



## Relevância dos compostos heterocíclicos à química medicinal e saúde humana

Relevance of heterocyclic compounds to medicinal chemistry and human health

Relevancia de los compuestos heterocíclicos para la química medicinal y la salud humana

Mayse Manuele Freitas Viana Leal<sup>1</sup>, Diego Santa Clara Marques<sup>1</sup>, Iranildo José da Cruz Filho<sup>1</sup>, Wyndly Daniel Cardoso Gaião<sup>2</sup>, Janilson José da Silva Júnior<sup>2</sup>, Dijanah Cota Machado<sup>2</sup>, Cláudio Gabriel Rodrigues<sup>2</sup>, Maria do Carmo Alves de Lima<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Sintetizar evidências científicas visando apontar a relevância dos compostos heterocíclicos à química medicinal e saúde humana. **Revisão Bibliográfica:** Os compostos heterocíclicos são caracterizados pela presença de anel fechado contendo um ou mais átomos diferentes de carbono. Esses compostos têm ganhado significativa atenção devido à grande versatilidade de uso no contexto da saúde. Diversas biomoléculas naturais ou sintéticas são constituídas por anéis heterocíclicos, tais como a molécula de DNA, o ATP, antibióticos utilizados em infecções de importância clínica, a cafeína, anticoagulantes como a varfarina e diversos outros compostos capazes de curar ou melhorar a qualidade de vida dos seres humanos. O interesse da pesquisa relacionada a esses compostos está aumentando rapidamente, devido aos avanços em metodologias sintéticas e a sua versatilidade na interação com alvos biológicos. Na presente revisão, relata-se os recentes avanços de derivados heterocíclicos, como os derivados de piridina, tiofeno, pirrol, cumarinas, furano, quinolina e outros, no desenvolvimento de anti-inflamatórios, anticancerígenos, antibióticos, antifúngicos e outros. **Considerações Finais:** A pesquisa contínua relacionada à síntese de novas substâncias derivadas de compostos heterocíclicos é essencial para redução da morbi-mortalidade de diversas doenças que afligem a sociedade.

**Palavras-Chave:** Compostos heterocíclicos, Desenvolvimento de medicamentos, Aplicação terapêutica.

### ABSTRACT

**Objective:** To synthesize scientific evidence highlighting the relevance of heterocyclic compounds for medicinal chemistry and human health. **Literature Review:** Heterocyclic compounds are organic molecules containing a closed ring with one or more heteroatoms (non-carbon atoms). These compounds have gained significant attention due to their remarkable versatility in healthcare applications. Various natural and synthetic biomolecules are composed of heterocyclic rings, including DNA, ATP, clinically relevant antibiotics, caffeine, anticoagulants such as warfarin, and numerous other compounds capable of treating diseases or improving human quality of life. Research interest in these compounds is rapidly increasing due to advancements in synthetic methodologies and their versatility in interacting with biological targets. In this study, recent advances

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Antibióticos, Recife - PE.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Recife - PE.

in heterocyclic derivatives, such as pyridine, thiophene, pyrrole, coumarins, furan, quinoline, and others, were identified in the development of anti-inflammatory, anticancer, antibiotic, antifungal, and other therapeutic agents. **Conclusion:** It is concluded that continuous research on the synthesis of new substances derived from heterocyclic compounds is essential for reducing morbidity and mortality associated with numerous diseases affecting society.

**Keywords:** Heterocyclic compounds, Drug development, Therapeutic application.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Sintetizar evidencia científica con el propósito de señalar la relevancia de los compuestos heterocíclicos en la química medicinal y la salud humana. **Revisión Bibliográfica:** Los compuestos heterocíclicos son moléculas orgánicas que poseen un anillo cerrado con uno o más heteroátomos (átomos distintos del carbono). Estos compuestos han recibido una atención significativa debido a su gran versatilidad en el ámbito de la salud. Numerosas biomoléculas naturales y sintéticas contienen anillos heterocíclicos, como el ADN, el ATP, antibióticos utilizados en infecciones de importancia clínica, la cafeína, anticoagulantes como la warfarina y diversos otros compuestos con capacidad para tratar enfermedades o mejorar la calidad de vida humana. El interés en la investigación de estos compuestos está aumentando rápidamente debido a los avances en metodologías sintéticas y a su versatilidad en la interacción con dianas biológicas. En el presente estudio, se identificaron recientes avances en derivados heterocíclicos, como los derivados de piridina, tiofeno, pirrol, cumarinas, furano, quinolina y otros, en el desarrollo de agentes antiinflamatorios, anticancerígenos, antibióticos, antifúngicos y otras aplicaciones terapéuticas. **Conclusión:** Se concluye que la investigación continua en la síntesis de nuevas sustancias derivadas de compuestos heterocíclicos es esencial para la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a diversas enfermedades que afectan a la sociedad.

**Palabras clave:** Compuestos heterocíclicos, Desarrollo de fármacos, Aplicación terapéutica.

---

## INTRODUÇÃO

No contexto das ciências da saúde, a química medicinal vem oferecendo inúmeras contribuições, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de indivíduos. A constante busca na química medicinal exige a identificação de novas moléculas que possam servir como base para a criação de medicamentos mais eficazes e seguros. A descoberta de novas estruturas para o desenvolvimento de fármacos é um campo que desempenha um papel fundamental nessa área, sendo esta crucial para a expansão das opções de tratamento de uma gama de condições médicas (FUKUSHIMA AR, et al., 2022).

