

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

AMINOÁLCÓIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS:

Revisão

Henrique Machado de Souza

PORTO ALEGRE, JUNHO DE 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

AMINOÁLCOOIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS:

Revisão

Henrique Machado de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa

Orientador

PORTO ALEGRE, JUNHO DE 2012.

"Este artigo foi elaborado seguindo as normas da revista Química Nova apresentadas em anexo"

ATIVIDADE BIOLÓGICA DE AMINOÁLCOOIS

Henrique Machado de Souza* e Ricardo Gomes da Rosa

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500.
Bairro Agronomia. 91501-970 Porto Alegre-RS, Brasil.

Abstract: Despite major advances in the pharmaceutical industry in recent years, there are many diseases that require treatment. Amino alcohols are organic compounds that have important applications in medicinal and synthetic chemistry and can be very promising as a starting point in the search for new drugs. In this review, we are interested in evaluating the use of amino alcohols in the treatment of neglected diseases published in recent literature, as well as address some factors related to their toxicity.

Keywords: Amino alcohols, Neglected diseases.

INTRODUÇÃO

Apesar de a indústria farmacêutica ter tido grandes avanços científicos e tecnológicos nos últimos anos, ainda é necessário o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de diversas doenças.¹ A malária, leishmaniose, doença de chagas, tuberculose e doença do sono são doenças que geralmente afetam a população de países subdesenvolvidos e são negligenciadas pela indústria farmacêutica. Dessa forma, a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos por parte da indústria é escasso e os investimentos para a descoberta de novas moléculas biologicamente ativas para serem utilizadas no tratamento destas doenças tem de ser realizado por organizações de saúde pública e grupos de pesquisa universitários, principalmente dos países subdesenvolvidos.

e-mail: henrique.desouza@ufrgs.br

As doenças negligenciadas possuem uma grande importância clínica, causando milhares de mortes principalmente em regiões subdesenvolvidas como Ásia, África e América Latina. O tratamento destas doenças baseia-se, até o momento, no uso de um número limitado de fármacos, a maior parte deles com uma baixa eficácia e sérios efeitos colaterais.² A necessidade de descoberta de novos fármacos para o tratamento destas doenças tem motivado a pesquisa em diversos países, inclusive o Brasil.³ A funcionalidade aminoalcoól possui importantes aplicações em química medicinal, podendo servir como ponto de partida para a descoberta de novas moléculas com atividade farmacológica.^{4,5}

A tuberculose é uma infecção crônica transmitida através do ar e causada por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo uma doença bacteriana que afeta milhares de pessoas todos os anos, em diversas partes do mundo.⁶ Um dos grandes problemas no combate a doença tem sido o aparecimento da tuberculose multirresistente (resistente à isoniazida e à rifampicina, dois dos medicamentos mais potentes para o tratamento da doença) devido ao tratamento parcial e os graves efeitos adversos causados pelos fármacos. Esta doença é particularmente importante em pessoas HIV positivas, formando com a AIDS uma combinação letal.⁷

A Malária é uma das doenças parasitárias mais importantes e, segundo a OMS, é responsável por mais de 200 milhões de casos clínicos com cerca de 1 milhão de mortes por ano. Essa doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida pela fêmea infectada do mosquito *Anopheles*, havendo quatro espécies de *Plasmodium* que infectam humanos: *P. vivax*, *P. ovalae*, *P. malareae* e *P. falciparum*, sendo que esta última é a espécie mais virulenta do protozoário e responsável pela maior parte dos casos de mortalidade associados com a doença, principalmente entre crianças e mulheres grávidas.⁸

A doença de Chagas, uma infecção crônica sistêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é endêmica na América do Sul, Central, México e sul dos Estados Unidos, sendo considerada uma das doenças negligenciadas mais importantes em regiões tropicais. Tipicamente, 30-40% dos indivíduos apresentam na fase crônica da doença sintomas clínicos associados com disfunções neural, cardíaca e digestiva.⁹ Apesar da importância da doença o arsenal de fármacos disponíveis para tratamento é deficiente, e os fármacos atualmente utilizados apresentam sérios efeitos adversos e não garantem a cura completa da doença.¹⁰

A leishmaniose é causada por múltiplas espécies de protozoários intracelulares do gênero *Leishmania* e as principais manifestações clínicas podem aparecer na forma cutânea, mucocutânea e visceral.¹¹ Esta doença é endêmica em regiões tropicais e afeta a milhões de pessoas, principalmente em países subdesenvolvidos como a África, Ásia e América Latina.¹²

Os grandes problemas enfrentados para o tratamento eficaz das doenças negligenciadas têm sido o aparecimento de cepas de protozoários e bactérias resistentes à maioria dos fármacos atualmente disponíveis e os graves efeitos colaterais destas substâncias.^{7,13} Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais potentes, menos tóxicos e mais baratos para permitir o uso pela população de baixa renda.

