



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(21) BR 102021015637-6 A2

(22) Data do Depósito: 09/08/2021

(43) Data da Publicação Nacional:  
14/02/2023

**(54) Título:** SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO-BENZOHETEROCICLO-TRIAZÓLICOS E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE TIROSINASE

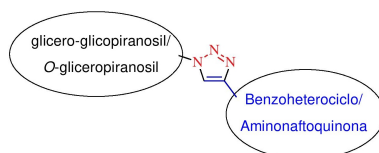
**(51) Int. Cl.:** C07C 25/22; C07D 235/24; C07D 309/06; C07D 309/22; A61P 17/00; (...).

**(52) CPC:** C07C 25/22; C07D 235/24; C07D 309/06; C07D 309/22; A61P 17/00; (...).

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

**(72) Inventor(es):** RONALDO NASCIMENTO DE OLIVEIRA; ALANA MARA CALOU DE ARAUJO; JORGE LUIZ NEVES.

**(57) Resumo:** SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO-BENZOHETEROCICLO-TRIAZÓLICOS E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE TIROSINASE. A presente patente de invenção situa-se no campo da química medicinal e saúde humana; trata da preparação de moléculas O- ou N-glicopiranosídeos, espaçadas ou não, por uma porção 2-hidroxiglicerol, e conjugados com o núcleo 1H-1,2,3-triazol, benzoheterociclos (benzimidazol, benzoxazol, 2-mercaptobenzimidazol) e 2-propargilamino-1,4-naftoquinonas além de seu uso como inibidor da enzima tirosinase, que é uma enzima importante devido suas implicações em enfermidades como hiperpigmentação na pele, câncer de pele (melanoma), doença de Parkinson, infecções causadas por bactérias e fungos, entre outras.



**Figura 1**

“SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO-  
BENZOHETEROCICLO-TRIAZÓLICOS E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE  
TIROSINASE”

**RELATÓRIO DESCRITIVO**

**Campo da invenção**

[001] A presente invenção refere-se a síntese de moléculas envolvendo as estruturas O-glicopiranosídicas, contendo os anéis triazol, benzoheterociclos e aminonaftoquinonas, e ensaio de inibição enzimática. A presente invenção situa-se no campo da química orgânica e medicinal, e trata da preparação de novos O- e N-glicosídeos contendo o heterociclo 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído e seu uso como inibidor da enzima tirosinase.

**Fundamentos da Invenção**

[002] Enzimas são macromoléculas biológicas que catalisam reações vitais para organismos vivos. A tirosinase é uma enzima encontrada em células de melanócitos, que são células responsáveis pela produção do pigmento melanina, num processo denominado de melanogênese. As tirosinases são metaloenzimas da classe oxirredutase que inicialmente transformam a L-tirosina (4-hidroxifenilalanina) em L-DOPA (3, 4-di-hidroxifenilalanina), e subsequentemente na quinona correspondente, a DOPAquinona.

[003] Disfunções ocasionadas na melanogênese podem acarretar aumento da ativação enzimática e dessa forma promover a hiperpigmentação da pele, denominada de melasma. (PASSERON, T et al. Pigment Cell & Melanoma Research, v 31, n. 4, p. 461–465, 2017).

[004] Uma elevada expressão da atividade enzimática da tirosinase foi observada em melanoma, neoplasia de origem melanocítica mutante, classificado como a forma mais agressiva de câncer de pele, com taxas de sobrevida relativamente pequenas e alta letalidade. (YAN, J. et al. *Cancer Gene Therapy*, v. 21, p. 507-517, 2014).

[005] O melanoma retém a melanina sintetizada em vez de excretá-la, e a presença de pigmentos concentrados de melanina oferece as células do melanoma proteção endógena, comprometendo assim o tratamento de imunoterapias, terapia fotodinâmica e neutralização dos efeitos de quimioterápicos (BUIRAGO, E. et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 3033-3047, 2016).

[006] A síntese do pigmento melanina mediada pela tirosinase, enzima também presente a nível cerebral na substância nigra, mostra potencial envolvimento com a patogênese da doença de Parkinson pelo acúmulo intracelular de neuromelanina ocorrida com o avanço da idade em humanos, visto que os neurônios aparentemente carecem de mecanismos para degradar ou eliminar esse pigmento. Em contribuição, evidências crescentes indicam que a neuromelanina interferir na função celular normal e desencadear disfunção/degeneração neuronal ao atingir um limiar patogênico de acúmulo (CARBALLO-CARBAJAL, I. et al. *Nature Communications*, v. 10, p. 973, 2019).

[007] O uso de terapias dopaminérgicas estabelecidas para doença de Parkinson resulta em efeitos adversos significativos e, portanto, há uma necessidade de desenvolver tratamentos que sejam capazes de retardar a progressão da doença (STOKER, T. B. et al. *Front Neuroscience*, v. 12, p. 693, 2018).

[008] Inibidores naturais e sintéticos da tirosinase foram avaliados e relatados como possuindo também atividade antibacteriana intrínseca (YUAN, Y. et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 185, 111892, 2019), uma vez que o pigmento melanina é produzido em muitas espécies de organismos vivos como fungos e bactérias (NARSING, R. et al., *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 1113, 2017).

[009] A melanização de certos fungos está associada a redução de suscetibilidade a determinadas drogas, assim, inibir a melanização pode reduzir a virulência. Portanto, o desenvolvimento de medicamentos que interferem na polimerização da melanina

pode ser também útil para o tratamento de fungos melanócitos e outros patógenos que produzem melanina (NOSANCHUK. J. et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 50, n. 11, p. 3519–3528, 2006), contribuindo para a descoberta de novos antimicrobianos, tendo em vista a crescente resistência das bactérias à antibióticos convencionais.

[010] O heterociclo 1*H*-1,2,3,-triazol é uma classe de compostos bastante estudada por diversas metodologias sintéticas (ROSTOVTSEV, V. V. et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, v. 41, p. 2596-2599, 2002; SANTOS, C. S. et al. *Arkivoc*, part i, p. 219-271, 2020), além de possuir estrutura que permite uma maior diversidade molecular, tendo assim grande impacto na descoberta de novas substâncias bioativas (AGALAVE, S.G et al. *Chem Asian J*, v. 6, p. 2696-2718, 2011; DHEER et al. *Bioorg Chem*, v. 71, p. 30-54, 2017). Os triazóis, em especial o 1,2,3-triazol, exibem uma ampla gama de atividades biológicas, tais como: anticâncer (DA CRUZ, E. H. G. et al, *Bioorganic Med. Chem.*, v. 22, n. 5, p. 1608–1619, 2014), antimalarial (Gogoi, K. et al, *Asian Pac. J. Trop. Med.*, v. 12, n. 5, p. 195–203, 2019), anti-HIV (VASILYEVA, S. V. et al, *Bioorganic Med. Chem.*, v. 25, n. 5, p. 1696–1702, 2017), anti-inflamatória (Tariq, S. et al, *Bioorg. Chem.*, v. 76, p. 343–358, 2018), antifúngica (SADEGHPOUR, H. et al, *Molecules*, v. 22, n. 7, p. 1–11, 2017), e inibição da enzima tirosinase (ASHOORIHA, M. et al, *Bioorg. Chem.*, v. 82, p. 414–422, 2019).

