

Artigo

Abordagens da Química Medicinal para o Planejamento de Protótipos de Fármacos

Silva, T. F.

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (5), 921-933. Data de publicação na Web: 7 de agosto de 2013<http://www.uff.br/rvq>**Medicinal Chemistry Approaches to Design of Drug Prototypes**

Abstract: The purpose of this paper is to present approaches of Medicinal Chemistry to drugs design in an objective way. In this case, it was considered the changes of paradigms and the acquisition of new technologies that have involved this scientific area throughout the time. Analog Design, Systematic Screening, Rational Drug Design and the Exploitation of Biologic Information were here presented by classic examples of literature concerning innovative drugs. These approaches could serve as examples to design new drug prototypes, in special for several diseases that currently have no appropriate treatment.

Keywords: Medicinal Chemistry; Analog Design; Systematic Screening; Rational Drugs Design; Exploitation Biologic Information.

Resumo

O artigo tem como propósito apresentar de forma objetiva as abordagens da **Química Medicinal** para o planejamento de protótipos de novos fármacos. Nesse caso, permeando as transformações ao longo do tempo dessa área de pesquisa, segundo as mudanças de paradigmas e a aquisição de novas tecnologias. Serão apresentadas abordagens, como: o Desenho de Análogos, a Triagem Sistemática, o Desenho sob Medida e a Exploração de Informações Biológicas; através de exemplos clássicos de fármacos inovadores da literatura. Esses exemplos podem servir de inspiração para o desenho de novos protótipos de fármacos, em especial para doenças que ainda não possuem tratamento adequado.

Palavras-chave: Química Medicinal; Estrutura Privilegiada; Desenho de Análogos; Triagem Sistemática; Desenho Racional; Exploração de Informações Biológicas.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio, <http://www.farmacia.uff.br/labbio/>), Faculdade de Farmácia, PO Box 68024, CEP 21944-970, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ tiagosilfer@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20130066](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130066)

Abordagens da Química Medicinal para o Desenho de Protótipos de Fármacos

Tiago F. da Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio, <http://www.farmacia.ufrj.br/lasbio/>), Faculdade de Farmácia, PO Box 68024, CEP 21944-970, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* tiagosilfer@yahoo.com.br

Recebido em 27 de dezembro de 2012. Aceito para publicação em 5 de agosto de 2013

1. Química Medicinal
2. A Origem dos Protótipos de Fármacos
 - 2.1. Desenho de Análogos
 - 2.2. Triagem Sistemática
 - 2.3. Exploração de Informações Biológicas
 - 2.4. Desenho sob Medida
3. Estruturas Privilegiadas
4. Considerações Finais

1. Química Medicinal

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC)¹, a Química Medicinal envolve a invenção, a descoberta, o desenho, a identificação e a preparação de fármacos; além do estudo e da interpretação de seu modelo de ação ao nível molecular. Ademais, incluem o entendimento dos fatores relacionados aos aspectos da estrutura química e da atividade, assim como, os parâmetros relacionados à absorção, à distribuição, ao metabolismo, à eliminação e à toxicidade de compostos.²⁻⁵

Essa área de pesquisa científica, quanto à sua racionalidade, volta-se para o mecanismo de ação, resultante do reconhecimento

molecular do ligante pelo receptor, devido às interações intermoleculares que envolvem forças eletrostáticas, forças de dispersão, forças hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes.⁶

O grande desafio do químico medicinal é a identificação dos grupamentos farmacofóricos dos fármacos, subunidades que realizam interações essenciais com o alvo para a atividade terapêutica.⁴⁻⁶

2. A Origem dos Protótipos de Fármacos

A descoberta dos primeiros compostos bioativos restringia-se a curiosidade humana.

A falta de conhecimento específico associava-se a “serendipidade”, palavra relacionada às descobertas acidentais, resultando no conhecimento popular traduzido na etnofarmacologia, usada ainda hoje como ponto de partida para a obtenção de compostos bioativos. No entanto, a consolidação do conhecimento químico e farmacológico, segundo a contribuição de inúmeros brilhantes cientistas, resultou na

descoberta de diversos produtos naturais bioativos no século XX. Como um notável exemplo, poderíamos citar os trabalhos de Fleming. Ao notar a inibição do crescimento bacteriano em culturas de células pela indevida contaminação por fungos, Fleming estimulou a pesquisa que resultou na identificação do *Penicillium notatum* e na descoberta da penicilina (**1**, Figura 1).⁷

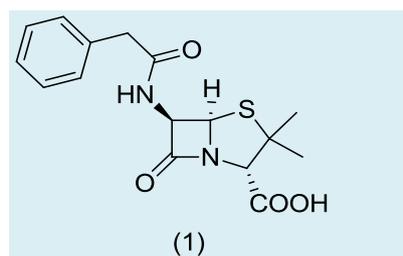


Figura 1. Estrutura da penicilina G

Nas últimas décadas, houve uma revolução no processo de descoberta de fármacos. Novos conhecimentos e tecnologias foram adicionados ao arsenal de métodos e técnicas, resultando em um processo mais proativo e dedutivo no desenvolvimento de fármacos. Neste contexto, o desenho de candidatos a fármacos seria orientado pela compreensão do sítio de reconhecimento molecular da enzima central ou alvo envolvido na fisiopatologia. Caso a estrutura do alvo não seja conhecida, o planejamento teria como base um ligante eficiente.⁸ Essa realidade da Química Medicinal proporcionou a análise das vias disponíveis para o planejamento de protótipos de fármacos, organizada de forma inovadora por Wermuth⁵ em diferentes abordagens: desenho de análogos, triagem sistemática, exploração de informações biológicas e farmacológicas e, por último, o desenho sob medida.

