

SUMÁRIO

PREFÁCIO	xvii
BREVE INTRODUÇÃO HISTÓRICA	1
TRANS, MULTI E INTERDISCIPLINARIDADE	3
PLANEJAMENTO MOLECULAR BASEADO EM COMPUTADOR	4
O FUTURO	5
1 DESCOBERTA DE FÁRMACOS – <i>Suely L. Galdino, Ivan R. Pitta</i>	7
1.1 INTRODUÇÃO	7
1.1.1 <i>O que é um fármaco</i> , 8	
1.1.2 <i>Origem dos fármacos</i> , 9	
1.1.3 <i>Fase farmacêutica: formas farmacêuticas e vias de administração</i> , 9	
1.1.4 <i>Fase farmacocinética: ADME/Tox</i> , 10	
1.1.5 <i>Fase farmacodinâmica: efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação</i> , 17	
1.2 DESCOBERTA DO PROTÓTIPO	20
1.2.1 <i>Serendipidade</i> , 20	
1.2.2 <i>Ensaio randômico</i> , 21	
1.2.3 <i>Extração de produtos naturais</i> , 23	
1.2.4 <i>Estudo do metabolismo dos fármacos</i> , 24	
1.2.5 <i>Modificação molecular de fármacos conhecidos</i> , 25	
1.2.6 <i>Observações clínicas de efeitos secundários</i> , 26	
1.2.7 <i>Identificação do alvo biológico: bases para o planejamento racional</i> , 27	
1.3 OTIMIZAÇÃO DA SUBSTÂNCIA PROTÓTIPO	28
1.3.1 <i>Identificação do grupamento farmacofórico</i> , 29	
1.3.2 <i>Modificação molecular</i> , 29	
1.3.3 <i>Latenciação</i> , 36	

1.4	PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS	36
1.5	A INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR	39
1.6	MÉTODOS DE ESTUDO DO PARÂMETRO BIOLÓGICO: QUANTIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR	44
2	O PARADIGMA ATUAL DA QUÍMICA MEDICINAL: DESCOBERTA RACIONAL DO COMPOSTO-PROTÓTIPO – <i>Carlos Alberto Manssour Fraga, Lídia Moreira Lima, Eliezer J. Barreiro</i>	47
2.1	PREÂMBULO	47
2.2	INTRODUÇÃO	49
2.3	O PARADIGMA DA DESCOBERTA RACIONAL DO COMPOSTO-PROTÓTIPO E A ABORDAGEM FISIOLÓGICA	50
2.4	PROPRANOLOL, UMA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA QUE REVOLUCIONOU O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO	54
2.5	ESTATINAS NOVA CLASSE TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS INTELIGENTES	55
2.6	EXEMPLOS DE NOVOS COMPOSTOS-PROTÓTIPOS DESCOBERTOS NO LASSBio	60
2.7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
3	DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS – <i>Andrei Leitão, Maria Luiza C. Montanari, Carlos A. Montanari</i>	67
3.1	INTRODUÇÃO	67
3.2	A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	68
3.3	PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	71
	3.3.1 <i>Estudo de uma nova entidade química (NCE),</i> 71	
	3.3.2 <i>Me-too,</i> 78	
	3.3.3 <i>Produtos biotecnológicos,</i> 78	
3.4	FONTE DE INFORMAÇÕES	79
3.5	MERCADO FARMACÊUTICO E PATENTES	79
3.6	FASES PRÉ-CLÍNICAS: ESTUDOS FARMACOLÓGICOS	83
3.7	FASES CLÍNICAS	84
	3.7.1 <i>Fase I,</i> 84	
	3.7.2 <i>Fase II,</i> 84	
	3.7.3 <i>Fase III,</i> 85	
	3.7.4 <i>Fase IV. Pós-comercialização,</i> 86	
3.8	AGÊNCIAS REGULADORAS	87
	3.8.1 <i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),</i> 87	
	3.8.2 <i>Administração de alimentos e fármacos (FDA),</i> 88	
