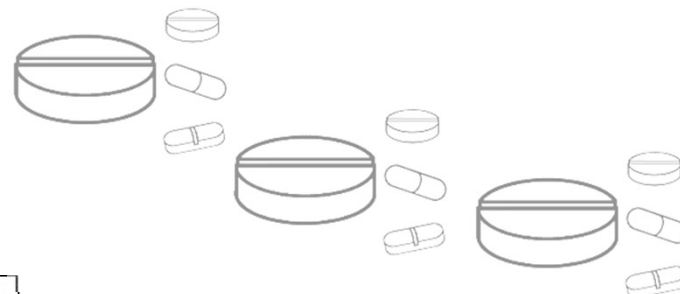


Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR), rede interdisciplinar para a inovação em fármacos.



www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Eliezer J. Barreiro

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

Coordenador Científico

Professor Titular

Laboratório de Avaliação e Síntese
de Substâncias Bioativas - LASSBio

Instituto de Ciências Biomédicas -
ICB

Vamos traçar a trajetória do
INCT-INO FAR no processo
da inovação em fármacos.



www.lassbio.icb.ufrj.br



Perguntas?





Sumário

- Programa INCT's do MCTIC/CNPq-FAP's;
- INCT-INO FAR: Quem somos?
 - Comitê de Governança & Acompanhamento;
 - O quê fazemos? = Nossa Missão;
- O processo de descoberta de fármaco:
 - Interdisciplinaridade: Química Medicinal & Farmacologia;
 - Dependência científica do processo DD;
- Inovação em fármacos: INCT-INO FAR;
- Propriedade Intelectual;
- Fármacos do século 21;
- Pesquisa em DD: empresas X academia;
- Considerações finais.





O que é isso?



Pesquisar...



UM DOS MAIORES
PROGRAMAS DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO
BRASIL



Home

Sobre

Institutos

Notícias

Fale conosco



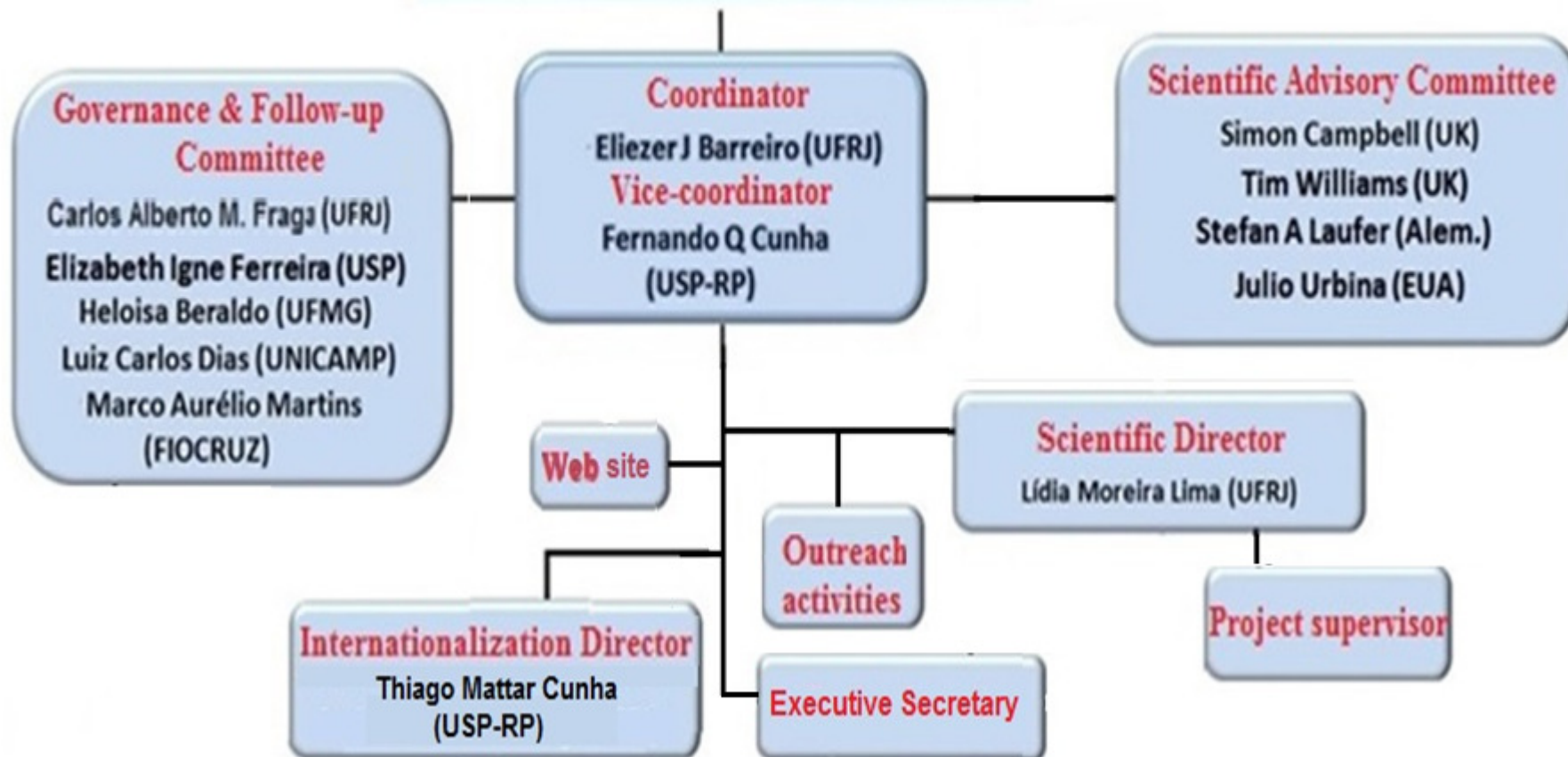
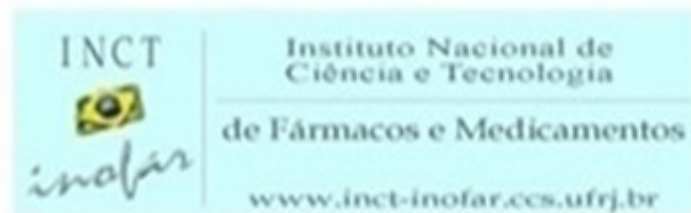
Quem somos?

O time...

