

Roberta Cristina Novaes dos Reis¹
Gustavo Alves de Castro¹
Gustavo Henrique Souza Oliveira¹
Lara Cristina Pereira Malaquias¹
Alessandro Del'Duca¹
Cassiano Fonseca¹
Adilson David da Silva²

¹Núcleos de Química e Biologia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, Brasil.

²Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Roberta Cristina dos Reis**

Núcleo de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, R. Bernardo Mascarenhas, 1238, bloco C, sala 204, Fábrica, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36080-001

✉ roberta.reis@ifsudestemg.edu.br

Submetido: 18/12/2021

Aceito: 14/06/2022

RESUMO

Introdução: Os 1,2,3-triazóis são compostos de origem sintética e são relevantes para a química medicinal, além de poderem atuar como uma conexão entre duas ou mais substâncias de interesse, em uma estratégia de hibridização molecular. **Objetivo:** Abordar algumas aplicações farmacológicas dos derivados 1,2,3-triazólicos. **Material e Métodos:** Uma busca na base de dados Scopus utilizando o termo "1,2,3 triazole" (janeiro de 2021), foi realizada, além de uma pesquisa nos bancos de dados eletrônicos público. **Resultados:** Foram encontrados 5.760 resultados para os últimos dez anos sobre 1,2,3-triazóis, bem como várias publicações referentes a derivados 1,2,3-triazólicos de interesse farmacológico. **Conclusão:** Os compostos 1,2,3-triazólicos têm adquirido cada vez mais atenção e visibilidade no que se refere as suas potenciais atividades farmacológicas, tais como antiviral, antitumoral, antifúngica, antiparasitária e antimicrobiana.

Palavras-chave: Triazóis; Medicamentos Sintéticos; Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: The 1,2,3-triazoles are compounds of synthetic origin and are relevant to medicinal chemistry, in addition to being able to act as a connection between two or more substances of interest, in a molecular hybridization strategy. **Objective:** Address some pharmacological applications of 1,2,3-triazole derivatives. **Material and Methods:** A search in the Scopus database using the term 1,2,3 triazole (January 2021) was carried out, in addition to a search in public electronic databases. **Results:** 5760 results were found for the last ten years on 1,2,3-triazoles, as well as several publications referring to 1,2,3-triazole derivatives of pharmacological interest. **Conclusion:** The 1,2,3-triazole compounds have gained increasing attention and visibility regarding their potential pharmacological activities, such as antiviral, antitumor, antifungal, antiparasitic and antimicrobial.

Key-words: Triazoles; Synthetic Drugs; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

Os 1,2,3-triazóis são compostos de origem sintética que podem ser obtidos em laboratório por diversas rotas de síntese, sendo que uma das mais conhecidas é a cicloadição 1,3-dipolar, primeiramente descrita por Huisgen.^{1,2} Nesta reação, a cicloadição ocorre entre um alcino e uma azida, utilizando cobre (I) como catalisador e sendo conhecida como reação CuAAC (*Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*).³ O uso de Cu(I) permite a formação de apenas o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (figura 1).⁴⁻⁸

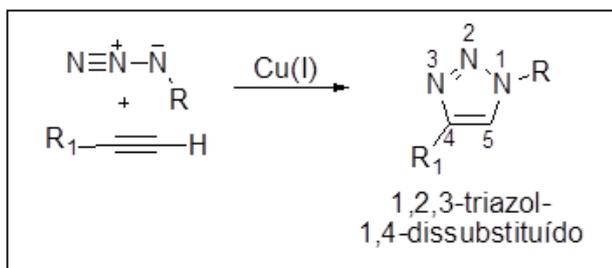


Figura 1: Regioisômero obtido via cicloadição clássica de Huisgen utilizando Cu(I) como catalisador.

Sendo os 1,2,3-triazóis considerados grupos conectores, com capacidade de permanecerem inertes a reações subsequentes dentro de uma rota sintética, o grupo de pesquisa de Sharpless desenvolveu um procedimento regioespecífico, que fornece apenas o isômero 1,4-dissubstituído envolvendo a produção *in situ* da espécie catalítica de cobre (I), através da redução de sais de cobre (II), como o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, utilizando o ascorbato de sódio como agente redutor.⁹

As reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen foram, posteriormente, enquadradas no conceito de *click chemistry*, ou reações do tipo *click*, que engloba reações que atendem a uma série de critérios definidos por Kolb, Finn e Sharpless¹⁰ ao defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de compostos na área farmacêutica e de materiais.¹¹ Alguns destes critérios são reações com altos rendimentos e termodinamicamente favoráveis, estereoespecífica, realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção, produzir produtos secundários inofensivos, ser removidos sem uso de cromatografia e não necessitar de cuidados especiais como ausência de água e oxigênio.¹² O conjunto de características das reações do tipo *click* faz com que este tipo de reação se enquadre em alguns dos 12 princípios da química verde, como, por exemplo, prevenção de geração de resíduos, uso de solventes e materiais auxiliares seguros, busca por eficiência energética, não utilização de grupos protetores ou derivatização desnecessária e uso de

catalizadores seletivos em detrimento a reagentes estequiométricos.¹³

A cicloadição de Huisgen se consolidou como um método útil para a preparação de compostos heterocíclicos de cinco membros, possibilitando modificações de moléculas.¹¹ Sendo assim, os 1,2,3-triazóis podem ser uma boa estratégia para conectar diferentes moléculas, por hibridação molecular, que é muito empregada na área de desenvolvimento de fármacos e envolve a síntese de compostos que associam dois grupos farmacofóricos diferentes em uma mesma molécula.¹⁴⁻¹⁶

Dentre as várias aplicações dos compostos heterocíclicos está a que se refere ao uso como medicamentos. Vários derivados heterocíclicos são fármacos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, assim como anti-hipertensivo (losartan), antiviral (ribavirina), antifúngica (fluconazol) e antimicrobiana (benzilpenicilina) (figura 2).

Os anéis 1,2,3-triazólicos são bioisómeros dos anéis heterocíclicos imidazólicos, os quais apresentam atividade biológica variada que inclui seu uso como antifúngico, anti-HIV, anti-inflamatório, antitumoral, antimalárico e antiviral.^{4,17}

A classe de compostos orgânicos que contém uma cadeia cíclica de cinco átomos entre os quais pelo menos um é nitrogênio é conhecida, genericamente, como azol, dentre estes compostos estão o imidazol e o 1,2,3-triazol (figura 3).

O anel triazólico constitui uma importante classe de heterociclo, especialmente na química medicinal, em decorrência de sua reconhecida atividade farmacológica contra muitas doenças.¹⁸⁻²¹ Desta forma, o objetivo desta revisão é abordar as principais aplicações farmacológicas dos derivados 1,2,3-triazólicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, foi realizado um levantamento de publicações registradas na base de dados *Scopus* utilizando como descritor o termo "1,2,3 triazole" (janeiro de 2021), com o objetivo de quantificar o número de publicações nos últimos dez anos sobre esta classe de compostos. Realizou-se também uma busca para verificar a evolução de publicações sobre as aplicações medicinais relacionando o termo *1,2,3-triazole* com *antibacterial*, *antiviral*, *antifungal*, *antiparasitic*, *anticancer* e *antidepressant*.

Os estudos foram identificados a partir de uma pesquisa nos bancos de dados eletrônicos público/editora MEDLINE (PubMed), *Journal of Organic Chemistry*, *Química Nova*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *International Journal of Biological Sciences*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, entre outros.

Não foram aplicadas restrições por língua ou nacionalidade dos artigos.

