

A Química Medicinal e o Paradigma do Composto-Protótipo

Barreiro, Eliezer J.*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 26-34. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

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

Medicinal Chemistry and the Paradigm of the Lead Compound

Abstract: This paper briefly describes the application of the physiological approach strategy to the invention of new lead compounds, candidates for drugs from different therapeutic classes, exemplified by the discovery of some hits in the Laboratory of Synthesis and Evaluation of Bioactive Substances (LASSBio®) of the Federal University do Rio de Janeiro.

Keywords: medicinal chemistry, lead compounds, drug discovery, rational drug design

Resumo

Este manuscrito descreve brevemente a aplicação da estratégia da abordagem fisiológica para a invenção de novos compostos-protótipo, candidatos a fármacos de distintas classes terapêuticas, exemplificando com a descoberta de alguns protótipos no *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas* (LASSBio®) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.



palavras-chave: química medicinal, compostos-protótipo, a descoberta de novos fármacos, planejamento racional de fármacos

*Endereço completo: Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Cidade Universitária, Caixa Postal 68.006, CEP 21.944-910 Rio de Janeiro, R.J.

E-mail para correspondência: ejbarreiro@ccsdecania.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090005](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090005)

A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo

Eliezer J. Barreiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Cidade Universitária, Caixa Postal 68.006, CEP 21.944-910 Rio de Janeiro, RJ.

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

Recebido em 22 de dezembro de 2008

*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-protótipo descobertos no *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®)*

1. A inovação em fármacos: O processo de planejamento racional

O reconhecimento da participação de biomacromoléculas como receptores ou alvos para a atuação farmacológica dos fármacos deveu-se, originalmente, à busca de explicações de como as micromoléculas endógenas, *e.g.* adrenalina, promoviam as respostas fisiológicas. Um modelo pioneiro foi proposto por Emil Hermann Fischer,¹ em 1885, tornando-se conhecido e notório como *modelo chave-fechadura*,² representando a

complementaridade existente entre a fechadura e sua chave, simbolizando, desta forma, a interação da macromolécula natural, *i.e.* o biorreceptor, e a micromolécula endógena ou um xenobiótico, *i.e.* o fármaco. Este modelo contribuiu, de certa forma, para a concepção da teoria dos receptores e fundamentou as bases do que viria a ser, mais tarde, a **Química Medicinal**.³

A **Química Medicinal** é tipicamente interdisciplinar e está voltada para racionalizar a ação dos fármacos a nível molecular. Teve uma definição atualizada, recentemente, por um comitê

de renomados especialistas reunidos pela divisão de Química Medicinal da IUPAC (União internacional de química pura e aplicada; do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) publicado em sua revista *Pure and Applied Chemistry*:⁴

"Medicinal Chemistry is a chemistry-based discipline, also involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the interpretation of their mode of interaction at the molecular level, the construction of their structure-activity relationships, and the study of their metabolism".

A interdisciplinaridade da **Química Medicinal**, transita entre subáreas da **Química** e da **Biologia** e foi brilhantemente reconhecida por Arthur Kornberg, Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1959, quando afirmou em congresso da *American Association for the Advance of Science*, em 1987:

"We have the paradox of the two cultures, chemistry and biology, growing further apart even as they discover more common ground. For the chemists, the chemistry of biological systems is either too mundane or too complex (...)"

Através da aproximação destas duas grandes áreas do conhecimento, aparentemente distintas e distantes, as condições necessárias e essenciais à interação dos **químicos medicinais** e dos **farmacologistas** foram criadas, conduzindo à descoberta de novos fármacos, inovações terapêuticas autênticas e com padrões moleculares originais, atuando, em muitos casos, por mecanismos farmacológicos de ação inéditos.

2. O principal paradigma moderno da química medicinal: A descoberta do composto-protótipo

As estratégias modernas de planejamento racional ou desenho molecular de novos compostos-protótipo,⁵ candidatos a novos fármacos, se basearam, originalmente, na abordagem fisiológica, ilustrada na Figura 1. Nesta abordagem, o planejamento estrutural de nova micromolécula ou candidato a fármaco, está fundamentado na prévia definição do mecanismo de intervenção terapêutica pretendida que depende, por sua vez, do *alvo-*

terapêutico eleito. De fato, a eleição do *alvo-terapêutico* representa nesta abordagem a etapa crucial do processo de descoberta racional de novos fármacos.⁶ Estudos básicos são necessários para desvendar o mecanismo bioquímico completo da doença a ser tratada e a conseqüente escolha do melhor "alvo" para a intervenção terapêutica pretendida. Por sua vez, este "alvo" inspirará a estratégia da **Química Medicinal** mais adequada ao desenho estrutural dos novos padrões moleculares necessários ao eficiente reconhecimento molecular pelo *alvo-terapêutico* eleito (Figura 1).