Aaron Bruno Leão | **Adelaide Maria de Souza Antunes** | Alessandra Aparecida de Godoy Fernandes | Alexandre Giusti-Paiva | Aline Cavalcanti de Queiroz | Allan Felipe da Costa Rossini
 Allan Kardec Nogueira de Alencar | Aline Cristina de Campos | Aluizio Nunes dos Santos | Amanda da Costa Cotias | Ana Carolina Santana Vieira | Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira
 Ana Paula de Araujo Costa | Ana Paula de Oliveira | Ananssa Maira dos Santos Silva | Anderson Brandão Leite | André Luís Lopes Saraiva | Andrea Felinto Moura | Andrea Tarozzi
 Andressa Bernardi | Antônio Carlos Dorighetto | Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira | Augusto César Aragão Oliveira | Bianca Torres Ciambarella | Bruna Maria Castro Salomão Quaresma
 Bruno Marques Soares | Bryelle Eccard de Oliveira Alves | Camila Machado | Camila Silva de Magalhães | **Carlos Alberto Manssour Fraga** | Carlos Eduardo da Silva Monteiro | **Carlos
 Mauricio Rabello de Sant'Anna** | Carlos Roberto Koscky Paier | Carolina Barbosa Brito da Matta | Caroline Guerra Marangon | Catarina de Nigris Del Cistia | Celso de Oliveira Rezende
 Júnior | Ciro Gonçalves e Sá | **Claudia de O Pessoa** | **Claudio Viegas Júnior** | Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos | Daisy Jereissati Barbosa Lima | Daniel Alencar Rodrigues | Daniel
 Nascimento do Amaral | Daniel Pascoalino Pinheiro | Daniela Rodrigues Tonholo | Daniele Gabriel Costa | Daniella Bianchi Reis Insuela | Daniilo Damasceno Rocha | Davidson Furtado
 Dias | Davyson de Lima Moreira | Diego de Sá Coutinho | Douglas Nuemberg | Eliane Aparecida Campesatto | **Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro** | **Elizabeth Igne Ferreira** | Érica
 Martins de Lavor | Everaldo Ferreira dos Santos Filho | Everton Tenório de Souza | Evilanna Lima Arruda | Fabiana Cardoso Vilela Giusti | Fábio das Índias dos Santos Carvalho | Fátima
 de Cássia Evangelista de Oliveira | Felipe Augusto Rocha Rodrigues | Felipe Siconha Souza Pereira | Fernanda Carla Ferreira de Brito | Fernanda Petzold Pauli | Fernanda Pires Rodrigues
 de Almeida Ribeiro | Fernanda Verdini Guimarães | **Fernando de Queiroz Cunha** | Flavia Maria Lins Mendes | Flávia Ramos Andrade Siqueira | Francis Barbosa Ferreira | **Francisco José
 Roma Paumgarten** | Francisco Stefânio Barreto | Francisco Washigton Araújo-Barros Nepomuceno | **Francois Germain Noel** | Gabriel Gusmão Grisi Rocha | Gilda Angela Neves | Gisele
 Barbosa | **Gisele Zapata-Sudo** | Graziela de Paula Ferreira Dantas | Gregório Kappaun Rocha | Guilherme Carneiro Montes | Harold Hilarion Fokoue | Helio de Mattos Alves | **Heloisa de
 Oliveira Beraldo** | Hygor Marcos Ribeiro de Souza | Igor da Silva Bonfim | Isabella Alvim Guedes | Isabella Pires Ferreira | Isabelle Karine da Costa Nunes | **Jackson Roberto Guedes da
 Silva Almeida** | Jaqueline Soares da Silva | Jéssica de Siqueira Guedes | João Batista Neves da Costa | João Paulo da Silva Scaramal | Josenildo Segundo Chaves de Araújo | Julia Galvez
 Bulhões Pedreira | Juliane Cabral Silva | Kaio Moraes de Farias | Kamila Bohne Japiassu | Karina Baptista dos Santos | Katharine Ingrid Moraes de Carvalho | Kelle Velasques Pereira
 Kelly Carolina Frazzino Araújo | Kris Simone Tranches Dias | Larissa Camila Ribeiro de Souza | Larissa Henriques E. Castro | **Laurent Emmanuel Dardenne** | Leonardo Gomes Braga
 Ferreira | Letícia Marques Colomé | **Lidia Moreira Lima** | Lívia Lacerda Mariano | Luis Eduardo Reina Gamba | Luis Gabriel Valdivieso Gelves | **Luiz Carlos Dias** | Magda Fraguas Serra
Magna Suzana Alexandre Moreira | Manoella Santos de Borborema Fernandes | Marcela de Moura Garcia Bini Dutra | Marcelle de Souza Ferreira | **Marcia Paranho Veloso** | Marco
 Aurelio Dessoy | **Marco Aurélio Martins** | Margarete Manhães Trachez | Maria Augusta Amaral Campos | Maria Claudia dos Santos Luciano | Maria Fernanda Alves do Nascimento | Maria
 Francilene Souza Silva | Maria Júlia Barbosa Bezerra | Maria Letícia de Castro Barbosa | Maria Regina Gomes Carneiro | Maria Talita Pacheco de Oliveira | Mariana da Silva Santos | Mariana
 Gama e Silva | Marina Ameal Alves | Marta Lorena Speck da Silva | Matheus de Freitas Silva | Max Denisson Mauricio Viana | Maximiliano Ruben Ferrero | Morgana Vital de Araújo
 Nadia Alice Vieira da Motta | Natalia Barreto da Silva Ribeiro | **Natália de Moraes Cordeiro** | Natalie Mounter-Colodette | Newton G. Castro | Pablo David Grigol Martinez | **Patrícia Dias
 Fernandes** | **Patrícia Machado Rodrigues e Silva Martins** | Paul John Koovits | Paula Letícia de Melo Souza | Paulo Michel Pinheiro Ferreira | Pedro de Sena Murteira Pinheiro | Priscilla
 Regina Nasciutti | Rafael Augusto Alves Ferreira | Rafaela Lora Grandó | Rafaela Ribeiro Silva | Raimundo Campos Palheta Júnior | Raimundo Gonçalves de Oliveira Júnior | Renato Sérgio
 Balao Cordeiro | Roberta Tesch | **Roberto Takashi Sudo** | Rocío Marisol Espinoza Chávez | Rodrigo José Freddo | Rodrigo Vezula Pirovani | Rogério Vieira da Silva | Rosana Helena Coimbra
 Nogueira de Freitas | **Rosângela de Oliveira Alves Carvalho** | Roxana Braga de Andrade Teles | **Sabrina Teixeira Martinez** | **Sandra Elisa Haas** | Sarah Macedo Vaz | Sarah Raquel Gomes
 de Lima Saraiva | Sarah Sant'Anna Maranhão | Sheils Fonseca Leite | Sibelê Bonoto Rodrigues | **Stela Maris Kuze Ratos** | Stellamaris Soares | Susann Hannelore Krake | Tamara Coimbra
 Diniz | Tatiana Paula Teixeira Ferreira | Teiliane Rodrigues Carneiro | Thaiana da Cunha Ferreira Mendes | Thays de Lima Matos Freire Dias | Thayssa Tavares da Silva Cunha | Thiago Mattar
 Cunha | Tiago Fernandes da Silva | Tielle Moraes de Almeida | **Valéria de Oliveira** | Vanessa Danielle Menjon Müller | Vanessa Silva Gontijo | Vinicius de Frias Carvalho | Vinicius Melo da
 Costa | Vinicius Tomás Gonçalves | Walfrido Bispo Júnior | Yago Amigo Pinho Jannini de Sá | Yolanda Karla Cupertino da Silva.



Comitê de governança e acompanhamento

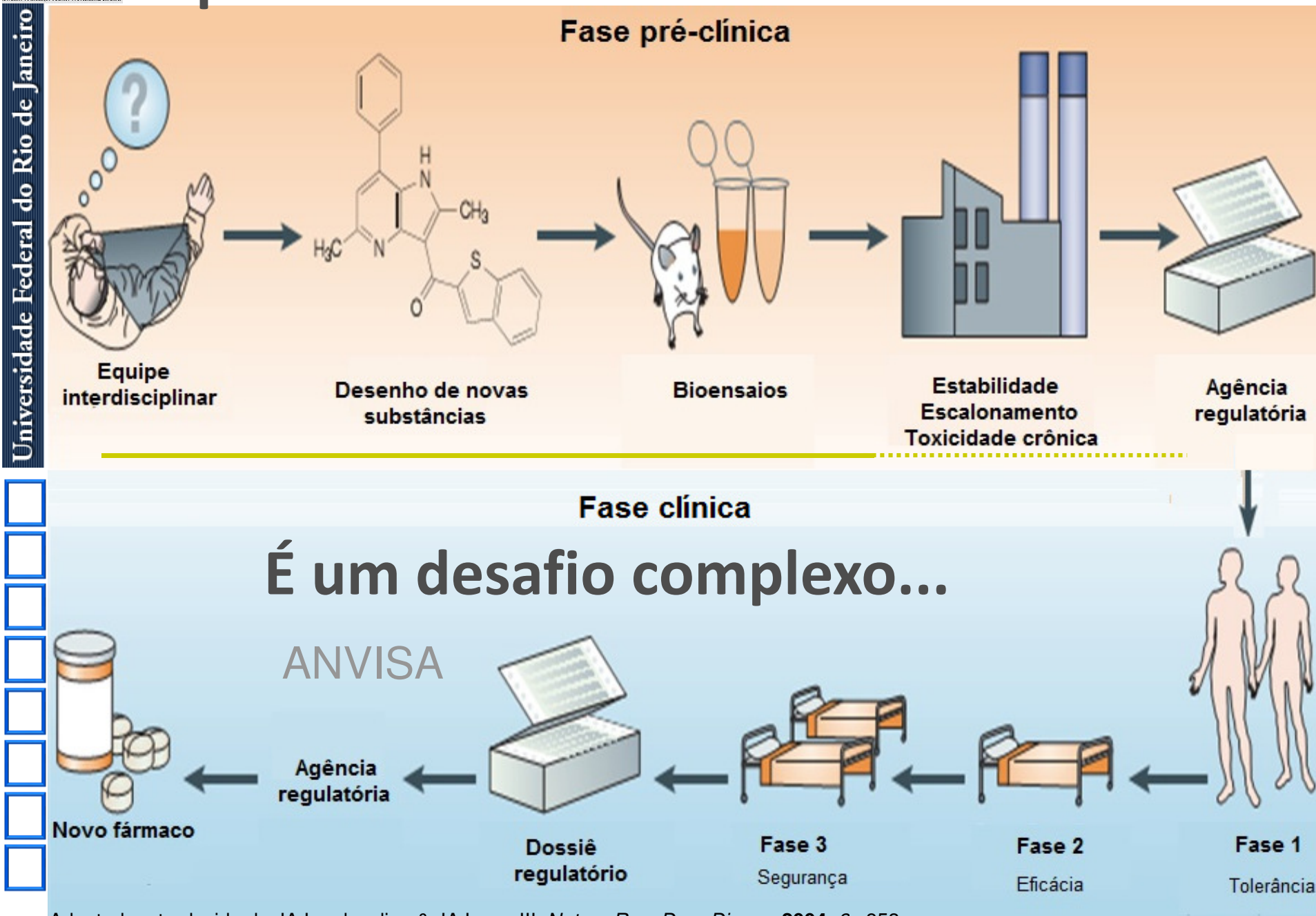


- Organizar nossa capacidade científica instalada, em uma rede de pesquisas interativa e produtiva, atuante em *drug design, discovery & development*;

Missão

- Contribuir para a capacitação nacional na inovação **radical & incremental** em fármacos & medicamentos, promovendo a transferência de tecnologia desenvolvida para a indústria;
- Contribuir para a qualificação contínua de quadros para atuarem no processo de *drug discovery* (e.g. Química Medicinal *per-se* + Farmacologia);

O processo da descoberta de fármacos





Desafios complexos necessitam de abordagens **interdisciplinares**, que exigem arranjos temporais & **institucionais** próprios!