[011] Formas tautoméricas de novos derivados de triazóis foram preparadas na patente FR2883875 (A1) e utilizadas como inibidores de tirosinase, como também testados em células B16F1, o 5-(2-metilpropenil) -4H-[1,2,4] triazol-3-tiol apresentou  $Cl_{50}$  de 3,5 mM.

[012] Compostos 5-substituído-3-[5-hidroxil-4-pirona-2-il-metiltio]-4-hidroxibenzilmetilamino-1,2,4-triazol apresentaram atividade inibidora da tirosinase na patente CN105669659 (A), que podem ser usados para preparar cosméticos ou medicamentos com inibição da melanogênese para tratamento de clareamento da pele.

[013] A patente CN105254578A apresenta derivados de 4-amino-3-hidrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol-benzaldeído apresentam propriedades quelantes de metal,

com estrutura semelhante a um substrato de tirosinase, e mostram bom desempenho de inibição enzimática e boa resistência à oxidação.

[014] A patente CN103172578A apresenta um composto de 2-1,2,3-triazol fenilaminas substituído na extremidade do anel como um bom inibidor da tirosinase e pode também inibir o crescimento das células de carcinoma pulmonar A549, H358, PC9 e HT-29.

[015] No Brasil, relacionado a 1,2,3-triazol, a patente BR102016013990-2A2 apresenta sais de 1,2,3-triazol preparados e utilizados como antiparasitário contra a leishmaniose.

[016] a patente BR1020190163660 apresenta híbridos moleculares de piranosídeo, ftalimidas e triazol sintetizados e utilizados como antivirais.

[017] Os glicopiranosídeos em geral são preparados por reação de glicosilação. Os glicero-glicopiranosídeos são preparados a partir de carboidratos e derivados do glicerol. Carboidratos conjugados a triazóis, em geral, são descritos com potenciais biológicos relevantes, possuindo maior eficácia terapêutica, considerando que são moléculas mais hidrofílicas (SOMESH, S. et al, Org. Chem. An Indian J., v. 12, n. 4, p. 1–22, 2016). Por exemplo, atividade anti-inflamatória (DE MELO, A. et al, Heterocycl Comm, v. 23, p. 205-212, 2017) e antituberculose (SHAH, P. et al, Bioorg Chem, v. 59, p. 91-96, 2015).

[018] Derivados de dibenzofurano-glicosídeo foram preparados nas patentes CN101139377 (A) 2008-03-12 e CN101139377 (B) 2010-08-25 e utilizados como inibidores da tirosinase, podendo ser aplicada como cosméticos, e produtos farmacêuticos de uso tópico.

[019] 1,2,3-tiazóis combinado à carboidratos e cisteínas foram preparados como adjuvantes de vacina em formulações terapêuticas e profiláticas contra infecções bacterianas, virais, por protozoários e câncer nas patentes US2016200758 (A1) 2016-07-14 US9969763 (B2).

[020] Derivados de glicosídeo ligados com grupo 4-isocianofenil e grupo 4- (2-isocianoetil) fenil apresentam atividade inibidora da tirosinase derivada de cogumelo,

como também atividade de suprimir significativamente a pigmentação da melanina em um sistema de avaliação usando células de melanoma B-16. Fornece um agente de branqueamento e um inibidor da produção de melanina eficaz para prevenir e tratar distúrbios de pigmento assim como hematomas. Os derivados foram preparados na patente WO2004100962 (A1).

[021] Neste contexto, a presente invenção apresenta alternativas viáveis para estudos e tratamentos de hiperpigmentação da pele, câncer de pele melanoma, doença de Parkinson, infecções causadas por bactérias e fungos, uma vez que as doenças citadas estão relacionadas com a enzima tirosinase.

### **Breve descrição dos desenhos**

[022] Legenda da Figura 1: Estrutura Geral (EG) dos glicoconjugados.

[023] Legenda da Figura 2: Preparação das azidas glicopiranosídicas.

[024] Legenda da Figura 3: Preparação dos alcinos de benzoheterociclos.

[025] Legenda da Figura 4: Preparação dos alcinos de aminonaftoquinonas.

[026] Legenda da Figura 5: Preparação dos conjugados de glicopiranosídeo, triazol, benzoheterociclos e aminonaftoquinonas.

[027] Legenda da Figura 6: inibição da enzima tirosinase dos compostos conjugados funcionalizados com glicero-glicopiranosil, triazol aminonaftoquinonas

[028] Legenda da Figura 7: inibição da enzima tirosinase dos compostos conjugados funcionalizados com O-glicopiranosil, triazol aminonaftoquinonas

[029] Legenda da Tabela 1. Atividade de inibição da tirosinase dos compostos 1, 2, 3a-f e 4a-f.

### **Descrição da invenção**

[030] Na presente invenção a Estrutura Geral (EG) dos glicoconjugados está representada na Figura 1.

[031] Para o processo de azidação de glicopiranosídeos, o processo A, um protocolo de Ferrier, adaptado da literatura (DA COSTA, P. L. F. et al. *Carbohydr. Res.*, v. 436, p. 1–10, 2016), para larga escala de multigramado composto 1: 5 g (18,1 mmol) do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal solubilizados em 25 mL de diclorometano. Esta mistura foi refrigerada a uma temperatura entre 0-5 °C. Em seguida, foi adicionado 1 g [20% p/p de tri-O-acetil-D-glucal] de um catalisador composto por argila montmorilonite K-10 dopada com 5%(p/p) de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Por fim, adiciona-se 3,25 g de carbonato de glicerol (27,5 mmol, 1,5 eq) em 8,5 mL de diclorometano. Em seguida, aos 500 mg dos cristais obtidos (1,5 mmol) foi adicionado mistura binária 5 mL de DMF:DMSO = 1:1, a temperatura entre 100-110 °C sob agitação, ao abrigo da luz e atmosfera de argônio, durante 3 ou 4 horas. O processo de síntese é mostrado na figura 2

[032] Processo de purificação: as misturas reacionais descritas em [019] foram extraídas três vezes com 30 mL de uma mistura de acetato de etila (15 mL) e água (15 mL). Após evaporação da fase orgânica o material final foi purificado por coluna de cromatográfica usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila (1:1). Os rendimentos do processo variaram entre 70 e 75%. Compostos foi caracterizado por Espectroscopia Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

[033] Ainda da Figura 2, o processo B representa a preparação de azido-glicopiranosil. As moléculas foram sintetizadas empregando metodologia descrita na literatura e adaptadas da literatura (DA SILVA, M. T. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 23, n. 10, p. 1839–1843, 2012), por sucessivas reações de acetilação, bromação e azidação respectivamente sob ultrassom à temperatura ambiente. Para escala de multigramas do composto 2 (Ver Figura 2): 5 g de D-glicose (27,8 mmol), 30 mL de anidrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) e iodo 0,25 g (1,0 mmol) em ultrassom por 20 minutos. Segue, 5 g do composto 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopiranosose (12,82 mmol), 30 mL de DCM mantida em banho de gelo, solução de 24 mL de HBr 48% com 13 mL de AcOH 13 mL a mistura reacional, ultrassom 40 minutos à temperatura de 25-30 °C. Segue, 5 g do brometo

de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-  $\alpha$ -D- glicopiranosila (12,16 mmol), 30 mL de acetona, uma solução previamente preparada de 1g de azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) (15,4 mmol) em 15 mL de água destilada, sob ultrassom 50 minutos à temperatura ambiente. Foram obtidos cristais brancos da azida de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-  $\beta$ -D- glicopiranosil.

