

## Artigo

## Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de Novas Substâncias Bioativas: Candidatos a Fármacos com Ação Antiofídica, Anticâncer e Antiparasitária

Costa, Paulo R. R.\*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 58-66. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

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

### Natural Products as Starting Point for the Discovery of New Bioactive Compounds: Drug Candidates with Antiophidic, Anticancer and Antiparasitic Properties

**Abstract:** The experience of the Laboratory of Bioorganic Chemistry of the Federal University do Rio de Janeiro (LQB-UFRJ<sup>®</sup>) on the use of abundant natural products such as safrole, eugenol and derivatives, as starting material for the synthesis of new anticancer, antiparasitic and antiophidic drug candidates is briefly described.

Twelve derivatives of the naturally occurring coumestan wedelolactone and six derivatives of the naturally occurring pterocarpan edunol were synthesized and evaluated as antiophidic. Two coumestans (LQB-34, LQB-93) and one pterocarpan (LQB-100) were more potent and bioselective than the natural products used as reference, being active *in vitro* (antihaemorrhagic effect and myoprotection) and *in vivo* (mice) against different snake venoms.

The naturally occurring pterocarpan 4-hydroxymaackian (LQB-79) and five derivatives were also prepared and evaluated on leukemia cell lines, including multi drug resistance (MDR) cell lines. The natural product (LQB-79) was the most potent and bioselective.

Fourteen compounds, bearing a new molecular architecture (pterocarpanquinone) designed by molecular hybridization of 4-hydroxymaackian, lapachol and calafungin, were synthesized and evaluated as anticancer and antiparasitic. These pterocarpanquinones showed to be more active and bioselective than LQB-79 on leukemia, breast and lung cancer cell lines, as well as on *Plasmodium falciparum* and *Leishmania amazonensis* in culture. One among these compounds, LQB-118 was active in mice infected (footpad) by *Leishmania amazonensis*.

**Keywords:** medicinal chemistry, natural products, drug discovery, anticancer, antiparasitic, antiophidic

\*Endereço completo: Laboratório de Química Bioorgânica (LQB-UFRJ<sup>®</sup>), Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária, Bloco H, CEP 21.941-590, Rio de Janeiro, R.J, Brasil. E-mail para correspondência: [prccosta@ism.com.br](mailto:prccosta@ism.com.br) ; [lqb@nppn.ufrj.br](mailto:lqb@nppn.ufrj.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20090008](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090008)

## Resumo

A experiência do *Laboratório de Química Bioorgânica* da Universidade Federal do Rio de Janeiro (**LQB-UFRJ**<sup>®</sup>) no uso de produtos naturais abundantes como safrol, eugenol, e derivados, como matéria prima para a síntese de novos candidatos a fármacos com ação anticâncer, antiparasitária e antiofídica é descrita de forma breve.

Doze derivados do cumestano natural wedelolactone (entre eles três produtos naturais) e seis derivados do pterocarpano natural edunol foram sintetizados e estudados como antiofídicos. Dois cumestanos (LQB-34, LQB-93) e um pterocarpano (LQB-100) foram mais potentes e biosseletivos que os produtos naturais usados como referência, sendo ativos *in vitro* (efeito anti-hemorragico e proteção muscular) e *in vivo* (camundongos) contra diferentes tipos de veneno.

O pterocarpano natural 4-hidroximaackiana (LQB-79) e cinco derivados foram preparados e estudados em cultura de células de leucemia, incluindo com o fenótipo MDR (resistência a múltiplos fármacos). O produto natural (LQB-79) foi o mais potente e biosseletivo.

Quatorze substâncias possuindo uma nova arquitetura molecular (pterocarpanquinona) planejada por hibridização molecular da 4-hidroximaackiana, lapachol e calafungina, foram sintetizados e avaliados como anticancerígenos e antiparasitários. Estas pterocarpanquinonas mostraram ser mais ativas e biosseletivos que LQB-79 em linhagens de células de leucemia, câncer de mama e pulmão, e frente ao *Plasmodium falciparum* e a *Leishmania amazonensis* em cultura. Uma entre estas substâncias, LQB-118, foi ativa em camundongos infectados (lesão cutânea na pata) por *Leishmania amazonensis*.



Prof. Alcides J. M. da Silva (NNPN-UFRJ), Paulo R. R. Costa (NPPN-UFRJ) e Chaquip D. Netto (IQ-UFRJ-Macaé)

**palavras-chave:** química medicinal, produtos naturais, descoberta de novos fármacos, anticâncer, antiparasitário, antiofídico

\*Endereço completo: Laboratório de Química Bioorgânica (**LQB-UFRJ**<sup>®</sup>), Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária, Bloco H, CEP 21.941-590, Rio de Janeiro, R.J, Brasil.

e-mail para correspondência: [prrcosta@ism.com.br](mailto:prrcosta@ism.com.br) ; [lqb@nppn.ufrj.br](mailto:lqb@nppn.ufrj.br)

# Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de Novas Substâncias Bioativas: Candidatos a Fármacos com Ação Antiofídica, Anticâncer e Antiparasitária