2.1. Desenho de Análogos

Consiste na estratégia mais utilizada para o planejamento de fármacos, uma vez que envolve menos riscos de insucessos, pois

parte de um fármaco já bem estabelecido quanto aos perfis farmacodinâmico e farmacocinético. O grande potencial dessa abordagem em Química Medicinal pode ser ilustrado pela frase de Sir James Whyte Black, laureado com o prêmio Nobel em 1988: “a mais frutífera base para o descobrimento de novos protótipos a fármacos é partir de fármacos conhecidos”.⁵

Essa estratégia pode produzir avanços terapêuticos quando são obtidos melhores perfis de ação farmacológica e/ou de toxicidade. No entanto, sua proliferação no ambiente industrial tem alicerce no interesse comercial, sendo denominado pejorativamente de “*me-too*”, “eu também”, pois geralmente não se trata de uma inovação, mas apenas um artifício para competição do mercado com outro fármaco de estrutura e atividade semelhantes.⁹

A palavra analogia, de origem grega, significa ponto de semelhança entre duas coisas, e pode ser extrapolada à Química Medicinal seguindo considerações da IUPAC¹: composto cuja estrutura é relacionada a outro derivado ou fármaco, nos quais as propriedades químicas e biológicas podem ser diferentes. Portanto, há três categorias de

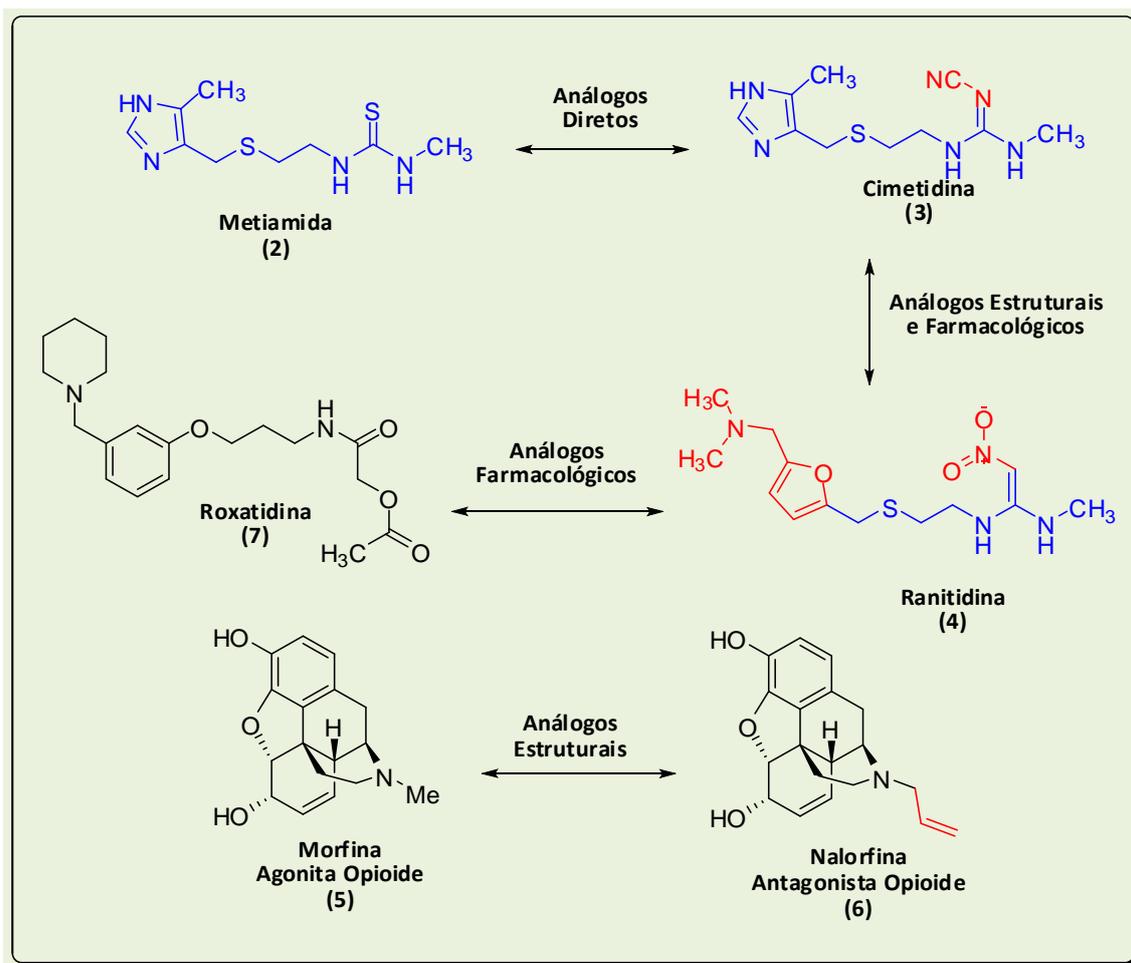
análogos: análogos estruturais, análogos farmacológicos e análogos estruturais e farmacológicos.⁹