[034] Processo de purificação: as misturas reacionais descritas em [022] foram extraídas três vezes com 30 mL de uma mistura de diclorometano (15 mL) e água (15 mL). Após evaporação da fase orgânica o material final foi cristalizado usando uma mistura de 7 mL de diclorometano e 3 mL de hexano. Os rendimentos do processo variaram entre 60 e 75%. Compostos foram caracterizados por Espectroscopia Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

[035] Os compostos **1** e **2**, foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . As caracterizações químicas dos compostos são descritas a seguir.

[036] Composto **1**: Óleo viscoso transparente. Rendimento 75%.  $R_f = 0,55$  (hexano:AcOET, 1:1),  $[\alpha]_D^{25} = + 69$  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.92 (d, 1H, H-3,  $J = 9.9$  Hz),  $\delta$  5.84 (ddd, 1H, H-2,  $J = 2.4, 4.2, 9.9$  Hz),  $\delta$  5.28 (dq, 1H, H-4,  $J = 1.77, 3.0, 9.3$  Hz),  $\delta$  5,05 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,20 (dd, 2H, H-6,  $J = 1.2, 3.3$  Hz),  $\delta$  4,09 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,97 (m, 1H, H-8),  $\delta$  3,82 (dd, 1H, H-9a,  $J = 3.3, 10.5$  Hz),  $\delta$  3,63 (dd, 1H, H-9'b,  $J = 6.6, 10.8$  Hz),  $\delta$  3.39 (dd, 2H, H-7,  $J = 1.8$  e  $5.1$  Hz),  $\delta$  2.91 (d, 1H, OH,  $J = 22$  Hz ),  $\delta$  2.12, 2.09 ( 2s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

[037] Composto **1**: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.735, 170.183 (OAc), 129.523 (C3), 127.116 (C2), 95.115 (C1), 70.793 (C2'), 69.643 (C5), 67.360, 65.153, 63.038, 53.352, 20.906, 20.62 ( $\text{CH}_3$ ).

[038] Composto **2**: Cristal branco. Rendimento 60%.  $R_f = 0,5$  (hexano:AcOET- 6:4). Ponto de fusão = 113-115°C.  $[\alpha]_D^{25} = - 25,01$  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,22 (t, 1H, H-3,  $J = 9,3$  Hz),  $\delta$  5,10 (t, 1H, H-4,  $J = 9,3$  Hz),  $\delta$  4,95 (t, 1H, H-2,  $J = 8,7$  Hz),  $\delta$  4,64 (d, 1H, H-1,  $J = 8,7$  Hz),  $\delta$  4,27 (dd, 1H, H-6,  $J = 4,5$  e  $12,3$  Hz),  $\delta$  4,17 (dd, 1H, H-6',  $J = 3,0$  e  $12,9$  Hz),  $\delta$  3,79 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,10; 2,07; 2,03 e 2,0 (4s, 12H, 4  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

[039] Composto 2: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.558, 170.072, 169.260, 169.161, 87.890, 74.016, 72.590, 70.631, 67.884, 61.645, 20.660, 20.531, 20.509.

[040] A preparação dos alcinos benzoheterociclos foi realizada com protocolo adaptado da literatura (DA SILVA, M. T. et al. J. Braz. Chem. Soc., v. 23, n. 10, p. 1839–1843, 2012). A preparação dos alcinos benzoheterociclos foi realizada por meio de uma reação de substituição nucleofílica entre o brometo de propargil e os benzoheterociclos correspondentes na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . O processo de síntese é mostrado na figura 3.

[041] A preparação dos alcinos de aminonaftoquinonas foi realizada com protocolo adaptado da literatura (Da Cruz et al. Bioorganic Med. Chem., v. 22, n. 5, p. 1608–1619, 2014). Para preparação dos alcinos da aminonaftoquinonas foi utilizado como reagente de partida a 1,4-naftoquinona e derivados da 1,4-naftoquinonas e propargilamina. O processo de síntese é mostrado na figura 4.

[042] Os compostos **3a-f** foram sintetizados por reações de “Click” catalisadas por cobre ( $\text{Cu(I)}$ ). A síntese dos compostos 3a-c foram realizadas com protocolo adaptado da literatura (Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Angew. Chem. Int. Ed., v. 41, p. 2596-9, 2002), utilizando como solventes tert-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) e DMSO:tert-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1:1).

[043] A síntese dos compostos **3d-f** foram realizadas com protocolo adaptado da literatura (Nascimento, W. S., Celso Amorim Câmara, C. A., De Oliveira, R. N. SYNTHESIS, nº 20, p. 220–3224, 2011) utilizando com solventes, DMSO/DCM (seco) (1:1), DMF (seco) com Et<sub>3</sub>N para os com presença de halogênios Cl e Br. O processo de síntese é mostrado na figura 5.

[044] Os compostos **3a-f** foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . As caracterizações químicas dos compostos são descritas a seguir.

[045] Composto **3a**: Óleo viscoso amarelo. Rendimento 66%.  $R_f = 0,7$  (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +41,0$  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (d, 1H, H-arom,  $J = 8,1$  Hz) 4”,  $\delta$  7,77 (s, 1H, Htriazol) ,  $\delta$  7,76 (d, 1H, H-arom,  $J = 9,0$  Hz),  $\delta$  7,43 (dd, 1H, , H-arom,  $J = 1,2$ ; 7,8; 15,9 Hz ),  $\delta$  7,31 (dd, 1H, , H-arom,  $J = 1,2$ ; 7,5; 15,0 Hz ),  $\delta$  5,90

(dl, 1H, H-3,  $J = 9.9$  Hz),  $\delta$  5,78 (dt ap, 1H, H-2,  $J = 3,0; 4,5; 12,3$  Hz),  $\delta$  5,27 (ddd, 1H, H-4,  $J = 1,8; 3,6; 11,4$  Hz),  $\delta$  4,99 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,69 (sl, 2H, H-1''),  $\delta$  4,51 (dd, 1H, H-6,  $J = 3,3; 14,1$  Hz)  $\delta$  4,34 (dd, 1H, H-6',  $J = 7,2; 14,1$  Hz),  $\delta$  4,18 (m, 2H, H-8, H-9),  $\delta$  4,07 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,81 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,2; 11,1$  Hz),  $\delta$  3,51 (dd, 1H, H-7',  $J = 5,7; 10,5$  Hz),  $\delta$  3,07 (d, 1H, OH,  $J = 3,3$  Hz),  $\delta$  2,09 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)),  $\delta$  2,05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)).

[046] Composto **3a**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,672; 170,135; 165,767; 152,960; 143,820; 135,437; 129,613; 126,946; 126,073; 124,402; 124,310; 121,475; 121,107; 95,022; 77,412; 76,569; 70,316; 69,197; 67,373; 65,136; 62,990; 52,814; 27,694; 20,905; 20,675.