Paulo R. R. Costa

Laboratório de Química Bioorgânica (LQB-UFRJ<sup>®</sup>), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária, CEP 21.941-590 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
[prrcosta@ism.com.br](mailto:prrcosta@ism.com.br) ; [lqb@nppn.ufrj.br](mailto:lqb@nppn.ufrj.br)

*Recebido em 28 de janeiro de 2008*

*Ao usar produtos naturais bioativos como ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos a indústria farmacêutica se depara, em geral, com a baixa concentração das substâncias selecionadas nas fontes naturais, o que muitas vezes inviabiliza a exploração comercial. Porém, a síntese destas substâncias e de derivados planejados, permite frequentemente que se estabeleça o farmacóforo e que se module o perfil biológico, representando uma excelente oportunidade para a atuação de químicos orgânicos sintéticos e químicos medicinais. Muitos produtos sintéticos em uso em clínica foram inspirados em produtos naturais.*

*A experiência do LQB-UFRJ<sup>®</sup> no uso de pterocarpanos e cumestanos como inspiração para a obtenção de novos candidatos a fármacos para a quimioterapia antiofídica, anticâncer e antiparasitária é brevemente discutida neste artigo. Produtos naturais abundantes e de baixo custo, como os alilbenzenos safrol, eugenol, e derivados, foram usados como matéria-prima.*

- 1. A importância dos produtos naturais para a indústria farmacêutica**
- 2. Novos protótipos desenvolvidos no Laboratório de Química Bioorgânica (LQB-UFRJ<sup>®</sup>) para o tratamento de acidentes ofídicos e quimioterapia anticâncer e antiparasitária, tendo pterocarpanos e cumestanos naturais como inspiração e alilbenzenos naturais e seus derivados como matéria-prima**
- 3. Conclusão**

## **1. A importância dos produtos naturais para a indústria farmacêutica**

A descoberta do ouro e a sua excepcional resistência à deteriorização e a corrosão fez com que se acreditasse que estas características pudessem ser transmitidas aos seres humanos. Os primeiros remédios preparados para combater o envelhecimento usavam ouro em sua formulação e as pessoas eram aconselhadas a beber em taças de ouro para aumentar a sua longevidade. Durante a

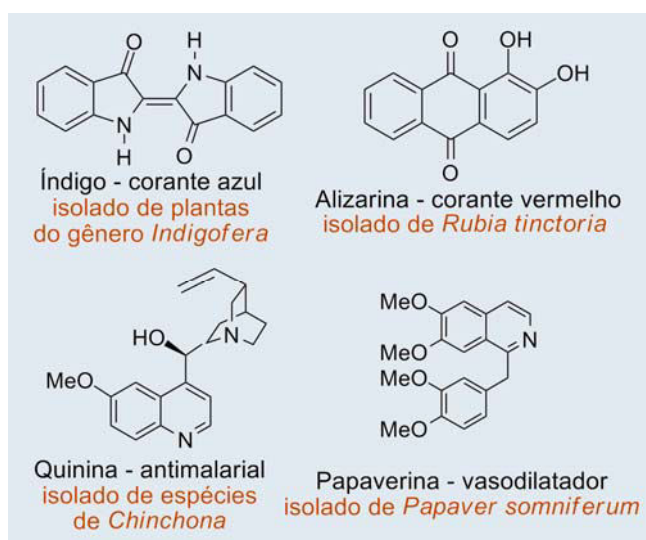
idade média médicos-alquimistas europeus, entre eles destacando-se Paracelso (1493-1541), introduziram o uso de outros metais como mercúrio, enxofre e ferro, além de sais de metais com o sulfato de cobre, na terapêutica. Entretanto, os produtos naturais foram os principais componentes das farmacopéias por milhares de anos, sendo usados até fins do século XIX na forma de chás, infusões, e outras formulações farmacêuticas.<sup>1</sup>

Os produtos naturais também se destacaram economicamente pelo uso como corantes, e o

