

## Artigo

## A Relação entre Fragmentos Estruturais Oriundos de Produtos Naturais e Compostos Bioativos

Nascimento-Júnior, N. M.\*

*Rev. Virtual Quim.*, 2015, 7 (2), 697-712. Data de publicação na Web: 6 de janeiro de 2015

<http://www.uff.br/rvq>

### The Relationship between Structural Fragments Derived from Natural Products and Bioactive Compounds

**Abstract:** This review aims to highlight some structural fragments derived from natural products, which are present in several bioactive compounds, most of them used as drugs. In this context, are described the amino acids, purines and pyrimidines, steroids, carbohydrates, as well as other structural subunities present in the bioactive compounds that will be shown in this manuscript, complemented with their therapeutic targets or treated symptoms.

**Keywords:** Structural fragments; natural products; medicinal chemistry; bioactive compounds.

### Resumo

Este artigo de revisão destaca alguns fragmentos estruturais oriundos de produtos naturais, os quais estão presentes em diversos compostos bioativos, vários deles utilizados como medicamentos. Neste contexto, serão abordados os aminoácidos, purinas e pirimidinas, esteroides, carboidratos, assim como outras subunidades estruturais presentes nos compostos bioativos que serão mostrados ao longo do manuscrito, complementados com seus alvos terapêuticos ou sintomas tratados.

**Palavras-chave:** Fragmentos estruturais; produtos naturais; química medicinal; compostos bioativos.

\* Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP - Araraquara), Instituto de Química, Rua Professor Francisco Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP 14800-900, Araraquara-SP, Brasil.

✉ [nailtonjr@gmail.com](mailto:nailtonjr@gmail.com)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150031](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150031)

## A Relação entre Fragmentos Estruturais Oriundos de Produtos Naturais e Compostos Bioativos

Nailton M. Nascimento-Júnior\*

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP - Araraquara), Instituto de Química, Rua Professor Francisco Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP 14800-900, Araraquara-SP, Brasil.

\* [nailtonjr@gmail.com](mailto:nailtonjr@gmail.com)

*Recebido em 15 de dezembro de 2014. Aceito para publicação em 18 de dezembro de 2014*

### 1. Introdução

### 2. Fragmentos estruturais oriundos de produtos naturais em compostos bioativos

- 2.1. Os aminoácidos
- 2.2. As purinas e pirimidinas
- 2.3. Os esteroides
- 2.4. Os carboidratos
- 2.5. Outros fragmentos estruturais

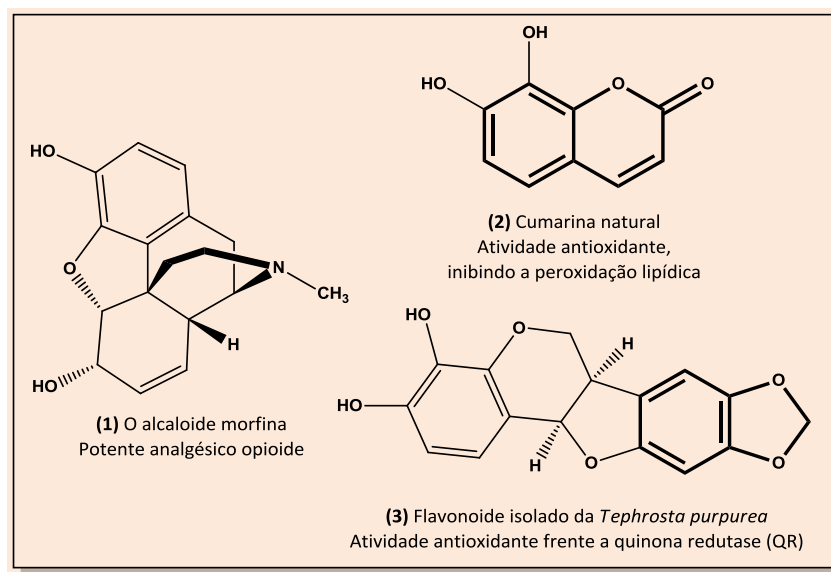
### 3. Conclusão

#### 1. Introdução

---

O estudo de compostos bioativos originados de recursos naturais é sem dúvida uma das abordagens mais ricas dentre as disponíveis para a busca de novos candidatos a fármacos. Além dos produtos naturais que são empregados como medicamentos, como é o caso da morfina (**1**) (Figura 1), um alcaloide com potente efeito analgésico, também há outros produtos naturais que nos fornecem informações estruturais úteis na

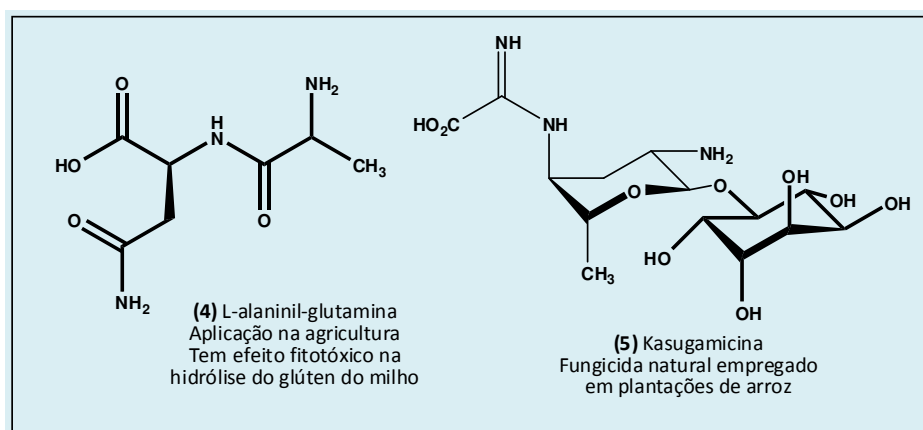
busca de novos compostos bioativos que possam vir a alcançar os requisitos necessários relacionados a atividade, seletividade, toxicidade, tempo de meia vida, etc. Neste contexto, os produtos naturais com atividade antioxidante **2** e **3** são exemplos interessantes contendo os fragmentos estruturais da cumarina e benzodioxola, em negrito, os quais tem inspirado o planejamento de vários candidatos a fármacos observados na literatura, conforme veremos mais adiante (Figura 1).<sup>1,2</sup>



**Figura 1.** Produtos naturais bioativos das classes dos alcaloides (1), cumarinas (2) e flavonoides (3). Adaptado de Barreiro & Fraga; Tringali<sup>1,2</sup>

Paralelamente, a agroquímica mostra-se como uma área de pesquisa que pode fornecer mais informações estruturais e ampliar a diversidade estrutural dos novos candidatos a fármacos em estudo no momento. A busca de novos defensivos agrícolas que apresentem maior seletividade para os insetos, fungos e demais pragas e com maior segurança para a saúde humana

também nos fornece abordagens úteis na busca de fármacos mais seletivos. O dipeptídeo **4** e o derivado glicosídico **5** são produtos naturais empregados na agroquímica que apresentam fragmentos estruturais aminoacídico e glicosídico, os quais também são largamente utilizados na busca de novos compostos bioativos (Figura 2).<sup>3</sup>



**Figura 2.** (4) L-alanil-glutamina e (5) Kasugamicina, dois produtos naturais bioativos empregados na agricultura. Adaptado de Dayan *et al.*<sup>3</sup>

A união destas informações juntamente com as estratégias da química medicinal, como por exemplo, hibridação molecular, bioisosterismo, simplificação molecular,

homologação, aliadas a química combinatória, estudos *in silico* e conhecimentos de engenharia genética nos fornecem ferramentas de extrema

importância na busca de novos candidatos a fármacos.<sup>1</sup>

## 2. Fragmentos estruturais oriundos de produtos naturais em compostos bioativos

Veremos a seguir alguns fragmentos estruturais oriundos de produtos naturais que tem se mostrado de extrema importância para o reconhecimento molecular entre os fármacos e candidatos a fármacos que os possuem frente a seus respectivos receptores.

