

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Organocatálise na síntese de 1,2,3-triazóis derivados de
sulfonamidas**

Allya Larroza Muhammad Eid

Pelotas, 2021

Allya Larroza Muhammad Eid

**Organocatálise na síntese de 1,2,3-triazóis derivados de
sulfonamidas**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como
requisito parcial para à obtenção do título
de Mestre em Química.

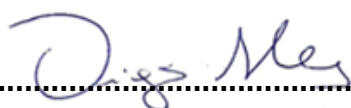
Orientador

Prof. Dr. Diego Alves

Pelotas, 23 de agosto de 2021

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada **Organocatálise na síntese de 1,2,3-triazóis derivados de sulfonamidas**, de autoria de Allya Larroza Muhammad Eid.

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Diego Alves (UFPel)



Prof. Dr. Joel Savi dos Reis (UFF)



Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher (UFSM)

***“Ao falar, você apenas repete o
que já sabe, mas ao ouvir talvez
possa aprender algo novo”***

Dalai Lama

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Universidade Federal de Pelotas, pela oportunidade de um ensino público e de qualidade!

Agradeço aos meus pais, Elizete e Nilton, por sempre me apoiarem e me fornecerem todo o suporte necessário para chegar até aqui. À minha irmãzinha, Emilly, por fazer meus dias mais felizes. E ao meu namorado, Fábio, pelo companheirismo, amor e apoio emocional. Muito obrigada, amo vocês!

Agradeço também ao Professor Diego pela oportunidade, por todo suporte, paciência, confiança e pela orientação desde o início da minha vida científica. Muito obrigada professor!

À Roberta Krüger pela parceria na realização desse trabalho, bem como por todos os ensinamentos, pela paciência e amizade que sempre teve comigo! Obrigada de coração, Robs!

Também agradeço à Renata Balaguez, por ter me auxiliado no início da minha iniciação científica, por ter me ensinado do zero muito do que eu sei hoje.

À Manoela e à Liane por estarem sempre disponíveis para me ajudar quando eu preciso e pela amizade de vocês. Obrigada Manu e Li!

Aos colegas de laboratório por sempre tornarem o ambiente de trabalho muito agradável, além de sempre estarem disponíveis para ajudar.

Aos colegas do LaSOL e LaFarBio pela cooperação e parceria.

Agradeço também à Mariana Fronza e aos colegas do GPN pelos estudos de docagem molecular e as demais cooperações.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel pela oportunidade e aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro.

RESUMO

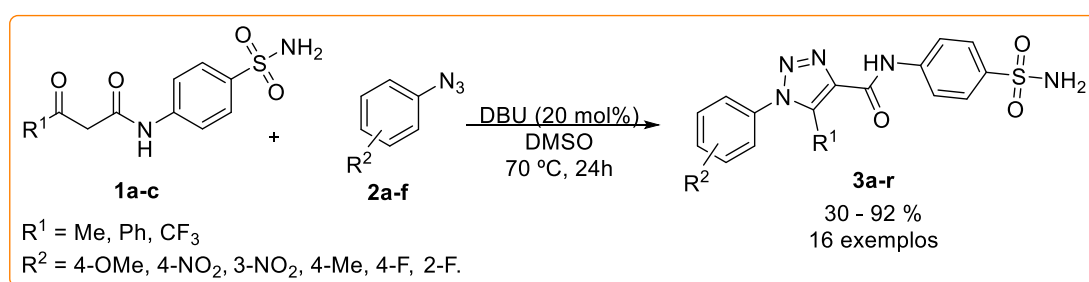
Título: Organocatálise na síntese de 1,2,3-triazóis derivados de sulfonamidas

Autora: Allya Larroza Muhammad Eid

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Palavras-Chave: sulfonamidas, 1,2,3-triazóis, organocatálise.

No presente trabalho, descreve-se um método para a obtenção de dezesseis *N*-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **3** através da utilização do 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como organocatalisador partindo de *N*-(4-sulfamoil) butanamidas **1** e azidas arílicas **2** (Esquema 1). Após determinada as melhores condições reacionais, o método foi aplicado para diferentes substratos **1** e uma série de azidas arílicas **2** com grupos doadores e retiradores de elétrons.



Esquema 1

O método se mostrou eficiente para a obtenção de moléculas inéditas contendo em sua estrutura o núcleo triazólico juntamente com o grupamento sulfonamida, tendo uma boa tolerância a diferentes grupos funcionais. Além disso, todos os produtos sintetizados foram analisados por docagem molecular em relação à sua afinidade de ligação com a Mieloperoxidase (MPO), em que para seis deles foi possível simular a interação com a enzima. Ainda, os compostos selecionados apresentaram valores de escore superiores ao Meloxicam, um fármaco anti-inflamatório consumido mundialmente. Assim, as moléculas desenvolvidas demonstraram um alto potencial para a utilização na inibição da MPO, o que as tornam alvos terapêuticos muito relevantes para diversas doenças.

Universidade Federal de Pelotas.
Programa de Pós-Graduação em Química.
Dissertação de Mestrado em Química.
Pelotas, Agosto de 2021

ABSTRACT

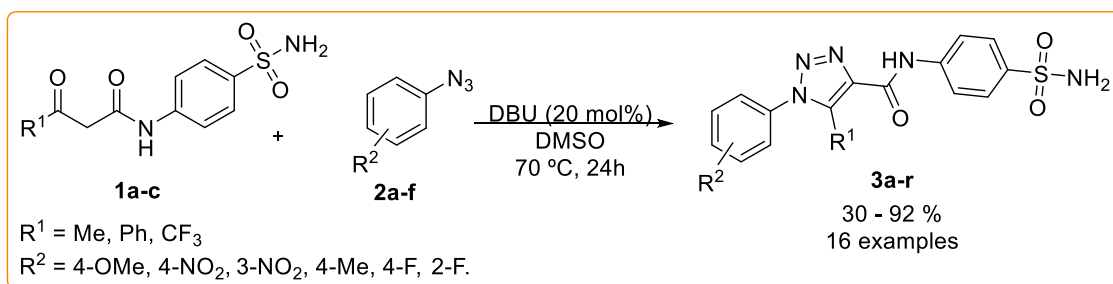
Title: Organocatalysis in the synthesis of 1,2,3-triazoles derived from sulfonamides

Author: Allya Larroza Muhammad Eid

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego Alves

Keywords: sulfonamides, 1,2,3-triazoles, organocatalysis.

In this work we described a methodology for the preparation of *N*-(4-sulfamoylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides **3** through the use of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) as organocatalyst from *N*-(4-sulfamoyl)butanamides **1** and aryl azides **2** (Scheme 1). After determining the best organocatalyst to obtain the desired products, the method was applied to different substrates **1** and a range of aryl azides **2** with electron donor and withdrawn groups.



Scheme 1

The protocol proved to be efficient for obtaining new molecules containing the triazole nucleus and sulfonamide group in their structure, presenting a large tolerance to different functional groups. Furthermore, all the products were analyzed through molecular docking in their binding affinity to Myeloperoxidase (MPO), which six of them performed interactions with the catalytic core of this enzyme. In addition, the selected compounds had higher docking score values than Meloxicam, a worldwide consumed anti-inflammatory drug. Thus, the molecules developed showed a great potential to use in the inhibition of MPO, which makes them very relevant therapeutic targets.

Federal University of Pelotas.

Post-Graduation Program in Chemistry.

Master Dissertation in Chemistry.

Pelotas, Agosto 2021

ÍNDICE

Agradecimentos	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
ÍNDICE	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiv
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xv
1 – Introdução e Objetivos.....	17
2 – Revisão Bibliográfica.....	23
2.1 Triazóis.....	23
2.2 Sulfonamidas.....	33
2.3 Mieloperoxidase (MPO).....	40
3 – Apresentação e Discussão dos Resultados	44
3.1 Síntese de azidas arílicas	44
3.2 Síntese de <i>N</i> -(4-sulfamoil) butanamidas	45
3.3 Síntese de <i>N</i> -(4-sulfamoilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamidas	45
3.4 Proposta mecanística	49
3.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais	50
3.6 Estudos de docagem molecular	55
4 – Considerações Finais	62
5 – Parte Experimental	64
5.1 Materiais e métodos	64
5.1.1 Solventes e Reagentes.....	64
5.1.2 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	64
5.1.3 Espectrometria de Massas (EM).....	64

5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)	65
5.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	65
5.1.6 Ponto de Fusão (p.f.)	65
5.1.7 Docagem Molecular	65
5.2 Procedimentos experimentais.....	66
5.2.1 Procedimento geral para a síntese das azidas arílicas 2a-f.....	66
5.2.2 Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -(4-sulfamoilfenil) butanamidas 1a-c	66
5.2.3 Procedimento geral para a síntese de <i>N</i> -(4-sulfamoilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3- triazol-4-carboxamidas 3a-r	67
5.3 Dados Espectrais	67
5.3.1 Dados espectrais dos produtos	67
6 – Espectros Seleccionados	76
7 – Referências Bibliográficas	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos compostos azólicos.	17
Figura 2. Compostos farmacologicamente ativos que contêm núcleos triazólicos.	18
Figura 3. Representação genérica de sulfonamidas.	19
Figura 4. Fármacos que contêm o núcleo sulfonamida.....	20
Figura 5. Regioisômeros de triazóis.	23
Figura 6. Estruturas dos 1,2,3-triazóis substituídos.	24
Figura 7. Exemplos de organocatalisadores.	25
Figura 8. Sulfonamidas primárias em produtos naturais.....	33
Figura 9. Dissulfonamida desenvolvida por Keller e col.....	34
Figura 10. Sulfonamida com atividade de inibir B-Raf.....	35
Figura 11. Sulfonamidas com atividade anticâncer e antibacteriana.....	35
Figura 12. Sulfonamidas com atividade inibidora IRAP.	36
Figura 13. Sulfonamida com atividade fungicida.....	36
Figura 14. Sulfonamidas com atividade anticonvulsivante.	37
Figura 15. Sulfonamida com atividade antagonista de TRPV4.....	38
Figura 16. Sulfonamida com atividade antagonista de TRPVA4.	38
Figura 17. Sulfonamida com atividade de inibir JAK3.	39
Figura 18. Sulfonamida como inibidor seletivo de AC.	40
Figura 19. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b	51
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b	52
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e	54
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e	55
Figura 23. Interação proteína-ligante prevista da enzima MPO com as moléculas: (A) 3n , (B) 3o , (C) 3p , (D) 3q , (E) 3r e (F) Meloxicam de controle positivo.	57
Figura 24. Melhor posição de ligação no núcleo catalítico da MPO exercido pelas moléculas (A) 3o , (B) 3p , (C) 3q , (D) 3n e (E) Meloxicam de controle positivo.	58
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	76

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	77
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b	77
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b	77
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c	78
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c	78
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d	79
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d	79
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e	80
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e	80
Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g	81
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g	81
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	82
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	82
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i	83
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i	83
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3j	84
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3j	84
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k	85
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k	85
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3l	86
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3l	86
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3m	87
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3m	87
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3n	88
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3n	88
Figura 51. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3o	89
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3o	89
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3p	90
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3p	90
Figura 55. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3q	91
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3q	91

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Versatilidade do método.....	47
Tabela 1. Versatilidade do método (continuação)	48
Tabela 2. Escores de docagem de compostos testados na estrutura 3D da MPO dada pelo software Autodock Vina 1.1.1.	56

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometria de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
Hz	Unidade de frequência – Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m/z</i>	Razão entre unidade de massa atômica e carga
P.F.	Ponto de fusão
MPO	Mieloperoxidase
Ppm	Partes por milhão
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
TMS	Tetrametilsilano
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv	Equivalentes

1 - Introdução e Objetivos

1 – Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos são compostos cíclicos que apresentam dois ou mais átomos diferentes entre si. Já os compostos orgânicos heterocíclicos são aqueles que apresentam uma estrutura cíclica contendo um ou mais átomos diferentes de carbono, ou seja, heteroátomos.¹ Essas moléculas apresentam uma importância incontestável uma vez que estão presentes nas mais diversas estruturas biologicamente ativas, sendo exploradas na indústria como potentes agroquímicos, fármacos, cosméticos e na síntese de novos materiais.² Essas substâncias apresentam diversas atividades, dentre elas destacam-se as atividades antiviral, antifúngica, analgésica, antiprotozoária, anti-inflamatória e antimicrobiana.³

Dentre os compostos heterocíclicos encontram-se os compostos aromáticos de cinco membros que contém um ou mais átomos de nitrogênio em sua estrutura, os quais são denominados genericamente de azólicos. Nessa classe, a substância mais simples é o pirrol, o qual é constituído por um átomo de nitrogênio e quatro átomos de carbono, ainda há aqueles que apresentam maior quantidade de átomos de nitrogênios como o imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e o tetrazol (Figura 1).³

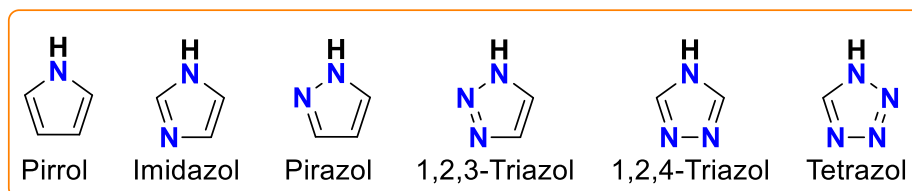


Figura 1. Estrutura dos compostos azólicos.

Nesse sentido, os compostos triazólicos, os quais contêm três átomos de nitrogênio em uma estrutura cíclica de cinco membros, exibem uma gama de propriedades biológicas como anti-inflamatória, bactericida, anticâncer, antiviral, antifúngica, antituberculose, dentre outras, por isso são amplamente explorados

¹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2^a ed. (o "Livro de Ouro"). Compilado por AD McNaught e A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versão online (2019) criada por SJ Chalk.

² Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942.

³ Barreiro, R. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Editora Artmed, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.

1 – Introdução e Objetivos

industrialmente.⁴ Alguns exemplos de substâncias mundialmente utilizadas que apresentam pelo menos um núcleo triazólico são: Ribavirina[®], um medicamento que apresenta atividade antiviral; Flutriafol[®], um antifúngico utilizado como agroquímico; o Fluconazol[®], fármaco mundialmente consumido por sua atividade antifúngica; além do Tazobactam[®] e da Cefatrizina[®], os quais são antibióticos inibidores das β -lactamases (Figura 2).^{5,6}

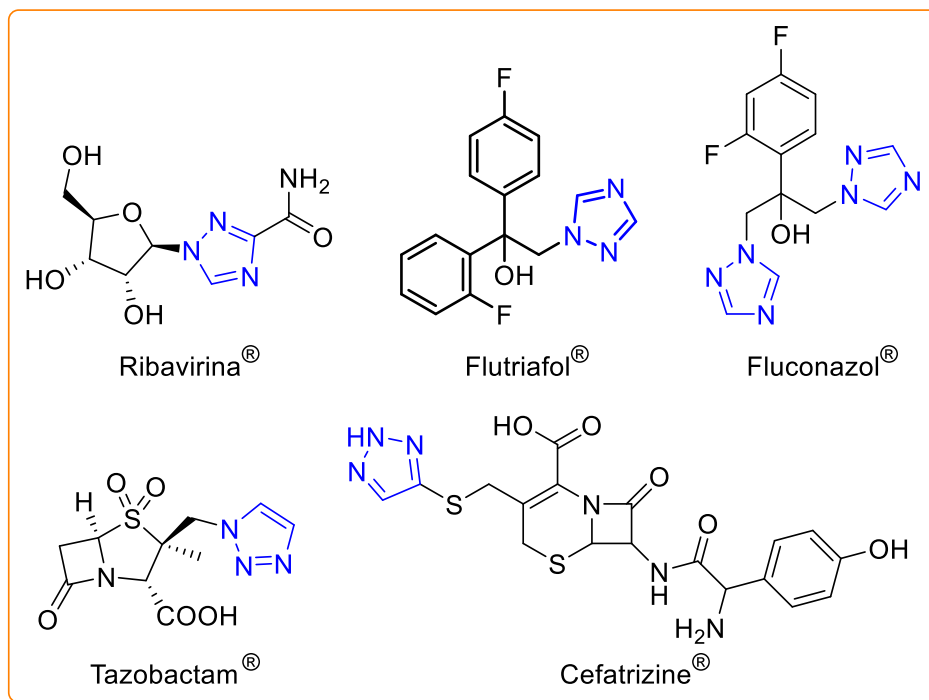


Figura 2. Compostos farmacologicamente ativos que contêm núcleos triazólicos.

Os triazóis passaram a ganhar atenção no início da década de 50, em que foram descobertas suas diversas aplicações.⁷ Antes disso, desde o início do século XX até o fim da 2ª Guerra Mundial, não existia interesse nessa classe, pois pouco se sabia sobre suas atividades. Atualmente, eles são muito explorados, sendo que até o ano de 2003 já tinham sido publicados em torno de 10500 artigos sobre a química desses compostos, em que aproximadamente

⁴ (a) Dehaen, W.; Bakulev, V. A. em *Chemistry of 1,2,3-Triazoles*, Springer International Publishing: Cham, Switzerland, **2015**, 40; (b) Begini, F.; Balaguez, R. A.; Larroza, A.; Lopes, E. F.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Alves, D. *Mol.* **2021**, 26, 2224.

⁵ Grimmett, M. R. em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, D., eds. Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.

⁶ Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 71, 30.

1 – Introdução e Objetivos

40% desses estudos destinavam-se a síntese dos triazóis e 22,8% à suas atividades biológicas.⁷

Por outro lado, compostos contendo átomos de enxofre, mais especificamente as sulfonamidas, vem atraindo atenção dos químicos orgânicos por estarem presentes em diversos fármacos. As sulfonamidas se caracterizam por conter um átomo de enxofre ligado diretamente à dois átomos de oxigênio através de ligações duplas, além de uma ligação sigma S-C e uma S-N, sendo sua forma geral descrita como RSO_2NH_2 (Figura 3).⁸ Essas moléculas são utilizadas no tratamento de diversas doenças, tais como hipertensão, infecções bacterianas, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e diabetes, estando presente em aproximadamente 72 fármacos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos da América.⁹

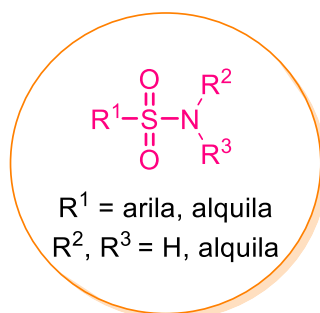


Figura 3. Representação genérica de sulfonamidas.

Dentre os fármacos que apresentam o núcleo sulfonamida estão o Zelboraf®, utilizado no tratamento de melanoma; o Celecoxibe®, indicado para o tratamento da osteoartrite; a Hidroclorotiazida®, a qual é aplicada para o tratamento da hipertensão. Ainda, pode-se incluir o Prontosil®, primeiro medicamento derivado de sulfonamida, comercializado a partir do ano de 1930 para o tratamento de doenças bacterianas (Figura 4).¹⁰

⁷ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, 29, 569.

⁸ Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131662.

⁹ Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2018**, 5, 376.

¹⁰ Fier, P. S.; Maloney, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 141, 1441.

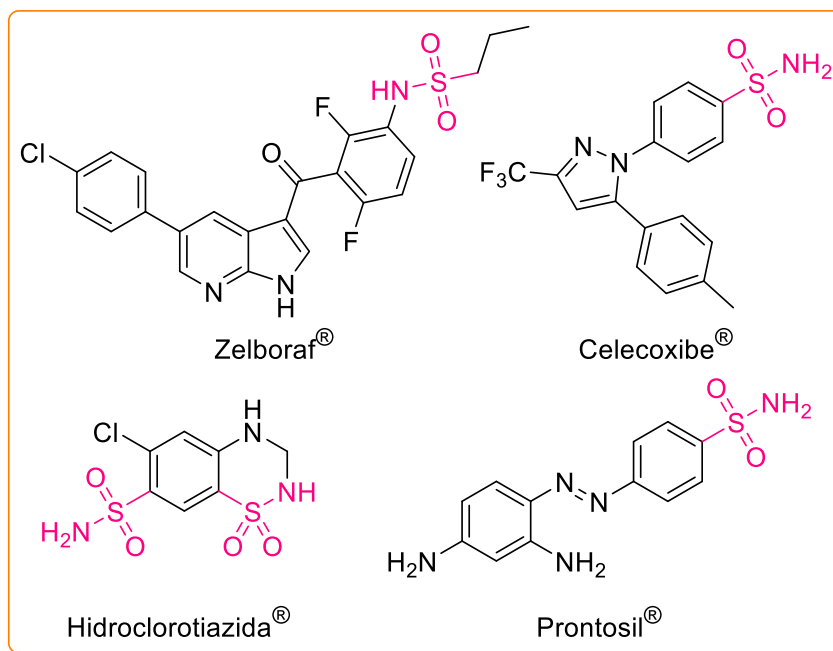


Figura 4. Fármacos que contêm o núcleo sulfonamida.

Ainda, derivados de sulfonamidas como a Dapsona®, diasona e sulfapiridina demonstraram atividade inibitória da Mieloperoxidase (MPO).¹¹ A MPO é uma hemeperoxidase presente nos neutrófilos, os quais exercem importante função antimicrobiana, atuando na defesa do organismo.¹² Apesar de essa enzima combater microrganismos, quando há uma produção intensa de agentes oxidantes ela pode se tornar um agente causador ou potencializador de algumas doenças.¹³

Por outro lado, estudos de docagem molecular são uma importante ferramenta para o projeto de novos fármacos, tendo em vista que essa técnica desempenha um papel fundamental na elucidação das interações (Van der Waals, hidrogênio e eletrostática) existentes entre as moléculas estudadas e seus alvos, sejam eles proteínas ou ácidos nucleicos. Assim, estudos de docagem molecular são uma importante ferramenta para projetar a potência e

¹¹ (a) Kazmierowski, J. A.; Ross, J. E.; Peizner, D. S.; Wupper, K. D. *J. Clin. Immunol.* **1984**, 4, 55; (b) Lazarevic-Pasti, T.; Leskovic, A.; Vasic, V. *Curr. Drug. Metab.* **2015**, 16, 168; (c) Lehrer, R.I. *J Clin Invest.* **1971**, 50, 2498.

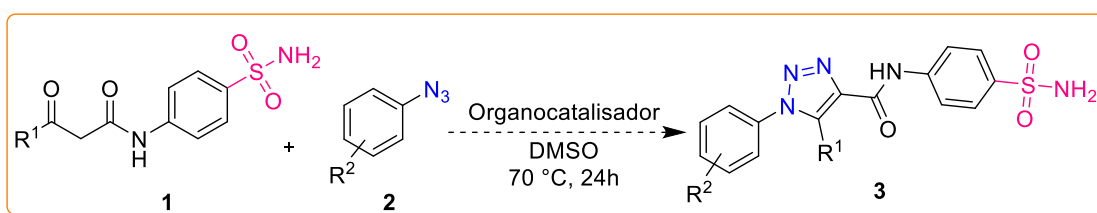
¹² Aratani, Y. *Arch. Biochem. Biophys.* **2018**, 640, 47.

¹³ Koch, M. S.; Drewnowski, B.; Bueno, B. F.; Rickli, C.; Balzer, E. R.; Novak, R. S.; Velloso, J. C. R. *Braz. J. Dev.* **2021**, 7, 28677.

1 – Introdução e Objetivos

especificidade mais desejada de moléculas para um determinado alvo terapêutico.¹⁴

Tendo em vista a importância dos compostos triazólicos, bem como das sulfonamidas, o objetivo deste estudo é desenvolver um método eficiente para realizar a união dessas duas classes de compostos com o intuito de potencializar suas atividades individuais. Para isso, serão utilizados diferentes materiais de partida contendo o grupamento sulfonamida e uma porção dicarbonílica **1**, previamente sintetizados, juntamente com diferentes azidas arílicas **2** e serão estudadas as melhores condições para a obtenção dos mesmos (Esquema 2).



Esquema 2

Além disso, devido ao crescente interesse no desenvolvimento de inibidores de MPO, tendo em vista que inúmeras doenças estão associadas à atividade dessa enzima,¹² esse trabalho objetiva também demonstrar estudos de docagem molecular e interações proteína-ligante da MPO com os compostos sintetizados. Assim, essa dissertação estará dividida em revisão bibliográfica em que será abordada uma breve revisão da literatura sobre a síntese de compostos triazólicos, bem como aplicações de moléculas contendo o núcleo sulfonamida. Ainda, nesse tópico será relatada a importância da MPO.

Na sequência, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no desenvolvimento desse trabalho. Posteriormente, serão feitas algumas considerações finais, para em seguida apresentar a parte experimental, em que serão demonstrados os materiais e métodos utilizados nesse trabalho. Por fim, serão apresentados os dados espectrais, seguido dos espectros selecionados e referências bibliográficas utilizadas.

¹⁴ Dnyandeve, K. M.; Babasaheb, V.; Chandrashekhar, K. V.; Chandrakant, M. A.; Vasant, O. K. *IJPAC*, **2021**, 22, 82.

2 – Revisão Bibliográfica

2 – Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada uma breve revisão da literatura, em que serão abordados temas pertinentes a esse trabalho, tais como: síntese e aplicações de compostos triazólicos, bem como aplicações de compostos contendo o núcleo sulfonamida. Ainda, será apresentado uma revisão sucinta referente às propriedades e aplicações da enzima Mieloperoxidase (MPO).

2.1 Triazóis

Como citado brevemente na introdução, os compostos azólicos, mais especificamente os triazóis, apresentam muitas propriedades e, por isso, são amplamente estudados pelos químicos orgânicos. Essa classe divide-se em dois grupos: os 1,2,3-triazóis e os 1,2,4-triazóis, os quais se diferem pela posição dos átomos de nitrogênio no anel, ou seja, são dois diferentes regioisômeros (Figura 5).³

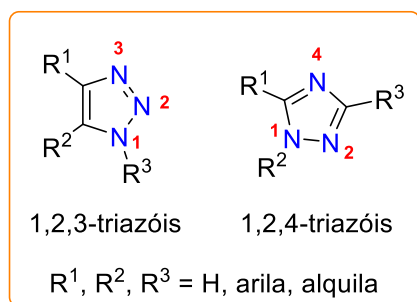


Figura 5. Regioisômeros de triazóis.

Os 1,2,3-triazóis podem ser obtidos com funcionalização em diferentes posições do seu núcleo cíclico e essas modificações potencializam suas atividades biológicas, tornando essa classe um grande atrativo para ser utilizada na indústria farmacêutica (Figura 6). Nesse sentido, os 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos atraem ainda mais o interesse dos químicos orgânicos sintéticos, uma vez que suas aplicações vão desde agente antiviral, anti-inflamatório, antibacteriano e anticâncer até sua utilização como monômero para polímeros.¹⁵

¹⁵ Reddy, G. S.; Anebuselvy, K. Ramachary, D. B. *Asian J. Chem.* **2020**, *15*, 2960.

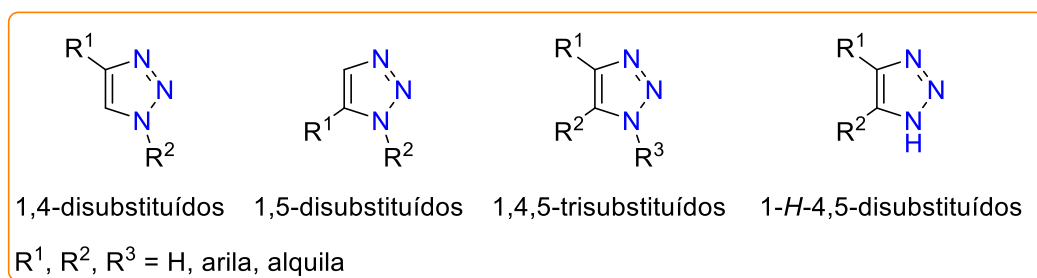


Figura 6. Estruturas dos 1,2,3-triazóis substituídos.

Devido aos triazóis apresentarem diversas atividades farmacológicas, é possível sua aplicação em diferentes áreas. Com isso existem vários métodos para a obtenção de seus derivados, sendo que grande parte desses relatos faz uso de reações “*Click Chemistry*” entre azidas e alquinos, nos quais são utilizados sais de cobre ou outros metais de transição como catalisadores.^{6,16}

Como uma das principais aplicações dos triazóis é na área medicinal, a utilização de metais de transição, mesmo que em baixas concentrações, pode ser vista como uma desvantagem, uma vez que seu uso pode ocasionar danos em alguns sistemas biológicos. Essa limitação pode ser facilmente reparada através da aplicação de reagentes não-metálicos, como por exemplo, organocatalisadores.¹⁷ Dessa forma, nesta revisão serão abordados diferentes métodos para obtenção de 1,2,3-triazóis através da utilização da organocatálise.

A organocatálise baseia-se na realização de reações em sistemas totalmente livres de metais, em que compostos orgânicos são utilizados como catalisadores. Esse tipo de reação é conhecida desde o século XIX, porém apenas no final do século XX o termo organocatálise foi popularizado por MacMillan.¹⁸

Nas últimas três décadas as reações organocatalisadas vêm sendo mais exploradas e várias novas moléculas orgânicas têm sido aplicadas como organocatalisadores.¹⁸ Alguns exemplos são: a glicina, a *L*-prolina, (*S*)-

¹⁶ (a) Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W.; Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2410; (b) Huang, L.; Liu, W.; Wu, J.; Fu, Y.; Wang, K.; Huo, C.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2312; (c) Rao, K. C.; Balachandra, C.; Arun, Y.; Easwaramoorthy, K.; Mahalingam, S. M.; Ignacimuthu, S.; Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Perumal, T. P. *Arab. J. Chem.* **2020**, 13, 9047.

¹⁷ Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10456.

¹⁸ Biswas, A.; Mondal, H.; Maji, M. S. *J. Heterocycl. Chem* **2020**, 57, 3818.

pirrolidina-2-carboxamida, pirrolidina, piperidina, dietilamina, trietilamina e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (Figura 7).¹⁹

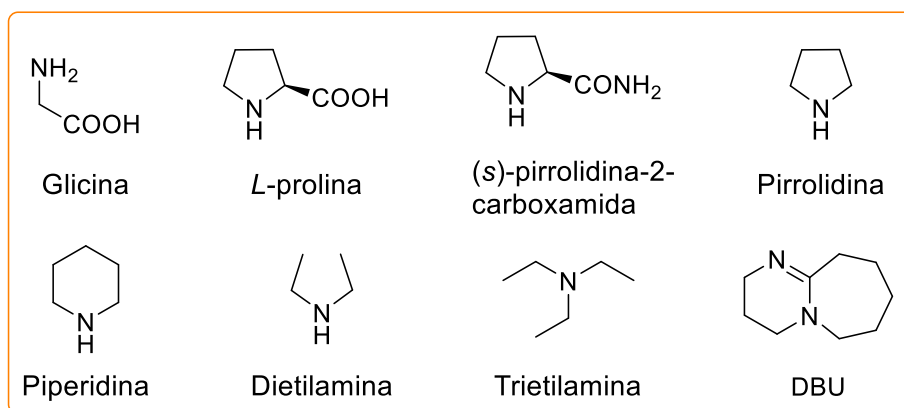
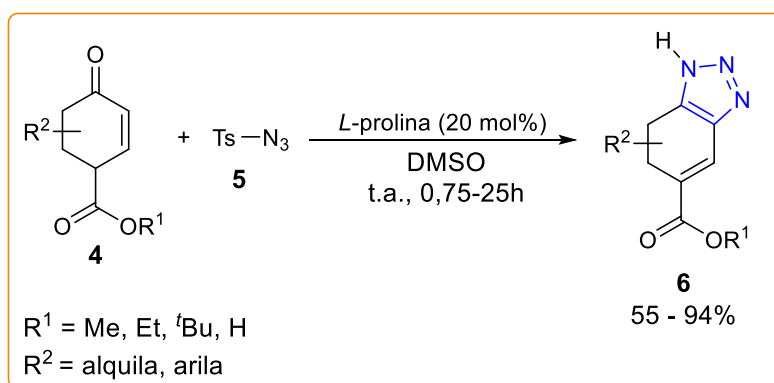


Figura 7. Exemplos de organocatalisadores.

A primeira síntese desenvolvida para a obtenção de 1,2,3-triazóis utilizando a organocatálise foi publicada no ano de 2008 por Ramachary e colaboradores.²⁰ Esse método consistiu na realização da reação de cicloadição enamino-azida entre ésteres de Hagemann **4** e a tosilazida **5** para a síntese regioespecífica de 15 exemplos com o núcleo triazólico, utilizando a *L*-prolina como organocatalisador (Esquema 3). Nesse trabalho foi utilizado dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente e 20 mol% do organocatalisador, por períodos reacionais que variaram de 45 minutos até 25 horas, para a obtenção dos produtos **6** com rendimentos entre 55% e 94%.²⁰

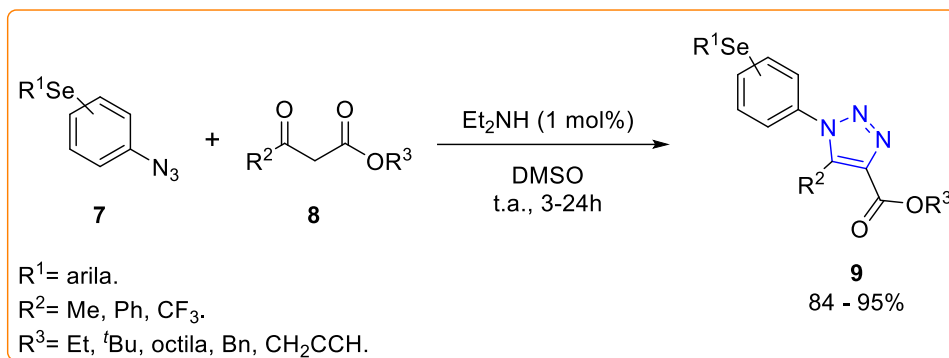


Esquema 3

¹⁹ Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.