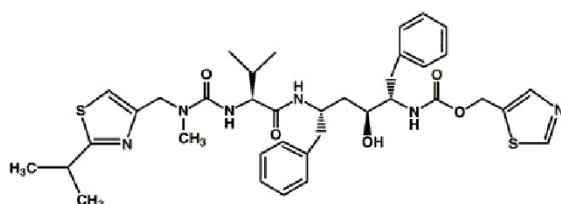
Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão sobre a utilização de aminoálcoois para o tratamento de doenças negligenciadas nos últimos 10 anos, algumas abordagens em relação à toxicidade destes compostos também serão relatadas.

ATIVIDADES BIOLÓGICA

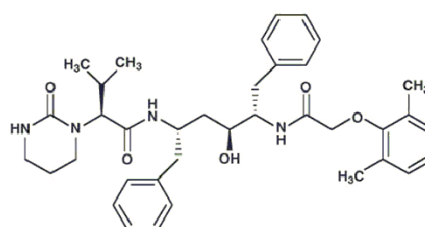
ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE

Nos últimos anos, numerosos fármacos com diferentes mecanismos de ação foram sintetizados para o emprego no tratamento da tuberculose.¹⁴ Trabalhos relatam a síntese e avaliação da atividade *in-vitro* de aminoálcoois N e C-alkilados e dos seus derivados D-galactose. Estes novos compostos apresentaram uma promissora atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* e uma baixa toxicidade. Dessa forma, os resultados deste trabalho podem contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose.⁷

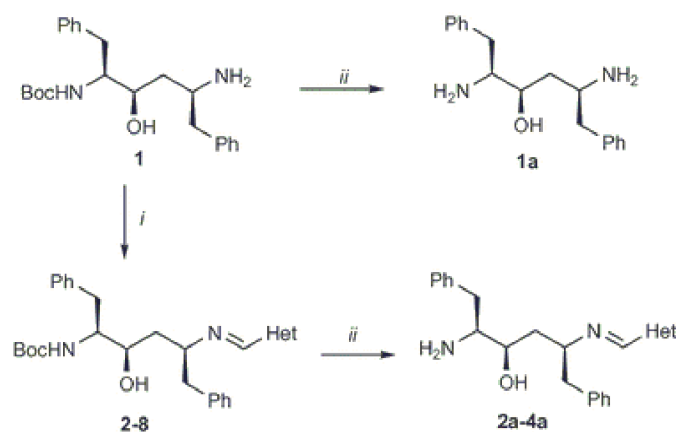
É relatada a síntese de novos compostos contendo a porção aminoálcool dos fármacos Lopinavir e Ritonavir, antivirais utilizados no tratamento da AIDS, a avaliação da atividade biológica destes compostos mostrou uma potente ação contra *M. tuberculosis*, sendo que alguns deles tiveram atividade superior ao Etambutol (EMB), fármaco utilizado como referência nos testes biológicos (Figura 1).⁵



LOPINAVIR



RITONAVIR



Condições reacionais:

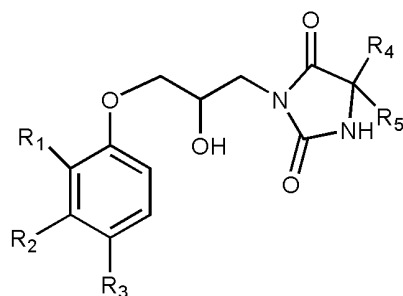
i - HetCHO, EtOH refluxo, 6h.

ii - TFA/CH₂Cl₂ (1/3), t.a., 4h.

Figura 1 - Compostos sintetizados por *Gomes et. al.*

Resultados da literatura também indicam que β-aminoálcoois são inibidores da enzima N-acetiltransferase de *M. tuberculosis* (**Tabela 1**), que tem sido um dos alvos para o desenvolvimento de novos fármacos para emprego na terapia da tuberculose.¹⁵

