

MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE FÁRMACOS SOB A ÓPTICA DA QUÍMICA MEDICINAL

METHODS OF OBTAINING DRUGS FROM THE PERSPECTIVE OF MEDICINAL CHEMISTRY

Gabriela Maciel Aver¹
Olyr Celestino Kreutz²
Edna Sayuri Suyenaga³

RESUMO

A busca por fármacos mais eficazes e seguros, para o tratamento farmacológico das mais variadas enfermidades, faz com que os conhecimentos da Química Medicinal sejam importantes para o desenvolvimento de um novo composto. Neste contexto, o presente trabalho aborda os processos de obtenção de fármacos, como o da latenciação, modificação molecular do composto protótipo e as relações estrutura química *versus* atividade farmacológica (REA). Foi realizado levantamento bibliográfico no período de 1985 a 2015, cujas informações obtidas foram analisadas e inseridas neste artigo. Através da REA são observadas as possíveis alterações da dimensão e conformação da cadeia carbônica, natureza e grau de substituição, a estereoquímica do protótipo e a obtenção de fármacos análogos. A aplicação dos conhecimentos da Química Medicinal permite otimizar o perfil farmacológico de substâncias, levando ao planejamento racional de fármacos com biodisponibilidade satisfatória, baixa toxicidade e de metabolismo adequado.

Palavras-chave: Gênese de fármacos. REA. Química Medicinal.

ABSTRACT

The search for more effective and safe drugs for the pharmacological treatment of various diseases, allowed the knowledge of Medicinal Chemistry is important for the development of a new compound. In this context, this paper discusses the processes for the production of drugs, such as latention, molecular modification of prototype compound and relationship of chemical structure versus pharmacological activity (SAR). Through SAR analysis is possible observe changes in the size and conformation of the carbon chain, nature and degree of substitution, the stereochemistry of the prototype and getting on analogues drugs. The application of knowledge of medicinal chemistry allows you to optimize the pharmacological profile of substances, leading to rational drug design to satisfactory bioavailability drugs, reduced toxicity and suitable metabolism.

Keywords: Drug's genesis. SAR. Medicinal Chemistry.

¹ gabyaver@bol.com.br

² ockreutz@feevale.br

³ suyenaga@feevale.br

1 INTRODUÇÃO

A cura e o alívio de doenças é um dos principais objetivos do desenvolvimento de novos fármacos, a pesquisa farmacêutica tem o intuito de resolver esses problemas empregando meios científicos, através de um esforço multidisciplinar (DREWS, 1995).

A carência de fármacos adequados para muitas patologias, bem como a necessidade do aprimoramento dos já existentes, torna necessária a busca e o desenvolvimento de novas substâncias, para obtenção de protótipos com maior potencial terapêutico e com menor toxicidade (CECHINEL FILHO et al., 2003). Assim, a busca por novos fármacos mais eficazes e seguros é promissora (OLIVEIRA; NUNES, 2005). Uma estratégia amplamente empregada pela indústria farmacêutica é o método de modificação estrutural de moléculas já conhecidas, através da Química Medicinal (BARREIRO; FRAGA, 2005; BLASS, 2015).

Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a Química Medicinal é responsável pela descoberta, identificação, invenção e preparação de protótipos. Além disso, abrange conhecimentos da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de um novo fármaco, e estabelece a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica. Para isso, utiliza os conhecimentos da biologia, farmácia e medicina, a fim de obter fármacos mais eficientes (LIMA, 2007). Assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os métodos de obtenção de novos fármacos, sob a óptica da Química Medicinal.

2 MÉTODO

O presente trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica, a mesma foi direcionada a publicações relacionadas à Química Medicinal, no período de 1985 a 2015. O levantamento bibliográfico foi realizado através de artigos científicos encontrados nos sistemas de banco de dados como: *Science Direct*, *Scielo*, *PubMed*, *Medline*, *Lilacs* e consulta em livros e revistas especializadas, teses, monografias, entre outros.

