

O Efeito da Metilação na Química Medicinal

por Amanda Silva de Miranda

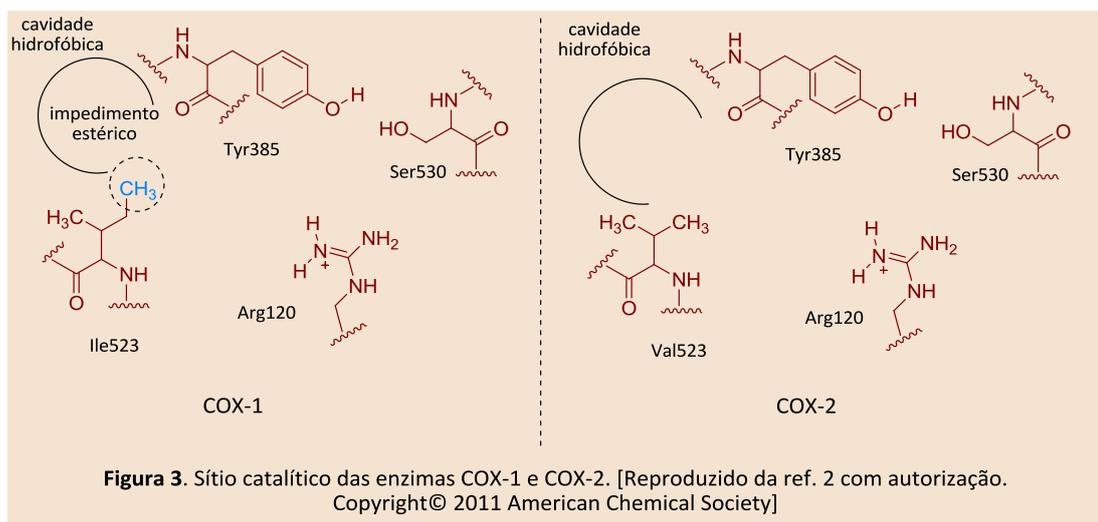
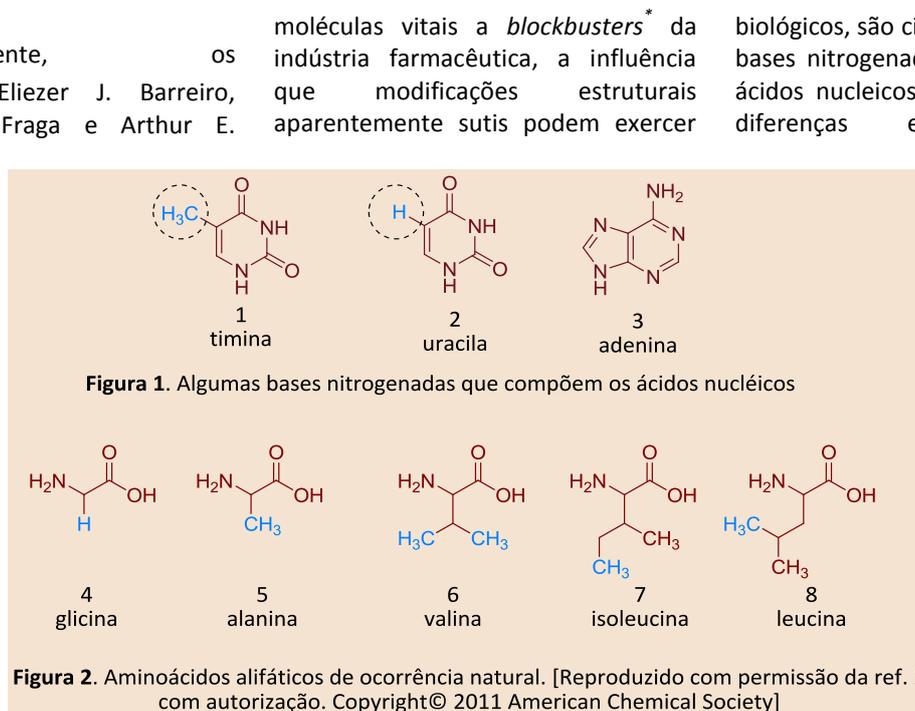
Data de publicação na Web: 19 de Julho de 2011