	3.8.3 <i>Agência Europeia de Fármacos (EMA),</i> 89	
4	FÁRMACOS QUIRAIS: PROCESSOS ESTEREOSELETIVOS E LABILIDADE CONFIGURACIONAL – <i>Ana Luiza G. Degani, Bianca Rebelo Lopes, Quezia B. Cass</i> ..	91
4.1	A IMPORTÂNCIA DA ESTEREOSELETIVIDADE	91
4.2	LABILIDADE CONFIGURACIONAL	93
4.3	AS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS VERSUS AS ECONÔMICAS	97
4.4	METABOLISMO ENANTIOSELETIVO	99
4.5	O EFEITO DAS PROTEÍNAS	105
4.6	CONCLUSÕES	107

5	FORÇAS INTERMOLECULARES E A INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR – <i>Káthia M. Honório, Albérico B. F. da Silva</i>	109
5.1	INTRODUÇÃO	109
5.2	ANÁLISE TERMODINÂMICA DA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR	111
5.3	CLASSIFICAÇÃO DAS FORÇAS INTERMOLECULARES	113
5.3.1	<i>Ligação covalente</i> , 114	
5.3.2	<i>Interações iônicas ou eletrostáticas</i> , 116	
5.3.3	<i>Interações dipolares</i> , 117	
5.3.4	<i>Ligações de hidrogênio</i> , 118	
5.3.5	<i>Interações por transferência de carga</i> , 120	
5.3.6	<i>Forças de dispersão (forças de van der Waals ou de London)</i> , 121	
5.3.7	<i>Interações hidrofóbicas (lipofílicas)</i> , 122	
5.4	CONCLUSÕES	124
6	A IMPORTÂNCIA DE PARÂMETROS ELETROQUÍMICOS EM QUÍMICA MEDICINAL – <i>Fabiane C. de Abreu, Maria Aline B. Fidelis de Moura, Danielle Cristhina M. Ferreira, Janesmar C. M. Cavalcanti, Marília O. F. Goulart</i>	125
6.1	INTRODUÇÃO	125
6.1.1	<i>Considerações gerais</i> , 126	
6.1.2	<i>Aspectos práticos em estudos de correlação</i> , 134	
6.2	ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE QUINONAS – MECANISMOS GERAIS ...	136
6.2.1	<i>Quinonas como cicladores redox</i> , 139	
6.2.2	<i>Quinonas como agentes bioalquilantes após redução (alquilação biorredutiva) ou oxidação (alquilação bio-oxidativa)</i> , 142	
6.2.3	<i>Quinonas como receptores de Michael</i> , 155	
6.2.4	<i>Quinonas como antimetabólitos</i> , 158	
6.3	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	158
6.4	AGRADECIMENTOS	159
6.5	LISTA DE ABREVIATURAS	160
6.6	CONCEITOS	160
7	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS BIOATIVAS – <i>Andrei Leitão, Maria Luíza C. Montanari, Carlos A. Montanari</i>	163
7.1	INTRODUÇÃO	163
7.2	O MÉTODO EXTRATERMODINÂMICO	164
7.2.1	<i>O parâmetro eletrônico</i> , 164	
7.2.2	<i>Efeito lipofílico: a base para a equação de Hansch</i> , 167	
7.3	DETERMINAÇÃO EXPERIMENTAL DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO, LOG P, ATRAVÉS DA RP-HPLC	177
7.4	ESTUDO DO COEFICIENTE CROMATOGRÁFICO DE PARTIÇÃO, K_w , ATRAVÉS DE CROMATOGRAFIA QUIRAL NO MODO REVERSO DE ELUIÇÃO	181
7.4.1	<i>Fundamentação do método cromatográfico</i> , 184	
7.5	SEPARAÇÃO DE ENANTIÔMEROS	187
7.6	DETERMINAÇÃO DE LOG P ATRAVÉS DA DIFUSÃO DE TAYLOR-ARIS. COEFICIENTE DE PARTIÇÃO ENTRE DOIS LÍQUIDOS IMISCÍVEIS ...	190
7.6.1	<i>Considerações teóricas sobre a técnica de Taylor-Aris. Os fluxos laminar, turbulento e de transição</i> , 190	

