



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FRANCISCO ERLANDO DOS SANTOS AGUIAR

DESENHO RACIONAL E SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO FÁRMACO
PROPAFENONA

FORTALEZA

2024

FRANCISCO ERLANDO DOS SANTOS AGUIAR

DESENHO RACIONAL E SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO FÁRMACO PROPAFENONA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos.
Coorientador: Prof. Dr. Marcos Reinaldo da Silva.

FORTALEZA

2024

FRANCISCO ERLANDO DOS SANTOS AGUIAR

DESENHO RACIONAL E SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO FÁRMACO PROPAFENONA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 22/08/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria da Conceição Ferreira de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos Reinaldo da Silva
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

A Deus.

Aos meus pais, Francisco Tarcísio e Sirlândia.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sabedoria, saúde e paciência para superar todas as adversidades.

A minha família, por todas as orações, apoio e compressão pelas ausências.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos, por me conceder a oportunidade de ingressar em seu grupo de pesquisa e por ter me ensinado a me constituir como pesquisador. Agradeço ainda o trato simples e científico, com que sempre abordou as nossas reuniões, sem nunca ter permitido que o desalento se instalasse, mesmo quando as coisas não corriam bem.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Marcos Reinaldo da Silva, pela confiança depositada, pelo apoio prestado e pelos conselhos sempre precisos e oportunos.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos, Profa. Dra. Maria da Conceição Ferreira de Oliveira, Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos e Prof. Dr. Marcos Reinaldo da Silva, pelas críticas e sugestões apresentadas.

Aos colegas do Laboratório de Biotecnologia e Síntese Orgânica (LABS), Gabriella, Gledson, Bruna, José Augusto, Jonatas, Nicaely Maria, Yana Letícia, Ana Gabrielle e Daniel, pelo carinho com que me acolheram, pelo sentimento de pertencimento que me proporcionaram e pela cooperação mútua durante estes anos.

Aos colegas da turma de mestrado, José Ivo, River Jordan, Lavosyer, Maria Daiane, Ronaldo e Joana Deyse, pelas angústias e alegrias compartilhadas.

Aos amigos Rufino e Jardel, pela convivência e cumplicidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“A base mais frutífera para a descoberta de um novo medicamento é começar com um medicamento antigo.”

(James Whyte Black)

RESUMO

A propafenona é um fármaco antiarrítmico utilizado no tratamento de arritmias supraventriculares e ventriculares. Atua principalmente como bloqueador dos canais de sódio e, em menor grau, como antagonista dos β -AR. Um problema com os fármacos antiarrítmicos direcionados aos canais de sódio, atualmente em uso clínico, são os efeitos adversos relacionados à toxicidade cardíaca e extracardíaca. Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de fármacos antiarrítmicos de baixa toxicidade. Uma das principais estratégias para reduzir a toxicidade de um determinado fármaco é a síntese de análogos. Nesse contexto, o presente estudo propôs o desenho e a síntese de análogos da propafenona. O desenho dos análogos foi guiado por análise de SAR e abordagens *in silico*, incluindo a predição de propriedades ADMET pelo servidor ADMETlab e simulações de *docking* molecular com o programa AutoDock Vina, tendo como alvos as proteínas canal de sódio Nav1.5, β 1-AR e β 2-AR. A partir da análise de SAR, foram propostos quatro análogos da propafenona, contendo um grupo amino na posição 5 do anel A e heterociclos de nitrogênio saturados em substituição ao grupo propilamino. As predições farmacocinética e toxicológica indicaram que os análogos possuem boa biodisponibilidade oral e baixa hepatotoxicidade. As simulações de *docking* molecular indicaram que os análogos *rac-6c* e *rac-6d* interagem fortemente com os alvos canal de sódio Nav1.5 e β 1-AR, com o análogo *rac-6d* também interagindo fortemente com o alvo β 2-AR. Em função desses achados, o análogo *rac-6c* foi selecionado para síntese. O substrato comercial 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona foi inicialmente nitrado na posição 5 do anel A. Em seguida, o grupo fenólico foi alquilado com epiclorigrina, e o anel epóxido aberto na presença de HCl. Posteriormente, o grupo nitro foi reduzido seletivamente com nanopartículas de Fe⁰. Por fim, o intermediário-chave foi aminado com piperidina, resultando no análogo *rac-6c*, com rendimento global de 48%.

Palavras-chave: fármacos antiarrítmicos; análogos da propafenona; desenho racional; síntese.

ABSTRACT

Propafenone is an antiarrhythmic drug used in the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. It acts primarily as a sodium channel blocker and, to a lesser extent, as a β -AR antagonist. One issue with sodium channel-targeting antiarrhythmic drugs currently in clinical use is the adverse effects related to cardiac and extracardiac toxicity. Therefore, the development of low-toxicity antiarrhythmic drugs is necessary. One of the main strategies to reduce the toxicity of a given drug is the synthesis of analogs. In this context, the present study proposed the design and synthesis of propafenone analogs. The design of the analogs was guided by SAR analysis and *in silico* approaches, including the prediction of ADMET properties using the ADMETlab server and molecular docking simulations with the AutoDock Vina program, having as targets the proteins sodium channel Nav1.5, β 1-AR, and β 2-AR. From SAR analysis, four propafenone analogs were proposed, containing an amino group at position 5 of ring A and saturated nitrogen heterocycles replacing the propylamino group. Pharmacokinetic and toxicological predictions indicated that the analogs have good oral bioavailability and low hepatotoxicity. Molecular docking simulations indicated that analogs *rac*-6c and *rac*-6d interact strongly with the targets sodium channel Nav1.5, and β 1-AR, with analog *rac*-6d also interacting strongly with the β 2-AR target. Based on these findings, analog *rac*-6c was selected for synthesis. The commercial substrate 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one was initially nitrated at position 5 of ring A. Then, the phenolic group was alkylated with epichlorohydrin, and the epoxide ring was opened in the presence of HCl. Subsequently, the nitro group was selectively reduced using Fe⁰ nanoparticles. Finally, the key intermediate was aminated with piperidine, yielding the analog *rac*-6c with an overall yield of 48%.

Keywords: antiarrhythmic drugs; propafenone analogs; rational design; synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – PA de resposta rápida.....	19
Figura 2 – PA de resposta lenta.....	20
Figura 3 – Estrutura da propafenona.....	23
Figura 4 – Análogos com substituintes de nitrogênio aromáticos e volumosos.....	25
Figura 5 – Análogo D34.....	26
Figura 6 – Estrutura da propafenona e dos respectivos análogos propostos.....	28
Figura 7 – Proposta de mecanismo para a redução do grupo nitro.....	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese da propafenona.....	23
Esquema 2 – Metabólitos ativos da propafenona.....	24
Esquema 3 – Reação de nitração do substrato comercial 1.....	35
Esquema 4 – Reação de O-alkilação do composto 2a.....	36
Esquema 5 – Reação de abertura do anel epóxido do composto <i>rac</i> -3.....	37
Esquema 6 – Reação de redução seletiva do grupo nitro do composto <i>rac</i> -4.....	38
Esquema 7 – Reação de aminação nucleofílica do composto <i>rac</i> -5.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas dos compostos <i>rac</i> -6a-d e propafenona.....	29
Tabela 2 – Propriedades ADMET dos compostos <i>rac</i> -6a-d e propafenona.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APD	<i>Action Potential Duration</i>
BB	<i>Broadband-decoupled</i>
BBB	<i>Blood-Brain Barrier</i>
CENAUREMN	Centro Nordeste de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear
CLint	<i>Intrinsic clearance</i>
cLogP	Coefficiente de partição octanol/água calculado
DAD	<i>Delayed Afterdepolarization</i>
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
EAD	<i>Early Afterdepolarization</i>
equiv.	Equivalente
ERP	<i>Effective Refractory Period</i>
HBA	<i>Hydrogen Bond Acceptors</i>
HBD	<i>Hydrogen Bond Donors</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorption</i>
H-HT	<i>Human Hepatotoxicity</i>
ILS	<i>Iterated Local Search</i>
IPA	<i>Isopropyl Alcohol</i>
MC	Melanoma Conjuntival
MMFF94	<i>Merck Molecular Force Field 94</i>
NAV	Nódulo Atrioventricular
NRB	<i>Number Rotatable Bonds</i>
NSA	Nódulo Sinoatrial
PA	Potencial de Ação
P-gp	<i>P-glycoprotein</i>
p.f.	Ponto de fusão
PM	Peso Molecular
PPB	<i>Protein Plasma Binding</i>
qtvo.	Quantitativo
RCSB-PDB	<i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank</i>
Rf	<i>Retention factor</i>
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RO5	<i>Rule of 5</i>
SAR	<i>Structure-Activity Relationship</i>
SBDD	<i>Structure-Based Drug Design</i>
SBVS	<i>Structure-Based Virtual Screening</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SPR	<i>Surface Plasmon Resonance</i>
TLC	<i>Thin-Layer Chromatography</i>
TPSA	<i>Topological Polar Surface Area</i>
β -AR	<i>β-Adrenergic Receptor</i>
β 1-AR	<i>β1-Adrenergic Receptor</i>
β 2-AR	<i>β2-Adrenergic Receptor</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

mV	Milivolt
%	Porcentagem
®	Marca Registrada
°C	Graus Celsius
Å	Angstrom
T _{1/2}	Meia-vida
MHz	Megahertz
Hz	Hertz

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1	Eletrofisiologia cardíaca.....	17
2.2	Arritmias cardíacas.....	20
2.3	Fármacos antiarrítmicos.....	21
2.4	Propafenona.....	23
2.5	Análogos da propafenona.....	24
3	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo geral.....	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
4.1	Desenho racional dos análogos da propafenona.....	28
4.1.1	<i>Análise de SAR</i>	28
4.1.2	<i>Predição ADMET</i>	28
4.1.2.1	<i>Propriedades físico-químicas</i>	28
4.1.2.2	<i>Propriedades ADMET</i>	30
4.1.3	<i>Docking molecular</i>	32
4.1.3.1	<i>Re-docking</i>	32
4.1.3.2	<i>Energia de ligação</i>	33
4.1.3.3	<i>Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína canal de sódio Nav1.5</i>	33
4.1.3.4	<i>Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína β1-AR</i>	33
4.1.3.5	<i>Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína β2-AR</i>	34
4.2	Síntese dos análogos da propafenona.....	35
4.2.1	<i>Síntese do 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2a)</i>	35
4.2.2	<i>Síntese do rac-1-[5-nitro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-3)</i>	36
4.2.3	<i>Síntese do rac-1-[2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-5-nitrofenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-4)</i>	36
4.2.4	<i>Síntese do rac-1-[5-amino-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-5)</i>	37

4.2.5	<i>Síntese do rac-1-{5-amino-2-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (rac-6c)</i>	39
5	CONCLUSÃO	41
6	MATERIAIS E MÉTODOS	42
6.1	Solventes e reagentes	42
6.2	Métodos cromatográficos	42
6.3	Métodos espectroscópicos	42
6.3.1	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	42
6.3.2	<i>Espalhamento Dinâmico de Luz</i>	43
6.4	Métodos térmicos	43
6.5	Desenho racional dos análogos da propafenona	43
6.5.1	<i>Análise de SAR</i>	43
6.5.2	<i>Predição ADMET</i>	44
6.5.3	<i>Docking molecular</i>	44
6.5.3.1	<i>Preparação dos ligantes</i>	44
6.5.3.2	<i>Preparação das proteínas</i>	44
6.5.3.3	<i>Simulações</i>	44
6.5.3.4	<i>Re-docking</i>	45
6.6	Síntese dos análogos da propafenona	45
6.6.1	<i>Síntese do 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2a)</i>	45
6.6.2	<i>Síntese do rac-1-[5-nitro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-3)</i>	45
6.6.3	<i>Síntese do rac-1-[2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-5-nitrofenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-4)</i>	46
6.6.4	<i>Síntese do rac-1-[5-amino-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-5)</i>	46
6.6.5	<i>Síntese do rac-1-{5-amino-2-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (rac-6c)</i>	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE A – DADOS DAS SIMULAÇÕES	53
	APÊNDICE B – DADOS ESPECTROSCÓPICOS	71

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos antiarrítmicos de classe I são compostos que bloqueiam os canais de sódio, proteínas de membrana presentes em grande quantidade nas células musculares cardíacas. Todas as subclasses (IA, IB e IC) tendem a diminuir os batimentos ectópicos sem afetar significativamente os batimentos normais. A frequência cardíaca se torna mais lenta e regular. Entre os fármacos mais importantes dessa classe estão a quinidina (IA), procainamida (IA), disopiramida (IA), lidocaína (IB), flecainida (IC) e propafenona (IC) (Kaplan; Cronin; Maus, 2017).

A propafenona difere do antiarrítmico prototípico de classe I, pois possui atividade adicional como bloqueador β -adrenérgico e bloqueador fraco do canal de potássio. Este fármaco geralmente retarda a condução e prolonga a refratariedade da maioria dos tecidos do sistema de condução cardíaco. A propafenona é indicada para arritmias ventriculares com risco de vida, várias arritmias supraventriculares e fibrilação atrial (Kaplan; Cronin; Maus, 2017).

Um problema com os fármacos antiarrítmicos direcionados ao canal de sódio, atualmente em uso clínico, como a propafenona, são os efeitos adversos relacionados à toxicidade cardíaca e extracardíaca (Gu *et al.*, 2022; Roden, 2014). Os efeitos adversos durante o tratamento com propafenona incluem aceleração da resposta ventricular em pacientes com *flutter* atrial, aumento da frequência e da gravidade dos episódios de taquicardia ventricular reentrante, exacerbação da insuficiência cardíaca e os efeitos adversos do bloqueio β -adrenérgico, como bradicardia sinusal e broncospasmo (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de fármacos antiarrítmicos de baixa toxicidade. Uma das principais estratégias para reduzir a toxicidade de um determinado fármaco é a síntese de análogos (Wermuth, 2004; Kraus *et al.*, 2009). Nesse contexto, o presente estudo propôs o desenho e a síntese de análogos do fármaco propafenona. Cabe ressaltar que os análogos serão obtidos na forma racêmica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Eletrofisiologia cardíaca

O coração é um órgão muscular constituído por duas bombas, separadas por um septo vertical, uma localizada no lado direito e outra no lado esquerdo. Cada bomba apresenta duas câmaras, sendo a superior chamada de átrio e a inferior de ventrículo, formando um complexo sistema de quatro câmaras. Durante o ciclo cardíaco, todas as câmaras passam por duas fases distintas denominadas diástole e sístole. Na fase de diástole, a câmara cardíaca relaxa para permitir que o sangue entre e preencha seu interior, enquanto na fase de sístole, ela se contrai para bombear o sangue presente em seu interior (Hall, 2010; Katzung; Masters; Trevor, 2012).

O ciclo começa com o enchimento passivo dos ventrículos durante a diástole ventricular. Durante essa fase, os átrios permanecem relaxados na maior parte do tempo, permitindo o fluxo de sangue para dentro dessas câmaras. O sangue venoso flui para o átrio direito através das veias cavas, enquanto o sangue arterial flui para o átrio esquerdo através das veias pulmonares. À medida que os átrios se enchem, a pressão atrial aumenta gradualmente até ultrapassar a pressão ventricular. Esse aumento de pressão leva à abertura das válvulas atrioventriculares (tricúspide e mitral), permitindo o enchimento passivo dos ventrículos. Em seguida, ocorre a sístole atrial, em que os átrios se contraem, impulsionando o sangue remanescente para dentro dos ventrículos, completando o enchimento ventricular (Hall, 2010; Katzung; Masters; Trevor, 2012).

Posteriormente, ocorre a sístole ventricular, em que os ventrículos se contraem, bombeando o sangue para fora do coração. Logo no início da contração, a pressão ventricular aumenta rapidamente, ultrapassando a pressão atrial. Isso resulta no fechamento das válvulas atrioventriculares, impedindo o refluxo sanguíneo para os átrios. Com as válvulas atrioventriculares fechadas, os ventrículos continuam a se contrair, porém com maior vigor. Essa contração vigorosa permite um aumento adicional na pressão ventricular, que excede a pressão arterial. Nesse ponto, as válvulas semilunares (pulmonar e aórtica) se abrem, permitindo que o sangue seja bombeado dos ventrículos para as artérias. O ventrículo direito bombeia sangue para a artéria pulmonar, levando-o aos pulmões para a oxigenação, enquanto o ventrículo esquerdo bombeia sangue para a artéria aorta, responsável por distribuí-lo por todo o corpo. Durante essa fase, os átrios permanecem relaxados e recebendo sangue das veias. Por fim, ocorre a diástole ventricular, em que os ventrículos relaxam, permitindo que o sangue flua

novamente dos átrios para dentro dessas câmaras, iniciando um novo ciclo cardíaco (Hall, 2010; Katzung; Masters; Trevor, 2012).

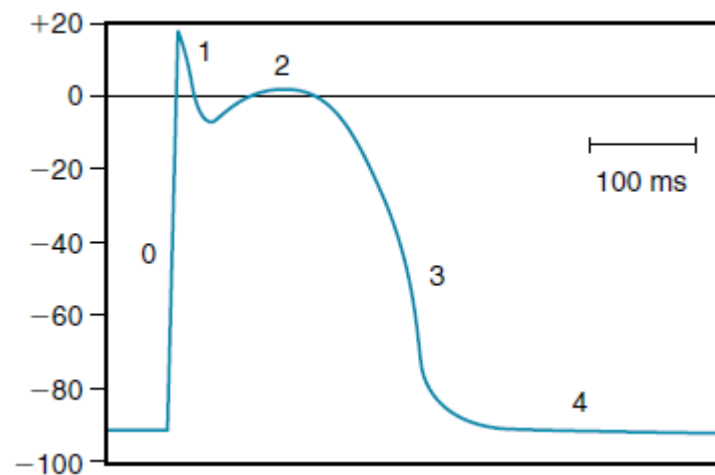
Essa função mecânica de receber e bombear o sangue por meio de relaxamentos (diástoles) e contrações (sístoles) é coordenada pelo sistema elétrico intrínseco do coração, que é composto por estruturas especializadas, tais como o nódulo sinoatrial (NSA), o nódulo atrioventricular (NAV), o feixe de His e as fibras de Purkinje. O NSA, localizado na parede do átrio direito, desempenha o papel de marcapasso natural do coração. Ele gera impulsos elétricos regulares, que se propagam pelo átrio direito e, por meio do feixe de Bachmann, alcançam o átrio esquerdo, estimulando a contração dessas câmaras superiores. Em seguida, os impulsos elétricos são transmitidos para o NAV, localizado na junção entre os átrios e os ventrículos. O NAV retarda a condução dos impulsos elétricos para permitir que os átrios se contraíam completamente antes de os ventrículos serem ativados. Essa pausa é importante para garantir um enchimento adequado dos ventrículos antes da contração. Após isso, os impulsos elétricos são conduzidos pelo feixe de His, que se divide em ramos esquerdo e direito. Esses ramos percorrem os septos entre os ventrículos, levando os impulsos elétricos até as fibras de Purkinje. Por fim, as fibras de Purkinje distribuem os impulsos elétricos para os músculos dos ventrículos, causando a contração sincronizada e eficiente dessas câmaras inferiores (Hall, 2010; Katzung; Masters; Trevor, 2012).

Esses impulsos elétricos cardíacos, também conhecidos como potenciais de ação (PA), resultam de uma mudança temporária no potencial de repouso da célula. Essa mudança consiste na despolarização, que é a fase em que ocorre a inversão do potencial elétrico da célula, seguida da repolarização, em que o potencial retorna ao seu estado de repouso. A despolarização e a repolarização são causadas pelo movimento de íons, como sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}), entre o interior e o exterior da célula. Essa movimentação iônica é mediada por proteínas específicas chamadas canais iônicos dependentes de voltagem, localizadas na membrana plasmática da célula (Pappano; Wier, 2018; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

Paes de Carvalho, Hoffman e Langan (1966) classificaram o PA cardíaco em dois tipos principais: de resposta rápida e de resposta lenta. Essa classificação é baseada no nível do potencial de repouso da célula e na velocidade com que ocorre a despolarização. O PA de resposta rápida é observado nas células miocárdicas atriais, miocárdicas ventriculares, feixe de His e fibras de Purkinje. Esse tipo de PA é composto por cinco fases: 0, 1, 2, 3, e 4 (Figura 1). A fase 0 é caracterizada pela despolarização rápida da célula. Nessa fase, os canais de sódio se abrem, permitindo o influxo rápido de íons Na^+ . Esse influxo resulta em uma elevação rápida

do potencial elétrico da célula, de um valor de repouso em torno de -90 mV para cerca de +20 mV. Após isso, os canais de sódio se fecham e permanecem fechados até o potencial retornar a -90 mV. As fases 1, 2 e 3 correspondem à repolarização da célula. A fase 1 ocorre logo após o fechamento brusco dos canais de sódio. Os canais de potássio se abrem transitoriamente e os íons K^+ se movem para fora da célula. Isto diminui o potencial de +20 mV para 0 mV. A fase 2 é conhecida também como platô. Nessa fase, os canais de potássio retificadores retardados permitem a saída de íons K^+ da célula, enquanto os canais de cálcio do tipo L, ativados pela despolarização na fase 0, permitem o influxo de íons Ca^{2+} . Isso mantém o potencial elétrico em aproximadamente 0 mV. A fase 3 é caracterizada pela repolarização rápida da célula. Nessa fase, os canais de cálcio do tipo L se fecham, enquanto os canais de potássio retificadores retardados permanecem abertos, permitindo que íons K^+ continuem saindo da célula. A saída de íons K^+ cessa quando o potencial é restaurado para -90 mV, permanecendo assim (fase 4 ou repouso) até o próximo PA. A fase 4 é mantida graças à presença da bomba Na^+/K^+ , que promove a troca de íons Na^+ , oriundos do meio intracelular, por íons K^+ , oriundos do meio extracelular, numa relação de $3Na^+/2K^+$ (Pappano; Wier, 2018; Nerbonne; Kass, 2005; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

Figura 1 – PA de resposta rápida

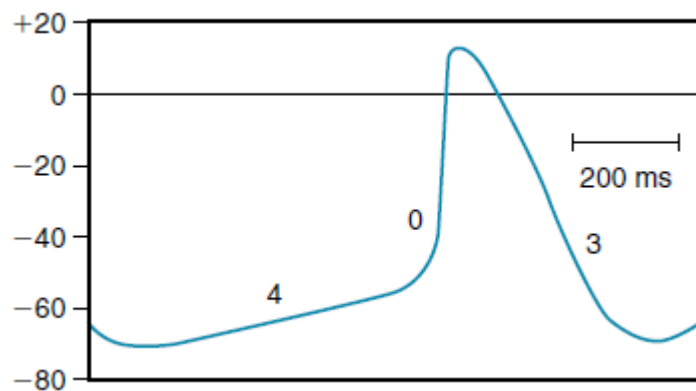


Fonte: adaptado de Pappano e Wier (2018).

O PA de resposta lenta é observado nas células do NSA e NAV. Esse tipo de PA é composto por três fases: 4, 0, e 3 (Figura 2). As fases 4 e 0 correspondem à despolarização da célula, porém essa despolarização ocorre de forma mais lenta em comparação com o PA de resposta rápida. A fase 4, também chamada de despolarização pré-potencial ou despolarização espontânea, consiste na abertura dos canais de sódio conhecidos como *funny current* (I_f) e influxo lento de íons Na^+ , elevando lentamente o potencial da célula de aproximadamente -60

mV para cerca de -40 mV. A fase 0 é caracterizada pela abertura dos canais de cálcio do tipo L e influxo de íons Ca^{2+} na célula, despolarizando-a ainda mais a uma taxa mais rápida. Nessa fase, o potencial é elevado de forma significativa, atingindo um valor em torno de +15 mV. A fase 3 corresponde à repolarização da célula. Nessa fase, os canais de cálcio do tipo L se fecham e os canais de potássio retificadores retardados se abrem, permitindo a saída de íons K^+ . Quando o potencial atinge aproximadamente -60 mV, os canais de potássio se fecham e os canais de sódio se abrem, e a fase pré-potencial começa novamente (Pappano; Wier, 2018; Nerbonne; Kass, 2005; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

Figura 2 – PA de resposta lenta



Fonte: adaptado de Pappano e Wier (2018).

O PA é passível de sofrer alterações, as quais podem assumir diferentes características. Algumas dessas alterações são benignas e não acarretam problemas significativos, enquanto outras podem desencadear o surgimento de doenças cardíacas graves, como as arritmias.

