



O processo de planejamento racional de novos fármacos

MC-32 Noturno

Parte 3

Reunião Regional da SBPC em Boa Vista, RR
19 - 22 de outubro de 2010



Eliezer J. Barreiro

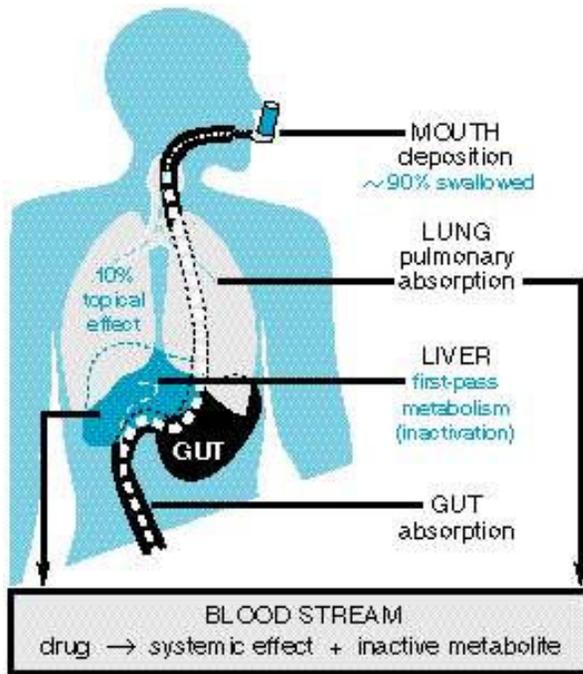
**Professor Titular
UFRJ**



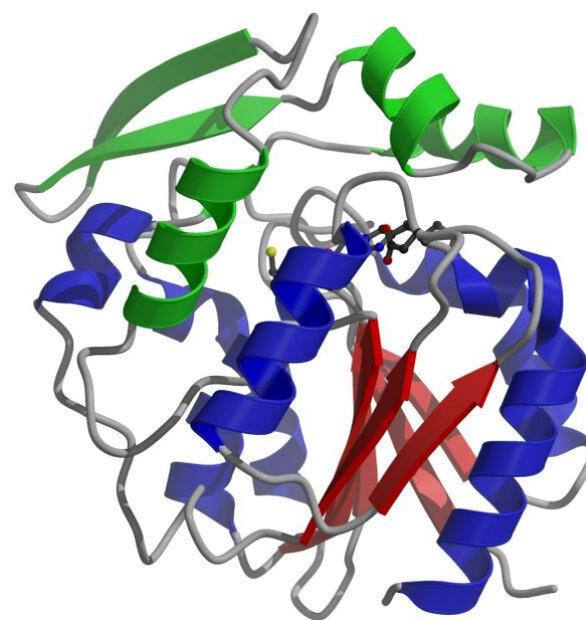
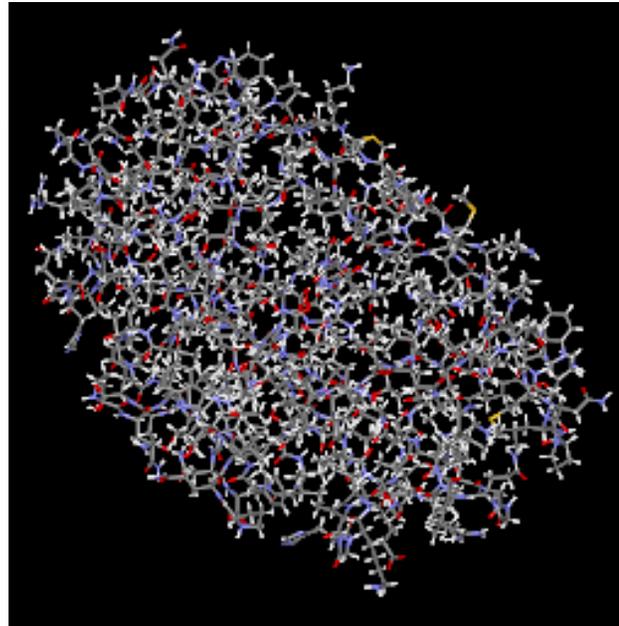
As fases da ação dos fármacos....

Fase farmacocinética
(PK)

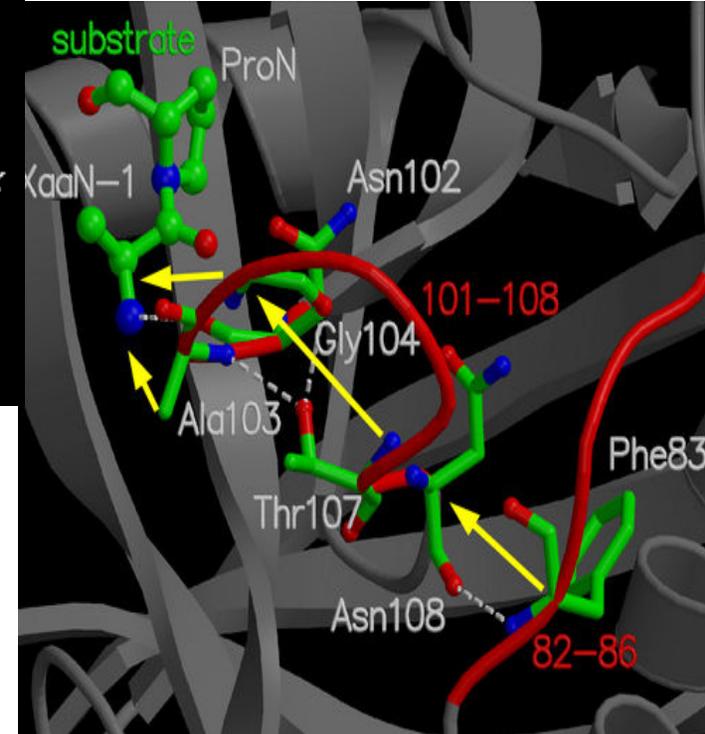
↓
Posologia



Biofase



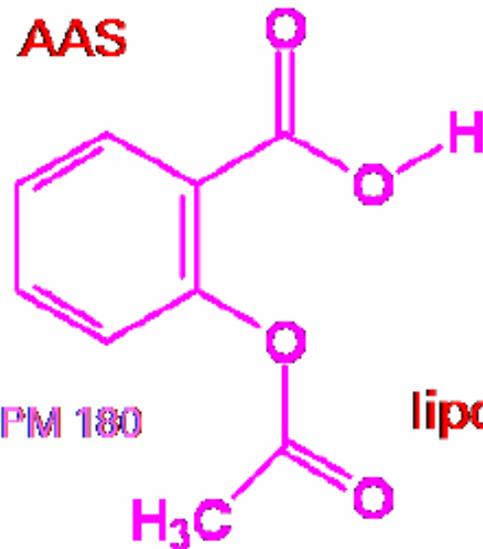
Biorreceptor



Efeito terapêutico



Fase farmacodinâmica
(PD)



xenobiótico

p.o.

0,100g
0,55 mM

absorção

Posologia: concentração
tempo de meia-vida
metabólito ativo (?)
metabólito tóxico (?)
outras atividades (?)

Fatores Farmacocinéticos

Coeficiente de partição

Fármaco:
ativo
inativo

Bioativação
Biotransformação

Fígado

Sangue

Retículo microssomal



BIOFASE

ADME

Rins

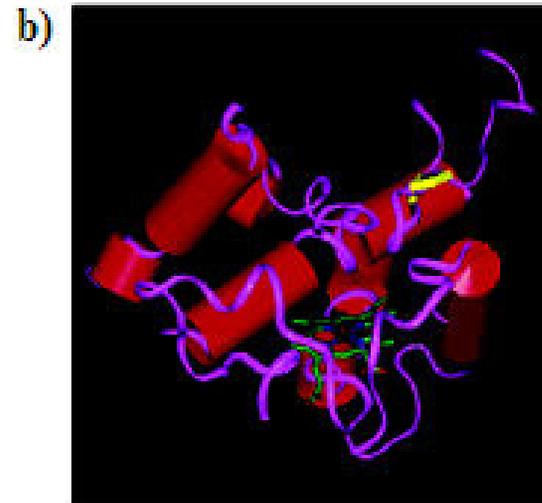
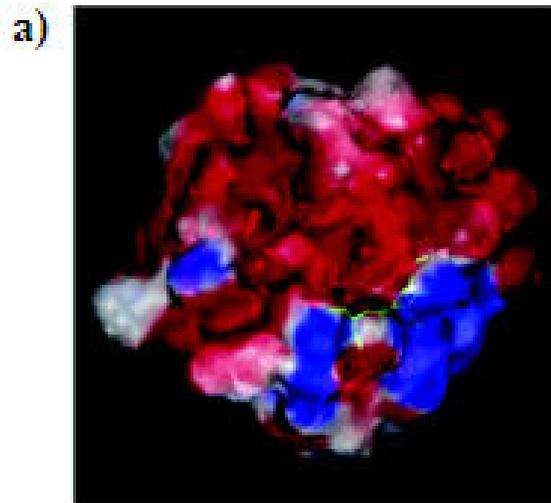
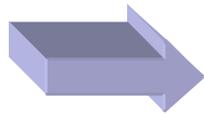
URINA

eliminação

hidrossolúvel

Enzimas oxidativas
Citocromo P-450

**Modelagem por homologia das isoformas
do CYP2D6 humano e do rato
e subsequente racionalização computadorizada
das interações com ligantes
permitted esclarecer as especificidades
moleculares destas interações.**



a) Potencial eletrostático no sítio-ativo de CP2D6; b) sítio-ativo, contendo o grupo heme (verde) ao fundo.

NPE Vermeulen et al., *J. Med. Chem.* 2003, 46, 74.





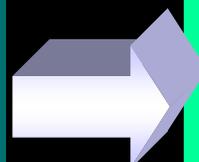
Medicamento

Química Medicinal

F
Á
R
M
A
C
O
P
A
+
V
+
C

Fase farmacêutica

F
O
R
M
U
L
A
Ç
Ã
O



Biofase

Agente de depósito

Excreção

Eliminação renal

Bile, fezes, pulmão

Bioinativação

tóxico

Complexo tissular

Bioativação

Distribuição

Hepática, plasmática, entérica

Absorção

Metabolismo

F-R

E.T

Polimorfismo, idade, raça, sexo

PQF

P
pKa
D

Complexo plasmático

Indução / inibição enzimática

Agente de deslocamento

Afinidade
Potência
Eficácia
Sinergismo

Vida-média

Agente de co-solubilidade

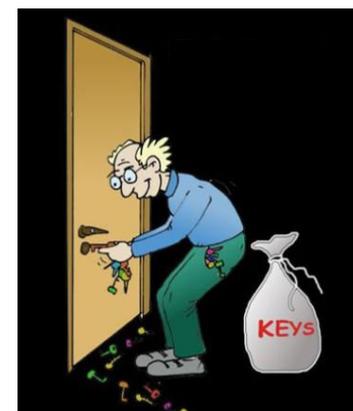
Fármaco

Fase farmacocinética (ADME)

Fase farmacodinâmica

Conceito de
Grupamento
Farmacofórico

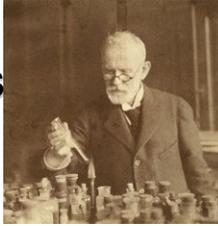
Química
Medicinal





Conceito de Grupo Farmacofórico

Paul Ehrlich (1909) – Um **farmacóforo** "carries (*phoros*) the essential features responsible for a drug's (= pharmacon's) biological activity" (Ehrlich. *Dtsch. Chem. Ges.* 1909, 42: p.17).



Em 1977, **Peter Gund** atualizou a definição: "a set of structural features in a molecule that is recognized at a receptor site and is responsible for that molecule's biological activity" (Gund. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 1977, 5: pp 117–143).



Barreiro & Fraga:

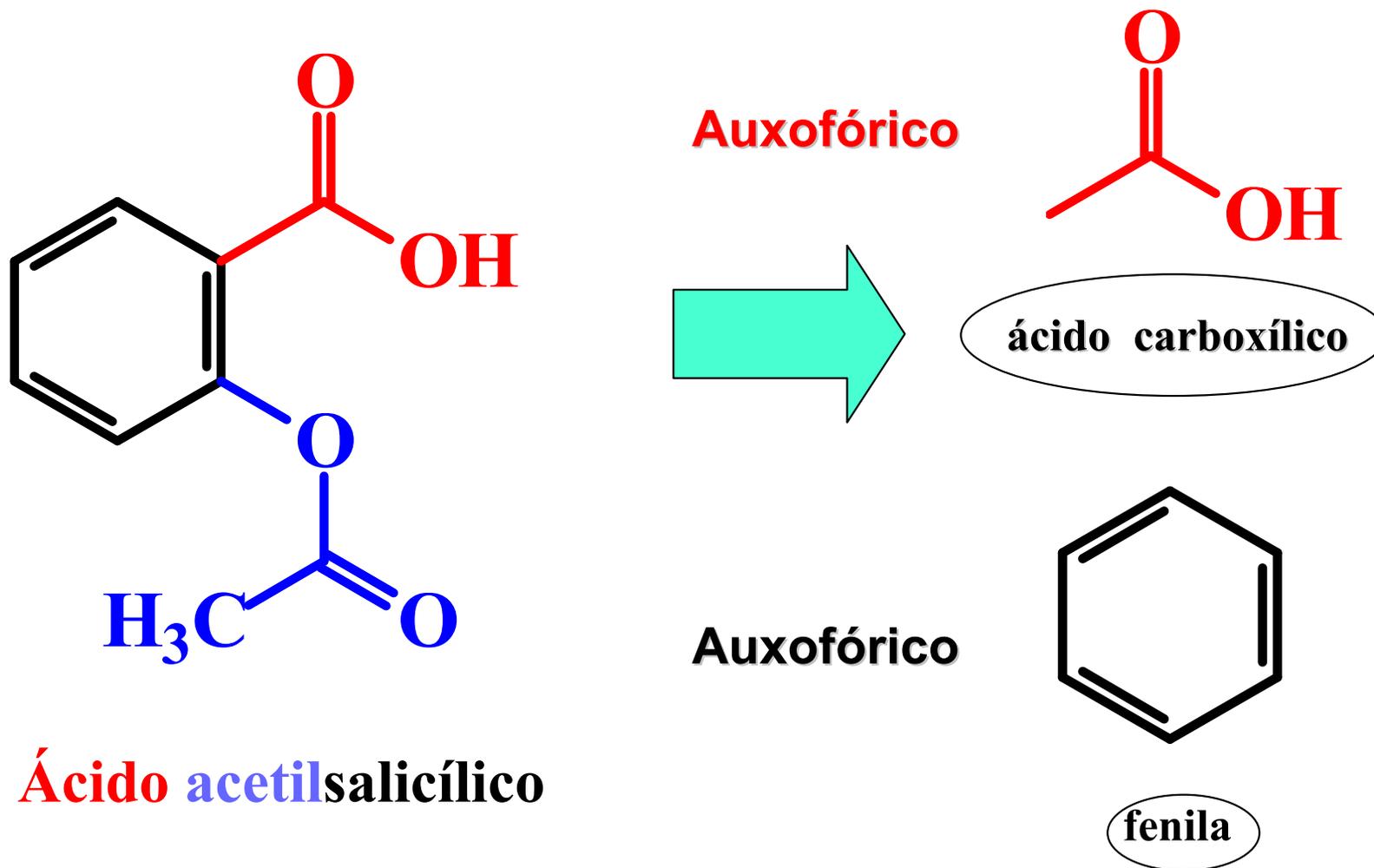
É o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais, necessários ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor e, portanto, para o efeito farmacológico desejado.