²⁰ Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.

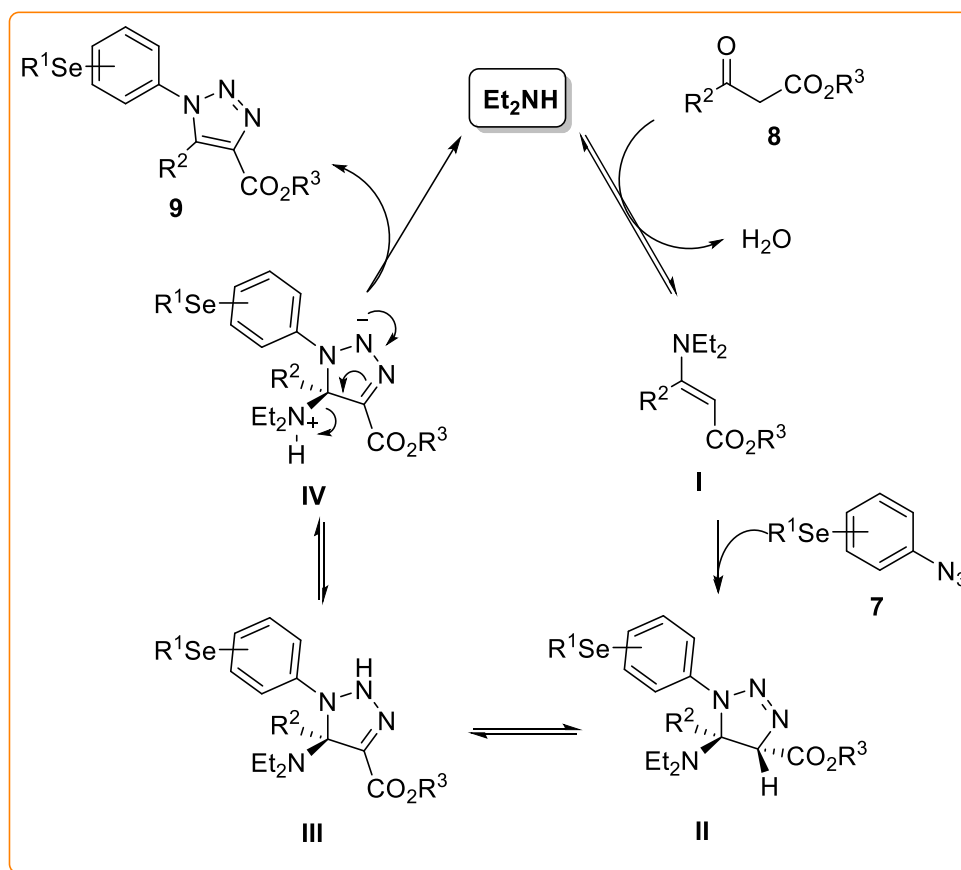
Já no ano de 2012, nosso grupo de pesquisa relatou a reação de cicloadição entre selenoazidas **7** e β -cetoésteres **8** para a obtenção dos produtos arilselanyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **9** através da utilização de 1 mol% de dietilamina (Et₂NH) como organocatalisador (Esquema 4). Nesse trabalho, foram obtidos 15 exemplos com rendimentos que variaram de 84% a 95% em tempos reacionais de 3 a 24 horas.¹⁷



Esquema 4

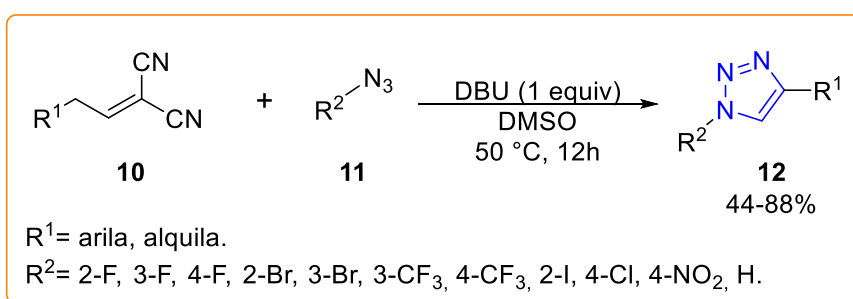
Ainda, os autores utilizaram o micro-ondas como uma forma alternativa de energia. Utilizando esse método foram obtidos 3 exemplos com rendimentos de 90-94% com a diminuição considerável nos tempos reacionais de 3-24 horas para apenas 10 minutos, demonstrando a eficiência do método desenvolvido.¹⁷

Além do estudo das condições reacionais para a obtenção dos produtos desejados **9** e um variado escopo de 15 exemplos, os autores propuseram um mecanismo plausível para a reação. O qual consiste primeiramente na condensação de **8** com a Et₂NH para formar o intermediário β -enaminona **I**. Em seguida, ocorre a adição 1,3-dipolar de **I** com a azida selenada **7** correspondente para proporcionar o intermediário triazolina **II**, o qual pode sofrer uma migração 1,3 de hidreto, gerando o intermediário **III**. Por fim, **III** dá origem a sua forma zwitteriônica **IV** que sofre uma reação de eliminação formando o produto desejado **9** e regenerando o organocatalisador para o ciclo catalítico (Esquema 5).¹⁷



Esquema 5

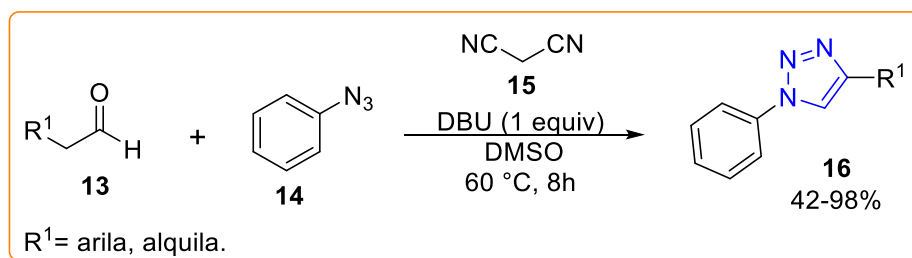
Utilizando um método similar, Paixão e colaboradores descreveram no ano de 2014 um método para a obtenção regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos **12**. Essa reação se deu através da cicloadição 1,3-dipolar de derivados de malononitrilas **10** e azidas arílicas **11** utilizando como base o DBU e DMSO como solvente (Esquema 6). Nessa síntese, foram obtidos 15 exemplos com rendimentos que variaram de 44% a 80%.²¹



Esquema 6

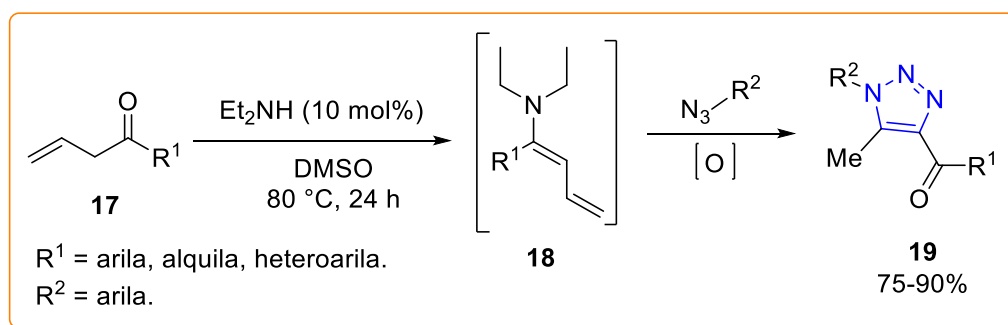
²¹ Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11926.

Além disso, os autores relatam a síntese de outros 16 triazóis substituídos **16** aplicando um método semelhante para realizar a reação entre diferentes aldeídos **13**, aril azida **14** e derivados de malononitrila **15** (Esquema 7). Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 42% a 98%.²¹



Esquema 7

Ainda no ano de 2014, diversos triazóis **19** foram obtidos por Li e colaboradores através da utilização de cetonas alílicas **17**, o que até o momento dessa publicação não tinha sido relatado para esse tipo de reação. Esse método consistiu na utilização de 10 mol% de dietilamina (Et₂NH) como catalisador e DMSO como solvente (Esquema 8). Foram obtidos 28 exemplos com rendimentos que variaram de 75-90% em tempos reacionais de 24 horas com uma temperatura de 80 °C.²²

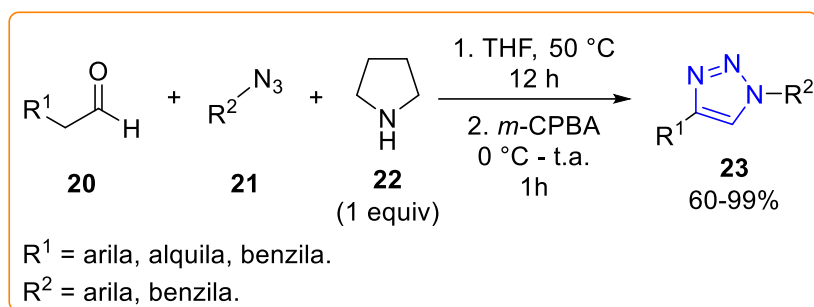


Esquema 8

Em 2015, o mesmo grupo relatou a reação de cicloadição 1,3-dipolar em uma estratégia *one-pot* entre aldeídos **20**, azidas **21** e a pirrolidina **22**. Os produtos **23** foram obtidos com rendimentos de 60% a 99% através de duas etapas, em que inicialmente utilizou-se THF a 50 °C por 12 horas reacionais e,

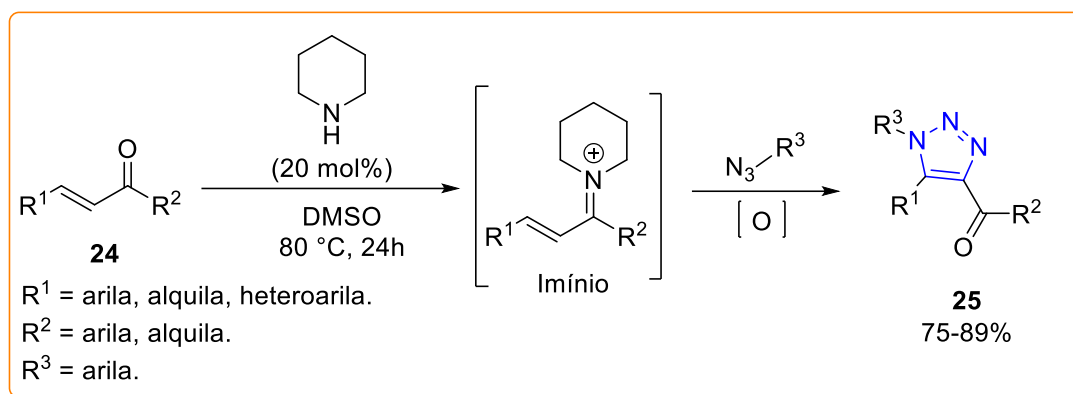
²² Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003.

por fim, *m*-CPBA foi adicionado sendo necessário mais uma hora de reação (Esquema 9).²³



Esquema 9

Li e colaboradores voltaram a publicar relatos da síntese de triazóis em 2015 semelhantemente ao trabalho publicado por eles em 2014. Diferentemente do trabalho anterior, os autores utilizaram como catalisador a piperidina ao invés da dietilamina e cetonas α,β -insaturadas **24** como substratos. Assim, a reação passa por um intermediário imínio, o qual reage com azidas arílicas para posteriormente dar origem aos 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos **25** (Esquema 10).²⁴



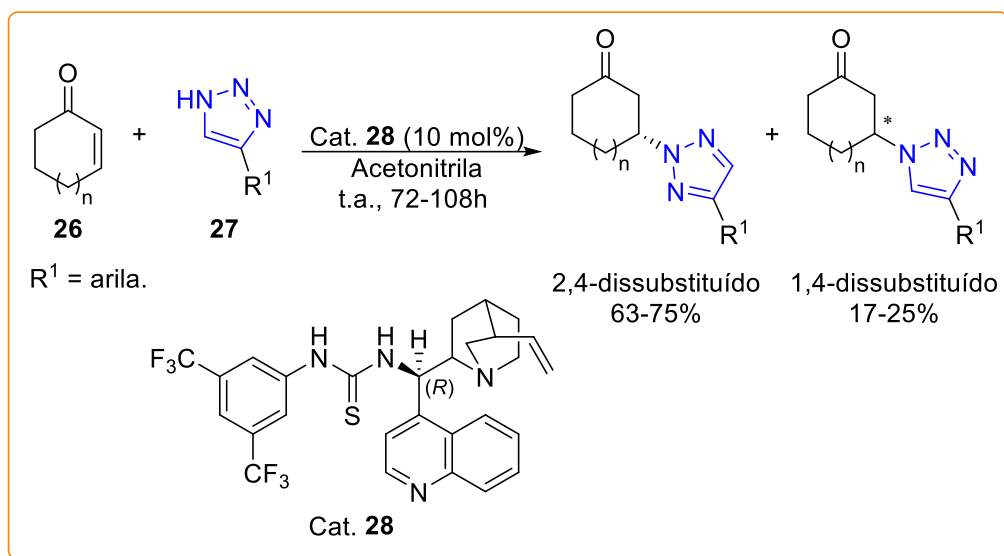
Esquema 10

No ano de 2018, Peddinti e colaboradores propuseram a funcionalização assimétrica de 1,2,3-triazóis 1,4- e 2,4-dissubstituídos utilizando organocatalisadores quirais. Para isso, os autores utilizam cetonas cíclicas α,β -

²³ Jia, Q.; Yang, G.; Chen, L.; Du, Z.; Wei, J.; Zhong, Y.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3435.

²⁴ Li, W.; Du, Z.; Zhanga, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2015**, 17, 781.

insaturadas **26**, diferentes 4-*arila*-1*H*-1,2,3-triazóis **27** como substratos, utilizando acetonitrila como solvente e o organocatalisador **28** (Esquema 11).²⁵



Esquema 11

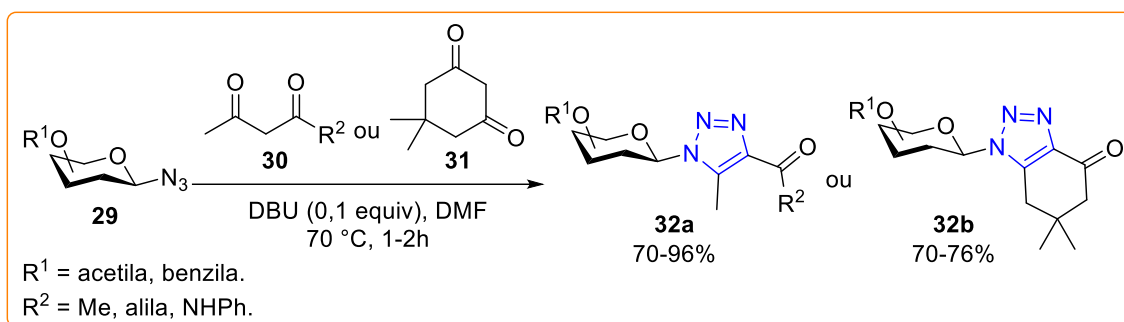
Para chegar nessas condições reacionais os autores realizaram uma otimização reacional, em que foram testados diferentes organocatalisadores quirais e diferentes aditivos. Assim, foram obtidos os triazóis funcionalizados com rendimentos que variaram de 68% a 74% e com um excesso enantiomérico de 82% a 99% utilizando a 2-ciclohexen-1-ona. Já quando utilizaram a 2-ciclopenten-1-ona como substrato, obtiveram os produtos desejados com rendimentos de 44% a 62%, com excesso enantioméricos de 13% a 62%.²⁵

Em 2019, Misra e colaboradores utilizaram DBU como organocatalisador para preparar 1,4,5-trissubstituídos-glicosil-1,2,3-triazóis **32**. Para isso, eles realizaram a reação de cicloadição [3 + 2] entre glicosil azidas **29**, compostos dicarbonílicos alifáticos **30** e a 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona **31** utilizando 0,1 equiv de DBU como catalisador e DMF (*N,N*-dimetilformamida) como solvente (Esquema 12).²⁶ Esse trabalho apresentou uma grande tolerância a grupos funcionais, tendo em vista que foram obtidos 26 exemplos com rendimentos que variaram de 70% a 96%, quando utilizados compostos dicarbonílicos alifáticos.

²⁵ Bhagat, U. K.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 793.

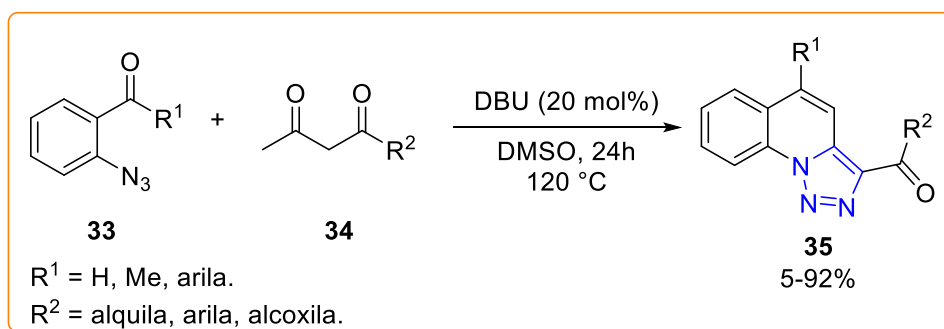
²⁶ Kundu, M.; Bhaumik, I.; Misra, A. K. *Glycoconj. J.* **2019**, 36, 439.

Já utilizando a 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona **31**, forma obtidos produtos com rendimentos de 70% a 76%.²⁶



Esquema 12

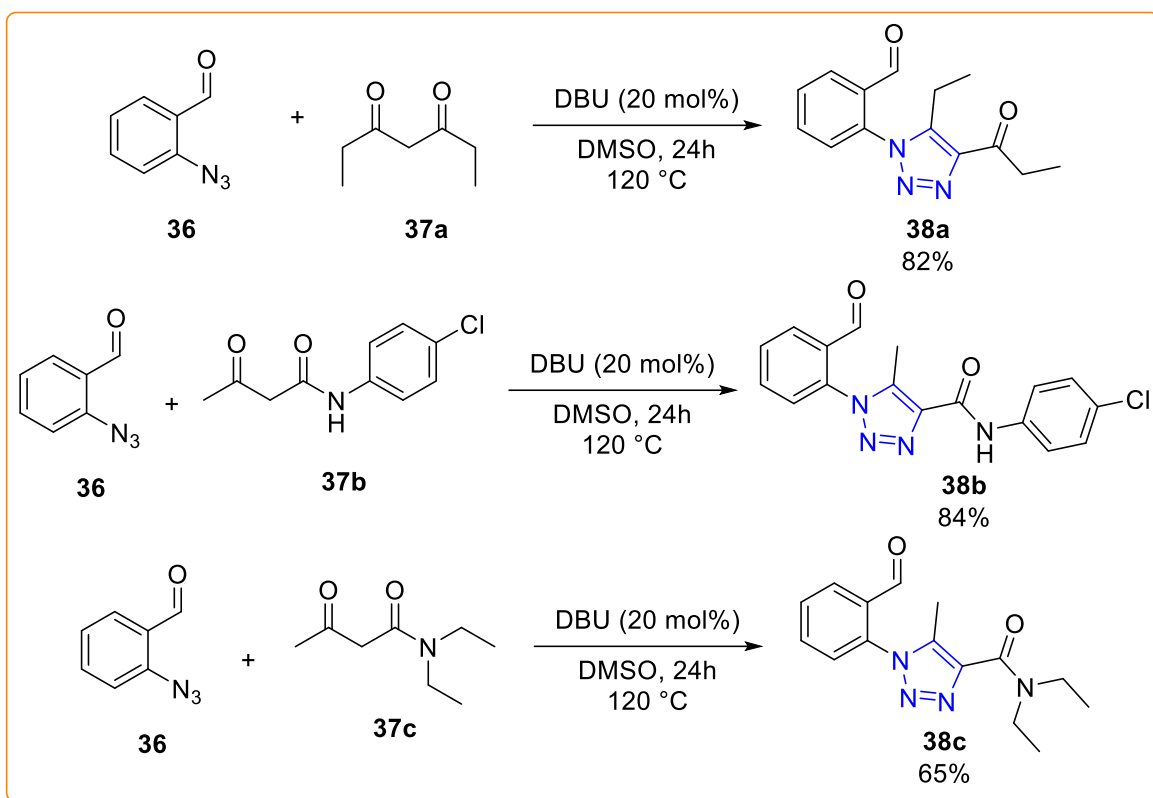
No ano de 2020, nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de 1,2,3-triazóis fundidos a quinolinas partindo-se de *o*-carbonil fenilazidas **33** e diferentes compostos dicarbonílicos **34** (Esquema 13). Nesse trabalho, foi utilizado DBU como organocatalisador e DMSO como solvente, por um período de 24 horas reacionais a 120 °C, obtendo uma gama de triazóis **35** com rendimentos que variaram de 5% a 92%.²⁷



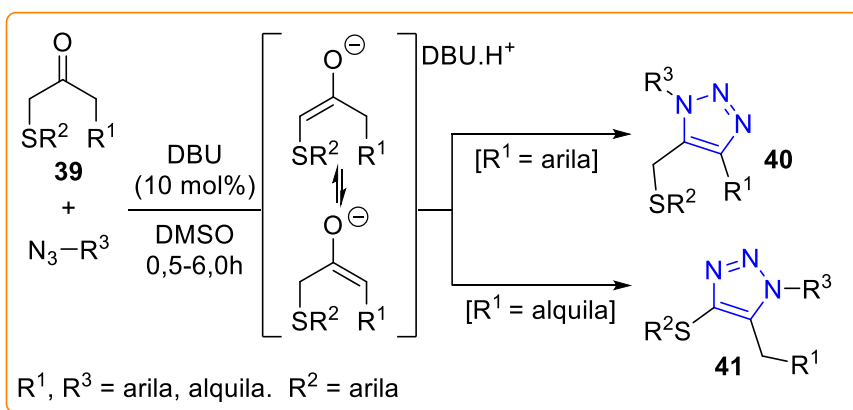
Esquema 13

Ainda, os autores avaliaram o método desenvolvido frente à reatividade de diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos **37a-c** com o 2-azidobenzaldeído **36**. Foram obtidos ainda três compostos 1,2,3-triazólicos **38a-c** com rendimentos de 65% a 84% (Esquema 14).²⁷

²⁷ da Costa, G. P.; Bach, M. F.; Moraes, M. C.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 5044.



Ramachary e colaboradores voltaram a estudar a síntese de 1,2,3-triazóis através da organocatálise no ano de 2020. Nesse relato foram sintetizadas uma variedade de triazóis **40** e **41** contendo o átomo de enxofre, partindo-se de aril, vinil e alquil azidas bem como enolatos formados *in-situ* a partir de compostos carbonílicos **39** (Esquema 15).²⁸



²⁸ Reddy, G. S.; Reddy, L. M.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15488.

Os autores comprovam, por experimentos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), que a reação segue o curso de enolização organocatalítica através de uma desprotonação seletiva, seguida de uma migração [1,3] de hidreto. Ainda, foram feitos diversos experimentos a fim de estender a aplicabilidade do método desenvolvido, como o aumento da escala de reação para 1 g de 1-fenil-3-(feniltio)propano-2-ona e 0,737 g da fenil azida. Nessas condições, o produto desejado foi obtido com 80% de rendimento.²⁸

2.2 Sulfonamidas

Como citado brevemente na introdução desse manuscrito, a classe das sulfonamidas apresenta diversas atividades biológicas e, por isso, é muito explorada nas indústrias tanto farmacêutica quanto agroquímica.^{8, 9, 29} Apesar de serem muito aplicadas clinicamente, existem poucos produtos naturais derivados de sulfonamidas. As primárias, por exemplo, são encontradas em apenas dois produtos naturais, sendo a Altemicidina **42** o primeiro alcaloide citotóxico relatado de um actinomiceto marinho. A Altemicidina foi isolada de uma amostra de lama do mar do Japão no ano de 1989 e apresenta atividade acaricida e antitumoral. Já a Psammaplina C **43** foi isolada de uma esponja denominada *Pseudoceratina Purpurea* e demonstrou ter atividade anticâncer inibindo uma importante isoenzima (Figura 8).³⁰

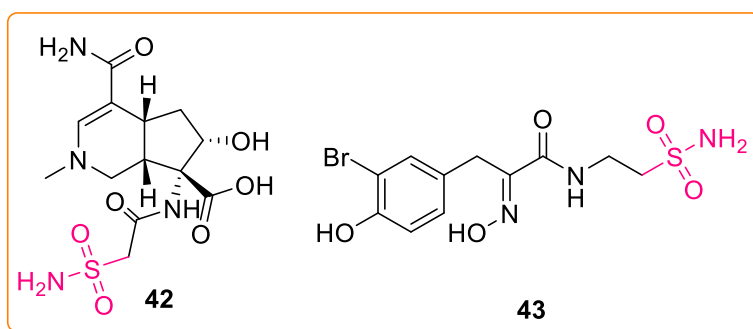


Figura 8. Sulfonamidas primárias em produtos naturais.

Como dito anteriormente, os relatos disponíveis sobre a biossíntese de sulfonamidas em organismos vivos são limitados, mesmo assim elas

²⁹ Devendar, P.; Yang, G.-F. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2017**, 82, 375.

³⁰ Petkowsky, J. J.; Bains, W.; Seager, S. J. *Nat. Prod.* **2018**, 81, 423.

apresentam muitas atividades biológicas, por isso a síntese de novos compostos contendo essa classe é de extrema importância para o desenvolvimento de novos medicamentos, novos materiais e compostos biologicamente ativos.¹⁰ Nesse sentido, nos últimos anos diversas moléculas biologicamente ativas vêm sendo relatadas, como a tetraidroquinolina dissulfonamida **44** sintetizada por Keller e colaboradores no ano de 2014 (Figura 9).³¹

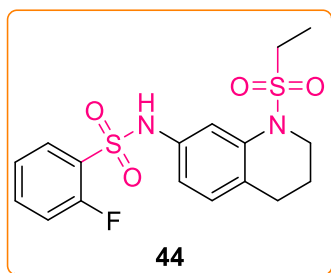


Figura 9. Dissulfonamida desenvolvida por Keller e col.

Nesse trabalho, os autores realizaram uma triagem de alto rendimento de 87926 compostos contra a *Trypanosoma Brucei*, uma espécie de protozoário que causa a doença do sono em humanos e a tripanossomíase em animais. Como resultado, eles descobriram que o composto **44** apresentou uma alta atividade anti-*Trypanosoma*. Ainda, depois de obter a molécula principal, eles realizaram a síntese de outros 26 derivados desse composto, os quais demonstraram boas atividades contra a *Trypanosoma Brucei*.³¹

Já no ano de 2015, Ding e colaboradores projetaram a síntese da *N*-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-sulfonamida **45** a qual demonstrou ter a capacidade de inibir o B-Raf ativo (Figura 10). O B-Raf ativo faz parte da família de três proteínas quinases denominadas de RAF quinases, as quais estão relacionadas à oncogenes retrovirais, ou seja, à genes com potencial para causar câncer devido a um vírus que modifica o gene da célula hospedeira.³²

³¹ Rashad, A.; Jones, A. J.; Avery, V. M.; Baell, J.; Keller, P. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 496.

³² Li, Y.; Cheng, H.; Zhang, Z.; Zhuang, X.; Luo, J.; Long, H.; Zhou, Y.; Xu, Y.; Taghipouran, R.; Li, D.; Patterson, A.; Smaill, J.; Tu, Z.; Wu, D.; Ren, X.; Ding, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 543.

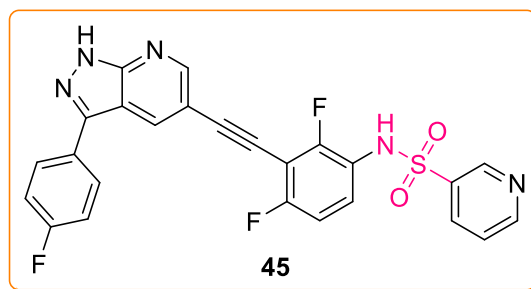


Figura 10. Sulfonamida com atividade de inibir B-Raf.

Em 2017, uma série de novas piridina-*N*-etil-*N*-metilbenzeno sulfonamidas **46a-e** foram desenvolvidas por Al-Saidi e colaboradores (Figura 11). Esses compostos se mostraram potentes agentes anticâncer e antimicrobianos, em especial as moléculas **46a**, **46c** e **46d** exibiram atividades citotóxicas contra linha de células de câncer de mama em humanos (MCF-7). Já os compostos **46b** e **46e** apresentaram atividade antibacteriana contra *Klebsiella pneumoniae*, bactéria gram-negativa que pode causar pneumonia e infecções no aparelho urinário e em feridas em pessoas doentes imunologicamente como, por exemplo, portadores do vírus HIV.³³

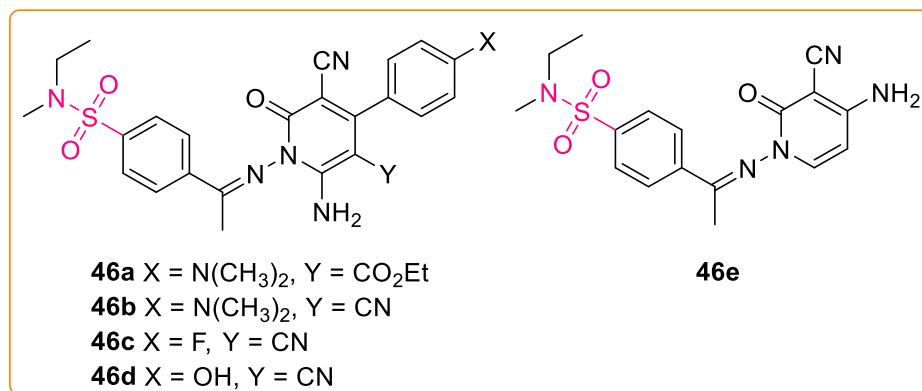


Figura 11. Sulfonamidas com atividade anticâncer e antibacteriana.

Em 2016, três moléculas contendo o núcleo sulfonamida e uma porção tetrazol **47a-c** foram desenvolvidas por Hallberg e colaboradores (Figura 12). Esses compostos se mostraram eficazes na inibição da aminopeptidase

³³ Debbabi, K. F.; Bachandy, M. S.; Al-Harbi, S. A.; Aljuhani, E. H.; Al-Saidi, M. J. *Mol. Struct.* **2017**, 1131, 124.

regulada por insulina (IRAP), uma enzima residente no cérebro que se liga ao hexapeptídeo angiotensina IV.³⁴

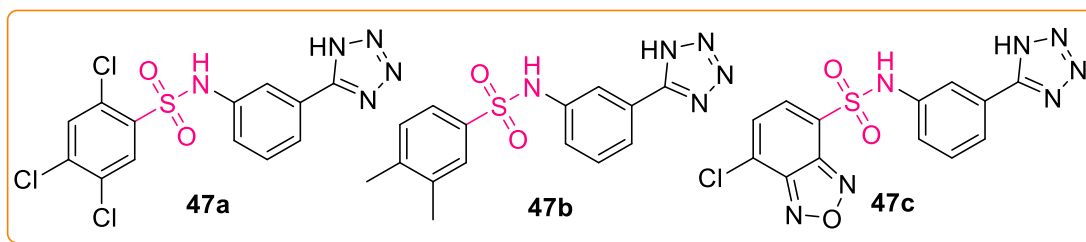


Figura 12. Sulfonamidas com atividade inibidora IRAP.

Cui e colaboradores sintetizaram novos derivados de aminocicloalquilsulfonamidas-2-substituídas e estudaram sua atividade fungicida contra *Botrytis cinerea* e *Pyricularia grisea*. A *Botrytis cinerea* é um fungo causador da “podridão cinzenta” em vegetais, e a *Pyricularia grisea* é um fungo que causa doenças na planta do arroz. Dentre os compostos sintetizados, as sulfonamidas contendo o grupo 2-cloro-5-metiltiazol, como por exemplo a sulfonamida **48**, apresentaram as melhores atividades fungicida (Figura 13).³⁵

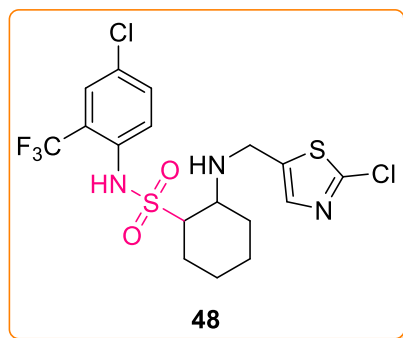


Figura 13. Sulfonamida com atividade fungicida.

No ano de 2017, foi sintetizada uma série de derivados de benzenosulfonamidas por Supuran e colaboradores. Dentre os compostos sintetizados as sulfonamidas **49a**, **49b** e **49c** apresentaram uma alta atividade

³⁴ Diwakarla, S.; Nylander, E.; Grönbladh, A.; Vanga, S. R.; Khan, Y. S.; Gutiérrez-de-Terán, H.; Sävmarker, J.; Ng, L.; Pham, V.; Lundbäck, T.; Jenmalm-Jensen, A.; Svensson, R.; Artursson, P.; Zelleröth, S.; Engen, K.; Rosenström, U.; Larhed, M.; Åqvist, J.; Chai, S.Y.; Hallberg, M. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1383.

