

## OS PRODUTOS NATURAIS E A QUÍMICA MEDICINAL MODERNA

Cláudio Viegas Jr e Vanderlan da Silva Bolzani

Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", CP 355, 14801-970 Araraquara - SP

Eliezer J. Barreiro\*#

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

Recebido em 10/12/04; aceito em 29/6/05; publicado na web em 20/1/06

THE NATURAL PRODUCTS AND THE MODERN MEDICINAL CHEMISTRY. Natural products have been utilized by humans since ancient times and the relief and cure of their diseases was the first purpose for using natural products in medicine. The history of the oriental and occidental civilizations is very rich in examples of the utilization of natural products in medicine and health care. Chinese traditional medicine is one of the most important examples of how natural products can be efficient in the treatment of diseases, and it points to the importance of scientific research on natural products, concerning the discovery of new active chemical entities. The complexity, chemical diversity and biological properties of natural products always fascinated people, and during the last 200 years, this led to the discovery of important new drugs. In the last 30 years, the development of new bioassay techniques, biotechnology methods, bio-guided phytochemical studies, automated high throughput screening and high performance analytical methods, have introduced new concepts and possibilities of rational drug design and drug discovery. In this context, natural products have played an important and decisive role in the development of modern medicinal chemistry.

Keywords: medicinal chemistry; natural products; drug design.

## INTRODUÇÃO

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. A história do desenvolvimento das civilizações Oriental e Ocidental é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa, merecendo destaque a civilização Egípcia, Greco-romana e Chinesa. A medicina tradicional chinesa desenvolveu-se com tal grandiosidade e eficiência que até hoje muitas espécies e preparados vegetais medicinais são estudados na busca pelo entendimento de seu mecanismo de ação e no isolamento dos princípios ativos.

As técnicas desenvolvidas e utilizadas no Egito para conservação de múmias ainda são um desafio para a Química moderna. Na Idade Antiga, além de técnicas medicinais, muitos venenos foram descobertos na natureza e utilizados para fins de defesa, caça e mesmo ilícitos, como a utilização do veneno de Hemlock (*Conium maculatum*) na execução de prisioneiros, inclusive Sócrates, durante o Império Grego<sup>1,2</sup>.

A natureza sempre despertou no homem um fascínio encantador, não só pelos recursos oferecidos para sua alimentação e manutenção, mas por ser sua principal fonte de inspiração e aprendizado. A busca incessante pela compreensão das leis naturais e o desafio de transpor barreiras à sua sobrevivência, como o clima e as doenças, levaram o homem ao atual estágio de desenvolvimento científico, mesmo após o avanço tecnológico observado nos dias de hoje.

## BREVE HISTÓRICO DO PAPEL DOS PRODUTOS NATURAIS NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS

Várias civilizações indígenas americanas utilizavam a pintura

dos corpos e cabelos, como modo de comunicação, antes de qualquer relato de escrita ou pinturas em cavernas e sítios sagrados. Corantes naturais, como bixina (**1**)<sup>1,3</sup>, genipina (**2**)<sup>1,4</sup> e andirobina (**3**, Figura 1)<sup>1,5</sup>, eram utilizados para fins estéticos, religiosos e de proteção; outros produtos de valor, como os bálsamos, as gomas e as essências também eram apreciados e úteis como repelentes e odorizadores de ambientes<sup>1</sup>.

A história do Brasil está intimamente ligada ao comércio de produtos naturais (as especiarias), os quais determinaram as várias disputas de posse da nova terra e, por fim, a colonização portuguesa. Do pau-brasil (*Cesalpinia echinata*) era obtido um corante de cor vermelha, muito utilizado para tingimento de roupas e como tinta de escrever, que já era conhecido e utilizado nas Índias Orientais desde a Idade Média. Do lenho do pau-brasil era extraída a brazilina (**4**), um derivado catecólico que facilmente oxidava à braziléina (**5**), um fenoldienônico identificado como corante<sup>1</sup>.

Até o final do século XIX somente os corantes naturais eram disponíveis, tornando estes produtos valiosos e de enorme interesse dos colonizadores. Neste sentido, além do pau-brasil, que foi extraído de forma predatória do nosso território até quase sua extinção, muitos outros produtos despertaram interesse por parte dos europeus que aportaram na terra recém-descoberta. A morina (**6**, Figura 1), obtida de *Chlorophora tinctoria*, foi outro corante natural exportado para a Europa, permanecendo em destaque no comércio até o desenvolvimento da química das anilinas na Alemanha e, até hoje, é utilizada como indicador de açúcares em cromatografia em camada delgada (CCD)<sup>1</sup>.

O profundo conhecimento do arsenal químico da natureza, pelos povos primitivos e pelos indígenas pode ser considerado fator fundamental para descobrimento de substâncias tóxicas e medicamentosas ao longo do tempo. A convivência e o aprendizado com os mais diferentes grupos étnicos trouxeram valiosas contribuições para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas e da inter-re-

\*e-mail: ejb@ufrj.br

# LASSBio - Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

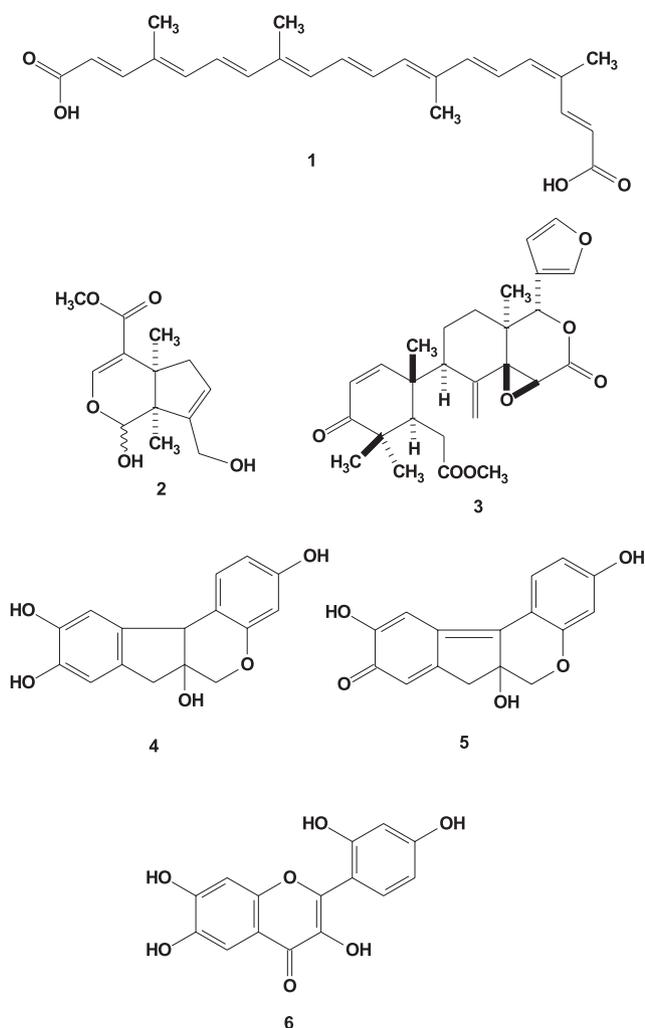


Figura 1. Corantes naturais isolados de plantas brasileiras

lação animais/insetos-planta. Neste sentido, a natureza forneceu muitos modelos moleculares que fundamentaram estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e inspiraram o desenvolvimento da síntese orgânica clássica. Vários são os exemplos que poderiam ilustrar este extenso e fascinante assunto.

Os curares eram drogas obtidas de diversas espécies de *Strychnos* e *Chondrodendron* americanas e africanas, utilizadas pelos índios para produzir flechas envenenadas para caça e pesca<sup>1,2</sup>. A primeira planta de curare identificada foi coletada no Suriname e descrita, em 1783 por Schreber, como *Toxicaria americana*, tendo sido posteriormente classificada como *Strychnos guianensis*<sup>1</sup>. Somente no século XIX Boehm isolou o principal constituinte ativo do curare americano (*Chondrodendron tomentosum*), a (+)-tubocurarina (**7**). Outros constituintes alcaloídicos ativos do curare de *Chondrodendron* foram posteriormente isolados, como a (-)-curina (**8**) e a isochondrodendrina (**9**). De outra planta de curare, a *Strychnos toxifera*, foram isoladas as toxiferinas, alcalóides diméricos com esqueletos tipo-estricnina, como a toxiferina-C (**10**, Figura 2)<sup>2</sup>.

Os estudos decorrentes da compreensão da relação entre as propriedades químicas de um corante e sua estrutura química levaram Claude Bernard (1856) a deduzir que o curare agia como bloqueador neuromuscular<sup>6</sup>. Devido à complexidade estrutural dos alcalóides do curare, somente 12 anos após a caracterização da tubocurarina, apareceram os primeiros sais de amônio quaternários como

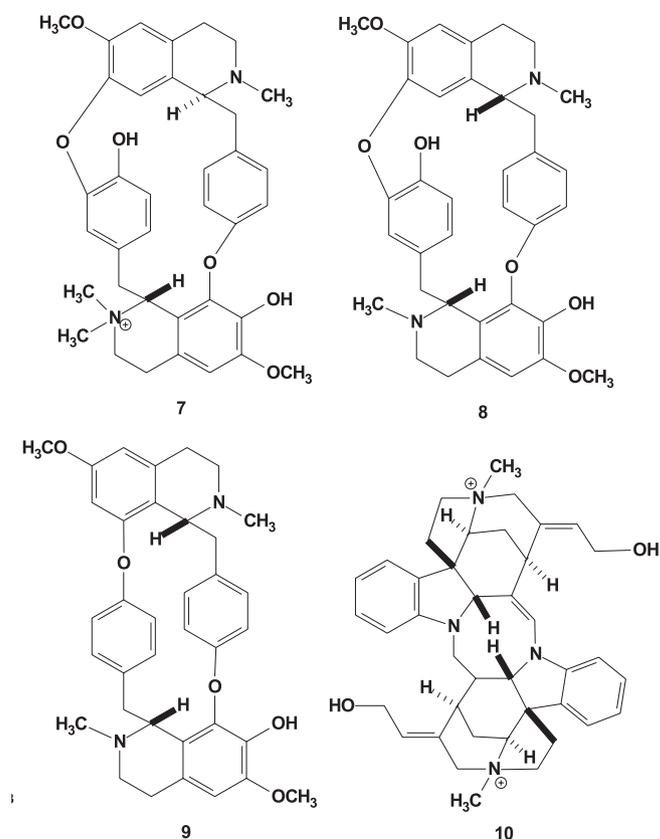


Figura 2. Princípios ativos do curare dos gêneros *Chondrodendron* e *Strychnos*

bloqueadores ganglionares<sup>6</sup>. O curare foi também responsável pelo início dos estudos sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica (SAR), tendo sido, nesta área, o primeiro trabalho publicado sobre SAR em Química Farmacêutica, datado de 1869<sup>6</sup>.

