto de Ciências Biomédicas - ICB

www.lassbio.icb.ufrj.br

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

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Esta narrativa será sobre a Química Medicinal, na perspectiva do **LASSBio** do ICB da UFRJ, criado e coordenado pelo apresentador.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Definição

Química Medicinal

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.

A Química Medicinal

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Assuntos Gerais

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[a], Carolina Horta Andrade[b], Arthur E. Kümmerle[c] e Rafael V. C. Guido[d,*]

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

Medicinal Chemistry includes the invention, discovery, design, identification, and interpretation of the molecular mechanism of action of biologically active compounds. In addition to the discovery of bioactive molecules investigates drug metabolism and the relationships between chemical structure and biological activity. In this article, we review the evolution of Medicinal Chemistry in Brazil during the last 40 years and evaluate the impact of the Brazilian contributions in the international context.

Keywords: Medicinal Chemistry; Brazil; Progress; Evolution
http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170075

[Química Nova, 2017, 40, 694]

[Divisão de Química Medicinal da SBQ]

[Divisão de Química Medicinal]
[SBQ Facebook]
[DQM SBQ Twitter]

LASSBio
Laboratório de Planejação e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro

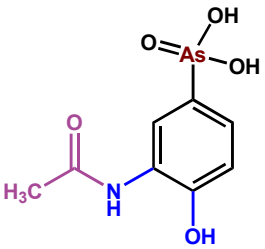
Química Medicinal

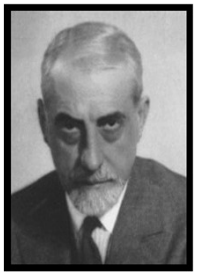
med chem

Emil Fischer (50)

1852-1919

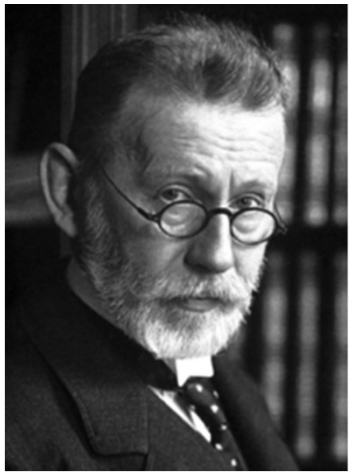
The Nobel Prize in Chemistry 1902





Ernest Fourneau (39)*

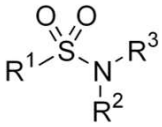
1872-1949



Paul Ehrlich (54)

1854-1915

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908



Daniel Bovet (45)

1907-1992

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952

The Magic Bullet Theory

Curare: SAR

*Farmacêutico suiço

Doutor *h.c.* UFRJ

O *berço* da Química Medicinal

1911-Laboratoire de Chimie Thérapeutique

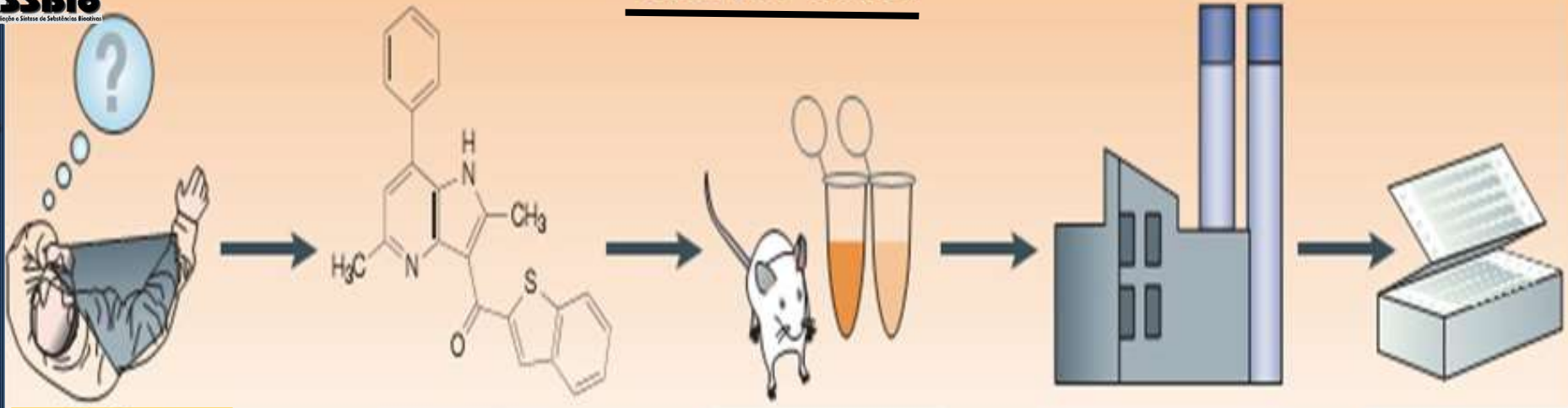
Institute Pasteur (1887) Diretor: Emile Roux

*J-P Fourneau, « Ernest Fourneau foundateur de la Chimie Pharmaceutique française », *Revue de l´Histoire de la Pharmacie*, nº 275, 1987, 335-355.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

LASSBio

Fase pré-clínica



Equipe interdisciplinar

Desenho de novas substâncias

Bioensaios

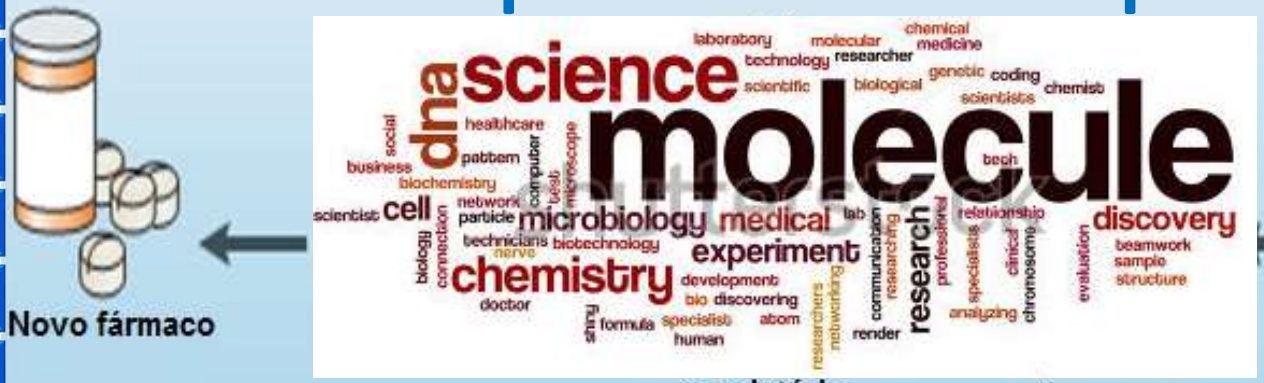
Estabilidade
Escalonamento
Toxicidade crônica

Agência regulatória

medicinal chemistry

Fase clínica

O processo de descoberta de fármacos (*DD*) é complexo & interdisciplinar!



Novo fármaco

regulatório

Segurança

Fase 2

Eficácia

Fase 1

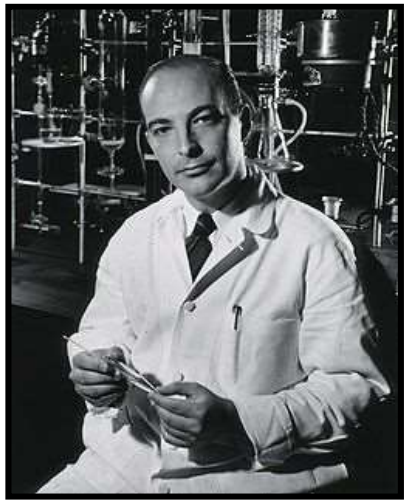
Tolerância

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

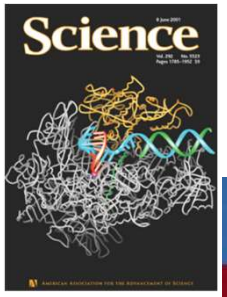
LASSBio
Laboratório de Planejação e Síntese de Substâncias Bioativas

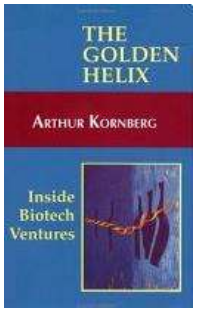
Universidade Federal do Rio de Janeiro

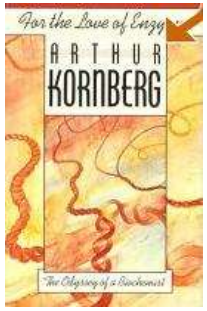
Prêmio Nobel, 1959



Arthur Kornberg (41)
1918-2007







1987

The Two Cultures: Chemistry and Biology[1]

Arthur Kornberg

Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California 94305
Received July 14, 1987

"Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry... the historical roots of chemistry and biology are intertwined in many places…

Pharmaceutical chemistry ***was until recently the bastion of organic chemistry… in the search for alternative or superior drugs for the treatment of various diseases..."***

Interdisciplinar

Biochemistry **1987,** *26,* 6888-6891

Disciplinas centrais na descoberta de fármacos

THE ROLE OF THE MEDICINAL CHEMIST IN DRUG DISCOVERY — THEN AND NOW

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 3 | OCTOBER 2004 | 853

Joseph G. Lombardino and John A. Lowe III†*

"As a scientist involved at the very earliest stages of drug discovery, the medicinal chemist.....

