

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**

**THAIS OLIVEIRA DA SILVA**

**COMPOSTOS DA CLASSE TRIAZENOS: UM ESTUDO *IN SILICO* ENVOLVENDO  
A ANÁLISE DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

**CAMPO MOURÃO**

**2022**

**THAIS OLIVEIRA DA SILVA**

**COMPOSTOS DA CLASSE TRIAZENOS: UM ESTUDO *IN SILICO* ENVOLVENDO  
A ANÁLISE DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

**Triazene class compounds: an in silico study involving the analysis of  
pharmacokinetic properties**

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentada como requisito para obtenção do título de  
Licenciado em Química da Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Professora Dra. Estela dos Reis  
Crespan.

**CAMPO MOURÃO**

**2022**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

**THAIS OLIVEIRA DA SILVA**

**COMPOSTOS DA CLASSE TRIAZENOS: UM ESTUDO *IN SILICO* ENVOLVENDO  
A ANÁLISE DAS DE PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação  
apresentado como requisito para obtenção do título de  
Licenciado em Química da Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 08/junho/2022

---

Estela dos Reis Crespan  
Doutorado  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Marcilene Ferrari Barriquello Consolin  
Doutorado  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Gustavo Pricinotto  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**CAMPO MOURÃO**

**2022**

Dedico este trabalho a todos aqueles tempos  
de autossabotagem.

## **AGRADECIMENTOS**

Estes parágrafos são dedicados aqueles que me ajudaram e fizeram parte desta importante fase da minha vida.

Primeiramente a Deus que me permitiu tudo isso, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades, pelo que conquistei até agora, mas peço a Ele para me dar sabedoria para conquistar muito mais.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná, pela oportunidade de fazer o curso e proporcionar que conhecesse pessoas que levarei para a vida.

A minha professora/orientadora Estela dos Reis Crespan, é com muita admiração e carinho que gostaria de expressar meu agradecimento por tudo que você faz por mim, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelo apoio na elaboração deste trabalho, pelas suas correções, apoio, incentivos e confiança.

Quero agradecer também a todos os professores, que tive o prazer de conhecer, por tanto que se dedicaram a mim e não somente por terem me ensinado, mas me feito aprender.

Agradeço a minha mãe, que me deu apoio incondicional, além de incentivo e amor nas horas difíceis.

Agradeço a todos da minha família, amigos e colegas de classe, que com seu incentivo me fizeram chegar à conclusão do meu curso.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação, deixo registrado aqui o meu muito obrigado.

A química é necessariamente uma ciência experimental: as conclusões são extraídas de dados e seus princípios são apoiados pela evidência dos fatos.  
(Michael Faraday)

## RESUMO

Os compostos triazenos vêm ganhando destaque ao se mostrarem como promissores fármacos, ao apresentarem propriedades antitumorais e antimicrobianas, como os já comercializados Dacarbazina® e Temozolomida®. A cada dia a incidência de casos de resistência a bactéria vem alarmando a humanidade, bem como a busca pela cura do câncer em que os órgãos governamentais alertam e tentam resolver tais problemas. Dessa forma, entende-se que a descoberta e produção de novos compostos com este potencial farmacológico é de grande importância, diante disso, o presente trabalho realizou um estudo *in silico* dos compostos: 1,3-bis(3-nitrofenil)triazeno, 1,3-bis(fenil)triazeno, 1-(4-nitrofenil)-3-(2,4-dinitrofenil)triazeno, 1,3-bis(2,4-dinitrofenil)triazeno, 3-(3-nitrofenil)-1-(fenil)triazeno, 2-[(1*E*)-3-(2,4-dinitrofenil)triaz-1-en-1-il]-1,3-thiazol, 2-[(1*E*)-3-(2,4-dinitrofenil)triaz-1-en-1-il]-1,3-benzotiazol e 2-[(1*E*)-3,3-dimetiltriaz-1-en-1-il]-1*H*-benzimidazol, com o intuito de prever se tais moléculas possuem potencial para sua utilização como possíveis fármacos. Metodologicamente o trabalho foram utilizadas as ferramentas *ACD/ChemSketch* (versão 2020.2.1), *Molinspiration*, *Osiris Property Explorer*, *ChemInfo*, *PreADMET* e *PharmMapper*. Os dados obtidos através destes softwares, mostraram que a maior parte dos compostos triazenos, principalmente os inéditos apresentaram potencial farmacológico.

Palavras-chave: fármacos; triazenos; *in silico*.

## ABSTRACT

The triazene compounds have been gaining prominence as promising drugs, as they show antitumor and antimicrobial properties, such as the already marketed Dacarbazine® and Temozolomide®. Every day the incidence of cases of resistance to bacteria is alarming mankind, as well as the search for a cure for cancer in which governmental agencies warn and try to solve such problems. Thus, it is understood that the discovery and production of new compounds with this pharmacological potential is of great importance. Therefore, the present work performed an *in silico* study of the compounds: 1,3-bis(3-nitrophenyl)triazene, 1,3-bis(phenyl)triazene, 1-(4-nitrophenyl)-3-(2,4-dinitrophenyl)triazene, 1,3-bis(2, 4-dinitrophenyl)triazene, 3-(3-nitrophenyl)-1-(phenyl)triazene, 2-[(1E)-3-(2,4-dinitrophenyl)triaz-1-en-1-yl]-1,3-thiazol, 2-[(1E)-3-(2,4-dinitrophenyl)triaz-1-en-1-yl]-1,3-benzothiazole and 2-[(1E)-3,3-dimethyltriaz-1-en-1-yl]-1H-benzimidazole, in order to predict whether such molecules have the potential for their use as possible drugs. Methodologically the work used the tools ACD/ChemSketch (version 2020.2.1), Molinspiration, Osiris Property Explorer, ChemInfo, PreADMET and PharmMapper. The data obtained through these softwares, showed that most of the triazene compounds, especially the novel ones showed pharmacological potential.

Keywords: drugs; triazenes; *in silico*.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação da forma como se desenvolve um câncer.....	16
Figura 2 - Representação genérica dos compostos triazenos monocatenados	17
Figura 3 - Representação da estrutura do composto 1,3-bisfeniltriazeno .....	17
Figura 4 - Representação estrutural do 1,4-Di [(E) -2- (p- tolil) -1-diazetil]piperazina .....	18
Figura 5 - Esquema da reação de formação dos compostos da classe triazenos monocatenados a partir de uma reação de diazotação com nitrito de sódio. Onde: R1 = R2 – Triazeno simétrico; R1 ≠ R2 – Triazeno assimétrico .....	18
Figura 6 - Esquema da reação de obtenção dos compostos da classe triazenos monocatenados. (a) Síntese com o nitrito de sódio e (b) Síntese com nitrito isoamílico.....	19
Figura 7 – Estruturas de compostos triazenos que atuam como pró-drogas, onde X = CN, Br, CH <sub>3</sub> , COCH <sub>3</sub> , COEt, CONH <sub>2</sub> .....	21
Figura 8 – Estruturas de compostos triazenos 3-acetil-1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (6) o composto 1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (7) .....	21
Figura 9 – Estruturas de complexos triazenidos [Pt <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>4</sub> e [Au(C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )(PC <sub>18</sub> H <sub>15</sub> )].....	22
Figura 10 – Estruturas de complexos triazenidos Pt <sub>2</sub> (3-etilpiridina) <sub>4</sub> (berenil) <sub>2</sub> e Pt <sub>2</sub> (3-butilpiridina) <sub>4</sub> (berenil) <sub>2</sub> .....	23
Figura 11 – Estrutura molecular dos compostos triazenos 12-19 .....	26
Figura 12 – Estruturas de complexos triazenidos Pt <sub>2</sub> (3-etilpiridina) <sub>4</sub> (berenil) <sub>2</sub> e Pt <sub>2</sub> (3-butilpiridina) <sub>4</sub> (berenil) <sub>2</sub> .....	29
Figura 13 - Interações do ligante cristalográfico com a enzima GTPase RHas .	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Aplicabilidade de compostos triazenos em fármacos.....	20
Tabela 2 - Propriedades moleculares calculadas pelo software Molinspiration	31
Tabela 3 - Propriedades moleculares calculadas pelo software OSIRIS.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
ALH	Aceptores de ligação de hidrogênio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	American Type Culture Collections
DLH	Doadores de ligação hidrogênio
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
HIA	Human intestinal absorption
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IV	infravermelho
MDCK	Madin-Darby canine kidney
miLog P	Coeficiente de partição octanol-água
miLog P	Coeficiente de partição octanol-água
MM	Massa molecular
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PPB	Plasma Protein Binding
RMN H <sup>1</sup>	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
TSPA	Área de superfície polar topológica
TSPA	Área de superfície polar topológica
UV-Vis	Ultravioleta-visível

## LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
Au	Ouro
Br	Bromo
C	Carbono
Cl	Cloro
g	Gramma
H	Hidrogênio
Mg	Magnésio
N	Nitrogênio
nm	Nanômetro
O	Oxigênio
P	Fósforo
Pt	Platina
S	Enxofre
sec	Segundo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>15</b>
2.1	Compostos da classe triazenos.....	16
2.2	Estudos <i>in silico</i> no planejamento de novos fármacos .....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
3.1	Objetivo geral .....	25
3.2	Objetivos específicos.....	25
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem-se verificado um grande avanço científico envolvendo estudos químicos e farmacológicos de novos compostos com propriedades terapêuticas. Porém, apesar de toda a evolução científica observada, o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos ainda é complexo, longo e de alto custo, tendo suas raízes profundamente ligadas às inovações científicas e tecnológicas (GUIDO; OLIVA; ANDRICOPULO, 2008).