³⁵ Liu, C.; Yan, X.; Wang, M.; Qin, P.; Qi, Z.; Ji, M.; Liu, X.; Babu, P. V.; Li, X.; Cui, Z.-N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 27, 271.

anticonvulsivante, podendo ser utilizada no tratamento das convulsões causadas pela epilepsia (Figura 14). Além disso, os compostos sintetizados também demonstraram ter a capacidade de inibir a anidrase carbônica, enzima presente nos glóbulos vermelhos.³⁶

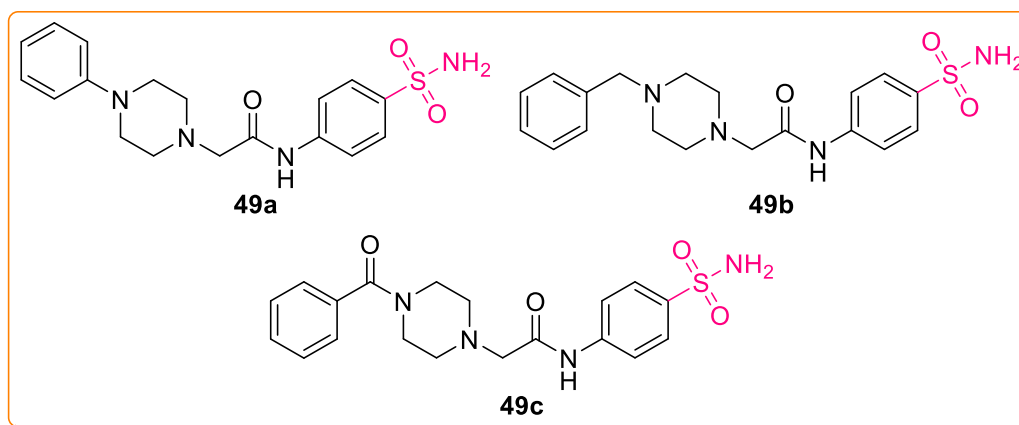


Figura 14. Sulfonamidas com atividade anticonvulsivante.

Já no ano de 2018, Lawhorn e colaboradores desenvolveram uma sulfonamida derivada da pirrolidina **50** com a capacidade de atuar como antagonista eficiente do receptor transiente vanilóide 4, o chamado TRPV4, o qual regula o fluxo de $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ nas células vasculares pulmonares (Figura 15). A inibição do TRPV4 pode vir a ser uma terapia alternativa para o edema pulmonar, doença comum em pacientes com insuficiência cardíaca. A descoberta de novos quimioterápicos para essa doença se mostra importante, pois os tratamentos existentes até o momento apresentam muitos efeitos colaterais.³⁷

³⁶ Mishra, C. B.; Kumari, S.; Angeli, A.; Monti, S. M.; Buonanno, M.; Tiwari, M.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* **2017**, *6*, 2456.

³⁷ Brnardic, E. J.; Ye, G.; Brooks, C.; Donatelli, C.; Barton, L.; McAtee, J.; Sanchez, R. M.; Shu, A.; Erhard, K.; Terrell, L.; Graczyk-Millbrandt, G.; He, Y.; Costell, M. H.; Behm, D. J.; Roethke, T.; Stoy, P.; Holt, D. A.; Lawhorn, B. G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9738.

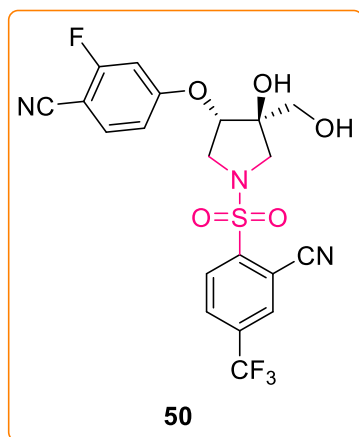


Figura 15. Sulfonamida com atividade antagonista de TRPV4.

No mesmo ano, o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu outra sulfonamida derivada da pirrolidina **51** que se mostrou eficiente na inibição do TRPV4 (Figura 16). Nesse trabalho, os autores realizaram diversos estudos de atividade, seletividade e propriedades farmacocinéticas das moléculas. Cabe destacar, que também foram feitos testes *in vivo*, os quais demonstraram que os compostos desenvolvidos apresentam um alto potencial terapêutico no tratamento da insuficiência cardíaca, através da atuação como antagonista do TRPV4.³⁸

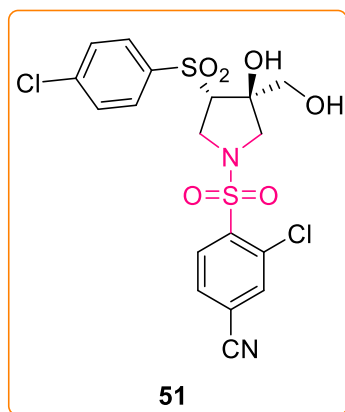


Figura 16. Sulfonamida com atividade antagonista de TRPV4.

³⁸ Pero, J. E.; Matthews, J. M.; Behm, D. J.; Brnardic, E. J.; Brooks, C.; Budzik, B. W.; Costell, M. H.; Donatelli, C. A.; Eisennagel, S. H.; Erhard, K.; Fischer, M. C.; Holt, D. A.; Jolivet, L. J.; Li, H.; Li, P.; McAtee, J. J.; McClelland, B. W.; Pendrak, I.; Posobiec, L. M.; Rivera, K. L. K.; Rivero, R. A.; Roethke, T. J.; Sender, M. R.; Shu, A.; Terrell, L. R.; Vaidya, K.; Xu, X.; Lawhorn, B. G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 11209.

Ainda em 2018, Thorarensen e colaboradores desenvolveram uma sulfonamida **52** que provou ser eficiente na inibição de JAK3 (Figura 17). A JAK3 é uma enzima tirosina quinase pertencente à família Janus quinases (JAKs) as quais são bastante exploradas para o desenvolvimento de terapias para uma série de doenças, incluindo câncer e doenças autoimunes. Nesse trabalho, os autores avaliaram os inibidores de JAK3 como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, descobrindo assim o potencial da sulfonamida **52**.³⁹

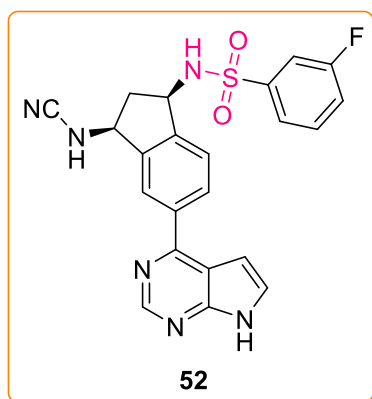


Figura 17. Sulfonamida com atividade de inibir JAK3.

Mais recentemente, em 2020, Supuran e colaboradores voltaram a estudar a anidrase carbônica humana (AC), justificando que a síntese de novos inibidores seletivos dessa enzima precisa ser estudada para que sejam evitados os efeitos colaterais nas terapias. Sendo assim, eles realizaram a síntese de novas moléculas contendo o núcleo sulfonamida e uma porção análoga de açúcar **53a** e **53b**, as quais se mostraram eficientes na inibição da anidrase carbônica (Figura 18).⁴⁰

³⁹ Casimiro-Garcia, A.; Trujillo, J. I.; Vajdos, F.; Juba, B.; Banker, M. E.; Aulabaugh, A.; Balbo, P.; Bauman, J.; Chrencik, J.; Coe, J. W.; Czerwinski, R.; Dowty, M.; Knafels, J. D.; Scoojin, K.; Leung, L.; Liang, S.; Robinson, R. P.; Telliez, J.-B.; Unwalla, R.; Yang, X.; Thorarensen, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10665.

⁴⁰ Pratesi, D.; Matassini, C.; Goti, A.; Angeli, A.; Carta, F.; Supuran, C.T.; Spanevello, C. T. Cardona, F. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 727.

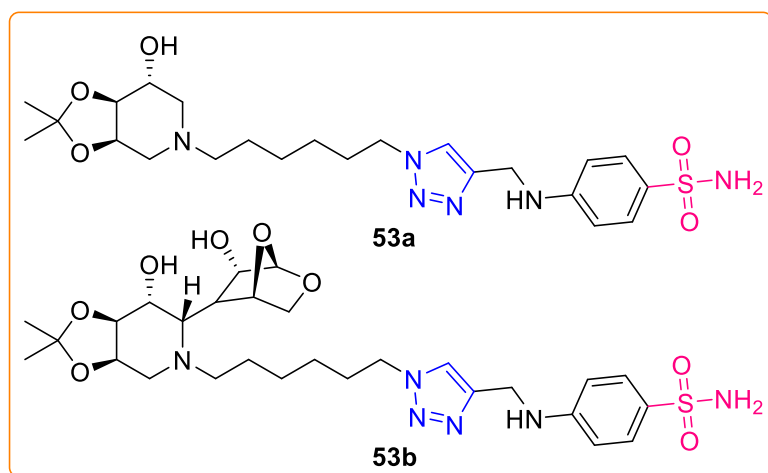


Figura 18. Sulfonamida como inibidor seletivo de AC.

Os autores decidiram por utilizar uma porção análoga ao açúcar para aplicar uma abordagem glicomimética ao invés da abordagem do açúcar, na qual uma porção de açúcar é adicionada à molécula. A abordagem glicomimética apresenta como vantagem uma maior seletividade quando comparada com o açúcar original no processo de inibição de enzimas.⁴⁰

2.3 Mieloperoxidase (MPO)

As peroxidases são enzimas que realizam a oxidação de diversos substratos através da utilização de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), estando presentes em bactérias, fungos, plantas e mamíferos. A Mieloperoxidase (MPO), pertencente a esse grupo de enzimas, encontrada em humanos nos neutrófilos, tem a capacidade de oxidar ânions cloreto (Cl^-) à ácido hipocloroso ($HOCl$) em boas quantidades, o qual é um agente oxidante muito necessário no combate de invasores, atuando assim no sistema imunológico.⁴¹

Além da sua atuação direta contra invasores, essa enzima também é fundamental para a formação das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), as quais apresentam uma estrutura semelhante a teias que capturam e matam os microrganismos indesejados.⁴² A MPO também possui a capacidade de produzir outras substâncias reativas quando está na presença de H_2O_2 , como

⁴¹ (a) Passardi, F.; Cosio, C.; Penel, C.; Dunand, C. *Plant. Cell. Rep.* **2005**, 24, 255; (b) Vlasova, I. I. *Molecules* **2018**, 23, 1.

⁴² Yang, H.; Biermann, M. H.; Brauner, J. M.; Liu, Y.; Zhao, Y.; Herrmann, M. *Front. Immunol.* **2016**, 7, 1.

os ácidos hipobromoso (HOBr) e hipotiocianoso (HOSCN), bem como intermediários reativos de nitrogênio e radicais de tirosina.⁴³

Apesar de sua importante atuação no sistema imunológico, a MPO também tem sido associada à causa ou agravamento de diversas doenças, devido à sua capacidade de intensificar inflamações e danificar tecidos.⁴⁴ Isso ocorre através do dano causado no DNA celular mesmo quando não há infecções no local, assim esse efeito da MPO torna-se indesejável, pois pode acarretar prejuízos nos tecidos e levar a doenças crônicas.⁴⁵

Dentre as comorbidades em que foram encontrados níveis elevados de MPO estão a artrite reumatoide, doenças neurodegenerativas, obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.^{45,46} Devido ao seu papel em várias doenças, a MPO tem sido vista como um alvo terapêutico em potencial, como nas doenças inflamatórias intestinais. Nesses casos, há uma inflamação crônica no trato intestinal, e a MPO atua formando espécies reativas de oxigênio, os quais potencializam a inflamação.⁴⁷

Dessa forma, nos últimos anos essa enzima tem sido estudada para o desenvolvimento de novos tratamentos para algumas doenças. No caso do dano neuroinflamatório em pacientes com derrame isquêmico, já foi visto que a inibição da MPO reduziu significativamente os derrames acarretando melhoras no quadro clínico neurológico.⁴⁷

Diante do que foi exposto, é de grande interesse a síntese de novas moléculas que possam atuar na inibição farmacológica da Mieloperoxidase. Nesse sentido, no ano de 2020, Day e colaboradores relataram um derivado de sulfonamida, nomeado por eles de AZM198, que apresentou a capacidade de inibir a MPO no fluido de revestimento epitelial.⁴⁸

Nesse trabalho, os autores realizaram testes *in vivo* para estudar a inibição da MPO para o tratamento da doença pulmonar da fibrose cística. Essa doença caracteriza-se por infecções bacterianas, inflamações neutrofílicas e

⁴³ Aratani, Y. *Arch. Biochem. Biophys.* **2018**, 640, 47.

⁴⁴ Khan, M. A.; Philip, L. M.; Cheung, G.; Vadakepeedika, S.; Grasemann, H.; Swezey, N.; Palaniyar, N. *Front. Med.* **2018**, 5, 1.

⁴⁵ Khan, A.; Alsahli, M.; Rahmani, A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, 445, 214.

⁴⁶ Ndrepepa, G. *Clin. Chim. Acta.* **2019**, 493, 36.

⁴⁷ Chen, S.; Chen, H.; Du, Q.; Shen, J. *Front. Physiol.* **2020**, 11, 1.

⁴⁸ Dickerhof, N.; Huang, J.; Min, E.; Michaëlsson, E.; Lindstedt, E.-L.; Pearson, J. F.; Kettle, A. J.; Day, B. J. *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, 152, 91.

estresse oxidativo, em que a atuação da MPO, através da produção do ácido hipocloroso, está associada a piores resultados da doença.⁴⁸

Como resultado do estudo, os autores relatam que a administração via oral do composto desenvolvido contendo o grupamento sulfonamida inibiu a atividade da MPO no fluido de revestimento epitelial, bloqueando a produção de HOCl durante as infecções pulmonares. Essa inibição levou a melhoras na morbidade dos animais, demonstrando que essa abordagem terapêutica pode ser interessante para o tratamento de diversas outras doenças relacionadas à MPO.⁴⁸

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

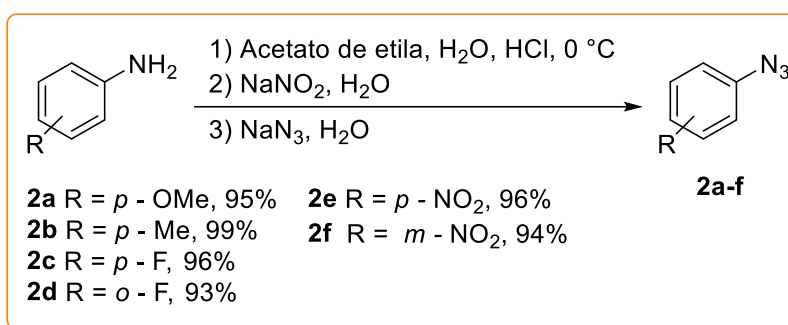
3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesse momento serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho. Para isso, inicialmente será abordada a síntese dos materiais de partida **1** e **2**, posteriormente serão discutidos os resultados referentes à síntese dos produtos *N*-(4-sulfamoiifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **3a-r**. Na sequência, será discutida e apresentada a proposta Mecanística para, por fim, expor os resultados obtidos nos estudos de docagem molecular.

3.1 Síntese de azidas arílicas

Para a síntese das azidas arílicas **2a-f** seguiu-se o método descrito previamente por Ali e colaboradores⁴⁹ no ano de 2014 (Esquema 16). Essa síntese consiste em adicionar à anilina correspondente água destilada e ácido clorídrico concentrado (HCl) e manter a mistura reacional a 0 °C durante 10 minutos. Após esse tempo, adiciona-se à mistura reacional, uma solução aquosa de 1,69 equiv de nitrito de sódio (NaNO₂) e mantém-se a agitação por 30 minutos. Na última etapa, adiciona-se uma solução aquosa de 1,69 equiv de azida de sódio (NaN₃) e, após 30 minutos, realiza-se a extração da reação com acetato de etila e água destilada, obtendo assim as azidas arílicas **2**.



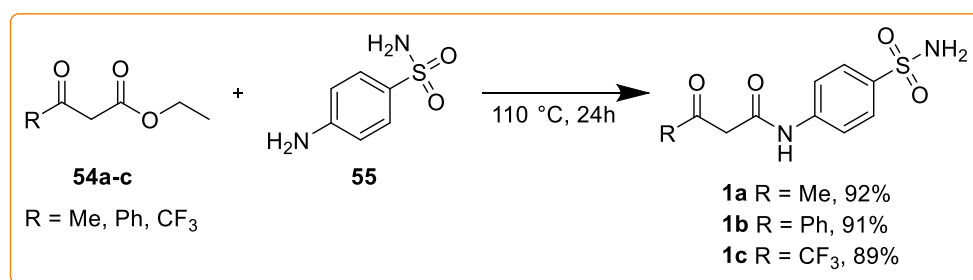
Esquema 16

⁴⁹ Zilla, M. K.; Nayak, D.; Vishwakarma, R. A.; Sharma, P. R.; Goswami, A.; Ali, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 47.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

3.2 Síntese de *N*-(4-sulfamoil) butanamidas

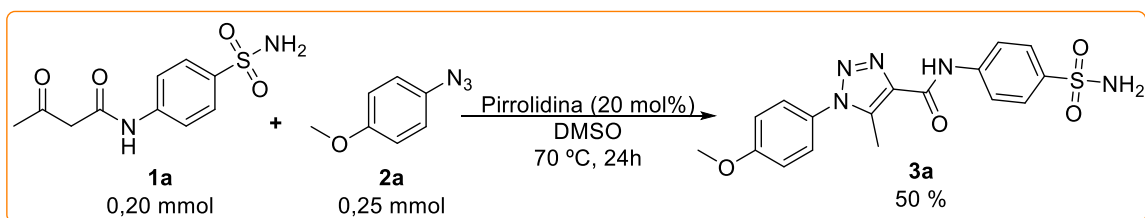
Baseando-se no método descrito por Bawazir e colaboradores⁵⁰ em 2011, realizou-se a síntese dos materiais de partida **1** (Esquema 17). Para isso, reagiu-se o composto dicarbonílico correspondente **54a-c** com a 4-aminobenzenosulfonamida **55** durante 24 horas à 110 °C. Após as 24 horas reacionais, o sólido branco formado referente ao produto de interesse correspondente **1a-c** é filtrado, lavado com éter etílico e seco a vácuo.



Esquema 17

3.3 Síntese de *N*-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas

Com os materiais de partida sintetizados, realizou-se a primeira reação tendo como base os diversos trabalhos utilizando organocatálise e compostos dicarbonílicos citados na revisão bibliográfica dessa dissertação. Sendo assim, inicialmente realizou-se o teste utilizando 20 mol% de pirrolidina como organocatalisador na reação entre 0,20 mmol do material de partida **1a** e 0,25 mmol da *p*-metoxi fenilazida **2f** na presença de 0,50 mL de DMSO como solvente (Esquema 18).



Esquema 18

A reação foi aquecida a 70 °C e foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e, após 24 horas de reação, foi observado o consumo

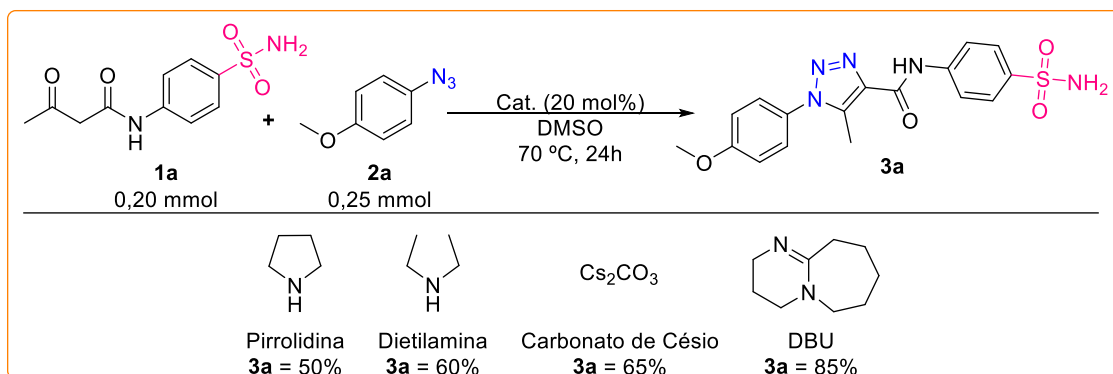
⁵⁰ Abdel-Rahman, R. M.; Makki, M. S. I. T.; Bawazir, W. A. *J. Chem.* **2011**, 8, 405.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

dos reagentes. Assim, cessou-se a reação e realizou-se um teste de solubilidade a fim de verificar qual seria o método de purificação adequado para obter o produto de interesse. Esse teste foi realizado, pois as *N*-(4-sulfamoi) butanamidas **1** apresentam um método de purificação específico, demonstrando baixa solubilidade em diversos solventes orgânicos comumente utilizados. Como resultado, observou-se que o produto **3a** não foi solúvel em acetato de etila, diclorometano e hexano, descartando-se assim a possibilidade de realizar uma extração líquido/líquido da reação.

Quando se adicionou a mistura reacional em água, observou-se a formação de um sólido bege, dessa forma realizou-se o procedimento de purificação descrito anteriormente para o material de partida **1** (Tópico 3.2). Assim, a mistura reacional foi adicionada a um béquer contendo água destilada, o precipitado formado foi filtrado, lavado com éter etílico e seco à vácuo. O produto desejado **3a** foi obtido com 50% de rendimento e identificado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de carbono-13 e de hidrogênio utilizando-se DMSO-*d*₆ como solvente.

Após obter o produto de interesse **3a** com 50% de rendimento, realizou-se um estudo de avaliação do melhor catalisador para essa reação, com o objetivo de chegar em uma melhor condição reacional. Assim, testou-se algumas bases orgânicas e inorgânicas como dietilamina, DBU e carbonato de céσιο (Cs₂CO₃), obtendo o produto **3a** desejado com rendimentos de 60%, 85% e 65%, respectivamente. Como foi observado um melhor rendimento quando utilizado DBU, fixou-se esse organocatalisador para as demais reações (Esquema 19).

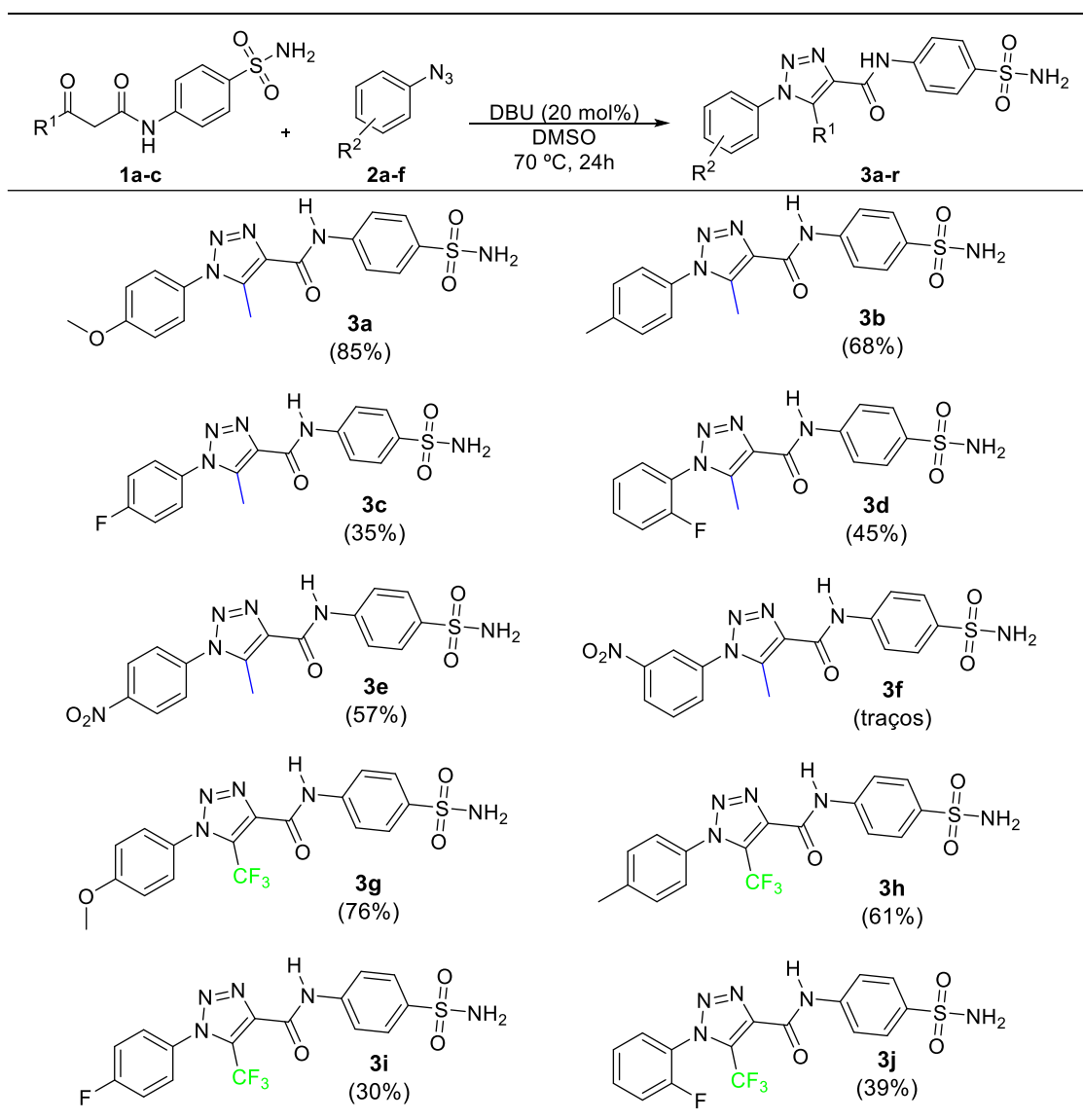


Esquema 19

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Com o melhor catalisador estabelecido, bem como o melhor método de purificação, realizou-se a variação do escopo reacional a fim de verificar a versatilidade do método desenvolvido. Para isso, reagiu-se diferentes azidas arílicas **2a-f** com os três diferentes materiais de partida **1a-c** sintetizados anteriormente. Os resultados obtidos de cada exemplo estão apresentados na Tabela 1.

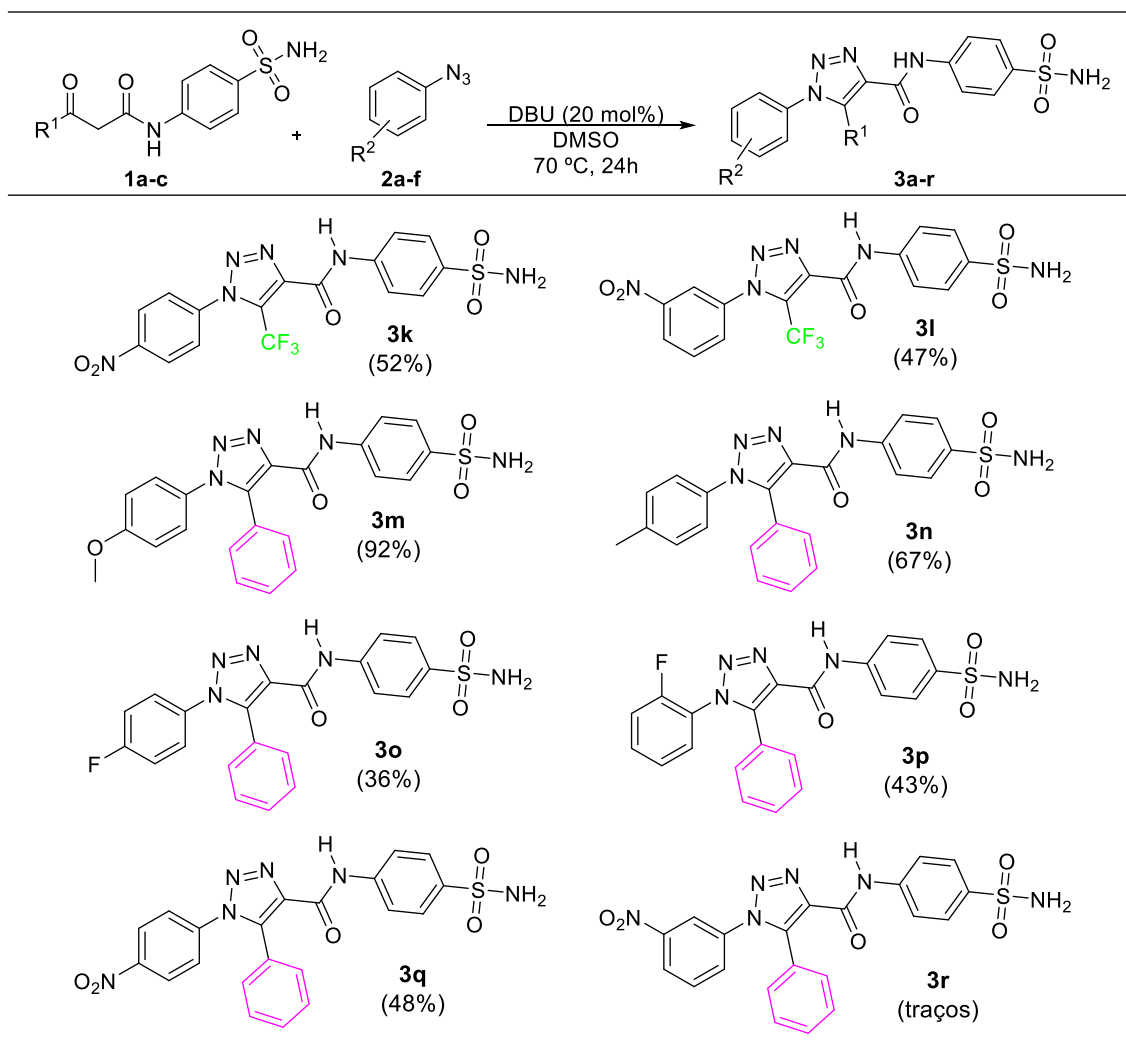
Tabela 1. Versatilidade do método.^a



^a Reações realizadas utilizando-se *N*-(4-sulfamoifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **1a-c** (0,20 mmol) e azidas arílicas **2a-f** (0,25 mmol), DMSO (0,50 mL) como solvente, DBU (20 mol%) como organocatalisador à 70°C por 24h.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2. Versatilidade do método (continuação).^a



^a Reações realizadas utilizando-se *N*-(4-sulfamoylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **1a-c** (0,20 mmol) e azidas arílicas **2a-f** (0,25 mmol), DMSO (0,50 mL) como solvente, DBU (20 mol%) como organocatalisador à 70°C por 24h.

Quando foram utilizados substituintes doadores de elétrons, tanto em R¹ como em R², os produtos **3a**, **3b**, **3m** e **3n** foram obtidos com bons rendimentos de 85%, 68%, 92% e 67%, respectivamente. No entanto, quando foram utilizados substituintes doadores de elétrons na posição R² e grupos retiradores na posição R¹ observou-se um leve decréscimo no rendimento, obtendo-se os produtos **3g** e **3h** com 76% e 61% de rendimento respectivamente (Tabela 1).

Ao realizar a comparação entre os produtos **3c**, **3d**, **3i**, **3j**, **3o** e **3p** nota-se que quando o R² é um substituinte retirador de elétrons ligado à posição *orto* do anel aromático, como o flúor, obteve-se o produto desejado com um maior rendimento. Por outro lado, quando o mesmo substituinte está na posição *para*

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

do anel aromático, menores rendimentos foram observados. Já quando utilizou-se azidas arílicas substituídas com o grupo nitro no anel se observou um maior rendimento quando o substituinte estava na posição *para* (**3e**, **3k** e **3q**).

Cabe destacar que quando se utilizou a *m*-nitrofenil azida na reação com o substrato **1** contendo um grupamento retirador de elétrons (CF₃) no R¹ o produto de interesse **3l** foi obtido em rendimento moderado (47%). Por outro lado, quando a mesma azida foi reagida com o material de partida **1** substituído com grupamento fenila ou metila, só foram observados traços dos produtos desejados (**3f** e **3r**).

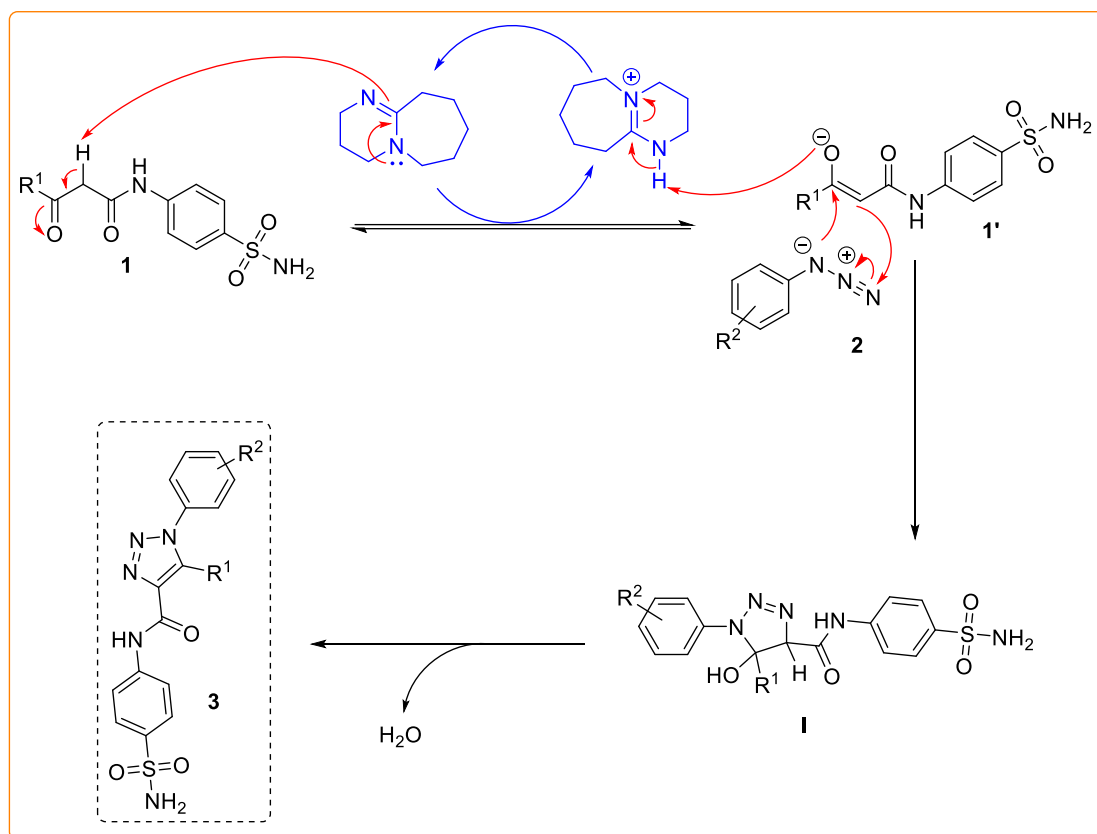
Em geral, azidas arílicas com substituintes doadores de densidade eletrônica para o anel aromático levaram aos produtos desejados com maiores rendimentos (**3a**, **3b**, **3g**, **3m** e **3n**). Isso pode ser explicada pela etapa de ciclo adição [3+2] da proposta mecanística, tendo em vista que azidas arílicas com grupos retiradores de elétrons as tornam mais estável e, conseqüentemente, menos reativa levando aos produtos com menores rendimentos. Por outro lado, azidas arílicas substituídas com grupos doadores de densidade eletrônica as tornam mais nucleofílica e, assim, mais reativa levando a maiores rendimentos.