2.2 Arritmias cardíacas

Arritmia se refere a um ritmo cardíaco anormal e resulta de uma alteração da sequência normal de iniciação ou propagação do PA. O ritmo cardíaco é considerado anormal se a frequência cardíaca estiver excessivamente rápida (taquiarritmia), lenta (bradiarritmia) ou irregular. As arritmias cardíacas representam um importante problema de saúde pública mundial, sendo responsáveis por 15-20% de todas as mortes (Srinivasan; Schilling, 2018).

A fisiopatologia das arritmias cardíacas envolve mecanismos variáveis e complexos. De forma geral, os diversos tipos de arritmia obedecem a três mecanismos principais: automaticidade alterada, atividade desencadeada e reentrada. Automaticidade é a capacidade que certas células cardíacas têm de gerar PA espontaneamente, sem estímulo externo. A automaticidade alterada pode ser causada por intensificação da automaticidade ou

por automaticidade anormal. Em condições normais, o PA inicia-se nas células automáticas do NSA, que apresentam frequência de disparo superior à das células de outros marcapassos, como o NAV e o sistema His-Purkinje (marcapassos subsidiários). A intensificação da automaticidade pode ocorrer no NSA ou em marcapassos subsidiários. No caso dos marcapassos subsidiários, quando sua frequência de disparo supera a do NSA, eles podem assumir o controle do ritmo cardíaco. A automaticidade anormal ocorre quando células miocárdicas atriais e ventriculares, que normalmente não são marcapasso, adquirem propriedades de automaticidade (Issa; Miller; Zipes, 2012; Tse, 2016).

A atividade desencadeada refere-se à geração de um PA induzido por pós-despolarizações. As pós-despolarizações ocorrem apenas na presença de um PA anterior e, se atingirem o limiar de excitação, podem gerar um novo PA. São descritos dois tipos de pós-despolarizações: precoces e tardias. As pós-despolarizações precoces (EADs, do inglês *Early Afterdepolarizations*) são oscilações que ocorrem durante o platô (fase 2) ou a repolarização (fase 3) do PA. As EADs de fase 2 estão associadas ao aumento do influxo de Ca^{2+} por meio dos canais de cálcio do tipo L, ou ao influxo tardio e persistente de Na^+ . As EADs de fase 3 estão associadas à redução da saída de K^+ pelos canais de potássio retificadores retardados. As pós-despolarizações tardias (DADs, do inglês *Delayed Afterdepolarizations*) são oscilações que ocorrem após a conclusão da repolarização do PA (durante a fase 4). As DADs estão associadas a sobrecarga intracelular de Ca^{2+} . Essa sobrecarga pode provocar a liberação espontânea de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, ativando a troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e resultando em um influxo de Na^+ (Issa; Miller; Zipes, 2012; Tse, 2016).

A reentrada é o mecanismo mais comum observado em arritmias clínicas, tanto nas formas clássicas quanto nas variantes. Ela ocorre quando um PA não se extingue e reativa uma região que se recuperou da refratariedade. São descritos dois tipos de reentrada: anatômica e funcional. A reentrada anatômica é caracterizada por um obstáculo anatômico inexcitável, circundado por uma via circular na qual o PA pode reentrar, resultando em circuitos reentrantes fixos e estáveis. Na reentrada funcional, o circuito não é determinado por obstáculos anatômicos, mas por heterogeneidades dinâmicas nas propriedades eletrofisiológicas do tecido envolvido (Issa; Miller; Zipes, 2012; Tse, 2016).

2.3 Fármacos antiarrítmicos

A maioria das arritmias cardíacas são tratadas com a terapia farmacológica. O tratamento pode ter como objetivo cessar uma arritmia em curso ou prevenir sua ocorrência. No entanto, a prescrição de fármacos antiarrítmicos requer um diagnóstico preciso do tipo de

arritmia, uma vez que a ação eletrofisiológica do fármaco deve ser direcionada ao mecanismo desencadeante da arritmia (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

O sistema de classificação de fármacos antiarrítmicos mais amplamente utilizado é o proposto por Vaughan Williams (1975, 1984), que se baseia no envolvimento dos canais iônicos e nos efeitos sobre o PA. Nesse sistema, os fármacos antiarrítmicos são organizados em quatro grandes classes: a classe I (com subclasses IA, IB e IC) é composta por bloqueadores dos canais de sódio. Os fármacos das subclasses IA e IC ligam-se e, portanto, bloqueiam os canais de sódio nos estados conformacionais ativado (aberto) e inativado (fechado), o que os torna particularmente eficazes no tratamento de taquiarritmias. Em altas taxas de despolarização celular, os canais de sódio permanecem menos tempo no estado de repouso, aumentando a probabilidade de ligação do fármaco aos estados ativado e inativado. Em contraste, os da subclasse IB ligam-se principalmente aos canais de sódio no estado inativado. Essa característica confere a esses fármacos maior eficácia no tratamento de arritmias isquêmicas. Isso ocorre porque a isquemia leva à despolarização celular lenta, que inativa os canais de sódio e, portanto, aumenta a ligação dos fármacos da subclasse IB. Outra distinção entre os fármacos da classe I refere-se aos seus efeitos sobre o PA de resposta rápida. Os da subclasse IA causam uma redução moderada na inclinação da fase 0 e um aumento na duração do PA (APD, do inglês *Action Potential Duration*) e no período refratário efetivo (ERP, do inglês *Effective Refractory Period*). Os da subclasse IB causam uma pequena redução na inclinação da fase 0 e uma redução na APD e no ERP, enquanto os da subclasse IC causam uma redução pronunciada na inclinação da fase 0 e nenhum efeito na APD ou no ERP. O PA de resposta lenta não depende de canais de sódio para a despolarização, portanto, o bloqueio dos canais de sódio não tem efeito direto sobre esse tipo de PA (Williams, 1975, 1984; Pless *et al.*, 2011).

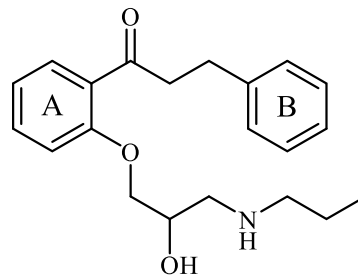
A classe II é composta por antagonistas de receptores β -adrenérgicos (β -AR, do inglês *β -Adrenergic Receptor*), que atuam sobre o PA de resposta lenta, reduzindo a inclinação da fase 4 e aumentando o ERP. A classe III é composta por bloqueadores dos canais de potássio, que atuam sobre o PA de resposta rápida, prolongando a fase 3 e aumentando a APD e o ERP. E, por fim, a classe IV é composta por bloqueadores dos canais de cálcio, que atuam sobre o PA de resposta lenta, reduzindo a inclinação da fase 0 e aumentando o ERP (Williams, 1975, 1984).

Até meados da década de 1950, as arritmias eram tratadas principalmente com digitálicos e quinidina. Atualmente, existe uma grande variedade de fármacos antiarrítmicos, entre eles, a propafenona.

2.4 Propafenona

A propafenona ou 1-{2-[2-hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (Figura 3), comercializada sob o nome Ritmonorm[®], é um fármaco antiarrítmico de classe IC utilizado no tratamento de arritmias supraventriculares e ventriculares. Além de sua ação primária nos canais de sódio, a propafenona também apresenta propriedade antagonista nos β -AR, embora em menor grau. Adicionalmente, pode exercer uma influência discreta sobre os canais de potássio. A propafenona é prescrita na forma racêmica devido à similaridade das ações dos enantiômeros sobre os canais de sódio (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017).

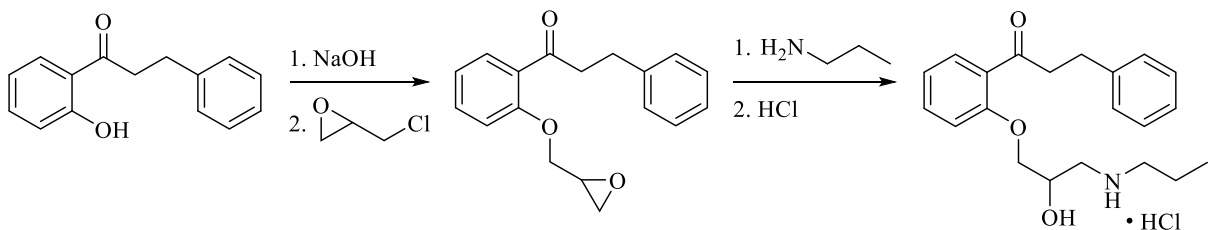
Figura 3 – Estrutura da propafenona



Fonte: elaborado pelo autor.

A propafenona foi originalmente sintetizada na Alemanha em 1970 por meio de uma rota de quatro etapas. Inicialmente, a cetona 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona foi tratada com NaOH para formar o sal de sódio correspondente. Esse sal foi então reagido com epicloridrina, resultando no intermediário 1-[2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona. Posteriormente, o intermediário foi submetido à abertura do anel epóxido com propilamina, e o produto obtido foi convertido em cloridrato, isolado como um sólido branco, com rendimento de 66,2% e ponto de fusão (p.f.) = 173-174 °C (Sachse, 1970) (Esquema 1).

Esquema 1 – Síntese da propafenona

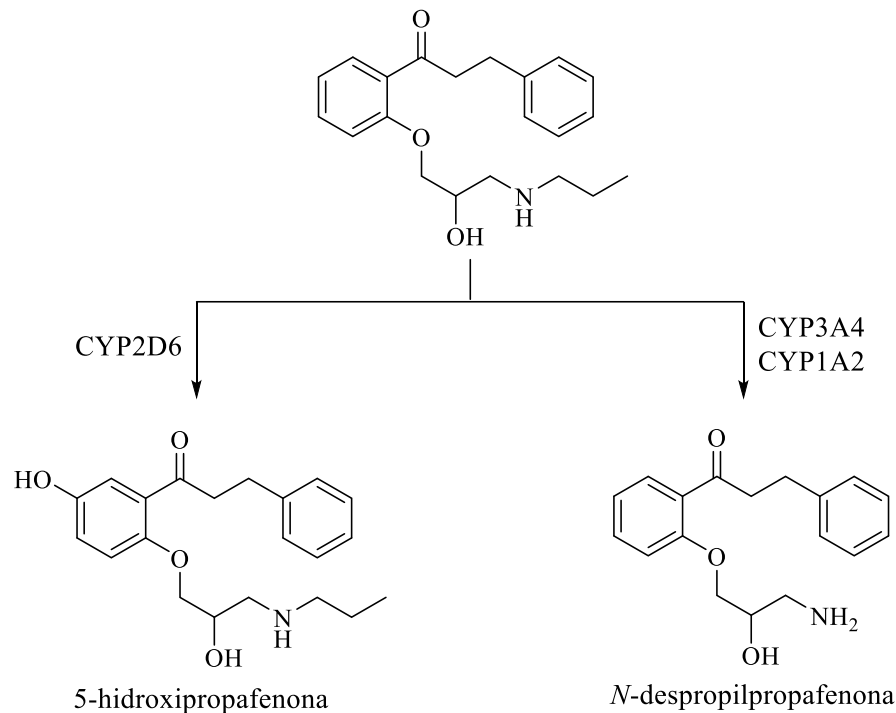


Fonte: adaptado de Sachse (1970).

A propafenona é bem absorvida, sendo eliminada pelas vias hepática e renal. Na maioria dos indivíduos (metabolizadores extensos) a propafenona sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sendo convertida em dois metabólitos ativos. O primeiro, a 5-hidroxi-propafenona ou 1-{5-hidroxi-2-[2-hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil}-3-

fenilpropan-1-ona, formado pela ação da isoenzima CYP2D6, é um metabólito equipotente como bloqueador dos canais de sódio, mas muito menos potente como antagonista dos β -AR. O segundo, a *N*-despropilpropafenona ou 1-[2-(3-amino-2-hidroxiopropoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona, formado pela ação das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2, é um bloqueador menos potente dos canais de sódio e dos β -AR (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017) (Esquema 2).

Esquema 2 – Metabólitos ativos da propafenona



Fonte: elaborado pelo autor.

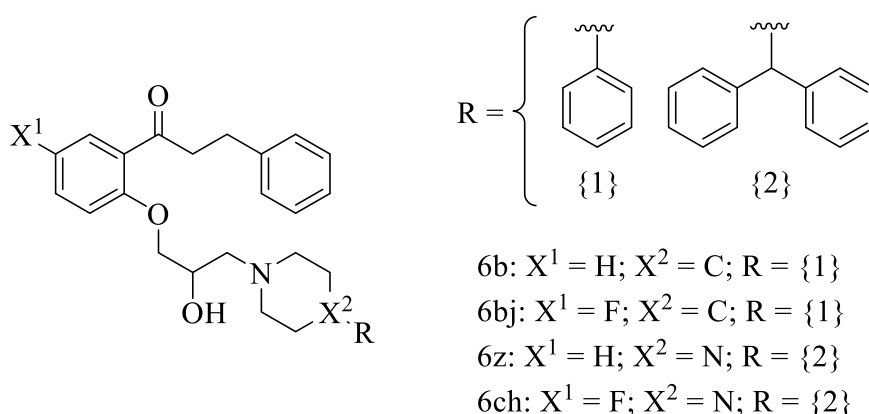
2.5 Análogos da propafenona

A síntese de análogos de um determinado fármaco envolve a modificação de sua estrutura e é uma das principais estratégias para aumentar a potência, reduzir a toxicidade, aprimorar o perfil farmacocinético ou até mesmo redirecionar a ação terapêutica (Wermuth, 2004; Kraus *et al.*, 2009).

Lowes e colaboradores (2011) desenharam e sintetizaram uma série de análogos da propafenona com o objetivo de aprimorar a atividade antimalárica e, simultaneamente, reduzir ou eliminar a atividade cardíaca. Embora a propafenona iniba o crescimento de *Plasmodium falciparum* cultivado, seu desenvolvimento posterior como antimalárico exigiria a dissociação das atividades antimalárica e cardíaca. Dentre as modificações exploradas, a substituição do grupo propilamino pelo grupo 4-fenilpiperidinil ou 4-(difenilmetil)piperazinil levou à redução

da atividade nos canais iônicos alvo do composto original e proporcionou um índice terapêutico significativo em relação às cepas 3D7 (sensível a fármacos) e K1 (resistente a fármacos) de *Plasmodium falciparum*. Ademais, os análogos foram seletivamente mais potentes contra a cepa K1. Esse comportamento é incomum entre os principais antimaláricos, que tendem a ser mais potentes contra cepas sensíveis. A adição de flúor na posição 5 do anel A não alterou a potência entre compostos não fluorados e 5-fluorados, mas reduziu significativamente a depuração intrínseca (CL_{int}, do inglês *intrinsic clearance*) nos microsossomos humanos. No geral, os análogos com substituintes de nitrogênio aromáticos e volumosos (Figura 4) mostraram-se candidatos promissores a fármacos antimaláricos.

Figura 4 – Análogos com substituintes de nitrogênio aromáticos e volumosos

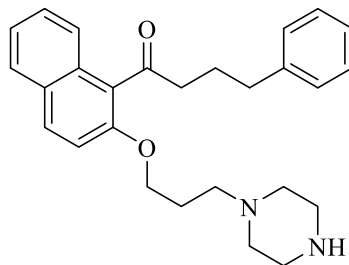


Fonte: adaptado de Lowes e colaboradores (2011).

Wei e colaboradores (2023) realizaram uma triagem fenotípica de 1347 fármacos e identificaram a propafenona como um potencial inibidor do crescimento de células do melanoma conjuntival (MC), um tumor ocular maligno, raro e fatal. Com base nesse achado, os autores desenharam e sintetizaram uma série de análogos da propafenona com o objetivo de aprimorar sua atividade antiproliferativa contra o MC. O análogo D34 (Figura 5) mostrou-se o mais promissor, pois suprimiu fortemente a proliferação, a viabilidade e a migração de células do MC em concentrações submicromolares. Mecanicamente, o D34 agravou os danos ao DNA, como evidenciado pelo aumento dos focos nucleares de γ -H2AX, ao suprimir a via de recombinação homóloga e seus fatores, particularmente o complexo MRE11-RAD50-NBS1. O D34 ligou-se à proteína MRE11 recombinante humana e inibiu sua atividade endonuclease. Além disso, o dicloridrato de D34 suprimiu significativamente o crescimento tumoral no modelo de xenoenxerto CRMM1 NCG sem toxicidade. No geral, o estudo mostra que os análogos da propafenona que modulam o complexo MRE11-RAD50-NBS1 provavelmente

forneirão uma abordagem para a terapia direcionada ao MC, especialmente para melhorar a quimio e a radiosensibilidade em pacientes com a doença.

Figura 5 – Análogo D34



Fonte: adaptado de Wei e colaboradores (2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenhar análogos da propafenona e proceder à síntese dos candidatos mais promissores como fármacos antiarrítmicos.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Modificar a estrutura da propafenona com base em padrões de relação estrutura-atividade (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationship*);
- 2) Analisar o perfil farmacocinético e toxicológico dos análogos;
- 3) Analisar a energia de ligação e o perfil de interação de ligação dos análogos com os alvos canal de sódio Nav1.5, receptor β 1-adrenérgico (β 1-AR, do inglês *β 1-Adrenergic Receptor*) e receptor β 2-adrenérgico (β 2-AR, do inglês *β 2-Adrenergic Receptor*);
- 4) Desenvolver uma rota sintética para a obtenção dos análogos.

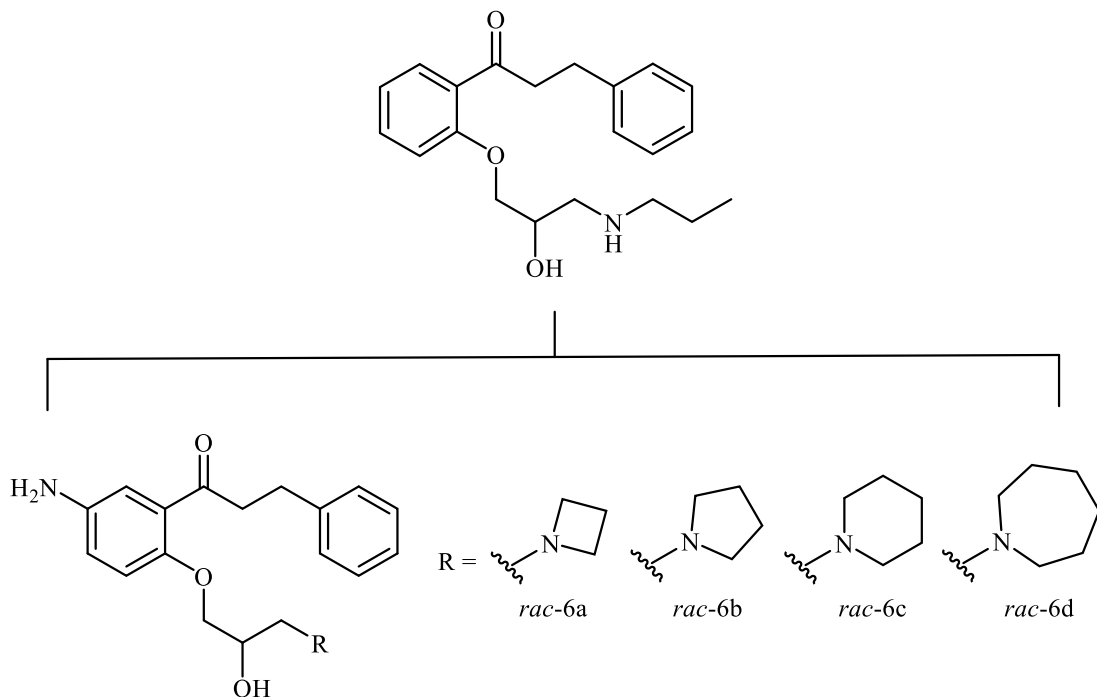
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenho racional dos análogos da propafenona

4.1.1 Análise de SAR

As modificações na estrutura da propafenona foram guiadas pela análise de SAR. Inicialmente, um grupo amino foi adicionado à posição 5 do anel A. Essa modificação é baseada na semelhança eletrofisiológica entre o metabólito 5-hidroxi-propafenona e o fármaco original (Thompson *et al.*, 1988; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2017). Além disso, o grupo propilamino foi substituído por heterociclos de nitrogênio saturados. Conforme relatado por Schmid e colaboradores (2003), análogos da propafenona que possuem uma estrutura central de fenilpropan-1-ona não modificada e um substituinte de nitrogênio não aromático e não volumoso, apresentam forte interação com os canais iônicos, resultando em atividade antiarrítmica (Figura 6).

Figura 6 – Estrutura da propafenona e dos respectivos análogos propostos



Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.2 Predição ADMET

4.1.2.1 Propriedades físico-químicas

O estudo das propriedades físico-químicas é uma etapa muito relevante para a predição da biodisponibilidade oral de moléculas promissoras. Para simplificar o processo de

tomada de decisão e aumentar a probabilidade de desenvolver compostos farmacologicamente viáveis, foram desenvolvidos vários métodos multiparamétricos chamados de regras ou filtros.

O método mais amplamente empregado para a predição da biodisponibilidade oral de novos candidatos a fármacos é a Regra dos Cinco de Lipinski (RO5, do inglês *Rule of 5*). Essa regra parte da observação de que a maioria dos fármacos administrados por via oral são moléculas relativamente pequenas e moderadamente lipofílicas. A RO5 estabelece que para ser ativo por via oral, um fármaco não deve violar mais do que uma das seguintes propriedades: peso molecular (PM) < 500 Da, grupos aceptores de ligação de hidrogênio (HBA, do inglês *Hydrogen Bond Acceptors*) ≤ 10 , grupos doadores de ligação de hidrogênio (HBD, do inglês *Hydrogen Bond Donors*) ≤ 5 e coeficiente de partição octanol/água calculado (cLogP) ≤ 5 (Lipinski *et al.*, 1997).

Em adição a RO5, outras propriedades são consideradas para a avaliação da biodisponibilidade oral. Veber e colaboradores (2002) estabeleceram que a flexibilidade molecular, medida pelo do número de ligações rotacionáveis (NRB, do inglês *Number Rotatable Bonds*), e a área de superfície polar topológica (TPSA, do inglês *Topological Polar Surface Area*) são importantes preditores da biodisponibilidade oral. Segundo estes autores, candidatos a fármacos que possuem $\text{NRB} \leq 10$ e $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$ terão boa biodisponibilidade oral.

As propriedades físico-químicas dos compostos estudados foram calculadas e estão apresentadas na Tabela 1. Os valores obtidos indicam que os compostos estudados estão em conformidade com a RO5. No entanto, apenas os análogos atendem à Regra de Veber, o que sugere uma biodisponibilidade oral superior à da propafenona.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas dos compostos *rac*-6a-d e propafenona

Propriedade	Compostos				
	<i>rac</i> -6a	<i>rac</i> -6b	<i>rac</i> -6c	<i>rac</i> -6d	propafenona
PM (Da)	354,450	368,477	382,504	396,531	341,451
HBA	5	5	5	5	4
HBD	2	2	2	2	2
cLogP	2,530	2,920	3,310	3,700	3,241
NRB	9	9	9	9	11
TPSA (\AA^2)	75,790	75,790	75,790	75,790	58,560

Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.2.2 Propriedades ADMET

Além das propriedades físico-químicas, foram investigadas as propriedades relacionadas aos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, bem como as propriedades toxicológicas. Todos os resultados estão apresentados na Tabela 2.

A administração de fármacos por via oral implica a absorção no trato gastrointestinal. Nesse contexto, foram avaliadas a absorção intestinal humana (HIA, do inglês *Human Intestinal Absorption*) e a interação com a glicoproteína-P (P-gp, do inglês *P-glycoprotein*). A HIA de um fármaco oral é um pré-requisito para a sua eficácia terapêutica. Uma molécula com absorção inferior a 30% é considerada pouco absorvida. Dessa forma, moléculas com HIA < 30% são classificadas como HIA-, enquanto aquelas com HIA > 30% são classificadas como HIA+ (Wang *et al.*, 2017). A P-gp é uma proteína de membrana pertencente à superfamília de transportadores ABC (*Adenosine Triphosphate-Binding Cassette*) que atua como uma bomba de efluxo, transportando fármacos para o exterior das células. A interação com a P-gp é um fator crítico na determinação da biodisponibilidade de um fármaco, pois pode afetar diretamente sua concentração intracelular e, conseqüentemente, sua eficácia terapêutica (Broccatelli *et al.*, 2011). Os valores de saída indicam que os compostos estudados possuem boa absorção intestinal. No entanto, ao contrário da propafenona, os análogos não são substratos da P-gp, o que pode resultar em concentrações intracelulares mais elevadas.

