

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA PERFIL TOXICOLÓGICO, FARMACODINÂMICO E FARMACOCINÉTICO DO BENZIL 4,6-DI-O- ACETIL-2,3-DIDESOXI- α -D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO EMPREGANDO MÉTODOS *IN SILICO*

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana (1); Thiago Araújo de Medeiros Brito (2); Romário Jonas de Oliveira (3); Juliano Carlo Rufino de Freitas (4)

(1) Universidade Federal de Campina Grande, rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

(2) Universidade Federal de Campina Grande, thiago.farmacia.brito@gmail.com

(3) Universidade Federal Rural de Pernambuco, romario.jonas@live.com

(4) Universidade Federal de Campina Grande, julianocrf@gmail.com

Resumo: Cotidianamente novos problemas surgem apontando para um problema maior: a necessidade de novos medicamentos, onde a saída que se tem é a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Porém, alguns fatores dificultam este processo, tornando-o longo e oneroso. Frente a isso, o desenvolvimento da química medicinal tem disponibilizado ferramentas que objetivam suplantar estes entraves no processo, podendo-se aplicar no desenvolvimento de diferentes moléculas onde aqui se destacam os glicosídeos 2,3-insaturados, moléculas simples, derivadas de fontes naturais com interessantes atividades já relatadas na literatura. Diante disso, objetivou-se sintetizar o Benzil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo, bem como realizar um levantamento sobre seu perfil farmacodinâmico, farmacocinético e toxicológico com o advento de estudos *in silico*. O glicosídeo 2,3-insaturado foi sintetizado a partir do protocolo desenvolvido por Toshima e colaboradores em 1995, sendo submetido posteriormente às análises *in silico* nas plataformas Osirirs DataWarrior e Molinspiration. O produto foi obtido com facilidade e com rendimento reacional de 91%. Os estudos *in silico* para a molécula mostram um perfil físico-químico que sustenta sua absorção por via oral, uma classificação de baixa risco em relação à probabilidade de desencadear efeitos tóxicos bem como a possibilidade de atuação em diferentes alvos moleculares. Conclui-se que a molécula apresenta uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos fisiológicos, podendo agir por diferentes vias sem apresentar efeitos tóxicos com a possibilidade de administração oral, instigando-se, com isso, o desenvolvimento de estudos que visem explorar as atividades desta molécula bem como de seus derivados.

Palavras-chave: Carboidratos, Química Medicinal, *in silico*.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de insumos farmacêuticos durante as últimas décadas vem proporcionando um aumento da expectativa de vida dos seres vivos, erradicação de determinadas doenças, além de outros benefícios sociais e econômicos (PFAFFENBACH et al., 2002). Devido a estes e outros aspectos o setor farmacêutico vem crescendo anualmente, uma vez que, novas demandas surgem cotidianamente, a citar o aumento da resistência de diferentes agentes patogênicos. Esta problemática realça a necessidade do aperfeiçoamento do tratamento de doenças existentes, a necessidade de tratamento para doenças recém-identificadas e/ou negligenciadas e desenvolvimento de fármacos mais seguros que atuem seletivamente e apresentem poucos efeitos adversos (THOMAS, 2012).

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Partindo destes pressupostos, uma das soluções para esta problemática é a produção e desenvolvimento de novos agentes farmacêuticos. No entanto, este processo apresenta algumas dificuldades, sendo complexo, longo e de alto custo, e por este motivo a Química Medicinal se empenha em ofertar estratégias que propiciem um planejamento racional de fármacos melhorando-o consideravelmente (BARREIRO, 2009).

Partindo da premissa que a descoberta de um novo agente terapêutico depende da ciência e de um pouco de sorte, faz-se necessário empregar ferramentas e rigor científico que aumentem a participação da ciência no processo, diminuindo assim a necessidade da sorte na descoberta de um novo agente terapêutico (THOMAS, 2012; BARREIRO; FRAGA, 2014). Deste modo, o desenvolvimento de *hardware* e *software* levou ao surgimento de poderosas ferramentas para o desenvolvimento de novos fármacos, permitindo estudar previamente as possíveis moléculas a serem testadas, gerando resultados que conduzem o pesquisador a concentrar seus esforços apenas nos compostos mais promissores, o que aumenta consideravelmente as chances de se descobrir uma molécula mais potente, reduzindo-se também o tempo e custos atrelados à pesquisa (THOMAS, 2012).