Diversas estratégias da **Química Medicinal** podem ser empregadas no desenho molecular de novos candidatos a agentes terapêuticos, *i.e.* novos protótipos de fármacos. Além disso, estas estratégias são cruciais na etapa de modificação molecular necessária à sua otimização, diminuindo efeitos colaterais e aumentando sua potência, por exemplo. Dentre muitas se destacam o bioisosterismo,⁷ a simplificação molecular⁸ e a hibridação molecular.⁹ Quaisquer que sejam aquelas eleitas, em cada caso, a etapa-chave do intrincado processo de descoberta de novos compostos-protótipo, representa o principal paradigma da **Química Medicinal** moderna.

Neste ambiente interdisciplinar, a capacidade de coordenação e ordenação da equipe de pesquisa envolvida é fator determinante de sucesso, sendo, portanto, imprescindível estreita aproximação entre o **químico medicinal**, o **químico computacional** ou **bioinformático** e o **farmacólogo**; participantes privilegiados da principal tríade do processo de invenção de novos fármacos e aptos a manter frequente e dinâmica troca de informações. Todos os envolvidos necessitam, para o sucesso desta colaboração, ter uma compreensão ampla de cada linguagem específica. Só assim os resultados obtidos em bioensaios poderão subsidiar, com a agilidade necessária à inovação, as etapas subseqüentes de modificações moleculares que os químicos medicinais deverão realizar, otimizando estruturalmente e farmacologicamente, por fim, o novo composto-protótipo inventado.¹⁰

Atualmente, os novos fármacos, capazes de atuarem em qualquer alvo terapêutico, são descobertos/inventados por planejamento racional a partir da identificação e otimização de um composto-protótipo.