Após a absorção, o fármaco é distribuído pelo corpo, alcançando, entre outros, o local de ação. Nesse contexto, foram avaliadas a ligação às proteínas plasmáticas (PPB, do inglês *Protein Plasma Binding*) e a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BBB, do inglês *Blood-Brain Barrier*). A PPB define a extensão em que um fármaco se liga às proteínas presentes no plasma sanguíneo. Dependendo da afinidade do fármaco, uma fração pode se ligar a essas proteínas, enquanto o restante permanece na forma livre. A fração ligada não consegue transpor as membranas celulares para alcançar o local de ação e, portanto, não exerce efeito terapêutico, ao contrário da forma livre. Assim, ao regular a concentração da forma livre, a PPB pode afetar a biodisponibilidade de um fármaco (Votano *et al.*, 2006). A BBB é uma defesa altamente seletiva que regula o acesso de substâncias do sangue para o sistema nervoso central (SNC). Fármacos destinados a atuar no SNC precisam permear essa barreira para alcançar seus alvos. Por outro lado, para fármacos com alvos periféricos, é desejável pouca ou nenhuma permeabilidade, para evitar efeitos colaterais no SNC. A capacidade de uma substância permear a BBB é medida pela razão BB (ou seja, a razão entre a concentração total em estado estacionário no cérebro e a concentração no sangue). Substâncias com razão BB <

0,1 são consideradas não permeáveis à BBB e classificadas como BBB-, enquanto aquelas com razão $BB \geq 0,1$ são consideradas permeáveis e classificadas como BBB+ (Yuan; Zheng; Zhan, 2018). Os valores de saída indicam que os compostos estudados possuem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas e não são capazes de permear a BBB.

Após a distribuição, o fármaco é metabolizado no fígado por diferentes enzimas metabólicas, especialmente isoenzimas do citocromo P450. A família do citocromo P450 humano engloba um total de 57 isoenzimas distintas, sendo sua função primordial a catalisação de reações da fase I. Estas reações, que geralmente compreendem oxidação, hidroxilação e desalquilação, modificam a estrutura química do fármaco para torná-lo mais polar e solúvel em água, com o propósito de facilitar sua eliminação do corpo. Aproximadamente dois terços dos medicamentos conhecidos em seres humanos são metabolizados por essas isoenzimas, sendo que cerca de 80% dessa metabolização é atribuída a cinco isoenzimas específicas: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2 (Veith *et al.*, 2009). Nesse contexto, foi avaliada a interação com as isoenzimas CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2, responsáveis pelo metabolismo da propafenona. Os valores de saída indicam que a propafenona é tanto substrato quanto inibidor das referidas isoenzimas. Os análogos diferem da propafenona por inibirem apenas as isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6. Essa seletividade na inibição pode resultar no aumento do metabolismo.

Após o processo de metabolização, o fármaco deve ser eliminado do corpo. Nesse contexto, foi avaliada a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$). A $T_{1/2}$ é o tempo necessário para que a concentração de um fármaco no plasma sanguíneo seja reduzida à metade do seu valor inicial. O conhecimento da $T_{1/2}$ de um medicamento permite determinar a frequência de administração necessária para manter a concentração plasmática dentro da faixa terapêutica. Os valores de saída indicam que os compostos estudados possuem uma $T_{1/2}$ curta. Em geral, medicamentos com $T_{1/2}$ curta ($T_{1/2} < 3$ horas) precisam ser administrados com maior frequência, enquanto aqueles com $T_{1/2}$ longa ($T_{1/2} > 8$ horas) podem ser administrados com menor frequência. No entanto, medicamentos com $T_{1/2}$ longa podem aumentar o risco de toxicidade (Kerns; Di, 2008).

Por fim, é crucial que o fármaco não cause danos às células durante o tempo em que permanece no corpo. Nesse contexto, foi avaliada a hepatotoxicidade humana (H-HT, do inglês *Human Hepatotoxicity*). A lesão hepática induzida por medicamentos é uma grande preocupação para a segurança do paciente e uma das principais causas da retirada de

medicamentos do mercado (Mulliner *et al.*, 2016). Os valores de saída indicam que os análogos possuem menor risco de hepatotoxicidade em comparação à propafenona.

Tabela 2 – Propriedades ADMET dos compostos *rac*-6a-d e propafenona

Categoria	Propriedade	Compostos				
		<i>rac</i> -6a	<i>rac</i> -6b	<i>rac</i> -6c	<i>rac</i> -6d	propafenona
Absorção	HIA+	0,592	0,649	0,628	0,624	0,689
	Inibidor P-gp	0,973	0,972	0,972	0,972	0,887
	Substrato P-gp	0,345	0,318	0,289	0,289	0,846
Distribuição	PPB (%)	86,779	88,527	93,523	94,363	94,169
	BBB+	0,270	0,270	0,270	0,270	0,043
Metabolismo	Inibidor P450 CYP3A4	0,758	0,771	0,816	0,816	0,931
	Substrato P450 CYP3A4	0,674	0,684	0,684	0,684	0,774
	Inibidor P450 CYP2D6	0,709	0,721	0,723	0,723	0,865
	Substrato P450 CYP2D6	0,649	0,659	0,658	0,658	0,751
	Inibidor P450 CYP1A2	0,206	0,194	0,200	0,200	0,968
	Substrato P450 CYP1A2	0,673	0,705	0,715	0,715	0,824
Excreção	T _{1/2} (h)	1,403	1,510	1,485	1,502	1,489
Toxicidade	H-HT	0,372	0,366	0,340	0,330	0,664

Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.3 Docking molecular

4.1.3.1 Re-docking

A sobreposição das poses acoplada e co-cristalizada dos ligantes nativos das proteínas canal de sódio Nav1.5 (quinidina), β 1-AR (cianopindolol) e β 2-AR (carazolol) resultou em valores de desvio quadrático médio (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*) de 0,511 Å, 1,210 Å e 0,856 Å, respectivamente (Figura 1 do Apêndice A). Esses valores validam e evidenciam que o protocolo de *docking* adotado é capaz de gerar uma pose similar àquela observada experimentalmente.

4.1.3.2 Energia de ligação

A análise da energia de ligação revelou uma diferença insignificante nos valores entre os enantiômeros (*R*) e (*S*) dos compostos estudados. Por outro lado, para as proteínas canal de sódio Nav1.5 e β 1-AR, os análogos apresentaram menores valores de energia de ligação em comparação ao fármaco de referência, propafenona. Para a proteína β 2-AR, os análogos *rac*-6a-c apresentaram valores de energia de ligação semelhantes ao da propafenona, enquanto o análogo *rac*-6d apresentou menor valor (Tabelas 1-3 do Apêndice A). Um menor valor de energia de ligação geralmente indica uma pose mais estável e, portanto, uma interação de ligação mais forte com a proteína alvo. Nesse contexto, os resultados sugerem que os análogos *rac*-6c e *rac*-6d interagem fortemente com as proteínas canal de sódio Nav1.5 e β 1-AR, com o análogo *rac*-6d também interagindo fortemente com a proteína β 2-AR.

4.1.3.3 Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína canal de sódio Nav1.5

A propafenona e os análogos apresentaram interações em comum com os resíduos Thr1417, Phe1760, Ile1466, Leu1462 e Val1763. Além disso, os análogos apresentaram uma ligação de hidrogênio entre o grupo amino aromático e o resíduo Ser1759. A propafenona, devido à ausência do grupo amino aromático, não interage com esse resíduo, sendo assim predominantes as interações hidrofóbicas no sítio de ligação (Tabela 1 e Figuras 2-6 do Apêndice A).

Estudos anteriores estabeleceram que o bloqueio do canal de sódio Nav1.5 resulta da interação de fármacos antiarrítmicos com o resíduo Phe1760 (Pless *et al.*, 2011; Ragsdale *et al.*, 1994). Além disso, foi demonstrado que o anel A da propafenona forma uma interação de empilhamento π - π com o resíduo Phe1760, bloqueando os canais de sódio Nav1.5 com alta afinidade (Jiang *et al.*, 2021). No presente estudo, foi observado que os análogos também formam esse tipo de interação com o resíduo Phe1760. Esses resultados sugerem que os análogos podem atuar como bloqueadores dos canais de sódio Nav1.5 e, por conseguinte, apresentar efeito antiarrítmico.

4.1.3.4 Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína β 1-AR

A propafenona e os análogos apresentaram interações em comum com os resíduos Asn329, Asp121, Asn310, Phe325, Phe307 e Val122. Além disso, os análogos apresentaram uma ligação de hidrogênio entre o grupo amino aromático e o resíduo Ser211 (Tabela 2 e Figuras 7-11 do Apêndice A).

Christopher e colaboradores (2013) realizaram uma triagem de fragmentos do β 1-AR termoequilizado usando ressonância plasmônica de superfície (SPR, do inglês *Surface Plasmon Resonance*). Os autores consideraram um subconjunto da biblioteca de fragmentos Heptares, contendo aproximadamente 650 fragmentos. Entre os fragmentos que se ligaram seletivamente ao β 1-AR estavam dois compostos de arilpiperazina de afinidade moderada e alta eficiência de ligante. Um processo de *Hit-to-Lead* (H2L) foi então realizado usando uma abordagem de desenho de fármacos baseado em estrutura (SBDD, do inglês *Structure-Based Drug Design*), que identificou uma série de fragmentos que se ligaram com maior afinidade, incluindo um composto de indol e um composto de quinolina. Esses dois compostos foram selecionados para ensaios de cristalografia. As interações observadas nas estruturas cristalinas, especialmente com os resíduos Ser211, Asp121 e Asn329, sugeriram que ambos são antagonistas do β 1-AR. No presente estudo, os compostos apresentaram um perfil de interação de ligação semelhante. A propriedade antagonista da propafenona nos β 1-AR complementa sua ação antiarrítmica primária.

4.1.3.5 Perfil de interação de ligação dos ligantes com a proteína β 2-AR

A propafenona e os análogos apresentaram interações em comum com os resíduos Asn293, Thr195, Asp113, Phe193, Phe290 e Val114. Além disso, os análogos apresentaram uma ligação de hidrogênio entre o grupo amino aromático e o resíduo Val114 (Tabela 3 e Figuras 12-16 do Apêndice A).

Kolb e colaboradores (2009) realizaram uma triagem virtual baseada em estrutura (SBVS, do inglês *Structure-Based Virtual Screening*) com o objetivo de identificar novos ligantes do β 2-AR. Os autores consideraram cerca de um milhão de moléculas do banco de dados ZINC e utilizaram, assim como neste estudo, a estrutura cristalina do β 2-AR registrada no RCSB-PDB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank*) sob PDB ID 2RH1. A triagem resultou na seleção de 25 moléculas para ensaios experimentais de competição e funcionais. Seis dessas moléculas exibiram alta afinidade de ligação, das quais cinco foram confirmadas como agonistas inversos. A análise da interação de ligação revelou que as moléculas finais interagiram com os resíduos Asp113 e Ser203. No presente estudo, os compostos também interagiram com o resíduo Asp113.

Os antagonistas e agonistas inversos dos β -AR, comumente conhecidos como β -bloqueadores, são usados para modular a função cardíaca. Atualmente, os β -bloqueadores podem ser classificados como não seletivos ou seletivos com base em sua afinidade pelos β -AR. Os β -bloqueadores não seletivos possuem afinidade igual pelos β 1- e β 2-AR. Por outro

lado, os β -bloqueadores seletivos possuem afinidade maior pelo β 1-AR e são preferidos devido à menor incidência de efeitos colaterais, como a constrição brônquica causada pelo bloqueio dos β 2-AR nos pulmões (Warne *et al.*, 2008). Os resultados sugerem que os análogos se comportam como β -bloqueadores não seletivos, refletindo as características da própria propafenona.

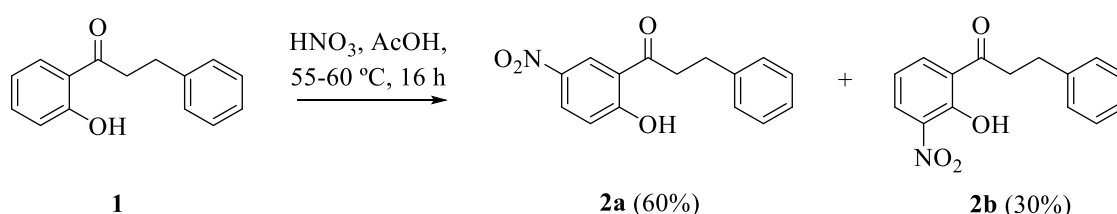
4.2 Síntese dos análogos da propafenona

Com base nos resultados de *docking* molecular, o análogo *rac-6c* foi selecionado para síntese. Esse análogo foi obtido através de uma rota composta por cinco etapas, com rendimento global de 48%.

4.2.1 Síntese do 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2a)

A primeira etapa consistiu na nitração do substrato comercial 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona (1), utilizando ácido nítrico 65% (HNO_3) em ácido acético glacial (AcOH), segundo protocolo descrito por Mattos e colaboradores (2022). Essa reação resultou na obtenção do produto de interesse (2a) com rendimento de 60% e de um subproduto (2b) com rendimento de 30% (Esquema 3). O controle da temperatura foi crucial, pois temperaturas superiores a 60 °C favoreceram a formação de diversos subprodutos.

Esquema 3 – Reação de nitração do substrato comercial 1



Fonte: elaborado pelo autor.

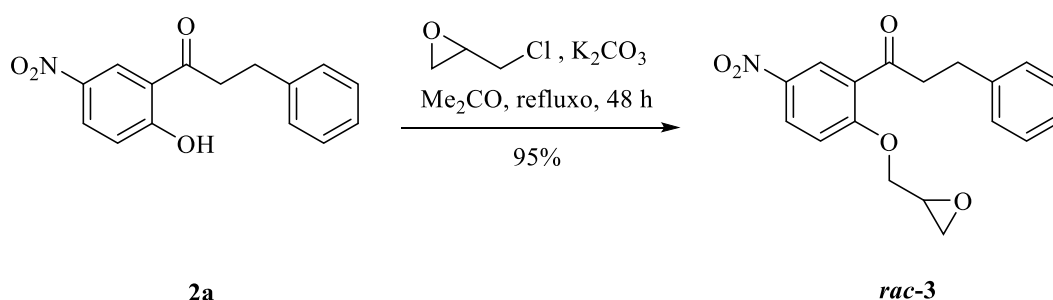
Nessa reação, os efeitos de direcionamento de todos os substituintes se reforçam mutuamente. O grupo carbonila é desativante moderado e dirigente *meta*. O complexo sigma obtido dos ataques *orto* e *para* é instável, pois uma das estruturas de ressonância tem a carga positiva diretamente adjacente ao grupo carbonila retirador de elétrons. O complexo sigma obtido do ataque *meta* não apresenta essa instabilidade e, portanto, requer menor energia de ativação. Por outro lado, o grupo hidroxila é um ativante forte e dirigente *orto-para*. O complexo sigma obtido dos ataques *orto* e *para* apresenta estabilidade adicional, pois uma das estruturas de ressonância tem a carga positiva diretamente adjacente ao grupo hidroxila doador de elétrons. O complexo sigma obtido do ataque *meta* não apresenta essa estabilidade e,

portanto, requer maior energia de ativação (Klein, 2017). No entanto, o produto *para* predomina sobre o produto *orto* porque o grupo hidroxila e o grupo nitro estão próximos e apresentam um pequeno efeito estérico. Esse efeito eleva a energia de ativação para o ataque na posição *orto* e, como resultado, o produto *para* (2a) é o principal produto.

4.2.2 Síntese do *rac*-1-[5-nitro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-3)

A segunda etapa consistiu na O-alkilação do composto 2a com epícloridrina, na presença de carbonato de potássio anidro (K_2CO_3), segundo protocolo descrito por Mattos e colaboradores (2022). Na primeira tentativa, utilizou-se uma proporção de 1,2 equivalentes (equiv.) de K_2CO_3 em relação ao substrato, obtendo-se o produto de interesse (*rac*-3) com rendimento de 70%. Buscando otimizar esse rendimento, a quantidade de K_2CO_3 foi aumentada para 3,6 equiv. em relação ao substrato. Como resultado, o *rac*-3 foi obtido com rendimento de 95% (Esquema 4).

Esquema 4 – Reação de O-alkilação do composto 2a

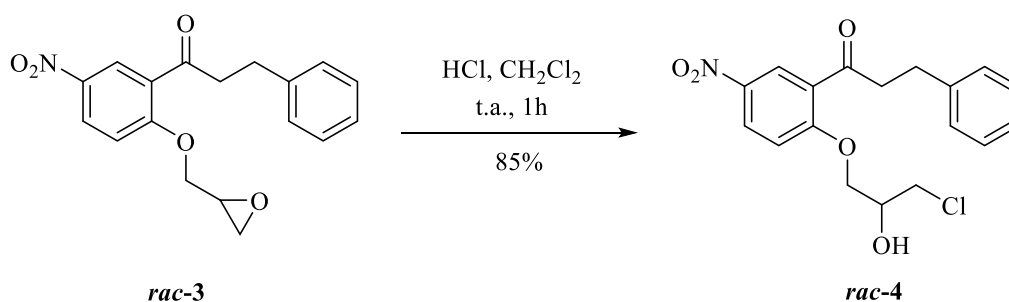


Fonte: elaborado pelo autor.

Nessa reação, o K_2CO_3 atua como base, abstraindo o próton da hidroxila fenólica. A perda desse próton resulta na formação do íon fenóxido, estabilizado por ressonância.

4.2.3 Síntese do *rac*-1-[2-(3-cloro-2-hidroxi)propoxi]-5-nitrofenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-4)

A terceira etapa consistiu na abertura do anel epóxido do composto *rac*-3, utilizando ácido clorídrico 37% (HCl), segundo protocolo descrito por Kapoor e colaboradores (2003). Essa reação resultou na obtenção do produto de interesse (*rac*-4) com rendimento de 85% (Esquema 5).

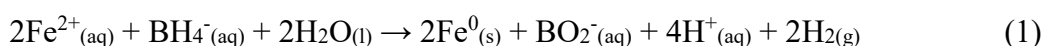
Esquema 5 – Reação de abertura do anel epóxido do composto *rac-3*

Fonte: elaborado pelo autor.

Nas reações de abertura de epóxidos assimétricos em meio ácido, dois fatores competem para controlar a regioquímica, o efeito eletrônico e o efeito estérico. O resultado regioquímico depende da natureza do epóxido. Quando o epóxido possui carbonos primário e terciário, o efeito eletrônico será dominante. No epóxido protonado, o átomo de oxigênio carregado positivamente retira densidade eletrônica dos dois átomos de carbono. Cada carbono adquire uma carga positiva parcial, conferindo-lhes caráter carbocatiônico. No entanto, esses átomos de carbono diferem em sua capacidade de suportar essa carga. O carbono terciário é significativamente mais capaz de suportar uma carga positiva parcial, tendo maior caráter carbocatiônico do que o carbono primário. Portanto, o carbono terciário é um eletrófilo mais forte e, conseqüentemente, mais suscetível ao ataque nucleofílico. Por outro lado, quando o epóxido possui carbonos primário e secundário, o efeito estérico será dominante. A diferença entre esses carbonos em relação à capacidade de suportar uma carga positiva parcial não é suficiente para superar a influência do efeito estérico. Portanto, o ataque nucleofílico ocorrerá no carbono menos impedido, ou seja, no carbono primário (Klein, 2017; Clayden; Greeves; Warren, 2012).

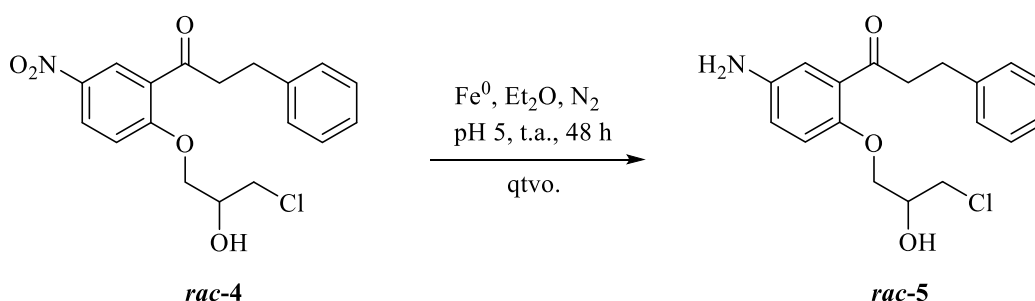
4.2.4 Síntese do *rac-1-[5-amino-2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (rac-5)*

A quarta etapa consistiu na redução seletiva do grupo nitro do composto *rac-4*, utilizando nanopartículas de ferro metálico (Fe^0), segundo protocolo adaptado de Dey e colaboradores (2012). As nanopartículas foram preparadas por meio da redução do íon ferroso (Fe^{2+}) a Fe^0 , conforme descrito na Equação 1. O processo envolveu a adição de borohidreto de sódio (NaBH_4) a uma solução aquosa de sulfato de ferro (II) heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), na presença de ácido cítrico anidro como agente estabilizador. Como resultado, foram obtidas nanopartículas de Fe^0 com diâmetro de 600 nm.



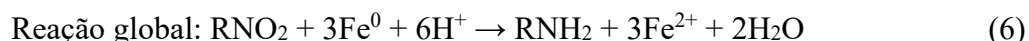
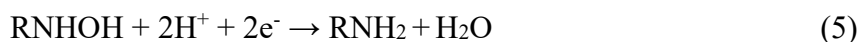
Em seguida, as nanopartículas foram dispersas em água e transferidas para um balão tritubular contendo o substrato *rac-4*, previamente dissolvido em éter etílico (Et₂O). Para permitir o consumo de íons H⁺ sem comprometer a integridade das nanopartículas, utilizou-se AcOH para ajustar o pH da reação para 5. Além disso, a reação foi conduzida sob atmosfera inerte de nitrogênio, pois o oxigênio presente no ar tende a acelerar a oxidação do Fe⁰, podendo levar à degradação das nanopartículas. Ao término de 24 h de reação, obteve-se o produto de interesse (*rac-5*) com rendimento de 70%. Buscando otimizar esse rendimento, o tempo reacional foi estendido para 48 h. Como resultado, o *rac-5* foi obtido com rendimento quantitativo (qtvo.) (Esquema 6).

Esquema 6 – Reação de redução seletiva do grupo nitro do composto *rac-4*



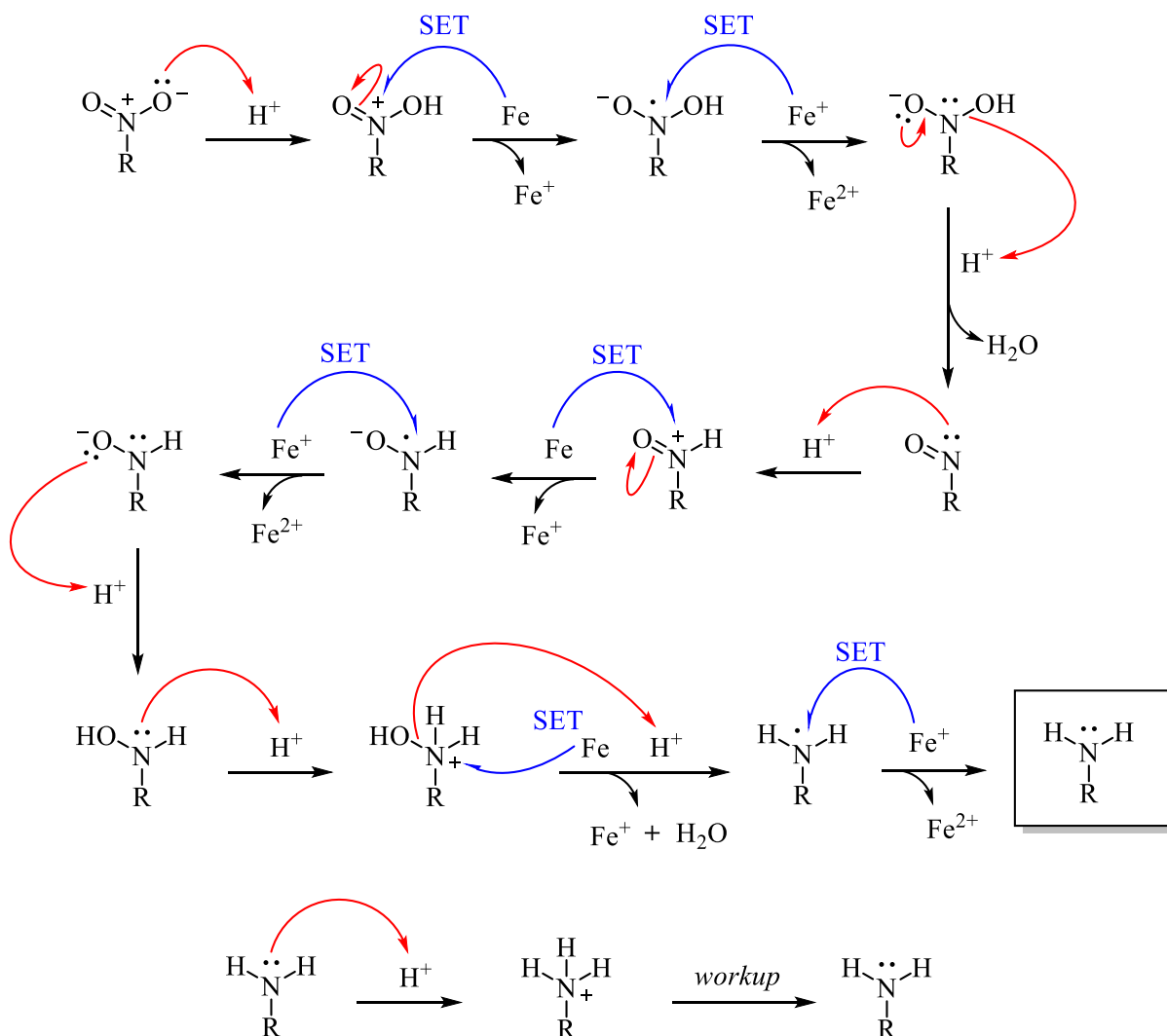
Fonte: elaborado pelo autor.