As palavras-chave são: gênese de fármacos, latenciação de fármacos, modificação molecular e relação estrutura *versus* atividade farmacológica, bem como seus respectivos vocábulos em inglês e espanhol. O material bibliográfico selecionado teve como critérios de inclusão os títulos e resumos identificados ao tema. Foram selecionados 29 manuscritos, os quais apresentaram informações relevantes para elaboração do presente estudo.

A bibliografia foi analisada, selecionada e os assuntos separados em tópicos. As informações foram descritas e registradas em arquivos *Microsoft Office Word 2007*. Artigos não pertinentes ao assunto, que não registraram informações peculiares e pontuais, foram excluídos.

3 GÊNESE DE FÁRMACOS E A QUÍMICA MEDICINAL

A descoberta de um novo fármaco e sua consequente introdução na terapêutica está associada a métodos como: extração de fontes naturais, acaso, triagem empírica, modificação molecular de um fármaco já conhecido e o planejamento racional, que juntamente com a otimização e o desenvolvimento do protótipo, compreendem as etapas de um projeto da Química Medicinal (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; BARREIRO, 2009).

É sabido que desde a antiguidade, a humanidade utiliza plantas e órgãos de animais com o principal objetivo de obter o alívio e a cura das doenças. A grande utilização desses produtos acarretou no isolamento e identificação dos princípios ativos presentes nesses extratos, tendo hoje uma variedade de medicamentos, cujos princípios ativos são extraídos de fontes naturais. A citar os alcaloides, os antibióticos, os hormônios e as vitaminas como principais exemplos. Cerca de 25 % dos fármacos disponíveis no mercado farmacêutico tem origem natural (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; BARREIRO; VIEGAS JR; BOLZANI, 2006).

Um clássico exemplo de descoberta ao acaso ocorreu em 1928, quando Fleming descobriu acidentalmente, a atividade antibacteriana da penicilina. Este pesquisador observou que em sua cultura de *Staphylococcus aureus* houve um crescimento indevido de fungos, os quais causavam a morte das bactérias que estavam ao seu redor (OLIVEIRA et al., 2009).

A triagem empírica tem sido favorecida pelo avanço da Biologia Molecular, a qual possibilita que novos alvos terapêuticos sejam identificados, juntando a isso a automação dos ensaios biológicos, permitindo que diversas substâncias tenham sua atividade testada frente a esses novos alvos identificados (CORRÊA; DIAS, 2001).

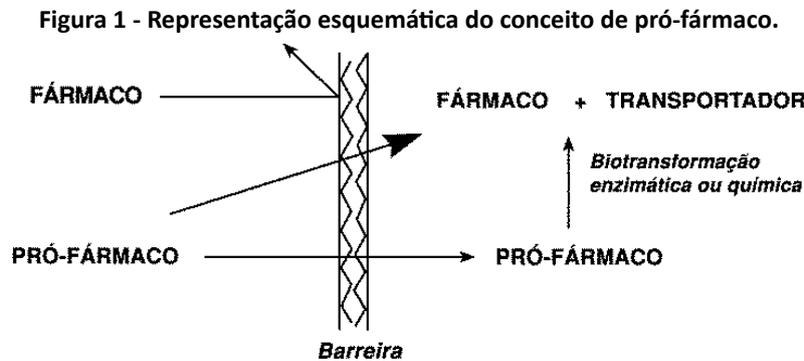
Até os anos 60, acreditava-se que somente as características intrínsecas do fármaco eram importantes para a produção de um novo medicamento, e que somente essas características influenciariam na farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco. Sabe-se que além dessas características é importante todo conhecimento físico e físico-químico da molécula para garantir eficácia e segurança do novo medicamento (NUCCI et al., 2005).