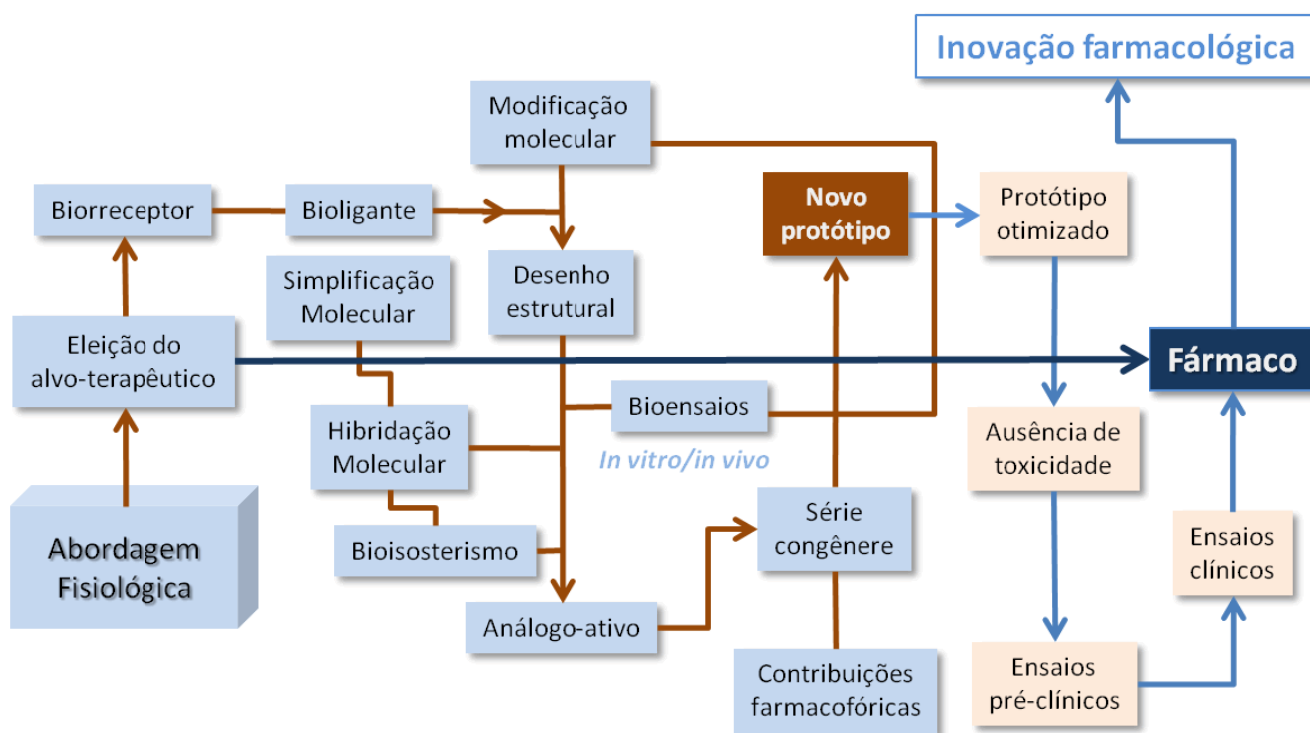


Figura 1. Etapas hierárquicas do processo de descoberta/invenção de novo composto-protótipo de fármacos pelo emprego da abordagem fisiológica³

A escolha da estratégia de planejamento molecular mais adequada a ser adotada para o desenho do novo candidato a protótipo, depende do nível de conhecimento da estrutura do alvo terapêutico eleito. Caso seja conhecida sua estrutura tridimensional e, principalmente, a do sítio de reconhecimento molecular envolvido, a busca por um ligante seletivo pode envolver diversas estratégias baseadas em sua estrutura, incluindo-se a avaliação de quimiotecas de compostos naturais¹¹ ou sintéticos, obtidos combinatoriamente ou não, construídas de maneira a assegurarem adequada diversidade estrutural com uso de filtros específicos que permitam anteciparem-se propriedades favoráveis quanto aos fatores farmacocinéticos.¹² Neste intuito, algumas técnicas recentes passaram a ser comumente empregadas. Uma delas é a composição de novos padrões estruturais a partir de fragmentos moleculares mais simples, de reconhecidas propriedades farmacodinâmicas, não raramente presentes como sub-estruturas de fármacos conhecidos ou de outros protótipos em desenvolvimento, denominadas, nestes casos, de “estruturas privilegiadas”.¹³

Hoje, o uso de bioensaios robotizados propicia a análise semanal de milhares de amostras contendo substâncias puras, previamente identificadas através de técnicas de ancoragem (*docking*) virtual, ou em misturas combinatorias. Nesta etapa, de bioensaios *in vitro* e logrando-se sucesso, um novo *hit* ou *ligante do* biorreceptor é identificado (futuro alvo terapêutico). Uma vez identificado este *ligante* ou *alvo*, a próxima etapa do processo é a elucidação da natureza da afinidade pelo biorreceptor através de ensaios que explicitem a atividade desejada, agonista/antagonista do biorreceptor. Comprovada a natureza da afinidade, a etapa seguinte será o emprego de bioensaios farmacológicos *in vivo*, visando-se, de um lado, validar o conceito terapêutico para o alvo eleito – *i.e.* as propriedades farmacodinâmicas (PD) - e, por outro, permitir avaliar as propriedades farmacocinéticas (PK) do ligante, indispensáveis para poder classificar a substância em estudo como um autêntico composto-protótipo.

Alternativamente, quando a estrutura do alvo terapêutico eleito não é conhecida, o planejamento molecular do novo protótipo pode ser conduzido a partir da estrutura química de seu substrato natural,

inspirando novos *análogos-ativos* (Figura 1), empregando-se as mesmas estratégias de modificação molecular já mencionadas. Ademais, várias técnicas de modelagem molecular podem ser utilizadas como ferramenta útil ao planejamento estrutural de novos protótipos. Por meio do emprego adequado destas técnicas, pode-se inferir nos índices de reconhecimento molecular relativos para novos ligantes, através da identificação de suas contribuições farmacofóricas e de sua diversidade conformacional.¹⁴ Por outro lado, pode-se ainda, construir modelos topográficos tridimensionais de sítios de reconhecimento molecular dos biorreceptores por emprego de técnicas de homologia, de forma a se prever, ao menos teoricamente, as propriedades farmacodinâmicas relativas em uma nova série congênere de substâncias desenhadas como candidatas a protótipo de inibidores enzimáticos seletivos, agonistas ou antagonistas de receptores, eleitos como alvos terapêuticos, bem como orientar o planejamento das modificações moleculares subsequentes, quando necessárias, para a otimização de suas propriedades farmacológicas.