Recebido em 07 de Julho de 2011

Aceito para publicação 19 de Julho de 2011

DOI: [10.5935/1984-6835.20110028](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110028)

Recentemente, pesquisadores Eliezer J. Barreiro, Carlos A. M. Fraga e Arthur E. Kümmerle publicaram no *Chemical Reviews*, um prestigiado periódico na área de Química, cujo índice de impacto atual é de 33,033,¹ uma revisão intitulada *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*.² As alterações nada sutis nas propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de um composto bioativo, decorrentes de mudanças em suas propriedades estereoeletrônicas após a introdução, remoção ou mudança de posição de um “simples” grupo metila, fenômeno referido como “o efeito metila”, são o assunto desse trabalho. Ao longo de 32 páginas, os autores ilustram, através de exemplos que contemplam desde



moléculas vitais a *blockbusters** da indústria farmacêutica, a influência que modificações estruturais aparentemente sutis podem exercer

biológicos, são citados exemplos como bases nitrogenadas que compõem os ácidos nucleicos (Figura 1). Uma das diferenças entre o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) é a troca de timina (1) por uracila (2), duas bases pirimidínicas cuja única diferença estrutural consiste em um grupo metila ligado ao anel de pirimidina. A presença desse pequeno grupo influencia o padrão de interações entre a timina e a base purínica a adenina (3) na hélice do DNA, influenciando, em última instância, a conformação desse ácido nucleico, fator crucial em processos bioquímicos como replicação, transcrição e reconhecimento por nucleossomas.³ Os autores observam também que muitos aminoácidos naturais alifáticos (Figura 2), como glicina (4), alanina (5), valina (6), isoleucina (7) e leucina (8), diferem entre si somente pela homologação ou posição de um grupo metila, e

no perfil biológico de um composto e a importância do grupo metila como uma modificação estrutural útil no planejamento racional de fármacos.

A começar pela importância do “efeito metila” em sistemas

**Blockbusters* são fármacos que alcançaram grande sucesso comercial, tornando-se líderes de vendas e responsáveis por arrecadações anuais bilionárias pelas empresas detentoras de suas patentes.

As alterações nada sutis nas propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de um composto bioativo, decorrentes de mudanças em suas propriedades estereoeletrônicas após a introdução, remoção ou mudança de posição de um “simples” grupo metila, fenômeno referido como “o efeito metila”, são o assunto desse trabalho. Ao longo de 32 páginas, os autores ilustram, através de exemplos que contemplam desde

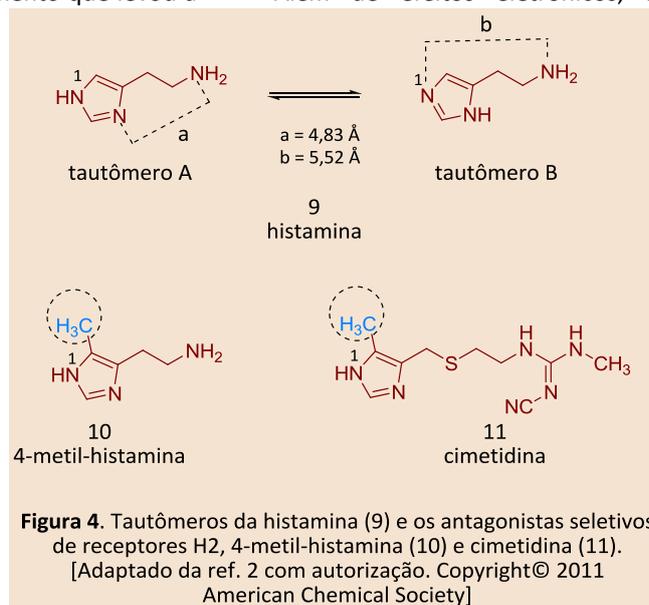
mostram como essas diferenças aparentemente sutis podem ser relevantes para propriedades de macromoléculas na qual figuram esses aminoácidos. O exemplo citado, de inquestionável relevância para a Química Medicinal, são as enzimas COX-1 e COX-2, isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), alvo molecular de anti-inflamatórios não esteroidais. A principal diferença entre os sítios ativos dessas enzimas consiste em um resíduo de aminoácido na posição 523, ocupada por um resíduo de isoleucina na COX-1 e por um resíduo de valina na COX-2 (Figura 3). Com uma cadeia lateral com um átomo de carbono a menos, a valina possui um volume menor, permitindo acesso a uma cavidade hidrofóbica no sítio catalítico da COX-2, condição que torna possível o planejamento de inibidores seletivos para essa isoforma.⁴