Outro exemplo marcante de produtos naturais que causaram grande impacto na humanidade, e que de certa forma modificou o comportamento do homem moderno, foi a descoberta das substâncias alucinógenas. Os povos antigos utilizavam largamente rapés e bebidas alucinógenas em suas práticas religiosas e mágicas. Na Grécia antiga, extratos vegetais eram utilizados em execuções, como no caso de Sócrates, que morreu após a ingestão de uma bebida à base de cicuta, que continha a conina (**11**, Figura 3)<sup>1</sup>.

O ópio, preparado dos bulbos de *Papaver somniferum*, é conhecido há séculos por suas propriedades soporíferas e analgésicas. Esta planta era utilizada desde a época dos Sumérios (4000 A.C.), havendo relatos na mitologia grega atribuindo à papoula do ópio o simbolismo de Morfeu, o deus do sono<sup>7</sup>. Em 1803, Derosne descreveu o “sal de ópio”, iniciando os primeiros estudos sobre a constituição química do ópio; em 1804, na França, Armand Séguin isolou o seu constituinte majoritário, a morfina (**12**), e Sertürner publicou seus trabalhos sobre o *principium somniferum*, tendo sido os pioneiros na busca pela utilização de substâncias naturais na forma pura<sup>8</sup>. O ópio também produz outros alcalóides com propriedades interessantes como a codeína (**13**, antitussígeno), a tebaína (**14**, antagonista da morfina), a narcotina (**15**, antitussígeno e espasmolítico) e a papaverina (**16**, espasmolítico)<sup>7</sup> (Figura 3). A grande eficácia da morfina como analgésico foi reconhecida após a invenção da seringa hipodérmica (1853), e foi largamente utilizada pelas tropas dos Estados Unidos durante a Guerra de Secessão (1861-1865)<sup>7</sup>.

Durante a colonização espanhola do Peru, em 1630, os jesuítas

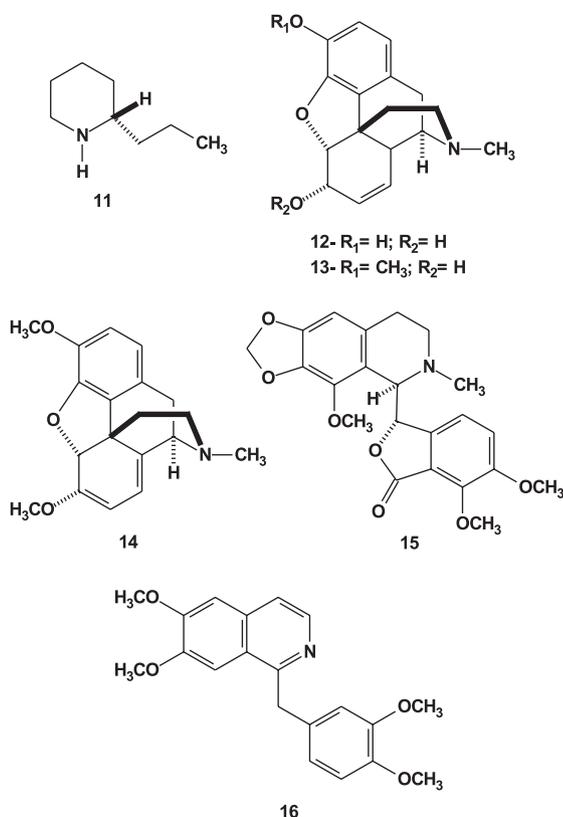


Figura 3. Coniina e alguns alcalóides opióides

tomaram conhecimento da utilização pelos índios das cascas secas de espécies de *Cinchona* para tratamento de alguns tipos de febre<sup>9</sup>. Em 1820, Pelletier e Caventou isolaram a quinina (17), que durante quase trezentos anos foi o único princípio ativo eficaz contra a malária<sup>6</sup>. Esta substância é considerada a responsável pelo desenvolvimento, após a II Grande Guerra, dos antimaláricos sintéticos do grupo dos 4- e 8-aminoquinolínicos, do qual fazem parte a cloroquina (18) e a primaquina (19, Figura 4)<sup>6</sup>.

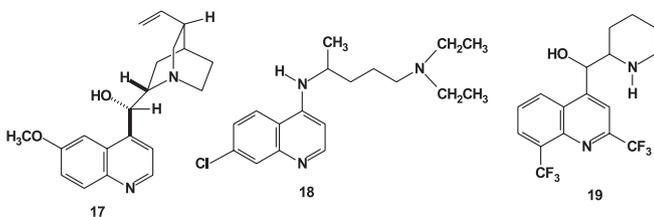


Figura 4. Quinina e alguns análogos antimaláricos sintéticos

### Os produtos naturais e o desenvolvimento dos fármacos<sup>10</sup>: o ácido acetil salicílico (AAS)

No início, os químicos estudavam plantas consagradas pelo uso popular, geralmente incorporadas às farmacopéias da época, limitando-se ao isolamento e à determinação estrutural de substâncias ativas<sup>10</sup>. Dada a importância das plantas para a medicina da época, a Química e a Medicina passaram a ter uma estreita relação, o que permitiu um rápido desenvolvimento de seus campos específicos<sup>10</sup>. Desta forma, muitas substâncias ativas foram conhecidas e introduzidas na terapêutica, permanecendo até hoje como medicamentos. Alguns exemplos já foram descritos, como os alcalóides de *Cinchona* e de *Papaver*.

O avanço em importância da ciência e da tecnologia trouxe profundas mudanças sociais e comerciais, culminando com a Revolução Industrial, ocorrida no século XIX.

Talvez o marco mais importante para o desenvolvimento dos fármacos a partir de produtos naturais de plantas tenha sido o descobrimento dos salicilatos obtidos de *Salix alba*. Esta fascinante história começa em 1757, quando o reverendo Edward Stone provou o sabor amargo das cascas do salgueiro (*S. alba*) e associou-o ao sabor dos extratos de *Cinchona*. Este fato aguçou sua curiosidade e imaginação, levando-o a comunicar à Real Sociedade, seis anos mais tarde, os resultados de suas observações clínicas mostrando as propriedades analgésicas e antipiréticas do extrato daquela planta<sup>10,11</sup>.

Cinqüenta anos mais tarde, França e Alemanha rivalizavam-se na busca pelo princípio ativo de *S. alba* e em 1828, no Instituto de Farmacologia de Munique, Johann A. Buchner isolou uma pequena quantidade de salicina (20, Figura 5). Vários outros cientistas empenharam-se em melhorar os rendimentos e a qualidade da salicina obtida do extrato natural até que, em 1860, Hermann Kolbe e seus alunos sintetizaram o ácido salicílico (21) e seu sal sódico a partir do fenol; em 1874, Friedrich von Heyden, um de seus alunos, estabeleceu a primeira grande fábrica destinada à produção de salicilatos<sup>11</sup>.

Em 1898, Felix Hofmann pesquisando a cura para a artrite que afligia seu pai, que era sensível aos efeitos colaterais do salicilato de sódio, descobriu o ácido acetil-salicílico (22, AAS, Figura 5), menos ácido que o ácido salicílico, mas mantendo a propriedade analgésica desejada.

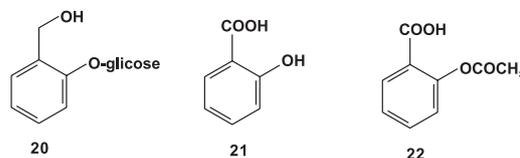


Figura 5. Salicilatos que marcaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1800-1900

As propriedades terapêuticas do AAS levaram os laboratórios de pesquisa da Bayer a elegerem o AAS como um novo produto a ser lançado no mercado para competir com os salicilatos naturais, o que ocorreu a partir de 1897 sob o nome de Aspirina<sup>9</sup>. Após mais de 100 anos de sua descoberta, o AAS continua sendo alvo de inúmeras pesquisas sobre sua aplicação terapêutica como analgésico e antiinflamatório, atuando no controle da febre, na artrite reumatóide e na inibição da agregação plaquetária<sup>10,11</sup>.

### Os fármacos sintéticos

O descobrimento do AAS marcou de certa forma o final do primeiro período, onde a busca por substâncias naturais terapêuticamente úteis era feita ao acaso. Além disso, o AAS foi o pioneiro dos fármacos sintéticos. Um dos primeiros marcos deste segundo período foi o surgimento do barbital (23, ácido 5,5-dietilbarbitúrico), em 1903, indicado como agente hipnótico; em 1904, foi sintetizada a epinefrina (24, broncodilatador e descongestionante nasal), seguida da procaína (25) e da benzocaína (26), dois anestésicos locais pertencentes à classe dos ésteres do ácido *para*-aminobenzóicos, sintetizados a partir da estrutura da cocaína (27, Figura 6). Em seguida, Dale (1910) estabeleceu a relação estrutura-atividade dentre as aminas relacionadas à epinefrina e denominou os compostos análogos de "simpaticomiméticos". Atualmente, a lidocaína (28) é um dos representantes da classe dos anestésicos locais mais utilizados<sup>2,10</sup>.

