



m



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – www.farmacia.ufrj.br/lassbio

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos



VI ENFARP - 2008

Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP-RP

27 de outubro de 2008



Eliezer J. Barreiro

Professor Titular




Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

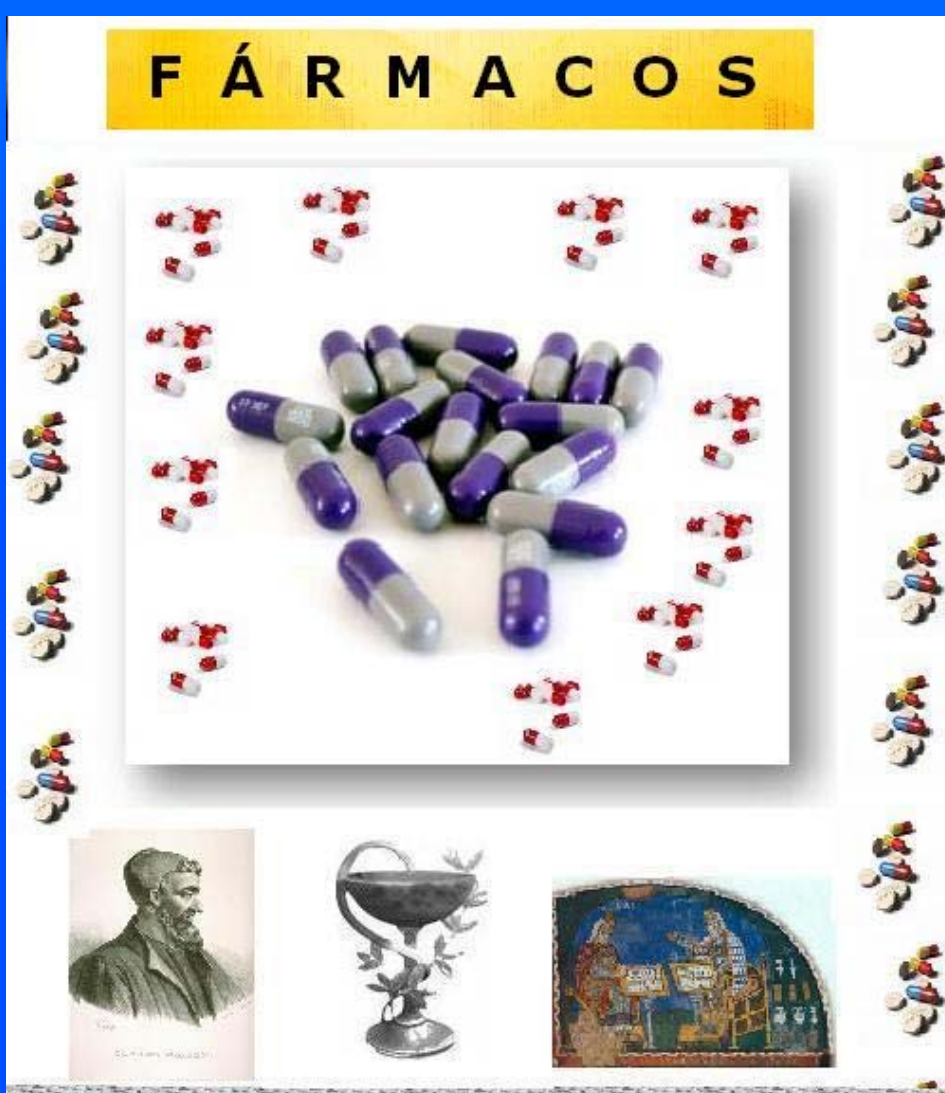
S
u
m
á
r
i
o

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... *dos fármacos e dos prêmios Nobéis* .
5. O **paradigma** do **composto-protótipo**: **Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...**
6. Os **alvos-moleculares** dos fármacos...
7. ...**sua** quimiodiversidade & !
8. **As Big-pharmas & crise de criatividade !**
9. **Breves exemplos de casa: Novos protótipos !**





Fármacos & soberania!



Fármacos & soberania!

Fármacos são imprescindíveis à atenção farmacêutica de nossa população, por corrigirem, preservarem, manterem e promoverem a Saúde!



O que é o fármaco ?

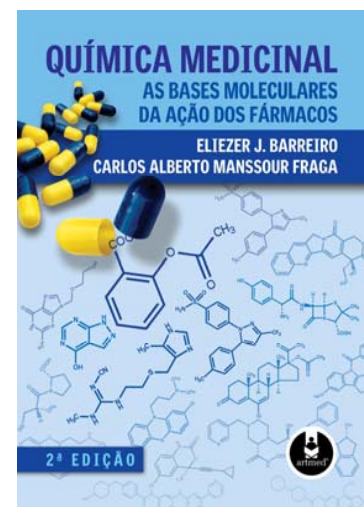
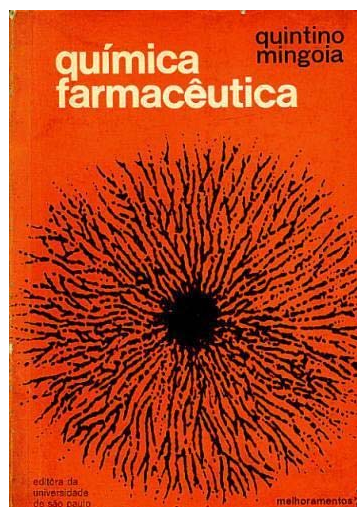
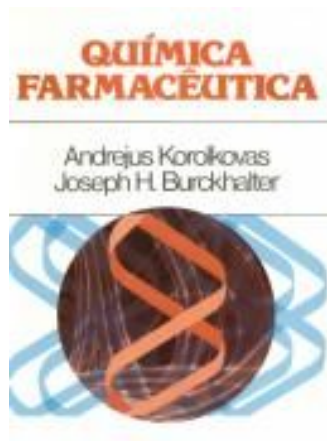
- **Fármaco...**

- É uma substância orgânica (> 99%) com propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar o estado de Saúde;
- Tem elevada eficácia para o alvo terapêutico (PD);
- Não tóxico;
- Potente *in vivo* com boa biodisponibilidade: ativo em doses baixas, usado por oral em dose-única ao dia;
- Bem absorvido e estável metabolicamente (PK):
 - Propriedades físico-químicas críticas para a atividade do fármaco por via oral: solubilidade, boa partição passiva membrana/água, peso molecular, ligações-H;
- Proteção intelectual (*i.e.* patenteável = conteúdo inventivo);
- Acessível sinteticamente em custos aceitáveis (*scale-up*);
- Tem aplicação médica segura & inovadora (?);

- ... as propriedades moleculares dos fármacos são objeto do estudo da **Química Medicinal**



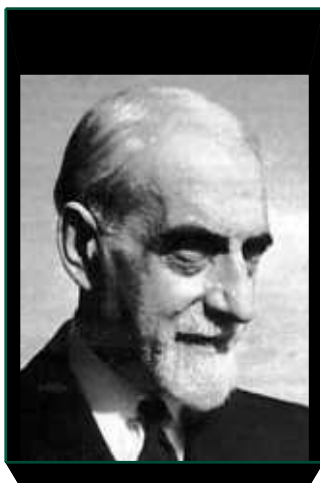
Química Medicinal



O que é ?

Prá que serve ?

Química Farmacêutica



Prof. Ernest Fourneau

(1872-1949)

Institute Pasteur

Laboratoire de Chimie Therapeutique (1911)

Paris, França



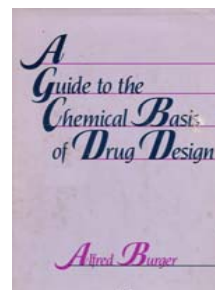
Química Farmacêutica

Prof. Alfred Burger

(1904-2000)

University of Virginia

EUA



Prof. Alfred Burger (1905-2000)



Química Medicinal

Subcommittees (VII CHEMISTRY AND HUMAN HEALTH)

Subcommittee on Medicinal Chemistry and Drug Development

Química Medicinal é a disciplina que estuda os aspectos relacionados ao planejamento, desenho de moléculas de interesse terapêutico, *i.e.* fármacos. Trata da descoberta e da otimização das propriedades biológicas dos novos compostos-protótipos, estudando os fatores estruturais relativos ao seu modo de ação, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade, incluindo a relação entre a estrutura química e a atividade (SAR, QSAR, SAfiR, STR), sendo uma disciplina de importância vital à indústria.



Chairman: Prof. P. W. Erhardt
Secretary: Prof. C. R. Ganellin

Meeting of the SC in Rio de Janeiro, Feb.13, 2005:

standing, from the left: Jörg Senn-Bilfinger, John Proudfoot, Janos Fischer, Mukund Chorghade, Eliezer J. Barreiro, Antonio Monge and Eli Breuer; *sitting:* Paul W. Erhardt and Robin Ganellin

C. G. Wermuth *et al.*, *Pure Appl. Chem.* 1998, 70, 1129 &
Ann. Rep. Med. Chem. 1998, 33, 385
C. R. Ganellin *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 163
Monge *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1121

QUÍMICA MEDICINAL MODERNA: DESAFIOS E CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA

Lídia M. Lima[#]

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

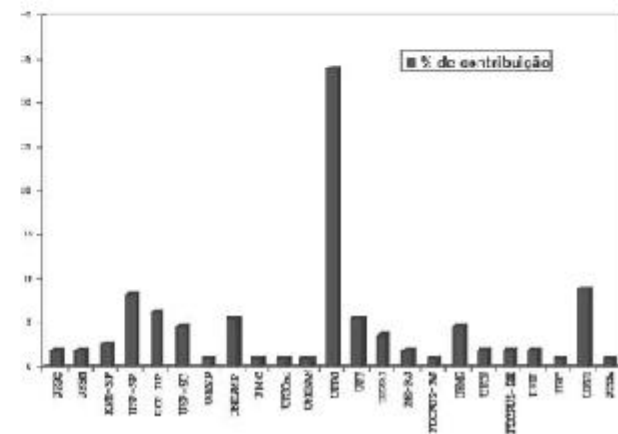
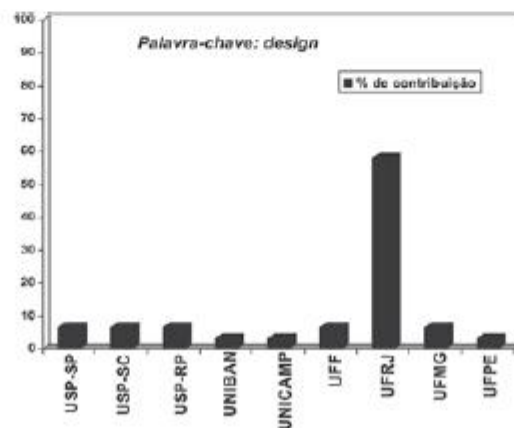
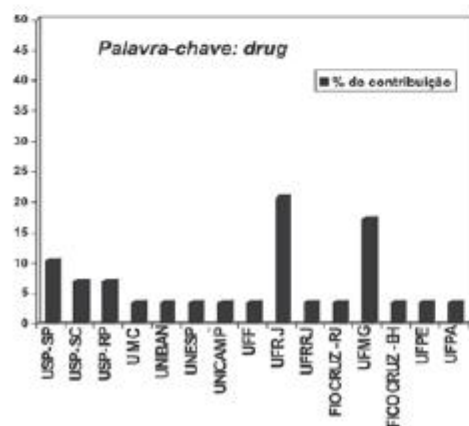


MODERN MEDICINAL CHEMISTRY: CHALLENGES AND BRAZILIAN CONTRIBUTION. The main aspects of the modern Medicinal Chemistry, among the classic and industrial paradigms, used in the drug discovery process will be treated. The contribution of the Brazilian science in the knowledge generation in Medicinal Chemistry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

Keywords: medicinal chemistry; prototype; pharmaceutical industry.

Status da Química Medicinal Brasileira

Na perspectiva de traçar o estado da arte da Química Medicinal no Brasil foi realizada uma busca sistemática, no banco de dados do portal Web of Science[®] 7.10 (<http://portal.isiknowledge.com>), por palavras-chave eleitas de acordo com sua abrangência e adequação aos princípios, objetivos e definições da Química Medicinal, nos últimos 47 anos.

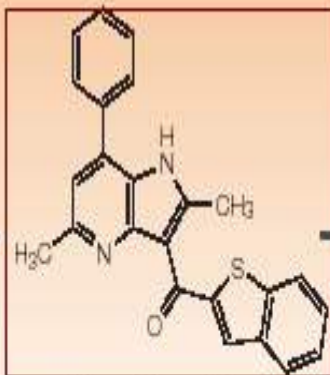




Preclinical studies processo da descoberta é complexo...