Farmacóforo não é uma molécula real, nem associações de grupos funcionais; ao contrário, é um conceito abstrato que representa as diferentes capacidades de interações moleculares de um grupo de compostos com o sítio receptor.

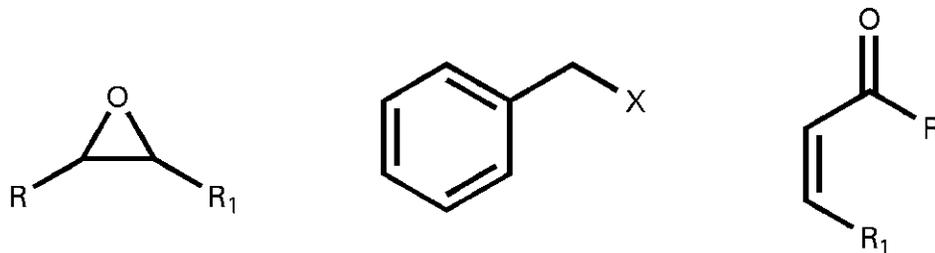
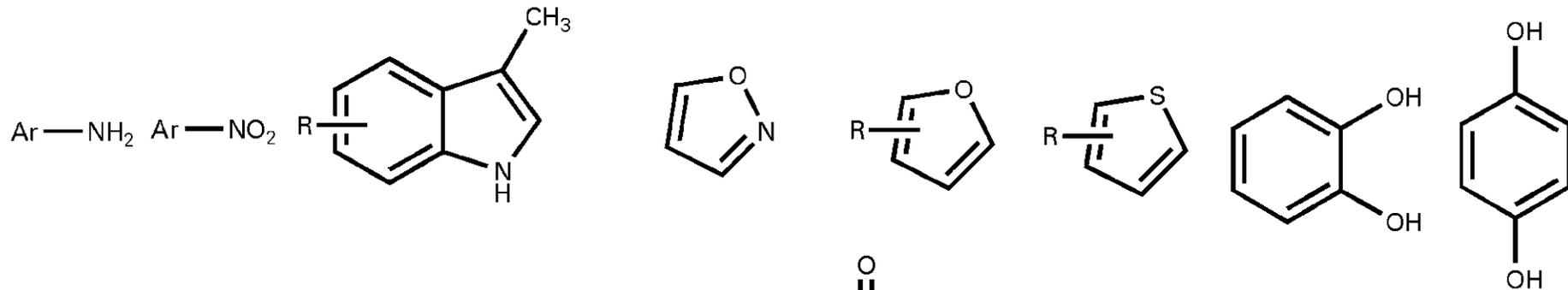
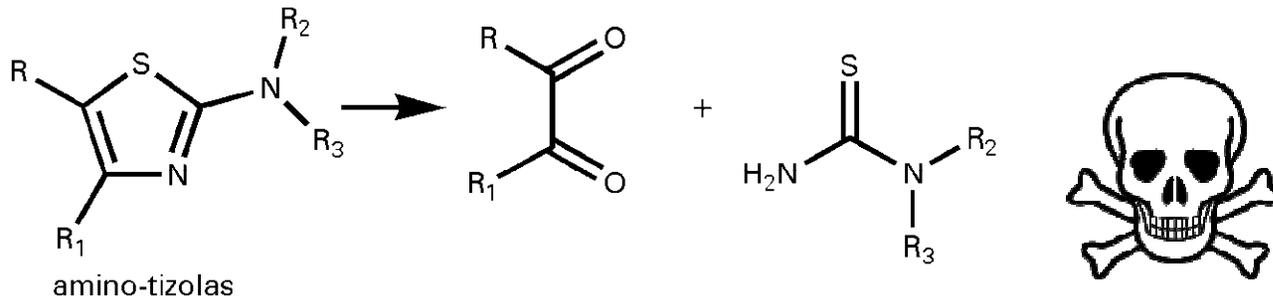
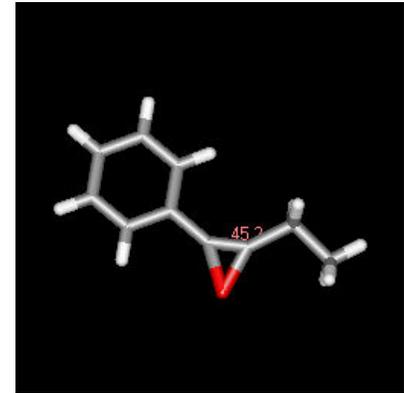
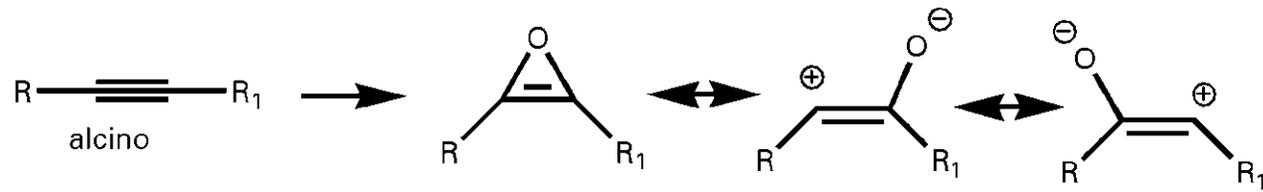
O **farmacóforo** pode ser considerado como a "*parte*" molecular do fármaco essencial à atividade desejada.



Conceito de Grupo Auxofórico



Conceito de Grupo Toxicofórico



$R, R_1, R_2, R_3 = \text{H, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila}$
 $X = \text{grupo abandonador}$

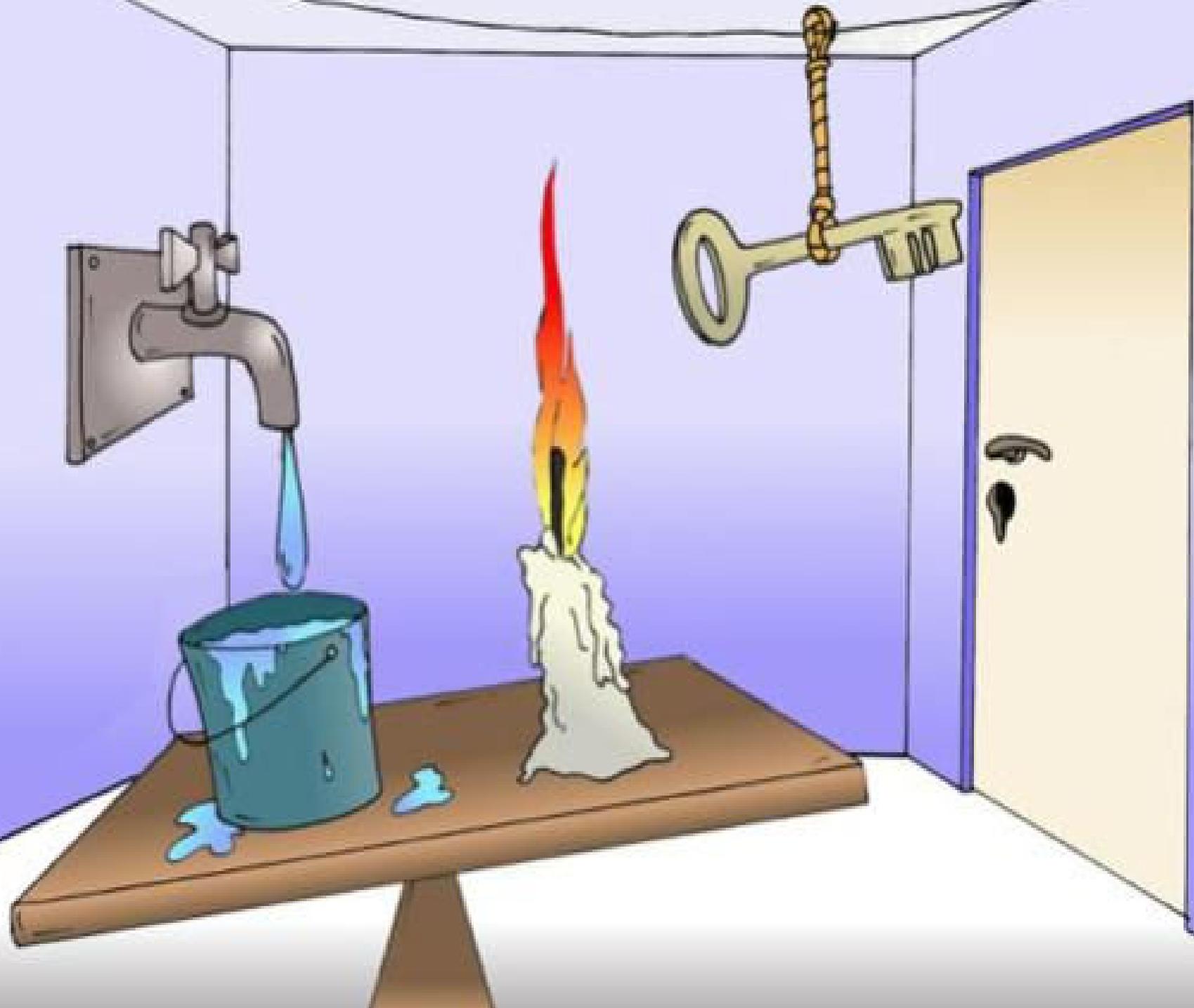


O processo racional da descoberta de fármacos

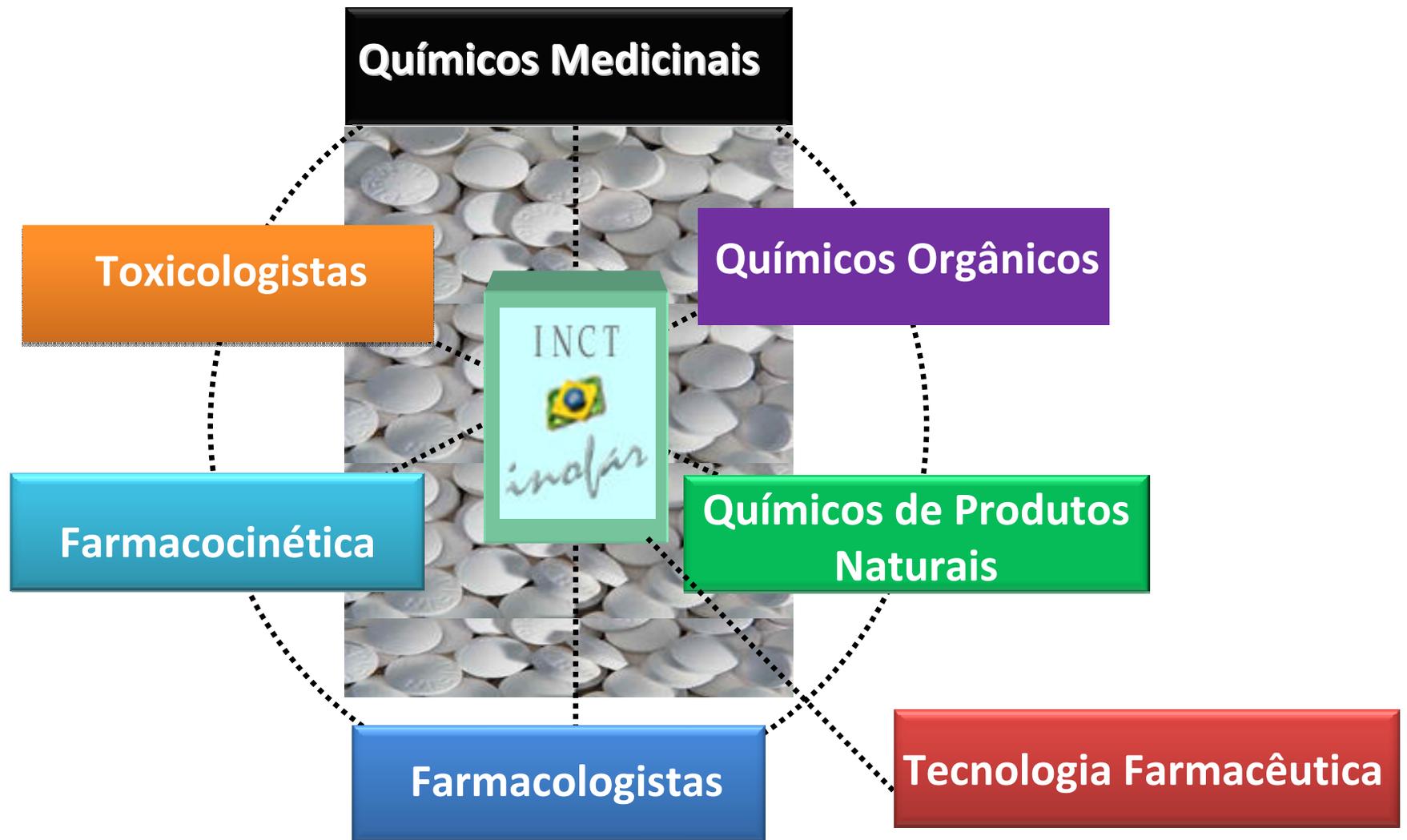




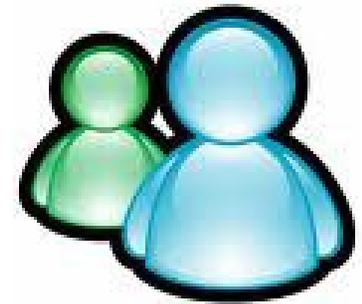
O processo racional da descoberta de fármacos



Multidisciplinaridade do processo da descoberta de fármacos



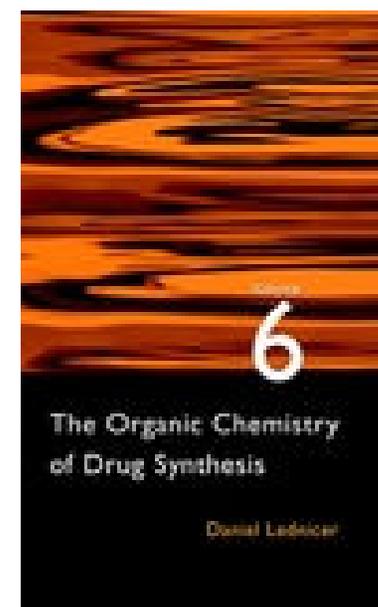
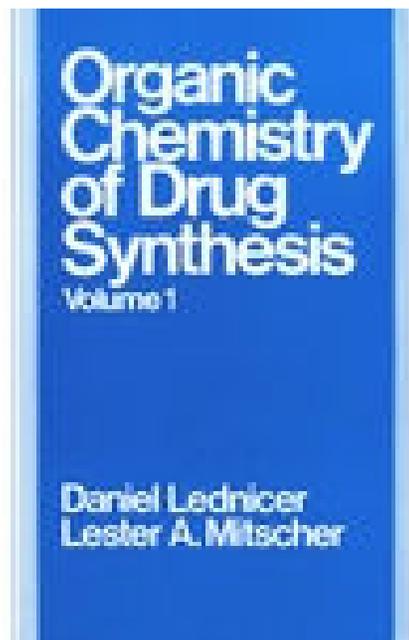
Moléculas
inteligentes





Fármacos Sintéticos

ca. > 85% dos fármacos são sintéticos, i.e. US\$ 667,2 bi (2009)



The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 1-6

Daniel Lednicer & Lester A. Mitscher
Wiley & Sons, Inc.; New York

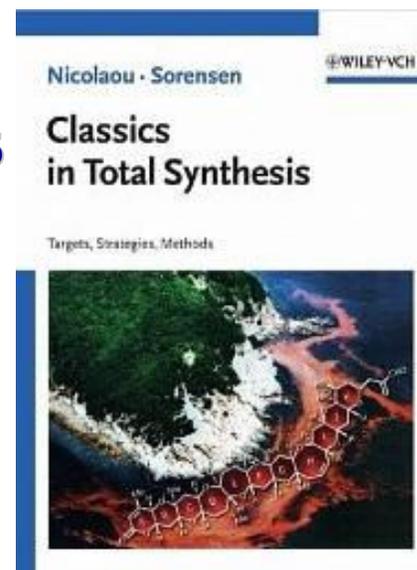
"Strategies for Organic Drug Synthesis and Design"

Daniel Lednicer, 1998; Wiley & Sons, Inc.; New York; ISBN 0-471-19657-6.