Assim, a busca cada vez maior por fármacos com melhores características físico-químicas, organolépticas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas, torna o uso dos processos de modificação molecular uma boa alternativa para aperfeiçoar as propriedades do fármaco matriz. Isto faz com que os processos de modificação molecular e o planejamento racional tornem-se promissores. Dentre estes, o processo de latenciação permite melhorar características de inespecificidade pelo alvo terapêutico, biodisponibilidade, instabilidade e toxicidade dos fármacos (CHUNG; BLAU; MENEGON, 2006).

4 O PROCESSO DE LATENCIAÇÃO DE FÁRMACOS

Entre os processos de modificação molecular, o de latenciação merece destaque, por ser bastante utilizado como instrumento do planejamento racional. Através dele, obtém-se um pró-fármaco, forma inativa do fármaco, que *in vivo* sofre reações de biotransformação enzimática ou química promovendo

a liberação do princípio ativo no local da ação ou próximo dele ocorrendo, desta forma, o efeito farmacológico (CHUNG; FERREIRA, 1999; CHUNG; BLAU; MENEGON, 2006; BLASS, 2015). A Figura 1 exemplifica esquematicamente o conceito de pró-fármaco.



Fonte: (CHUNG; FERREIRA, 1999)

Diversas características indesejadas como problemas farmacocinéticos, elevada toxicidade, baixa estabilidade, características organolépticas inconvenientes e formulação de difícil preparo do fármaco matriz podem ser solucionadas com o uso da modificação molecular pelo processo de latência (CHUNG; FERREIRA, 1999; CHOI; JO, 2004).

Em 1984, Wermuth classificou os pró-fármacos em: pró-fármacos clássicos, bioprecursores, mistos e fármacos dirigidos. Sendo as duas últimas categorias diferenciadas principalmente pela maneira de transporte (CHUNG et al., 2005).

Os pró-fármacos clássicos são inativos farmacologicamente, porém após sofrerem uma bioativação enzimática ou química *in vivo*, ocorrerá liberação de sua forma ativa original. Quanto os pró-fármacos bioprecursores, além da recuperação da molécula farmacologicamente ativa, após a bioativação, os seus produtos de degradação também apresentarão atividade biológica. Em relação aos pró-fármacos mistos, estes apresentam características de pró-fármacos clássicos e bioprecursores, concomitantemente. Os fármacos dirigidos apresentam acoplados em sua estrutura química uma macromolécula transportadora, como imunoglobulinas e/ou peptídeos que direcionam o fármaco ao sítio específico de ação pela afinidade química ou biológica. Com isso há menor possibilidade de uma ação indesejada em outros locais que não o de ação (CHUNG et al., 2005; SINGH; SHARMA, 1994).

5 MODIFICAÇÃO MOLECULAR DE FÁRMACOS

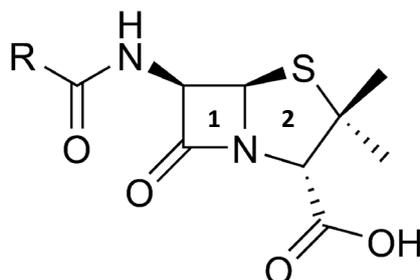
Dentre os métodos da Química Medicinal utilizados para a gênese de novos fármacos, os processos de modificação molecular são largamente utilizados pela indústria farmacêutica. Esses processos partem de uma substância definida como protótipo e, a partir dela, fazem-se modificações estruturais simples ou especiais, com o objetivo de identificar o grupamento farmacofórico. A partir desta identificação, sintetiza-se uma molécula com características farmacocinéticas mais adequadas do que o protótipo, com maior atividade ou menor toxicidade, apresentando, portanto maior interesse

terapêutico (CHUNG; FERREIRA, 1999; MONTANARI; BOLZANI, 2001; TAVARES, 2004; BARREIRO, 2009).

O perfil terapêutico de um fármaco é influenciado por sua estrutura química, existindo uma relação entre a estrutura química e a atividade biológica desempenhada por este fármaco (CECHINEL FILHO; BRESOLIN, 2010). Essa relação pode ser determinada por *quantitative structure-activity relationship* (QSAR – relação estrutura atividade quantitativa) ou qualitativamente, por relação entre estrutura química e atividade biológica (REA). Os objetivos desses estudos são o planejamento de análogos com melhores perfis terapêuticos e mais apropriados às necessidades atuais, através da identificação de valores ótimos das propriedades físico-químicas (TAVARES, 2004; BLASS, 2015).

