



**SEMI-SÍNTESE: UMA SOLUÇÃO PARA PROBLEMAS FARMACOLÓGICOS DE PRODUTOS NATURAIS**

**Marcella Herbstrith de Oliveira<sup>1</sup>, Adrine Maria Innocente<sup>1</sup>, Andrea Garcia PEREIRA<sup>1</sup>, Daiane de Oliveira Dias<sup>1</sup>, Elder Gonçalves de Oliveira<sup>1</sup>, Fabiano Barreto<sup>1</sup>, Fernando Araújo de Freitas<sup>1</sup>, Gabriela de Carvalho Meirelles<sup>1</sup>, Gloria Narjara Santos da Silva<sup>1</sup>, Jaison Carlosso Machado<sup>1</sup>, Juliana Bidone<sup>1</sup>, Juliana Maria de Mello Andrade<sup>1</sup>, Liege Schwingel<sup>1</sup>, Liz Giardi Müller<sup>1</sup>, Paula Santos Pinto<sup>1</sup>, Raquel Martini Bernardi<sup>1</sup>, Samuel Kaiser<sup>1</sup>, Tiago Tasso de Souza<sup>1</sup>, Simone Cristina Baggio Gnoatto<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Discente do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Professora da disciplina de Química Farmacêutica, UFRGS. Departamento de Produção de Matéria-prima. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, sala 708, CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência: simone.gnoatto@ufrgs.br

***Recebido em 24/10/2011, Aceito em 23/02/2012.***

ABSTRACT: Natural products are the most important source of antitumor and anti-infective agents, at the same time, they can have problems related to their physicochemical parameters resulting in poor pharmacokinetic. Semi-synthesis promotes structural changes which can improve activity and pharmacokinetic properties and decreases toxicity. The aim of this review is demonstrate the importance of semi-synthesis to obtain new drugs as antineoplastics (ixabepilone, temsirolimus, everolimus, vinflunine and trabectine), antimicrobials (telavancin, oritavancin,

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

tigeciclina, dalbavancin and telitromicine) and antifungals (anidulafungine and micafungine).

KEY WORDS: Natural products, semi-synthesis, new drugs.

## INTRODUÇÃO

A obtenção de um medicamento é um processo longo, complexo, caro e arriscado, no qual o planejamento ou descoberta inicial são etapas cruciais. As fontes para a obtenção de fármacos são variadas e neste contexto destacam-se os produtos naturais. Aproximadamente 35% dos fármacos disponíveis são de origem natural e destes 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semi-sintéticos. Os produtos naturais são a fonte mais importante de agentes anti-infecciosos e antitumorais. Mais de 60% dos candidatos a fármacos destas classes terapêuticas são de origem natural. No ano 2000, 57% dos fármacos antineoplásicos em testes clínicos eram produtos naturais ou fármacos semi-sintéticos.<sup>1</sup>

A semi-síntese surgiu como uma ferramenta para promover modificações estruturais a fim de modular as propriedades biológicas destes produtos puramente naturais. O fármaco mais famoso da história, o ácido acetilsalicílico, foi também o marco inicial do desenvolvimento da semi-síntese. O ácido acetilsalicílico é um exemplo do emprego de semi-

síntese para solucionar problemas de toxicidade. Frequentemente, produtos naturais apresentam problemas relacionados às suas características físico-químicas implicando em parâmetros farmacocinéticos deficientes. Um exemplo clássico é a camptotecina. A baixa solubilidade em água e a dificuldade na obtenção de sal estável da molécula inviabilizam o uso na forma injetável. A solução surgiu com o desenvolvimento dos derivados semi-sintéticos irinotecan e topotecan.<sup>2</sup> Em alguns casos a obtenção de grandes quantidades de um produto de origem natural inviabiliza o seu uso com fármaco, quer seja pelo custo ou pela escassez de fontes renováveis, como aconteceu com o taxol. A brilhante alternativa encontrada foi a obtenção desse antitumoral semi-sinteticamente a partir de um molécula também natural desprovida de atividade, mas de fácil obtenção, a 10-desacetil-bacatin III.<sup>3</sup>

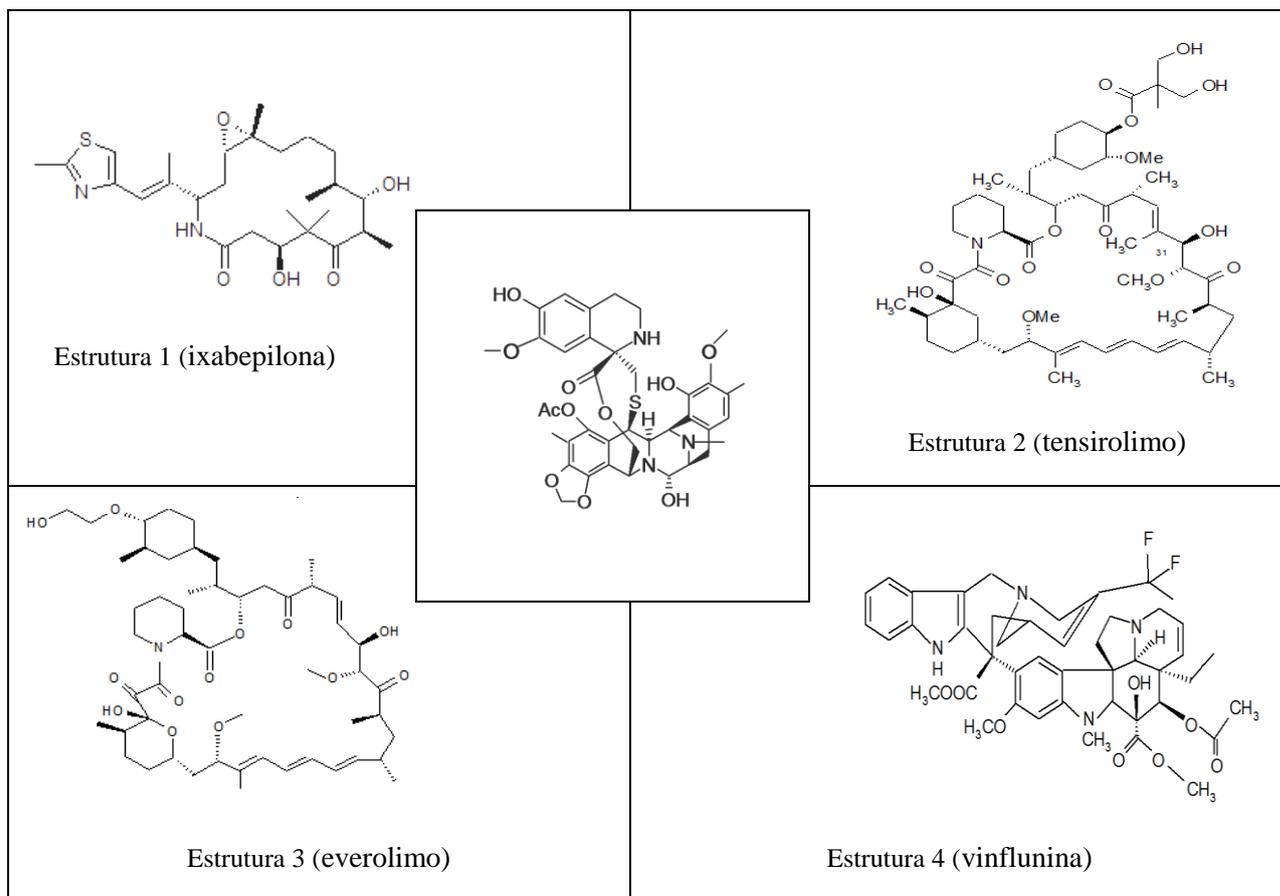
Este trabalho foi construído com o objetivo de demonstrar a importância da semi-síntese para a obtenção de novos medicamentos. A seguir serão apresentados fármacos semi-sintéticos modernos de classes

terapêuticas nas quais a semi-síntese apresenta especial importância.