Os anéis heterocíclicos desempenham um papel significativo na química medicinal, sendo comuns em diversos fármacos. Sua inclusão contribui para otimizar características como a solubilidade, além de propiciar a obtenção de sais derivados que podem aumentar a disponibilidade oral e biológica dos fármacos. Isso tem direcionado a pesquisa científica para o desenvolvimento de moléculas bioativas que incorporam essas estruturas como base (VITAKU E, et al., 2014).

Compostos heterocíclicos naturais ou sintéticos, são de potencial interesse, uma vez que apresentam atividade contra diferentes alvos e têm manifestados diversos efeitos biológicos, podendo ser citadas suas propriedades antitumorais, antimicrobianas, anti-inflamatórias e antivirais. Portanto, esses compostos possuem uma notável capacidade reativa e ampla possibilidade de aplicação biológica (REISER O, 2019; JAMPILEK J, 2019).

No grupo de substâncias com atividade biológica, que demonstram potencial como agentes farmacêuticos, 62% são compostos heterocíclicos. Destes, 91% contêm nitrogênio em sua estrutura. Os heterociclos desempenham um papel de destaque na química medicinal em virtude da sua capacidade de interagir com alvos biológicos. Muitas classes de fármacos possuem estruturas heterocíclicas, incluindo antibacterianos,

antifúngicos, antivirais, anti-inflamatórios e agentes anticancerígenos. Portanto, os compostos heterocíclicos possuem atividade biológica bem definida e atualmente são utilizados para fins terapêuticos. Além de constituírem grande relevância para a medicina, esses compostos compõem uma classe de grande destaque para áreas como desenvolvimento de fármacos, princípios ativos de plantas, vitaminas, dentre outros (SILVA AR, 2020).

O estudo da química heterocíclica é crucial para compreender os mecanismos de ação dos medicamentos e para projetar novos agentes terapêuticos. A pesquisa nesse campo está crescendo exponencialmente em escala global (PIBIRI I, 2024). Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo sintetizar evidências científicas visando apontar a relevância dos compostos heterocíclicos à química medicinal e saúde humana. Para tanto, realizou-se uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, visando explicitar o uso atual desses compostos, bem como delinear suas futuras aplicações.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Compostos Heterocíclicos na Natureza

A diversidade de anéis heterocíclicos desempenha um papel significativo nas pesquisas de química orgânica, devido à sua importância e aplicações em diversos setores, que variam desde inseticidas, polímeros, agroquímicos, corantes, fármacos e muitos outros. Muitas das moléculas biologicamente essenciais, como clorofila, ácidos nucleicos e até mesmo a cafeína que é amplamente consumida no cotidiano, além da maioria dos medicamentos utilizados em terapias medicamentosas, fazem parte dessa classe de compostos (AUTI PB e BOTHARA KG, 2021).

Os compostos heterocíclicos demonstram uma significativa variedade de atividades biológicas e são empregados no combate a várias doenças. Desse modo, é de suma importância investigar os compostos heterocíclicos no contexto das diversas áreas das ciências da saúde, biológicas e da natureza (SILVA AR, 2020). Contudo, esses compostos não são exclusivos da produção humana, pois também são encontrados na natureza. Muitos produtos naturais e biomoléculas importantes, tais como alcalóides, aminoácidos essenciais, DNA e vitaminas possuem anéis heterocíclicos em suas estruturas. Esses compostos foram isolados de diversas fontes, incluindo plantas, fungos e organismos marinhos, e têm demonstrado atividades biológicas promissoras. Desta forma, despertam interesse significativo para a química medicinal (MERMER A, et al., 2021).

Suas propriedades únicas e diversas aplicações tornam as substâncias contendo anéis heterocíclicos indispensáveis no desenvolvimento de novos medicamentos e no avanço da área farmacêutica. Ao compreender a química e a reatividade desses compostos, os pesquisadores podem continuar trazendo contribuições significativas para os campos da medicina, bem como no desenvolvimento de novos medicamentos com eficácia aprimorada e efeitos colaterais reduzidos (REISER O, 2019; MATHEW B, 2021).