O processo de redução ocorre especificamente na superfície das nanopartículas de Fe⁰, as quais apresentam uma elevada área de superfície e uma intensa atividade superficial, favorecendo, assim, uma eficiente transferência de elétrons. Esse processo compreende uma série de reações que envolve tanto a oxidação do metal quanto a formação de intermediários transitórios e culmina na obtenção do grupo amino (Equações 2-6).



No entanto, o grupo amino pode capturar prótons ainda presentes no meio. Por isso, no *workup* da reação, o pH precisa ser ajustado para levemente básico (pH 8). A proposta de mecanismo está ilustrada na Figura 7.

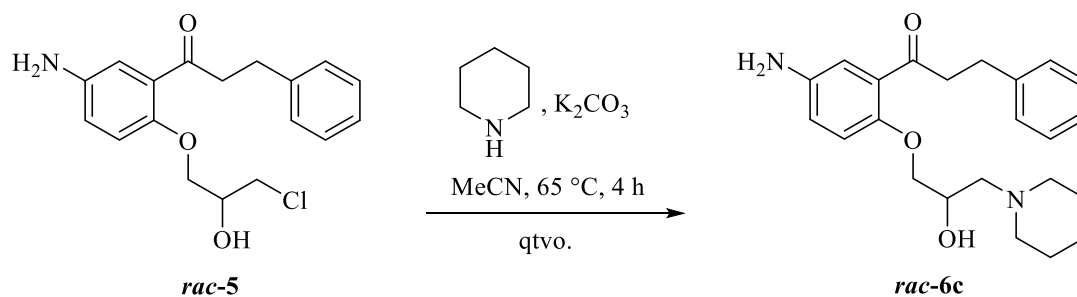
Figura 7 – Proposta de mecanismo para a redução do grupo nitro



Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.5 Síntese do *rac*-1-{5-amino-2-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-6c)

A quinta e última etapa consistiu na reação de aminação nucleofílica do composto *rac*-5 com piperidina, na presença de K_2CO_3 , segundo protocolo descrito por Bezerra e colaboradores (2022). Na primeira tentativa, utilizou-se uma proporção de 3 equiv. de K_2CO_3 em relação ao substrato. Ao término de 8 h de reação, obteve-se o produto de interesse (*rac*-6c) com rendimento de 40%. Buscando otimizar esse rendimento, a quantidade de K_2CO_3 foi aumentada para 20 equiv. em relação ao substrato. Como resultado, o *rac*-6c foi obtido com rendimento qtv. e tempo reacional reduzido para 4 h (Esquema 7).

Esquema 7 – Reação de aminação nucleofílica do composto *rac-5*

Fonte: elaborado pelo autor.

Nessa reação, o HCl liberado precisa ser neutralizado com K_2CO_3 . Caso contrário, ele reagirá com a piperidina, formando um sal e reduzindo sua disponibilidade.

5 CONCLUSÃO

Com base na análise de SAR, foram propostos quatro análogos da propafenona, caracterizados pela presença de um grupo amino na posição 5 do anel A e pela substituição do grupo propilamino por heterociclos de nitrogênio saturados. As predições farmacocinética e toxicológica indicaram que os análogos possuem boa biodisponibilidade oral e baixa hepatotoxicidade. As simulações de *docking* molecular indicaram que os análogos interagem mais fortemente com os alvos Nav1.5 e β 1-AR do que a propafenona, com *rac-6c* e *rac-6d* exibindo os menores valores de energia de ligação. Os análogos também interagem com o alvo β 2-AR, com *rac-6d* exibindo o menor valor de energia de ligação. Os perfis de interação de ligação dos análogos com os alvos canal de sódio Nav1.5 e β -AR foram semelhantes aos descritos na literatura para fármacos de referência. No geral, os análogos provam ser bloqueadores mais potentes dos canais de sódio Nav1.5 e β -bloqueadores não seletivos. O análogo *rac-6c* mostrou-se o mais promissor, sendo, portanto, selecionado para síntese. O composto foi obtido na forma racêmica, através de uma rota composta por cinco etapas, com rendimento global de 48%.

O desenho de fármacos assistido por computador desempenha um papel crucial no processo de descoberta de fármacos. No entanto, após a identificação de candidatos promissores, deve ser realizada a validação experimental para garantir a segurança e eficácia desses compostos. Nesse contexto, os resultados obtidos devem ser interpretados como preditivos, constituindo uma base para estudos subsequentes.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados foram clorofórmio-d 99,8% (Sigma-Aldrich), metanol-d₄ 99,8% (Sigma-Aldrich), n-hexano 99% P.A. (Biograde), acetato de etila P.A. (Synth), diclorometano P.A. (Synth), clorofórmio P.A. (Synth), éter etílico P.A. (Synth), álcool isopropílico UV/HPLC (Dinâmica), acetona UV/HPLC (Dinâmica), acetonitrila UV/HPLC (Dinâmica) e água destilada.

Os reagentes utilizados foram 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona 97% (Sigma-Aldrich), epiclorigrina 99% (Sigma-Aldrich), piperidina 99% (Sigma-Aldrich), ácido nítrico 65% P.A. (Dinâmica), ácido acético glacial P.A. (Dinâmica), ácido clorídrico 37% P.A. (Neon), ácido cítrico anidro P.A. (Synth), sulfato de ferro (II) heptahidratado P.A. (Dinâmica), borohidreto de sódio 99% (Sigma-Aldrich), sulfato de sódio anidro P.A. (Neon) e carbonato de potássio anidro em pó P.A. (Neon).

6.2 Métodos cromatográficos

Para as purificações por cromatografia em coluna, foi utilizado gel de sílica de alta pureza (60 Å, 220-440 *mesh*, 30-75 µm, Sigma-Aldrich) como adsorvente. O comprimento e diâmetro das colunas variaram de acordo com a quantidade de produto bruto a ser purificado, assim como a quantidade de adsorvente necessário. Para acompanhar o progresso das reações e o processo de purificação, foram realizadas análises por cromatografia em camada delgada (TLC, do inglês *Thin-Layer Chromatography*), utilizando placas cromatográficas ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel).

6.3 Métodos espectroscópicos

6.3.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ¹³C) foram obtidos em espectrômetros Bruker, modelos Avance DPX-300 e DRX-500, pertencentes ao Centro Nordeste de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN). No Avance DPX-300, foram aplicadas frequências de 300,13 MHz (¹H) e 75,47 MHz (¹³C), sob um campo magnético de 7,05 T. No Avance DRX-500, foram aplicadas frequências de 500,13 MHz (¹H) e 125,75 MHz (¹³C), sob um campo magnético de 11,7 T. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio

deuterado (CDCl_3) ou metanol deuterado (CD_3OD) e analisadas em tubos de ressonância de 5 mm de diâmetro.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm) e referenciados, no caso dos espectros de RMN ^1H , pelos picos dos hidrogênios pertencentes às moléculas residuais não deuteradas dos solventes deuterados: clorofórmio (δ 7,27) e metanol (δ 3,31). Nos espectros de RMN ^{13}C , os deslocamentos foram referenciados pelos picos dos carbonos-13 dos mesmos solventes: clorofórmio (δ 77,23) e metanol (δ 49,15). As multiplicidades dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete) e m (multiplete).

A técnica DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), com ângulo de nutação de 135° , CH e CH_3 com amplitudes em oposição aos CH_2 , foi utilizada para determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C . Os carbonos não hidrogenados foram identificados por comparação do espectro RMN ^{13}C DEPT 135 com o espectro RMN ^{13}C BB (*Broadband-decoupled*).

6.3.2 Espalhamento Dinâmico de Luz

O diâmetro das nanopartículas produzidas foi determinado a 25°C utilizando o equipamento Nano Zeta Sizer Malvern, modelo ZS 3600, com laser de comprimento de onda de 633 nm e ângulo de espalhamento de 173° .

6.4 Métodos térmicos

Os p.f. foram determinados utilizando um equipamento da marca Microquímica, modelo APF-301, a uma taxa de aquecimento de $2^\circ\text{C}/\text{min}$. Os valores obtidos não foram corrigidos.

6.5 Desenho racional dos análogos da propafenona

6.5.1 Análise de SAR

A análise de SAR foi conduzida por meio de revisão bibliográfica sistemática, com o objetivo de identificar padrões estruturais e correlações já relatadas entre modificações na estrutura da propafenona (e compostos análogos) e sua atividade biológica.

6.5.2 Predição ADMET

O servidor *web* ADMETlab (<http://admet.scbdd.com>) foi utilizado para obter as propriedades físico-químicas e realizar predições relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade dos compostos. Os valores numéricos foram interpretados com base nas informações fornecidas pelo servidor ADMETlab (Dong *et al.*, 2018).

6.5.3 Docking molecular

6.5.3.1 Preparação dos ligantes

As estruturas químicas da propafenona e dos análogos foram desenhadas em 2D no programa ChemDraw Ultra 12.0 e convertidas para 3D utilizando o programa Chem3D Pro 12.0. Em seguida, foram submetidas à minimização de energia e protonação a pH 7,4, utilizando o programa Avogadro 1.2.0 e o campo de força MMFF94 (*Merck Molecular Force Field 94*).

6.5.3.2 Preparação das proteínas

As estruturas tridimensionais das proteínas canal de sódio Nav1.5, β 1-AR e β 2-AR foram recuperadas do banco de dados RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org>) com PDB IDs 6LQA (Li *et al.*, 2021), 2VT4 (Warne *et al.*, 2008) e 2RH1 (Cherezov *et al.*, 2007), respectivamente. Os ligantes, moléculas de água e cofatores foram removidos utilizando o programa PyMOL Molecular Graphics System 2.5.3. A estrutura resultante foi protonada a pH 7,4 utilizando o código PROPKA do servidor *web* PDB2PQR (<https://server.poissonboltzmann.org/pdb2pqr>). Posteriormente, as cargas de Gasteiger foram atribuídas utilizando o programa AutoDock Tools 1.5.6 (Morris *et al.*, 2009).

6.5.3.3 Simulações

As simulações de *docking* molecular foram realizadas utilizando o programa AutoDock Vina 1.2.3, configurado para executar o algoritmo de otimização global ILS (*Iterated Local Search*) (Trott; Olson, 2010). O sítio de ligação de cada proteína foi determinado de acordo com o ligante co-cristalizado. Para o canal de sódio Nav1.5, a caixa da grade foi centrada nas coordenadas 128,692 (eixo x), 125,579 (eixo y) e 137,582 (eixo z), com dimensões de 15,854 Å (eixo x), 15,346 Å (eixo y) e 15,703 Å (eixo z); Para o β 1-AR, a caixa da grade foi centrada nas coordenadas 8,764 (eixo x), 20,624 (eixo y) e 22,592 (eixo z), com dimensões de 15,854 Å (eixo x), 15,346 Å (eixo y) e 15,703 Å (eixo z); Para o β 2-AR, a caixa da grade foi centrada nas coordenadas -29,520 (eixo x), 9,234 (eixo y) e 6,944 (eixo z), com dimensões de 15,500 Å (eixo x), 15,500 Å (eixo y) e 15,500 Å (eixo z). Para cada ligante, foram realizadas

10 simulações independentes com valores padrão de exaustividade (8) e número de poses (20). Os resultados foram visualizados e analisados utilizando os programas PyMOL Molecular Graphics System 2.5.3 e Discovery Studio Visualizer 21.1.0. A estabilidade dos complexos proteína-ligante formados foi avaliada através da energia de ligação, sendo considerados ideais valores inferiores a $-6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Shityakov; Förster, 2014). Devido à natureza racêmica da propafenona e dos análogos *rac*-6a-d, as simulações foram conduzidas com os enantiômeros correspondentes.

6.5.3.4 Re-docking

Para validar o protocolo de *docking* molecular, foi empregada a técnica de *re-docking*. Essa técnica consiste em separar o complexo proteína-ligante resolvido experimentalmente e acoplar o ligante de volta ao sítio de ligação da proteína. A melhor pose acoplada é sobreposta à pose co-cristalizada e o RMSD é calculado, sendo considerados ideais valores inferiores a $2,0 \text{ \AA}$ (Hevener *et al.*, 2009).

6.6 Síntese dos análogos da propafenona

6.6.1 Síntese do 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2a)

Em um balão de 25 mL, foram adicionados 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona (226,28 mg, 1 mmol), AcOH (1,17 mL, 20,46 mmol) e HNO₃ (67 μ L). A mistura reacional foi agitada por 40 min à temperatura ambiente e por 16 h a 55-60 °C. Após esse período, foram adicionados 40 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (AcOEt) (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas e tratadas com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄). Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando n-hexano/AcOEt 5% como eluente. O composto 2a foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 60%, fator de retenção (Rf, do inglês *retention factor*) (n-hexano/AcOEt 5%) = 0,45 e p.f. = 85-86 °C. O composto 2b foi obtido como um sólido marrom claro, com rendimento de 30% e Rf (n-hexano/AcOEt 5%) = 0,20.

6.6.2 Síntese do *rac*-1-[5-nitro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-3)

Em um balão de 50 mL, o composto 2a (271,27 mg, 1 mmol) foi dissolvido em 10 mL de acetona (Me₂CO), seguido da adição de epicloridrina (2,35 mL, 30 equiv.) e K₂CO₃ (497,54 mg, 3,6 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 48 h. Após esse período, o solvente e o excesso de epicloridrina foram evaporados sob pressão

reduzida. Em seguida, foram adicionados 40 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas e tratadas com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando CH_2Cl_2 100% como eluente. O composto *rac*-3 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 95%, $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 100%) = 0,73 e p.f. = 86-87 °C.

6.6.3 Síntese do *rac*-1-[2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-5-nitrofenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-4)

Em um balão de 25 mL, o composto *rac*-3 (327,34 mg, 1 mmol) foi dissolvido em 3 mL de CH_2Cl_2 , seguido da adição, gota a gota, de HCl (300 μL). A mistura reacional foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados 30 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e tratadas com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando n-hexano/AcOEt 40% como eluente. O composto *rac*-4 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 85%, $R_f(\text{n-hexano/AcOEt } 40\%) = 0,49$ e p.f. = 82-83 °C.

6.6.4 Síntese do *rac*-1-[5-amino-2-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-5)

Em um balão de 250 mL, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,6 g, 5,76 mmol) foi dissolvido em 100 mL de água destilada, seguido da adição de ácido cítrico anidro (200 mg, 1,04 mmol). A mistura reacional foi agitada por 5 min à temperatura ambiente. Em seguida, sem agitação, foi adicionado NaBH_4 (200 mg, 5,29 mmol). Após a conclusão da reação, a fase aquosa foi decantada. O material sólido de nanopartículas de Fe^0 foi lavado duas vezes com água destilada e, em seguida, suspenso em 2 mL do mesmo solvente. Posteriormente, em um balão tritubular de 50 mL, o composto *rac*-4 (100 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em 10 mL de Et_2O , seguido da adição, sob atmosfera inerte de nitrogênio, da suspensão aquosa de nanopartículas de Fe^0 e, gota a gota, de AcOH, até que a mistura reacional atingisse pH 5. Essa mistura foi então agitada por 48 h à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados 40 mL de água destilada e, gota a gota, uma solução de K_2CO_3 2 M, até pH 8. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas e tratadas com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando n-hexano/AcOEt 50% como eluente. O composto *rac*-5 foi

obtido como um sólido marrom, com rendimento quantitativo, Rf (n-hexano/AcOEt 50%) = 0,34 e p.f. = 83-84 °C.

6.6.5 Síntese do *rac*-1-{5-amino-2-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-6c)

Em um balão de 10 mL, o composto *rac*-5 (50 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em 2 mL de acetonitrila (MeCN), seguido da adição de piperidina (548,24 µL, 37 equiv.) e K₂CO₃ (414,62 mg, 20 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 4 h a 65 °C. Após esse período, o solvente e o excesso de piperidina foram evaporados sob pressão reduzida. Em seguida, foram adicionados 20 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e tratadas com Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando clorofórmio (CHCl₃)/álcool isopropílico (IPA, do inglês *Isopropyl Alcohol*) 30% como eluente. O composto *rac*-6c foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento quantitativo e Rf (CHCl₃/IPA 30%) = 0,33.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, F. A.; LIMA, G. C.; CARVALHO, A. C. L. M.; VEGA, K. B.; DE OLIVEIRA, M. C. F.; DE LEMOS, T. L. G.; DOS SANTOS, J. C. S.; GONÇALVES, L. R. B.; RIOS, N. S.; FERNÁNDEZ-LAFUENTE, R.; MOLINARI, F.; ZANATTA, G.; DE MATTOS, M. C. Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of propafenone hydrochloride through lipase-catalyzed process. **Molecular Catalysis**, [s. l.], v. 529, n. 112540, 2022.
- BROCCATELLI, F.; CAROSATI, E.; NERI, A.; FROSINI, M.; GORACCI, L.; OPREA, T. I.; CRUCIANI, G. A novel approach for predicting P-glycoprotein (ABCB1) inhibition using molecular interaction fields. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 1740-1751, 2011.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill Education, 2017. 1440 p.
- CHEREZOV, V.; ROSENBAUM, D. M.; HANSON, M. A.; RASMUSSEN, S. G. F.; THIAN, F. S.; KOBILKA, T. S.; CHOI, H.-J.; KUHN, P.; WEIS, W. I.; KOBILKA, B. K.; STEVENS, R. C. High-resolution crystal structure of an engineered human β 2-adrenergic G protein-coupled receptor. **Science**, [s. l.], v. 318, n. 5854, p. 1258-1265, 2007.
- CHRISTOPHER, J. A.; BROWN, J.; DORÉ, A. S.; ERREY, J. C.; KOGLIN, M.; MARSHALL, F. H.; MYSZKA, D. G.; RICH, R. L.; TATE, C. G.; TEHAN, B.; WARNE, T.; CONGREVE, M. Biophysical fragment screening of the β 1-adrenergic receptor: identification of high affinity arylpiperazine leads using structure-based drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 56, n. 9, p. 3446-3455, 2013.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. 1260 p.
- DE CARVALHO, A. P.; HOFFMAN, B. F.; LANGAN, W. B. Two components of the cardiac action potential. **Nature**, [s. l.], v. 211, n. 5052, p. 938-940, 1966.
- DE MATTOS, M. C.; DE OLIVEIRA, M. C. F.; BARBOSA, F. G.; NUNES, F. M.; MAFEZOLI, J.; DE LEMOS, T. L. G.; BRAYNER, M. M. B.; JORGE, R. J. B.; SILVEIRA, J. A. M.; MARINHO, A. D.; LIMA, G. C.; DE LIMA, A. S. S.; BRAZ, H. L. B. **Síntese, perfil farmacocinético e atividade antiarrítmica *in silico* de quatro análogos da propafenona**. BR1020220054967. Depósito: 23 mar. 2022.
- DEY, R.; MUKHERJEE, N.; AHAMMED, S.; RANU, B. C. Highly selective reduction of nitroarenes by iron(0) nanoparticles in water. **Chemical Communications**, [s. l.], v. 48, n. 64, p. 7982-7984, 2012.
- DONG, J.; WANG, N.-N.; YAO, Z.-J.; ZHANG, L.; CHENG, Y.; OUYANG, D.; LU, A.-P.; CAO, D.-S. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. **Journal of Cheminformatics**, [s. l.], v. 10, n. 29, 2018.

GU, Y.; WANG, J.; LI, M.; ZHONG, F.; XIANG, J.; XU, Z. Inhibitory effects of nobiletin on voltage-gated Na⁺ channel in rat ventricular myocytes based on electrophysiological analysis and molecular docking method. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 15175, 2022.

HALL, J. E. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. 12. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010. 1120 p.

HEVENER, K. E.; ZHAO, W.; BALL, D. M.; BABAOGLU, K.; QI, J.; WHITE, S. W.; LEE, R. E. Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 444-460, 2009.

ISSA, Z. F.; MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. **Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's Heart Disease**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 744 p.

JIANG, D.; BANH, R.; EL-DIN, T. M. G.; TONGGU, L.; LENAËUS, M. J.; POMÈS, R.; ZHENG, N.; CATTERALL, W. A. Open-state structure and pore gating mechanism of the cardiac sodium channel. **Cell**, [s. l.], v. 184, n. 20, p. 5151-5162, 2021.

KAPLAN, J. A.; CRONIN, B.; MAUS, T. **Kaplan's essentials of cardiac anesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. 888 p.

KAPOOR, M.; ANAND, N.; KOUL, S.; CHIMNI, S. S.; MANHAS, K. S.; RAINA, C.; PARSHAD, R.; TANEJA, S. C.; QAZI, G. N. Kinetic resolution of 1-chloro-3-(1-naphthoxy)-2-propanol, an intermediate in the synthesis of β -adrenergic receptor blockers. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 259-269, 2003.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. 12. ed. New York: McGraw Hill Medical, 2012. 1229 p.

KERNS, E. H.; DI, L. **Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization**. 1. ed. Amsterdam: Academic Press, 2008. 526 p.

KLEIN, D. R. **Organic chemistry**. 3. ed. New York: Wiley, 2017. 1312 p.

KOLB, P.; ROSENBAUM, D. M.; IRWIN, J. J.; FUNG, J. J.; KOBILKA, B. K.; SHOICHET, B. K. Structure-based discovery of β 2-adrenergic receptor ligands. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 106, n. 16, p. 6843-6848, 2009.

KRAUS, J. M.; VERLINDE, C. L. M. J.; KARIMI, M.; LEPESHEVA, G. I.; GELB, M. H.; BUCKNER, F. S. Rational modification of a candidate cancer drug for use against Chagas disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 1639-1647, 2009.

LI, Z.; JIN, X.; WU, T.; HUANG, G.; WU, K.; LEI, J.; PAN, X.; YAN, N. Structural basis for pore blockade of the human cardiac sodium channel Nav1.5 by the antiarrhythmic drug quinidine. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 60, n. 20, p. 11474-11480, 2021.

- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.
- LOWES, D. J.; GUIGUEMDE, W. A.; CONNELLY, M. C.; ZHU, F.; SIGAL, M. S.; CLARK, J. A.; LEMOFF, A. S.; DERISI, J. L.; WILSON, E. B.; GUY, R. K. Optimization of propafenone analogues as antimalarial leads. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 54, n. 21, p. 7477-7485, 2011.
- MORRIS, G. M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSELL, D. S.; OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.
- MULLINER, D.; SCHMIDT, F.; STOLTE, M.; SPIRKL, H.-P.; CZICH, A.; AMBERG, A. Computational models for human and animal hepatotoxicity with a global application scope. **Chemical Research in Toxicology**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 757-767, 2016.
- NERBONNE, J. M.; KASS, R. S. Molecular physiology of cardiac repolarization. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 85, n. 4, p. 1205-1253, 2005.
- PAPPANO, A. J.; WIER, W. G. **Cardiovascular physiology**. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 300 p.
- PLESS, S. A.; GALPIN, J. D.; FRANKEL, A.; AHERN, C. A. Molecular basis for class Ib anti-arrhythmic inhibition of cardiac sodium channels. **Nature Communications**, [s. l.], v. 2, n. 351, 2011.
- RAGSDALE, D. S.; MCPHEE, J. C.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W. A. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. **Science**, [s. l.], v. 265, n. 5179, p. 1724-1728, 1994.
- RODEN, D. M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-class 1 anti-arrhythmic drugs. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 695-704, 2014.
- SACHSE, R. **Verfahren zur Herstellung neuer, therapeutisch wertvoller Derivate des 2'-Hydroxy-3-phenilpropiphenons und deren Salze**. DE2001431A1. Depósito: 6 jan. 1970.
- SCHMID, D.; STAUDACHER, D. L.; LOEW, H. G.; SPIECKERMANN, P. G.; ECKER, G. F.; KOPP, S.; CHIBA, P. A subset of highly effective propafenone-type multidrug resistance modulators lacks effects on cardiac action potential and mechanical twitch parameters of rat papillary muscles. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 307, n. 2, p. 589-596, 2003.
- SHITYAKOV, S.; FÖRSTER, C. In silico predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood-brain barrier choline transporter. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, [s. l.], v. 7, p. 23-36, 2014.
- SRINIVASAN, N. T.; SCHILLING, R. J. Sudden cardiac death and arrhythmias. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 111-117, 2018.

THOMPSON, K. A.; IANSMITH, D. H.; SIDDOWAY, L. A.; WOOSLEY, R. L.; RODEN, D. M. Potent electrophysiologic effects of the major metabolites of propafenone in canine Purkinje fibers. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 244, n. 3, p. 950-955, 1988.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010.

TSE, G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. **Journal of Arrhythmia**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 75-81, 2016.

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H.-Y.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

VEITH, H.; SOUTHALL, N.; HUANG, R.; JAMES, T.; FAYNE, D.; ARTEMENKO, N.; SHEN, M.; INGLESE, J.; AUSTIN, C. P.; LLOYD, D. G.; AULD, D. S. Comprehensive characterization of cytochrome P450 isozyme selectivity across chemical libraries. **Nature Biotechnology**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1050-1055, 2009.

VOTANO, J. R.; PARHAM, M.; HALL, L. M.; HALL, L. H.; KIER, L. B.; OLOFF, S.; TROPSHA, A. QSAR modeling of human serum protein binding with several modeling techniques utilizing structure-information representation. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 49, n. 24, p. 7169-7181, 2006.

WANG, N.-N.; HUANG, C.; DONG, J.; YAO, Z.-J.; ZHU, M.-F.; DENG, Z.-K.; LV, B.; LU, A.-P.; CHEN, A. F.; CAO, D.-S. Predicting human intestinal absorption with modified random forest approach: a comprehensive evaluation of molecular representation, unbalanced data, and applicability domain issues. **RSC Advances**, [s. l.], v. 7, n. 31, p. 19007-19018, 2017.

WARNE, T.; SERRANO-VEGA, M. J.; BAKER, J. G.; MOUKHAMETZIANOV, R.; EDWARDS, P. C.; HENDERSON, R.; LESLIE, A. G. W.; TATE, C. G.; SCHERTLER, G. F. X. Structure of a β 1-adrenergic G-protein-coupled receptor. **Nature**, [s. l.], v. 454, n. 7203, p. 486-491, 2008.

WEI, J.; LI, Y.; LI, R.; CHEN, X.; YANG, T.; LIAO, L.; XIE, Y.; ZHU, J.; MAO, F.; JIA, R.; XU, X.; LI, J. Drug repurposing of propafenone to discover novel anti-tumor agents by impairing homologous recombination to delay DNA damage recovery of rare disease conjunctival melanoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 250, n. 115238, 2023.

WERMUTH, C. G. Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1303-1314, 2004.

WILLIAMS, E. M. V. Classification of antidysrhythmic drugs. **Pharmacology & Therapeutics. Part B: General and Systematic Pharmacology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 115-138, 1975.

WILLIAMS, E. M. V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 129-147, 1984.

YUAN, Y.; ZHENG, F.; ZHAN, C.-G. Improved prediction of blood-brain barrier permeability through machine learning with combined use of molecular property-based descriptors and fingerprints. **The AAPS Journal**, [s. l.], v. 20, n. 54, 2018.

APÊNDICE A – DADOS DAS SIMULAÇÕES

Figura 1 – Sobreposição das poses acoplada (verde) e co-cristalizada (vermelho) dos ligantes quinidina (A), cianopindolol (B) e carazolol (C)

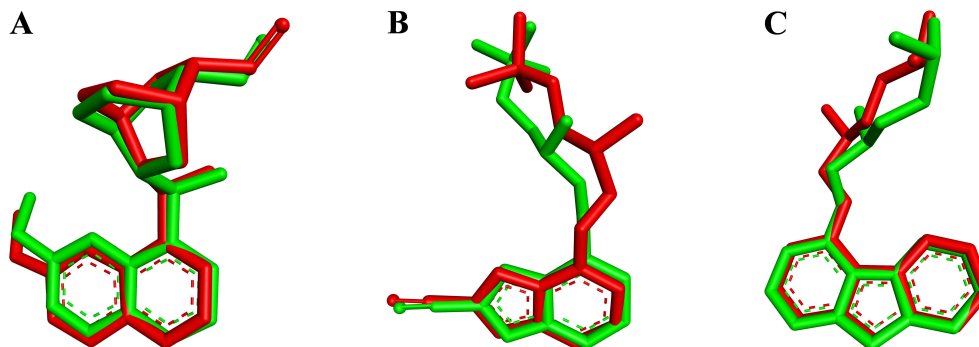


Tabela 1 – Energia de ligação e perfil de interação de ligação dos enantiômeros dos compostos estudados com a proteína canal de sódio Nav1.5

Ligante	Energia de ligação (kcal.mol ⁻¹)	Perfil de interação de ligação			
		Aminoácido	Categoria	Tipo	Distância (Å)
(R)-6a	-7,4	Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,50
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,94
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,19
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,72
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,25
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,46
(S)-6a	-7,5	Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	1,93
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,70
		Ala1416	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,56
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,20
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,72
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,29
Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,32		

<i>(R)</i> -6b	-7,7	Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,15
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,60
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,87
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,07
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,66
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,24
		Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,29
<i>(S)</i> -6b	-7,7	Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,53
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,81
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,10
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,69
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,22
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,40
		Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,13
<i>(R)</i> -6c	-7,9	Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,85
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,08
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,71
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,22
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,41
		Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	1,96
		<i>(S)</i> -6c	-8,0	Thr1417	Ligação de hidrogênio
Phe1760	Hidrofóbica			π - π empilhado	4,12
Ile1466	Hidrofóbica			π -sigma	3,99
Leu1462	Hidrofóbica			π -alquil	5,09
Val1763	Hidrofóbica			π -alquil	5,45

<i>(R)</i> -6d	-8,2	Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,51
		Ser1759	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,52
		Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,81
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,07
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,68
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,27
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,33
		<i>(S)</i> -6d	-8,2	Ser1759	Ligação de hidrogênio
Ser1759	Ligação de hidrogênio			Ligação de hidrogênio convencional	2,70
Thr1417	Ligação de hidrogênio			Ligação de hidrogênio convencional	2,22
Ala1416	Ligação de hidrogênio			Ligação carbono-hidrogênio	3,79
Phe1760	Hidrofóbica			π - π empilhado	4,34
Ile1466	Hidrofóbica			π -sigma	3,74
Leu1462	Hidrofóbica			π -alquil	5,29
Val1763	Hidrofóbica			π -alquil	5,20
<i>(R)</i> -propafenona	-6,8	Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	3,06
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,97
		Ile1466	Hidrofóbica	π -alquil	4,99
		Leu1462	Hidrofóbica	π -sigma	3,50
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,45
<i>(S)</i> -propafenona	-6,7	Thr1417	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,88
		Phe1760	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,95
		Ile1466	Hidrofóbica	π -sigma	3,85
		Leu1462	Hidrofóbica	π -alquil	5,14
		Val1763	Hidrofóbica	π -alquil	5,26
		Phe1418	Hidrofóbica	π -alquil	5,44

Figura 2 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6a com a proteína canal de sódio Nav1.5

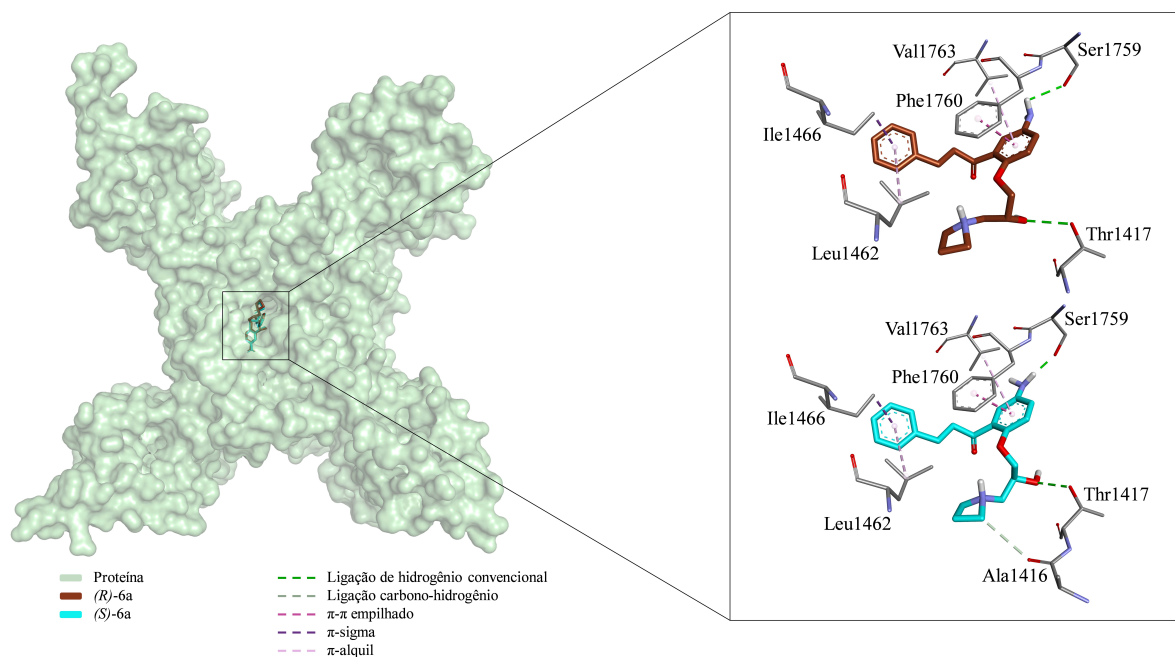


Figura 3 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6b com a proteína canal de sódio Nav1.5

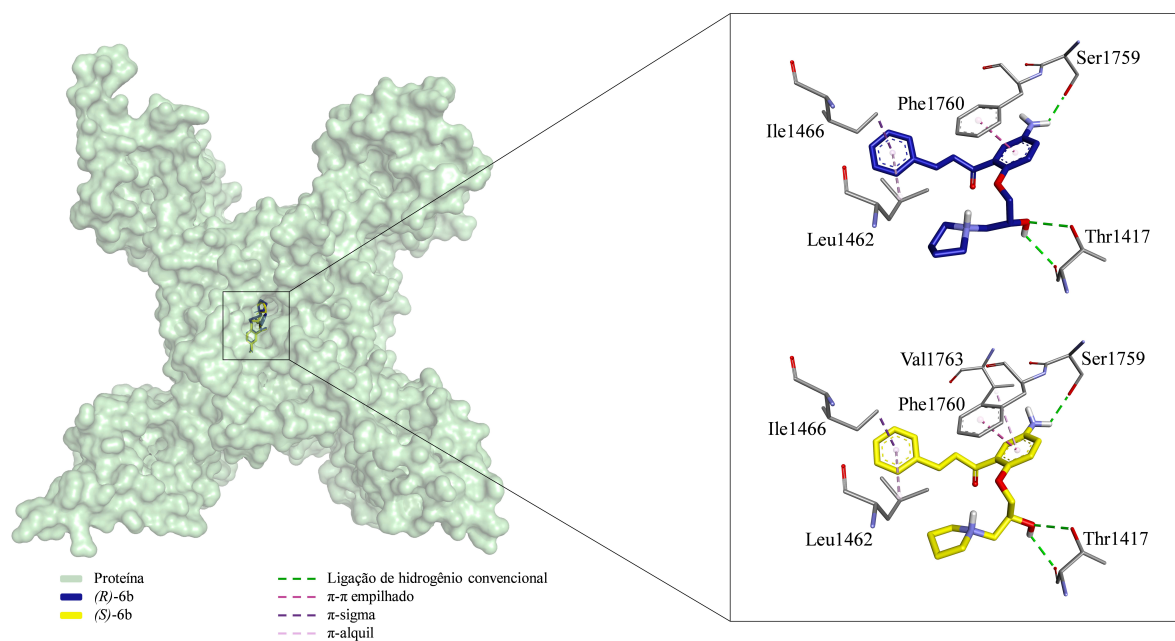


Figura 4 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6c com a proteína canal de sódio Nav1.5

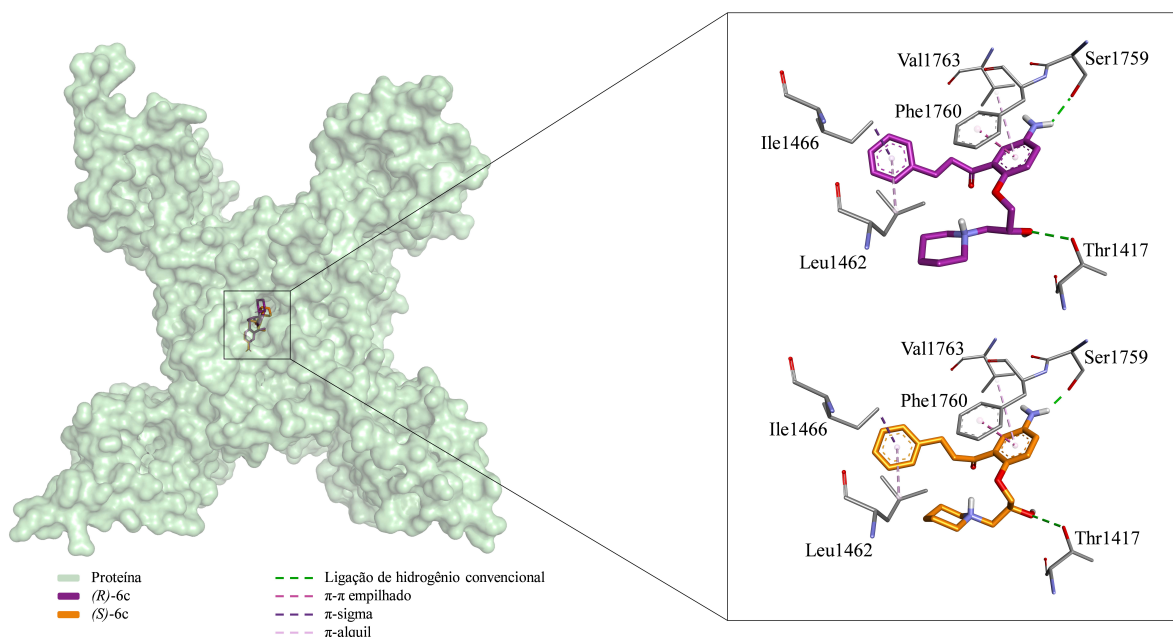


Figura 5 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6d com a proteína canal de sódio Nav1.5

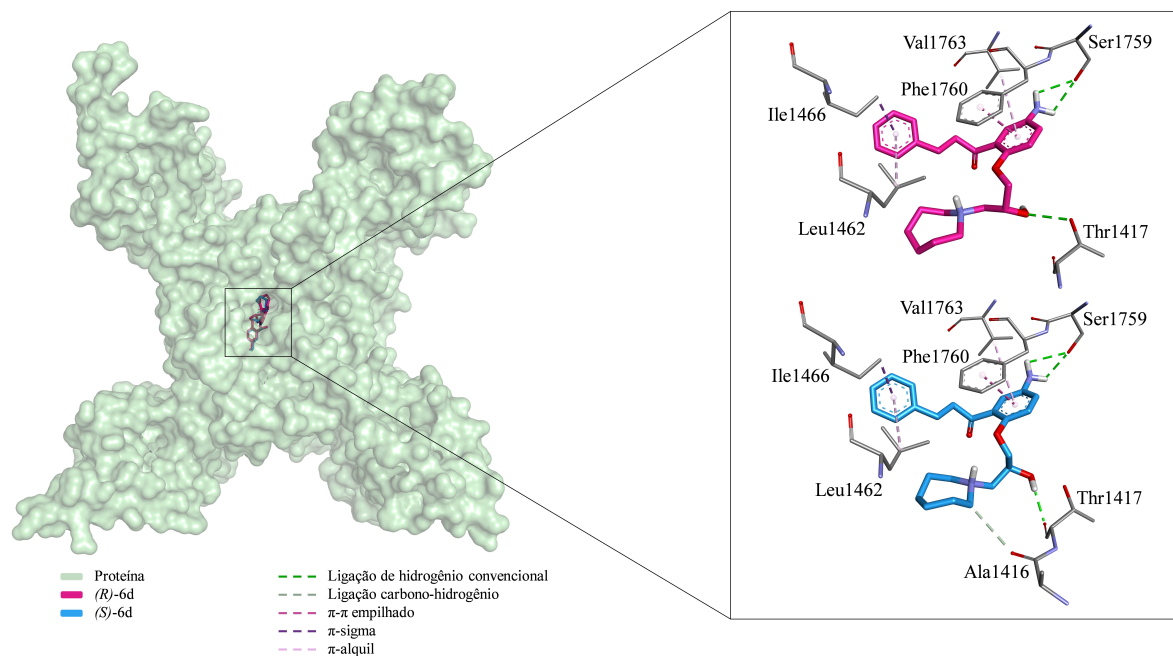


Figura 6 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante propafenona com a proteína canal de sódio Nav1.5

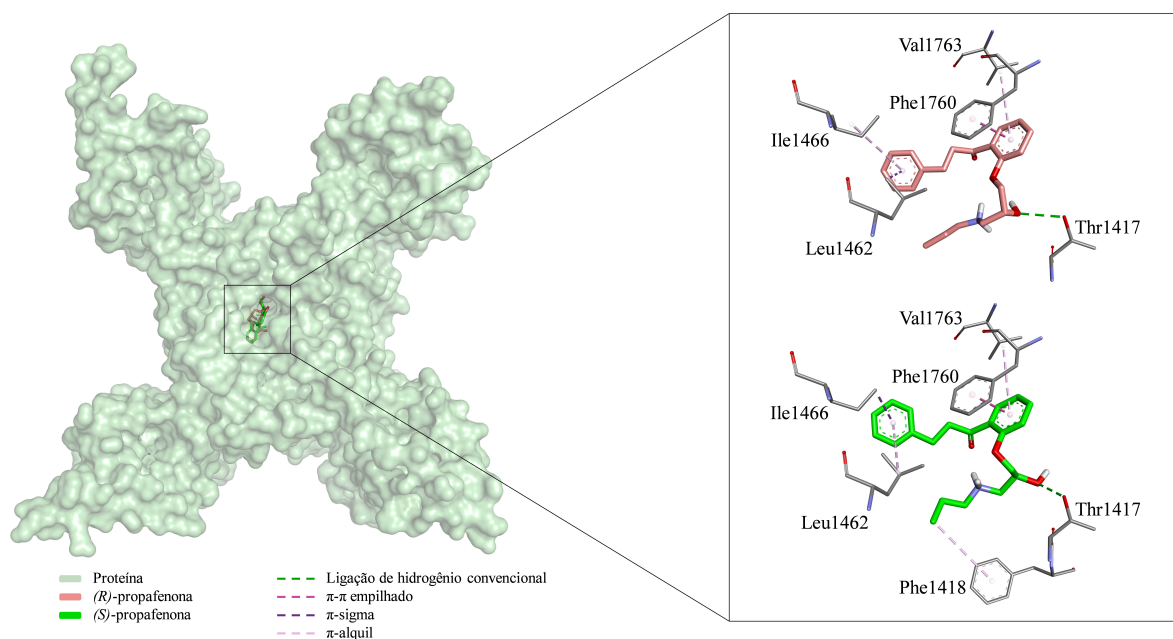


Tabela 2 – Energia de ligação e perfil de interação de ligação dos enantiômeros dos compostos estudados com a proteína β 1-AR

Ligante	Energia de ligação (kcal.mol ⁻¹)	Perfil de interação de ligação			
		Aminoácido	Categoria	Tipo	Distância (Å)
(R)-6a	-8,8	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	3,02
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,31
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,18
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,95
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,35
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,07
(S)-6a	-8,7	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,77
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,37

		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,25
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,01
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,33
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,04
(R)-6b	-9,0	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,70
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,98
		Asp121	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,75
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,29
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,85
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,35
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,06
				Ser211	Ligação de hidrogênio
(S)-6b	-9,1	Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,53
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,30
		Tyr333	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,73
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,97
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,44
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,18
(R)-6c	-9,5	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,16
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	1,84

		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	5,92
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,13
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	4,16
		Ala208	Hidrofóbica	π -alquil	5,28
(S)-6c	-9,5	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	3,04
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,67
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,34
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,06
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,52
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,12
		Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,22
(R)-6d	-9,7	Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,49
		Asp121	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,60
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,48
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,01
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,52
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	5,18
		Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	1,97
(S)-6d	-9,7	Ser211	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,91
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,89
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,10

<i>(R)</i> -propafenona	-8,5	Tyr333	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,73
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	3,90
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,41
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	4,94
		Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,12
		Asp121	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,27
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	5,89
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	5,30
		Val122	Hidrofóbica	π -sigma	3,82
		Val122	Hidrofóbica	π -sigma	3,96
<i>(S)</i> -propafenona	-8,5	Asn329	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,14
		Asp121	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,31
		Asn310	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,76
		Phe325	Hidrofóbica	π - π empilhado	5,95
		Phe307	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,93
		Val122	Hidrofóbica	π -alquil	4,18
		Ala208	Hidrofóbica	π -alquil	5,36

Figura 7 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6a com a proteína β 1-AR

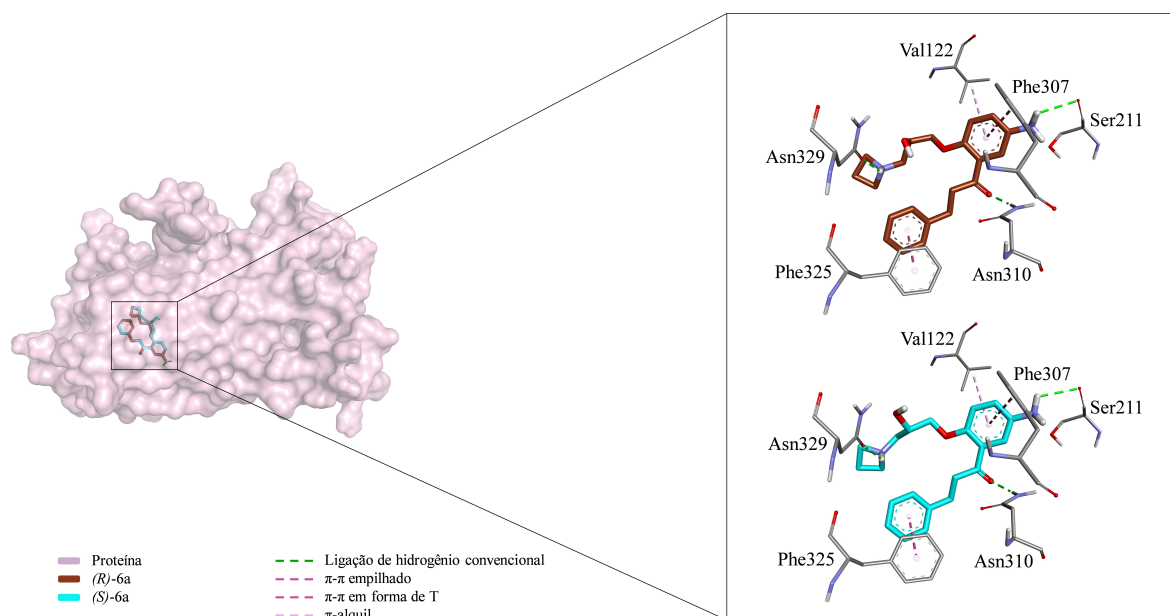


Figura 8 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6b com a proteína β 1-AR