Em relação à nomenclatura, o termo “grupamento farmacofórico” descreve qual grupo químico presente na molécula é essencial para atividade farmacológica do fármaco, pois nesta porção é possível realizar interações específicas com o alvo terapêutico (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001). A Figura 2 ilustra um exemplo de grupamento farmacofórico das penicilinas, que compreende ao anel beta-lactâmico fundido ao anel tiazolidínico. O radical R é onde ocorrem as substituições químicas que permitem a obtenção dos diferentes tipos de penicilinas

Figura 2- Ilustração do grupamento farmacofórico das penicilinas.



1: anel beta-lactâmico

2: anel tiazolidínico

R: radical

Os análogos obtidos pelo processo da química medicinal devem manter o mesmo mecanismo de ação do protótipo, e toda modificação isostérica deve ser considerada, por ser bastante significativa. Além disso, nesse processo as atividades farmacológicas já estabelecidas não são de fácil realização, portanto, a conformação bioativa da molécula deve ser conhecida para que possam ser realizadas alterações conformacionais durante a modelagem molecular (MONTANARI; BOLZANI, 2001; BLASS, 2015).

Após anos de investigações de REA, foi possível definir algumas generalidades de mudanças estruturais que são específicas para alguns efeitos farmacológicos, como tamanho e formato de cadeia carbônica, natureza, grau de substituição e estereoquímica do protótipo. Assim, junto com os processos de modificação molecular, as técnicas de REA são importantes para o descobrimento de novos fármacos (THOMAS, 2003).

Com a química computacional e o acesso a bancos de dados em rede, tem-se importantes ferramentas para o planejamento de fármacos, conseguindo-se uma rápida análise da atividade

biológica em relação às propriedades físico-químicas de uma série de substâncias de interesse. Também, a modelagem molecular permite desenvolver novos fármacos a partir da análise tridimensional através de dados teóricos de estrutura-atividade (CARVALHO et al., 2003).

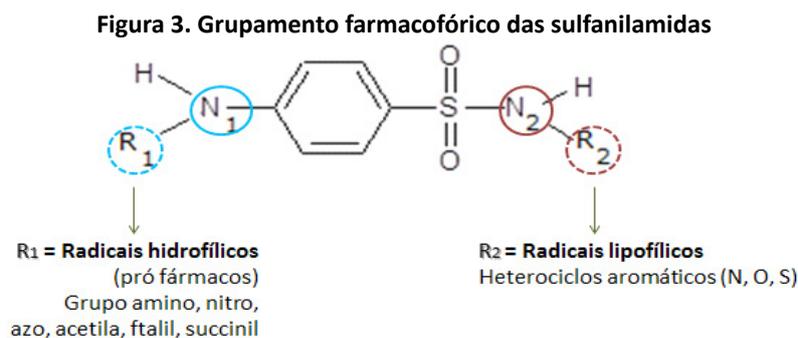
6 MODELAGEM MOLECULAR (MM)

Segundo a IUPAC, a modelagem molecular é a investigação da estrutura e propriedades da molécula através da química computacional e técnicas de visualização gráfica, que tem como objetivo fornecer uma perspectiva tridimensional dos fármacos (SANT'ANNA, 2002).

Através da MM é possível obter as relações de QSAR e relacionar, entre diversos congêneres estruturais, atividades biológicas como afinidade pelo sítio de ligação e constantes de velocidade e inibição. Os estudos de REA possibilitam relacionar características estruturais como lipofilicidade, polarizabilidade, propriedades estereais ou eletrônicas (CECHINEL FILHO; BRESOLIN, 2010). Além disso, com o planejamento racional pode-se elaborar a estrutura de uma molécula de acordo com o alvo terapêutico, desde que este seja estabelecido previamente (BARREIRO; FRAGA, 2008).

