

NUEVOS FÁRMACOS INSPIRADOS EN ANNONÁCEAS¹

DIEGO CORTES², LAURA MORENO², JAVIER PÁRRAGA²,
ABRAHAM GALÁN², NURIA CABEDO³

RESUMEN - Los metabolitos secundarios activos (MSA) juegan un papel importante en el descubrimiento de nuevos medicamentos. Moléculas naturales con esqueletos complejos, tales como las estatinas aisladas de *Aspergillus terreus*, o las acetogeninas específicas de la familia Annonaceae, no hubieran podido ser inventadas en ningún laboratorio. Los MSA aislados en Annonaceae, especialmente las acetogeninas y los alcaloides isoquinoleínicos, pueden ser considerados como fuente constante de inspiración para químicos, farmacólogos y para todos los investigadores interesados en el descubrimiento de una nueva familia de medicamentos.

Terminos para indexacion: Annonaceae, acetogeninas, antitumorales, insecticidas, alcaloides isoquinoleínicos, dopaminérgicos, antimicrobianos.

NEW MEDICINES INSPIRATED IN ANNONACEAS

ABSTRACT - Active secondary metabolites (ASM) play a highly significant role in the drug discovery. Natural complex chemical skeleton such as statins isolated from *Aspergillus terreus*, or acetogenins specific from Annonaceae family, are not able to be invented in any laboratory. The ASM isolated from Annonaces, especially acetogenins and isoquinoline alkaloids should be considered as a source of continuous inspiration for the chemists, the pharmacologists and all researchers that are interested in discovering a new drug family.

Index terms: Annonaceae, acetogenins, antitumor, insecticides, isoquinoline alkaloids, dopaminergics, antimicrobians.

INTRODUCCIÓN

Los metabolitos secundarios (MS) han sido la principal fuente de diversidad química que ha dirigido el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el siglo pasado. Muchos productos de origen natural o análogos estructurales preparados por síntesis, han sido desarrollados con éxito para combatir enfermedades humanas en prácticamente todas las áreas terapéuticas. La época posterior al descubrimiento de la penicilina, durante la segunda guerra mundial, fue la más floreciente en cuanto a los esfuerzos dedicados por las empresas farmacéuticas al descubrimiento de nuevos metabolitos secundarios activos (MSA), moléculas de origen natural con interés terapéutico, centradas principalmente en la búsqueda de antibióticos (Figura 1).

Pero estos esfuerzos no se dirigieron únicamente al desarrollo de compuestos

antibacterianos o antifúngicos sino que también se amplió el objetivo a otras enfermedades no infecciosas. Así en los años 70, como ejemplo, se desarrollaron la mevastatina, aislada en cultivos de *Penicillium citrinum* y la lovastatina aislada a partir de un extracto del hongo *Aspergillus terreus*, como inhibidores de la biosíntesis de colesterol en el hígado, que son la base principal del tratamiento actual de las nuevas estatinas de síntesis (BAKER et al., 2007).

Sin embargo, a pesar de estos éxitos indudables la gran industria farmacéutica disminuyó el interés por la investigación en productos naturales a lo largo de los años 90 y principios de la década del 2000, para focalizar la búsqueda de nuevos compuestos activos mediante el rastreo automatizado a gran escala (high throughput screening, HTS) aplicados a librerías de compuestos generados por la química combinatoria (NEWMAN e CRAGG, 2007). El poco éxito de las

¹Palestra Anonáceas - V Congresso Internacional & Encontro Brasileiro sobre Annonaceae: do gene à exportação (19 a 23 de Agosto de 2013). Botucatu-SP.

²Departamento de Farmacología, Laboratorio de Farmacoquímica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot, Valencia, España.

³Centro de Ecología Química Agrícola-Instituto Agroforestal Mediterráneo, Universidad Politécnica de Valencia, Campus de Vera, Edificio 6C, 46022 Valencia, España

metodologías basadas en la química combinatoria, contribuyó sin duda a un renacimiento del desarrollo de agentes terapéuticos basados en el descubrimiento de nuevos MSA, siendo la lucha contra el cáncer un objetivo primordial. Aunque hay alguna discrepancia en los datos que se encuentran en la literatura científica, se podría afirmar que alrededor de un 50 % de los fármacos que en este momento están en el mercado son MSA o han servido de inspiración en la preparación de nuevos medicamentos. En el caso de los fármacos antitumorales y en los antimicrobianos, la proporción de MSA es aún mayor, estimándose en dos tercios del total (SCHUMACHER et al., 2011).

De la familia Annonáceas se conocen numerosos MSA con propiedades farmacológicas diversas: antitumorales, insecticidas, dopaminérgicos, antimaláricos, etc. Si bien esta familia se ha caracterizado especialmente por la presencia de “alcaloides isoquinoléinicos” (LEBOEUF et al., 1982), a partir de los años 80 se descubrieron las “acetogeninas de Annonáceas”, compuestos exclusivos de esta familia y que han resultado ser MSA de gran originalidad tanto química como biológica (BERMEJO et al., 2005).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acetogeninas

Las acetogeninas (ACG) de Annonáceas derivan biogenéticamente de ácidos grasos, presentan largas cadenas carbonadas con una γ -lactona terminal y anillos tetrahidrofuránicos a lo largo de la cadena. Son exclusivas de la familia Annonáceas, y se encuentran particularmente en especies de los géneros *Annona*, *Asimina*, *Uvaria*, *Rollinia* y *Goniothalamus*, entre otros. Estos compuestos se conocen por ser potentes inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), concretamente de la NADH-ubiquinona oxidoreductasa (complejo I) (TORMO et al., 2003a; BERMEJO et al., 2005; DUVAL et al., 2006a; DUVAL et al., 2006b; GUPTA et al., 2011). De hecho, las ACG de Annonáceas han mostrado mayor potencia que los inhibidores clásicos de la CRM, tales como rotenona y piericidin A (DEGLI ESPOSTI et al., 1994) (Figura 2).