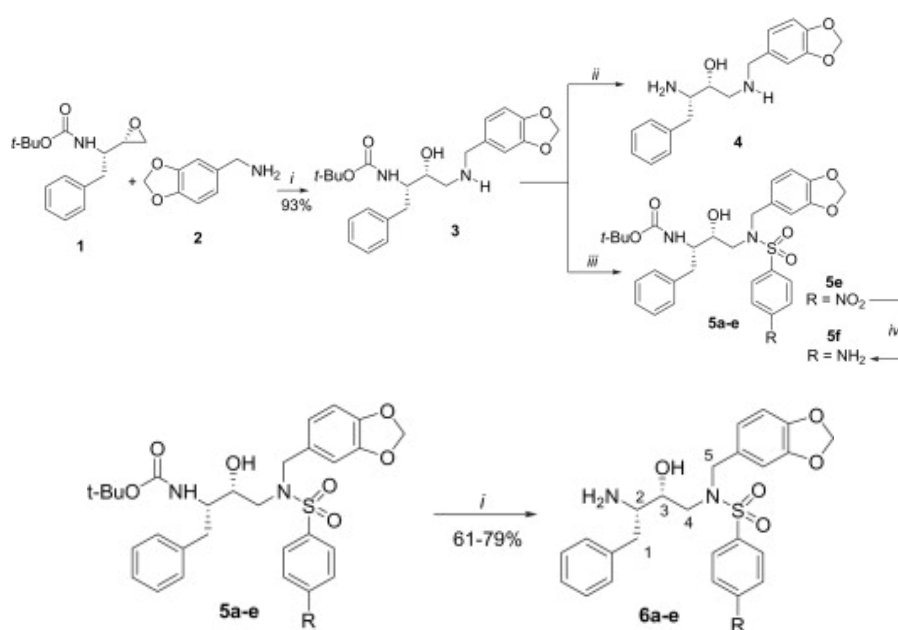
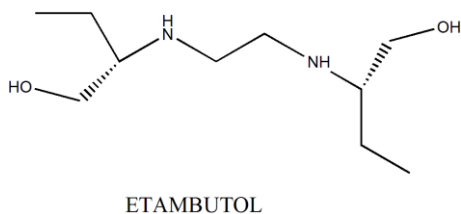
Tabela 1. Efeito de β-aminoálcoois na inibição enzimática de N-acetiltransferase de *M. tuberculosis*, adaptado de *Fullan et. al.*



composto	R1	R2	R3	R4	R5	% inibição
1	CICLOPENTENILA	H	H	Me	Me	58
2	Br	H	H	Me	Me	24
3	Me	H	H	Me	Me	0,5
4	NO ₂	H	H	Me	Me	4
5	Ph	H	H	Me	Me	24
6	H	Ph	H	Me	Me	6
7	H	H	Ph	Me	Me	8
8	NAFTIL	NAFTIL	H	Me	Me	28

A membrana celular de micobactérias é outro alvo para o desenvolvimento de novas substâncias, pois é responsável pela impermeabilidade da célula bacteriana para diversos fármacos.¹⁴ Estudos realizados com o Etambutol (EMB), fármaco utilizado para o tratamento da tuberculose que possui um grupamento aminoálcool em sua estrutura, indicam que a presença de um grupo OH em posição β com relação ao grupamento amino resulta em um aumento da atividade tuberculostática.^{16,17} Considerando que, tanto no EMB quanto na hidroxietilamina há dois átomos de carbono separando os átomos de oxigênio e nitrogênio, foi realizada a síntese de novos compostos contendo a porção hidroxietilamina na molécula e avaliação da atividade *in-vitro* destas substâncias contra *Mycobacterium tuberculosis*. Os resultados deste estudo mostraram que além da distância entre os átomos de oxigênio e nitrogênio a presença do grupamento sulfonamida e do grupo -NH₂ livre são importantes para a atividade, pois os compostos **6 a-e (Figura 2)** foram os mais ativos frente a *Mycobacterium tuberculosis*.⁴ Estas conclusões estão de acordo com os dados descritos na

literatura, que relatam uma associação entre a redução da basicidade do grupamento amino e a perda da atividade antituberculose.¹⁷



Condições reacionais:

i: Isopropanol, refluxo, 16 h; ii: TFA/CH₂Cl₂ (1/3), r.t., 4 h; iii: Et₃N, DMF, ArSO₂Cl, CH₂Cl₂, r.t., 4 h; iv: H₂, Pd/C 10%, EtOH, r.t., 16 h.

Figura 2 - Compostos sintetizados por *Cunico et al.*

Estudos da literatura também relatam a síntese e avaliação da atividade de uma série de aminoálcoois derivados da esfingosina (**Figura 3**), mostrando que estes compostos possuem uma atividade biológica comparada à dos fármacos EMB e Rifampicina.¹²

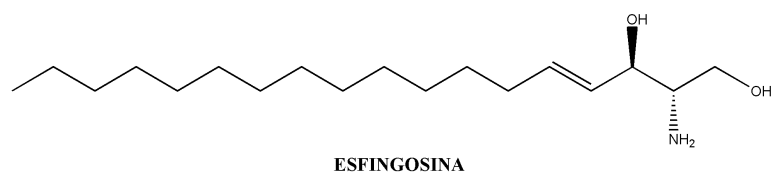


Figura 3 - Estrutura química da Esfingosina.