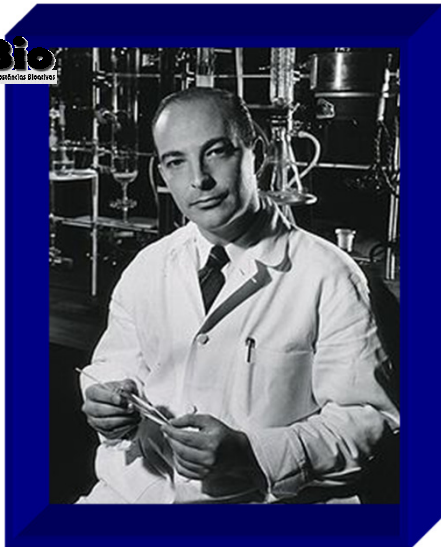
A interface entre Química e a

Saúde **é** o fármaco!



Professor Peter Weingart,
Former Director Center for Interdisciplinary Research,
Universidade de Bielefeld, Alemanha.

([conferência no IEA \(USP\) em 28 de julho de 2015](#)).



Arthur Kornberg
 1918-2007

FORNBERG

Prêmio Nobel, 1959

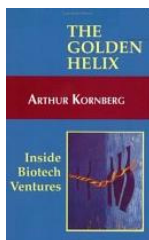
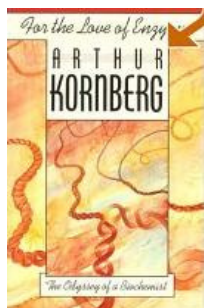
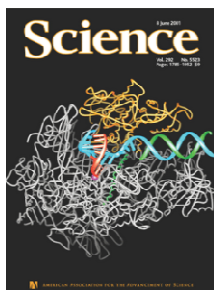


The Two Cultures: Chemistry and Biology¹

Arthur Kornberg

Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California 94305

Received July 14, 1987



“Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry... the historical roots of chemistry and biology are intertwined in many places... Pharmaceutical chemistry was until recently the bastion of organic chemistry... in the search for alternative or superior drugs for the treatment of various diseases...”

Interdisciplinary *Biochemistry* 1987, 26, 6888-6891





The role of pharmacology in drug discovery

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

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



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



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

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

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



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

Química Medicinal

É a disciplina baseada em **Química**, que combina sua expertise com a **Farmacologia**, para descobrir novas entidades químicas, originais, de **aplicação terapêutica**. Inclui os estudos de todos aspectos moleculares da estrutura, responsáveis pelas propriedades terapêuticas.

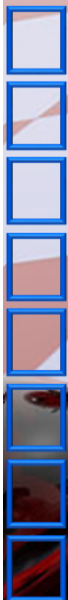
É uma disciplina translacional na inovação em fármacos!



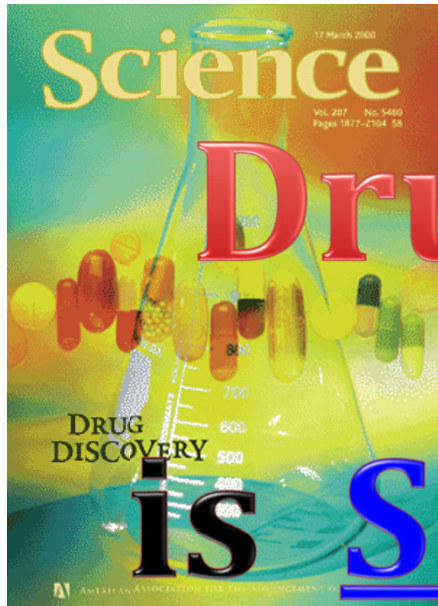
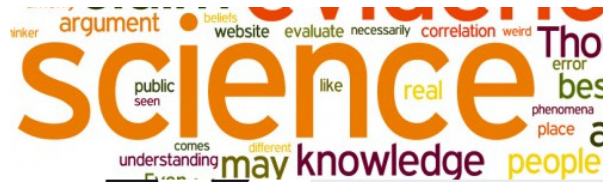
O processo de DD...



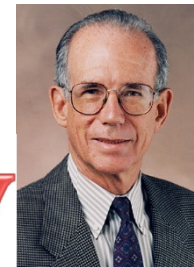
...é movido por Ciência!



Os Medicamentos foram
uma das Maiores
invenções do Século **XX!**



Drug discovery



[OnLine](#)

- *Science* **2004**, 303, 1713

(Donald Kennedy)

is Science-based

- *Science* **2000**, 287, 1951

(Julia Uppenbrink, J. Mervis)

activity!

- *Science* **2005**, 309, 728

(Jeffrey Mervis)





Parcerias Estratégicas



INCT
 Instituto Nacional de
 Ciência e Tecnologia
 de Fármacos e Medicamentos
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

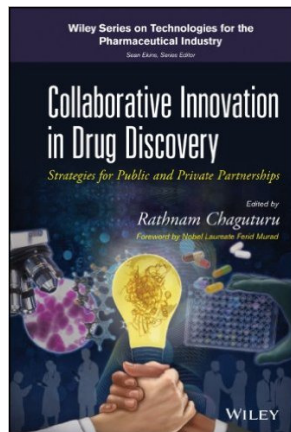
INCT-INOVAR-2014

Fase
Pré-clínica





Founder & CEO,
iDDPartners,
Princeton Junction,
USA



[XXII Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal](#)

Universidade Federal do Rio de Janeiro



A inovação tecnológica é o processo que gera riqueza, mais dinâmico da atividade industrial.

Este **dinamismo** é

acentuado na

inovação farmacêutica

que, **mais** do que qualquer

outra, depende da

efetiva **interação** entre

Ciência & Tecnologia.



Criatividade Inovação

Iming

Respiração

Transpiração





Sou a indústria farmacêutica.

Sou uma molécula bioativa!