Pelo menos 15 páginas de *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry* são dedicadas à discussão sobre a importância do grupo metila

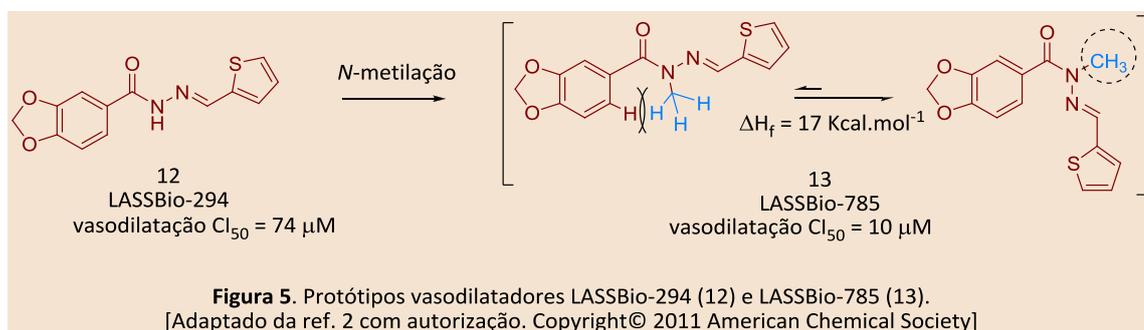
4), fármaco lançado em 1976 para tratamento e prevenção de úlceras gástricas. O planejamento que levou à descoberta desse fármaco baseou-se na estrutura da histamina (9), autacoide para o qual se conheciam, à época, dois receptores, H₁ e H₂, sendo o último responsável por seus efeitos no trato gastrointestinal. Objetivando-se obter um antagonista seletivo de receptores H₂, Robin Ganellin e colaboradores descobriram que a metilação do anel de imidazol da histamina (9), na posição *orto* à cadeia lateral, originava um composto (10, Figura 4) com grande seletividade para o receptor H₂.⁶ Esse fenômeno é

um lucro anual superior a 1 bilhão de dólares à indústria farmacêutica.⁷

Além de efeitos eletrônicos, a



importância de mudanças conformacionais induzidas pela metilação é contemplada em exemplos como os compostos LASSBio-294⁸ e LASSBio-785⁹ (12 e 13, Figura 5), desenvolvidos no Laboratório de Avaliação e Síntese de



como modificação estrutural empregada no planejamento estrutural de fármacos. Segundo os autores, o efeito metila não deve ser confundido com homologação - estratégia que consiste em estender uma cadeia alquílica através da introdução de um grupo metila - e tampouco se restringe a uma mera transformação de grupos funcionais. Os exemplos mostram que a introdução de um grupo metila em um composto bioativo pode alterar suas propriedades eletrônicas, conformacionais e físico-químicas, o que pode implicar mudanças significativas em suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, modificando radicalmente a potência, a duração e a natureza de seu efeito farmacológico. No trabalho conta-se a descoberta da cimetidina⁵ (11, Figura