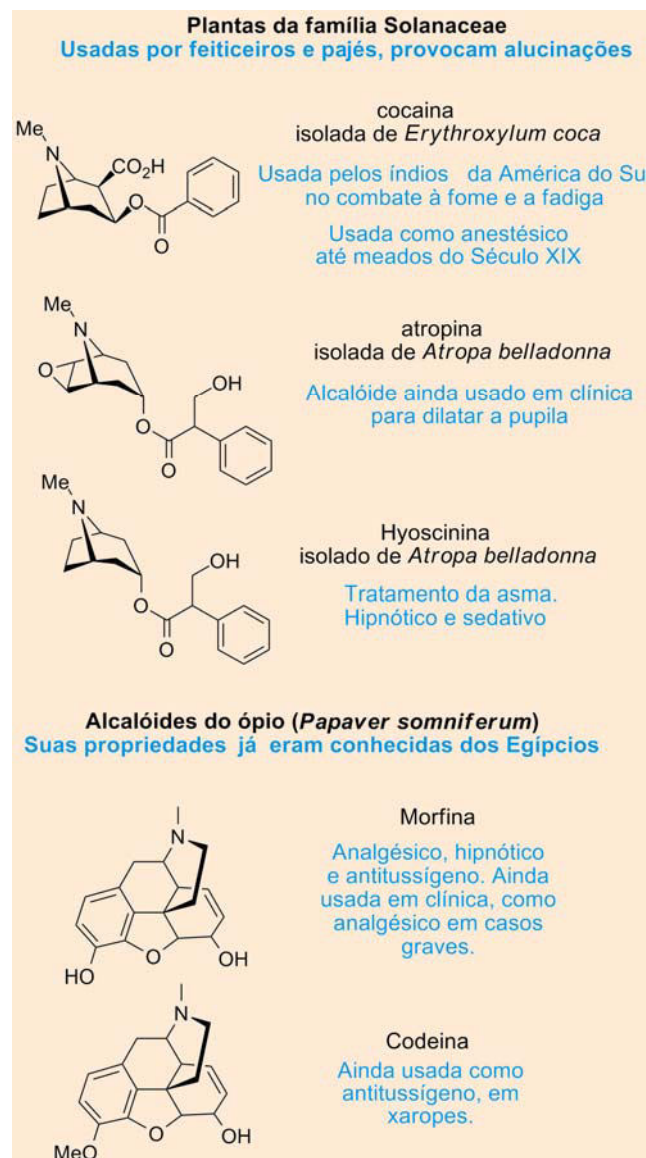
índigo, isolado de espécies do gênero *Indigofera* e a alizarina, isolada de *Rubia tinctoria* (Figura 1), são exemplos significativos. Em fins do século XIX, com o florescimento da carboquímica na Alemanha, a alizarina foi sintetizada a partir do antraceno e comercializada por um preço vinte vezes menor do que o do produto natural. O índigo também foi obtido de forma mais barata a partir de hidrocarbonetos isolados do carvão, anunciando a importância que a Síntese Orgânica viria a assumir, brevemente, como estratégia para a obtenção de insumos em grande escala.<sup>1</sup>

O isolamento de produtos naturais em forma pura, no final do século XIX, foi um passo decisivo para a criação da indústria farmacêutica. Durante a primeira fase os produtos naturais se constituíram na principal fonte de insumos para a preparação de medicamentos. A quinina (Figura 1) foi isolada da casca de quina (*Cinchona sp*) por P. J. Polletier e J. Caventou, em 1820. Em 1826 estes professores da *École Supérieure de Pharmacie* de Paris desenvolveram um método para obtenção em grande escala e passaram a comercializar a quinina em forma pura. Em 1848 Merck isola a papaverina de *Papaver somniferum* e instala na Alemanha a primeira farmácia-fábrica. Ambos contribuíram de forma muito importante para o surgimento da indústria farmacêutica.<sup>1</sup>

Outros produtos naturais introduzidos em terapêutica a partir do início do século XX, alguns dos quais ainda são usados em clínica, são mostrados na Figura 2.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Primeiros produtos naturais usados como corantes e medicamentos



**Figura 2.** Outros produtos naturais usados como drogas e fármacos

Em 1897 foi lançado pela Bayer o primeiro fármaco sintético, o ácido acetil salicílico (aspirina®), inspirado na salicina, um glicosídeo natural isolado de *Salix alba* e usado desde os tempos de Hipócrates como anti-inflamatório (Figura 3).<sup>1</sup>

A síntese de analgésicos locais como a procaína, um produto derivado da cocaína, pode também ser considerada um marco na implantação da indústria farmacêutica (Figura 3).<sup>1</sup>

O terceiro exemplo mostrado na Figura 3 trata da cloroquina, um potente antimalarial desenvolvido durante a 2ª guerra mundial, inspirado na estrutura da quinina.<sup>1</sup>