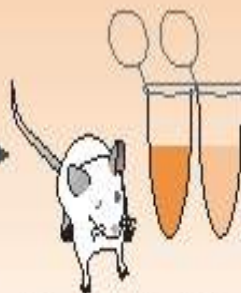


Research team formed and objectives set

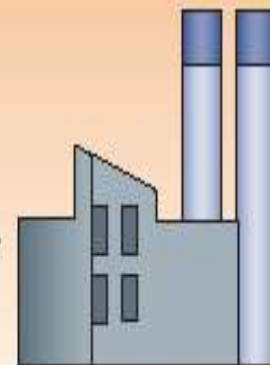


Química Medicinal

Lead compound
Composto-protótipo



Chemicals tested for efficacy and safety in test tubes and animals. Results used to choose drug candidate.



Formulation, stability scale-up synthesis, chronic safety in animals



Company files Investigational New Drug (IND) application with FDA

Clinical studies

Química Medicinal
Química Farmacêutica



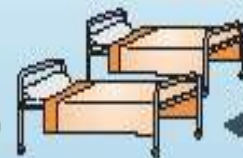
Drug is approved for marketing

ANVISA
ANVISA
FDA

FDA reviews NDA



Company files New Drug Application (NDA)



Phase III: large clinical trials in many patients



Phase II: studies in patients (efficacy)



Phase I: studies in healthy humans (toleration)

Adaptado de Joseph Lombardino

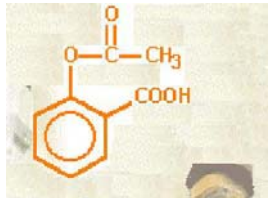


JA Lombardino & JA Lowe III, Nature Rev. Drug Disc. 2004, 3, 853

eliezer © 2008



Cronologia da descoberta de fármacos



AAS *	1889
barbitúricos	1923
cloroquina	1934
sulfonamidas	1935
penicilina	1942
nitrofurano	1952
progesterona	1953
talidomida	1954
haloperidol	1958
clordiazepóxido	1959
indometacina	1963
propranolol	1964
salbutamol	1968
oxamniquina	1970
piroxicam	1972
cimetidina	1975
atenolol	1976
captopril	1977
tamoxifeno	1978
praziquantel	1979
omeprazola aciclovir ranitidina	1981
clopidogrel misoprostol	1985
ciprofloxacina fluoxetina	1986
zidovudina lovastatina	1987
cetirizina, enalapril	1988

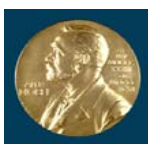


1989	→	ozagrel mifepristona
1990	→	salmeterol , amlodipina
1991	→	alpidem, paroxetina
1992	→	paclitaxel
1993	→	tacrina, fanciclovir
1994	→	irinotecan, pimobendano
1995	→	indinavir, losartano, ritonavir
1996	→	docetaxel, atorvastatina
1996	→	zileuton, olanzapina
1997	→	zafirlukast, montelukast
1998	→	infliximabe sildenafil efavirenz
1999	→	celecoxibe orlistate oseltamivir
2000	→	galantamina
2000	→	rofecoxibe
2001	→	imatinibe rosiglitazona
2002	→	voriconazola, etoricoxibe
2003	→	gefitinibe, aripiprazola
2004	→	rosuvastatina, rofecoxibe
2005	→	pregabalina, Caduet^R
2006	→	risperidona, erlotinibe
2007	→	ambrisentam
2008	→	etravirina
2008	→	maraviroc *



Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis.
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & \$!
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !

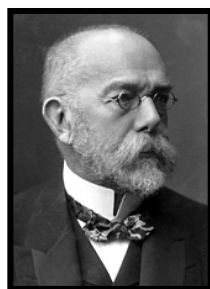


“for their discoveries of important principles for drug treatment”

<http://nobelprize.org>



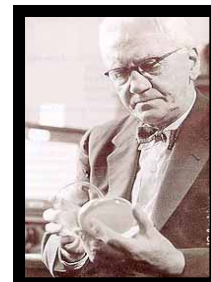
1902– EH Fisher



1905–R Koch



1908- P Ehrlich



1945– A Fleming



EB Chain



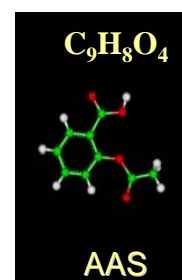
HW Florey



1982 –SB Bergström



JR Vane

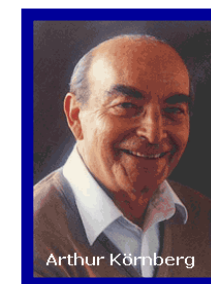


Inter-alia:
AAS
Prostaglandinas
Misoprostol

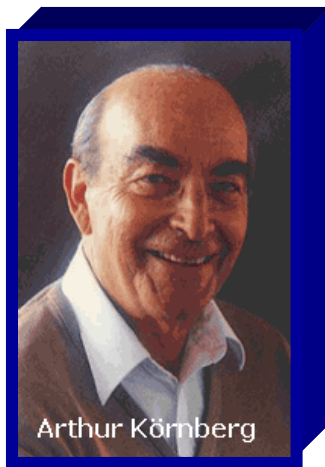
Inter-alia:
Propranolol
Cimetidina
Aciclovir



1988 - J.W. Black G.B. Elion G.H. Hitchings



1959- A.Körnberg

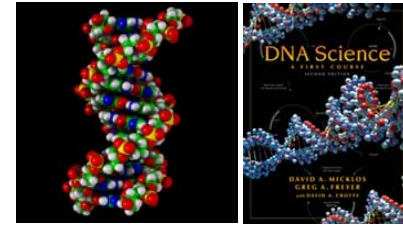


Arthur Kornberg

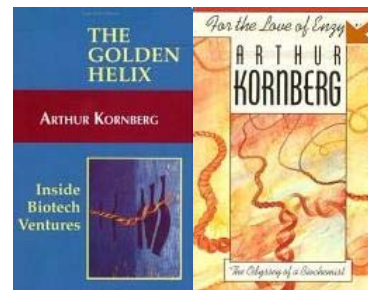


Nobel Prize, 1959

“for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of RNA and DNA”



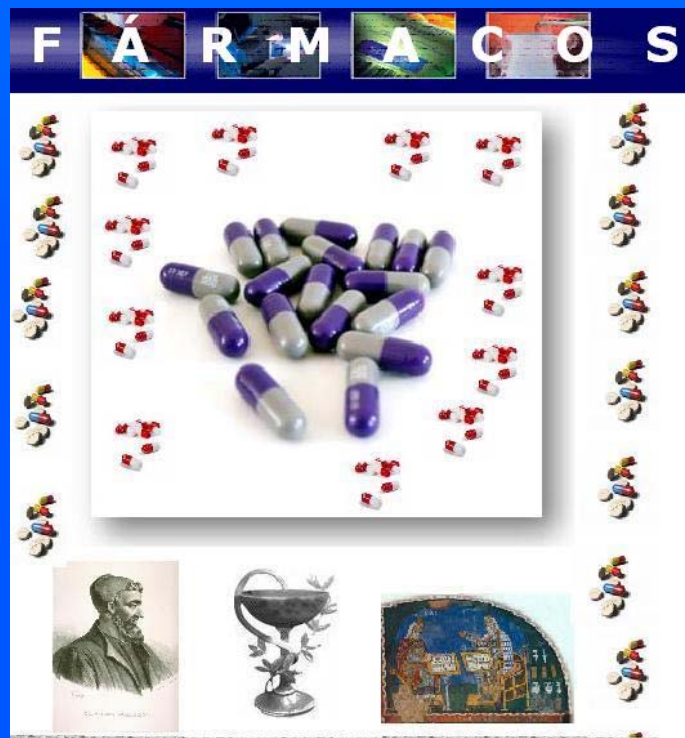
*“We have the paradox of the two cultures,
chemistry and biology,
growing further apart even as they
discover more common ground. For the chemists,
the chemistry of biological systems is either too
mundane or too complex...”*



Arthur Kornberg
Annual Meeting of AAAS, 1987

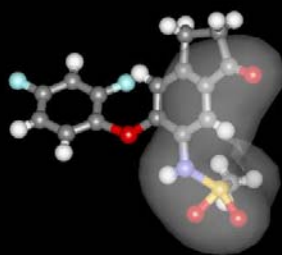


Fármacos & farmacêuticos!



A complexidade do processo de descoberta/
Invenção = inovação radical ou incremental,
desenvolvimento, produção, promoção do
uso seguro (racional), garantia de acesso
dos/aos medicamentos exige **formação**
científica multidisciplinar!

Atualmente, os **novos**
fármacos, capazes de
atuarem em **qualquer**
alvo-terapêutico, são
descobertos/inventados
 por **planejamento**
(racional).



Química Medicinal

Química Farmacêutica

Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis.
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & \$!
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !

Physiologic approach
A abordagem fisiológica
Química Medicinal

med chem
Química Farmacêutica



O paradigma do **Composto-protótipo**

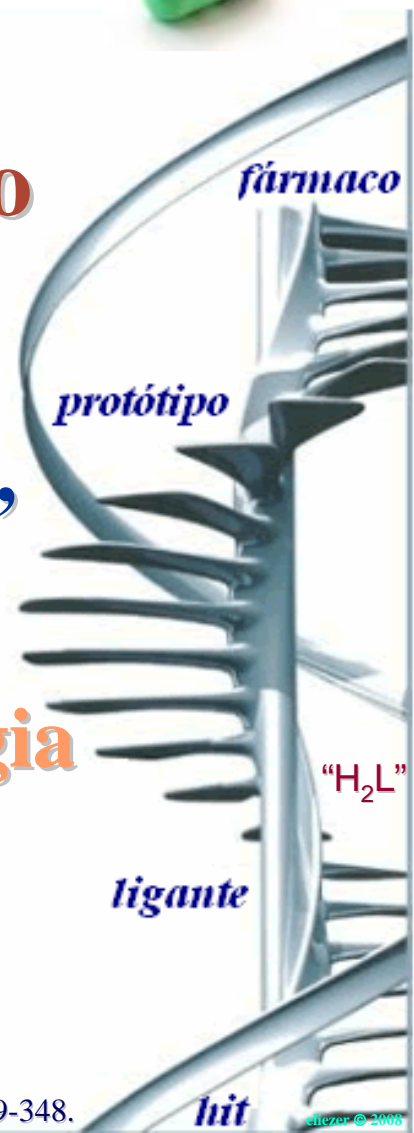


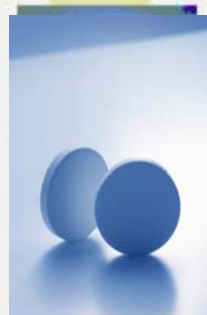
Composto-protótipo

Principal paradigma da Química Medicinal atual

“ O composto-protótipo é o primeiro derivado puro, identificado em uma série congênere de novas substâncias, bioensaiadas em modelos animais padronizados, relacionados à patologia a ser tratada ”