No entanto, o desenvolvimento de compostos biologicamente ativos aliadas à evolução expressiva da química e da biologia, e a melhor compreensão de vias bioquímicas, alvos moleculares e de mecanismos, que levam a uma compreensão do desenvolvimento de doenças, permitem a descoberta de inovações terapêuticas notáveis, que trazem certas melhorias para a qualidade de vida humana.

Considerando tantos problemas relacionados à saúde a nível mundial, destacam-se o aumento da resistência bacteriana em relação aos medicamentos desenvolvidos e comercializados, o que muitas vezes isto pode ser atribuído ao uso inadequado destes antibióticos, onde estas podem gerar defesas correspondentes aos agentes bactericidas, causando uma grande preocupação para com a saúde mundial (SAMPAIO FILHO *et al.* 2017), o autor ainda destaca esses estudos como possível solução e problematização para o câncer entre as doenças que continuam crescendo em todo o mundo.

Diante disso, faz-se necessário a produção de novos compostos que possam suprir esta demanda, sendo esta uma área bastante promissora para os pesquisadores no mundo todo. Contudo, esbarra-se na dificuldade do desenvolvimento de um novo fármaco que não se remete apenas na sua criação propriamente dita, mas também em todos os estudos relacionados ao que diz respeito a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade deste fármaco, levando em consideração que boa parte dos novos compostos testados não são aprovados em alguma dessas fases, em função principalmente de baixa biodisponibilidade, dos efeitos tóxicos e colaterais.

Sendo assim, busca-se alternativas para minimizar a perda de tempo e de recursos financeiros para as indústrias farmacêuticas, através da utilização de métodos de estudo *in silico* e de *docking* molecular (modelagem molecular), que tem se mostrado uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos

com maior probabilidade de se tornarem drogas mais específicas e seguras (TYZACK; KIRCHMAIR, 2019).

Em relação aos compostos frequentemente presentes em pesquisas quanto à investigação da atividade antineoplásica ou pela resistência bacteriana, assim como outras possíveis aplicações em função do grande potencial biológico (NUNES *et al.*, 2014; TIZOTTI, 2013; PARAGINSKI, 2007; HÖRNER *et al.*, 2008; PARAGINSKI *et al.*, 2014), encontram-se os compostos sintéticos que apresentam o grupo diazoamínico, conhecidos como triazenos, inclusive encontrados comercialmente (SHEALY; KRAUTH; MONTGOMERY, 1962; RACHID *et al.* 2003), onde a busca por moléculas ainda mais eficientes, uma série de compostos da classe triazenos já vem há algum tempo sendo desenvolvida como protótipo para alquilação, clivagem e intercalação no DNA.

Levando em conta o potencial biológico dos compostos da classe triazenos realizou-se neste trabalho o estudo *in silico* buscando analisar as propriedades farmacocinéticas de oito compostos, comparando os resultados com fármacos já comercializados.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Na atualidade, através de tantas tecnologias e pesquisas que foram sendo desenvolvidas ao longo do tempo, pode-se relatar um grande avanço em diversas áreas de conhecimento. Não foi diferente na medicina, entretanto, ainda que esta tenha evoluído drasticamente, no momento ainda se encontra com alguns problemas de saúde global que preocupa a muitos, onde até a Organização Mundial da Saúde (OMS), relata:

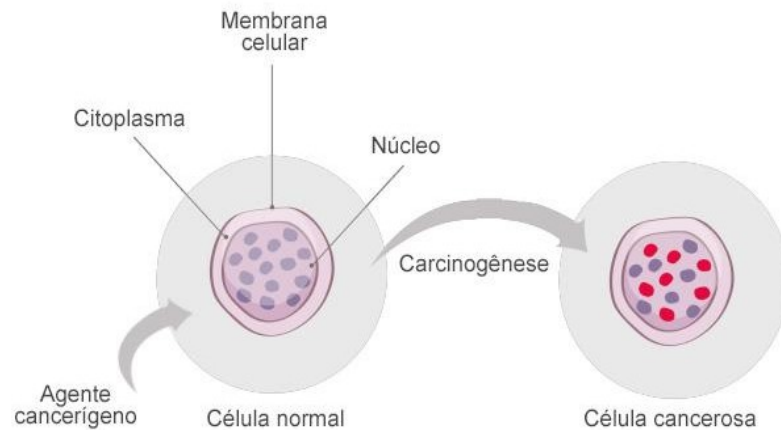
O mundo está enfrentando vários desafios à saúde. Estes variam desde surtos de doenças evitáveis por vacina, como sarampo e difteria, relatórios crescentes de patógenos resistentes a medicamentos, taxas crescentes de obesidade e inatividade física, até os impactos na saúde da poluição ambiental e das mudanças climáticas e múltiplas crises humanitárias. (OMS, s.d., tradução nossa)

A OMS argumenta também algumas ameaças à saúde, como por exemplo, a poluição do ar que se pode considerar um grande risco ambiental para a humanidade, em que esta vem acentuando-se a bastante tempo, onde os principais poluentes são as indústrias e os carros, porém existem contaminantes naturais como por exemplo os vulcões, outro importante poluidor, da atmosfera estão as fumaças que criam partículas incapazes de serem inaladas, e estas acabam provocando danos ao ser humano, como em corações, pulmões e cérebros.

Outro problema citado são as doenças não comunicáveis como diabetes, câncer, de acordo com dados coletados estes tipos causadores de mais de 70% de mortes em todo mundo, sendo que uma parcela considerável deste número, são de indivíduos com uma faixa etária de 30 a 69 anos (OMS, s.d.). Estas são denominadas desta forma pois em muitos dos casos, as pessoas não percebem os sintomas da doença, o câncer por exemplo surge de uma mutação genética, ocorre uma alteração no DNA da célula, e esta adquire orientações diferentes da que foi destinada a fazer. (INCA, 2019). Abaixo a Figura 1, explica o surgimento do câncer:



**Figura 1 – Representação da forma como se desenvolve um câncer**



**Fonte: INCA (2019)**

Uma preocupação bem presente na atualidade envolve a resistência microbiana observada frente a uma alta gama de medicamentos e princípios ativos, considerando na prática clínica o fato de que estes recursos têm ficado cada vez mais escassos. Abaixo destaca-se uma declaração, que relata exatamente a realidade do assunto:

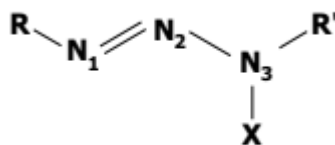
O desenvolvimento de antibióticos, antivirais e antimaláricos são alguns dos maiores sucessos da medicina moderna. Agora, o tempo com esses medicamentos estão se esgotando. A resistência antimicrobiana - a capacidade de bactérias, parasitas, vírus e fungos em resistir a esses medicamentos - ameaça nos enviar de volta a uma época em que não conseguimos tratar facilmente infecções como pneumonia, tuberculose, gonorreia e Salmonelose. A incapacidade de prevenir infecções pode comprometer seriamente a cirurgia e procedimentos como quimioterapia. (OMS, s.d., tradução nossa)

Sendo assim, torna-se necessário que a cada dia sejam desenvolvidos novos princípios ativos para combater este problema, adaptando-se as realidades que são expostas diariamente de forma plural e heterogênea.

## 2.1 Compostos da classe triazenos

Os compostos triazenos são espécimes orgânicas pertencentes à família dos sistemas nitrogenados. Como representado em sua forma genérica na Figura 2, estes compostos químicos têm como características uma cadeia aberta, para atuarem como ligantes em complexos, e apresentam três átomos de nitrogênio ligados sequencialmente.

**Figura 2 - Representação genérica dos compostos triazenos monocatenados**

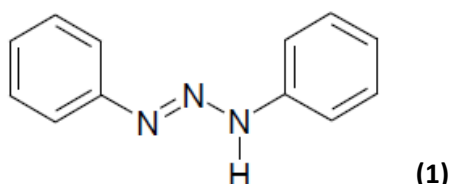


Fonte: Crespan (2009, p. 29)

As primeiras aplicações destes compostos foram como formas estabilizadoras de compostos diazo para obtenção de corantes de fibras, porém mais tarde começaram a serem usados para tingir plásticos, nylon e acetato de seda, como iniciadores para a polimerização de compostos insaturados e como reagentes analíticos para cátions metálicos e com o tempo passaram a serem aplicados também na obtenção de inseticidas, herbicidas, repelentes e fungicidas (CAPUCHA, 2012).

O primeiro triazeno, o 1,3 -bisfeniltriazeno (Figura 3) foi sintetizado em 1859 por Peter Griess, a partir da anilina (GRIESS, 1859), onde observa-se a substituição por grupamentos fenilas na cadeia nitrogenada devido à alta densidade eletrônica presente, o que lhes acaba conferindo uma baixa estabilidade, dessa forma os grupos aromáticos em seus nitrogênios terminais da cadeia auxiliam no deslocamento da densidade eletrônica.