Trabalhos descrevem a síntese e avaliação da atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* de aminoálcoois glicosilados, os resultados revelaram que os compostos com uma longa cadeia alquila ligada ao nitrogênio (12-16 carbonos) possuem uma melhor atividade.¹⁹ Em outro trabalho foi relatada a síntese e atividade antituberculose e antifúngica *in vitro* de aminoálcoois derivados do açúcar galactopirranose.²⁰ Os resultados destes estudos mostraram que aminoálcoois derivados de açúcares possuem importantes atividades frente à *Mycobacterium tuberculosis* e merecem futuras investigações.

A utilização de complexos metálicos capazes de melhorar a atividade de compostos biológicos tornou-se uma estratégia interessante para a pesquisa tanto na área de química organometálica quanto na biologia.²¹ A ferroquina, proveniente da incorporação de uma porção ferroceno a cloroquina é um exemplo que provou ser uma substância com potente atividade antimalárica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.²² Dessa forma, um trabalho descreveu duas modificações no EMB: inserção de uma porção ferroceno entre os dois grupamentos amina, inserção do ferroceno entre o álcool e a amina (**Figura 4**). Os resultados mostraram que a adição de um grupamento ferroceno leva a um aumento na atividade do etambutol.²³

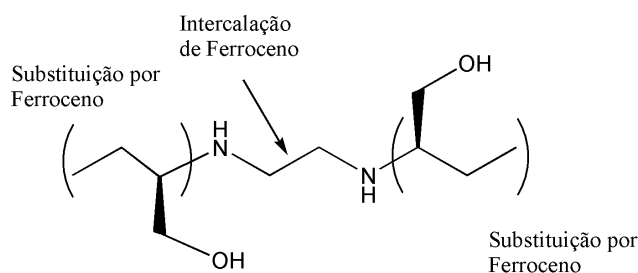


Figura 4 - Modificações no Etambutol realizadas por *Ralambomanana et al.*

Também é relatada a síntese de aminoálcoois derivados do leubetanol, um diterpeno natural, e avaliação da atividade contra *M. tuberculosis*. Os resultados deste trabalho indicam que a utilização de produtos de origem natural como precursores para a síntese de substâncias biologicamente ativas pode ser uma boa alternativa para a descoberta de novos fármacos para combater a tuberculose.²⁴

Em um trabalho que descreveu a síntese de aminoálcoois enantiomericamente puros a partir do D-manitol e utilização destes produtos como possíveis agentes tuberculostáticos, foi relatado que a presença de grupamentos lipofílicos ligados ao átomo de nitrogênio é importante para a atividade antituberculose.³ Outro trabalho relata a atividade de uma série de diaminas e aminoálcoois obtidos a partir de álcoois graxos, os resultados indicam que cadeias alquila ligadas ao átomo de nitrogênio aumenta a atividade destes compostos.²⁵ Os resultados destes estudos sugerem que a lipofilia dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio é fundamental para a atividade.

Na literatura, encontram-se trabalhos que relatam a síntese de derivados do etambutol e a importância da configuração da molécula para a atividade contra *Micobacterium tuberculosis*. Os resultados destes estudos indicam que a configuração S é mais ativa do que o enantiômero R.^{26,27} No entanto, em um trabalho recente, foi realizada a síntese e determinação da atividade de vários derivados do etambutol, tanto na forma enantiomérica S quanto na R, mostrando que ao contrário do que foi relatado anteriormente, os produtos sintetizados a partir do isômero ativo do etambutol (EMB) tiveram uma baixa atividade, ou seja, a inserção de determinados substituintes no átomo de nitrogênio modifica a atividade do enantiômero S do fármaco, resultando em produtos inativos contra *Mycobacterium tuberculosis*.²⁸ Portanto, futuros estudos são necessários para investigar o

mecanismo de ação e qual o papel da quiralidade para a atividade biológica destes compostos.

ATIVIDADE ANTIMALÁRICA

Trabalhos relatam a síntese, atividade *invitro* e toxicidade de uma série de β -aminoálcoois derivados do totarol (**Figura 5**), um diterpeno presente em diversos produtos naturais, contra *Plasmodium falciparum*.^{29,30} Os compostos sintetizados apresentaram atividade significativa, altos índices de seletividade e baixa resistência, quando comparado aos fármacos cloroquina e mefloquina, também foi comprovado que a presença de um nitrogênio protonado parece ser indispensável para a atividade.

