

Artigo

Núcleos 1,2,3-Triazólicos como uma Versátil Ferramenta para a Obtenção de Novos Compostos Bioativos: uma Visão Geral

Lessa, R. C. S.*

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (1), 74-89. Data de publicação na Web: 10 de Novembro de 2020<http://rvq.sbg.org.br>**1,2,3-Triazole Nucleus as a Versatile Tool for the Obtainment of Novel Biologically Active Compounds: an Overview**

Abstract: 1,2,3-triazolic nucleus have a broad application in the synthesis of novel biologically active compounds. In this article, specific applications of this heterocycle reported in the first two decades of the second millennium will be discussed, such as: molecular hybridization, bioisosterism and structural modifications. The objective is to present an overview of this nucleus applications in synthetic medicinal chemistry, especially in the national scope.

Keywords: Medicinal chemistry; drugs synthesis; multi-target drug; hybrid compound; bioisosterism; structural modification.

Resumo

Abstract: Núcleos 1,2,3-triazólicos apresentam ampla aplicação na síntese de novos compostos bioativos. Neste artigo serão discutidas aplicações específicas deste heterociclo, reportadas nas duas primeiras décadas do segundo milênio, como: hibridação molecular, bioisosterismo e modificações estruturais. O objetivo é apresentar uma visão geral deste núcleo na química sintética medicinal, especialmente no âmbito nacional.

Palavras-chave: Química medicinal; síntese de fármacos; fármaco multialvo; composto híbrido; bioisosterismo; modificação estrutural.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

 renatolessa@id.uff.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20200132](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200132)

Núcleos 1,2,3-Triazólicos como uma Versátil Ferramenta para a Obtenção de Novos Compostos Bioativos: uma Visão Geral

Renato Corrêa da Silva Lessa* 

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

*renatolessa@id.uff.br

Recebido em 19 de Agosto de 2020. Aceito para publicação em 8 de Outubro de 2020.

1. Introdução
2. Hibridação Molecular
3. Bioisosterismo como Modificação Estrutural
4. Outras Possibilidades de Modificação Estrutural
5. Conclusão

1. Introdução

Os desafios envolvidos no planejamento e síntese de novos compostos bioativos são diversos, indo desde a busca por bons rendimentos reacionais até o tempo necessário para chegarem às prateleiras das farmácias, estimado em uma década no cenário ideal mais promissor (Figura 1). Dificultando ainda mais, em geral, menos de 0,01 % dos protótipos de compostos bioativos sintetizados nos laboratórios têm sucesso nas etapas pré-clínicas, que compreendem os ensaios biológicos *in vitro* realizados após a etapa de síntese, purificação e caracterização.¹⁻⁵

Dentro deste contexto, sintetizar compostos contendo um núcleo 1,2,3-triazólico em sua estrutura molecular (1-13) é uma estratégia eficiente e amplamente explorada⁶⁻²⁵ para obtenção de novas moléculas com variadas atividades biológicas, como: antiviral²⁶⁻²⁹, antídoto^{30,31}, anti-inflamatória³², antibacteriana³³, antitumoral^{34,35} e antimicrobiana³⁶ (Figura 2). Dentre as vantagens de se incorporar este heterociclo, de origem estritamente sintética, na estrutura molecular

do produto planejado destacam-se: (i) podem interagir com diferentes receptores biológicos através de ligações de hidrogênio e/ou interações hidrofóbicas do tipo π -stacking com resíduos de aminoácidos como a fenilalanina; (ii) podem atuar como elos de união entre duas moléculas (*linkers*), possibilitando a obtenção de compostos híbridos; (iii) podem ser introduzidos na estrutura molecular de um composto como um bioisómero, por exemplo, na substituição de uma função amida, a fim de evitar reações de hidrólise.³⁷⁻⁴²

2. Hibridação Molecular

Hibridação, ou hibridização molecular é uma estratégia de grande interesse para a obtenção de novos compostos bioativos.⁴³⁻⁴⁶ Através desta técnica, diferentes moléculas podem ser unidas através de um elo denominado *linker*. As vantagens oferecidas por esta técnica englobam poder: (i) sintetizar compostos capazes de sobrepujar resistências

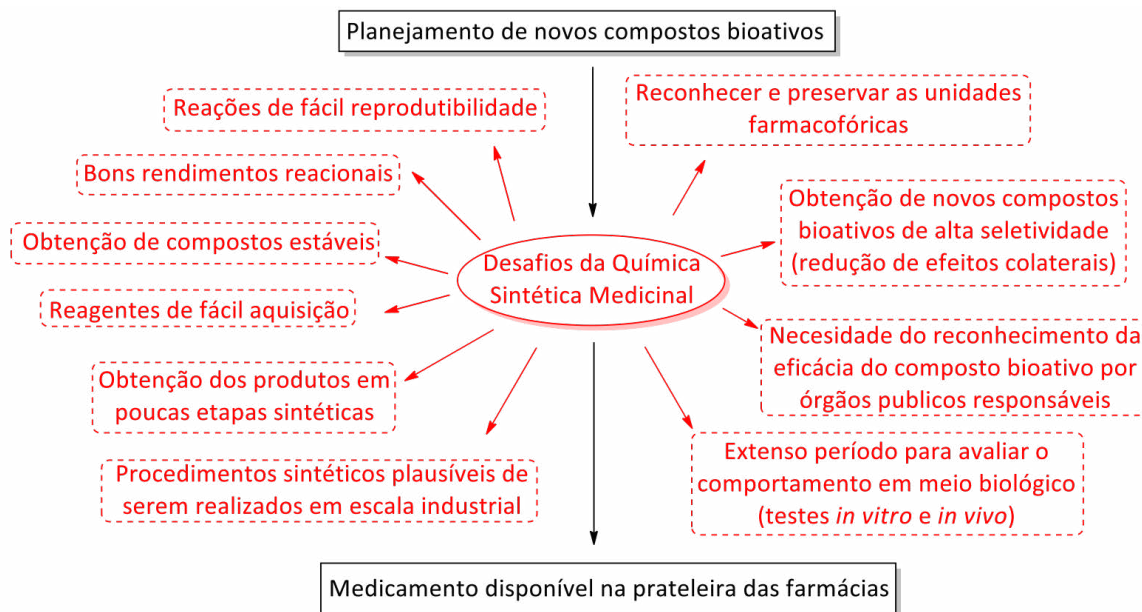


Figura 1. Diagrama resumo de alguns dos desafios presentes na elaboração de novos compostos biologicamente ativos