"Chronicles of Drug Discovery"

Vol. 1-3

Edited by D. Lednicer

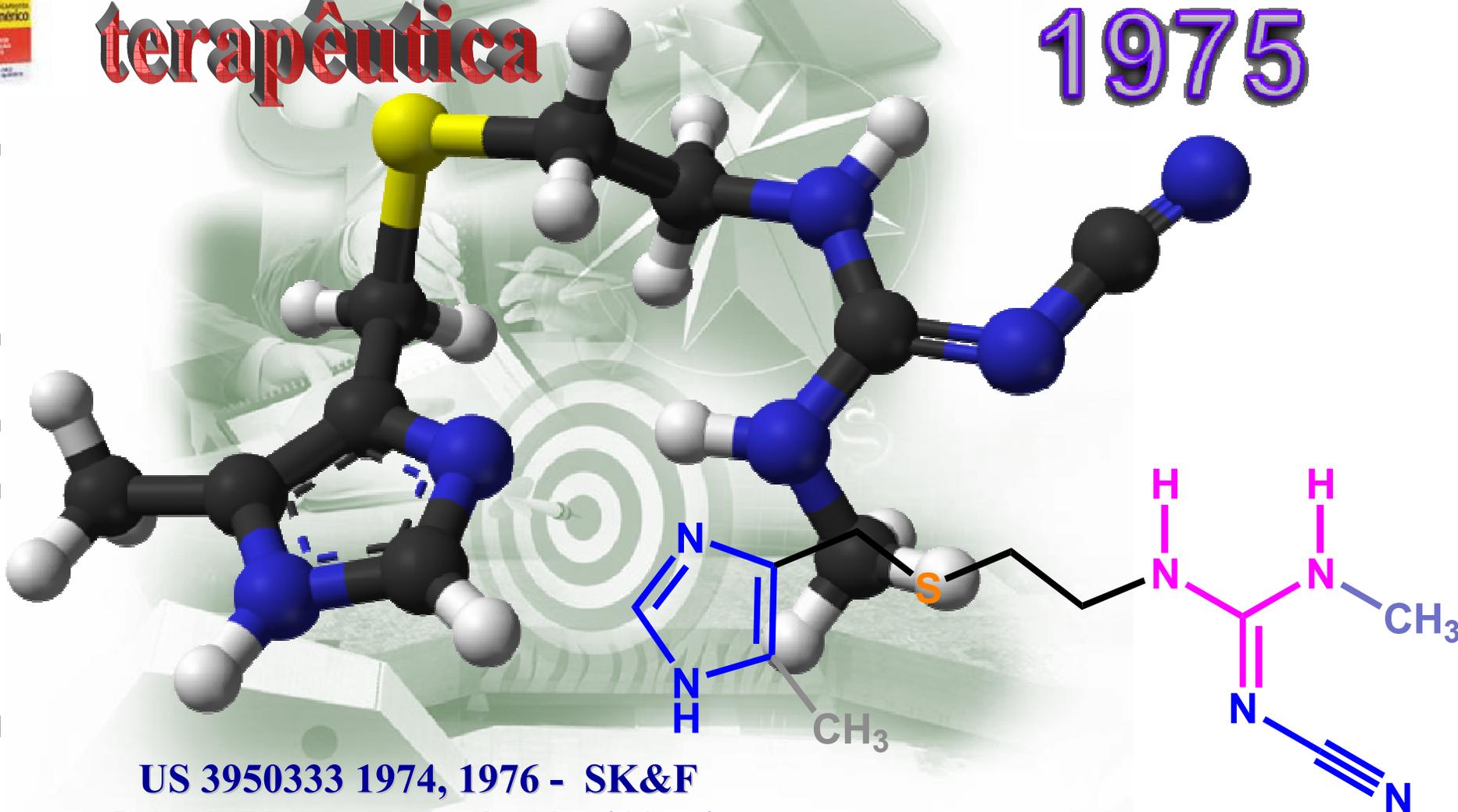


O desenvolvimento racional

Inovação
terapêutica

1975

Cimetidina



US 3950333 1974, 1976 - SK&F
Brit. J. Pharmacol. **53**, 435 (1975).

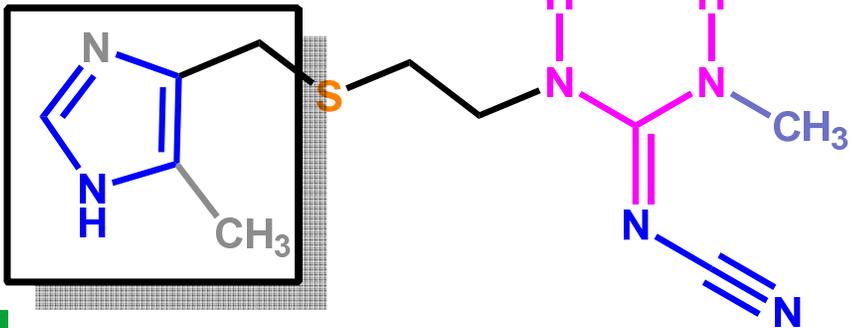
James Black, Robin Ganellin, Emmett, Durant

$C_{10}H_{16}N_6S$



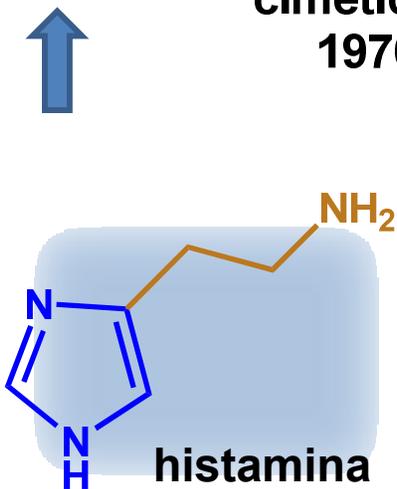
H₂-receptor antagonists

metil-imidazola

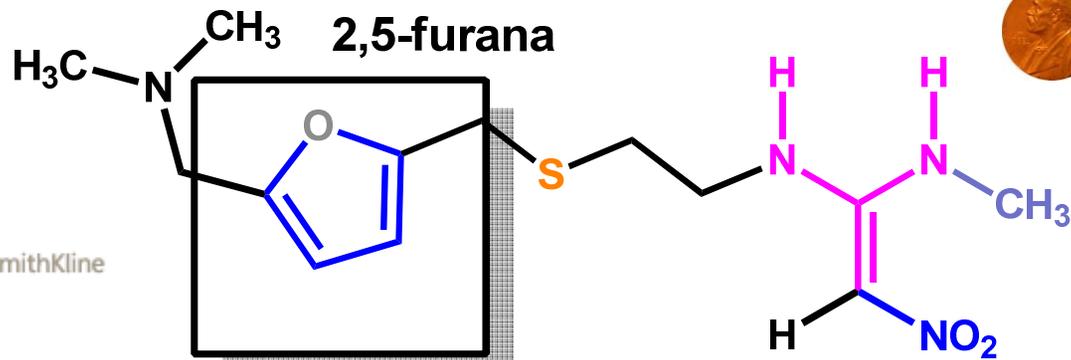


Robin Ganellin, Emmett, Durant, James Black

cimetidina
1976



Mannich



nitro-etenodiamina

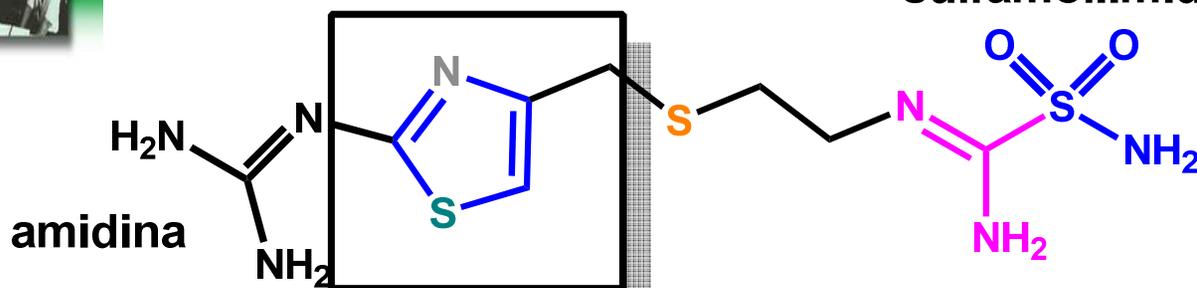
ranitidina
1981

sulfamoilimidamida



med
Química
Farmacêutica
 chem
Medicinal

tiazola



famotidina
1982

A descoberta do *sildenafil*



sildenafil



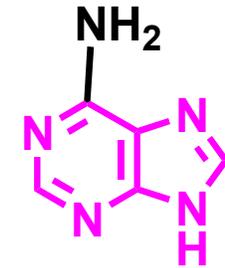
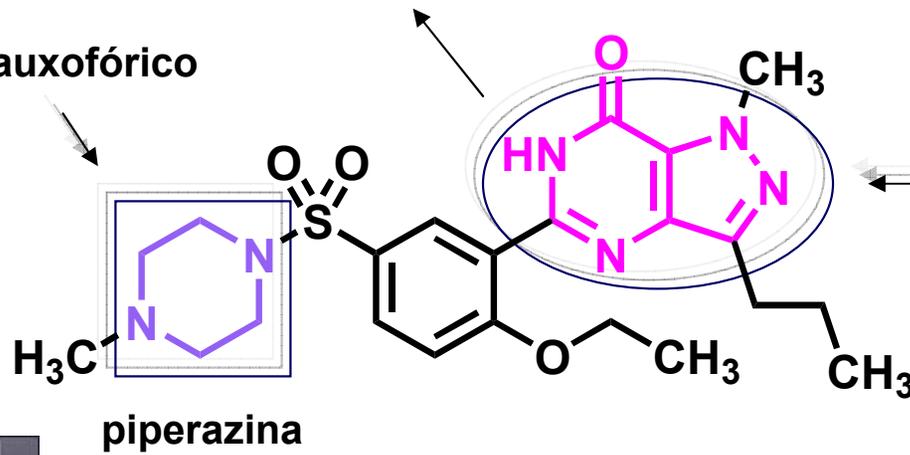


Projeto original para fármacos anti-angina



Similaridade molecular

Grupo auxofórico



Cafeína
Teobromina
Teofilina

↓
PDE's

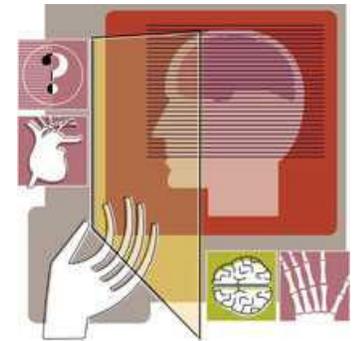
adenosina

adenina

Similaridade Molecular

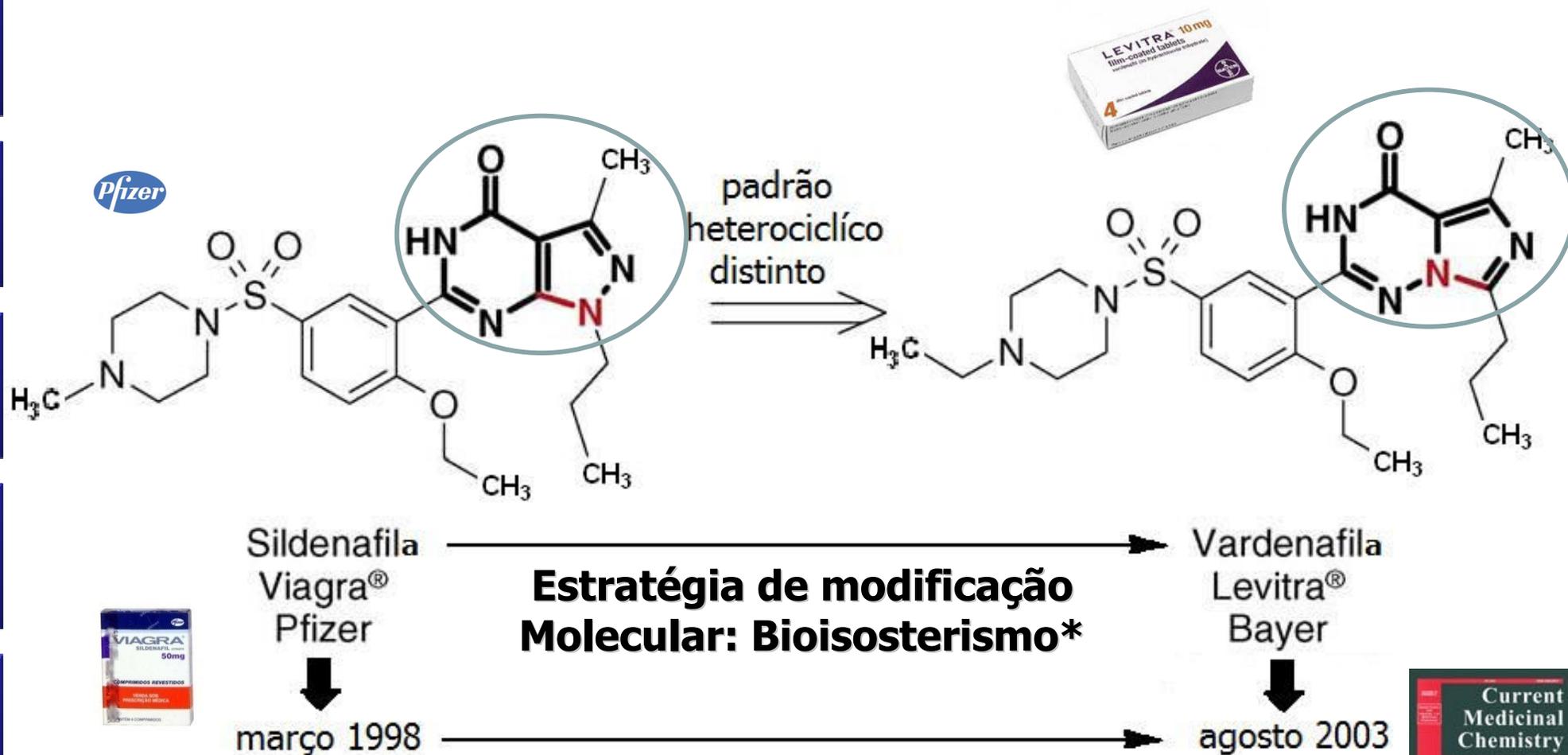


Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Inglaterra





Fármacos análogos para DE



LM Lima & EJ Barreiro, Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design, *Current Medicinal Chemistry*, 2005, **12**, 23-49





Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum

Haroldo A. Toque, Cleber E. Teixeira, Raquel Lorenzetti, Cristina E. Okuyama, Edson Antunes, Gilberto De Nucci *

Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, Campinas, SP, 13081-970, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 May 2008

Received in revised form 10 June 2008

Accepted 15 June 2008

Available online 19 June 2008

Keywords:

Erectile dysfunction

Sildenafil

Nitric oxide

Cyclic GMP

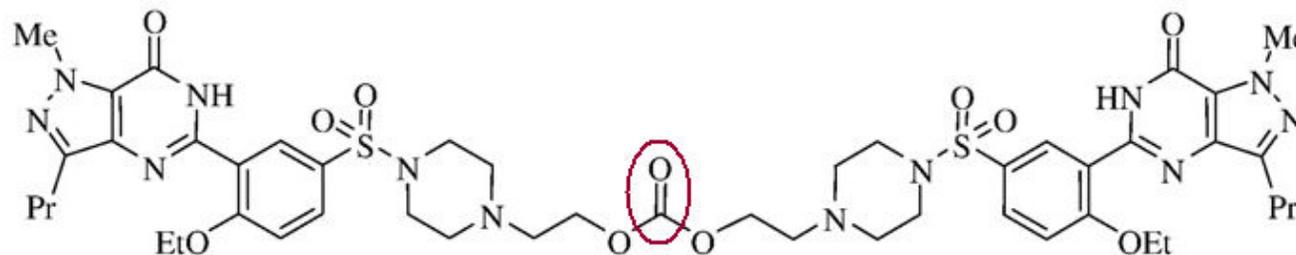
Pro-drug

Dimerization

ABSTRACT

Nitrgenic nerves and endothelial cells release nitric oxide (NO) in the corpus cavernosum, a key mediator that stimulates soluble guanylyl cyclase to increase cGMP levels causing penile erection. Phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors, such as sildenafil, prolong the NO effects by inhibiting cGMP breakdown. Here, we report a novel PDE5 inhibitor, lodenafil carbonate, (Bis-(2-(4-[4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-benzenesulfonyl]piperazin-1-yl)-ethyl)carbonate) that is a dimer of lodenafil. We therefore aimed to compare the effects of sildenafil, lodenafil and lodenafil carbonate on *in vitro* human and rabbit cavernosal relaxations, activity of crude PDE extracts from human platelets, as well as stability and metabolic studies in rat, dog and human plasma. Pharmacokinetic evaluations after intravenous and oral administration were performed in male beagles. Functional experiments were conducted using organ bath techniques. Pharmacokinetics was studied in beagles by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), following oral or intravascular administration. All PDE5 inhibitors tested concentration-dependently relaxed (0.001–100 μ M) phenylephrine-precontracted rabbit and human corpus cavernosum. The cavernosal relaxations evoked by either acetylcholine (0.01–100 μ M) or electrical field stimulation (EFS, 1–20 Hz) were markedly potentiated by sildenafil, lodenafil and lodenafil carbonate. Lodenafil carbonate was more potent to inhibit the cGMP hydrolysis in PDE extracts compared with lodenafil and sildenafil. Following intravascular and single oral administration of lodenafil carbonate, only lodenafil and norlodenafil were detected *in vivo*. These results indicate that lodenafil carbonate works as a prodrug, being lodenafil the active moiety of lodenafil carbonate.

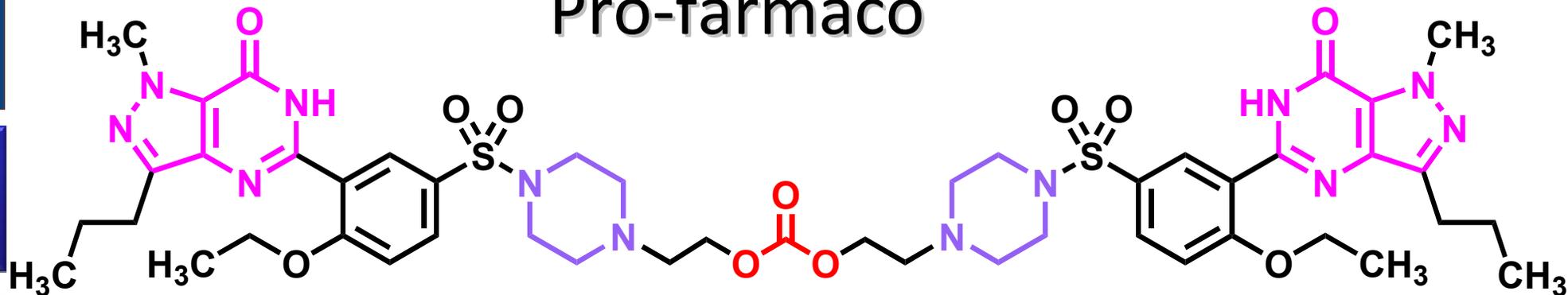
Pró-fármaco



Lodenafil carbonate



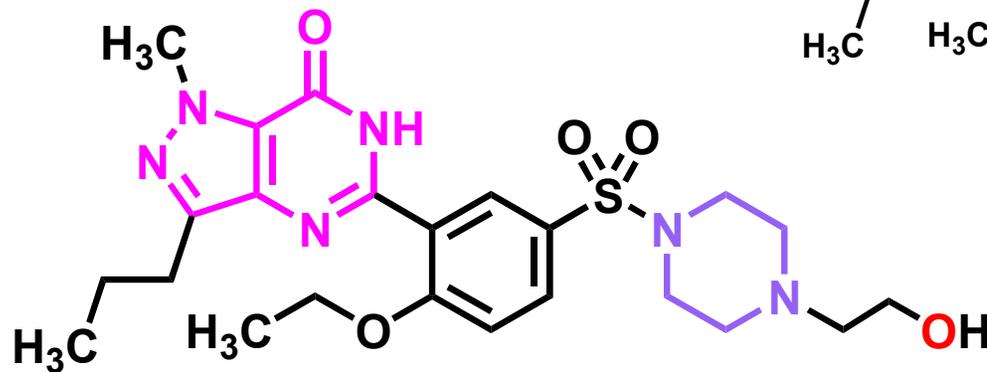
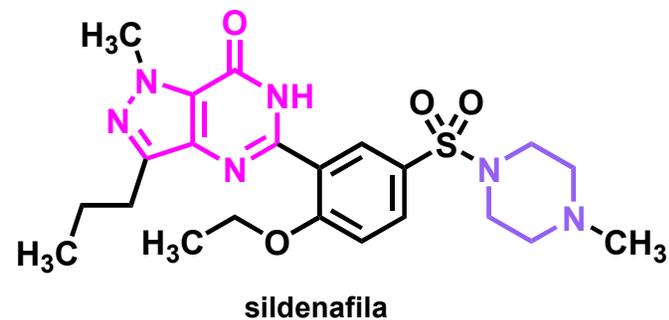
Pró-fármaco



carbonato de Iodenafila



in vivo



Iodenafila

HA Toque, CE Teixeira, R Lorenzetti, CE Okuyama, E Antunes, G De Nucci, "Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor Iodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum", *European Journal of Pharmacology* **2008**, 591, 189–95.

A descoberta das
estatinas

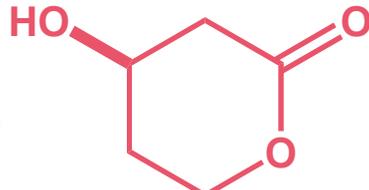


Fungos

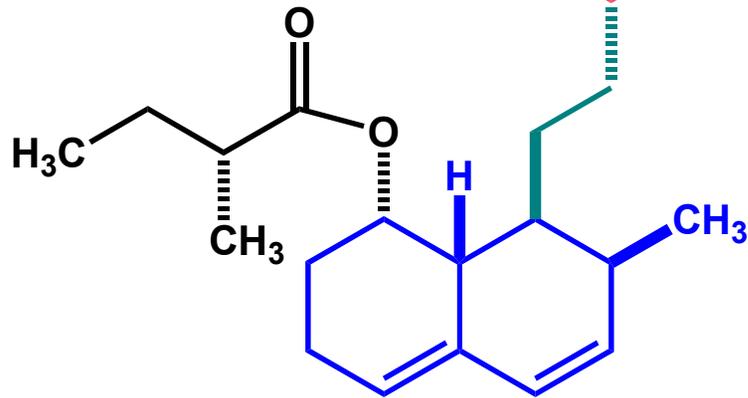


Estatinas: do protótipo natural ao super-fármaco

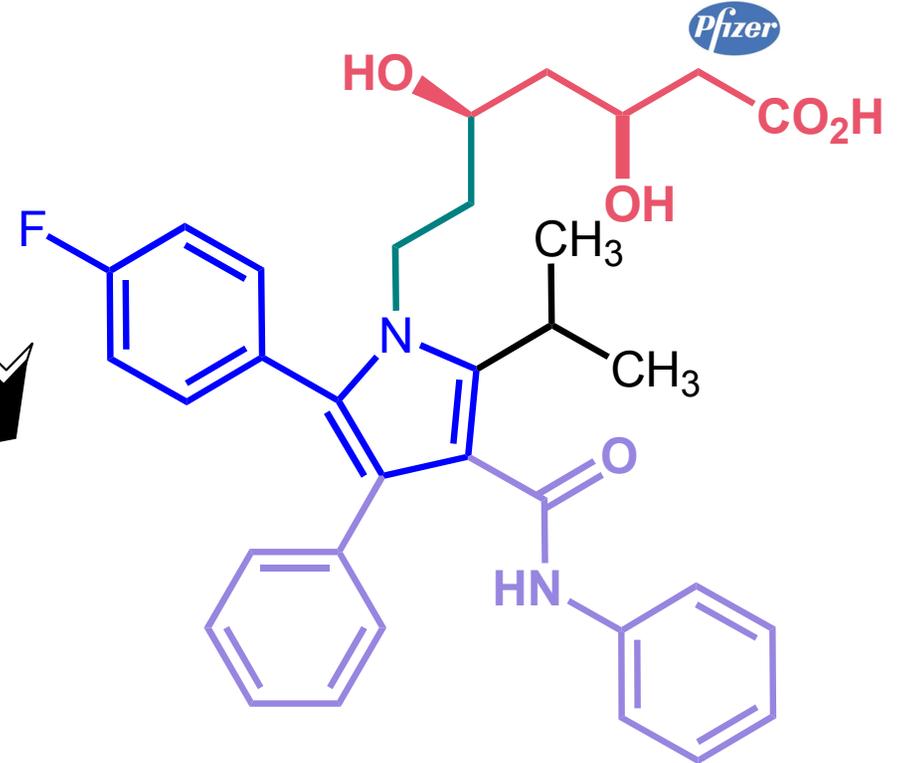
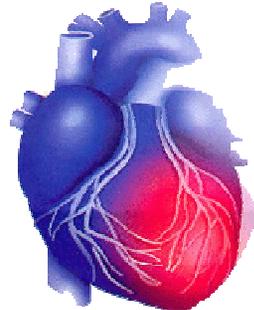
LDL = LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE, COLESTEROL RUIM



med
Química
Farmacêutica
chem
Medicinal

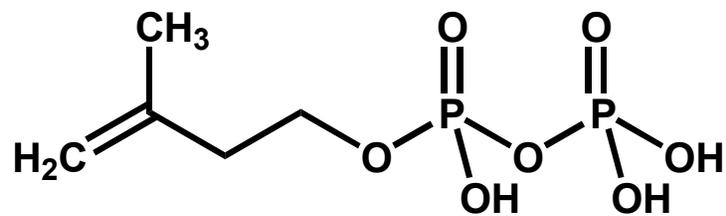
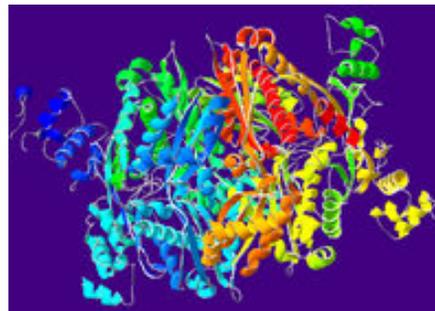
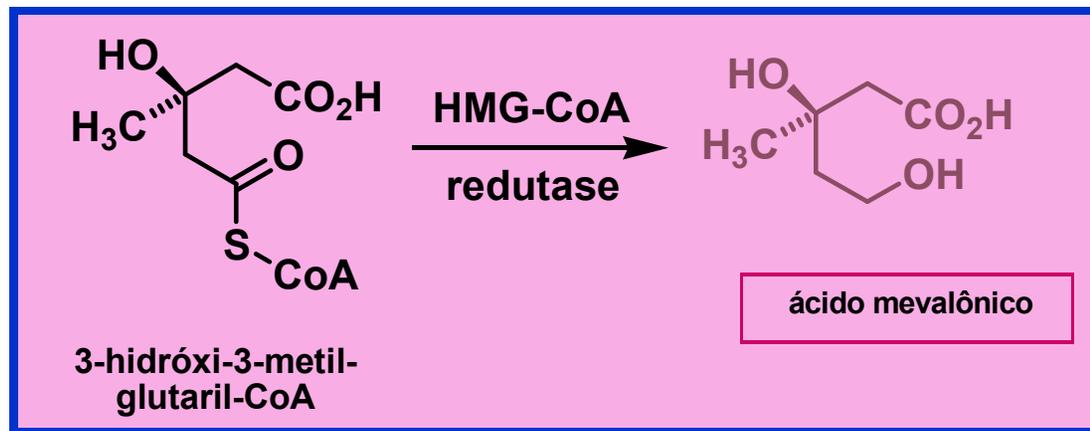