7.6.2	<i>A teoria de Taylor-Aris, 192</i>	
7.6.3	<i>Determinação do coeficiente de partição, 194</i>	
7.7	EFEITO ESTEREOQUÍMICO. A EQUAÇÃO DE TAFT	196
7.8	CONCLUSÃO	197
8	ESTRATÉGIAS E PRINCÍPIOS DO PLANEJAMENTO MOLECULAR DE FÁRMACOS – <i>Carlos A. Montanari, Anderson Coser Gaudio</i>	199
8.1	INTRODUÇÃO	199
8.2	PLANEJAMENTO MOLECULAR	201
8.3	INTERAÇÃO LIGANTE-ALVO	202
8.3.1	<i>Fatores termodinâmicos envolvidos na interação ligante-alvo, 203</i>	
8.4	PLANEJAMENTO BASEADO NA ESTRUTURA DO LIGANTE	204
8.4.1	<i>Análise da similaridade dos ligantes, 204</i>	
8.4.2	<i>Análise do farmacóforo, 207</i>	
8.5	PLANEJAMENTO BASEADO NA ESTRUTURA DO ALVO BIOLÓGICO	208
8.5.1	<i>Identificação do sítio de interação do ligante, 209</i>	
8.6	PROJETO DE FÁRMACO DE NOVO	210
8.7	DOCAGEM	213
8.8	PLANEJAMENTO CONJUNTO	218
8.9	CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE INTERAÇÃO LIGANTE-ALVO	218
8.10	PLANEJAMENTO MOLECULAR NA ERA PÓS-GENÔMICA	220
9	TRIAGEM VIRTUAL: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS – <i>Káthia M. Honório, Adriano D. Andricopulo</i>	223
9.1	INTRODUÇÃO	223
9.2	TRIAGEM VIRTUAL (VS)	225
9.3	COMPONENTES DA TRIAGEM VIRTUAL	227
9.4	PREPARAÇÃO DA ESTRUTURA DO ALVO BIOLÓGICO	227
9.5	ORGANIZAÇÃO DE BASES DE DADOS DE COMPOSTOS	230
9.5.1	<i>Aplicação de filtros de propriedades moleculares, 231</i>	
9.5.2	<i>A “regra dos 5”, 232</i>	
9.5.3	<i>Aplicação de filtros diversos, 233</i>	
9.6	DOCAGEM	234
9.6.1	<i>Flexibilidade do ligante, 235</i>	
9.6.2	<i>Flexibilidade do alvo biológico, 236</i>	
9.7	FUNÇÕES DE PONTUAÇÃO	237
9.8	ENSAIOS SECUNDÁRIOS: EXPERIMENTOS DE VALIDAÇÃO	239
9.9	TRIAGEM VIRTUAL ATRAVÉS DE BUSCAS POR SIMILARIDADE	240
9.9.1	<i>Buscas 2D e 3D de bases de dados, 240</i>	
9.9.2	<i>Farmacóforos, 241</i>	
9.10	INTEGRAÇÃO DO ENSAIO VIRTUAL E REAL EM LARGA ESCALA	241
9.11	CONCLUSÕES	242
9.12	AGRADECIMENTOS	242

10	PLANEJAMENTO MOLECULAR BASEADO NA ESTRUTURA DO LIGANTE – <i>Andrei Leitão, Josmar Rodrigues da Rocha, Carlos A. Montanari</i>	243
10.1	INTRODUÇÃO	243
10.1.1	<i>Estudo do mecanismo de ação</i> , 244	
10.1.2	<i>Predição da atividade farmacológica</i> , 244	
10.1.3	<i>Classificação</i> , 245	
10.1.4	<i>Otimização</i> , 245	
10.1.5	<i>Refinamento dos objetivos sintéticos</i> , 245	
10.1.6	<i>Redução do número de animais em teste</i> , 246	
10.2	DESCRIÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR	247
10.3	ESTRUTURA MOLECULAR E INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR	250
10.4	RELAÇÕES QUANTITATIVAS ENTRE A ESTRUTURA QUÍMICA E A ATIVIDADE FARMACOLÓGICA, QSAR	254
10.5	EFICIÊNCIA DO LIGANTE	261
10.6	ESTRATÉGIAS CLÁSSICAS DE MODIFICAÇÃO MOLECULAR	263
10.7	QUÍMICA COMBINATÓRIA	264
10.8	CRITÉRIOS IMPORTANTES NA SELEÇÃO DE MOLÉCULAS DE INTERESSE FARMACOLÓGICO	275
10.8.1	<i>Relações dose-resposta</i> , 276	
10.9	A QUÍMIOINFORMÁTICA E O PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS	277