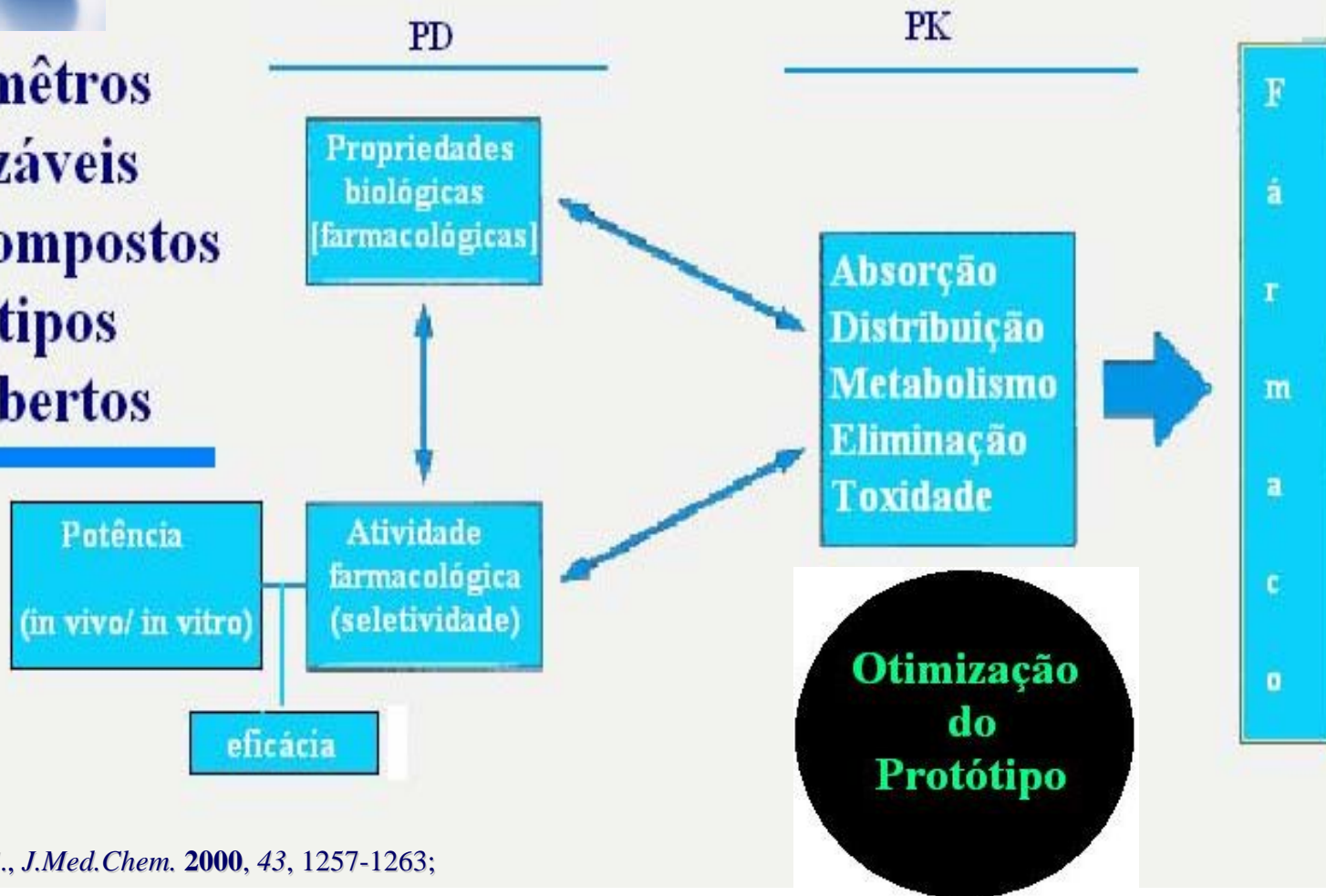
Otimização
do
Protótipo





A etapa de otimização do protótipo

**Paramêtros
otimizáveis
nos compostos
protótipos
descobertos**



Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

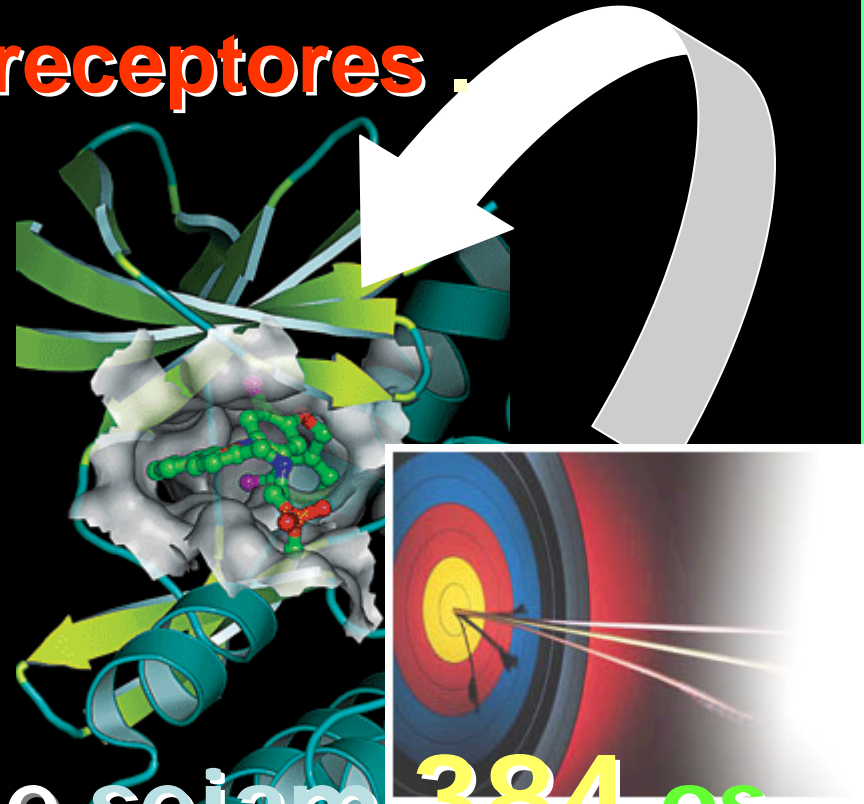
1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis.
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & \$!
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !



Os fármacos atuam em alvos terapêuticos...

Química Medicinal Química Farmacêutica

... os biorreceptores .



Estima-se que hoje sejam **384** os
biorreceptores envolvidos na
resposta terapêutica de todos os
fármacos.



A maioria dos biorreceptores dos fármacos são enzimas ...

...e mais proteínas !

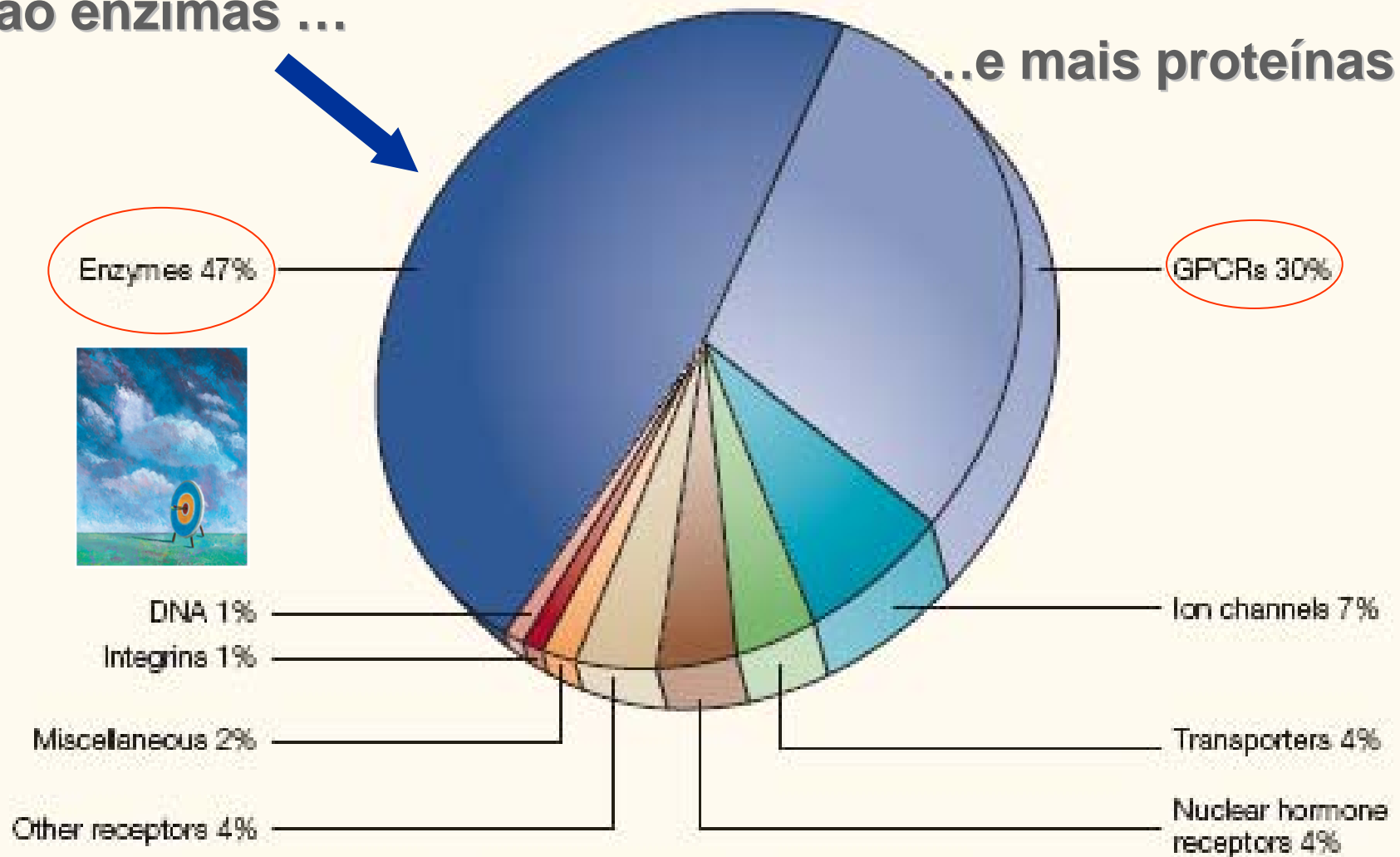
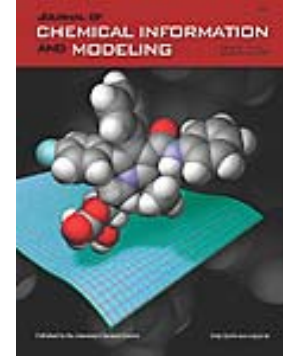


Figure 4 | Marketed small-molecule drug targets by biochemical class.
GPCR, G-protein-coupled receptor.




Química Computacional

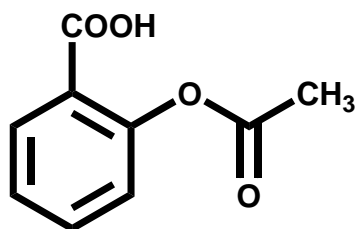


Complementaridade molecular
Farmacóforo (grupos & pontos)
Reconhecimento molecular

Modelagem & Dinâmica
Molecular
QSAR(3D) CoMFA

Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis .
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & !
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !



Ácido acetilsalicílico

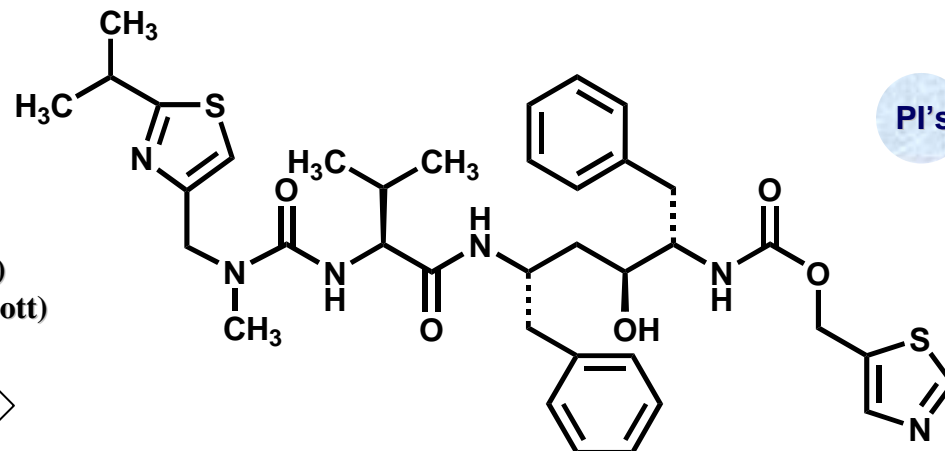
$C_9H_8O_4$
PM = 180,16



1989
(Bayer)



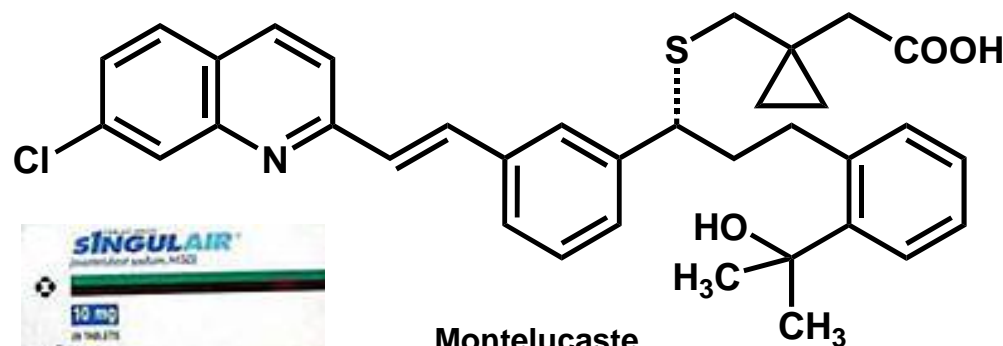
1995 (1997)
(Norvir^R, Abbott)