Fitoterápico

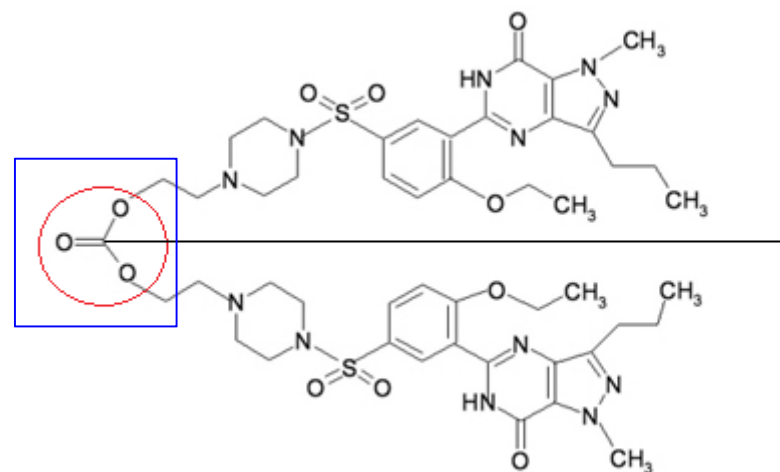


achē



Inovação incremental

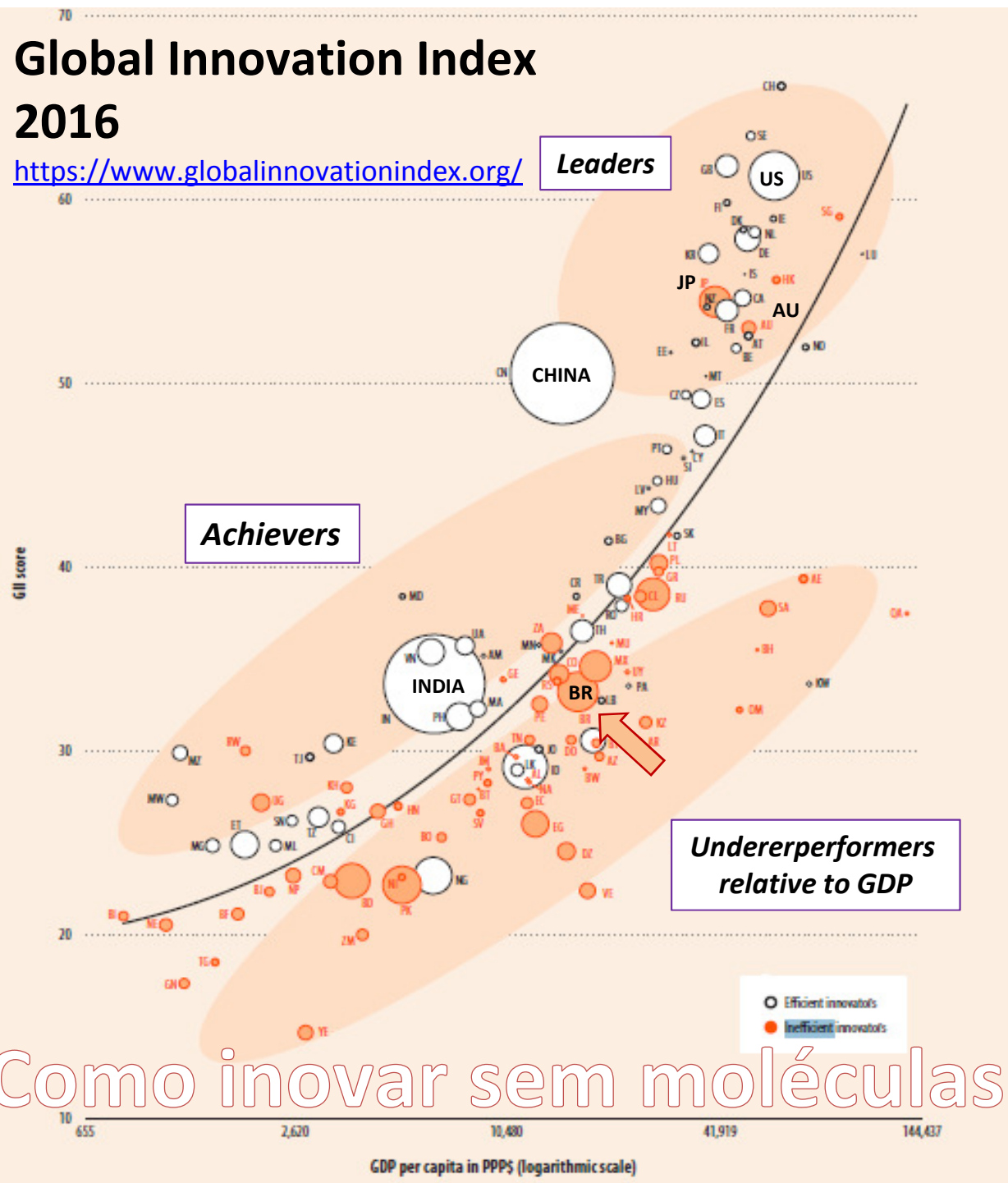
Me-too do sildenafil





Global Innovation Index 2016

<https://www.globalinnovationindex.org/>



Como inovar sem moléculas?



© impacto da inovação



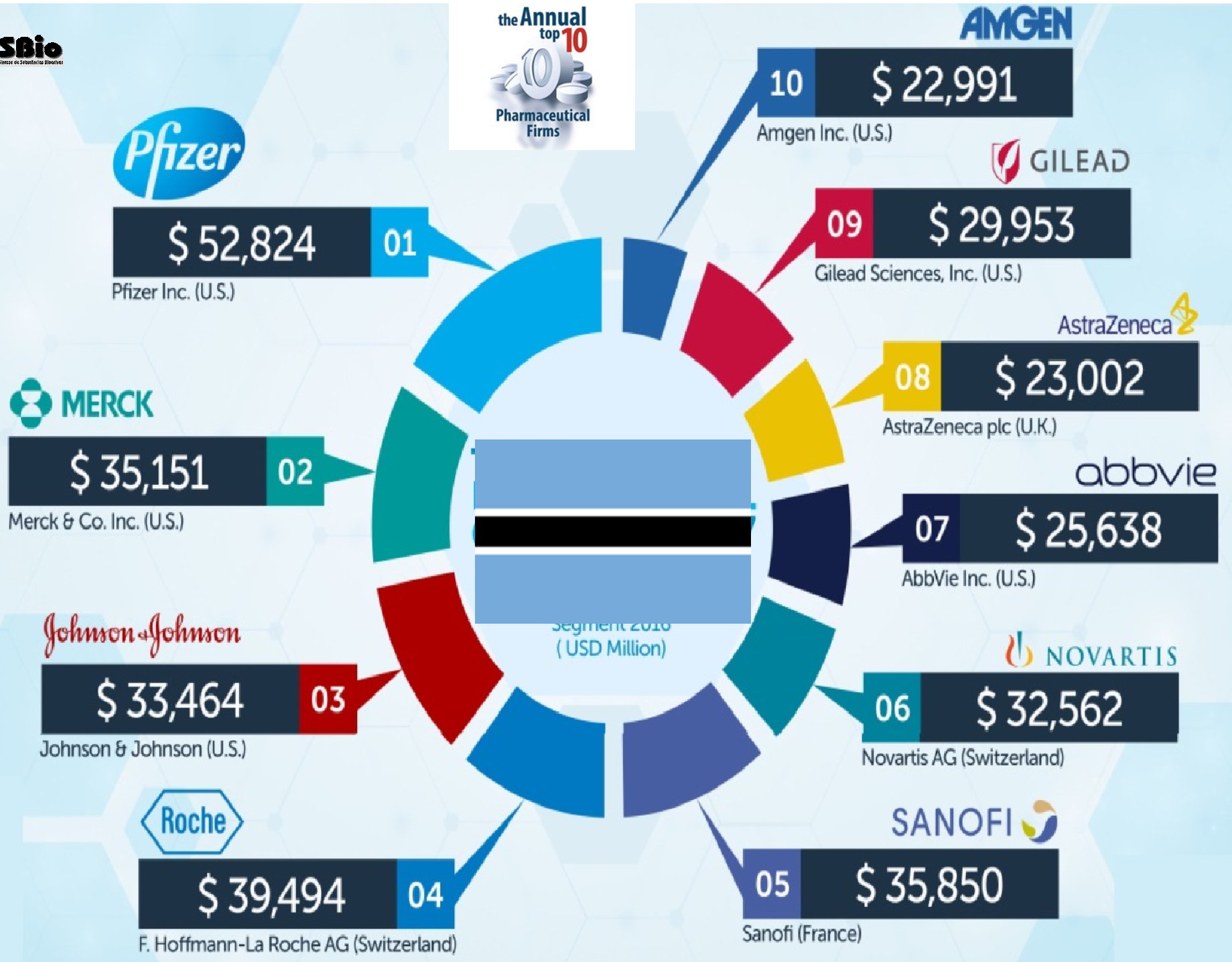


Como inventar *um* fármaco?