229 explicado pelo fato de o reconhecimento molecular da histamina pelos seus diferentes subtipos de receptores está relacionado à distância entre o grupo amina protonado da cadeia lateral e o nitrogênio desprotonado do núcleo imidazólico, distância que por sua vez é diferente nas duas formas tautoméricas, A e B, desse autacoide (Figura 4). Na 4-metil-histamina (10), o efeito doador de elétrons do grupo metila leva a um aumento da densidade eletrônica em N-1, aumentando seu pK_b e assim favorecendo um dos tautômeros, o que confere seletividade a esse composto. Modificações adicionais na cadeia lateral levaram à descoberta da cimetidina (11), primeiro antagonista seletivo de receptores histamínicos H₂ e também primeiro fármaco a gerar

Substâncias Bioativas (LASSBio®), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O primeiro é um protótipo cardioativo com atividade vasodilatadora totalmente dependente do endotélio vascular, enquanto seu análogo *N*-metilado, LASSBio-785, é um vasodilatador sete vezes mais potente e provavelmente age por um mecanismo distinto de LASSBio-294, uma vez que sua atividade não depende do endotélio. Os autores explicam que LASSBio-294 apresenta, no estado sólido, uma conformação na qual o hidrogênio de amida encontra-se em uma orientação antiperiplanar em relação ao oxigênio da carbonila, ao passo que em LASSBio-785 a conformação predominante, em virtude do efeito estérico do grupo metila, é aquela na qual esse grupo orienta-se simperiplanar em relação ao oxigênio da carbonila¹⁰ (Figura 5). Essas diferenças conformacionais também

foram confirmadas em solução e respondem pelas diferenças entre as propriedades farmacológicas desses compostos *in vivo*.

Muitos outros exemplos do “efeito metila” em Química Medicinal, e sua explicação minuciosa em cada caso, podem ser encontrados em *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*, um trabalho que estimula o leitor a ir além das generalizações e a refletir como características estruturais pontuais ou modificações moleculares aparentemente sutis pode ser a chave para a compreensão do comportamento de um determinado composto ou obtenção de uma substância com as propriedades desejadas.

Referências bibliográficas

- 1 Disponível em: <http://pubs.acs.org/journal/chcreay>. Acesso em: 30 junho 2011.
- 2 Barreiro, E. J.; Kümmerle, A. E.; Fraga, C. A. M. *Chem. Rev.* **2011**, No Prelo. [CrossRef]
- 3 Umezawa, Y.; Nishio, O. *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 2183. [CrossRef] [PubMed]
- 4 FitzGerald, G. A. *Nature Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 879. [CrossRef] [PubMed]
- 5 Burland, W. L.; Duncan, W. A. M.; Hasselbo, T. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1975**, *2*, 481. [PubMed]
- 6 Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, M. *E. J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 905. [CrossRef] [PubMed]
- 7 Silverman, R. B.; *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2a. ed., Academic Press: Burlington, 2004.
- 8 Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1172. [CrossRef]
- 9 Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kümmerle, A. Q. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431. [CrossRef] [PubMed]
- 10 Kümmerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Leal, C. M.; da Silva, G. M.; Balliano, T. L.; Pereira, M. A.; de Simone, C. A.; Sudo, R. T.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4004. [CrossRef] [PubMed]

Entrevista com os autores do trabalho *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*

Amanda: Como surgiu a ideia de escrever o trabalho *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*?