Estructuralmente las ACG se caracterizan por presentar una cadena alifática de 32 ó 34 átomos de carbono, una γ -lactona terminal y diversas funciones oxigenadas, incluyendo uno o varios anillos tetrahidrofuránicos. Las ACG de Annonáceas son compuestos citotóxicos que poseen propiedades antitumorales (HOPP et al., 1996; HOPP et al., 1997; TORMO et al., 1999; TORMO et al., 2003b; ROYO et al., 2003; TORMO et al., 2005;

CHAHBOUNE et al., 2006; BARRACHINA et al., 2007), plaguicidas, antimaláricas, antihelmínticas, antivíricas y antimicrobianas (LEWIS et al., 1993; ISMAN, 2006).

En los últimos años, han sido numerosos los estudios encaminados a determinar los requerimientos estructurales imprescindibles para su acción (GALLARDO et al., 2000; ROYO et al., 2003; TORMO et al., 2003a; TORMO et al., 2003b; TORMO et al., 2005; DUVAL et al., 2006a; DUVAL et al., 2006b; CHAHBOUNE et al., 2006; BARRACHINA et al., 2007). Reportamos a continuación algunos ejemplos recientes. A partir de squamocin, ACG bis-tetrahidrofuránica (THF) trihidroxilada aislada de las semillas de *Annona reticulata* entre otras especies del género *Annona*, se prepararon derivados semisintéticos que permitieron evaluar el papel de la γ -lactona α,β -insaturada, uno de los principales farmacóforos de las ACG, motivo estructural imprescindible para la actividad inhibidora de la CRM, y sólo la sustitución por bioisómeros permitieron mantener su potencia de rango nM (DUVAL et al., 2006a; DUVAL et al., 2006b) (Figura 3).

La 15,24-diacetilguanaco, es una de las pocas ACG con un grupo cetona en posición 10. Fue preparada por semisíntesis a partir de monoacetilados de la guanaco asilados en las semillas de la especie endémica colombiana *Annona spraguei* (CHAHBOUNE et al., 2006). Mediante estudios de modelización molecular en bicapa lipídica, se pudo confirmar la disposición espacial de la molécula de las ACG, donde los puntos hidrófilos estarían formando puentes de hidrógeno con los fosfolípidos de membrana (BARRACHINA et al., 2007) (Figura 4).

Laherradurin, junto con la itabin, jetein y otivarin, fueron las primeras ACG con una función hidroxilada en la γ -lactona, aisladas todas ellas en las semillas de *Annona cherimolia*, especie recolectada en el valle tropical de Almuñecar en el sur de España (CORTES et al., 1991; CORTES et al., 1993a). Se trata de las ACG que inhiben con mayor potencia la CRM (0.18 nM) (DEGLI ESPOSTI et al., 1994; TORMO et al., 1999). Recientemente, se ha podido observar la capacidad de laherradurin de inhibir las líneas celulares tumorales y al mismo tiempo no afectar a las células no-tumorales, se trataría por tanto de un serio candidato a su utilización como antitumoral (DE PEDRO et al., 2012) (Figura 5).

La capacidad para inhibir la CRM de las ACG las hace excelentes insecticidas. Algunas ACG bis-THF como rolliniastatin-2, squamocin y laherradurin, aisladas en semillas de *Annona*

cherimolia, mostraron actividad insecticida frente a *Leptinotarsa decemlineata*, probablemente por un efecto antialimentario. Además fueron tóxicos frente a la larva de *Spodoptera littoralis* y activos frente a *Trypanosoma cruzi* (GUADAÑO et al., 2000; GONZÁLEZ-COLOMA et al., 2002).

Por otra parte, las ACG de Annonáceas, gracias a su actividad insecticida presentan varias aplicaciones comerciales que comprenden desde plaguicidas a productos de suplemento dietético o tópicos (McLAUGHLIN et al., 2008; POMPER et al., 2009).

Recientemente, a partir del extracto metanólico de semillas de *Annona squamosa* se aislaron varias ACG isómeras de squamocin, con actividad nematocida en ensayos *in vitro* frente a *Bursaphelenchus xylophilus*, el nematodo fitoparásito *Meloidogyne incognita* y frente al parásito *Phytophthora infestans* que infecta patatas, tomates y otras solanáceas. Squamostatin-A controlaba efectivamente el desarrollo de la roya de la hoja del trigo causada por el hongo *Puccinia recondita* (DANG et al., 2011).