mevastatina

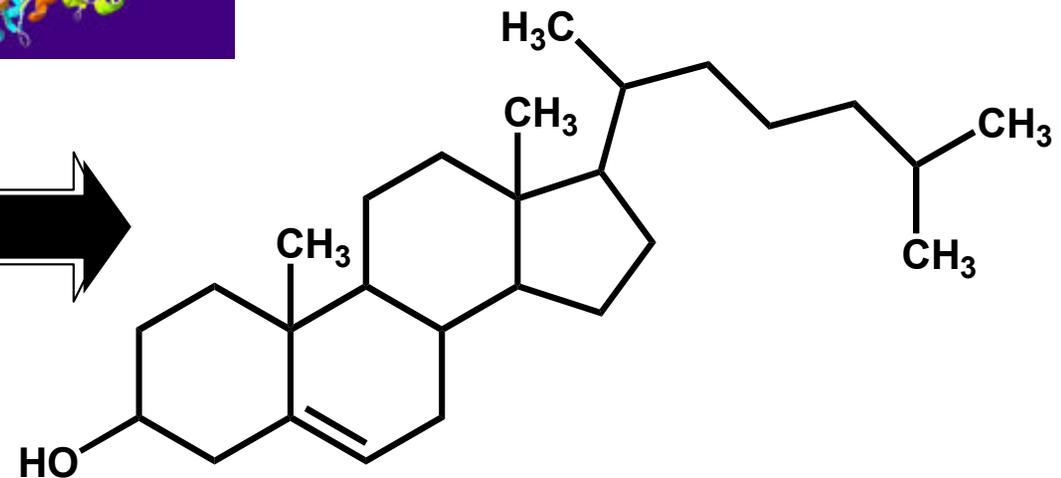
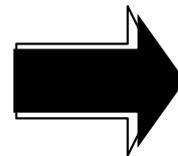


atorvastatina

Biossíntese do colesterol



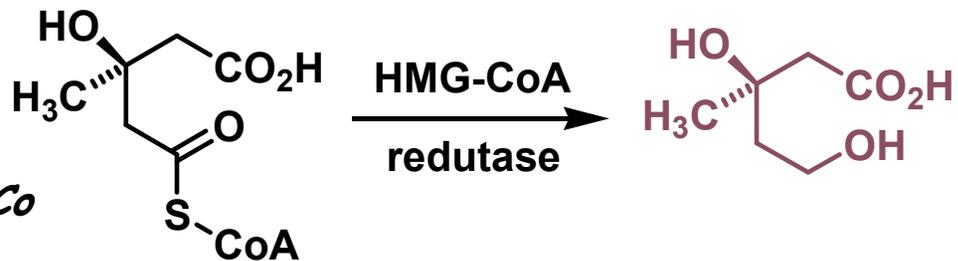
pirofosfato de isopentenila



colesterol



Akira Endo, Sankyo Co



ácido mevalônico

1975 - Mevastatina (ML-263b)

A.Endo, J. Med. Chem. 1985, 28, 01

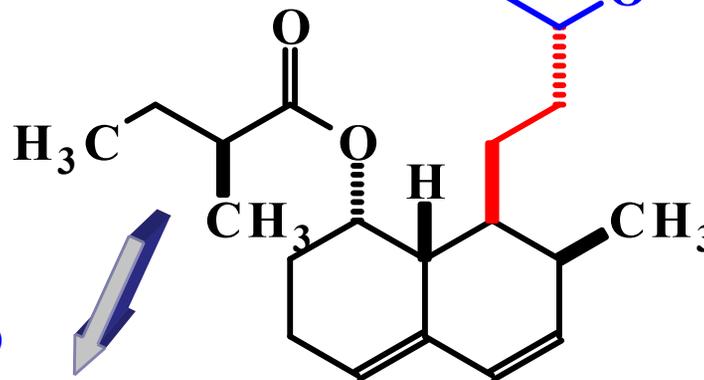
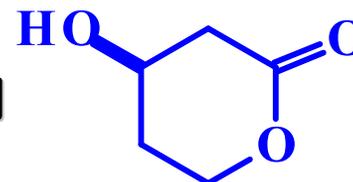
Metabólito de Fungo

Arthur A. Patchett



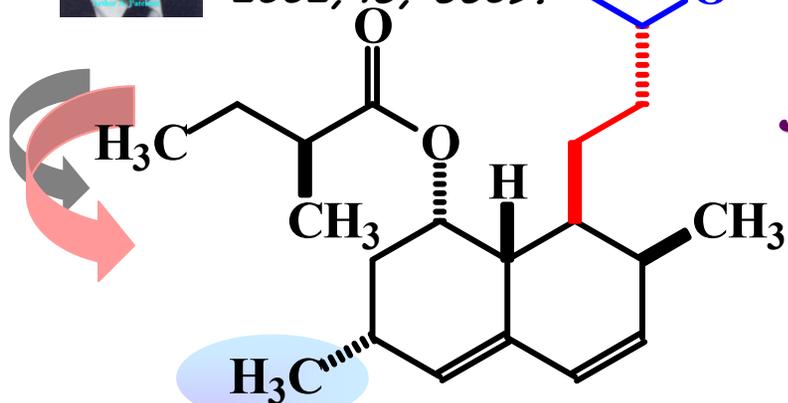
J. Med. Chem. 2002, 45, 5609.

Protótipo natural



Mevilonina

Pró-fármaco

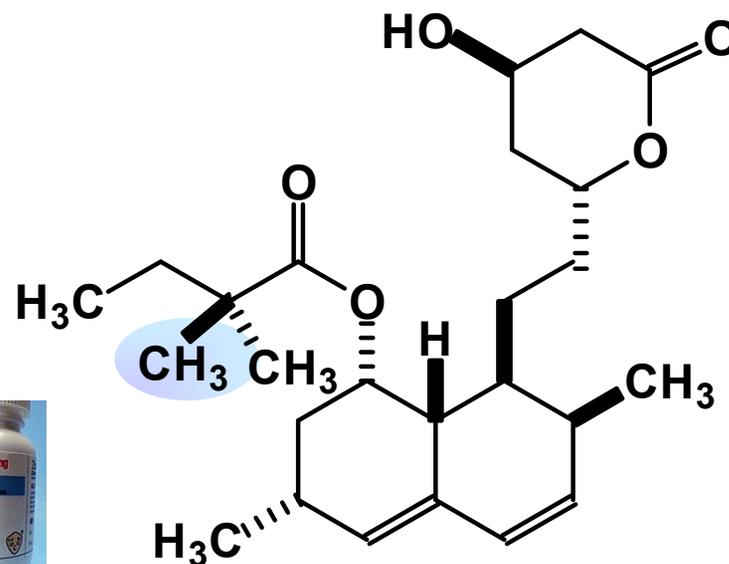
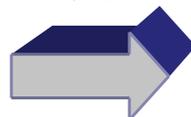


Simvastatin

(Zoccor[®])

MK-733

1988



Lovastatin (MK-803)

1980 - Merck & Co.

Aspergillus terreus

1987 - MS&D (Mevacor[®])

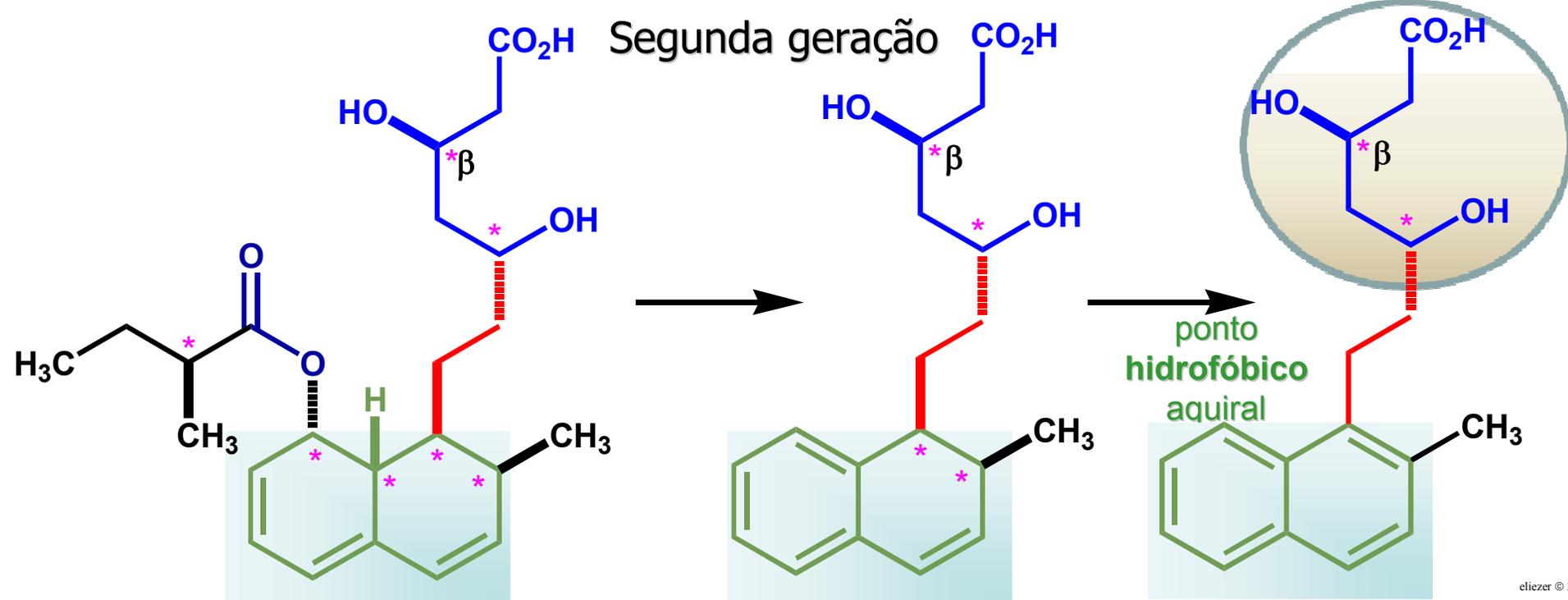
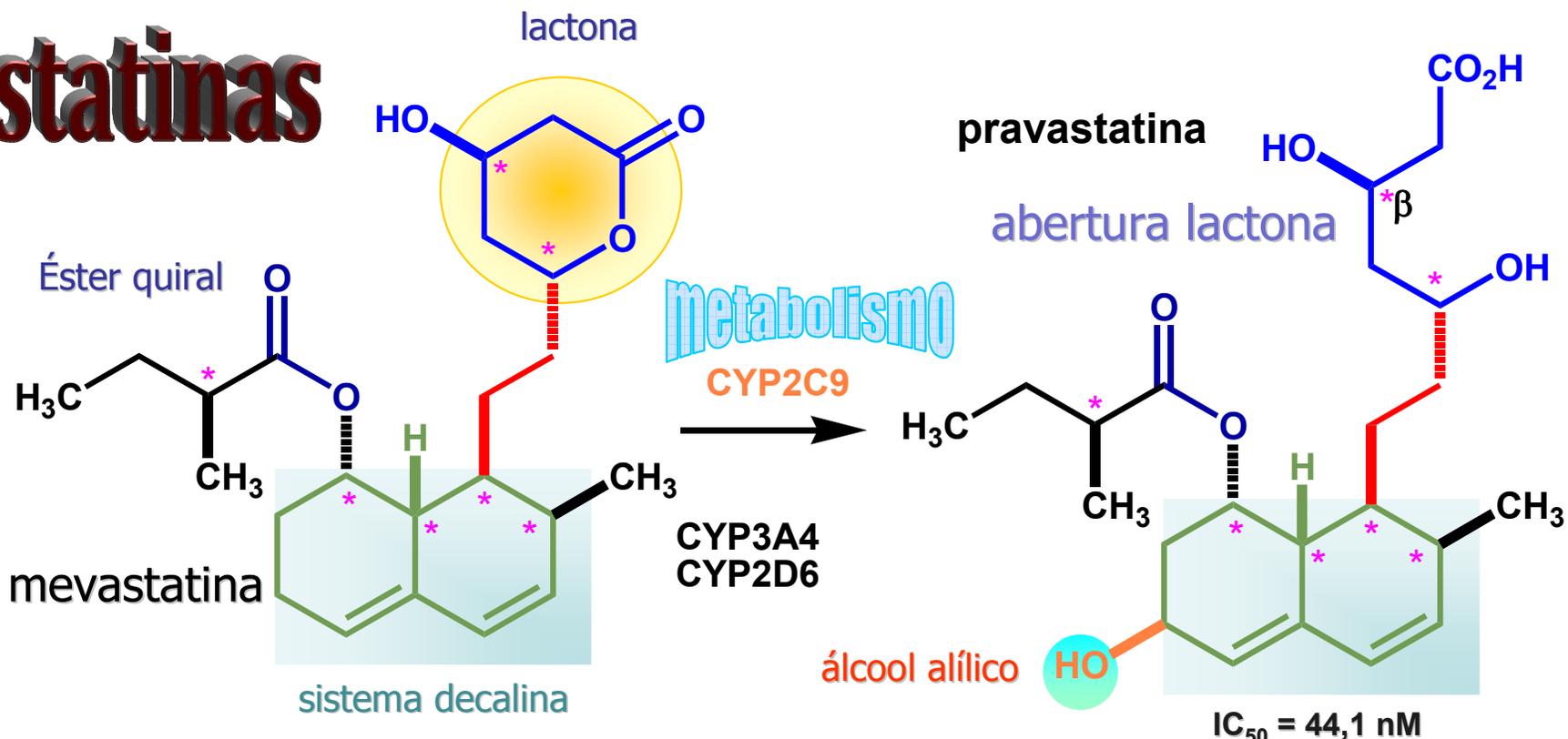