Ritonavir

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$
PM = 720,3

PI's



Montelukaste

$C_{35}H_{36}ClNO_3S$
PM = 586,20

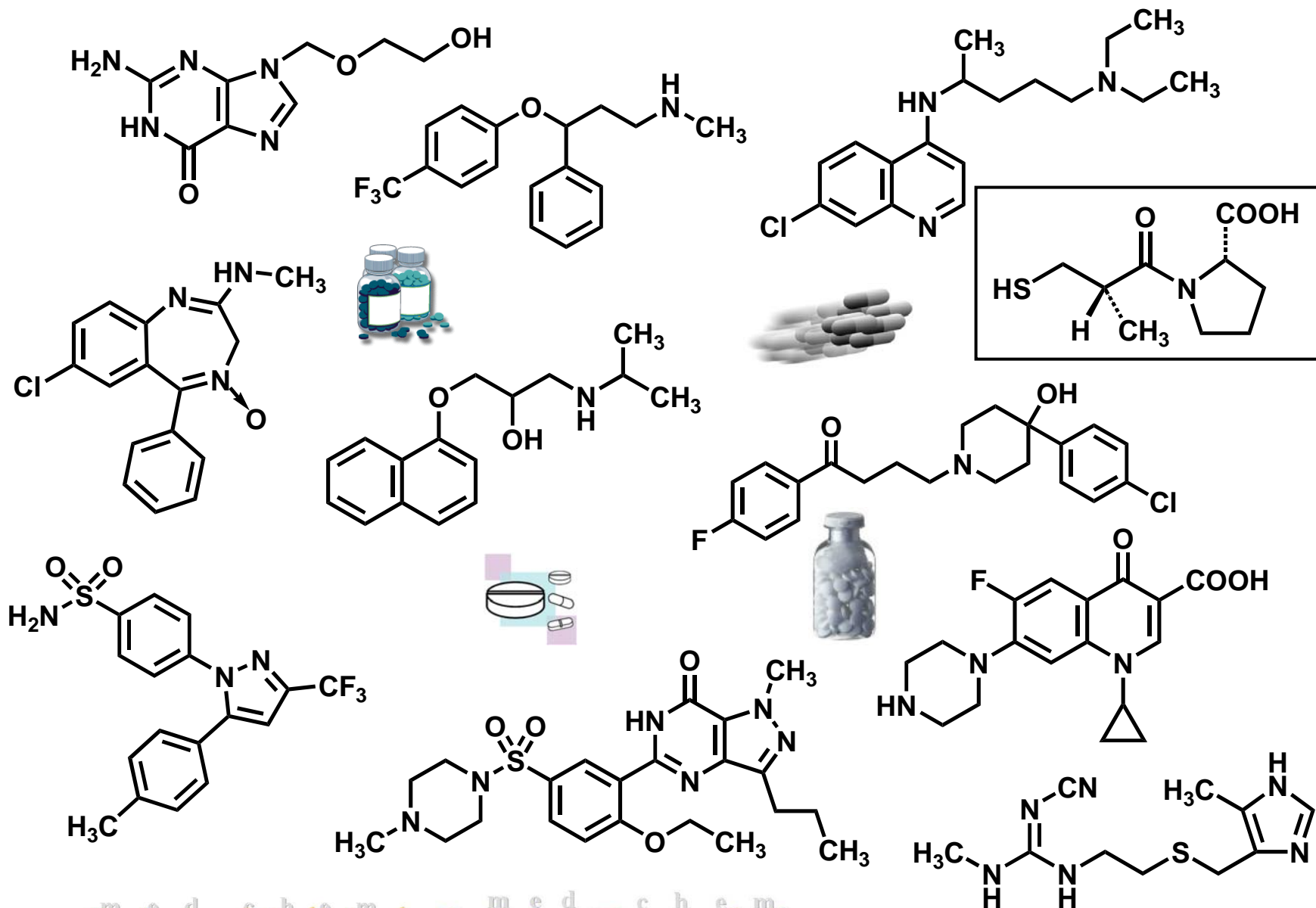
Cys-LT ant



1997
(Merck)



A quimiodiversidade dos fármacos.



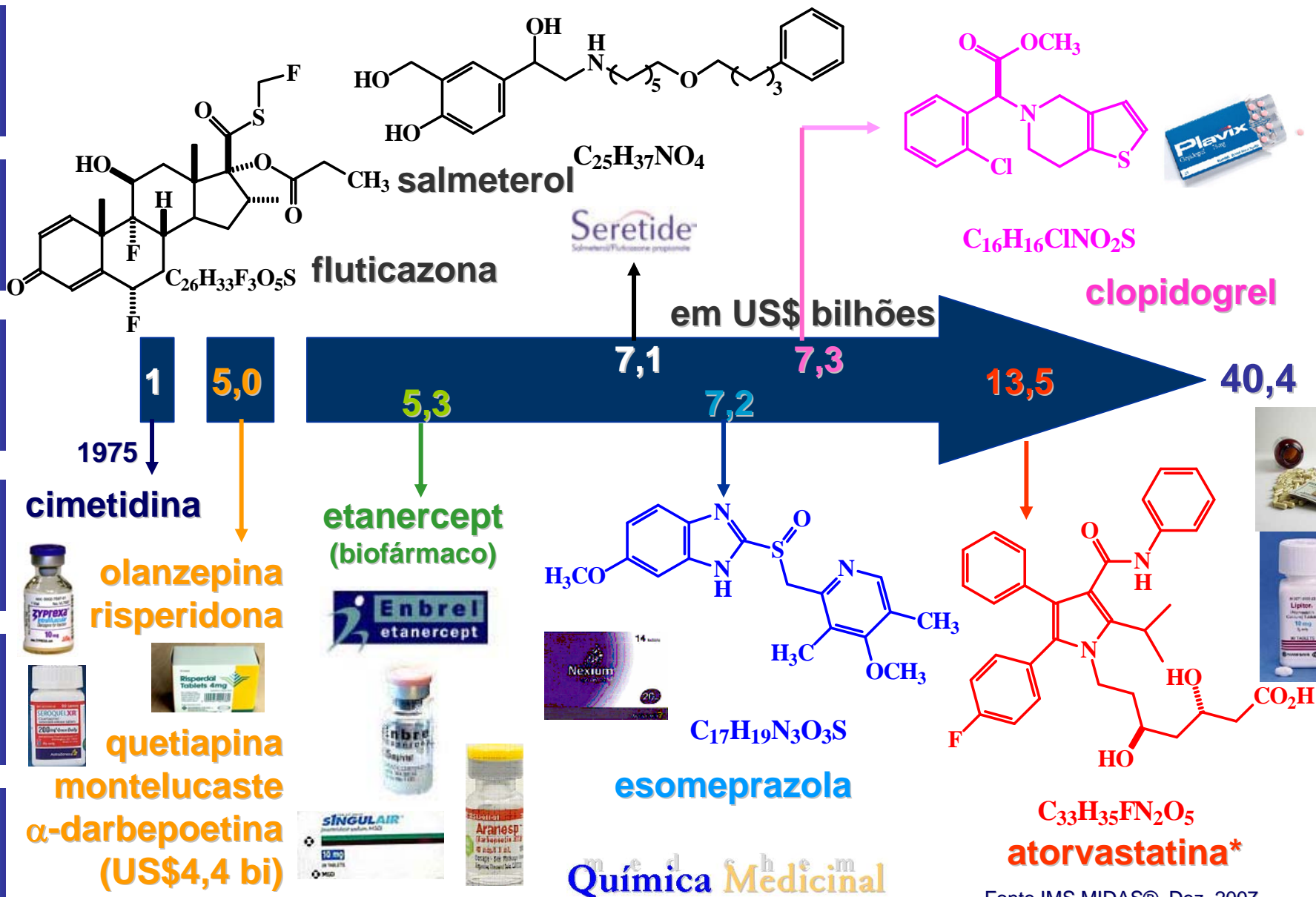
Características estruturais comuns nos onze fármacos :

- Representam inovações terapêuticas importantes: aciclovir, fluoxetina, cloroquina, clordiazepóxido, propranolol, captopril, haloperidol, celecoxibe, sildenafil, ciprofloxacina, cimetidina;
- pertencem a **08** classes terapêuticas distintas: > SNC;
- possuem apenas **7** elementos químicos: C, H, O, N, S, F, Cl;
- **10/11** possuem heteroátomos em ciclos (heterocícl^{os});
- todos são multicíclicos, < cinco anéis;
- **10/11** possuem sub-unidades aromáticas;
- têm apenas **15** funções químicas: alcano, areno, álcool, tiol, éter, tio-éter, haleto, amina, cetona, amida, ácido carboxílico, N-óxido, amidina, sulfonamida, nitrila;
- são de origem sintética, como > 88% dos fármacos;
- são substâncias com singela diversidade química;
- mas são moléculas pequenas, valiosas & inteligentes !





5-mais no mercado mundial em 2007



Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis .
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & \$!
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !



James Black: *caçador de fármacos* (*drug hunter*)

“Durante os últimos 40 anos tenho visto o tremendo sucesso alcançado pela IF, empregando como estratégia moléculas de ocorrência natural, hormônios e substratos etc. Estas moléculas nativas eram os protótipos.”



“...A falta de seletividade pode não ser detectada até o estágio de desenvolvimento que envolve o uso de animais intactos...”

During the last forty years I have seen the tremendous success that the pharmaceutical industry has achieved by basing its drug strategy around the naturally occurring molecules, hormone and substrates, etc. These native molecules were the leads. Close analogues and derivatives were then designed around these leads. Classical bioassays and biochemistry were able to select-in those compounds that competed with the native molecule for the same active site. Compounds with a high degree of selectivity were regularly produced. The new strategy (ie, combinatorial chemistry and HTS) may not be so lucky. Proteins are inherently ‘sticky’ molecules. There may well be a danger that the binding reactions used in the high-throughput screening that is used in conjunction with combinatorial chemistry will select-in nonspecific molecules. Non-selectivity may not become visible until the development stage involving intact animals is reached. Too much combinatorial chemistry might well come to be seen as a risk factor to the corporate health²²¹².

J. Black, Future perspectives in pharmaceutical research.
Pharm. Policy Law. 1, 85–92 (1999).

“...Compostos de alta seletividade foram regularmente produzidos. A nova estratégia (ie. química combinatória e HTS) pode não ser tão eficaz.”

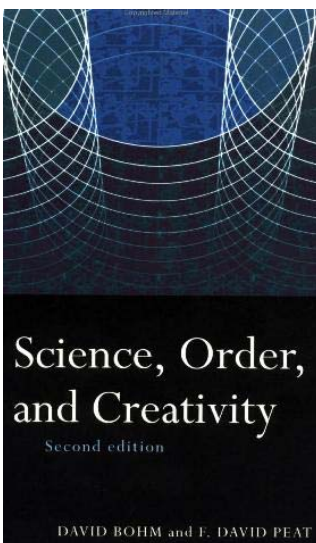




J. Grimley (IMS), C&EN 2006, Dec. 04, **84**, 49
<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/84/8449.html>

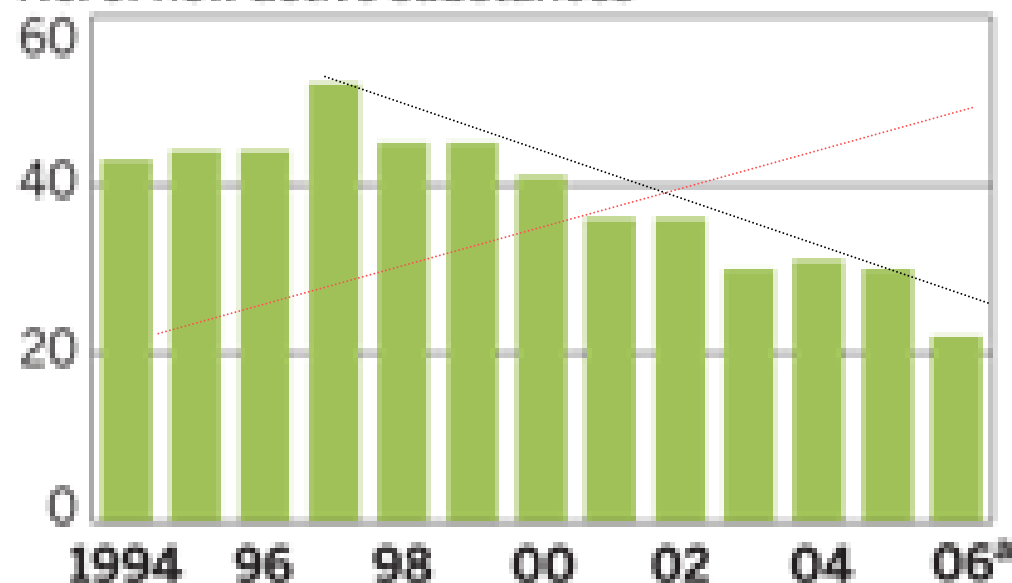
crise criatividade

L.H. PATTIKAWA
**Innovation in the
Pharmaceutical Industry**
Evidence from Drug Introductions in the U.S.