Alcaloides isoquinoleínicos

Los alcaloides isoquinoleínicos, como ya se dijo en la introducción, son los MSA más abundantes en las especies de la familia Annonáceas (LEBOEUF et al., 1982). Algunos de los esqueletos que se encuentran más frecuentemente son las aporfinas, las bencilisoquinoleínas, las protoberberinas y los dímeros bis-bencilisoquinoleínas (PROTAIS et al., 1992; CORTES et al., 1992; IVORRA et al., 1993; CORTES et al., 1993b; MARTÍN et al., 1993; PROTAIS et al., 1995; BERMEJO et al., 1995). Otros como las azafluorenonas (ARANGO et al., 1987; MUELLER et al., 2009) y los alcaloides indólicos (REJÓN-ORANTES et al., 2011), se han aislado solo ocasionalmente.

Los alcaloides isoquinoleínicos encontrados en Annonáceas, se biosintetizan a partir de dos moléculas de tirosina (p-OH-fenilalanina) y a través de la dopamina, por lo que muchos de estos compuestos, naturales y sintéticos, muestran afinidad por algunos de los receptores dopaminérgicos, implicados en desórdenes importantes del comportamiento como la esquizofrenia, enfermedad de Huntington, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y la enfermedad de Parkinson. Precisamente, (*R*)-apomorfin, aporfina semisintetizada a partir de la morfina, se ha utilizado en clínica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La (*R*)-annonaina, aporfina aislada de semilla de la especie asiática

Xylopiya papuana y abundante en muchas especies de Annonáceas, presenta una actividad dopaminérgica indirecta, ya que es capaz de inhibir la recaptación de dopamina (PROTAIS et al., 1995; BERMEJO et al., 1995) (Figura 6).

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosas aproximaciones a la síntesis de alcaloides isoquinoleínicos, inspirados en los modelos proporcionados por la naturaleza, muchos de ellos aislados en especies de la familia Annonáceas, y apoyados por estudios de modelización molecular. Todo ello ha permitido la preparación de moléculas con afinidad específica por alguno de los receptores dopaminérgicos (CABEDO et al., 1995; CABEDO et al., 2001; BERMEJO et al., 2002; ANDREU et al., 2002; SUVIRE et al., 2003; BERENGUER et al., 2009; EL AOUAD et al., 2009; ANDUJAR et al., 2012a; ANDUJAR et al., 2012b). La importancia farmacológica de las isoquinoleínas naturales y sintéticas reportadas en la última década, se encuentra resumida en el artículo de revisión publicado por Cabedo y col. en 2009 (CABEDO et al., 2009) (Figura 7).

Como ejemplo, mencionaremos la síntesis de análogos de 1-alkil, 6-hidroxi, 7-cloro-isoquinoleína. Esta molécula mostró *in vitro* una afinidad superior por los receptores D_2 que por los receptores D_1 (ratio $D_1 / D_2 = 49$), y en los ensayos *in vivo* mostró una actividad antidepresora antagonizada por el haroperidol (BERENGUER et al., 2009).

Por último, basados en trabajos publicados sobre pirroloisoquinoleínas, lactamas aisladas por primera vez en los años 80, poseedoras de interesantes propiedades antiinflamatorias, antitumorales y antimicrobianas (MOREAU et al., 2004; WANG et al., 2004), sintetizamos una serie de hexahidropirrol- $[2,1-a]$ isoquinolin-3-onas, vía doble ciclación intramolecular, mediante la reacción de condensación de Bischler-Napieralski, seguida de reducción de la imina generada. Los compuestos obtenidos mostraron una interesante actividad antibacteriana y antifúngica (MORENO et al., 2012) (Figura 8).

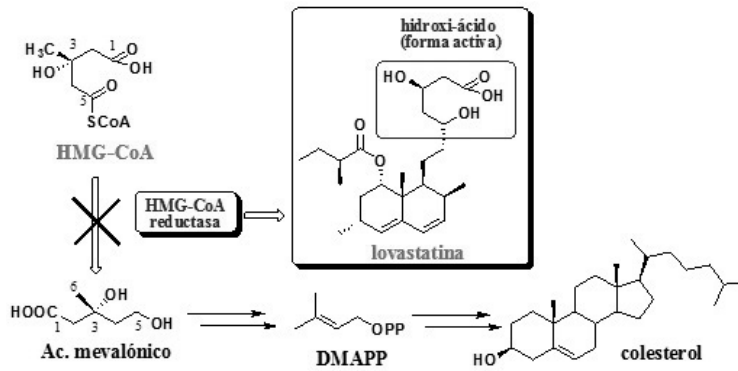


FIGURA 1 - Mecanismo de acción de las estatinas.

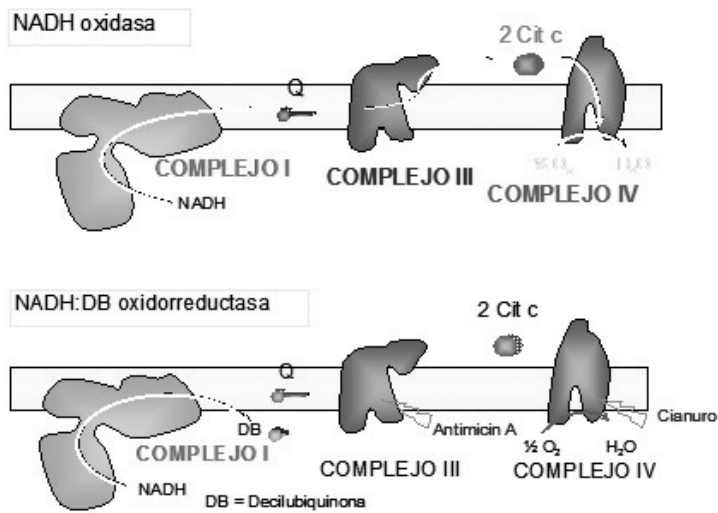


FIGURA 2- Medida de la actividad sobre la CRM y del complejo I.