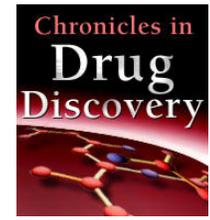
J. Med. Chem. 1986, 29, 849

IC₅₀ = 11,2 nM

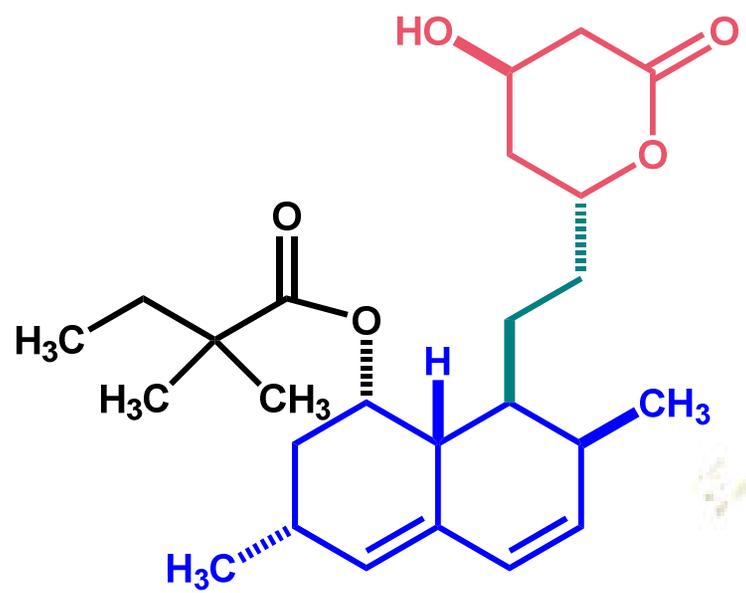


Estatinas

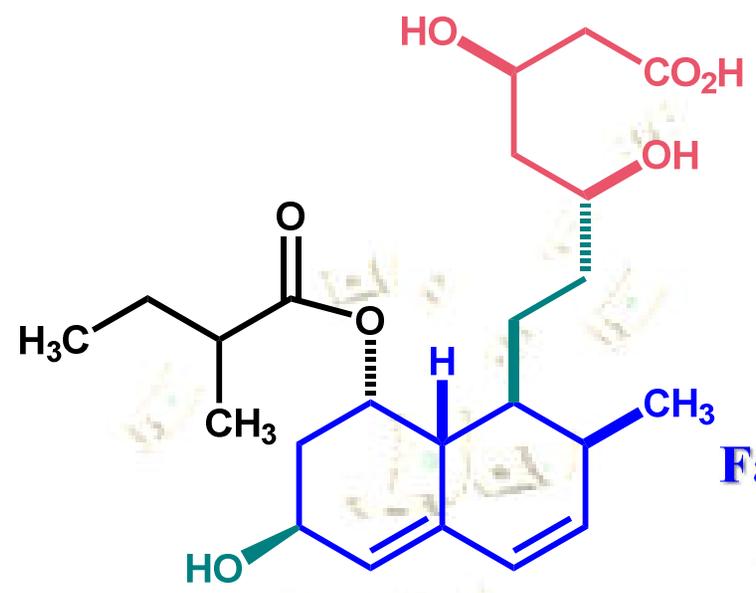




m e d
Química
Farmacêutica
chem
Medicinal

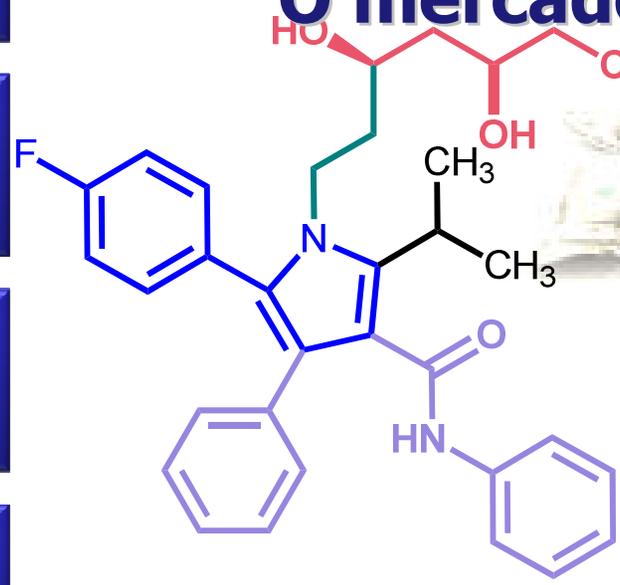


simvastatina
1986

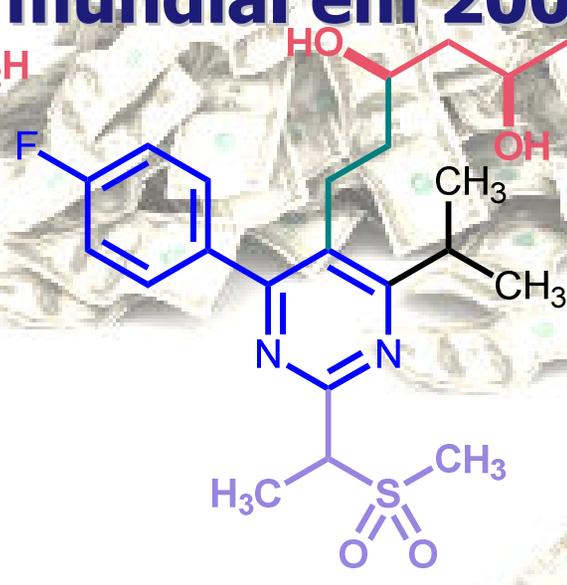


pravastatina
1988

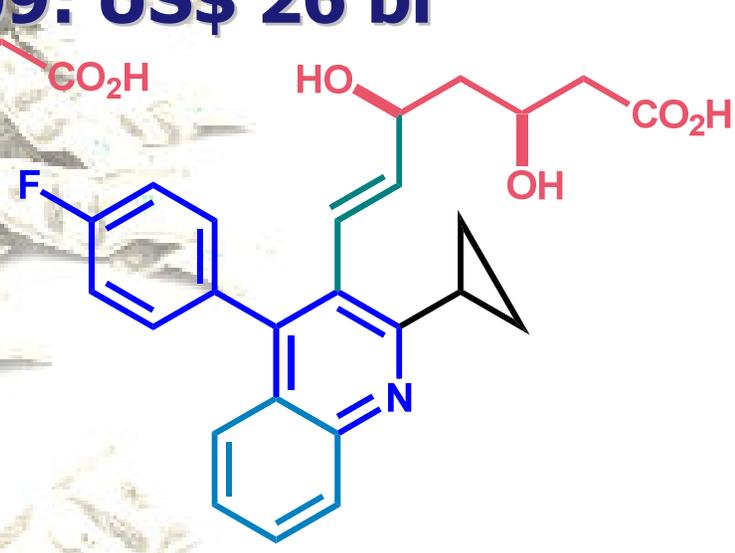
O mercado mundial em 2009: US\$ 26 bi



atorvastatina
1991



rosuvastatina
2004



pitavastatina
2009

As estatinas movimentaram *ca.* R\$ 290 milhões por ano no Brasil em 2008



Considerações

finais

Química
 Medicinal



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Cidade Universitária, ilha do Fundão

19/04/1994



LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Química Medicinal

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Pharmacology
Farmacologia



Molecular
Modelagem
Modeling
Molecular

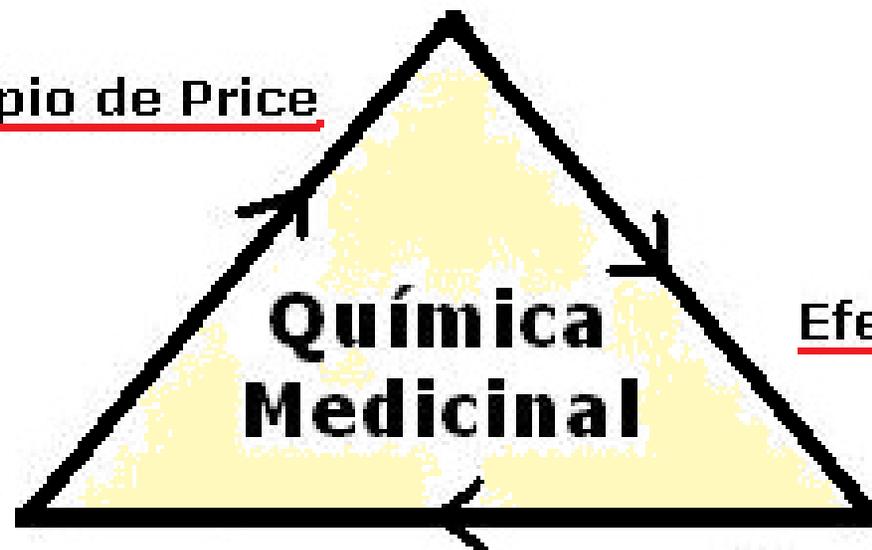


Abordagem Fisiológica



Síntese orgânica medicinal

Princípio de Price



Efeito porta-a-o-lado

Química
computacional

modelagem molecular

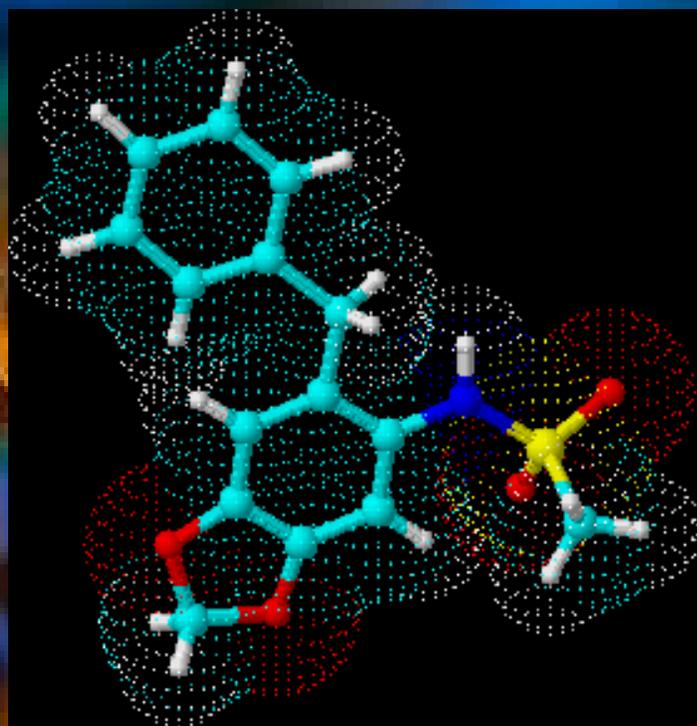


Bioensaios

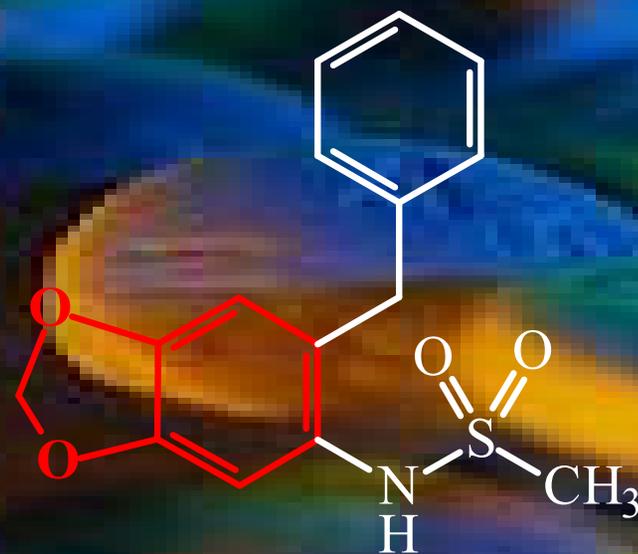
in vivo / *in vitro*



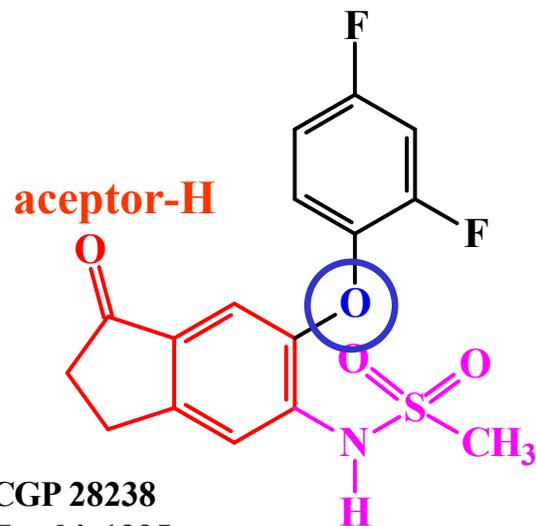
Novos Protótipos de Fármacos Anti-inflamatórios



LASSBio-326



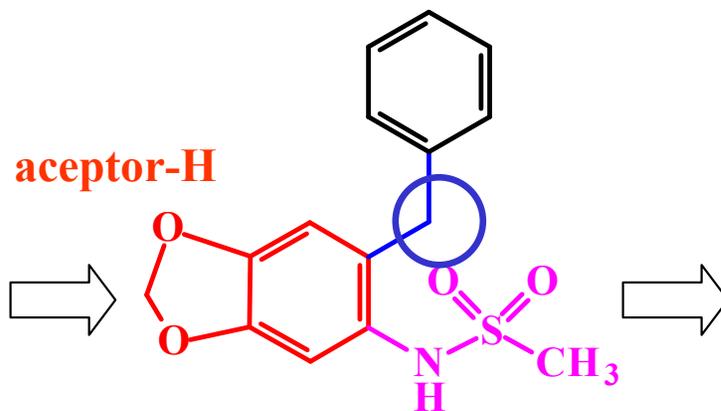
LASSBio-257



CGP 28238
Futaki, 1995

Flosulido
 $C_{16}H_{13}F_2NO_4S$
353.34

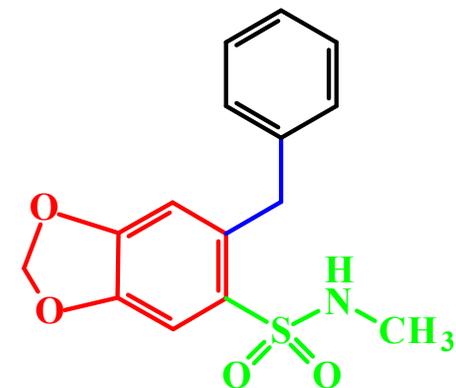
IS COX-1/COX-2 = 5000
IS = índice de seletividade
 IC_{50} (hPGHS-1) = 73,2 μM
 IC_{50} (rPGHS-2) = 0,015 μM