Os autores desse estudo recorreram,

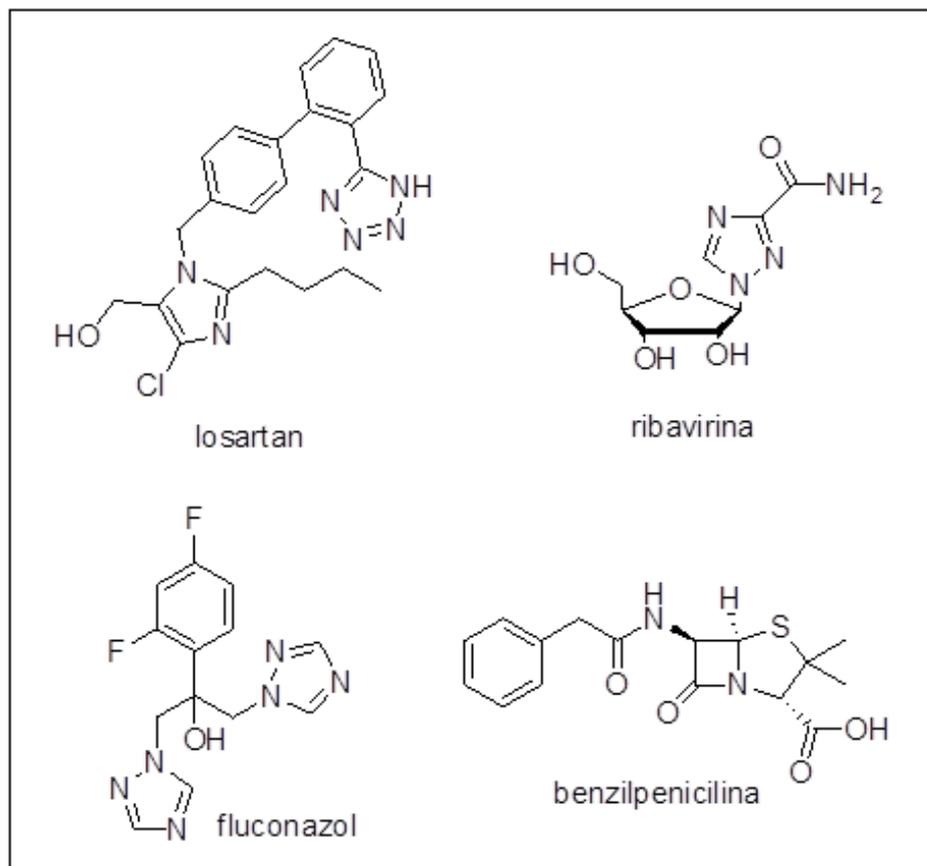


Figura 2: Estrutura química de alguns fármacos que são compostos heterocíclicos.

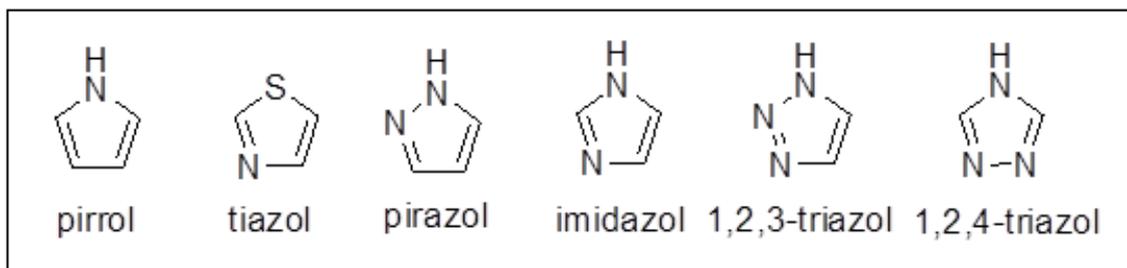


Figura 3: Heterociclos aromáticos azoicos.

independentemente, a títulos e resumos sobre derivados 1,2,3-triazólicos e revisaram as versões integrais de vários artigos para estabelecer se estes encaixavam-se nos critérios de inclusão. Os estudos que não se enquadraram ao objetivo desta pesquisa foram excluídos. Os artigos selecionados abordam relevantes aplicações farmacológicas dos derivados 1,2,3-triazólicos.

RESULTADOS

Em uma busca de publicações registradas na base de dados *Scopus* utilizando o termo "1,2,3 triazole" (janeiro de 2021), foram encontrados 5.760 resultados para os últimos dez anos (figura 4). Este levantamento mostrou um significativo número de publicações (5.760) e conseqüentemente o grande interesse no estudo sobre

esta classe de compostos no meio científico. Outro ponto a se destacar, é que o Brasil se apresenta na oitava posição dos países com maior número de publicações sobre o tema, atrás somente de países como a China, Índia, Estados Unidos, Irã, Rússia, Alemanha e França (figura 5).²²

Com base em pesquisas realizadas na *Scopus*,²² obteve-se um gráfico (figura 6) que apresenta a evolução de publicações sobre as aplicações medicinais relacionando o termo "1,2,3-triazole" com "antibacterial", "antiviral", "antifungal", "antiparasitic", "anticancer" e "antidepressant". Cada linha do gráfico representa a evolução do número de publicações nessas respectivas áreas na última década.

DISCUSSÃO

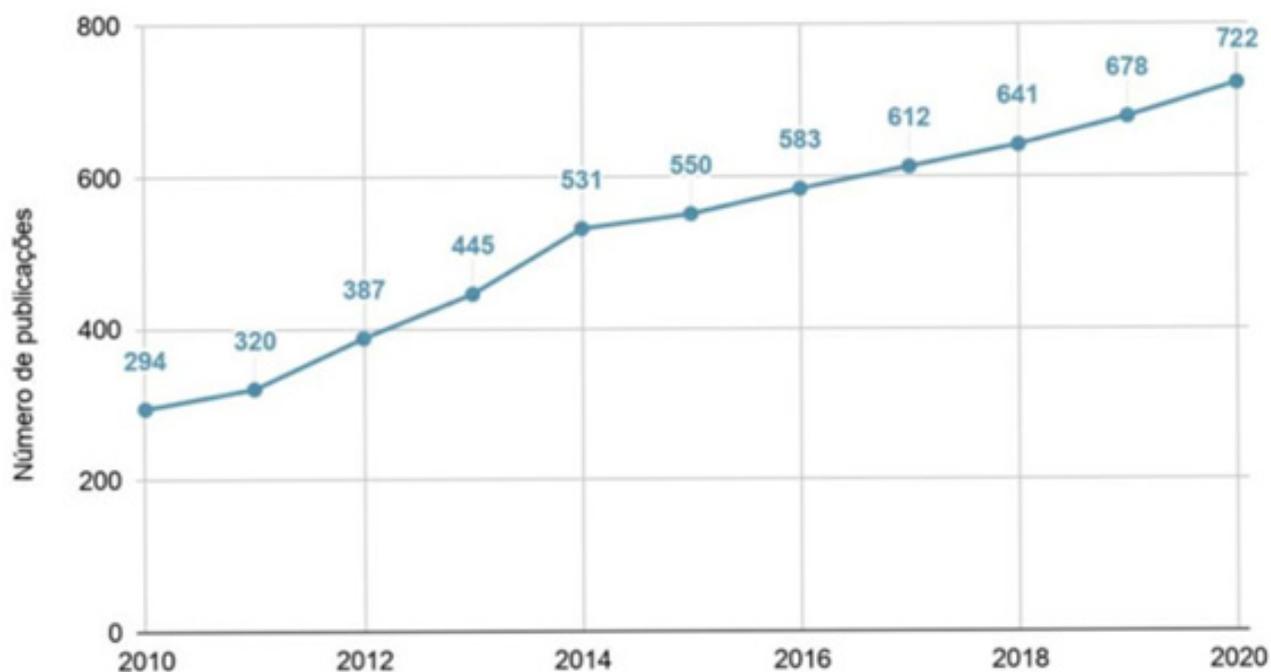


Figura 4: Gráfico do número de publicações com o termo "1,2,3-triazole" nos últimos 10 anos (2010 a 2020).

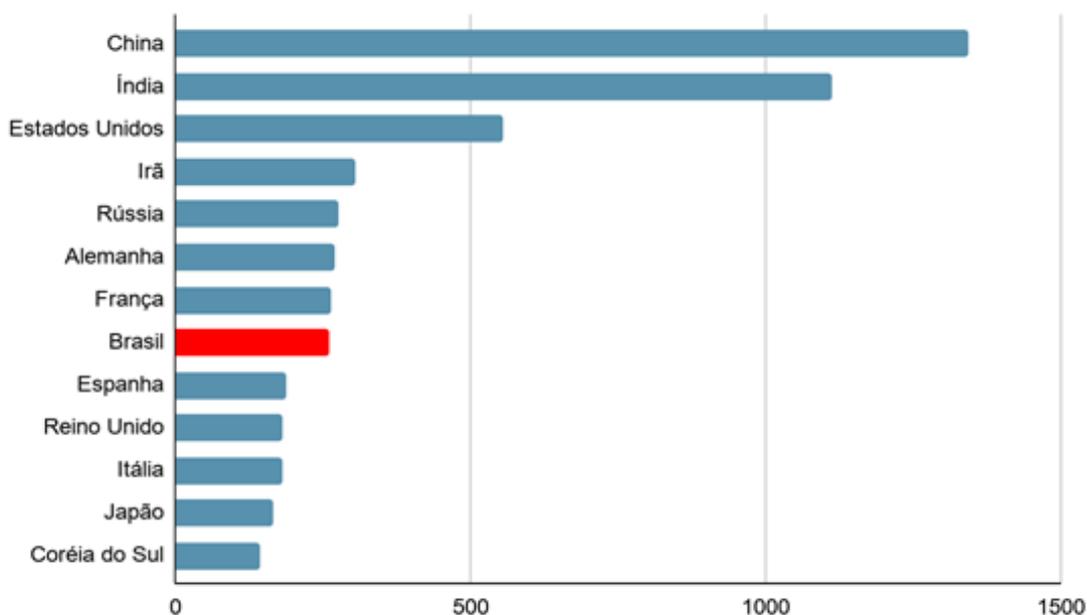


Figura 5: Gráfico dos 13 países com maior número de publicações com o termo "1,2,3-triazole" nos últimos 10 anos (2010 a 2020).