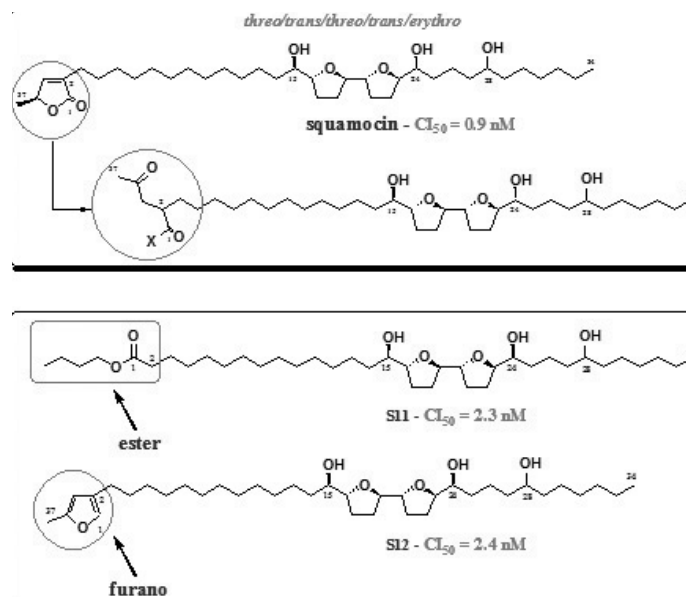


FIGURA 3 - Semisíntesis de análogos estructurales de squamocin.

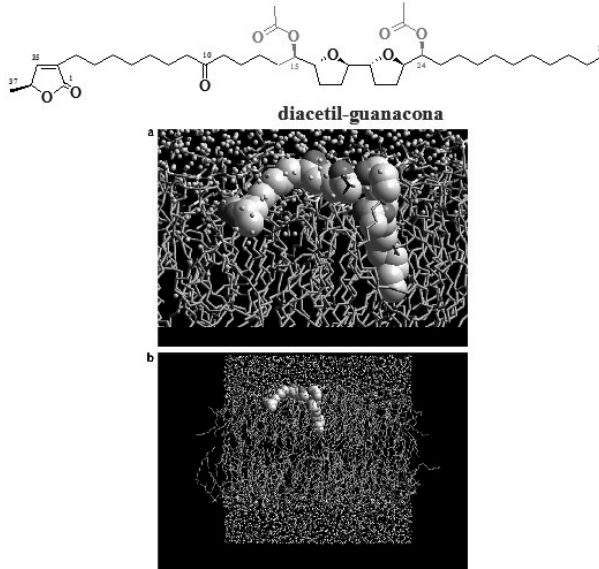


FIGURA 4 - Conformación espacial de diacetil-guanacona en la bicapa lipídica.

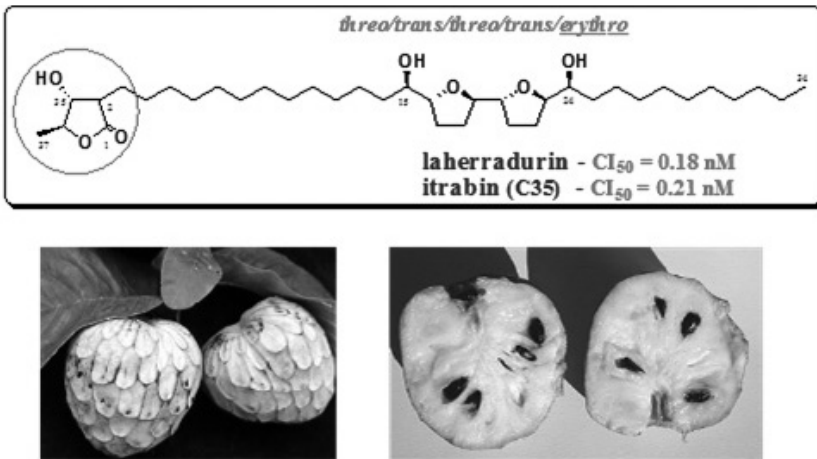


FIGURA 5- ACG β -hidroxi- γ -lactonas aisladas de las semillas de chirimoya.

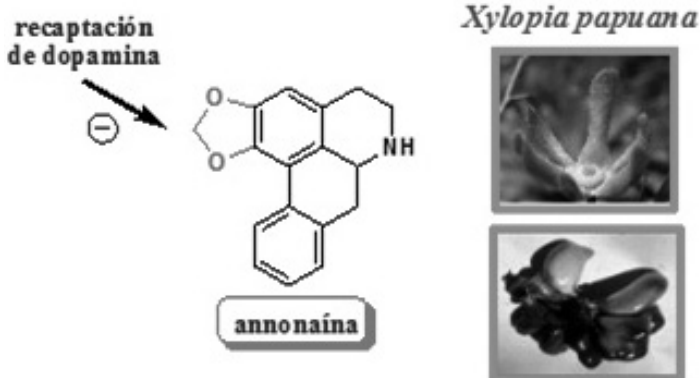


FIGURA 6 - Aporfina dopaminérgica indirecta.