### Estrutura e propriedades físico-químicas

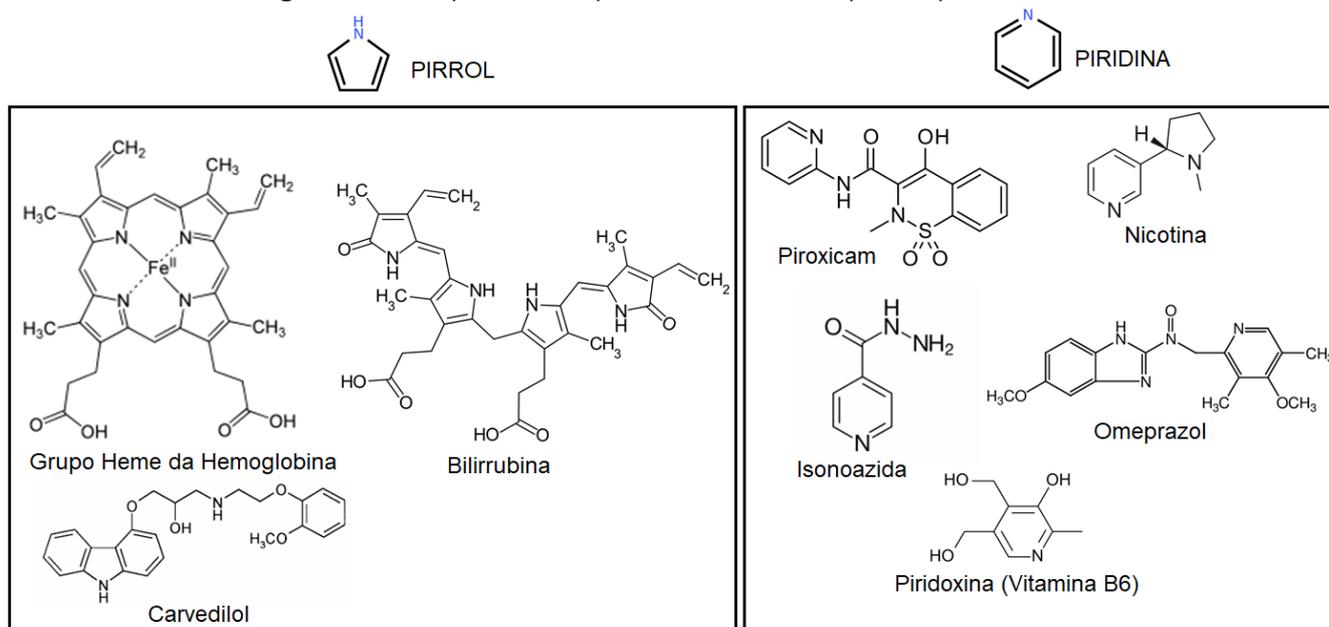
Os compostos heterocíclicos são caracterizados pela presença de, pelo menos, um heteroátomo em um anel formado por átomos de carbono. Os compostos cíclicos que contêm heteroátomos, como nitrogênio (N), enxofre (S) ou oxigênio (O) em seus anéis, desempenham um papel fundamental na química orgânica, sendo os heterociclos nitrogenados os mais estudados na química medicinal (BANSAL R, 2017). Podem conter mais de um heteroátomo semelhantes ou distintos. Podem ainda ser divididos em compostos de cinco membros, seis membros ou compostos fundidos ou condensados. Esses compostos são amplamente utilizados em diversas indústrias devido às suas propriedades distintas e suas múltiplas aplicações (KABIR E e UZZAMAN M, 2022).

A piridina, formada por um anel contendo nitrogênio, apresenta algumas formas de ressonância importantes, principalmente no contexto da síntese de novos derivados heterocíclicos. Em virtude da maior eletronegatividade do nitrogênio em relação ao carbono, as formas de ressonância com carga negativa no nitrogênio e carga positiva em um dos carbonos contribuem de forma mais significativa para a estrutura da piridina, em comparação ao benzeno (AL-MULLA A, 2017).

Com base no arranjo estrutural e eletrônico, os compostos heterocíclicos podem ser classificados em duas categorias: compostos heterocíclicos alifáticos e compostos heterocíclicos aromáticos. Os compostos heterocíclicos alifáticos são as aminas cíclicas, amidas cíclicas, éteres cíclicos e tioéteres cíclicos. Estes compostos não contêm ligações duplas e são chamados de heterociclos saturados. As propriedades dos heterociclos alifáticos são afetadas principalmente pela deformação do seu anel (BANSAL R, 2017; JAMPILEK J, 2019).

Substâncias cuja composição possui anel heterocíclico aromático são frequentes nas estruturas naturais e sintéticas. Os mais comuns, apresentam os anéis de cinco e seis átomos. Os heterociclos formados por anéis de cinco e seis átomos são os mais conhecidos, pois compõem estruturas biologicamente relevantes, como o pirrol e a piridina (**Figura 1**). O pirrol é caracterizado por um anel de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio. A estrutura da piridina caracteriza-se por um anel benzênico com a substituição de um dos átomos de carbono do benzeno por um átomo de nitrogênio, portanto, é análoga ao benzeno, possuindo geometria planar. Tanto o anel pirrol, quanto o anel de piridina estão presentes em compostos naturais e sintéticos de expressiva relevância biológica, como: grupo heme da hemoglobina, importante para o transporte de oxigênio no organismo; carvedilol, medicamento utilizado no tratamento de portadores de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca; omeprazol, medicamento utilizado na terapia indivíduos com úlceras gástricas; vitaminas B3 e B6, nicotina e outras (SILVA AR, 2020).