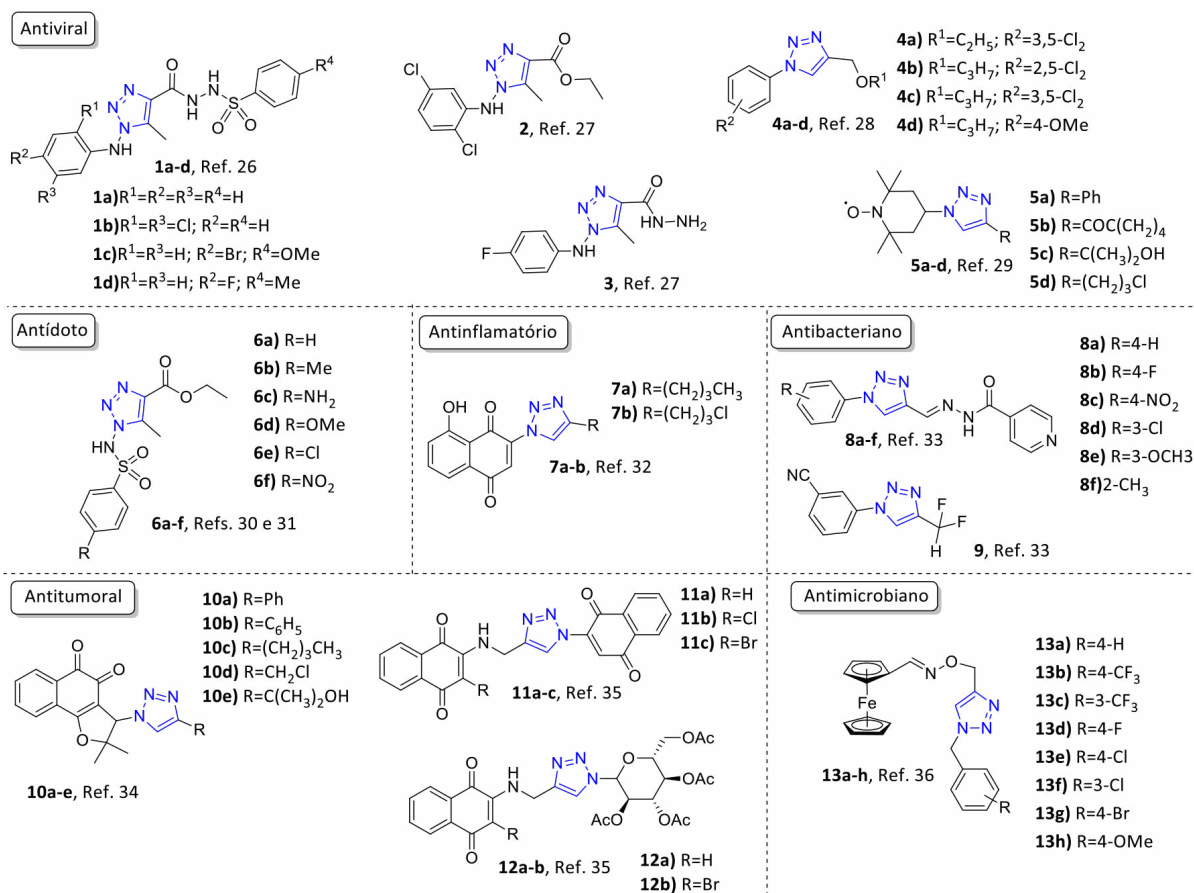


Figura 2. Exemplos de compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico (1-13) destacado em azul e suas respectivas atividades biológicas

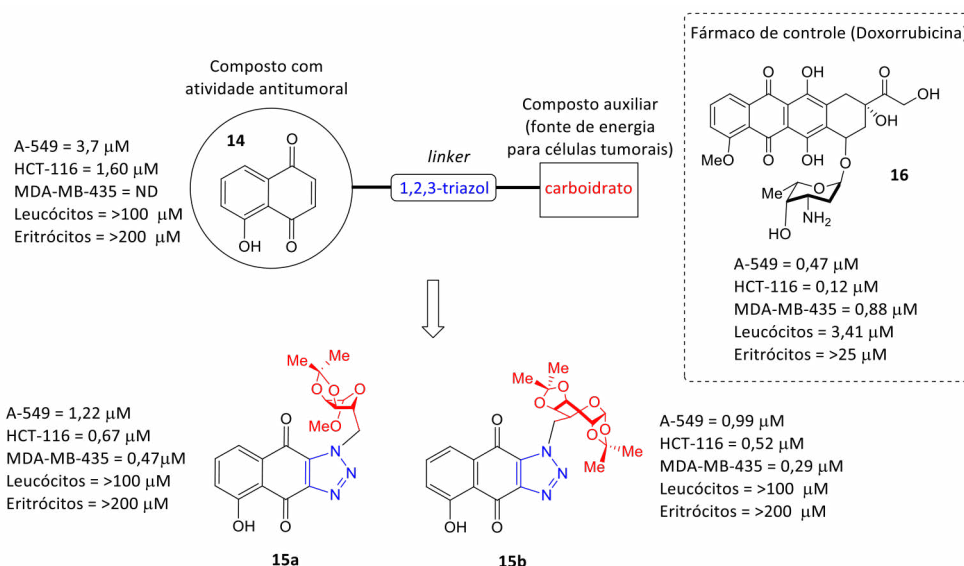
farmacológicas por atuarem via diferentes mecanismos de ação, apresentando a atividade biológica desejada;^{47a} (ii) reduzir a sobrecarga dos órgãos onde os fármacos são metabolizados, em comparação ao tratamento poliquimioterapêutico; (iii) reduzir interações medicamento-medicamento que levam a efeitos colaterais indesejados.^{47b} Neste cenário, núcleos 1,2,3-triazólicos tornam-se especialmente úteis como escolha para *linkers* devido a sua atuação como farmacóforos de diferentes atividades biológicas.⁴⁸⁻⁵²

Dentro deste contexto, Campos e colaboradores hibridizaram a juglona (**14**) com a D-ribose e com a D-galactose, em suas formas protegidas, formando os híbridos **15a** e **15b** respectivamente (Esquema 1).⁵³ A proposta envolveu explorar a demanda energética super expressa das células tumorais, consequência dos processos de divisão celular desregulados, transformando os compostos híbridos **15a-b** em “Cavalos de Tróia” para as células tumorais.^{54,55} Em suas estruturas moleculares, os carboidratos serviram como aporte energético para a sobrevivência da célula tumoral, mas, em contrapartida, ao mesmo tempo, estavam ligados a um composto citotóxico (**14**) para as células tumorais. Como consequência, **15a-b** apresentaram citotoxicidade potencializada frente às linhagens de células tumorais de pulmão A-549 (IC₅₀ = 3,7 μM; 1,22 μM; 0,99 μM para **14**, **15a** e **15b** respectivamente) e cólon HCT-116 (IC₅₀ = 1,60 μM; 0,67 μM; 0,52 μM

para **14**, **15a** e **15b** respectivamente). Também passaram a exibir citotoxicidade a células de câncer de mama MDA-MB-435 superior a doxorubicina (**16**), IC₅₀ = 0,47 μM; 0,29 μM; 0,88 μM para **15a**, **15b** e **16** respectivamente, e mantiveram a baixa citotoxicidade frente à células saudáveis, com os valores de IC₅₀ >100 μM e >200 μM para leucócitos e eritrócitos respectivamente, diferentemente de **16** com IC₅₀ = 3,41 μM e >25 μM para leucócitos e eritrócitos respectivamente.⁵³

Também motivados na estratégia de hibridação molecular, Vendrusculo e colaboradores sintetizaram quinze compostos híbridos, do álcool perílico (**17**) com diferentes dihidropirimidinonas (Tabela 1a), dos quais destacou-se seis dos mais promissores (**18a-f**), visando explorar a atividade antitumoral de ambos, atuando simultaneamente, para inibir a proliferação de diferentes linhagens de células tumorais (Tabela 1b).⁵⁶ Diferentemente do trabalho anterior⁵³, os resultados não indicaram a obtenção de híbridos mais potentes que o fármaco de controle, a doxorubicina (**16**). No entanto, importantes pontos devem ser comentados.