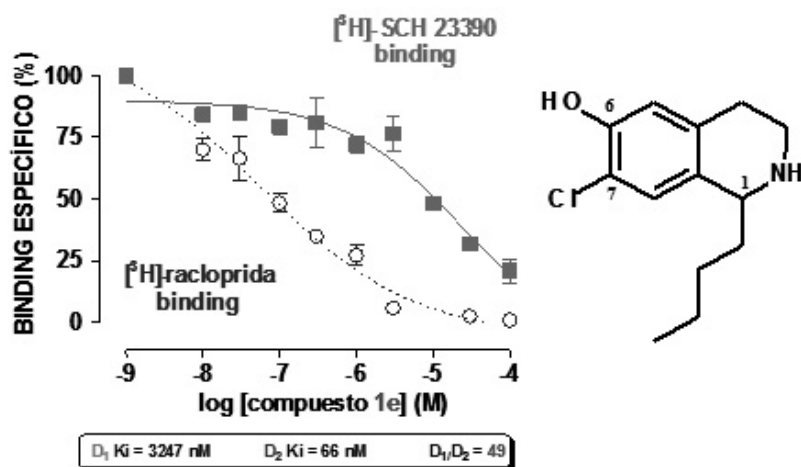


FIGURA 7- 1-Alquilisoquinoléina agonista D2.

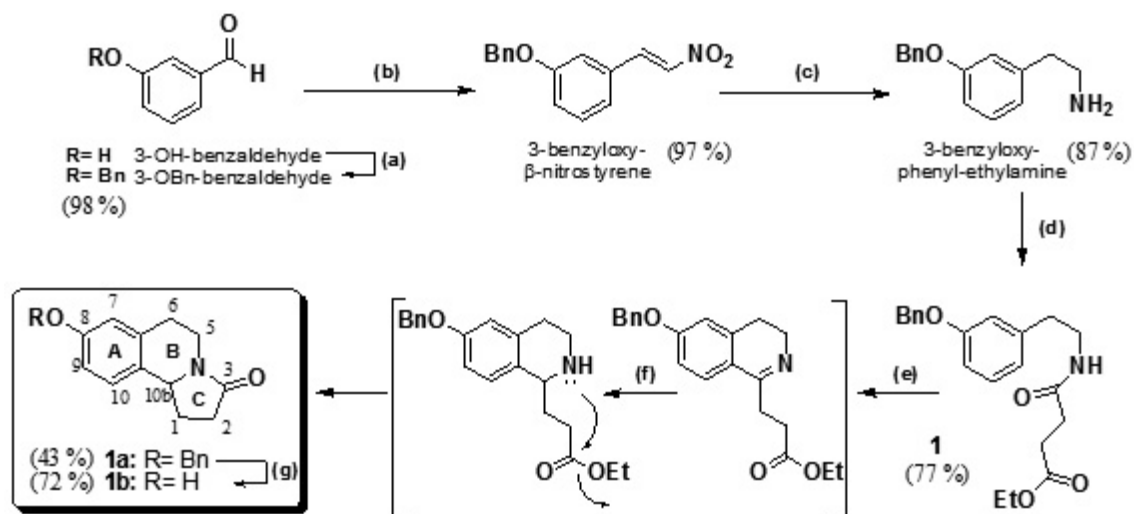


FIGURA 8- Síntesis de pirroloisoquinoléinas.

CONCLUSIONES

La familia Annonáceas es una fuente inagotable de nuevos MSA, unos pueden dar lugar a nuevos agentes terapéuticos o biológicos, en el campo de la terapéutica anticancerosa, aplicables en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o incluso como plaguicidas gracias a las propiedades insecticidas de algunos de sus componentes. Pero además muchos de los metabolitos aislados en esta familia, poseen la originalidad química y la actividad biológica adecuada para considerarse especialmente como una fuente de inspiración para la obtención de nuevos medicamentos de síntesis.

REFERENCIAS

ANDREU, I.; CABEDO, N.; TORRES, G.; CHAGRAOUI, A.; RAMIREZ DE ARELLANO, M. C.; GIL, S.; BERMEJO, A.; VALPUESTA, M.; PORTAIS, P.; CORTES, D. Syntheses of Dopaminergic 1-Cyclohexylmethyl-7,8-Dioxygenated Tetrahydroisoquinolines by Selective Heterogeneous Tandem Hydrogenation. **Tetrahedron**, Oxford, v. 58, p. 10173-10179, 2002.

ANDUJAR, S.; SUVIRE, F.; BERENQUER, I.; CABEDO, N.; MARÍN, P.; MORENO, L.; IVORRA, M. D.; CORTES, D.; ENRIZ, R. D. Tetrahydroisoquinolines acting as dopaminergic ligands. A molecular modeling study using MD simulations and QM calculations. **Journal of Molecular Modeling**, Heidelberg, v. 18, p. 419-431, 2012a.

ANDUJAR, S. A.; TOSSO, R. D.; SUVIRE, F. D.; ANGELINA, E.; PERUCHENA, N.; CABEDO, N.; CORTES, D.; ENRIZ, R. D. Searching the Biologically Relevant Conformation of Dopamine: A Computational Approach. **Journal of Chemical Information and Modeling**, Washington, v. 52, p. 99-112, 2012b.