**Figura 1** - Exemplos de compostos com o núcleo pirrol e piridina



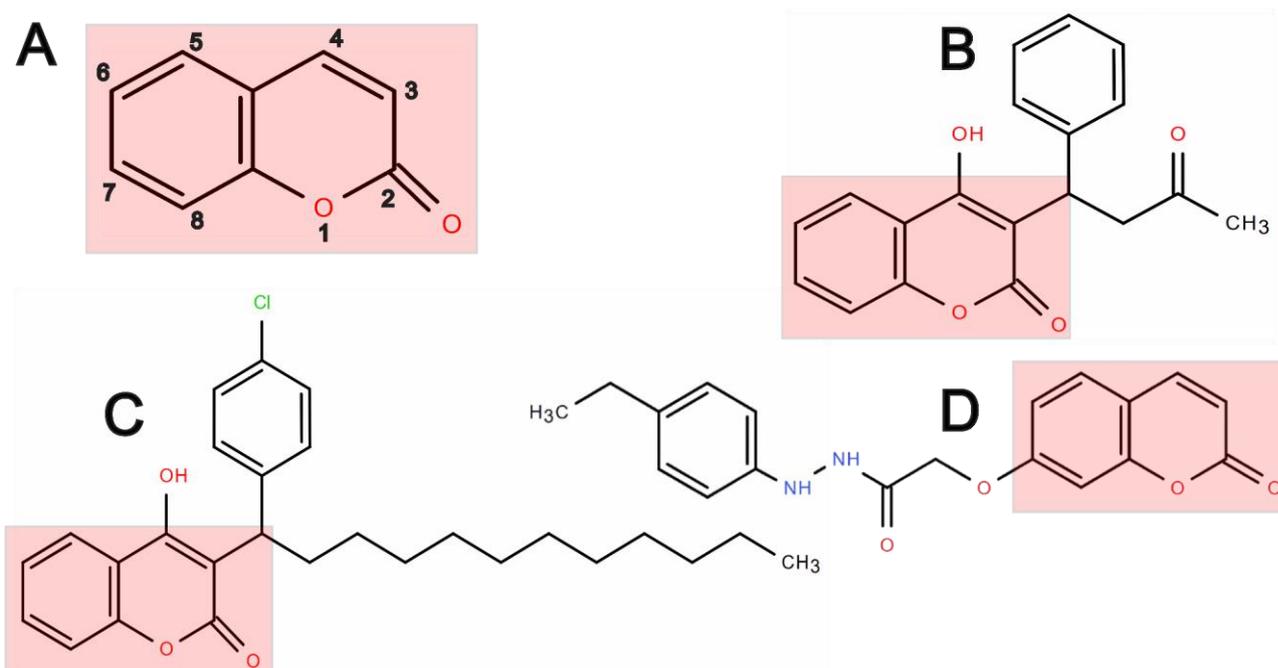
**Fonte:** Leal MM, et al., 2025; estruturas obtidas do banco de dados PubChem (KIM S, et al., 2025) e desenhadas por meio da plataforma online gratuita Ketcher v2.27.0. Link da licença: <https://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>. Acesso em 19 fev. 2025.

Os compostos heterocíclicos insaturados incluem piridina, tiofeno, pirrol, furano e seus derivados fundidos com benzeno. Estes últimos, podem ser exemplificados pela quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno e benzofurano. É importante ressaltar que avanços em metodologias sintéticas, como reações de acoplamento cruzado e heteroacoplamento, permitem acesso rápido a uma ampla variedade de heterocíclicos, fornecendo compostos orgânicos com propriedades físico-químicas farmacologicamente relevantes (KABIR E e UZZAMAN M, 2022).

As cumarinas são heterociclos amplamente investigados, que consistem em um anel pirano fundido ao benzeno com a carbonila posicionada na pirona, caracterizados como 1,2 benzopirona (**Figura 2A**). Trata-se de uma classe de substâncias encontradas na natureza, principalmente isoladas de plantas, ou facilmente

obtidas por meio de síntese. Há inúmeros relatos indicando diversas propriedades terapêuticas das cumarinas, entre as quais destacam-se a ação anticoagulante. A cumarina com atividade anticoagulante mais conhecida é a varfarina, um derivado 4-hidroxilado muito utilizado no mundo em virtude de sua absorção rápida no trato gastrointestinal. A estrutura da varfarina origina-se da inserção de radicais orgânicos na posição C-3 da estrutura global das cumarinas (**Figura 2B**). A varfarina é considerada como um antagonista da vitamina K, que atua inibindo a enzima Vitamina K epóxido redutase (VKORC1), fundamental para a regeneração da vitamina K na sua forma ativa. No entanto, o estreito índice terapêutico e a hepatotoxicidade da varfarina suscitam a busca por novas moléculas com maior potência e menor toxicidade (FRANCO DP et al., 2021; SOUZA LG, et al., 2016).

**Figura 2** – Estrutura química das cumarinas



**Legenda:** (A) Estrutura geral da cumarina; (B) Estrutura da varfarina; (C) Cumarina sintetizada por substituição na posição C-3. (D) Cumarina sintetizada por substituição na posição C-7. A estrutura geral das cumarinas, que se preserva em todos os derivados, está destacada em retângulos de cor rosa.

**Fonte:** Leal MM, et al., 2025; estruturas inspiradas no estudo de Franco DP et al. (2021) e desenhadas por meio da plataforma online gratuita Ketcher v2.27.0. Link da licença: <https://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>. Acesso em 19 fev. 2025.