### 2.1. Os aminoácidos

Os aminoácidos são os blocos de construção presentes em diversos hormônios e receptores, os quais desempenham funções vitais para o funcionamento do nosso organismo. Na Figura 3, podemos observar a estrutura química dos 20 aminoácidos naturais (6-25).<sup>4</sup>

Um aspecto interessante na estrutura química destes blocos de construção é eles já apresentarem um centro quirial formado, com exceção da glicina (16), que não apresenta cadeia lateral. Esta característica nos fornece uma vantagem estratégica caso se utilize um fragmento estrutural aminoacídico natural, visto que o centro

quirial, “aproveitado da natureza”, não precisará ser sintetizado empregando catalisadores ou auxiliares quirais para a obtenção do produto enantiopuro.<sup>1,4</sup>

Ademais, podemos observar que temos cadeias laterais de aminoácidos com caráter básico (6-8), ácido (9, 10), polar não carregado (11-15), assim como conformacionalmente restrito (17) ou com cadeias laterais hidrofóbicas ou aromáticas (16-25). Esta versatilidade possibilita a utilização do aminoácido que apresente as propriedades estereoeletrônicas necessárias, de acordo com o planejamento estrutural dos compostos em questão. Também é importante destacar a existência de diversos resíduos de aminoácidos não naturais que podem ampliar ainda mais essa diversidade.<sup>1,4</sup>

Revemos a seguir alguns dentre os vários exemplos de compostos bioativos que apresentam fragmentos estruturais oriundos de aminoácidos (Figura 4).<sup>5-16</sup> O antagonista de receptores de quimiocina do subtipo 4 (CCR4) contendo um fragmento estrutural do aminoácido prolina (26) apresenta constante de inibição de 0,1  $\mu\text{M}$ , exemplificando a incorporação de um produto natural, a prolina (17), a um composto sintético (Figura 4). O composto 27, com um resíduo de fenilalanina (23) internalizado em sua estrutura, apresenta  $\text{CE}_{50} = 0,17 \mu\text{M}$  (HIV-1), enquanto que o composto 28, com um fragmento estrutural do aminoácido valina (19), apresenta  $\text{CI}_{50} = 0,013 \mu\text{M}$  frente ao receptor de quimiocina CCR1.<sup>5,7,14</sup>

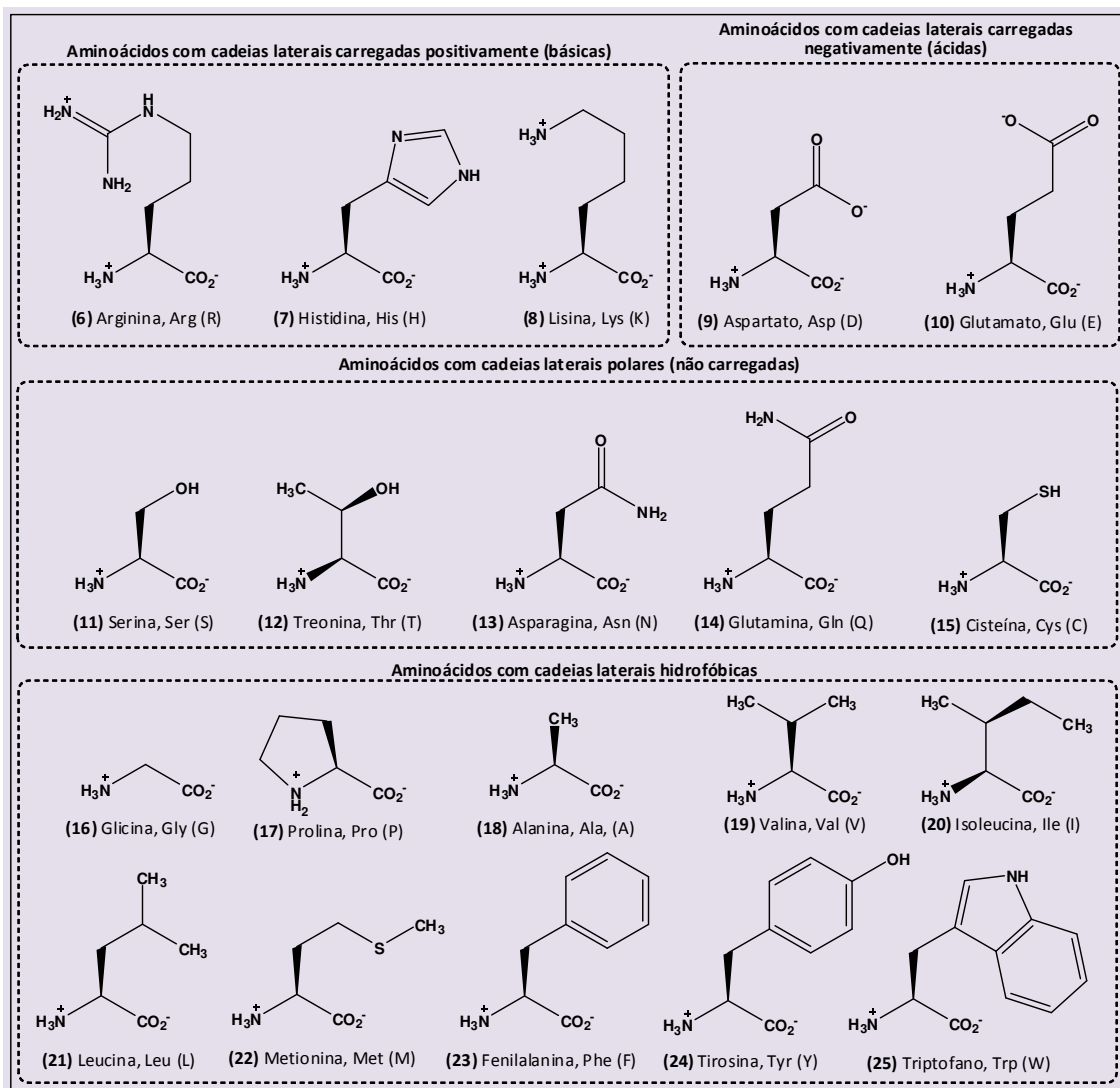
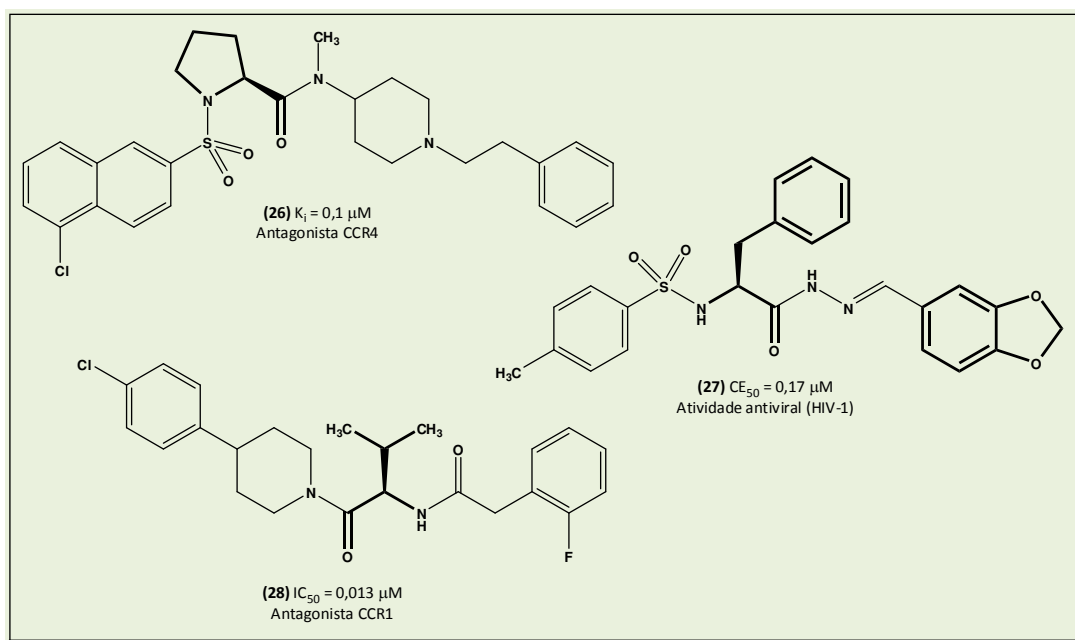