O álcool perílico (**17**) é um monoterpreno cíclico, de origem natural, conhecido pela sua promissora aplicação no tratamento de câncer no cérebro.^{57,58} Os resultados permitiram evidenciar tal característica nos híbridos **18a-f** com os melhores valores de TGI (<20 μM), do inglês, *Total Growth Inhibition* (Inibição Total do Crescimento) para as células de glioma (U251). Ainda, a



Esquema 1. Híbridos juglona-carboidratos **15a-b**, sintetizados por Campos e colaboradores, que apresentaram promissora citotoxicidade frente a diferentes linhagens de células tumorais e baixa citotoxicidade frente células saudáveis (leucócitos e eritrócitos). Triazóis em azul e carboidratos em vermelho⁵³

Tabela 1a. Híbridos dihidropirimidinonas-álcool perílico **18a-f**, sintetizados por Vendrusculo e colaboradores⁵⁶

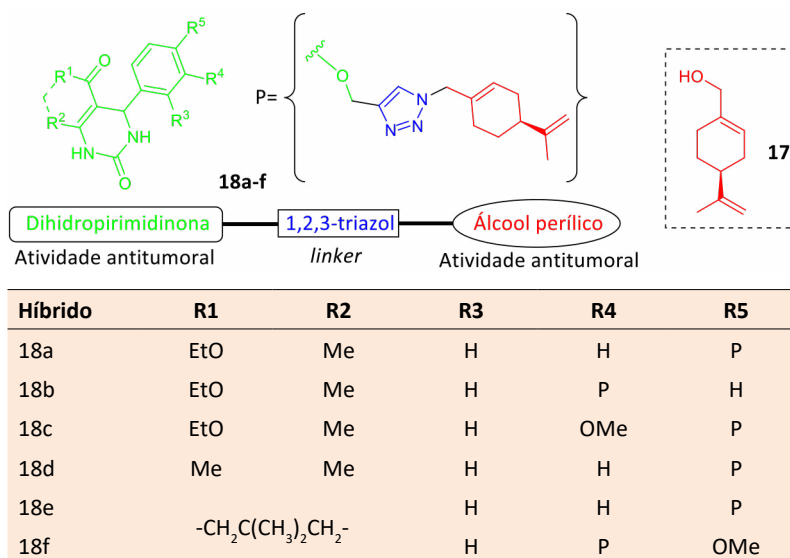


Tabela 1b. Atividades antiproliferativas dos híbridos **18a-f** e doxorrubicina frente a diferentes linhagens de células tumorais⁵⁶

Composto	TGI ^b (μM)					
	U251	UACC-62	MCF-7	786-0	PC-3	OVCAR-3
18a	12,43	19,18	43,14	97,08	92,21	6,90
18b	12,19	22,92	42,52	39,67	>100	18,45
18c	11,34	26,73	82,50	87,34	54,39	53,76
18d	19,99	20,50	28,97	23,26	49,27	32,65
18e	6,61	29,94	>100	53,16	23,98	29,34
18f	8,28	62,01	44,81	>100	79,92	>100
Dox ^a	0,09	1,66	0,99	0,02	15,69	0,04

^aDox = Doxorrubicina; ^bTGI = Total Growth Inhibition (Inibição Total do Crescimento); **U251**= linhagem celular de glioma; **UACC-62**= linhagem celular de melanoma; **MCF-7**= linhagem celular de câncer de mama; **786-0**= linhagem celular de câncer renal; **PC-3**= linhagem celular de câncer de próstata; **OVCAR-3**= linhagem celular de câncer de ovário

promiscuidade farmacológica foi observada com **18a-f** apresentando moderados valores de TGI (entre 20 μM e 50 μM) frente a diferentes linhagens de células tumorais (Tabela 1b).

Vale ressaltar que as dihidropirimidinonas apresentam diferentes atividades biológicas, como: antiprotozoária, antiviral, antifúngica, antibacteriana, anticonvulsivante e outras.⁵⁹⁻⁶³ Tal característica, em conjunto com a baixa citotoxicidade do álcool perílico (**17**) frente à células saudáveis,⁶⁴ pode estimular a realização de futuros ensaios biológicos para avaliar a aplicabilidade dos híbridos **18a-f** além do tratamento do câncer.⁶⁴

Como último exemplo de hibridação, Oliveira e colaboradores uniram diferentes 4-oxoquinolinas

N-alquil substituídas à molécula da naftoquinona (**19**), sintetizando os híbridos **20a-e** a fim de avaliar a atividade combinada anti-Leishmania frente a forma promastigota e amastigota (Tabela 2).⁶⁵ Os surpreendentes resultados indicaram a obtenção de compostos quase dez vezes mais ativos frente a forma promastigota (**20e**; IC₅₀ = 0,5±0,1 μM), citotoxicidade ampliada em mais de duas vezes contra a forma amastigota (**20a**; IC₅₀ = 0,7±0,2 μM) e quase duas vezes mais seletivos frente à forma amastigota, com índice de seletividade (IS), do inglês, *selectivity index* (SI), de 8,6 para **20c**, quando comparados ao fármaco de referência pentamidina. Ainda, os autores destacaram que os mecanismos de ação, via alterações no perfil

de esteróis e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), do inglês, *reactive oxygen species* (ROS), permitem aos híbridos atuarem sobre diferentes alvos farmacológicos, o que resulta em dificuldades para a aquisição de resistência ao tratamento.

3. Bioisosterismo como Modificação Estrutural

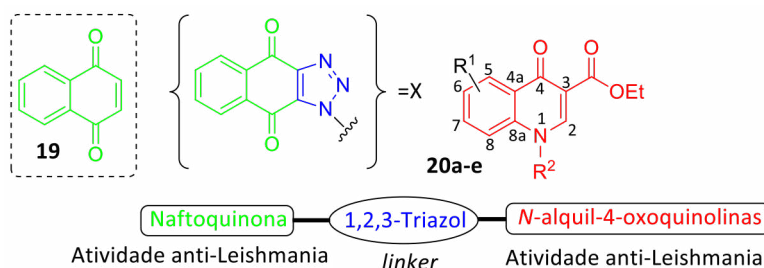
A aplicação do bioisosterismo é bem elucidada e aceita no planejamento racional de novos compostos bioativos. A prática consiste na substituição específica de átomos, anéis, funções ou ligações químicas em um composto-protótipo que tenha seu mecanismo de ação conhecido. As alterações estruturais são delineadas para contornar metabolizações, melhorar solubilidade, sobrepujar resistências farmacológicas, reduzir toxicidades e otimizar a interação ou seletividade por sítios farmacofóricos específicos.⁶⁶⁻⁷² Nestas condições, núcleos 1,2,3-triazólicos podem atuar com excelência.^{73,74} Por fim, bioisósteros devem apresentar atividades biológicas similares. Portanto, não devem ser confundidos com isósteros. Sendo os últimos resultantes de isosterismo, que é a troca de partes da molécula por outras de propriedades físico-químicas

semelhantes, sem haver referências quanto as propriedades bioativas dos compostos.^{75,76}

Dentro deste sentido, no trabalho de Aleixo e colaboradores o tamimbarotene (**AM80**), um retinoide de origem sintética, teve sua atividade antitumoral em diversas linhagens de células tumorais comparada com as dos seus bioisósteros **21**, **22a-d** e **23** (Tabela 3), provenientes da troca bioisostérica da função amida, destacada em vermelho, pelo sistema triazólico, destacado em azul.⁷⁷ A escolha de um *linker* que também fosse capaz de efetuar ligação de hidrogênio intermolecular foi crucial para o sucesso da troca bioisostérica, uma vez que esta interação intermolecular entre o composto bioativo **AM80** e o receptor farmacofórico (RARα, um oncogene), pelo resíduo de serina 212, é responsável pela atividade biológica.⁷⁸⁻⁸⁰

Os bioisósteros **21** e **22a** diferenciaram-se entre si apenas pela disposição dos átomos de nitrogênio do heterociclo. No entanto, a ligação do nitrogênio ao anel aromático contendo a função ácido carboxílico demonstrou-se mais vantajosa em **22a** apresentando atividade antitumoral mais expressiva frente a um maior número de linhagens de células tumorais, destacando-se a potencialização de 8 vezes frente a HT-29 (IC₅₀ = 6,7 μM). Ainda, sua citotoxicidade frente a NIH/3T3 (CC₅₀ = 24,1 μM) foi mais satisfatória que o análogo **22** (CC₅₀ = 17,4 μM).⁷⁷