O número de publicações envolvendo a preparação e a aplicação de novos compostos 1,2,3-triazólicos têm crescido muito nos últimos anos. Os compostos 1,2,3-triazólicos apresentam variada aplicação medicinal e algumas destas aplicações serão abordadas nesta revisão.

Atividade antibacteriana

Diversas bactérias estabelecem relações

simbióticas com os hospedeiros com importantes ações benéficas.^{23,24} Entretanto, há também bactérias patogênicas, sendo responsáveis por doenças graves como tuberculose, hanseníase, pneumonias, meningites, botulismo, infecção urinária, dentre outras. Ressalta-se que embora existam cerca de 11.500 espécies de bactérias catalogadas, as responsáveis por infecções e doenças representam menos de 5%.²⁵

Para ser utilizável na terapia de doenças infecciosas, um antimicrobiano deve satisfazer alguns

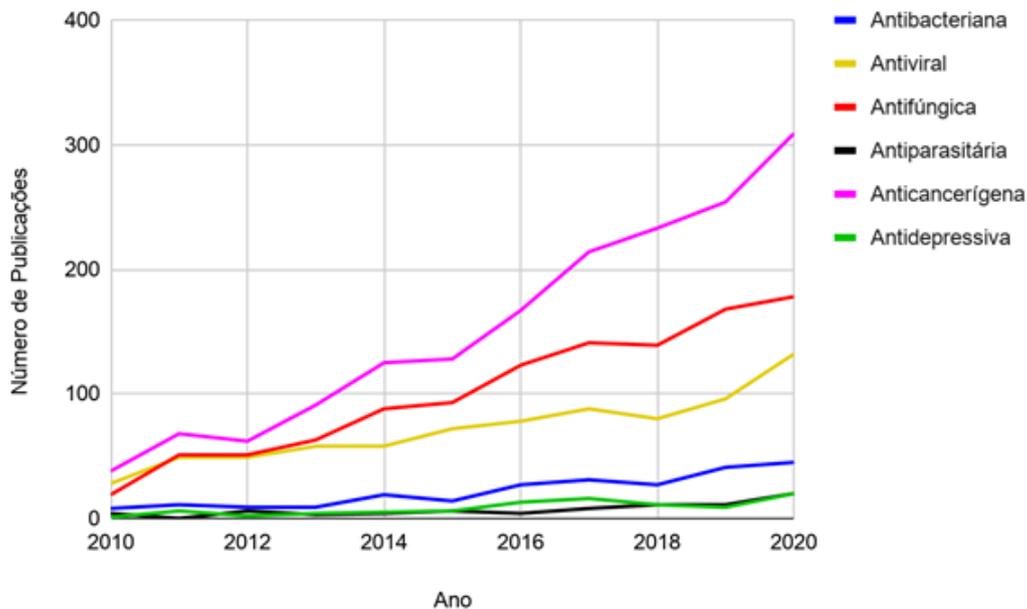


Figura 6: Gráfico com os números de publicações com o termo "1,2,3-triazole" relacionado aos termos "antibacterial", "antiviral", "antifungal", "antiparasitic", "anticancer" e "antidepressant" entre os anos de 2010 a 2020.

critérios básicos: ter um espectro de ação satisfatório; ser direcionado a alvos específicos das bactérias, o que minimiza sua toxicidade para células do hospedeiro; ser capaz de atingir o sítio do organismo onde a infecção esteja ocorrendo e não induzir resistência bacteriana.^{26,27}

Apesar do grande número de antibióticos disponíveis, observa-se que eles têm reduzido a taxa de mortalidade, mas não a persistência de doenças infecciosas. Acrescenta-se também que devido ao uso abusivo, estas drogas estimulam a evolução bacteriana em direção ao desenvolvimento de resistência, por novos mecanismos de adaptação, e sua transmissão para novas gerações.^{26,28,29}

Há muitos anos, nota-se que a utilização indiscriminada destas drogas tem resultado na resistência de alguns potenciais patógenos a estes compostos, trazendo consequências sérias e já estabelecidas na relação bactéria-hospedeiro tanto para saúde humana quanto para a saúde de outros animais,³⁰⁻³⁴ além de serem importantes contaminantes provocando o aumento da resistência em bactérias de ambientes naturais quando não descartados da forma correta.³⁵⁻³⁸

Esta grande preocupação para o aumento da resistência a drogas antimicrobianas é considerada o grande desafio atual de estudos em microbiologia. Assim, há a necessidade de estudos prospectivos direcionados para encontrar novos métodos e substâncias antimicrobianas, identificando o perfil de susceptibilidade dos potenciais patógenos comuns em humanos e outros animais.

Em pesquisa realizada por Rodrigues,³⁹ foram sintetizados compostos 1,2,3 triazólicos-1,4-

dissubstituídos, via reação *click*, utilizando alquilalinos derivados das anilinas dissubstituídas e azidas dos 1,3-calcogenazóis-2-substituídos. Alguns destes triazóis sintetizados (figura 7) apresentaram resultados antibacterianos *in vitro* muito relevantes para algumas das espécies testadas (*Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*) uma vez que alguns apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) = 1,56 µg mL⁻¹ igual ou inferior aos padrões utilizados como referência (cloranfenicol – CIM = 1,56 a 12,5 µg mL⁻¹ e ampicilina CIM = 6,25 a 200 µg mL⁻¹).

Gill et al⁴⁰ relataram que derivados 1,2,3-triazólicos com benzimidazol fluorado (figura 8) foram potencialmente ativos contra o *Mycobacterium tuberculosis* – cepa H37Rv. A rifampicina foi utilizada como padrão.⁴¹

Derivados 1,2,3-triazóis tem apresentado expressiva atividade antibacteriana.^{18,21,42,43} Derivados contendo porção quinolina foram sintetizados e avaliados *in vitro* quanto à sua atividade antibacteriana.⁴² Uma breve investigação da relação estrutura/atividade revelou que a natureza do substituinte na posição 4 do anel triazólico influencia a atividade antimicrobiana.⁴² Entre os compostos sintetizados, o composto mais ativo foi o que continha a fração 3-metiltien-2-il (figura 9) e apresentou um amplo espectro de atividade antimicrobiana contra todas as espécies usadas (*Escherichia coli* – MIC = 6,25 µg mL⁻¹, *Staphylococcus aureus* – MIC = 3,12 µg mL⁻¹, *Pseudomonas aeruginosa* – MIC = 6,25 µg mL⁻¹ e *Klebsiella pneumoniae* – MIC = 6,25 µg mL⁻¹). Foi utilizado como padrão ciprofloxacina (MIC = 1,56 a 6,25 µg mL⁻¹).⁴²

doença causada por este vírus foi denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease-19*) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual tomou conhecimento deste novo vírus em dezembro de 2019. A COVID-19 apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves, podendo inclusive levar ao óbito. Coronavírus é uma família de vírus que causam infecções respiratórias, comumente encontrado em diferentes espécies de animais, incluindo camelos, gado, gatos e morcegos. Desde o surgimento da síndrome respiratória aguda grave (SARS - *Severe Acute Respiratory Syndrome*) há 18 anos, um grande número de coronavírus relacionados à SARS (SARSr-CoVs) tem sido descoberto em seus reservatórios naturais, nos quais os morcegos aparecem como de grande importância. Apesar de raramente infectar humanos, foram descritos sete coronavírus humanos (HCoVs), entre eles o SARS-COV (que causa síndrome respiratória aguda grave), o MERS-COV (síndrome respiratória do Oriente Médio) e o SARS-CoV-2, causador da COVID-19.^{25,45,46}

Sabe-se que os coronavírus têm os maiores genomas de RNA conhecidos e usam uma estratégia única de replicação. A sequência do genoma do RNA do vírus SARS-CoV já vem sendo investigado desde 2003. Desde então, uma série de moléculas têm sido investigadas para atuar como inibidores da entrada viral no hospedeiro e muitos medicamentos antivirais já conhecidos foram testados e novos foram desenvolvidos. Um desses casos é o estudo realizado por Stauffer et al⁴⁷ que investiga diferentes moléculas, tais como as do tipo N-(benzo[1,2,3]triazol-1-il)-N-(benzil)acetamido)fenil)carboxamidas (figura 11), como inibidores do SARS-CoV no sítio ativo da protease 3CLpro. Os resultados foram promissores e permitiram elucidar através da estrutura de raios-X como ocorrem as ligações de hidrogênio da molécula com a protease servindo de base para novos ajustes e escolha de diferentes formas de interações de moléculas com o vírus antes de ser iniciada uma investigação *in vivo*.