Figura 3. Os 20 aminoácidos naturais (6-25). Adaptado de Francisco-Junior & Francisco<sup>4</sup>

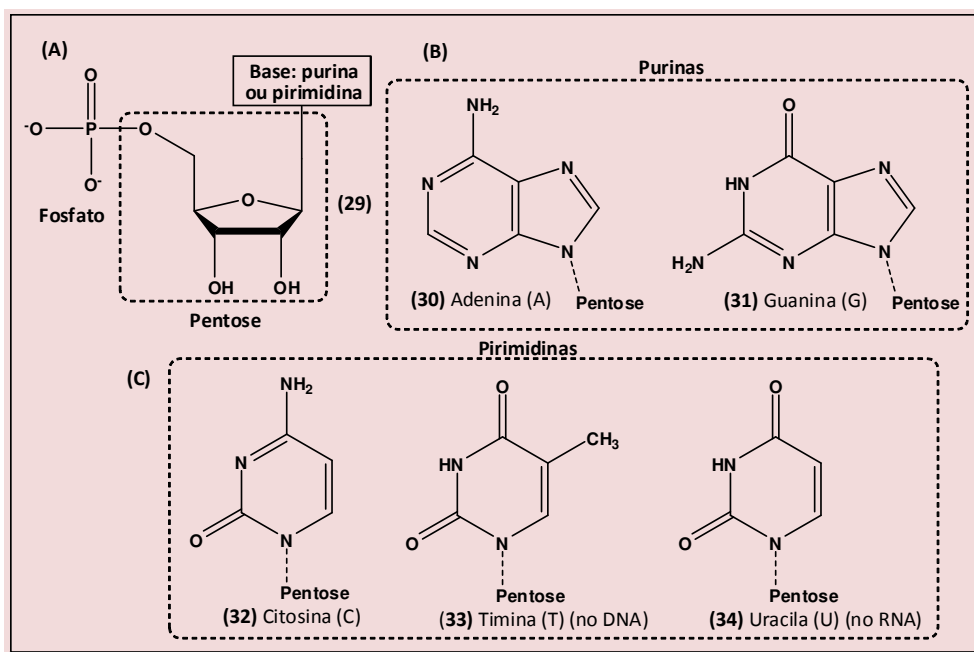


**Figura 4:** Estrutura química de compostos bioativos contendo subunidades aminoácidas da prolina (26), fenilalanina (27) e valina (28). Adaptado de Burdi *et al.*; Tian *et al.*; Cavallaro *et al.*<sup>5,7,14</sup>

## 2.2. As purinas e pirimidinas

também podem ser utilizadas como fragmentos moleculares e estão presentes nas estruturas de vários compostos bioativos.<sup>17-26</sup>

As purinas e pirimidinas presentes nas estruturas dos nucleotídeos (Figura 5),



**Figura 5.** (A) Estrutura básica de um nucleotídeo. (B) As bases nitrogenadas da classe das purinas. (C) As bases nitrogenadas da classe nas pirimidinas. Adaptado de Thiemann<sup>17</sup>

Neste contexto, o fármaco AZT (**35**), o qual é o primeiro que apresentou atividade anti-HIV devido a sua capacidade de inibição da enzima transcriptase reversa, tem sua estrutura química mostrada na Figura 6.

Enquanto o AZT (**35**) possui um fragmento estrutural originado da base pirimidínica timina (**33**), os inibidores de kinase **36** e **37** possuem um fragmento estrutural originado da base purínica adenina (**30**).<sup>19,23,25</sup>

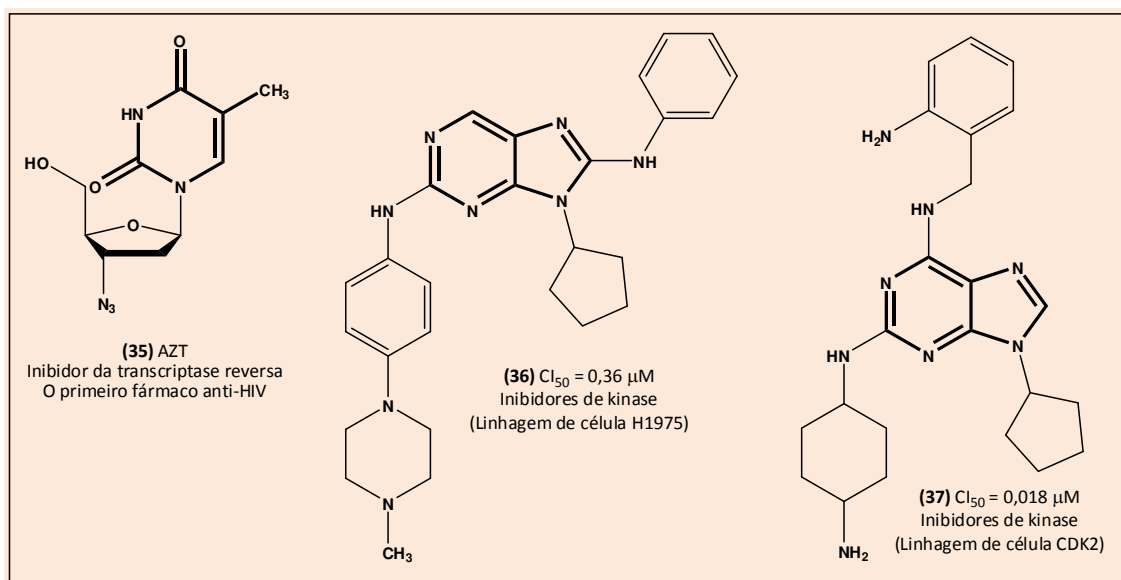


Figura 6. Estruturas químicas do fármaco AZT (**35**) e dos inibidores de kinase **36** e **37**. Adaptado de Souza & Almeida, Yang et al; Gucký et al.<sup>19,23,25</sup>