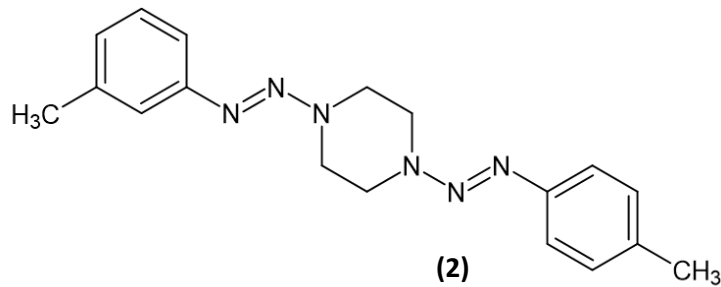
**Figura 3 - Representação da estrutura do composto 1,3-bisfeniltriazeno**



Fonte: Crespan (2009, p. 30)

Compostos multicaténados da classe triazenos também são encontrados descritos na literatura conforme mostra a Figura 4 que representa o composto descrito por Little *et al.* (2010), onde é possível observar que estes compostos não possuem grupos N-H desprotonáveis.

Figura 4 - Representação estrutural do 1,4-Di [(E) -2- (p- tolil) -1-diazenil]piperazina

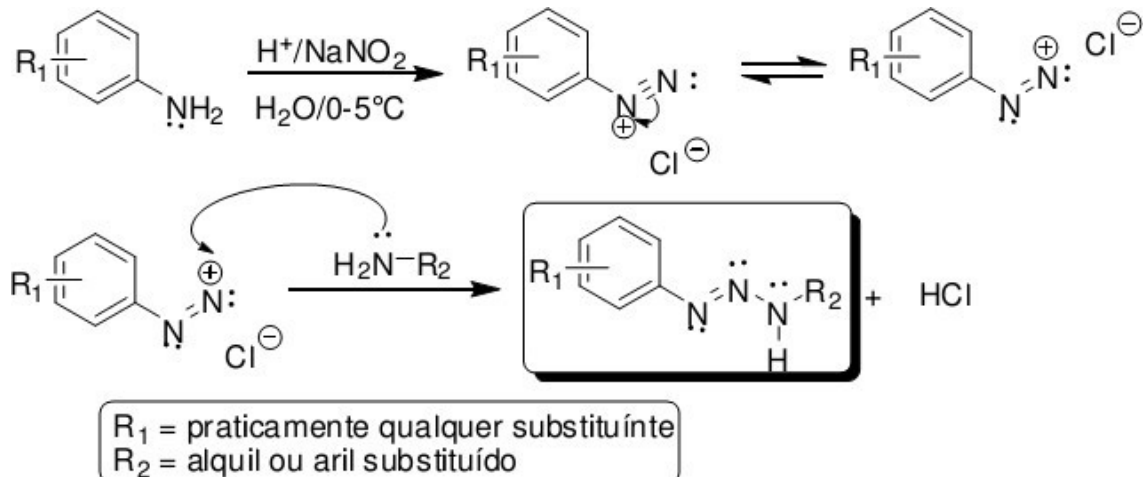


Fonte: Adaptada de Little *et al* (2010, p. 809).

Em relação as rotas de síntese, Santos (2022) relata três principais e diferentes métodos de se obter os trizenos e como fazer a sua caracterização, a primeira rota para obtenção é descrito para os compostos trizenos monocatenados (Figura 5), este modelo foi dividido em etapas:

A primeira etapa da rota sintética de compostos trizenos monocatenados, chamada de diazotação, envolve a conversão de uma amina primária ou secundária em um sal de diazônio através do nitrito de sódio que atua como agente de nitrosação. A reação exige sempre um controle do e pH (ácido), assim como o controle da temperatura, a qual deve estar entre 0-5°C para evitar a hidrólise do sal de diazônio levando a formação de fenol e dióxido de nitrogênio. Após esta etapa, ocorre o auto-acoplamento/acoplamento da amina ao sal de diazônio, onde ao ser idêntica a primeira forma trizenos simétricos e quando for diferente forma trizenos assimétricos[...]Após a reação o composto formado precipita e o meio é neutralizado para pH entre 6 e 7 para melhor precipitação do produto[...]

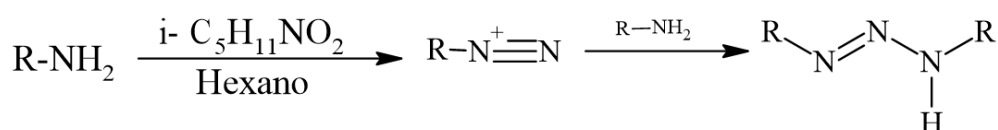
Figura 5 - Esquema da reação de formação dos compostos da classe trizenos monocatenados a partir de uma reação de diazotação com nitrito de sódio. Onde: R1 = R2 – Triazeno simétrico; R1 ≠ R2 – Triazeno assimétrico



Fonte: Broch (2013, p. 62)

Outro método que podemos encontrar para a obtenção dos triazenos é o apresentado por Santos (2022), na obtenção do composto simétrico que faz uso de nitritos alquílicos como agentes de nitroação. Já o terceiro método visava obtenção do “compostos triazenos a partir de uma reação de Grignard na qual a síntese ocorre entre azidas aromáticas e um reagente de Grignard (RMgX, onde X = Br, Cl) seguido de uma hidrólise.”

**Figura 6 - Esquema da reação de obtenção dos compostos da classe triazenos monocatenados. (a) Síntese com o nitrito de sódio e (b) Síntese com nitrito isoamílico**



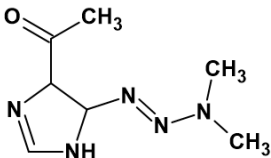
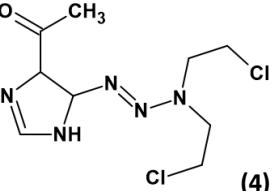
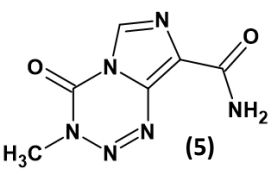
Fonte: Giglio (2011, p. 32)

E para caracterização de tais compostos pode-se utilizar de vários métodos, mas os mais comuns de serem utilizados são Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (espectroscopia IV), a Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN H<sup>1</sup>) e a Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (espectroscopia de UV-Vis).

Tendo em vista as diferentes formas de obtenção dos compostos e o diversificado interesse na sua finalidade, estes produtos vêm sendo bastante pesquisados e desenvolvidos, por sua grande versatilidade em diferentes áreas de aplicação, tais como: a química de coordenação, na indústria de corantes e na medicina no desenvolvimento de diferentes fármacos. Suas propriedades têm sido aferidas desde suas atividades biológicas antimicrobianas, como avaliado por Sampaio filho *et al.* (2017), onde analisou-se tais propriedades frente à 14 cepas bacterianas de organismos padrão *American Type Culture Collections* (ATCC) e isolados clínicos, onde neste trabalho através de diferentes testes pode-se ter uma comprovação de atividade biológica, tanto para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Tal como potencial antitumoral apresentado por Tizotti (2013), avaliado através de atividade antileucêmica *in vitro*, e se obteve um resultado promissor em que tais ensaios os complexos triazenidos exibiram um notável efeito antiproliferativo. Sua toxicidade também foi constatada por diferentes ensaios por Paraginski *et al.* (2014),

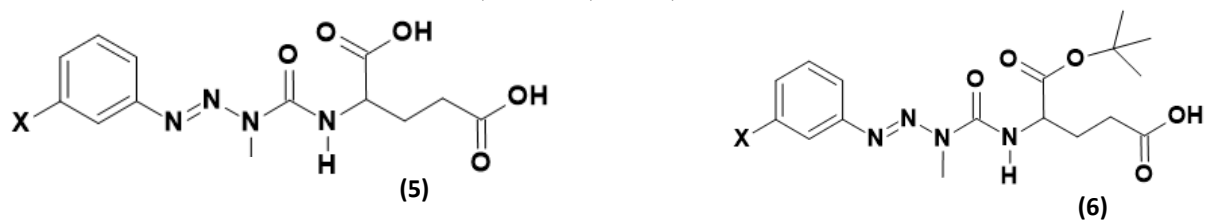
Paraginski (2007) e Gama *et al.* (2011). Entre outras propriedades desenvolvidas através de fármacos, como exposto por Carmo (2013) demonstrado na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Aplicabilidade de compostos triazenos em fármacos			
Estrutura molecular	Nomenclatura	Nome comercial	Propriedades
 <p>(3)</p>	5-(3,3-dimetil-1-triazenil)imidazol-4-carboxamida	Dacarbazina® (DTIC)	Antineoplásicos
 <p>(4)</p>	5-[3,3-bis(2-cloroetil-1-triazenil)]imidazol-4-carboxamida	Dacarbazina® (BTIC)	Antineoplásicos
 <p>(5)</p>	3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazol[5,1d][1,2,3,5]Tetrazina-8-carboxiamida	Temozolomida® (TEM)	Antineoplásicos

Fonte: Adaptada de Carmo (2013)

Terapias sistêmicas contra o câncer são um pouco limitadas principalmente devido a falta de seletividade dos fármacos administrados nos tratamentos, o que conduz a efeitos secundários prejudiciais em tecidos normais. Compostos triazenos podem ser capazes de atuar como pró-drogas (Figura 7) minimizando esses efeitos, quando forem enzimaticamente convertidos na droga ativa apenas no local do tumor, minimizando a citotoxicidade não específica (CAPUCHA, 2012). A droga ativa é gerada extracelularmente em uma concentração mais elevada e se difunde através da massa tumoral, matando não apenas uma célula, mas também células tumorais vizinhas. Assim, a seletividade se deve pela especificidade tumoral dos anticorpos.