Todos os produtos obtidos **3a-r** tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, além de análises de espectrometria de massas de alta e baixa resolução, cujos dados obtidos confirmam as estruturas propostas.

3.4 Proposta mecanística

Com base na experiência prévia de nosso grupo de pesquisa sobre a formação de compostos triazólicos através da utilização de DBU ²⁷, um mecanismo plausível para a síntese organocatalítica de *N*-(4-sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida **3** é exposto no Esquema 19. Inicialmente, o enolato **1'** é gerado pela abstração de um próton ácido da *N*-(4-sulfamoilfenil)butanamida **1** pelo DBU. Posteriormente, ocorre uma cicloadição [3+2] entre **1'** e a aril azida correspondente **2**, em que o DBU é regenerado para o ciclo catalítico através da doação de um próton para o composto **1'**. Assim é formando o intermediário triazolina **I**. Por fim, o intermediário formado anteriormente desidrata, dando origem ao produto desejado **3**.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 19

3.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) e hidrogênio (RMN ^1H). A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H para o composto **3b** comparativamente com os sinais nos espectros de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H do composto **3e**.

Assim, no espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (Figura 19), é possível observar em 10,84 ppm um simpleto com integral relativa a um hidrogênio, que provavelmente se refere ao hidrogênio ligado ao N-4. Em 8,05 e 7,79 ppm encontram-se dois dupletos com integrais relativas a dois hidrogênios referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C-3, C-3', C-2 e C-2'.

Ainda, em 7,54 ppm há um dupletto, possivelmente referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-6'. Em seguida, encontra-se outro dupletto em 7,46 ppm com integral relativa a dois hidrogênios, possivelmente referente aos hidrogênios dos carbonos C-7 e C-7'. Na região mais blindada do espectro, em 7,28 ppm, está presente um simpleto largo com integral relativa a

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

dois hidrogênios, provavelmente referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio N-1. Por fim, em 2,56 ppm há um simpleto referente aos hidrogênios da metila C-5 e em 2,43 ppm um simpleto referentes aos hidrogênios ligados a outra metila C-8.

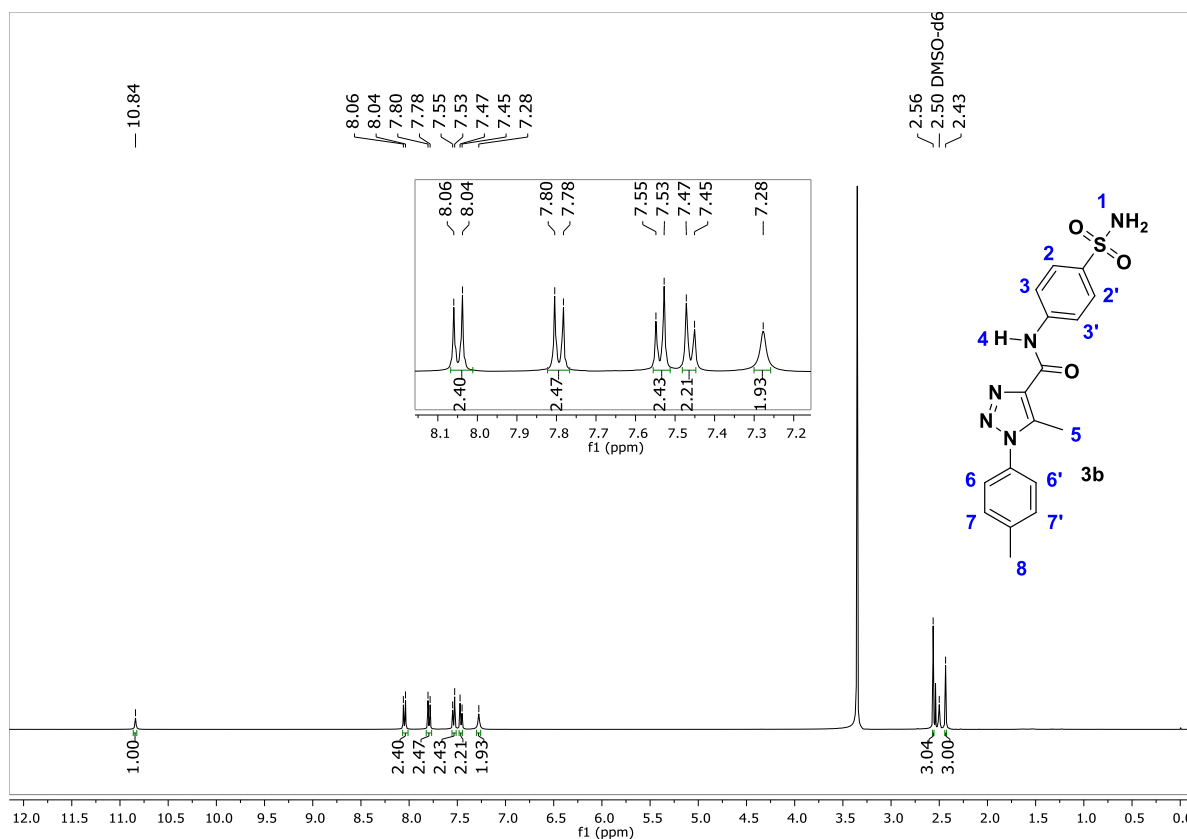


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3b**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** (Figura 20), encontram-se 13 sinais, referentes aos 17 carbonos da molécula. Em 159,89 ppm observa-se um sinal que provavelmente é referente ao carbono da carbonila C-5. Já os sinais referentes aos carbonos do núcleo triazólico C-7 e C-6 possivelmente encontram-se em 140 ppm e 137,87 ppm respectivamente. Nos deslocamentos químicos de 130,15 e 125,30 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos C-10, C-10', C-11 e C-11'. Já nos deslocamentos químicos de 126,46 e 119,99 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C-2 e C-2', C-3 e C-3'. Por fim, os sinais referentes as metilas C-13 e C-8 encontram-se em 20,80 ppm e 9,51 ppm respectivamente. Os demais sinais são referentes aos demais carbonos da molécula.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

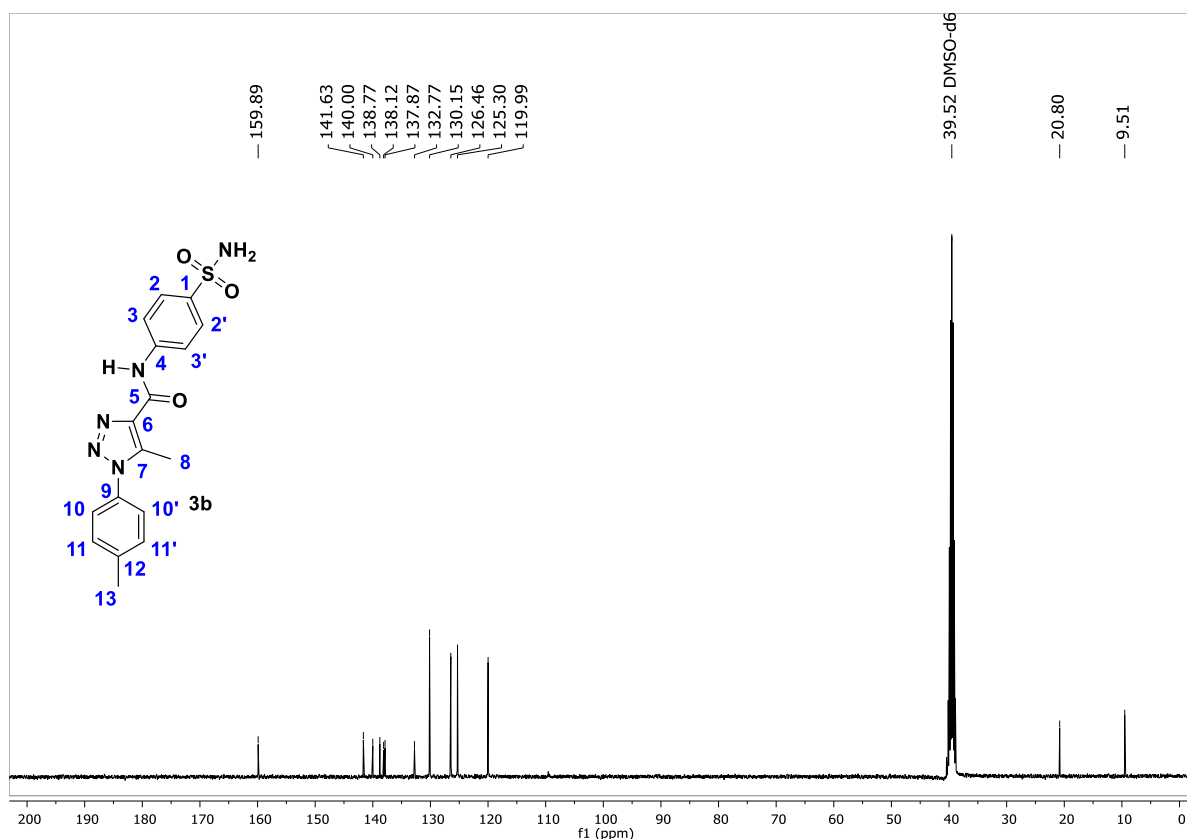


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3b**.

Já no espectro de RMN de ^1H do composto **3e** (Figura 21), observa-se um simpleto em 10,87 ppm referente, provavelmente, ao hidrogênio ligado ao nitrogênio N-4. Na região dos hidrogênios conectados a porções aromáticas, nota-se uma diferença significativa nos deslocamentos químicos referentes aos compostos com substituintes doadores e retiradores de elétrons. Por exemplo, o duplete referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-7 e C-7' apresentam-se em 7,46 ppm no espectro de RMN de ^1H do composto **3b**, já para a molécula **3e** o sinal referente a esses hidrogênios encontra-se em 8,49 ppm.

Já com os hidrogênios ligados aos carbonos na posição *meta* ao substituinte ocorre o inverso. Em que, o duplete referente provavelmente aos hidrogênios conectados aos carbonos C-6 e C-6' encontra-se em 8,30 ppm no espectro do composto **3b**, já para o composto **3e** esse sinal aparece em um deslocamento químico de 7,54 ppm. Em 8,00 e 7,80 ppm encontram-se dois dupletos com integrais relativas a dois hidrogênios referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C-3, C-3', C-2 e C-2' para o composto **3e**. Por fim, tem-se mais dois simpletos, um em 7,80 ppm referente, provavelmente, aos hidrogênios ligados ao nitrogênio da sulfonamida N-1, e outro com integral relativa para três

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

hidrogênios referente aos hidrogênios da metila C-**5** no deslocamento químico de 2,66 ppm.

Essa diferença observada no deslocamento químico entre os sinais dos hidrogênios ligados a porções aromáticas da molécula **3b** e **3e** se dá pelo grupamento ligado ao anel aromático. Quando se tem anéis substituídos com grupos doadores de elétrons, como é o caso do composto **3b**, conectados ao anel aromático, os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos (C-**7** e C-**7'**) da posição *orto* ao substituinte, encontram-se em um campo alto no espectro, ou seja, apresentam menores valores de deslocamento químico. Já os hidrogênios ligados ao carbono (C-**6** e C-**6'**) da posição *meta* ao substituinte, encontram-se em um campo baixo do espectro, isso se deve ao efeito de ressonância dos elétrons no anel aromático (anisotropia). Já os substituintes retiradores de elétrons, como o *p*-NO₂, fazem com que os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos (C-**7** e C-**7'**) da posição *orto* do anel aromático, se encontrem em regiões de campo baixo do espectro, ou seja, valores de deslocamento químico maiores, isso ocorre devido a esses grupamentos diminuírem a densidade eletrônica dos átomos presentes nessas posições.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

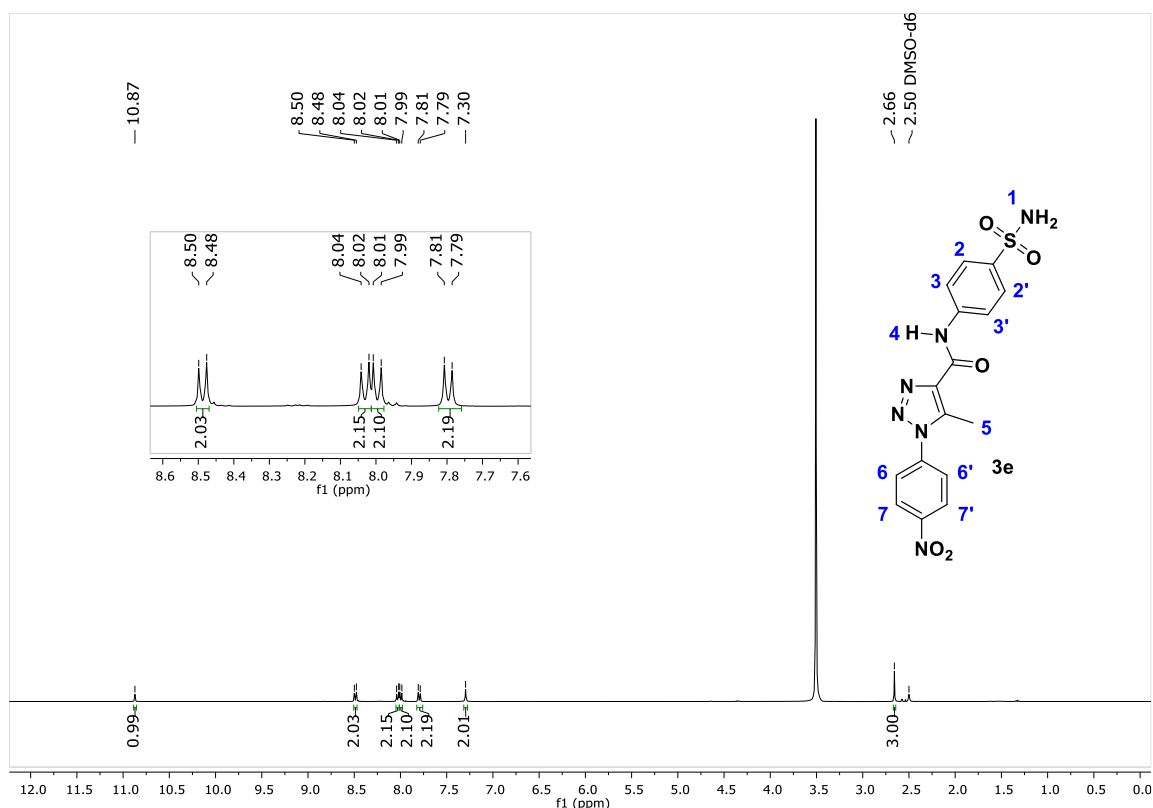


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3e**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** (Figura 22), são observados 12 sinais referentes aos 16 carbonos da molécula. O sinal referente ao carbono da carbonila C-5 é observado em 159,82 ppm. No deslocamento químico de 139,30 ppm é observado o sinal que se refere ao carbono quaternário C-7 do núcleo triazólico. No deslocamento químico de 138,52 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono C-6. Entre os deslocamentos químicos de 126,70 ppm e 120,30 ppm encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos, todos eles referentes à dois carbonos cada (C-2 e C-2', C-3 e C-3', C-10 e C-10', C-11 e C-11'). Por fim, em 9,78 ppm observa-se um sinal referente ao carbono da metila C-8. Os demais sinais são referentes aos demais carbonos quaternários da molécula.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

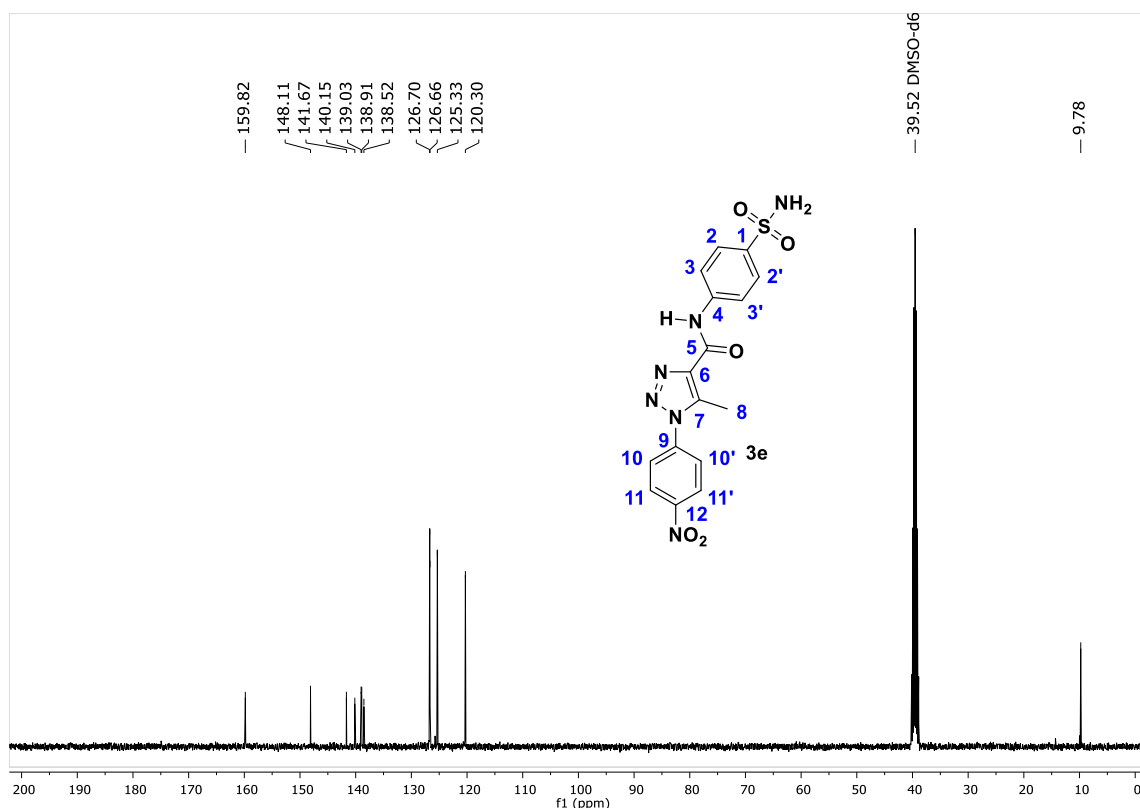


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3e**.

3.6 Estudos de docagem molecular

Todas as moléculas sintetizadas foram analisadas por meio da ferramenta de docagem molecular utilizando o software Autodock Vina (versão 1.1.1) em relação à sua afinidade de ligação com a MPO, em que os dados de escore estão apresentados na Tabela 2. Esses estudos foram realizados pelo grupo de pesquisa GPN da Universidade Federal de Pelotas – RS. Cabe destacar que o controle positivo utilizado para a comparação dos resultados foi o Meloxicam, um fármaco anti-inflamatório que apresenta o núcleo sulfonamida.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 3. Escores de docagem de compostos testados na estrutura 3D da MPO dada pelo software Autodock Vina 1.1.1.

Molécula	Escore de docagem (kcal/mol)
3a	-7,6
3b	-9,0
3c	-8,8
3d	-8,8
3e	-9,2
3f	-9,3
3g	-8,7
3h	-8,6
3i	-8,8
3j	-9,5
3k	-9,5
3l	-9,0
3m	-8,3
3n	-10,2
3o	-10,3
3p	-9,7
3q	-9,9
3r	-9,8
Meloxicam	-9,3

As moléculas **3n**, **3o**, **3p**, **3q** e **3r** foram selecionadas para a avaliação sobre suas interações ligante-proteína devido aos seus baixos valores de escore observados na Tabela 1. Tendo em vista que quanto menor for esse valor, mais estável é o complexo ligante-proteína formado e, assim, mais favorável é sua formação. Os dados sobre as interações ligante-proteína dessas moléculas estão demonstrados na Figura 23.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

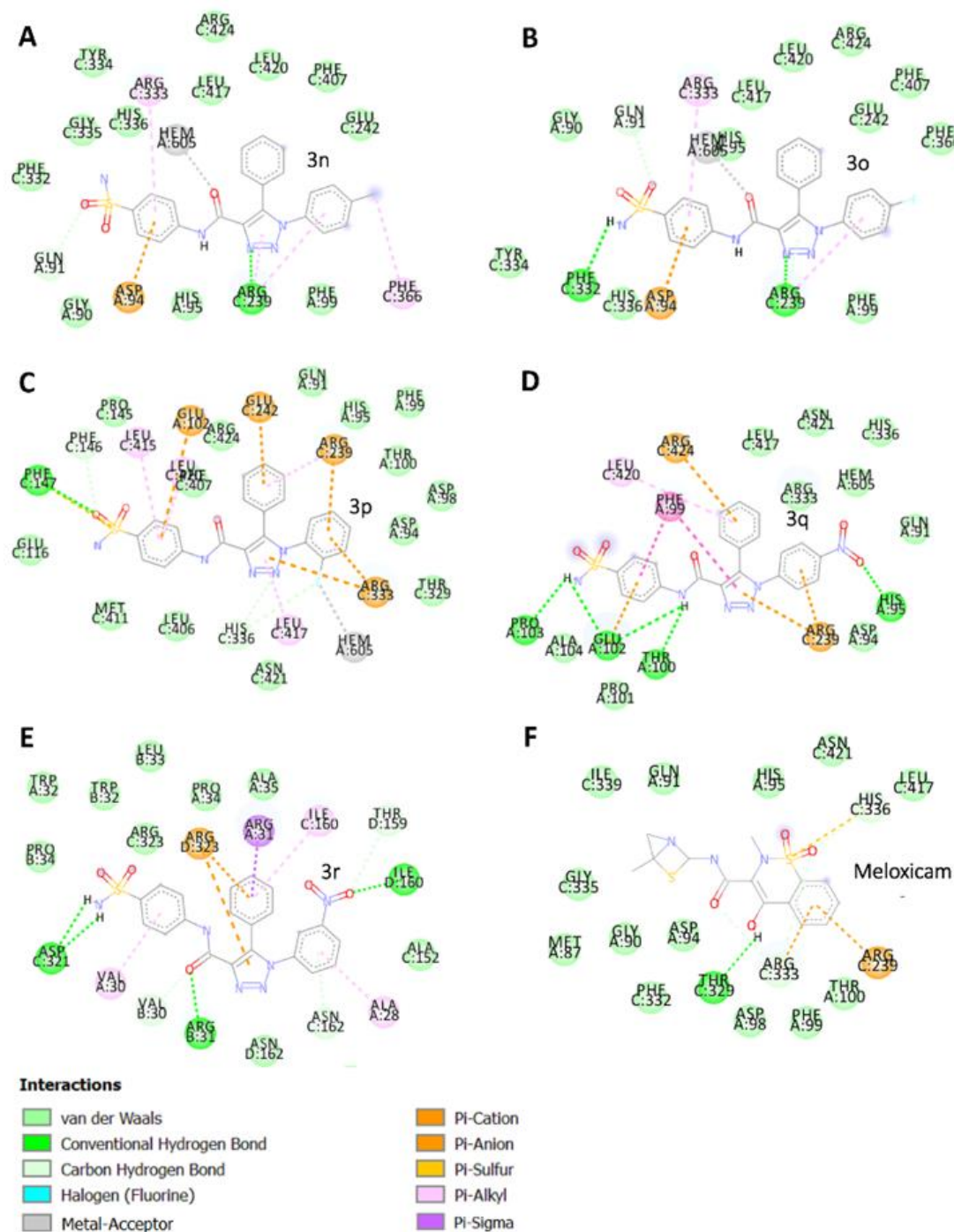


Figura 23. Interação proteína-ligante prevista da enzima MPO com as moléculas: (A) **3n**, (B) **3o**, (C) **3p**, (D) **3q**, (E) **3r** e (F) Meloxicam de controle positivo.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Ainda, as moléculas selecionadas foram avaliadas sobre sua melhor conformação prevista, em que os resultados obtidos estão presentes na Figura 24.

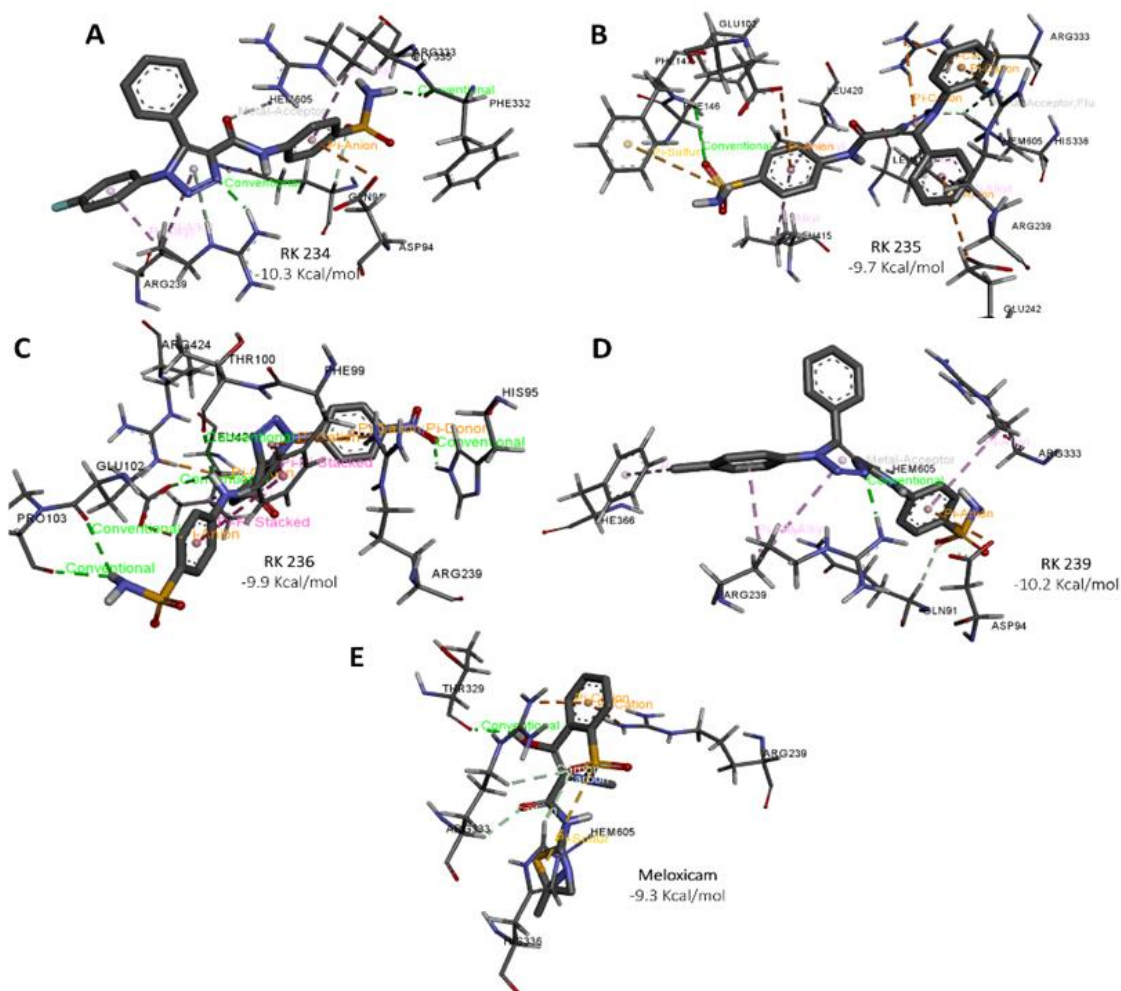


Figura 24. Melhor posição de ligação no núcleo catalítico da MPO exercido pelas moléculas (A) **3o**, (B) **3p**, (C) **3q**, (D) **3n** e (E) Meloxicam de controle positivo.

Com base nos resultados obtidos, é possível observar que todas as moléculas testadas realizaram interações com o núcleo catalítico da MPO, além de apresentarem afinidades semelhantes quando comparadas ao Meloxicam, controle positivo utilizado (-9,3 kcal/mol, Tabela 2). A molécula **3o**, mais especificamente, apresentou os melhores valores de escores de docagem entre os compostos testados, realizando ligações de hidrogênio com Arg239 e Phe332

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

e interações como receptor de metal para o núcleo heme, juntamente com interações Pi-ânion com Asp94 e Pi-alquila com Phe332.

Já o composto **3n** está em segundo lugar em relação à maior afinidade de ligação, apresentando um escore de -10,2 kcal/mol (Tabela 2). Este composto é estabilizado no núcleo catalítico da MPO por uma ligação de hidrogênio com Arg239 acompanhada de interações como receptor de metal para o núcleo heme, Pi-ânion com Asp94 e Pi-alquila com Phe332. Por outro lado, a molécula **3q** apresentou um escore de -9,9 kcal/mol (Tabela 2) e sua melhor conformação está na cavidade heme, através de uma ligação de hidrogênio com His93 e Pi-cátion duplo com Arg239.

Ainda, a molécula **3q** também realiza duas interações hidrofóbicas de empilhamento-Pi com Phe99, além de ligações de hidrogênio com Thr100, Glu102, e Pro103, as quais provavelmente estão contribuindo para a conformação observada. É interessante observar também que quando o NO₂ está na posição *meta* do anel aromático (composto **3r**), escores de docagem semelhantes foram obtidos, porém diferentes modos de ligação foram observados.

Assim, a molécula **3r** apresentou um escore de -9,8 kcal/mol e é estabilizada na estrutura da MPO através de três ligações de hidrogênio com Asp321, Arg31, e Ile160, além de ligações carbono-hidrogênio com Val30 e Thr159. Além disso, também foi estabilizada por interações hidrofóbicas Pi-Alquila com Val30, Ala28 e Ile160, Pi-cátion com Arg323 e Pi-sigma com Arg31.

Por fim, a molécula **3p** apresentou um escore de -9,7 kcal/mol, fazendo ligações de hidrogênio com Phe147, ligação carbono-hidrogênio com Phe146 e His336, juntamente com interações Pi-Alquila com Leu415 e Leu420, Pi-ânion com Glu102 e Glu242, Pi-cátion com Arg333 e Arg239. Ainda, apresentou interação como receptor de metais com o grupo heme e o átomo de flúor da molécula.

Fazendo a análise aprofundada desses dados é possível chegar a algumas conclusões. Por exemplo, Arg239 e His95 juntamente com o Gln91 formam o anel catalítico da enzima, o qual é responsável por desempenhar papéis importantes na vinculação/orientação/ativação da MPO.⁵¹ Assim, aquelas

⁵¹ Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *J. Cheminform.* **2012**, *4*, 17.

3 – Apresentação e Discussão dos Resultados

moléculas que interagiram nesse centro, mostram-se propensas a bloquear a clivagem heterolítica de H_2O_2 , podendo ser um dos principais mecanismos de ação para a inibição da atividade da MPO, sendo elas **3o**, **3q** e **3n**.

Além disso, a interação de grupos enzimáticos heme favorece a formação de ligações ésteres com o grupo carboxila de Asp94 e Glu242 levando à distorção planar da enzima, o que contribui muito para as propriedades redox da MPO. Essa interação, direta com os grupos heme por inibidores fortes, como a hidrazida do ácido benzoico, leva à ruptura dessa ligação diminuindo, consequentemente, a sua atividade enzimática.⁵² Dessa forma, as moléculas **3n**, **3o** e **3p** demonstraram a interação com o grupo protético heme, o que pode estar potencializando o efeito inibitório observado.

Também é possível observar que os compostos **3q** e **3r**, os quais apresentam o grupo nitro como substituinte, não fazem interações direta com o grupo heme da enzima. Entretanto, devido à proximidade observada do composto **3q**, pode-se sugerir que uma oxidação nitrito-dependente do grupo heme mediada por NO_2 poderia contribuir para a alteração da configuração eletrônica do ferro, reforçando o potencial de inibição da MPO, tendo em vista que as peroxidases operam através do ferro na forma férrica (Fe^{3+}).⁵³

Diferentemente das moléculas contendo flúor, quando o substituinte NO_2 muda de posição no anel benzênico a melhor conformação de ligação dos derivados de sulfonamidas também muda. Essas discrepâncias podem ser atribuídas parcialmente ao tamanho do grupamento o que leva a mudança na rotação e na estrutura tridimensional, uma vez que o grupo nitro exerce alterações mais fortes do que o flúor nesses parâmetros, mas também podem ser atribuídas a sua reatividade e a sua capacidade de aceção eletrônica.

⁵² Huang, J.; Milton, A.; Arnold, R. D.; Huang, H.; Smith, F.; Panizzi, J. R.; Panizzi, P. *J. Leukoc. Biol.* **2016**, 99, 541.

⁵³ Keszler, A.; Piknova, B.; Schechter, A. N.; Hogg, N. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 9615.