Análogos estruturais e farmacológicos são fármacos que possuem estrutura química e atividade farmacológica semelhante. Podem ser considerados análogos diretos, quando possuem grupamentos farmacofóricos idênticos, responsáveis pela interação com o sítio receptor. Exemplificando, temos a metiamida (2), para a qual ensaios clínicos evidenciaram quadros de granulocitopenia, sendo substituída pelo seu análogo direto, a cimetidina (3), que se tornou o pioneiro desta classe de compostos, enquanto que a ranitidina (4) seria o análogo farmacológico e estrutural, pois possui pequenas modificações, mantendo os atributos

necessários quanto à relação estrutura-atividade (Esquema 1).⁹

Fármacos análogos estruturais são compostos com estruturas químicas similares e diferentes propriedades farmacológicas. Como exemplos, observam-se os inúmeros agonistas e antagonistas que guardam estruturas semelhantes e atividades antagônicas, como é o caso da morfina (5) e a nalorfina (6, Esquema 1).⁹

Análogos farmacológicos são, portanto, fármacos com atividades farmacológicas similares e estruturas químicas diferentes e, logo, diferentes atributos quanto à relação estrutura-atividade. Neste caso, podemos citar a roxatidina (7) em comparação com a cimetidina (3) e a ranitidina (4, Esquema 1).⁹

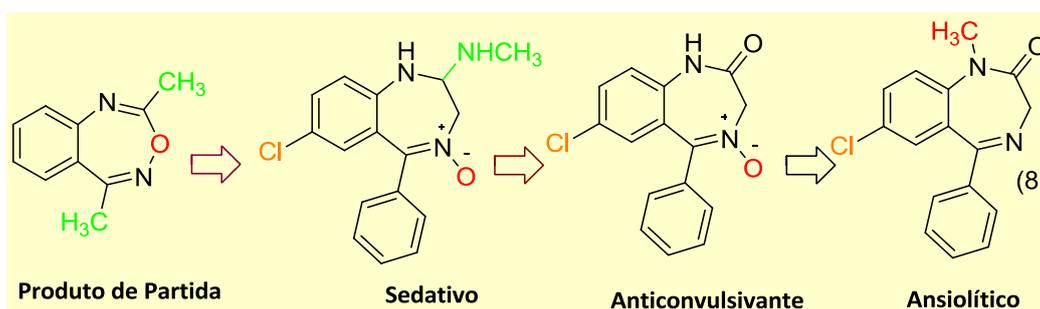


Esquema 1. Diferenciação entre Análogos

2.1.1. Otimização Seletiva dos Efeitos Secundários

Uma vertente do desenho de análogos consiste na estratégia de Otimização Seletiva dos Efeitos Secundários, abreviação do termo em inglês: *Selective Optimization of Side Activities (SOSA)*.⁵ Sustenta-se no conceito de que os fármacos tradicionais podem possuir atividades secundárias interessantes em nível terapêutico, que quando otimizados de

forma seletiva, podem resultar na descoberta de fármacos com mecanismos de ação inovadores, com seletividade para o novo alvo em detrimento da ação frente ao alvo primário.^{10,11} Apesar de ser uma terminologia formulada recentemente, seu uso não é novo, tendo sido tradicionalmente utilizada por químicos medicinais, como por exemplo, por Sternbach no desenvolvimento de benzodiazepínicos como o diazepam (**8**, Esquema 2).^{11,12}



Esquema 2. Desenho de análogos na obtenção de benzodiazepínicos (**8**)

Configura-se como uma abordagem interessante, pois o planejamento de compostos bioativos a partir de fármacos tradicionais tende a refletir os parâmetros de segurança e biodisponibilidade obtidos pelos precursores, diminuindo a probabilidade de se obter protótipos com perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos inadequados.^{10,11} Ademais, a estratégia viabiliza o pedido de patente, uma vez que as modificações estruturais realizadas, em virtude da otimização do efeito secundário, podem produzir compostos inéditos com mecanismos de ação originais.^{10,11}

Não obstante, a estratégia SOSA pode convergir com a recente vertente de desenho de fármacos multialvos pela importância do efeito secundário de compostos para o tratamento de doenças multifatoriais, visto que, estas patologias muitas vezes necessitam de intervenção terapêutica diversificada, como modulação em mais de um alvo em sua complexa fisiopatologia.¹⁰⁻¹³

2.2. Triagem Sistemática

A triagem sistemática consiste na avaliação de uma biblioteca de compostos de origem sintética ou natural em promissores alvos disponíveis, cuja tendência tem sido os modelos *in vitro*: ensaios de *binding* (ensaio de ligação), quantificação de inibição enzimática, atividade em órgão ou células isoladas, entre outros.⁵ Dividido em: triagem extensiva, triagem randômica e *high-throughput screening (HTS)*, termo usado em português como triagem robotizada de alto rendimento.