7 RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE (REA)

A ação farmacológica de um fármaco é dada através de sua ligação em um receptor específico ou em uma enzima. Compostos estruturalmente semelhantes podem apresentar ações farmacológicas e grau de toxicidade, iguais ou diferentes. Essas diferenças são determinadas por REA, que identificam no protótipo o grupamento farmacofórico, o qual é essencial e responsável pela a atividade farmacológica. Quanto às ramificações, estas conferem características farmacocinéticas (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Ou seja, alterações físico-químicas nas ramificações podem aumentar, ou diminuir, a lipossolubilidade do fármaco, bem como sua potência e com isso, alterar as características farmacocinéticas. Modificações no grupamento farmacofórico, como adição, ou deleção, de um elemento ou grupamento químico, implicam na mudança da ação farmacológica, e conseqüentemente, do alvo terapêutico (Figura 3). Assim, é possível obter fármacos de diversas classes terapêuticas a partir de um mesmo composto protótipo (AVEDAÑO, 2001).



Os estudos de REA podem ser divididos em três grandes classificações: 1) Alteração da dimensão e conformação da cadeia carbônica; 2) natureza e grau de substituição; 3) estereoquímica do protótipo (THOMAS, 2003).

7.1 ALTERAÇÃO DA DIMENSÃO E CONFORMAÇÃO DA CADEIA CARBÔNICA

As características de dimensão e conformação da cadeia carbônica do protótipo podem ser alteradas de diferentes formas, pela introdução ou retirada de alguns grupamentos, ou ligações duplas (CECHINEL FILHO; BRESOLIN, 2010).

A introdução de grupamentos metileno na cadeia carbônica de um protótipo originará um análogo com maior dimensão e lipossolubilidade. Com isso, acredita-se que devido ao aumento da lipofilia o análogo obtido possa apresentar um aumento na atividade farmacológica por penetrar melhor nas membranas e, por outro lado, apresentar uma atividade diminuída pelo composto ser menos hidrossolúvel e ter sua distribuição prejudicada. Esse aumento ou diminuição de atividade dependerá de outras características do análogo. Considera-se ainda que a capacidade de formação de micelas pelo grupamento metileno seja um problema, por impedir a ligação adequada do análogo ao receptor (AVEDAÑO, 2001).

Em relação às ligações duplas, sabe-se que a retirada dessas ligações da estrutura confere maior flexibilidade à molécula, facilitando a ligação do análogo no receptor por garantir uma conformação mais adequada para o encaixe. Porém, caso a retirada aconteça em um local inadequado da estrutura, como no grupamento farmacofórico, por exemplo, pode haver diminuição ou perda da atividade farmacológica. Já a introdução de ligações duplas confere maior rigidez à estrutura e os análogos podem apresentar potências ou atividades farmacológicas diferentes (THOMAS, 2003). Geralmente grupamentos C=C introduzidos no protótipo originam análogos mais sensíveis à oxidação metabólica e com maior toxicidade (MC KINNEY et al., 2000).

A introdução de um anel na estrutura do protótipo seja ele alicíclico pequeno, aromático ou um sistema grande, originam um análogo com maior dimensão e não possuem resultados previsíveis sobre atividade farmacológica e potência que irão produzir. Anéis alicíclicos pequenos são geralmente bastante estáveis e podem ser introduzidos na molécula quando se deseja um análogo, por exemplo, com tamanho semelhante ao seu protótipo. Os anéis aromáticos conferem maior rigidez à molécula do análogo obtido, sendo que os heterocíclicos poderão influenciar na atividade farmacológica e potência. A introdução de um anel maior é importante quando se deseja impedimento estérico do grupo funcional da estrutura. Em relação à retirada de anéis da estrutura, os estudos se baseiam no grupamento farmacofórico e retiram-se aqueles anéis que não possuem atividade específica. Como exemplo tem-se os fármacos originados a partir da morfina, obtidos a partir da retirada de anéis da estrutura (AVEDAÑO, 2001; BARREIRO; FRAGA, 2008; LEMKE; WILLIAMS, 2008).