Os modelos *in silico* são métodos executados em computador, ou através de simulação em computador, que surgiram como uma alternativa para os estudos já existentes apresentando vantagens como: um menor tempo de análise, a não utilização de animais e custos infinitamente menores. Estes modelos podem ser aplicados em análises de farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas, além de outros possíveis usos (SANTOS, 2015).

Os estudos de farmacodinâmica são essenciais para entender como o fármaco desenvolve sua ação, podendo-se modelar esta ação a fim potencializá-la e deixá-la mais segura ou mais específica, por exemplo. Junto a isso nota-se que inúmeras moléculas idealizadas não avançaram nos estudos de desenvolvimento devido a problemas de farmacocinética. Com isso, estes estudos podem eliminar candidatos não promissores ou ajudar a melhora-los a partir de modificações estruturais, facilitando e otimizando do processo pelo uso destas estratégias (MODA, 2011; RAYBURN et al., 2017).

Os estudos toxicológicos *in silico*, também vêm demonstrando seu impacto, utilizando métodos computacionais e matemáticos com comprovada efetividade para prever possíveis efeitos tóxicos bem como entender como se desenvolvem, portando características que se

encaixam perfeitamente nas necessidades industriais (PAPA, 2017; TOROPOVA, 2017).

Os métodos *in silico* vêm demonstrando sua versátil aplicabilidade com efetividade comprovada, trazendo ao pesquisador comodidades e benefícios consideráveis, o que justifica sua aplicação e desenvolvimento ao longo do tempo, sendo utilizadas em diversos estudos mostrando-se rápidas, reprodutíveis e exatas, uma vez que se baseiam em biorreguladores humanos (SRINIVAS et al., 2014)

A necessidade de novos agentes terapêuticos, bem como o desenvolvimento de seu processo de descoberta faz com que se voltem às atenções para moléculas promissoras que possam vir a suprir os problemas relatados. Neste âmbito, vale destacar, a classe dos glicosídeos, moléculas simples, derivadas de fontes naturais com interessantes atividades já relatadas na literatura, tais como: ação anti-inflamatória, antibiótica, antiviral, antitumoral, imunológica, anticoagulante e antiprotozoária (ALMEIDA, 2015). Estas moléculas também compõem diversos produtos naturais com atividades variadas, como a salicilina, o catalpol e a marolactina *O* (FREITAS, 2012).

O interesse por estas estruturas surgiu na década de 80 e vem cada vez mais se intensificando devido a sua versátil aplicabilidade, uma vez que além de apresentarem atividade, podem ainda ser empregadas como intermediários sintéticos, agir como protótipos para o desenvolvimento de novas moléculas e atuar como componentes estruturais de fármacos (FERRIER, 2001).

A partir do exposto, o presente trabalho objetivou a síntese do glicosídeo 2,3-insaturado: Benzil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, bem como realizar um levantamento sobre sua possível ação farmacodinâmica, perfil farmacocinético e toxicológico utilizando as plataformas Osirirs DataWarrior e Molinspiration como ferramentas de estudo *in silico*.

METODOLOGIA

Equipamentos e análise dos dados

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro VARIAN® modelo *Unity Plus-300*

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3). Este espectrômetro foi calibrado usando tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de ^1H e ^{13}C , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz). O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo PerkinElmer, sendo a amostra preparada como pastilhas de KBr. A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca JASCO® P-2000 equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm. A amostra foi preparada em concentração de 1 m/v % (em MeOH) em uma cubeta de 1 mL. O ponto de fusão foi realizado no Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point. A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora foram da marca Visaton modelo 754A e 102E, respectivamente. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. As estruturas dos compostos foram geradas através do software ChemBioUltra® versão 12.0.

Materiais, solventes e reagentes

O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄ da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida (EtOH/H₂SO₄, 95:5) e solução de vanilina. A purificação através da cromatografia líquida em coluna foi realizada utilizando sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel numa coluna de vidro em diferentes proporções. Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura¹⁶. O hexano e o acetato de etila foram destilados com coluna de *vigreux*, o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio e o metanol foi destilado sob magnésio metálico e iodo sublimado. Os reagentes tri-*O*-acetil-D-glucal e o álcool benzílico foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich.

