

# 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 <math>K_M</math>, <math>k_{cat}</math> e <math>V_{max}</math></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. 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 ANTIMALARIAS .....	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 <math>\beta</math>-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