10.9.1	<i>Tecnologias usadas para a descoberta de fármacos</i> , 278	
10.9.2	<i>O espaço químico-biológico</i> , 278	
10.9.3	<i>Qual o tamanho das pequenas moléculas com elevada afinidade por alvos biomacromoleculares?</i> , 282	
10.9.4	<i>O conceito da similaridade aos fármacos</i> , 283	
10.9.5	<i>A diversidade química e o tamanho das coleções de compostos</i> , 294	
10.9.6	<i>Farmacóforos</i> , 304	
10.10	NOVO PARADIGMA DA QUÍMICA MEDICINAL MODERNA: INTEGRAÇÃO SAR E SPR	306
10.11	CONCLUSÃO	311
11	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO PLANEJAMENTO E AVALIAÇÃO DE FÁRMACOS – <i>Luzineide Wanderley Tinoco, José Daniel Figueroa Villar</i>	313
11.1	INTRODUÇÃO	313
11.2	INTERAÇÕES INTERMOLECULARES	315
11.2.1	<i>Ligação covalente</i> , 315	
11.2.2	<i>Ligações iônicas</i> , 318	
11.2.3	<i>Ligações de hidrogênio</i> , 319	
11.2.4	<i>Ligações de van der Waals</i> , 321	
11.2.5	<i>Outros tipos de interações</i> , 322	
11.3	MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DOS RECEPTORES	323
11.3.1	<i>Difração de raios X</i> , 324	
11.3.2	<i>Modelagem molecular por similaridade</i> , 324	
11.3.3	<i>Ressonância magnética nuclear</i> , 325	
11.4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	376
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	377

12	MÉTODOS QUIMIOMÉTRICOS EM RELAÇÕES QUANTITATIVAS	
	ESTRUTURA-ATIVIDADE (QSAR) – <i>Márcia M. C. Ferreira, Rudolf Kiralj</i>	387
12.1	INTRODUÇÃO	387
12.2	ANÁLISE DE HANSCH	394
12.3	DESCRITORES MOLECULARES PARA A ANÁLISE MULTIVARIADA	397
	12.3.1 <i>Classificação dos descritores moleculares</i> , 398	
	12.3.2 <i>Obtenção de descritores moleculares</i> , 402	
	12.3.3 <i>Seleção de variáveis</i> , 404	
12.4	MÉTODOS QUIMIOMÉTRICOS EM QSAR	407
	12.4.1 <i>Métodos não supervisionados de reconhecimento de padrões</i> , 408	
	12.4.2 <i>Métodos de regressão</i> , 416	
	12.4.3 <i>Métodos supervisionados de reconhecimento de padrões</i> , 439	
12.5	QSAR–3D	448
12.6	PERSPECTIVAS DE DESENVOLVIMENTOS FUTUROS	451
	12.6.1 <i>PLS Multilinear e PARAFAC</i> , 451	
12.7	CONCLUSÕES	452
13	MÉTODOS DE CORRELAÇÃO QUANTITATIVA ENTRE ESTRUTURA	
	MOLECULAR TRIDIMENSIONAL E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA (3D-QSAR) –	
	<i>Carlos Rangel Rodrigues, Helena Carla Castro, Monique Araújo de Brito, Ricardo Bicca de</i>	
	<i>Alencastro, Magaly Girão Albuquerque</i>	455
13.1	INTRODUÇÃO AOS MÉTODOS DE 3D-QSAR	455
13.2	CoMFA NA OBTENÇÃO DE MODELOS DE 3D-QSAR	462
	13.2.1 <i>Etapas do método de CoMFA</i> , 462	
	13.2.2 <i>CoMFA de inibidores de cruzipaina</i> , 465	
13.3	4D-QSAR NA OBTENÇÃO DE MODELOS DE 3D-QSAR	470
	13.3.1 <i>Etapas do método de 4D-QSAR</i> , 470	
	13.3.2 <i>4D-QSAR de inibidores de transcriptase reversa do HIV-1</i> , 473	
14	PLANEJAMENTO DE INIBIDORES ENZIMÁTICOS – <i>Matheus P. Postigo, Adriano D.</i>	
	<i>Andricopulo</i>	485
14.1	INTRODUÇÃO	485
14.2	ENZIMAS	486
14.3	NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO DAS ENZIMAS	487