Síntese do benzil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo:

A síntese do glicosídeo 2,3-insaturado foi realizada através do protocolo de Toshima e colaboradores (1995), com algumas modificações. Deste modo, em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL foram adicionados o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (0,27 g; 1 mmol), o álcool benzílico e diclorometano seco (20 mL). Em

seguida, o balão foi resfriado a 0°C e mantido sob agitação por 5 minutos. Após este intervalo de tempo foi adicionado montmorillonita K-10 (0,27 g; 100% M/M) e um sistema de refluxo foi acoplado ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento (50±5°C) por cerca de 30 minutos. Após este intervalo de tempo o aquecimento foi interrompido e o término da reação foi verificado por cromatografia de camada delgada (CCD). Em seguida, a solução contida no balão foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 9:1.

Análises *in silico*:

Foram realizadas diferentes análises *in silico* a fim de predizer o potencial toxicológico, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do glicosídeo 2,3-insaturado, avaliando-se também a semelhança da molécula testada com outras já em comercialização, o que é indicativo de uma molécula promissora. Para isto foram usadas as plataformas Osirirs DataWarrior e Molinspiration.

Osirirs DataWarrior:

O software Osiris DataWarrior utiliza a estrutura molecular da substância analisada para gerar algoritmos preditivos de potencial risco toxicológico. Tal predição é baseada na comparação entre os fragmentos estruturais da molécula analisada com um conjunto de fragmentos do “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS), do “Centro de controle e prevenção de doenças” (CDC), um órgão norte-americano, e com mais de três mil fármacos comerciais. A toxicidade é avaliada pela probabilidade da molécula demonstrar Mutagenicidade, Tumorigenicidade, Irritabilidade e Interferência na Reprodução Humana, obtendo-se como resultado para cada parâmetro a classificação como de alto risco, risco moderado ou sem risco (BRITO, 2010).

Este programa também foi utilizado para fornecer parâmetros físicos químicos que serviram para avaliar a biodisponibilidade oral do composto baseando-se na “Regra dos Cinco” desenvolvida por Lipinski. Além disso foi obtido o valor de *drug-likeness*, o qual avalia a semelhança da molécula testada com uma lista contendo todos os fragmentos de fármacos comerciais baseada nas características estruturais e físico-químicas da molécula teste (LIPINSKI, 2004; URSU et al., 2011).

Molinspiration:

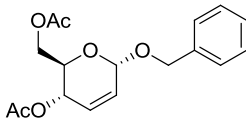
Através do software Molinspiration Online Property Calculation Toolkit foi possível analisar a probabilidade do glicosídeo 2,3-insaturado de atuar em determinados alvos farmacológicos, agindo como: Ligante de receptores acoplados à proteína G (GPCR), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático (ERTL; ROHDE; SELZER, 2000).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O benzil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi obtido como um produto oleoso e translúcido, com um rendimento reacional de 91%, sendo este rendimento superior ao obtido por Dantas (2017), que propôs um novo método para síntese de diferentes glicosídeos 2,3-insaturados empregando a irradiação ultrassom. Vale salientar que o rendimento obtido também foi superior quando comparado ao de Melo (2007), a qual sintetizou o mesmo glicosídeo empregando a mesma metodologia sem adaptações (rendimento de 85%).

Este glicosídeo foi caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas, conforme detalhado na Tabela 1, e os dados obtidos estão de acordo com os descritos na literatura.

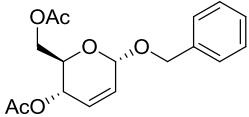
Tabela 1. Dados espectrais do glicosídeo 2,3-insaturado.