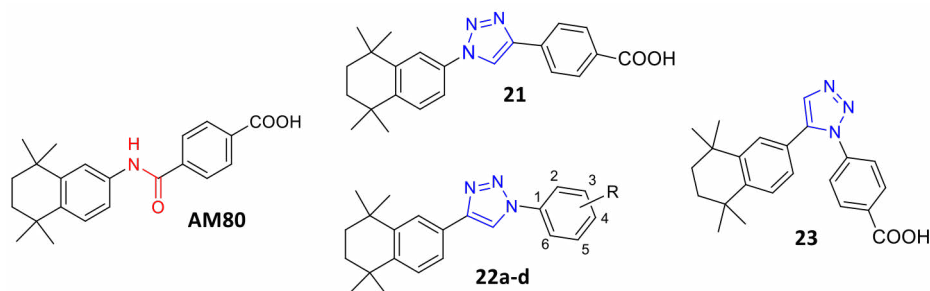
Tabela 2. Híbridos naftoquinona-oxanolina **20a-e**, sintetizados por Oliveira e colaboradores, e seus valores de IC₅₀, CC₅₀ e SI para o tratamento da *L. amazonenses*⁶⁵



Híbrido	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μM) Promastigota	IC ₅₀ (μM) Amastigota	CC ₅₀ (μM)	SI ^a Amastigota
20a	6-X	C2H5	1,0	0,7	4,3	6,1
20b	6-X	CH2C6H5	1,4	2,0	12,6	6,3
20c	6-X	C5H11	0,8	1,2	10,3	8,6
20d	6-X	C3H7	0,6	1,1	4,7	4,3
20e	7-X	C2H5	0,5	1,2	4,0	3,3
Pentamidina	-	-	4,8	1,9	8,5	4,5

^aSI=CC₅₀/IC₅₀ (SI = selectivity index).

Tabela 3. Valores de IC₅₀ do **AM80** e dos bioisósteros triazólicos **21**, **22a-d** e **23**, sintetizados por Aleixo e colaboradores, frente diferentes linhagens de células tumorais⁷⁷



Composto	R	IC50 (µM)					CC50 (µM)	
		786	HT-29	MCF-7	PC-3	K562	HL-60	NIH/3T3
AM80	-	64,2	54,1	41,6	66,7	39,2	15,6	34,2
21	-	66,5	19,5	>200	75,8	76,5	39,7	17,4
22a	4-COOH	21,6	6,7	18,1	21,9	66,6	16,4	24,1
22b	3-COOH	65,2	66,6	50,7	66,6	67,4	70,0	61,0
22c	2-Cl-4-COOH	15,9	10,2	>200	>200	61,7	51,7	155,9
22d	4-NH2	9,5	11,3	10,5	21,7	95,8	91,2	20,3
23	4-COOH	66,7	97,6	41,5	79,4	>200	49,3	71,9

786= linhagem celular de câncer renal; **HT-29**= linhagem celular de câncer colorretal; **MCF-7**= linhagem celular de câncer de mama; **PC-3**= linhagem celular de câncer de próstata; **K562**= linhagem celular de leucemia mielóide; HL-60= linhagem celular de leucemia humana; **NIH/3T3**= linhagem celular de fibroblasto

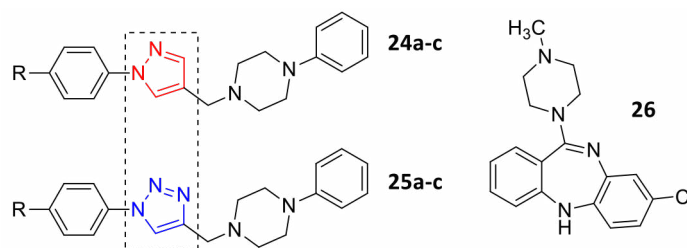
O bioisótero **22b** explorou a mudança da função ácido carboxílico para a posição 3, ocasionando a redução da citotoxicidade frente a NIH/3T3 em quase duas vezes (CC₅₀ = 61,0 µM) e potencializando apenas a citotoxicidade frente a HL-60, com IC₅₀ de 70,0 µM. Já a introdução de um átomo de cloro na posição 2 (**22c**), forneceu o derivado mais promissor, com citotoxicidade 4,5 vezes menor frente a NIH/3T3 (CC₅₀ = 155,9 µM), quatro vezes maior (IC₅₀ = 15,9 µM) para células de câncer renal 786 e 5,3 vezes maior (IC₅₀ = 10,2 µM) para células de câncer colorretal HT-29. O composto **22d** apresentou a função amina como alternativa a função ácido carboxílico, o que conduziu a resultados tão promissores quanto os de **22a**, destacando-se a potencialização de 6,7 vezes frente a linhagem de células de câncer renal 786 (IC₅₀ = 9,5 µM). Por fim, o bioisótero 1,5-dissubstituído **23** revelou uma performance similar à de **22b**. Estes resultados levam a concluir que mudanças na disposição espacial e na posição do substituinte são fatores relevantes para a efetividade do bioisótero.⁷⁷

Como último exemplo, Neves e colaboradores aplicaram o conceito de bioisosterismo como estratégia para o planejamento racional de um grande

número de novos compostos bioativos candidatos a antipsicóticos, dos quais estão destacados os seis mais promissores (**24a-c** e **25a-c**).^{81a} A proposta consistiu na síntese de *N*-fenilpiperazinas contendo os núcleos bioisostéricos 1,2-diazólico (**24a-c**) e 1,2,3-triazólico (**25a-c**). Os compostos sintetizados foram planejados para serem multialvo, com afinidade pelo receptor dopaminérgico D₂ e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}. O fármaco de referência empregado foi a clozapina (**26**) (Tabela 4).

É fundamental inferir desse trabalho a versatilidade do núcleo 1,2,3-triazólico. Mesmo com os resultados apontando melhor desempenho para os derivados diazólicos **24a-c**, com os melhores valores de afinidade aos receptores (K_i), os triazólicos **25a-c** foram capazes de apresentar potencial biológico similar para serem potenciais candidatos a antipsicóticos. Outro importante ponto relatado foi a diferença entre o comportamento dos compostos biologicamente ativos nos testes *in vitro* e *in vivo*. Apesar do composto **24a** ter apresentado excelentes resultados *in-vitro*, pelos valores de K_i, ensaios *in-vivo* indicaram ausência de atividade no modelo de teste utilizado. Os autores apontaram a presença de um átomo de halogênio na posição

Tabela 4. Novas *N*-fenilpiperazinas conectadas por um núcleo 1,2-diazólico (**24a-c**) e 1,2,3-triazólico (**25a-c**) candidatas a fármacos antipsicóticos, seus valores de afinidade aos receptores (K_i) e suas respectivas seletividades entre os receptores^{81a}



Composto	R	Ki (μM)				Seletividade	
		D2	5-HT1A	5-HT2A	D2/5-HT1A	D2/5-HT2A	5-HT1A /5-HT2A
24a	H	0,11	0,05	1,75	2,31	0,06	0,03
25a	H	0,73	0,48	5,66	1,54	0,13	0,08
24b	Cl	0,11	0,09	2,32	1,21	0,05	0,04
25b	Cl	0,95	1,22	10,91	0,78	0,09	0,11
24c	F	0,07	0,06	0,92	1,07	0,07	0,07
25c	F	0,74	0,89	5,62	0,82	0,13	0,16
26	-	0,12	0,38	0,014	0,31	8,57	27,14

para-bilaril como importante fator para alcançar a atividade antidopaminérgica *in-vivo* pelos derivados **24b-c**.^{81a} Tal divergência entre os testes pode ser explicada pela ausência dos efeitos farmacocinéticos nos ensaios *in vitro*, onde fatores como absorção, distribuição e metabolização da substância estudada não são considerados. Vale destacar que, apesar de apresentarem uma visão preliminar simplificada da eficácia terapêutica de substâncias biologicamente ativas, os ensaios *in vitro* são ferramenta fundamental na química medicinal, pois não apresentam risco aos organismos vivos e permitem economizar tempo e dinheiro.^{81b-c}

4. Outras Possibilidades de Modificação Estrutural

Modificações estruturais podem ser realizadas em uma molécula de interesse a fim de melhorar e/ou estudar sua farmacodinâmica, mas de forma diferente das trocas bioisostéricas.⁸²⁻⁸⁴ Boechat e colaboradores, por exemplo, valeram-se da versatilidade dos núcleos 1,2,3-triazólicos para sintetizar diferentes derivados da *N*-etil-4-oxoquinolina, dos quais foram destacados **27a-e**, que possuem diferentes substituintes ligados ao

anel triazólico (Figura 3).⁸⁵ O objetivo do trabalho era investigar o potencial antiviral de **27a-e** contra cepas de vírus da influenza A e B, tendo como fármaco de referência o oseltamivir o (**28**). Os resultados iniciais, de atividade anti-influenza Neuraminidase (NA), indicaram a importância de substituintes com grande volume molecular e sem hidroxila (**27a-b**) para obtenção dos melhores efeitos antivirais.