4 – Considerações Finais

4 – Considerações Finais

Com base no que foi exposto, frente aos objetivos propostos inicialmente, foi possível realizar a síntese de dezesseis compostos inéditos na literatura contendo o núcleo sulfonamida e o núcleo triazólico com rendimentos que variaram de 30% a 92%. Cabe destacar que essa síntese tem como vantagem a não utilização de catalisadores metálicos, sendo ela realizada na presença de DBU (20 mol%) como organocatalisador, o que favorece a aplicabilidade dos compostos na área farmacêutica, pois, como citado anteriormente, o uso de metais de transição pode acarretar danos em testes biológicos.

Além disso, o método aplicado para a síntese dos compostos de interesse se mostrou eficiente, tendo em vista que diversos substratos foram utilizados, tanto com substituintes doadores e retiradores de elétrons nas azidas arílicas **2a-f** quanto nas *N*-(4-sulfamoil)butanamidas **1a-c**. Assim, foram utilizadas azidas arílicas com os grupos ativantes do anel aromático na posição *para*, bem como azidas arílicas com substituintes desativantes nas posições *para*, *orto* e *meta*, além de *N*-(4-sulfamoilfenil)butanamidas **1** substituídas com CF₃, fenila e metila. É importante destacar também que não há necessidade de métodos de purificação adicionais, como cromatografia em coluna, sendo os produtos diretamente obtidos após diluição em água seguida por filtração.

Ainda, foram realizados experimentos de docagem molecular das moléculas sintetizadas em relação à sua afinidade de ligação com a Mieloperoxidase (MPO). Os melhores dados de escore foram observados para as moléculas **3n**, **3o**, **3p**, **3q** e **3r**, assim elas foram selecionadas para a avaliação de suas interações ligante-proteína e de sua melhor conformação prevista. Como resultado, observou-se que essas moléculas realizaram interações com o núcleo catalítico da MPO, além de apresentarem afinidades semelhantes quando comparadas ao Meloxicam, fármaco anti-inflamatório usado como parâmetro de comparação. Sendo assim, os compostos sintetizados se mostraram potentes alvos para a sua utilização na inibição da MPO, que está associada à causa ou agravamento de uma série de doenças.

5 – Parte Experimental

5 – Parte Experimental

A seguir será apresentada a descrição dos equipamentos e métodos utilizados para a caracterização dos compostos sintetizados nesse trabalho, bem como para a obtenção dos dados de docagem molecular. Além disso, alguns métodos aplicados para a purificação de materiais de partida e produtos obtidos serão expostos.

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes utilizados para síntese dos materiais de partida foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. Já os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados de acordo com técnicas descritas previamente.⁵⁴

5.1.2 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizadas apresentam a seguinte especificação: sílica G/UV254 (0,25 mm) e foram obtidas de fontes comerciais. Como fase móvel utilizou-se gradientes de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Para a revelação foram utilizados os seguintes métodos: luz ultravioleta, vapores de iodo e solução alcóolica ácida de vanilina.

5.1.3 Espectrometria de Massas (EM)

Os dados de espectrometria de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus, encontrado na Central Analítica – CCQFA, da UFPel em Pelotas – RS. Temperatura da fonte de íons = 300 °C. Temperatura da interface = 250 °C.

⁵⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, 1980.

5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos através de um equipamento Bruker Micro TOF – QII espectrômetro 10416 do Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos do Instituto de Biotecnologia da Universidade Caxias de Sul em Caxias do Sul – RS.

5.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H foram obtidos a partir do espectrômetro Bruker Avance III HD que opera na frequência de 100 MHz para RMN ^{13}C e 400 MHz para RMN ^1H , o qual está localizado no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA) da UFPel. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno utilizado ($\text{DMSO}-d_6$), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C). Estando entre parênteses a multiplicidade observada (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, td = triplo duplete, t = tripleto, q = quarteto e m = multiplete), juntamente com o número de hidrogênios deduzidos pela integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.6 Ponto de Fusão (p.f.)

Os valores de pontos de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados através da utilização do Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte com precisão de 0,1 °C do Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – LaSOL 211 – CCQFA – UFPel – Pelotas - RS.

5.1.7 Docagem Molecular

A estrutura cristalina 3D da MPO foi obtida do Protein Data Bank (1MHL) e preparada usando o software Auto Dock Tools 1.5.4. Como método para o preparo da proteína, fixou-se estruturas, deletou-se moléculas, íons e água, fixou-se heterogrupos e finalmente otimizou-se a estrutura fixa usando cargas de Gasteiger com 500 etapas de minimização. As moléculas sintetizadas foram retiradas do ChemDraw e o Meloxicam for obtido do PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54677470#section=2D-Structure>),

ambos convertidos para 3D usando o software Avogadro 0.9.4 e sua geometria otimizada seguindo o método GAFF.⁵⁵

A docagem molecular foi realizada utilizando o software Autodock Vina (versão 1.1.1) com uma caixa de grade centrada em toda estrutura atômica, permitindo ao programa buscar por locais adicionais de prováveis interações.⁵⁶ Os resultados de docagem, bem como as interações proteína-ligante foram analisados pelo Discovery Studio Visualizer 2016 e a seleção de posições foi baseada na pontuação de escore obtida.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a síntese das azidas arílicas 2a-f

Em um balão de duas bocas, adicionou-se a anilina correspondente **54a-f** (10 mmol), 20 mL de acetato de etila, água destilada (2,50 mL) e, a 0 °C, adicionou-se lentamente ácido clorídrico concentrado (6 mL). Manteve-se a mistura reacional agitando por 10 minutos e, em seguida, adicionou-se lentamente uma solução de nitrito de sódio (NaNO₂) (18,55 mmol) em água destilada (3,75 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, e após esse tempo, foi adicionada gota-a-gota uma solução de azida de sódio (NaN₃) (18,55 mmol) em água destilada (4 mL). Por fim, após mais 30 minutos reacionais, a mistura foi extraída com acetato de etila e H₂O destilada. A fase orgânica foi seca com agente secante (MgSO₄) e concentrada a pressão reduzida para assim ser obtida a aril azida correspondente **2a-f**.

5.2.2 Procedimento geral para a síntese das *N*-(4-sulfamoiifenil) butanamidas 1a-c

Em um balão de uma boca contendo a 4-aminobenzenosulfonamida **55** (3 mmol), adicionou-se o composto dicarbonílico correspondente **54a-c** (9 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à 110 °C por um período de 24 horas. Após esse tempo, o sólido formado foi filtrado a vácuo, lavado com éter etílico e seco à vácuo.

⁵⁵ Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *J. Cheminform.* **2012**, *4*, 17.

⁵⁶ Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.

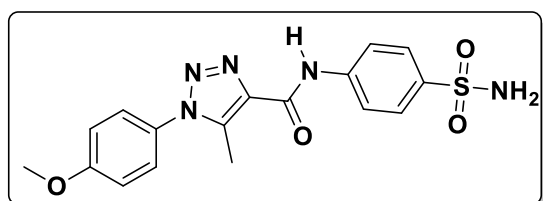
5.2.3 Procedimento geral para a síntese de *N*-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **3a-r**

Em um tubo de ensaio contendo a *N*-(4-sulfamoilfenil)butanamida apropriada **1a-c** (0,20 mmol) e 20 mol% de DBU (1,8-Diazobisciclo[5.4.0]undec-7-eno) adicionou-se a aril azida correspondente **2a-f** (0,25 mmol) solubilizada em DMSO (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 70 °C durante 24 horas. Após esse tempo, a solução foi transferida diretamente para um béquer contendo água destilada (5 mL) e filtrada a vácuo. O sólido obtido foi lavado com éter etílico e seco sob vácuo.

5.3 Dados Espectrais

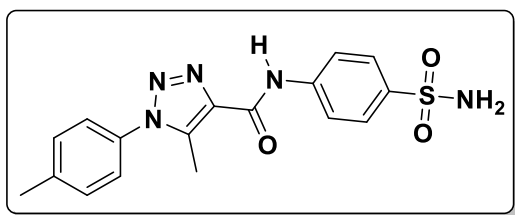
Para a confirmação da estrutura dos compostos sintetizados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono (RMN ¹³C).

5.3.1 Dados espectrais dos produtos

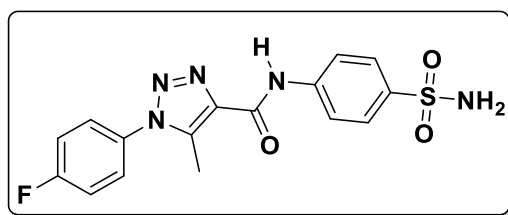


1-(4-metoxifenil)-5-metil-*N*-(4-

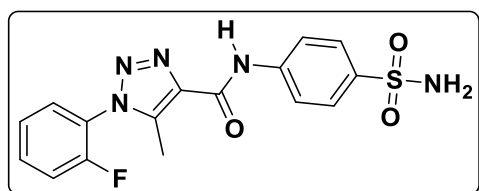
sulfamoilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3a). Rend.: 0,066 g (85%); sólido bege; p.f. = 257-259 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,82 (s, 1H); 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,28 (s, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,54 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160,31, 159,97, 141,68, 138,79, 138,29, 137,77, 128,02, 127,06 (2C); 126,50 (2C); 120,02 (2C); 114,84 (2C); 55,70, 9,49. EM *m/z* (intensidade relativa): 387 (M⁺) (31), 316 (3), 188 (100), 160 (46), 123 (16). EMAR calculada para C₁₇H₁₇N₅O₄S: [M + H]⁺ 388.1074. Encontrada: 388.1072.

**5-metil-N-(4-sulfamoilfenil)-1-(p-toluil)-**

1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3b). Rend.: 0,050 g (68%); sólido bege; p.f. 242-244 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H); 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,28 (s, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,43 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159,89, 141,63, 140,00, 138,77, 138,12, 137,87, 132,77, 130,15 (2C); 126,46 (2C); 125,30 (2C); 119,99 (2C); 20,80, 9,51. EM m/z (intensidade relativa): 371 (M^+) (47), 248 (9), 172 (100), 144 (61), 91 (91). EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372,1125. Encontrada: 372,1113.

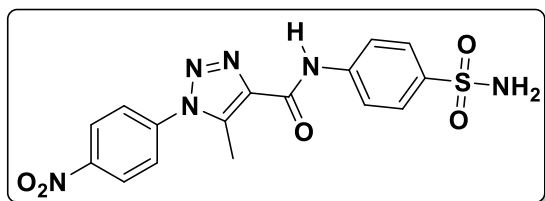
**1-(4-fluorofenil)-5-metil-N-(4-**

sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3c). Rend.: 0,026 g (35%); sólido bege; p.f. 214-216 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,86 (s, 1H); 8,06 - 8,05 (m, 2H); 7,81 - 7,74 (m, 4H); 7,54 – 7,50 (m, 2H); 7,28 (s, 2H); 2,57 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163,84, 162,61 (d, J = 247 Hz); 141,62, 138,81, 138,48, 137,88, 131,59 (d, J = 3 Hz); 128,06 (d, J = 9 Hz); 126,47 (2C); 120,02 (2C); 116,74 (d, J = 24 Hz); 9,44. EM m/z (intensidade relativa): 375 (M^+) (70), 237 (12), 176 (100), 136 (53), 95 (85). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 376,0874, Encontrada: 376,0859.

**1-(2-fluorofenil)-5-metil-N-(4-**

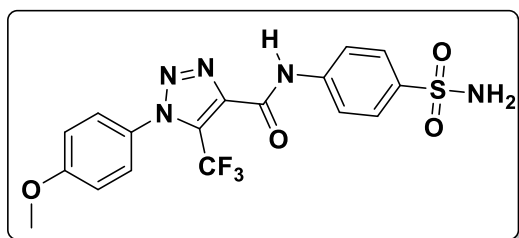
sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3d). Rend.: 0,034 g (45%); sólido bege; p.f. 223-225 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,91 (s, 1H); 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,82 – 7,74 (m, 4H); 7,64 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,53 (t, J =

7,8 Hz, 1H); 7,29 (s, 2H); 3,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159,60, 155,86 (d, J = 251 Hz); 141,55, 139,56, 138,87, 137,71, 133,27 (d, J = 8 Hz); 129,11, 126,46 (2C); 125,74 (d, J = 3 Hz); 122,65 (d, J = 12 Hz); 120,05 (2C); 117,12 (d, J = 19 Hz); 8,84. EM m/z (intensidade relativa): 375 (M^+) (100), 237 (18), 176 (87), 136 (86), 111 (78). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 376,0874. Encontrada: 376,0873.



5-metil-1-(4-nitrofenil)-N-(4-

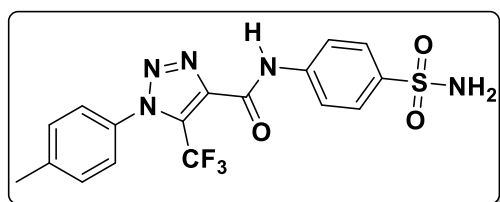
sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3e). Rend.: 0,046 g (57%); sólido bege; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,87 (s, 1H); 8,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,30 (s, 2H); 2,66 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 159,82; 148,11; 141,67; 140,15; 139,3; 138,91; 138,52; 126,70 (2C); 126,66 (2C); 125,33 (2C); 120,30 (2C); 9,78. EM m/z (intensidade relativa): 402 (M^+) (94), 236 (30), 203 (63), 164 (100), 157 (69). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403,0825. Encontrada: 404,0831.



1-(4-metoxifenil)-N-(4-sulfamoilfenil)-5-

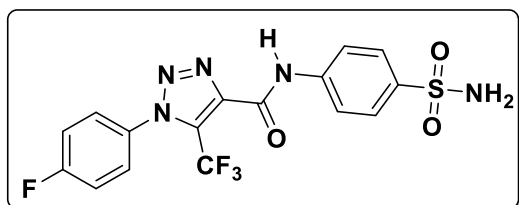
(trifluormethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3g). Rend.: 0,067 g (76%); sólido rosa; p.f. 236-238 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,27 (s, 1H); 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,32 (s, 2H); 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 161,58, 157,60, 142,34, 141,49, 140,01, 137,87, 128,19 (2C); 127,98 (q, J = 42 Hz); 127,13 (2C); 120,58 (2C); 119,37 (q, J = 270 Hz); 115,12 (2C); 56,21. EM m/z (intensidade relativa): 441 (M^+) (34), 344 (19), 242 (100), 200 (25), 92 (18).

EMAR calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_5O_4S$: $[M + H]^+$ 442,0791. Encontrada: 442,0776.



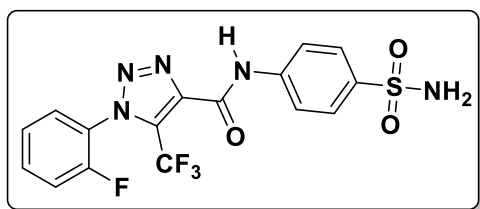
***N*-(4-sulfamoylphenil)-1-(*p*-toluil)-5-**

(trifluóormetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3h). Rend.: 0,052 g (61%); sólido bege; p.f. 263 - 265 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,29 (s, 1H); 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,32 (s, 2H); 2,45 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 157,11, 142,01, 141,51, 141,03, 139,57, 132,78, 130,04 (2C); 128,44, 127,82 (q, $J = 42$ Hz); 127,20, 126,68 (2C); 126,01 (2C); 122,92, 120,23, 120,14 (2C); 118,89 (q, $J = 270$ Hz); 20,85. EM m/z (intensidade relativa): 425 (M^+) (100), 328 (30), 226 (79), 172 (18), 91 (37). EMAR calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_5O_3S$: $[M + H]^+$ 448,0662. Encontrada: 448,0677.



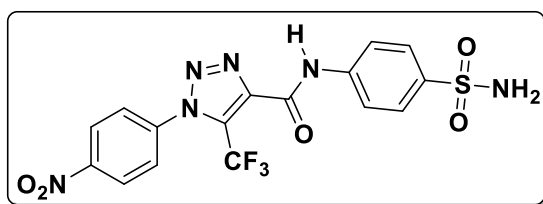
1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-sulfamoylphenil)-5-

(trifluóormetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3i). Rend.: 0,026 g (30%); sólido bege; p.f. 241-243 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,30 (s, 1H); 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,83 (dd, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 4H); 7,55 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,32 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,53, 163,30 (d, $J = 249$ Hz); 141,86, 140,99, 139,57, 131,59, 129,00 (d, $J = 9$ Hz); 128,28 (q, $J = 42$ Hz); 126,64 (2C); 120,18 (2C); 118,83 (q, $J = 277$ Hz); 116,69 (d, $J = 23$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 429 (M^+) (100), 332 (32), 230 (73), 172 (28), 95 (76). EMAR calculada para $C_{16}H_{11}F_4N_5O_3S$: $[M + H]^+$ 430,0591. Encontrada: 430,0587.



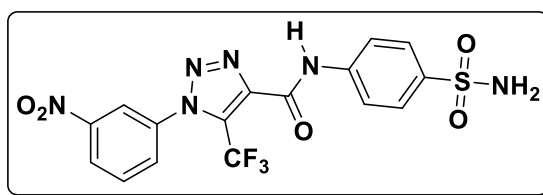
1-(2-fluorofenil)-N-(4-sulfamoilfenil)-5-

(trifluórmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3j). Rend.: 0,033 g (39%); sólido bege; p.f. 198-200 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,35 (s, 1H); 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,93 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 7,86 – 7,79 (m, 3H); 7,67 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,33 (s, 2H); 2,54 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 157,04, 155,79 (d, J = 250 Hz); 141,96, 140,91, 139,66, 134,32 (d, J = 8 Hz); 129,18, 128,92 (q, J = 42 Hz); 126,66 (2C); 125,72 (d, J = 3 Hz); 122,81 (d, J = 12); 120,24 (2C); 118,68 (q, J = 270 Hz); 116,78 (d, J = 18 Hz). EM m/z (intensidade relativa): 429 (M^+) (100), 332 (8), 230 (5), 190 (8), 95 (48). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 430,0591. Encontrada: 430,0577.



1-(4-nitrofenil)-N-(4-sulfamoilfenil)-5-

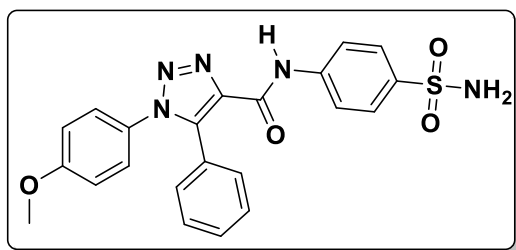
(trifluórmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3k). Rend.: 0,047 g (52%); sólido bege; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,33 (s, 1H); 8,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,33 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 156,82; 149,07; 142,17; 140,97; 139,93; 139,65; 128,54 (q, J = 42 Hz); 128,09 (2C); 126,67 (2C); 125,03 (2C); 120,30 (2C); 118,77 (q, J = 270 Hz). EM m/z (intensidade relativa): 456 (M^+) (100), 230 (14), 211 (34), 183 (17), 92 (18). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 457,0536. Encontrada: 457,0540.



1-(4-nitrofenil)-N-(4-sulfamoilfenil)-5-

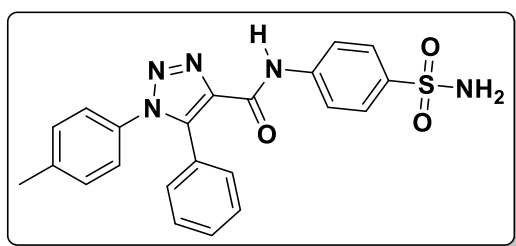
(trifluórmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3l). Rend.: 0,042 g (47%);

sólido rosa; p.f. 229 - 231 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,33 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,57 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); 8,26 – 8,24 (m, 1H); 8,05 – 7,97 (m, 3H); 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,33 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 156,82, 148,03, 141,84, 140,99, 139,62, 136,04, 133,00, 131,26, 128,89 (q, $J = 42$ Hz); 126,64 (2C); 126,31, 121,98, 120,33 (2C); 118,77 (q, $J = 270$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 456 (M^+) (100), 246 (3), 183 (21), 122 (14), 92 (14). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 457,0536. Encontrada: 457,0546.



1-(4-metoxifenil)-5-fenil-N-(4-

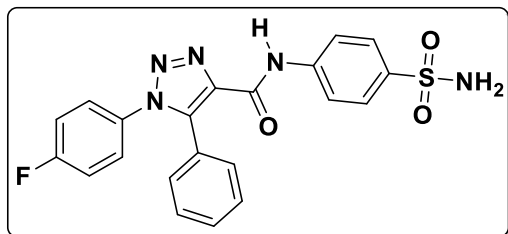
sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3m). Rend.: 0,082 g (92%); sólido bege; p.f. 285 - 287 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,93 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 7H); 7,26 (s, 2H); 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,44, 159,38, 142,08, 140,42, 139,26, 138,94, 130,91 (2C); 129,99, 128,80, 128,52 (2C); 127,95 (2C); 126,90 (2C); 126,27, 120,39 (2C); 114,92 (2C); 56,00. EM m/z (intensidade relativa): 449 (M^+) (11), 341 (5), 250 (100), 222 (63), 89 (53). EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 450,1231. Encontrada: 450,1246.



5-fenil-N-(4-sulfamoilfenil)-1-(p-toluil)-

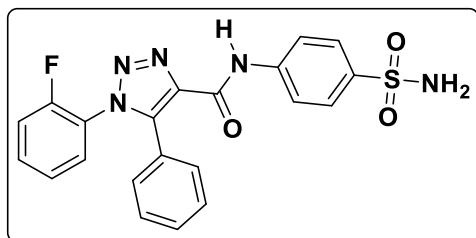
1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3n). Rend.: 0,058 g (67%); sólido bege; p.f. 273 - 275 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,94 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,41 – 7,38 (m, 5H); 7,29 - 7,27 (m, 6H); 3,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,87, 141,60, 139,82, 139,70, 138,80, 138,60, 133,09 (2C); 130,42 (2C); 129,82, 129,55 (2C); 128,07(2C); 126,43 (2C);

125,75 (2C); 119,92 (2C); 20,68. EM m/z (intensidade relativa): 433 (M^+) (23), 325 (4), 234 (100), 206 (43), 89 (57). EMAR calculada para $C_{22}H_{19}N_5O_3S$: $[M + H]^+$ 434,1281. Encontrada: 434,1302.



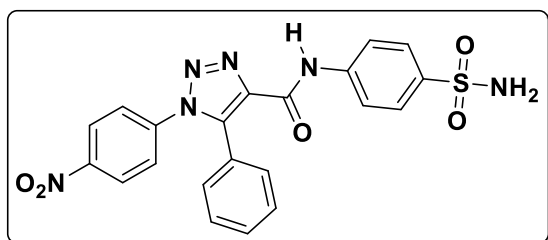
1-(4-fluorofenil)-5-fenil-N-(4-

sulfamoiifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3o). Rend.: 0,031 g (36%); sólido bege; p.f. 290 - 292 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,97 (s, 1H); 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,50 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 2H); 7,39 (q, $J = 10,0, 8,7$ Hz, 9H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 163,53, 162,30 (d, $J = 247$ Hz); 141,55, 140,13, 138,82, 138,55, 131,91 (d, $J = 3$ Hz); 130,45, 129,64, 128,52 (d, $J = 8$ Hz); 128,08 (2C); 126,41 (2C); 125,52, 119,95 (2C); 116,41 (d, $J = 22$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 437 (M^+) (19), 329 (4), 238 (95), 210 (45), 89 (100). EMAR calculada para $C_{21}H_{16}FN_5O_3S$: $[M + Na]^+$ 460,0850. Encontrada: 460,0862.



1-(2-fluorofenil)-5-fenil-N-(4-

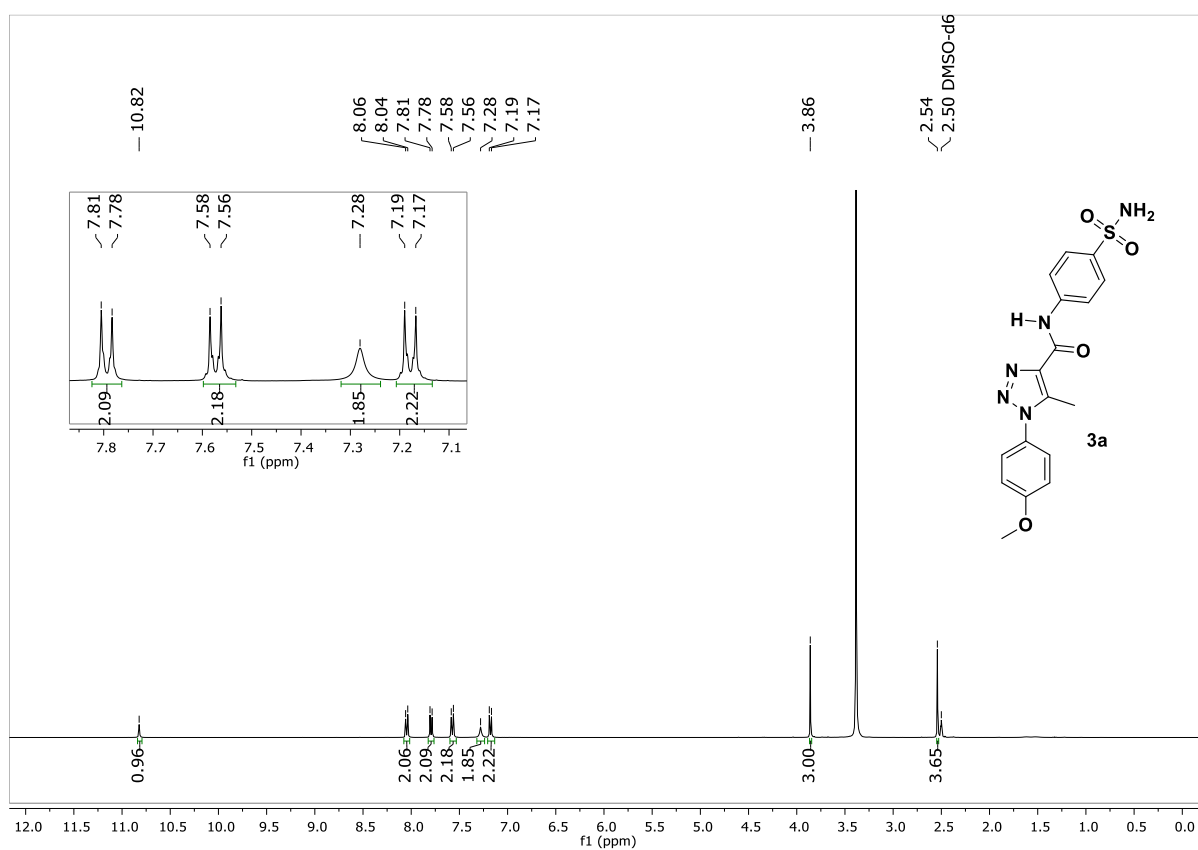
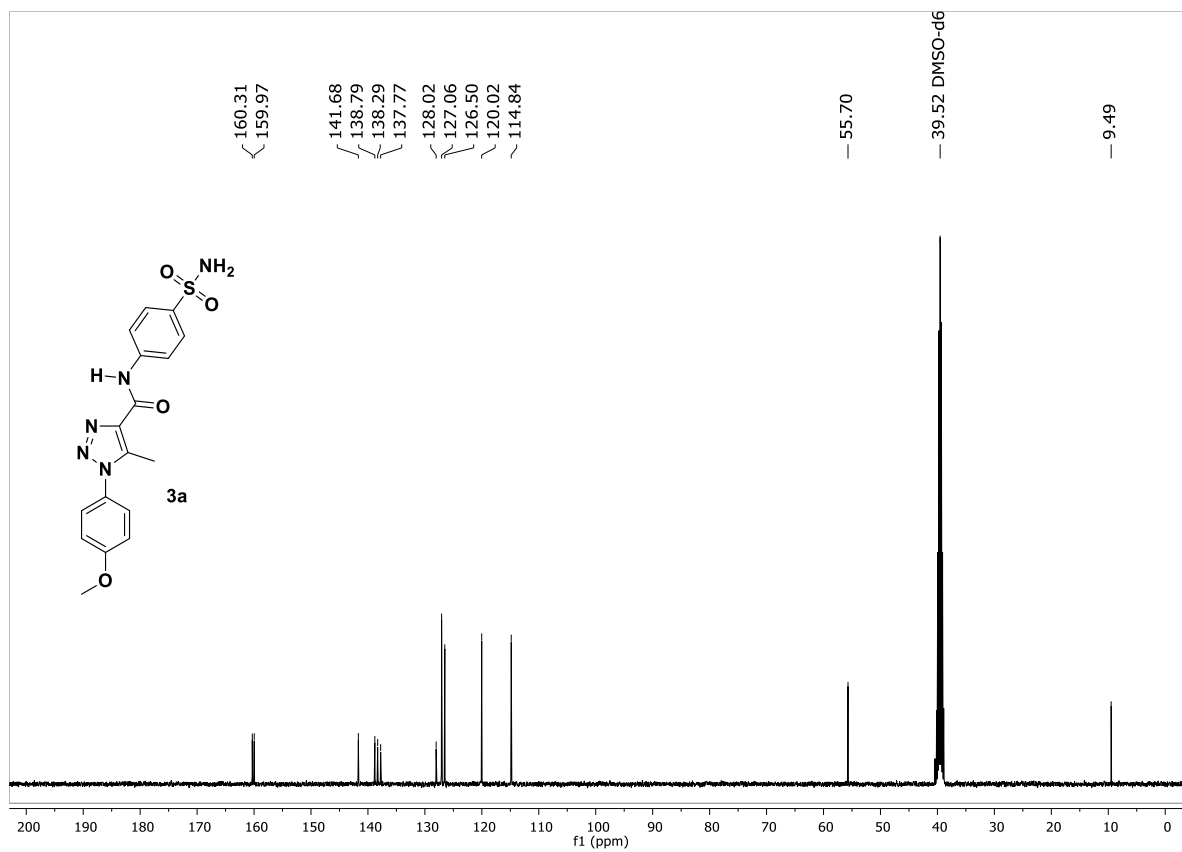
sulfamoiifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3p). Rend.: 0,037 g (43%); Sólido bege; p.f. 277 - 279 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,00 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H); 7,41 - 7,35 (m, 8H); 7,27 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158,46, 155,46 (d, $J = 252$ Hz); 141,32, 141,09, 138,70, 138,07, 132,93 (d, $J = 8$ Hz); 129,69, 129,63 (2C); 129,49, 127,92 (2C); 126,25 (2C); 125,28 (d, $J = 3$ Hz); 124,81, 122,97 (d, $J = 12$ Hz); 119,80 (2C); 116,51 (d, $J = 19$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 437 (M^+) (25), 238 (92), 210 (41), 198 (29), 89 (100). EMAR calculada para $C_{21}H_{16}FN_5O_3S$: $[M + Na]^+$ 460,0850. Encontrada: 460,0866.

**1-(4-nitrofenil)-5-fenil-N-(4-**

sulfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbocamida (3q). Rend. 0,045 g (48%) sólido bege; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,98 (s, 1H); 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H); 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,28 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,62; 147,78; 141,54; 140,30; 140,20; 139,01; 138,95; 130,55 (2C); 130,00; 128,35 (2C); 127,10 (2C); 126,48 (2C); 125,21; 124,88 (2C); 120,07 (2C). EM m/z (intensidade relativa): 465 (M^+) (36), 265 (100), 237 (39), 225 (23), 89 (88). EMAR calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465,0981. Encontrada: 465,0983.

6 – Espectros Seleccionados

6 – Espectros Seleccionados

Figura 25. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3a**.

6 – Espectros Seleccionados

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3a**.

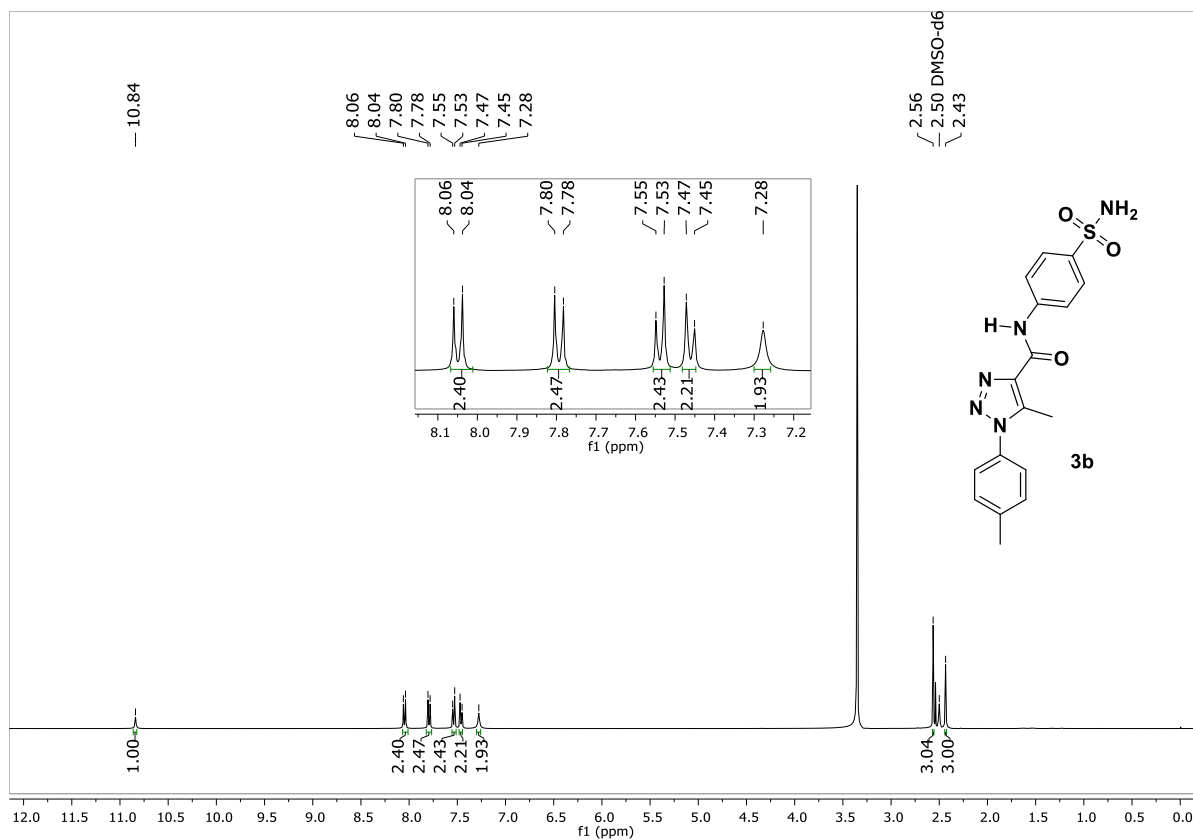


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3b**.