Estrutura	$[\alpha]_D^{20}$	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)	IV (filme)
	74,7 (c 1,00; MeOH)	δ 7,34-7,24 (<i>m</i> , 5H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,88 (<i>dl</i> , 1H, H-3, $J_{3,2} = 10,5$ Hz), 5,86-5,82 (<i>m</i> , 1H, H-2), 5,35-5,31 (<i>m</i> , 1H, H-4), 5,10 (<i>sl</i> , 1H, H-1), 4,78 (<i>d</i> , 1H, $\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, $J = 12,0$ Hz), 4,56 (<i>d</i> , 1H, $\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, $J = 12,0$ Hz), 4,25 (<i>dd</i> , 1H, H-6, $J_{6,6'} = 11,8$ Hz e $J_{6,5} = 5,4$ Hz), 4,16 (<i>dd</i> , 1H, H-6', $J_{6',6} = 11,8$ Hz e $J_{6',5} = 2,4$ Hz), 4,13 (<i>ddd</i> , 1H, H-5, $J_{5,4} = 12,3$ Hz, $J_{5,6} = 5,4$ Hz e $J_{5,6'} = 2,4$ Hz), 2,09 (<i>s</i> , 3H, -OAc), 2,07 (<i>s</i> , 3H, -OAc)	δ 170,8; 170,3; 137,6; 129,3; 128,5; 128,0; 127,9; 127,8; 93,6; 70,3; 67,1; 65,3; 62,9; 20,9; 20,8.	ν_{max} 3030, 2899, 1745, 1656, 1490, 1451, 1371, 1234, 1042, 696 cm^{-1}

A partir das análises *in silico* foi possível avaliar diversos parâmetros de comportamento da molécula em mamíferos, métodos que vêm sendo estimulados pelas legislações vigentes devido evitar o sacrifício de animais (OLIVEIRA FILHO et al., 2015).

Utilizando o programa Osiris DataWarrior foi obtido os parâmetros físico-químicos do glicosídeo 2,3-insaturado, bem como o valor de *Drug-likeness* da molécula, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Predição do perfil farmacocinético baseado na “Regra dos cinco”.

Glicosídeo 2,3-insaturado	cLogP	MM	nDLH	nALH	<i>Drug-likeness</i>
	1,6232	320,340	0	6	0,59054

Segundo os estudos realizados por Lipinski (2004) um fármaco apresentará uma boa biodisponibilidade oral quando satisfizer um conjunto de pré-requisitos, que são:

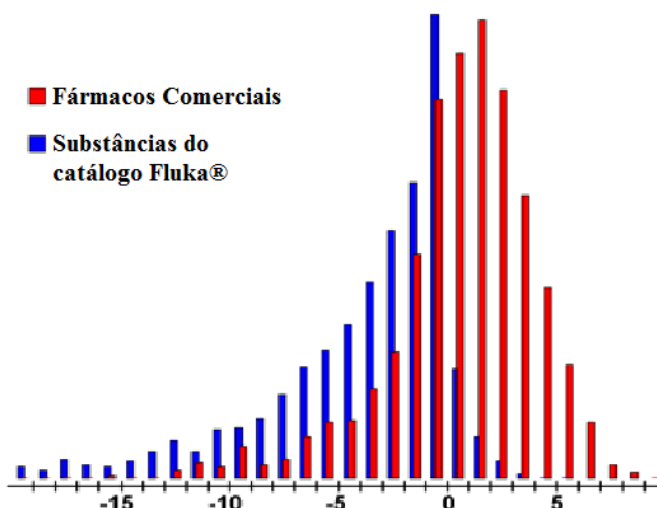
- ✓ Apresentar peso molecular (MM) menor do que 500 Daltons;
- ✓ cLogP menor do que 5;
- ✓ Máximo de cinco grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH);
- ✓ Máximo de dez grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH).

De acordo com a Tabela 2 e os pré-requisitos de Lipinski (2004) o glicosídeo 2,3-insaturado estudado satisfaz todos os pré-requisitos estabelecidos pela “Regra dos cinco”, indicando que a molécula apresenta um ótimo potencial de biodisponibilidade oral. Tal dado é extremamente relevante, pois apesar existir outras de vias de administração, a via oral continua sendo preferencial devido aos benefícios como conveniência, baixo custo, possibilidade de autoadministração, maior adesão ao tratamento e menores risco de desencadear infecções sistêmicas no usuário (SOUZA et al., 2007).