### 2.3. Os esteroides

Os esteroides possuem padrão estrutural ciclopentanoperidrofenantreno (**38**), podendo apresentar os mais variados grupos funcionais, de modo a determinar sua função. A biossíntese de diversos hormônios que desempenham funções-chave em nosso organismo ocorre a partir do colesterol (**39**). Na Figura 7, podemos observar as estruturas químicas de alguns esteroides representativos. Devido aos efeitos anti-inflamatórios, sobre o metabolismo e na homeostasia de eletrólitos, esta classe de

compostos também inspira a síntese de diversos compostos bioativos, os quais possuem fragmentos estruturais esteroidais combinados com outras subunidades estruturais.<sup>27-35</sup>

O composto **44**, derivado da progesterona contendo a função carbamato em sua estrutura, foi capaz de inibir 96,6% de uma linhagem de células cancerígenas do tipo PC-3 (Figura 8). O composto de padrão estrutural esteroidal **45**, apresenta uma subunidade 4-aminoquinolina com atividade antimalárica frente ao *Plasmodium falciparum* ( $Cl_{50} = 2,88$  nM).<sup>28,32</sup>

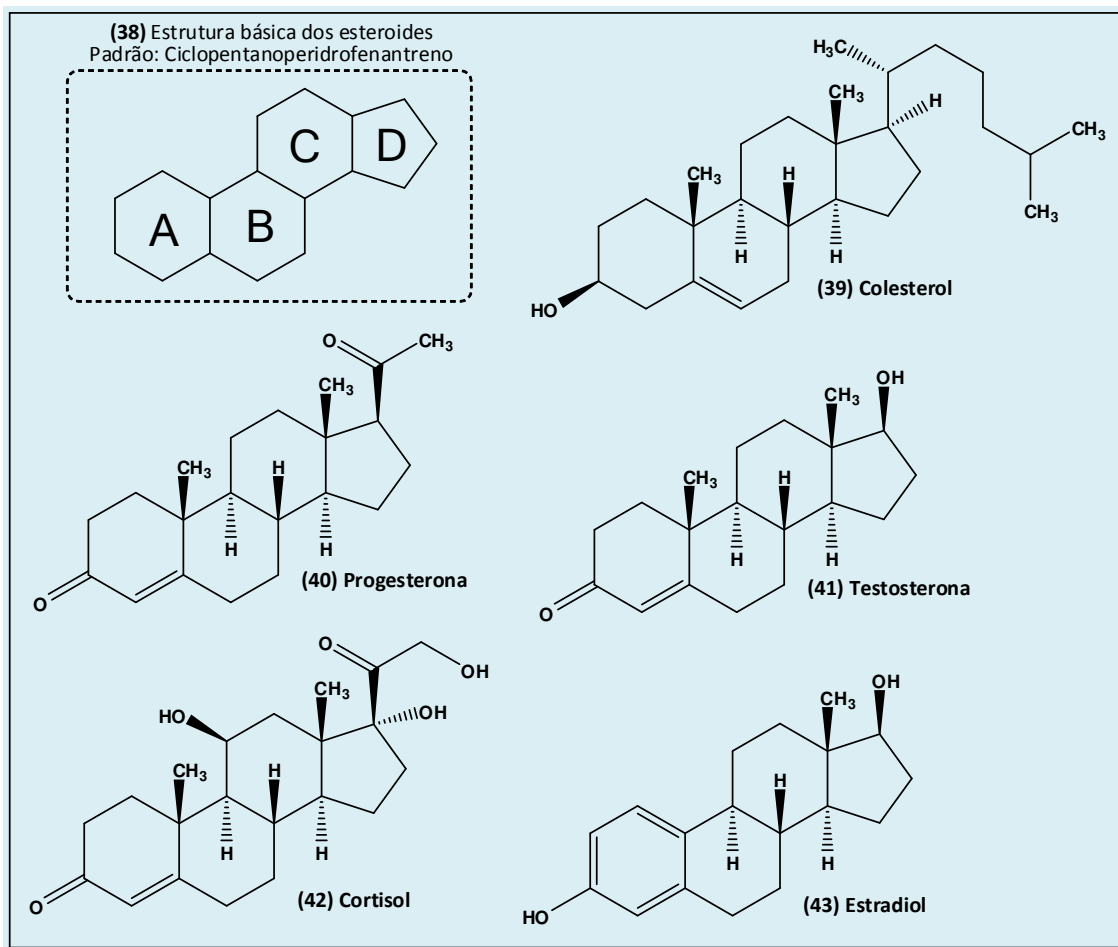


Figura 7. Estrutura básica dos esteroides e alguns esteroides endógenos representativos. Adaptado de Pereira *et al.*<sup>27</sup>

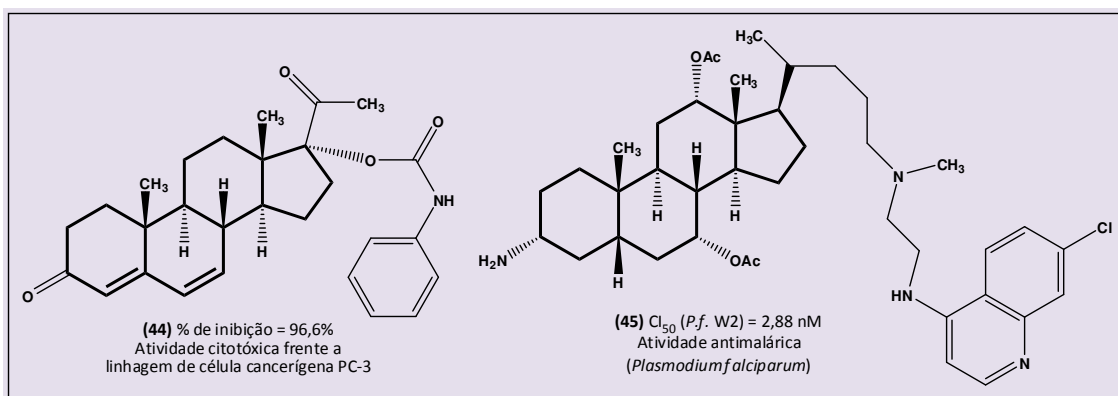


Figura 8. Compostos bioativos de padrão estrutural esteroidal. Adaptado de Chávez-Riveros *et al.*; Videnović *et al.*<sup>28,32</sup>