Os primeiros estudos sobre a relação entre estrutura química e

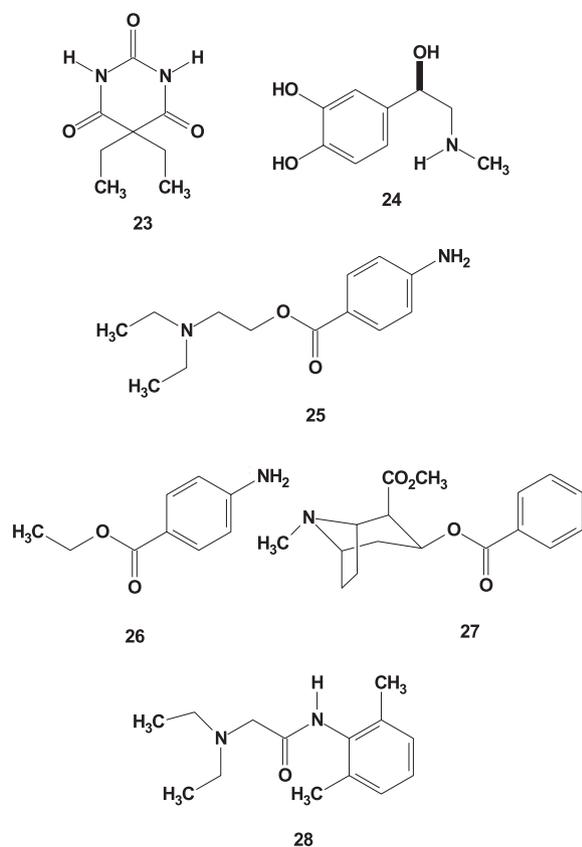


Figura 6. Barbitol, epinefrina, cocaina e alguns anestésicos locais

atividade para o planejamento racional de moléculas bioativas ganharam destaque durante a II Grande Guerra. A pesquisa militar foi responsável por grandes avanços na química sintética, motivada pela necessidade de tratamento de infecções, da dor, de processos alérgicos e da depressão. Em 1932, descobriu-se que o prontosil (**29**), que era utilizado como corante, ao se decompor a sulfonamida (**30**, Figura 7) passava a apresentar propriedade anti-infecciosa. Era a origem da sulfaterapia, que teve importância vital na II Guerra Mundial<sup>10</sup>.

O período pós-guerra foi de prosperidade para o desenvolvimento dos fármacos sintéticos, como os anti-histamínicos (e.g. mepirazina, **31**), antipsicóticos (e.g. clorpromazina **32**), antidepressivos (e.g. imipramina, **33**) e os ansiolíticos benzodiazepínicos (e.g. clordiazepóxido, **34**, Figura 7). A indometacina (**35**), um importante fármaco anti-inflamatório não-esteróide de natureza indólica, surgiu nesta época (1962), dando início ao desenvolvimento dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs). Nesta época, os produtos naturais observaram um período de declínio em termos de investimentos e interesse da indústria farmacêutica<sup>12</sup>.

### O acaso e o estudo do metabolismo na descoberta de fármacos: a penicilina e a oxamniquina

Os antibióticos desenvolveram-se sobremaneira desde o reconhecimento das propriedades antibacterianas da penicilina-G (**36**, Figura 7), em 1932. Esta classe terapêutica representou significativo avanço na medicina e deveu-se a Alexander Fleming que, em 1928, detectou a inibição do crescimento de placas de cultura semeadas com colônias de estafilococos contaminadas com fungos, posteriormente identificado como pertencente ao gênero

*Penicillium*. Esta observação fortuita levou-o à descoberta da penicilina<sup>6,13</sup>.

Algum tempo depois, consolidou-se o planejamento racional de fármacos baseado no estudo de seu metabolismo, conforme exemplifica a descoberta da oxamniquina (**37**), um dos poucos fármacos esquistosomocidas que se originou da hancantona (**38**), desenvolvida por estudos do metabolismo de seu precursor, a lucantona (**39**, Figura 7)<sup>13</sup>.

Devido ao enorme número de novas entidades químicas (NCEs), de origem sintética, lançadas no mercado farmacêutico neste período, a fitoquímica, deu sua maior contribuição para o estudo dos metabólitos secundários e suas possíveis atuações nas plantas. O isolamento e a elucidação estrutural de metabólitos secundários, estruturalmente complexos, e os estudos de ecologia química,

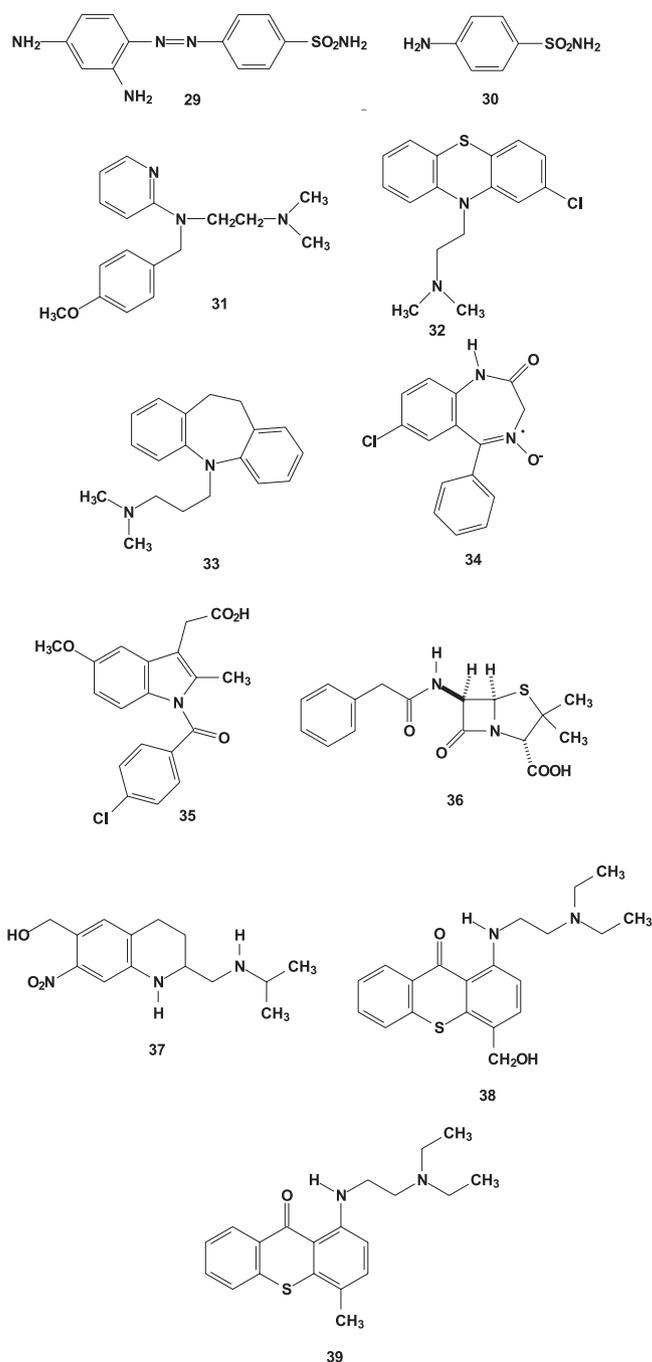


Figura 7. Alguns fármacos neuroativos, antibióticos e anti-inflamatórios que marcaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1901-1980

concomitantemente com estudos biossintéticos, impulsionaram vários campos da fitoquímica, como por ex., a quimiotaxonomia<sup>10</sup>.

### Outras fontes naturais de fármacos

A síntese de novas substâncias a serem bioensaiadas, na busca por fármacos novos, passou a ser dispendiosa demais, visto o pequeno número de novos compostos que venciam as etapas pré-clínicas e clínicas, chegando ao mercado como medicamentos. Neste novo cenário, a indústria farmacêutica passou a investir pesadamente em novos métodos de pesquisa de novas entidades químicas bioativas (bioNCEs), com efetiva potência terapêutica. A biologia molecular e as novas técnicas genéticas permitiram o isolamento e a purificação de muitas enzimas, receptores diretamente associados a processos patológicos, representando autênticos alvos-moleculares para novos fármacos<sup>10</sup>. Estes progressos permitiram a adoção de sistemas de testes em batelada, possibilitando que milhares de novas substâncias, obtidas, geralmente, por química combinatória, pudessem ser avaliadas *in vitro*<sup>14</sup>. Esta nova abordagem promoveu uma autêntica revolução na forma de concepção da síntese orgânica praticada até então na indústria farmacêutica<sup>10,14</sup>.

A natureza, de um modo geral, é a responsável pela produção da maioria das substâncias orgânicas conhecidas, entretanto, o reino vegetal é responsável pela maior parcela da diversidade química conhecida e registrada na literatura. A variedade e a complexidade das micromoléculas que constituem os metabólitos secundários de plantas e organismos marinhos ainda é inalcançável por métodos laboratoriais. Isto seria a consequência direta de milhões de anos de evolução, atingindo um refinamento elevado de formas de proteção e resistência às intempéries do clima, poluição e predadores<sup>12</sup>.

Vários são os metabólitos de organismos marinhos que se têm revelado eficientes sobre alvos biológicos terapeuticamente atraentes, como fosfolipases, receptores de adenosina, e em modelos de tumores diversos<sup>13,15</sup>. Exemplos de alguns destes metabólitos candidatos a fármacos ou modelos estruturais para fármacos são o manoalido (**40**), inibidor irreversível de fosfolipase A<sub>2</sub> – PLA<sub>2</sub>, o lufarolido (**41**), citotóxico em células de linfoma humano, a azidovudina (**42**, AZT), inspirada na estrutura química de uma substância de origem marinha que se mostrou ativa sobre a transcriptase reversa do vírus HIV, agente responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), e a prostaglandina A<sub>2</sub> (**43**, PGA<sub>2</sub>, Figura 8).

Uma excelente ilustração da extraordinária capacidade sintética da natureza e de sua estereoespecificidade, é a palitoxina (**44**, Figura 9). Esta substância foi obtida a partir de corais do gênero *Palythoa sp* e exemplifica a complexidade molecular de um produto natural não-protêico, encerrando 64 centros estereogênicos, 129 átomos de C, 227 de H, 3 de N e 54 átomos de O, além de 8 ligações duplas C=C. Esta substância de origem marinha parece atuar ao nível de ATPase de membrana, inibindo a bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, e é uma das substâncias naturais mais ativas e tóxicas conhecidas<sup>13</sup>.

### As tecnologias modernas

Conforme antecipado, a pesquisa por novas entidades químicas bioativas (bioNCEs) pelos laboratórios de pesquisa industriais observaram a adoção de novas técnicas, como o uso da química combinatória, para se obter maior número de substâncias<sup>10,16,17</sup>. De modo geral, por esta nova tecnologia, as reações são feitas em várias etapas, ocorrendo em paralelo ou em misturas, a partir de poucos reagentes. Os produtos reacionais resultantes são combinações aleatórias dos reagentes e, portanto, um número muito grande de compostos novos pode ser gerado<sup>10,15-17</sup>.