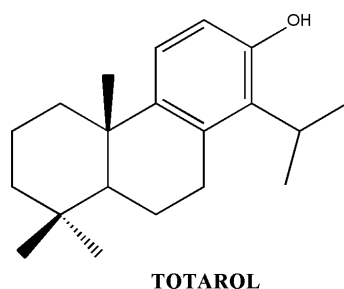


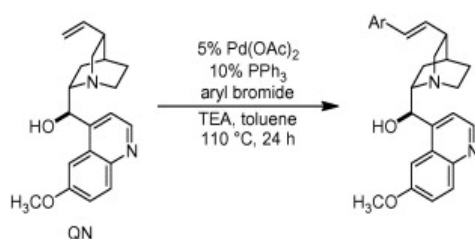
Figura 5 - Estrutura química do Totarol

A porção β -aminoálcool está presente em um grande número de drogas antimaláricas, como quinina e mefloquina, e alguns requisitos para estas moléculas possuírem atividade antiplasmódica são: a presença de uma porção aromática na molécula e a separação de 2-3 átomos de carbono entre os grupos amino e hidroxila. Dessa forma, foi realizada a síntese e determinação da atividade *invitro* de uma série de aminoálcoois derivados da estrutura 4-aminoquinolina contra cepas de *Plasmodium falciparum* e os dados obtidos neste estudo revelam que a introdução do grupamento aminoálcool aumenta a atividade antimalárica dos compostos 4-aminoquinolínicos. No entanto, como todos os compostos avaliados possuem

um centro quiral em sua estrutura, novos estudos são necessários para avaliar a atividade de cada um dos estereoisômeros sintetizados.³¹

Foi utilizada a Reação de Heck para realizar síntese de derivados da quinina e avaliada a atividade destes novos produtos contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina. Os resultados deste estudo mostraram que apenas algumas modificações específicas na porção alceno, como a inserção de substituintes na posição *para* da arila inserido via Reação de Heck levam ao aumento da atividade animalárica dos derivados da quinina (**Tabela 2**).³²

Tabela 2 - Derivados da Quinina sintetizados via reação de Heck, adaptado de *Dinio et al.*



Compound #	Aryl bromide	Ar	Yield ^b (%)	Compound #	Aryl bromide	Ar	Yield ^b (%)
QN-1			66	QN-9			57
QN-2			82	QN-10			51
QN-3			63	QN-11			53
QN-4			74	QN-12			61
QN-5			70	QN-13			66
QN-6			67	QN-14			59
QN-7			62	QN-15			60
QN-8			89	QN-16			58

É relatada a síntese de β -aminoálcoois derivados de chalconas e avaliação da atividade destes compostos, os resultados indicam que estas substâncias podem ser interessantes na descoberta de novas moléculas com atividade antimalárica.³³ Em outro trabalho foi realizada a síntese de novos aminoálcoois a partir da amodiaquina e a avaliação da atividade *in vivo* e *in vitro* mostrou uma boa atividade antimalárica para estes compostos.³⁴ Foi realizado um estudo com uma série de 4-diaminas e aminoálcoois derivados da mefloquina para avaliar relação estrutura-atividade destes compostos no tratamento da malária.³⁵

ATIVIDADE ANTITRIPANOSSOMÍASE

Alguns resultados de trabalhos publicados na literatura sugerem que os aminoálcoois com um radical alquila ligado ao átomo de nitrogênio podem servir de base para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade contra *trypanossomas*. No entanto, futuros ensaios *in vivo* e de toxicidade são necessários para melhor entender o mecanismo de ação e efeitos farmacológicos.¹⁰

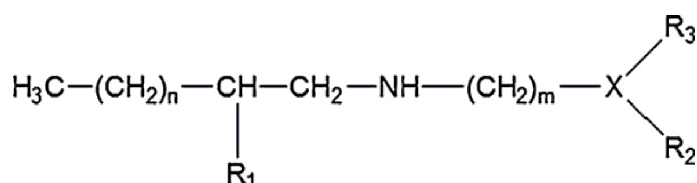


Figura 6 - Estrutura geral dos compostos sintetizados por Júnior *et al.*

Foi realizada a síntese e avaliação da atividade *in vitro* de aminoálcoois derivados da amantadina contra cepas de *Trypanossoma brucei*, protozoário causador da Tripanossomíase Humana Africana (THA), também conhecida como doença do sono. Estes compostos tiveram uma potente atividade, em alguns casos sendo até 10 vezes mais potentes do que a rimantadina, o fármaco usado como referência para os testes biológicos,

o estudo também mostrou que há um sinergismo de efeito entre a cadeia lateral lipofílica e o grupamento hidroxila (OH) dos aminoálcoois.³⁶