2.2.1. Triagem Extensiva

A triagem extensiva consiste na investigação de compostos originais em vastos modelos farmacológicos.⁵ Esta vertente foi explorada por Sternbach¹⁴ em seus trabalhos (Esquema 2), e exemplificada em seus critérios norteadores da Química Medicinal: “A classe de compostos almejada

deve ser original, viável sinteticamente, com possibilidade de modificação, constituir aspectos químicos desafiadores, além de possuir atributos de derivados biologicamente ativos".^{5,12}

2.2.2. Triagem Randômica

A triagem randômica consiste na análise de diversos compostos de uma biblioteca,

frente a limitados modelos biológicos.⁵ Esse método foi usado na obtenção de compostos antibióticos, anticâncer e antimaláricos. Entretanto, um notável resultado desse método consistiu no descobrimento da lovastatina¹⁴ (Figura 2), fármaco inovador para o tratamento da hipercolesterolemia (elevação patológica da concentração de colesterol no sangue), cujo mecanismo de ação ocorre através da inibição da HMG-CoA redutase, importante enzima da via de biossíntese do colesterol.⁵

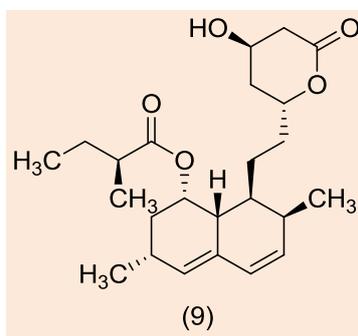


Figura 2. Estrutura da lovastatina

2.2.3. Triagem Robotizada de Alto Rendimento

A triagem robotizada de alto rendimento, também conhecida como *high-throughput screening (HTS)*, baseia-se na mescla das vertentes anteriores, devido ao avanço da robótica no final do século passado, agregado a miniaturização dos ensaios *in vitro*.⁵ Esta

metodologia possibilitou à indústria farmacêutica a dinamização na realização de diversos ensaios biológicos frente às bibliotecas de compostos, resultando, como exemplo, na descoberta dos inibidores da transcriptase reversa, usados como parte da terapia antirretroviral, no tratamento da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), como o efavirenz (10, Figura 3).⁵

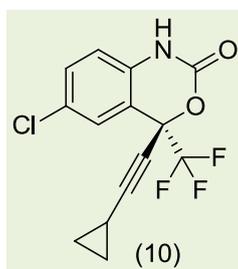


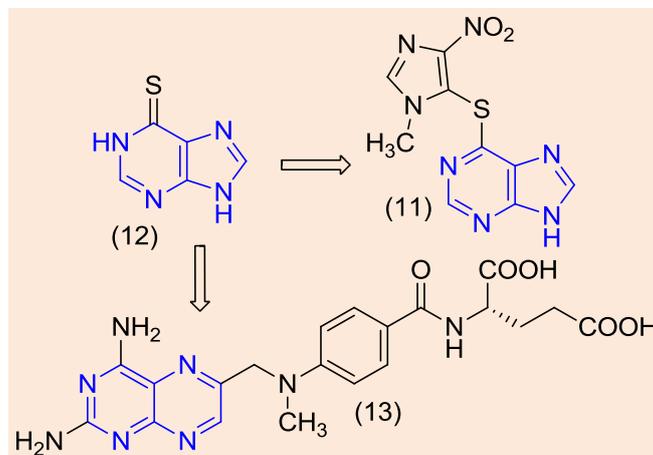
Figura 3. Estrutura do efavirenz

Ainda dentro desta abordagem, enquadra-se a triagem de intermediários de

síntese, uma vez que essa se orienta pela concepção de que os precursores sintéticos

são estruturalmente relacionados com seus respectivos produtos finais, logo, podem apresentar atividade farmacológica. Fruto desta concepção, o imunossupressor

azatioprina (**11**), foi obtido pela otimização da mercaptopurina (**12**), intermediário da síntese de análogos do metotrexato (**13**, Esquema 3).⁵

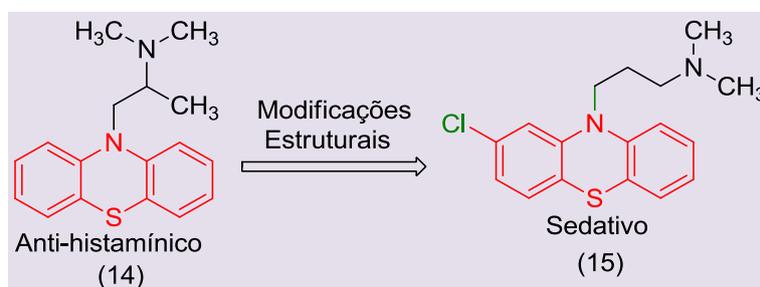


Esquema 3. Fármacos oriundos da triagem de intermediários. A mercaptopurina (**12**), intermediário sintético do metotrexato (**13**), originou a azatioprina (**11**)

2.3. Exploração de Informações Biológicas

Como citado anteriormente, uma importante fonte de contribuição na descoberta de novos compostos bioativos parte da exploração da informação biológica, que pode envolver, inclusive, a etnofarmacologia, fundamentada na medicina popular com a devida avaliação clínica dos seus efeitos. No entanto, são cada vez mais rigorosas as avaliações clínicas para aprovação de novos fármacos pelas agências

reguladoras. Neste contexto, o curare foi estudado a partir da sua utilização por índios da América do Sul na prática da caça, para então ser utilizado na clínica como relaxante muscular e anestésico.¹⁵ Enquadra-se neste tópico a investigação em fase clínica de efeitos secundários de fármacos, como a prometazina (**14**), originalmente planejada para atividade anti-histamínica, mas que depois de evidenciado o efeito adverso sedativo, resultou na obtenção da clorpromazina (**15**) inserido na clínica por Laborit¹⁶ (Esquema 4).