Paralelamente ocorreu o desenvolvimento de métodos de “screening” biológicos automatizados (“high throughput

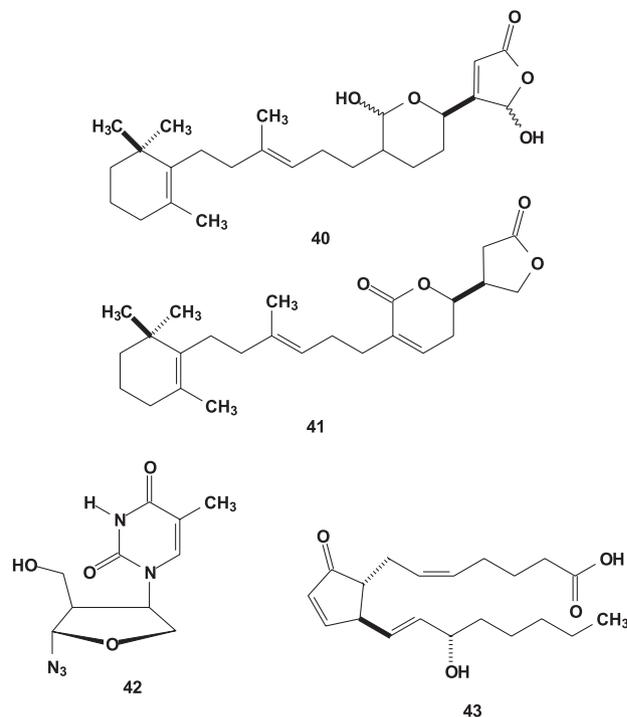


Figura 8. Metabólitos secundários de organismos marinhos que representam importantes modelos para desenvolvimento de fármacos

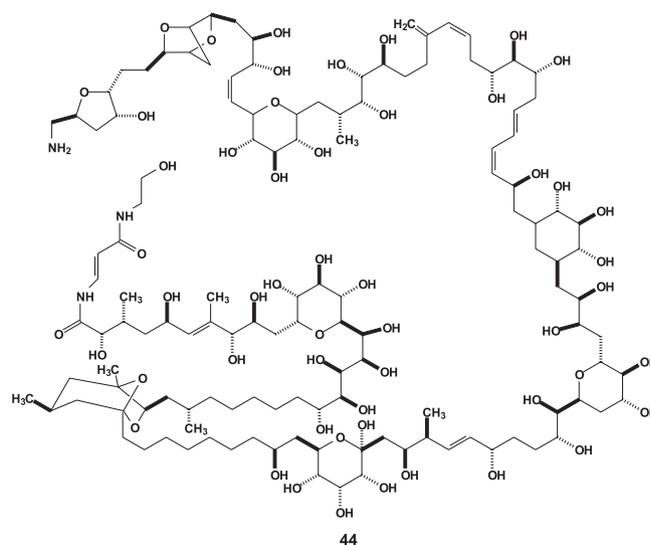


Figura 9. Estrutura da palitoxina

screening” – HTS), que passaram a permitir a avaliação *in vitro* de milhares de substâncias por experimento. Estas técnicas, empregadas concomitantemente, permitem a identificação de novos compostos capazes de interagirem com os alvos-terapêuticos ensaiados em escala, inicialmente, micromolar e, atualmente, nanomolar. Cabe mencionar que graças ao emprego destas estratégias combinadas surgiu o termo “hit”, definindo uma nova substância identificada pelo emprego destas estratégias, *i.e.* ativa *in vitro* sobre um alvo determinado, na escala indicada.

A introdução das novas tecnologias tornou a química medicinal mais ampla em sua concepção, ampliando seu caráter interdisciplinar. Em uma visão moderna, a química medicinal dedica-se à compreensão das razões moleculares da ação dos fármacos, da relação entre

estrutura química e atividade farmacológica dos mesmos, considerando fatores farmacodinâmicos e farmacocinéticos que se traduzam em propriedades farmacoterapeuticamente úteis e, portanto, representem um novo composto-protótipo, candidato efetivo a novo fármaco<sup>13</sup>.

A maioria dos fármacos são micromoléculas bioativas, que exercem seu efeito terapêutico graças a interações específicas com uma biomacromolécula ou receptor. Métodos computacionais modernos permitem que se determinem quali- e quantitativamente as diferentes contribuições das distintas sub-unidades estruturais dos fármacos, tanto aquelas de natureza eletrônica como estérica, quando de seu reconhecimento molecular pelos sítios receptores. Ademais, fatores farmacocinéticos e toxicofóricos das substâncias candidatas a novos fármacos podem ser simuladas virtualmente através de ferramentas computacionais modernas. Pelo exposto, observa-se que a informática passou a ser aliada inseparável da química medicinal, especialmente através da química computacional que permite estudos de modelagem e dinâmica molecular. Desta forma, podem se planejar, virtualmente, candidatos a novos ligantes de determinados sítios receptores, em três dimensões (3D), através da construção de mapas farmacofóricos<sup>10,13,18-20</sup>. Apesar dos avanços tecnológicos observados nesse período para a pesquisa de novas entidades químicas, a quantidade de novos fármacos lançados no mercado não tem aumentado proporcionalmente. A química combinatória não conseguiu atingir seu objetivo de ser uma fonte primária de expressiva diversidade química<sup>10</sup>, a qual asseguraria a descoberta de numerosas moléculas ativas capazes de representarem, efetivamente, novos candidatos a fármacos inovadores. Efetivamente, a indústria farmacêutica que pesquisa novos fármacos afirma que o montante gasto em pesquisa e desenvolvimento no setor, em 2004, atingiu valores de 33 bilhões de dólares americanos, representando um crescimento real nos investimentos feitos, ano a ano, não correspondendo, entretanto, a um aumento proporcional nas descobertas inovadoras.

### O ressurgimento dos produtos naturais como fonte de novos fármacos

Neste contexto, os produtos naturais vêm recuperando espaço e importância na indústria farmacêutica, seja *per-se*, seja como fonte inspiradora de novos padrões moleculares bioativos. Na Europa, a fitoterapia já é parte da medicina tradicional, sendo que extratos de plantas e componentes ativos, além de produtos medicinais acabados, estão descritos em muitas farmacopéias<sup>21</sup>. Exemplos marcantes da importância da fitoterapia de origem oriental são os extratos de *ginseng* e de *Hypericum*, o fitoterápico TMPZ-2 (extrato de *Ligusticum chuanxiong*, utilizado no tratamento da angina), *Cratogeomys bu-wang* (anticolesteromêmico)<sup>10</sup>. O *Ginkgo biloba* utilizado no controle de problemas vasculares cerebrais, de memória e com propriedades neuroprotetoras ilustra um exemplo de fitoterápico de sucesso<sup>22</sup>. A partir dos extratos dessa planta, Nakanishi e colaboradores isolaram os ginkgolídeos-A (45), B (46), C (47) e M (48, Figura 10) que demonstraram importantes propriedades antitrombóticas<sup>13</sup>. O gossipol (49), obtido do óleo de semente do algodão (*Gossypium sp.*), foi amplamente utilizado na China como contraceptivo masculino, propriedade confirmada em 1980<sup>13</sup>.

Do extrato da erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), foi isolada a hipericina (50), utilizada como antidepressivo. Aparentemente, as propriedades atribuídas a este extrato devem-se à hiperforina (51), que compreende uma mistura de tautômeros (Figura 10)<sup>13,23</sup>.

Outra substância natural de origem oriental que apresenta originalidade e complexidade estruturais capazes de inspirar novos fármacos úteis para tratamento da malária, importante doença tropi-

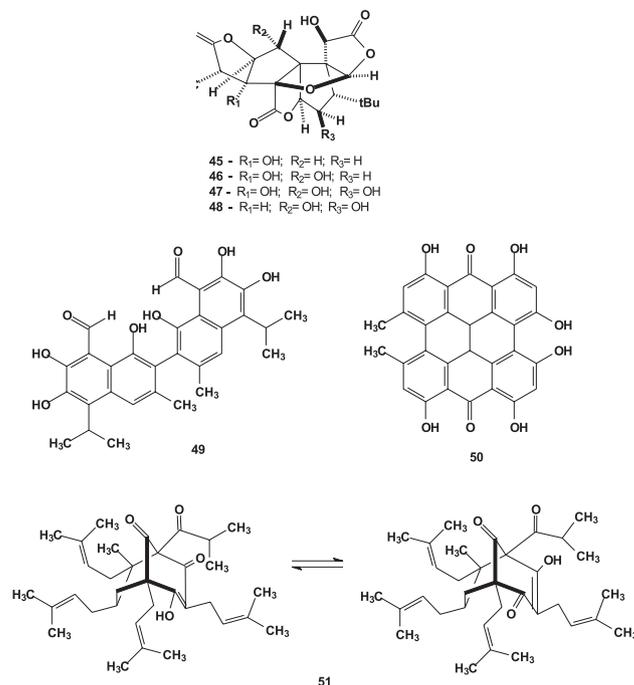


Figura 10. Exemplos de constituintes ativos de extratos utilizados pela medicina oriental

cal negligenciada, é a artemisinina (52, Figura 11), importante protótipo-natural antimalárico, isolado de *Artemisia annua*, planta muito conhecida e utilizada na medicina chinesa<sup>24,25</sup>. Entretanto, devido à sua baixa solubilidade e propriedades farmacocinéticas inadequadas ao uso terapêutico, vários análogos modificados foram sintetizados. Estudos de SAR revelaram que a função endoperóxido, contida no sistema trioxânico de 52 é a subunidade farmacofórica. Dentre os derivados ativos, obtidos por semi-síntese, encontra-se o β-arteméter (53), o arte-éter (54) e o artesunato de sódio (55)<sup>25</sup>; as limitações de biodisponibilidade foram contornadas mantendo-se a unidade farmacofórica trioxânica e modificando-se os substituintes em C-10, o que deu origem ao análogo furânico 56 e seu isôstero *N*-metil-