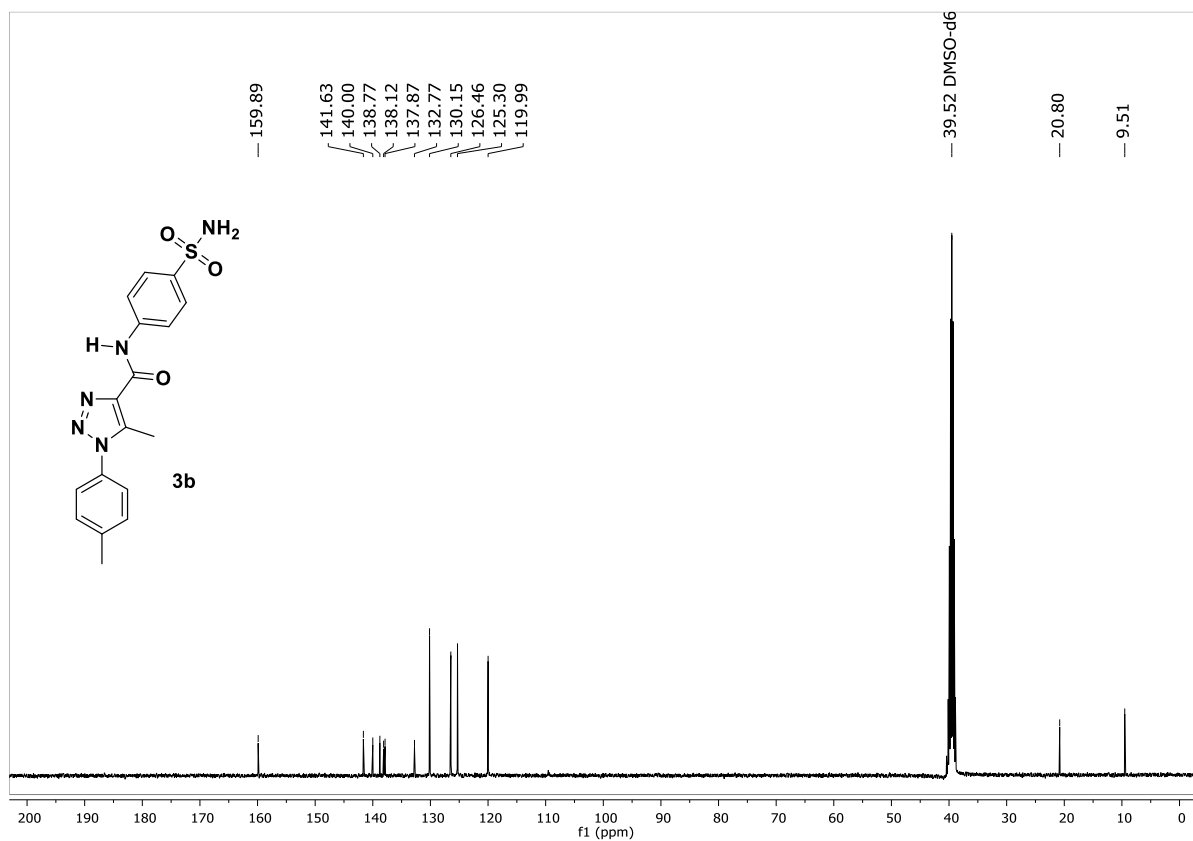


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3b**.

6 – Espectros Seleccionados

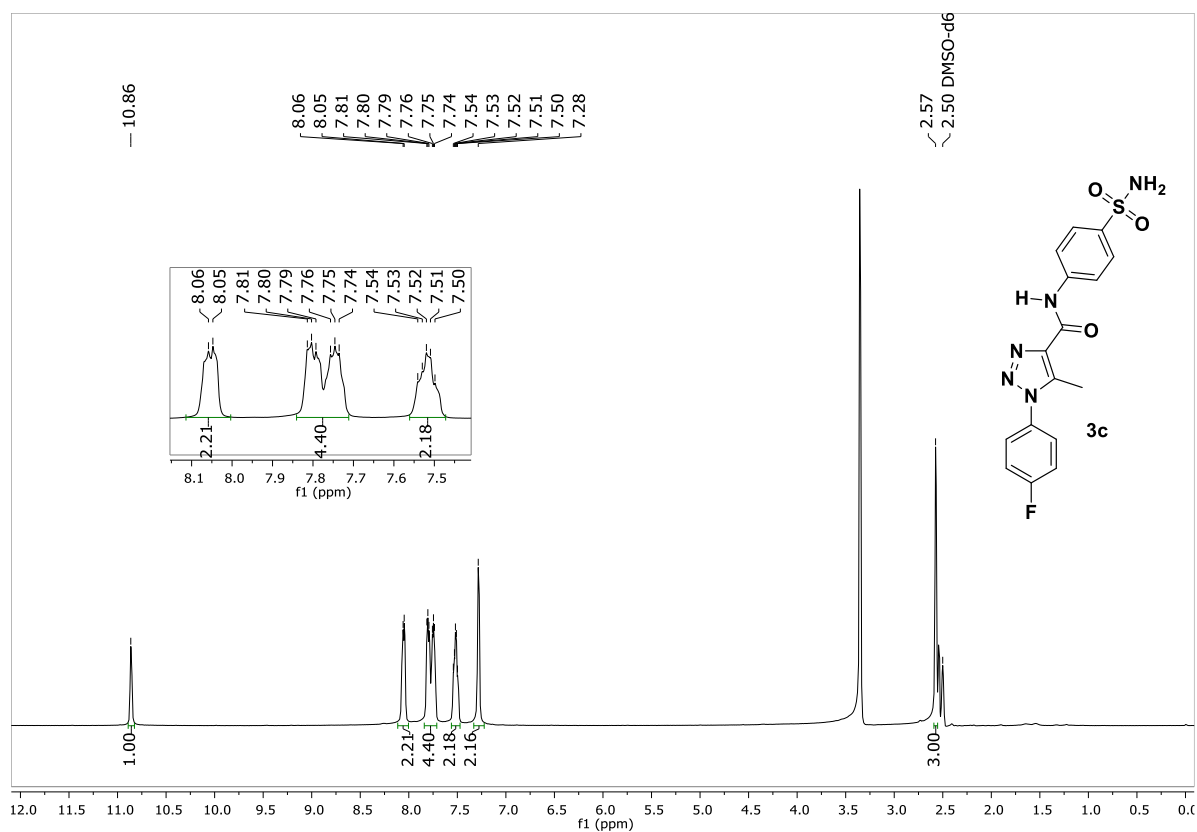


Figura 29. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3c**.

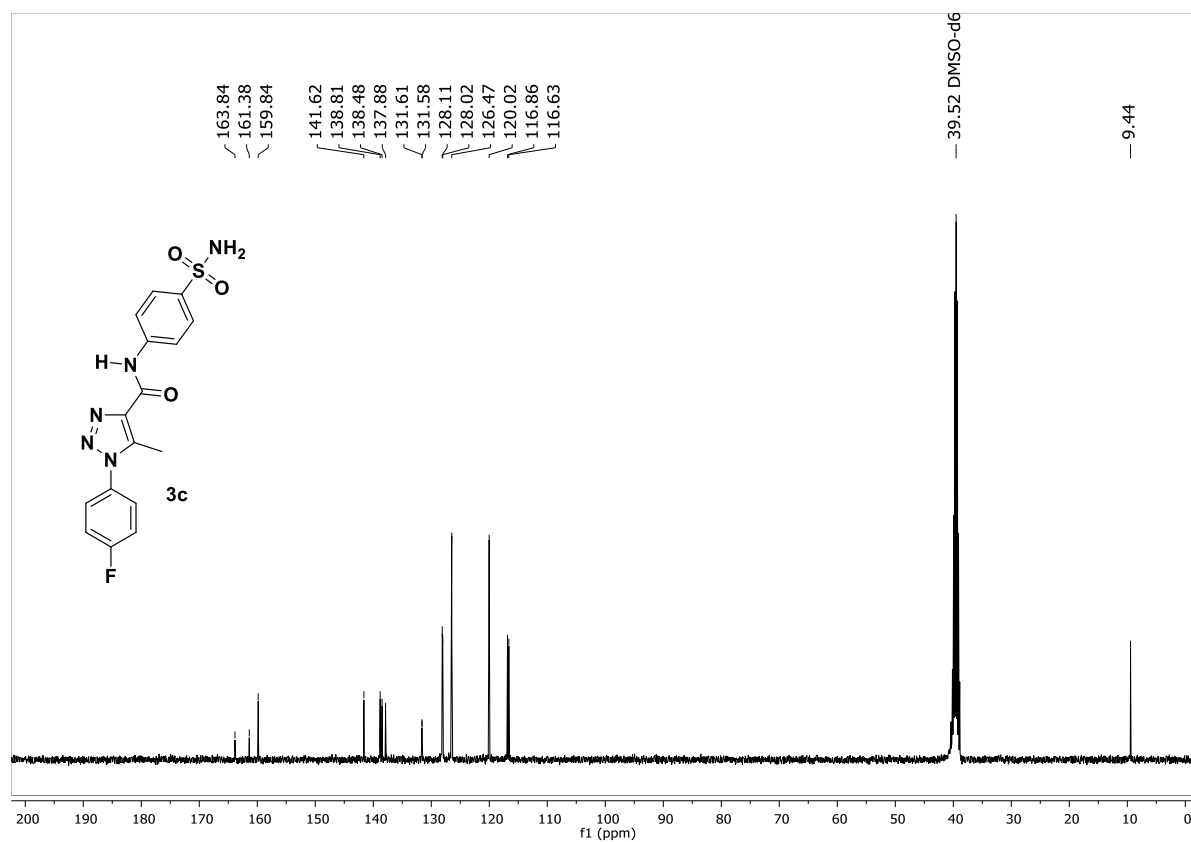


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3c**.

6 – Espectros Seleccionados

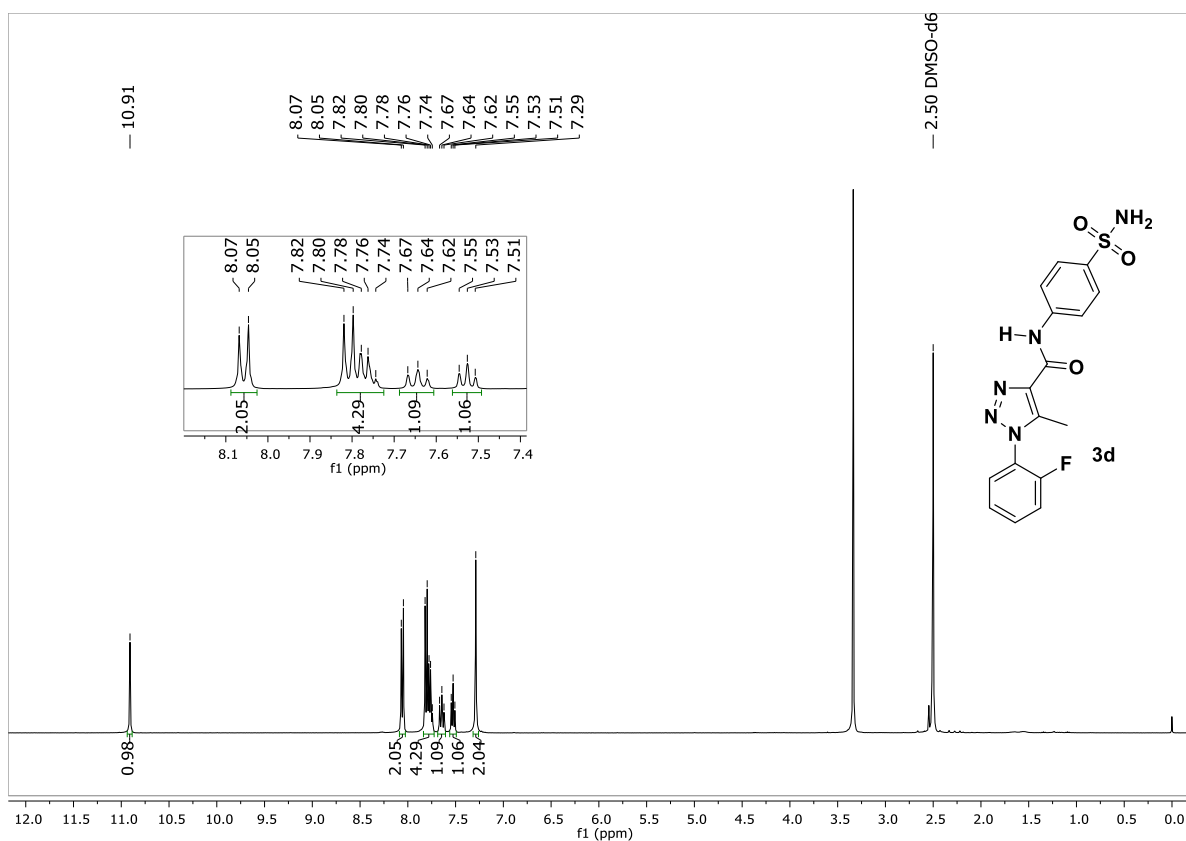


Figura 31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**.

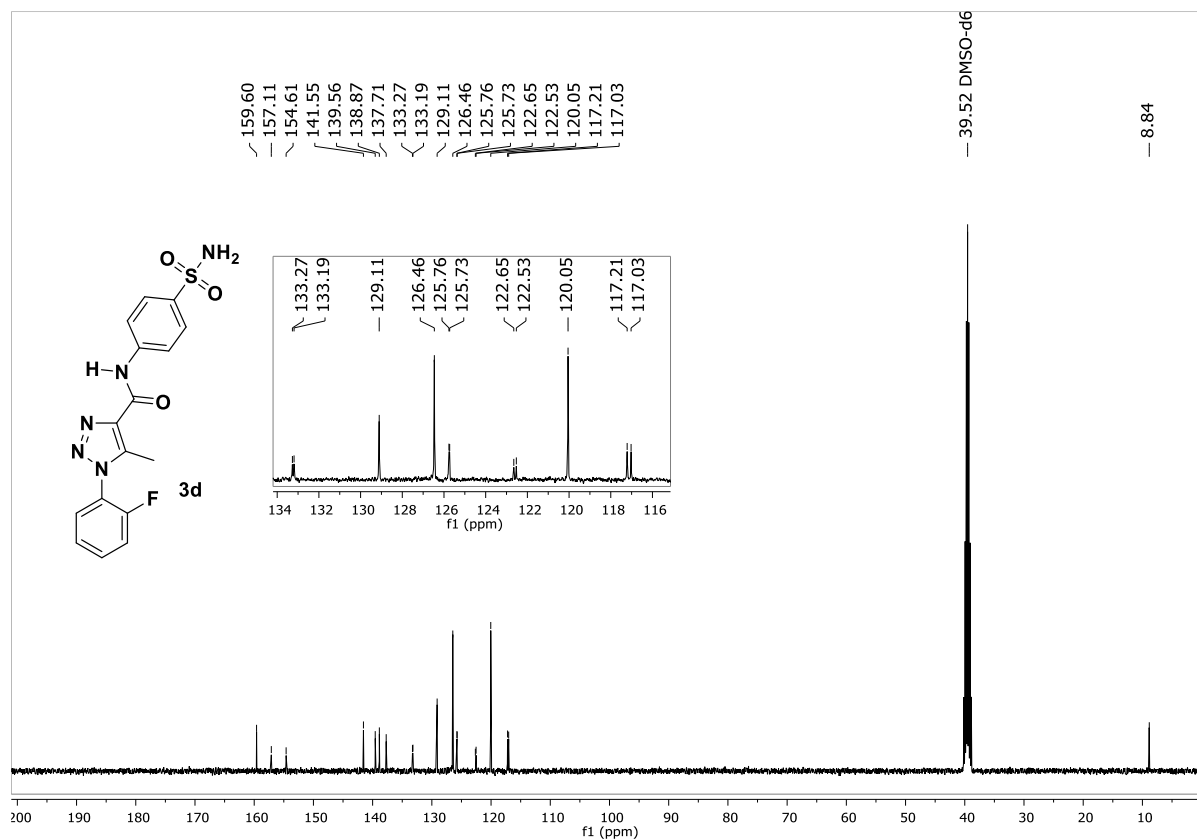


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**.

6 – Espectros Seleccionados

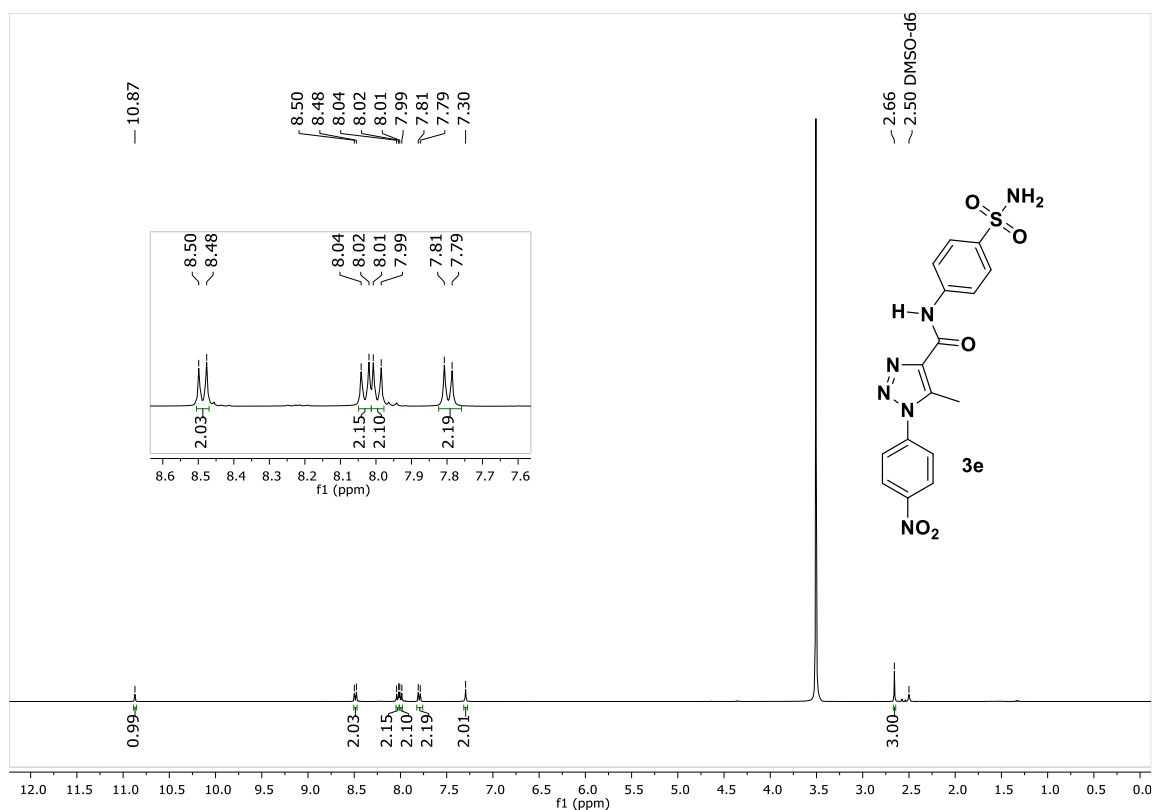


Figura 33. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3e**.

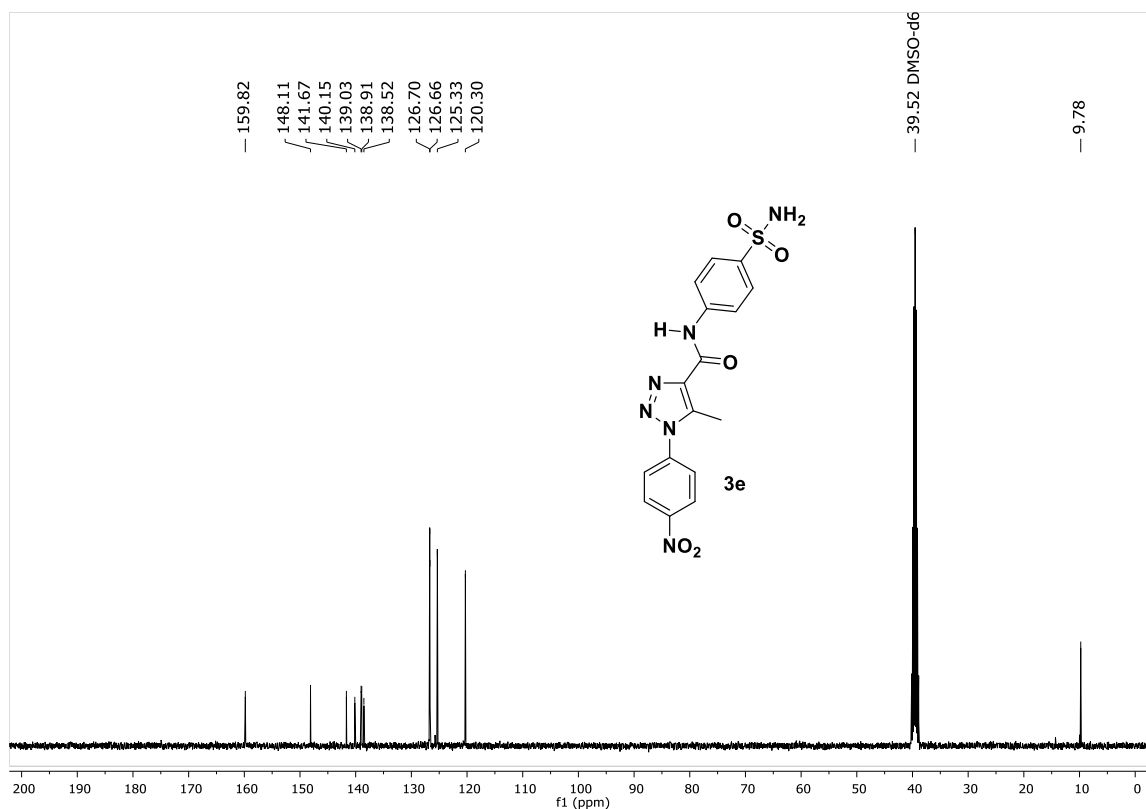


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3e**.

6 – Espectros Seleccionados

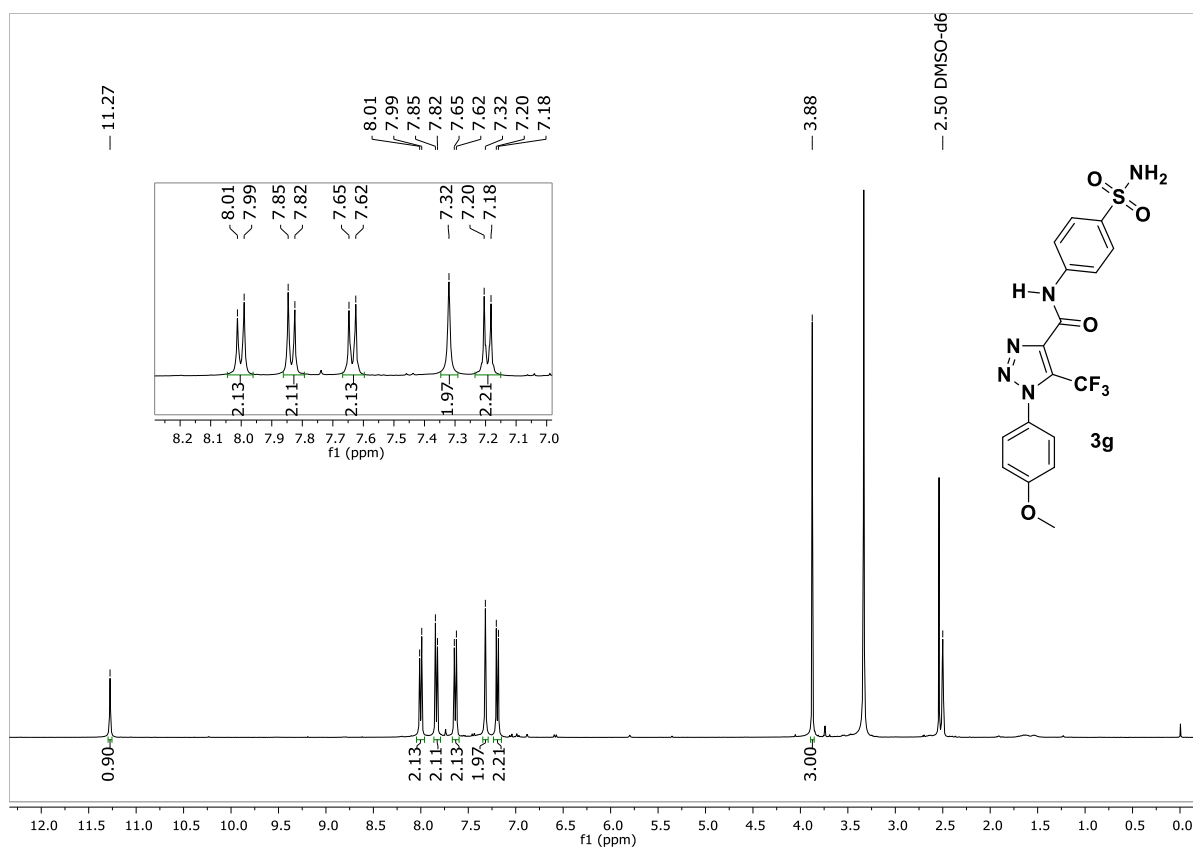


Figura 35. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3g**.

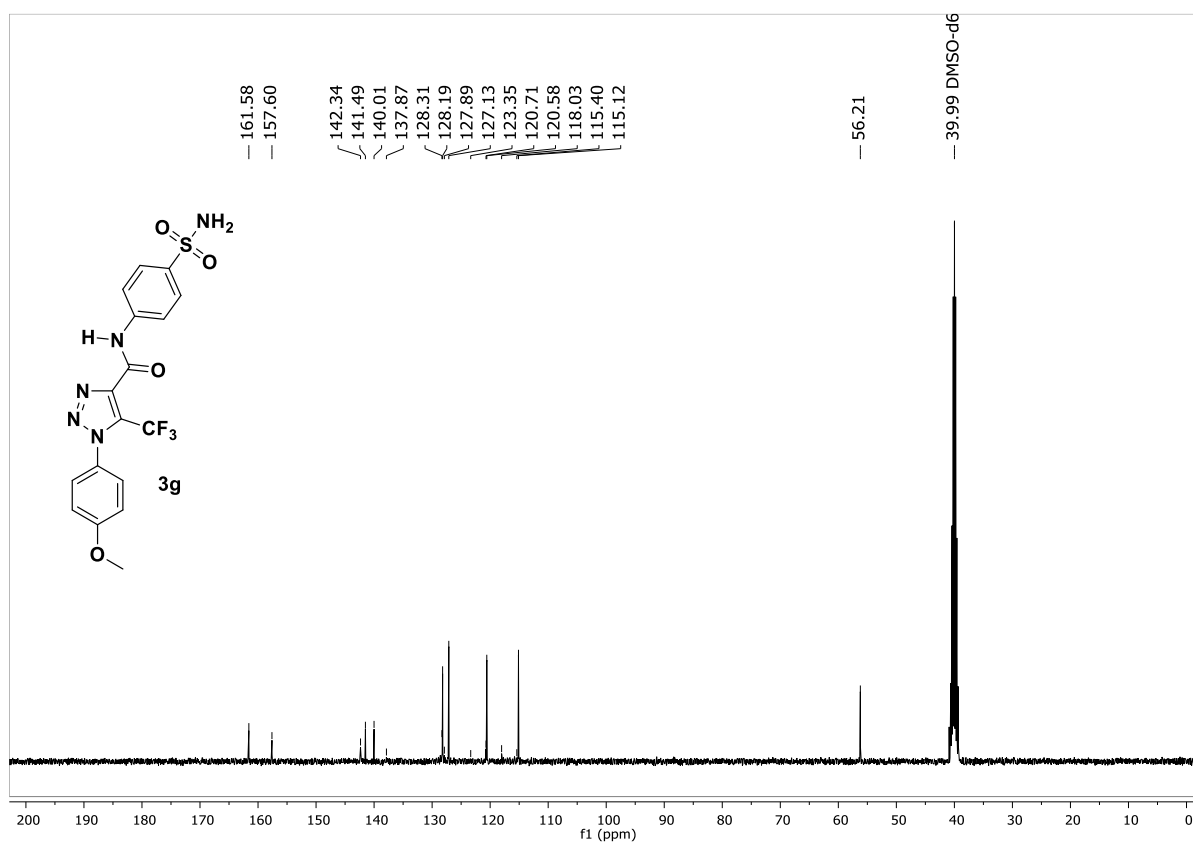


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3g**.

6 – Espectros Seleccionados

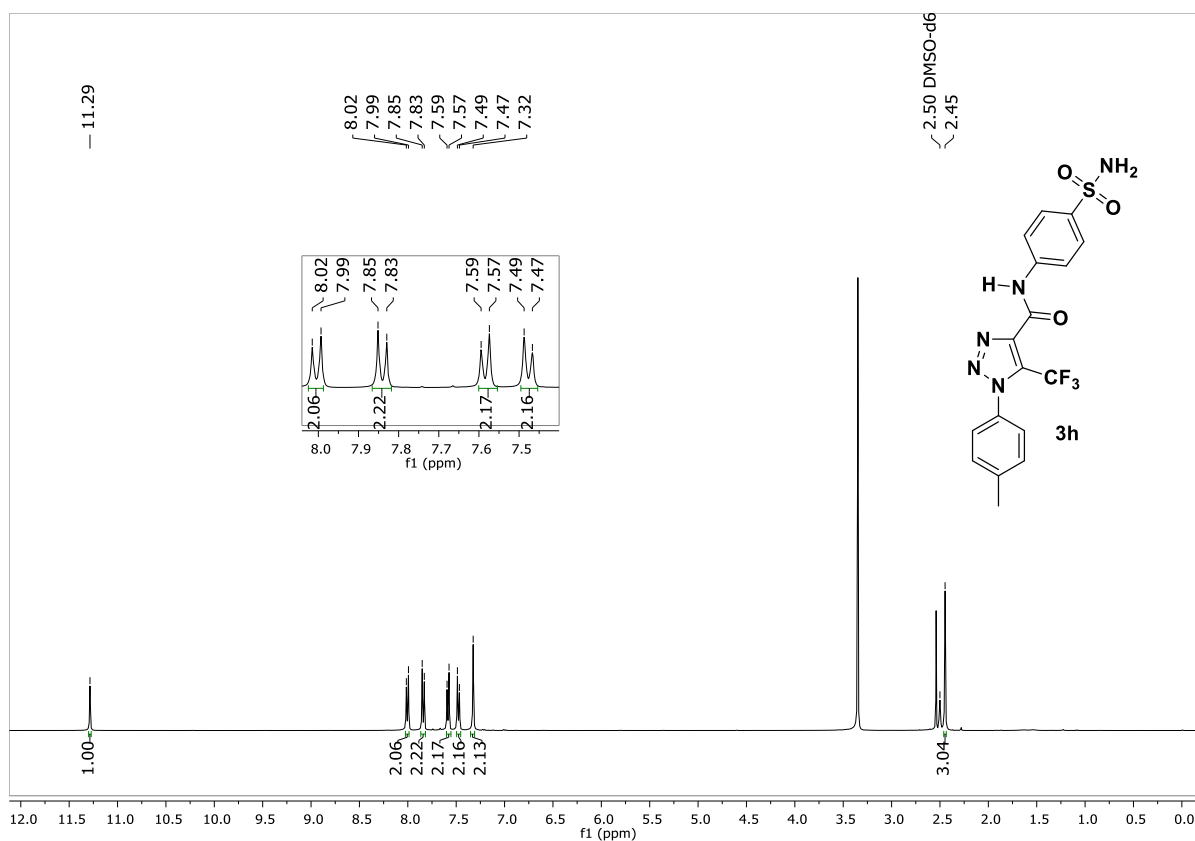


Figura 37. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3h**.