Esquema 4. Desenvolvimento da clorpromazina (**15**) a partir da averiguação da atividade secundária da prometazina (**14**), com as devidas modificações moleculares necessárias para atividade no sistema nervoso central

O novo uso para antigos fármacos também pode ser considerado neste tópico, devido à exploração de novas informações biológicas. A talidomida (**16**), inicialmente utilizada como sedativo e antiemético, foi retirada do mercado pelos seus efeitos teratogênicos, mas ressurgiu anos mais tarde na terapia como imunossupressor no tratamento da hanseníase.⁵ O estudo da

Cannabis sativa, de maneira semelhante à talidomida (**16**, Figura 4), voltou ao foco terapêutico mundial depois de identificado e isolado o tetra-hidrocanabinol (**17**, Figura 4) por Gaoni e Mechoulam,¹⁷ seguido da identificação de seu alvo molecular: os receptores canabinoides; como promessa no tratamento da dor, da ansiedade e da epilepsia.¹⁸

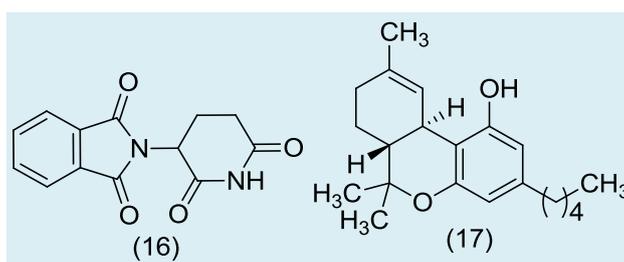


Figura 4. Talidomida (**16**) e Tetra-hidrocanabinol (**17**)

Em adição, encontram-se fármacos oriundos de produtos naturais descobertos através da avaliação em modelos animais. A descoberta das atividades anticâncer dos alcaloides da *Vinca rosea*, iniciou-se com a avaliação das atividades farmacológicas desses compostos através de bioensaios que, inclusive, ocasionaram a morte dos animais testados. Esse fato fomentou estudos que evidenciaram a leucopenia (diminuição da concentração de leucócitos, células de

defesa) como contribuinte da septicemia (infecção sistêmica grave causada por microorganismos patogênicos) e eventual morte dos animais. Os resultados dessas investigações identificaram a capacidade de utilização da vincristina (**18**) e da vimblastina (**19**, Figura 5), alcaloides da Vinca, no tratamento da leucemia humana, que é caracterizada pelo aumento patológico da concentração de leucócitos.¹⁹

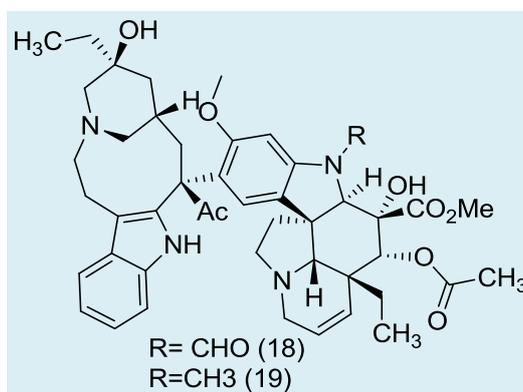


Figura 5. Alcaloides da vinca: vincristina (**18**) e vimblastina (**19**)

2.4. Desenho sob Medida

A abordagem de Desenho sob Medida consiste no desenho ou planejamento da estrutura molecular de candidatos a fármacos, a partir da eleição do alvo farmacológico fundamentada no prévio conhecimento do processo fisiopatológico envolvido.⁶ Portanto, origina-se do desenho de um protótipo a partir de um ligante conhecido, ou ainda da topografia do receptor, macromolécula central do processo fisiopatológico. Subsequentemente, o protótipo pode ter sua eficácia aumentada através de modificações moleculares, introduzidas de forma planejadas, capazes de preservar as propriedades farmacocinéticas e

grupamentos farmacofóricos, que são indispensáveis para a atividade.⁶

Um notável exemplo desta abordagem nasceu dos trabalhos realizados por Ferreira,²⁰ voltados aos estudos do veneno da serpente brasileira, *Bothrops jararaca*, que resultou no isolamento e identificação do nonapeptídeo inibidor competitivo da enzima conversora de angiotensina (ECA), o teprotida (Figura 6).²¹ A ECA catalisa duas reações importantes na regulação da pressão arterial: a conversão da angiotensina I, decapeptídeo inativo, em angiotensina II, um octapeptídeo com potente atividade vasoconstritora, além de inativar o nonapeptídeo, bradicinina, que possui potente atividade vasodilatadora.⁵