[047] Composto **3b**: Óleo viscoso amarelo. Rendimento 71%. R<sub>f</sub> = 0,7 (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +40,4$  (c = 0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,83 (s, 1H, Htriazol),  $\delta$  7,62 (dd, 1H, H-arom, H-4'',  $J = 1,8; 6,3$  Hz),  $\delta$  7,45 (dd, 1H, H-arom, H-7'',  $J = 2,4; 7,2$  Hz),  $\delta$  7,33-7,22 (m, 2H, H-arom, H-6'' e H-5''),  $\delta$  5,91 (dl, 1H, H-3,  $J = 10,2$  Hz),  $\delta$  5,79 (dt ap, 1H, H-2,  $J = 2,4; 4,8; 10,5$  Hz),  $\delta$  5,28 (ddd, 1H, H-4,  $J = 1,8; 3,6; 9,3$  Hz),  $\delta$  5,01 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,63 (sl, 2H, H-1''),  $\delta$  4,53 (dd, 1H, H-6,  $J = 3,6; 14,1$  Hz)  $\delta$  4,36 (dd, 1H, H-6',  $J = 6,9; 13,5$  Hz),  $\delta$  4,20 (m, 2H, H-8, H-9)  $J = 4,2$  Hz),  $\delta$  4,08 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,82 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,5; 10,5$  Hz),  $\delta$  3,53 (dd, 1H, H-7',  $J = 6,0; 10,5$  Hz),  $\delta$  3,07 (d, 1H, OH,  $J = 5,1$  Hz),  $\delta$  2,10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)),  $\delta$  2,05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)).

[048] Composto **3b**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,671; 170,165; 164,234; 152,034; 143,437; 141,751; 129,658; 126,961; 124,355; 124,080; 118,409; 110,026; 95,037; 77,427; 76,584; 70,346; 69,212; 67,388; 65,151; 63,005; 52,859; 26,759; 20,919; 20,690.

[049] Composto **3c**: Óleo viscoso amarelo. Rendimento 75%. R<sub>f</sub> = 0,7 (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +46,7$  (c = 0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,71 (s, 1H, Htriazol),  $\delta$  7,51 (m, 2H, H-arom),  $\delta$  7,22-7,15 (m, 2H, H-arom),  $\delta$  5,89 (dl, 1H, H-3,  $J = 9,9$  Hz),  $\delta$  5,79 (dt ap, 1H, H-2,  $J = 2,4; 4,8; 9,9$  Hz),  $\delta$  5,30 (dd, 1H, H-4,  $J = 1,8; 9,3$  Hz),  $\delta$  5,00 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,52 (dd, 1H, H-6,  $J = 3,6; 14,1$  Hz),  $\delta$  4,37 (d, 2H, H-1'',  $J = 4,8$  Hz),  $\delta$  4,32  $\delta$  4,32 (d, 1H, OH,  $J = 7$  Hz),  $\delta$  4,2 (m, 3H, H-8, H-9, H-9'),  $\delta$  4,09 (m, 1H, H-5),  $\delta$

3,75 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,8; 10,5$  Hz),  $\delta$  3,52 (dd, 1H, H-7',  $J = 5,7; 10,5$  Hz),  $\delta$  2,08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)),  $\delta$  2,05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO))  $\delta$  1,26 (s, 1H, NH)).

[050] Composto **3c**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,918; 170,243; 149,461; 144,03; 129,614; 127,054; 124,066; 122,426; 94,900; 77,444; 77,030; 76,601; 70,072; 68,861; 67,236; 65,121; 62,945; 53,274; 26,837; 20,951; 20,783.

[051] Composto **3d**: Óleo viscoso laranja. Rendimento 84%.  $R_f = 0,7$  (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +21,4$  ( $c = 0,1$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,07 (dd, 1H, H-arom  $J = 1,2; 7,2$  Hz),  $\delta$  8,04 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,6; 7,6$  Hz),  $\delta$  7,74 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,72 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,2; 7,2$  Hz),  $\delta$  7,62 (td ap, 1H, H-arom,  $J = 1,2; 7,6; 14,8$  Hz),  $\delta$  6,40 (t, 1H, NH,  $J = 5,2$  Hz),  $\delta$  5,92 (dl, 1H, H-3,  $J = 10,4$  Hz),  $\delta$  5,92 (t, 1H, H-2,  $J = 2,8$  Hz),  $\delta$  5,81 (s, 1H, H-naft),  $\delta$  5,62 (dl, 1H, OH,  $J = 9,2$  Hz),  $\delta$  5,29 (dq, 1H, H-4,  $J = 1,2; 9,2$  Hz),  $\delta$  5,05 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,59 (dd, 1H, H-6,  $J = 3,6; 14,4$  Hz),  $\delta$  4,51 (d, 2H, H-1'',  $J = 5,6$  Hz),  $\delta$  4,59 (dd, 1H, H-6',  $J = 3,6; 14,4$  Hz),  $\delta$  4,21 (m, 3H, H-8, H-9, H-9'),  $\delta$  4,09 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,86 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,0; 10,4$  Hz),  $\delta$  3,57 (dd, 1H, H-7',  $J = 6,0; 10,8$  Hz),  $\delta$  2,10 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)),  $\delta$  2,07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)).

[052] Composto **3d**: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  183,423; 181,830; 171,029; 170,475; 147,902; 135,084; 132,496; 130,052; 127,259; 126,652; 126,500; 123,844; 102,008; 95,375; 70,655; 69,562; 67,718; 65,517; 63,316; 53,290; 38,474; 21,246; 21,048.

[053] Composto **3e**: Óleo viscoso vermelho. Rendimento 88%.  $R_f = 0,7$  (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +31,8$  ( $c = 0,1$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,06 (d, 1H, H-arom,  $J = 6,9$  Hz),  $\delta$  7,98 (d, 1H, H-arom,  $J = 7,5$  Hz),  $\delta$  7,79 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,68 (t, 1H, H-arom,  $J = 7,5$  Hz),  $\delta$  5,79 (t, 1H, H-arom,  $J = 6,3$  Hz),  $\delta$  6,62 (t, 1H, NH,  $J = 8,2$  Hz),  $\delta$  5,91 (dl, 1H, H-3,  $J = 10,2$  Hz),  $\delta$  5,82 (ddd, 1H, H-2,  $J = 2,1; 4,5; 10,5$  Hz),  $\delta$  5,31-5,25 (m, 1H, H-4),  $\delta$  5,15 (d, 1H, OH,  $J = 6,6$  Hz),  $\delta$  5,04 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,51 (d, 1H, H-1'',  $J = 10,5$  Hz),  $\delta$  4,41 (dd, 1H, H-6,  $J = 7,5; 14,1$  Hz),  $\delta$  4,20 (m, 3H, H-8, H-9, H-9'),  $\delta$  4,08 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,85 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,8; 10,5$  Hz),  $\delta$  3,58 (dd, 1H, H-7',  $J = 6,0; 10,5$  Hz),  $\delta$  2,08 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)),  $\delta$  2,06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO)).

[054] Composto **3e**: RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180,145; 170,704; 170,168; 143,868; 134,810; 132,557; 129,615; 127,009; 126,795; 123,791; 94,947; 70,211; 69,122; 67,268; 65,138; 62,931; 53,105; 51,819; 40,861; 40,018; 20,891; 20,707.