E. J. Barreiro: A ideia foi amadurecendo a partir de observações relativas aos importantes efeitos conformacionais determinados por difração de raios-X que a mera introdução de um grupamento metila em uma sub-unidade estrutural amídica provocava. Além disso, havíamos observado no laboratório, por ocasião de diversos projetos de pesquisa que visavam a preparação de novos compostos, principalmente da classe das *N*-acilidrazonas, com anéis benzênicos di- ou tri-substituídos, que a presença de um grupamento metila com orientação *orto* à cadeia funcionalizada provocava mudanças conformacionais acentuadas, detectáveis por RMN de hidrogênio, por exemplo. Nesta época, chegava o momento de apresentar um seminário no programa do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®-UFRJ) por ocasião do início do semestre de 2009 e organizei-o com o título "Os sutis efeitos da estrutura química na atividade", enfatizando o papel da metila. Imediatamente após, o então doutorando pelo Programa de Química da UFRJ, Arthur Kümmerle, co-autor do trabalho, precisava definir o tema de sua "Introdução" ao que lhe sugeri completar o efeito da metila na atividade. Assim foi feito e após a sessão de defesa de sua Tese, com aprovação, o capítulo introdutório foi elogiado pela Banca Examinadora, o que nos motivou a dar uma versão publicável, contando sempre com a participação do prof. Fraga (LASSBio®-UFRJ), co-orientador de Arthur e co-autor do trabalho. Depois de diversas lidas e relidas preparamos uma proposta preliminar de tema para a editoria do *Chemical Reviews*, que se manifestou positivamente a apreciar uma versão completa do manuscrito, submetida em fevereiro do corrente e rapidamente aceita para publicação.

Amanda: Que conselhos o senhor daria aos jovens pesquisadores na área de Química Medicinal?

E. J. Barreiro: Diria aos jovens pesquisadores em Química Medicinal que não subestime os aspectos **Químicos** da disciplina. Antes de mais nada, os químicos medicinais devem saber muita Química, principalmente Orgânica, mas não somente. É importante manter os olhos bem abertos às possíveis tentações da "superficialidade" que a interdisciplinaridade pode provocar, e não se deixar levar por ela, sob nenhuma hipótese. Considero que a Química Medicinal vem se consolidando cada dia mais no cenário científico nacional, representando uma opção efetiva de atuação profissional de repercussão. O mais importante é fazermos aquilo que gostamos, pois assim o faremos bem feito, sempre.

Amanda: A que o senhor atribui o êxito do trabalho *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry* e sua publicação no prestigiado periódico *Chemical Reviews*?

A. E. Kümmerle: Eu acredito que pode-se atribuir à criatividade do tema. O uso da metila na Química Medicinal não é uma estratégia inédita, muito pelo contrário. Mas se ao mesmo tempo diversos grupos de pesquisa pelo mundo lançavam mão deste grupo químico em seus planejamentos, poucos pesquisadores, como Camille Wermuth, chegaram a abordar o assunto em seus trabalhos. Foi então que o Professor Eliezer, durante minha Tese de Doutorado lançou o desafio (ele adora) de começar a escrever sobre o grupo metila. Inicialmente parecia algo um pouco abstrato, mas conforme os levantamentos bibliográficos se aprofundavam, víamos que tínhamos um bom trabalho em mãos. Após a defesa de Tese, discutimos sobre qual revista publicar a revisão e eu brinquei com o Eliezer dizendo que poderíamos publicar no *Chemical Reviews*. Brincadeira ou não, ele aceitou a proposta e depois de muito trabalho e, como eu disse, criatividade na forma de abordar o tema que todos conheciam, mas poucos chegavam a abordar a importância, conseguimos a publicação.

Amanda: Quais as dificuldades enfrentadas por jovens pesquisadores na área de Química Medicinal?

A. E. Kümmerle: Posso dizer com relação à área acadêmica, onde me incluo, que não são poucas. Primeiro você se vê obrigado a "mostrar serviço". Depois de anos de Pós-Graduação, passa-se a conhecer o outro lado, que inclui projetos (afinal precisamos de recursos para trabalhar), alunos, aulas, trabalho de bancada, coleta CAPES, relatórios... Quando você é novo e não está diretamente inserido dentro de um grupo de pesquisa renomado, ou seja, quando não há uma massa crítica por trás de você para auxiliá-lo, é preciso muito esforço e também da ajuda dos professores "vizinhos" para dar sequência a seus trabalhos. No final das contas, quando se passa para o outro lado, você está tentando um espaço entre pessoas com currículo, muitas vezes, bem melhor do que o seu. É preciso, como diz o professor Eliezer, fazer tudo muito bem feito, sempre, para que você comece a ser reconhecido e tenha sua própria linha e grupo de pesquisas.