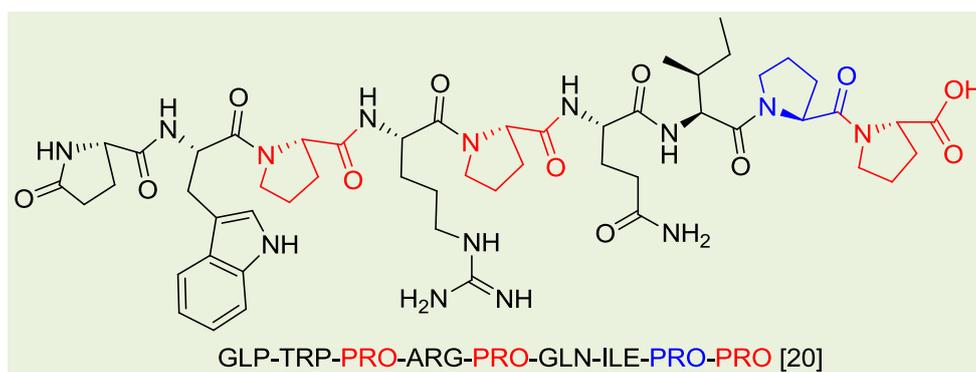


Figura 6. Estrutura da Teprotida

O teprotida apesar de possuir resíduos de prolina, o que confere certa resistência frente à hidrólise, não possui estabilidade suficiente para ser administrado por via oral.⁵ Este fato levou aos cientistas do laboratório Squibb®, através de estudos com carboxipeptidase A bovina, a proporem um modelo (Figura 7), onde três elementos seriam importantes para interação com o sítio de reconhecimento molecular. Nesse contexto foram eleitos: um sítio eletrofílico que produz interação com grupos carboxílicos, outro capaz de produzir

interações por ligação de hidrogênio e, por último, um átomo de zinco que poderia ser alvo de coordenação com elementos com pares de elétrons disponíveis.^{21,22} Esse modelo foi extrapolado para enzima conversora de angiotensina (ECA), devido às semelhanças entre as peptídeos, fornecendo informações para escolha de grupamentos, através da prévia relação estrutura-atividade, que resultou na obtenção do captopril (**21**, Figura 7),²¹ fármaco indicado no tratamento da hipertensão arterial.

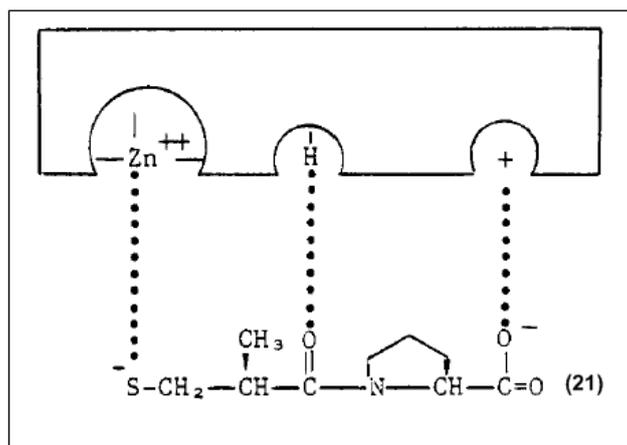
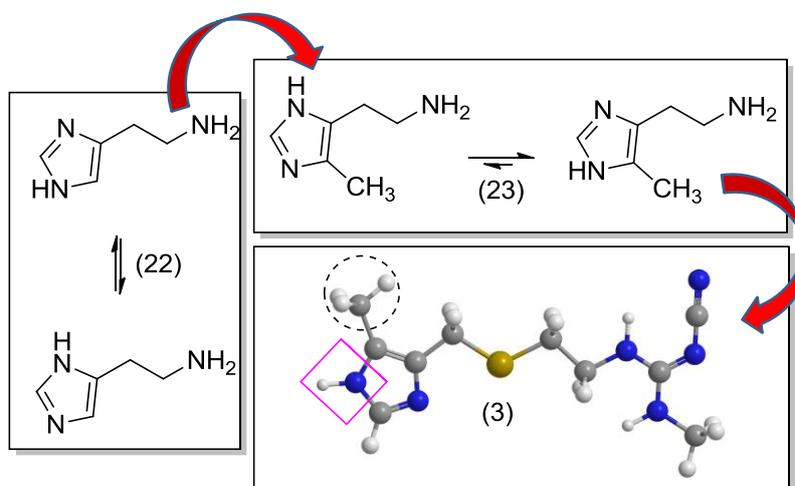


Figura 7. Representação esquemática proposta para o sítio de interação molecular da ECA (Adaptado de ALMQUIST²²)

Não poderíamos deixar de mencionar o brilhantismo do desenvolvimento de antagonistas H₂. A partir da perspicaz averiguação de Black,²³ de que antagonistas H₁ não eram capazes de bloquear a secreção gástrica pela estimulação por histamina.²³ Como consequência, o mesmo autor vislumbrou a existência da classe de receptores H₂ e iniciou uma pesquisa de antagonistas específicos para este subtipo.²³ Coube a Ganellin e colaboradores²⁴ construírem atributos de seletividade para receptores H₂. Como a topografia destes receptores não era conhecida, a histamina

(22) (Esquema 5), ligante endógeno, foi escolhida como ponto de partida para modificações estruturais.^{23,24} Este autacoide, da classe imidazolil-etilamina, possui tautomeria em função do anel imidazol.²⁵ Observou-se que a inclusão de um grupo metila no carbono 5 do anel imidazol da histamina (22) levaria ao aumento da densidade eletrônica sobre o N-1 favorecendo, no equilíbrio, um dos tautômeros da 4-metil-histamina (23), o que ofereceu atributos para o desenho de um antagonista seletivo, a cimetidina (2).^{23,24,26} (Esquema 5).