7.2 NATUREZA E GRAU DE SUBSTITUIÇÃO

A introdução de novos substituintes na estrutura do protótipo origina análogos com propriedades farmacocinéticas diferentes. Quando se insere grupamentos lipofílicos aumenta-se a capacidade da molécula penetrar nas membranas e ser carregada, podendo também alterar a conformação, que afetaria a ligação no alvo terapêutico. Com a inserção de compostos hidrofílicos ocorrem alterações nas características farmacocinéticas, como o tempo de meia vida, que nesse caso será diminuído pelo fato da molécula ser mais facilmente eliminada pela via renal. Cada substituinte irá conferir para a estrutura uma determinada característica, podendo alterar tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica da estrutura em estudo (THOMAS, 2003).

A inserção de grupos metila na estrutura do protótipo irá conferir ao análogo formado, maior facilidade de absorção e maior facilidade de ligação às proteínas plasmáticas, por tornar a molécula mais lipofílica. A introdução desses grupamentos altera a biotransformação, aumentando ou diminuindo, a taxa de metabolização. O aumento no metabolismo se dá pela oxidação da metila ou demetilação, e a redução acontece pelo fato da metila mascarar um composto metabolicamente ativo (AVEDAÑO, 2001).

A introdução de halogênios na molécula do protótipo geralmente tem como objetivo a formação de um análogo com melhores características de absorção em membranas lipídicas, por tornar a estrutura mais lipofílica e menos hidrossolúvel (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Quando há a inserção de grupamento hidróxi na estrutura do protótipo, o análogo originado a partir dessa modificação estrutural será mais hidrossolúvel, além de gerar um novo centro com possibilidade de formação de pontes de hidrogênio (THOMAS, 2003).

A introdução de grupamentos tióis, sulfetos e outros grupamentos com enxofre geralmente promove a rápida metabolização. Porém, quando se deseja uma melhora na quelação de metais, os tióis são os mais empregados (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Quando é realizada a introdução de aminas, ácidos carboxílicos e grupamentos sulfônicos na estrutura de um protótipo, o análogo originado será mais hidrossolúvel e, portanto, terá menor capacidade de transporte em membranas lipídicas. Além disso, as aminas são empregadas quando se deseja que o análogo forme um sal *in vivo* (CECHINEL FILHO; BRESOLIN, 2010).

7.3 ALTERAÇÕES BIOISOSTÉRICAS E ESTEREOQUÍMICAS

A substituição de um grupamento já existente na estrutura do protótipo pelo seu isómero, ou seja, por um grupamento com características químicas e/ou físicas semelhantes, possibilita a formação de um análogo com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes, sendo que geralmente análogos obtidos por essas substituições obtêm atividade farmacológica semelhante ao protótipo. Com isso, a substituição isostérica frequentemente originará análogos da mesma classe terapêutica do protótipo, sendo pouco viável quando se deseja obter classes terapêuticas diferentes (AVEDAÑO, 2001; BARREIRO, 2009).

Sobre a disposição espacial dos constituintes na molécula, a presença de dois enantiômeros pode fazer com que um fármaco antagonize a ação de seu estereoisômero, ou um dos enantiômeros possa apresentar uma atividade farmacológica principal e o segundo ser responsável por uma ação secundária, como também os dois apresentarem a mesma atividade farmacológica e somente um deles apresentar toxicidade. Sabe-se que fármacos racêmicos são aqueles obtidos a partir da mistura de dois enantiômeros, e que estes possuem características biológicas inferiores quando comparados aos enantiômeros puros. (LIMA, 1997).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente trabalho, foi possível observar que os processos de modificação molecular bem como de modelagem molecular, são bastante empregados e bastante efetivos na busca e desenvolvimento de novos protótipos.