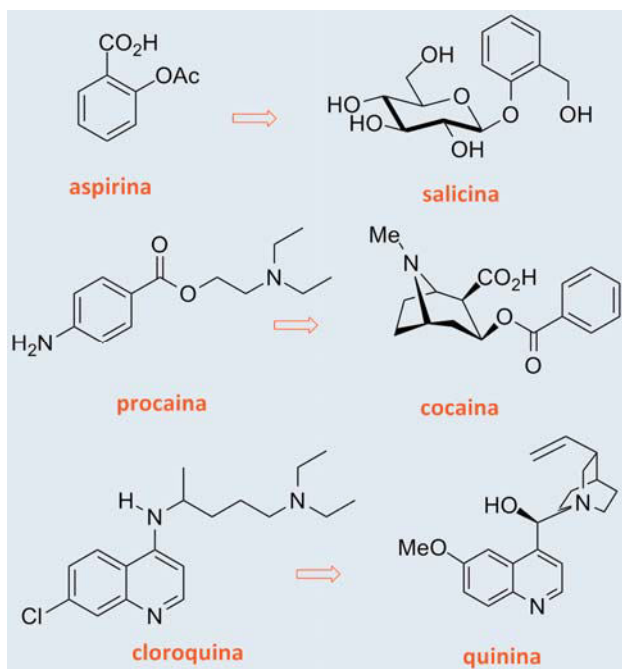


Figura 3. Alguns dos primeiros fármacos sintéticos

Os avanços da Química, Farmacologia e Biologia Molecular a partir de meados do século XX, aliados à introdução de novos ensaios bioquímicos, conduziram ao desenvolvimento da Química Medicinal, com o planejamento racional de fármacos baseado na abordagem fisiológica. Gradativamente os produtos sintéticos ganham posição de destaque no arsenal terapêutico. A introdução do *high-throughput screening* nos anos 1990 por parte da indústria farmacêutica e o desenvolvimento da Química Combinatorial, diminuíram sensivelmente o interesse em produtos naturais entre 1984 e 2003, que se traduziu no menor volume de investimentos da Indústria Farmacêutica neste setor. Entretanto diminuiu também, nos últimos anos, o número de novos fármacos lançados no mercado e pode-se observar um ressurgimento no interesse por produtos naturais como fonte de novas substâncias bioativas. Os avanços nas técnicas de separação, purificação e identificação de misturas complexas de produtos e a diversidade estrutural presente na natureza são os fatores responsáveis por este renovado interesse.<sup>2</sup>

Embora o uso de produtos naturais *in natura* como insumos na Indústria Farmacêutica tenha decrescido ao longo dos últimos anos, estas substâncias ainda vêm sendo bastante usadas como fonte de inspiração. Dos 847 fármacos de baixo peso molecular (micromoléculas) lançados no mercado

entre 1981 e 2006, 43 eram produtos naturais, 232 produzidos por hemi-síntese a partir de produtos naturais e 572 obtidos por síntese total. Entretanto, 262 entre estas últimas substâncias possuíam um grupo farmacofórico inspirado em produtos naturais ou poderiam ser considerados análogos de produtos naturais.<sup>2</sup>

Alguns exemplos adicionais de fármacos obtidos por síntese ou hemi-síntese, inspirados em produtos naturais são mostrados na Figura 4.<sup>2</sup>

## 2. Novos protótipos desenvolvidos no Laboratório de Química Bioorgânica (LQB-UFRJ®) para o tratamento de acidentes ofídicos e quimioterapia anticâncer e antiparasitária, tendo pterocarpanos e cumestanos como inspiração e alilbenzenos naturais e seus derivados como matéria-prima

### Antiofídicos

No final da década de 1980, o Prof. Walter B. Mors, do NPPN-UFRJ e o Prof. Paulo A. Melo, do ICB-UFRJ descobriram o potente efeito antiofídico da wedelolactona, um cumestano isolado de *Eclipta prostrata*.<sup>3</sup> A planta produz o cumestano sob algum tipo de estresse, como os espécimes que cresceram sob o sol e a goteira de um ar condicionado no estacionamento do CCS-UFRJ. Extratos destes espécimes foram sempre ativos quando testados pelo Prof. Paulo A. Melo.

Entretanto, tentativas do Prof. Paulo A. Melo de cultivar esta planta conduziram a espécimes que simplesmente não produziam o mencionado cumestano. Há que se acrescentar que a wedelolactona representou um alvo sintético relativamente complexo e só recentemente este cumestano foi preparado em laboratório.<sup>4</sup>

Por outro lado, a cabenegrina A-I, isolada por Nakanish e colaboradores de um medicamento popular brasileiro, o específico pessoa, produzido por Frades Beneditinos no Ceará a partir de uma mistura de plantas de natureza sigilosa, também apresentou um potente efeito antiofídico e foi patenteadada por estes pesquisadores.<sup>5</sup> Tal qual a

cabrenegrina A-I, o edunol, isolado por Chiapas e cols no México<sup>6</sup> e por Matos no Ceará,<sup>7</sup> também se mostrou um potente antiofídico.

As três substâncias mencionadas foram ativas *in vivo*, em ensaios com camundongos, sendo a cabenegrina A-I ativa também em cães, segundo Nakanish e cols.

Em 1998, ao iniciarmos a nossa participação no PRONEX “Desenvolvimentos de Novos Fármacos: Química, Farmacologia e Toxicologia”,<sup>8</sup> foi estabelecida uma cooperação com o Prof. Paulo A. Melo, visando buscar substitutos para wedelolactona e o edunol em sua ação antiofídica. A avaliação da ação antiofídica vem sendo também usada para selecionar inibidores de lipases e proteases, que são as principais enzimas presentes nos venenos de serpentes e outros animais peçonhentos.

Foram preparados no LQB-UFRJ<sup>®</sup> um total de 12 cumestanos<sup>9</sup> e 7 pterocarpanos,<sup>10</sup> entre eles quatro produtos naturais, sendo os demais de estrutura inédita. Na Figura 5 selecionamos as três substâncias mais promissoras, dois cumestanos e um pterocarpano, que apresentaram efeito inibitório sobre fosfolipases e proteases presentes no veneno, sendo este provavelmente o principal mecanismo de ação.