O programa Osiris DataWarrior realizou as análises de *Drug-likeness* baseando-se em uma lista de fragmentos criada a partir da fragmentação de 3.300 fármacos comerciais e 15.000 substâncias químicas não medicamentosas presentes no

catálogo Fluka® resultando em uma lista completa com todos os fragmentos disponíveis. Como mostrado na Figura 1, 80% dos fármacos apresenta um valor positivo de *Drug-likeness*, ao passo que a grande maioria das substâncias não medicamentosas apresenta valores negativos.

Figura 1. Distribuição dos valores de *Drug-likeness* dos fármacos comerciais e das substâncias pertencentes ao catálogo Fluka®.



Fonte: <http://www.openmolecules.org/properties/properties.html>

O glicosídeo 2,3-insaturado sintetizado apresentou um valor de *Drug-likeness* positivo de forma semelhante a 80% dos fármacos analisados pelo programa, indicando a semelhança entre eles e fomentando a possibilidade deste composto vir a apresentar as mesmas características estruturais que levaram os demais fármacos à comercialização.

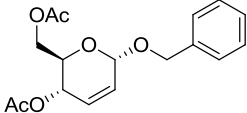
Ainda utilizando o programa Osiris DataWarrior, o próximo passo foi realizar as análises de toxicidade do glicosídeo. A análise foi realizada pela busca de fragmentos na estrutura que indiquem risco de toxicidade.

Conforme descrito pelo programa, uma análise realizada com 3.343 fármacos evidenciou que: 88% deles não apresentava risco de Mutagenicidade; 92% não apresentava risco de causar Efeitos Irritantes; 94% não apresentava risco de Tumorigenicidade; e 90% não apresentava risco de Interferir na Reprodução. Isso nos leva a concluir que o ideal é a ausência da possibilidade de risco na molécula analisada. Os resultados obtidos encontram-se listados na Tabela 3.

O glicosídeo 2,3-insaturado não demonstrou risco de toxicidade em nenhum dos parâmetros analisados, resultado muito interessante, pois corrobora os dois estudos anteriores

e fomenta o desenvolvimento de estudos de diferentes cunhos envolvendo tal molécula.

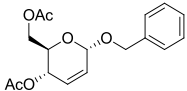
Tabela 3. Predição de toxicidade a partir do software Osiris.

Glicosídeo 2,3- insaturado	Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução
	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco

Também foi utilizado o software Molinspiration Online Property Calculation Tollkit para avaliar o possível comportamento farmacodinâmico da molécula. Os resultados obtidos encontram-se listados na Tabela 4.

Segundo Singh, Gupta e Verma (2013) existe a probabilidade da molécula apresentar uma boa bioatividade quando sua pontuação for maior que 0,0 (valores positivos). Uma pontuação entre -5,00 e 0,0 demonstra a possibilidade de moderada bioatividade e uma pontuação menor que -5,00 é indicativo de inatividade.

Tabela 4. Predição de alvos farmacodinâmicos a partir do software Molinspiration.

Glicosídeo 2,3- insaturado	Ligante	Modulador	Inibidor	Ligante	Inibidor	Inibidor
	GPCR	Canal Iônico	Quinase	Receptor Nuclear	Protease	de Enzima
	0,28	0,13	-0,18	0,12	0,10	0,34

A partir destes critérios o glicosídeo 2,3-insaturado apresentou um bom potencial e pode se comportar como ligante de GPCR, modulador de canal iônico, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático, o que nos leva a observar o quão promissora se mostra a molécula testada. Sua atividade como inibidor de quinase se mostrou moderada, porém muito próxima de um valor positivo.

A plataforma ainda ressalta, após a análise, as atividades que mais se destacam para a molécula teste. No estudo em questão a ação de ligante de GPCR e inibidor enzimático se destacaram, o que aumenta ainda mais o interesse pela molécula, uma vez que inúmeros processos bioquímicos importantes para o controle da homeostasia, bem como o tratamento de doenças envolvem a participação de receptores e/ou a participação de enzimas.

Mediante os dados teóricos obtidos através dos métodos *in silico* e com o glicosídeo 2,3-insaturado, a próxima etapa da pesquisa será confrontar os dados teóricos obtidos com os experimentais.

CONCLUSÕES

O benzil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi obtido em excelente rendimento, baixo tempo reacional e as adaptações realizadas na metodologia proporcionou um aumento do rendimento quando comparados a outras metodologias descritas na literatura.