#### 2.4. Os carboidratos

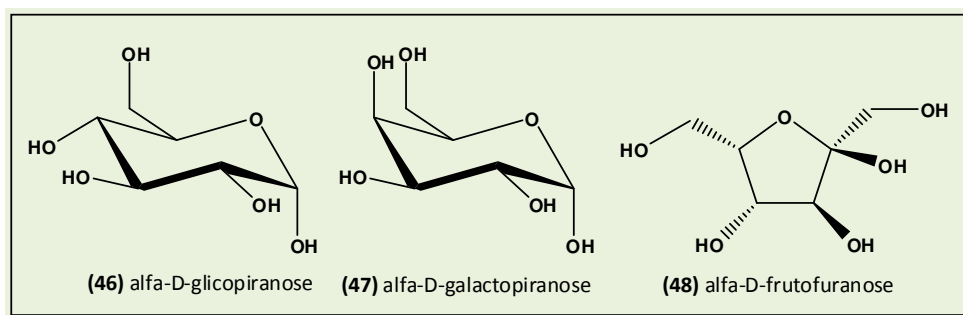
Assim como os aminoácidos, os

carboidratos também são uma fonte natural com estrutura química bem particular e com centros quirais que já foram preparados pela natureza, o que muitas vezes nos poupa de



muitas etapas em uma rota sintética. Além disso, por ser uma subunidade presente na natureza, as características estereoelétrônicas dos fragmentos estruturais oriundos dos carboidratos podem ser de extrema importância para o reconhecimento molecular frente ao biorreceptor-alvo.<sup>37-44</sup> Na Figura 9, são

mostradas as estruturas de três monossacarídeos representativos, a alfa-D-glicopiranosose (**46**) e a alfa-D-frutofuranose (**48**), que são constituintes do dissacarídeo sacarose, além da estrutura do monossacarídeo alfa-D-galactopiranosose (**47**).<sup>1,36</sup>



**Figura 9.** Estruturas químicas de três carboidratos representativos. Adaptado de Ferreira et al.<sup>36</sup>

Em peptídeos, a presença de um fragmento estrutural glicosídico pode auxiliar na passagem pela barreira hemato-encefálica (BHE) de forma mais eficiente, como é o caso do glicopeptídeo **49**, que apresenta elevada atividade analgésica pela modulação de receptores opioides. O glicosídeo-*N*-indólico (**50**) é outro exemplo interessante de um composto bioativo, que apresenta um fragmento estrutural monossacarídico, com

elevada inibição frente ao Cotransportador de Sódio e Glicose Renal Humano (SGLT), o qual é responsável pela excreção de glicose pela urina e conseqüente redução em seu nível sanguíneo durante a hiperglicemia (Figura 10). O derivado glicosídico **51** mostra como a simples troca do grupo ciclopropila de **50**, pelo grupo ciclopentila de **51** pode alterar significativamente o valor de inibição.<sup>39,43</sup>

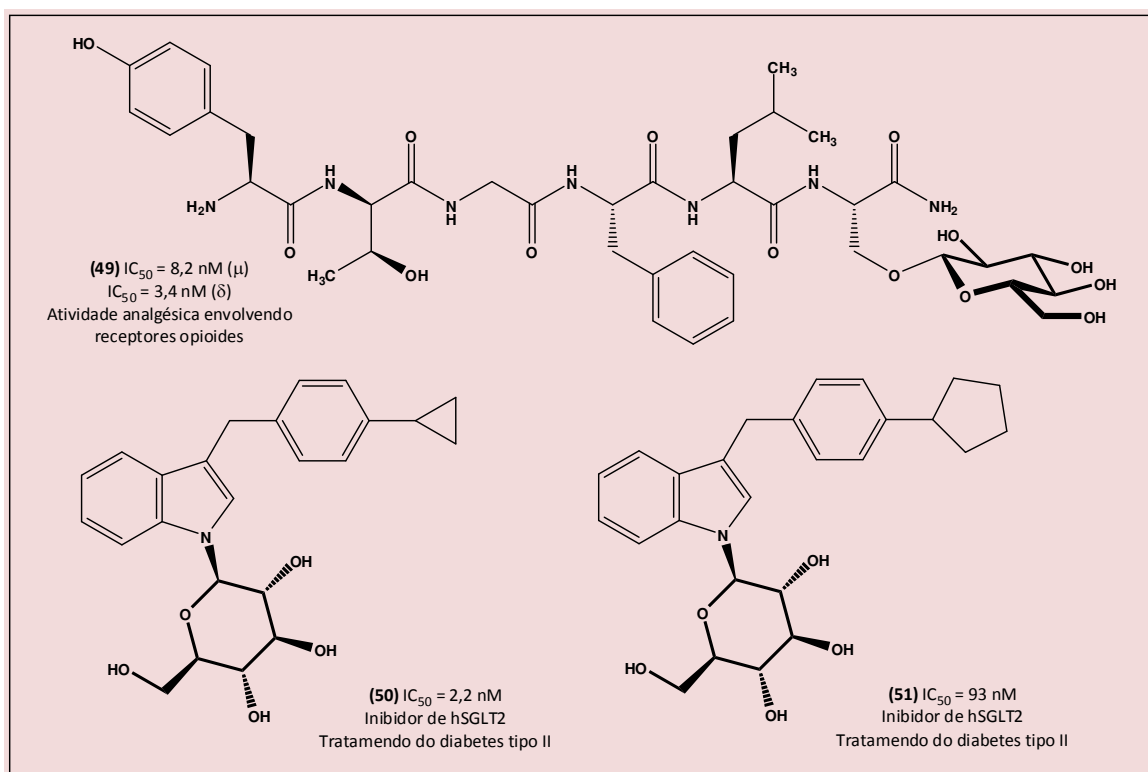


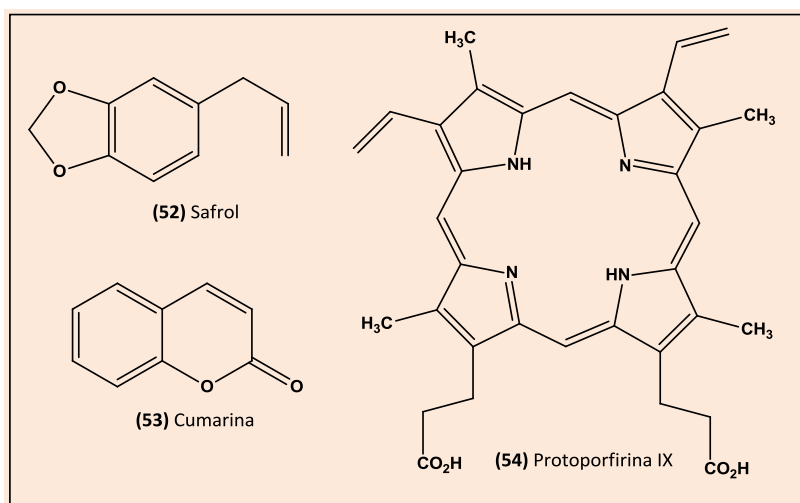
Figura 10. Estruturas químicas do glicopeptídeo **49** e dos glicosídeos-*N*-indólicos **50** e **51**. Adaptado de Bilsky *et al.*; Nomura *et al.*<sup>39,43</sup>