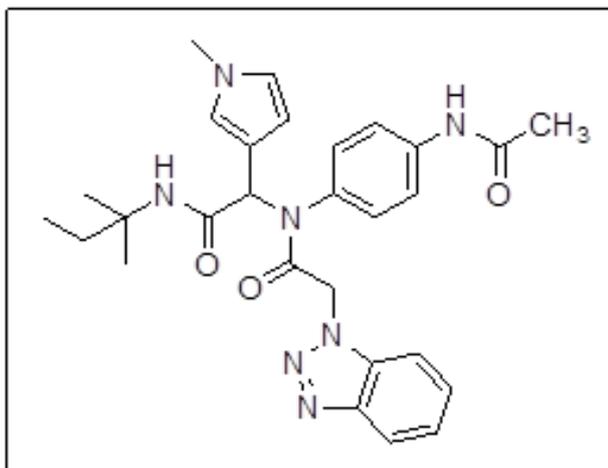


Figura 11: Fórmula estrutural do composto N-(benzo[1,2,3]triazol-1-il)-N-(benzil)acetamido)fenil)carboxamida.

Chatterjee et al⁴⁸, baseados na hibridização molecular, estudaram efeito do composto triazólico CQ-trOne (figura 12), derivado da hidroxicloroquina conjugado com agente bioativo, como potencial inibidor da enzima Mpro, visando combater o SARS-CoV-2.

Atividade antifúngica

Nos últimos anos a incidência de infecções fúngicas graves em indivíduos imunocomprometidos têm aumentado, ressaltando a importância na pesquisa por novos fármacos e tratamentos eficazes.²⁵

Os antifúngicos triazólicos foram introduzidos no mercado através de dois fármacos, o fluconazol (figura 2) e o itraconazol (figura 13), apresentando maior espectro de ação e segurança. O fluconazol se apresentou vantajoso, com uma alta absorção oral independente do pH estomacal e uma alta solubilidade em água, facilitando a administração intravenosa.⁴⁹ Devido ao espectro de atividade e excelente perfil de segurança, os antifúngicos triazólicos tornaram-se os mais utilizados no tratamento de infecções fúngicas invasivas.^{50,51}

Em estudos sobre atividade antifúngica de ftalimidas (imida cíclica) contendo anel 1,2,3-triazol obteve-se resultados expressivos, sendo que um dos derivados (figura 14) inibiu o crescimento de 14 dos 18 fungos testados (*Candida krusei*, *C. albicans*, *C. pelliculosa*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*; os filamentosos *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *Fusarium lateritium*, *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides*, *Metarhizium anisopliae*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Microsporium gypseum*, *M. canis*, *Trichophyton rubrum* e *T. tonsurans*). A concentração inibitória mínima (CIM) deste composto variou entre 5–20 $\mu\text{g mL}^{-1}$, menor do que o antifúngico padrão, a anfotericina B (CIM >40 $\mu\text{g mL}^{-1}$), demonstrando ter potente atividade antifúngica, principalmente para fungos filamentosos, podendo servir como protótipo para novas drogas.⁵²

Um estudo realizado recentemente, sobre síntese de novos compostos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e avaliação da atividade antifúngica *in vitro* em várias espécies de fungos, mostrou que alguns destes derivados (figura 15) apresentaram resultados promissores com valores de CIM (concentração inibitória mínima) de 3,12–1,56 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente ao fungo *Candida glabrata*. Observa-se que o fungo em questão é mais sensível aos compostos sintetizados que ao fluconazol, que foi o padrão utilizado (CIM 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$).³⁹

Atividade antileishmanial e antimalárica

Alguns micro-organismos protistas são responsáveis por diversas doenças com considerada mortalidade e morbidade, gerando um impacto social e econômico principalmente em regiões tropicais e subtropicais do planeta.²⁵ Dentre aquelas de transmissão vetorial, des-

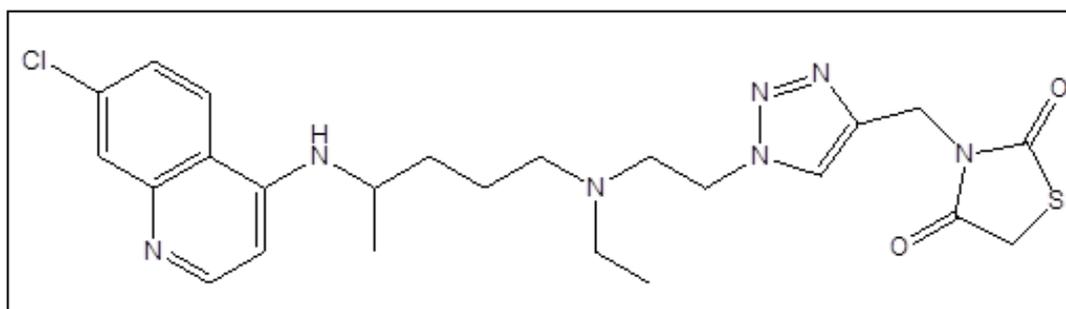


Figura 12: Estrutura química do derivado triazólico CQ-trOne.

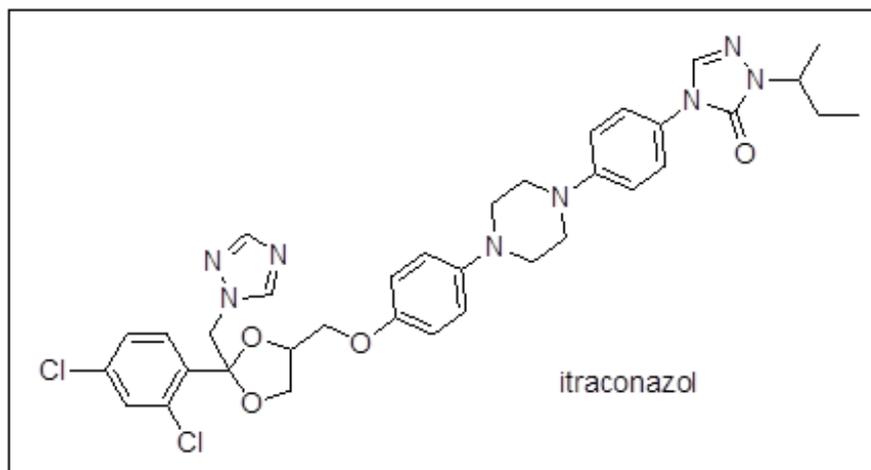


Figura 13: Estrutura química do itraconazol.

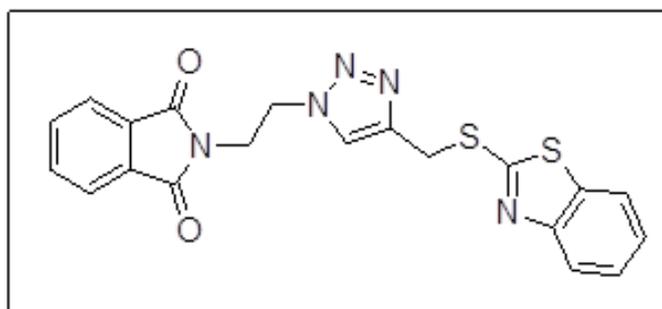


Figura 14: Estrutura química da ftalimida contendo 1,2,3-triazol.