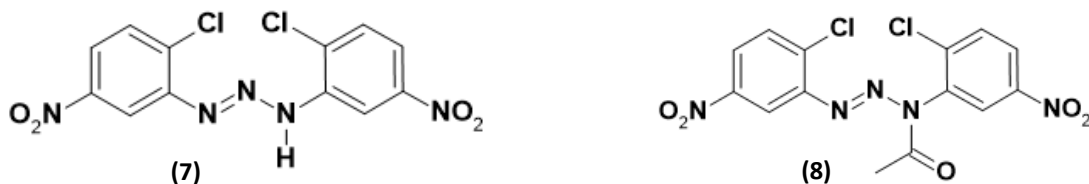
Figura 7 – Estruturas de compostos triazenos que atuam como pró-drogas, onde X = CN, Br, CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COEt, CONH<sub>2</sub>



Fonte: Capucha, (2012, p. 6904)

Cimbora-zovko *et al.* (2011) observaram para uma nova classe de 1,3-diariltriazenos substituídos pelo grupamento nitro, eficiente seletividade frente a células tumorais na laringe, as quais se apresentam resistentes até mesmo ao eficiente e conhecido agente antitumoral cisplatina. Os resultados deste estudo para o 3-acetil-1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (7) o composto 1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (8) (figura 7) apontam que estes não interagem a partir da ligação ao sulco menor do DNA, e sim a partir da formação de reativas espécies oxigenadas que interagem levando as células cancerígenas à apoptose.

Figura 8 – Estruturas de compostos triazenos 3-acetil-1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (6) o composto 1,3-bis(2-cloro-4-nitrofenil)triazeno (7)

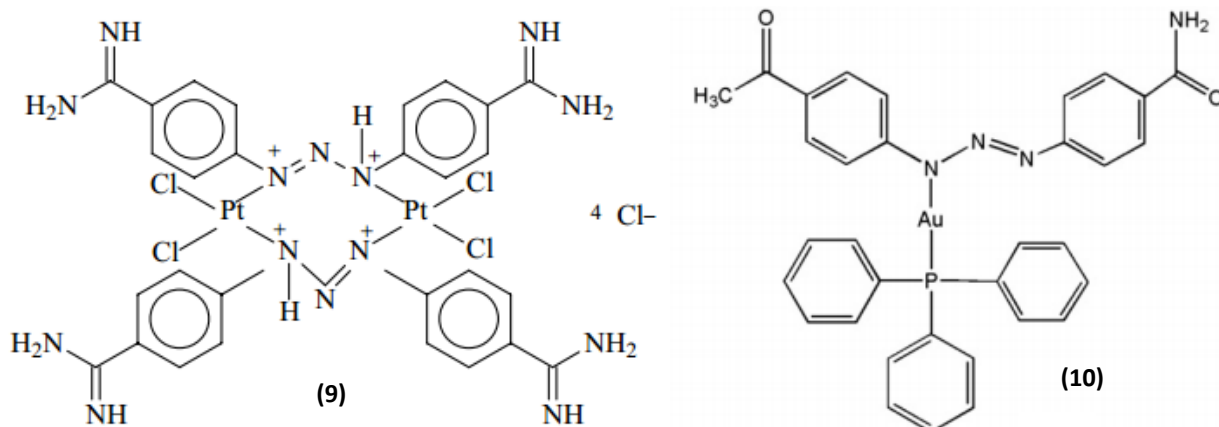


Fonte: Cimbora-Zovkp (2011, p. 2974)

Na busca por moléculas ainda mais eficientes, propõe-se a utilização de compostos triazenos que apresentem íons metálicos na sua constituição e que passam a ser explorados como agentes antineoplásicos sempre buscando uma atividade mais eficiente, aliada a menores efeitos citotóxicos. Complexos triazenidos de platina como o [Pt<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>4</sub> (9) (GONZÁLEZ, 1997) e de ouro como o [Au(C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)(PC<sub>18</sub>H<sub>15</sub>)] (10) (FREITAS, 2013) (figura 8) têm apresentado resultados significativos no que diz respeito a esta atividade, podendo interagir reversivelmente através de seus íons metálicos carregados positivamente através de uma atração eletrostática com a carga negativa do esqueleto do DNA, constituindo

uma maneira fácil de aproximação da molécula ao DNA, para posterior clivagem hidrolítica ao átomo de fósforo. Assim, os compostos metálicos, que catalisam a clivagem do DNA poderão ser úteis mimetizando e elucidando o papel de íons em metaloenzimas, assim como no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

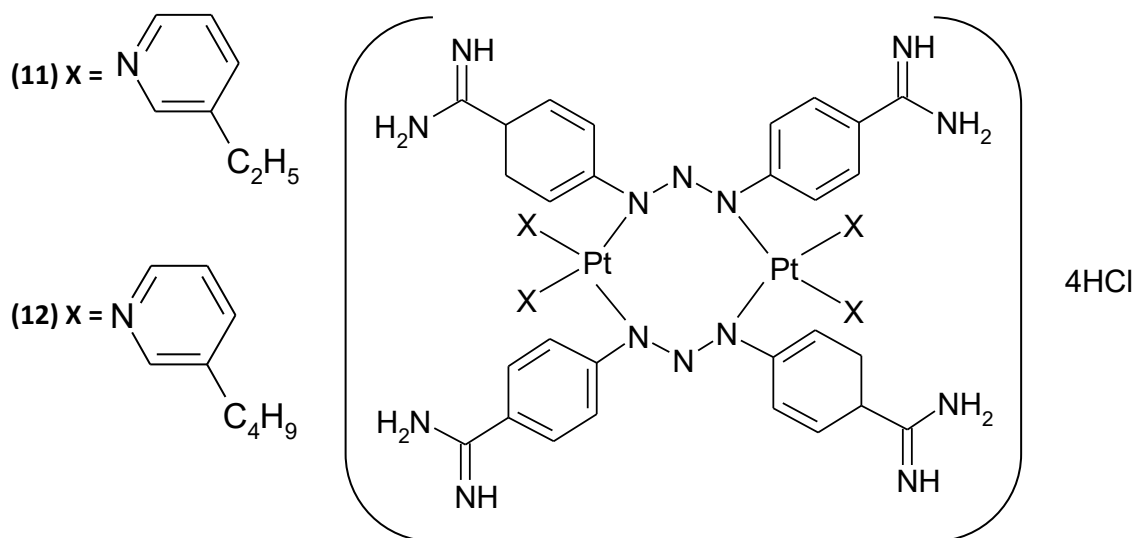
Figura 9 – Estruturas de complexos triazenidos  $[\text{Pt}_2\text{Cl}_4(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_7)_2]\text{Cl}_4$  e  $[\text{Au}(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2)(\text{PC}_{18}\text{H}_{15})]$



Fonte: (González, 1997, p. 284), (Freitas, 2013, p. 2222)

Ainda dentro deste contexto, Bielawski *et al.* (2013) investigaram a influência de dois novos complexos dinucleares de platina (II), compostos de estrutura:  $\text{Pt}_2(3\text{-etilpiridina})_4(\text{berenil})_2$  (11) e  $\text{Pt}_2(3\text{-butilpiridina})_4(\text{berenil})_2$  (12) (Figura 10), contra o crescimento e a viabilidade de células tumorais da mama, bem como o seu mecanismo de citotoxicidade. A partir da avaliação da citotoxicidade dos complexos feita pela inibição da  $[3\text{H}]$ -timidina e da incorporação no DNA das células tumorais, concluiu-se que tais complexos apresentam um potencial efeito antiproliferantes ainda maior do que a cisplatina. Os autores destacam ainda, que a indução à apoptose, pelos complexos, das células tumorais na mama foi confirmada por vários marcadores bioquímicos, tais como a fosfatidilserina, perda do potencial de membrana mitocondrial, pela atividade e degradação do DNA. Os complexos de platina estudados induzem a apoptose de células cancerígenas na mama via mecanismos dependentes da ativação das caspases e associadas a perturbações na membrana mitocondrial nos diferentes estágios dos tumores.

Figura 10 – Estruturas de complexos triazenidos  $Pt_2(3\text{-etilpiridina})_4(\text{berenil})_2$  e  $Pt_2(3\text{-butilpiridina})_4(\text{berenil})_2$



Fonte: Bielawski (2013, p. 255)

## 2.2. Estudos *in silico* no planejamento de novos fármacos

Na contemporaneidade, o desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos tem sido uma atividade desafiadora para os grupos de pesquisa. A área de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos necessita de grandes investimentos e de tempo. Todo o processo, desde a seleção até a venda do produto leva, em média 10 anos, partindo, necessariamente, de uma grande quantidade de moléculas possíveis, com estudos pré-clínicos e clínicos. Os estudos computacionais, também chamados de estudos *in silico*, podem contribuir fortemente no desenvolvimento de fármacos, acelerando as fases iniciais e reduzindo os custos com testes desnecessários (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; FERREIRA; OLIVA; ANDRICOPULO, 2011). Para que um fármaco possa ser comercializado, as etapas, farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (PEREIRA, 2007) precisam ser superadas para uma ação biológica efetiva, os estudos *in silico* (computacionais) vêm sendo de grande valia, auxiliando na redução de custos, tempo e investimentos em ensaios biológicos.