Outro trabalho avaliou a atividade *invitro* de uma série de aminoálcoois com uma longa cadeia alquila formados pela abertura nucleofílica de epóxidos por amins contra os parasitos *Trypanossoma brucei gambiense* e *Trypanossoma brucei rhodesiense*. Os resultados indicam que uma cadeia com 13 a 18 carbonos na molécula e a presença de substituintes curtos ligados ao nitrogênio, de até três átomos de carbono, melhoram a atividade destes compostos contra os protozoários causadores da tripanossomíase africana.³⁷

ATIVIDADE ANTILEISHMANIA

É relatada a síntese de uma série de β -aminoalcoóis através da aminólise regioseletiva do óxido de limoneno e avaliação da atividade *invitro* e toxicidade destas novas moléculas frente à promastigostas de *Leishmania*. Os produtos obtidos neste trabalho **(Figura 7)** tiveram uma potente atividade e baixa toxicidade, sendo que alguns aminoálcoois foram mais potentes que a pentamidina, o fármaco de referência utilizado nos testes biológicos, também foi mostrado que o caráter lipofílico e o volume dos substituintes ligados ao nitrogênio possuem uma importância fundamental na interação com o protozoário. Dessa forma, podemos concluir que a boa atividade e a baixa toxicidade relativa tornam os derivados do limoneno produtos muito promissores como ponto de partida na busca de novos fármacos para o tratamento da Leishmaniose.¹²

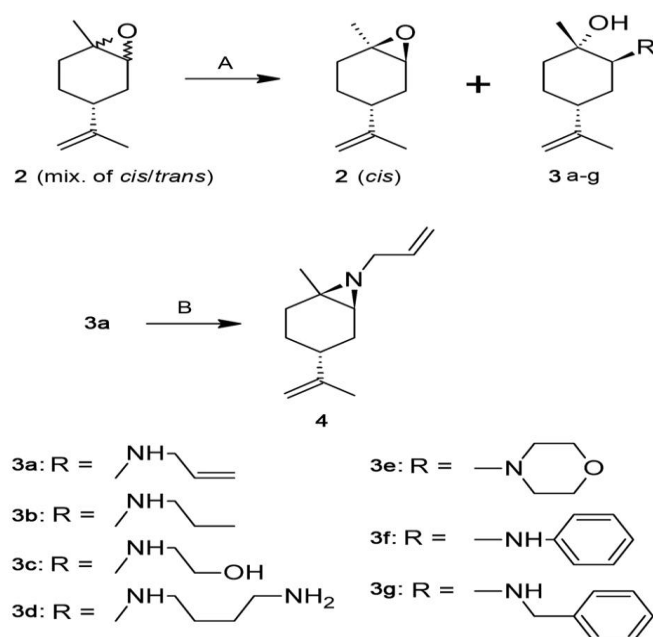


Figura 7 - Compostos sintetizados por *Ferrarini et. al.*

Foi desenvolvido um estudo para avaliar a atividade de alguns aminoálcoois contra diversas espécies de *Leishmania*, estes compostos interagem com a membrana lipídica e dessa forma interferem no transporte de substâncias ou no metabolismo do protozoário. Os resultados indicam que aminoálcoois com uma cadeia alquila ligada ao átomo de nitrogênio podem servir como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos antileishmaniose, no entanto mais estudo de atividade *in vivo* e toxicidade destas substâncias são necessários para entender o mecanismo de ação e os efeitos farmacológicos.¹¹

É relatada a síntese e avaliação da atividade farmacológica de uma série de diaminas e aminoálcoois derivados da esfingosina. Os resultados mostraram que a inserção de grupamentos cíclicos à estrutura da esfingosina aumentam a atividade destas substâncias contra *Leishmania*.³⁶ Outro estudo descreve a síntese de aminoálcoois lipofílicos aromáticos e a sua atividade biológica *in vitro* contra promastigotas de *Leishmania*, os resultados

sugerem que estes compostos interagem com a membrana lipídica e são transportados até o citoplasma, onde possivelmente interferem no metabolismo do parasito.³⁸

Um estudo relata a inibição do crescimento de promastigotas de *Leishmania donavani* por UDP-Furanose, indicando que estes compostos podem ser promissores no combate a doença.³⁹ Também é descrita a atividade de esteroides contendo o grupamento aminoálcool contra *Leishmania donavani* e *Trypanossoma brucei*.⁴⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este trabalho mostramos que os aminoálcoois possuem importantes aplicações em química medicinal. Estes compostos possuem atividades biológicas interessantes e podem servir como ponto de partida para a descoberta de novos fármacos para o emprego na terapia de diversas doenças que ainda necessitam de tratamento, como por exemplo, a malária, tuberculose, leishmaniose e doença de chagas. Também foram encontrados estudos que relatam a utilização de aminoálcoois contra fungos, vírus e bactérias.