PLATEAU Number of new substances approved as drugs has leveled off

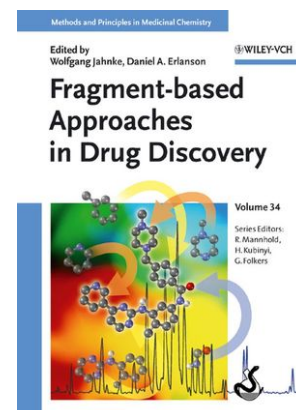
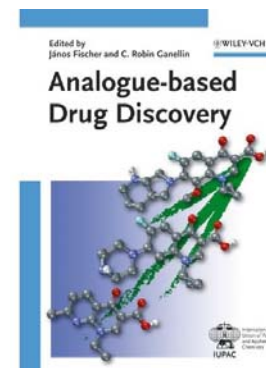
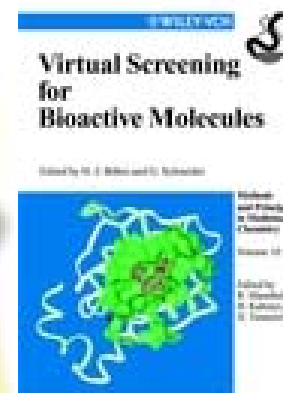
No. of new active substances



NOTE: Includes new chemical entities and biotechnology products. ^a January through August.
SOURCE: IMS Lifecycle New Product Focus

Abordagens para o planejamento racional de novos fármacos:

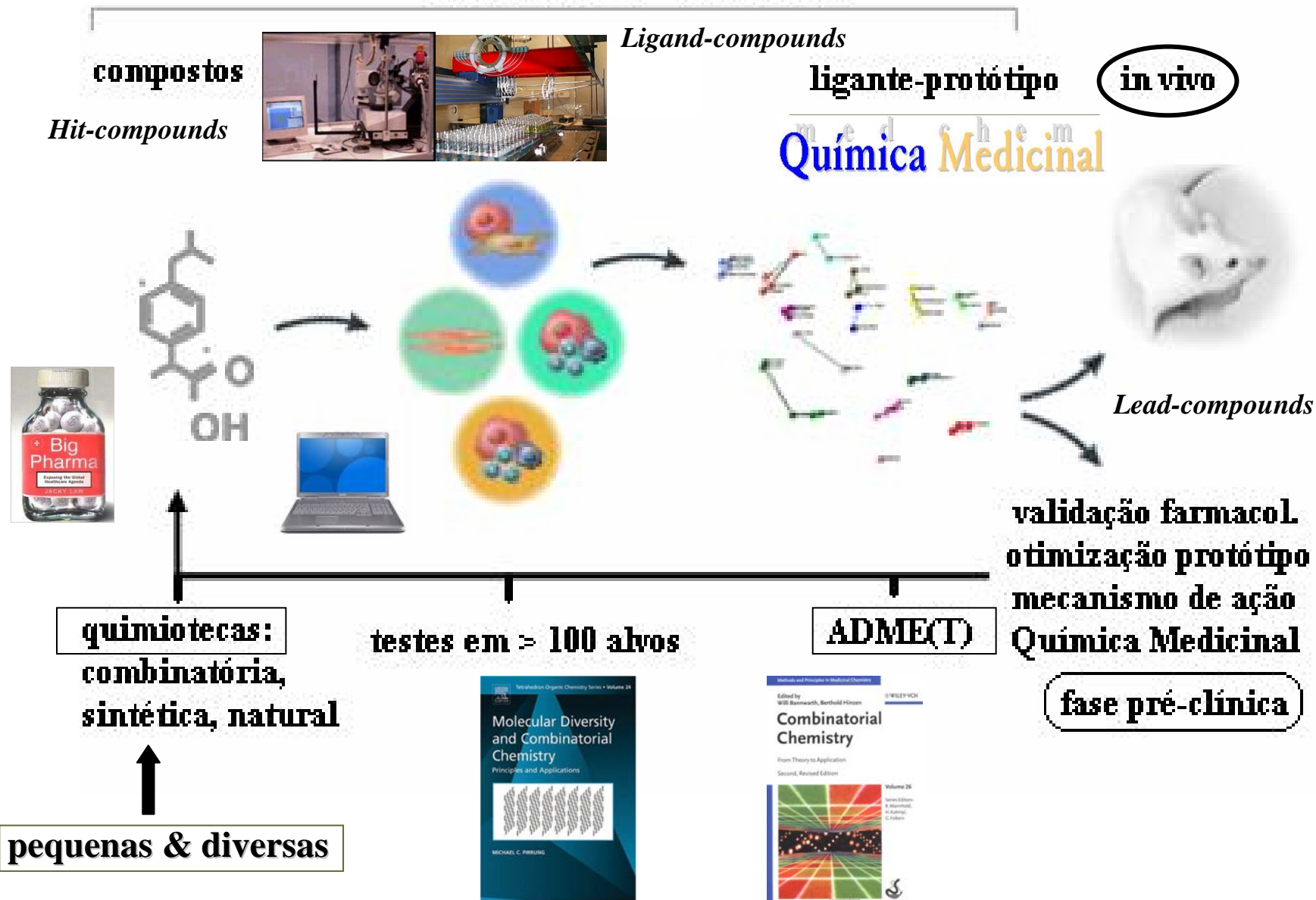
- Indústrias farmacêuticas*
- rational approach to selective ligands
 - structure-based drug design
 - fragment-based ligand design
 - chemoinformatics/robotic (HTS; s-HTS)



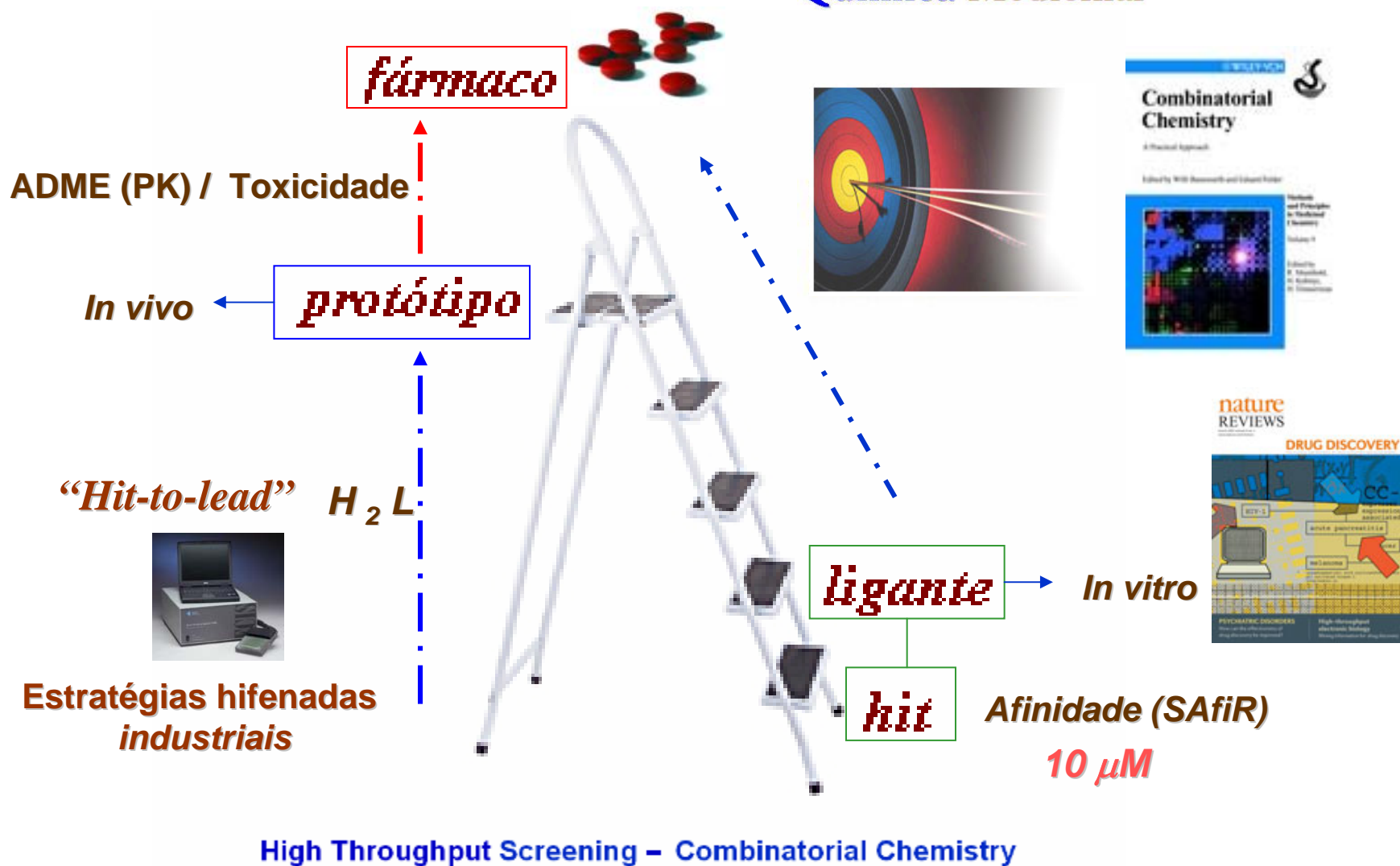


Estratégias hifenadas industriais: e.g. CombChem-HTS

Abordagem "irracional"



Química Medicinal



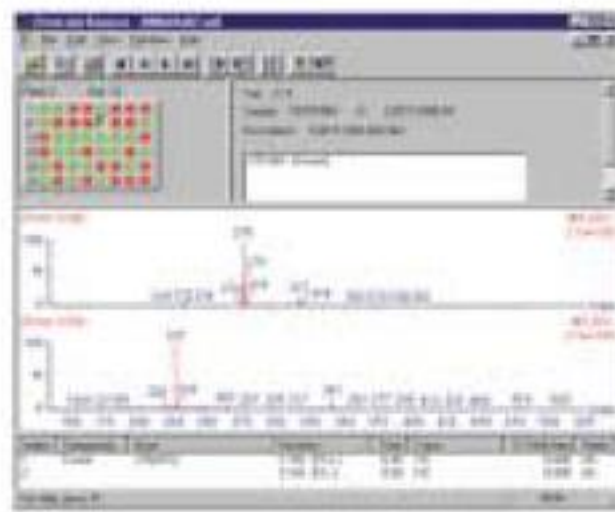
Terrett, N.K. *et al.* (1995) Combinatorial synthesis – the design of compound libraries and their application to drug discovery. *Tetrahedron* 51, 8135–8173

Greene, N. (2002) Computer systems for the prediction of toxicity: an update. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, 417–431

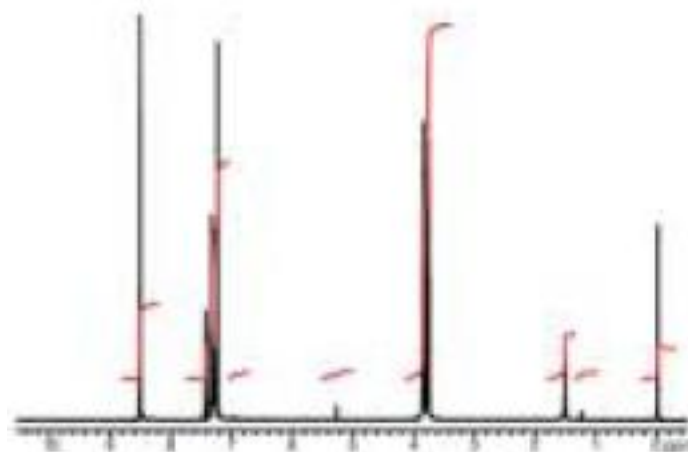


Resultado com placa de 96 poços (+/-)

J. Everett, M. Gardner, F. Pullen, G.F. Smith, M. Snarey, N. Terrett, The application of non-combinatorial chemistry in lead discovery, Drug Discov. Today 2001, 6, 779.