Em trabalhos envolvendo a colaboração do Prof. François Noel (ICB-UFRJ)<sup>9a,11</sup> foi mostrado, pela primeira vez, que cumestanos, mas não os pterocarpanos, apresentam efeito inibitório sobre NaK-ATPases e afinidade pelo sítio alostérico (benzodiazepínico) de receptores do GABA. Como estas ações poderiam representar *in vivo* fonte de efeitos laterais adversos, foram consideradas como mais promissoras as substâncias inativas nestes alvos farmacológicos. Como se pode observar na Figura 5, a wedelolactona é muito potente como antiofídico, porém também apresenta elevada potência como inibidor de NaK-ATPases e afinidade pelo receptor do GABA. O cumestano LQB-34 já foi mais seletivo, enquanto que o cumestano LQB-93<sup>12</sup> e o pterocarpano LQB-100 foram inativos nestes alvos. Como o LQB-93 é mais potente, foi a substância de escolha para um estudo farmacológico mais aprofundado.<sup>13</sup>

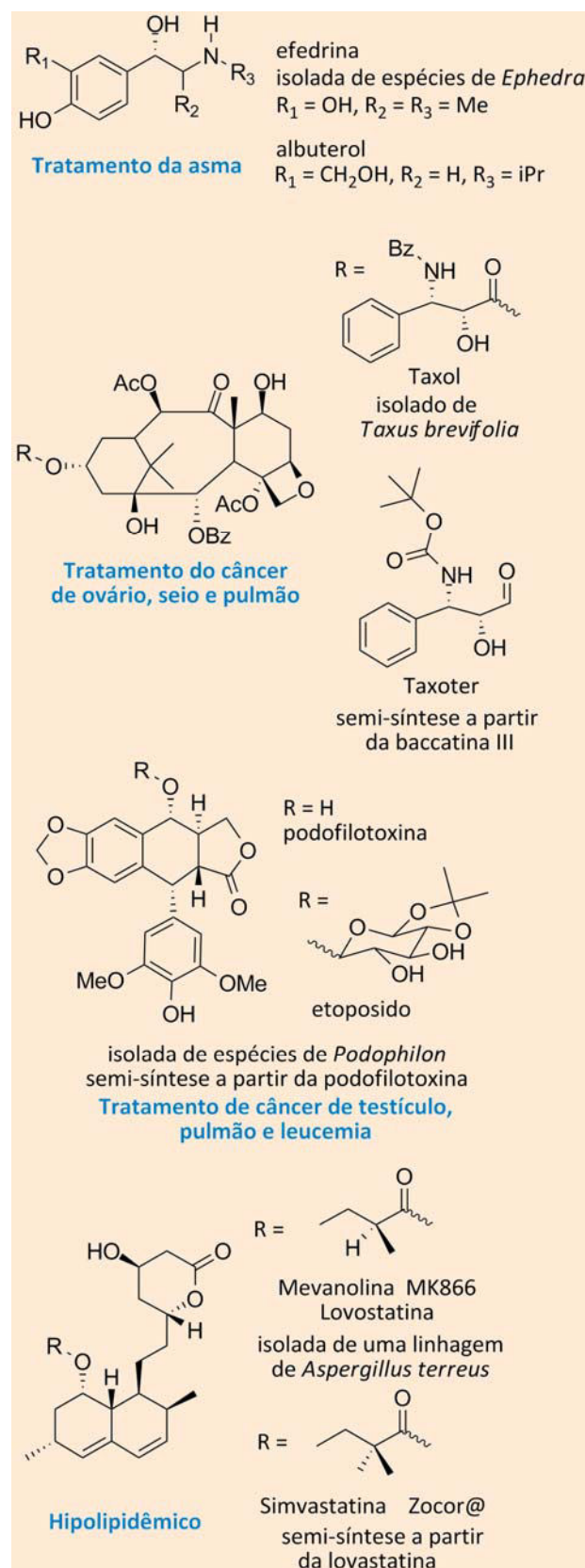
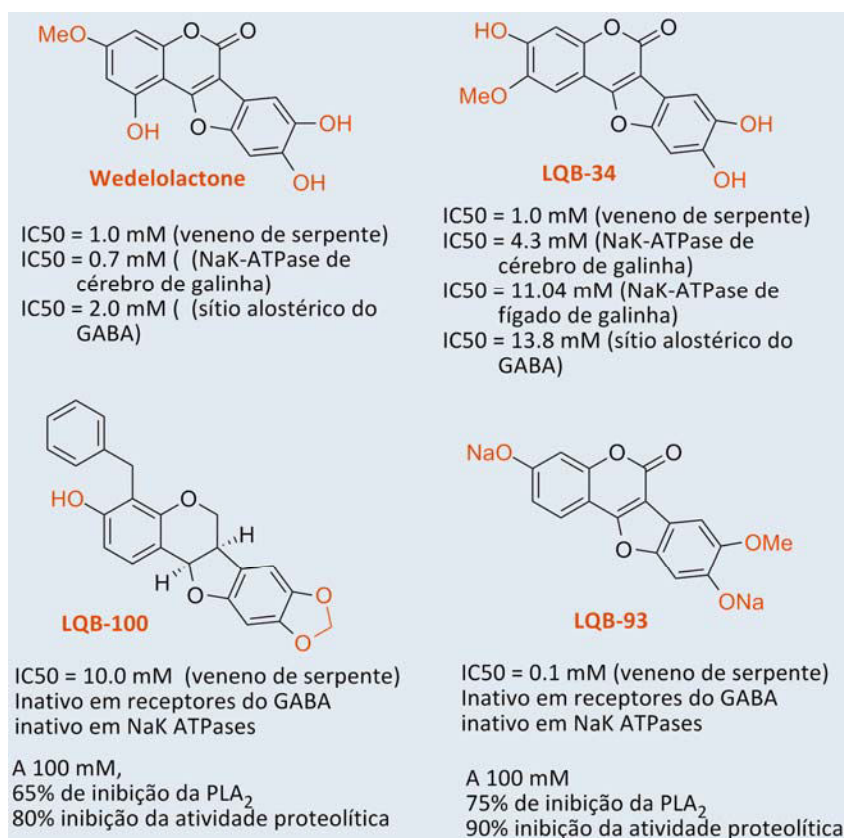