Uma vez descoberto o novo composto-protótipo, sua série congênere deve ser avaliada de maneira a nortear sua otimização estrutural, visando potencializar sua eficácia (Figura 1). Esta é uma etapa obrigatória no processo e, de forma geral, os compostos-protótipo inventados são sempre estruturalmente mais simples que os fármacos que originam. Para que esta etapa seja levada a termo com sucesso, deve-se conhecer as distintas contribuições farmacofóricas de todas as sub-unidades estruturais ou possíveis *pontos farmacofóricos* do composto-protótipo original, de maneira a orientar as modificações moleculares a serem introduzidas.

Independente da estratégia de desenho molecular adotada para a descoberta planejada de novos compostos-protótipo inéditos e originais, a **Química Medicinal** tem que considerar, simultaneamente, todas as eventuais contribuições toxicofóricas das sub-unidades estruturais envolvidas na construção do padrão molecular inicial, bem como da série congênere, evitando-se a introdução de *grupos toxicofóricos*,

potenciais. Os ensaios de toxidez sub-aguda e aguda, envolvendo a determinação do índice terapêutico (IT), a investigação histológica dos principais órgãos (*e.g.* fígado, pulmão, rins, SNC e sangue), anteriores aos ensaios pré-clínicos, deve ser realizada com distintos membros da série congênere construída e, se possível, efetuada o mais precocemente possível nesta cadeia de inovação. Ao atingir este estágio do processo interativo da descoberta planejada de novos fármacos (Figura 1), têm-se uma *nova entidade molecular* (NEM ou em inglês, NME) que representa, na prática, etapa próxima ao futuro novo fármaco. Em função do enorme valor que se agregou ao composto-protótipo descoberto, é aconselhável que nesta etapa se organize o processo de busca racional de um *pipeline* eficiente, o que dependerá do mais amplo conhecimento das propriedades estruturais do protótipo descoberto, conforme ilustrado na Figura 2.

Entre todas as propriedades estruturais que se deva conhecer do composto-protótipo, de maneira a poder otimizá-lo a nível molecular, aquelas relacionadas à fase farmacocinética (PK, Figura 2) são relevantes de serem consideradas. O conhecimento do coeficiente de partição (Log P) e do pK_a (Figura 2) são propriedades estruturais úteis e relacionadas ao padrão de estabilidade e absorção que os compostos em estudo poderão apresentar nos diferentes compartimentos biológicos. A solubilidade (Figura 2) e a capacidade de biotransporte (Figura 2) através biomembranas celulares são fatores determinantes que poderão influenciar na definição de novas modificações moleculares a serem realizadas nas estruturas dos compostos-protótipo descobertos. A identificação de sítios funcionais metabolicamente vulneráveis, particularmente aqueles relacionados ao sistema microsomal do retículo endotelial hepático, dependentes do citocromo P450 (CYP450, Figura 2), onde predominam as reações de oxidação, relacionadas à bioformação de diversas substâncias endógenas envolvidas na fisiologia normal do organismo, devem ser levadas em conta, pois poderão antecipar o comportamento metabólico destes compostos-protótipo e mesmo anteciparem eventuais interações medicamentosas futuras.