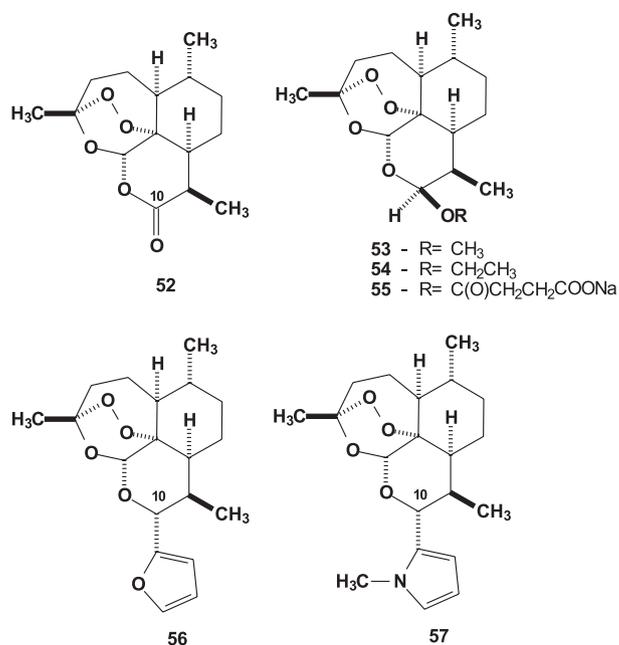
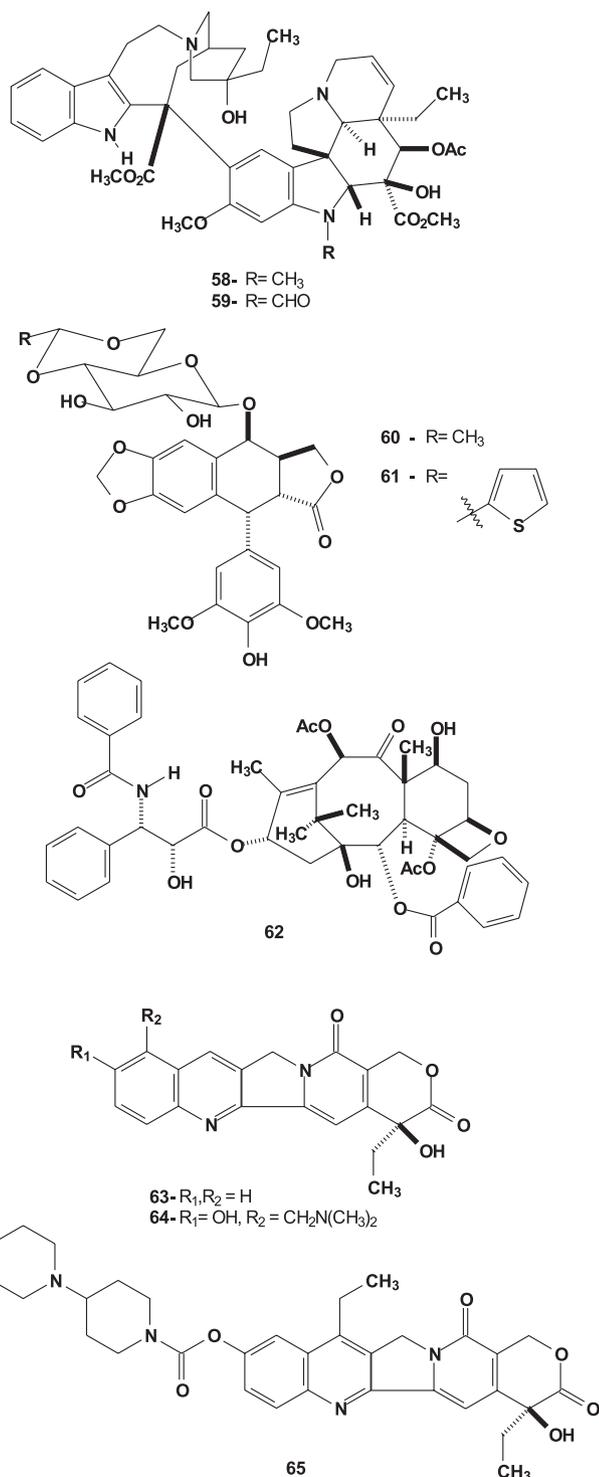


Figura 11. Artemisinina e derivados semi-sintéticos antimaláricos

pirrólico **57**, que se constituem nos primeiros compostos trioxânicos ativos, por via oral, contra o *Plasmodium falciparum*, o mais letal agente causador da malária<sup>13</sup>.

### Fármacos anti-cancerígenos e os produtos naturais

Dentre os quimioterápicos para o câncer, a vimblastina (**58**) e a vincristina (**59**), extraídas de *Catharrantus roseus*), o etoposídeo (**60**), o teniposídeo (**61**) e o taxol (**62**, Figura 12) são importantes



fármacos introduzidos na terapêutica nos últimos 20 anos, fundamentais para o renascimento do interesse nos produtos naturais por parte da indústria farmacêutica.

No campo dos agentes antineoplásicos, as descobertas da camptotecina (**63**) e do taxol (**62**) têm muito mais em comum do que apenas seu uso terapêutico, pois ambos fármacos foram descobertos no mesmo grupo de pesquisa. Em 1966, Wall, Wani e colaboradores relataram, pela primeira vez, o isolamento da camptotecina (**63**, Figura 12) a partir de uma árvore chinesa, *Camptotheca acuminata*<sup>26,27</sup>.

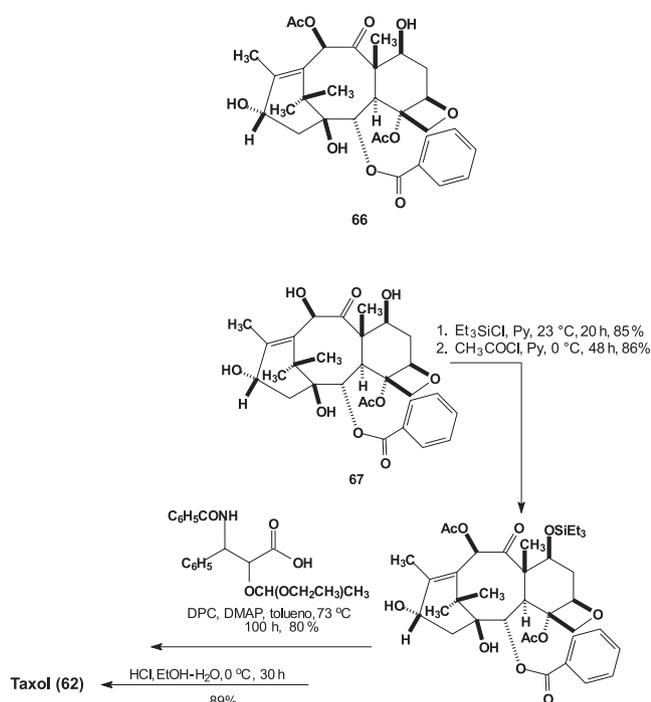
Quase 20 anos depois, o único mecanismo de ação identificado para este potente agente citotóxico foi a inibição da topoisomerase I no DNA. Apesar disso, esta substância não se mostrou adequada para desenvolvimento farmacêutico, principalmente por sua reduzida solubilidade. Estudos mais recentes envolvendo a triagem clínica de seu sal sódico não foram bem sucedidos, pois evidenciou-se que a abertura do anel lactônico para preparação do sal sódico inativa a substância. Esta descoberta abriu caminho para a primeira geração de fármacos análogos da camptotecina, como o topotecan (Hycantina®, **64**) e o irinotecan (CPT-11, Camptosar®, **65**, Figura 12), ambos solúveis em água, na forma de sais, preparados preservando a sub-unidade iridóidica farmacofórica, representada pelo anel lactônico hidroxilado, devido à introdução de grupos básicos em suas estruturas<sup>12,27</sup>. Estas duas substâncias foram aprovadas pelo "Food and Drug Administration" (FDA) dos EUA, em 1996, e atualmente são comercializadas pela GlaxoSmithKline e Pfizer (Pharmacia), respectivamente, para tratamento de câncer de cólon e de ovário.

Em 1962, época em que o grupo de Wall pesquisava a atividade citotóxica de *C. acuminata*, o "National Cancer Institute" (NCI) dos EUA, selecionou o extrato das cascas de "Yew tree" (*Taxus brevifolia*) para avaliação de sua eventual atividade antitumoral. Entretanto, nos modelos *in vivo* utilizados pelo NCI, este extrato não foi muito ativo. Por outro lado, Wall havia observado uma forte correlação entre a atividade citotóxica *in vitro* em células 9KB e a atividade anticâncer *in vivo*, o que estimulou seu grupo a prosseguir um estudo de fracionamento bioorientado, que resultou no isolamento do taxol em 1966<sup>27</sup>.

Entre 1967 e 1971, o taxol (**62**, paclitaxel, Figura 12) foi identificado e re-isolado das cascas de *T. brevifolia*. Durante os primeiros estudos sobre sua potencialidade como um novo agente antineoplásico, foi questionada a viabilidade de seu futuro emprego face à complexidade de sua estrutura e à relativa escassez da fonte natural<sup>28</sup>. Por exemplo, para se extrair 1 kg de taxol, precisava-se de 10 t de cascas de *T. brevifolia*, o que representa *ca.* 3000 árvores<sup>19,24</sup>. Entre 1985 e 1995, estes dados e a forte pressão de militantes ambientalistas, além da restrição imposta pelo "Forest Service Bureau of Land Management" (EUA) para o acesso à planta, motivaram intensos esforços no sentido de se encontrar fontes naturais alternativas para o taxol. O insucesso nestas iniciativas culminou quando, em 1994, a Bristol-Myers Squibb decidiu interromper o uso das cascas de *T. brevifolia*<sup>28</sup>.