Química
m e d
Medicinal
c h e m



the Annual
top 10
Pharmaceutical
Firms



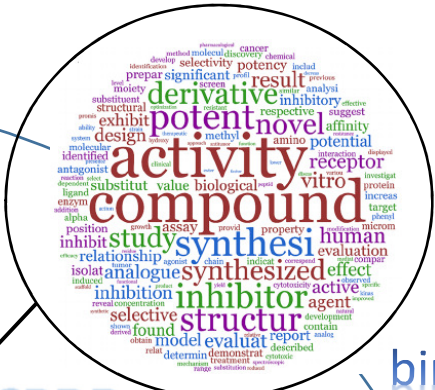
Química
med
Medicinal
chem

DrugDesign

armaceutical
ph
innovation

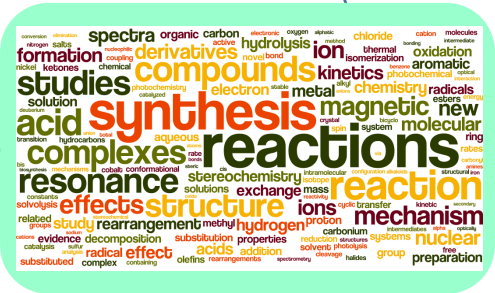
Inovação radical

Composto Protótipo



LBDD & SBDD

binding



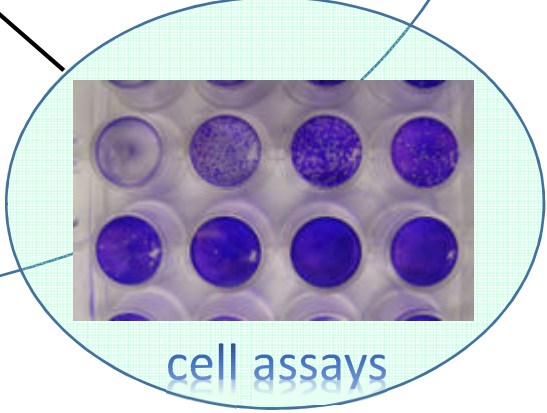
Scale-up



toxicidade



fenotípico



cell assays

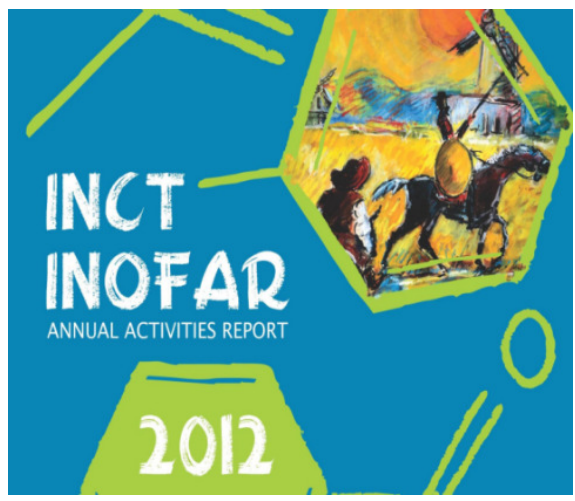
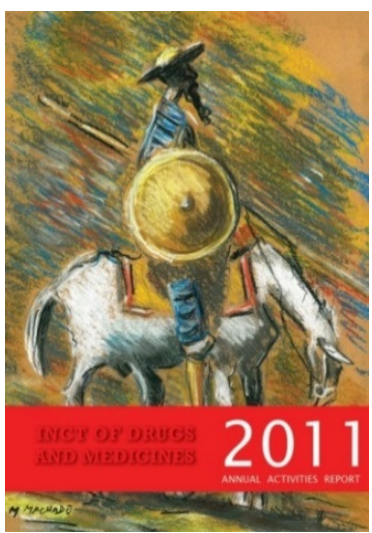
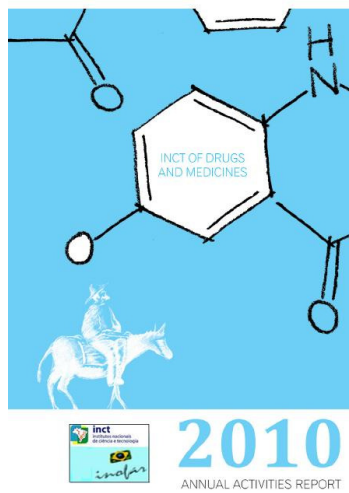
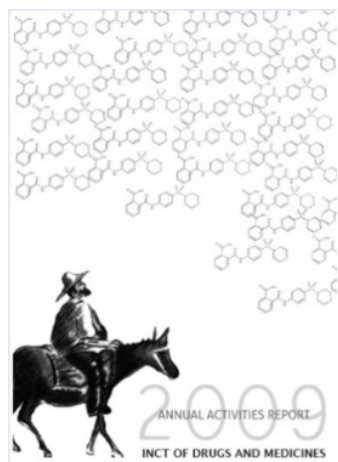




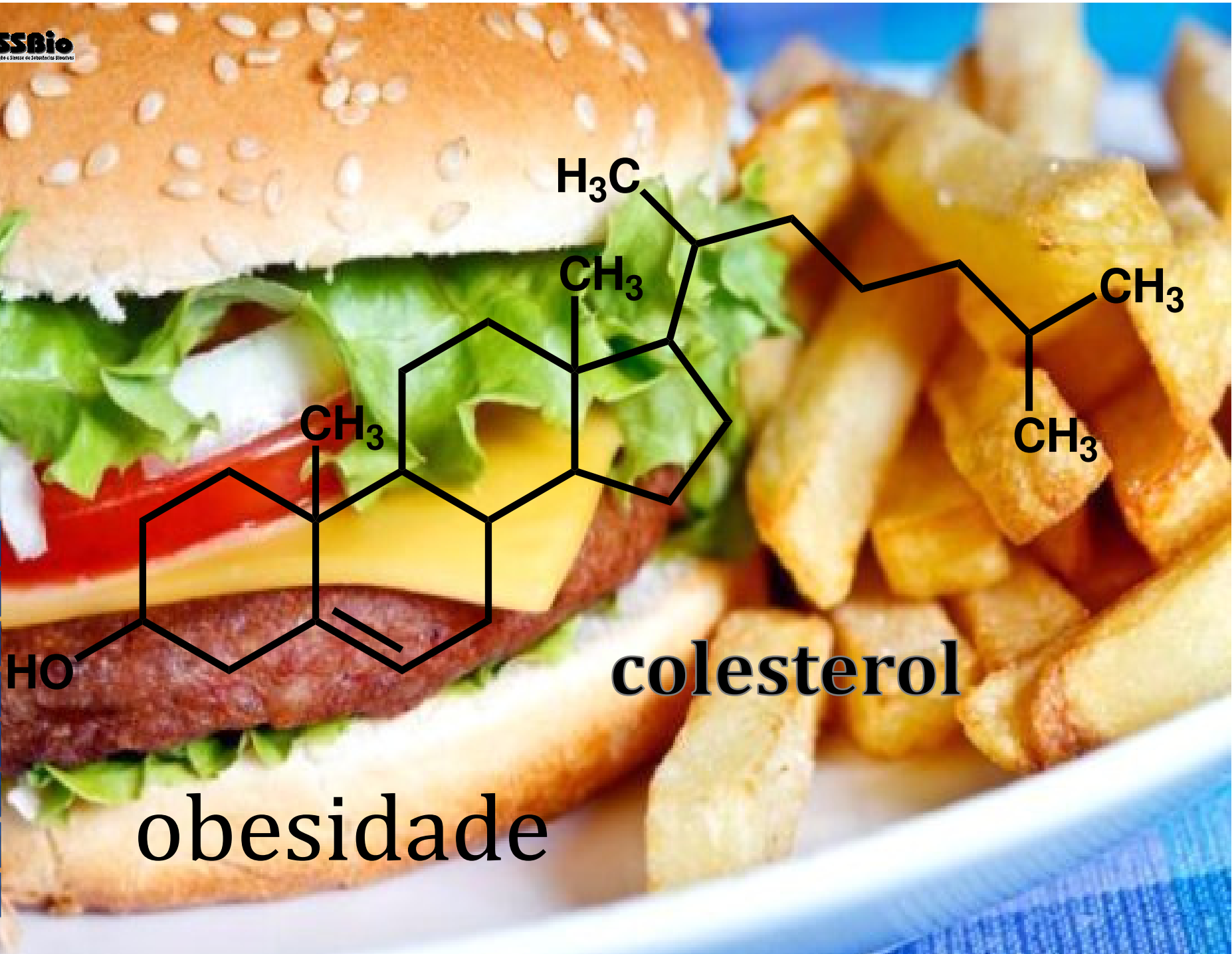
Desafios da Química Medicinal



Annual Activities Report



www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2016.pdf



HO

CH₃

CH₃

H₃C

CH₃

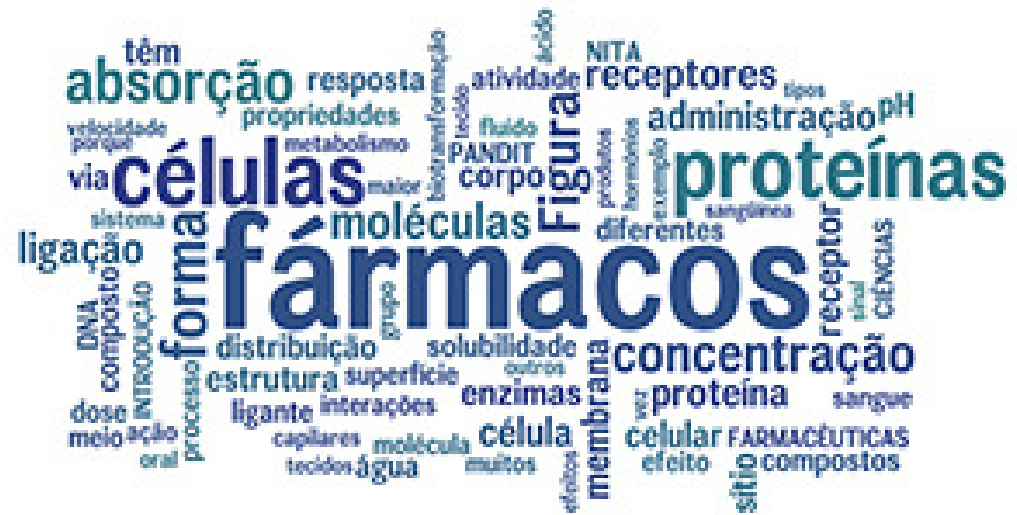
CH₃

colesterol

obesidade



A vida depende das interações moleculares!