[055] Composto **3f**: Óleo viscoso vermelho. Rendimento 89%.  $R_f$  = 0,7 (acetato).  $[\alpha]_D^{25} = +35,1$  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (d, 1H, H-arom,  $J = 7,2$  Hz),  $\delta$  8,02 (d, 1H, H-arom,  $J = 8,0$  Hz),  $\delta$  7,78 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,71 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,2, 6,8, 14$  Hz),  $\delta$  7,63 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,6, 8,0, 15,2$  Hz),  $\delta$  6,62 (s, 1H, NH),  $\delta$  5,92 (dl, 1H, H-3,  $J = 10,0$  Hz),  $\delta$  5,83 (ddd, 1H, H-2,  $J = 3,2; 4,8, 10,8$  Hz),  $\delta$  5,30-5,27 (m, 1H, H-4),  $\delta$  5,17 (d, 1H, OH,  $J = 6,0$  Hz),  $\delta$  5,04 (sl, 1H, H-1),  $\delta$  4,58 (dd, 1H, H-1'',  $J = 3,6, 14,4$  Hz),  $\delta$  4,42 (dd, 1H, H-6,  $J = 7,2; 14,0$  Hz),  $\delta$  4,26 (m, 1H, H-8),  $\delta$  4,20 (m, 2H, H-9, H-9'),  $\delta$  4,09 (m, 1H, H-5),  $\delta$  3,86 (dd, 1H, H-7,  $J = 4,4; 10,8$  Hz),  $\delta$  3,57 (dd, 1H, H-7',  $J = 6,0; 10,8$  Hz),  $\delta$  2,10 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  2,07 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )).

[056] Composto **3f**: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184,069, 170,073, 169,504, 168,935, 168,547, 147,615, 123,814, 85,667, 75,118, 71,915, 70,230, 67,179, 61,031, 20,297, 20,153, 20,758.

[057] Os compostos **4a-f** foram sintetizados por reações de "Click" catalisadas por cobre ( $\text{Cu(I)}$ ). A síntese dos compostos 4a-b foram realizadas com protocolo adaptado da literatura (Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 41, p. 2596-9, 2002) utilizando como solventes  $\text{tert-BuOH:H}_2\text{O}$  (1:1). A síntese dos compostos 4c-f foram realizadas com protocolo adaptado da literatura (Nascimento, W. S., Celso Amorim Câmara, C. A., De Oliveira, R. N. *SYNTHESIS*, nº 20, p. 220–3224, 2011) utilizando como solventes o DMSO,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  com  $\text{Et}_3\text{N}$  para os com presença de halogênios Cl e Br. O processo de síntese é mostrado na figura 5.

[058] Os compostos **4a-f** foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . As caracterizações químicas dos compostos são descritas a seguir.

[059] Composto **4a**: Sólido branco. Rendimento 80%.  $R_f$  = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 153-155 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -15,8$  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7,93 (d, 1H, H-arom  $J = 8.1$  Hz),  $\delta$  7,86 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,76 (dd, 1H, H-arom  $J = 8,4$  Hz),  $\delta$  7,45 (ddd, 1H, H-arom,  $J = 1,2; 7,2; 15,3$  Hz),  $\delta$  7,32 (ddd, 1H, H-arom  $J = 1,2; 7,5; 15,0$  Hz),  $\delta$  5,83 (dd, 1H, H-1,  $J = 2,7; 5,7$  Hz),  $\delta$  5,40 (m, 2H, H-2 H-3),  $\delta$  5,22 (m, 1H, H-4),  $\delta$  4,69 (2d, 2H, CH<sub>2</sub>-hetr,  $J = 14,7$  Hz),  $\delta$  4,26 (dd, 1H, H-6",  $J = 4,8; 12,6$  Hz),  $\delta$  4,12 (dd, 1H, H-6,  $J = 2,4; 12,9$  Hz),  $\delta$  3,97 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  1,76 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO).

[060] Composto **4a**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,427; 169,860, 169,293; 168,726; 165,431; 152,986, 144,741; 135,453; 126,073, 124,403, 121,644; 121,062; 85,689; 77,428; 76,585; 75,114; 72,646; 70,026; 67,650; 61,474; 27,526; 20,614, 20,476; 19,971.

[061] Composto **4b**: Sólido branco. Rendimento 81%. R<sub>f</sub> = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 160-163°C.  $[\alpha]_D^{25} = -18,5$  (c = 0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,91 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,66 (dd, 1H, H-arom  $J = 1,2; 7,5$  Hz),  $\delta$  7,46 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,8; 7,2$  Hz),  $\delta$  7,34-7,23 (m, 3H, H-arom),  $\delta$  5,84 (dd, 1H, H-1,  $J = 2,4; 6,3$  Hz),  $\delta$  5,40 (m, 2H, H-2 H-3),  $\delta$  5,22 (ddd, 1H, H-4,  $J = 1,8; 9,9; 16$  Hz),  $\delta$  4,64 (2d, 2H, CH<sub>2</sub>-hetr,  $J = 14,7$  Hz),  $\delta$  4,27 (dd, 1H, H-6,  $J = 5,4; 12,9$  Hz),  $\delta$  4,12 (dd, 1H, H-6',  $J = 2,4; 12,9$  Hz),  $\delta$  3,98 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,05 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,02 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  1,77 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO).

[062] Composto **4b**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,443; 168,727, 169,293; 163,899; 152,083; 144,343; 141,343; 124,327, 124,036, 121,277; 118,580; 109,982; 85,690; 75,115; 72,601; 70,011; 67,620; 61,444; 26,623; 20,615, 20,477; 19,971.

[063] Composto **4c**: Sólido branco. Rendimento 60%. R<sub>f</sub> = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 180-182 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -15,87$  (c = 0.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,76 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,56 (dd, 2H, H-arom  $J = 2,4; 5,2$  Hz),  $\delta$  7,26-7,21 (m, 2H, H-arom),  $\delta$  5,83 (d, 1H, H-1,  $J = 9,2$  Hz),  $\delta$  5,40 (m, 2H, H-2 H-3),  $\delta$  5,21 (t, 1H, H-4,  $J = 10,4$  Hz),  $\delta$  4,28 (2d, 2H, CH<sub>2</sub>-hetr,  $J = 4,8$  Hz),  $\delta$  4,16-4,11 (m, 2H, H-6, H-6')  $\delta$  4,00 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,07 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,06 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  2,04 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  1,85 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>CO).

[064] Composto **4c**: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,141; 169,534; 168,980; 168,836; 148,457; 145,520; 122,182; 120,558; 85,523; 74,875; 72,097; 70,184; 67,285; 61,107; 26,923; 20,312; 20,168; 19,804.

[065] Composto **4d**: Sólido laranja. Rendimento 56%.  $R_f$  = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 200-202 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  = - 21, 1 ( $c$  = 0.1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (ddd, 2H, H-arom  $J$  = 1,2; 7,8; 11,4 Hz),  $\delta$  7,84 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,73 (dd, 1H, H-arom,  $J$  = 1,2; 7,5 Hz),  $\delta$  7,63 (dd, 1H, H-arom,  $J$  = 1,2; 7,8 Hz),  $\delta$  6,36 (s, 1H, NH),  $\delta$  5,89 (d, 1H, H-1,  $J$  = 8,7 Hz),  $\delta$  5,80 (s, 1H, H-naft),  $\delta$  5,42 (t, 2H, H-2 H-3),  $\delta$  5,22 (m, 1H, H-4),  $\delta$  4,53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ),  $\delta$  4,31 (dd, 1H, H-6",  $J$  = 4,8. 12,9 Hz),  $\delta$  4,15 (dd, 1H, H-6,  $J$  = 1,8; 12,3 Hz),  $\delta$  4,02 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,07 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  2,06 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  2,02 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  1,87 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )).

[066] Composto **4d**: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,441; 169,802, 169,291; 168,939; 147,405; 134,731, 132,156; 130,455; 126,073, 124,403, 121,644; 121,062; 85,689; 77,428; 76,585; 75,114; 72,646; 70,026; 67,650; 61,474; 27,526; 20,614, 20,476; 19,971.