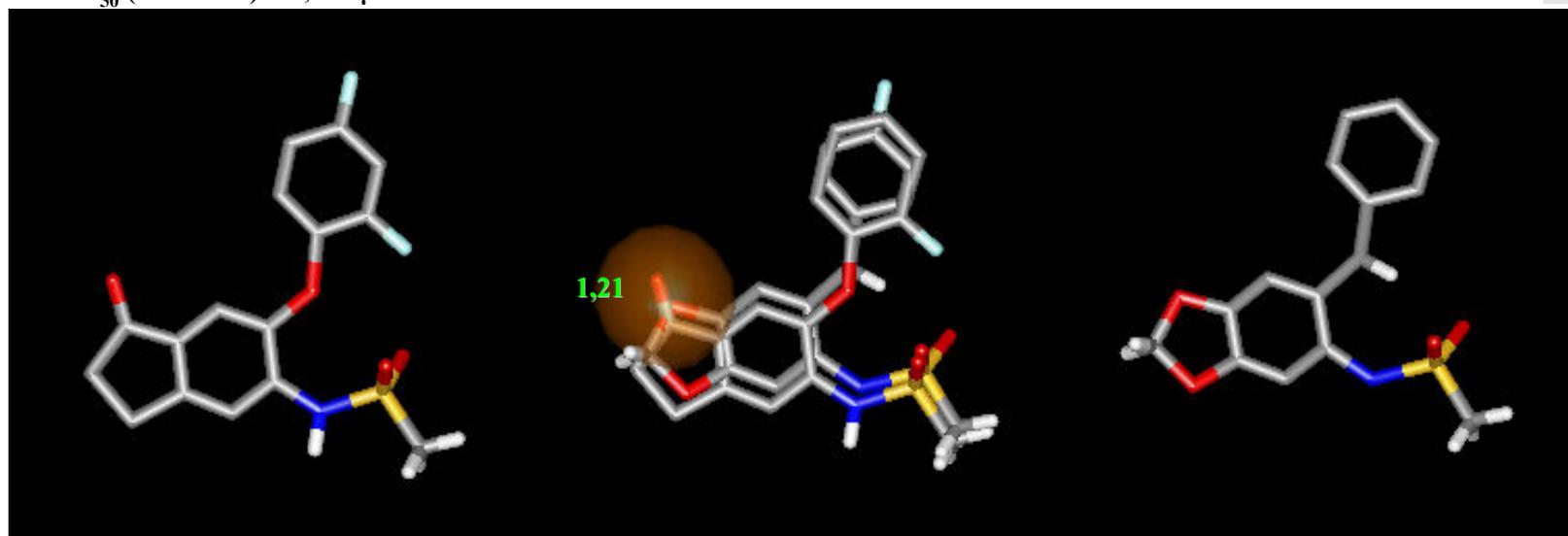
safrulido
 $C_{15}H_{15}NO_4S$
305.34

EJ Barreiro *et al.*, *Bioorg.Med. Chem. Lett.*, 8, 183 (1998)

retroisosterismo

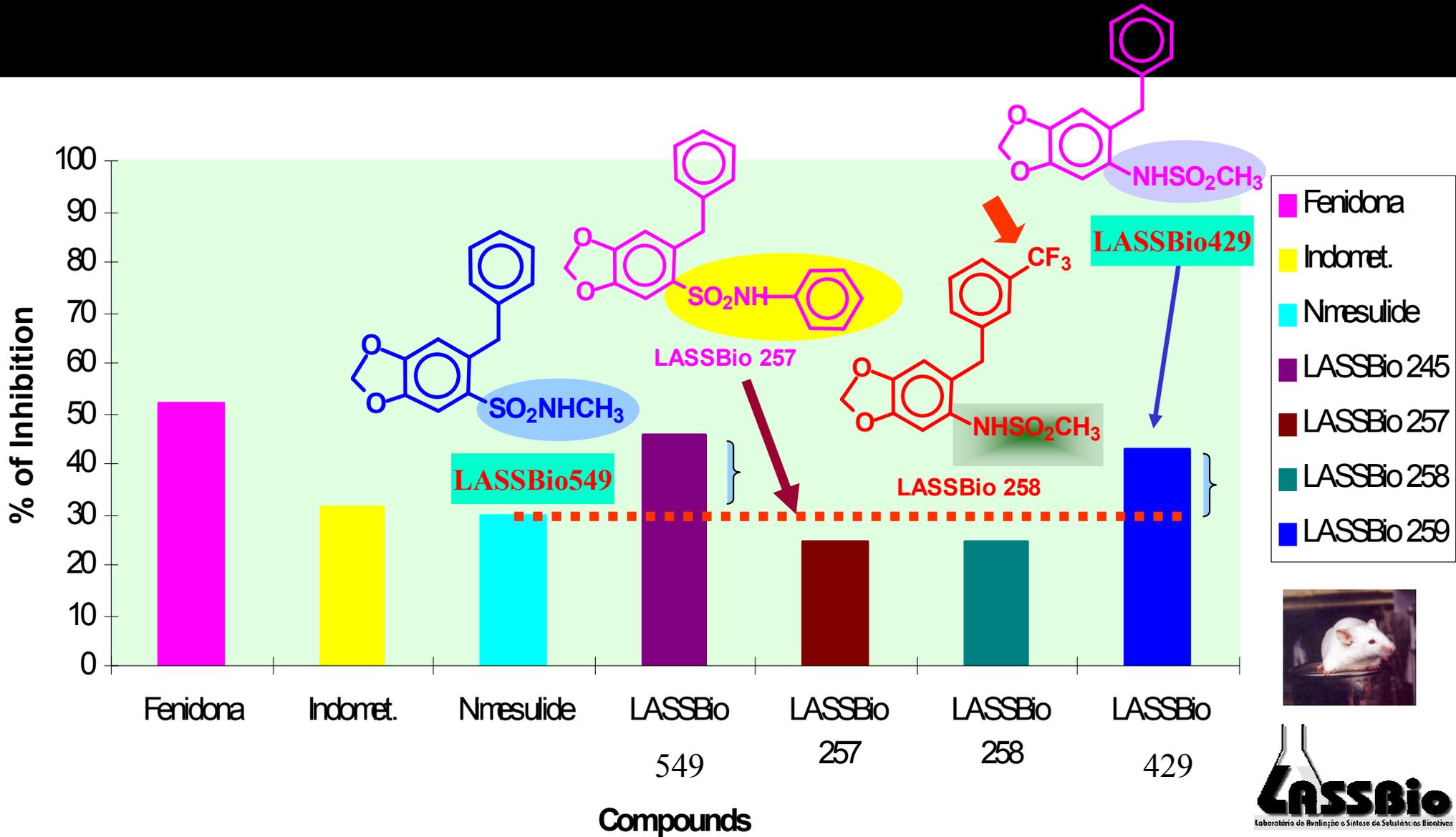


safronamida
 $C_{15}H_{15}NO_4S$
305.34





Effect of new candidates of PGHS-2 inhibitors in the carrageenan-induced rat paw edema (100 μ M, *po*)





Nova Classe de Candidatos a Fármacos NSAID de Segunda Geração

CgIRPE*



1999

	DI₅₀	Max. Eff.
CELECOXIB 	87,7 $\mu\text{mol/kg}$	35%
LASSBio 715	44,3 $\mu\text{mol/kg}$	39%
LASSBio 445	54,6 $\mu\text{mol/kg}$	37%



Patent: PI 9902960-0 (29/04/99)

E. J. Barreiro *et al.*, Selective PGHS-2 Inhibitors: A Rational Approach for Treatment of the Inflammation, *Current Medicinal Chemistry* 2002, 9, 849



Protocolos Farmacológicos

- ✦ Edema de pata de rato induzido por carragenina (FERREIRA, *et al.*, 1979)
- ✦ Potencial ulcerogênico (CHI-CHUNG CHAN *et al.*, 1995)
- ✦ Pleurisia induzida por carragenina em ratos: migração celular e permeabilidade (TOMLINSON *et al.*, 1994; HARADA *et al.*, 1996)
- ✦ Artrite induzida por adjuvante em ratos: inflamação crônica (NEWBOULD, 1963)
- ✦ Contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos: analgesia periférica (COOLIER *et al.*, 1968)
- ✦ Bioensaio da formalina: hiperalgesia/dor inflamatória (HUNSDAAR *et al.*, 1987)
- ✦ Agregação plaquetária em PRP citratado de coelhos: COX-1 (BORN & CROS, 1963)
- ✦ Dosagem de PGE₂/EIA: Modelo de “Air Pouch” em ratos (SMITH *et al.*, 1998)
- ✦ Atividade sequestrante de radical livre: DPPH (TAIT *et al.*, 1996)
- ✦ Ensaio de toxicidade (GAD & CHENGELIS, 1989): histopatológico (fígado, SNC, pulmão), comportamental, sanguíneo (*inter-alia*: TGO, TGP, glicose, uréia, creatinina, hematócrito)

Ensaio de Toxicidade Aguda

LASSBio 715 & LASSBio 455

DOSE 600 e 1400 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, (Via oral, dose única)

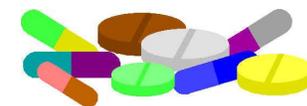
- ✦ **Sem alterações comportamentais (e.g. catatonia, letargia, movimentação);**
- ✦ **Registro do peso diário: sem alteração;**
- ✦ **Aspecto do pelo: normal;**
- ✦ **Consumo de ração e água: normais;**
- ✦ ***LASSBio715 e 455 não apresentaram efeitos tóxicos em 1.400 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.***





**Novo NSAI
de segunda geração**

$$ED_{50} = 75,0 \mu\text{M/kg}$$



**Sem toxicidade aguda em protocolos
com roedores e cães;**

**Sem efeitos histopatológicos
(fígado, pulmão, rins, SNC);**

Sem efeito ulcerogênico (*p.o.* crônico);

$$LD_{50}/ED_{50} > 45 \text{ vezes}$$

Em fase de ensaios pré-clínicos finais

Primeiro candidato a ensaio clínico de Fase 1 descoberto no LASSBio



Novos Compostos-Protótipos Descobertos no

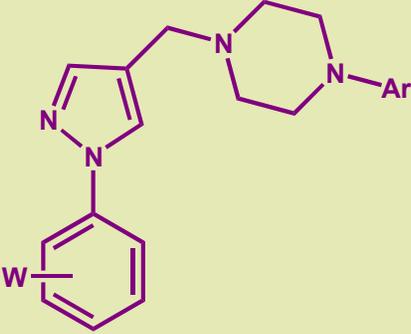


LASSBio-294



USPTO Patent # 7.091.238
August 15, 2006
2nd license agreement
ORD, UM Maryland,
Baltimore, USA

LASSBio-579



INPI # 0303465-8 de 05/09/2003

LASSBio-585 ←

→ **LASSBio-581**

*Thienylhydrazone with digitalis-like properties
(positive inotropic effects)*
August 15, 2006
Publication Number: 07091238

LASSBio-596

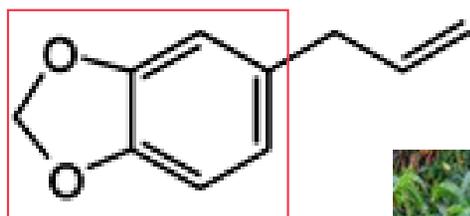


Sob contrato c/ empresa
farmacêutica nacional

Otimização do protótipo
Otimização do protótipo Otimização do protótipo

Novo protótipo de fármaco cardioativo: LASSBio-294

Matéria-prima abundante & sustentável

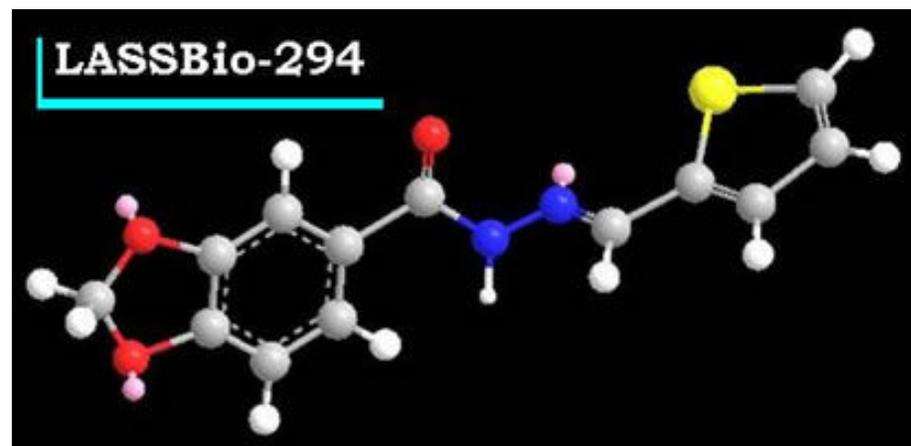


Bióforo
natural



Anel
benzodioxola

Safrol



Fórmula molecular $C_{10}H_{10}O_2$

Pêso molecular 162.19

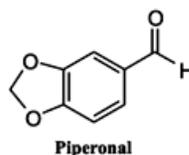
Densidade 1.096 g/cm³

P.F. 11 °C

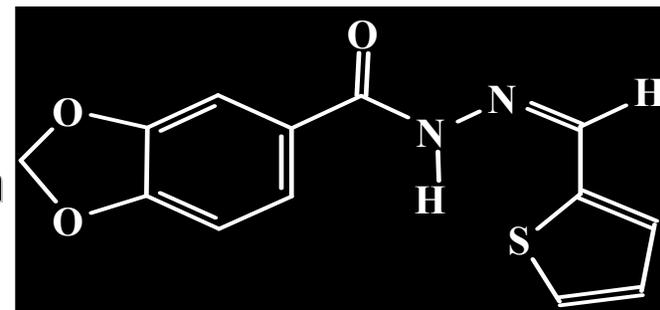
P.E. 232-234 °C

CAS # 94-59-7

IUPAC: 5-(2-Propenil)-1,3-benzodioxola



Piperonal





Novo Protótipo de Fármaco Cardioativo

LASSBio-294

vasodilatador



inotrópico



Estruturalmente simples, sinteticamente acessível em ótimos rendimentos, através de metodologia clássica, escalonada (1,0 M), a partir de produto natural abundante, acessível.

Novo agente cardioativo, não-digitalico, não-adrenérgico, com potentes propriedades cardioativas & neuroprotetoras; Ativo por via oral; Sem toxicidade aguda, cito- ou genotoxicidade.

NAH

Patente



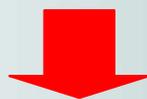
“Thienylhydrazon with digitalis-like properties (positive inotropic effects)” - **Patente 07091238 (USPTO), 15 de agosto de 2006;**
WO 2000-078754 (65 países) .



Estudos de Toxicidade Aguda e Sub-aguda

✓ A toxicidade sistêmica aguda e sub-aguda foi investigada em ratos, por duas vias de administração, *p.o.* e *i.p.*, nas doses de **1000 $\mu\text{M}/\text{kg}$** e **73 $\mu\text{M}/\text{kg}$** , respectivamente (*i.p.*, administrando-se 2 vezes ao dia, durante 15 dias seguidos: \sim **100 vezes superior à ED_{50} *in vivo***).

LASSBio-294



Não tem efeito letal, não provoca letargia, não reduz a motilidade, nem altera o peso dos animais.

Não provoca alterações na contagem de células sanguíneas, hematócrito, nem altera a taxa de glicose, uréia, TGO, TGP, creatinina.

Não altera histopatologicamente órgãos vitais, tais como fígado, pulmão, SNC.

Novo protótipo de fármaco cardioprotetor

Não se observaram efeitos neurotóxicos em culturas de neurônios hipocâmpais de ratos, tratadas com LASSBio-294 (500 μM). Efeito neuroprotetor foi observado em < doses.