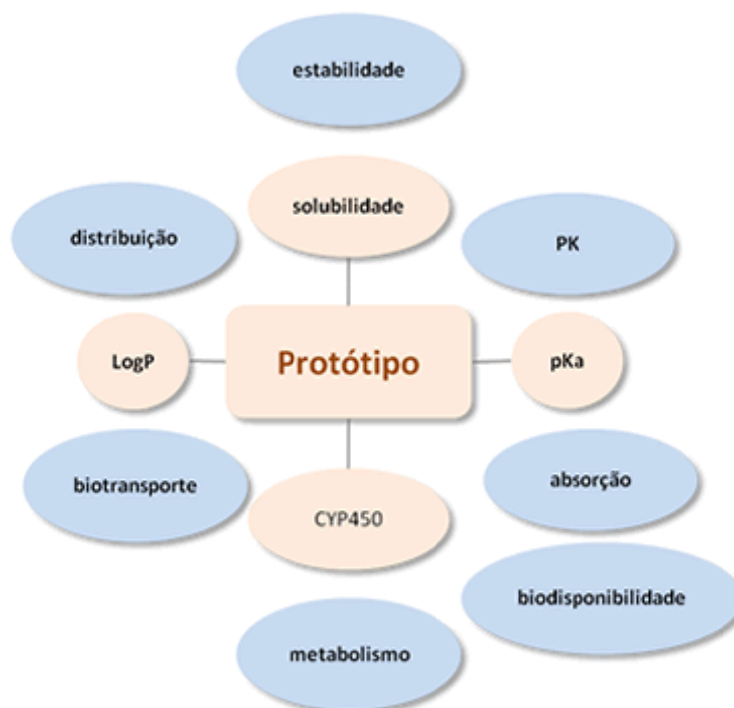


Figura 2. Propriedades estruturais essenciais ao novo composto-protótipo descoberto.

3. Novos compostos-protótipo descobertos no LASSBio

Em meados do segundo semestre de 1995, no então existente Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRJ, um grupo de docentes com formação específica distinta, atuando com interesses comuns relacionados à **Química Medicinal**, síntese orgânica e farmacologia, criaram o *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®)* com objetivo de realizar trabalhos de pesquisa visando a descoberta de novas substâncias bioativas, candidatos a protótipos de novos fármacos.

Os trabalhos iniciais lograram, já em 1999, na descoberta de importante protótipo cardioativo LASSBio-294,¹⁵ que foi a primeira patente obtida pelo LASSBio®, junto ao USPTO, em 2006. No ano seguinte, em 2000, foram descobertos as substâncias LASSBio-581,¹⁶ derivado neuroativo da classe *N*-feniltriazólico; LASSBio-596,¹⁷ composto

tiomorfolínico com potente perfil analgésico e o derivado *orto*-metilarilsulfonato LASSBio-693,¹⁸ com propriedades antitrombóticas. Em 2001, foram descobertos os derivados LASSBio-715,¹⁹ *N*-fenilpirazola com importante perfil anti-inflamatório não esteroidal, e LASSBio-753,²⁰ composto ftalimídico com potente propriedade analgésica. O protótipo anti-hipertensivo LASSBio-897,²¹ foi descoberto em 2003 e o derivado *N*-acil-hidrazônico LASSBio-1064²² foi descoberto em 2005 como importante protótipo antiparasitário com propriedades anti-*leishmania in vivo*. A Figura 3 ilustra, em termos cronológicos, estas descobertas.

A comparação estrutural dos protótipos descobertos no LASSBio® ilustrados na Figura 3, indica certas características comuns, como a presença da função *N*-acil-hidrazona e do bióforo benzodioxola. Este último é originário do safrol, importante alil-benzeno natural isolado do óleo de sassafrás (obtido da canela branca *Ocotea pretiosa*).