Existem trabalhos na literatura que descrevem a utilização de produtos de origem natural como, por exemplo, o Limoneno, o totarol, e os alcalóides da Chinchona, como substratos para a síntese de derivados que, em geral, apresentam uma melhor atividade farmacológica que os seus precursores. Estes estudos sugerem que a utilização de produtos naturais e de fácil obtenção pode ser muito promissora para a descoberta de novas substâncias biologicamente ativas para o emprego na terapia de diversas doenças que, na maioria das vezes, são consideradas negligenciadas pela indústria farmacêutica.

Apesar dos diversos estudos descrevendo o uso de aminoálcoois no combate de doenças negligenciadas, são necessárias futuras investigações para esclarecer qual a importância da estereoquímica para a atividade farmacológica e avaliar o mecanismo de ação destas substâncias. Também é importante que sejam realizadas novos estudos para avaliar fatores relacionados com a farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade destes compostos a fim de garantir a eficácia e segurança para a utilização em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Amaral, P.A.; Neves, G.; Farias F.; Eifler-Lima, V.L.; Rev. Bras. Cienc. Farm. **2003**, 39, 351.
2. Graebin, C.S.; Uchoa, F.D.; Bernardes L.S.C.; V.L. Campo, V.L.; Carvalho, I. ; Eifler-Lima, V.L. Anti infective agents in medicinal chemistry. **2009**, 345.
3. Oliveira, P.S.M.; Ferreira, V.F.; de Souza, M.V.N.; de Carvalho, E.M. Quim. Nova. **2008**, 31, 776.
4. Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Ferreira, M.L.G.; Ferreira, T.G.; Cardinot, D.; de Souza, M.V.N.; Lourenço, M.C.S. Eur. J. Med. Chem. **2011**, 46, 974.
5. Gomes, C.R.B.; Moreth, M.; Cardinot, D.; Kopke, V.; Cunico, W.; Lourenço, M.C.S.; de Souza, M.V.N. **2011**, 78, 1031.
6. World Health Organization, <http://www.who.int>, acessado em Junho de 2012.
7. Taveira, A.F.; Le Hyaric, M.; Reis, E. F.C.; Araújo, D. P.; Ferreira, A. P.; de Souza, M. A.; Alves, L.L.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F.R.C.; Almeida, M.V. Bioorg. Med. Chem. **2007**, 15, 7789.
8. Tacon, C.; Guantai, E.M.; Smith, P.J.; Chibale, K. Bioorg. Med. Chem. **2011**, 20, 893.
9. Graebin, C.S.; Madeira, M.F.; Yokoyama-Yasunaka, J.K.U.; Miguel, D.C.; Uliana, S.R.B.; Benitez, D.; Cerecetto, H.; Gonzáles, M.; da Rosa, R.G.; Eifler-Lima, V.E. Eur. J. Med. Chem. **2010**, 45, 1524.
10. Júnior, C.O.R.; Alves, R.O.; Rezende, C.A.M.; da Costa C.F.; Silva, H.; Le Hyaric, H.; A.P.S. Fontes, A.P.S.; Alves, R.J.; Romanha, A.J.; de Almeida, M.V. Biomed. Pharmacother. **2010**, 64, 624.
11. Coimbra, E.S.; de Almeida, M.V.; Júnior, C.O.R.; Taveira, A.F.; da Costa, C.F.; de Almeida, A.C.; Reis, E.F.C.; da Silva, A.D. Chem Biol Drug Des. **2010**, 75, 233.
12. Ferrarini, S.F.; Graebin, C.S.; Limberger, J.; Canto, R.F.S.; Dias, D. O.; da Rosa, R.G.; Madeira, M.F.; Eifler-Lima, V.L. Memb. Inst. Oswaldo Cruz. **2008**, 103, 773.
13. Clarkson, C.; Musonda, C.C.; Chibale, K.; Campbell, W.E.; Smith, P. Bioorg. Med. Chem. **2003**, 11, 4417.
14. Janin, Y. L. Bioorg. Med. Chem. 2007, **15**, 247.
15. Fullam, E.; Abuhammad, A.; Wilson. D.L.; Anderton, M.C.; Davies, S.G.; Russell, A.J.; Sim, E. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, 21, 1185.
16. Yendapally, R.; Lee, R.E. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2008**, 18, 1607.
17. Lee, R.E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R.A.; Terrot, M.; Barry, C.E. J. Comb. Chem. **2003**, 5, 172.
18. Del Olmo, E.; Molina-Salinas, G.M.; Escarcena, R.; Alves, M.; López-Pérez, J.L.; Hernandez-Pando, R.; Said-Fernández, S.; San Feliciano, A. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2009**, 19, 5764.