Em um segundo momento, o composto mais promissor, **27b**, que tem em sua estrutura molecular o ciclohexeno, destacado em vermelho (Figura 3), também presente em **28**, foi avaliado frente a diferentes cepas de influenza selvagens (S) e resistentes a **28** (Tabela 5). Os resultados indicaram que frente a cepa resistente a **28** A/H3N2 E119V, **27b** teve sua potência aumentada em mais de sete vezes ($IC_{50} = 2,60 \mu M$) em relação à correspondente cepa selvagem A/H3N2 S ($IC_{50} = 19,90 \mu M$). Ao contrário, frente a mesma cepa de vírus, o fármaco de controle **28** teve sua potência reduzida em mais de vinte e sete vezes ($IC_{50} = 4,19 nM$) em relação a correspondente cepa selvagem ($IC_{50} = 0,15 nM$). Já com relação às demais cepas de vírus resistentes a **28** (A/H1N1 H275Y e B R152K) e suas respectivas cepas selvagens (A/H1N1 S e B S), percebeu-se que **27b** foi menos susceptível a resistência farmacológica do que **28**, pois apresentou menores perdas de potência devido ao aumento menos

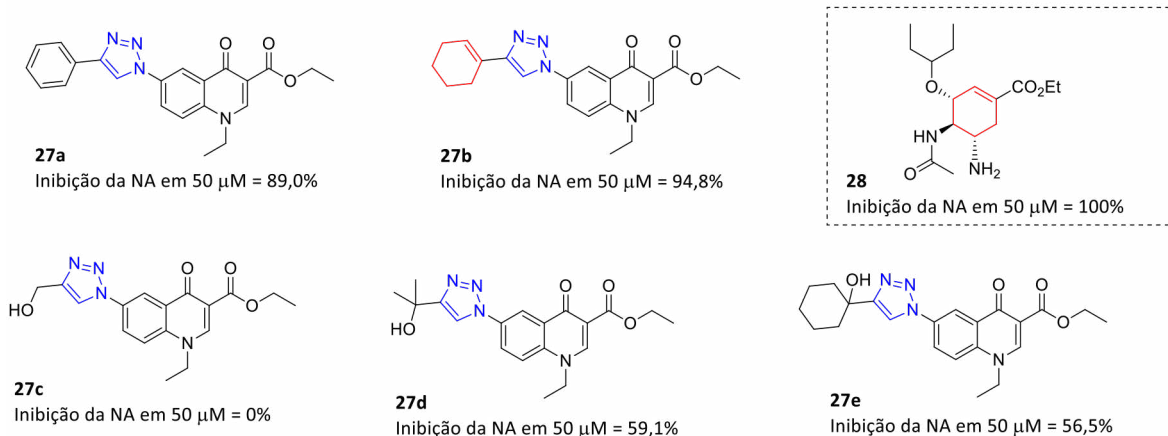


Figura 3. Estruturas moleculares das 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolinas **27a-e** e do oseltamivir (**28**), com seus respectivos resultados dos testes biológicos anti-influenza Neuraminidase (NA). Núcleos 1,2,3-triazólicos em azul e ciclohexeno em vermelho⁸⁵

pronunciado dos valores de IC₅₀. Por exemplo, **27b** exibiu aumento de três vezes no IC₅₀ na cepa A/H1N1 H275Y, enquanto **28** teve um aumento de 380 vezes. Em um último momento, o teste de viabilidade celular indicou que **27b** é menos tóxico para as células saudáveis (CC₅₀ = 566 μM) do que **28** (CC₅₀ = 321 μM).⁸⁵

A combretastatina A-4 (**29**), um polifenol de origem natural, é conhecida pela alta citotoxicidade frente a células de leucemia mieloide K562. No entanto, sua aplicação é limitada devido à baixa biodisponibilidade, baixa solubilidade em pH fisiológico e reduzido tempo de meia vida. Ainda, tem-se que a isomerização *cis-trans* da ligação dupla no meio biológico ocasiona redução de sua afinidade pela proteína alvo e, conseqüentemente, na redução da atividade biológica.⁸⁶ No trabalho de Odlo e colaboradores **29** teve a substituição da ligação dupla, em

vermelho, pelo anel 1,2,3-triazólico, em azul, como forma de realizar uma homologação por restrição conformacional, permitindo a formação de duas séries congêneres, não isomerizáveis, de 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos **30a-e** e **31a-e** (Esquema 2).⁸⁷

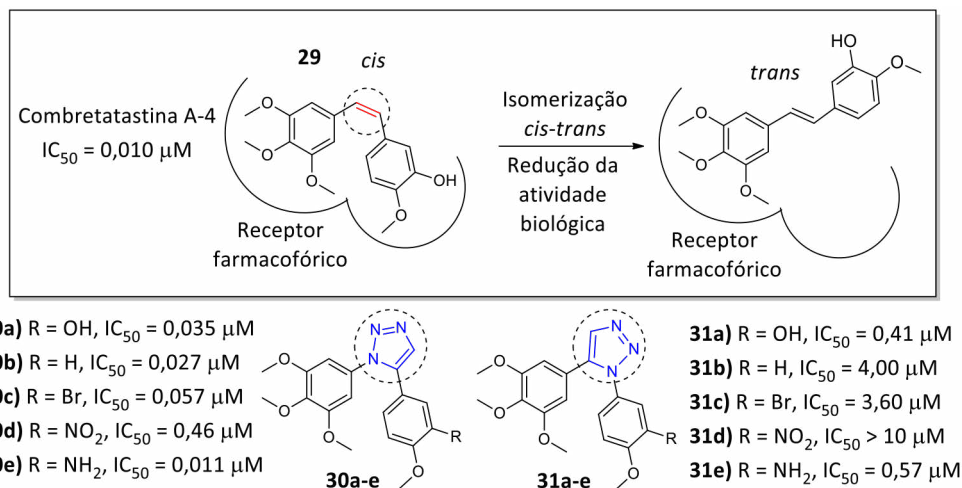
A modificação estrutural do núcleo molecular do fármaco Zolpidem (**32**) com atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv foi explorada por Reddyrajula e Dalimba, que reportaram a síntese de mais de quarenta derivados com atividade antituberculose, dos quais pode-se destacar alguns dos mais promissores **33a-c**, **34a-c** e **35a-c** (Figura 4).⁸⁸ Os valores do IS indicaram a natureza não tóxica frente a estruturas celulares saudáveis e alta seletividade para atuar apenas na enfermidade.