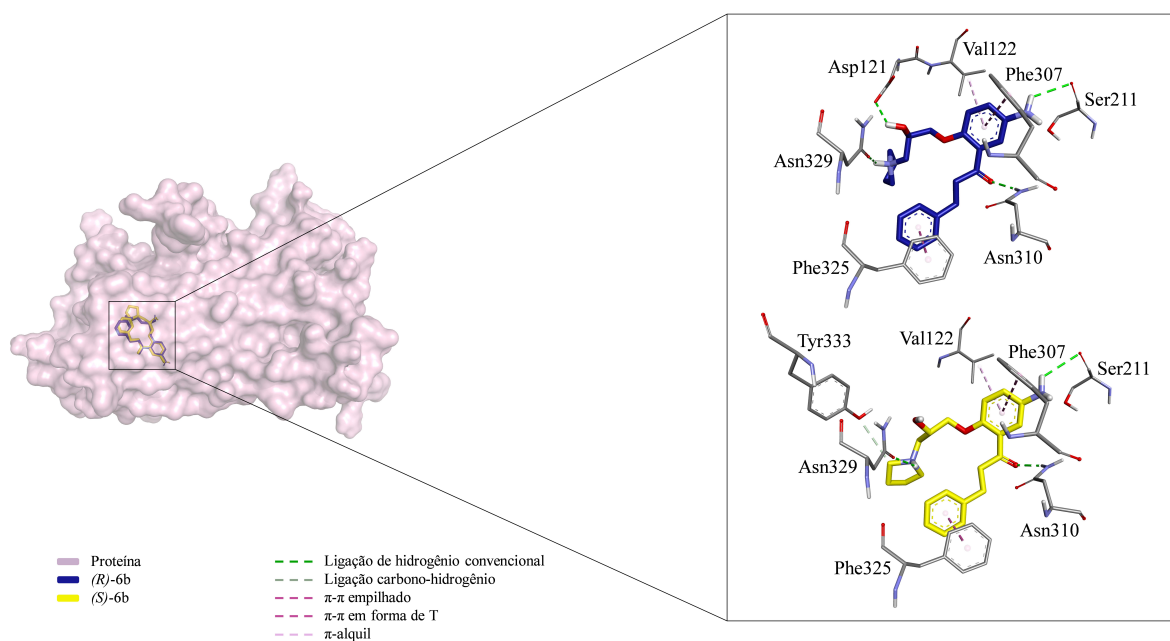


Figura 9 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6c com a proteína β 1-AR

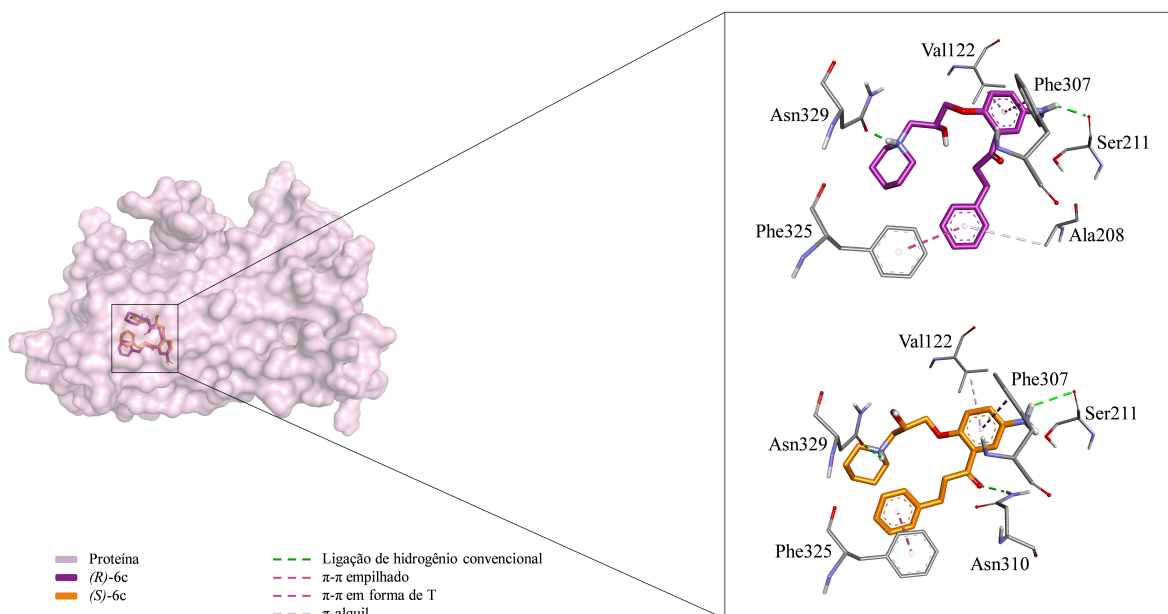


Figura 10 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6d com a proteína β 1-AR

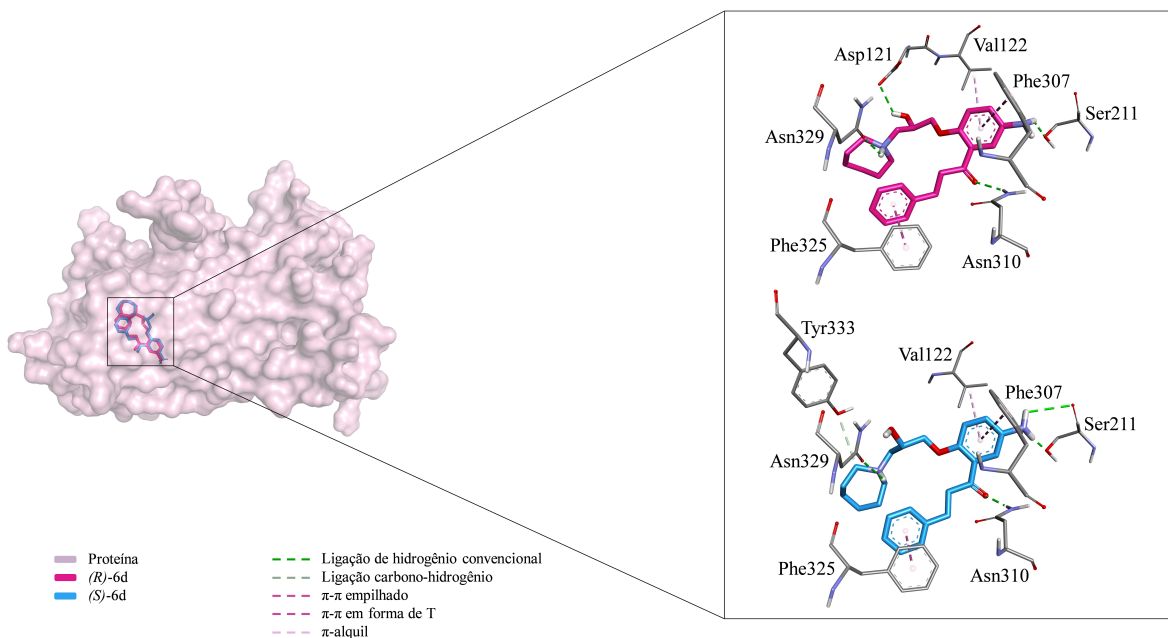


Figura 11 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante propafenona com a proteína β 1-AR

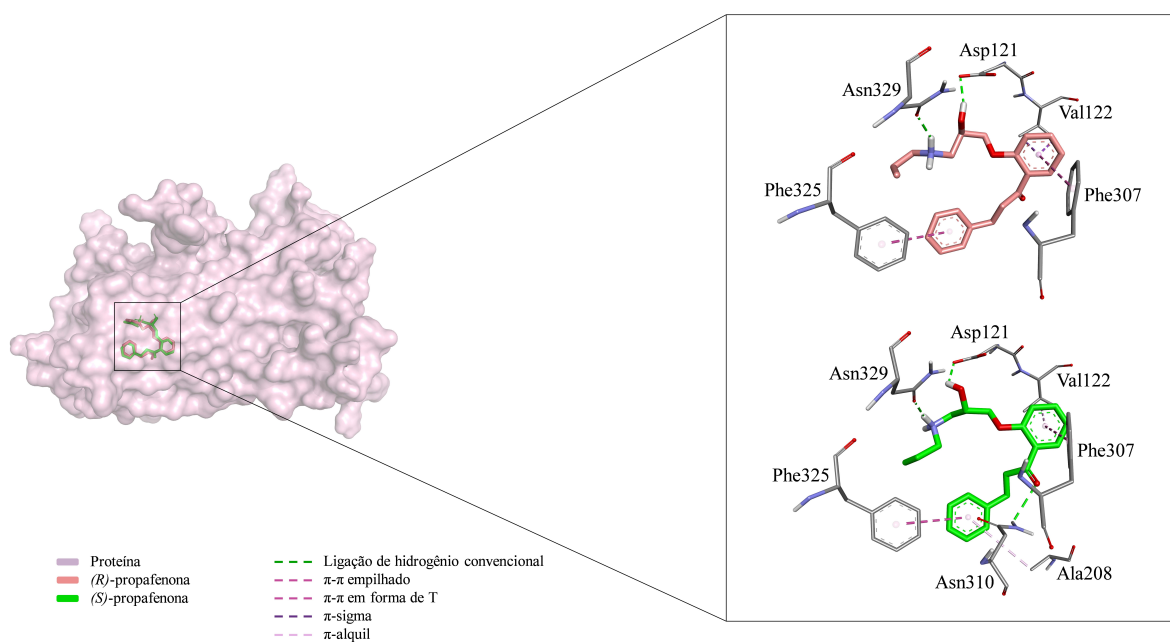


Tabela 3 – Energia de ligação e perfil de interação de ligação dos enantiômeros dos compostos estudados com a proteína β 2-AR

Ligante	Energia de ligação (kcal.mol ⁻¹)	Perfil de interação de ligação			
		Aminoácido	Categoria	Tipo	Distância (Å)
(R)-6a	-9,0	Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,09
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,40
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,49
		Phe193	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,70
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	4,09
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,62
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,77
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,85

(S)-6a	-9,0	Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,22
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,96
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,29
		Phe193	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,71
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,47
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,77
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,74
		Val114	Hidrofóbica	π -alquil	4,16
(R)-6b	-9,0	Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,63
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,91
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,20
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	4,17
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,59
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,77
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,86
(S)-6b	-9,0	Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	1,89
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,67
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,70
		Ala200	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,49
		Phe193	Ligação de hidrogênio	Ligação carbono-hidrogênio	3,46
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,83

(R)-6c	-9,0	Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,45
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,78
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,98
		Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,52
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,33
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,39
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	4,15
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,62
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,95
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,70
(S)-6c	-9,1	Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,90
		Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,52
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,72
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,85
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,47
		Ala200	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,32
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,83
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,45
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,75
		Val114	Hidrofóbica	π -alquil	4,16
(R)-6d	-9,5	Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,17
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,93

		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,31
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	4,09
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,60
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,77
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,83
		Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,32
		Val114	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,59
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,74
(S)-6d	-9,5	Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,97
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,20
		Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,92
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,73
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,71
		Val114	Hidrofóbica	π -sigma	3,87
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,44
		Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,15
(R)-propafenona	-8,9	Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,81
		Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,50
		Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,74
		Val114	Hidrofóbica	π -alquil	4,46
		Ala200	Hidrofóbica	Alquil	3,71
		Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,70
(S)-propafenona	-9,0	Asn293	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,77

Thr195	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,41
Ala200	Ligação de hidrogênio	Ligação de hidrogênio convencional	2,35
Asp113	Eletrostática	π -ânion	3,87
Phe193	Hidrofóbica	π - π empilhado	4,44
Phe290	Hidrofóbica	π - π em forma de T	4,74
Val114	Hidrofóbica	π -alquil	4,41
Ala200	Hidrofóbica	Alquil	3,98

Figura 12 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6a com a proteína β 2-AR

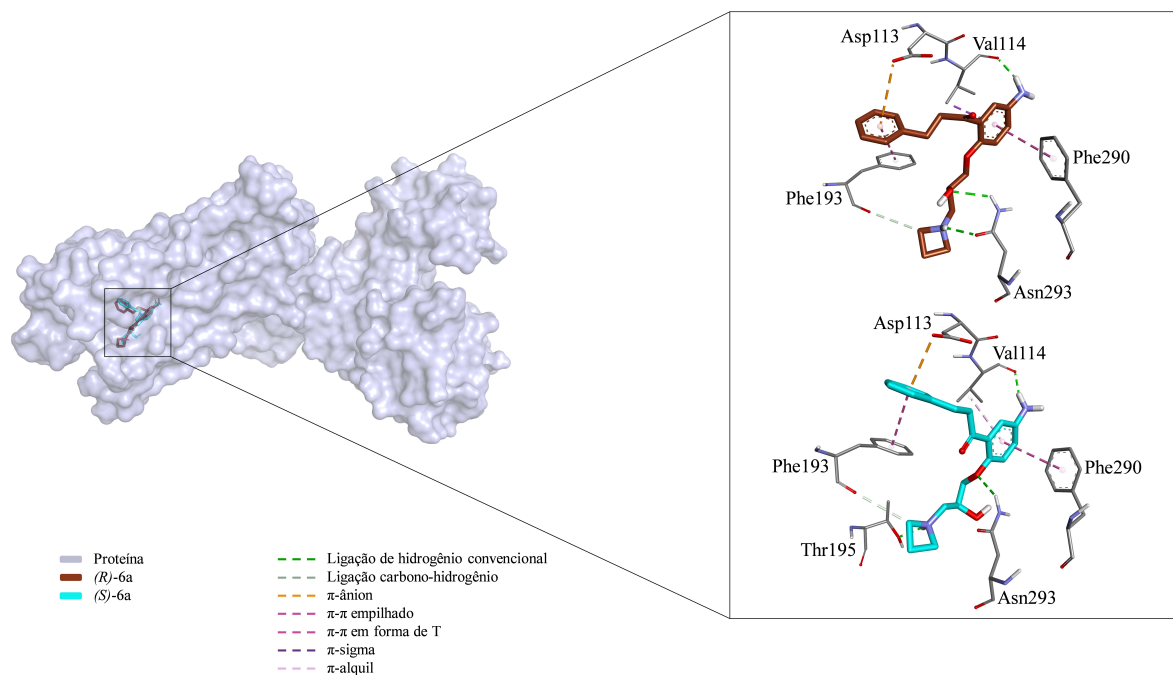


Figura 13 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6b com a proteína β 2-AR

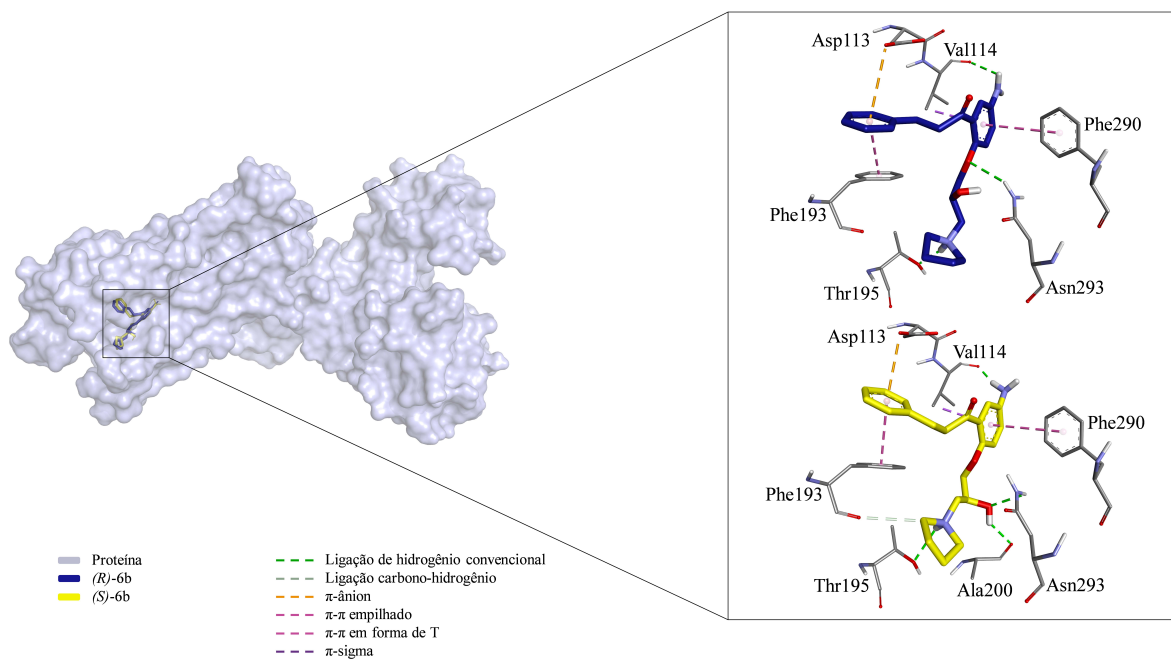


Figura 14 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6c com a proteína β 2-AR

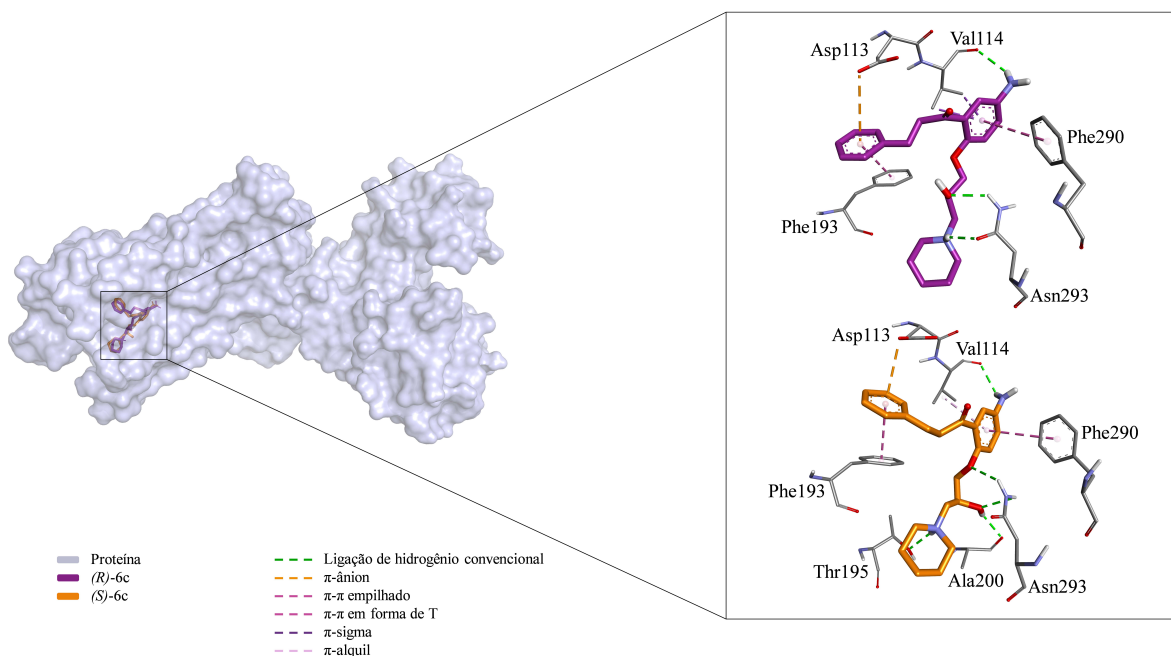


Figura 15 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante *rac*-6d com a proteína β 2-AR

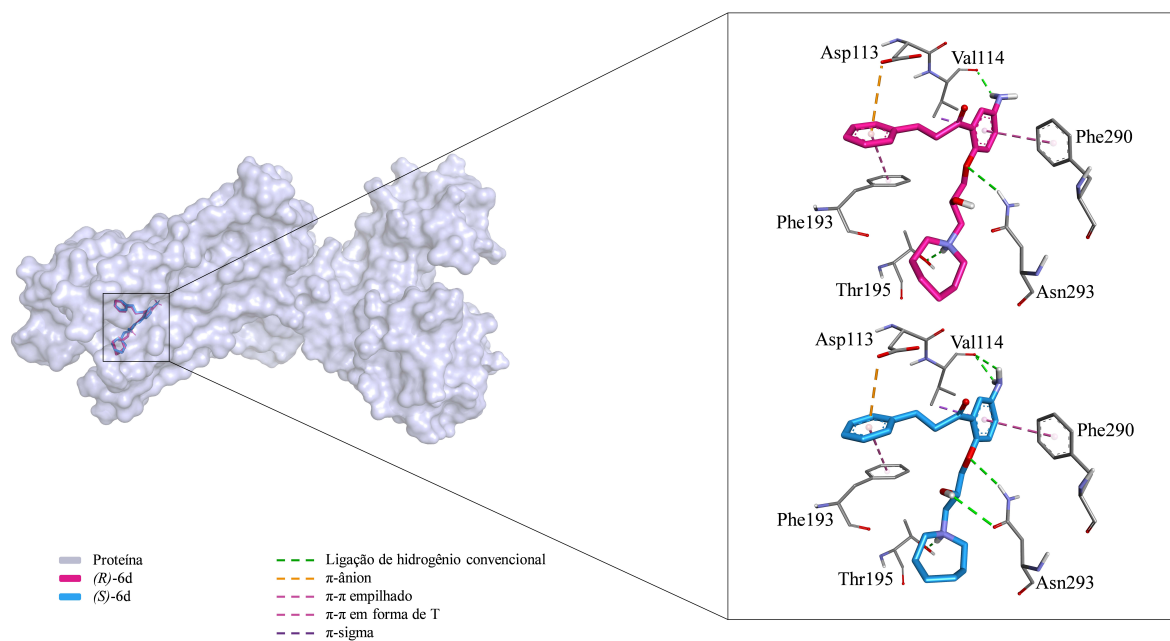
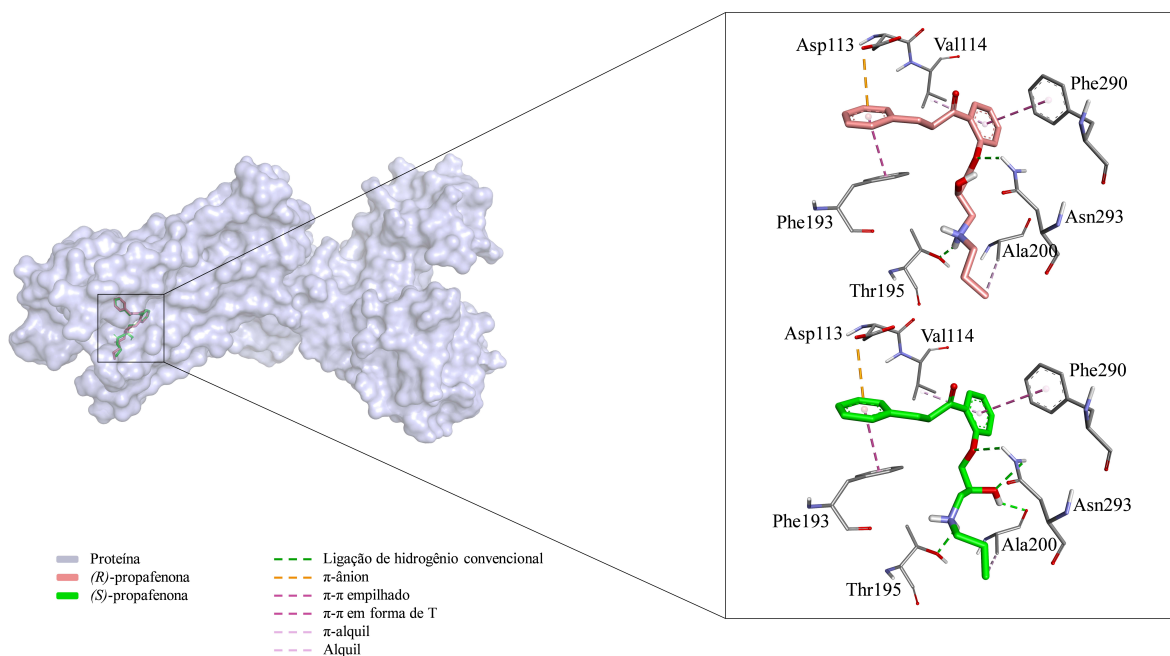


Figura 16 – Representação das interações dos enantiômeros do ligante propafenona com a proteína β 2-AR



APÊNDICE B – DADOS ESPECTROSCÓPICOS

Dados espectroscópicos do composto 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2a)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12,95 (s, 1H_n); 8,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H_i); 8,38 (dd, $J = 9,2$ e $2,7$ Hz, 1H_k); 7,39-7,27 (m, 5H_{a,b,c}); 7,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H_i); 3,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H_f); 3,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H_e). **RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 205,02 (C_g); 167,21 (C_m); 139,98 (C_d); 139,61 (C_j); 130,98 (C_k); 128,79 (2C_b); 128,46 (2C_c); 126,64 (C_a); 126,41 (C_i); 119,67 (C_l); 118,21 (C_h); 40,17 (C_f); 29,70 (C_e). **RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 130,99 (CH_k); 128,79 (2CH_b); 128,47 (2CH_c); 126,64 (CH_a); 126,41 (CH_i); 119,67 (CH_l); 40,17 (CH_{2f}); 29,70 (CH_{2e}).