## ANTINEOPLÁSICOS

Novos fármacos semi-sintéticos para o tratamento do câncer vêm sendo amplamente estudados a fim de serem obtidas terapias alternativas contra essa doença de alta prevalência mundial. A ixabepilona (estrutura 1, figura 1), assim como o tensirolimo (estrutura 2, figura 1) e o everolimo (estrutura 3, figura 1) são derivados semi-sintéticos que foram

desenvolvidos para resolver problemas farmacocinéticos dos seus precursores naturais ativos.<sup>4,5,6</sup> Já a vinflunina (estrutura 4, figura 1) foi semi-sintetizada com a intenção de aumentar o espectro de atividade em relação ao seu precursor e a trabectina (estrutura 5, figura 1) foi desenvolvida para contornar os baixos rendimentos na extração da matéria-prima.<sup>7</sup> Assim, modificações estruturais nas moléculas originais resultaram em fármacos mais eficazes para o tratamento desta doença.



**Figura 1:** Estruturas químicas dos antineoplásicos

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

### *Ixabepilona*

A ixabepilona (DCB nº 9614) foi sintetizada na tentativa de se contornar problemas farmacocinéticos apresentados pela epotilona B (figura 1S, material suplementar).<sup>4</sup> Alguns estudos preliminares *in vivo* envolvendo as epotilonas A e B demonstraram uma rápida inativação destas na circulação.<sup>4, 8</sup> Isso ocorre devido à hidrólise da lactona do anel macrocíclico mediada por esterases levando ao rompimento do anel com consequente inativação o que se reflete no baixo tempo de meia vida desses compostos ( $T_{1/2} \approx 40$  min).<sup>4, 8</sup> Uma das estratégias avaliadas foi a substituição da lactona do anel por uma lactama o que limitou a ação das esterases aumentando o tempo de meia-vida destes derivados sem, no entanto, alterar significativamente a atividade citotóxica nem sua relação estrutura- atividade.<sup>4</sup>

As epotilonas A e B foram isoladas a partir de culturas de *Sorangium cellulosum*, uma mixobactéria coletada das margens do Rio Zambesi na África do Sul.<sup>8</sup> Inicialmente apresentaram atividade antifúngica estreita contra *Mucor hiemalis* e potencial aplicação como agrotóxico.<sup>8,10</sup> Contudo, posteriormente as epotilonas demonstraram atividade antitumoral promissora semelhante aos taxanos,

entretanto mais tóxicas a células tumorais multirresistentes.<sup>11</sup> As epotilonas atuam como inibidores da divisão celular, alterando a dinâmica de polimerização e despolimerização dos microtúbulos promovendo a estabilização dos mesmos em seu estado polimerizado.<sup>11-13</sup> O fármaco age através da ligação à subunidade  $\beta$  na fase de nucleação que leva ao bloqueio da divisão celular na fase G2 da mitose seguida de apoptose, mecanismo este muito semelhante ao dos taxanos.<sup>11-13</sup> Contudo, as epotilonas apresentam uma interação diferenciada com a subunidade  $\beta$  se comparadas aos taxanos, o que pode estar relacionada à sensibilidade diferenciada das células tumorais resistentes aos taxanos, as epotilonas.<sup>14,15</sup>

Em estudo pré-clínico, a ixabepilona apresentou as melhores características em virtude de sua elevada estabilidade metabólica, baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas e menor suscetibilidade a multirresistência dentre todos os análogos das epotilonas avaliados.<sup>16</sup> Em estudos de Fase I a Ixabepilona demonstrou adequadas propriedades farmacocinéticas e tolerabilidade que propiciaram sua passagem para estudos de Fase II e, subsequentemente, de Fase III, que culminaram com a aprovação do

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

composto pelo FDA para comercialização.<sup>16-23</sup>

O medicamento é comercializado pela empresa Bristol-Myers Squibb com o nome comercial Ixempra™, aprovado em outubro de 2007 pelo FDA como alternativa para o tratamento de câncer de mama metastático.<sup>9</sup> O medicamento é utilizado em associação com a capecitabina nos casos de resistência a antraciclinas e taxanos ou em monoterapia em tumores resistentes a capecitabina, antraciclinas e taxanos.<sup>9</sup>

Basicamente foram propostas duas possibilidades distintas para a obtenção da Ixabepilona a partir da epotilona B, sendo a primeira composta de três etapas paralelas e a segunda de três etapas seqüenciais (*one-pot*). Os rendimentos da síntese em três etapas paralelas foram considerados aceitáveis ficando em média acima de 50%, já para a rota *one pot* ficaram entre 20- 25%. No entanto, o pequeno tempo necessário para a obtenção do produto associado a um único processo de purificação final fez com que este método seja preterido em relação ao que envolve três etapas segregadas.<sup>4</sup>

#### *Trabectedina*

Trabectedina (DCB n° 9648), que também é comercializada como

Yondélis®, é produzida pela PharmaMar e possui uma grande importância no tratamento de sarcoma de tecidos moles (STM) avançados. Isso se deve ao mecanismo de ação único deste composto e ainda hoje pouco estudado.<sup>27</sup> Ele age em diferentes etapas do ciclo celular, a molécula liga-se covalentemente na cadeia menor do DNA provocando o dobramento da fita, em adição à subunidade C da molécula liga-se a proteína XPG bloqueando o sistema de reparação do DNA, provocando assim a morte celular.<sup>24</sup>

Yondélis®, que foi aprovado para comercialização na União Européia e pela ANVISA, foi o último medicamento a entrar na lista dos antitumorais contra STM após a doxorubicina em 1970 e a isofosfamida na década de 1980.<sup>25</sup> Assim, o medicamento veio a contribuir de forma significativa na terapia que acomete mais de duas mil pessoas por ano no Reino Unido sendo que cerca de quinhentos casos são a forma avançada da doença.<sup>25</sup>

As Ecteinascidinas possuem atividade antitumoral e alta toxicidade, sendo que estas características foram descobertas no final da década de 1960.<sup>26</sup> No entanto, apenas em 1990 um grupo de pesquisadores da Universidade do Illinois isolou uma série de

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

compostos, entre eles a trabectedina (ET-743) que demonstrou possuir uma maior citotoxicidade e abundância entre os organismos marinhos.<sup>26</sup>

Trabectedina é um alcalóide tetrahidroisoquinilínico, do grupo das Ecteinascidinas, isolado inicialmente de um tunicado marinho, *Ecteinascidia turbinata*, encontrado no mar do Caribe. No entanto, o isolamento de compostos marinhos possui baixos rendimentos e exige técnicas complexas de extração e purificação além de, possuir ampla variabilidade sazonal. Por esta razão, Corey e colaboradores, em 1996, desenvolveram a síntese completa da Trabectina, porém o emprego industrial mostrou-se impossível devido aos baixos rendimentos.<sup>27</sup> Em 2000, Cuevas e colaboradores descreveram a semi-síntese do fármaco (figura 2S, material suplementar) a partir da Cianosafracina B, devido à semelhança estrutural entre os compostos. Apesar dos 18 passos envolvidos na rota semi-sintética os rendimentos foram considerados bons. A cianosafracina B pode ser obtida, em larga escala, pela otimização da fermentação da bactéria *Pseudomonas fluorescens*.<sup>28</sup>

### *Tensirolimo*

O tensirolimo (DCB nº 9616), cujo medicamento é comercialmente conhecido como Torisel®, é um fármaco macrolídeo aprovado pela ANVISA como antitumoral.<sup>29</sup> Ele age inibindo seletivamente a mTOR (*mammalian target of rapamycin*), proteína que controla a translação de fatores que regulam a divisão celular e a angiogênese. O precursor do tensirolimo é a rapamicina, um macrolídeo isolado da bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, encontrada no solo da ilha de Páscoa em 1975. Esse composto foi testado inicialmente para atividade antimicrobiana, mas sua utilização é limitada devido à potente atividade imunossupressora.<sup>29</sup> A rapamicina apresenta também atividade antitumoral, entretanto, a baixa solubilidade e os problemas de estabilidade dessa molécula dificultam sua utilização para este fim. Desta forma, foram sintetizados muitos derivados da rapamicina com o objetivo de melhorar suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dentre os quais o tensirolimo<sup>5, 29</sup>

Assim como a rapamicina, o tensirolimo forma complexos com a proteína intracelular FKBP-12.<sup>25, 29</sup> Este complexo, por sua vez, liga-se à mTOR, inibindo uma série de

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

processos celulares, tais como a divisão celular (G1-S), o crescimento celular e a angiogênese, sendo utilizado no tratamento de carcinomas celulares renais.<sup>5, 30</sup>