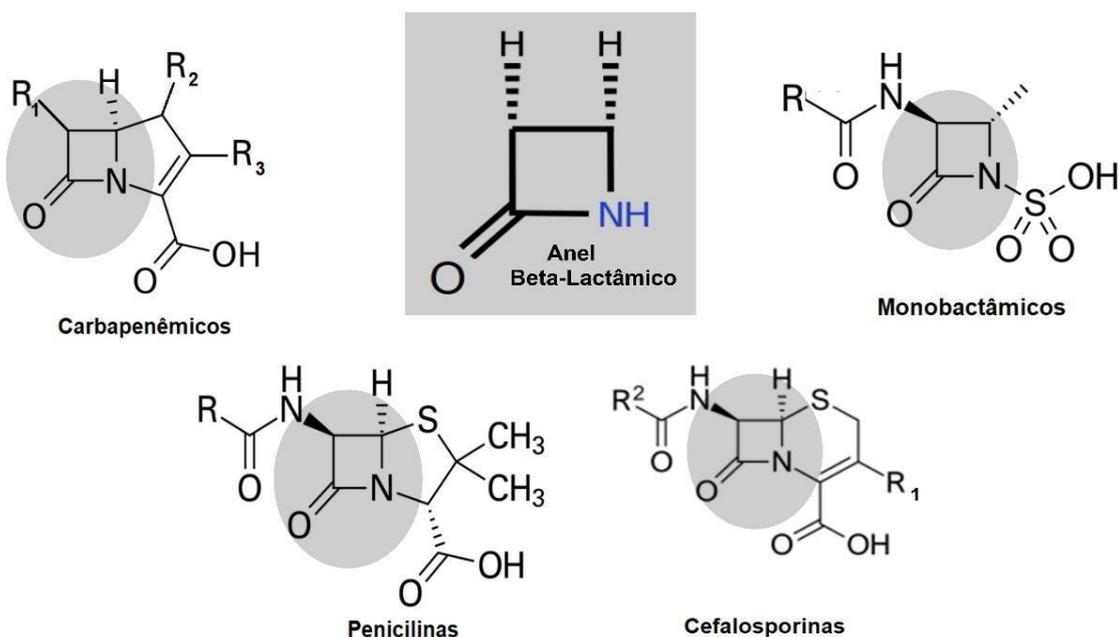
Tendo em vista as questões relacionadas à terapêutica e à hepatotoxicidade da varfarina, modificações estruturais realizadas na posição C-3 (**Figura 3C**) dessa molécula propiciaram a síntese de novas cumarinas com potencial atividade anticoagulante a curto prazo (MONTAGUT-ROMANS, et al., 2017). Modificações estruturais em regiões diferentes da posição C-3 podem originar compostos com propriedades terapêuticas diferentes. O estudo de Ahmed EY, et al. (2020) constatou que compostos obtidos pela adição de radicais na posição C-7 (**Figura 3D**) exibiram citotoxicidade significativa em linhagens celulares de câncer de mama. Além das propriedades. Vale mencionar que diversos derivados cumarínicos demonstraram atividades antineurodegenerativa, antioxidante, antiviral e antibacteriana, tornando as cumarinas um grupo heterocíclico versátil para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (AL-WARHI T et al., 2020).

Alguns estudos têm demonstrado o potencial antioxidante de novos derivados heterocíclicos. Compostos com propriedade antioxidante são úteis para na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, bem como previnem o surgimento de câncer, tendo em vista que o estresse oxidativo pode causar danos ao DNA. Além disso o estresse oxidativo está associado a doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Esclerose múltipla (NASCIMENTO PH, et al., 2025; FRANCO DP, et al., 2021).

### Atividade Antibacteriana

A estrutura química de diversos antibióticos inclui compostos heterocíclicos, como os beta-lactâmicos. As variações nas estruturas próximas ao anel são bastante significativas, resultando nas subclasses de beta-lactâmicos existentes atualmente, tais como as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenêmicos (DE FARIA R et al., 2022), como ilustrado na **figura 3**. OS antibióticos da classe dos beta-lactâmicos são amplamente utilizado no tratamento de diversas infecções bacterianas, como infecções de trato urinário, otite, faringite, sífilis, infecções respiratórias, meningite, pneumonia, e diversas outras relevantes para o setor de saúde pública. Vale mencionar a importância da penicilina benzatina como o primeiro antibiótico purificado e utilizado no mundo, destacando-se por reduzir a mortalidade causada por infecções bacterianas (FERREIRA MV, et al., 2008).

**Figura 3** – Estrutura química antibióticos dos Beta-lactâmicos



**Legenda:** A estrutura posicionada no centro da figura representa o anel betalactâmico. O anel beta-lactâmico está preservado nas diferentes subclasses de antibióticos beta-lactâmicos está destacado em círculos na cor cinza.

**Fonte:** Leal MM, et al., 2025; estruturas obtidas do banco de dados PubChem (KIM S, et al., 2025) e desenhadas por meio da plataforma online gratuita Ketcher v2.27.0. Link da licença: <https://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>. Acesso em 19 fev. 2025.

Apesar desses compostos apresentarem atividade antibacteriana comprovada, nos últimos anos, diversas cepas bacterianas vêm demonstrando resistência aos mesmos. Isso tem motivado a busca por novos agentes terapêuticos. Neste cerne, é intensa a aplicação de novos derivados heterocíclicos para o desenvolvimento de antibióticos (AL-MULLA A, 2017).

Numerosos compostos derivados da cumarina, tanto de origem natural quanto sintética, foram objeto de estudo devido à sua eficácia como poderosos agentes antibacterianos (MUSTAFA YF, 2023). Além das cumarinas, compostos derivados de piridina também têm sido estudados como agentes antibacterianos, apresentando potência e seletividade. Há relatos de atividade antibacteriana com concentração inibitória de aproximadamente 49,07 mM, para complexos de cobre associado a 2-hidroxipiridina. Outros compostos derivados de piridina têm mostrado atividade contra *Micobacterium tuberculosis* em concentrações na faixa de 3,12 a 6,25 mg/mL (DE S et al., 2022).