Figura 1 – Estrutura do composto 2a

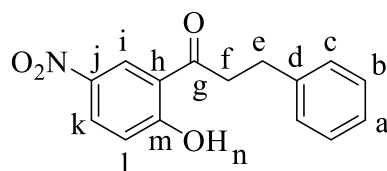


Figura 2 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2a

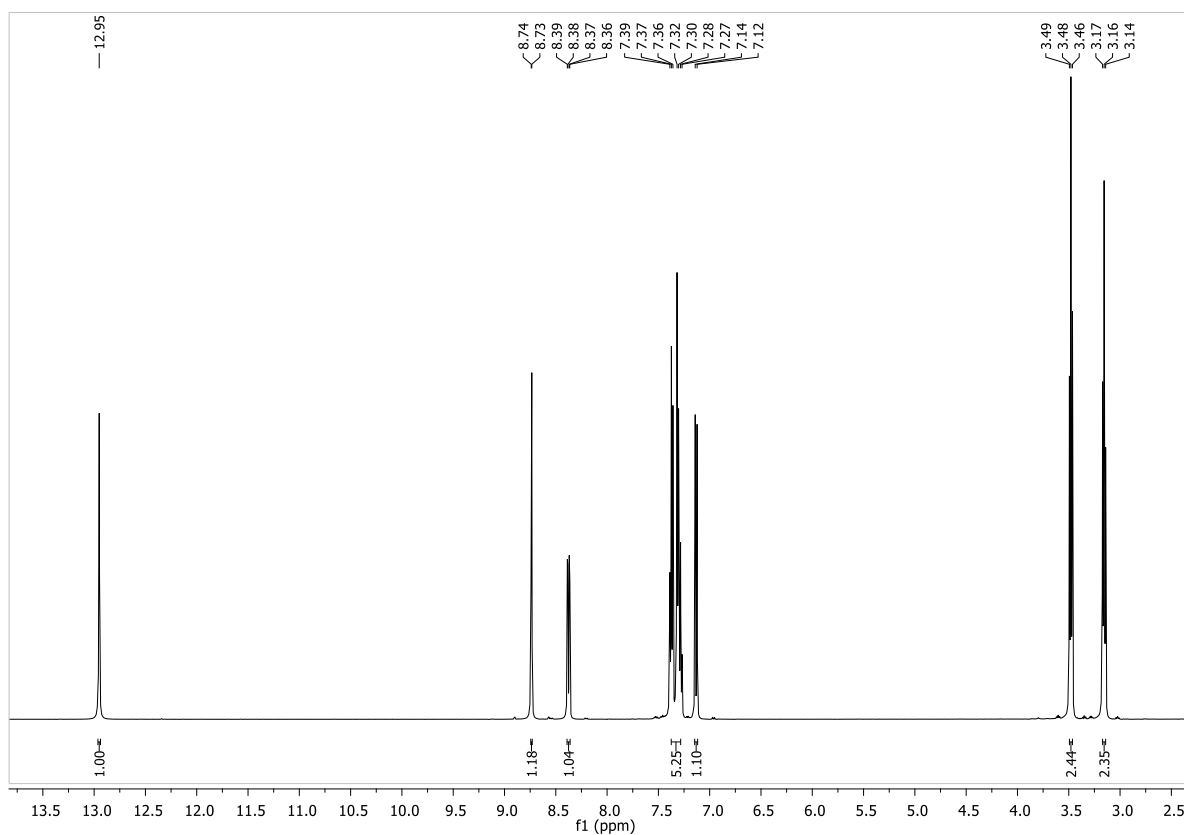
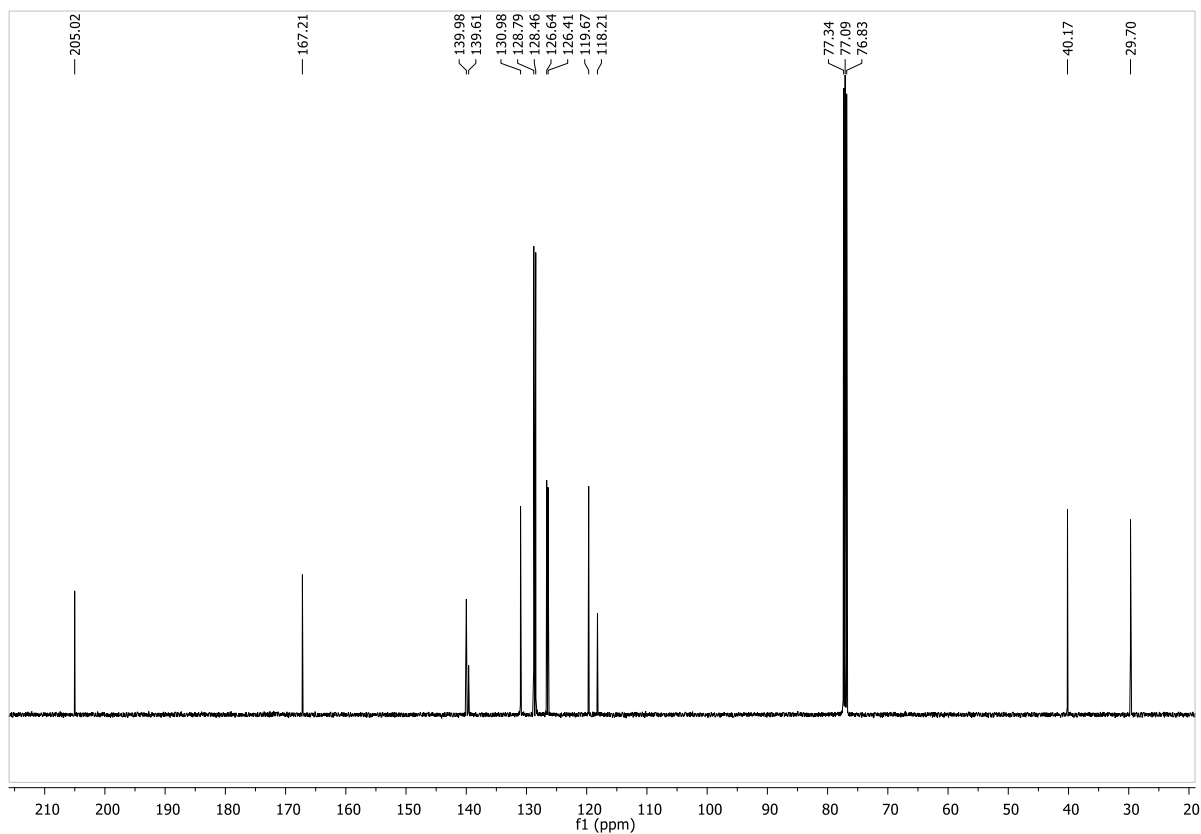
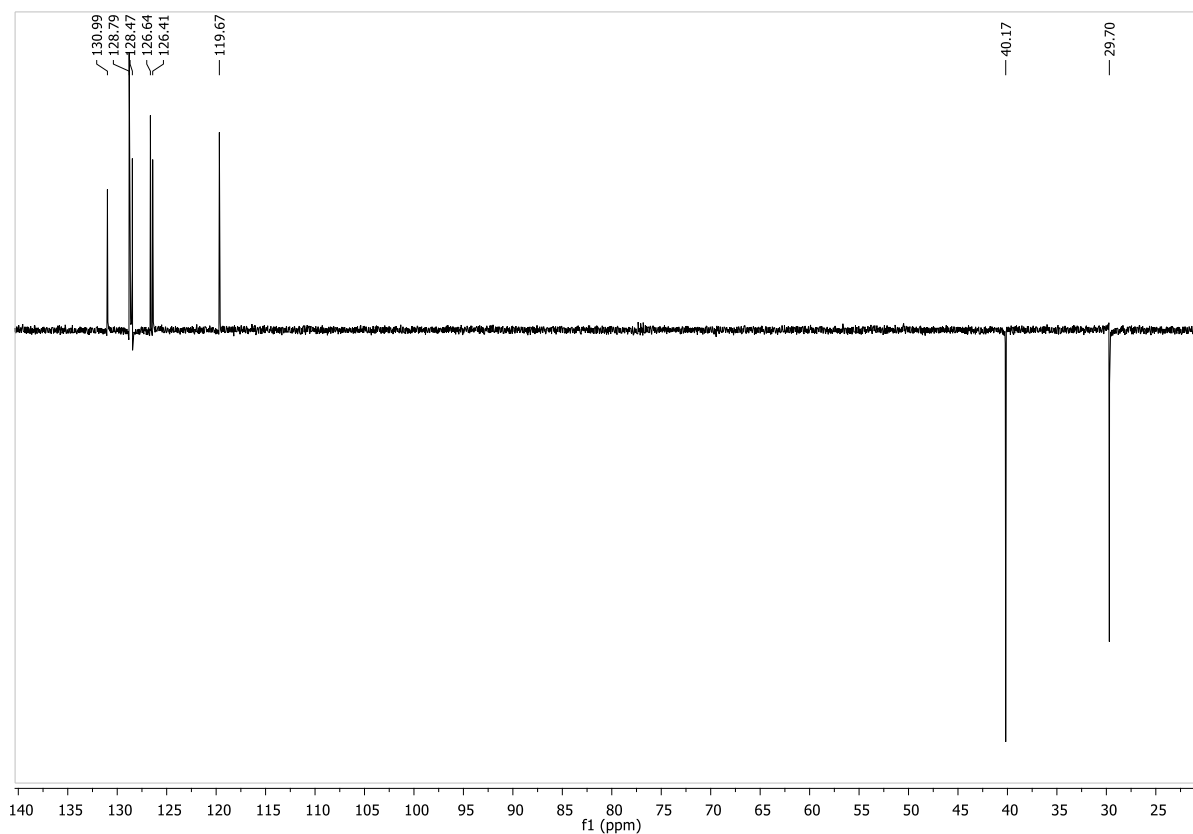


Figura 3 – Espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) do composto 2aFigura 4 – Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto 2a

Dados espectroscópicos do composto 1-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-ona (2b)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13,05 (s, 1H_n); 8,20 (dd, $J = 8,1$ e $1,3$ Hz, 1H_k); 8,05 (dd, $J = 7,9$ e $1,3$ Hz, 1H_i); 7,36-7,22 (m, 5H_{a,b,c}); 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H_j); 3,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H_f); 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H_e).

Figura 5 – Estrutura do composto 2b

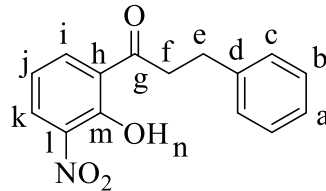
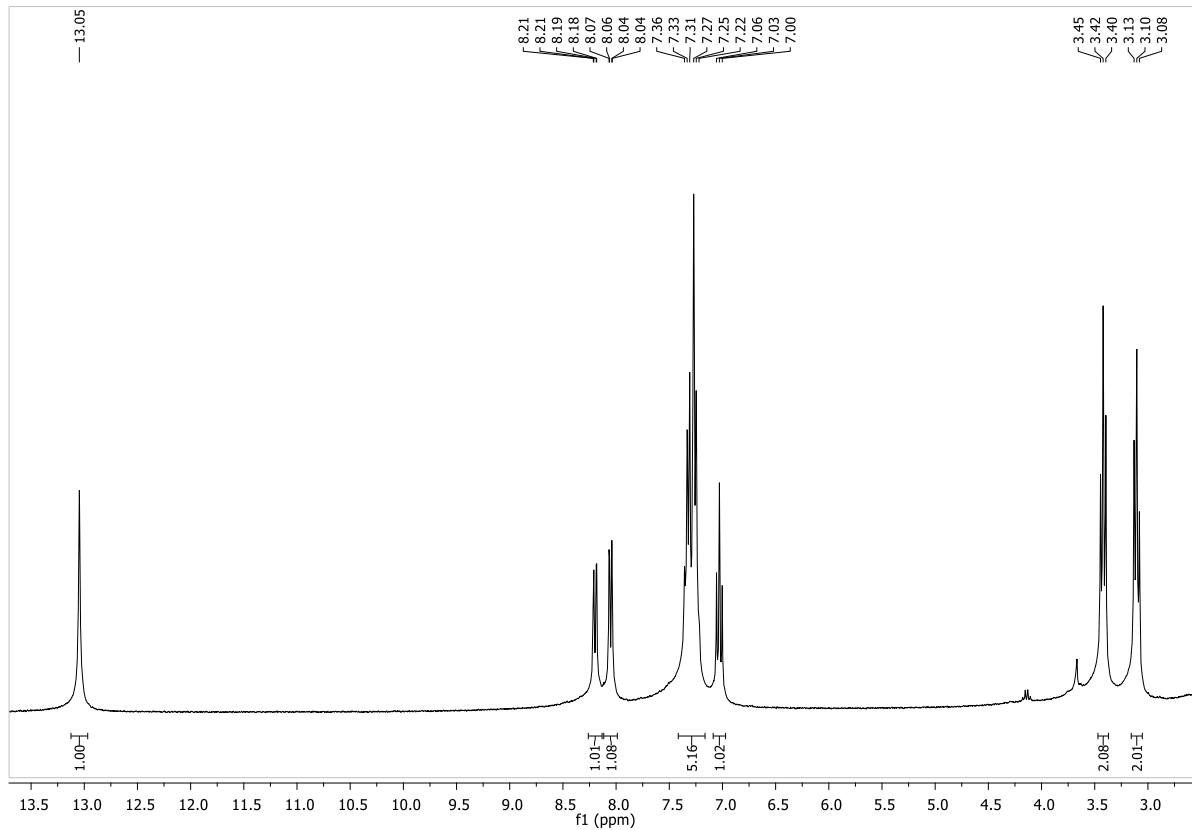


Figura 6 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2b



Dados espectroscópicos do composto *rac*-1-[5-nitro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-3)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H_i); 8,31 (dd, $J = 9,1$ e $2,9$ Hz, 1H_k); 7,31-7,18 (m, 5H_{a,b,c}); 7,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H_i); 4,51 (dd, $J = 11,1$ e $2,5$ Hz, 1H_n); 4,08 (dd, $J = 11,1$ e $6,2$ Hz, 1H_n); 3,38-3,35 (m, 3H_{f,o}); 3,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H_e); 2,94 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H_p); 2,75 (dd, $J = 4,6$ e $2,6$ Hz, 1H_p). **RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 199,32 (C_g);

161,39 (C_m); 141,84 (C_d); 140,95 (C_j); 129,13 (C_h); 128,54 (2C_c); 128,44 (C_k); 128,43 (2C_b); 126,41 (C_i); 126,20 (C_a); 112,93 (C_l); 70,46 (C_n); 49,50 (C_o); 45,17 (C_p); 44,44 (C_f); 30,11 (C_e).
RMN ¹³C DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 128,54 (2CH_c); 128,46 (CH_k); 128,43 (2CH_b); 126,42 (CH_i); 126,20 (CH_a); 112,93 (CH_l); 70,46 (CH_{2n}); 49,50 (CH_o); 45,17 (CH_{2p}); 44,45 (CH_{2f}); 30,10 (CH_{2e}).

Figura 7 – Estrutura do composto *rac-3*

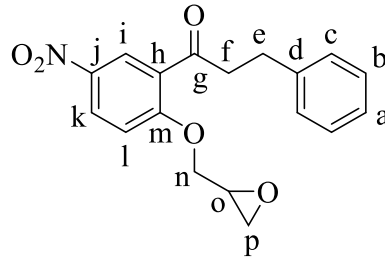


Figura 8 – Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto *rac-3*

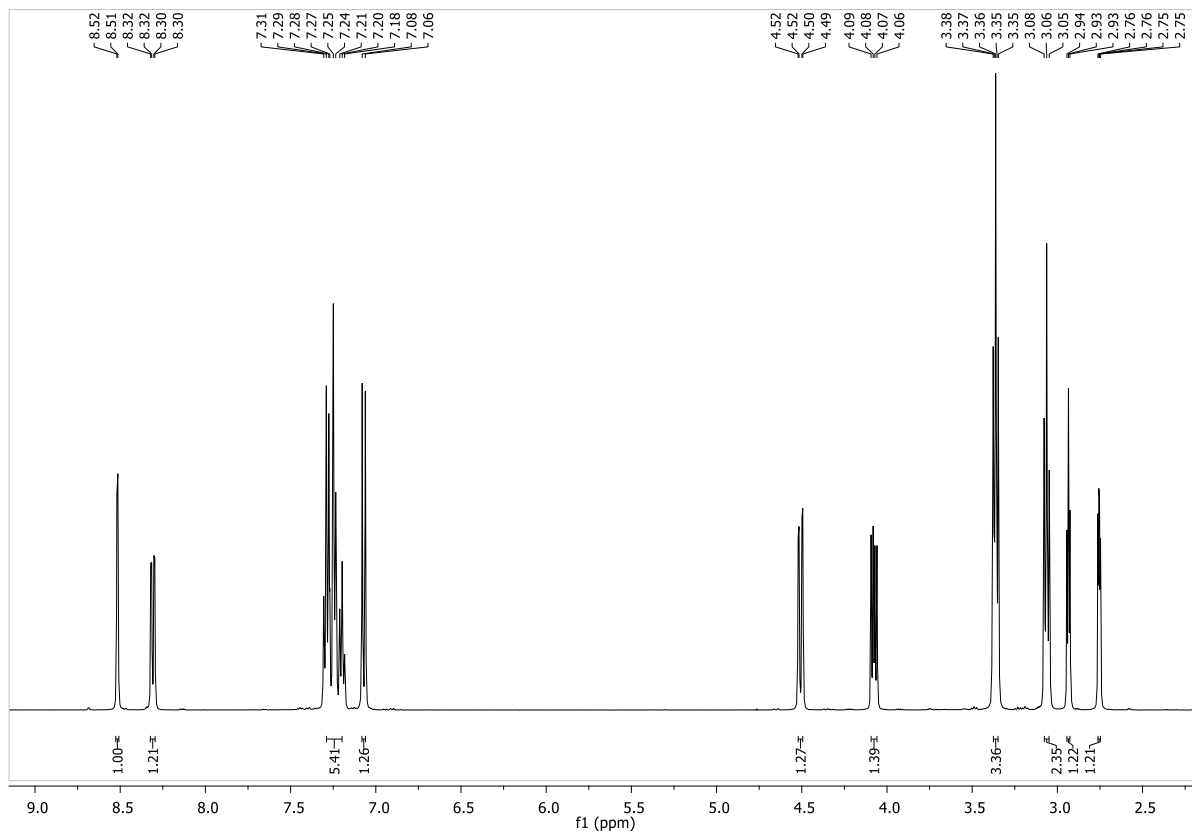
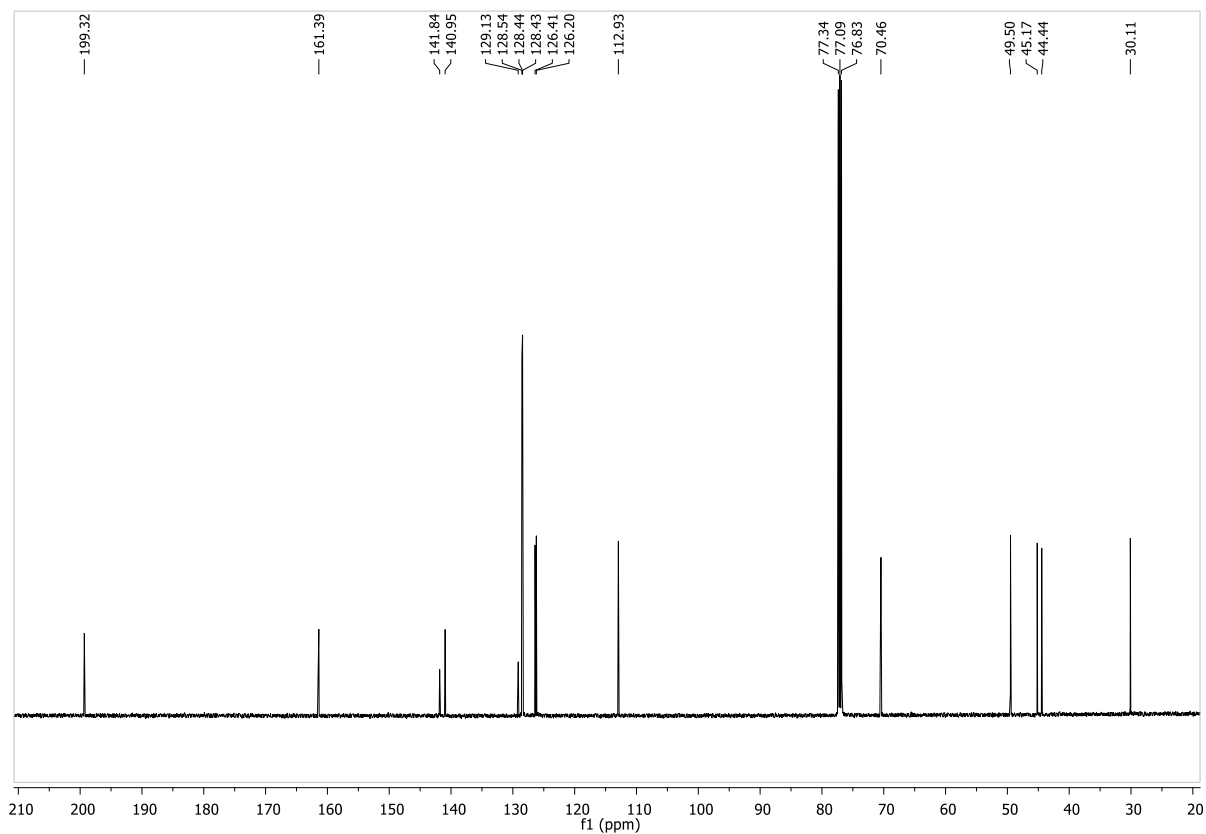
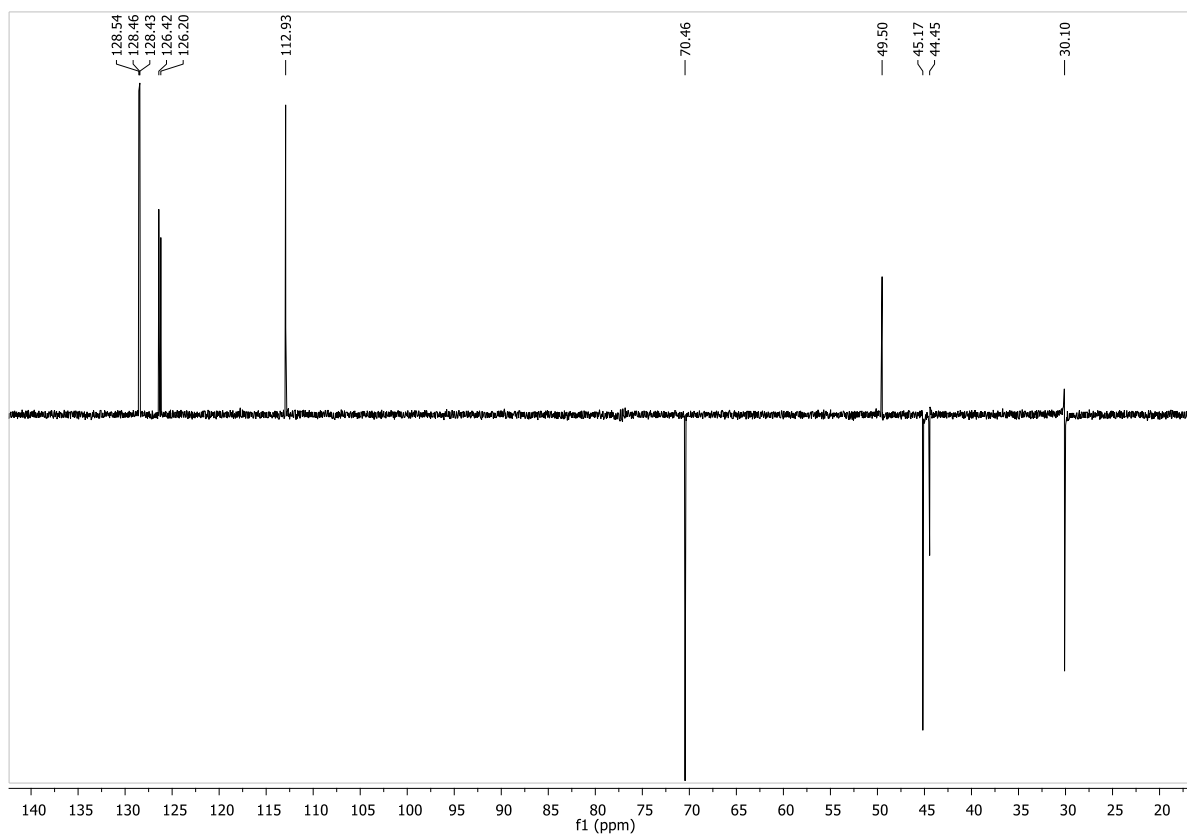


Figura 9 – Espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac*-3Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac*-3

Dados espectroscópicos do composto *rac*-1-[2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-5-nitrofenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-4)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H_i); 8,36 (dd, $J = 9,1$ e 2,7 Hz, 1H_k); 7,35-7,24 (m, 5H_{a,b,c}); 7,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H_l); 4,33-4,25 (m, 3H_{n,o}); 3,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H_p); 3,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H_f); 3,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H_e). **RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 199,33 (C_g); 161,54 (C_m); 141,62 (C_d); 140,75 (C_j); 128,80 (C_h); 128,64 (2C_c); 128,61 (C_k); 128,40 (2C_b); 126,36 (C_i); 126,04 (C_a); 113,44 (C_l); 70,61 (C_n); 69,52 (C_o); 45,31 (C_p); 44,73 (C_f); 29,96 (C_e). **RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 128,65 (2CH_c); 128,62 (CH_k); 128,40 (2CH_b); 126,37 (CH_i); 126,05 (CH_a); 113,44 (CH_l); 70,61 (CH_{2n}); 69,51 (CH_o); 45,31 (CH_{2p}); 44,73 (CH_{2f}); 29,95 (CH_{2e}).