Figura 4. Fármacos e substâncias em fase pré-clínica produzidos por síntese ou hemi-síntese



**Figura 5.** Wedelolactona e derivados preparados no LQB como antiofídicos

### Anticâncerígenos e antiparasitários

Foram preparados o pterocarpano 4-hidroxi-maackiana (LQB-79), cuja ação tóxica em células KB havia sido descrita previamente na literatura,<sup>14</sup> e cinco derivados, os quais foram ensaiados em cultura de diversas linhagens de leucemia, incluindo linhagens resistentes ao estresse oxidativo e linhagens com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (MDR). A citotoxicidade seletiva foi avaliada estudando-se o efeito em linfócitos e células assemelhadas do tecido sanguíneo (peripheral blood mononuclear cells-PBMC).

O produto natural (LQB-79) e seu derivado *orto*-quinona (LQB-80) foram os mais potentes, porém LQB-80 mostrou-se tóxico para as células PBMC.<sup>15,16</sup> Como o produto natural poderia ser metabolizado *in vivo* conduzindo a LQB-80, estudos mais aprofundados foram interrompidos, conduzindo, posteriormente, ao planejamento de uma nova família de produtos, denominada de pterocarpanoquinona, desenhada por hibridização molecular entre LQB-79, lapachol e calafungina.<sup>17,18,19</sup>

Nestas novas moléculas, o anel catecólico presente em LQB-79 foi substituído por um anel naftoquinona. Destacamos, entre as substâncias preparadas, a LQB-118,<sup>20</sup> ativa nas mesmas linhagens de células de leucemia, células leucêmicas frescas obtidas de pacientes do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e sobre células de câncer de pulmão.<sup>21</sup> Esta substância também apresentou atividade anti-leishmanicida *in vitro* e *in vivo* (camundongos).<sup>22</sup> Outra pterocarpanoquinona merece destaque, a LQB-86, com ação sobre *Plasmodium falciparum* em cultura, na faixa de nanomolar.<sup>19</sup>

Foram obtidas evidências em laboratório que LQB-118 pode ser ativada por redução, levando após rearranjo molecular a um aceptor de Michael que foi interceptado como um aduto de tiofenol.<sup>20</sup> Este mecanismo pode responder pela ação tóxica sobre células resistentes ao estresse oxidativo, já que substâncias que atuam principalmente por este mecanismo, como o lapachol por exemplo, foram inativas nestas células. Necessário salientar que estas substâncias não são substratos para bombas

de efluxo presentes em células com fenótipo MDR. O fenômeno MDR se constitui em um dos principais problemas e desafios a serem vencidos na quimioterapia do câncer e de doenças parasitárias.