O tensirolimo é um derivado éster 42-[3-hidróxi-2(hidróximetil)-2-metilpropanoato da rapamicina. A primeira semi-síntese proposta para o tensirolimo consistiu de cinco etapas (figura 3S, material suplementar).<sup>31</sup> Outras reações propostas para a semi-síntese do tensirolimo utilizam lipases com bons rendimentos (superiores a 90%).<sup>32</sup>

#### *Everolimo*

O everolimo (DCB nº 3767) é outro derivado semi-sintético de rapamicina que foi desenvolvido com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade do fármaco de origem e de reduzir a extensiva distribuição nos tecidos.<sup>6</sup> O mecanismo de ação do everolimo parece ser o mesmo do tensirolimo, ou seja, ele age se ligando à proteína mTOR.<sup>33-38</sup> Além disso, a ação complementar entre everolimo e inibidores de calcineurina forma a base para a interação sinérgica entre os compostos, que foi demonstrada em modelos de proliferação de linfócitos, refletindo na diminuição dos níveis de rejeição aguda também em casos clínicos observados.<sup>6, 39</sup>

Estudos realizados demonstraram que o fármaco apresenta tempo de meia-vida cerca de duas vezes menor quando comparado ao precursor, sendo este fato atribuído à maior hidrofiliabilidade do composto em questão.<sup>40</sup> Além disso, verificou-se um aumento na biodisponibilidade com uma significativa redução no tempo necessário para se atingir a concentração plasmática máxima quando comparada à observada para a rapamicina.<sup>40</sup>

Este medicamento possui estudos acerca da segurança e eficácia de seu uso, tendo seus usos preconizados na prevenção da rejeição de órgãos transplantados, bem como no tratamento de câncer renal em estágio avançado ou metastático, indicações alicerçadas em estudos pré-clínicos e clínicos.<sup>41-47</sup>

O fármaco é comercializado pela Novartis, sob o nome de Afinitor® e seu uso foi aprovado pelo FDA em março de 2009.<sup>48</sup> No Brasil, o produto obteve autorização de uso junto a ANVISA em setembro de 2009, para o tratamento de carcinoma renal quando o tratamento de primeira escolha não for eficaz.<sup>49</sup> Na Europa, o fármaco é distribuído e comercializado pela mesma empresa farmacêutica sob o nome de Certican™ sendo utilizado no tratamento profilático contra rejeição

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

de órgãos transplantados desde 2003.

50

Este fármaco foi obtido por semi-síntese, na qual ocorre a inserção de grupamento hidróxietila na molécula da rapamicina, em uma reação de duas etapas (figura 4S, material suplementar).<sup>51</sup> As alterações moleculares na rapamicina foram feitas objetivando a obtenção uma molécula com maior hidrofiliabilidade com consequente melhora no perfil farmacocinético.<sup>6</sup>

#### *Vinflunina*

Os alcalóides da *Vinca* são um grupo de moléculas antineoplásicas, isoladas de *Catharantus roseus* (L.) G. Don, composto por vinblastina, vincristina, e o derivado semi-sintético vinorelbina, amplamente empregados no tratamento de diversos tipos de câncer. (53,Blasko, 54,Donehower)<sup>52,53</sup>

A vinflunina (DCB nº 9813) é o primeiro antineoplásico semi-sintético fluoretado obtido a partir da também semi-sintética vinorelbina, derivado obtido por modificações estruturais dos conhecidos alcalóides da *Vinca*. (52, Jacquesy,2000)<sup>54</sup> A introdução de dois átomos de flúor na molécula (figura 5S, material suplementar) visou aumentar o espectro de atividade da vinflunina em relação aos outros alcalóides. (7,Kruczynski,

2001)<sup>7</sup> Curiosamente, seu homólogo não fluoretado é privado de atividade antineoplásica em modelos experimentais, destacando a contribuição essencial dos átomos de flúor para a atividade antitumoral. (52, Jacquesy)<sup>54</sup>

Assim como os outros alcalóides da *Vinca*, os efeitos citotóxicos da vinflunina são atribuídos à ligação da molécula a um sítio de ligação específico na tubulina, suprimindo a dinâmica dos microtúbulos e impedindo a formação do fuso durante a mitose. Porém, diferentemente da vinblastina, que atua inibindo o encurtamento dos microtúbulos, a vinflunina suprime o crescimento e extensão dos mesmos. (55,Ngan,2000, 56,Ngan,2001, 57,Kruczynski, 1998)<sup>55-57</sup> Assim, a transição da metáfase à anáfase é bloqueada, levando à morte celular por apoptose. (58,Kruczynski, 2002)

58

De acordo com Bennouna e colaboradores (2008), é possível sugerir que a vinflunina, no futuro, venha a substituir a vinorelbina como antineoplásico. Além de ser mais eficaz, a vinflunina apresenta um maior espectro de ação como antineoplásico, além de causar menos efeitos adversos. Essa hipótese é confirmada mediante resultados obtidos em pacientes acometidos com

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

câncer de pulmão e mama. (65, Bennouna, 2008) <sup>59</sup>

Em 2009, o Comitê dos Medicamentos para uso humano da Agência Europeia de Medicamentos aprovou a introdução da vinflunina (Javlor®, Pierre Fabre Medicament Laboratories) no mercado da União Europeia para o tratamento de carcinoma avançado ou metastático de células de transição do urotélio. <sup>50</sup> Aprovada também pela ANVISA, a vinflunina encontra-se, ainda, em estudos de fase II para o tratamento de câncer de mama e pulmão. (63, Campone, 64, Bennouna, 2006) <sup>60, 61</sup>

A obtenção da vinflunina a partir da vinorelbina é realizada em meio superácido, onde clorometanos são precursores de supereletrófilos. (59, Olah) <sup>62</sup> Na presença do sistema HF/SbF<sub>5</sub> e CCl<sub>4</sub>, a vinorelbina é mono ou poliprotonada, gerando derivados fluoretados após troca de halogênios. (60, Debarge) <sup>63</sup> O principal subproduto dessa reação (15%) é um composto epímero difluoretado, a vinflunina. (61, Thibaudeau, 62, Jacquesy, 2006) <sup>64, 65</sup>

## **ANTIMICROBIANOS**

O crescente avanço do uso de antimicrobianos tem levado muitos centros de pesquisa a direcionarem seus estudos na pesquisa de novas

moléculas, com maior potência e eficácia. <sup>66</sup> Por outro lado, a disseminação do uso lamentavelmente fez com que bactérias desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos, com o consequente desenvolvimento de resistência. <sup>67</sup> O fenômeno da resistência bacteriana a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe sérias limitações às opções para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública. <sup>68</sup> Uma alternativa para contornar esse problema é a utilização de derivados semi-sintéticos análogos aos antimicrobianos disponíveis. Neste contexto foram semi-sintetizadas a telavancin, a tigeciclina e a dalbavancina (estruturas 1, 2 e 3, figura 2). Já a telitromicina e a oritavancina (estruturas 4 e 5, figura 2) foram desenvolvidos com o objetivo de melhorar características farmacocinéticas além de conferir maior eficácia frente a cepas resistentes. <sup>69, 70</sup>

As estratégias adotadas na busca da superação da resistência bacteriana frente à vancomicina e a outros antibióticos glicopeptídicos foram inicialmente concentradas na obtenção de novas substâncias com alta afinidade pela porção terminal D-Ala-D-Ala e modificada D-Ala-D-Lac presentes em bactérias susceptíveis e

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

resistentes à vancomicina.<sup>71</sup> Esse artifício tem por objetivo impedir a biossíntese do peptidoglicano e bloquear a construção da parede

celular.<sup>71</sup> Foi a partir desta concepção que telavancina, dalbavancina e oritavancina, análogos a vancomicina, foram obtidas.