## 2.5. Outros fragmentos estruturais

Vimos até aqui alguns exemplos de compostos bioativos contendo fragmentos estruturais de aminoácidos, purinas e pirimidinas, esteroides e carboidratos devido ao fato destas classes de produtos naturais serem largamente observadas e desempenharem uma série de processos biológicos-chave, os quais podem estar relacionados a uma série de doenças que ainda são um desafio para a química medicinal. Além dos casos supracitados, há centenas de outras subunidades presentes na natureza que podem nos auxiliar na busca de novos compostos bioativos. Três destas

subunidades que merecem destaque são: a benzodioxola, presente no produto natural safrol (**52**),<sup>45</sup> a cumarina (**53**)<sup>46</sup> e as porfirinas,<sup>47</sup> representadas na Figura 11 pela protoporfirina IX (**54**).<sup>48-58</sup>

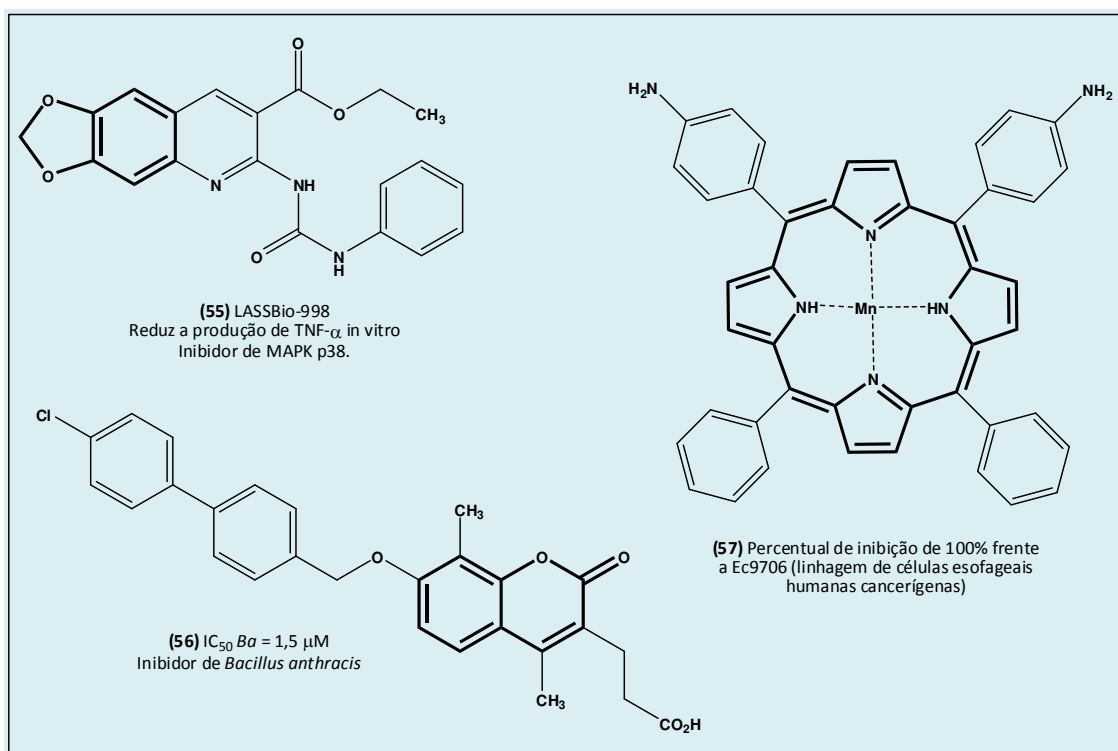
Neste contexto, o derivado ureídico LASSBio-998 (**55**) contendo o fragmento estrutural benzodioxola foi capaz de reduzir a produção de TNF- $\alpha$  *in vitro*, além de ser capaz de apresentar atividade por via oral em modelo murino de hipernocicepção sensível a inibidores de MAPK p38. Já o derivado baseado no fragmento estrutural cumarina (**53**), o composto **56**, apresentou concentração inibitória de 1,5  $\mu\text{M}$  frente ao *Bacillus anthracis* (Figura 12).<sup>48,52</sup>



**Figura 11.** Estruturas químicas do safrol, da cumarina e da protoporfirina IX. Adaptado de Barreiro & Fraga; David *et al.*; Moreira *et al.*<sup>45-47</sup>

Como último exemplo de fragmentos estruturais presentes em compostos bioativos, o composto **57** é um derivado porfirínico complexado com o metal de transição manganês II capaz de inibir em

100% a linhagens de células esofageais humanas cancerígenas do tipo Ec9706, dessa forma, ilustrando uma aplicação importante para este tipo de fragmento estrutural (Figura 12).<sup>58</sup>



**Figura 12.** Estruturas químicas de compostos bioativos contendo os fragmentos estruturais benzodioxola (**55**), cumarina (**56**) e porfirina (**57**). Adaptado de Lopes *et al.*; Li *et al.*; Weimin<sup>48,52,58</sup>

### 3. Conclusão

A busca de novos compostos bioativos para o tratamento de novas doenças e para a melhoria do tratamento das doenças já existentes é um desafio constante, principalmente ao considerarmos o aumento do rigor em relação a seletividade, toxicidade, metabolismo, dentre outros aspectos. Portanto, os fragmentos estruturais mostrados nesta revisão, assim como outros presentes na natureza sem dúvida estão entre as fontes de informação mais relevantes na busca de novos fármacos.

#### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal. As bases moleculares da ação dos fármacos*, 2a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2008.
- <sup>2</sup> Tringali, C.; *Bioactive Compounds from Natural Sources. Isolation, characterization and biological properties*, 1a. ed., Taylor & Francis: New York, 2001.
- <sup>3</sup> Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. Natural products in crop protection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>4</sup> Francisco-Junior, W. E.; Francisco, W. Proteínas: Hidrólise, Precipitação e um Tema para o Ensino de Química. *Química Nova na Escola* **2006**, *24*, 12. [[Link](#)]
- <sup>5</sup> Burdi, D. F.; Chi, S.; Mattia, K.; Harrington, C.; Shi, Z.; Chen, S.; Jacutin-Porte, S.; Bennett, R.; Carson, K.; Yin, W.; Kansra, V.; Gonzalo, J. A.; Coyle, A.; Jaffee, B.; Ocain, T.; Hodge, M.; LaRosa, G.; Harriman, G. Small molecule antagonists of the CC chemokine receptor 4 (CCR4). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 3141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>6</sup> Chang, L. L.; Yang, G. X.; McCauley, E.; Munford, R. A.; Schmidt, J. A.; Hagmann, W. K. Constraining the amide bond in *N*-Sulfonylated dipeptide VLA-4 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1688. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>7</sup> Tian, B.; He, M.; Tang, S.; Hewlett, I.; Tan, Z.; Li, J.; Jin, Y.; Yang, M. Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 2162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>8</sup> Zhao, Y.; Liu, M.; Chagnault, V.; Wang, J.; Zhang, X.; Murphy, P. V. Biological study of a somatostatin mimetic based on the 1-deoxynojrimycin scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>9</sup> Davenport, R. J.; Munday, J. R. Alpha4-integrin antagonism – an effective approach for the treatment of inflammatory diseases? *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Dick, L. R.; Fleming, P. E. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Sun, H.; Tawa, G.; Wallqvist, A. Classification of scaffold-hopping approaches. *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>12</sup> Kaspar, A. A.; Reichert, J. M. Future directions for peptides therapeutics development. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>13</sup> Li, P.; Roller, P. P. Cyclization strategies in peptide derived drug design. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2002**, *2*, 325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>14</sup> Cavallaro, C. L.; Briceno, S.; Chen, J.; Cvijic, M. E.; Davies, P.; Hynes-Jr, J.; Liu, R. Q.; Mandlekar, S.; Rose, A. V.; Tebben, A. J.; Kirk, K. V.; Watson, A.; Wu, Hong.; Yang, G.; Carter, P. H. Discovery and lead optimization of a new series of CC chemokine receptor-1 (CCR1) selective piperidine antagonists via parallel synthesis. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 9643. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> LaPlante, S. R.; Nar, H.; Lemke, C. T.; Jakalian, A.; Aubry, N.; Kawai, S. H. Ligand bioactive conformation plays a critical role in the design of drugs that target the hepatitis C virus NS3 protease. *Journal of Medicinal*