The role of pharmacology in drug discovery

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 1 | MARCH 2002 | 237

Bertil B. Fredholm, William W. Fleming, Paul M. Vanhoutte and Théophile Godfraind

"It is obvious that pharmacology is one of the most important scientific disciplines that underpin research in drug discovery."

Life depend on molecular interactions...

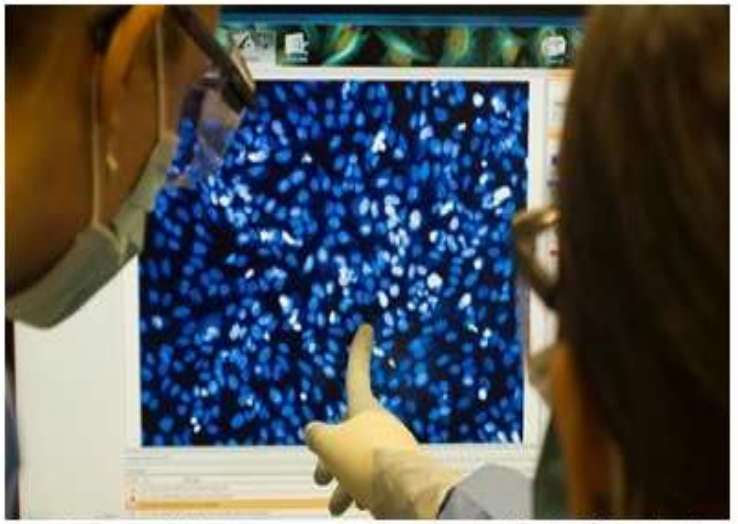
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Agência FAPESP

Para avançar na descoberta de fármacos, Brasil precisa fortalecer química medicinal

24 de junho de 2015

Karina Toledo | Agência FAPESP – O Brasil tem um grande potencial no que se refere à descoberta de novos medicamentos contra doenças negligenciadas. Existem, no entanto, barreiras importantes a serem superadas, entre elas a falta de profissionais e de infraestrutura experimental na área de química medicinal.



Pesquisadores destacam em evento que país tem ciência básica de alto nível na área, mas faltam profissionais e estrutura experimental na área de química medicinal (*CNPEM divulgação*)

Esta foi a avaliação de diversos especialistas brasileiros e estrangeiros ouvidos pela **Agência FAPESP** durante a São Paulo School of Advanced Science on Neglected Diseases Drug Discovery – Focus on Kinetoplastids

"A química medicinal precisa crescer e para isso é preciso preparar as novas gerações" (Freitas Junior)

http://agencia.fapesp.br/para_avancar_na_descoberta_de_farmacos_brasil_precisa_fortalecer_quimica_medicinal/21403/

LASSBio

Laboratório de Planejação e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro

1901

- 211 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Medicina desde 1901-2016
- 174 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Química desde 1901-2016

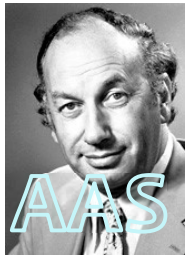
Alexander Fleming
Robert J. Lefkowitz

Emil Fischer
Sune K Bergström
George Hitchings
Ernest B Chain
Edwin G Krebs
Howard W. Florey

Penicilina

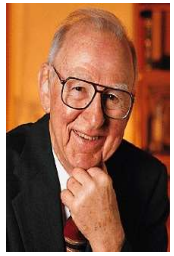
John R Vane

Propranolol



AAS

Estatinas



Dorothy C Hodgkin
Robert Robinson

Tinibes

Arieh Warshel
Brian K Kobilka
Gerhard Domagk

Martin Karplus
Gertrude B Elion
James W Black
Bengt I Samuelsson
Edmond H Fischer
Michael Levitt

2016

Cimetidina

Aciclovir

Universidade Federal do Rio de Janeiro

ACS Medicinal Chemistry Letters — medicinal chemistry — pubs.acs.org/

Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths

Donna M. Huryn*

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh, 712 Salk Hall, 3501 Terrace Street, Pittsburgh, Pennsylvania 15261, United States

ACS Med. Chem. Lett. **2013**, *4*, 313

Inter-alia: S Mignani, S Huber, H Tomas, J Rodrigues, J-P Majoral, **Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets?**, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 239; A Gautam, **The changing model of big pharma: impact of key trends**, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 379 ; M Alvim-Gaston et al. **Open Innovation Drug Discovery (OIDD): A Potential Path to Novel Therapeutic Chemical Space**, *Curr Top Med Chem* **2014**, *14*, 294; J M Abou-Gharbia, W E Childers, **Discovery of Innovative Therapeutics: Today's Realities and Tomorrow's Vision. 1.Criticisms Faced by the Pharmaceutical Industry**, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5659; W L Jorgensen, **Challenges for Academic Drug Discovery**, *Angew. Chem. Int.Ed.* **2012**, *51*,11680; S Frye et al., US **Academic Drug Discovery**, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 409; C J Tralau-Stewart et al., **Drug Discovery: New models for Industry-Academic partnerships**, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 95;

"Without a doubt, a university has a number of unique characteristics that could contribute to making it an ideal enviroment where drug discovery & medicinal chemistry activities can thrive...."

Contribuição da Universidade à Inovação em Fármacos

- 1998 – Pharmasset Inc., New Jersey, EUA

PHARMASSET

medicinal chemistry

Professor Raymond F. Schinazi
& Professor Dennis C. Liotta

School of Medicine

Department of Chemistry

TOP 10 PRODUCTS

DRUG NAME	TYPE	MARKETER	INDICATION	ESTIMATED 2015 SALE ($ BILLIONS)	% CHANGE FROM 2014
Humira	Antibody	AbbVie, Eisai	Inflammation	14.2	13
Ledipasvir/sofosbuvir	Small molecule	Gilead Sciences	Hepatitis C	13.9	554
Enbrel	Protein	Amgen, Pfizer, Takeda	Inflammation	8.7	-2
Remicade	Antibody	Janssen, Merck & Co.	Inflammation	8.3	-10
Rituxan	Antibody	Roche	Cancer	7.0	3
Lantus	Peptide	Sanofi	Diabetes	6.9	2
Avastin	Antibody	Roche, Chugai	Cancer	6.6	4
Herceptin	Antibody	Roche	Cancer	6.5	5
Sitagliptin	Small molecule	Merck & Co.	Diabetes	6.2	3
fluticasone/salmeterol	Small molecule	GlaxoSmithKline	Asthma	5.7	-11

NOTE: Foreign currencies converted at current exchange rates.
SOURCES: Company data, stock analysts, and C&EN estimates

C&EN 2015, Dec 07, 14


Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRJ
Química Medicinal
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ
Criado em 19/04/1994
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Bioensaios
Bioensaios
Molecular
Modelagem

Quem somos?

LASSBio's team, June, 2017.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Revista Virtual de Química

ISSN 1984-6835

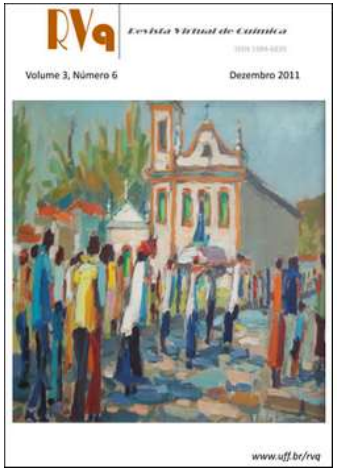
Artigo EJ Barreiro, As longas pernas do LASSBio, *Rev. Virtual Quim*. 2013, *5*, 266-282 [link][link]

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



Resumo

Este manuscrito é um relato histórico da trajetória do
Síntese de Substâncias Bioativas - LASSBio®, localizado a
de Fármacos da Faculdade de Farmácia da Universidade
sua criação em 19 de abril de 1994 até o presente, narra
Coordenador Científico.