Esquema 5. Desenho sob Medida da cimetidina (2) a partir da histamina (22). (Adaptado de Barreiro²⁶)

3. Estruturas Privilegiadas

A considerável lacuna entre o alto custo das pesquisas e o número de fármacos introduzidos no mercado nos últimos anos, sobretudo quanto à inovação radical, tem alarmado as grandes indústrias farmacêuticas, onde a criatividade é cada vez mais necessária. Isto se agrava, pois hoje, ao contrário de outrora, inúmeras ferramentas úteis estão disponíveis para o desenvolvimento de novos fármacos, como animais geneticamente modificados, triagens robotizadas de compostos em diferentes linhagens de células humanas, técnicas de elucidação estrutural em 3D através da difração de raios-X, química combinatória, dentre outras.⁹ Acredita-se que a quimiogenômica, em analogia a proteômica, poderá ser uma alternativa futura para reverter esse quadro. Essa abordagem tem como princípio a análise sistemática de séries de análogos congênitos frente às específicas classes de biorreceptores, como por exemplo: GPCR, quinases, fosfodiesterases, canais iônicos, serina-proteases, e outras; buscando propriedades físico-químicas e aspectos estruturais de fragmentos moleculares que produzam especificidade para cada família de receptores, como a discriminação dentre os integrantes de cada família.⁹

As tecnologias vigentes, no entanto, proporcionam metodologias avaliativas baseadas em bibliotecas oriundas de química combinatória, o que implica na identificação precoce de fragmentos estruturais que poderiam resultar na promiscuidade de protótipos.²⁷ Esses fragmentos, porém, sob outra perspectiva, receberam a original denominação de “estrutura privilegiada”, termo formulado por Evans e Patchett, que corresponde à estrutura mínima presente em diversos compostos protótipos de fármacos

capazes de interagir com mais de um tipo de biorreceptor.^{4,28,29} Este conceito tomou um significado além da original concepção de Evans, ao ser correlacionado a uma estrutura mínima seletiva para uma família de receptores.²⁷ Entretanto, a identificação de uma estrutura privilegiada consiste em um grande desafio e não pode estar simplesmente correlacionada à frequência de ocorrência de certas subunidades em coleções de moléculas bioativas, pois necessitam de estudos criteriosos que confirmem a importância das subunidades para interação fármaco-receptor.²⁷ Não obstante, a seletividade de um fragmento por uma família de receptores não é de fácil atribuição, o que ressalta a importância do desenho sob medida de moléculas para a determinação de estruturas privilegiadas segundo avaliações das relações estrutura-atividade.^{4,27}

Modificações em torno das estruturas privilegiadas são realizadas para obtenção de uma maior seletividade por determinado receptor, o que pode ser alcançada através de alterações em determinadas subunidades presentes nos compostos, os grupamentos auxofóricos, mas nunca ao ponto do grupamento farmacofórico, a fim de evitar a perda da atividade pretendida.⁴

Considerando a função *N*-acilidrazona (NAH) (24) (Figura 8), a denominação de estrutura privilegiada se deve ao extenso trabalho desenvolvido pelo LASSBio® através da exploração de abordagens da Química Medicinal no desenvolvimento de candidatos a fármacos, onde esse grupamento foi extensamente estudado e reunidos em algumas publicações quanto a suas diversas atividades biológicas.^{26,30,31} Neste contexto, a subunidade NAH(24), como outras estruturas privilegiadas, podem consistir em uma vertente importante como ponto de partida para o desenho sob medida de fármacos.¹³