Amanda: Que impacto o senhor espera para o trabalho *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry* na comunidade científica e na indústria?

C. A. M. Fraga: Nosso trabalho descreve através de diferentes exemplos de fármacos, protótipos e ligantes, como a singela introdução de um grupo metila, que representa um incremento de apenas 15 Da no peso molecular, pode promover profundas modificações no perfil farmacológico *in vitro* e *in vivo* destas substâncias. De fato, é possível racionalizar os efeitos deste grupo funcional através da observação de como suas propriedades estereoeletrônicas na estrutura de diferentes compostos bioativos podem influenciar seu perfil farmacodinâmico e/ou farmacocinético. Por esta razão, esperamos que nossa contribuição auxilie os químicos medicinais e aqueles profissionais que trabalham na interface do processo de desenvolvimento de novos fármacos a compreender e eventualmente explorar os sutis efeitos da introdução de diferentes grupos funcionais na estrutura de candidatos a fármacos como ferramenta para otimizar suas propriedades farmacoterapêuticas.

Amanda: Na sua opinião, qual o maior desafio para os químicos medicinais no Brasil hoje?

C. A. M. Fraga: O grande déficit que nosso país tem na formação de recursos humanos qualificados na área da Química Medicinal vem aos poucos sendo reduzido com a consolidação de diferentes grupos de pesquisa produtivos e crescente nucleação de novos grupos em diferentes estados e regiões brasileiras. Associados a isto, vimos que a ampliação dos investimentos em C&T pelas agências de fomento federais e estaduais vem sendo gradativamente acompanhado pelo aumento da qualidade dos trabalhos científicos publicados. Entretanto, o grande desafio para os químicos medicinais brasileiros e todos aqueles que trabalham transversalmente associados ao processo de desenvolvimento de novos fármacos, consiste em agregar as diferentes expertises para trabalhar de forma coordenada tentando vencer, em prazos exíguos, as etapas da cadeia de inovação necessárias para tornar protótipos bioativos reais candidatos a fármacos verde-amarelos e adicionalmente catalisar ações de aproximação com o setor produtivo.

The Methylation Effect in Medicinal Chemistry

Abstract: An overview on the paper *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*, published by *Chemical Reviews* and written by Brazilian researchers Eliezer J. Barreiro, Arthur E. Kümmerle and Carlos A. M. Fraga. In this overview, some examples of methyl effect, discussed in the original paper, are mentioned and a short biography of the authors followed by a brief interview, is included.

Keywords: methyl group; medicinal chemistry; drug design.

Resumo: Resenha sobre o artigo *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*, publicado no periódico *Chemical Reviews* e de autoria dos pesquisadores brasileiros Eliezer J. Barreiro, Arthur E. Kümmerle e Carlos A. M. Fraga. Nesta resenha citam-se alguns exemplos do "efeito metila", abordados no artigo original, e inclui-se uma pequena biografia dos autores, seguida de uma breve entrevista.

palavras-chave: grupo metila; química medicinal; planejamento de fármacos.



a.s.miranda@hotmail.com

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Amanda Silva de Miranda é graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e mestre em Química pelo Instituto de Química da UFRJ. Durante seu mestrado desenvolveu projeto na área de Química Medicinal, no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), sob orientação dos professores Eliezer J. Barreiro e Lídia M. Lima.