Verificou-se também que o processo de latenciação, uma das etapas do método de modificação molecular, é bastante útil nessas buscas. Ele possibilita a obtenção de pró-fármacos, os quais possuem diferentes classificações dada a sua maneira de transporte, sendo assim, uma boa alternativa para otimizar fármacos que possuam características indesejadas.

Os processos de modelagem molecular, a citar principalmente os estudos de relação estrutura-atividade (REA), são bastante efetivos quando se deseja melhorar as características estruturais, e assim desenvolver protótipos com propriedades farmacológicas mais adequadas. Essas alterações estruturais podem ser realizadas tanto no grupamento farmacofórico, fundamental para a atividade farmacológica, originando assim fármacos de classes terapêuticas diferentes do protótipo, como também nos radicais (substituições), que permitirá a obtenção de fármacos da mesma classe terapêutica do protótipo, porém, com diferentes características farmacocinéticas.

REFERÊNCIAS

AVEDAÑO, C.L. **Introducción a la química farmacêutica**, 2 ed. Madri: Mc Graw-Hill, 2001.

BARREIRO, E.J. A química medicinal e o paradigma do composto protótipo. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 26-34, 2009.

_____; VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V.S. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

_____; FRAGA, C.A.M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: Proposta de criação do programa nacional de fármacos (PRONFAR). **Química Nova**, v. 28, supl. s56 s63, 2005.

_____. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**, 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BLASS, B.E. **Basic principles of drug discovery and development**. Philadelphia: Academic Press, 2015.

CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

CECHINEL FILHO, V.; BRESOLIN, T.M.B. **Fármacos e medicamentos: uma abordagem multidisciplinar**, São Paulo: Santos, 2010.

_____ et al. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.

CHOI, J.S.; JO, B.W. Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of pegylated paclitaxel prodrug for oral delivery in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 6, p. 221-227, 2004.

CHUNG, M.C.; FERREIRA, E.I. O processo de latenciação no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v.22, n.1, p.75-84, 1999.

_____; BLAU, L.; MENEGON, R.F. Pró-fármaco ativado por enzima, uma estratégia promissora na quimioterapia. **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1307-1317, 2006.

_____ et al. Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos. **Química Nova**, v. 41, n. 2, p. 155-179, 2005.

CORRÊA, A.G.; DIAS, R.L.A. Aplicação da química combinatória no desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**, v. 24, n. 2, p. 236-242, 2001.

DREWS, J. Intent and coincidence in pharmaceutical discovery: the impact of biotechnology. **Progress and Drug Research**, v. 45, n. 8, p. 934-939, 1995.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1988.

LEMKE, T.L., WILLIAMS, D.A. **Foye's principles of medicinal chemistry**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.

LIMA, L.M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

_____; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 683-688, 2001.

LIMA, V.L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.

MC KINNEY, J.D. et al. The practice of structure activity relationships (SAR) in toxicology. **Toxicological Science**, v. 56, n. 1, p. 8-17, 2000.

MONTANARI, C.A.; BOLZANI, V.S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, v.24, n.1, p.105-111, 2001.

NUCCI, G. et al. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 28, suppl., 107-111, 2005.

OLIVEIRA, J.H.H.L. et al. Ácido clavulânico e cefamicina c: uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação. **Química Nova**, v. 32, n.8, p.2142-2150, 2009.

OLIVEIRA, K.N.; NUNES, R.J. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de sulfonamidas e sulfonilidrazonas**. (2005).120f.Tese (Mestrado em Química) – Faculdade de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2005.

SANT'ANNA, C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento racional de fármacos (recomendação da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v.25, n.3, p.505-512, 2002.

SINGH, G.; SHARMA, P.D. Mutual prodrugs – a recent trend in prodrug design. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**, v.56, n.3, p.69-79, 1994.

TAVARES, L.C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v.27, n.4, p.631-639, 2004.

THOMAS, G. **Química Medicinal**: uma introdução. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.