Os resultados obtidos com o advento das ferramentas *in silico* enaltecem o potencial desse glicosídeo 2,3-insaturados, apresentando uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos fisiológicos, podendo agir por diferentes vias e ainda sem apresentar efeitos tóxicos com a probabilidade de administração oral, instigando-se ainda mais o desenvolvimento de estudos que visem explorar as atividades desta molécula bem como de seus derivados.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ e CAPES pelas bolsas e auxílio financeiro, a UFCG pelo espaço concedido, e a Central Analítica da UFPE pelas análises realizadas.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. L. A. Planejamento sintético e avaliação antitumoral de carboidratos enônicos. Monografia (Licenciatura em química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, Cuité. 2015.
- BARREIRO, E. J. A química medicinal e o paradigma do composto-protótipo. **Revista Virtual de Química**. Rio de Janeiro, v.1, n.1, p.26-34, 2009.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. **Artmed: Porto Alegre**, 2014.

BRITO, M. A. Avaliação de propriedades farmacológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 17, n. 4, p. 22-29, 2010.

DANTAS, C. R. Síntese estereoseletiva e caracterização estrutural de compostos Z-enínicos acoplados a pseudoglicosídeos. Dissertação (mestrado em química) – Universidade federal Rural de Pernambuco, Recife. 2017.

ERTL, P.; ROHDE, B.; SELZER, P. Fast calculation of molecular polar surface area (PSA) as a sum on fragment-based contributions and its application to the predictions of drug transport properties. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 43, n. 1, p. 3714-3717, 2000.

FERRIER, R. J. Substitution-with-Allylic-Rearrangemtn reactions of glycal derivates. **Topics in Current Chemistry**. v. 215, p. 153-175. 2001

FERRIER, R. J.; PRASSAD, N. J. Syntesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetil-D-glucal. **Journal of the Chemical Society C-Organic**. p. 570-575. 1969

FREITAS, J. C. R.; COUTO, T. R.; PAULINO, A. A. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MALVESTITI, I.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalysed by TeCl₄ under mild conditions. **Tetrahedron Letters**. v. 68, p. 8645-8654. 2012

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug discovery today: Technologies**. v. 1, n.1, p. 337-341, 2004.

MELO, A. C. N. Síntese e avaliação farmacológica de O-Glicosídeos 2,3-insaturados. Dissertação (mestrado em química) – Universidade federal de Pernambuco, Recife. 2007.

MODA, Tiago Luiz. **Modelagem In silico de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011.

OLIVEIRA FILHO, A. A.; FERNANDES, H. M. B.; ASSIS, T. J. C. F.; MEIRELES, D. R. P.; LIMA, E. O.; PESSO, H. L. F. Pharmacological and toxicological analysis of flavonoid 5,7,4'-Trimethoxyflavone: na *in silico* approach. **International Journal of Pharmacognosy**

and **Phytochemical Research**. v. 7, n. 3, p. 431-434, 2015.

PAPA, Ester et al. In Silico Approaches for the Prediction of In Vivo Biotransformation Rates. In: **Advances in QSAR Modeling**. Springer International Publishing. p. 425-451. 2017.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.48, n.3, p.237-241, 2002.

RAYBURN, Elizabeth R. et al. FDA-approved drugs that are spermatotoxic in animals and the utility of animal testing for human risk prediction. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, p. 1-22, 2017.

SANTOS, Carlos Eduardo M. Toxicologia in silico: uma nova abordagem para análise do risco químico. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 1, 2015.

SINGH, S.; GUPTA, A.K.; VERMA, A. Molecular properties and bioactivity score of Aloe vera antioxidant compounds-in order to lead finding. **Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.** v. 4, n. 2, p. 876-881, 2013.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. modelos *in vitro* para a determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, n. 4, 2007.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In vitro cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: na in silico approach. **International Invention Journal Biochemistry Bioinformatics**. 2014.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

TOROPOVA, M. A. Drug Metabolism as an object of computational analysis by the Monte Carlo method. **Current drug metabolism**, 2017.

URSO, O.; RAYAN, A.; GOLDBLUM, A.; OPREA, T. I. Understanding drug-likeness. **Wiley Interdisciplinary Reviews**. v. 1, n. 5, p. 760-781, 2011.