- Chemistry* **2014**, *57*, 1777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Singh, S.; Prasad, N. R.; Chufan, E. E.; Patel, B. A.; Wang, Y. J.; Chen, Z. S.; Ambudkar, S. V.; Talele, T. T. Design and synthesis of human ABCB1 (P-glycoprotein) inhibitors by peptide coupling of diverse chemical scaffolds on carboxyl and amino termini of (S)-valine-derived thiazole amino acid. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 4058. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Thiemann, O. H. A descoberta da estrutura do DNA. *Química Nova na Escola* **2003**, *17*, 13. [[Link](#)]
- <sup>18</sup> Díaz-Gavilán, M.; Gómez-Vidal, J. A.; Rodríguez-Serrano, F.; Marchal, J. A.; Caba, O.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Campos, J. M. Anticancer activity of (1,2,3,5,4,1-benzoxazepine-3-yl)-pyrimidines and – purines against the MCF-7 cell line: Preliminary cDNA microarray studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> Souza, M. V. N.; Almeida, M. V. Drogas anti-HIV: passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova* **2003**, *26*, 366. [[CrossRef](#)]
- <sup>20</sup> Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. Antimycobacterial agents. 1. thio analogues of purine. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> Gazivoda, T.; Šokčević, M.; Kralj, M.; Šuman, L.; Pavelić, K.; Clercq, E. D.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Mintas, M.; Raić-Malić, S. Synthesis and antiviral and cytostatic evaluations of the new C-5 substituted pyrimidine and furo[2,3-d]pyrimidine 4',5'-didehydro-L-ascorbic acid derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 4105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>22</sup> Hwu, J. R.; Lin, S. Y.; Tsay, S. C.; Clercq, E. D.; Leyssen, P.; Neyts, J. Coumarin-purine ribofuranoside conjugates as new agents against hepatitis C virus. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 2114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>23</sup> Yang, J.; Wang, L. J.; Liu, J. J.; Zhong, L.; Zheng, R. L.; Xu, Y.; Ji, P.; Zhang, C. H.; Wang, W. J.; Lin, X. D.; Li, L. L.; Wei, Y. Q. Structural optimization and structure-activity relationships of *N*<sup>2</sup>-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-*N*<sup>8</sup>-9*H*-purine-2,8-diamine derivatives, a new class of reversible kinase inhibitors targeting both EGFR-activating and resistance mutations. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 10685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>24</sup> Laufer, S. A.; Domeyer, D. M.; Scior, T. R. F.; Albrecht, W.; Hauser, D. R. J. Synthesis and biological testing of purine derivatives as potential ATP-competitive kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>25</sup> Gucký, T.; Jorda, R.; Zatloukal, M.; Bazgier, V.; Berka, K.; Řezníčková, E.; Béres, T.; Strnad, M.; Kryštof, V. A Novel series of highly potent 2,6,9-trisubstituted purine cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 6234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Wang, L.; Cherian, C.; Desmoulin, S. K.; Polin, L.; Deng, Y.; Wu, J.; Hou, Z.; White, K.; Kushner, J.; Matherly, L. H.; Gangjee, A. Synthesis and antitumor activity of a novel series of 6-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine thienoyl antifolate inhibitors of purine biosynthesis with selectivity for high affinity folate receptors and the proton-coupled folate transporter over the reduced folate carrier for cellular entry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 1306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Pereira, H. M. G.; Marques, M. A. S.; Cardoso, J. N.; Neto, F. R. A. Análise de glicocorticosteróides por CG-EM: Uma nova abordagem de derivatização para o controle de dopagem no esporte. *Química Nova* **2002**, *25*, 1096. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Chávez-Riveros, A.; Garrido, M.; Apan, M. T. R.; Zambrano, A.; Díaz, M.; Bratoeff, E. Synthesis and cytotoxic effect on cancer cell lines and macrophages of novel progesterone derivatives having an ester or a carbamate function at C-3 and C-17. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *82*, 498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, G.; Zupkó, I.; Frank, É. A facile 'click' approach to novel 15β-triazolil-5α-androstane derivatives, and an evaluation of their antiproliferative activities in vitro. *Bioorganic & Medicinal*