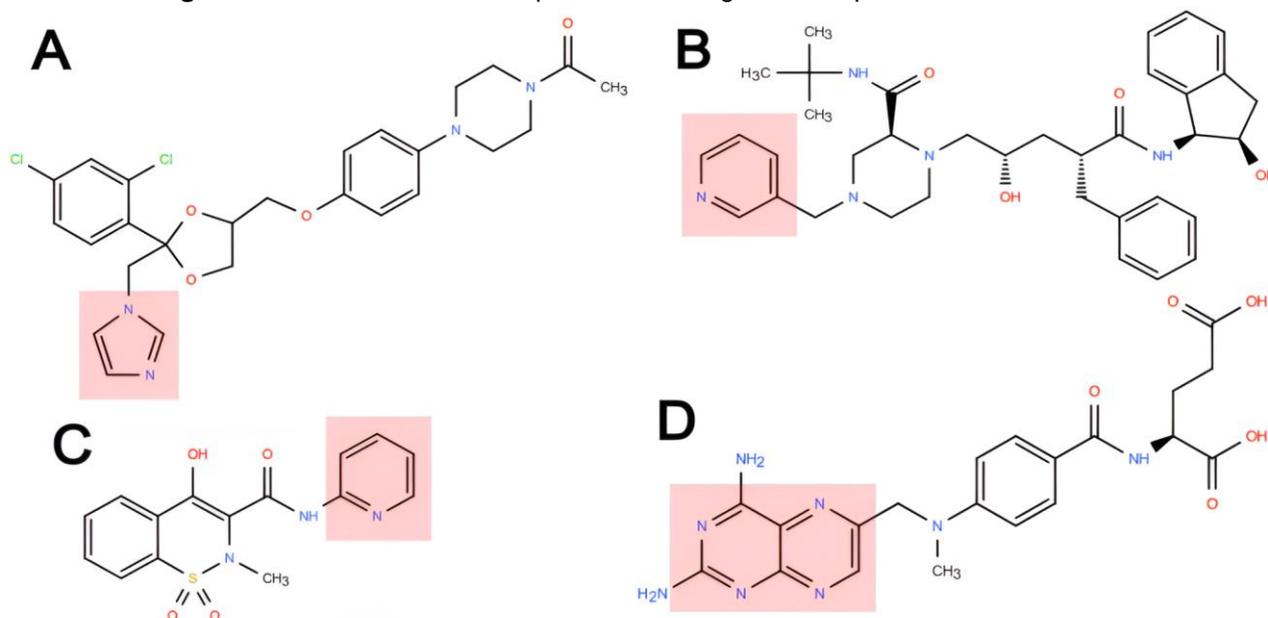
O estudo de Melo MC, et al (2016) demonstrou que bases de Schiff contendo anel heterocíclico causam significativa ação anti-hemofílica causada pela alfa-hemolisina de *Staphylococcus aureus*. Esse estudo propõe a utilização de compostos que tenham como alvo, o fator de virulência da *S. aureus*, como agentes coadjuvantes na mitigação dos danos celulares causados por esta bactéria.

### Atividade Antifúngica

Os agentes antifúngicos mais conhecidos são os azóis (imidazóis e triazóis), derivados heterocíclicos amplamente utilizados para tratamento de infecções fúngicas causadas por inúmeras espécies de fungos. O cetoconazol (**Figura 4A**) é um derivado pirrol, que se destaca por ser um dos antifúngicos de amplo espectro, amplamente utilizado no mundo. O mecanismo de ação do cetoconazol se baseia na inibição da síntese do ergosterol, um tipo de lipídeo presente na membrana celular fúngica, sem o qual, está se torna instável e permeável. Apesar disso, um fator limitante do uso destes compostos é a existência de cepas resistentes aos derivados azólicos (Arastehfar et al., 2020).

Nesse contexto, O estudo de Gabriel I (2020) demonstrou notável atividade antifúngica de compostos heterocíclicos derivados da acridina, caracterizada como um heterociclo nitrogenado que possui piridina fundida a dois anéis benzênicos em sua estrutura, dibenzeno piridina. O estudo de Mu JX, et al. (2016) relatou uma série de substâncias contendo derivadas da triazolpiridina com atividade antifúngica significativa contra *Stemphylium lycopersici*, *Botrytis cinerea* e *Fusarium oxysporum*. A fusão de derivados de triazol e piridina pode levar ao desenvolvimento de agentes antifúngicos de amplo espectro contra Infecções fúngicas resistentes (LING Y, et al., 2021; WEI M et al., 2019).

**Figura 4** – Anéis heterocíclicos presentes em agentes terapêuticos diversos



**Legenda:** (A) Cetoconazol. (B) Indinavir. (C) Piroxicam. (D) Metotrexato. Os anéis heterocíclicos presentes nas estruturas estão destacados em retângulos na cor rosa.

**Fonte:** Leal MM, et al., 2025; estruturas obtidas do banco de dados PubChem (KIM S, et al., 2025) e desenhadas por meio da plataforma online gratuita Ketcher v2.27.0. Link da licença: <https://www.apache.org/licenses/LICENSE-2.0>. Acesso em 19 fev. 2025.

### Atividade Antiviral

Alguns agentes antivirais utilizados para o tratamento do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) são heterociclos, como é o caso do indinavir e da nevirapina. O indinavir, que possui anel piridina em sua estrutura

(**Figura 4B**), atua como um inibidor de protease, enquanto a nevirapina é um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa (KAUSAR S, et al., 2021). Vale mencionar que diversos outros antivirais já utilizados para o tratamento de outras doenças de grande importância clínica, como herpes e hepatite B, possuem anéis heterocíclicos em suas estruturas.

Na última década, a busca por novos agentes antivirais tem resultado na síntese de piridotriazinas, furopiridinas e outros compostos. El-Shanbaky H, et al. (2021) sintetizaram piridazinonas e testaram a atividade antiviral desses compostos contra rotavírus e adenovírus. O estudo de Padmanabhan P, et al. (2017) avaliou a propriedade inibitória viral de derivados acridina-tiosemicarbazidas contra vírus da Dengue. Os resultados revelam que estes compostos preveniram completamente a infecção pelo vírus da Dengue em células Vero, linhagem celular utilizada para a realização de testes antivirais.