[067] Composto **4e**: Sólido laranja escuro. Rendimento 67%.  $R_f$  = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 153-155 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  = - 28,9 ( $c$  = 0.1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (dd, 1H, H-arom  $J$  = 1,2; 7,5 Hz),  $\delta$  8,08 (dd, 1H, H-arom,  $J$  = 1,8; 7,8 Hz),  $\delta$  8,05 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  7,81 (ddd, 1H, H-arom,  $J$  = 1,2; 7,5; 15,0 Hz),  $\delta$  7,68 (ddd, 1H, H-arom,  $J$  = 1,2; 7,5; 15,3 Hz),  $\delta$  6,92 (s, 1H, NH),  $\delta$  5,95 (d, 1H, H-1,  $J$  = 9,0 Hz),  $\delta$  5,50-5,33 (m, 2H, H-2, H-3),  $\delta$  5,27 (t, 1H, H-4,  $J$  = 9,9 Hz),  $\delta$  4,32 (m, 2H, H-1" ( $\text{CH}_2$ )),  $\delta$  4,17 (dd, 1H, H-6,  $J$  = 1,4; 12,3 Hz),  $\delta$  4,12 (d, 1H, H-6',  $J$  = 6,9 Hz),  $\delta$  4,02 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,09 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  2,08 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  2,04 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )),  $\delta$  1,91 (s, 3H, ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )).

[068] Composto **4e**: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184,390; 170,857, 170,382; 169,830; 169,248; 168,880, 147,960; 136,680; 135,638, 133,983, 127,239; 126,212; 124,113; 110,012; 85,996; 75,452; 72,234; 70,548; 67,498; 61,352; 33,734; 29,688; 20,631, 20,493; 20,079.

[069] Composto **4f**: Sólido laranja escuro. Rendimento 67%.  $R_f$  = 0,7 (acetato). Ponto de fusão = 176-178 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  = - 31,5 ( $c$  = 0.1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  8,10 (dd, 2H, H-arom  $J = 6,9$ ; 28,0 Hz),  $\delta$  7,83 (s, 1H, H-triazol),  $\delta$  8,08 (dd, 1H, H-arom,  $J = 1,8$ ; 7,8 Hz),  $\delta$  7,76-7,61 (M, 2H, H-arom.),  $\delta$  6,49 (S, 1H, NH),  $\delta$  5,95 (d, 1H, H-1,  $J = 9,0$  Hz),  $\delta$  5,51-5,38 (m, 2H, H-2, H-3),  $\delta$  5,32-5,18 (m, 3H, H-4 e H-1" (CH<sub>2</sub>)),  $\delta$  4,36-4,27 (m, 1H, H-6),  $\delta$  4,20-4,12 (m, 1H, H-6'),  $\delta$  4,09-3,98 (m, 1H, H-5),  $\delta$  2,11-2,00 (m, 10H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  1,91 (S, 3H, (CH<sub>3</sub>CO),  $\delta$  1,83 (S, 3H, (CH<sub>3</sub>CO).

[070] Composto **4f**: RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169,738; 147,148, 134,258; 131,668; 129,982; 129,124, 126,611; 125,829; 125,660, 101,077, 94,410; 69,643; 68,525; 66,747; 64,708; 62,456; 52,708; 40,401; 29,167; 20,447; 20,263.

[071] os compostos **1**, **2**, **3a-f** e **4a-f** após devidamente purificados e caracterizados foram avaliados quanto à inibição de tirosinase. Para tanto, seguiu-se o protocolo exemplificado a seguir.

### Exemplos de concretizações da invenção

[072] Os compostos sintetizados, **1**, **2**, **3a-f** e **4a-f**, foram avaliados, em intervalos de diluições finais de 160 a 1,25  $\mu$ M, *in vitro*, quanto ao impacto de inibição sobre a enzima tirosinase mushroom, utilizando o método que consiste em determinar a atividade de difenolase da tirosinase (XIE. J. et al., Food Chem., v. 190, p. 709–716, 2016), em uma solução de concentração constante de enzima (0,12  $\mu$ M) e L-DOPA (1,2 mM) como substrato. Nesse método, a oxidação da L-Dopa pela tirosinase produz dopaquinona, que sofre rápida auto-oxidação originando um pigmento de coloração laranja, o dopacromo, cujo composto absorve radiação em 475 nm, usando um leitor de microplacas ELISA. A atividade inibitória dos compostos foi expressa como a concentração que inibe 50% da atividade enzimática (IC<sub>50</sub>). Valores baixos de IC<sub>50</sub> indicam a maior atividade inibidora da enzima.

[073] Os dados obtidos no experimento foram tratados com o programa Graphpad Prism 7 e o Origin 8.0, onde foram obtidos os gráficos do IC<sub>50</sub>.

[074] A Tabela 1 mostra os resultados. Para fins de comparação, o ensaio incluiu o ácido kójico (KA), inibidor comercial.

[075] Todos os compostos apresentaram atividade relevante frente a enzima tirosinase. Os compostos glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas **3d-f** e **4d-f** apresentaram atividade expressivamente melhor do que o ácido kójico (KA), apresentando os menores IC<sub>50</sub>, sendo de 64,3 - 97,9 vezes mais potente. Os compostos glicoconjugados funcionalizados com benzoheterociclos **3a-c** e **4a-c** apresentaram atividade inibitória semelhante ao ácido kójico (KA). As azidas orgânicas **1** e **2** também apresentaram uma grande atividade inibitória.

[076] Derivados glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas foram mais ativos em comparação com os glicoconjugados funcionalizados com benzoheterociclos.

[077] O gráfico da inibição da enzima tirosinase dos compostos **3d**, **3e** e **3f**, conjugados funcionalizados com glicero-glicopiranosil, triazol aminonaftoquinonas esta ilustrada da figura 6.

[078] O gráfico de inibição da enzima tirosinase dos compostos **4d**, **4e** e **4f**, conjugados funcionalizados com O-glicopiranosil, triazol aminonaftoquinonas esta ilustrada da figura 7.

[079] Todos as moléculas sintetizadas apresentaram atividade relevante frente à enzima tirosinase, preferencialmente os compostos glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas que apresentaram atividade expressivamente melhor em relação ao ácido kójico (KA). KA é uma droga comercial que apresenta efeitos inibitórios na enzima tirosinase (GRIMES, P. E. et al., International Journal of Women's Dermatology, v.5, p.30-36, 2019).