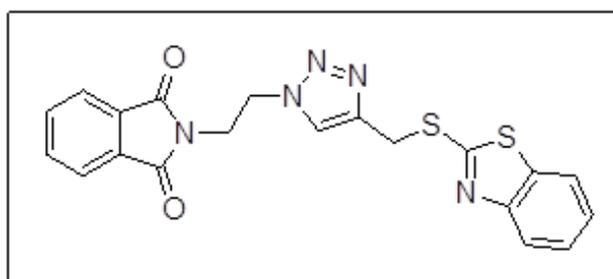


Figura 15: Derivados 1,2,3-triazólicos que apresentaram atividade antifúngica *in vitro*.

tacam-se a malária e as leishmanioses, pela sua importância epidemiológica quanto à frequência, mortalidade e distribuição geográfica. Além disto, estas doenças apresentam em comum o fato de não existir nenhuma

vacina efetiva e as dificuldades no tratamento.⁵³

Entre 2000-2019, a estimativa global da ocorrência atribuída a malária foi de 1,5 bilhões de casos, sendo que em 2019 foram 229 milhões de novos casos e mais de 400.000 óbitos, a maioria em grávidas e crianças.^{53,54} Com a pandemia da COVID-19 em 2020 e as restrições relacionadas à doença, houve interrupções em serviços essenciais para a malária, com aumento do número de casos e óbitos nos países considerados como altamente endêmicos.^{53,55}

A malária é causada por protistas do gênero *Plasmodium*, sendo que cinco espécies são responsáveis por infectar humanos, *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. falciparum*, sendo este último considerado como o mais virulento, associado à malária grave e

relacionado com a maioria dos óbitos.⁵⁴ A transmissão se deve pela picada das fêmeas do inseto *Anopheles* sp., que se contaminam com o parasito causador da doença ao picar os portadores, tornando-se assim o principal vetor de transmissão.⁵⁶

Os medicamentos antimaláricos são usados principalmente para controlar a doença e também podem ser usados para preveni-la no caso de alguns grupos de alto risco. O tratamento é basicamente a partir de quatro classes de compostos: os derivados de quinolinas e artemisina, antifolatos e alguns antimicrobianos.⁵⁷ Compostos derivados de pamaquina, mepacrina e principalmente de cloroquina foram, por muito tempo, bem aceitos para o tratamento da malária.⁵⁸ No entanto, para superar a resistência dos plasmódios aos medicamentos usados, a hibridização molecular vem sendo uma alternativa atrativa e os 1,2,3-triazóis vem se mostrando bons grupos conectores.^{15,59,60} No que diz respeito ao caso específico da leishmaniose, há derivados 1,2,3-triazólicos com potencial atividade antileishmanial quando combinados a outros grupos como eugenol, fenol, ácido cinâmico, e naftoquinona.⁶¹⁻⁶⁴

Novos derivados da 6-mercaptapurina contendo 1,2,3-triazol foram sintetizados e suas atividades antimalárica *in vivo* e *in vitro* foram examinadas. Os derivados triazólicos, cujas estruturas estão representadas na figura 16, apresentaram maiores valores de inibição da multiplicação do parasita do que a cloroquina, utilizada como padrão de referência, e foram considerados equipotentes quando comparados com a cloroquina na mesma dosagem. Nenhum dos compostos apresentou citotoxicidade contra células de mamíferos nas concentrações testadas.⁶⁵

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias, não contagiosas, causada por diferentes espécies de protozoários flagelados pertencentes ao gênero *Leishmania*.⁶⁶ Devido ao grande número de manifestações clínicas, as leishmanioses são consideradas como um grupo de doenças que podem variar desde a uma simples lesão cutânea à forma visceral, que é mais grave e considerada fatal quando não tratada.^{66,67} Elas são transmitidas ao homem (ou outros hospedeiros vertebrados) principalmente pela picada do inseto infectado, genericamente denominados de flebotomíneos, e popularmente conhecidos no Brasil como "mosquito palha, birigui ou tatuquira".⁶⁸ Pela magnitude, complexidade e impacto na saúde e bem-estar da população mundial, são reconhecidas como Doenças tropicais negligenciadas (DTNs) pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e estão incluídas dentre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030, elaborada pela Organização das Nações Unidas (ONU).⁶⁹

Existem poucos compostos classificados como fármacos com ação antileishmania que podem ser utilizados pelo homem.^{70,71} A escolha do tratamento adequado depende da espécie do parasito, da sensibilidade aos fármacos, do tipo e estágio da doença e do estado imunológico do paciente. Os medicamentos à base de antimônio são considerados como fármacos de primeira escolha em vários países e anfotericina B ou pentamidina como de segunda escolha.^{68,72}

Miltefosina, um alquilfosfatidilcolina, desenvolvida originalmente como anticancerígeno, tem sido considerada como de terceira geração para o tratamento das leishmanioses, mas uma das principais limitações é

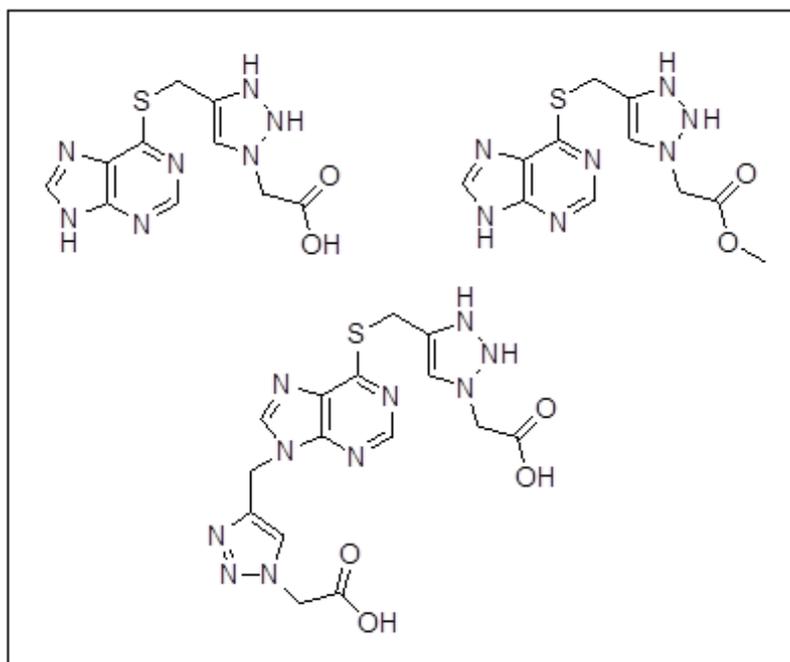


Figura 16: Derivados 1,2,3-triazólicos com potencial atividade antimalárica.

a teratogenicidade, podendo também desencadear efeitos tóxicos, principalmente gastrointestinais.^{71,73}

Meinel et al⁷⁴ promoveram um estudo com o intuito de identificar novas estruturas químicas como agentes antileishmanial. Com isso, foram sintetizados compostos 1,2,3-triazólicos para serem testados contra a forma promastigota e amastigota intracelular da *Leishmania amazonensis*. Como resultado, foi obtido o composto triazólico mostrado na Figura 17, o qual apresentou atividade promissora sobre promastigotas ($IC_{50} = 3,61 \mu M$) e amastigotas intracelulares ($IC_{50} = 7,61 \mu M$) de *L. amazonensis*, resultados estes superiores ao composto de referência miltefosina ($IC_{50} > 10,0 \mu M$). Além disso, este derivado triazólico (figura 17) mostrou baixa citotoxicidade em macrófagos peritoneais murinos com um índice de seletividade (IS) em torno de 10.⁷⁴

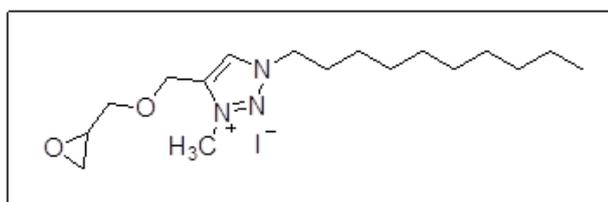


Figura 17: Sal de derivado 1,2,3-triazólico com potencial atividade antileishmanial.