As quinolinas são compostos heterocíclicos que possuem um anel piridínico ligado a um anel benzílico. Essa classe de compostos é encontrada em produtos naturais e, por meio da modificação do anel quinolínico, uma ampla variedade de derivados com diversificadas atividades biológicas é descrita na literatura. Recentemente, com o advento da COVID-19, os compostos quinolínicos, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, foram sugeridos como agentes terapêuticos para esta infecção viral devido à sua suposta atividade *in vitro* na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2. Esse acontecimento despertou um maior interesse por parte da comunidade científica na classe de compostos quinolínicos. Como resultado, diversos compostos que contêm esse núcleo foram sintetizados e avaliados tanto *in silico* quanto *in vitro* para determinar sua eficácia na inibição do vírus SARS-CoV-2 (SELIEM IA, et al., 2021).

Ainda na perspectiva da COVID-19, estudos demonstram a atividade de compostos heterocíclicos halogenados contra a principal protease do SARS-CoV-2. Estes compostos foram obtidos a partir de uma série de reações de heterociclicização para produzir compostos biologicamente ativos (ALMUTAIRI FM, et al., 2023). Há relatos na literatura da atividade de compostos heterocíclicos contra o vírus Chikungunya, o vírus da influenza H5N1 e outros (LING Y et al., 2021; KABIR E e UZZAMAN M, 2022).

### Atividade Anti-inflamatória

Indometacina, piroxicam e celecoxibe são agentes terapêuticos heterocíclicos aprovados e utilizados como anti-inflamatórios, cuja ação está diretamente relacionada à capacidade destes compostos de inibir as isoformas da ciclooxigenase. O piroxicam possui anel piridina em sua estrutura (**Figura 4C**). Os efeitos cardiovasculares, renais e gástricos dessas substâncias estimulam o interesse pela busca de novos agentes anti-inflamatórios com efeitos adversos atenuados e maior potência (KABIR E e UZZAMAN M, 2022).

Recentemente, muitas moléculas bioativas, derivadas da piridina, furano e pirrol têm sido relatadas como potenciais anti-inflamatórios, com atividade analgésica significativa. Liu H, et al (2013) desenvolveram derivados de tienopiridina. A maioria dos compostos foram capazes de inibir a produção de óxido nítrico. Os perfis anti-inflamatórios foram investigados posteriormente avaliando a atividade inibitória do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) dos compostos. Os autores afirmam que compostos contendo tienopiridina podem representar uma nova classe de anti-inflamatórios. No estudo de Abdel-Azim MH, et al. (2020), foram sintetizados compostos derivados de pirano, que apresentaram expressiva atividade inibindo as enzimas ciclooxigenase-2 (COX-2), lipoxigenase (LOX) e TNF- $\alpha$ .

### Atividade Anticâncer

Diversos compostos heterocíclicos são utilizados para o tratamento de câncer, tais como Metotrexato, 5-Fluorouracil e Doxorubicina. O Metotrexato (**Figura 4D**) é amplamente utilizado como agente quimioterápico no tratamento de câncer de mama. No entanto, a elevada toxicidade desses compostos em tecidos normais, avança as buscas por novos agentes com elevada potência antineoplásica e baixa toxicidade (JÓZWIAK M, et al., 2020).

Uma série de novos derivados de acridina foram sintetizados como potenciais inibidores da topoisomerase I/II e conseqüente inibição da proliferação de linhagens de células cancerígenas (VILKOVÁ M, et al., 2022). Também há relatos de notável atividade antitumoral para derivados de piridina (SAHU R, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os compostos heterocíclicos desempenham um papel de destaque no desenvolvimento de medicamentos devido à sua versatilidade no que diz respeito à atividade biológica. Alguns aspectos estão relacionados à importância desses compostos para a química medicinal e para a saúde: ampla gama de estruturas químicas, o que os torna versáteis para atuar em diferentes alvos biológicos; a presença de grupos heterocíclicos em moléculas medicinais frequentemente melhora a eficácia clínica; esses compostos estão frequentemente associados a atividades farmacológicas específicas, como antibacterianos, antivirais, anti-inflamatórios, antineoplásicos, antifúngicos, entre outros. Vale ressaltar que a capacidade humana de sintetizar uma ampla variedade de compostos heterocíclicos impulsiona a inovação no campo da química medicinal e aumenta a expectativa de melhoria na qualidade de vida, mediante o significativo número de doenças que assolam a sociedade. Nessa diretriz, a expectativa pela descoberta de novos compostos heterocíclicos com potencial terapêutico é sempre positiva, sendo essencial a pesquisa contínua nessa área.