ARANGO, G.; CORTES, D.; CASSELS, B. K.; CAVÉ, A.; MÉRIENNE, C. Azafluorenones from *Oxandra* cf. *major*. Biogenetic considerations. **Phytochemistry**, New York, v. 26, p. 2093-2098, 1987.

BAKER, D. D.; CHU, M.; OZA, U.; RAJGARHIA, V. The value of natural products to future pharmaceutical discovery. **Natural Products Reports**, Cambridge,

v. 24, p. 12225-12244, 2007.

BARRACHINA, I.; ROYO, I.; BALDONI, H. A.; CHAHBOUNE, N.; SUVIRE, F.; DEPEDRO, N.; ZAFRA-POLO, M. C.; BERMEJO, A.; EL AOUAD, N.; CABEDO, N.; SÁEZ, J.; TORMO, J. R.; ENRIZ, R. D.; CORTES, D. New antitumoral acetogenin 'Guanacone type' derivatives: Isolation and bioactivity. Molecular dynamics simulation of diacetyl-guanacone. **Bioorganic of Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 15, p. 4369-4381, 2007.

BERENQUER, I.; EL AOUAD, N.; ANDUJAR, S.; ROMERO, V.; SUVIRE, F.; FRERET, T.; BERMEJO, A.; IVORRA, M. D.; ENRIZ, R. D.; BOULOUARD, M.; CABEDO, N.; CORTES, D. Tetrahydroisoquinolines as Dopaminergic Ligands: 1-Butyl-7-chloro-6-hydroxy-tetrahydroisoquinoline, a New Compound with Antidepressant-like Activity in Mice. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 17, p. 4968-4980, 2009.

BERMEJO, A.; ANDREU, I.; SUVIRE, F.; LÉONCE, S.; CAIGNARD, D. H.; RENARD, P.; PIERRÉ, A.; ENRIZ, R. D.; CORTES, D.; CABEDO, N. Syntheses and Antitumor Targeting G1 Phase of the Cell Cycle of Benzoyldihydroisoquinoline and Related 1-Substituted Isoquinolines. **Journal Medicinal of Chemistry**, Minneapolis, v. 45, p. 5058-5068, 2002.

BERMEJO, A.; FIGADÈRE, B.; ZAFRA-POLO, M. C.; BARRACHINA, I.; ESTORNELL, E.; CORTES, D. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. **Natural Products Reports**, Cambridge, v. 22, p. 269-303, 2005.

BERMEJO, A.; PROTAIS, P.; BLÁZQUEZ, M. A.; RAO, K. S.; ZAFRA-POLO, M. C.; CORTES, D. Dopaminergic isoquinoline alkaloids from roots of *Xylopiya papuana*. **Natural Products Letter**, Cambridge, v. 6, p. 57-62, 1995.

CABEDO, N.; ANDREU, I.; RAMÍREZ DE ARELLANO, M. C.; CHAGRAOUI, A.; SERRANO, A.; BERMEJO, A.; PROTAIS, P.; CORTES, D. Enantioselective Syntheses of Dopaminergic (R)- and (S)-Benzyltetrahydroisoquinolines. **Journal Medicinal of Chemistry**, Minneapolis, v. 44, p. 1794-1801, 2001.