Outro trabalho foi realizado recentemente por Stroppa et al⁷⁵, utilizando o conceito de bioisosterismo para a criação de novos fármacos eficazes no tratamento das leishmanioses. Novos compostos, substituindo o grupo funcional fosfocolina da miltefosina por grupos 1,2,3-triazólicos, foram sintetizados com o objetivo de aumentar a atividade biológica e diminuir a citotoxicidade. O composto cuja fórmula estrutural se encontra na figura 18, contendo um ânion acetato, uma cadeia lateral de 10 átomos de carbono ligados ao N-1 e um grupo metila ligado ao N-3, apresentou resultados promissores em amastigotas de *L. amazonensis*, além de mostrar maior atividade que a droga de referência miltefosina em amastigotas intracelulares e menor citotoxicidade em macrófagos peritoneais murinos.⁷⁵

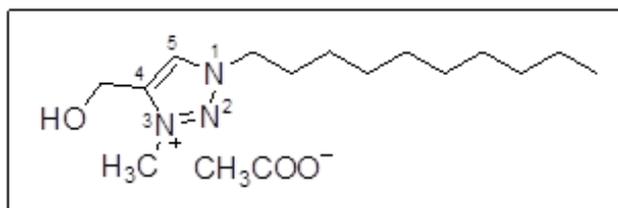


Figura 18: Estrutura química do derivado 1,2,3-triazólico com potencial atividade antileishmanial.

Atividade anticancerígena

A utilização de derivados triazólicos no combate ao câncer é objeto de diversos estudos e possui grande potencial. A estrutura do anel triazol facilita aos derivados

triazólicos se ligarem com uma variedade de enzimas e receptores no sistema biológico através de interações como ligações de coordenação, ligação de hidrogênio, íons-dipolo, etc. e, assim apresentar um amplo espectro de atividade biológica.^{76,77} O fato do anel 1,2,3-triazol não ser tóxico e apresentar maior hidrossolubilidade do que vários outros compostos aromáticos e ainda ser mais estável em sistemas biológicos, auxilia na utilização dos mesmos para fins medicinais e quimioterápicos.⁷⁸ Além disso, é possível fazer a combinação do anel triazólico com outros heterociclos, o que pode acarretar no reforço de sua ação ou na diminuição de sua toxicidade.⁴¹

Moléculas contendo anel 1,2,3-triazol foram sintetizadas por Kamal et al⁷⁹ (figura 19). Estas moléculas exibiram afinidade de ligação ao DNA e atividade antitumoral promissoras em linhas de células de câncer humano selecionadas.

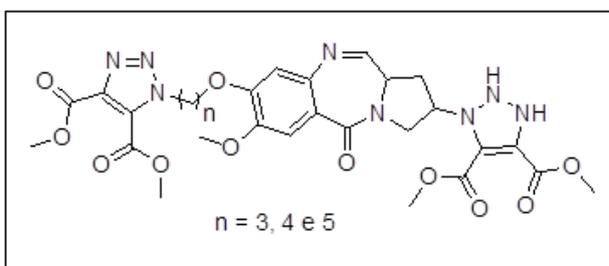


Figura 19: Estrutura química de derivados 1,2,3-triazólicos com potencial atividade anticancerígena.

Zhai et al⁸⁰ sintetizaram uma série de derivados triazólicos (figura 20) e os avaliou quanto à sua citotoxicidade *in vitro* contra duas linhagens de células cancerígenas, Bel-7402 e HT-1080. Verificou-se, dentre outras observações, através da relação estrutura/atividade que a atividade depende fortemente do padrão de substituição das cadeias laterais.⁴¹

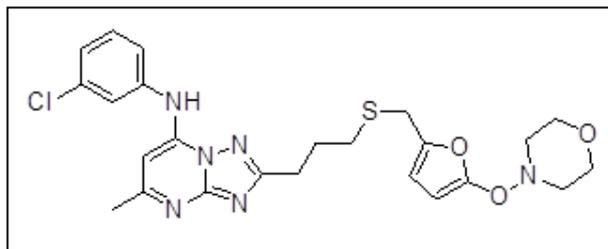


Figura 20: Derivado triazólico sintetizado por Zhai et al⁸⁰.

Souza-Fagundes et al⁸¹ promoveram pesquisas sobre a correlação das características estruturais dos novos 1,2,3-triazóis com suas propriedades neurotóxicas e tumorícidias (figura 21). Com isso, foram testados quanto à atividade citotóxica em quatro diferentes linhas de células de câncer humano: HL-60 (leucemia mieloide), Jurkat (leucemia linfóide), MCF-7 (câncer de mama) e HCT-116 (câncer de cólon). Diante dos resultados, percebeu-se que os compostos testados

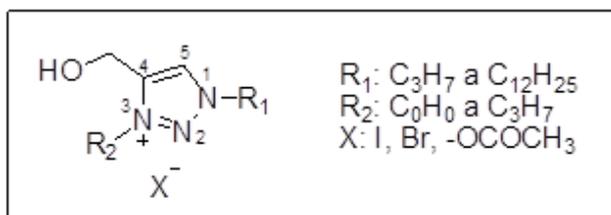


Figura 21: Derivados 1,2,3-triazóis com propriedades neurotóxicas e tumorílicas.

reduziram especificamente o crescimento de neurites em concentrações que não afetaram a viabilidade celular geral, contudo, alguns deles apresentaram altos níveis de neurotoxicidade.

Atividade antidepressiva

A depressão é um problema médico altamente prevalente na população em geral e o tratamento é medicamentoso e psicoterápico. A escolha do antidepressivo é feita com base no subtipo da depressão, nos antecedentes pessoais e familiares, na boa resposta a uma determinada classe de antidepressivos já utilizada, na presença de doenças clínicas e nas características dos antidepressivos.⁸²

Um estudo foi realizado com objetivo de investigar o efeito antidepressivo e toxicidade aguda do fenilselenometil-1,2,3-triazol (Se-TZ) (figura 22), um composto orgânico heterocíclico contendo selênio, administrado via oral, em camundongos.⁸³ Os resultados mostraram que o Se-TZ, aumentou os níveis dos neurotransmissores dopamina (DA) e serotonina (5-HT) no córtex cerebral e no hipocampo, enquanto que os níveis de norepinefrina (NE), não foram alterados. Assim, estes resultados sugeriram que o Se-TZ apresentou efeito tipo antidepressivo, mediado através do sistema neurotransmissor dopaminérgico (D1 e D2) e serotoninérgico, sem causar toxicidade aguda nos marcadores bioquímicos de lesão hepática e renal avaliados.

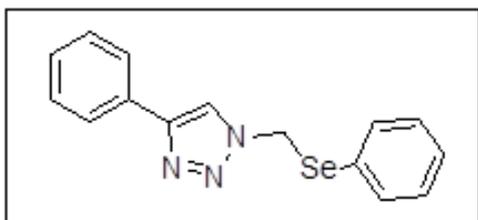


Figura 22: Estrutura química do fenilselenometil-1,2,3-triazol (Se-TZ).

Derivados triazólicos contendo a subunidade *N*-arilpiperazínica (figura 23), foram sintetizados como candidatos a protótipos de agentes neuroativos. Estes compostos mostraram-se ligantes seletivos para receptor dopaminérgico do subtipo D2.^{84,85} O receptor D2 de dopamina, também conhecido por D2R, é uma

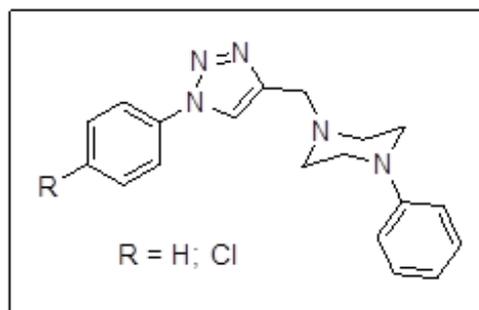


Figura 23: Derivados 1,2,3-triazólicos candidatos a agentes neuroativos.

proteína que, em seres humanos, é codificada pelo gene *DRD2*. Este receptor é o principal receptor da maioria dos medicamentos antipsicóticos.

CONCLUSÃO

Um levantamento de publicações relacionado aos derivados 1,2,3-triazóis mostrou um sensível aumento no número de artigos que citam o termo *1,2,3-triazole* nos últimos dez anos (2010-2020), mostrando o interesse e relevância dos estudos sobre esta classe de compostos. Nesse ínterim, o Brasil encontra-se entre os treze países com mais publicações efetuadas sobre este assunto ao longo desses anos. Os compostos 1,2,3-triazólicos têm adquirido cada vez mais atenção e visibilidade no que se refere as suas potenciais atividades farmacológicas apresentadas. Constatou-se resultados positivos e promissores de derivados 1,2,3-triazólicos com ação antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitária, anticancerígena e antidepressiva, o que é fundamental para prospectar novas possibilidades de controlar doenças ou amenizar problemas associadas a elas. Com isso, pode-se indicar que estudos relacionados a derivados de 1,2,3-triazólicos devem continuar considerando suas potencialidades e as necessidades frente aos desafios sanitários, ambientais e de saúde, tais como resistência microbiana e doenças emergentes, instigando pesquisadores no desenvolvimento de novos compostos triazólicos com atividades biológicas aprimoradas.