## REFERÊNCIAS

1. ABDEL-AZIM MHM, et al. Ecofriendly synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives and related heterocycles with anti-inflammatory activities. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2020; 353(9): e2000084.
2. AHMED EY, et al. VEGFR-2 inhibiting effect and molecular modeling of newly synthesized coumarin derivatives as anti-breast cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020; 28(5): 115328.
3. AL-MULLA A. A review: biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 2017; 9(13): 141-147.
4. AL-WARHI T, et al. Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review. *Bioorganic Chemistry*. 2020; 103: 104163.
5. ALMUTAIRI FM, et al. Synthesis, Molecular Docking, c-Met Inhibitions of 2,2,2-Trichloroethylidene-cyclohexane-1, 3-dione Derivatives Together with their Application as Target SARS-CoV-2 main Protease (Mpro) and as Potential anti-COVID-19. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023; 26(7): 1437-1449.
6. ARASTEHFAR A, et al. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of *Candida tropicalis* blood isolates. *Med Mycol*. 2020; 58(6): 766-773.
7. AUTI PB, BOTHARA KG. Diverse Heterocyclic Ring Systems: Innovative Advances in Medicinal Chemistry. *Mini Rev Med Chem*. 2021; 21(2): 134.
8. BANSAL, RK. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. New Age International Publisher, 2014, 572p.
9. DE FARIA, R. et al. Perfil de resistência à antimicrobianos da classe dos Beta-lactâmicos e Aminoglicosídeos em cepas de *Escherichia coli* isoladas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018 / Antimicrobial resistance profile of the Beta-lactams and Aminoglycosides class in *Escherichia coli* strains isolated between january 2015 and december 2018. *Braz. J. Develop*. 2022; 8(7): 51673-91
10. DE S, et al. Pyridine: the scaffolds with significant clinical diversity. *RSC Advances*. 2022; 12(24): 15385–406.
11. EL-SHANBAKY H, et al. Synthesis of Heterocyclic and Non-heterocyclic Compounds Derived from Novel 2-Furanones and Evaluation of their Anti-viral Activity. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 2021; 5(1): 202-210.
12. FERREIRA MVC, et al. Penicilina: oitenta anos. *Rev Med (São Paulo)*. 2008; 87(4): 272-6.
13. FRANCO DP, et al. A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos. *Quím Nova*. 2021; 44(2): 180–97..
14. FUKUSHIMA AR, et al. Da química medicinal aos anticorpos monoclonais, como a bioinformática poderá revolucionar a indústria farmacêutica?. *BWSJ*. 2022; 5:1-7.
15. GABRIEL I. 'Acridines' as New Horizons in Antifungal Treatment. *Molecules*. 2020; 25(7): 1480.
16. JAMPILEK J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*. 2019; 24(21): 3839.
17. JÓŹWIAK M, et al. Anticancer activities of fatty acids and their heterocyclic derivatives. *Eur J Pharmacol*. 2020; 871: 172937.0,

18. KABIR E, UZZAMAN M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*. 2022;4: 100606.
19. KAUSAR S, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021;35.
20. KIM S, et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res*. 2025; 53(D1): D1516-D1525.
21. LING Y, et al. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 4289-4338.
22. LIU H, et al. Synthesis, preliminary structure-activity relationships, and in vitro biological evaluation of 6-aryl-3-amino-thieno[2,3-b]pyridine derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23(8): 2349-52.
23. MATHEW B. SAR Analysis of Various Heterocyclic Compounds in Medicinal Chemistry: Recent Updates-Part-I. *Curr Top Med Chem*. 2021; 21(30): 2694.
24. MELO MC, et al. Inhibition of the hemolytic activity caused by *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin through isatin-Schiff copper(II) complexes. *FEMS microbiology letters*. 2016; 363(1): fnv207.
25. MERMER A, et al. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorg Chem*. 2021;114: 105076.
26. MONTAGUT-ROMANS A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of C-3 Aliphatic Coumarins as Vitamin K Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2017, 27 (7): 1598–1601.
27. MU JX, et al. Microwave assisted synthesis, antifungal activity, DFT and SAR study of 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives containing hydrazone moieties. *Chem Cent J*. 2016; 10: 50.
28. MUSTAFA YF. Synthesis, characterization and antibacterial activity of novel heterocycle, coumacine, and two of its derivatives. *Saudi Pharm J*. 2018; 26(6): 870-875.
29. NASCIMENTO PH, et al. Preliminary evaluation of the interaction with Albumin/DNA and in vitro evaluation of the antioxidant properties promoted by thiosemicarbazones and thiazole compounds. *Sci. Electronic Arch*. 2024; 17(3).
30. PADMANABHAN P, et al. Antiviral activity of Thiosemicarbazones derived from  $\alpha$ -amino acids against Dengue virus. *J Med Virol*. 2017; 89(3): 546-552.
31. PIBIRI I. Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(17): 9503–3.
32. REISER O. Heterocyclic Chemistry – A Mature Area in Its Infancy! *European Journal of Organic Chemistry*. 2019; 019(31-32): 4973–5.
33. SAHU R, et al. Pyridine Moiety: Recent Advances in Cancer Treatment. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022; 22(2): 248-272.
34. SELIEM IA, et al. New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorganic Chemistry*. 2021; 114: 105117.
35. SILVA AR. Síntese, caracterização e atividades biológicas de 1, 2, 4-oxadiazóis. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2020.
36. SOUZA LG, et al. Coumarins as cholinesterase inhibitors: A review. *Chemico-Biological Interactions*. 2016;254: 11–23.
37. VILKOVÁ M, et al. Acridine Based N-Acylhydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Characterization and ctDNA/HSA Spectroscopic Binding Properties. *Molecules*. 2022; 27(9): 2883.
38. VITAKU E, et al. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J Med Chem*. 2014; 57(24): 10257-74.
39. WEI L, et al. Synthesis, Characterization, and Antifungal Activity of Schiff Bases of Inulin Bearing Pyridine ring. *Polymers (Basel)*. 2019; 11(2): 371.