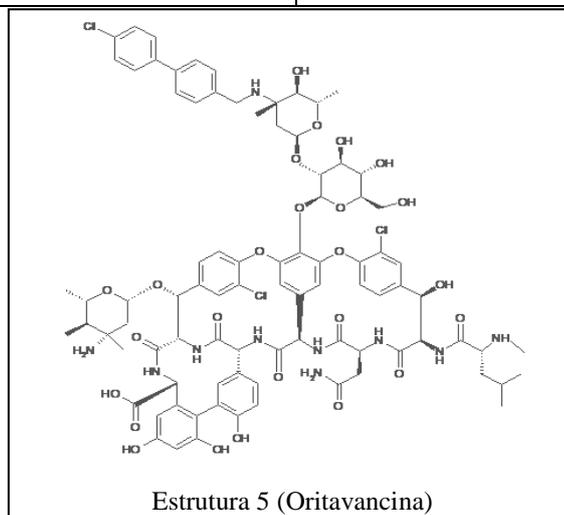
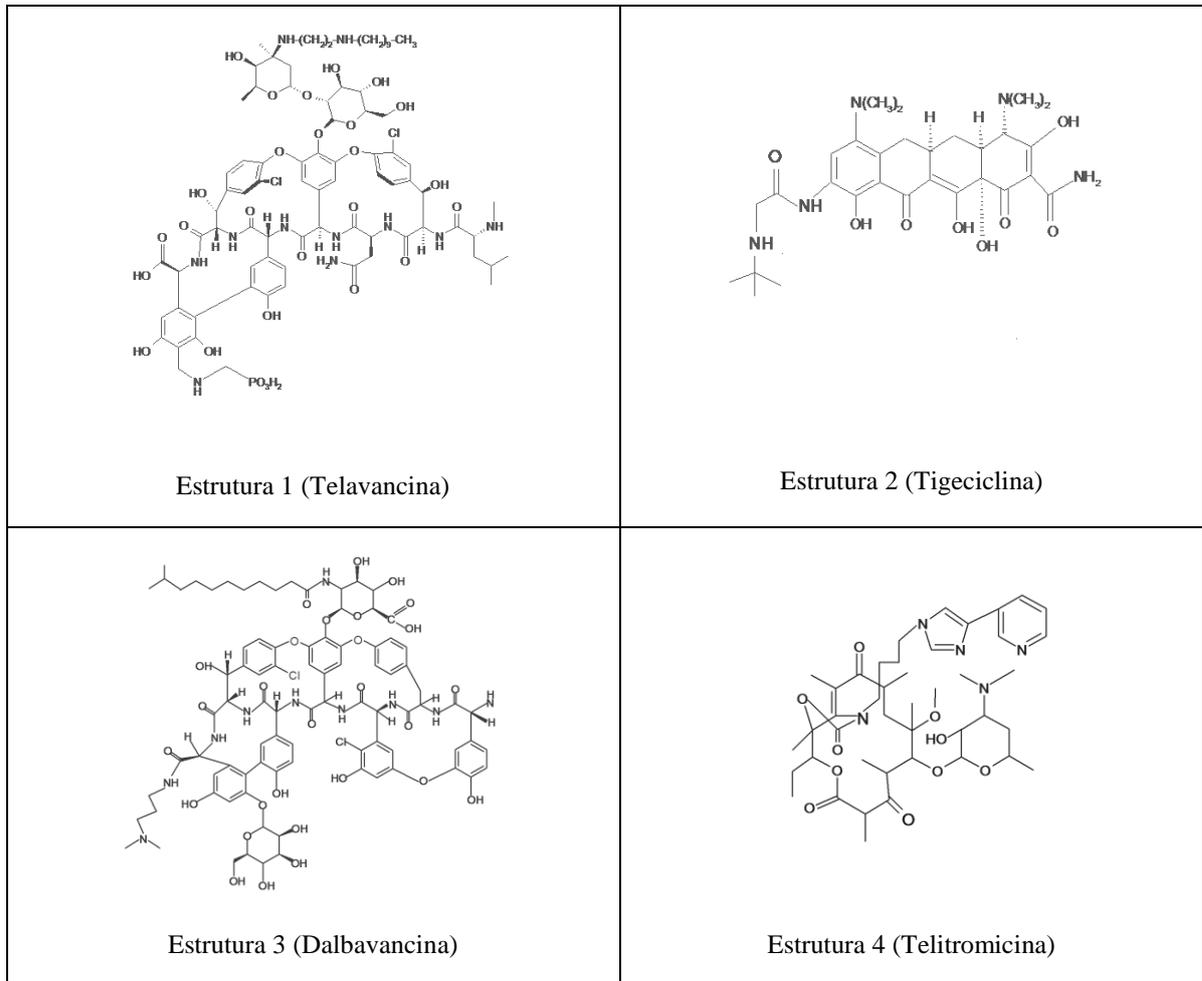


Figura 2: Estruturas químicas dos antimicrobianos

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

### *Tigeciclina*

O surgimento de cepas resistentes aos antimicrobianos da classe das tetraciclinas justifica a semi-síntese da tigeciclina. Este fármaco foi sintetizado pela primeira vez em 1993 a partir da minociclina, um derivado semi-sintético de segunda geração da tetraciclina.<sup>72, 73</sup> Estruturalmente análogos, os dois fármacos têm o mesmo mecanismo de ação, ou seja, agem por ligação à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a incorporação de aminoácidos na cadeia peptídica do microrganismo.<sup>72, 73</sup> No entanto, devido à introdução do radical glicilamino na posição C9 da minociclina, infere-se que a tigeciclina se ligue mais fortemente ao ribossomo dificultando o aparecimento de resistência microbiana.<sup>72,74</sup>

Este derivado semi-sintético possui atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas e foi aprovada para uso clínico para o tratamento de infecções complicadas de pele e tecidos moles e infecções intra-abdominais causadas por diferentes microrganismos.<sup>75</sup> Comercialmente conhecido como Tigacyl™, o medicamento foi aprovada para uso clínico pelo FDA em 2005 e está disponível no

mercado brasileiro desde 2008.<sup>9, 72, 75</sup>

O medicamento é o único da classe das tetraciclinas que não pode ser administrado por via oral, estando disponível no mercado brasileiro apenas sob a forma farmacêutica de pó liofilizado para infusão intravenosa.

<sup>75</sup>

A tigeciclina (DCB nº 9635) pode ser obtida a partir da minociclina (que pode ser obtida de forma sintética ou de fontes naturais)<sup>76</sup> em cinco etapas (figura 6S, material suplementar).<sup>77</sup>

### *Telavancina*

A descoberta da vancomicina em meados dos anos 1950 possibilitou o tratamento de infecções causadas por linhagens resistentes de *Staphylococcus aureus*, mas concomitantemente desencadeou uma nova forma de resistência criada pelos microorganismos para modificar a ação do fármaco.<sup>78, 79, 80,81</sup> Atividade bactericida da telavancina pode ser justificada pela ação do fármaco na inibição da síntese do peptidoglicano levando ao bloqueio da transglicosilação, e também pela interação do fármaco com a membrana bacteriana, dissipando o potencial e efetuando alterações na permeabilidade celular,

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

proporcionando, assim, uma menor frequência de resistência bacteriana.

81

A telavancina, cuja formulação farmacêutica foi aprovada pelo FDA em 2009 e pela para tratamento de infecções de pele causadas por bactérias gram-positivas, ainda não possui registro na ANVISA.<sup>9, 75</sup>

O desenvolvimento deste fármaco ocorre por semi-síntese a partir da vancomicina (figura 7S, material suplementar). (82, Leadbetter)<sup>82</sup> Estruturalmente quando comparado a vancomicina, a telavancina possui uma cadeia lateral lipofílica (decilaminometila) e um grupamento carregado eletronegativamente (aminometilfosfometila).<sup>82, 83, 84</sup>

Essas diferenças, estão relacionadas com um melhor ancoramento do antibiótico em lipídios da membrana bacteriana e melhores efeitos sobre as propriedades de eliminação, absorção, distribuição e metabolismo de excreção renal, respectivamente.<sup>82, 83,</sup>

84

### *Oritavancina*

A oritavancina (DCB nº6634) é um glicopeptídeo semi-sintético que foi desenvolvido a fim de se obter um fármaco com um longo tempo de meia-vida (150-200 horas), permitindo uma única administração diária e com uma grande capacidade

de penetração intracelular.<sup>70</sup> Estas características são importantes para ação contra cepas capazes de sobreviver e se reproduzir no interior dos fagócitos, onde a maioria dos antimicrobianos ativos contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) apresentam baixa penetração.<sup>70</sup>