- CABEDO, N.; BERENQUER, I.; FIGADÈRE, B.; CORTES, D. An overview on benzyloisoquinoline derivatives with dopaminergic and serotonergic activities. **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v. 16, p. 2441-2467, 2009.
- CABEDO, N.; PROTAIS, P.; CASSELS, B. K.; CORTES, D. Synthesis and Dopamine Receptor Selectivity of the Benzyltetrahydroisoquinoline, (R)-(+)-nor-Roefractine. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 58, p. 1475-1484, 1995.
- CHAHBOUNE, N.; BARRACHINA, I.; ROYO, I.; ROMERO, V.; SÁEZ, J.; TORMO, J. R.; DE PEDRO, N.; ESTORNELL, E.; ZAFRA-POLO, M. C.; PELÁEZ, F.; CORTES, D. Guanacetins, new antitumoral acetogenins, mitochondrial complex I and tumor cell growth inhibitors. **Bioorganic Medicinal & Chemistry**, Oxford, v. 14, p. 1089-1094, 2006.
- CORTES, D.; ARBAOUI, J.; PROTAIS, P. High affinity and selectivity of some tetrahydroprotoberberine alkaloids for rat striatal ³H-raclopride binding sites. **Natural Products Letter**, Cambridge, v. 3, p. 233-238, 1993b.
- CORTES, D.; FIGADÈRE, B.; SÁEZ, J.; PROTAIS, P. Displacement activity of bis-benzyloisoquinoline alkaloids at striatal ³H-SCH 23390 and ³H-raclopride binding sites. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 55, p. 1281-1286, 1992.
- CORTES, D.; MYINT, S. H.; DUPONT, B.; DAVOUST, D. Bioactive Acetogenins from seeds of *Annona cherimolia*. **Phytochemistry**, New York, v. 32, p. 1475-1482, 1993a.
- CORTES, D.; MYINT, S. H.; LEBOEUF, M.; CAVÉ, A. A new type of cytotoxic acetogenins: The tetrahydrofuranic β -hydroxy methyl γ -lactones. **Tetrahedron Letters**, Elmsford, v. 32, p. 6133-6134, 1991.
- DANG, Q. L.; KIM, W. K.; NGUYEN, C. M.; CHOI, Y. H.; CHOI, G. J.; JANG, K. S.; PARK, M. S.; LIM, C. H.; LUU, N. H.; KIM, J. C. Nematicidal and antifungal activities of Annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* against various plant pathogens. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Easton, v. 59, p. 11160-11167, 2011.
- DE PEDRO, N.; CAUTAIN, B.; MELGUIZO, A.; CORTES, D.; VICENTE, F.; GENILLOU, O.; TORMO, J. R.; PELÁEZ, F. Analysis of cytotoxic activity at short incubation times reveals profound differences among Annonaceous acetogenins, inhibitors of mitochondrial Complex I. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, New York, 2012. In press.
- DEGLI ESPOSTI, M.; GHELLI, A.; RATTA, M.; CORTES, D.; ESTORNELL, E. Natural substances (acetogenins) from the family Annonaceae are powerful inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase (complex I). **Biochemical Journal**, London, v. 301, p. 161-167, 1994.
- DUVAL, R. A.; LEWIN, G.; PERIS, E.; CHAHBOUNE, N.; GAROFANO, A.; DRÖSE, S.; CORTES, D.; BRANDT, U.; HOCQUEMILLER, R. Heterocyclic analogues of squamocin as inhibitors of mitochondrial complex I. On the role of the terminal lactone of Annonaceous acetogenins. **Biochemistry**, New York, v. 45, p. 2721-2728, 2006a.
- DUVAL, R. A.; POUPON, E.; ROMERO, V.; PERIS, E.; LEWIN, G.; CORTES, D.; BRANDT, U.; HOCQUEMILLER, R. Analogues of cytotoxic squamocin using reliable reactions: new insights into the reactivity and role of the α,β -unsaturated lactone of the Annonaceous acetogenins. **Tetrahedron**, Oxford, v. 62, p. 6248-6257, 2006b.
- EL AOUAD, N.; BERENQUER, I.; ROMERO, V.; MARÍN, P.; SERRANO, A.; ANDUJAR, S.; SUVIRE, F.; BERMEJO, A.; IVORRA, M. D.; ENRIZ, R. D.; CABEDO N.; CORTES, D. Structure-Activity Relationship of dopaminergic halogenated 1-benzyl-tetrahydroisoquinoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 44, p. 4616-4621, 2009.
- GALLARDO, T.; ZAFRA-POLO, M. C.; TORMO, J. R.; GONZÁLEZ, M. C.; FRANCK, X.; ESTORNELL, E.; CORTES, D. Semisynthesis of Antitumoral Acetogenins: SAR of Functionalized Alkyl-Chain Bis-Tetrahydrofuranic Acetogenins, Specific Inhibitors of Mitochondrial Complex I. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 43, p. 4793-4800, 2000.

- GONZÁLEZ-COLOMA, A.; GUADAÑO, A.; DE INÉS, C.; MARTÍNEZ-DÍAZ, R.; CORTES, D. SELECTIVE Action of Acetogenin Mitochondrial Complex I Inhibitors. **Zeitschrift fur Naturforschung**, Tubingen, v. 57c, p. 1028-1034, 2002.
- GUADAÑO, A.; GUTIERREZ, C.; DE LA PEÑA, E.; CORTES, D.; GONZÁLEZ-COLOMA, A. Insecticidal and mutagenic evaluation of two Annonaceous acetogenins. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 63, p. 773-776, 2000.
- GUPTA, A.; PANDEY, S.; SHAH, D. R.; YADAV, J. S.; SETH, N. R. Annonaceous acetogenins: the unrevealed area for cytotoxic and pesticidal activities. **Surgical Neurology International**, Ghatkopar, v.2, p.104-109, 2011.
- HOPP, D. C.; ZENG, L.; GU, Z. M.; KOZLOWSKI, J. F.; MCLAUGHLIN, J. L. Novel monotetrahydrofuran ring acetogenins, from the bark of *Annona squamosa*, showing cytotoxic selectivities for the human pancreatic carcinoma cell line, paca-2. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 60, p. 581-586, 1997.
- HOPP, D. C.; ZENG, L.; GU, Z. M.; MCLAUGHLIN, J. L. Squamotacin: an Annonaceous acetogenin with cytotoxic selectivity for the human prostate tumor cell line (pc-3). **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 59, p. 97-99, 1996.
- ISMAN, M. B. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. **Annual Review Entomology**, Stanford, v. 51, p. 45-66, 2006.
- IVORRA, M. D.; LUGNIER, C.; CATRET, M.; ANSELMINI, E.; CORTES, D.; D'OCÓN, P. Investigations of the dual contractile/relaxant properties showed by antioquine in rat aorta. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 109, p. 502-509, 1993.
- LEBOEUF, M.; CAVÉ, A.; BHAUNIK, P. K.; MUKHEYEE, B.; MUKHEYEE, R. The phytochemistry of the Annonaceae. **Phytomemistry**, New York, v. 21, p. 2783-2813, 1982.
- LEWIS, M. A.; ARNASON, J. T.; PHILOGENE, B. J. R.; RUPPRECHT, J. K.; MCLAUGHLIN, J. L. Inhibition of respiration at site I by asimicin, an insecticidal acetogenin of the pawpaw, *Asimina triloba* (Annonaceae). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, San Diego, v. 45, p. 15-23, 1993.
- MARTÍN, M. L.; DÍAZ, M. T.; MONTERO, M. J.; PRIETO, P.; SAN ROMAN, L.; CORTES, D. Antispasmodic activity of benzyloisoquinoline alkaloids analogous to papaverine. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 59, p. 63-67, 1993.
- MCLAUGHLIN, J. L. Paw paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 71, p. 1311-1321, 2008.
- MOREAU, A.; COUTURE, A.; DENIAU, E.; GRANDCLAUDON, P.; LEBRUN, S. A new approach to isoindoloisoquinolinones. A simple synthesis of nuevamine. **Tetrahedron**, Oxford, v. 60, p. 6169-6176, 2004.
- MORENO, L.; PÁRRAGA, J.; GALÁN, A.; CABEDO, N.; PRIMO, J.; CORTES, D. Synthesis of new antimicrobial pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3-ones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 20, p. 6589-6597, 2012.
- MUELLER, D.; DAVIS, R. A.; DUFFY, S.; AVERY, V. M.; CAMP, D.; QUINN, R. J. Antimalarial activity of azafluorenone alkaloids from the Australian tree *Mitrephora diversifolia*. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 72, p. 1538-1540, 2009.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 70, p. 461-477, 2007.
- POMPER, K. W.; LOWE, J. D.; CRABTREE, S. B.; KELLER, W. Identification of Annonaceous Acetogenins in the Ripe Fruit of the North American Pawpaw (*Asimina triloba*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 57, p. 8339-8343, 2009.
- PROTAIS, P.; ARBAOUI, J.; BAKKALI, E. H.; BERMEJO, A.; CORTES, D. Effects of various isoquinoline alkaloids on in vitro ³H-dopamine uptake by rat striatal synaptosomes. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 58, p. 1475-1484, 1995.
- PROTAIS, P.; CORTES, D.; PONS, J. L.; LOPEZ, S.; VILLAVARDE, M. C.; CASTEDO, L. Displacement activity of some natural cularine alkaloids at striatal