14.4	CINÉTICA ENZIMÁTICA	487
14.5	CONSTANTES CINÉTICAS	493
	14.5.1 <i>Determinação Experimental de K_M, k_{cat} e V_{max}</i> , 493	
14.6	INIBIÇÃO ENZIMÁTICA	495
14.7	INIBIDORES ENZIMÁTICOS REVERSÍVEIS	496
	14.7.1 <i>Inibidores competitivos</i> , 496	
	14.7.2 <i>Inibidores não competitivos</i> , 498	
	14.7.3 <i>Inibidores incompetivos</i> , 501	
14.8	DETERMINAÇÃO DE POTÊNCIA	502
14.9	INIBIÇÃO ATRAVÉS DE LIGAÇÃO LENTA	504
14.10	INIBIÇÃO ATRAVÉS DE LIGAÇÃO FORTE	505
14.11	ANÁLOGOS DO ESTADO DE TRANSIÇÃO	506
14.12	INATIVADORES ENZIMÁTICOS IRREVERSÍVEIS	507

14.12.1	<i>Agentes marcadores de afinidade</i> , 508	
14.12.2	<i>Inativadores com base no mecanismo</i> , 509	
14.13	REVERSIBILIDADE E IRREVERSIBILIDADE	509
14.14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	510
	AGRADECIMENTOS	513
15	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E O PLANEJAMENTO DE NOVAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS – <i>Tiago L. Moda, Káthia M. Honório, Adriano D.</i>	
	<i>Andricopulo</i>	515
15.1	INTRODUÇÃO	515
15.2	PROCESSO DE DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	516
15.3	FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA	518
15.4	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	518
	15.4.1 <i>Absorção (A)</i> , 519	
	15.4.2 <i>Distribuição (D)</i> , 520	
	15.4.3 <i>Metabolismo (M) e excreção (E)</i> , 522	
	15.4.4 <i>Biodisponibilidade</i> , 526	
	15.4.5 <i>Barreira hematoencefálica</i> , 528	
15.5	PROPRIEDADES MOLECULARES QUE INFLUENCIAM OS PROCESSOS DE ADME	528
15.6	MODELOS EXPERIMENTAIS DE AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES DE ADME ..	529
	15.6.1 <i>Absorção</i> , 529	
	15.6.2 <i>Distribuição</i> , 530	
	15.6.3 <i>Metabolismo</i> , 530	
15.7	MODELAGEM IN SILICO DE PROPRIEDADES DE ADME	531
	15.7.1 <i>Absorção</i> , 533	
	15.7.2 <i>Distribuição</i> , 534	
	15.7.3 <i>Metabolismo</i> , 534	
	15.7.4 <i>Excreção</i> , 534	
	15.7.5 <i>Biodisponibilidade</i> , 535	
	15.7.6 <i>Barreira hematoencefálica</i> , 535	
15.8	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	536
	AGRADECIMENTOS	536
16	QUÍMICA COMBINATÓRIA – <i>Ricardo L. A. Dias, Arlene G. Corrêa</i>	537
16.1	INTRODUÇÃO	537
16.2	SÍNTESE EM FASE SÓLIDA	539
16.3	SÍNTESE EM SOLUÇÃO	541
16.4	SÍNTESE EM FASE LÍQUIDA	542
16.5	SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS PURAS OU DE MISTURAS	543
16.6	QUÍMICA COMBINATÓRIA APLICADA AO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	545
16.7	IDENTIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO-PROTÓTIPO	546
16.8	OTIMIZAÇÃO DE UM COMPOSTO-PROTÓTIPO	548
16.9	COLEÇÕES COMBINATÓRIAS DE DERIVADOS DE PRODUTOS NATURAIS ...	549
16.10	COLEÇÕES COMBINATÓRIAS DINÂMICAS	552
16.11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	555

17	A SÍNTESE ORGÂNICA E A PRODUÇÃO DE FARMOQUÍMICOS – Ayres G. Dias, Paulo R. R. Costa	557
17.1	PREÂMBULO	557