Palavras-chave: Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas; LASSBio; Química Medicinal.

http://www.lassbio.icb.ufrj.br/download/20anos_album.pdf

Universidade Federal do Rio de Janeiro

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia & Química Medicinal

PGQ
Pós-Graduação em Química
IQ-UFRJ

Ensino

Pós-graduação

IC

Química Medicinal chem

Extensão

XXII Escola de Verão em Química Farmacêutica e Medicinal

Portal dos Fármacos
www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br

Pesquisa

inct inofar

Braz Med Chem

LASSBio

Laboratório de Realização e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro

pharmaceutical innovation

DrugDesign

Química Medicinal

Inovação radical

LBDD & SBDD

binding

Composto Protótipo

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Scale-up

TOXICOLOGY RESEARCH

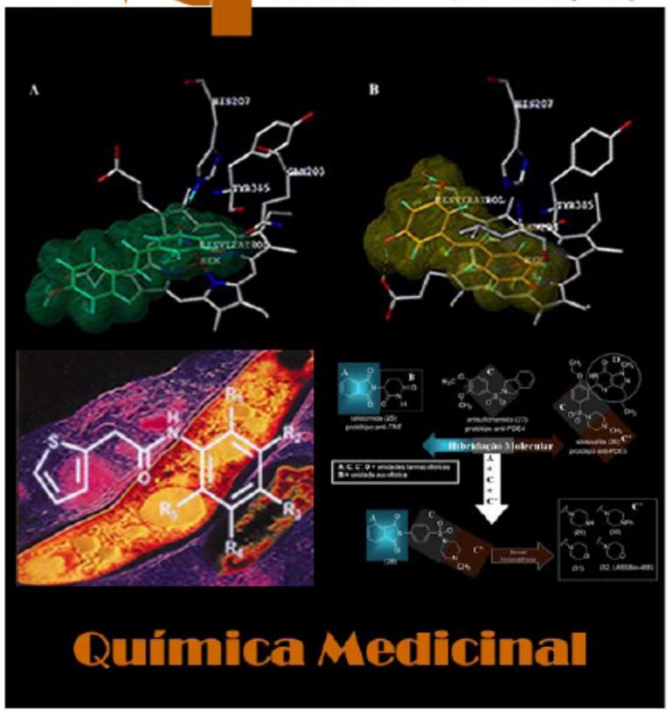
toxicidade

fenotipíco

cell assays

Universidade Federal do Rio de Janeiro

RVq Revista Virtual de Química
www.uff.br/rvq
Volume 1, Número 1, Janeiro-Março 2009



www.uff.br/rvq

Química Medicinal

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

LASSBio®

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

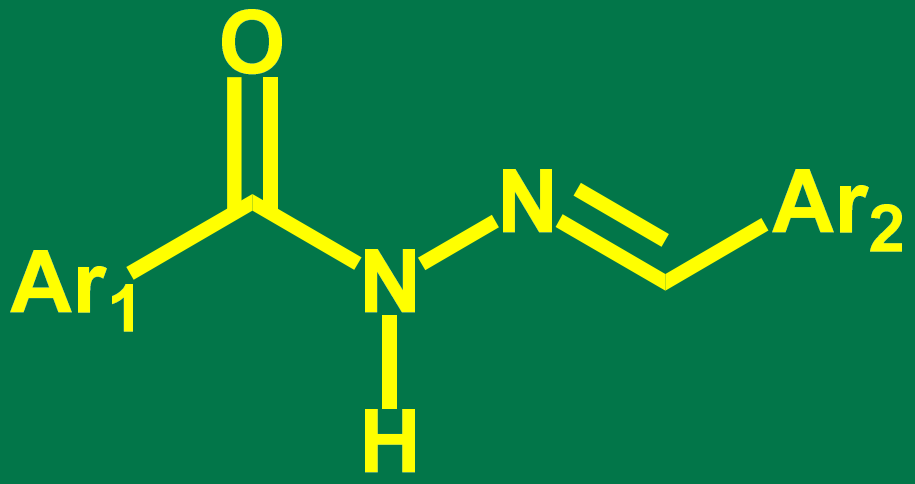
http://www.uff.br/rvq

Universidade Federal do Rio de Janeiro

The *N*-acylhydrazone story

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



ARTIGO

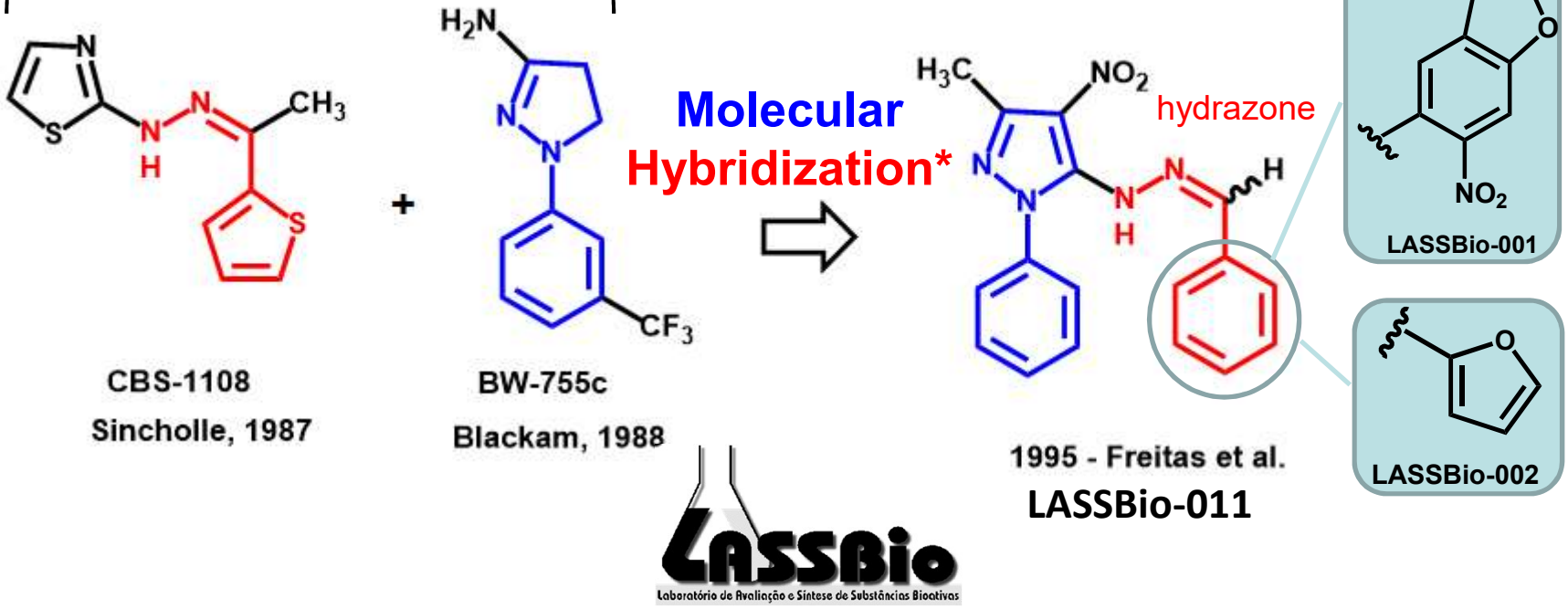
SÍNTESE, AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES ANTIEDEMATOGÊNICAS E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE DERIVADOS 5-ARILIDRAZONIL-N-FENIL PIRAZOLAS

Antonio C. C. Freitas , Eliezer J. Barreiro, Anibal de Lima Pereira
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) - UFRJ
21941-270 - Rio de Janeiro - RJ
Edna F. R. Pereira e Nuno A. Pereira
Departamento de Farmacologia Clínica e Experimental - ICB - UFRJ

Quim Nova **1995**, *18*, 138.

Keywords: medicinal chemistry; hydrazonepyrazolic derivatives; antiedematogenic activity.

Patent litt.

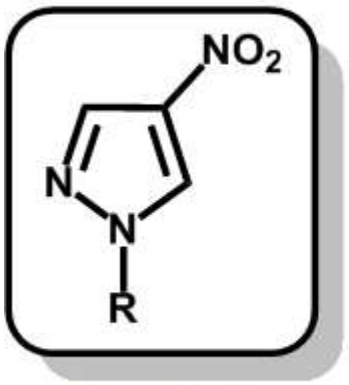


*C Viegas-Jr, A Danuello, V S Bolzani, E J Barreiro, CAM Fraga, Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drugs prototypes, *Curr Med Chem* **2007**, *14*, 103