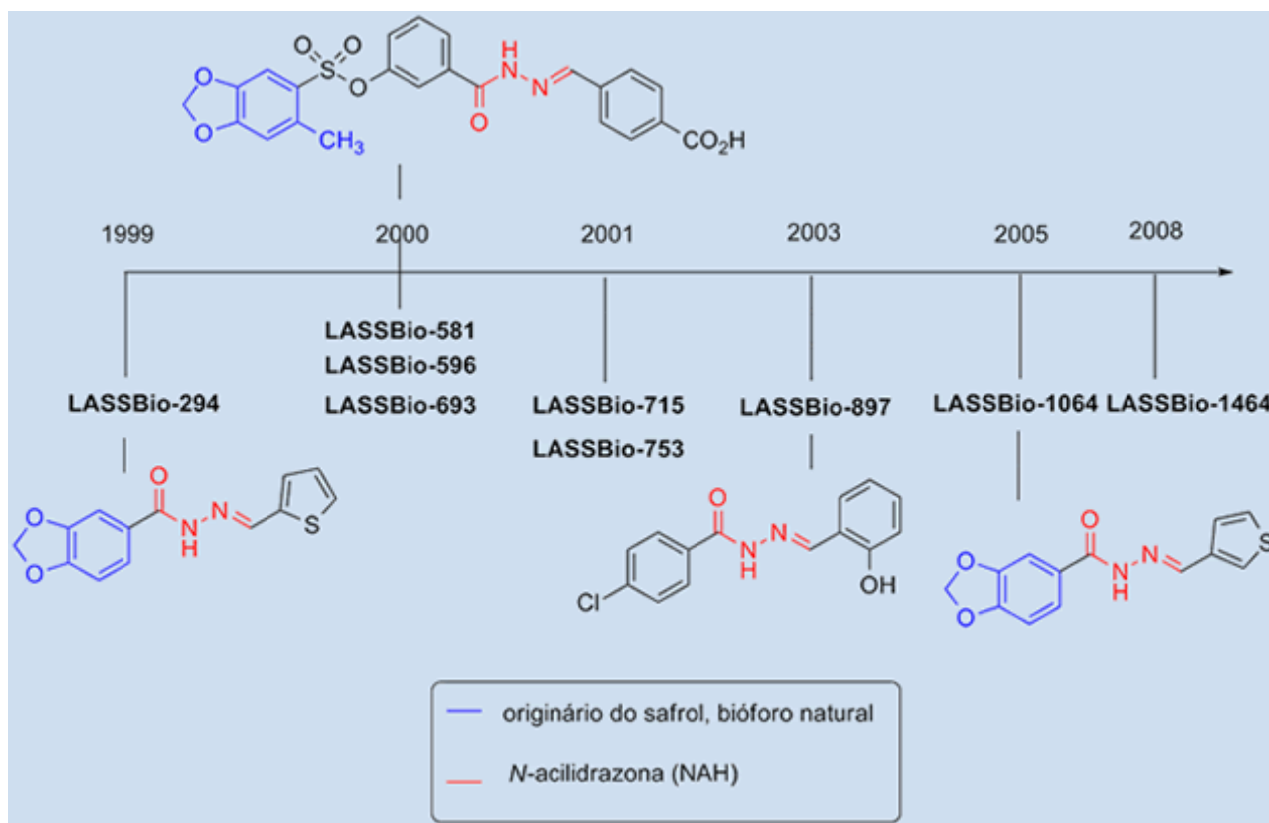


Figura 3. Cronografia da descoberta de novos compostos-protótipo no LASSBio®, UFRJ.

Em sua ainda curta trajetória o LASSBio® pôde lograr o depósito de mais de uma dúzia de pedidos de patentes nacionais com inúmeros PCT's (sistema de *Patent Cooperation Treaty*, corresponde a lei de patentes internacionais) reivindicados, todos tratando de novas descobertas de protótipos autênticos para novos fármacos com distintas propriedades farmacoterapêuticas, representando inovações efetivas. Além disso, o LASSBio® também logrou descobrir novas substâncias com mecanismos de ação originais, capazes de merecer o título de inovações terapêuticas. O autor coordena o Instituto do Milênio Inovação e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (IM-INOFAR, <http://farmacos.ufrj.br/im-inofar>) projeto estratégico para ordenar os esforços de pesquisa na inovação, radical e incremental, em fármacos e

medicamentos no País, inspirador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOFAR), recentemente aprovado pelo CNPq/MCT.

Em conclusão, o processo de descoberta de novos fármacos é complexo e obedece a rígida hierarquia de decisões com que o químico medicinal deve estar familiarizado. Não obstante, representa um desafio estimulante e desafiador, seja pelo seu caráter interdisciplinar - exigindo habilidades além de suas próprias especialidades; seja pelo seu significado estratégico na pesquisa e desenvolvimento de novos produtos economicamente importantes e que trarão benefícios ao homem auxiliando a cura de suas doenças.²³

Agradecimentos

O autor manifesta seus agradecimentos aos Colegas docentes do LASSBio® – Professora Ana Luisa Palhares de Miranda, Professor Carlos Alberto Manssour Fraga e Professora Lídia Moreira Lima –

pela profícua colaboração ao longo dos anos de existência do LASSBio®. Agradece à FAPERJ pela bolsa de “Cientista do Nosso Estado” e ao CNPq pela bolsa de produtividade em pesquisa nível 1-A e à Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde é Professor Titular, pelo ambiente propício à atividade

de pesquisa. Agradecemos à Editoria da *Revista Virtual de Química* pelo excelente trabalho e pelas valiosas sugestões que aprimoraram muitíssimo a forma final deste manuscrito.