Por volta de 1981, surgiram os primeiros relatos de outros taxanos de origem natural, como a bacatina III (**66**) e a 10-desacetil-bacatina III (**67**, Figura 13), encontrados em outras espécies de *Taxus*, em uma concentração muito superior àquela do taxol. Particularmente, a 10-desacetil-bacatina III (**67**) pôde ser obtida em rendimento de 0,1% a partir da folhas de *T. baccata* cultivada, o que representou um rendimento 5 vezes superior ao do taxol<sup>28,29</sup>. *T. wallichiana*, um teixo himalaio, também demonstrou ser outra fonte promissora do taxano **67**. Mais recentemente, um grupo da "Montana State University" (EUA) relatou a obtenção do taxol (**62**) e da bacatina III (**66**), a partir de espécies de fungos endofíticos,

Figura 12. Alguns modelos e fármacos antineoplásicos importantes da terapêutica moderna



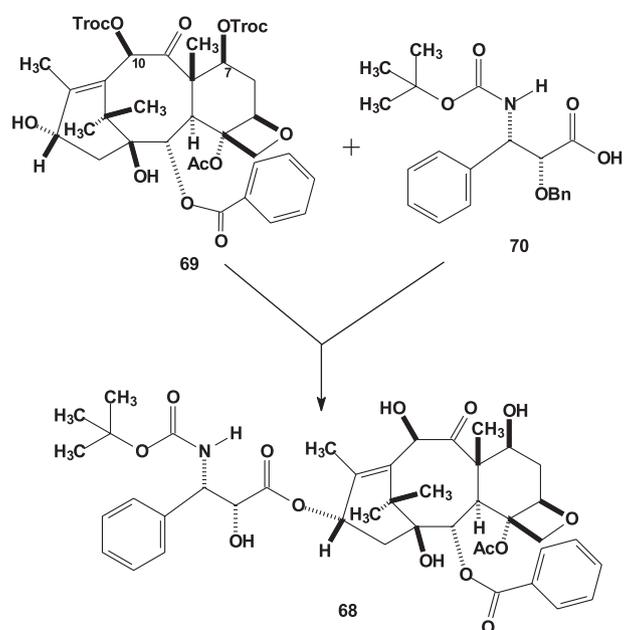
**Figura 13.** Abordagem sintética para obtenção do taxol (62) a partir da bacatina III (66)

*Taxomyces andreana*, isolados das cascas de *T. brevifolia*<sup>30</sup> e *Pestalotiopsis microspora*, presentes nas cascas de *T. wallichiana*<sup>2</sup>.

O interesse pelo taxol (62, Figura 12) foi intenso a partir dos anos 80, quando vários grupos de pesquisa passaram a tentar viabilizar metodologias sintéticas para sua obtenção em maior escala. O taxol e seu análogo taxotere (68, docetaxel, Figura 14) possuem duas subunidades estruturais distintas: uma subunidade central, com vários centros estereogênicos caracteriza o esqueleto fundamental taxânico e outra representada pela cadeia lateral composta de um amino-ácido  $\alpha$ -hidroxilado esterificando uma hidroxila secundária do esqueleto central, com apenas dois centros estereogênicos. O potencial que representava o emprego da bacatina III (66) e da desacetil-bacatina III (67) como matéria-prima natural para síntese do taxol (62) foi reconhecido por Potier e colaboradores, entre 1981 e 1984<sup>28</sup>. Em 1988, Greene, Potier e colaboradores<sup>31</sup>, na França, propuseram uma abordagem sintética para a obtenção do taxol (62) a partir da 10-desacetil-bacatina III (67), obtida da folhas de *T. baccata*. A rota semi-sintética empregada está ilustrada na Figura 13. Consiste em 4 etapas sintéticas consecutivas, fornecendo o taxol (62) em rendimentos de 52%, a partir do substrato natural de partida.

Em 1994, o grupo de Greene publicou uma metodologia ainda mais eficiente que promoveu a obtenção semi-sintética do taxotere (68, docetaxel), análogo duas vezes mais ativo que o próprio taxol (62). Esta abordagem baseou-se na reação de esterificação entre o análogo 69, (protegido em C-7 e C-10 pelo grupamento tricloroetoxicarbonil (Troc) a partir da 10-desacetil-bacatina III e a subunidade-*N-terc*-butoxicarboniloxi na cadeia lateral 70, após remoção dos grupos protetores<sup>32</sup> (Figura 14).

Os dois métodos semi-sintéticos descritos nas Figuras 13 e 14 encorajaram o estudo de novas abordagens sintéticas, representadas pela utilização de  $\beta$ -lactamas<sup>33,34</sup>, *N*-acil- $\beta$ -lactamas<sup>35-37</sup> como substratos de partida. Estes trabalhos, certamente, estimularam os estudos da síntese total do taxol (62), anunciada, simultaneamente, em 1994, por Holton e Nicolaou<sup>38-41</sup>. O anúncio da síntese total do taxol (62) representa marco importante da síntese orgânica de produtos naturais. Os estudos sintéticos permitindo acesso à quan-



**Figura 14.** Metodologia de obtenção do taxotere (68) desenvolvida por Greene e colaboradores

tidades maiores de 62, contribuíram para a compreensão do seu mecanismo de ação, estabelecido como se dando ao nível do aumento da estabilidade dos microtúbulos durante o processo de multiplicação celular mitótico<sup>27,41</sup>. Além disso, foram determinantes para a identificação das distintas contribuições farmacofóricas das subunidades estruturais de 62. Modificações químicas na molécula do taxol possibilitaram correlacionar os principais grupos e subunidades moleculares com a atividade e, portanto, quais destes deveriam ser preservados ou modificados no planejamento e na otimização da potência de análogos semi-sintéticos<sup>13,42</sup> (Figura 15).

A semi-síntese do taxol (62) via *N*-acil- $\beta$ -lactamas<sup>33,34</sup> foi otimizada recentemente e representa eficiente método de sua obtenção em escala industrial, sendo a rota de acesso do taxol disponível no mercado. Por outro lado, o isolamento de quantidades industriais de 10-desacetil-bacatina III levou a Bristol-Myers Squibb a anunciar que não mais obteria o taxol a partir de *T. brevifolia*<sup>42</sup>.

### Substâncias de microorganismos e fungos como fonte de novos fármacos

Nas últimas décadas os microorganismos (MOs) estão recebendo atenção especial por parte da indústria e dos pesquisadores em produtos naturais. Os avanços obtidos no campo da biotecnologia, aliado ao emprego de técnicas modernas de fracionamento químico, elucidação estrutural e “screening” na busca por novos protótipos bioativos, têm revelado seu enorme potencial (*e.g.* bactérias, fungos e leveduras) em fornecerem NCEs ativas e com padrões moleculares novos e originais.

Um exemplo da contribuição recente dos MOs no desenvolvimento de novos fármacos são as estatinas. Desde 1950, se conhece o risco que representam as taxas elevadas de colesterol plasmático para as doenças coronarianas, sendo o controle plasmático do colesterol ligado às proteínas de baixa densidade (LDLcol) fundamental para prevenir o risco destas doenças cardiovasculares, de elevado índice de mortalidade. Desde então, a busca por agentes terapêuticamente capazes de controlarem as taxas de colesterol plasmático tem despertado o interesse das indústrias farmacêuticas envolvidas na descoberta de fármacos.

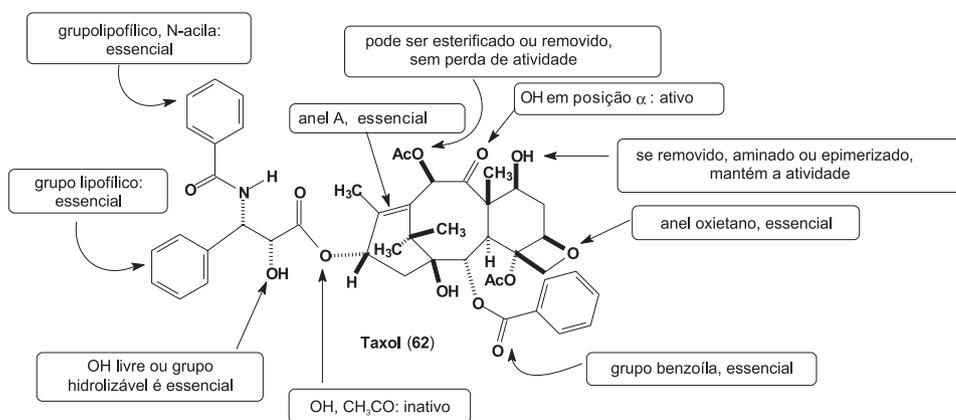


Figura 15. Identificação dos pontos farmacofóricos do taxol (62)

O conhecimento de que a 3-hidroxi-3-metil-glutaril Co-A redutase (HMGCo-AR, Figura 16) é a enzima cineticamente limitante da biossíntese do colesterol, tendo como substrato natural o hidroxi-metil-glutaril-Co-A (71), levando ao ácido mevalônico (74) ou à mevalolactona (75), a credenciou como alvo terapêutico útil para intervenção, visando a redução das taxas de colesterol plasmático (Figura 16).

Em 1975, Akira Endo, nos laboratórios Sankyo (Japão), isolou o derivado policetídeo, compactina (mevastatina, 76, R=H), do fungo fermentado *Penicillium brevicompactum*<sup>2,43</sup>. Mais tarde, esta substância foi também obtida de *Penicillium citrinum*<sup>2</sup>. Este composto (76) possui em sua estrutura a função δ-lactona-β-hidroxilada que, na forma acídica (77), mimetiza o intermediário 72 envolvido na redução promovida pela HMG-CoA redutase (Figuras 16 e 17), antecipando a possibilidade de que esta enzima possa reconhecer este produto natural, face à analogia estrutural com seu substrato natural. Mais tarde, a afinidade deste agente (76) frente à HMG-CoA redutase foi determinada como 10.000 maior que o substrato natural da enzima<sup>43</sup>.

O reconhecimento desta similaridade molecular incentivou diversos laboratórios a dedicarem esforços na busca de inibidores da

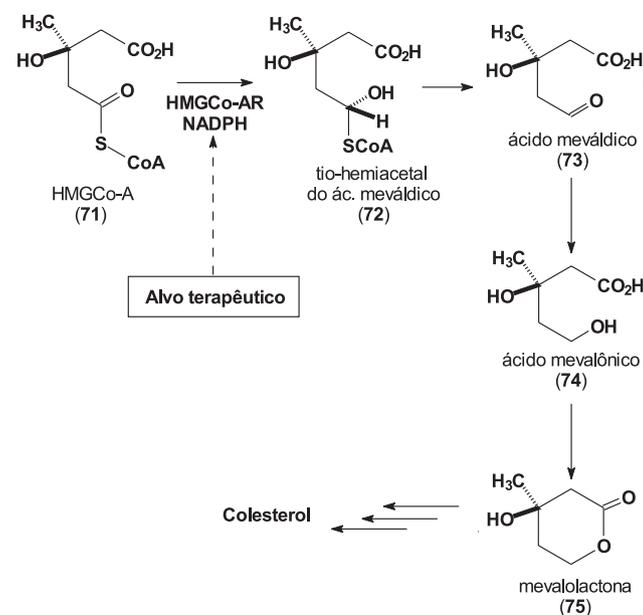


Figura 16. Redução de HMG-CoA ao ácido mevalônico (74) na biossíntese do colesterol

HMGCo-AR. Em 1979, a lovastatina (78, Mevacor®, Figura 17)<sup>44</sup>, homólogo em C-7 da compactina (76), foi isolada a partir de culturas de *Monascus ruber*<sup>2,44</sup>. Em 1982, ensaios clínicos preliminares demonstraram que a lovastatina (78) reduzia significativamente o LDLcol, com excelentes benefícios terapêuticos para os pacientes estudados, levando à sua aprovação, em 1987, pelo FDA. A lovastatina (Mevacor®)<sup>45</sup> produz redução de ca. 40% do LDLcol quando administrada por via oral em doses de 80 mg diárias.