The genesis of NAH derivatives in LASSBio

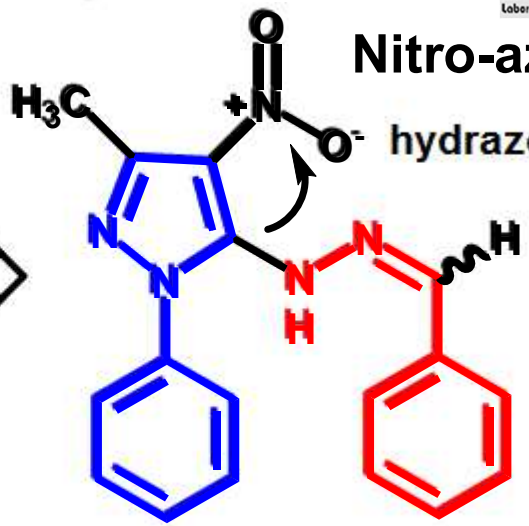
medicinal chemistry

NAH



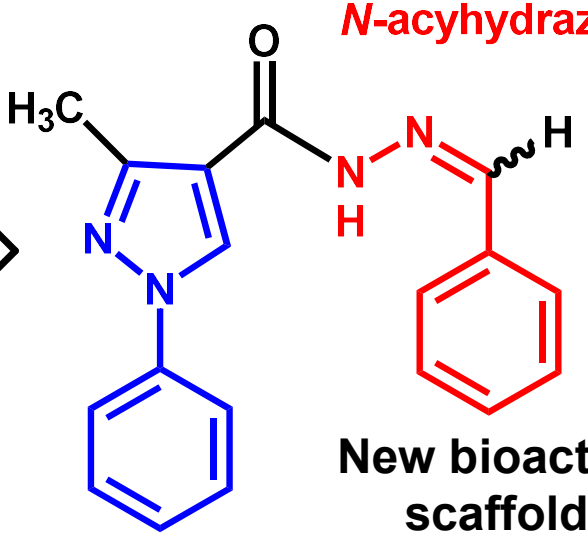
nitroazole

Nitro-azole hydrazone



LASSBio-011

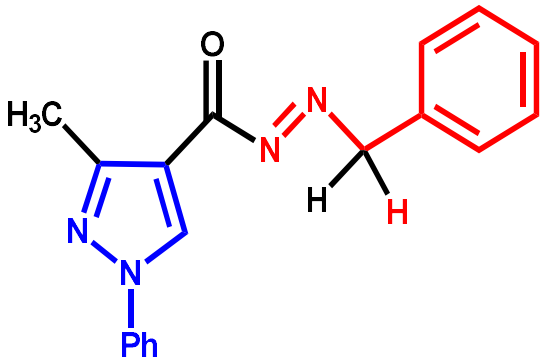
N-acyhydrazone



New bioactive scaffold

LASSBio-033

Diazoketone



E- Configuration *

Anti- Conformation *

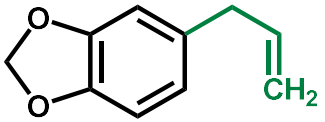
No tautomere *

Structural properties

- MRL Santos, MG Carvalho, R Bráz Fº, EJ Barreiro, ^{1}H & ^{13}C NMR of bioactive isochromanyl acetylarylhydrazone derivatives, *Magnetic Resonance Chem* **1998**, *36*, 533.

LASSBio-294, a new cardioactive drug candidate

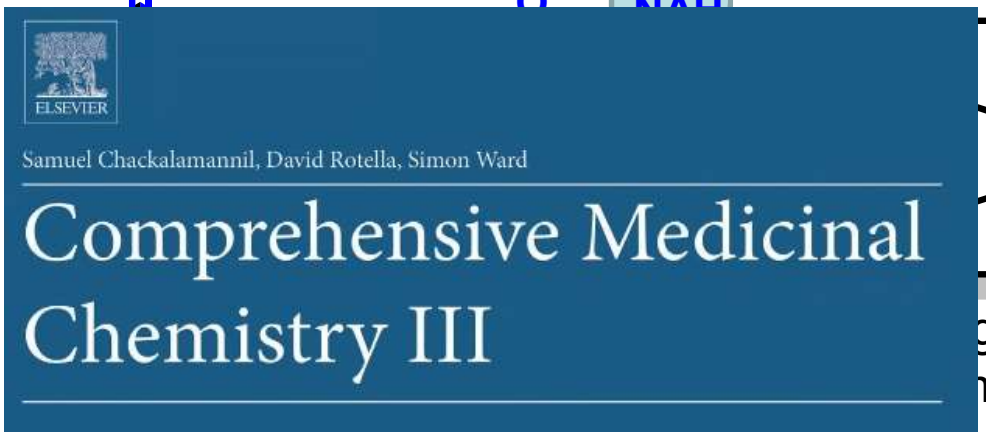
Universidade Federal do Rio de Janeiro

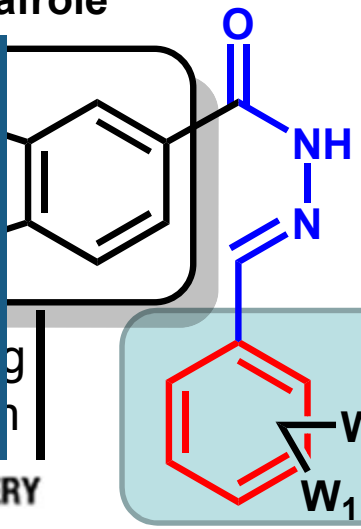


Natural product

safrole

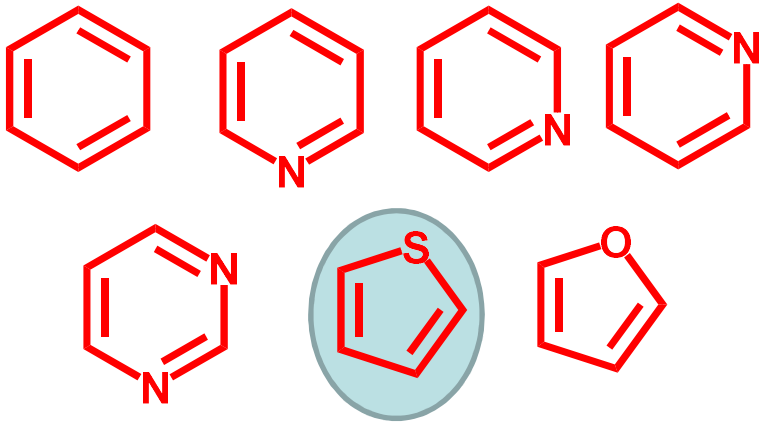
pyridazinone





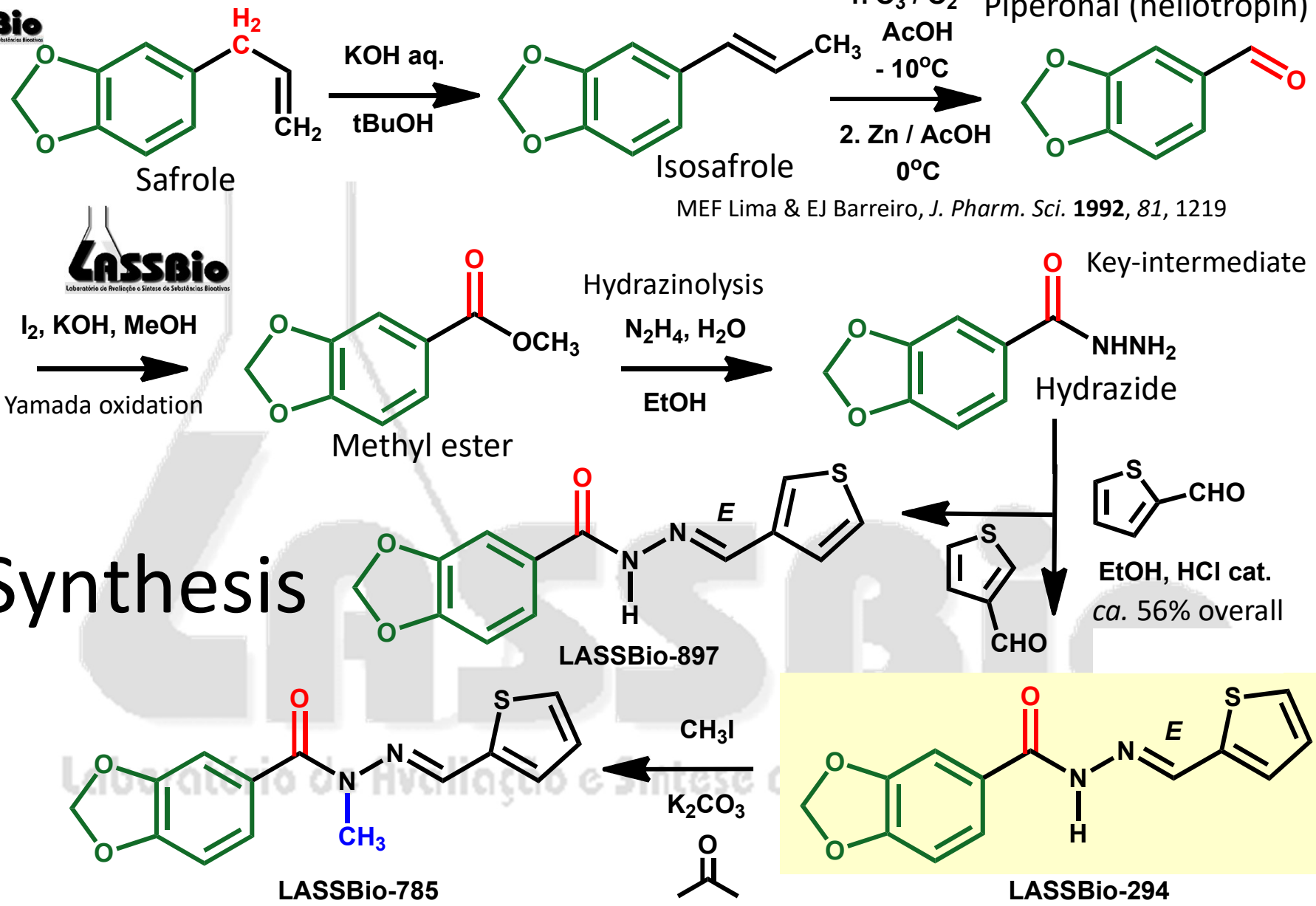
Classical ring bioisosterism

1.07 Beyond Bioisosterism: New Concepts in Drug Discovery 186
L M Lima and E J Barreiro



LASSBio-294
Inotropic & vasodilator

Synthesis



PC Lima, LM Lima, KCM da Silva, PHO Léda, ALP Miranda, CAM Fraga, EJ Barreiro, Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.