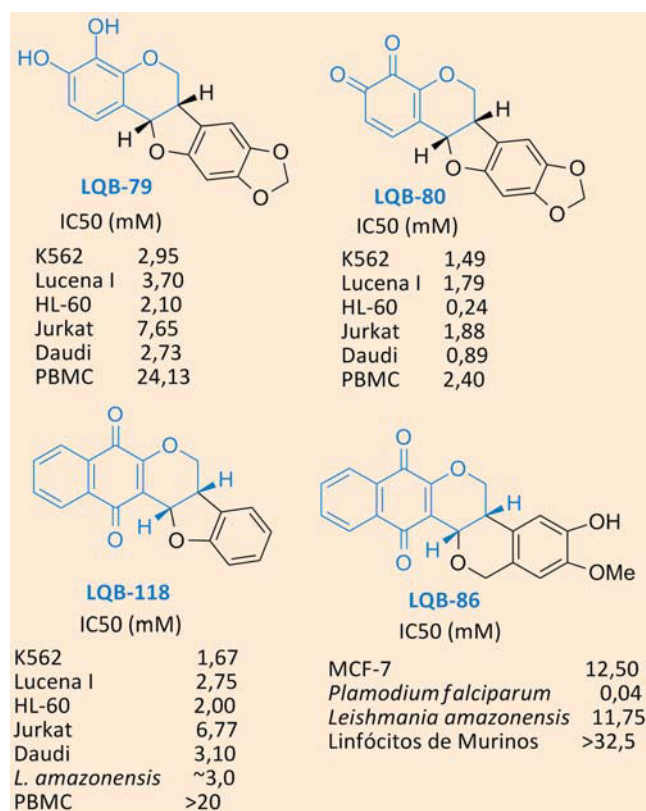


Figura 6. Ação antineoplásica e antiparasitária de pterocarpanoquinona

### 3. Conclusão

Ao longo dos últimos dez anos o Laboratório de Química Bioorgânica (LQB) do NPPN-UFRJ vem contribuindo para a identificação de novos compostos bioativos, tendo como fonte inspiradora arcabouços moleculares presentes em fontes naturais, a exemplo de cumestanos e pterocarpanos. Neste artigo foi demonstrada a evolução desde a identificação de cumestanos antiofídicos, passando a pterocarpanos com amplo espectro de atividade biológica até a descoberta da pterocarpanoquinona LQB-118. Este derivado, planejado aplicando-se a estratégia de hibridação molecular sobre a estrutura do protótipo natural LQB-79, representa exemplo ímpar do sucesso do “casamento” entre a Química de Produtos Naturais e a Química Medicinal. Ensaio de atividade antitumoral e antiparasitária, *in vitro*, realizadas com LQB-118 demonstraram o potencial desta pterocarpanoquinona, de estrutura original,

como protótipo ativo sobre linhagens de células com fenótipo resistente a múltiplos fármacos (*i.e.* MDR) e, ainda, como potente agente anti-plasmodium e anti-leishmania.

Os excelentes resultados biológicos obtidos em nosso laboratório a partir da síntese e avaliação farmacológica de um número reduzido de substâncias mostram que o uso de produtos naturais como fonte de inspiração aliado ao uso dos instrumentos da Química Medicinal é ainda uma estratégia bastante útil na prospecção de novas moléculas bioativas.<sup>23,24</sup>

### Agradecimentos

O autor agradece aos Professores Alcides J. M. da Silva (NPPN-UFRJ), Paulo A. Melo (Instituto de Ciências Biomédicas-UFRJ), François Noel (ICB-UFRJ), Vivian B. Rumjanek (Instituto de Bioquímica Médica-UFRJ), Bartira R. Bergmann (Instituto de Biofísica-UFRJ) e Doutor Eduardo C. Torres-Santos (Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ) pela profícua colaboração ao longo dos últimos anos, que conduziram aos resultados selecionados para este artigo.

O autor agradece ainda à FAPERJ pela bolsa de “Cientista do Nosso Estado”, ao CNPq pela bolsa de produtividade em pesquisa nível 1-B e à Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde é Professor Titular, pelo ambiente propício à atividade de pesquisa.

O autor agradece finalmente às Professoras Rosângela de A. Epifanio (IQ-UFF) e Lídia M. Lima (FF-UFRJ) pela leitura do manuscrito, correções e sugestões.

### Referências Bibliográficas

- 1) a) Brody, D. E.; Brody, A. R. *As Sete Maiores Descobertas Científicas da História*, Parte 2, Cia das Letras, São Paulo, **2000**; b) “*Química Medicinal. Métodos e Fundamentos em Planejamento de Fármacos*” Editor Carlos A. Montanari. Capítulo 17 “A Síntese Orgânica e a Produção de Farmoquímicos”, Ayres G. Dias e Paulo R. R. Costa, no prelo.
- 2) a) Schmidt, B.; Ribnick, D. M.; Poulev, A.; Logendra, S.; Cefalu, W.T.; Raskin, I. *Metabolism, Clinical and Experimental* 2008, *57*, S3 [CrossRef]; b) Rishton,