Espectro de massas com ion eletronspray da fração selecionada no bioensaio

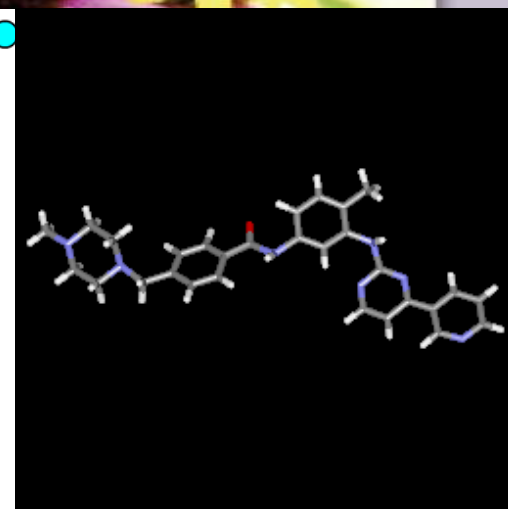
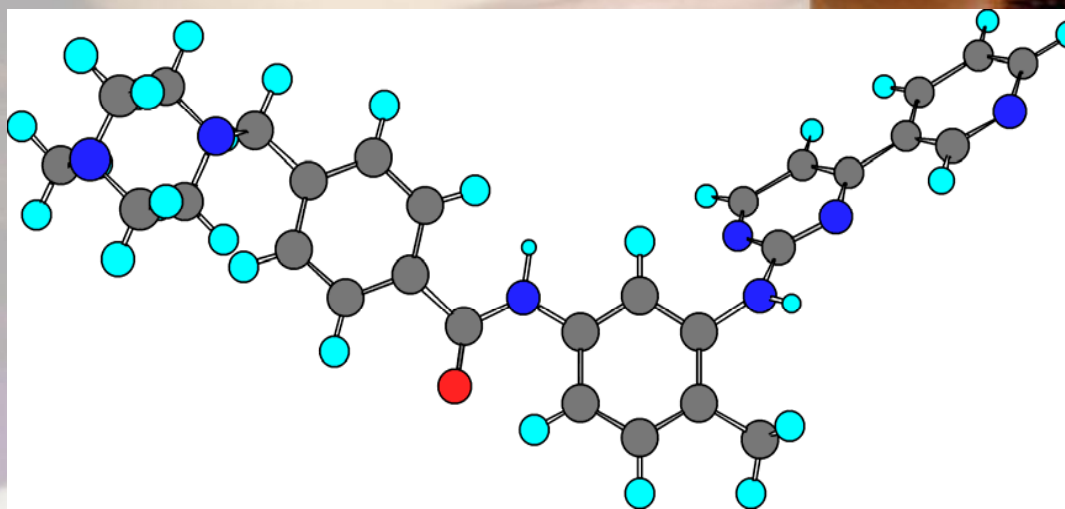
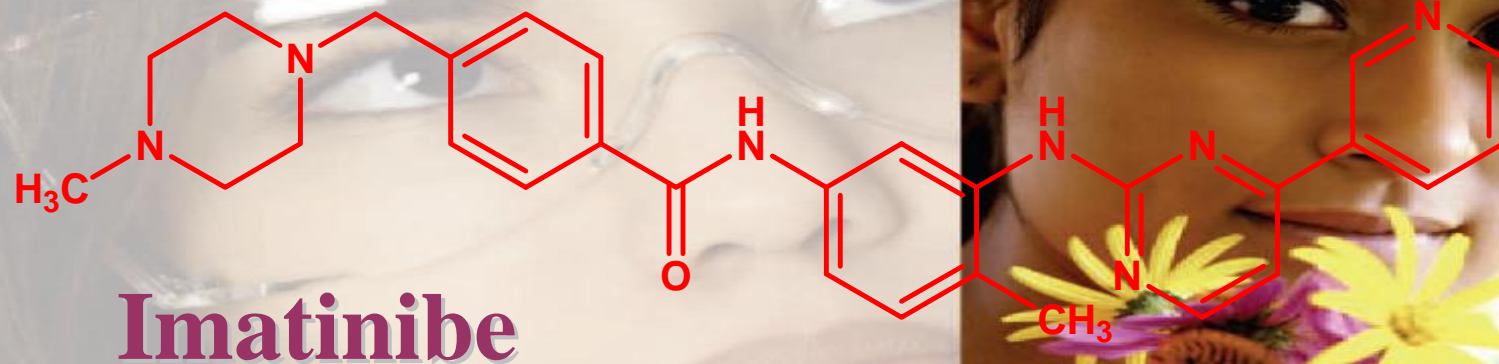


Espectro de ¹H-RMN da fração positiva após purificação em sistema automatizado

Estratégias hifenadas industriais

Um *hit* não é um composto-protótipo, é apenas um ligante!

Um caso de sucesso na abordagem “*irracional*”



Em maio de 2001 Novartis lança o imatinibe (Gleevec[®])
para leucemia mielóide crônica: BCR-ABL-inibidor.
Custo tratamento mensal: R\$ 10.000,00/30 comp. [400mg]



Big-Pharma

O mercado farmacêutico mundial está estimado em US\$ >730 bilhões em 2008 !



Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

1. Drogas, fármacos, medicamentos & remédios...
2. ... Fármacos & Química Medicinal/Farmacêutica
3. ... dos fármacos e dos prêmios Nobéis .
5. O paradigma do composto-protótipo: Moléculas inteligentes, ricas, e cobiçadas ...
6. Os alvos-moleculares dos fármacos...
7. ...sua quimiodiversidade & \$!
8. As Big-pharmas & crise de criatividade !
9. Breves exemplos de casa: Novos protótipos !

Abordagens para o planejamento
racional de novos fármacos

Academia *

abordagem fisiológica
paradigma do composto-protótipo
moléculas pequenas e inteligentes
LASSBio :intuição química & criatividade

Physiologic
A abordagem

approach
fisiológica



LASSBio®
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Química
Medicinal

Química Farmacêutica



Universidade,
empresa &
governo

Química
Medicinal

dissertações
teses (FPQ)
publicações

1 substância licenciada
13 + USPTO 7091238

1993 (início)

40 PG's + >170 publis

Patentes

inovação
terapêutica



Physiologic approach
A abordagem fisiológica

4 professores 15 PG's, 5 pós-doc

otimização

E-caderno
de laboratório

Novos compostos
protótipos

eleição do alvo
estratégias de
desenho molecular

Fármacos
simbióticos

LASSBio-715

Anti-inflamatórios

Cardioativos

LASSBio-294

Analgésicos

Neuroativos

Anti-leishmania

Produtos naturais
como bioforos

Ácido hidnocárpico;
monocrotalina; safrol;

Padrões moleculares
originais

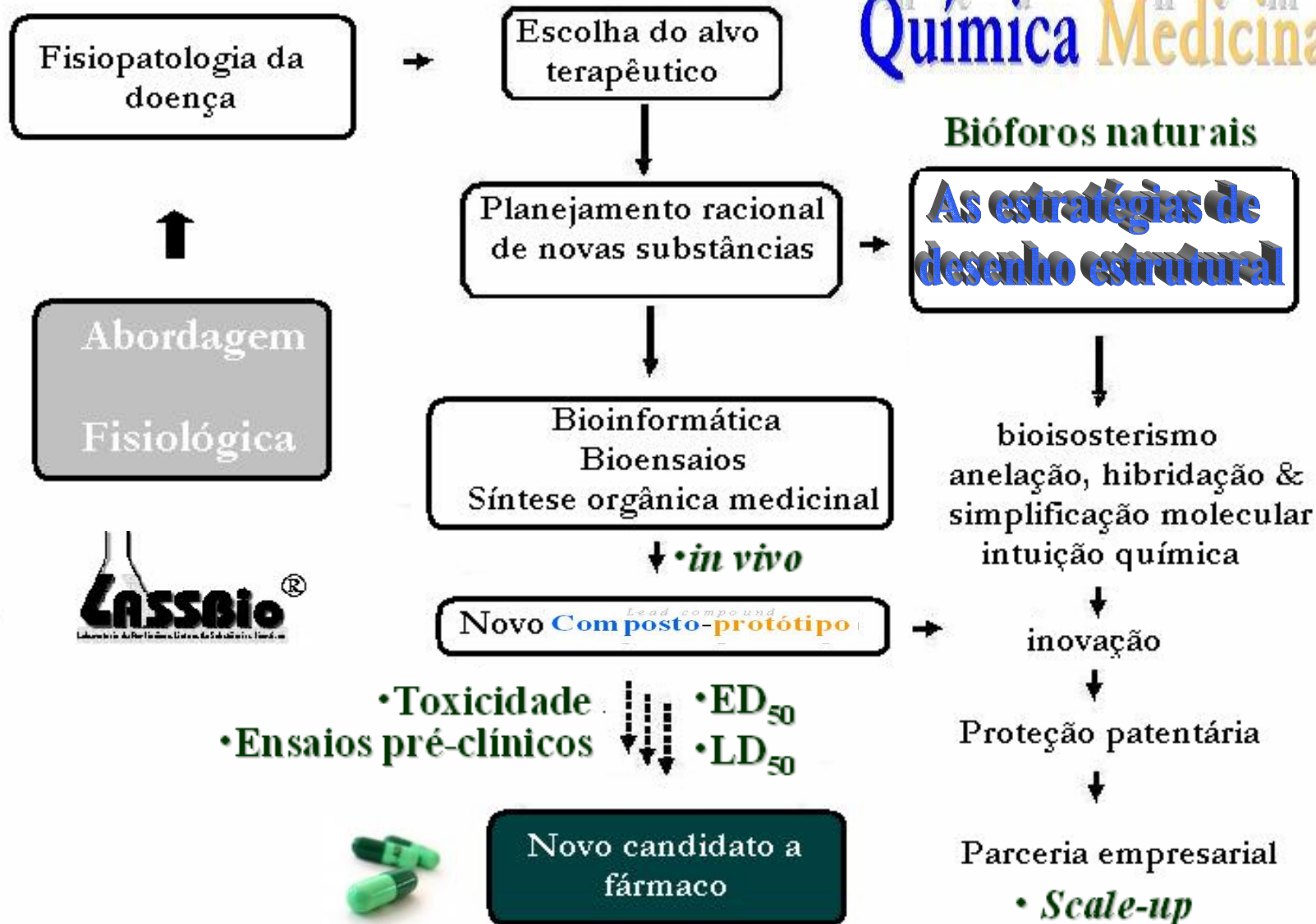
bioisosterismo
simplificação-
modelagem -
hibridação -
molecular

intuição química



Physiologic approach A abordagem fisiológica

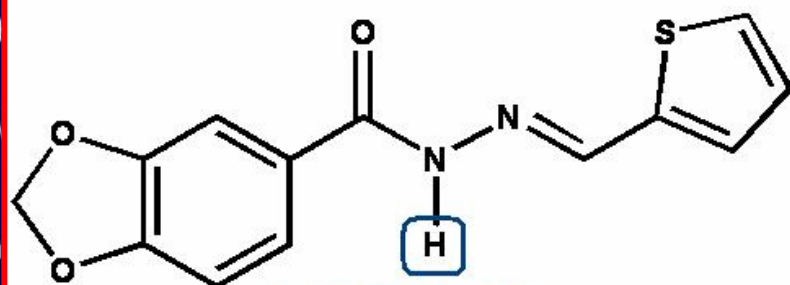
med chem Química Medicinal



Protótipos descobertos no

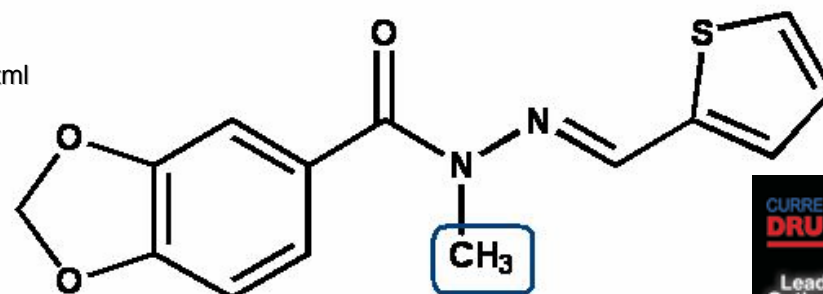
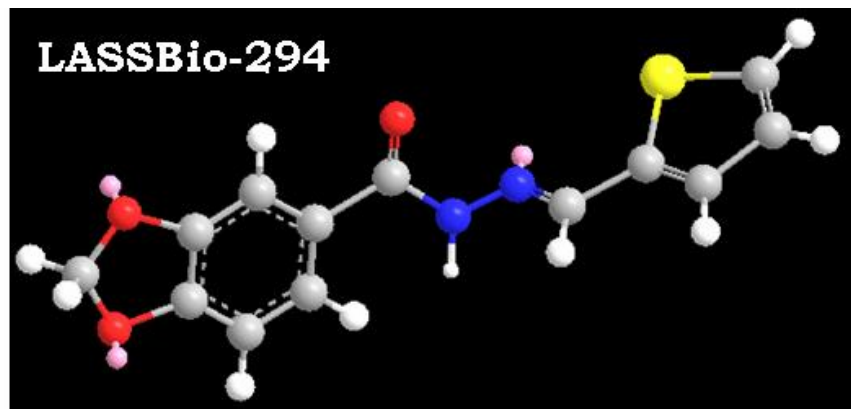


Química Medicinal
Química Farmacêutica



LASSBio-294
Protótipo Inotrópico e Vasodilatador
(WO 00/78754 A1)

http://www.linkgrinder.com/Patents/Thienylhydrazon_7091238.html



LASSBio-785
Protótipo Vasodilatador
(PI 0403363-9)





Lead compound
Composto-protótipo

LASSBio-294

$C_{13}H_{10}N_2C_3S$

vasodilatador

inotrópico

**Novo mecanismo
Sem cito-, geno- ou neuroprotetor**

**Estruturalmente simples;
Sinteticamente acessível
em ótimos rendimentos,
em escala M;**

**Matéria-prima disponível
(produto natural abundante).**

Estudos de PK in-silico

Método analítico desenvolvido

**Protótipo cardiactivo,
não-digítálico, não-adrenérgico,
inotrópico, vasodilatador &
neuroprotetor;**

Ativo p.o.