Google

LASSBio-294



Pesquisar

[Pesquisa avançada](#)

Pesquisar: a web páginas em português páginas do Brasil

Web

[Mostrar opções...](#)

Resultados 1 - 10 de aproximadamente **763** para **LASSBio-294** (0,22 segundos)

[LASSBio-294](#)

Estamos falando do **LASSBio-294**, um fármaco desenvolvido pelo Laboratório de Avaliação de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de ...

www.redetec.org.br/inventabrasil/barreiro.htm - [Em cache](#) - [Similares](#)

[Química Nova - Strategy of molecular simplification in rational ...](#)

de EJ Barreiro - 2002 - [Citado por 1](#) - [Artigos relacionados](#)

A descoberta de novo protótipo cardiotônico **LASSBio-294** (37) De fato, a hipótese de inibição de PDE5 e 3 no mecanismo de ação de **LASSBio-294** foi ...

www.scielo.br/scielo.php?pid...sci... - [Em cache](#) - [Similares](#)

[BATE FORTE CORAÇÃO - : Portal dos Fármacos :](#)

Estudos realizados com o **LASSBio-294**, um novo composto descoberto pela UFRJ, ... Os resultados promissores do **LASSBio-294** em roedores infartados foram ...

www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/atualidades_coracao.html - [Em cache](#) - [Similares](#)

[Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone ...](#) - [[Traduzir esta página](#)]

de AG Silva - 2005 - [Citado por 21](#) - [Artigos relacionados](#)

Ir para [General procedure for the preparation of 3,4-methylenedioxybenzoyl ...](#): ... derivatives

LASSBio-294, **LASSBio-787**, **LASSBio-789**, and **LASSBio-790**, ...

linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096808960500194X - [Similares](#)

[American Journal of Hypertension - Abstract of article: LASSBio ...](#) - [[Traduzir esta página](#)]

de DG Costa - 2010

29 Jul 2010 ... **LASSBio-294**, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity, Decreases Cardiac Remodeling and Improves Ca²⁺ Influx Into Sarcoplasmic ...

www.nature.com/ajh/journal/vaop/ncurrent/abs/ajh2010157a.html



OFFICE OF RESEARCH AND DEVELOPMENT

UNIVERSITY OF MARYLAND
BALTIMORE

[CONTACT US](#)

[STAFF DIRECTORY](#)

[WEB SITES A-Z](#)

[INTRANET](#)

[UMB](#)

[ABOUT ORD](#) | [RESEARCH ADMINISTRATION](#) | [TECHNOLOGY COMMERCIALIZATION](#) | [UMB BIOPARK](#) | [NEWS](#)

search here

[SEARCH](#)

Home > Technology Commercialization > Technologies Portfolio > Other > [LASSBio 294](#), a novel compound having digitalis-like cardiotoxic properties and the potential to reduce muscle fatigue

[Print This Page](#)

OFFICE OF RESEARCH AND DEVELOPMENT

LASSBio 294, a novel compound having digitalis-like cardiotoxic properties and the potential to reduce muscle fatigue

Docket Code: EA99-040



Related Topics

- ▶ [Technologies](#)
- ▶ [Licenses](#)
- ▶ [About](#)
- ▶ [Administrative Updates](#)
- ▶ [The Basics](#)
- ▶ [FAQ's](#)
- ▶ [Our Process](#)
- ▶ [Policies](#)
- ▶ [Resources](#)
- ▶ [Responsibilities](#)

SUMMARY

LASSBio-294 is a heterocyclic organic compound derived from a natural plant product. It is an effective and specific cardiotoxic agent, and also increases twitch and reduces fatigue in skeletal muscle. The functional groups incorporated in the synthetic compound were selected to avoid hepatotoxicity and discourage gastric ionization, thus assuring a reliable oral absorption. The synthesis method developed for compound LASSBio-294 has been optimized to allow production on the scale of grams.

APPLICATIONS

Effects on Cardiac Function:

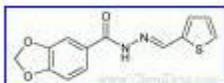
- ▶ LASSBio-294 is a cardiotoxic agent, which enhances the inotropic properties of the heart in intact dogs with cardiac insufficiency and congestive heart failure.
- ▶ However, in dogs without congestive heart failure the agent has no significant inotropic effect.
- ▶ The compound, even at extremely high concentrations, does not have any significant effect on the electrical properties of the heart muscle.
- ▶ The mechanism underlying the cardiotoxic effect of LASSBio-294 involves a direct action of the compound on calcium uptake into and release from the sarcoplasmic reticulum.
- ▶ The LD50 for the agent in mice is very high (2 g/kg), which makes the agent practically innocuous as a toxic agent (see below).



Google

[Pesquisar imagens](#)

[Voltar aos resultados de imagens](#)



[Ver imagem em tamanho grande](#)

242 x 92 - 2k - gif - www.chemdrug.com/.../SYNTHESIS/STR/31/311236.gif

A imagem pode ter direitos autorais.

Veja abaixo a imagem em: www.chemdrug.com/.../8_0_pgbsengajcujdkct.html

[Remove frame](#)



www.chemdrug.com

新药研发行业信息发布



首选平台!

[登录](#) [免费注册](#) [发布信息](#) [免费](#)

咨询热线: 028-85335741
药品资讯网--新药研发行业门户!

[首页](#) [供应信息](#) [求购信息](#) [企业展厅](#) [产品中心](#) [展会信息](#) [招商合作](#) [人才招聘](#) [专业资料](#) [技术问答](#) [医药搜索](#)

专业期刊

[找一下](#)

热门搜索关键字: [转让](#) [人参皂苷](#) [吡格列酮](#) [注射液](#) [抗生素](#) [维生素C](#) [批件](#) [fda](#)

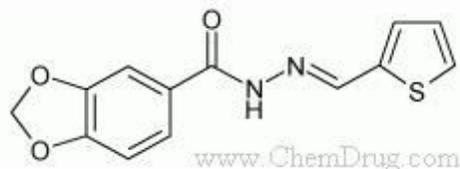
·如何采购? ·如何看买家信息?
·如何增加信息的曝光度?

[时政要闻](#) | [新药研发](#) | [业界动态](#) | [化药质量标准](#) | [2000版药典标准](#) | [其他药品标准](#) | [中草药数据库](#) | [中药方剂数据库](#) | [常用药物手册](#) | [经典有机反应](#)

[化学药品合成数据库](#) | [医药中间体数据库](#) | [化学物质数据库](#) | [FDA批准药品资料](#) | [化学品物性数据库](#) | [化学品毒性数据库](#) | [健康论文数据库](#)

您现在的位置: >> [专业资料首页](#) >> [药物合成数据库](#) >> [L-294, LASSBio-294,314021-07-3,C13-H10-N2-O3-S,\(E\)-N'-\(Thien--药物合成数据库](#)

【药物名称】 L-294, LASSBio-294
【化学名】 (E)-N'-(Thien-2-ylmethylene)-1,3-benzodioxole-5-carbohydrazide
【CAS登记号】 314021-07-3
【结构式】



【分子式】 C13-H10-N2-O3-S
【分子量】 274.299
【原研厂家】 LASSBio (Originator), University of Maryland (Originator)
【作用类别】 CARDIOVASCULAR DRUGS, Cerebrovascular Diseases,
Treatment of, Heart Failure Therapy, NEUROLOGIC DRUGS, Positive Inotropic
Agents, Phosphodiesterase III Inhibitors

AD-8717,181821-99-8,N-(2,6 DMP-802,,3-[2-[3-(4-Amidino)]
Zonampanel, YM-872,21024; SB-221284,196965-14-7,5-(p

推荐专业资料

ZINC00145813,ST5197865, Oprea1_826548,MLS000122
ZINC00151021 IUPAC Name: 3-(2-chlorophe
ZINC00257502 MLS000716050,BAS 078671
STK138182,ZINC00302421, IUPAC Name: (3E)-3-[(4-etho
Oprea1_091018,ST031273, ZINC00104509
ZINC00084075 IUPAC Name: (2R)-1-(4-metr
IUPAC Name: (1R,,6R)-6-[(2- Oprea1_406105
IUPAC Name: 6-hydroxy-1-(2- ZINC00081150
STOCK2S-20570,ZINC00266 ZINC00214910
ZINC00230690 Oprea1_042214,CBDivE_01

赞助商链接



Resultado da pesquisa pelo c... Tabelas em HTML - Extensões - T... php PHP: print_r - Manual

LASSBio LLDB
LIGAND DATA BANK

L. E. Dardenne, LNCC
GRUPO DE MODELAGEM MOLECULAR
DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LNCC/MCT

LNCC UFRJ

Search Register Ligand Help Logout

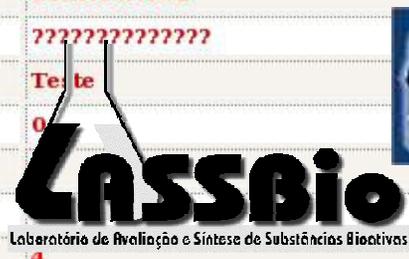
Banco de dados de moléculas =

Novos protótipos



Medicem Database:
Chemical, Biological and Pharmacological Applications

Molecular Form:	C16H14N4O2
IUPAC Nomenclature :	???????????????
Fantasy Name :	Te te
Number of Quiral Centers :	0
Number of H-Bond Donors	
Number of H-Bond Acceptors	
Number of Free Bonds	4
Log P	2.0
Fusion Point	100
Functional Group:	Acylhydrazone



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

A quimioteca do
LASSBio tem
1565 compostos
originais e ativos



jmol

Wireframe Ball-and-Stick Space Fill

To return for initial orientation

Rotacionar





Novos Compostos-Protótipos Descobertos no

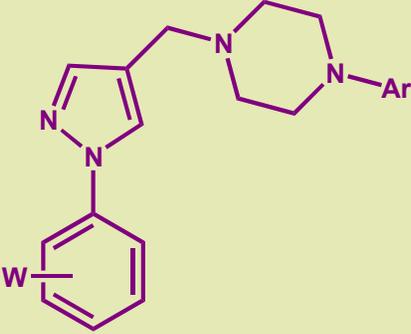


LASSBio-294



USPTO Patent # 7.091.238
August 15, 2006
2nd license agreement
ORD, UM Maryland,
Baltimore, USA

LASSBio-579



INPI # 0303465-8 de 05/09/2003

LASSBio-585 ←

→ **LASSBio-581**

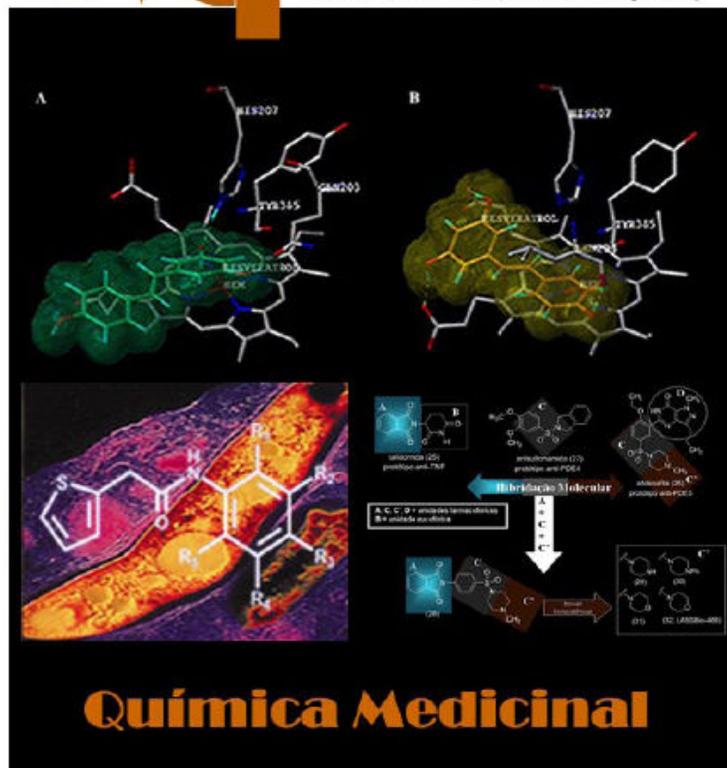
*Thienylhydrazone with digitalis-like properties
(positive inotropic effects)*
August 15, 2006
Publication Number: 07091238

LASSBio-596



Sob contrato c/ empresa
farmacêutica nacional

Otimização do protótipo
Otimização do protótipo Otimização do protótipo



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

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

Artigo de Divulgação

A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo

Barreiro, E. J.*

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

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



Google

LASSBio



Pesquisar

[Pesquisa avançada](#)

Pesquisar: a web páginas em português páginas do Brasil

Web [+ Mostrar opções...](#)

Resultados **11 - 20** de aproximadamente **4.840** para **LASSBio** (0,13 segundos)

[American Journal of Hypertension - Abstract of article: LASSBio ...](#) - [[Traduzir esta página](#)]

de DG Costa - 2010

29 Jul 2010 ... **LASSBio**-294, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity, Decreases Cardiac Remodeling and Improves Ca²⁺ Influx Into Sarcoplasmic ...

www.nature.com/ajh/journal/vaop/ncurrent/abs/ajh2010157a.html

[LASSBio-294, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity ...](#) - [[Traduzir esta página](#)]

de DG Costa - 2010

29 Jul 2010 ... Results Cardiac hypertrophy occurred at 4 weeks post-MI and was partially reverted by treatment with **LASSBio**-294. **LASSBio**-294 treatment also ...

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671720

[Scientific Commons: A Contribuição do LASSBio® no desenvolvimento ...](#)

de LM Lima - 2009

A Contribuição do **LASSBio**® no desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos **LASSBio**®'s contribution in the development of novel ...

en.scientificcommons.org/44224077 - Estados Unidos - [Em cache](#)

[\[PDF\] Eliezer J. Barreiro LASSBio Universidade Federal do Rio de Janeiro](#)

Formato do arquivo: PDF/Adobe Acrobat - [Visualização rápida](#)

eliezer © 2004. Eliezer J. Barreiro. **LASSBio**. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Page 2.

eliezer © 2004. Page 3. Mercado. Farmacêutico Mundial&. Anos ...

www.finep.gov.br/arquivos/noticias/.../eliezer_barreiro.pdf - [Similares](#)



www.farmacia.ufrj.br/lassbio

Agradecimentos: **UFRJ**

Professores **Lidia M Lima**, Ana Luisa P Miranda, Carlos A M Fraga (LASSBio)

\$ CNPq (IM-INO FAR & **INCT-INO FAR**), FAPERJ, CAPES.





E
p
í
l
o
g
o

"... alguém que do fundo de
um poço...

...contemple o céu...

o achará pequeno"

Provérbio chinês



**“...Para achar água é preciso
descer terra adentro,
Encharcar-se no lodo.**

**Mas há os que preferem
olhar os céus,
E esperar pelas chuvas...”**

Oduvaldo Vianna Filho

*(em “Cúmplice da Paixão”, Dênis de Moraes
Ed. Nórdica, RJ, 1991)*



Obrigado



Corcovado, uma das sete novas maravilhas do mundo!