19. Katiyar, D.; Tiwari, V.K.; Tewari, N.; Verma, S.S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B.S.; Tripathi, R.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 351.
20. Tewari, W.; Tiwari, V.K.; Tripathi, R.P.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Shukla, P.K.; Chaturvedi, A.K.; Gaikwad, A.; Sinhad, S.; Srivastava, B.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 329.
21. Jaouen, G. *Bioorganometallics: Biomolecules Labeling Medicine*; Wiley-VCH, **2005**.
22. Dive, D.; Biot, C. *Chem. Med. Chem.* **2008**, 3, 383.
23. Ralambomanana, D.A.; Razafimahefa-Ramilison, D.; Rakotohova, A.C.; Maugein, J.; Péliniski, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9546.
24. Perez-Meseguer, J.; Del Olmo, E.; Alanis-Garza, B.; Escarcena, R.; Garza-González, E.; Salazar-Aranda, R.; San Feliciano, A.; de Torres, N.W. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**.
25. Júnior, C.O.R.; Le Hyaric, M.; da Costa, C.F.; Corrêa, T.A.; Taveira, A.F.; Araújo, D. P.; Reis, E.F.C.; Lourenço, M.C.S.; Vicente, F.R.C.; de Almeida, M.V. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2009**, 104, 703.
26. Boshoff, H.I.M.; Myers, T.G.; Copp, B.R.; McNeil, M.R.; Wilson, M.A.; Barry, C.E. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 40174.
27. Onajole, O.K. ; Govender, K.; Govender, P.; van Helden, P.D.; Kruger, H.G.; Maguire, G.E.M.; Muthusamy, K.; Pillay, M.; Wiid, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4297
28. Dobrikov, G.M.; Valcheva, V.; Stoilova-Disheva, M.; Momekov, G.; Tzvetkova, P.; Chimov, A.; Dimitrov, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 45.
29. Tacon, C.; Guantai, E.M.; Smith, P.J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 20, 893.
30. Clarkson, C.; Musonda, C.C.; Chibale, K.; Campbella, W.E.; Smith, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4417.
31. Kobarfard, F.; Yardley, V.; Little, S.; Daryaei, F.; Chibal, K. *Chem Biol Drug Des.* **2012**, 79, 326.
32. Dinio, T.; Gorka, A.P.; McGinniss, A. ; Roepe, P.D.; Morgan, J.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3292.
33. Hans, R.H.; Gut, J.; Rosenthal, P.J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2234.
34. Delarue-Cochin, S.; Emilia Paunescu, E.; Maes, L.; Mouray, E.; Sergheraert, C.; Grellier, P.; Melnyk, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 252.
35. Milner, E.; Gardner, S.; Moon, J.; Grauer, K.; Auschwitz, J.; Bathurst, I.; Caridha, D.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Johnson, J.; Kozar, M.; Patricia Lee, P.; Leed, S.; Li, Q.; McCalmont, W.; Melendez, V.; Roncal, N.; Sciotti, R.; Smith, B.; Jason Sousa, J.; Tungtaeng, A.; Wipf, P.; Dow, G. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6277.
36. Zoidis, G.; Kolocouris, N.; Kelly, J.M.; Prathalingam, R. S.; Naesens, L.; De Clercq, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 502.
37. Del Olmo, E.; Diaz-González, R.; Escarcena, R.; Carvalho, L.; Bustos, L.A.; Navarro, M.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 440.

38. Corrales, R.N.R.; Pinheiro, L.S.; Coimbra, E.S.; da Silva, A.D.; Le Hyaric, M. *The Scientific World Journal*. **2010**, 10, 1067.
39. Dureau, R.; Robert-Gangneux, F.; Gangneux, J.P.; Nugier-Chauvin, C.; Legentil, L.; Daniellou, R.; Ferrières, V. *Carbohydr. Res.* **2010**, 1299.
40. Bazin, M.A.; Loiseau, P.M.; Bories, C.; Letourneux, Y.; Rault, S.; Kihel, L.E. *Eurp. J. Med.Chem.* **2006**, 41, 1109.