**Novo mecanismo simbiótico de ação;
Sem cito-, geno- ou toxicidade aguda**

Piper longa

**Possíveis indicações
terapêuticas:
Cardiopatias;**

**Neurodegenerativas;
Distrofia muscular
neuropática.**



**"Thienylhydrazon with digitalis-like properties (positive inotropic effects) - Patente 7.091.238 (USPTO), 15 de agosto de 2006;
WO 2000-078754 (65 países) .**



LASSBio-294

Pesquisar

[Pesquisa avançada](#)

[Preferências](#)

Pesquisar: ☒ a web ☐ páginas em português ☐ páginas do Brasil

23 de outubro de 2008

Web

Resultados 11 - 20 de aproximadamente 795 para LASSBio-294 (0,18 segundos)

[Scientific Commons: Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties ...](#)  - [[Traduzir esta página](#)]

LASSBio 294 induced a concentration-dependent relaxation of intact rat ... In aortic rings with intact endothelium the effect of 100 μ M **LASSBio 294** was not ...

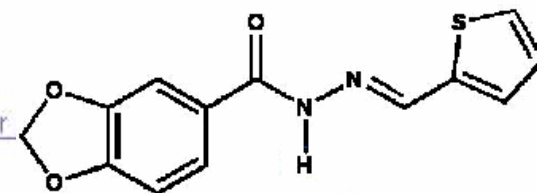
en.scientificcommons.org/26296668 - 12k - [Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[British Journal of Pharmacology - Abstract of article: The new ...](#)  - [[Traduzir](#)]

The new compound, **LASSBio 294**, increases the contractility of intact and ... CHF, congestive heart failure; L-294, **LASSBio 294**; SR, sarcoplasmic reticulum ...

www.nature.com/bjp/journal/v134/n3/abs/0704291a.html - [Páginas Semelhantes](#)

de RT Sudo - 2001 - [Citado por 4](#) - [Artigos relacionados](#)



[PDF] [Perfil metabólico in silico de Protótipo N-Acilidrazônico Cardioativo](#) 

Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat - [Ver em HTML](#)

metabólico do protótipo cardioativo **LASSBio-294** ... prever os metabólitos para **LASSBio-294** descritos. na Figura 1. A partir destes resultados mediu-se ...

<https://sec.sbq.org.br/cdrom/30ra/resumos/T1404-1.pdf> - [Páginas Semelhantes](#)

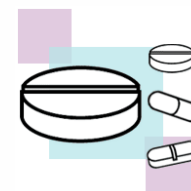
[PDF] [Síntese de Novos Compostos Cardioativos Planejados por Otimização ...](#) 

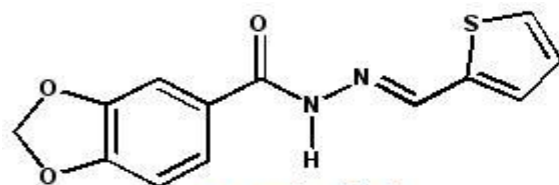
Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat - [Ver em HTML](#)

Otimização Estrutural do Protótipo N-aciclidrazônico **LASSBio-294**. Arthur Eugen Kümmerle* ... **LASSBio-294**, a partir do safrol, ativo por via oral e ...

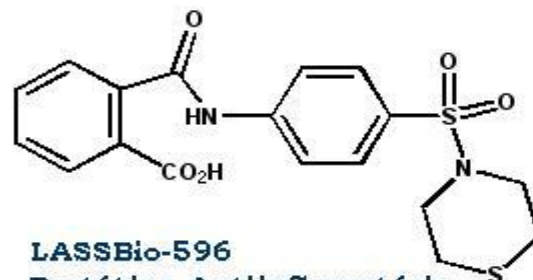
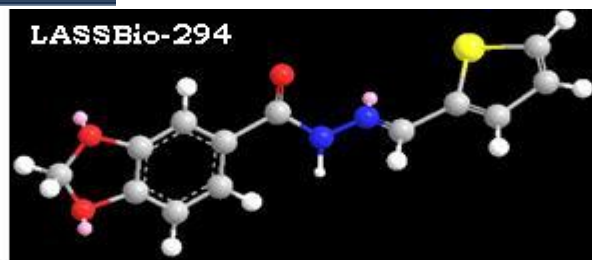
<https://sec.sbq.org.br/cd29ra/resumos/T1325-1.pdf> - [Páginas Semelhantes](#)

LASSBio-294

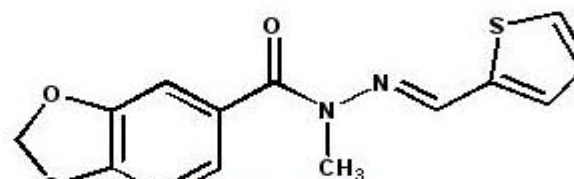




LASSBio-294
Protótipo Inotrópico e Vasodilatador
(WO 00/78754 A1)

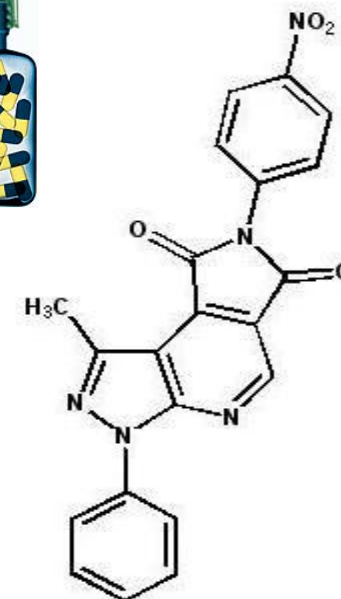


LASSBio-596
Protótipo Antiinflamatório
(COPD) (PI 0208767-7)

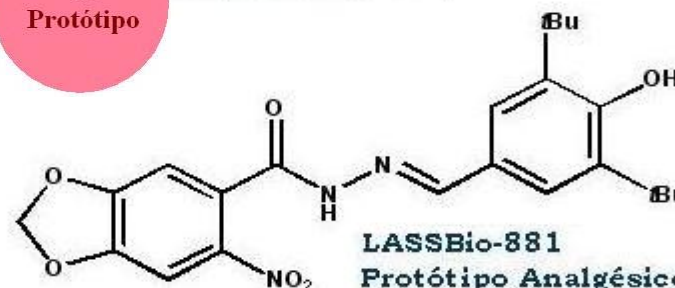


LASSBio-785
Protótipo Vasodilatador
(PI 0403363-9)

Otimização do Protótipo

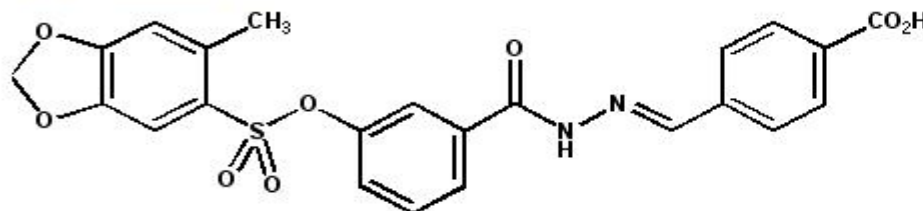


LASSBio-873
Protótipo Analgésico de Ação Central
(PI 0500727-5)



LASSBio-881
Protótipo Analgésico Modulador de Receptores CB1/CB2
(PI 0601885-8)

Protótipo Antitrombótico
(PI 0403105-9)



LASSBio-693



New Insights for Multifactorial Disease Therapy: The Challenge of the Symbiotic Drugs

Eliezer J. Barreiro and Carlos Alberto Manssour Fraga



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, P.O. Box 68023, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

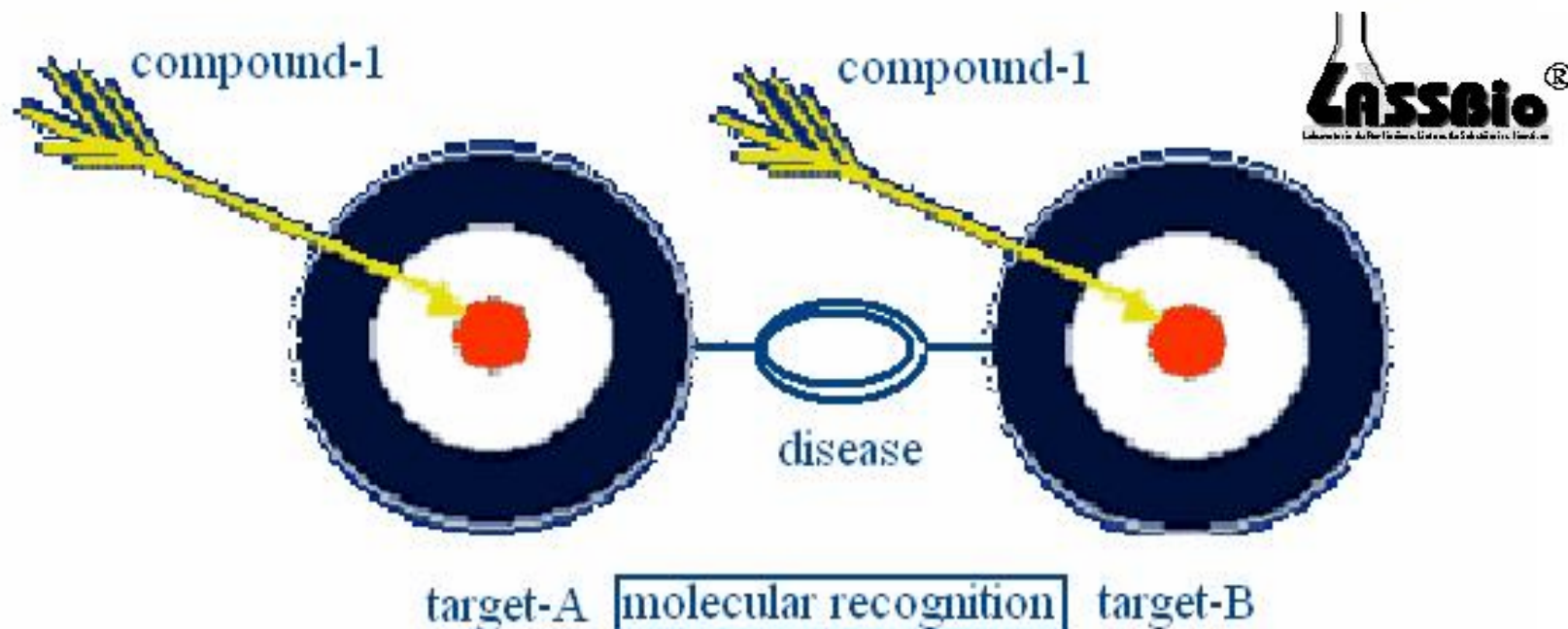
Abstract: Some physiopathological processes involved in the genesis of diseases could suggest the necessity of designing bioligands or prototypes that aggregate, in only one molecule, dual pharmacodynamical properties, becoming able to be recognized by two elected bioreceptors. This approach can have distinct aspects and, when a novel ligand or a prototype acts in two elected targets belonging to the same biochemical pathway, *e.g.* arachidonic acid cascade, it receives the denomination of dual or mix agent. On the other hand, if these two targets belong to distinct biochemical routes and both are related to the same disease, we can characterize the agents able to modulate it as symbiotic ligands or prototypes. In the present work, we provide some examples and applications of the molecular hybridization concept for the structural design of new symbiotic ligands and prototypes, especially those applied in the treatment of chronic-degenerative disorders.