Ainda, ensaios de atividade biológica *in vitro* para verificar o potencial antifúngico e

Tabela 5. Potência do composto **27b** e oseltamivir (**28**) frente à diferentes cepas de vírus da influenza A e B⁸⁵

Cepa de vírus	IC ₅₀		IC ₅₀ (Resistente)/ IC ₅₀ (Selvagem)	
	27b (μM)	28 (nM)	27b	28
A/H3N2 S	19,90	0,15	0,13	27,93
A/H3N2 E119V	2,60	4,19		
A/H1N1 S	3,50	0,21	3,02	380,67
A/H1N1 H275Y	10,60	79,94		
B S	22,00	16,00	1,36	5,31
B R152K	30,00	85,00		

S= selvagem



Esquema 2. Combretastatina A-4 (**29**) e séries congêneres **30a-e** e **31a-e**, sintetizados por Odlo e colaboradores, com a atividade antitumoral frente a linhagem de células de leucemia mieloide K562. Ligação dupla em vermelho e 1,2,3-triazol em azul⁸⁷

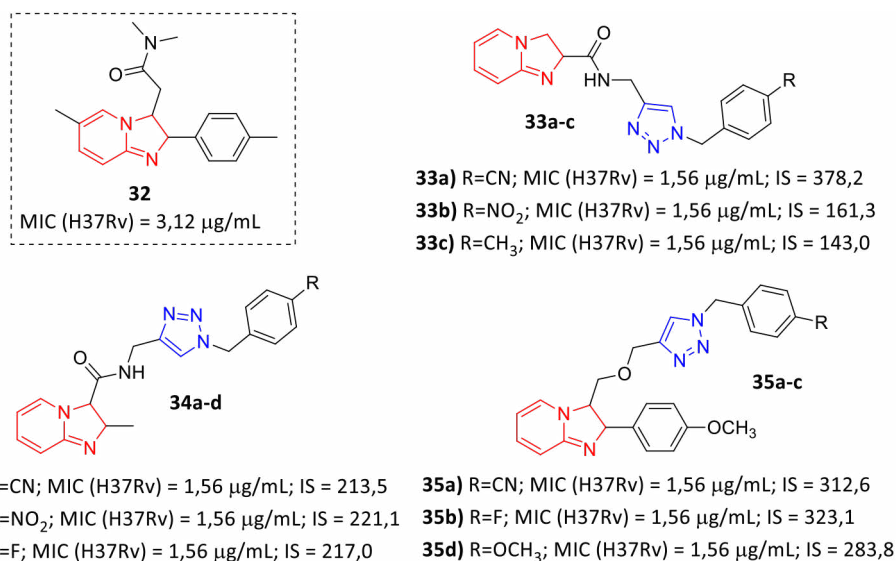


Figura 4. Derivados **33a-c**, **34a-c** e **35a-c** provenientes da modificação estrutural do núcleo do Zolpidem (**32**), destacado em vermelho, com suas respectivas atividades antituberculose frente a linhagem celular de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e índice de seletividade (IS). O núcleo 1,2,3-triazólico está destacado em azul⁸⁸

antibacteriano dos derivados apontaram que suas atividades biológicas foram próximas da eficiência dos fármacos de controle fluconazol e ciprofloxacina, respectivamente.⁸⁸

5. Conclusão

A literatura envolvendo o núcleo 1,2,3-triazol é extensa e diversificada, conforme pode ser verificado nas referências deste trabalho. A seleção

de no máximo três trabalhos para discutir em cada seção permitiu elaborar um artigo que focasse na rápida instrução de estudantes da graduação e/ou iniciação científica. Mas que não deixasse de lado uma abordagem diferenciada e recente, sendo uma leitura útil aos(as) pesquisadores(as), ou estudantes de pós graduação, que desejam aumentar o acervo de referências acerca do tema. Ainda, a variedade de material provindo da pesquisa brasileira demonstra a força da ciência nacional envolvendo este heterociclo.

Com base nas aplicações discutidas, pode-se dizer que a versatilidade sintética e biológica deste núcleo é uma característica indispensável para a construção de arcações moleculares visando aplicação medicinal. Compostos mais potentes, seletivos e com diferentes atividades biológicas são algumas das principais vantagens oferecidas pela utilização deste heterociclo na química medicinal. No entanto, mesmo com todas as vantagens oferecidas, o planejamento racional geralmente conduz a melhores resultados.

Por fim, fica evidente a necessidade do investimento continuado na pesquisa acadêmica por novos compostos bioativos. A busca por inovações e desenvolvimento não é um processo linear e simples. São necessários anos de esforço conjunto da comunidade científica para vencer a fase de bancada e mais alguns anos, chegando a passar de uma década, para que os resultados cheguem à sociedade.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O autor também agradece a FAPERJ e CNPq pelas bolsas de estudo concedidas e auxílio financeiro para pesquisa. E à Profa. Dra. Anna Claudia Cunha e ao Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira pelas sugestões e excelência na orientação do meu mestrado acadêmico, o qual parte da teoria pôde ser adaptada e organizada neste artigo.

Referências Bibliográficas

- ¹ Barreiro, E. J.; Pinto, A. C. Oportunidades e Desafios para a Inovação em Fármacos: Agora ou Nunca! *Revista Virtual de Química* **2013**, *5*, 1059. [CrossRef]
- ² Barreiro, E. J. A Química Medicinal e o Paradigma do Composto-Protótipo. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 26. [CrossRef]
- ³ Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avancados*, **2010**, *24*, 81. [CrossRef]
- ⁴ INTERFARMA, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Guia 2019, 1a. ed., Nebraska Composição Gráfica, 2019. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2019/>>. Acesso em: 18 agosto 2020.

⁵ Sítio do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>>. Acesso em 18 agosto 2020.

⁶ Chipoline, I. C.; da Fonseca, A. C. C.; da Costa, G. R. M.; de Souza, M. P.; Rabelo, V. W. H.; de Queiroz, L. N.; de Souza, T. L. F.; de Almeida, E. C. P.; Abreu, P. A.; Pontes, B.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Robbs, B. K. Molecular mechanism of action of new 1,4-naphthoquinones tethered to 1,2,3-1*H*-triazoles with cytotoxic and selective effect against oral squamous cell carcinoma. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *101*, 103984. [CrossRef] [PubMed]

⁷ Chipoline, I. C.; Alves, E.; Branco, P.; Costa-Lotufo, L. V.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C. (2018). Synthesis and Cytotoxic Evaluation of 1*H*-1,2,3-Triazol-1-ylmethyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-*b*]furan-4,5-diones. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2018**, *90*, 1027. [CrossRef] [PubMed]

⁸ Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L.; Ye, Y. H. Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,3-Triazole Phenylhydrazone Derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 477. [CrossRef] [PubMed]

⁹ da Rocha, D. R.; Santos, W. C.; Lima, E. S.; Ferreira, V. F. Synthesis of 1,2,3-triazole glycoconjugates as inhibitors of α -glucosidases. *Carbohydrate Research* **2012**, *350*, 14. [CrossRef] [PubMed]

¹⁰ da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Forezi, L. S. M. Synthesis and Biological Profiles of 1,2,3-Triazole Scaffold. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2018**, *18*, 1426. [CrossRef] [PubMed]

¹¹ Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry* **2017**, *71*, 30. [CrossRef] [PubMed]

¹² Dubey, N.; Sharma, M. C.; Kumar, A.; Sharma, P. (2015). A click chemistry strategy to synthesize geraniol-coupled 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and exploration of their microbicidal and antioxidant potential with molecular docking profile. *Medicinal Chemistry Research*, **2015**, *24*, 2717. [CrossRef]

¹³ Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva Jr, F. P.; Ferreira, V. F. Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1*H*-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 2364. [CrossRef] [PubMed]