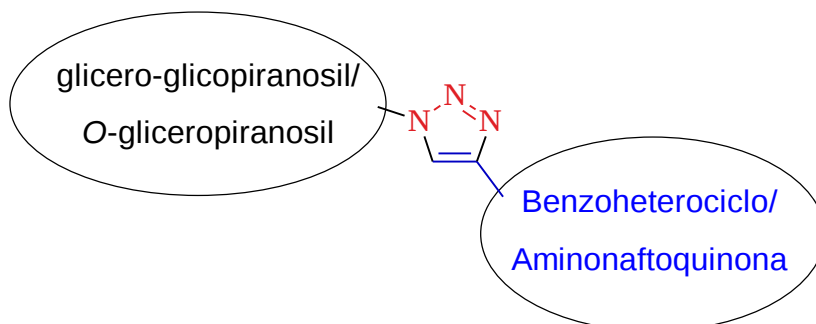
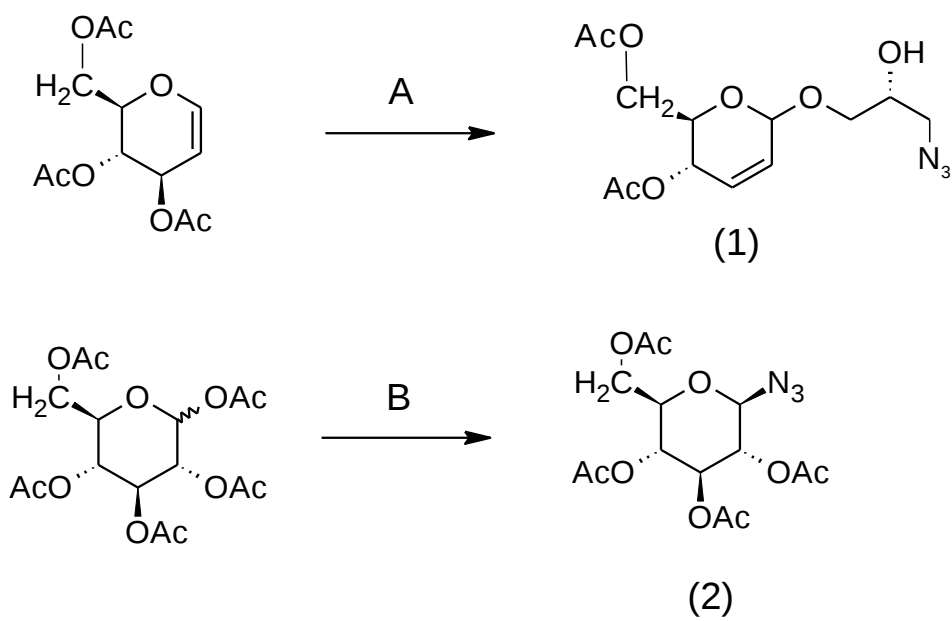
[080] Na Tabela 1 estão apresentados os valores de IC<sub>50</sub> para os compostos glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas, sendo de 64,3 - 97,9 vezes mais potente em relação ao ácido kójico.

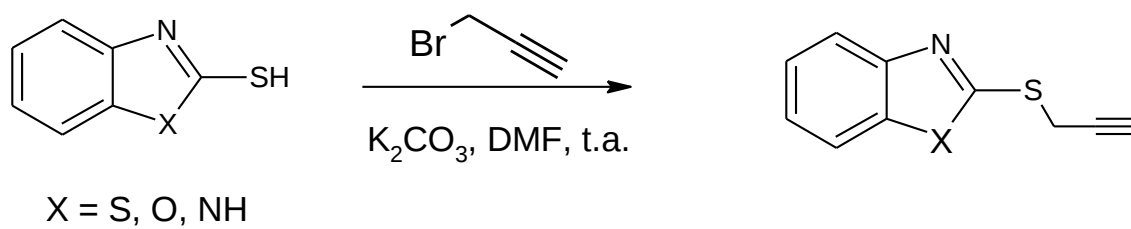
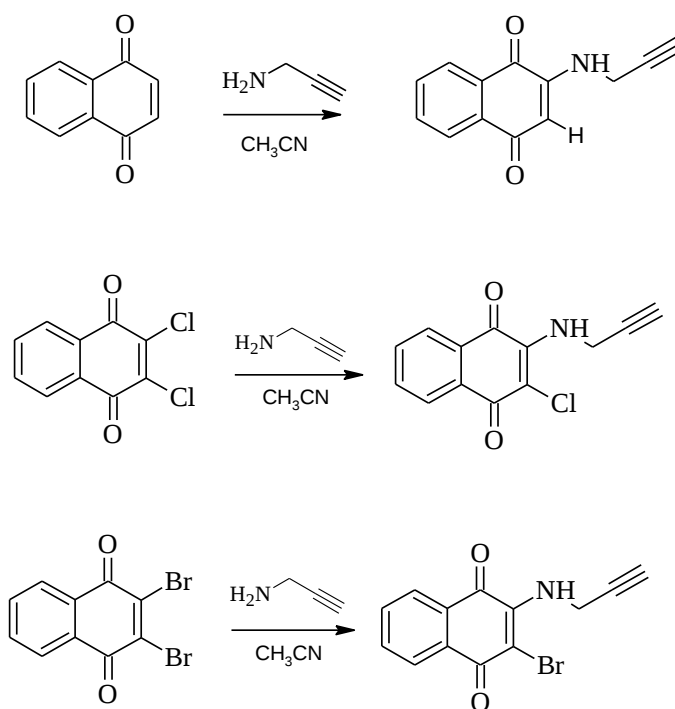
[081] As Figuras 6 e 7 mostram os gráficos de inibição da enzima tirosinase para os compostos glicoconjugados funcionalizados com aminonaftoquinonas.

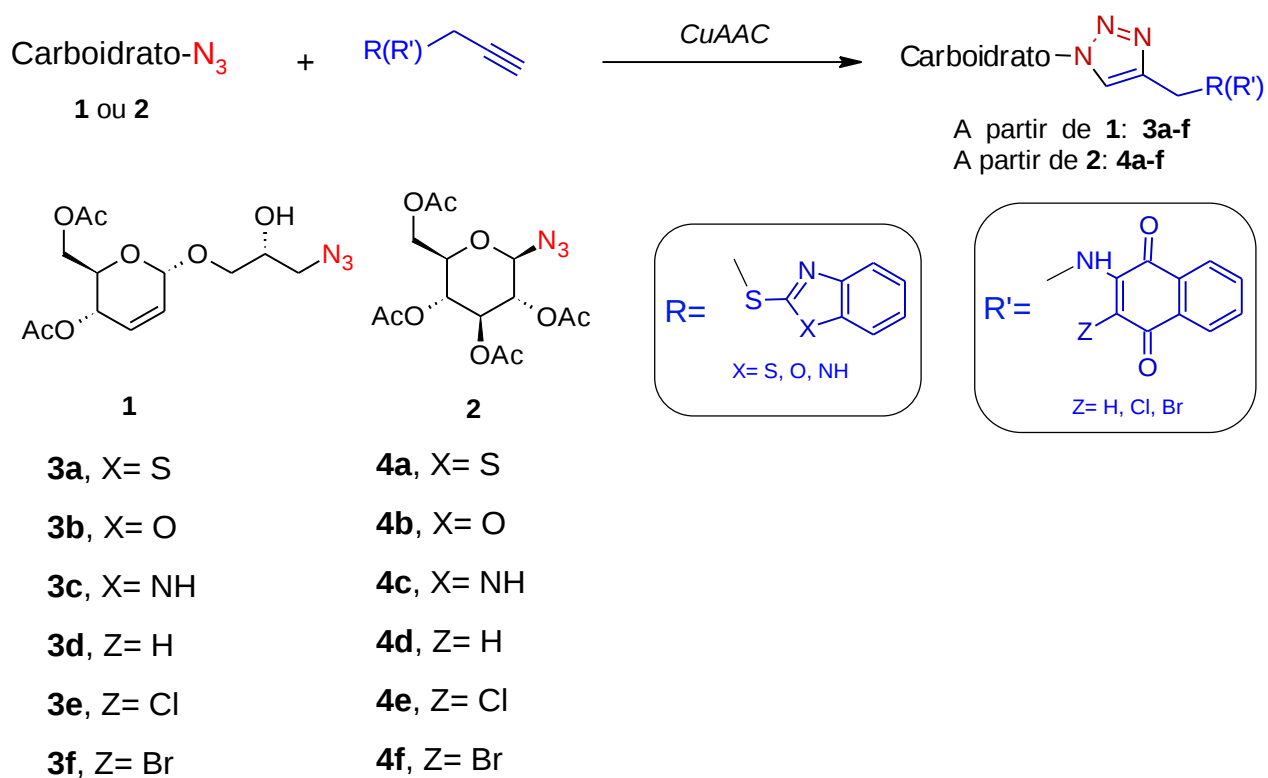
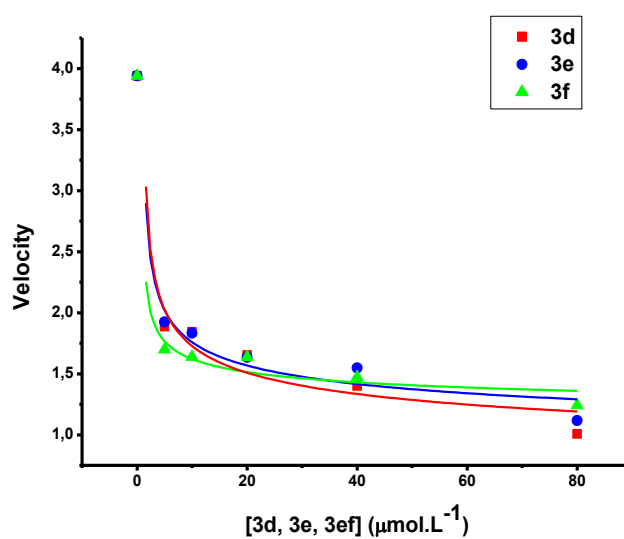
## REIVINDICAÇÕES