Entre os principais parâmetros utilizados nos estudos *in silico* para a previsão de um bom perfil ADMET (Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) de um fármaco é a “Regra dos 5 de *Lipinski*”, onde considera-se como fatores de grande importância para identificar moléculas promissoras a massa molecular inferior



a 500g/mol, o número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) inferior ou igual a 10, o número de doadores de ligação hidrogênio (DLH) menor ou igual a 5 e o cLogP (coeficiente de partição *n*-octanol/ água) inferior ou igual a 5. Moléculas que violam mais do que uma destas regras pode ter problemas de biodisponibilidade oral.

Uma questão que pode ser analisada pelos estudos *in silico* diz respeito à relação entre as características químicas e as propriedades biológicas dos compostos, considerando os chamados *drug-likeness*. Compostos deste tipo são moléculas que contêm grupos funcionais e/ou propriedades físicas semelhantes com a maioria dos fármacos conhecidos podendo ser considerados como compostos que podem ser biologicamente ativos ou podem apresentar potencial terapêutico (KADAM; ROY, 2007). Além do *drug-likeness*, o *drug-score* é outro parâmetro que passível de análise onde o valor global para cada composto como potencial candidato a fármaco, se valendo da combinação de parâmetros de *drug-likeness*, lipofilicidade, solubilidade e peso molecular.

Outra ferramenta bastante utilizada envolvendo a abordagem *in silico* (computacional) é o *docking* molecular, ou modelagem molecular, e está baseada em um processo natural celular, envolvendo ligantes (pequenas moléculas) em configurações apropriadas para interagir com um receptor para a formação de um complexo estável, sendo tal abordagem de grande interesse do ponto de vista medicinal (SHANKAR *et al.*, 2016), e é uma metodologia que vem se tornando popular na química medicinal por se mostrar mais acessível para apresentar o melhor modo de ligação entre um ligante e uma determinada macromolécula (receptor). Para isso, esse método gera diversas conformações, portanto, apresenta-se como uma ferramenta de grande importância para orientação de obtenção de novos fármacos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

O presente trabalho teve por objetivo realizar o estudo *in silico* de novos compostos da classe triazenos buscou-se analisar suas possíveis propriedades farmacocinéticas.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Obtenção das estruturas de cada composto avaliado, assim como o seu código *SMILES*;
- Obtenção das propriedades de bioatividade e moleculares dos compostos;
- Identificação das propriedades farmacocinéticas dos compostos, como suas respectivas toxicidades teórica;
- Identificação de receptores para os compostos avaliados.

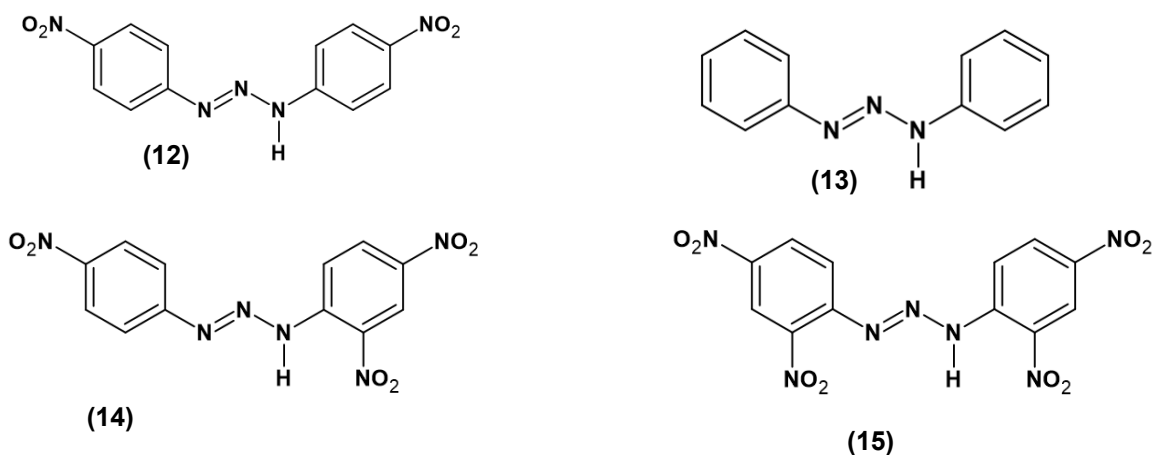
## 4 METODOLOGIA

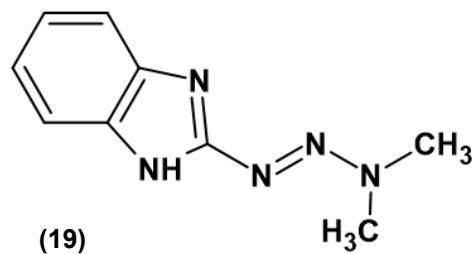
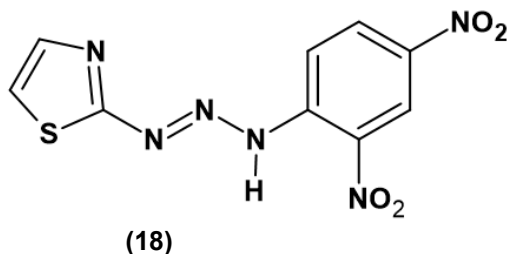
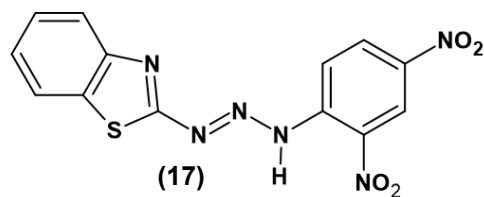
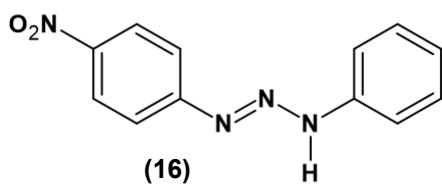
Para o estudo *in silico* adaptou a metodologia proposta por Dolabela *et al.* (2018) onde as ferramentas utilizadas foram:

- *ACD/ChemSketch* (versão 2020.2.1) utilizado para a obtenção da projeção estrutural tridimensional e o código *SMILES* dos compostos avaliados.
- *Molinspiration* utilizado para a identificação das propriedades moleculares dos compostos.
- *Osiris Property Explorer* empregado para a identificação da toxicidade teórica dos compostos.
- *ChemInfo* para a transformação do código *SMILES* para o formato “.mol”.
- *PreADMET* para a indicação das propriedades farmacocinéticas dos compostos.
- *PharmMapper* para a identificação de possíveis receptores farmacológicos para os triazenos estudados.

Ao todo foram analisados 8 compostos triazenos, a figura 11 apresenta os escolhidos 1,3-bis(3-nitrofenil)triazeno (12) (CRESPAN, 2009), 1,3-bis(fenil)triazeno (13) (GRIESS, (1859), 1-(4-nitrofenil)-3-(2,4-dinitrofenil)triazeno (14), 1,3-bis(2,4-dinitrofenil)triazeno (15), 3-(3-nitrofenil)-1-(fenil)triazeno (16) (SOUZA, 2018). E os compostos inéditos 2-[(1*E*)-3-(2,4-dinitrofenil)triaz-1-en-1-il]-1,3-thiazol (17), 2-[(1*E*)-3-(2,4-dinitrofenil)triaz-1-en-1-il]-1,3-benzotiazol (18) e 2-[(1*E*)-3,3-dimetiltriaz-1-en-1-il]-1*H*-benzimidazol (19). Todos tiveram os resultados comparados aos triazenos Dacarbazina® (SHEALY; KRAUTH; MONTGOMERY, 1962) e Temozolomida® (RACHID *et al.*, 2003) comercializados como fármacos.

Figura 11 – Estrutura molecular dos compostos triazenos 12-19





Fonte: Autoria própria (2022)

Após a obtenção das estruturas, as propriedades moleculares dos compostos foram calculadas com base em descritores moleculares fundamentados na regra dos cinco de *Lipinski*, utilizando o servidor *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit* (MOLINSPIRATION, 2022). A regra dos cinco estabelece alguns parâmetros estruturais relevantes para a predição do perfil de biodisponibilidade oral, que está associada à absorção e a permeabilidade de possíveis fármacos e depende de cinco parâmetros:

- (a) número de grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH) menor ou igual a 10;
- (b) número de grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH) menor ou igual a 5;
- (c) massa molecular (MM) menor ou igual a 500 g/mol;
- (d) coeficiente de partição octanol-água (miLog P) menor ou igual a 5;
- (e) área de superfície polar topológica (TSPA) menor ou igual a 140 Å<sup>2</sup>.