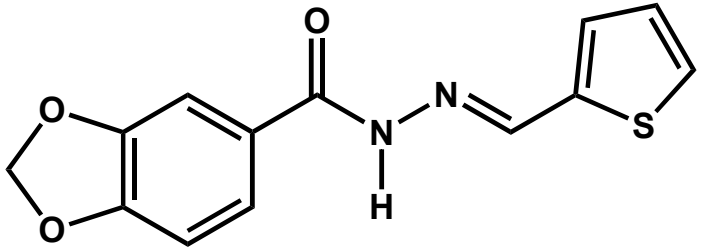
Scale-up of LASSBio-294

5,0 kg = 18,2 M

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos,
Complexo Industrial de Itapira
Itapira, S.P., Brazil

LASSBio-294, metabolism studies

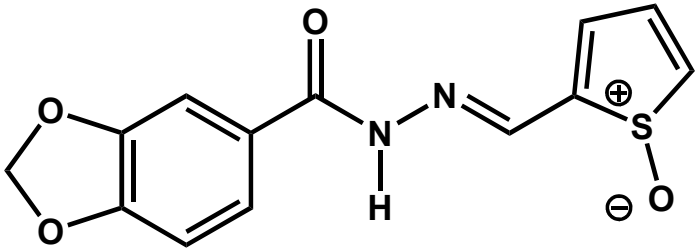


B. bassiana ATCC 7159

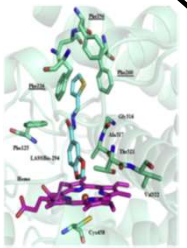
LaBioCon

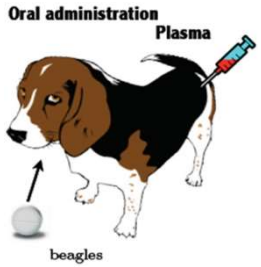
Beauveria bassiana

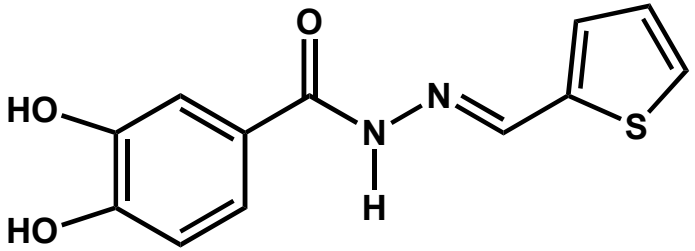
ATCC 7159



CYP1A2







Microsomes &
h-recombinants CYPs

UFG

- Prof . V Oliveira
- Prof . C H Andrade
- Prof. R C Alves
- Prof. A G Fraga
- Prof. L M Lima

E. O. Carneiro, C. H. Andrade, R. C. Braga, *et al*., Structure-based prediction and biosynthesis of the major mammalian metabolite of the cardioactive prototype **LASSBio-294**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*. **2010**, *20*, 3734; R. C. Braga *et al*., Determination of cardiactive prototype **LASSBio-294** and its metabolites in dog plasma by LC-MS/MS: application for a pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Analysis.* **2011**, *55*, 1024; A. G. M. Fraga *et al*., **CYP1A2**-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (**LASSBio-294**) by rat liver microsomes and human recombinant CYP enzymes, *Eur. J. Med. Chem*. **2011**, *46*, 349.

Toxicological studies

✓**Acute and subacute systemic toxicity was investigated in rats by two routes of administration, po and ip at the doses of 1000 μM/kg & 73 μM/kg, respectively (*ip* twice/day during 15 days: *ca.* 100 fold larger than ED_{50} *in vivo*). Toxicity was investigated in Beagles in chronical conditions, without toxic signals.**

The compound has no lethal effect, does not promote lethargy neither reduce the motility, or alter the weight of animals.

It does not cause changes in the blood cell count, hematocrit, or alter the tax of glucose, urea, TGO, TGP, creatinine.

It does not change histopathologically vital organs, such as liver, lung, CNS.

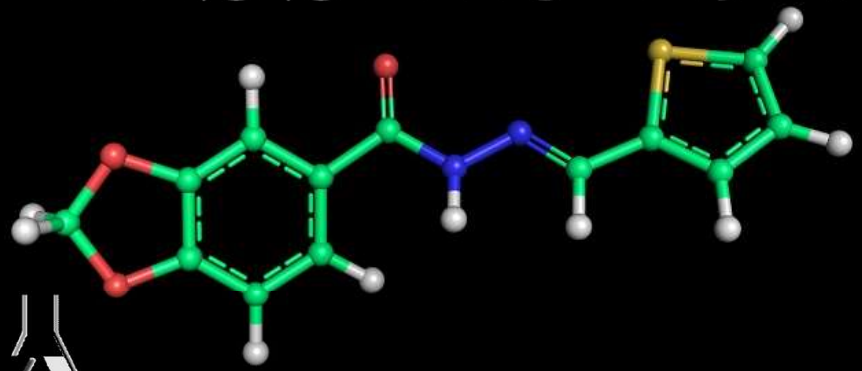
LASSBio-294

No neurotoxic effects were observed in cultures of hippocampal neurons of mice treated with 500 μM of LASSBio-294.

The compound promotes neuroprotective effect in mice CNS cells at larger doses.

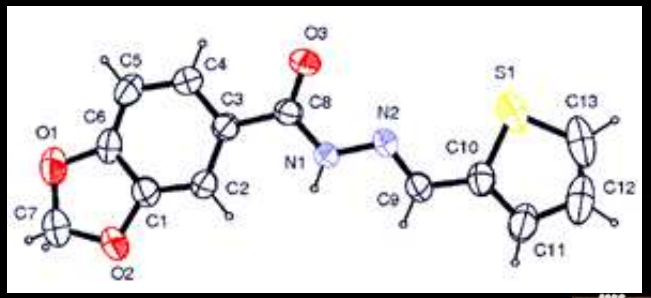
Universidade Federal do Rio de Janeiro

LASSBio-294



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

A new cardioactive Lead-compound



$C_{13}H_{10}N_2O_3S$

PM 274

CAS # 314021-07-3

Thienylhydrazone with digitalis-like properties (positive inotropic effects)

CEREP Diversity Profile

(#Study 15180)

A_{2A} agonist

IC_{50} = 9,4 μM

*** US Patent** US7091238 **15/08/2006**

*** European Patent** WO-0078754

Preclinical accomplished

JR Azevedo et al., Solubility of a New Cardioactive Prototype Drug in Ionic Liquids, *J. Chem. Eng. Data* **2014,** *59*, 1766; CM Leal, et al., Antihypertensive profile of 2-thienyl-3,4-methylenedioxybenzoyl hydrazone is mediated by activation of the A_{2A} adenosine receptor, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*; RC Braga et al., Combination of docking, molecular dynamics and quantum mechanical calculations for metabolism prediction of 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone, *J. Mol. Model*. 2012, 18, 2065; A G M Fraga et al., CYP1A2-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene-3,4-methylene dioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294) by rat liver microsomes & human recombinant CYP enzymes, *Eur. J. Med. Chem*. **2011**, *46* 349; RC Braga et al., Determination of the cardioactive prototype LASSBio-294 and its metabolites in dog plasma by LC–MS/MS: Application for a pharmacokinetic study, *J. Pharm Biomed. Anal*. **2011**, *55*, 1024; DG Costa et al., LASSBio-294, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity, Decreases Cardiac Remodeling and Improves Ca2+ Influx Into Sarcoplasmic Reticulum After Myocardial Infarction, *Am. J.Hypertension* **2010**, *23*, 1220; L Pol-Fachin et al., Characterization of the conformational ensemble from bioactive N-acylhydrazone derivatives , *J. Mol. Graphics & Modelling* **2010**, *28*, 446

Espacenet / Patent search

BR102012007619 (A2)
2014-08-12

BRPI0705051 (A2)