17.2	INTRODUÇÃO	558
17.3	A PRODUÇÃO DE FARMOQUÍMICOS AO LONGO DO SÉCULO XX	560
	17.3.1 <i>Produção de farmoquímicos, fase 1</i> , 561	
	17.3.2 <i>Produção de farmoquímicos, fase 2</i> , 563	
	17.3.3 <i>Produção de farmoquímicos, fase 3</i> , 566	
	17.3.4 <i>Produção de farmoquímicos, fase 4</i> , 569	
17.4	SÍNTESE DE NUCLEOSÍDEOS COM AÇÃO ANTICÂNCER E ANTIVIRAL E SUBSTÂNCIAS ANTIMALARIAIS	574
	17.4.1 <i>Síntese de nucleosídeos com ação anticâncer e antiviral</i> , 574	
	17.4.2 <i>Substâncias com ação antimalarial</i> , 590	
	17.4.3 <i>mecanismos de ação de fármacos antimalariais</i> , 594	
17.5	MEDICAMENTOS DE MAIOR ARRECADAÇÃO NO MERCADO FARMACÊUTICO	603
	17.5.1 <i>Tratamento da depressão: fluoxetina</i> , 604	
	17.5.2 <i>Estatinas anticolesterolêmicas: sinvastatina</i> , 606	
	17.5.3 <i>Anti-inflamatórios de última geração: celecoxib</i> , 608	
17.6	CONCLUSÕES	608
17.7	LITERATURA ADICIONAL RECOMENDADA	611
18	A DIVERSIDADE MOLECULAR DOS METABÓLITOS ESPECIAIS DE RUTACEAE E SUA IMPORTÂNCIA NA QUÍMICA MEDICINAL – Paulo C. Vieira, João B. Fernandes, Glaucius Oliva, M. Fátima das G. F. da Silva	613
18.1	INTRODUÇÃO	613
18.2	A PESQUISA DE UMA DIVERSIDADE QUÍMICA DEVE SER GUIADA PELA AUSÊNCIA OU BAIXA QUANTIDADE DE TANINOS	616
18.3	A PESQUISA DE TERPENOS OXIGENADOS DEVE SER GUIADA PELA AUSÊNCIA OU RENDIMENTO BAIXO DE ÓLEO ESSENCIAL RICO EM MONO E SESQUITEPENOS	618
18.4	A PESQUISA DE ANÁLOGOS DE UM PROTÓTIPO NATURAL DEVE SER GUIADA PELOS PRECURSORES BIOSINTÉTICOS	619
18.5	APLICAÇÃO DAS ESTRATÉGIAS QUIMIOSSISTEMÁTICAS DE GOTTLIEB EM RUTACEAE	620
	18.5.1 <i>Alcaloides 1-benzilisoquinolinos</i> , 621	
	18.5.2 <i>Alcaloides quinolinos</i> , 622	
	18.5.3 <i>Alcaloides acridonas</i> , 630	
	18.5.4 <i>Alcaloides 2-alkilquinolinos (90)/onas (89), 2-arylquinolinos (92)/onas (91) e 2-alkylarylquinolinos (94)/onas (93)</i> , 635	
	18.5.5 <i>Alcaloides 2-arylquinazolinos/onas (99-101), quinazolindiona (102) e quinazolinona (103)</i> , 638	
	18.5.6 <i>Alcaloides β-indolo-quinazolinos</i> , 639	
	18.5.7 <i>Alcaloides 3-metilcarbazois</i> , 640	
	18.5.8 <i>Alcaloides de ocorrência restrita</i> , 644	
	18.5.9 <i>Cumarinas</i> , 645	
	18.5.10 <i>Cromonas, lignanas e flavonoides</i> , 668	

18.5.11 <i>Limonoides</i> , 674	
18.6 CONCLUSÕES	678
19 INTEGRAÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NA BIOLOGIA QUÍMICA DE SISTEMAS – <i>Andrei Leitão, Tudor I. Oprea</i>	681
19.1 INTRODUÇÃO	681
19.1.1 <i>Um conceito, múltiplas aplicações</i> , 681	
19.2 A EVOLUÇÃO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO	683
19.2.1 <i>Biologia de sistema, bio e quimioinformática</i> , 683	
19.2.2 <i>A integração das informações na biologia química de sistemas</i> , 688	
19.2.3 <i>A polifarmacologia e a descoberta de moléculas bioativas</i> , 693	
19.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	696
ÍNDICE REMISSIVO	697
SOBRE OS AUTORES CORRESPONDENTES	711