Em 1974, pesquisadores dos laboratórios Merck lograram identi-

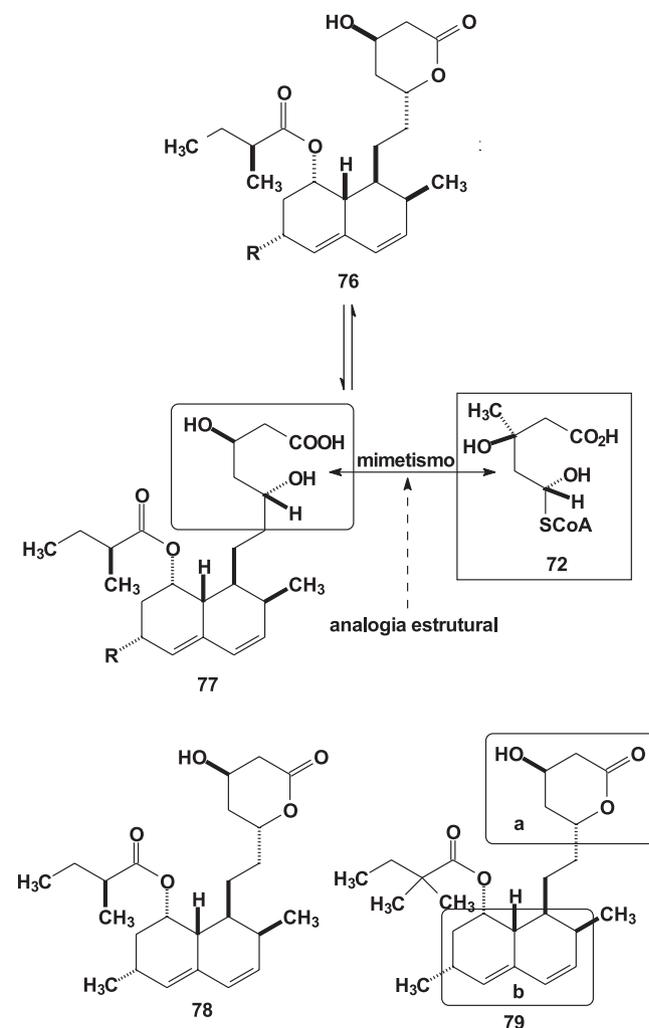


Figura 17. Agentes antilipêmicos naturais e sintéticos

ficar a lovastatina (**78**) em uma segunda fonte natural, *Aspergillus terreus*, no âmbito de um projeto de pesquisa sobre produtos naturais de fermentação para “screening”. Estudos posteriores de otimização de **78** levaram à simvastatina (**79**, Zocor<sup>®</sup>, Figura 17)<sup>46</sup>, análogo sintético da lovastatina (**78**) que representa, ao mesmo tempo, a simplificação molecular do produto natural original e sua otimização, visto que o centro esterogênico presente na cadeia de C-9 foi abolido pela introdução de uma segunda metila. Esta substância (**79**) ingressou no mercado na década de 70 como o primeiro fármaco antilipêmico (ou anticolesterolêmico) sintético, atuando como inibidor de HMGCo-AR e representando, portanto, autêntica inovação terapêutica para controle do colesterol plasmático.

Na mesma época, foi estudado o mecanismo de interação da HMGCo-AR com seu substrato, empregando técnicas de RMN que evidenciaram que inibidores eficientes, com constante de afinidade ( $K_i$ ) da ordem mM, apresentavam em suas estruturas uma subunidade polar, representada pela lactona-hidroxilada que correspondia à demetilmevalo-lactona **a** (Figura 17), ligada a uma âncora hidrofóbica, representada na compactina (**76**), inicialmente estudada, pelo núcleo peridrodecálico **b** (Figura 17), o que permitiu racionalizar, à época,  $K_i$  da ordem sub-nanomolar de **76**. Estes resultados vieram a contribuir, posteriormente, para substituição do sistema decalínico central presente nos inibidores de HMGCo-AR naturais por sub-unidades aromáticas aquirais<sup>47</sup>.

Em 1987, o principal metabólito ativo da compactina (**80**, Figura 18) foi identificado como sendo o produto de hidrólise metabólica da função  $\delta$ -lactona- $\beta$ -hidroxilada de **76**. Este metabólito ativo (**80**) quando oxidado na posição alílica em C-7 do sistema decalínico resultou na pravastatina (**81**, Pravachol<sup>®</sup>), lançada no mercado pelos laboratórios Bristol-Myers Squibb como a primeira estatina com a função lactona aberta, empregada na terapêutica<sup>2,48</sup>. Esta nova estatina (**81**), originada dos estudos do metabolismo, é atualmente produzida microbiologicamente. Estudos de sua reatividade química levaram à identificação de produtos bioativos de eliminação do anel A (e.g. **82**, Figura 18) que, muito provavelmente, inspiraram a síntese de novos padrões moleculares inibidores de HMGCo-AR.

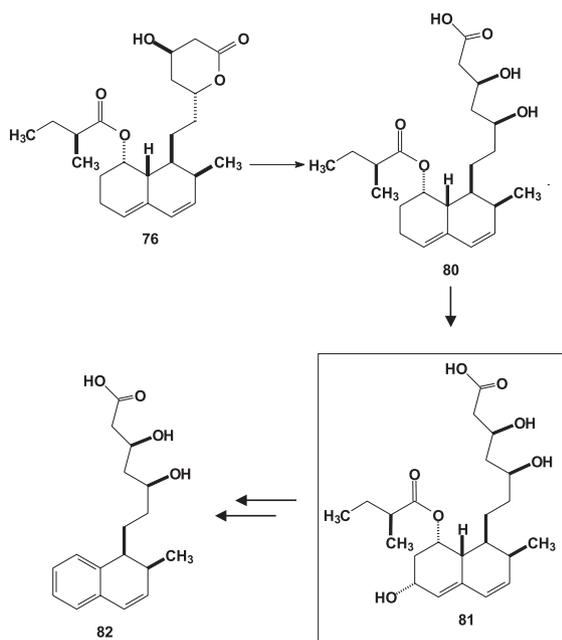


Figura 18. Pravastatina (**81**) e seu metabólito ativo (**82**) reduzido no anel A decalínico

Em 1988, foi descrita em uma patente suíça, a primeira estatina

em que o sistema decalínico, reconhecido como sub-unidade hidrofóbica<sup>49</sup>, presente no protótipo natural, foi substituído por uma sub-unidade aromática aquiral, representada na fluvastatina por um núcleo indólico (**83**, Figura 19)<sup>50</sup>.

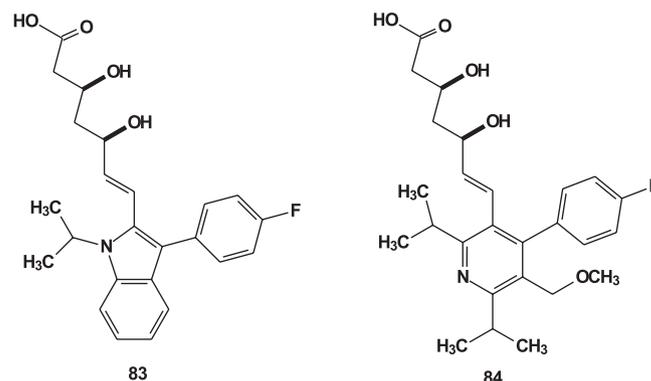


Figura 19. Fluvastatina (**83**) e cerivastatina (**84**)

Este novo fármaco possui padrão estrutural novo dentre os inibidores de HMGCo-AR, caracterizado pela presença da sub-unidade de ácido heptanoico 3,5-di-hidroxilado como substituinte em C-2 do núcleo indólico central, que compreende a parte hidrofóbica equivalente ao sistema decalínico do produto natural compactina (**76**), mas sem centros esterogênicos. De fato, enquanto o protótipo natural (**76**) possui sete centros esterogênicos, a fluvastatina (**83**) apresenta apenas dois, ambos na cadeia lateral ácida, o que representa significativa simplificação molecular, permitindo melhor acesso sintético.

Nesta mesma época, foi descrita pela Bayer a cerivastatina (**84**, Baycol<sup>®</sup>, Figura 19)<sup>51</sup>, derivado que possui um anel piridínico central isômero do sistema indólico da fluvastatina (**83**, Figura 19) e apresenta a mesma cadeia ácido carboxílico e a sub-unidade *para*-flúorfenila, além do substituinte lipofílico isopropila substituindo o anel heterocíclico. Este fármaco, pouco tempo após seu lançamento no mercado, foi retirado devido aos efeitos colaterais apresentados, muitos dos quais resultantes de interações medicamentosas promovidas por suas propriedades indutoras do citocromo P450 (CYP450). Esta estatina promovia, ainda, severas anomalias musculares que, em alguns casos, evoluíram de mialgias para miopatias graves, em alguns casos fatais.

Em 1993, foi lançado no mercado pela Pfizer outro “me-too”<sup>52</sup> desta classe de agentes anti-lipêmicos, representado pela atorvastatina (**85**, Figura 20). Esta substância possui o mesmo padrão estrutural das estatinas não-decalínicas, apresentando a mesma sub-unidade *para*-flúorfenila substituindo o anel heterocíclico central representado, neste caso, por um núcleo pirrolo. A diferença estrutural mais

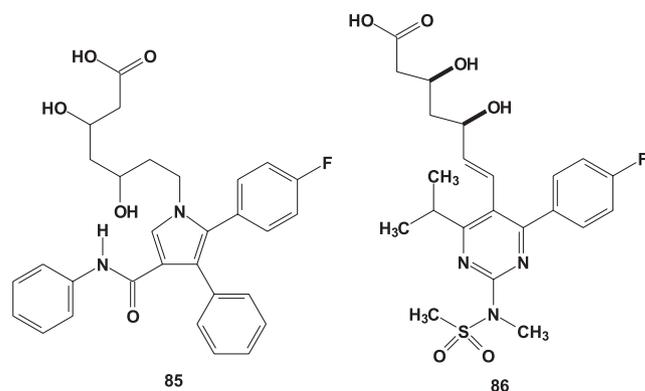


Figura 20. Atorvastatina (**85**) e rosuvastatina (**86**)

significativa que a atorvastatina (**85**) apresenta em relação à fluvastatina (**83**, Figura 19), por exemplo, reside na cadeia lateral ácida, que neste fármaco é saturada e na presença da função amida substituindo o sistema heterocíclico central. A atorvastatina (**85**, Lipitor®)<sup>53</sup> é o mais valioso “me-too” conhecido, sendo responsável por vendas mundiais superiores a 12 bilhões de dólares em 2004<sup>54</sup>.