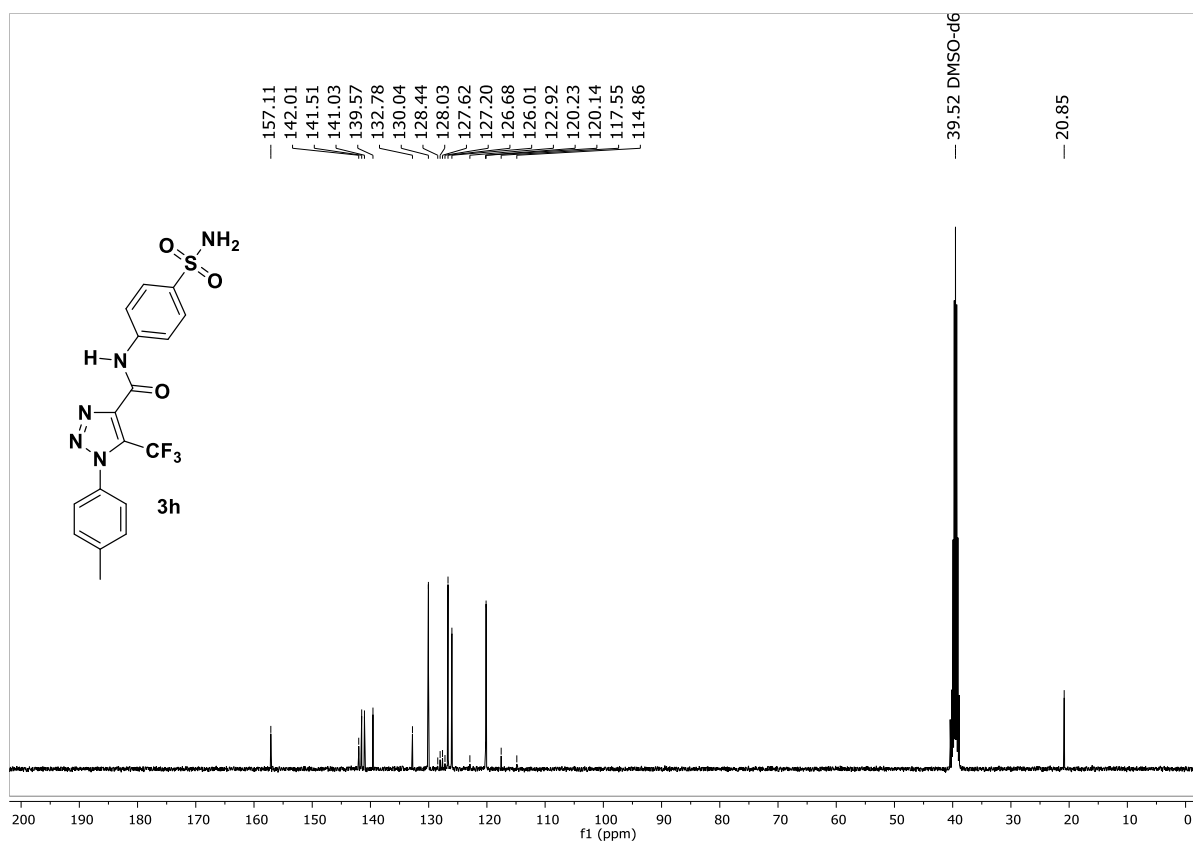


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3h**.

6 – Espectros Seleccionados

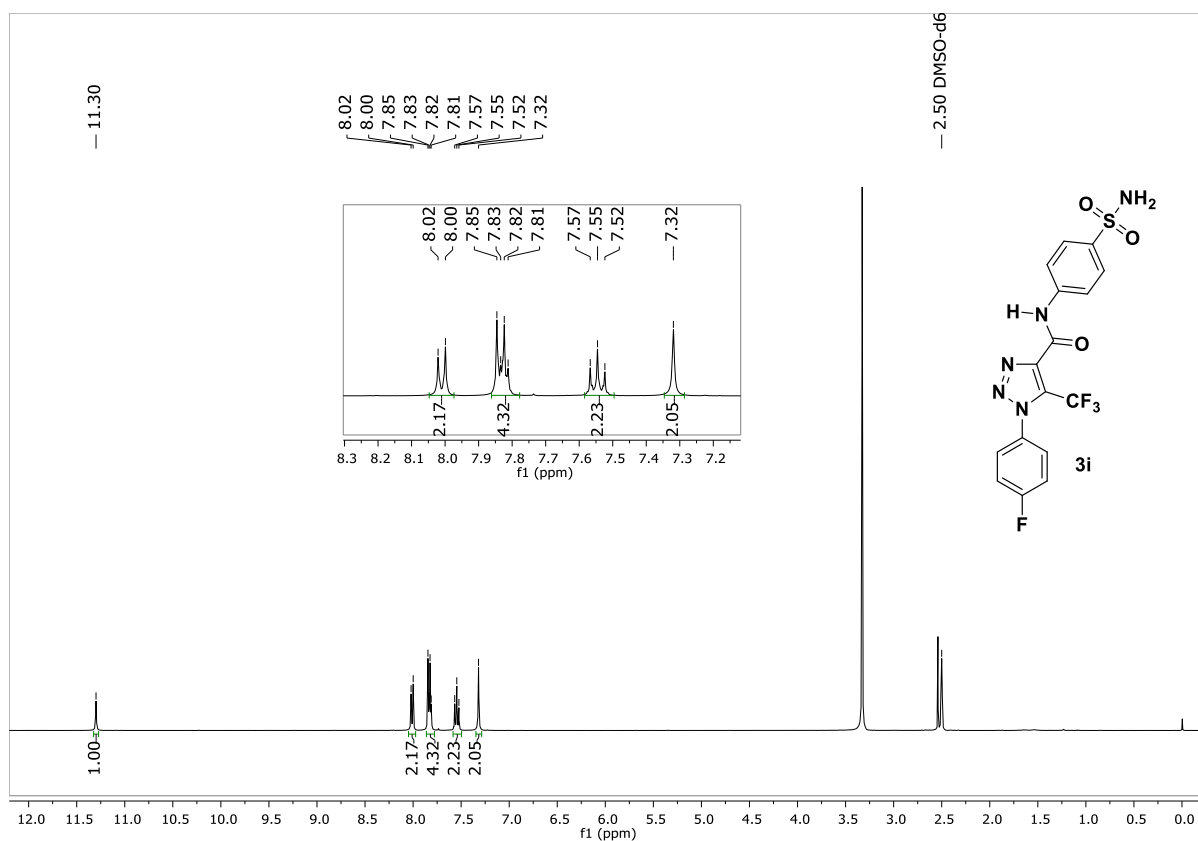


Figura 39. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 3i.

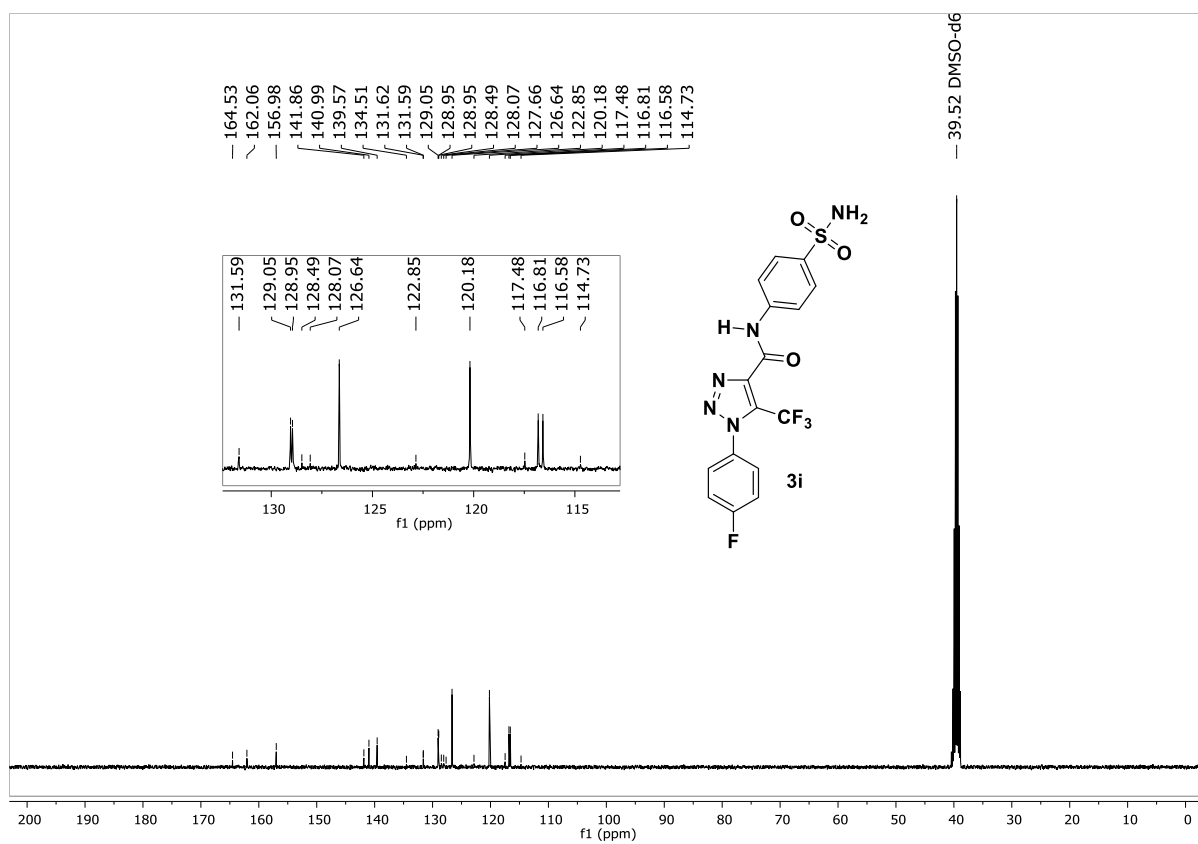


Figura 40. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 3i.

6 – Espectros Seleccionados

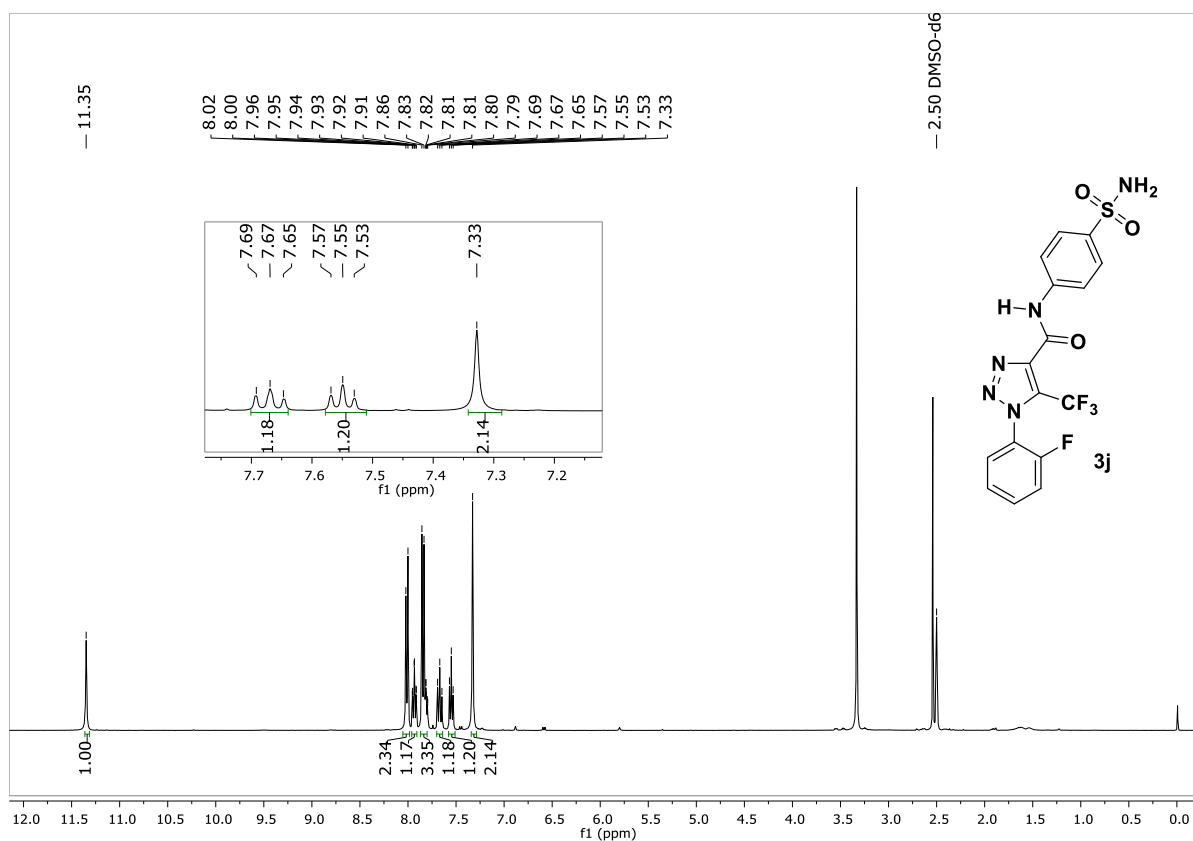


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3j**.

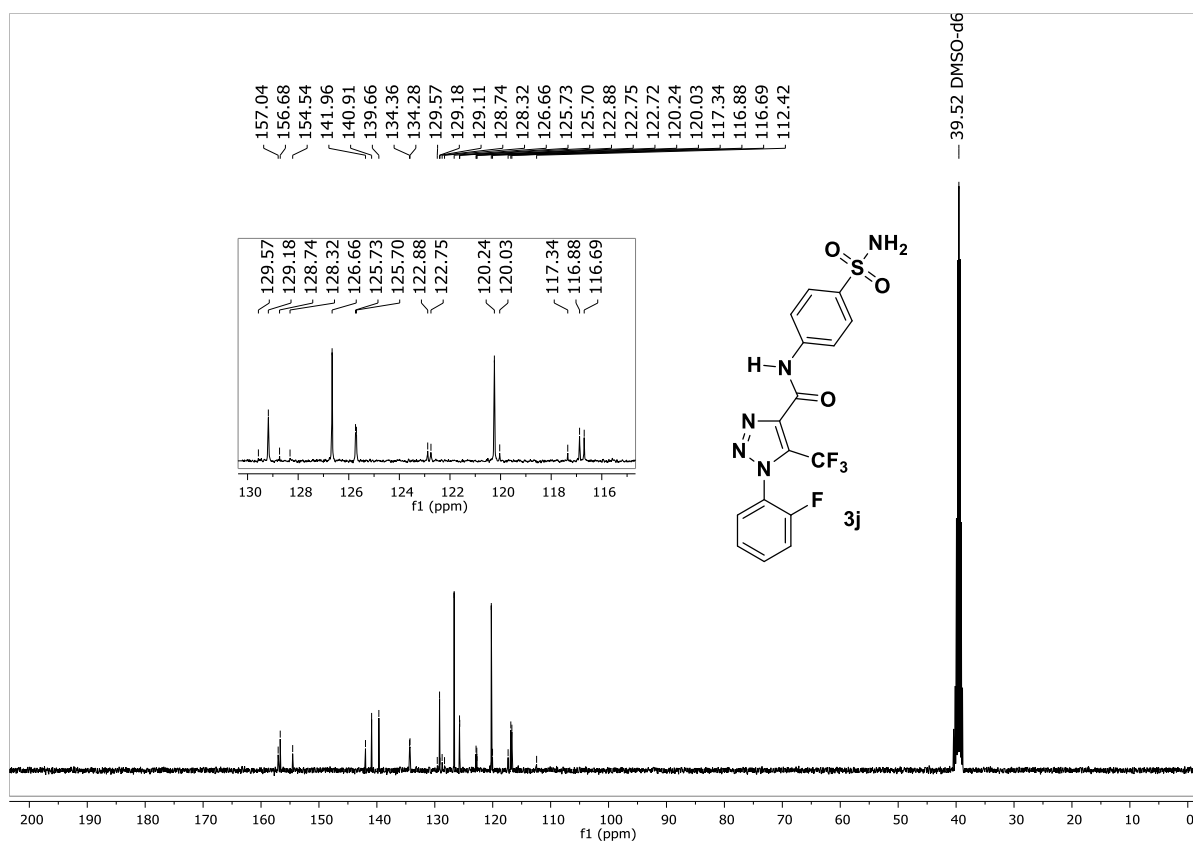


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3j**.

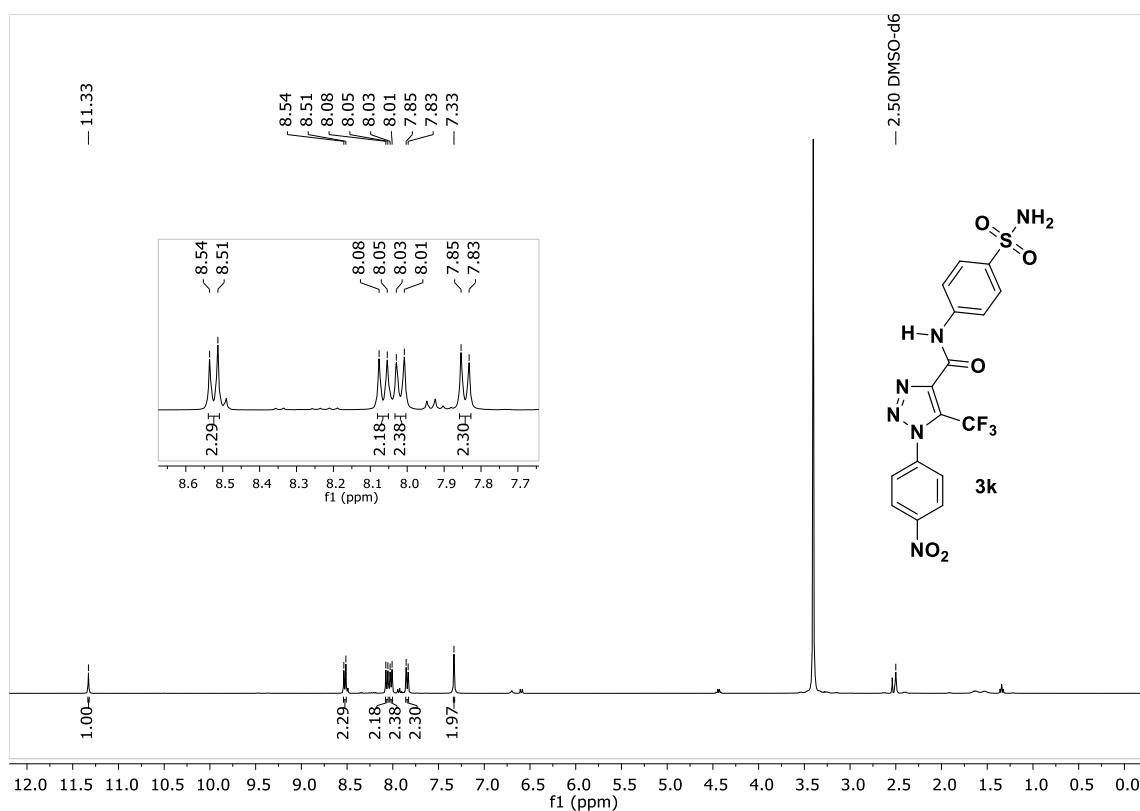


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3k**.

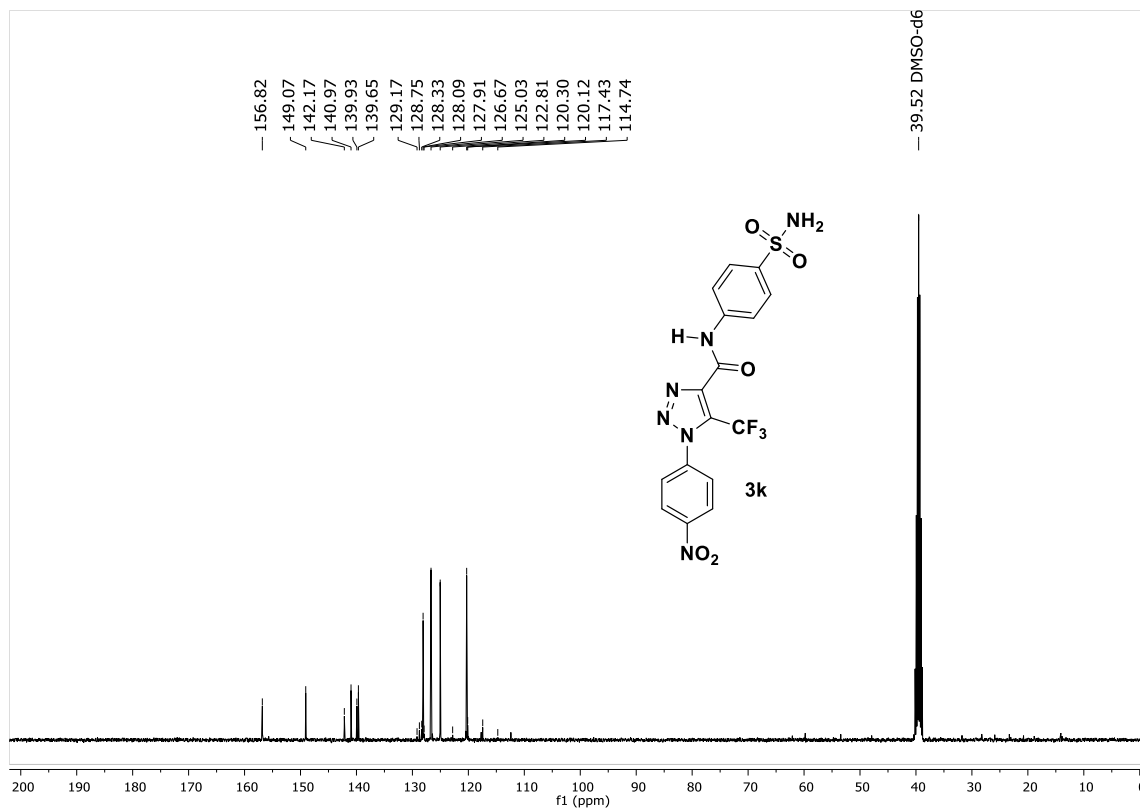


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3k**.

6 – Espectros Seleccionados

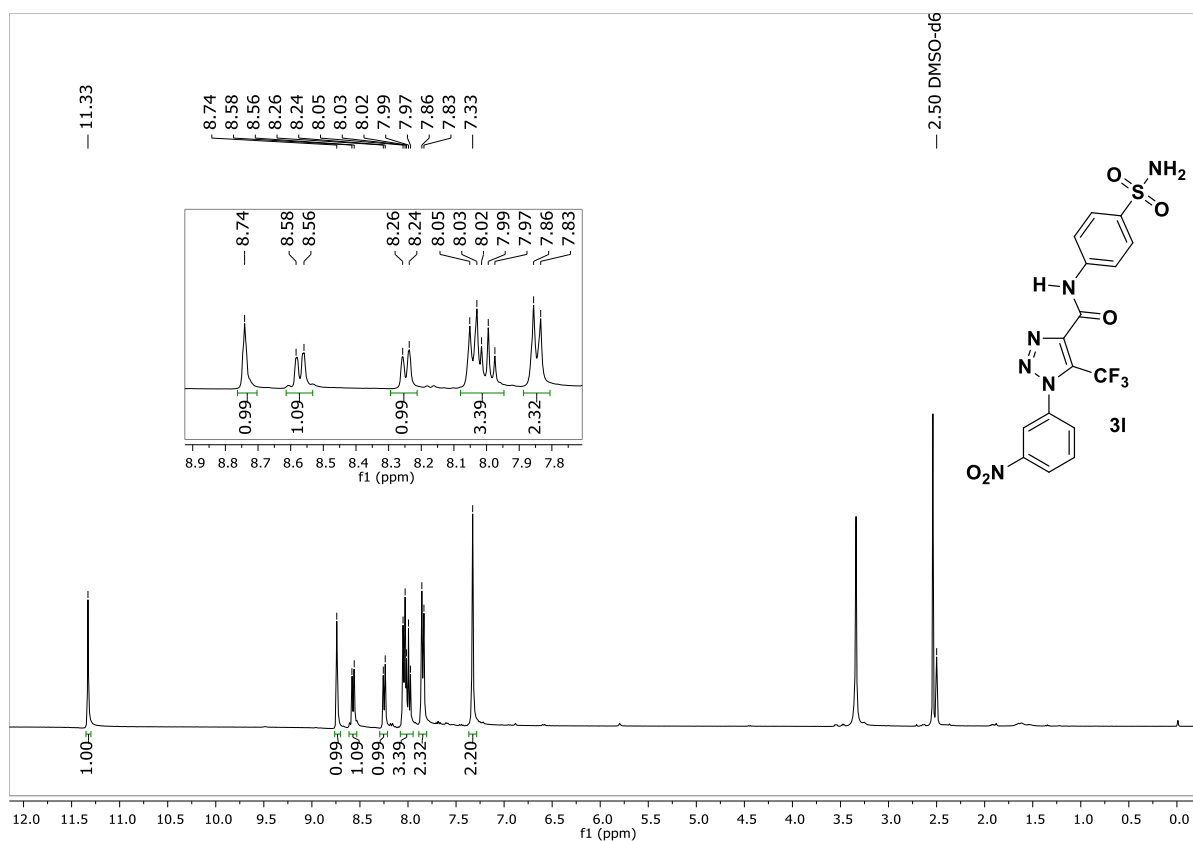


Figura 45. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3I**.

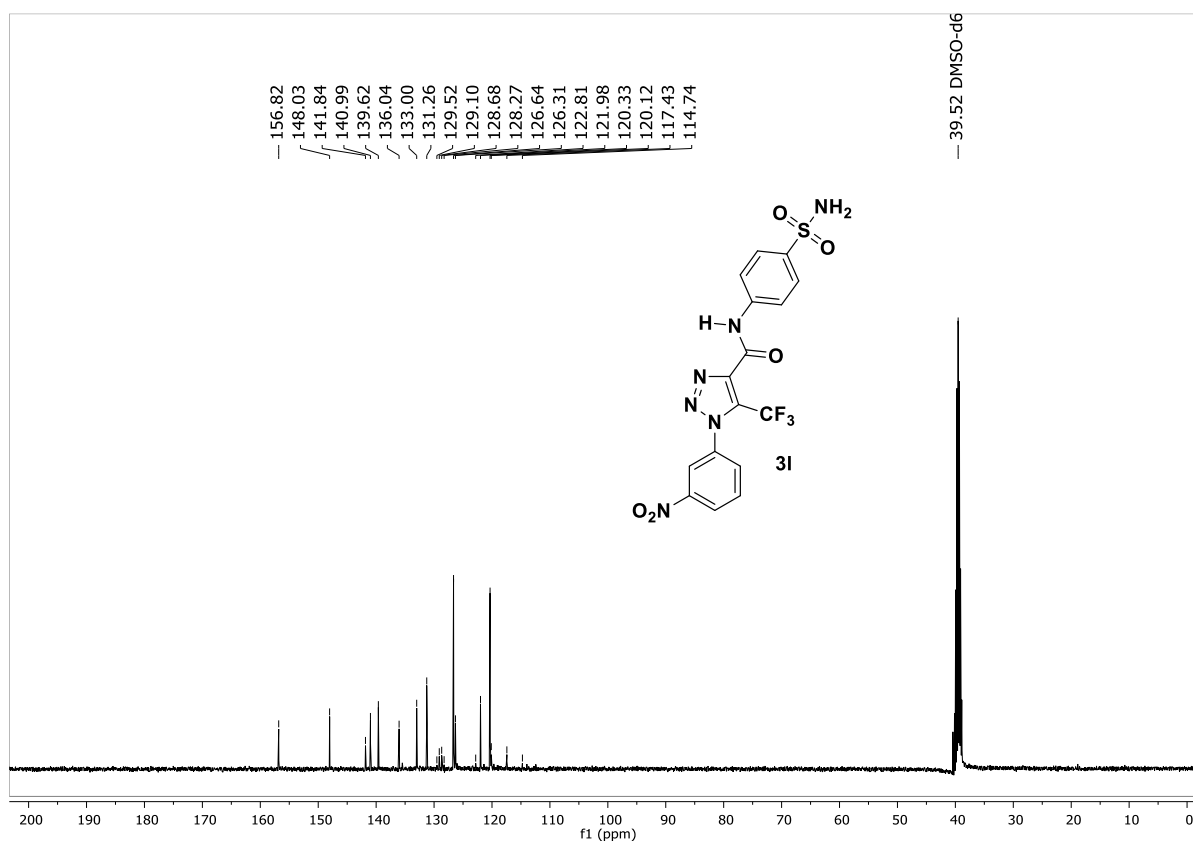


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3I**.

6 – Espectros Seleccionados

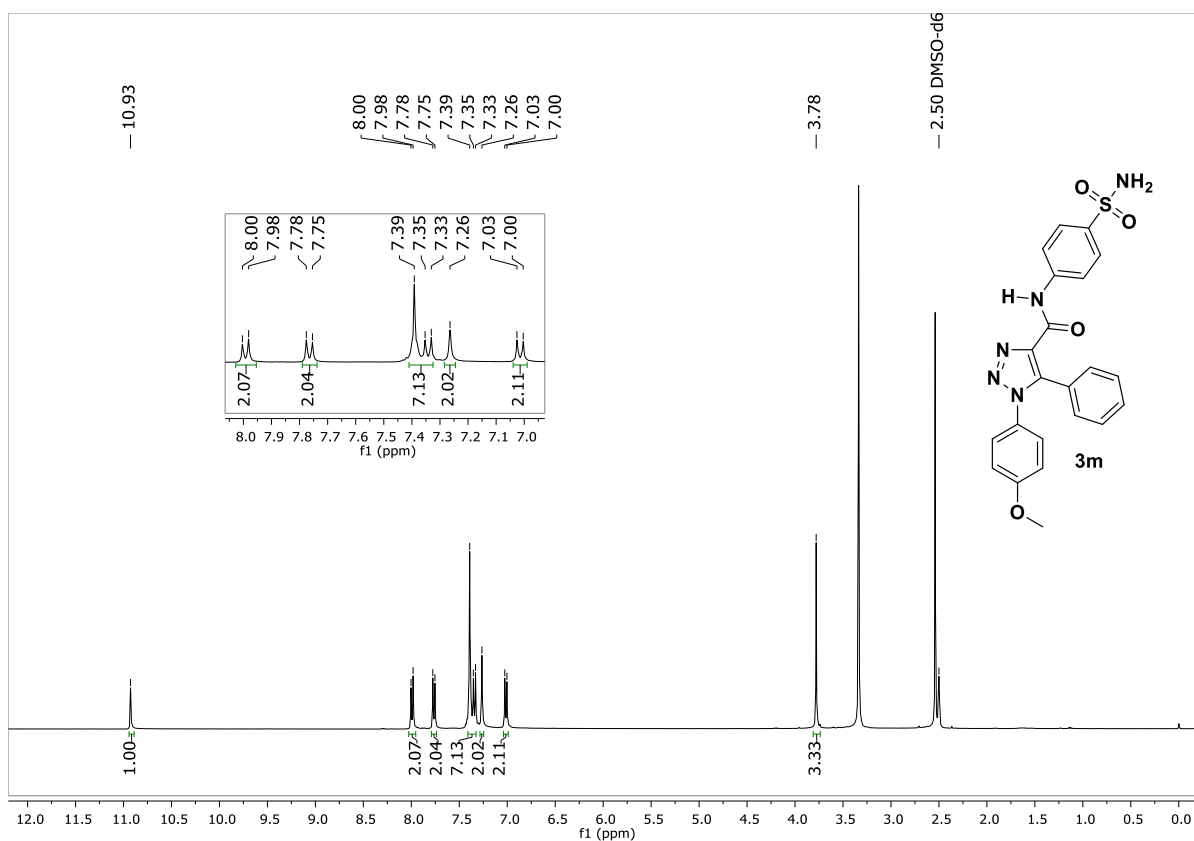


Figura 47. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3m**.

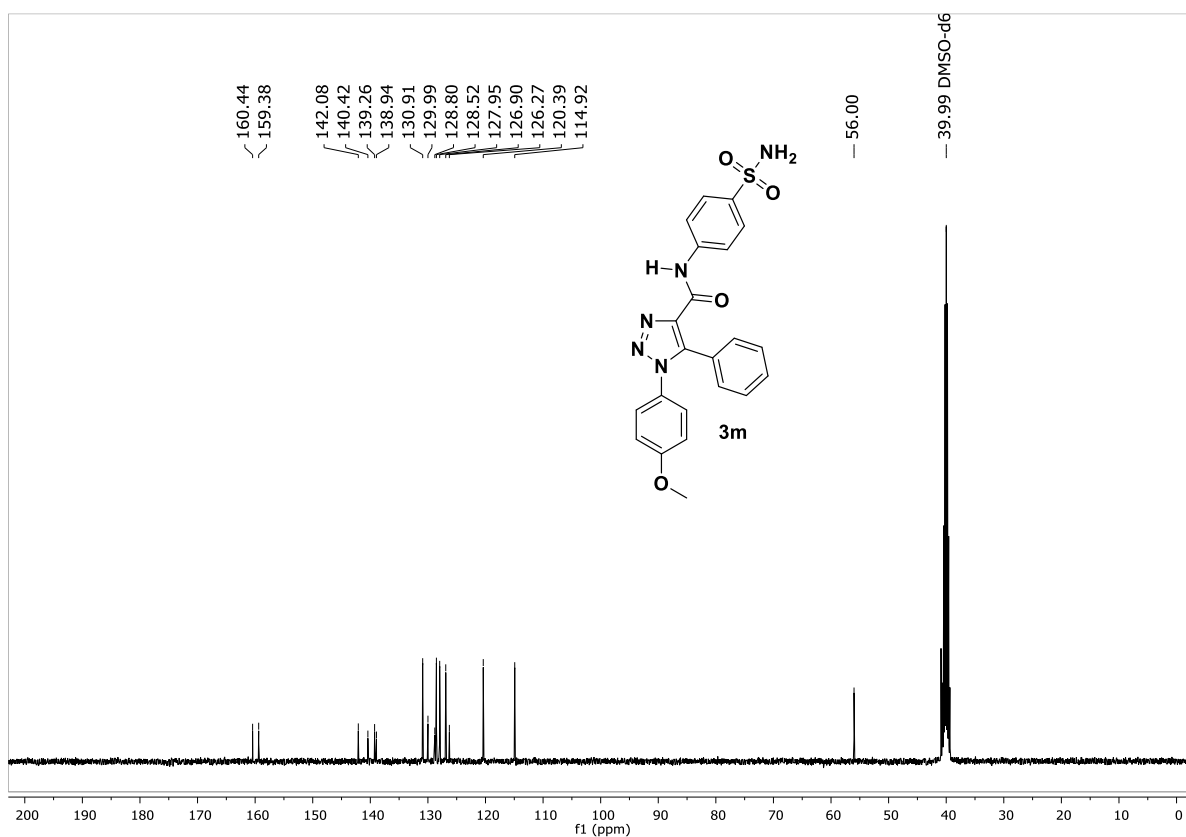


Figura 48. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3m**.