A oritavancina é bem tolerada e seu espectro de ação inclui bactérias Gram-positivas em geral, incluindo *Enterococos* resistente à vancomicina (VRE), MRSA, *Staphylococcus aureus* intermediário à vancomicina (VISA) e *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA). O fármaco apresenta boa penetração no sistema nervoso central, sendo efetivo em modelos experimentais de meningite por pneumococos multirresistentes.<sup>70</sup>

O medicamento foi originalmente desenvolvido pelo laboratório Eli Lilly (Indianapolis, IN), entretanto, em 2005 foi adquirida pela Targanta Therapeutics Corporation (Cambridge, MA). Em dezembro de 2008, o FDA notificou Targanta solicitando mais estudos clínicos para demonstrar a eficácia e segurança da oritavancina para o tratamento de infecções complicadas de pele e anexos. Atualmente o medicamento pertence à The Medicines Company (Parsippany, NJ) e se encontra em Fase Clínica III.<sup>9</sup>

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

O primeiro estudo de Fase Clínica III comparou a oritavancin com os fármacos vancomicina e cefalexina, revelando que a oritavancin possui eficácia semelhante à da vancomicina (3-7 dias) seguida por cefalexina (10-14 dias), mas com as vantagens de apresentar melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos.<sup>85</sup>

A oritavancina atua na terminação D-ala-D-ala, precursores do peptídeoglicano da parede celular bacteriana.<sup>86</sup> O fármaco se complexa com as cadeias peptídicas não ligadas e bloqueia a transpeptidação, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.<sup>86</sup>

A semi-síntese da oritavancina pode ser realizada por condensação redutora do glicopeptídeo cloroeremomicina com 4'-clorodifenila-4-carboxaldeído (figura 8S, material suplementar). Nessas condições de reação, o produto principal é o resultante da monoalquilação da amina do dissacarídeo.<sup>87</sup>

#### *Dalbavancina*

Dalbavancina (DCB nº 2662) é um antibiótico semi-sintético lipoglicopeptídeo com mecanismo de ação semelhante aos glicopeptídeos, ou seja, age interferindo na síntese da parede celular bacteriana, com ação

contra cocos gram-positivos aeróbios e anaeróbios.<sup>88</sup> O fármaco é relacionado quimicamente com a estrutura de outro fármaco da mesma classe, a teicoplanina.<sup>88</sup>

O medicamento foi desenvolvido pelo laboratório Vicuron Pharmaceutical e adquirido pela Pfizer em 2005, atualmente se encontra em estudos de Fase Clínica III.<sup>88</sup> Com relação à farmacocinética, possui uma meia-vida de 6 a 10 dias e elevada taxa de ligação a proteínas plasmáticas (90%), sendo sua excreção realizada pelas vias renal e biliar.<sup>88</sup>

A semi-síntese da dalbavancina é realizada em um processo dividido em três etapas tendo como substrato a teicoplanina A (40926) obtida de microrganismos do gênero *Nonomuria sp* (figura 9S, material suplementar).<sup>89</sup> Na primeira etapa, a função ácida da molécula é esterificada seguida de uma amidação do grupamento peptídico, com subsequente saponificação do éster metílico do açúcar realizada com hidróxido de sódio.<sup>89</sup>

#### *Telitromicina*

O rápido desenvolvimento de resistência dos patógenos aos macrolídeos impulsionou o desenvolvimento de uma nova classe de compostos denominada cetolídeos.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

<sup>69,90</sup> A telitromicina (DCB nº 8354), fármaco pertencente a essa classe, é um derivado semi-sintético dos macrolídeos que possui anel de 14 membros em sua estrutura. <sup>69, 90</sup>

A ação da telitromicina se dá através da inibição da síntese protéica bacteriana em duas etapas. Os cetolídeos interagem com a subunidade ribossomal 50S inibindo a translação do rRNA e inibindo a etapa de síntese protéica. Os cetolídeos também interferem na síntese bacteriana de proteínas agregando os precursores da formação das subunidades 50S. <sup>91</sup>

Diversos compostos cetolídeos estão em processo de investigação clínica, no entanto a telitromicina foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado para uso pelo FDA em 2004, e posteriormente aprovada pela ANVISA para comercialização. <sup>9, 75</sup>

A melhora da atividade antimicrobiana e das características farmacocinéticas, além da diminuição da resistência, deve-se a modificações na molécula original, como a substituição da L-cladinose por grupamento ceto, adição de grupamento metóxi e a introdução de grupamento carbamato. <sup>69</sup>

Wu e colaboradores, em 2001, descreveram a síntese de vários cetolídeos, incluindo a telitromicina. Neste processo (figura 10S, material suplementar), foi utilizado o

macrolídeo claritromicina como substrato, do qual foi removido o anel de cladinose, seguida de acetilação seletiva e oxidação. Posteriormente, foi realizada uma mesilação seguido de uma  $\beta$ - eliminação formando uma cetona  $\alpha, \beta$  insaturada e formação do 12-O-acilimidazol, que após uma ciclização estéreo-seletiva com subsequente desproteção de grupo 2'-hidróxi resultando na telitromicina. <sup>92</sup>

## ANTIFÚNGICOS

O aumento do número de infecções fúngicas, especialmente micoses invasivas tem sido demonstrado através de avaliações epidemiológicas. Esta incidência é particularmente importante em pacientes imunocomprometidos, o que resulta, muitas vezes, em óbitos. <sup>93</sup> A terapia mais comumente utilizada baseia-se na utilização de anfotericina B, compostos derivados azóis, como fluconazol e voriconazol, e de flucitosina, fármacos que apresentam sérios problemas de toxicidade, de resistência e de limitado espectro de ação. Por estas razões, o interesse na busca de novos fármacos antifúngicos que sejam seguros e eficazes. <sup>94, 95, 96</sup>

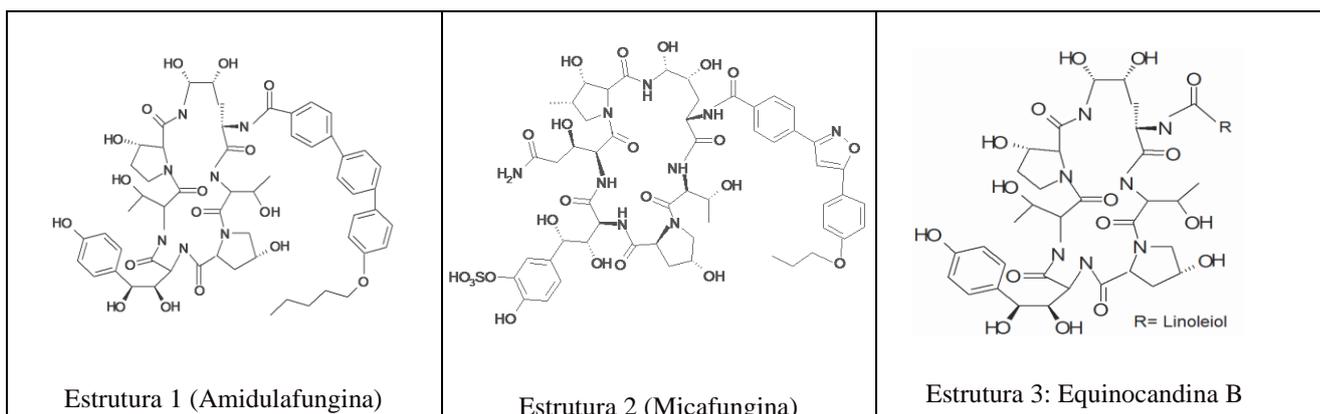
Os fármacos pertencentes à classe das equinocandinas, como a anidulafungina (estrutura 1, figura 2) e a micafungina (estrutura 2, figura

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

3) foram desenvolvidas objetivando um aumento na atividade farmacológica e uma diminuição da toxicidade quando comparadas com outros fármacos disponíveis.<sup>97, 98</sup> Fármacos pertencentes à classe das equinocandinas, incluindo a equinocandina B (estrutura 3, figura 3), apresentam um sério problema de hemólise, que está diretamente relacionado à estrutura das cadeias acilas laterais destes compostos.