A toxicidade teórica foi avaliada utilizando o servidor *Osiris Property Explorer* ([www.organicchemistry.org/prog/peo/](http://www.organicchemistry.org/prog/peo/)), que está fundamentado no uso de base de dados contendo fragmentos distintos, gerados a partir da quebra das ligações simples das moléculas, que estão associados a uma classificação de similaridade a fármacos (*drug-Likeness*). A avaliação *in silico* da toxicidade de substâncias neste servidor inclui efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. O *Drug-Score* é um

parâmetro que combina os valores obtidos de *Drug-Likeness*, cLogP, logS, massa molar e riscos toxicológicos em um único valor, de modo a avaliar se a substância tem potencial para se tornar um fármaco ou não. O servidor indica através de um esquema de cores (vermelho = alto risco, amarelo = risco moderado e verde = sem risco) se a substância avaliada apresenta propriedades desejáveis ou indesejáveis para ser um bom candidato a fármaco. Valores de *Drug-Score* entre 0,1 e 1,0 e um valor positivo para *Drug-Likeness* indicam que a substância avaliada contém grupos frequentes em medicamentos comerciais.

Nos estudos farmacocinéticos realizados através da ferramenta *PreADMET*, seguindo o proposto por Dolabela e colaboradores (2018), avaliou-se a permeabilidade cutânea (alta permeabilidade: 0,1) e a absorção intestinal (*Human intestinal absorption = HIA*), considerando para a permeabilidade em células Caco2 e MDCK - Alta permeabilidade >70 nm/sec, média permeabilidade 4-70 nm/sec e baixa permeabilidade 90% e ligação moderada a fraca à albumina 2,0, atravessa de forma moderada a BHE 2,0-0,1 e atravessa de forma reduzida ou não atravessa. E para a absorção, 0-20% (baixa absorção), 20-70% (moderada absorção), >70% (elevada absorção).

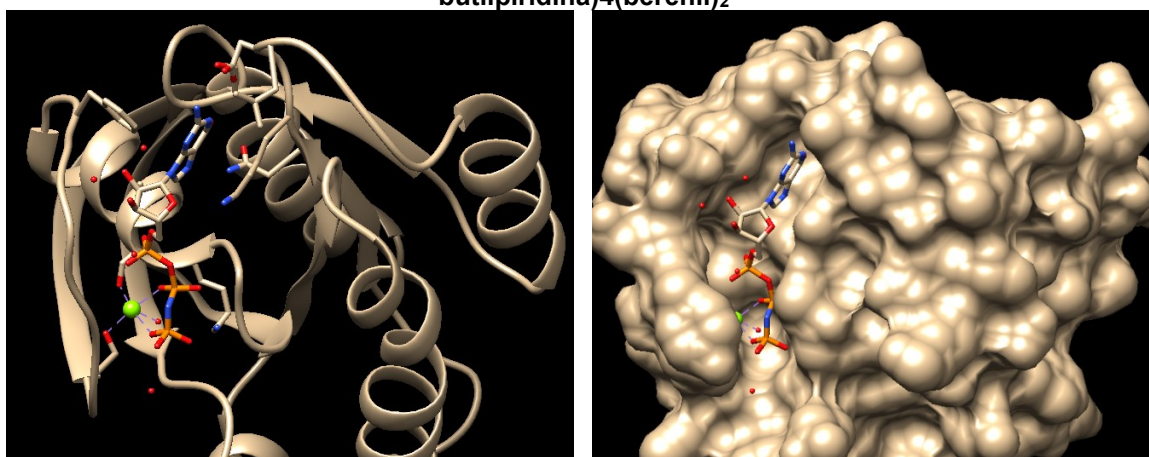
Para avaliação dos resultados de metabolismo utilizou-se também a ferramenta *PreADMET* analisando quando as substâncias sofrem metabolismo de fase 1, se inibem alguma CYP e quais CYP foram inibidas. Segundo Dolabela *et al.* (2018), substâncias que inibem 2 ou mais CYP, em especial CYP3A4 e CYP2C9, podem interferir no metabolismo de muitos fármacos contribuindo para um aumento da sua toxicidade, porém substâncias que inibem apenas uma CYP, é possível uma redução do número de fármacos que possuem interação farmacocinética com esta. Agora, substâncias não inibidoras e não indutoras de CYP são consideradas substâncias ideais, pois não interferem no metabolismo de outros fármacos.

A triagem virtual inversa, realizada por Souza *et al.* (2014) utilizando o servidor *PharmMapper* (59.78.96.61/pharmmapper/), revelou que a enzima *GTPase H-Ras* (Figura 12), uma das responsáveis pela tumorigênese e progressão tumoral, é um dos possíveis receptores farmacológicos para os triazenos estudados. Esta enzima apareceu nas primeiras posições do ranking para todos os triazenos avaliados, devido ao alto valor de *Fit Score*, parâmetro este que é utilizado para estimar a afinidade de uma dada posição (orientação) do ligante no sítio receptor da enzima, direcionando o estudo a essas enzimas. A busca por potenciais alvos enzimáticos foi realizada

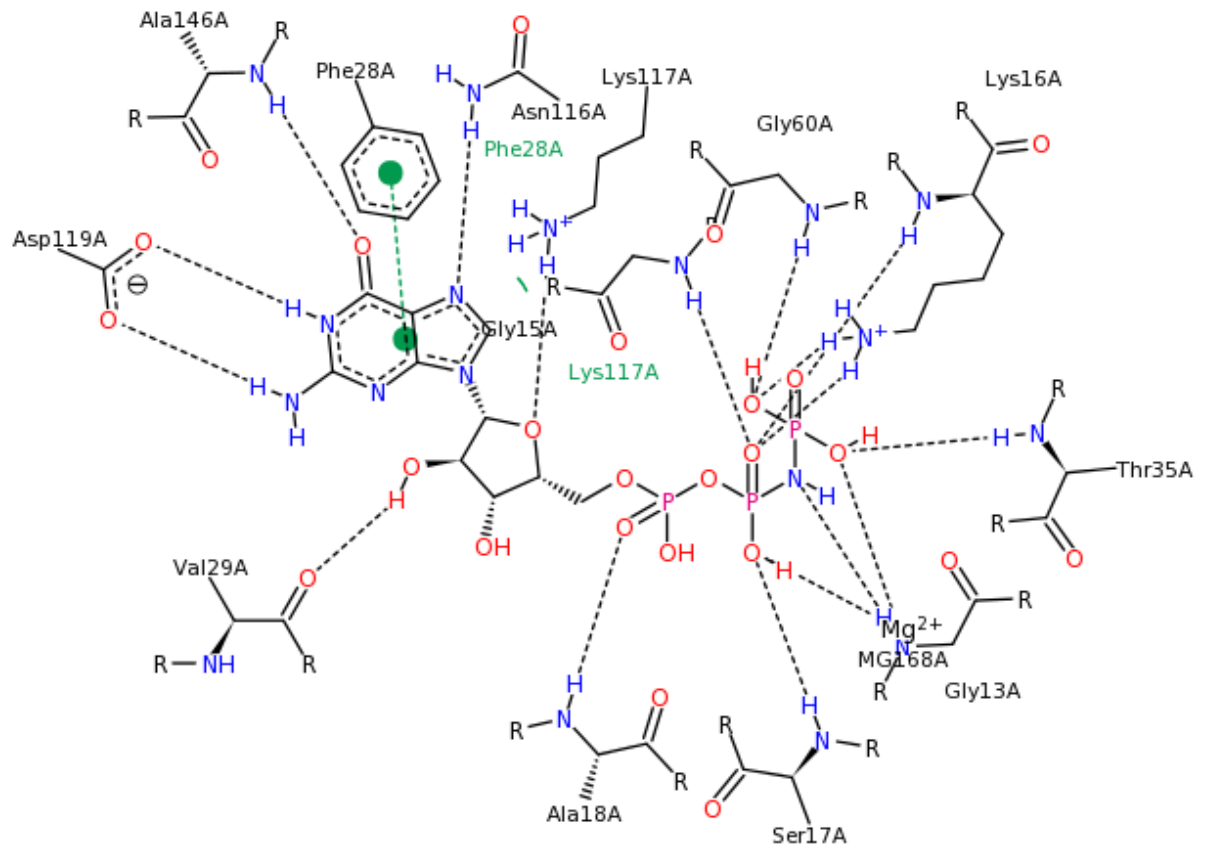
utilizando as moléculas com estrutura otimizada pelo *software Marvin Sketch 6.0.3*, a partir de uma abordagem reversa de mapeamento de farmacóforos, lembrando que este servidor é composto por mais de 7 mil receptores baseados em modelos que são extraídos de vários banco de dados. A busca foi limitada aos alvos enzimáticos humanos, que corresponde a 2214 enzimas, sendo tabelados os 300 alvos com maiores valores de *FitScore*, todos os parâmetros foram mantidos como padrão.

A partir da seleção da enzima já selecionada, realizou-se o *Docking Molecular* no servidor *Docking Server* ([www.dockingserver.com/](http://www.dockingserver.com/)), com o intuito de avaliar a inibição da enzima *GTPase H-Ras* (PBD 5P21, 1P2S e 421P) pelos triazenos, lembrando que cada composto foi estudado com as enzimas *GTPase H-Ras* (PBD 5P21, 1P2S e e 421P), utilizando como referência o ligante cristalográfico guanilato de fosfoamino-fosfonato (PAI, 1990) (Figura 13) e o fármaco Dacarbazina® (1).