FINANCIAMENTO

G.A.C.; G.H.S.O. e L.C.P.M. foram bolsistas do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica Júnior do IF Sudeste MG.

REFERÊNCIAS

- Forezi LSM, Cardoso MFC, Gonzaga DTG, Silva FC, Ferreira VF. alternative routes to the click method for the synthesis of 1,2,3-Triazoles: an important heterocycle in medicinal chemistry. *Curr Top Med Chem*. 2018; 18(17):1428-53.

2. Huisgen R, Gotthardt H, Bayer HO, Schaefer FCA. New type of mesoionic aromatic compound and its 1,3-Dipolar Cycloaddition reactions with acetylene derivatives. *Angew Chem Int. Ed.* 1964; 3(2):136-7.
3. Ayouchia HBE, Bahsis L, Anane H, Domingo LR, Stiriba S. Understanding the mechanism and regioselectivity of the copper(I) catalyzed [3+2] cycloaddition reaction between azide and alkyne: a systematic DFT study. *RSC Advances.* 2018; 8:7670-8.
4. Melo JOF, Donnici CL, Augusti R, Ferreira VF, Souza MCBV, Ferreira MLG, Cunha AC. Heterocíclios 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Quim Nova.* 2006; 29(3):569-79.
5. Tornfe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazóis em fase sólida: [1,2,3]-triazóis por cicloadições 1,3-dipolares catalisadas por cobre regioespecífico (I) de alcinos terminais em azidas. *J Org Chem.* 2002, 67(9):3057-64.
6. Medal M, Tornoe CW. Cicloadição de azida-alcino catalisada por Cu. *Chem Rev* 2008; 108(8):2952-3015.
7. Breugst M, Reissig HU. A reação de Huisgen: marcos da cicloadição 1,3-dipolar. *Angew Chem Int Ed.* 2020; 59(30):12293-307.
8. Gonzaga DTG, Forezi, LSM, Lima, CGS, Ferreira PG, Silva FC, Ferreira VF. Huisgen and his adventures in a playground of mechanisms and novel reactions. *Quim Nova.* 2020. doi: 10.21577/0100-4042.20170656.
9. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KBA. Stepwise Huisgen Cycloaddition process: copper(i)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition.* 2002; 41(14):2596-9.
10. Kolb HC, Finn M, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed.* 2001; 40(11):2004-21.
11. Freitas LBO, Ruela FA, Ferreira GR, Alves RB, Freitas RP, Santos L. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim Nova.* 2011; 34(10):1791-804.
12. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from some good reactions *angew. Chem Int Ed.* 2001; 40(11):2004-21.
13. Erythropel HC, Zimmerman JB, Winter TM, Petitjean L, Melnikov F, Lam CH et al. The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green Chem.* 2018; 20: 1929-61.
14. Brik A, Muldoon J, Lin YC, Elder JH, Goodsell DS, Olson AJ, Fokin VV, Sharpless KB, Wong CH. Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for in situ screening of HIV protease inhibitors. *Chem. Bio. chem.* 2003; 4(11): 1246-8.
15. Viegas-Junior C, Danuello A, Bolzani VS, Barreiro EJ, Fraga CAM. Molecular Hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr Med Chem.* 2007; 14(17):1829-52.
16. Antinarelli LMR, Carmo AML, Pavan FR, Leite CQF, Silva AD, Coimbra ES et al. Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline. *Org Med Chem Lett.* 2012; 2(16):1-8.
17. Khedar P, Pericherla K, Singh RP, Jha PN, Kumar A. Click chemistry inspired synthesis of piperazine-triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. *Med Chem Res.* 2015; 24:3117-26.
18. Forezi LSM, Lima CGS, Amaral AAP, Ferreira PG, De Souza MCBV, Cunha AC et al. Bioactive 1,2,3-Triazoles: an account on their synthesis, structural diversity and biological applications. *The Chemical Record.* 2021. doi: 10.1002/tcr.202000185.
19. Maddila S, Pagadala R, Jonnalagadda SB. 1,2,4-Triazoles: a review of synthetic approaches and the biological activity. *Lett Org Chem.* 2013; 10:693-714.
20. Kumar SS, Kavitha HP. Synthesis and biological applications of triazole derivatives: a review. *Mini-Rev Org Chem.* 2013; 10(1). doi.org/10.2174/1570193X11310010004.
21. Barbosa GG, Aguiar AP. Derivados 1,2,3-triazol: métodos de síntese e atividade antibacteriana. *RMCT.* 2020; 37(4).
22. Scopus Preview. Sources: [43,685 results]. [citada em jan. 2021]. Acesso em: <https://www.scopus.com/sources?zone=TopNavBar&origin=NO%20ORIGIN%20DEFINED>.
23. Del'Duca A, Cesar D, Diniz C, Abreu P. Evaluation of the presence and efficiency of potential probiotic bacteria in the gut of tilapia (*Oreochromis niloticus*) using the fluorescent in situ hybridization technique. *Aquaculture.* 2013; 388(391):115-21.
24. Del'Duca A, Cesar D, Freato T, Azevedo R, Rodrigues E, Abreu P. Variability of the nitrifying bacteria in the biofilm and water column of a recirculating aquaculture system for tilapia (*Oreochromis niloticus*) production. *Aquaculture Reseach.* 2019; 50(9):1-8.
25. Tortoga G, Funke B, Case C. *Microbiologia.* 12. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
26. Walsh C. *Antibiotics: actions, origins, resistance.* Washington: ASM Press; 2003.

27. Salyers A, Whitt D. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. Washington: ASM Press; 1994.
28. Baraka A, Traglia GM, Montaña S, Tolmasky ME, Ramirez MS. An *Acinetobacter non-baumannii* population study: antimicrobial resistance genes (ARGs). *Antibiotics*. 2021; 10(16):1-9.
29. Licata F, Quirino A, Pepe D, Matera G, Bianco A. Antimicrobial resistance in pathogens isolated from blood cultures: a two-year Multicenter Hospital Surveillance study in Italy *antibiotics*. 2021; 10(10):1-13.
30. Diniz C, Cara D, Nicoli J, Farias L, Carvalho M. Effect of metronidazole on the pathogenicity of resistant bacteroides strains in gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(9):2419-23.
31. Diniz C, Arantes R, Cara D, Lima F, Nicoli J, Carvalho M, Farias L. Enhanced pathogenicity of susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group subjected to low doses of metronidazole. *Microbes Infect*. 2003; 5(1):19-26.
32. Fagundes H, Oliveira C. Infecções intramamárias causadas por *Staphylococcus aureus* e suas implicações em saúde pública. *Ciência Rural*. 2004; 34(4):1315-20.
33. Santos F, Mendonça L, Reis D, Guimarães A, Lange C et al. Presence of *mecA*-positive multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* in bovine milk samples in Brazil. *Journal of Dairy Science*. 2016; 99(2):1374-82.
34. Griboff J, Carrizoza J, Bonanseab R, Valdesb M et al. Multiantibiotic residues in commercial fish from Argentina: the presence of mixtures of antibiotics in edible fish, a challenge to health risk assessment. *Food Chem*. 2020; 332:127380.
35. Resende J A, Silva VL, Diniz CG. Aquatic environments in the One Health context: modulating the antimicrobial resistance phenomenon. *Acta Limnol. Bras*. 2020; 32(102):1-10.
36. Borger B, Burek M, Vilhena R, Fachi M, Junkert A et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistant bacteria in subtropical urban rivers in Brazil. *Hazard Mater*. 2021; 402:123448.
37. Hill D, Morra M, Stalder T, Jechalke S, Top E et al. Dairy manure as a potential source of nutrients for crops and environmental contaminants. *Environ Sci*. 2021; 100:117-30.
38. Jang J, Kim M, Baek S, Shin J, Shin, S et al. hydrometeorological influence on antibiotic resistance genes (ARGs) and bacterial community at a recreational beach in Korea. *Hazard Mater*. 2021; 403:123599.
39. Rodrigues MB. Síntese e avaliação biológica de novos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados de benzocalcogenoanilinas e 2-aryl-4-(azidometil)-1,3-calcogenazóis [Tese]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2019.
40. Gill C, Jadhav G, Shaikh M, Kale R. Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008; 18(23):6244-7.
41. Kharb R, Sharma PC, Shalar Yar M. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med Chem*. 2011; 26(1):1-21.
42. Sumangala V, Chidananda N, Fernandes J, Kumari NS. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,3-triazoles containing the quinoline portion. *Arch Pharm Res*. 2010; 33(12):1911-18.
43. Al-Salahi RA, Al-Swaidan I, Al-Omer MA, Marzouk MS. Synthesis and antimicrobial activity of new 2-phenoxy-[1,2,4] triazol[1,5-a]quinazoline derivatives. *Life Sci J*. 2013; 10(4).
44. Talekar RR, Wightman RH. Synthesis of some pyrrolo[2,3-d] pyrimidine and 1,2,3-triazole isonucleosides. *Tetrahedron*. 1997; 53:3831.
45. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. [citado em ago 2020]. Acesso em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
46. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10):1686-97.
47. Stauffer SR, Turlington M, Chun A, Tomar S, Egler A et al. Discovery of N-(benzo[1,2,3]triazol-1-yl)-N-(benzyl)acetamido phenyl)carboxamides as inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 3CLpro: identification of ML300 and non-covalent nanomolar inhibitors with a fit-induced binding. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23(22):6172-77.
48. Chatterjee S, Kumar N, Sehawat H, Yadav N, Mishra V. Click triazole as a linker for drug repurposing against SARS-CoV-2: a greener approach in race to find COVID-19 therapeutic. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. 2021; 4:100064.
49. Silva LP. Síntese de novos derivados triazólicos e avaliação de suas atividades antifúngicas [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2019.
50. Silva ACN, Júnior AAV, Cunha FA, Cunha MCSO, Menezes EA. Susceptibility testing of *Candida albicans* by disk diffusion method: a comparison of culture media. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*. 2016; 48(4):363-9.

51. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7(10):222-8.
52. Espírito Santo Filho AR. Síntese e atividade antifúngica de derivados ftalimídicos ligados a triazóis [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil; 2015.
53. World Health Organization. World Malaria Report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva; 2020.
54. Conroy AL, Datta D, John CC. What causes severe malaria and its complications in children? Lessons learned over the past 15 years. *BMC Med.* 2019; 17(52):1-4.
55. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. 2020; 8:1132-41.
56. Gomes P, Araújo MJ, Rodrigues M, Vale N, Azevedo Z, Iley J et al. Synthesis of imidazolidin-4-one and 1H-imidazo[2,1-a]isoindole-2,5(3H,9bH)-dione derivatives of primaquine scope and limitations. *Tetrahedron.* 2004; 60(26):5551-62.
57. Mishra M, Mishra VK, Kashaw V, Iyer AK, Kashaw SK. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2017; 125:1300-20.
58. Ebel ER, Reis F, Petrov DA, Beleza S. Historical trends and new surveillance of *Plasmodium falciparum* drug resistance markers in Angola. *Malaria Journal.* 2021; 20(175):1-9.
59. Musonda CC, Whitlock GA, Witty MJ, Brun R, Kaiser M. Chloroquine-astemizole hybrids with potent in vitro and in vivo antiplasmodial activity. *Bioorg. Med Chem Lett.* 2009; 19(2):481-4.
60. Chiyanzu I, Clarkson C, Smith PJ, Lehman J, Gut J, Rosenthal PJ, Chibale K. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2005; 13(9):3249-61.
61. Teixeira RR, Gazolla PAR, Da Silva AM, Borsodi MPG, Bergmann BR et al. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. *Eur J Med Chem.* 2018; 146:274-86.
62. Luco JL, Recio-Balsells AI, Ghiano DG, Bortolotti A, Belardinelli JM et al. Exploring the chemical space of 1,2,3-triazolyl triclosan analogs for discovery of new antileishmanial chemotherapeutic agents. *RSC Med Chem.* 2021; 12:120-8.
63. Rodrigues MP, Tomaz DC, Souza LA, Onofre TS, Menezes WA et al. Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against *Leishmania braziliensis*. *Eur J Med Chem.* 2019; 183:111688.
64. Guimarães TT, Pinto MC, Lanza JS, Melo MN, Monte-Neto RL et al. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and resistant *Leishmania* parasites: synthesis of novel a and nor-alapachonebased 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azidealkyne cycloaddition. *Eur J Med Chem.* 2013; 63:523-30.
65. Corrales RCNR, Souza NB, Pinheiro LS, Abramo C, Coimbra ES et al. Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: synthesis, antimalarial and antileishmanial activities. *Biomed Pharmacother.* 2011; 65:198-203.
66. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *The Lancet.* 2018; 392(10151):951-70.
67. Frézard F, Schettini DA, Rocha OGF, Demicheli C. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. *Quím Nova.* 2005; 28(3):511-18.
68. Rath S, Trivelin LA, Imbrunite TR, Tomazela DM, Jesús MN et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quím Nova.* 2003; 26(4):550-55.
69. United Nations. The 2030 Agenda and the sustainable Development goals: an opportunity for Latin America and the Caribbean. Santiago: United Nations Publication; 2018. [citado em jan. 2022]. Acesso em: https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/40156/S1801140_en.pdf.
70. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.* 2004; 10(6):307-15.
71. Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(10):1251-65.
72. Braga FG, Coimbra ES, Matos MO, Lino Carmo AM, Cancio MD, Silva AD. Synthesis and biological evaluation of some 6-substituted purines. *Eur J Med Chem.* 2007; 42(4):530-7.
73. Freitas CS, Lage DP, Silva JAO, Costa RR, Mendonça DVC et al. In vitro and in vivo antileishmanial activity of β -acetyl-digitoxin, a cardenolide of *Digitalis lanata* potentially useful to treat visceral leishmaniasis. *Parasite.* 2021; 28(38):1-14.
74. Meinel RS, Almeida ADC, Stroppa PHF, Glanzmann N, Coimbra ES, da Silva AD. Novel functionalized 1,2,3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of *Leishmania amazonensis*. *Chem Biol Interact.* 2020; 315:108850.
75. Stroppa PHF, Antinarelli LMR, Carmo AML, Gameiro J, Coimbra ES, da Silva AD. Effect of 1,2,3-triazole salts, non-classical bioisosteres of miltefosine, on *Leishmania amazonensis*. *Bioorg Med Chem.* 2017; 25(12):3034-45.

76. Zhou CH, Wang Y. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Curr Med Chem*. 2012; 19(2):239-80.
77. Zhang X, Luo J, Li Q, Xin Q, Ye L, Zhu Q. et al. Design, synthesis and antitumor evaluation of 1,2,4-triazol-3-one derivatives and pyridazinone derivatives as new CXCR2 antagonists. *Eur J Med Chem*. 2021; 226:113812.
78. Couliadate TH. Avaliação dos efeitos anticancerígenos dos 1,2,3-triazóis derivados do núcleo 1,4-naftoquinona em linhagens leucêmicas humanas [Tese]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2014.
79. Kamal A, Shankaraiah N, Devaiah V, Laxma Reddy K, Juvekar A, Sen S. et al. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008; 18(4):1468-73.
80. Zhai X, Zhao YF, Liu YJ, Zhang Y, Xun FQ et al. Synthesis and cytotoxicity studies of Novel [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-amines. *Chem Pharm Bull*. 2008; 56(7):941-5.
81. Fagundes EMS, Delp J, Prazeres PDM, Marques LB, Carmo AML et al. Correlation of structural features of novel 1,2,3-triazoles with their neurotoxic and tumoricidal properties. *Chem Biol Interact*. 2018; 291: 253-263.
82. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (BR). Depressão é uma das principais causas de suicídio, aponta entidade internacional. 2019. [citado em dez 2020]. Acesso em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/depressao-e-uma-das-principais-causas-de-suicidio-aponta-entidade-internacional>.
83. Donato F. Envolvimento dos sistemas dopaminérgico no efeito tipo antidepressivo causado pelo fenilselenometil-1,2,3-triazol em camundongos [Dissertação]. Uruguaiana: Universidade Federal do Pampa; 2013.
84. Menegatti R, Cunha AC, Ferreira VF, Pereira EFR, El-Nabawi A et al. Design, synthesis and pharmacological profile of new dopamine D2 receptor ligands. *J Bioorg Med Chem*. 2003; 11(22):4807-13.
85. Fraga CAM, Menegatti R, Barreiro EJ, Neves G, Betti AH et al. Descoberta de novos protótipos N-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos. *Rev Virtual Quim*. 2010; 2(1):28-37.