Novo protótipo de fármaco cardioativo*

LASSBio-294

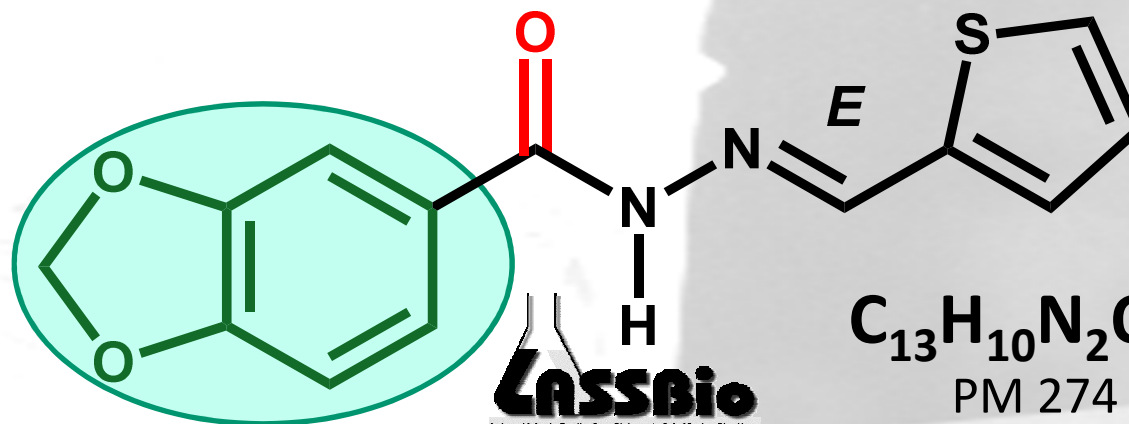
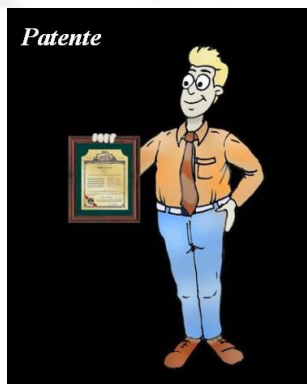
Patente obtida

* US Patent US7091238-

15/08/2006

* European Patent EP1532140; WO-0078754

Thienylhydrazone with digitalis-like properties (positive inotropic effects)



- ✓ **Estruturalmente simples**; síntese >56% de rendimento global, **escalonável (5 kg, 18,2 M)**;
- ✓ Potentes propriedades **inotrópicas positivas** & **vasodilatadoras**; com efeitos neuroprotetores; **ativo por via oral** (biodisponibilidade adequada);
- ✓ **Novo mecanismo farmacológico de ação (MoA)**: receptores adenosinérgicos **A_{2A}**
- ✓ **Sem citotoxicidade, genotoxicidade, nem toxicidade sistêmica** (aguda, sub-aguda e crônica) **p.o.** & **i.p.** nas doses **1000 μM/kg** e **73 μM/kg**, respectivamente; **ip= 2** vezes ao dia, durante 15 dias seguidos: > **100 vezes ED₅₀ in vivo (Beagles)**;
- ✓ **Não despertou o interesse de nenhuma empresa farmacêutica brasileira inovadora!!**



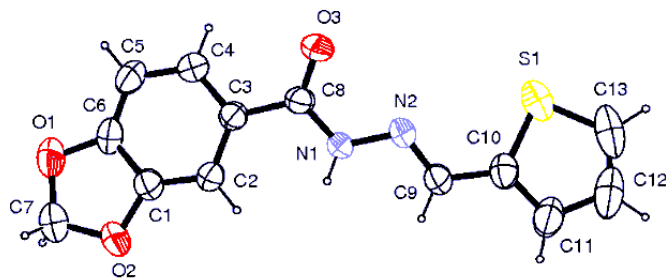
1. JR Azevedo, J-J Letourneau, F Espitalier, MI Ré, Solubility of a New Cardioactive Prototype Drug in Ionic Liquids, *J. Chem. Eng. Data*, **59**, 1766–1773 (2014).&
2. JS da Silva, SL Pereira, RC Maia, SS Landgraf, C Caruso-Neves, AE Kümmerle, CAM Fraga, EJ Barreiro, RT Sudo, G Zapata-Sudo, *N*-acylhydrazone improves exercise intolerance in rats submitted to myocardial infarction by the recovery of calcium homeostasis in skeletal muscle, *Life Sciences*, **94**, 30–36 (2014).
3. SL Pereira, AE Kümmerle, CAM Fraga, EJ Barreiro, RT Sudo, G Zapata-Sudo, Vasodilator and antihypertensive effects of a novel *N*-acylhydrazone derivative mediated by the inhibition of L-type Ca²⁺ channels, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **28**, 29–41 (2014).
4. FN Costa, FF Ferreira, TF da Silva, EJ Barreiro, LM Lima, D Braza, RC Barroso, Structure Re-determination of LASSBio-294 – a cardioactive compound of the *N*-acylhydrazone class – using X-ray powder diffraction data, *Powder Diffraction*, **28**, S491-S509 (2013).
5. CM Leal, SL Pereira, AE Kümmerle, DM Leal, R Teschc, CMR Sant’Anna, CAM Fraga, EJ Barreiro, RT Sudo, G Zapata-Sudo, Antihypertensive profile of 2-thienyl-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazone is mediated by activation of the A_{2A} adenosine receptor, *Eur. J. Med. Chem.*, **55**, 49–57 (2012).
6. RC Braga, VM Alves, CAM Fraga, EJ Barreiro, V de Oliveira, CH Andrade, Combination of docking, molecular dynamics and quantum mechanical calculations for metabolism prediction of 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone, *J. Mol. Model.*, **18**, 2065–2078 (2012).
7. RC Braga, ACB Tôrres, CB Persiano, RO Alves, CAM Fraga, EJ Barreiro, V de Oliveira, Determination of the cardioactive prototype LASSBio-294 and its metabolites in dog plasma by LC–MS/MS: Application for a pharmacokinetic study, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **55**, 1024-1030 (2011). (Times cited: 2)
8. A G M Fraga, L L da Silva, CAM Fraga, EJ Barreiro, CYP1A2-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294) by rat liver microsomes and human recombinant CYP enzymes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46** 349-355 (2011). (Times cited: 1)



DG Costa , JS da Silva, AE Kummerle et al., LASSBio-294, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity, Decreases Cardiac Remodeling and Improves Ca²⁺ Influx Into Sarcoplasmic Reticulum After Myocardial Infarction, *Am. J.Hypertension*, **23**, 1220-1227 (2010). (Times cited:3)

10. FCF Brito, AE Kummerle, C Lugnier et al., Novel thienylacylhydrazone derivatives inhibit platelet aggregation through cyclic nucleotides modulation and thromboxane A(2) synthesis inhibition, *Eur. J. Pharmacol.*, **638**, 5-12 (2010). (Times cited: 4)
11. EO Carneiro, CH Andrade, RC Braga et al., Structure-based prediction and biosynthesis of the major mammalian metabolite of the cardioactive prototype LASSBio-294, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 3734-3736 (2010). (Times cited:4)
12. L Pol-Fachin, CAM Fraga, EJ Barreiro et al., Characterization of the conformational ensemble from bioactive *N*-acylhydrazone derivatives , *J. Mol. Graphics & Modelling*, **28**, 446-454 (2010).
13. G Zapata-Sudo, SL Pereira, HJV Beiral et al., Pharmacological Characterization of (3-Thienylidene)-3,4-Methylenedioxybenzoylhydrazide: A Novel Muscarinic Agonist With Antihypertensive Profile, *Am. J.Hypertension*, **23**, 135-141 (2010). (Times cited: 2)
14. FCF Brito, AE Kummerle, C Lugnier et al. Novel thienylacylhydrazone derivatives inhibit platelet aggregation through cyclic nucleotides modulation and thromboxane A2 synthesis inhibition, *Eur. J. Pharmacol.*, **638**, 5-12 (2010).
15. AE Kummerle, JM Raimundo, CM Leal *et al.*, Studies towards the identification of putative bioactive conformation of potent vasodilator arylidene *N*-acylhydrazone derivatives , *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4004-4009 (2009). (Times Cited: 16)
16. AG Silva, G Zapata-Sudo, AE Kummerle *et al.*, Synthesis and vasodilatory activity of new *N*-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues, *Bioorg. Med. Chem*, **13**, 3431-3437 (2005). (Times Cited: 44)

17. H Gonzalez-Serratos, EFR Pereira, RZ Chang *et al.*, The thienylhydrazone, (2'-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294), develops fatigue resistance and has a positive inotropic effect in mammalian skeletal muscle, *Biophys. J.*, **86**, 225A-225A Suppl. (S 2004).
18. G Zapata-Sudo, RT Sudo, PA Maronas *et al.*, Thienylhydrazone derivative increases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in mammalian skeletal muscle, *Eur. J. Pharmacol.*, **470**, 79-85 (2003) (Times Cited: 4)
19. EJ Barreiro, Strategy of molecular simplification in rational drug design: The discovery of a new cardioactive agent, *Quim. Nova*, **25**, 1172-1180 (2002) (Times Cited: 14)
20. CLM Silva, F Noel, EJ Barreiro, Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta, *Br. J. Pharmacol.*, **135** 293-298 (2002) (Times Cited: 16)
21. H Gonzalez-Serratos, RZ Chang, EFR Pereira *et al.*, A novel thienylhydrazone, (2-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine, increases inotropism and decreases fatigue of skeletal muscle, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**, 558-566 (2001) (Times Cited: 14)
22. RT Sudo, G Zapata-Sudo, EJ Barreiro, The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats, *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 603-613 (2001) (Times Cited: 13)
23. PC Lima, LM Lima, KCM Silva *et al.*, Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 187-203 (2000). (Times cited: 70).