Resumo da biografia dos autores de *The Methylation Effect in Medicinal Chemistry*



Eliezer J. Barreiro nasceu no Rio de Janeiro, em maio de 1947. Formou-se como farmacêutico em 1971, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pós-graduou-se como Mestre em Ciências (Química de Produtos Naturais pelo Centro de Pesquisas de Produtos Naturais, atual Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais) na mesma universidade, em 1973. Concluiu o doutorado (Docteur-Ès-Sciences d'État), em Química Medicinal na Universidade Científica e Médica de Grenoble, França, em 1978, sob a orientação de Pierre Crabbé. É Professor Titular da UFRJ desde 1986. Publicou mais de 250 artigos científicos em periódicos indexados e é autor de vários capítulos de livros. É autor do livro *Química Medicinal: as razões moleculares da ação dos fármacos*, em sua 2ª edição, publicado em fevereiro de 2008, pela editora Artmed, Porto Alegre, RS e é o inspirador do livro *Práticas de Química Farmacêutica y Medicinal*, CYTED, setembro de 2002. Possui 15 pedidos de patentes depositados no INPI (BR) e uma patente concedida pelo United States Patent and Trademark Office, número 7.091.238 de 15 de agosto de 2006, intitulada *Thienylhydrazon with digitalis-like properties (positive inotropic effects)*, tratando de composto-protótipo candidato a novo fármaco cardioativo (LASSBio-294). Orientou/co-orientou ca. 78

dissertações de mestrado e teses de doutorado, além de vários trabalhos de Iniciação Científica nas áreas de Química Medicinal, Química Farmacêutica, Química de Produtos Naturais, Química Orgânica e Síntese Orgânica. Foi o idealizador da Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal, que chegou a sua 17ª edição, em 2011. Recebeu vários prêmios científicos, destacando-se a Grã-cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico da Presidência da República do Brasil (2010); foi agraciado com a Comenda do Mérito Farmacêutico do Estado de Pernambuco (CRF-PE) em 2010; Prêmio 30 Anos da FAPERJ como Cientista da área de Ciências Exatas (2010); Prêmio sênior BrazMedChem pela contribuição à Química Medicinal, Divisão de Química Medicinal da SBQ, maio de 2008; Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico da Presidência da República do Brasil (2004); Prêmio Rheinboldt-Hauptmann concedido pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo, SP (27/11/2002). É Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências desde 2001 e pesquisador 1A do CNPq, além de coordenador científico do LASSBio®-UFRJ e do INCT-INOFAR. [Link para CV Lattes](#)



Arthur Eugen Kümmerle nasceu no Rio de Janeiro, Brasil, em 1979. Graduou-se em Farmácia (2003), concluiu seu Mestrado em Química Orgânica (2005), e seu Doutorado em Química (2009) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ-Brasil), com período sanduíche de 10 meses pela Universidade de Estrasburgo (França), tendo estudado os efeitos do grupo metila sobre as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias de uma biblioteca de *N*-acilidrazonas sob a orientação do prof. Eliezer J. Barreiro e do prof. Carlos A. M. Fraga. Em 2009, foi professor substituto de Tecnologia Químico Farmacêutica na mesma universidade (UFRJ), e desde 2010 é professor de Química Orgânica e Química Medicinal na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Seus interesses de pesquisa centram-se na química de heterociclos e uso da energia de micro-ondas no âmbito da Química Medicinal, objetivando a compostos bioativos para o tratamento de doenças inflamatórias, cardiovasculares, tropicais e degenerativas. [Link para CV Lattes](#)



Carlos Alberto Manssour Fraga é farmacêutico formado pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) em 1988, Mestre (1991) e Doutor (1994) em Química orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ. Atualmente é Professor Associado da Faculdade de Farmácia da UFRJ, onde desde 1992 atua como docente. Orientador do quadro permanente dos Programas de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da UFRJ e de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ, por onde já orientou mais de 40 teses e dissertações na área da Química Medicinal. Pesquisador 1C do CNPq desde março de 2004 e Cientista do Nosso Estado da FAPERJ, contribuiu como autor/inventor de mais de 140 artigos científicos em periódicos internacionais indexados e 15 patentes nacionais e internacionais na área de fármacos. Desenvolve suas atividades de pesquisa no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) da UFRJ, atuando nas áreas de Química Farmacêutica Medicinal, Síntese e Tecnologia

Químico-Farmacêutica de protótipos bioativos candidatos a fármacos. [Link para CV lattes](#)