- ¹⁴ Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F. Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2007**, *18*, 1285. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Gonzaga, D. T. G.; da Rocha, D. R.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F. Recent Advances in the Synthesis of New Antimycobacterial Agents Based on the 1H-1,2,3-Triazoles. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2013**, *13*, 2850. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, L. B. G.; Costa, T. E. M. M.; von Ranke, N. L.; Pacheco, P. A. F.; Simões, A. P. S.; Arruda, J. C.; Dantas, L. P.; de Freitas, H. R.; Reis, R. A. M.; Penido, C.; Bello, M. L.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; Faria, R. X.; da Silva, F. C. 1-Aryl-1H- and 2-aryl-2H-1,2,3-triazole derivatives blockade P2X7 receptor *in vitro* and inflammatory response *in vivo*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *139*, 698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed With Biological Activity, Through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *16*, 3289. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Li, Z.; Ding, L.; Li, Z.; Wang, Z.; Suo, F.; Shen, D.; Zhao, T.; Sun, X.; Wang, J.; Liu, Y.; Ma, L.; Zhao, B.; Geng, P.; Yu, B.; Zheng, Y.; Liu, H. Development of the triazole-fused pyrimidine derivatives as highly potent and reversible inhibitors of histone lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A). *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2019**, *9*, 794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Pagliai, F.; Pirali, T.; Del Grosso, E.; Di Brisco, R.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Rapid Synthesis of Triazole-Modified Resveratrol Analogues via Click Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J. CuAAC-enssembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review. *RSC Advances* **2020**, *10*, 5610. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Shankaraiah, N.; Kumar, N. P.; Tokala, R.; Gayatri, B. S.; Talla, V.; Santos, L. S. Synthesis of New 1,2,3-Triazolo-naphthalimide/phthalimide Conjugates via 'Click' Reaction: DNA Intercalation and Cytotoxic Studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2019**, *30*, 454. [[CrossRef](#)]
- ²² Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The growing impact of click chemistry on drug Discovery. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Keri, R. S.; Patil, S. A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. *Chemical Biology and Drug Design* **2015**, *86*, 410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Malah, T. E.; Nour, H. F.; Satti, A. A. E.; Hemdan, B. A.; El-Sayed, W. A. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activities of 1,2,3-Triazole Glycoside Clickamers. *Molecules* **2020**, *25*, 790. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Nalawade, J.; Shinde, A.; Chavan, A.; Patil, S.; Suryavanshi, M.; Modak, M.; Choudhari, P.; Bobade, V. D.; Mhaske, P. C. Synthesis of new thiazolyl-pyrazolyl-1,2,3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *179*, 649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Faria, G. G. S.; Machado, V.; Abrantes, J. L.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 1860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Jordão, A. K.; Afonso, P. P.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Almeida, M. C. B.; Beltrame, C. O.; Paiva, D. P.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Tiekink, E. R. T.; Damaso, C. R.; Cunha, A. C. Antiviral evaluation of N-amino-1,2,3-triazoles against Cantagalo virus replication in cell culture. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 3777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Gonzaga, D. T. G.; Souza, T. M. L.; Andrade, V. M. M.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C. Identification of 1-Aryl-1H-1,2,3-triazoles as Potential New Antiretroviral Agents. *Medicinal Chemistry* **2018**, *14*, 242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Vaz, M. G. F.; Cassaro, R. A. A.; Resende, J. A. L. C.; Sacramento, C. Q.; Costa, J.; Abrantes, J. L.; Souza, T. M. L.; Jordão, A. K. Chemistry and anti-herpes simplex virus type 1 evaluation of 4-substituted-1H-1,2,3-triazole-nitroxyl-linked hybrids. *Molecular Diversity* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Campos, V. R.; Abreu, P. A.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Santos, F. C.; Moura, L. A.; Domingos, T. S.; Carvalho, C.; Sanchez, E. F.; Fuly, A. L.; Cunha, A. C. Synthesis, biological, and theoretical evaluations of new 1,2,3-triazoles against the hemolytic profile of the Lachesis muta snake venom. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 7429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ³¹ Domingos, T. F. S.; Moura, L. D. A.; Carvalho, C.; Campos, V. R.; Jordão, A. K.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Sanchez, E. F.; Fuly, A. L. Antivenom effects of 1,2,3-triazoles against Bothrops jararaca and Lachesis muta snakes. *BioMed Research International* **2013**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Pacheco, P. A. F.; Galvão, R. M. S.; Faria, A. F. M.; Von Ranke, N. I.; Rangel, M. S.; Ribeiro, T. M.; Bello, M. I.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R.; Faria, R. X. 8-Hydroxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinone derivatives inhibited P2X7 Receptor-Induced dye uptake into murine Macrophages. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2019**, *27*, 1449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; da Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; da Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; da Silva, G. P.; Costa, C. C. P. Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) Strain. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 5988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Cardoso, M. F. C.; Rodrigues, P. C.; Oliveira, M. E. I. M.; Gama, I. L.; da Silva, I. M. C. B.; Santos, I. O.; Rocha, D. R.; Pinho, R. T.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; da Silva, F. C.; Silva-Jr, F. P. Synthesis and evaluation of the cytotoxic activity of 1,2-furanonaphthoquinones tethered to 1,2,3-1H-triazoles in myeloid and lymphoid leukemia cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *84*, 708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ da Cruz, E. H. G.; Hussene, C. M. B.; Dias, G. G.; Diogo, E. B. T.; de Melo, I. M. M.; Rodrigues, B. L.; da Silva, M. G.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; de Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Júnior, E. N. S. 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 1608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Swetha, Y.; Reddy, E. R.; Kumar, J. R.; Trivedi, R.; Giribabu, L.; Sridhar, B.; Rathod, B.; Prakasham, R. S. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ferrocene-oxime ether benzyl 1H-1,2,3-triazole hybrids. *New Journal of Chemistry* **2019**, *43*, 8341. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova* **2006**, *29*, 569. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. Tricks with clicks: modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 1325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Angell, Y. L.; Burgess, K. Peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36*, 1674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. Heterocyclic Peptide Backbone Modification in an α -Helical Coiled Coil. *Journal of the American Chemical Society*, *126*, 15366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Penthala, N. R.; Madhukuri, L.; Thakkar, S.; Madadi, N. R.; Lamture, G.; Eoff, R. L.; Crooks, P. A. Synthesis and anti-cancer screening of novel heterocyclic-(2H)-1,2,3-triazoles as potential anti-cancer agents. *Medicinal Chemistry Communications* **2015**, *6*, 1535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Santos, T. F.; de Jesus, J. B.; Neufeld, P. M.; Jordão, A. K.; Campos, V. R.; Cunha, A. C.; Castro, H. C.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Rodrigues, C. R.; Abreu, P. A. Exploring 1,2,3-triazole derivatives by using in vitro and in silico assays to target new antifungal agents and treat Candidiasis. *Medicinal Chemistry Research* **2017**, *26*, 680. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Keith, C. T.; Borisy, A. A.; Stockwell, B. R. Multicomponent therapeutics for networked systems. *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, *4*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Medina-Franco, J. L.; Giulianotti, M. A.; Welmaker, G. S.; Houghten, R. A. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Xu, Z.; Zhao, S. J.; Liu, Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *183*, 111700. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. Benzofuran derivatives and their anti-tubercular, anti-bacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *162*, 266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁴⁷ a) Zimmermann, G. R.; Lehár, J.; Keith, C. T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Dias, K. S. T.; de Paula, C. T.; Riquiel, M. M.; Lago, S. T.; Costa, K. C. M.; Vaz, S. M.; Machado, R. P.; Lima, L. M. S.; Viegas Junior, C. Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da Doença de Alzheimer. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 609. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2019**, *27*, 3511. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Chu, X. M.; Wang, C.; Wang, W. L.; Liang, L. L.; Liu, W.; Gong, K. K.; Sun, K. L. Triazole derivatives and their antiparasitic and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *166*, 206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁰ Yu, H.; Hou, Z.; Tian, Y.; Mou, Y.; Guo, C. Design, synthesis, cytotoxicity and mechanism of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids as potential anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *151*, 434. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Zhang, B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *168*, 357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Reddyrajula, R.; Dalimba, U.; Kumar, S. M. Molecular hybridization approach for phenothiazine incorporated 1,2,3-triazole hybrids as promising antimicrobial agents: Design, synthesis, molecular docking and in silico ADME studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *168*, 263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Campos, V. R.; Cunha, A. C.; Silva, W. A.; Ferreira, V. F.; de Sousa, C. S.; Fernandes, P. D.; Moreira, V. N.; da Rocha, D. R.; Dias, F. R. F.; Montenegro, R. C.; de Souza, M. C. B. V.; Bochat, F. C. S.; Franco, C. F. J.; Resende, J. A. L. C. Synthesis of a new class of naphthoquinone glycoconjugates and evaluation of their potential as antitumoral agents. *RSC Advances* **2015**, *5*, 96222. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Liberti, M. V.; Locasale, J. W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in Biochemical Sciences* **2016**, *41*, 211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Zhao, Y.; Butler, E. B.; Tan, M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death and Disease* **2013**, *4*, 532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Vendrusculo, V.; de Souza, V. P.; Fontoura, L. A. M.; D'Oca, M. G. M.; Banzato, T. P.; Monteiro, P. A.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E.; Russowsky, D. Synthesis of novel perillyl-dihydropyrimidinone hybrids designed for antiproliferative activity. *Medicinal Chemistry Communications* **2018**, *9*, 1553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Gomes, A. C.; Mello, A. L.; Ribeiro, M. G.; Garcia, D. G.; Da Fonseca, C. O.; Salazar, M. D.; Schönthal, A. H.; Quirico-Santos, T. Perillyl alcohol, a pleiotropic natural compound suitable for brain tumor therapy, targets free radicals. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* **2017**, *65*, 285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ da Fonseca, C. O.; Schwartzmann, G.; Fischer, J.; Nagel, J.; Futuro, D.; Quirico-Santos, T.; Gattass, C. R. Preliminary results from a phase I/II study of perillyl alcohol intranasal administration in adults with recurrent malignant gliomas. *Surgical Neurology* **2008**, *70*, 259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *132*, 108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Carreiro, E. P.; Sena, A. M.; Puerta, A.; Padrón, J. M.; Burke, A. J. Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole-Dihydropyrimidinone Hybrids Using Multicomponent 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click)-Biginelli Reactions: Anticancer Activity. *Synlett* **2020**, *31*, 615. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Liu, Y.; Liu, J.; Zhang, R.; Guo, Y.; Wang, H.; Meng, Q.; Sun, Y.; Liu, Z. Synthesis, characterization, and anticancer activities evaluation of compounds derived from 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one. *Molecules* **2019**, *24*, 891. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Matos, L. H. S.; Masson, F. T.; Simeoni, L. A.; de Mello, M. H. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 1779. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶³ Mohammadi, B.; Behbahani, F. K. Recent developments in the synthesis and applications of dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones. *Molecular Diversity* **2018**, *22*, 405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Chen, T. C.; da Fonseca, C. O.; Schönthal, A. H. Intranasal perillyl alcohol for glioma therapy: Molecular mechanisms and clinical development. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 3905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁶⁵ Oliveira, V. G.; Faiões, V. S.; Gonçalves, G. B. R.; Lima, M. F. O.; Boechat, F. C. S.; Cunha, A. C.; de Andrade-Neto, V. V.; da Silva, F. C.; Torres-Santos, E. C.; de Souza, M. C. B. V. Design, Synthesis and Antileishmanial Activity of Naphthotriazolyl-4-Oxoquinolines. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2018**, *18*, 1454. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Brown, N. Bioisosteres and Scaffold Hopping in Medicinal Chemistry. *Molecular Informatics* **2014**, *33*, 458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Lima, L. M.; Barreiro, E. J. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 3147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Papadatos, G.; Brown, N. *In silico* applications of bioisosterism in contemporary medicinal chemistry practice. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2013**, *3*, 339. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Kang, D.; Feng, D.; Sun, Y.; Fang, Z.; Wei, F.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X.; Zhan, P. Structure-Based Bioisosterism Yields HIV-1 NNRITs with Improved Drug-Resistance Profiles and Favorable Pharmacokinetic Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63*, 4837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J. L. M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J. Antiplatelet properties of novel *N*-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 2051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, L. C. S.; Santos-Filho, O. A.; Peçanha, M. D. S.; Sacramento, C. Q.; Machado, V.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Boechat, N. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1*H*-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. *Medicinal Chemistry Research* **2014**, *23*, 1501. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today* **2017**, *22*, 1572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Perreira, E. F. R.; El-Nabawi, A.; Eldefrawi, A. T.; Albuquerque, E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. Design, synthesis and pharmacological profile of novel dopamine D2 receptor ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 4807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Gaikwad, P. L.; Gandhi, P. S.; Jagdale, D. M.; Kadam, V. J. The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification. *American Journal of PharmTech Research* **2012**, *2*, 1.
- ⁷⁶ Burger, A. Isosterism and bioisosterism in drug design. *Progress in Drug Research* **1991**, *37*, 287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Aleixo, M. A. A.; Garcia, T. M.; Carvalho, D. B.; Viana, L. H.; Amaral, M. S.; Kassab, N. M.; Cunha, M. C.; Pereira, I. C.; Guerrero Jr., P. G.; Perdomo, R. T.; Matos, M. F. C.; Baroni, A. C. M. Design, Synthesis and Anticancer Biological Evaluation of Novel 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Retinoid Analogues of Tamibarotene (AM80). *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2018**, *29*, 109. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁸ de Lera, A. R.; Bourguet, W.; Altucci, L.; Gronemeyer, H. Design of selective nuclear receptor modulators: RAR and RXR as a case study. *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, *6*, 811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Altucci, L.; Leibowitz, M. D.; Ogilvie, K. M.; de Lera, A. R.; Gronemeyer, H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, *6*, 793. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ Teng, M.; Duong, T. T.; Klein, E. S.; Pino, M. E.; Chandraratna, R. A. S. Identification of a Retinoic Acid Receptor a Subtype Specific Agonist. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 3035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸¹ a) Neves, G.; Menegatti, R.; Antonio, C. B.; Graziottin, L. R.; Vieira, R. O.; Rates, S. M. K.; Noël, F.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Searching for multi-target antipsychotics: Discovery of orally active heterocyclic *N*-phenylpiperazine ligands of D₂-like and 5-HT_{1A} receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 1925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Klein, S. The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the *In Vivo* Performance of a Drug. *American Association of Pharmaceutical Scientists* **2010**, *12*, 397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Lipinski, C.; Hopkins, A. Navigating chemical space for biology and medicine. *Nature* **2004**, *432*, 855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Barreiro, E. J.; Kümmerle, A. E.; Fraga, C. A. M. The Methylation Effect in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 5215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ Li, S.; Xiong, Q.; Lai, X.; Li, X.; Wan, M.; Zhang, J.; Yan, Y.; Cao, M.; Lu, L.; Guan, J.; Zhang, D.; Lin, Y. Molecular Modification of Polysaccharides and Resulting Bioactivities. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2016**, *15*, 237. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ Notari, R. E. Pharmacokinetics and Molecular Modification: Implications in Drug Design and Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1973**, *62*, 865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁸⁵ Boechat, F. C. S.; Sacramento, C. Q.; Cunha, A. C.; Sagrillo, F. S.; Nogueira, C. M.; Rodrigues, N. F.; Santos-Filho, O.; Riscado, C. S.; Forezi, L. S. M.; Faro, L. V.; Brozeguini, L.; Marques, I. P.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; de Souza, M. C. B. V. 1,2,3-Triazolyl-4-oxoquinolines: A feasible beginning for promising chemical structures to inhibit oseltamivir-resistant influenza A and B viruses. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 7777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁶ Fraga, A. G. M. Combretastatins and their analogues: Nature as an alternative source for the therapy of cancer. *Revista Virtual de Quimica* **2015**, *7*, 765. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁷ Odlo, K.; Hentzen, J.; dit Chabert, J. F.; Ducki, S.; Gani, O. A. B. S. M.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flørenes, V. A.; Hansen, T. V. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as *cis*-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 4829. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Reddyrajula, R.; Dalimba, U. K. Structural modification of zolpidem led to potent antimicrobial activity in imidazo[1,2-*A*] pyridine/pyrimidine-1,2,3-triazoles. *New Journal of Chemistry* **2019**, *43*, 16281. [[CrossRef](#)]