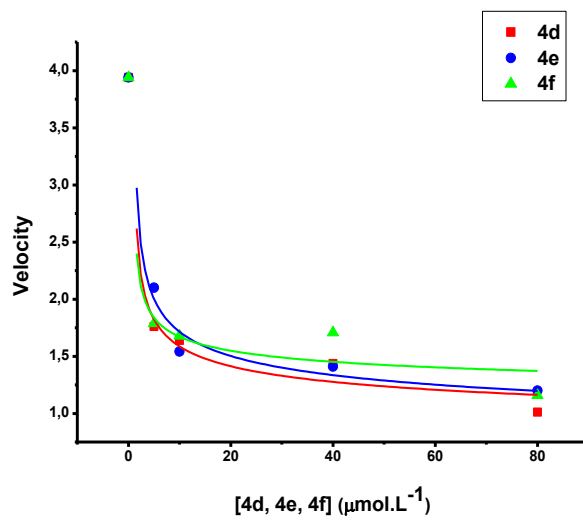
1. SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO-BENZOHETEROCICLO-TRIAZÓLICOS E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE TIROSINASE, caracterizados por variações de estrutura química e grupos funcionais, sendo; conjugados de glicero-glicopiranosil, triazol e benzoheterociclos com variação de grupos funcionais, onde X pode ser S, O, NH (**3a-c**); conjugados de glicero-glicopiranosil, triazol e aminonaftoquinonas onde o Z pode ser H, Cl, Br (**4a-c**); conjugados de O-glicopiranosil, triazol e benzoheterociclos com variação de grupos funcionais, onde X pode ser S, O, NH (**3d-f**); conjugados de O-glicopiranosil-triazol e aminonaftoquinonas onde o Z pode ser H, Cl, Br (**4d-f**).
2. SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO, TRIAZOL, BENZOHETEROCICLOS E AMINONAFTOQUINONAS E SEUS USO COMO INIBIDORES DE TIROSINASE de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas moléculas descritas, poderem ser usadas como compostos terapêuticos que inibem a melanina pela inibição da enzima tirosinase e podem assim atuar na hiperpigmentação, associada ao tratamento do melanoma, associada ao tratamento da doença de Parkinson, como também associados ao tratamento de patógenos (fungos e bactérias) e reduzir a virulência.

## FIGURAS

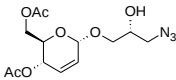
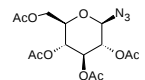
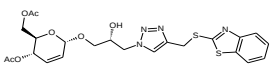
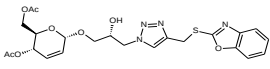
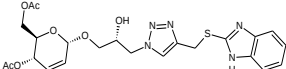
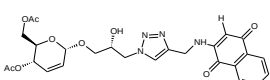
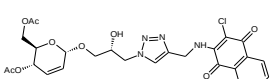
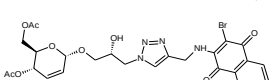
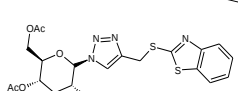
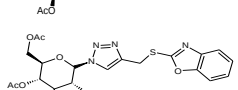
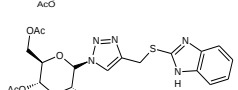
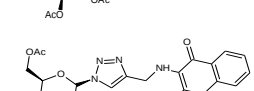
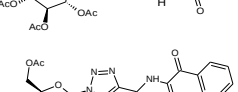
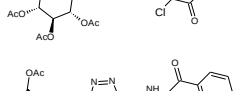
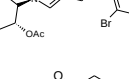
**Figura 1****Figura 2**

**Figura 3****Figura 4**

**Figura 5****Figura 6**

**Figura 7**

**Tabela 1.**

| Produtos                | IC50 (µM)    | Estrutura molecular                                                                   |
|-------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                | 5,46 ± 1,41  |     |
| <b>2</b>                | 9,62 ± 3,30  |    |
| <b>3a</b>               | 23,53 ± 3,89 |     |
| <b>3b</b>               | 24,50 ± 4,20 |     |
| <b>3c</b>               | 23,79 ± 2,76 |     |
| <b>3d</b>               | 5,53 ± 0,93  |     |
| <b>3e</b>               | 5,24 ± 0,95  |     |
| <b>3f</b>               | 3,54 ± 0,97  |    |
| <b>4a</b>               | 31,6 ± 5,3   |   |
| <b>4b</b>               | 18,74 ± 5,7  |   |
| <b>20c</b>              | 27,72 ± 5,4  |   |
| <b>4d</b>               | 4,40 ± 0,96  |   |
| <b>4e</b>               | 5,90 ± 0,94  |   |
| <b>4f</b>               | 4,12 ± 0,95  |   |
| <b>Ácido<br/>kójico</b> | 26,94 ± 3,01 |  |

**Figura 8**

**RESUMO**

**“SÍNTESE DE ANÁLOGOS MOLECULARES DE GLICOPIRANOSÍDEO-  
BENZOHETEROCICLO-TRIAZÓLICOS E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE  
TIROSINASE”**

A presente patente de invenção situa-se no campo da química medicinal e saúde humana; trata da preparação de moléculas *O*- ou *N*-glicopiranosídeos, espaçadas ou não, por uma porção 2-hidroxi-glicerol, e conjugados com o núcleo 1*H*-1,2,3-triazol, benzoheterociclos (benzimidazol, benzoxazol, 2-mercaptobenzimidazol) e 2-propargilamino-1,4-naftoquinonas além de seu uso como inibidor da enzima tirosinase, que é uma enzima importante devido suas implicações em enfermidades como hiperpigmentação na pele, câncer de pele (melanoma), doença de Parkinson, infecções causadas por bactérias e fungos, entre outras.