CAS # 314021-07-3

Structure Re-determination of LASSBio-294 - a cardioactive compound of the N-acylhydrazone class - using X-ray powder diffraction data

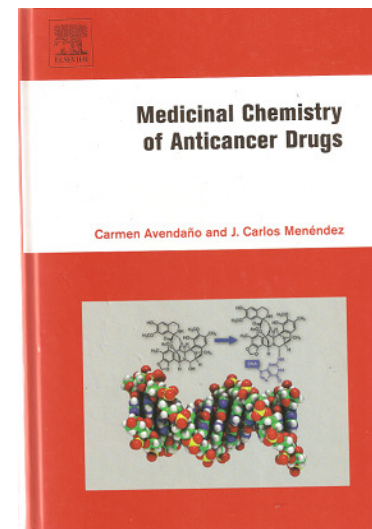
Costa, Fanny N.; Ferreira, Fabio Furlan; da Silva, Tiago F.; Barreiro, Eliezer J.; Lima, Lídia M.; Braz, Delson; Barroso, Regina C.

Powder Diffraction, vol. 28, issue S2, pp. S491-S509

Abstract not Available

DOI: [10.1017/S0885715613000808](https://doi.org/10.1017/S0885715613000808)

Amorphism



S. Aggarwal, Targeted cancer therapies, *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 427; P. Cohen, Timeline: Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309

Patente

PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2014/113859 A1

(43) Data de Publicação Internacional
31 de Julho de 2014 (31.07.2014)

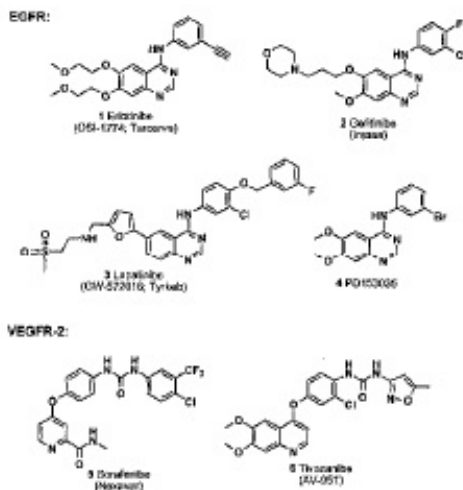
WIPO | PCT

(54) Title : 2-CHLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINE COMPOUNDS INHIBITING PROTEIN TYROSINE KINASES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND TYROSINE KINASE INHIBITION METHOD

(54) Título : COMPOSTOS 2-CLORO-4-ANILINO-QUINAZOLINICOS INIBIDORES DE PROTEÍNAS TIROSINA CINASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E MÉTODO PARA INIBIÇÃO DE TIROSINA CINASES

(57) Abstract : The present invention relates to 2-chloro-4-anilino-quinazoline derivatives with EGFR and/or VEGFR-2 protein tyrosine kinase inhibiting activity, to anti-tumour pharmaceutical compositions that comprise said compounds, and to methods for producing the same. The present invention further provides a method for treating solid tumours by inhibition of tyrosine kinases.

(72) Inventores : BARREIRO, Eliezer Jesus;
DE CASTRO BARBOSA, Maria Letícia;
MOREIRA LIMA, Lidia;
LAUFER, Stefan, Andreas;
RABELLO SANT'ANNA, Carlos Mauricio;
TESCH, Roberta;



Verminoses Denguê
Anemias
Diabetes Diarréias
Cardiovasculares
Epilepsia

P o b r e z a





Non-competitive inhibitor of nucleoside hydrolase from *Leishmania donovani* identified by fragment-based drug discovery

M. A. Alves, C. Nirma, M. M. Moreira, R. O. Soares, P. G. Pascutti, F. Noël,

P. R. R. Costa, C. M. R. Sant'Anna, E. J. Barreiro, L. M. Lima, L. W. Tinoco



Vol 90, 2016

Inovador ! ! !

Hydrazide-n-acylhydrazone compounds, method for producing hydrazide-n-acylhydrazone compounds, use of intermediate compounds for producing hydrazide-n-acylhydrazones for the treatment of leishmaniasis and chagas disease, and thus obtained pharmaceutical compositions

WO 2014019044 A1

RESUMO

The invention relates to hydrazide-N-acylhydrazone compounds, to a method for producing hydrazide-N-acylhydrazone compounds, to the use of intermediate compounds for producing hydrazide-N-acylhydrazones for the treatment of leishmaniasis and Chagas disease, and to the thus obtained pharmaceutical compositions.

Número da publicação	WO2014019044 A1
Tipo de publicação	Requerimento
Número do pedido	PCT/BR2013/000276
Data de publicação	6 fev. 2014
Data de depósito	31 jul. 2013
Data da prioridade ?	31 jul. 2012
Inventores	Moreira Lima Lídia, Jesus de Lacerda Barreiro Eliézer, Amaral Alves Marina
Requerente	Universidade Federal Do Rio De Janeiro, Universidade Federal De Alagoas
Exportar citação	BiBTeX, EndNote, RefMan
Citações de patente (3), Classificações (6), Eventos legais (3)	
Links externos:	Patentscope, Espacenet



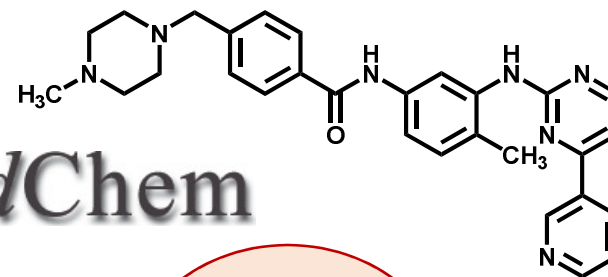
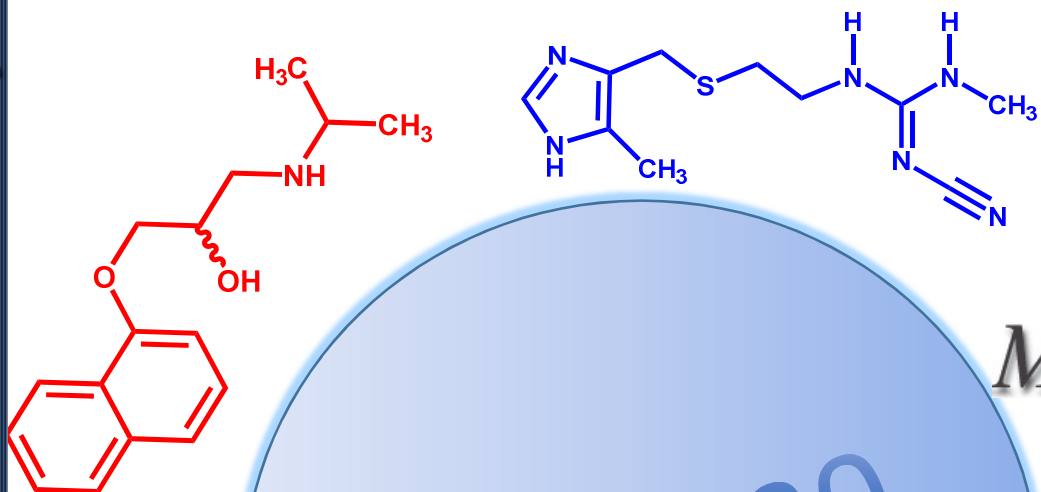
BR 10 2012 019095 8 A2



Os medicamentos do século 21

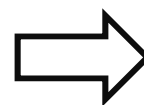


2020



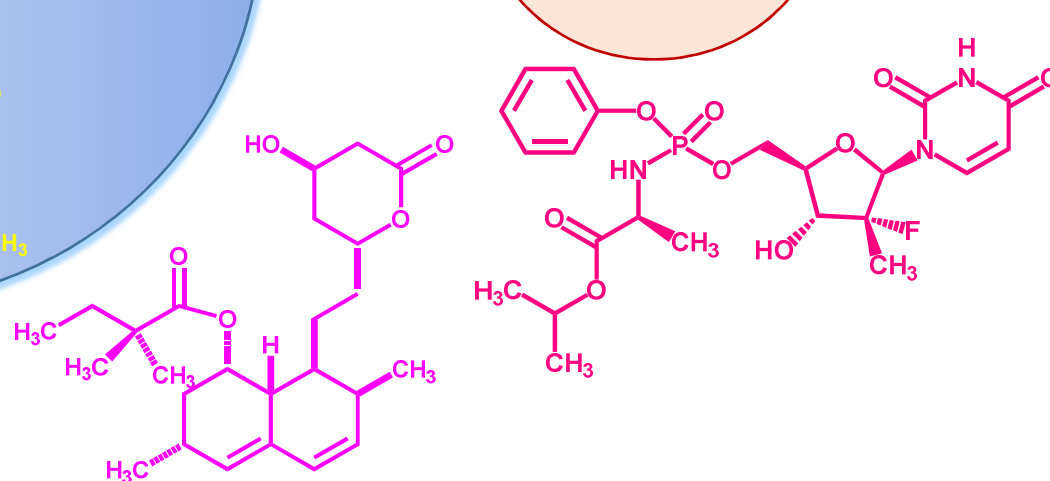
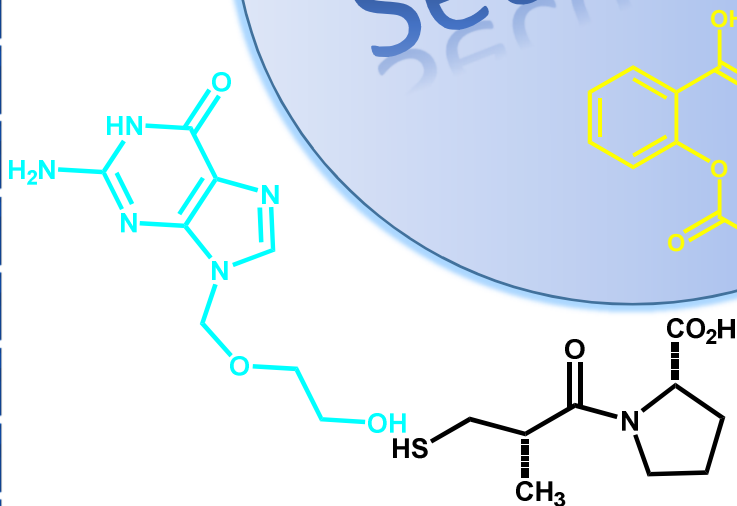
MedChem