- G.M. *Am. J. Cardiol.* **2008**, *101*(10A, suppl): S43. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>3</sup> a) Mors, W. B.; Nascimento, M. C.; Parente J. P.; da Silva M. H.; Melo, P. A.; Suarez-Kurtz, G. *Toxicon* **1989**, *27*, 595. [CrossRef]; b) Melo, P. A.; Mors, W. B. *Toxicon*, **1994**, *32*, 595 [CrossRef]; c) Melo, P. A.; Mors, W. B. *Toxicon* **1999**, *37*, 199 [CrossRef].
- <sup>4</sup> Chuang, L.C.; Xiang, X.Z.; Dong, Z.Y.; Hua, C.J.; Zhen, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8500 [CrossRef]; b) Chang, C-F.; Yang, L-Y.; Chang, S-W.; Fang, Y-T. ; Lee, Y-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3661.[CrossRef]
- <sup>5</sup> a) Nakagawa M.; Nakanish, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3855 [CrossRef]; b) Nakanish, K. et al, Eur. Pat. Appl. 1983.
- <sup>6</sup> Chilpa, R. R.; Estrada, M. J.; *Interciencia* **1995**, *20*, 257. .
- <sup>7</sup> Da Silva, G. L.; Matos, F. J. A.; Silveira, E. R. *Phytochem.* **1997**, *46*, 1059. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Projeto coordenado pelos Professores Edson X. Albuquerque (University of Maryland-USA), Eliezer J. Barreiro (Faculdade de Farmácia-UFRJ) e Paulo R. R. Costa (Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais), realizado entre 1998 e 2002.
- <sup>9</sup> a) da Silva, A. J. M.; Melo, P. A.; Silva, N. M. V.; Brito, F. V.; Buarque, C. D.; de Souza, D. V.; Rodrigues, V. P.; Poças, E. S. C.; Noel, F.; Albuquerque, E. X.; Costa, P. R. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 283 [CrossRef]; b) Poças, E. S.; Lopes, D. V. S.; da Silva, A. J. M.; Pimenta, P. H. C.; Leitão, F. B.; Netto, C. D.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Costa, P. R. R.; Noel, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7962. [CrossRef]
- <sup>10</sup> a) Simas, A. B. C.; da Silva, A. J. M.; Coelho, A. L.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 4111 [CrossRef]; b) da Silva, A. J. M.; Coelho, A. L.; Simas, A. B. C.; Moraes, R. A. M.; Pinheiro, D. A.; Fernandes, F. F. A.; Arruda, E. Z.; Costa, P. R. R.; Melo. P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 431.[CrossRef]
- <sup>11</sup> a) Pôças, E. S. C.; Costa, P. R. R.; da Silva, A. J. M.; Noel, F. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2169 [CrossRef]; b) Lopes, D. V. S.; Caruso, R. R. B.; Castro, N. G.; Costa, P. R. R.; da Silva, A. J. M.; Noël, F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *495*, 87. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Este produto foi isolado de *Medicago sativa*. Bickoff, E. M.; Spencer, R. R.; Knuckles, B. E.; Lundin, R. E. *J. Agric. Food. Chem.* **1966**, *14*, 444.[CrossRef]
- <sup>13</sup> da Silva, A. J. M.; Pinheiro, D. A.; Fernandes, F. F. A.; Tomaz, M. A.; El-Kik, C.Z. ; Calil-Elias, S.; Moraes, R. A. M.; da Silva, N. M. V.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Costa, P. R. R.; Melo P. A. *Toxicon* **2009**, no prelo.
- <sup>14</sup> Wall, M. E.; Wani, M. C.; Brown, D. M.; Fullas, F.; Huang, L.; Chaudhuri, S. K.; *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1966. [CrossRef]
- <sup>15</sup> da Silva, A. J. M.; Netto, C. D.; Costa, P. R. R. *J. Braz. Chem Soc.* **2004**, *15*, 99 [CrossRef]; Netto, C. D.; Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
- <sup>16</sup> Netto, C. D.; Santos, E. S.; Castro, C. P.; da Silva, A. J. M.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, no prelo. [CrossRef]
- <sup>17</sup> da Silva, A. J. M.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Aurelian, L.; Macedo, L. F.; Malkas, L. H.; Hickey, R. J.; Lopes, D. V. S.; Noël, F.; Murakami, Y. L. B.; Silva, N. M. V.; Melo, P. A., Caruso, R. R. B Castro, N. G.; Costa, P. R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *10*, 2731. [CrossRef]
- <sup>18</sup> Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; da Silva, A. J. M.; Bacelar, T.; Castro, C. P.; Buarque, C. D.; Maia, R. C.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R. *Invest. New Drugs* **2009**, no prelo
- <sup>19</sup> da Silva, A. J. M.; Netto, C. D.; Pacienza-Lima, W.; Torres-Santos, E. C.; Bergmann, B. B.; Maurel, S.; Valentin, A.; Costa, P. R. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, no prelo.
- <sup>20</sup> a) Netto, C. D.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2007; b) Costa, P. R. R.; da Silva, A. J. M.; Netto, C. D. et al. depositado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI em 06/11/2008, protocolo 020080139198.
- <sup>21</sup> Maia, R. C.; Rumjanek, V. B.; Netto, C. D.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R., trabalho em redação.
- <sup>22</sup> Torres-Santos, E. C.; Bergmann, B. B.; Netto, C. D.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R. et al, trabalho em redação.
- <sup>23</sup> Para uma revisão sobre o uso de alilbenzenos e derivados em síntese de substâncias bioativas ver: Costa, P. R. R. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 357. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Lima, P. G.; Caruso, R. R. B.; Alves, S. O.; Pessoa, R. F.; Mendonça-Silva, D. L.; Nunes, R. J.; Noel, F.; Castro, N. G.; Costa, P. R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4399; b) Kim, S.; Vilela, G. V. M. A. [CrossRef]; Bouajila, J.; Dias, A. G.; Cyrino, F. Z. G. A.; Bouskela, E.; Costa, P. R. R.; Nepveu, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3572.[CrossRef]