- ³H-SCH 23390 and ³H-raclopride binding sites. **Experientia**, Basel, v. 48, p. 27-30, 1992.
- REJÓN-ORANTES, J. C.; GONZÁLEZ-ESQUINCA, A. R.; PÉREZ DE LA MORA, M.; ROLDAN, G.; CORTES, D. Annonomontine, an alkaloid isolated from *Annona purpurea* has anxiolytic-like effects in the elevated plus-maze. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 77, p. 322-327, 2011.
- ROYO, I.; DEPEDRO, N.; ESTORNELL, E.; CORTES, D.; PELÁEZ, F.; TORMO, J. R. In Vitro Antitumor SAR of threo/cis/threo/cis/erythro bis-THF Acetogenins: Correlations With Their Inhibition of Mitochondrial Complex I. **Oncology Research**, New York, v. 13, p. 521-528, 2003.
- SCHUMACHER, M.; KELKEL, M.; DICATO, M.; DIEDERICH, M. Gold from the sea: Marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer. **Biotechnology Advances**, Oxford, v. 29, p. 531-547, 2011.
- SUVIRE, F. D.; CABEDO, N.; CHAGRAOUI, A.; ZAMORA, M. A.; CORTES, D.; ENRIZ, R. D. Molecular recognition and binding mechanism of N-alkyl-benzyltetrahydroisoquinolines to the D₁ dopamine receptor. A computational approach. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, p.666-667, 455-467, 2003.
- TORMO, J. R., DEPEDRO, N.; ROYO, I.; BARRACHINA, I.; ZAFRA-POLO, M. C.; CUADRILLERO, C.; HERNÁNDEZ, P.; CORTES, D.; PELÁEZ, F. In Vitro Antitumor Structure–Activity Relationships of threo/trans/threo/trans/erythro bis-Tetrahydrofuranic Acetogenins: Correlations with Their Inhibition of Mitochondrial Complex I. **Oncology Research**, New York, v. 15, p. 129-138, 2005.
- TORMO, J. R.; GALLARDO, T.; GONZÁLEZ, M. C.; BERMEJO, A.; CABEDO, N.; ANDREU, I.; ESTORNELL, E. Annonaceous acetogenins as inhibitors of mitochondrial complex I. **Current Topics Phytochemistry**, Ottawa, v. 2, p. 69-90, 1999.
- TORMO, J. R.; GALLARDO, T.; PERIS, E.; BERMEJO, A.; CABEDO, N.; ESTORNELL, E.; ZAFRA-POLO, M. C.; CORTES, D. Inhibitory Effects on Mitochondrial Complex I of Semisynthetic Mono-Tetrahydrofuran Acetogenin Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, New York, v. 13, p. 4101–4105, 2003a.
- TORMO, J. R.; ROYO, I.; GALLARDO, T.; ZAFRA-POLO, M. C.; HERNÁNDEZ, P.; CORTES, D.; PELÁEZ, F. In Vitro Antitumor Structure–Activity Relationships of threo/trans/threo mono-Tetrahydrofuranic Acetogenins: Correlations With Their Inhibition of Mitochondrial Complex I. **Oncology Research**, New York, v. 14, p. 147-154, 2003b.
- WANG, R. F.; YANG, X. W.; MA, C. M.; CAI, S. Q.; LI, J. N.; SHOYAMA, Y. A Bioactive Alkaloid from the Flowers of *Trollius chinensis*. **Heterocycles**, Sendai, v. 63, p. 1443-1448, 2004.