**Figura 12 – Estruturas de complexos triazenidos  $Pt_2(3\text{-etilpiridina})_4(\text{berenil})_2$  e  $Pt_2(3\text{-butilpiridina})_4(\text{berenil})_2$**



Fonte: Adaptada Souza (2014, p. 6-7)

**Figura 13 - Interações do ligante cristalográfico com a enzima GTPase RHas**

Fonte: Protein Data Bank (2022)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos utilizando o servidor *Molinspiration*, descritos na Tabela 2, observa-se que somente os compostos 13 e 14 violam duas das regras de *Lipinski*, apresenta o número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) maior que 10 e TPSA maior que  $140 \text{ \AA}^2$ . Segundo estudos de Lipinsk *et al.* (2001), substâncias com os demais perfis apresentados (sem nenhuma violação), geralmente possuem boa biodisponibilidade oral.

**Tabela 2 - Propriedades moleculares calculadas pelo software Molinspiration**

Comp.	miLogP	TPSA	n.átomos	MM	n.ALH*	n.DLH**	n.Violações	n.rotb	Volume
3	-1.06	95.45	13	184.199	7	2	0	3	166.39
5	-1.90	108.19	14	194.151	8	1	0	1	152.12
12	3.48	128.40	21	287.231	9	1	0	5	233.63
13	3.31	220.05	27	377.226	15	1	2	7	280.30
14	3.42	174.23	24	332.228	12	1	2	6	256.96
15	3.55	82.58	18	242.233	6	1	0	4	210.29
16	3.61	36.76	15	197.235	3	1	0	3	186.96
17	2,51	141,29	20	294,25	10	1	0	5	220,18
18	4,02	141,29	24	344,31	10	1	0	5	264,17
19	2,51	56,65	14	189,22	5	1	0	2	173,87

**Fonte: Autoria própria (2022)**

Legenda: \* **n.ALH** (Aceptores de ligação de hidrogênio); \*\* **n.DLH** (número de doadores de ligação de hidrogênio). Massa molecular  $\leq 500$ ; Log P  $\leq 5$ ; HBA  $\leq 10$ ; HBD  $\leq 5$

Os efeitos tóxicos teóricos e os parâmetros *drug-likeness* e *drug-score* dos compostos estudados, calculados no servidor Osiris, são apresentados na Tabela 3, onde é possível observar que os compostos 17 e 18 apresentam toxicidade menor do que dos fármacos Dacarbazina<sup>®</sup> (3) e Temozolomida<sup>®</sup> (5), não indicando indícios de contribuir com a mutagenicidade, tumorigenicidade, irritação e nem problemas com a reprodução. Já os compostos 14, 15 e 19 apresentam toxicidade igual ao composto 1, sendo que o composto 19 também mostrou bons resultados de *Drug-score* e o único a exibir valores positivos de *Drug-likeness*.



**Tabela 3 Propriedades moleculares calculadas pelo software OSIRIS**

Composto	Toxicidade				<i>Drug-likeness</i>	<i>Drug-score</i>
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução		
3	vermelho	vermelho	verde	verde	-1.07	0.22
5	vermelho	vermelho	verde	vermelho	-1.8	0.12
12	vermelho	vermelho	verde	amarelo	-9.66	0.11
13	vermelho	vermelho	amarelo	amarelo	-7.21	0.07
14	vermelho	vermelho	verde	verde	-15.19	0.12
15	vermelho	vermelho	verde	verde	-25.84	0.13
16	vermelho	vermelho	amarelo	amarelo	-11.26	0.08
17	verde	verde	verde	verde	-13,94	0,39
18	verde	verde	verde	verde	-13,50	0,29
19	vermelho	vermelho	verde	verde	2,56	0,18

**Fonte: Autoria própria (2022)**

Em relação à absorção dos compostos, o programa *Preadmet* avaliou a permeabilidade em células epiteliais, células Caco2 e células MDCK. As células Caco2 são oriundas de adenocarcinoma de cólon humano (intestino grosso) e possuem a capacidade de diferenciar-se em enterócitos (DOLABELA, 2018). As células MDCK (*Madin-Darby canine kidney*), estão presentes no rim canino e diferenciam-se em células epiteliais colunares com membranas semipermeáveis quando cultivadas, devido a isso vem sendo utilizadas para avaliação da permeabilidade in vitro de novos compostos desde 1999 (IRVINE, 1999). Tanto as células Caco2 e MDCK são utilizadas para prever a absorção de compostos, devido a formarem junções entre as células.

A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos com a ferramenta *Preadmet*, onde é possível observar que todos os compostos, inclusive os fármacos já comercializados apresentaram baixa permeabilidade cutânea, para células Caco2, com exceção do composto 18, que teve baixa permeabilidade, os demais assemelham-se aos fármacos comercializados, apresentando média permeabilidade. Para as células MDCK os compostos 13 e 16 apresentaram média permeabilidade e os compostos 17 e 19 alta permeabilidade, dados estes melhores do que os observados para os fármacos Dacarbazina® (3) e Temozolomida® (5).

Tabela 4 - ADME previsto pelo site PreADMET

Compostos	Absorção			Permeabilidade Da pele	Inibição
	MDCK nm/sec	Caco <sub>2</sub> nm/sec	AIH %		CYP
3	0.612	17.008	64.877	-4.56287	CYP2D6
5	1.773	19.898	68.255	-4.30021	Nenhum
12	2.257	16.935	65.185	-2.58197	CYP2C9
13	28.356	26.726	95.362	-2.03893	Nenhum
14	0.097	13.092	4.329	-2.34852	CYP2C9
15	0.347	19.223	19.982	-2.46373	CYP2C9
16	23.249	18.132	93.417	-2.56493	Nenhum
17	82.557	4.297	28.802	-3.40352	CYP2C9
18	0.246	0.564	66.642	-2.986	CYP2C9
19	72.318	22.781	89.226	-3.795	Nenhum

Fonte: Autoria própria (2022)

Analisando ainda os dados contidos na Tabela 4 é possível observar no que diz respeito ao metabolismo, que os compostos 13, 16 e 19 apresentam-se como substâncias não inibidoras e não indutoras de CYP, o que indica a possível não interferência no metabolismo de outros fármacos.

Em relação ao *Docking Molecular* observou-se as energias de interação enzima-substrato (Tabela 5), onde a média das três energias totais mostra que os cinco maiores valores são os calculados para os compostos 13 e 19, correspondendo as energias de 118,3 e 126,4, respectivamente. Além disso, observou-se que todos os triazenos avaliados interagem com as enzimas *GTPase H-Ras* de forma semelhante ao ligante cristalográfico, estando ancorados na mesma região da enzima, dando grande destaque para as interações do tipo ligação de hidrogênio com os aminoácidos Ser17, Gly13 e Thy35. Os resultados obtidos por *Docking Molecular* vão de encontro com as pesquisas realizadas visando desenvolver inibidores de enzimas *GTPase H-Ras*, corroborando com os estudos de Shima *et al.* (2013).

**Tabela 5 - Energias (kcal.mol<sup>-1</sup>), calculadas no programa iGEMDOCK, envolvidas na interação enzima-triazeno**

Comp.	5P21	1P2S	421P
12	-90,1	-90,0	-91,8
13	-117,1	-121,4	-116,4
14	-94,1	-100,8	-102,4
15	-102,1	-108,5	-102,8
16	-113,6	-111,3	-104,5
17	-108,0	-111,8	-99,1
18	-95,3	-97,2	-108,2
19	-129,7	-120,2	-129,3

**Fonte: Autoria própria (2022)**

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os resultados obtidos, foi possível avaliar que em sua maioria os compostos analisados se adequam a regra dos cinco, onde conclui-se que estes possuem boa absorção e permeabilidade, o que está correlacionado com a biodisponibilidade oral.

Outra constatação a ser feita é que dentre os 8 compostos, 5 deles apresentam bons parâmetros relacionados aos efeitos tóxicos teóricos e os parâmetros *drug-likeness* e *drug-score*. Os compostos 14, 15 e 19 indicaram toxicidade de mesmo nível que o fármaco Dacarbazina<sup>®</sup>, e os compostos 17 e 18 exibem melhores resultados tanto em toxicidade, quanto em *Drug-likeness* e *Drug-score*, do que os fármacos já comercializados.

Observa-se também que, com exceção do composto 18 que obteve baixa permeabilidade, todos os outros compostos apresentaram semelhança aos fármacos Dacarbazina<sup>®</sup> e Temozolomida<sup>®</sup>, com média permeabilidade cutânea, para células Caco2, e para as células MDCK os compostos 13 e 16 apontaram média permeabilidade e os compostos 17 e 19 alta permeabilidade.

Já em relação aos metabolismos, 3 compostos (13, 16 e 19) indicaram ser substâncias não inibidoras e não indutoras de CYP, o que pode ser interpretado como uma possível não interferência no metabolismo de outros fármacos por parte destas moléculas.

Concluiu-se também, que as maiores energias de interação enzima-substrato foram calculadas para os compostos 13 e 19. E que todos os triazenos fazem interação com as enzimas *GTPase H-Ras* de forma semelhante ao ligante cristalográfico utilizado como padrão.

Portanto a realização dos estudos realizados neste trabalho, mostra que é importante a análise dos compostos triazenos, pois foi evidenciado que são uma classe interessante para produção de novos fármacos, onde tais características foram comprovadas a partir dos resultados apresentados.

## REFERÊNCIAS

ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT, INC. **ACD/Labs**. 2020.2.1. [s. l.], 22 mar. 2021. Disponível em: <https://www.acdlabs.com/products/chemsketch/>. Acesso em: 09 abr. 2022.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Identificação do medicamento Temodal® (temozolomida)**. Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda., 2013.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária); **Identificação do medicamento Fauldacar® (dacardazina)**. Libbs Farmacêutica Ltda., 2014.