Patent WO2012145808A1

27 depósitos de patente de novos candidatos a fármacos. 01 patente concedida USPTO

WO0078754 (A1)

Patent EP2184276A1

Patent WO2016119031A8

BRPI1106472 (A2)
2014-04-15

US8436020 (B2)

US2012323013 (A1)

Patent CA2384525A1

US7091238 (B1)

BR102013012646 (A2)
2016-08-09

BR102015002132 (A2)
2016-08-02

US2012232094 (A1)

BR102013026253 (A2)
2015-08-04

Patent WO2012054996A1

US2008275105 (A1)

BR102013022402 (A2)
2015-08-04

Patent US 5728712 Application Number US/08/650672;

European Patent EP1532140;
WO-0078754

WO2014019044 (A1)
2014-02-06

BRPI0711519 (A2)

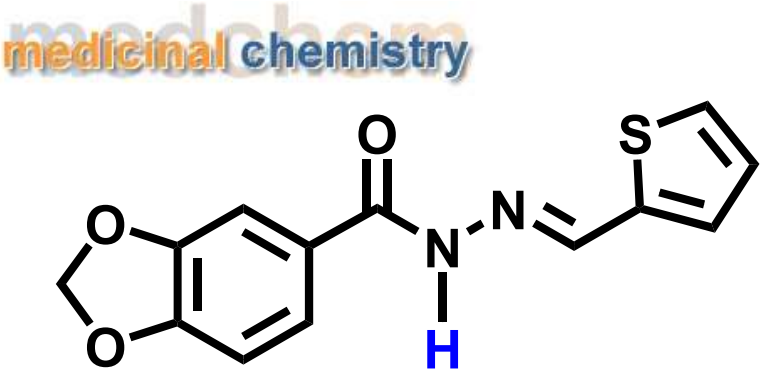
NZ554392 (A)
2010-02-26

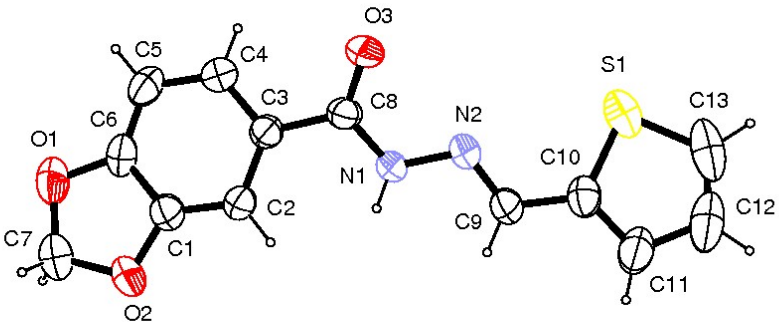
BRPI1004176 (A2)
2015-08-11

WO2006128268 (A1)

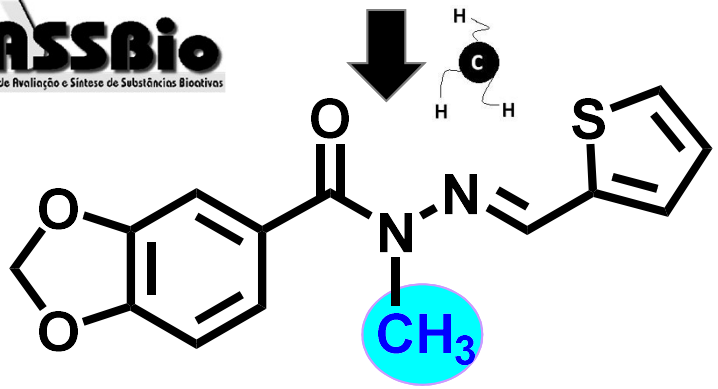
BRPI0806985 (A2)
2010-09-21

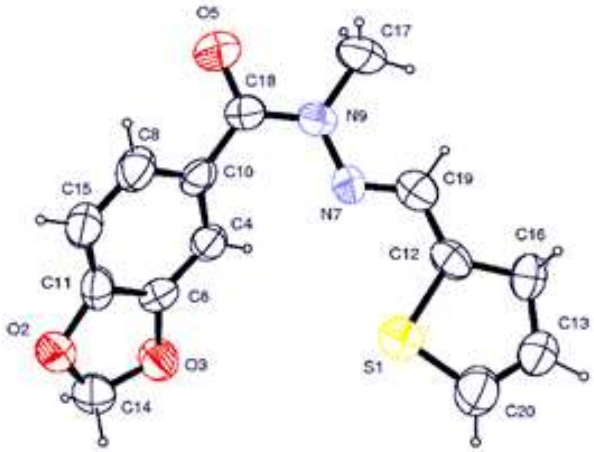
LASSBio-294: Conformational behaviour





LASSBio-294



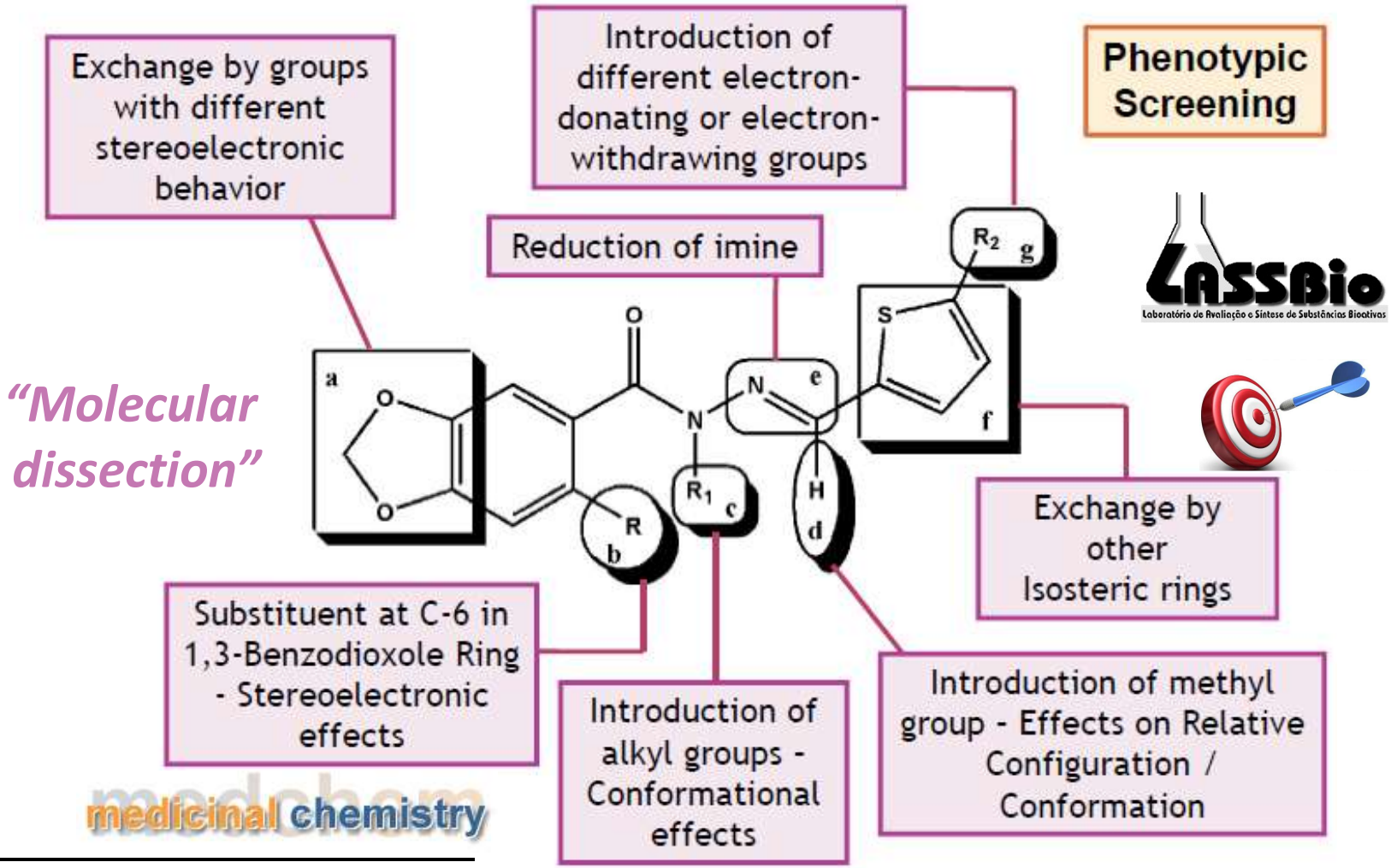


LASSBio-785

EJ Barreiro et al., The methylation effect in medicinal chemistry, *Chem Rev.* **2011**, *111*, 5215.