Em agosto de 2003, foi aprovada pelo FDA (EUA), a rosuvastatina (**86**, ZD4522, Crestor®, Astra-Zeneca, Figura 20),<sup>55</sup> descoberta em 1999, outro fármaco “me-too” da classe das estatinas também apresentando o padrão estrutural não-decalínico e contendo no anel central um anel pirimidínico substituído por uma função *N*-metil-metilsulfonilamina, além dos clássicos substituintes: *iso*-propila, *para*-flúorfenila e cadeia ácida-terminal. Cabe mencionar, que as principais estatinas do mercado atual são típicos fármacos “me-too”, mantendo estreita relação estrutural entre si ao nível dos substituintes do anel central que, por sua vez, ilustra o sucesso na aplicação do conceito de bioisosterismo<sup>56</sup> clássico de anéis heterocíclicos nitrogenados<sup>46</sup>, *i.e.*: indol em **83**; piridina em **84**; pirrola em **85** e pirimidina em **86** – na modificação molecular de protótipos, estratégia útil no desenho de novos fármacos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Trabalhos de Cragg e colaboradores<sup>57</sup> indicam que cerca de 25% das prescrições dispensadas nos Estados Unidos durante os últimos 25 anos estavam relacionadas a medicamentos que continham princípios ativos de origem natural ou semi-sintética, normalmente oriundos de plantas superiores; cerca de 13% relativas a medicamentos de fontes microbianas e 2,7% de origem animal<sup>57</sup>. O mesmo autor descreve ainda resultados de análise de novos fármacos aprovados pelo FDA e por entidades reguladoras de outros países, no período de 1983 a 1994<sup>57</sup>, que indicaram que os medicamentos recomendados para tratamento de doenças infecciosas e do câncer atingiram 520 novos medicamentos com este perfil terapêutico no período, dos quais 78% na classe dos antibacterianos e 61% na dos antineoplásicos eram de origem natural. Por outro lado, fármacos analgésicos, antidepressivos, anti-histamínicos, ansiolíticos, cardiotônicos e hipnóticos, juntamente com os antifúngicos, eram em sua maioria de origem sintética, sendo que os medicamentos anti-inflamatórios atingiam 68% e os anti-hipertensivos 52%.

O mercado farmacêutico mundial está estimado em 505 bilhões de dólares, em 2004, sendo que a parcela resultante da comercialização das estatinas supera os 15 bilhões de dólares neste mesmo ano, pertencendo a esta classe de medicamentos o líder mundial em vendas, superando a marca dos 12 bilhões de dólares. Estes números exemplificam a importância econômica do setor industrial farmacêutico e, portanto, a dos produtos naturais, de quaisquer origens, como fonte de novos padrões moleculares úteis para descoberta de fármacos. Nestes termos, pode-se antecipar que o Brasil<sup>58,59</sup>, com o nível de maturidade científica alcançado, exemplificado por seu invejável sistema de pós-graduação capaz de formar *ca.* 8000 doutores/ano e pela produtividade de seu sistema de C&T responsável por *ca.* 1,3-1,5% do conhecimento novo mundial, aliado à sua invejável e cobiçada quimiodiversidade pode, na área do fármaco e do medicamento, responder aos desafios contemporâneos com pleno sucesso caso hajam ações políticas efetivas.

## AGRADECIMENTOS

À FAPESP, FAPERJ e ao CNPq pela bolsas concedidas e ao CNPq processo 420.015/05-1.

## REFERÊNCIAS

- Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 608.
- Dewick, P. M.; *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons: New York, 1997.
- Barber, M.; Hardisson, A.; Jackman, L. M.; Weedon, B. C. L.; *J. Chem. Soc.* **1961**, 1625.
- Djerassi, C.; Nakano, T.; James, A. N.; Zalkov, L. H.; Eisenbraun, E. J.; Shoolery, J. N.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1192.
- Ollis, W. D.; Ward, A. D.; Oliveira, H. M.; Zelnik, R.; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1637.
- Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 29; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 182; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 744.
- Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; *Princípios ativos de plantas superiores*, EdUFSCar: São Carlos, 2003.
- Henriques, A. T.; Kerber, V. A.; Moreno, P. R. H. Em *Farmacognosia: da planta ao medicamento*; Simões, C. M. O. E.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; de Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., eds.; 1ª ed., Ed. UFRGS e UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, 1999, cap.29.
- Agosta, W. C.; *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 857.
- Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; Em *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*; Yunes, R. A.; Calixto, J. B., eds.; 1ª ed.; Ed. Argos: Chapecó, 2001, cap. 1; Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 147.
- Weissmann, G.; *Scientific American* **1991**, 58.
- Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 105.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 1ª ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001.
- Shu, Y.-Z.; *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053.
- Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- Amaral, P. A.; Neves, G.; Farias, F.; Eifler-Lima, V. L.; *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2003**, *39*, 351.
- Hijfte, L. V.; Marciniak, G.; Froloff, N.; *J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Appl.* **1999**, *725*, 3.
- Hacksell, U. Em *A textbook of drug design and development*; Krogsgaard-Larsen, P.; Lililjefors, T.; Madsen, U., eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1996, cap. 2.
- Liljefors, T.; Petterson, I.; Em ref. 18, cap. 3.
- Högberg, T.; Norinder, U.; Em ref. 18, cap. 4.
- <http://www.currentdrugdiscovery.com/pdf/2001/6/6complete.pdf>, acessada em Junho 2005.
- Gold, P. E.; Cahill, L.; Wenk, G. L.; *Psych. Sci. Publ. Int.* **2002**, *3*, 2.
- Verotta, L.; Appendino, G.; Jakupovic, J.; Bombarelli, E.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 412.
- Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; White, C. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974.
- Robert, A.; Meunier, B.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 273.
- Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.
- Oberlies, N. H.; Kroll, D. J.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129.
- Wall, M. E.; Wani, M. C.; *The alkaloids*, Academic Press: New York, 1998.
- Sénilh, V.; Blechert, S.; Colin, M.; Guénard, D.; Picot, F.; Potier, P.; Verenne, P.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 131.
- Stierle, A.; Strobel, G.; Stierle, D.; *Science* **1993**, *260*, 214.
- Denis, J.-N.; Greene, A. E.; Guénard, D.; Guerite-Voegelien, F.; Mangatal, L.; Potier, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917.
- Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.
- Georg, G. I.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3779.
- Georg, G. I.; Kant, J.; Gill, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1129.
- Bourzat, J. D.; Commercon, A.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6049.
- Didier, E.; Fouque, E.; Taillepied, I.; Commercon, A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2349.
- Didier, E.; Fouque, E.; Commercon, A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3063.
- Holton R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.
- Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.
- Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 5.
- Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Clalborne, C. F.; Renaud, J.; Coulaudouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature* **1994**, *367*, 630.

42. Corrêa, A. G.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 460.
43. Endo, A.; Asumi, K.; *FEBS Lett.* **1976**, *72*, 323; Endo, A.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 401; Endo, A.; Hasumi, K.; *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 541.
44. Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Hutf, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albersschonberg, G.; Hensens, O.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Liesch, J.; Springer, J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 3957.
45. Tobert, J. A.; *Am. J. Cardiol.* **1988**, *62*, 28j.
46. Hoffman, W. F.; Alberts, A. W.; Anderson, P. S.; Chen, J. S.; Smith, R. L.; Willard, A. K.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 849; Anônimo, *Drugs Future* **1989**, *14*, 595; Patchett, A. A.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5609.
47. Tobert, J. A.; *Nat. Rev. Drug Disc.* 2003, 2.
48. Anônimo, *Drugs Future* **1989**, *14*, 481; Haruyama, H.; Kuwano, H.; Kinoshita, T.; Terahara, A.; Nishigaki, T.; Tamura, C.; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1459; Sacks, F. M.; Pfeffer, M. A.; Moye, L. A.; Ronleau, J. L.; Rutherford, J. D.; Cole, T. G.; Brown, L.; Warnica, J. W.; Amould, J. M. O.; Wun, C. C.; Davis, B. R.; Braunwald, E.; *New Engl. J. Med.* **1996**, *335*, 1001; Amin-Hanjani, S.; Stagliano, N. E.; Yamada, M.; Huang, P. L.; Liao, J. K.; Moskowitz, M. A.; *Stroke* **2001**, *32*, 980.
49. Sato, A.; Ogiso, A.; Nogushi, H.; Mitsui, S.; Kaneko, I.; Shimada, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *28*, 1509.
50. Kathawala, F. G.; *WHO pat. 84 82131* **1984**.
51. Roth, B. D.; Sliskovic, D. R.; Trivedi, B. K.; *Annu. Rep. Med. Chem.* **1989**, *24*, 147.
52. Adotamos o termo fármaco “me-too” (fármaco “eu-também”), neste trabalho, para definir um fármaco que atue pelo mesmo mecanismo farmacológico de ação de um outro, anteriormente descoberto, sendo ambos estruturalmente relacionados. No jargão da área alguns autores empregam também o termo “me-better” (“eu-melhor”) para fármacos “me-too” que representem, de fato, significativa melhoria em relação ao anterior, em termos de segurança de emprego ou de eficácia terapêutica.
53. Roth, B. D.; *US pat. 5,273,995* **1991**, **1993**.
54. Maggon, K.; *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 739.
55. <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/590.aspx>, acessada em Junho 2005.
56. Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23.
57. Cragg, G. M.; Newmann, D. J.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52; Cragg, G. M.; Newmann, D. J.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
58. Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Veiga Jr., V. F.; Echevarria, A.; Grymberg, N. F.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 429.
59. Sant’ Ana, P. J. P.; Assad, A. L. D.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 508.