Key Words: Symbiotic drugs; molecular hybridization; multifactorial diseases; therapeutic innovation; drug design; dual compounds.

Química Medicinal
Química Farmacêutica



The symbiotic lead-candidate design



O desenho estrutural de novos candidatos a fármacos simbióticos representa uma inovação na abordagem terapêutica do tratamento de doenças crônicas que resultem, no mecanismo de sua fisiopatologia, do envolvimento de diversos e distintos biomediadores pertencentes a diferentes caminhos bioquímicos.

LASSBio-468

Lead compound
Composto-protótipo

Novo agente anti-inflamatório simbiótico

LASSBio-468, é um novo candidato a protótipo de fármaco **AI**, **DMARD**, desenhado por hibridação mol de estrutura química original, simples e aquiral, planejado como candidato a **fármaco simbiótico**, útil para o tratamento da **artrite reumatóide** e da **doença de Crohn**, com atividade protetora no **choque séptico** e na resposta granulomatosa em modelo de artrite reumatóide em camundongos, **sem efeito imunossupressor**. Possui **novo mecanismo de ação**, original, inibindo a resposta ao **TNF- α** e a atividade **PDE-4**, como desejado quando de seu planejamento estrutural.



Representa uma autêntica inovação terapêutica.

- L. M. Lima *et al.*, "Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Phthalimide Derivatives, Designed as New Thalidomide Analogues", *Bioorg. Med. Chem.* 2002, **10**, 3067
- M. S. Alexandre-Moreira *et al.*, "LASSBio-468: a New achiral Thalidomide Analogue which Modulates TNF- α and NO Production and Inhibit Endotoxic Shock and Arthritis in Animal Model", *International Immunopharmacology* 2005, **5**, 485.





PROUS SCIENCE

JOURNALS ON THE WEB

Quick Search in all journals [Structure Search](#)

[Prous.com](#)

[Journals Home](#)

[Drug Data Report on the Web](#)

[Drug Data Report Information](#)

[My Profile](#)

[Contact Us](#)

Drug Data Report

Volume 23, Issue 10, 2001, Pages 949-1034

ANALGESIC AND ANESTHETIC DRUGS

Full Text: PDF (72 Kb)

ANALGESIC DRUGS

306339 (Euroceltique)
306344 (Euroceltique)
306935 (Ono)
307215 (Meiji Seika)
307485 (AstraZeneca)
307488 (AstraZeneca)
GRT-1539R (Grünenthal)
REN-1869 (Novo Nordisk; ReNeuron)

RESPIRATORY DRUGS

Full Text: PDF (147 Kb)

ASTHMA THERAPY

305505 (Merck KGaA)
305527 (Boehringer Ingelheim)
305570 (Euroceltique)
306350 (Advanced Medicine)
307151 (Protherics)
307296 (Nikken Chemicals)
307455 (Ube)
307490 (Icos)
307517 (Byk Gulden)
307521 (Byk Gulden)
307617 (Merck Frosst)
307627 (Celgene)
307629 (Celgene)
307841 (Bayer)
307866 (Celltech Group)

DERMATOLOGIC DRUGS

Full Text: PDF (35 Kb)

ANTIPSORIATICS

305669 (Fournier)

WOUND-HEALING AGENTS

307736 (Pfizer)

CARDIOVASCULAR DRUGS

Full Text: PDF (100 Kb)

ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

307618 (Actelion)
308603 (Kirin Brewery)
Bay-41-8543 (Bayer)

307964 (Pfizer)

308145 (Pfizer)

308151 (Pfizer)

308641 (Teijin)

308677 (Bayer)

CALP2 (University of Alabama at Birmingham; Janssen; Utrecht University)

LASSBio-468 (Universidade Federal do Rio de Janeiro)

AGENTS FOR RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

305451 (Shionogi)

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD)

308751 (Bristol-Myers Squibb)





DESENVOLVIMENTO NO BRASIL

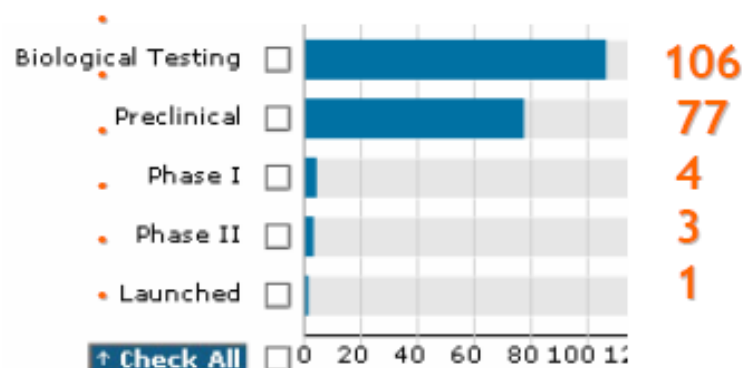
Quadro geral

191 Drogas

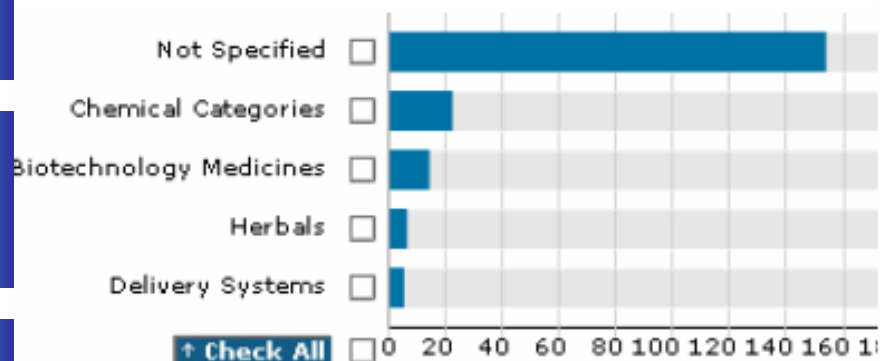
Cortesia de Leonardo Lima, Mantecorp, 2008.

Química Medicinal Química Farmacêutica

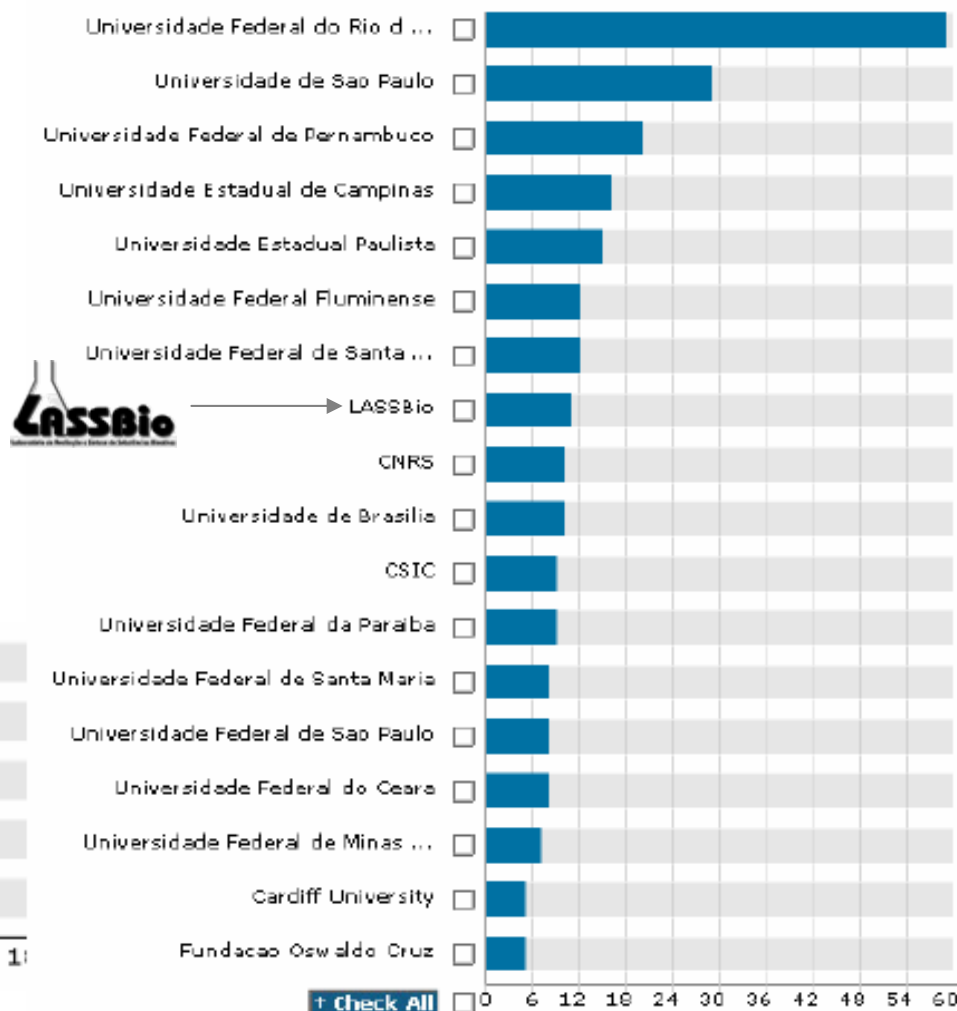
Development Status



Origem dos Produtos



Principais instituições identificadas





Web [Imagens](#) [Mapas](#) [Notícias](#) [Orkut](#) [Gmail](#) [mais](#) ▾

Química Medicinal

[Efetuar login](#)

Google™

LASSBio

Pesquisar

[Pesquisa avançada](#)
[Preferências](#)

Pesquisar: ☒ a web ☐ páginas em português ☐ páginas do Brasil

23 de outubro de 2008

Web

Resultados 21 - 30 de aproximadamente 8.890 para LASSBio (0,07 segundos)

[16.060 - Biologia Cardiovascular REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL DE ...](#) ★

O composto **LASSBio-897**, foi sintetizado a partir da modificação da estrutura da 3,4-metilenodioxibenzoil-2-tienilidrazona (**LASSBio-294**) para otimizar sua ...

www.fesbe.org.br/fesbev4/sistema/static/52/16.060.html - 5k -

[Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[IngentaConnect Validated HPLC method for determination of LASSBio ...](#) ★

A rapid, simple and accurate high performance liquid chromatography (HPLC) method was developed and validated for the determination of **LASSBio-581** ...

www.ingentaconnect.com/content/els/07317085/2003/00000033/00000005/art00407 -

[Páginas Semelhantes](#)

de L Tasso - 2003 - [Citado por 2](#) - [Artigos relacionados](#) - [Todas as 5 versões](#)

[LASSBio-785 Summary Report | CureHunter](#) ★ - [[Traduzir esta página](#)]

LASSBio-785: a vasodilator agent; structure in first source.

www.curehunter.com/public/keywordSummaryC503362-LASSBio-785.do - 57k -

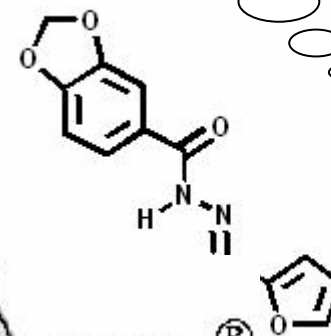
[Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[CTD: LASSBio 341](#) ★ - [[Traduzir esta página](#)]

LASSBio 341. Equivalent Terms help, **LASSBio-341**; **LASSBio341**. MeSH® ID help · C465966. Usage Note, This information is provided for research and education. ...

ctd.mdibl.org/detail.go?type=chem&acc=C465966 - 23k - [Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

A quimioteca atual
do LASSBio tem
ca. 1454
compostos



**Agradecimentos: aos Colegas e pesquisadores,
do LASSBio, ao CNPq (IM-INOVAR), à FAPERJ,
à FINEP, e as empresas parceiras, à CAPES.**

Internet



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

Corwin Hansch, 1996.





m



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – www.farmacia.ufrj.br/lassbio

Química
Medicinal
Química
Farmacêutica



XV



09 a 13 de fevereiro de 2009.

Inscrições abertas
www.farmacia.ufrj.br/lassbio

Atividade de extensão universitária no terceiro período letivo do ano

**Obrigado
pelo convite, pela presença
e pela atenção.**

Corcovado, Rio de Janeiro, RJ, uma das sete novas maravilhas do mundo !