FN Costa, F F Ferreira et al., Structure Re-determination of **LASSBio-294** – a cardioactive compound of the *NAH* class using X-ray powder diffraction data, *JCPDS-ICDD* **2013**, *28*, S491; EB Marques et al., *Int J Cardiol*. **2015**, *201*, 28; GAP Silva et al., *Braz J Med Biol Res* **2013**, *46*, 263; G Zapata-Sudo et al., *Am J Hypertens*. **2010**, *23*, 135; AE Kummerle et al., Studies towards the identification of putative bioactive conformation of potent vasodilator arylidene *N*-acylhydrazone derivatives, *Eur J Med Chem* **2009**, *49*, 4004.

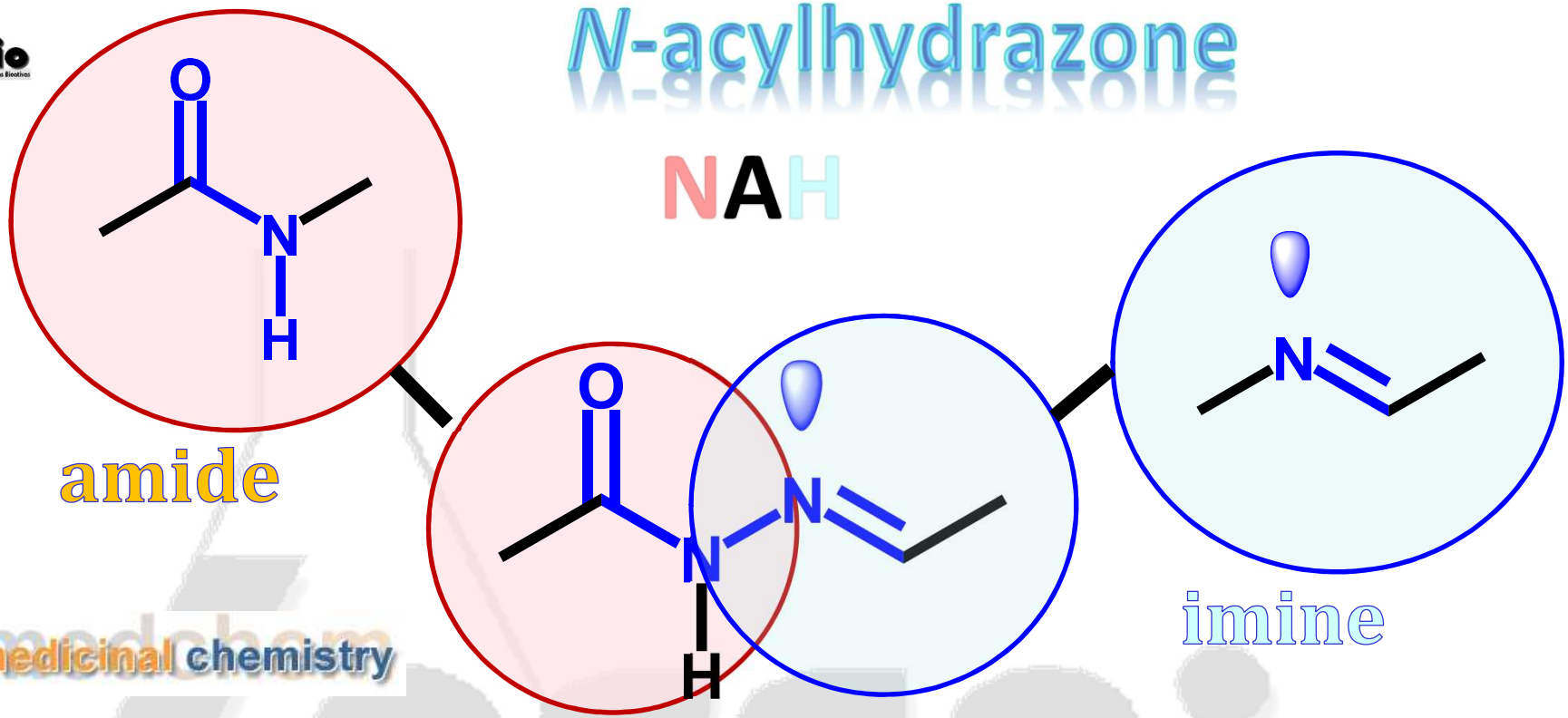
Lead-optimization



CAM Fraga, EJ Barreiro, Medicinal Chemistry of *N*-Acylhydrazones: New Lead-Compounds of Analgesic, Antiinflammatory and Antithrombotic Drugs, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 167; RC Maia et al., *N*-Acylhydrazone Derivatives: A Patent Review, *Exp. Op. Ther. Patents* **2014**, *24*, 1161; D. D. Viveiros, PhD Thesis, Cell & Molecular Biology Programme, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, **2014**; P R Nasciutti, R Oliveira, E J Barreiro, Efeitos do **LASSBio-897** sobre o sistema cardiovascular de cães hígidos da raça Beagle, Novas Edições Acadêmicas, **2016**, ISBN 978-3-330-73277-3.

N-acylhydrazone

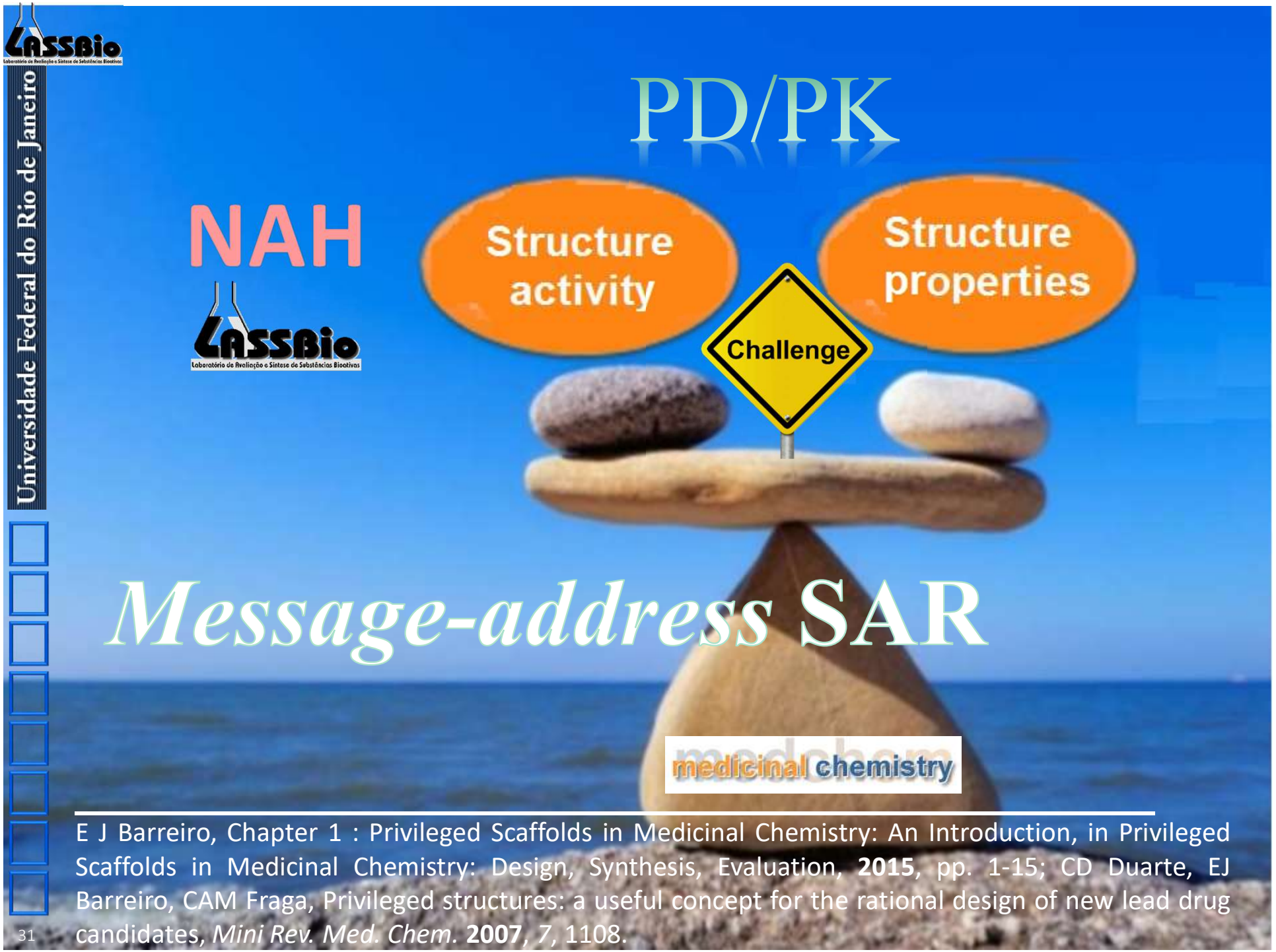
NAH



NAH derivatives are not neither amide, neither imine....