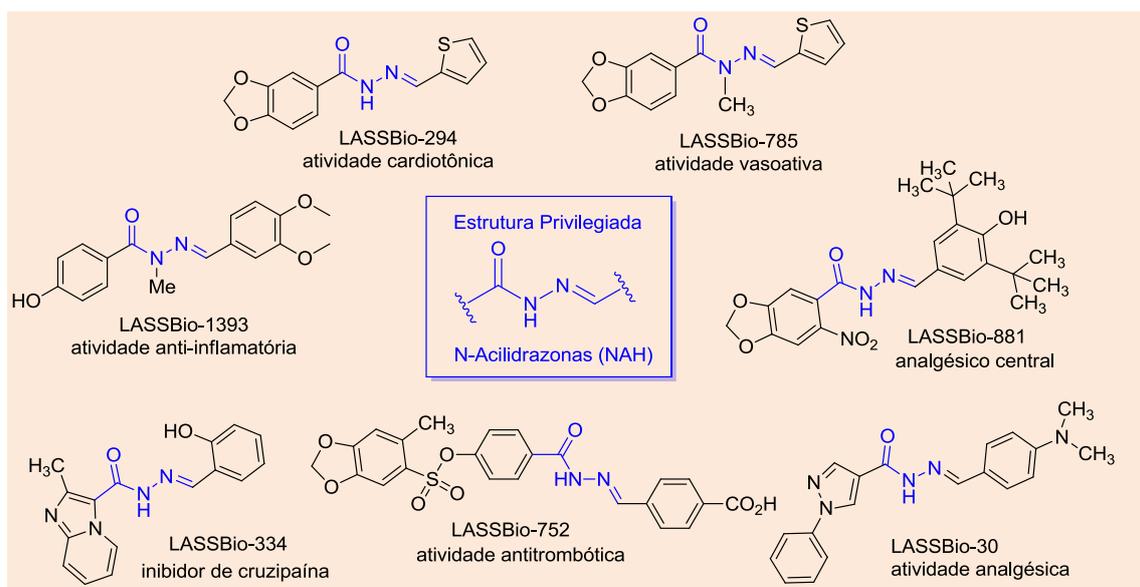


Figura 8. Compostos NAH (24) bioativos. (Adaptado de Duarte⁴)

4. Considerações Finais

Por décadas, a complementaridade rígida do modelo chave-fechadura proposta por Hermann Emil Fischer foi suficiente para explicar a bioatividade e levou ao descobrimento de diversos fármacos. Com o passar do tempo, o modelo passou a ser incapaz de explicar o perfil de afinidade de determinados compostos por seu sítio receptor. No entanto, a descoberta dos aspectos dinâmicos que governam o reconhecimento molecular do ligante por seu biorreceptor, através do modelo de encaixe induzido, resultou em uma nova perspectiva para o desenvolvimento de fármacos. Isso é traduzido nas abordagens mais recentes da Química Medicinal o que pode servir de modelo para o desenvolvimento de compostos inovadores, em especial às diversas fisiopatologias ainda sem tratamento adequado, ressaltando a necessidade de pesquisa nessa área de conhecimento.

A Química Medicinal, portanto, é uma ciência em constante transformação a cada novo conhecimento e tecnologia incorporada, onde a multi-

interdisciplinaridade é indispensável para o entendimento da natureza dos processos biológicos, sendo, por isso, um imenso desafio.

Agradecimentos

O autor desse trabalho agradece as agências que financiaram as pesquisas: ao INCT-Inofar, a CAPES e CNPq pelas bolsas; pelos auxílios e incentivos concedidos durante o período, desde iniciação científica à pós-graduação.

Referências Bibliográficas

- ¹ Sítio da International Union of Pure and Applied Chemistry. Disponível em: <<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac>>. Acesso em: 7 agosto 2013.
- ² Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129. [CrossRef]

- ³ Monge, A.; Chorghade, M.; Erhardt, P. W.; Ganellin, C. R.; Koga, N.; Lindberg, P.; Perun, T. J.; Topliss, J. G.; Trivedi, B. K.; Wermuth, C. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Wermuth, C. G.; *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3a. ed., Elsevier/Academic Press: London, 2008.
- ⁶ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, Artmed: Porto Alegre, 2008.
- ⁷ Nogrady, T. W., D. F.; *Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach*, Oxford University Press: USA, 2005.
- ⁸ Kollman, P.; *The Basis for Molecular Recognition, Molecular recognition Chemical and Biochemical Proclams*, RSC: Londres, 1989.
- ⁹ Fischer, J. G.; Ganellin, C. R.; *Analogue-based Drug Discovery*, Wiley-VCH: Germany, 2006. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 1303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Wermuth, C. G. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Sternbach, L. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. *Drug Discov Today* **2004**, *9*, 641. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Griffith, H.; Johnson, G. *Anesthesiology* **1942**, *3*, 418. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Laborit, H.; Huguenard, P.; Alluaume, R. *La Presse Med.* **1952**, *60*, 206. [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Gaoni, Y.; Mechoulam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Foye, W. O.; Lemke, T. L.; *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2008.
- ¹⁹ Johnson, I. S.; Armstrong, J. G.; Gorman, M.; Burnett, J. P., Jr. *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1390. [[PubMed](#)]
- ²⁰ Ferreira, S. H. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1965**, *24*, 163. [[PubMed](#)]
- ²¹ Cushman, D. W.; Cheung, H. S.; Sabo, E. F.; Ondetti, M. A. *Biochemistry* **1977**, *16*, 5484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Almquist, R. G.; Chao, W. R.; Ellis, M. E.; Johnson, H. L. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Black, J. W.; Duncan, W. A.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, E. M. *Nature* **1972**, *236*, 385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Ganellin, R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 913. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Weinstein, H.; Chou, D.; Johnson, C. L.; Kang, S.; Green, J. P. *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 738. [[PubMed](#)]
- ²⁶ Barreiro, E. J.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Schnur, D. M.; Hermsmeier, M. A.; Tebben, A. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Patchett, A. A.; Nargund, R. P. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Klig, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirsfield, J. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Fraga, C. A.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 129. [[Link](#)]