- Chemistry* **2012**, *20*, 1396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Boivin, R. P.; Luu-The, V.; Lachance, R.; Labrie, F.; Poirier, D. Structure-activity relationships of 17 $\alpha$ -derivatives of estradiol as inhibitors of steroid sulfatase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 4465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Somaiah, R.; Ravindar, K.; Cencic, R.; Palletier, J.; Deslongchamps, P. Synthesis of the antiproliferative agent hippuristanol and its analogues from hydrocortisone via Hg(II)-catalyzed spiroketalization: structure-activity relationship. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 2511. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>32</sup> Videnović, M.; Opsenica, D. M.; Burnett, J. C.; Gomba, L.; Nuss, J. E.; Selaković, Z.; Konstantinović, J.; Krstić, M.; Segan, S.; Zlatović, M.; Sciotti, R. J.; Bavari, S.; Šolaja, B. A. Second generation steroidal 4-aminoquinolines are potent, dual-target inhibitors of the botulinum neurotoxin serotype A metalloprotease and *P. falciparum* malaria. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 4134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>33</sup> Dexheimer, T. S.; Gediya, L. K.; Stephen, A.; Weidlich, I.; Antony, S.; Marchand, C.; Interthal, H.; Nicklaus, M.; Fisher, R. J.; Njar, V. C.; Pommier, Y. 4-Pregnen-21-ol-3,20-dione-21-(4-bromobenzenesulfonate) (NSC 88915) and related novel steroid derivatives as tyrosyl-DNA phosphodiesterase (Tdp1) inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 7122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Hua, Z.; Carcache, D. A.; Tian, Y.; Li, Y. M.; Danishefsky, S. J. The synthesis and preliminary biological evaluation of a novel steroid with neurotropic activity: NGA0187. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 9849. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>35</sup> Gui, J.; Tian, H.; Tian, W. Synthesis of glaucogenin D, a structurally unique discopregnane steroid with potential antiviral activity. *Organic Letters* **2013**, *15*, 4802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Ferreira, V. F.; Rocha, D. R.; Silva, F. C. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. *Química Nova* **2009**, *32*, 623. [[CrossRef](#)]
- <sup>37</sup> Zhao, Q.; Zou, Y.; Guo, J.; Yu, S.; Chai, X. Y.; Hu, H. Synthesis and antifungal activities of *N*-glycosylated derivatives of Tunicyclin D, an antifungal octacyclopeptide. *Tetrahedron* **2014**, In press. [[CrossRef](#)]
- <sup>38</sup> Kang, H. S.; Brady, S. F. Arixanthomycins A-C: phylogeny-guided discovery of biologically active eDNA-derived pentangular polyphenols. *ACS Chemical Biology* **2014**, *9*, 1267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>39</sup> Bilsky, E. J.; Egleton, R. D.; Mitchell, S. A.; Palian, M. M.; Davis, P.; Huber, J. D.; Jones, H.; Yamamura, H. I.; Janders, J.; Davis, T. P.; Porreca, F.; Hruby, V. J.; Polt, R. Enkephalin glycopeptide analogues produce analgesia with reduced dependence liability. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 2586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>40</sup> Ingrassia, L.; Nshimyumukiza, P.; Dewelle, J.; Lefranc, F.; Wlodarczak, L.; Thomas, S.; Dielie, G.; Chiron, C.; Zedde, C.; Tisnès, P.; Soest, R.; Braekman, J. C.; Darro, F.; Kiss, R. A Lactosylated steroid contributes *in vivo* therapeutic benefits in experimental models of mouse lymphoma and human glioblastoma. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>41</sup> Yao, C. H.; Song, J. S.; Chen, C. T.; Yeh, T. K.; Hung, M. S.; Chang, C. C.; Liu, Y. W.; Yuan, M. C.; Hsieh, C. J.; Huang, C. Y.; Wang, M. H.; Chiu, C. H.; Hsieh, T. C.; Wu, S. H.; Hsiao, W. C.; Chu, K. F.; Tsai, C. H.; Chao, Y. S.; Lee, J. C. Discovery of novel *N*- $\beta$ -D-xylosylindole derivatives as sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for the management of hyperglycemia in diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> Hoefer, G.; Baltina, L.; Michaelis, M.; Kondratenko, Baltina, L.; Tolstikov, G. A.; Doerr, H. W.; Cinatl, J., Jr. Antiviral activity of clycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 1256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>43</sup> Nomura, S.; Yamamoto, Y.; Matsumura, Y.; Ohba, K.; Sakamaki, S.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Kuriyama, C.; Matsushita, C.; Ueta, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. Novel indole-*N*-glucoside, TA-1887 as a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of

type 2 diabetes. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *5*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>44</sup> Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Hawner, C.; Dam, J.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Schoemaker, H. E.; Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. Cu-catalyzed formation of triazole-linked glycoamino acids and application in chemoenzymatic peptide synthesis. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 503. [[CrossRef](#)]

<sup>45</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. A utilização do safrol, principal componente químico do óleo de sassafrás, na síntese de substâncias bioativas na cascata do ácido araquidônico: anti-inflamatórios, analgésicos e antitrombóticos. *Química Nova* **1999**, *22*, 744. [[CrossRef](#)]

<sup>46</sup> Alves, C. Q.; Davis, J. M.; Davis, J. P.; Bahia, M. V.; Aguiar, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Química Nova* **2010**, *33*, 2202. [[CrossRef](#)]

<sup>47</sup> Moreira, L. M.; Moraes, P. C. G.; Mendonça, J. P. R. F.; Guimaraes, L.; Lyon, J. P.; Aimbire, F.; Poli, A. L.; Imasato, H. Hemoglobina extracelular gigante *Glossoscolex paulistus*: Um extraordinário sistema supramolecular hemoproteico. *Química Nova* **2011**, *34*, 119. [[CrossRef](#)]

<sup>48</sup> Lopes, R. O. L.; Romeiro, N. C.; Lima, C. K. F.; Silva, L. L.; Miranda, A. L. P.; Nascimento, P. G. B. D.; Cunha, F. Q.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M. Docking, synthesis and pharmacological activity of novel urea-derivatives designed as p38 MAPK inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *54*, 264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>49</sup> Wang, H. H.; Qiu, K. M.; Cui, H. E.; Yang, Y. S.; Luo, Y.; Xing, M.; Qiu, X. Y.; Bai, L. F.; Zhu, H. L. Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives containing benzodioxole as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21*, 448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>50</sup> Bezerra-Netto, H. J. C.; Lacerda, D. I.; Miranda, A. L. P.; Alves, H. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Design and synthesis of 3,4-methylenedioxy-6-nitrophenoxycetylhydrazone de derivatives obtained from natural safrol: New lead-

agents with analgesic and antipyretic properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 7924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>51</sup> Ranatunga, S.; Tang, C. H. A.; Kang, C. W.; Kriss, C. L.; Kloppenburg, B. J.; Hu, C. C. A.; Valle, J. R. D. Synthesis of novel tricyclic chromenone-based inhibitors of IRE-1 RNase activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 4289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>52</sup> Li, B.; Pai, R. Di, M.; Aiello, D.; Barnes, M. H.; Butler, M. M.; Tashjian, T. F.; Peet, N. P.; Bowlin, T. L.; Moir, D. T. Coumarin-based inhibitors of *Bacillus anthracis* and *Staphylococcus aureus* replicative DNA helicase: chemical optimization, biological evaluation, and antibacterial activities. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 10896. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>53</sup> Neyts, J.; Clercq, E. D.; Singha, R.; Chang, Y. H.; Das, A. R.; Chakraborty, S. K. Hong, S. C.; Tsay, S. C.; Hsu, M. H.; Hwu, J. R. Structure-activity relationship of new anti-hepatitis C virus agents: heterobicyclic-coumarin conjugates. *Journal do Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>54</sup> Touisni, N.; Maresca, A.; McDonald, P. C.; Lou, Y.; Scozzafava, A.; Dedhar, S.; Winum, J. Y.; Supuram, C. T. Glycosyl coumarin carbonic anhydrase IX and XII inhibitors strongly attenuate the growth of primary breast tumors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 8271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>55</sup> Rempel, V.; Volz, N.; Gläser, F.; Nieger, M.; Bräse, S.; Müller, C. E. Antagonists for the orphan G-protein-coupled receptor GPR55 based on a coumarin scaffold. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 4798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>56</sup> Rausaria, S.; Ghaffari, M. M. A.; Kamadulski, A.; Rodgers, K.; Bryant, L.; Chen, Z.; Doyle, T.; Shaw, M. J.; Salvemini, D.; Neumann, W. L. Retooling manganese(III) porphyrin-based peroxyxynitrite decomposition catalysts for selectivity and oral activity: a potential new strategy for treat chronic pain. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 8658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>57</sup> Mesó, G.; Herényi, L.; Habdas, J.; Majer, Z.; Myśliwa-Kurziel, B.; Tóth, K.; Csík, G. Synthesis and DNA binding of new cationic porphyrin-tetrapeptides conjugates.

- Biophysical Chemistry* **2011**, *155*, 36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- <sup>58</sup> Weimin, S.; Gen, Z.; Guifu, D.; Yunxiao, Z.; Jin, Z.; Jingchao, T. Synthesis and *in vitro* PDT activity of miscellaneous porphyrins with amino acid and uracil. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 5665. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)