BIELAWSKI, K. *et al.* Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes. **Environmental toxicology and pharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 254-264, mar. 2013. DOI: 10.1016/j.etap.2012.12.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668912002116?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BROCH, F. **Síntese, cristalografia e propriedades de ligantes trizenos mono e biscatenados e derivados complexos de Cu (II), Ni(II) e Pd(II)**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/4248/BROCH%2c%20FERNANDA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mar. 2022.

CAPUCHA, V. *et al.* Development of triazene prodrugs for ADEPT strategy: New insights into drug delivery system based on carboxypeptidase G2 activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 22, n. 22, p. 6903-6908, 15 nov. 2012. DOI 10.1016/j.bmcl.2012.09.029. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X12011754>. Acesso em: 20 mar. 2022.

CARMO, E. **Síntese e Avaliação de Propriedades de Trizenos**. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Química) - Universidade Federal do ABC, Santo André, 2013.

CHEMINFO. **Openbabel**. [s. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html>. Acesso em: 22 mar. 2022.

CIMBORA-ZOVKP, T. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 4-nitro-substituted 1,3-diaryltriazenes as a novel class of potent antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 46, n. 7, p. 2971-2983, jul. 2011. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.04.024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523411003096?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2022.

CRESPAN, E.R. **Síntese, propriedades e avaliação da autoassociação molecular de 1,3-diariltriazenos e complexos triazenidos de Cu(I), Cu(II), Ni(II) e Pd(II)**. 2009. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009. Disponível em:

<http://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/4182/CRESPAN%2C%20ESTELA%20DOS%20REIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 mar. 2022.

DOLABELA, M.F. *et al.* Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 227-242, 29 out. 2018. DOI: 10.17648/2446-4775.2018.602. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/602/pdf>. Acesso em 20 abr. 2022.

FERREIRA, R.S.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos. **Química Nova**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1770-1778, 26 jul. 2011. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/http://static.sites.s bq.org.br/quimicano.va.s bq.org.br/pdf/Vol34No10\\_1770\\_09-RV11050\\_cor.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/http://static.sites.s bq.org.br/quimicano.va.s bq.org.br/pdf/Vol34No10_1770_09-RV11050_cor.pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.

FREITAS, A.G.O. *et al.* Film/contact loading method improves the encapsulated amount of triazene anticancer compounds in polymeric micelles. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 2221-2228, 1 maio 2013. DOI 10.1016/j.msec.2013.01.042. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493113000556>. Acesso em: 20 mar. 2022.

GAMA, S. *et al.* Copper(II) complexes with tridentate pyrazole-based ligands: synthesis, characterization, DNA cleavage activity and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 637-644, mai. 2011. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.01.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013411000249?via%3Dihub>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GIGLIO, V.F. **Síntese e caracterização de triazenos e complexos de Hg(II) incluindo arranjos supramoleculares**. 2011. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/4210/GIGLIO%2c%20VINICIUS%20FELTRIN.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 mar. 2022.

GONZÁLEZ, V.M.; PÉREZ, J.M.; ALONSO, C. The berenil ligand directs the DNA binding of the cytotoxic drug Pt-berenil. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 68, n. 4, p. 283-287, dez. 1997. DOI: 10.1016/s0162-0134(97)00111-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013497001116>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GRIESS, J.P. On new nitrogenous derivatives of the phenyl- and benzoyl-series. **Proc. R. Soc.**, London, v. 9, p. 594–597, 1 jan. 1859.

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D. e OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, [s. l.], v. 24, n. 70, p. 81-98. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GUIDO, R.V.C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 37 - 46, 2008. DOI: 10.2174/092986708783330683. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/11130>. Acesso em: 22 mar. 2022.

HÖRNER, M. *et al.* Triazenos e atividade antibacteriana. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 441-449, 4 nov. 2008. DOI: 10.1590/S1516-93322008000300014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000300014>. Acesso em: 22 mar. 2022.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). **Como surge o câncer?**. Ministério da Saúde. [s. l.]. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 20 mar. 2022.

IRVINE, J.D. *et al.* MDCK (Madin-Darby canine kidney) cells: A tool for membrane permeability screening. **J Pharm Sci**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 28-33, jan. 1999. DOI: 10.1021/js9803205. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)50742-9/pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)50742-9/pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.

KADAM, R.U. E ROY, N. Recent trends in drug-likeness prediction: A comprehensive review of In silico methods. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 609-615, 2007. DOI: 10.4103/0250-474X.38464. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/26494333\\_Recent\\_trends\\_in\\_drug-likeness\\_prediction\\_A\\_comprehensive\\_review\\_of\\_In\\_silico\\_methods](https://www.researchgate.net/publication/26494333_Recent_trends_in_drug-likeness_prediction_A_comprehensive_review_of_In_silico_methods). Acesso em: 30 abr. 2022.

LIPINSKI, C.A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 1 mar. 2001. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0). Acesso em: 25 abr. 2022.

LITTLE, V.R., BERTOLASI, V. & VAUGHAN, K. An X-ray Crystallographic Study of 1,4-Di[(E)-2-(p-tolyl)-1-diazenyl]piperazine. **J Chem Crystallogr**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 807–811, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10870-010-9740-8>. Acesso em: 28 abr. 2022.

MOLINSPIRATION. **Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score**. [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. Acesso em: 30 abr. 2022.

NUNES, Melise Silveira *et al.* Atividade antibacteriana de um composto triazenido com ouro frente a cepas bacterianas e isolados clínicos. **Revista Cubana de Farmacia**, [s. l.], v. 48, n. 4, p.573-581, 2014. Disponível em:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000400006). Acesso em: 30 abr. 2022.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **Ten threats to global health in 2019**. OMS. [s.l.] [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em: 20 mar. 2022.

PAI, E.F. *et al.* Refined crystal structure of the triphosphate conformation of H-ras p21 at 1.35 Å resolution: implications for the mechanism of GTP hydrolysis. **The EMBO Journal**, [s. l.], v. 9, p. 2351-2359, ago. 1990.

PARAGINSKI, G.L. *et al.* Atividade antibacteriana in vitro e toxicidade frente à *Artemia salina* Leach. de alguns compostos triazenos. **Química Nova**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 1138-1144, 26 ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140180>. Acesso em: 10 mar. 2022.

PARAGINSKI, G.L. **Triazenos**: clivagem do DNA, atividade antibacteriana e toxicidade frente à *Artemia Salina* Leach. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

PEREIRA, D.G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 171-177, 23 fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>. Acesso em: 11 mar. 2022.

PREADMET. **ADME/Tox**. [s. l.], 2021. Disponível em: <https://preadmet.qsarhub.com/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

RACHID, Z. *et al.* Synthesis of pyrimidinopyridine–triazene conjugates targeted to abl tyrosine kinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 13, n. 19, p. 3297-3300, 16 out. 2003. DOI: 10.1016/s0960-894x(03)00553-5. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00553-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00553-5). Acesso em: 10 abr. 2022.

SAMPAIO FILHO, J. C. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana do 1,3-bis(2-metoxi-4-nitrofenil) triazeno. **Revista Ceuma Perspectivas**: Edição Especial: I Fórum de Meio Ambiente do Maranhão da Universidade Ceuma, v. 30, n. 01, p.30-42, 2017. Disponível em: <http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RCCP/article/view/203>. Acesso em: 10 mar. 2022.

SANTOS, A.A. **Estudo do potencial antibacteriano de compostos da classe triazeno**: uma revisão dos últimos 20 anos. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Licenciado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2022.

SHANKAR, M. *et al.* A over view on molecular docking. **American Journal of Biological and Pharmaceutical Research**, [s. l.], v.3, n.2, p.83-89, 2016. Disponível em: [https://www.mcmed.us/downloads/1468314140\(ajbpr\)\\_REVIEW.pdf](https://www.mcmed.us/downloads/1468314140(ajbpr)_REVIEW.pdf). Acesso em: 15 abr. 2022.



SHEALY, Y. F.; KRAUTH, C. A.; MONTGOMERY, J. A.; Imidazoles. I. Coupling Reactions of 5-Diazoimidazole-4-carboxamide. **J. Org. Chem.**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 2150-2154, 1962. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jo01053a060>. Acesso em: 10 abr. 2022.

SHIMA, F. *et al.* In silico discovery of small-molecule Ras inhibitors that display antitumor activity by blocking the Ras-effector interaction. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, [s. l.] v.110, n.20, p.8182-8187, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1217730110>. Acesso em: 18 abr. 2022.

SOUZA, J.P.A. *et al.* Docking Molecular de Triazenos com Potencialidade de Inibição de Enzimas GTPase H-Ras. *In: MECA – Mostra de Educação, Ciência e Arte*, 7, Apucarana, 2014.

TIZOTTI, M.K. 2013. **Triazenos e complexos triazenidos de ouro(I) e cobre(II):** atividade antileucêmica e antibacteriana in vitro. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013.

TYZACK, J. D.; KIRCHMAIR, J. Computational methods and tools to predict cytochrome P450 metabolism for drug discovery. **Chemical biology & drug design**, [s. l.], v. 93, n. 4, p. 377-386, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cbdd.13445>. Acesso em: 19 abr. 2022.