6 – Espectros Seleccionados

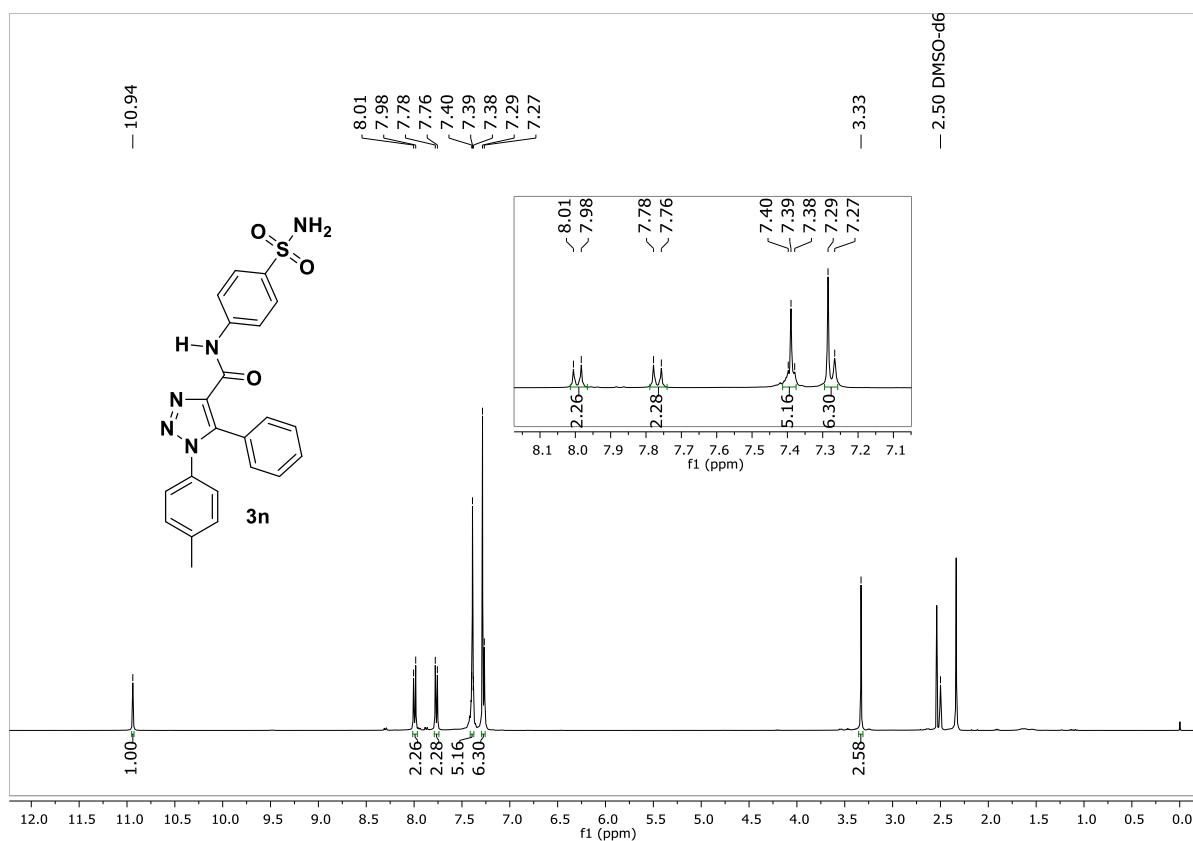


Figura 49. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3n**.

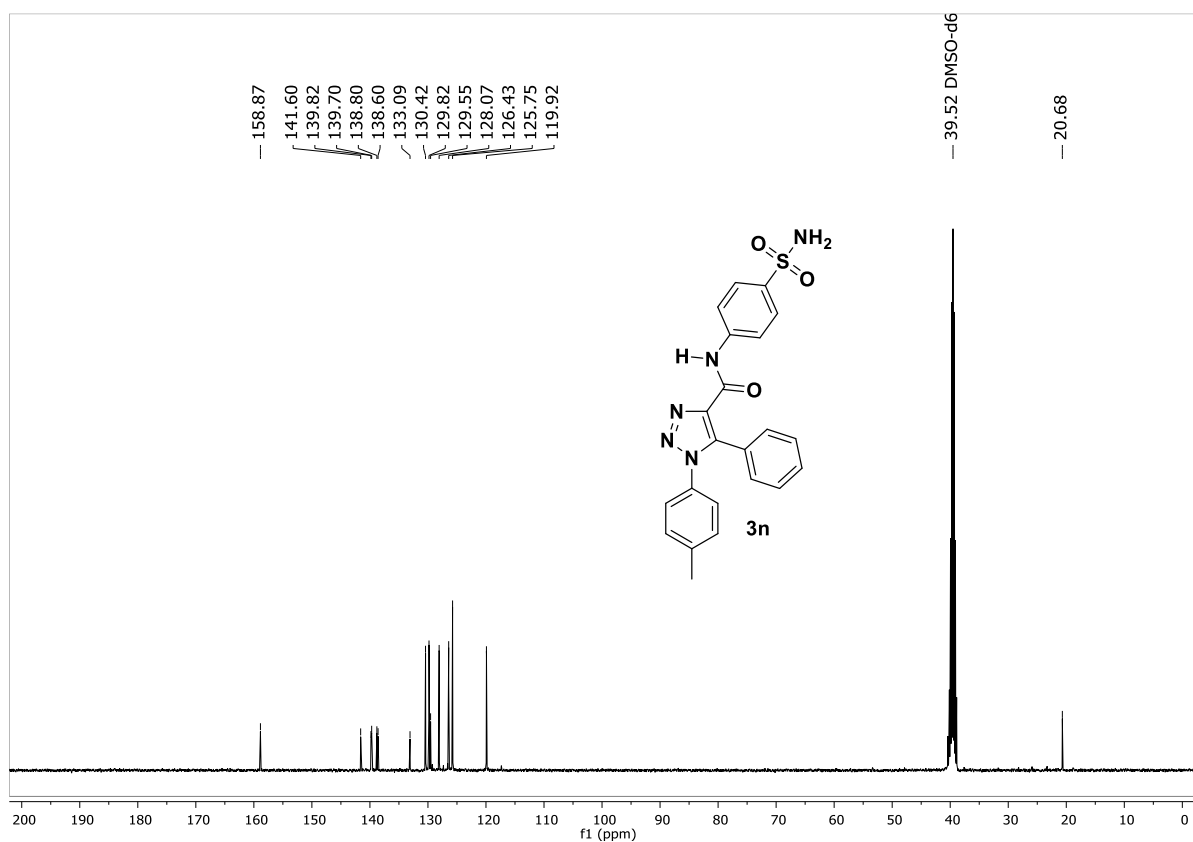


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3n**.

6 – Espectros Seleccionados

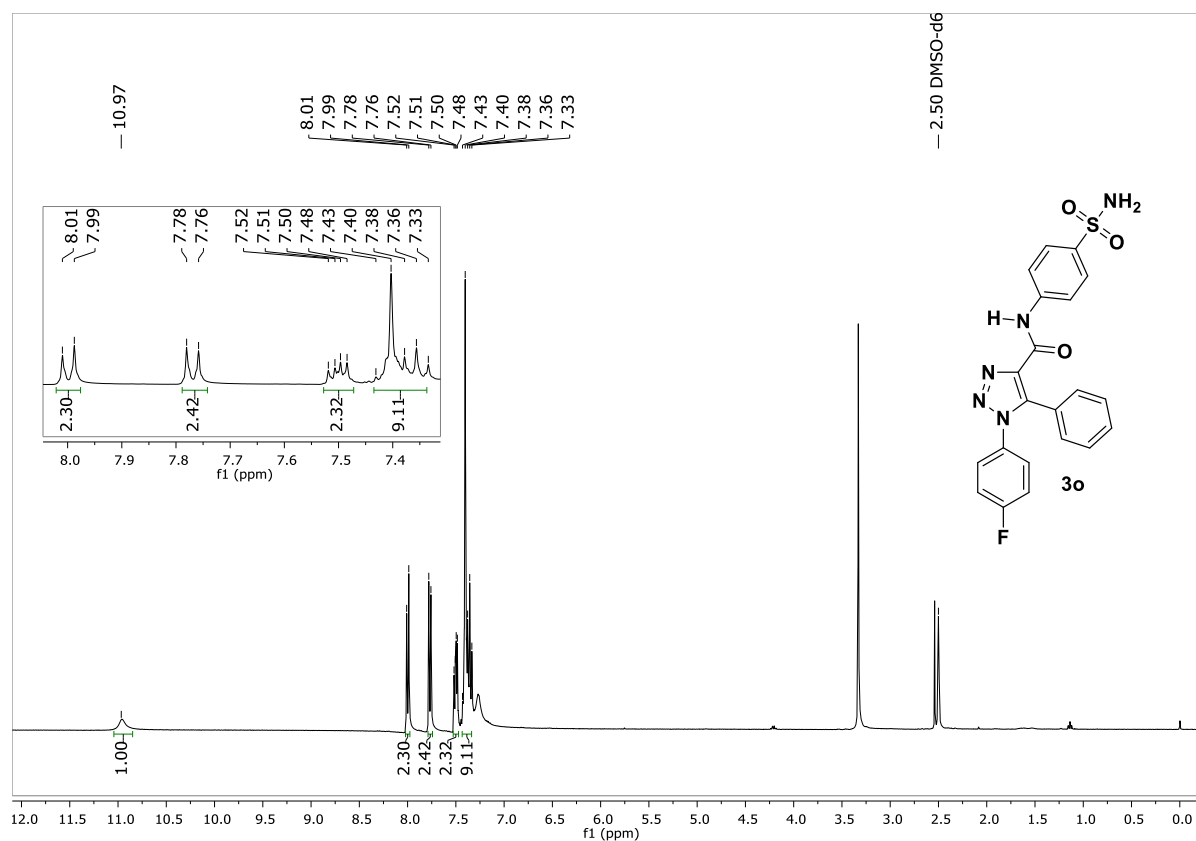


Figura 51. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3o**.

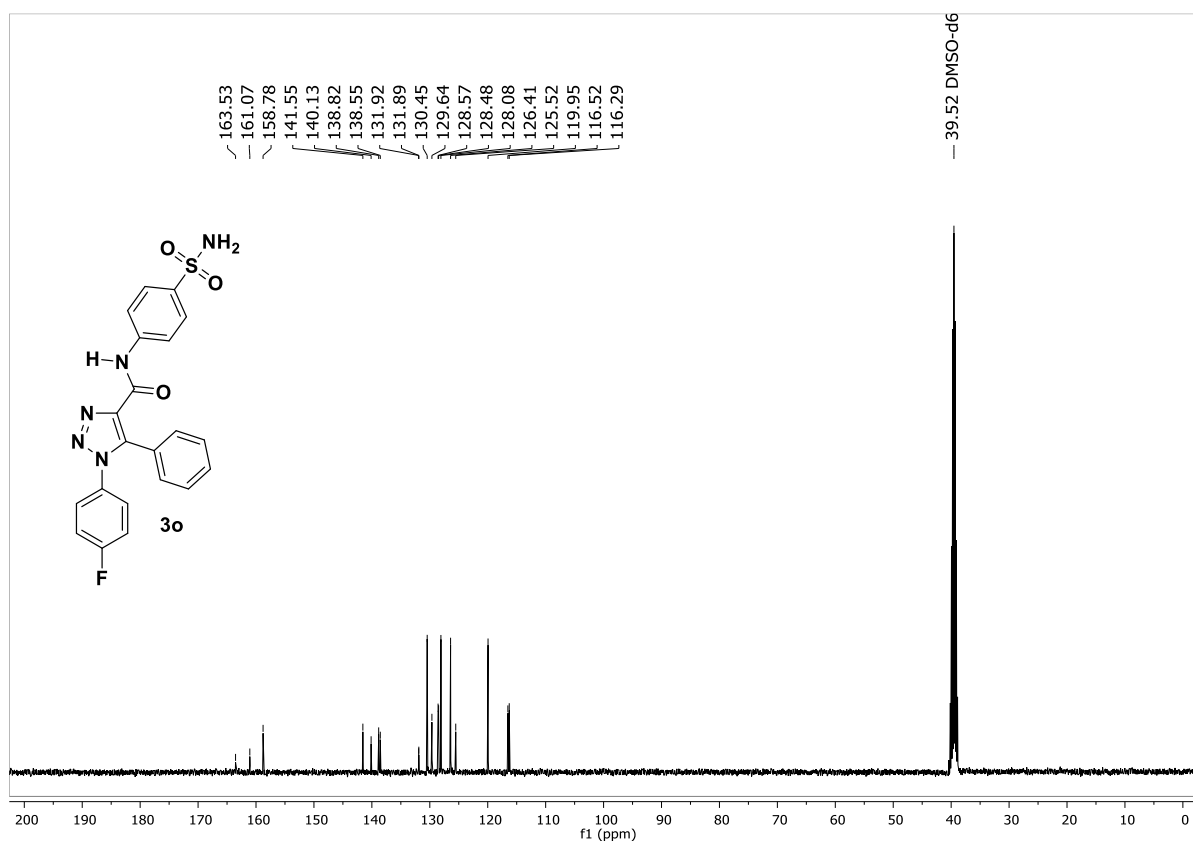


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3o**.

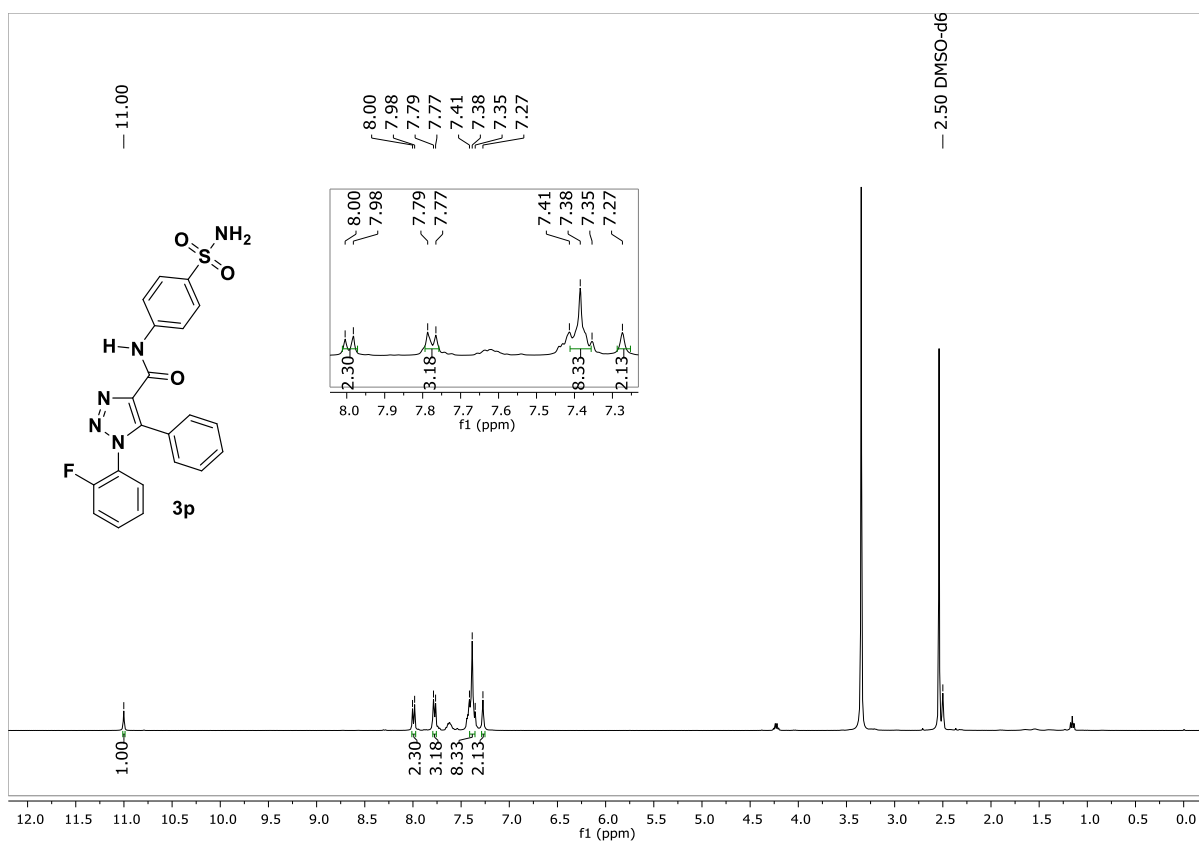


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3p**.

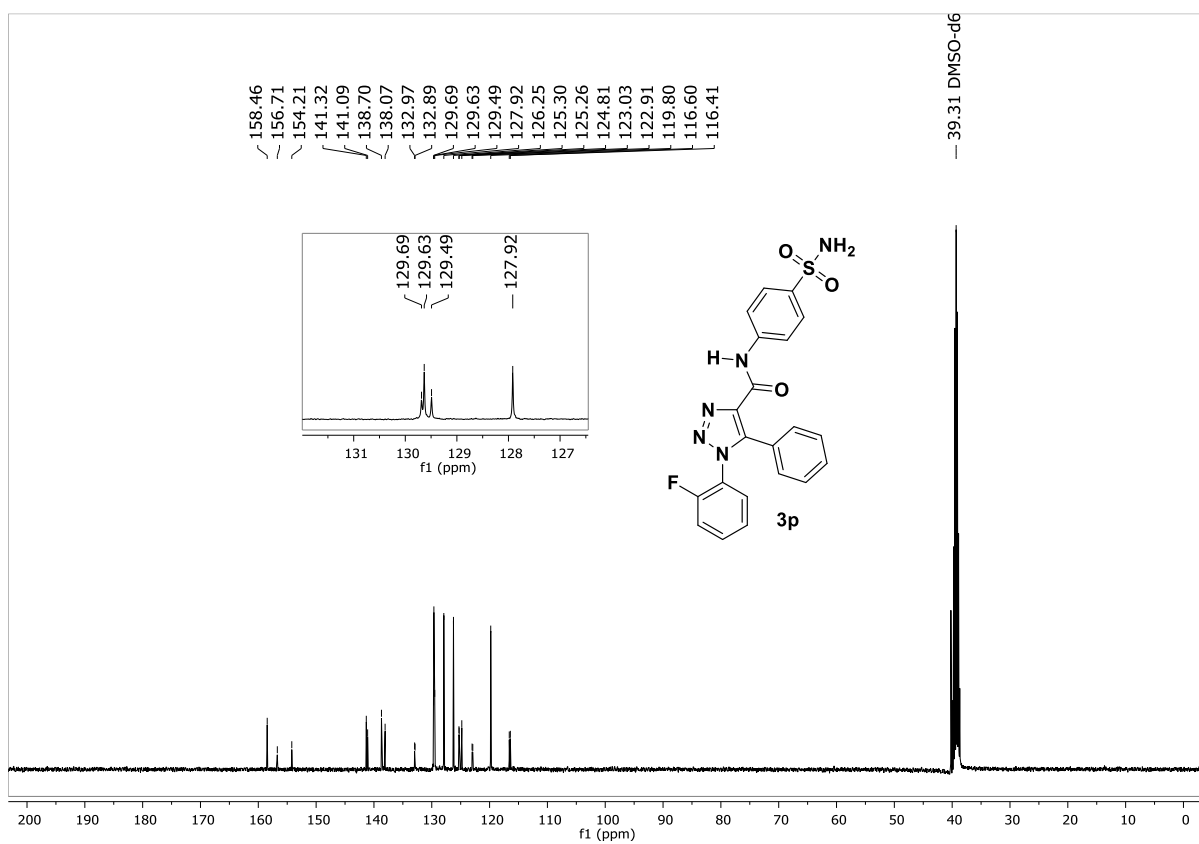


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3p**.

6 – Espectros Seleccionados

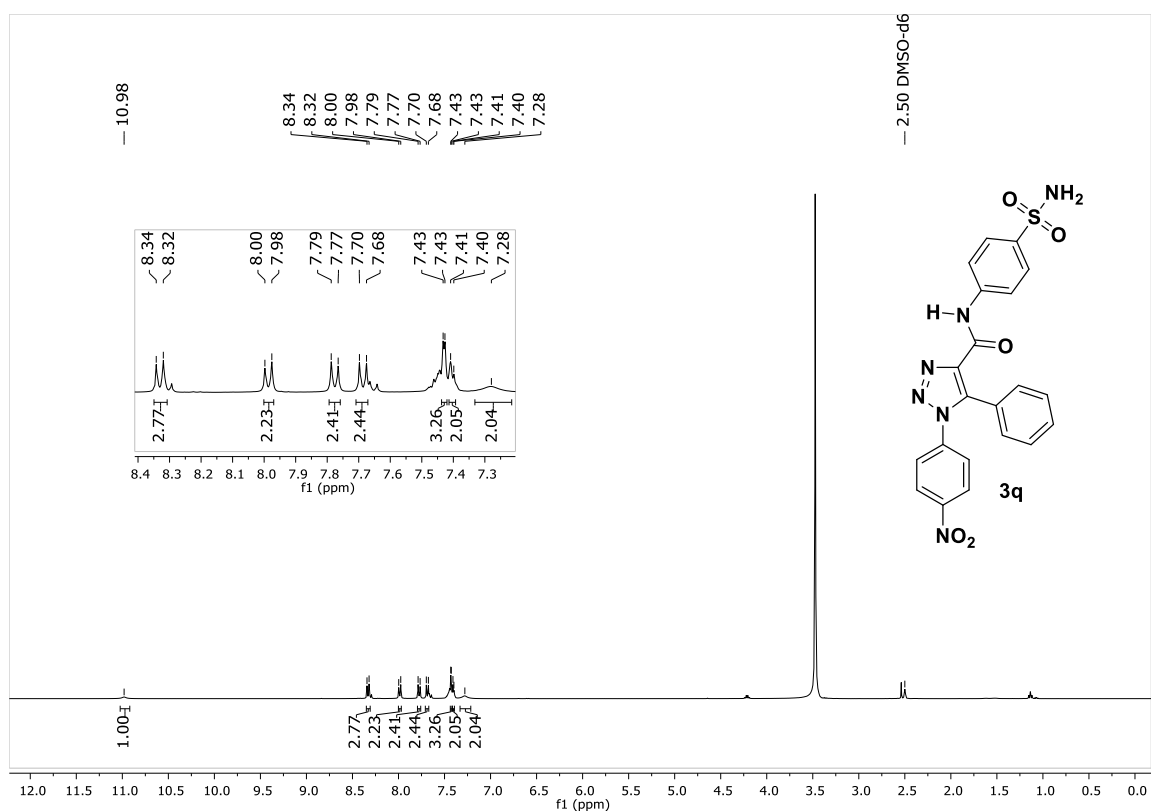


Figura 55. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3q**.

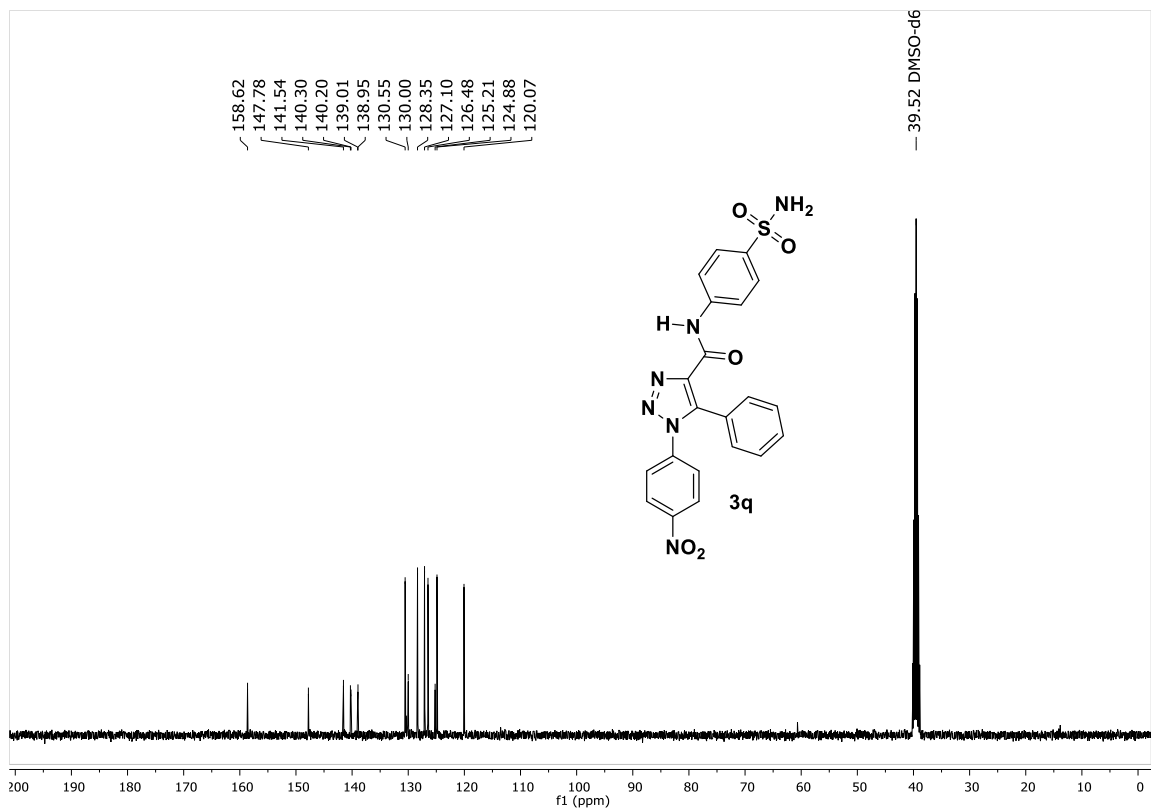


Figura 56. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3q**.

7 – Referências Bibliográficas

7 – Referências Bibliográficas

1. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2^a ed. (o "Livro de Ouro"). Compilado por AD McNaught e A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versão online (2019) criada por SJ Chalk.
2. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942.
3. Barreiro, R. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Editora Artmed, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.
4. (a) Dehaen, W.; Bakulev, V. A. em *Chemistry of 1,2,3-Triazoles*, Springer International Publishing: Cham, Switzerland, **2015**, 40; (b) Beginni, F.; Balaguez, R. A.; Larroza, A.; Lopes, E. F.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Alves, D. *Mol.* **2021**, *26*, 2224.
5. Grimett, M. R. em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, D., eds. Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.
6. Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *71*, 30.
7. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
8. Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131662.
9. Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2018**, *5*, 376.
10. Fier, P. S.; Maloney, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *141*, 1441.
11. (a) Kazmierowski, J. A.; Ross, J. E.; Peizner, D. S.; Wupper, K. D. *J. Clin. Immunol.* **1984**, *4*, 55; (b) Lazarevic-Pasti, T.; Leskovac, A.; Vasic, V. *Curr. Drug. Metab.* **2015**, *16*, 168; (c) Lehrer, R.I. *J Clin Invest.* **1971**, *50*, 2498.
12. Aratani, Y. *Arch. Biochem. Biophys.* **2018**, *640*, 47.
13. Koch, M. S.; Drewnowski, B.; Bueno, B. F.; Rickli, C.; Balzer, E. R.; Novak, R. S.; Velloso, J. C. R. *Braz. J. Dev.* **2021**, *7*, 28677.
14. Dnyandev, K. M.; Babasaheb, V.; Chandrashekhar, K. V.; Chandrakant, M. A.; Vasant, O. K. *IJPAC*, **2021**, *22*, 82.
15. Reddy, G. S.; Anebouselvy, K. Ramachary, D. B. *Asian J. Chem.* **2020**, *15*, 2960.

16. (a) Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W.; Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2410; (b) Huang, L.; Liu, W.; Wu, J.; Fu, Y.; Wang, K.; Huo, C.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2312; (c) Rao, K. C.; Balachandra, C.; Arun, Y.; Easwaramoorthy, K.; Mahalingam, S. M.; Ignacimuthu, S.; Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Perumal, T. P. *Arab. J. Chem.* **2020**, 13, 9047.
17. Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10456.
18. Biswas, A.; Mondal, H.; Maji, M. S. *J. Heterocycl. Chem* **2020**, 57, 3818.
19. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584.
20. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143.
21. Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11926.
22. Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003.
23. Jia, Q., Yang, G., Chen, L., Du, Z., Wei, J., Zhong, Y., and Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3435.
24. Li, W., Du, Z., Zhanga, K., and Wang, J. *Green Chem.* **2015**, 17, 781.
25. Bhagat, U. K.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 793.
26. Kundu, M.; Bhaumik, I.; Misra, A. K. *Glycoconj. J.* **2019**, 36, 439.
27. da Costa, G. P.; Bach, M. F.; Moraes, M. C.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 5044.
28. Reddy, G. S.; Reddy, L. M.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 15488.
29. Devendar, P.; Yang, G.-F. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2017**, 82, 375.
30. Petkoweski, J. J.; Bains, W.; Seager, S. *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 423.
31. Rashad, A.; Jones, A. J.; Avery, V. M.; Baell, J.; Keller, P. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 496.
32. Li, Y.; Cheng, H.; Zhang, Z.; Zhuang, X.; Luo, J.; Long, H.; Zhou, Y.; Xu, Y.; Taghipouran, R.; Li, D.; Patterson, A.; Smaill, J.; Tu, Z.; Wu, D.; Ren, X.; Ding, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 543.

33. Debbabi, K. F.; Bachandy, M. S.; Al-Harbi, S. A.; Aljuhani, E. H.; Al-Saidi, M. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1131*, 124.
34. Diwakarla, S.; Nylander, E.; Grönbladh, A.; Vanga, S. R.; Khan, Y. S.; Gutiérrez-de-Terán, H.; Sävmarker, J.; Ng, L.; Pham, V.; Lundbäck, T.; Jenmalm-Jensen, A.; Svensson, R.; Artursson, P.; Zelleröth, S.; Engen, K.; Rosenström, U.; Larhed, M.; Åqvist, J.; Chai, S.Y.; Hallberg, M. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, *7*, 1383.
35. Liu, C.; Yan, X.; Wang, M.; Qin, P.; Qi, Z.; Ji, M.; Liu, X.; Babu, P. V.; Li, X.; Cui, Z.-N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 271.
36. Mishra, C. B.; Kumari, S.; Angeli, A.; Monti, S. M.; Buonanno, M.; Tiwari, M.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* **2017**, *6*, 2456.
37. Brnardic, E. J.; Ye, G.; Brooks, C.; Donatelli, C.; Barton, L.; McAtee, J.; Sanchez, R. M.; Shu, A.; Erhard, K.; Terrell, L.; Graczyk-Millbrandt, G.; He, Y.; Costell, M. H.; Behm, D. J.; Roethke, T.; Stoy, P.; Holt, D. A.; Lawhorn, B. G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9738.
38. Pero, J. E.; Matthews, J. M.; Behm, D. J.; Brnardic, E. J.; Brooks, C.; Budzik, B. W.; Costell, M. H.; Donatelli, C. A.; Eisennagel, S. H.; Erhard, K.; Fischer, M. C.; Holt, D. A.; Jolivet, L. J.; Li, H.; Li, P.; McAtee, J. J.; McClelland, B. W.; Pendrak, I.; Posobiec, L. M.; Rivera, K. L. K.; Rivero, R. A.; Roethke, T. J.; Sender, M. R.; Shu, A.; Terrell, L. R.; Vaidya, K.; Xu, X.; Lawhorn, B. G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 11209.
39. Casimiro-Garcia, A.; Trujillo, J. I.; Vajdos, F.; Juba, B.; Banker, M. E.; Aulabaugh, A.; Balbo, P.; Bauman, J.; Chrencik, J.; Coe, J. W.; Czerwinski, R.; Dowty, M.; Knafels, J. D.; Scoojin, K.; Leung, L.; Liang, S.; Robinson, R. P.; Telliez, J.-B.; Unwalla, R.; Yang, X.; Thorarensen, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10665.
40. Pratesi, D.; Matassini, C.; Goti, A.; Angeli, A.; Carta, F.; Supuran, C.T.; Spanevello, C. T. Cardona, F. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 727.
41. (a) Passardi, F.; Cosio, C.; Penel, C.; Dunand, C. *Plant. Cell. Rep.* **2005**, *24*, 255; (b) Vlasova, I. I. *Molecules* **2018**, *23*, 1.
42. Yang, H.; Biermann, M. H.; Brauner, J. M.; Liu, Y.; Zhao, Y.; Herrmann, M. *Front. Immunol.* **2016**, *7*, 1.
43. Aratani, Y. *Arch. Biochem. Biophys.* **2018**, *640*, 47.

7 – Referências Bibliográficas

44. Khan, M. A.; Philip, L. M.; Cheung, G.; Vadakepeedika, S.; Grasemann, H.; Swezey, N.; Palaniyar, N. *Front. Med.* **2018**, 5, 1.
45. Khan, A.; Alsahli, M.; Rahmani, A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, 445, 214.
46. Ndrepepa, G. *Clin. Chim. Acta.* **2019**, 493, 36.
47. Chen, S.; Chen, H.; Du, Q.; Shen, J. *Front. Physiol.* **2020**, 11, 1.
48. Dickerhof, N.; Huang, J.; Min, E.; Michaëlsson, E.; Lindstedt, E.-L.; Pearson, J. F.; Kettle, A. J.; Day, B. J. *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, 152, 91.
49. Zilla, M. K.; Nayak, D.; Vishwakarma, R. A.; Sharma, P. R.; Goswami, A.; Ali, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 47.
50. Abdel-Rahman, R. M.; Makki, M. S. I. T.; Bawazir, W. A. *J. Chem.* **2011**, 8, 405.
51. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *J. Cheminform.* **2012**, 4, 17.
52. Huang, J.; Milton, A.; Arnold, R. D.; Huang, H.; Smith, F.; Panizzi, J. R.; Panizzi, P. *J. Leukoc. Biol.* **2016**, 99, 541.
53. Keszler, A.; Piknova, B.; Schechter, A. N.; Hogg, N. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 9615.
54. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, 1980.
55. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *J. Cheminform.* **2012**, 4, 17.
56. Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 455.