Referências Bibliográficas

- ¹ Emil Fischer foi premiado com o Prêmio Nobel de Química em 1902, por seus trabalhos marcantes, entre outros, com carboidratos. [\[Link\]](#)
- ² Para uma discussão sobre o conceito centenário “chave-fechadura”, veja: Scwyzer, R. *Biopolymers* **1995**, *37*, 5-16. [\[PubMed\]](#)
- ³ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, 2ª edição, Editora Art Med Ltda, Porto Alegre, R.S., 2008.
- ⁴ Wermuth, C. G. ; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129. [\[Link\]](#)
- ⁵ A estratégia de descoberta do composto-protótipo está descrita em: Musser, J.H. em *The Practice of Medicinal Chemistry*, editado por C.G. Wermuth Ed., Academic Press, pp. 25-38, 1996.
- ⁶ É oportuno citar o Professor Wermuth que afirmou no prefácio de seu livro *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third edition, C.G. Wermuth Editor, Academic Press, 2008: “...medicinal chemist navigate between two tempting reefs. On one side they should avoid doing “NAAR”: non-applicable applied research, on the other side they may be attracted by “NFBR”: non-fundamental basic search”.
- ⁷ Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23. [\[PubMed\]](#)
- ⁸ Para exemplo da utilização desta estratégia no desenho de novos candidatos a protótipos de fármacos no LASSBio, veja: Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1172. [\[CrossRef\]](#)
- ⁹ Viegas Junior, C.; Danuello A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829. [\[PubMed\]](#)
- ¹⁰ Lombardino, J. G.; Lowe III, J. A. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹¹ Ortholand, J-Y.; Ganesan, A. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 271. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹² Siegel, M. G.; Vieth, M. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹³ Duarte, C. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹⁴ Para exemplos recentes do emprego desta metodologia de desenho molecular no LASSBio, veja: Kümmerle, A. E.; da Silva, G. M. S.; Sant’Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 5981. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁵ a) Barreiro, E. J.; Lima, L. M.; Silva, K. C. M.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Lima, P. C.; Leda, P. H. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#); b) Sudo, R. T., Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *134*, 603. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#); c) Gonzalez-Serratos, H.; Chang, R.; Pereira, E. F. R.; Castro, N. G.; Aracava, Y.; Melo, P. A.; Lima, P. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Albuquerque, E. X. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *299*, 558. [\[PubMed\]](#); d) Silva, C. L.; Noel, F.; Barreiro, E. J. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 293. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#); e) Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1172. [\[CrossRef\]](#); f) Zapata-Sudo, G.; Sudo, R. T.; Maronas, P. A.; Silva, G. L. M.; Moreira, O. R.; Aguiar, M. S.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *470*, 79. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#); g) Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁶ a) Barreiro, E. J.; Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Pereira, E. F. R.; Albuquerque, E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4807. [\[CrossRef\]](#); b) Tasso, L.; Neves, G.; Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Lima, V. L. E.; Rates, S. M. K.; Dallacosta, T. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *33*, 1127. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹⁷ Rocco, P. R.; Figueira, R. C.; Ferreira, H.; Cadete, R. A.; Leal, F. O. F.; Momesso, D. P.; Legora, A.; Barreiro, E. J.; Gonçalves-Moraes, V. L.; Zim, W. A. *8th World Congress of Intensive and Critical Care Medicine*, Melbourne, 2001.
- ¹⁸ Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. Depósito INPI Uso do Composto LASSBio-693 e congêneres, e composições farmacêuticas

Barreiro, E. J.

contendo os mesmos, no tratamento de doenças cardiovasculares e tromboembólicas, 2004.

- ¹⁹ Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R.; Veloso, M. P. Depósito INPI Novos compostos bispirazólicos funcionalizados, nova classe de agentes antiinflamatórios não esteróides sintéticos, 1999.
- ²⁰ Lima L. M.; Frattani, F. S.; Santos, J. L.; Castro, H. C.; Fraga, C. A. M.; Zingali, R. B.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Zapata-Sudo, G.; Sudo, R. T.; Silva, A. G.; Kummerle, A. E.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Depósito INPI Relaxantes musculares seletivos e composições farmacêuticas, 2004.
- ²² Lima, L.M.; Barreiro, E. J. resultados não publicados.
- ²³ Cumpre sugerir, para leituras complementares, consulta ao portal do Instituto do Milênio - Inovação e Desenvolvimento de Fármacos, IM-INOVAR (www.farmacia.ufrj.br/im-inofar) e do Instituto Virtual de Fármacos do Rio de Janeiro - FAPERJ (www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br) coordenados pelo autor.