Em estudos realizados *in vitro* foi demonstrado que os ácidos graxos

com uma cadeia lateral linear de átomos de carbono apresentaram atividade hemolítica inversamente proporcional a lipofilicidade, ou seja, o aumento lipofilicidade está correlacionado com a diminuição da hemólise, justificando-se o desenvolvimento da micafungina e da anidulafungina.<sup>97, 98</sup> Além de apresentarem menor atividade hemolítica, ambos os fármacos apresentam atividades fungicida dose-dependente contra *Candida spp.* e fungistática contra *Aspergillus spp.*<sup>99</sup>



**Figura 3:** Estruturas químicas dos antifúngicos da classe das equinocandinas

### *Anidulafungina*

Anidulafungina (DCB nº 0790) é um antifúngico que foi semi-sintetizado visando à obtenção de um fármaco com maior atividade farmacológica e menor toxicidade quando comparado ao seu precursor, a equinocandina B.<sup>97, 98</sup>

Assim como as equinocandinas, a anidulafungina age inibindo a biossíntese da parede celular do fungo, interrompendo a síntese de 1,3-beta-D-glucana, um componente da parede celular fúngica. Quando a síntese deste polímero é inibida, ocorre o extravasamento de componentes da célula, como resposta à alta pressão

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

osmótica exercida sobre a membrana enfraquecida.<sup>97, 99, 100</sup> Clinicamente, a anidulafungina é usada para o tratamento de infecções invasivas, tais como candidemia e candidíase esofágica.<sup>101</sup> O medicamento, comercializado pela Pfizer<sup>®</sup> com o nome de Ecalta<sup>®</sup>, foi aprovado para uso clínico pelo FDA em 2006, pelo EMEA e pela ANVISA em 2008.<sup>9, 50, 75</sup>

Estruturalmente, a anidulafungina é um peptídico cíclico com uma cadeia lateral lipofílica e rígida ligada a uma amida, características que conferem ao fármaco uma maior atividade farmacológica que a equinocandina B.<sup>97, 98</sup>

O processo semi-sintético compreende uma etapa inicial de fermentação a partir do *Aspergillus nidulans* Var. *echinulatus*, na qual se obtêm a equinocandina B (figura 11S, material suplementar).<sup>102</sup> Partindo da equinocandina B é realizada uma desacilação enzimática empregando o microrganismo *Actinoplanes utahensis* e posterior isolamento do fármaco na forma de cloridrato.<sup>98</sup> A formulação final é uma mistura molecular de anidulafungina e D-frutose para o aumento da estabilidade do medicamento.<sup>98, 103</sup>

### *Micafungina*

Na trajetória de se obter um antifúngico com capacidade hemolítica reduzida, e ainda para o aumento da atividade frente ao *Aspergillus fumigatus*, novos derivados semi-sintéticos foram obtidos através da substituição da cadeia palmitoila do composto natural.<sup>96, 104</sup> Dentre os análogos sintetizados, a micafungina (DCB nº 9711) ganhou destaque por ter demonstrado elevada atividade frente a cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*, em testes pré-clínicos, com concentrações inibitórias mínimas muito superiores às encontradas com o composto de origem, além de uma reduzida atividade hemolítica.<sup>94</sup>

Após testes clínicos (Bormann, Morrison, 2009), a micafungina (Mycamine<sup>®</sup>, Funguard<sup>®</sup>) foi aprovada pelo FDA em 2005 e pelo EMEA em 2008 e ANVISA em 2009 para o tratamento de candidemia, candidíase aguda disseminada, peritonite causada por cândida, abscesso, candidíase esofágica e profilaxia de infecção por cândida.<sup>9, 50, 75</sup> O medicamento é fabricado pela Astellas Pharma e comercializado na forma de sal sódico para administração intravenosa.<sup>9, 50, 75, 105</sup>

A micafungina é um lipopeptídeo cíclico desenvolvido a partir do composto FR901379 que é

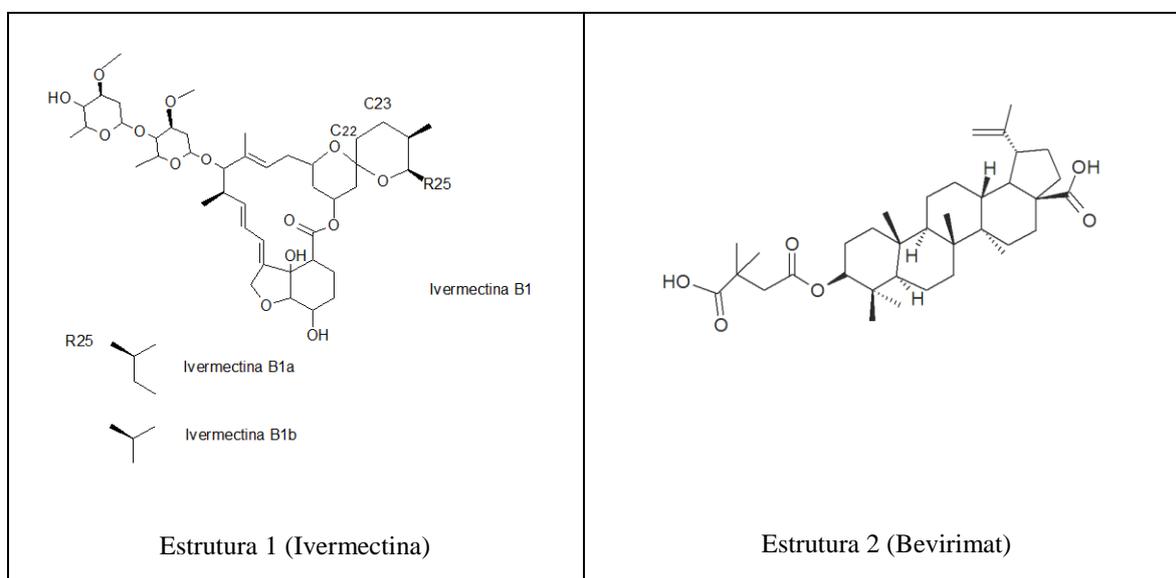
isolado a partir de culturas de *Coleophoma empetri*.<sup>98</sup>

Estruturalmente, a micafungina apresenta em sua estrutura um núcleo hexapeptídeo, uma cadeia lateral de ácido graxo presa ao *N*-terminal e um grupamento sulfonato que lhe confere elevada solubilidade em água.<sup>94, 95, 106</sup> O desenvolvimento da micafungina baseou-se na inserção de uma cadeia lateral rígida com heteroátomo no anel central o que potencializou a atividade antifúngica e reduziu as interações da micafungina com a membrana das hemácias, diminuindo a toxicidade do fármaco (figura 12S, material suplementar).<sup>96,</sup>

104

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos outros fármacos têm sido obtidos através de semi-síntese demonstrando a importância desta ferramenta para a indústria farmacêutica. Temos exemplos clássicos como a ivermectina (estrutura 1, figura 4), cuja síntese data da década de 1970. Em contraponto, muitos candidatos a fármacos vêm sendo obtidos através da semi-síntese. É o caso do bevirimat (estrutura 2, figura 4), um antiviral derivado do ácido betulínico em Fase Clínica III.<sup>107</sup>



**Figura 4:** Estruturas químicas dos outros fármacos

A partir dos exemplos citados neste artigo podemos perceber a importância dos produtos naturais

sinteticamente modificados para o desenvolvimento de fármacos. Neste contexto, o Brasil destaca-se por

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

dispor de um esplêndido acervo natural nos ambientes aquáticos e terrestres, além de um potencial químico para a pesquisa e o desenvolvimento de novos compostos candidatos a fármacos, resultando em

crescimento da nação, levando-se em consideração a grande importância econômica que os derivados semi-sintéticos representam para a indústria farmacêutica.

## **LISTA DE ABREVIações**

DCB: Denominação Comum Brasileira

FDA: *Food and Drug Administration*

DNA: Ácido desoxirribonucleico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

rRNA: Ácido ribonucleico ribossômico

EMA: *European Medicines Agency*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós- graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, a CAPES, CNPq e FAPERGS.

## **REFERÊNCIAS**

1. Newman DJ, Cragg, GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J. Nat. Prod.* 2007;70:461.
2. Kingsbury WD, Boehm JC, Jakas DR, Holden KG, Hecht SM, Gallagher G, et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl) camptothecin analogs: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J. Med. Chem.* 1991;34:98.
3. Denis JN, Greene AE, Guenard D, Guerette-Voegelein F, Mangatal L, Potier P. Highly efficient, practical approach to natural taxol. *J. Am. Chem. Soc.* 1988;110:5917.
4. Borzilleri RM, Zheng X, Schmidt RJ, Johnson JA, Kim S H, DiMarco JD, et al. A novel application of a Pd(0)-catalyzed nucleophilic substitution reaction to the regio- and stereoselective synthesis of lactam analogues of the epothilone natural products. *J. Am. Chem. Soc.* 2000;122:8890.

- Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.
5. Crespo JL, Hall MN. Elucidating TOR signaling and Rapamycin action: lessons from *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol. Mol. Biol. Ver.* 2002;66(4): 579.
  6. Augustine JJ, Hricik DE. Experience with everolimus. *Transplant Proc.* 2004; 36:500.
  7. Kruczynski A, HILL BT. Characterization of cell death induced by vinflunine, the most recent Vinca alkaloid in clinical development. *Hematol Oncol.* 2001;40:159.
  8. Hofle G, Bedorf, N, Gerth K, Reichenbach H. *Chem. Abstr.* 1993,120;52841.
  9. Food and drug administration [internet]. New Hampshire Ave. Cited 2007 jun. Available from <http://www.fda.gov>
  10. Höfle G, Bedorf N, Steinmetz H, Schomburg D, Gerth K, Reichenbach H. *Angewandte Chemie International Edition.* 1996;35:1567.
  11. Bollag DM, McQueney ZJ, Hensens O, Koupal K, Liesch J, Goetz M, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action *Cancer Res.* 1995;55:2325.
  12. Nicolaou KC, Roschangar F, Vourloumis D. Chemical Biology of Epothilones. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998;37:2014.
  13. Gerth K, Bedorf N, Höfle G, Irschik H, Reichenbach H. J. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* 1996;6:560.
  14. Bode CJ, Gupta MLJ, Reiff EA, Suprenant KA, Georg GI, Himes RH. Epothilone and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry.* 2002;41:3870.
  15. Nettles JH, Li H, Cornett B, Krahn JM, Snyder JP, Downing KH. The binding mode of epothilone A on  $\alpha,\beta$ -tubulin by electron crystallography. *Science.* 2004;305:866.
  16. Lee FYF, Borzilleri R, Fairchild CR, Kamath A, Smykla R, Kramer R, et al. Preclinical discovery of ixabepilone, a highly active antineoplastic agent. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2008;63:157.
  17. Abraham J, Agrawal M, Bakke S, Rutt A, Ederly M, Balis FM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of BMS-247550, and epothilone B analog, administered intravenously on a daily Schedule for five days. *J. Clin. Oncol.* 2003;21: 1866.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

18. Mani S, McDaid H, Hamilton A, Hochster H, Cohen MB, Khabelle D, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of BMS-247550, a novel derivative of epothilone B, in solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:1289.
19. Gadgeel SM, Wozniak A, Boinpally RR, Wiegand R, Heilbrun LK, Jain, V. Phase I clinical trial of BMS-247550, a derivative of Epothilone B, using accelerated titration 2B design. *Clin. Cancer Res.* 2005;11(17):6233.
20. Widemann BC, Goodspeed W, Goodwin A, Fojo T, Balis FM, Fox E. Phase I trial and pharmacokinetic study of ixabepilone administered daily for 5 days in children and adolescents with refractory solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:550.
21. Rivera E. Implications of Anthracycline-resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer andn therapeutic options. *The Breast Journal.* 2010;16:252.
22. Hortobagyi GN, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;122:409.
23. Wang J, Fan Y, Xu B. Ixabepilone plus capecitabine for Chinese patients with metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010;66:597.
24. Cordonnier MH, Gajate C, Olmea O, Laine W, Vicente JI, Perez C, et al. DNA and non-DNA targets in the mechanism of action of the sntitumor drug trabectedin. *Chem. Biol.* 2005;12:1201.
25. Casalia PG, Sanfilippo R, D'Incalci M. Trabectedin therapy for sarcomas. *Oncology.* 2010;22:342.
26. Kurek AG. Efeito do agente antiproliferativo de origem marinha Et743 sobre o ciclo celular, apoptose e conteúdo de proteína Hsp70 em cultura de glioma humano [dissertation]. Porto Alegre/RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2005.
27. Corey EJ, Gin DY. A convergent enantioselective synthesis of tetrahydroisoquinoline unit in the spiro ring of Ecteinascidin 743- *Tetrahedron Letters.* 1996;37:7163.

- Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.
28. Cuevas C, Francesch AA. Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafracin B. *Nat Prod Rep.* 2000;26:322.
  29. Banaszynski LA, Liu CW, Wandless TJ. Characterization of the FKBP-Rapamycin-FRB ternaryc. *J. Am. Chem. Soc.* 2005;127:4715.
  30. Rai JS, Henley MJ, Ratan HL. Mammalian target of rapamycin: A new target in prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2010;28:134.
  31. Shaw CC, Sellstedt J, Noureldin R, Cheal GK, Fortier G. US Pat. 20016;277:983.
  32. Gu J, Ruppen ME, Cai P. Lipase-Catalyzed regioselective esterification of Rapamycin: Synthesis of Temsirolimus (CCI-779). *Org. Lett.* 2005;7:3945.
  33. Agarwala SS, Case S. Everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma: A review. *The Oncologist.* 2010;15:236.
  34. Cho D, Signoretti S, Regan M, Mier JW, Atkins MB. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:758.
  35. Formica JRN, Lorber KM, Friedman AL, Bia MJ, Lakkis F, Smith JD, et al., The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:495.
  36. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2002;11:1845.
  37. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nature.* 2006;6: 729.
  38. Watson CJE, Bradley JA. Sirolimus and everolimus: inhibitors of mammalian target of rapamycin in liver transplantation. *Transplantation Reviews.* 2006;20:104.
  39. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Cericin) in renal transplantation: A review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews.* 2006;20:1.
  40. Armstrong VW, Streit F. Drug monitoring of sirolimus and everolimus. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;27:222.
  41. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer.* 2009;115:2438.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

42. Escudier B, Ravaud S, Oudard C, Porta B, Hutson T, Bracarda S, et al. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs. placebo in metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2008;19:45.
43. Favi E, Spagnoletti G, Gargiulo A, Salerno MP, Romagnoli J, Citterio F. Once daily everolimus is safe and effective in de novo renal transplant recipients: six-month results of a pilot study. *Transplant. Proc.* 2010;42:1308.
44. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449.
45. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:1588.
46. Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, Shand N, Hazell K, Judson, I. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:1596.
47. Viklicky O, Zou H, Muller V, Lacha J, Szabó A, Heemann U, et al. prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation.* 2006;69:497.
48. Food and drug administration. Registrar corp. [internet]. 2010 [cited 2010 15 aug]. Available from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149550.htm>.
49. Infofarma. [internet] 2010 [cited 2010 12 aug]. Available from: <http://infopharmabr.wordpress.com/2009/06/24/anvisa-aprova-afinitor-para-carcinoma-renal/>.
50. European Medicines Agency [internet]. 2010 [cited 2010 12 aug]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>.
51. Sorbera LA, Leeson P,A, Castaner J, Sdz-Rad. Immunosuppresant. *Drugs of the Future.* 1999;24:22.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