Século 20

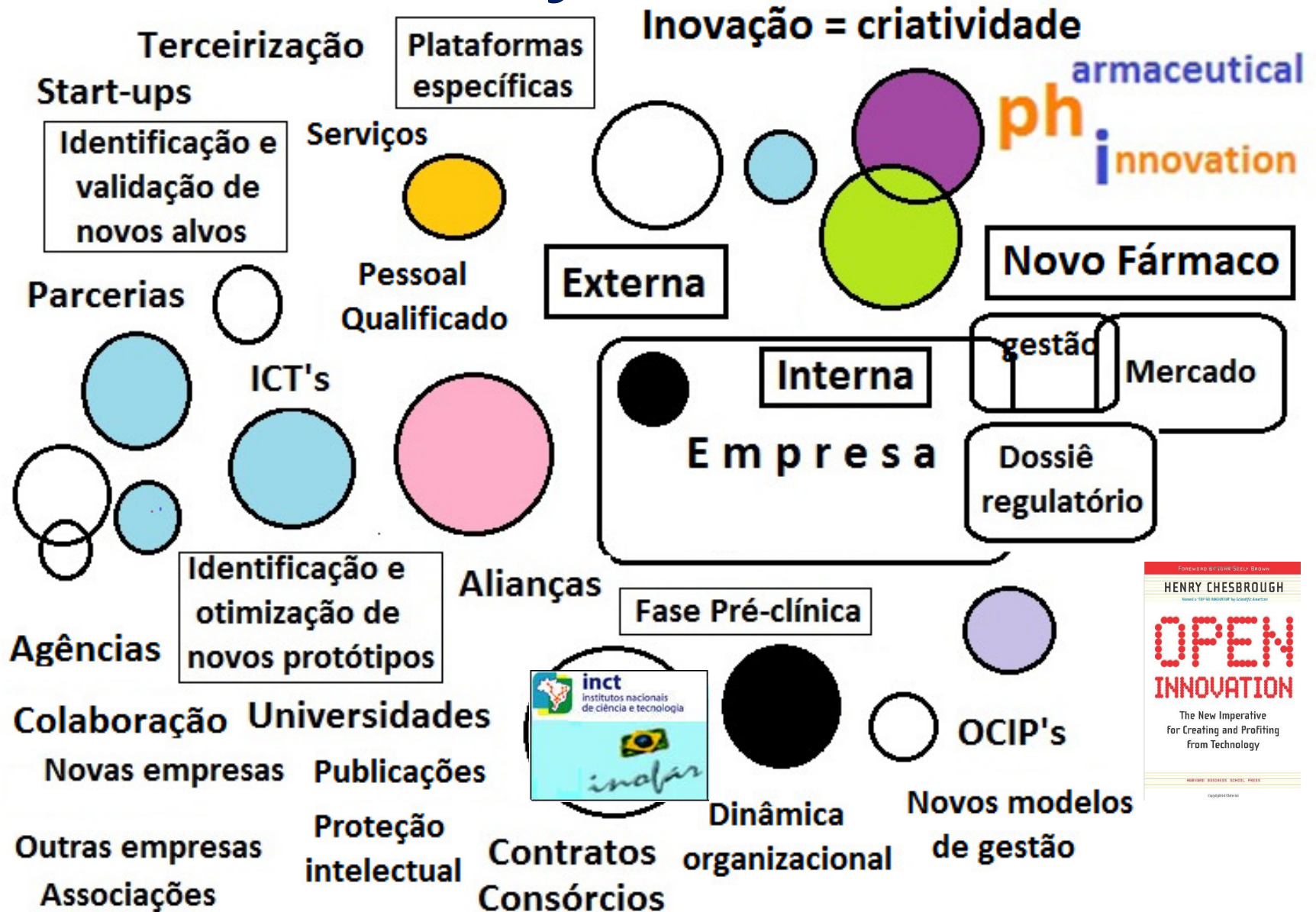


Século 21

Apixabano
Canagliflozina
Palbociclibe



A gestão da inovação na indústria farmacêutica





Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths

Donna M. Huryn*

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

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

Inter-alia: S Mignani, S Huber, H Tomas, J Rodrigues, J-P Majoral, **Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets?**, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 239;

A Gautam, **The changing model of big pharma: impact of key trends**, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 379 ; M Alvim-Gaston et al. **Open Innovation Drug Discovery (OIDD): A Potential Path to Novel**

Therapeutic Chemical Space, *Curr Top Med Chem* **2014**,

14, 294; J M Abou-Gharbia, W E Childers, **Discovery of**

Innovative Therapeutics: Today's Realities and Tomorrow's

Vision. 1.Criticisms Faced by the Pharmaceutical Industry, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5659; W L

Jorgensen, **Challenges for Academic Drug Discovery**,

Angew. Chem. Int.Ed. **2012**, *51*,11680; S Frye et al., **US**

Academic Drug Discovery, *Nature Rev. Drug Discov.*

2011, *10*, 409; C J Tralau-Stewart et al., **Drug**

Discovery: New models for Industry-Academic

partnerships, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 95;

“ Without a doubt, a university has a number of unique characteristics that could contribute to making it an ideal environment where drug discovery & medicinal chemistry activities can thrive....There is no doubt that academia can play an important role in drug discovery”



Pesquisa em DD



Universidade




Indústria



Financiamento para pesquisa (\$) ↓
Publicações
 Fator de impacto/ *“sexy” papers*
 Laboratórios & biotérios s/ GLP
 Visibilidade (conferências, congressos, workshops, etc)
 > Parte dos pesquisadores ativos do País
 Ambiente jurídico ruim



Retorno do investimento (ROI)
 Projetos, NDA, patentes
 Resultados validados, rastreabilidade
 Confidencialidade = negócio
 Baixa cultura de risco (BR) 
Menor qualificação/posto ↑
 Poucos investimentos PDI (BR) ↓
 [**Inovar sem moléculas** (??!!)]



- Transferência de tecnologia “gap”



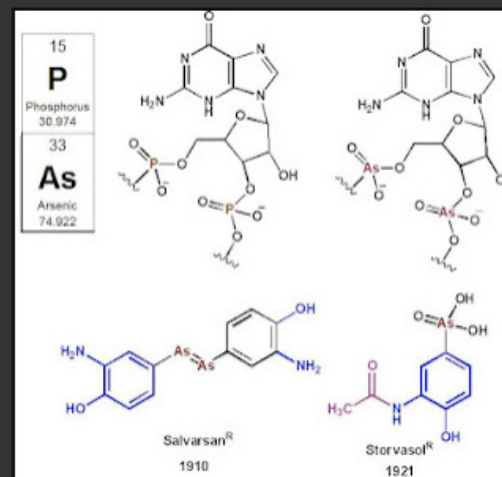


De fármacos e suas descobertas

Pretende-se tratar de temas, opiniões, comentários sobre a Ciência dos Fármacos, seu uso seguro e benefícios. Aspectos da formação qualificada de universitários e pós-graduandos nas Ciências dos Fármacos também são de interesse.

Convite

Sobre as moléculas dos fármacos: os acetatos famosos



Hoje me aconteceu de ler um artigo no *Chemical & Engineering News* (<http://cen.acs.org>; *Chemical & Engineering News*, 90, January 30, 2012) onde se comentava uma recente polêmica científica, referente à presença de arsênio (As) no DNA de organismos que vivem em ambiente rico em As, como a bactéria GFAJ-1, do

lago Mono, nos EUA. Lá, pesquisadores identificaram nucleosídeos com arsênio no lugar do fósforo, em um autêntico exemplo de isostenismo na natureza. Decidi interromper a série *Linha do Tempo da Química Medicinal*, para incluir este post em homenagem ao Carnaval 2012. Claro que continuarei

www.ejb-eliezer.blogspot.com

Obrigado