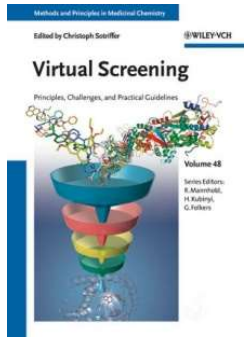
The bioactive class of NAH derivatives was discovered in

CAM Fraga, EJ Barreiro, Medicinal Chemistry of *N*-acylhydrazones: new lead-compounds of analgesic, antiinflammatory& antithrombotuc drugs, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 167.



E J Barreiro, Chapter 1 : Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: An Introduction, in Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation, **2015**, pp. 1-15; CD Duarte, EJ Barreiro, CAM Fraga, Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates, *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1108.

Uso de Quimiotecas em DD



medicinal chemistry

Coleção combinatória

Seleção quimioteca

Virtual *screening* (VScr)

SBDD/LBDD

Docking molecular; modelo farmacofórico; RMN; R-X; EM;

VScr

HTS

Composto-*hit*

Seleção alvo

In vitro

"H_2L"

Alvo-eleito

10μM

ADME

PK

Tox

Ligante

IC_{50}

K_i

In vitro

In vivo

Composto protótipo

Síntese

Brian K. Shoichet, Virtual screening of chemical libraries, *Nature* **2004**, *432*, 862–865.

LASSBio

Laboratório de Realização e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro

medicinal chemistry

Chemical space

2017

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

QUIMIOTECA COM 2083 COMPOSTOS BIOATIVOS

Chemical library

LASSBio

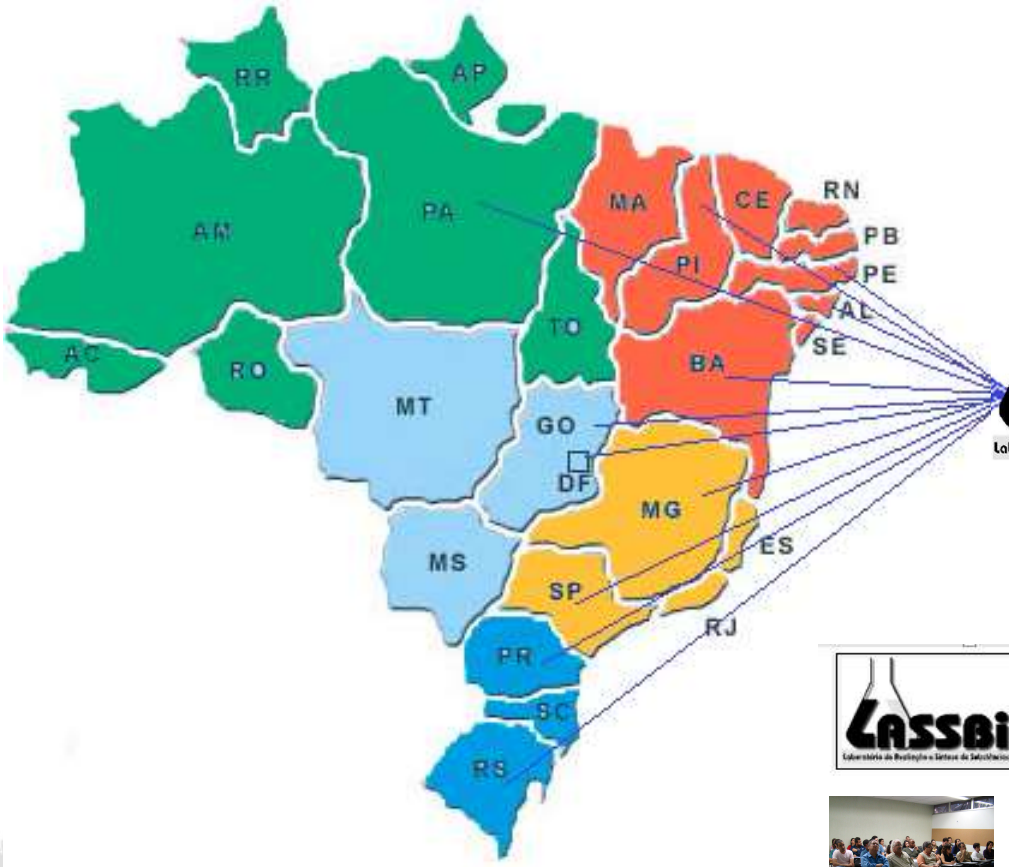
Universidade Federal do Rio de Janeiro

- Patrimônio do
- 100 pós-graduados titulados;

Egressos do LASSBio no BR

18/12/2017

25ª RA



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

LASSBio

Programme of Seminars 29/2017

Professora Dra Gisele Zapata-Sudo (ICB-UFRJ)
August 28, 2017

CIA OBRIGATÓRIA Nº 29/2017 (Σ_{max} participantes = 22)

Pós-graduandos: Σ 08D / Σ 04M = *12*

***PG - Doutoramento* (Σ 08/08)**

1. Daniel Alencar (CAPES)
2. Julia Galvez B. Pedreira
3. Luis Eduardo Reina (CAPES)
4. Gisele Barbosa (CAPES)
5. Pedro de Sena Pinheiro
6. Rosana HCN Freitas (CAPES)
7. Tiago Silva
8. Thayssa Tavares (CAPES)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia & Química Medicinal

Programa de Pós Graduação em Farmacologia e Química Medicinal

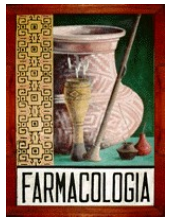
29 de abril de 2008

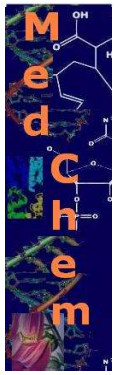
O Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro mantém o Programa de Pós-Graduação na modalidade *stricto sensu* que permite obter graus de Mestre e Doutor em Ciências (Farmacologia e Química Medicinal). Os cursos de Mestrado e Doutorado são reconhecidos pela CAPES com conceito 4 e credenciados pelo Conselho Federal de Educação, tendo participações significativas na formação de recursos humanos. O Mestrado e o Doutorado recebem alunos novos regularmente duas vezes ao ano, através de seleções realizadas em fevereiro/março ou julho/agosto.

CAPES
Conceito 5

Farmacologia
Química Medicinal

Interdisciplinaridade





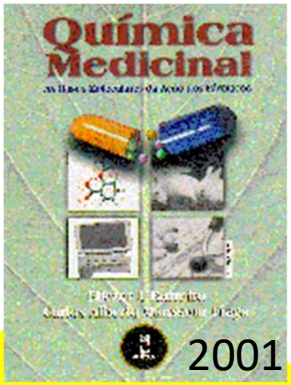
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Único programa de pós-graduação (M/D) com este perfil na América Latina!

LASSBio

Universidade Federal do Rio de Janeiro

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Programa de Pós-Graduação em Farmacologia & Química Medicinal

PGQ
Pós-Graduação em Química
IQ-UFRJ

Ensino

Pós-graduação

IC

Química
med
Medicinal
chem

Extensão

Pesquisa

Portal dos Fármacos
www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br

inct
inofar

Braz Med Chem

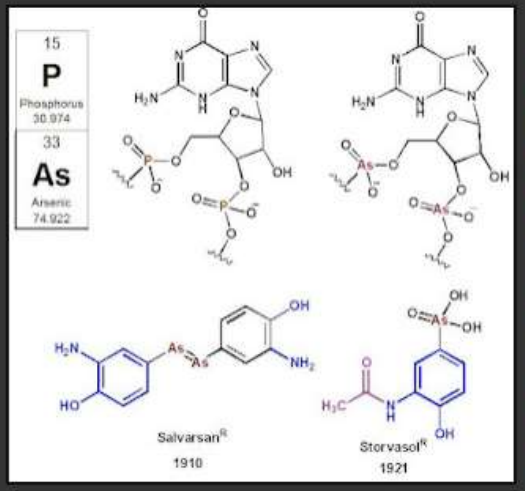

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Convite
XXIV Escola de Verão
em Química Farmacêutica e Medicinal
Conferências
Minicursos
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
22-26 de janeiro de 2018
Inscrições abertas
www.evqfm.com.br

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.

Convite

Sobre as moléculas dos fármacos: os acetatos famosos



Hoje me aconteceu de ler um artigo no Chemical & Engineering News (http://cen.acs.org; Chemical & Engineering News, 90, January 30, 2012) onde se comentava uma recente polêmica científica, referente à presença de arsênio (As) no DNA de organismos que vivem em ambiente rico em As, como a bactéria GFAJ-1, do lago Mono, nos EUA. Lá, pesquisadores identificaram nucleosídeos com arsênio no lugar do fósforo, em um autêntico exemplo de isosterismo na natureza. Decidi interromper a série ***Linha do Tempo da Química Medicinal****, para incluir este post em homenagem ao Carnaval 2012. Claro que continuarei*


LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Universidade Federal do Rio de Janeiro
ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br
Obrigado
Praia do Boqueirão, Saquarema, RJ
eliezer © 2017