52. Blasko G, Cordell GA. Antitumor Bisindole Alkaloids from *Ctharantus roseus* (L.). *The Alkaloids*. BROSSI, A.; SUFFNESS, M. (Eds.). San Diego: Academic Press, 37:1-76; 1990.
53. Donehower RC, Rowinsky EK. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Rosenberg (Eds.), 409–417. Philadelphia: J B Lippincott Company; 1993.
54. Jacquesy JC, Fahy J. *Cancer: superacid generation of new antitumor agents. Biomedical chemistry: applying chemical principles to the understanding and treatment of disease*. Paul F. Torrence (ed). JohnWiley & Sons, Inc; 2000.
55. Ngan VK, Bellman K, Panda D, Hill BT, Jordan MA, Wilson L. Novel actions of the antitumor drugs vinflunine and vinorelbine on microtubules. *Cancer Res*. 2000;60:5045.
56. Ngan VK, Bellman K, Hill BT, Wilson L, Jordan MA. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine. *Mol. Pharmacol*. 2001;60,225.
57. Kruczynski A, Barret JM, Etievant C, Colpaert F, Fahy J, Hill BT. Antimitotic and tubulin-interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated vinca alkaloid. *Biochem. Pharmacol*. 1998;55:635.
58. Kruczynski A, Etievant C, Perrin D, Chansard N, Duflos A, Hill BT. Characterization of cell death induced by vinflunine, the most recent Vinca alkaloid in clinical development. *Br. J. Cancer*. 2002;86:143.
59. Bennouna J, Delord J, Campone M, Nguyen L. Vinflunine: a new microtubule inhibitor. *Clinical Cancer Res*. 2008;14:1625.
60. Campone M, Cortes-Funes H, Vorobiof D, Martin M, Slabber CF, Ciruelos E, et al. Vinflunine: a new active drug for second-line treatment of advanced breast cancer. Results of a phase II and pharmacokinetic study in patients progressing after first-line anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Br. J. Cancer*. 2006;95:1161.
61. Bennouna B, Breton JL, Tourani JM, Ottensmeier C, O'brien M, Kosmidis P, et al. Vinflunine – an active chemotherapy for treatment of advanced non-small-cell lung cancer previously treated with a platinum-based regimen: results of a phase II study. *Br. J. Cancer*. 2006;94:1383.
62. Olah GA. Superelectrophiles. *Angew. Chem. Int. Ed*. 1993;32:757–788.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

63. Debarge S, Violeau B, Bendaoud B. Jouannetaud, M.P, Acquesy JC. Regioselective electrophilic trifluoromethylation of substituted anilines and derivatives in superacid. Tetrahedron Lett. 2003;44:1747.
64. Thibaudeau S, Martin-Mingot A, Jouannetaud MP, Jacquesy JC. Functionalization of non-activated C–H bonds in ketones and imines with HF/SbF<sub>5</sub>/CCl<sub>4</sub>. Tetrahedron. 2002;58: 6643.
65. Jacquesy JC. Reactivity of Vinca alkaloids in superacid. An access to vinflunine, a novel anticancer agent. J. Fluorine Chem. 2006;127:1484.
66. Butler MS. Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials. Nat. Prod. 2005;22:162.
67. Varaldo PE. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. J. Antimicrob. Chemother. 2002;50:1.
68. Wise R. Introduction: treatment of Gram-positive infections. J. Antimicrob. Chemother. 2003;51:S2,ii5.
69. File MJ. Telithromycin new product overview. J Allergy Clin Immunol. 2004;115:361.
70. Guskey MT, Tsuji BT. A Comparative Review of the Lipoglycopeptides: Oritavancin, Dalbavancin, and Telavancin. Pharmacotherapy. 2010;30:80.
71. Abreu PM, Branco PS. Natural Product-Like Combinatorial Libraries J. Braz. Chem. Soc. 2003;14(5):675.
72. Pereira-Maia EC, Silva PP, Almeida, WB, Santo HF, Marcial BL, Ruggiero R, et al. Tetraciclina e Gliciliclinas: uma visão geral. Quim. Nova. 2010;33(3):700.
73. Bradford PA. Tigecycline: A First in Class Glycylcycline. Clinical Microbiology Newsletter. 2004;26:21.
74. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PE. A Glycylcycline Antimicrobial Agent. Clin. Ther. 2006;28:8.
75. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [internet] 2010 [cited on 30 aug]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br>.
76. Sum, PE, Ross AT, Petersen PJ, Testa R,T. Synthesis and antibacterial activity of 9-substituted minocycline derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:400.
77. US Patent Application Publication- US 2007/0049 562 A1. 2007.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

78. Bambeke FV, Mingeot-Leclercq MP, Struelens MJ, Tulkens PM. The bacterial envelope as a target for novel anti-MRSA antibiotics. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:3.
79. Tavares W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2000;33(3):281.
80. Obrecht D, Robinson JA, Bernardini F, Bisang C, Demarco SJ, Moehle K. Progress in the discovery of macrocyclic compounds as potential anti-Infective therapeutics. *Curr. Med. Chem.* 2009;16:42.
81. Dunbar LM, Tang DM, Manausa RM. A review of telavancin in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI). *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008;4:235.
82. Leadbetter MR, Adams SM. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD- 6424). *J. Antibiot.* 2004;57:326.
83. Judice JK, Pace JL. Semi-synthetic glycopeptide antibacterials *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003;13:4165.
84. Laohavaleeson S, Kuti JL. Telavancin: a novel lipoglycopeptide for serious gram-positive infections. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2007;16:347.
85. Giamarello H, O'Riordan W, Harris H, Porter S. Phase III trial comparing 3–7 days of oritavancin versus 10–14 days of vancomycin/cecephalexin in the treatment of patients with skin/skin structure infections (CSSI). Program and abstracts of the 43rd interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, IL, September 13–17, 2003. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003.
86. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *Microbiol. Rev.* 2003;26:511.
87. Cooper RD, Snyder NJ, Zweifel MJ, Staszak MA, Wilkie SC, Nicas TI, et al. Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity. *J. Antibiot.* 1996;49:575.
88. Lopes HV. Novos antibióticos: a pesquisa continua. *Prat. hospit.* 2009;100(11):62.

- Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.
89. Malabarba A, Goldstein B. Dalbavancin, a novel second-generation lipoglycopeptide agent for the treatment of serious Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005;55,S2,ii15.
90. **Burger MT, Hiebert C, Seid M, Chu DT, Barker L, Langhorne M, et al.** Synthesis and antibacterial activity of novel C<sub>12</sub> ethyl ketolides. *Bioorg. Med. Chem.* 2006;14:5592.
91. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century : telithromycin (HMR 3647) – the first ketolide. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51:497.
92. Wu YJ, Su WG. Recent developments on ketolides and macrolides *Curr. Med. Chem.* 200;8:1727.
93. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet.* 2005;366:1013.
94. Fujie A. Discovery of micafungin (FK463): A novel antifungal drug derived from a natural product lead. *Pure Appl Chem.* 2007;79(4):603.
95. Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Maki K, Ikeda F. *Bioorg. Med. Novel echinocandin antifungals. Part 1: Novel side-chain analogs of the natural product FR901379. Chem. Lett.* 2008a;18(4):1474.
96. Tomishima, M, Ohki H, Yamada A, Maki H, Ikeda F. Novel echinocandin antifungals. Part 2: Optimization of the side chain of the natural product FR901379. Discovery of micafungin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008b;18(9):2886.
97. Fujie A, Iwamoto T, Sato B, Muramatsu H, Kasahara C, Furuta T, et al. Discovery of micafungin (FK463): A novel antifungal drug derived from a natural product. *Lead. Med. Chem. Lett.* 2001;11:399.
98. Norris T, VanAlsten J, Hubbs S, Ewing M, Cai W, Jorgensen ML, et al. Commercialization and late-stage development of a semisynthetic antifungal API: anidulafungin/ D.fructose (Eraxis). *Org. Process Res. Dev.* 2008;12:447.
99. Pound MW, Townsend ML, Drew RH. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65:1108.
100. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2. *Am. J. Health-Syst. Ph.* 2006;63:1813.
101. Bergogne- Berezin E. Anidulafungin, a new antifungal drug. *Antibiotiques.* 2007;9:212.

Oliveira, M. H. Innocente, A. M. Pereira, A. G. Dias, D. O. Oliveira, E. G. Barreto, F. Freitas, F. A. Meirelles, G. C. Silva, G. N.F Machado, J. G. Bidone, J. Andrade, J. M. M. Schiwingel, L. Müller, L. G. Pinto, P. S. Bernardi, R. M. Kaiser, S. Souza, T. T. Gnoato, S. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

102. Debono M, Turner WW, LaGrandeur L, Burkhardt FJ, Nissen JS, Nichols KK. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide Echinocandin. *B. J. Med. Chem.* 1995;38(17):3271.
  103. **Aszod J, Fauveau P, Melon-Manguer D, Ehlers E, Schio L.** Synthesis of new echinocandin derivatives via a diol-keto transposition. *Tetrahedron Lett.* 2002;43:2953.
  104. Barret, D. From natural products to clinically useful antifungals. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002;1587:224.
  105. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007;30:108.
  106. Ghannoum, MA, Rice LB, Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12(4):501.
- Qian K, Kuo RY, Chen CH, Hung L, Morris-Natschke S, Lee KH. Anti-AIDS Agents. *J. Med. Chem.* 2010;53:3133.