Figura 11 – Estrutura do composto *rac*-4

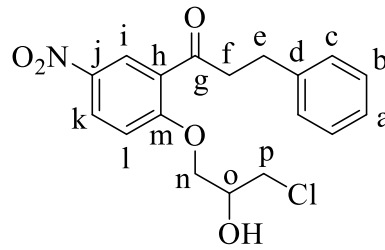


Figura 12 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto *rac*-4

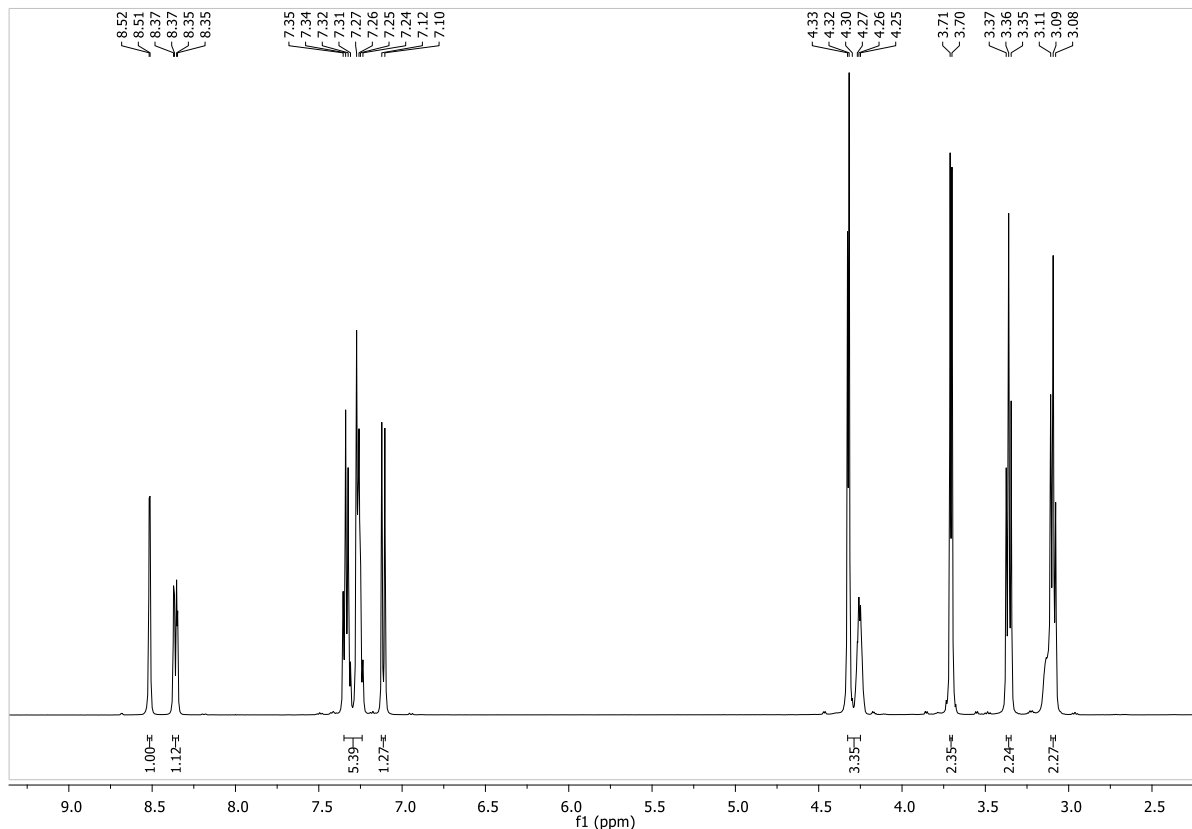
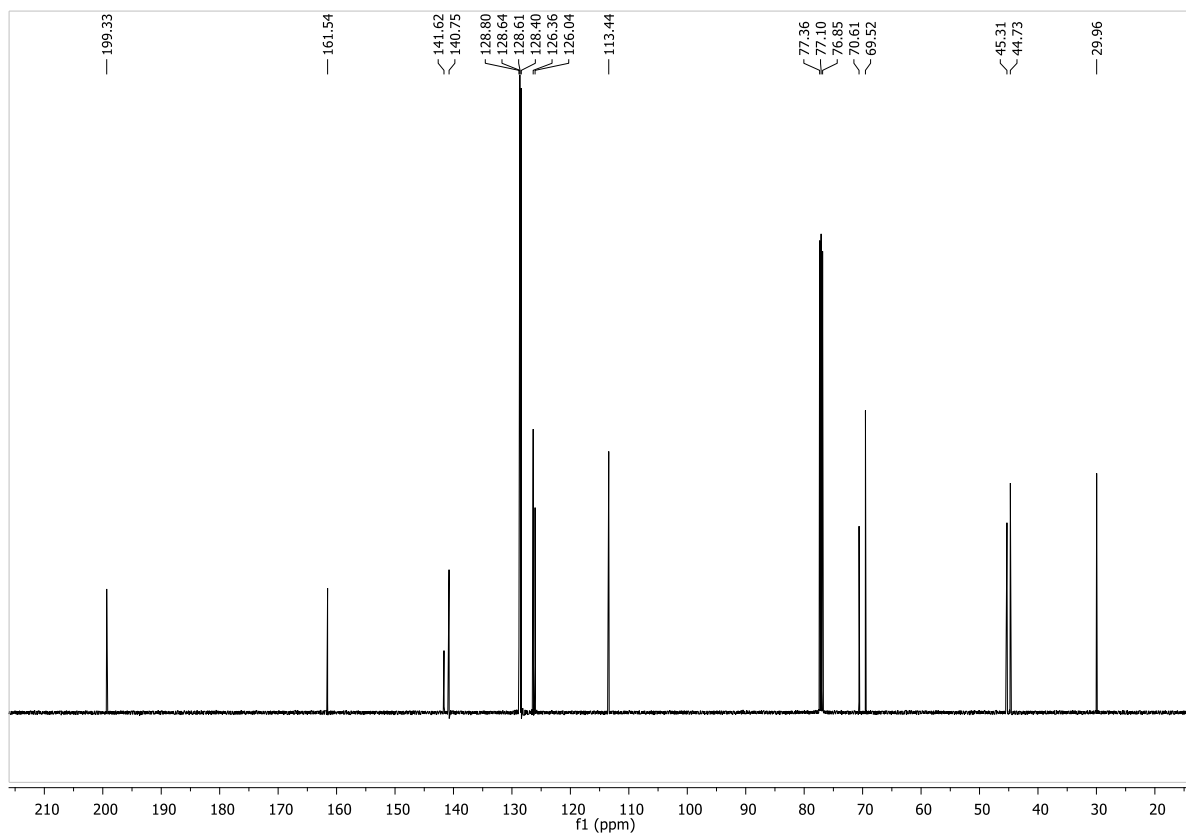
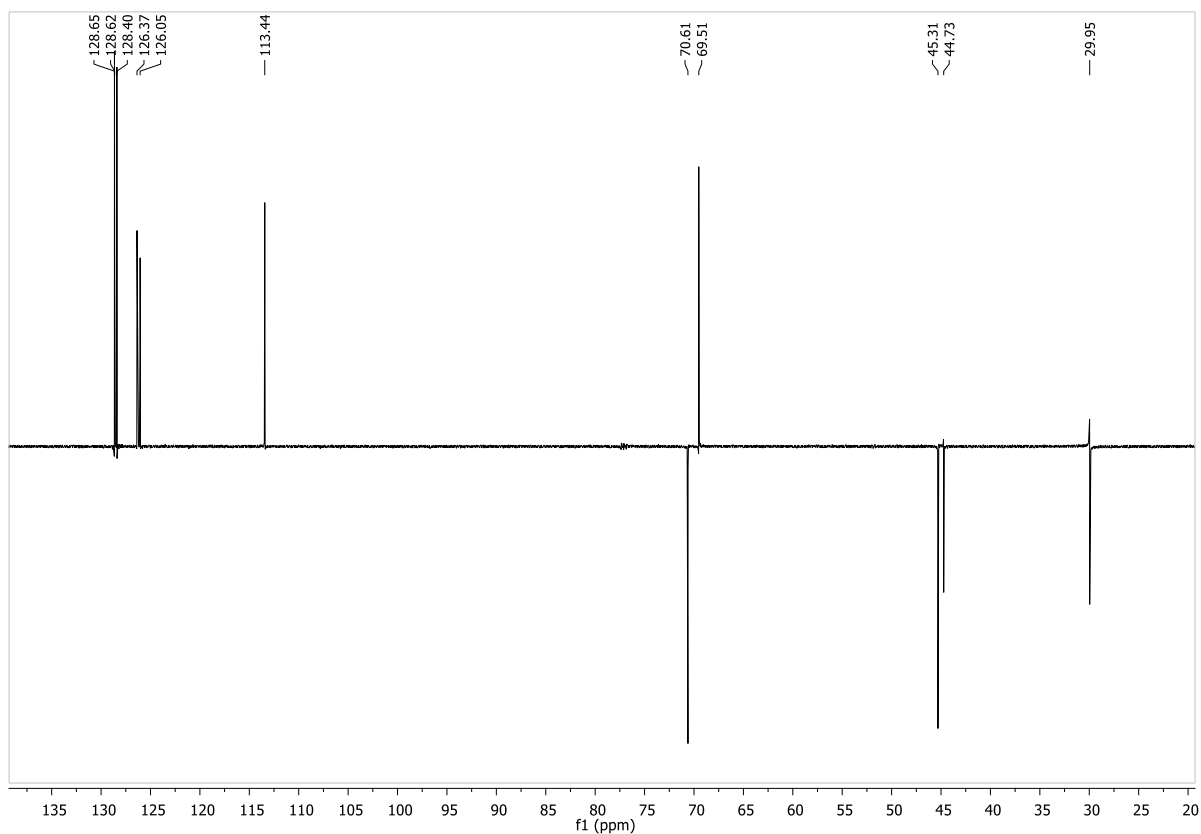


Figura 13 – Espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac-4*Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac-4*

Dados espectroscópicos do composto *rac*-1-[5-amino-2-(3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-5)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,31-7,18 (m, 5 $\text{H}_{\text{a,b,c}}$); 6,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H_i); 6,82-6,76 (m, 2 $\text{H}_{\text{i,k}}$); 4,12-4,09 (m, 2 H_n); 3,64-3,58 (m, 3 $\text{H}_{\text{o,p}}$); 3,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H_f); 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H_e). **RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 201,91 (C_g); 150,48 (C_m); 141,49 (C_d); 140,86 (C_j); 129,46 (C_h); 128,66 (2 C_c); 128,55 (2 C_b); 126,24 (C_a); 120,30 (C_l); 116,27 (C_k); 116,16 (C_i); 71,22 (C_n); 70,08 (C_o); 45,67 (C_p); 44,73 (C_f); 30,33 (C_e). **RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 128,67 (2 CH_c); 128,55 (2 CH_b); 126,25 (CH_a), 120,30 (CH_l); 116,27 (CH_k); 116,16 (CH_i); 71,22 (CH_2n); 70,08 (CH_o); 45,67 (CH_2p); 44,73 (CH_2f); 30,33 (CH_2e).

Figura 15 – Estrutura do composto *rac*-5

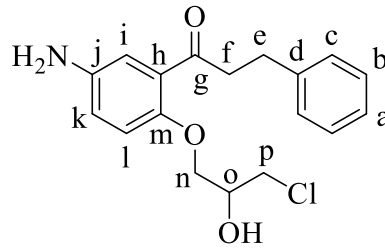


Figura 16 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto *rac*-5

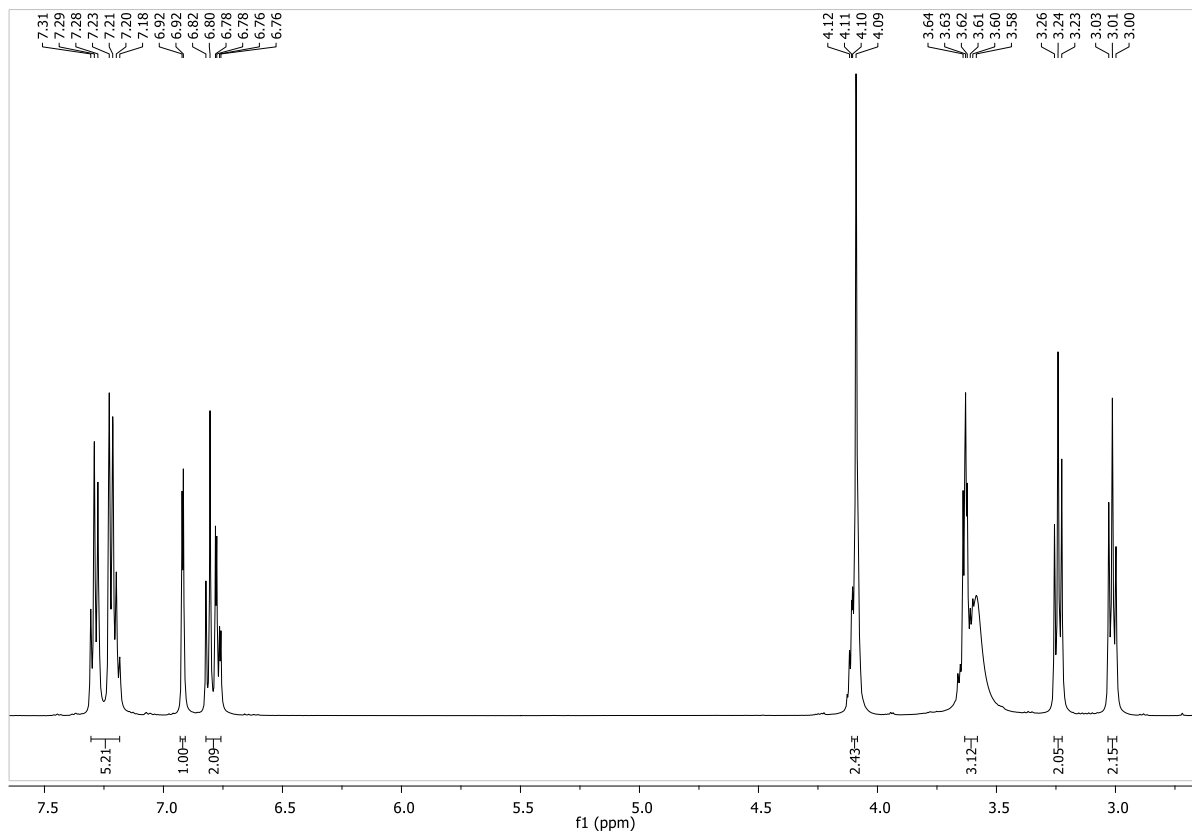
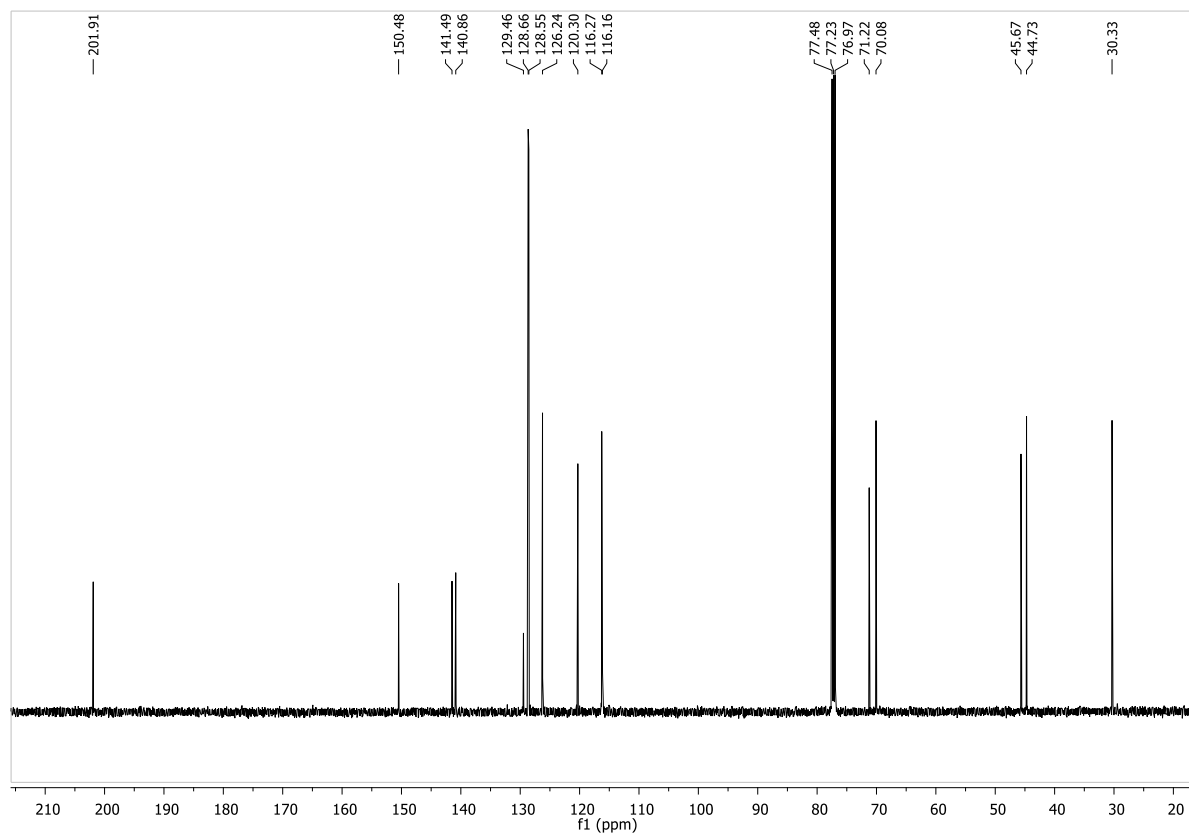
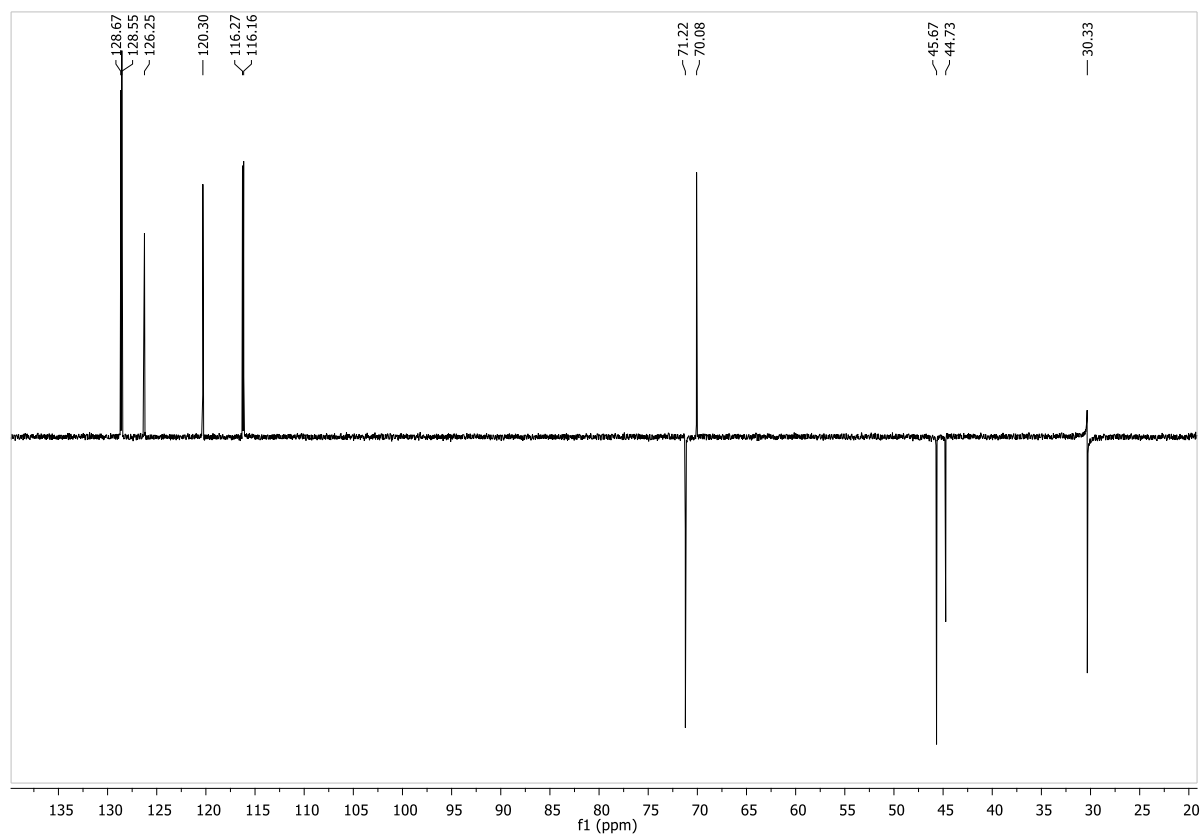


Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac-5*Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto *rac-5*

Dados espectroscópicos do composto *rac*-1-{5-amino-2-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropan-1-ona (*rac*-6c)

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7,27-7,15 (m, $5\text{H}_{\text{a,b,c}}$); 7,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H_{i}); 6,94-6,89 (m, $2\text{H}_{\text{i,k}}$); 4,11-3,96 (m, $3\text{H}_{\text{n,o}}$); 3,38-3,33 (m, 2H_{f}); 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H_{e}); 2,53-2,44 (m, $6\text{H}_{\text{p,q}}$); 1,61-1,27 (m, $6\text{H}_{\text{r,s}}$). **RMN ^{13}C BB (125 MHz, CD_3OD):** δ (ppm) 204,25 (C_{g}); 152,33 (C_{m}); 143,04 (C_{d}); 142,69 (C_{j}); 130,15 (C_{h}); 129,63 (2C_{c}); 129,58 (2C_{b}); 127,10 (C_{a}); 122,24 (C_{l}); 117,66 (C_{k}); 115,90 (C_{i}); 73,53 (C_{n}); 67,92 (C_{o}); 63,31 (C_{p}); 56,14 (2C_{q}); 46,71 (C_{f}); 31,63 (C_{e}); 26,57 (2C_{r}); 25,02 (C_{s}). **RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CD_3OD):** δ (ppm) 129,64 (2CH_{c}); 129,58 (2CH_{b}); 127,10 (CH_{a}); 122,26 (CH_{l}); 117,68 (CH_{k}); 115,88 (CH_{i}); 73,52 (CH_{2n}); 67,92 (CH_{o}); 63,31 (CH_{2p}); 56,14 (2CH_{2q}); 46,73 (CH_{2f}); 31,63 (CH_{2e}); 26,56 (2CH_{2r}); 25,02 (CH_{2s}).

Figura 19 – Estrutura do composto *rac*-6c

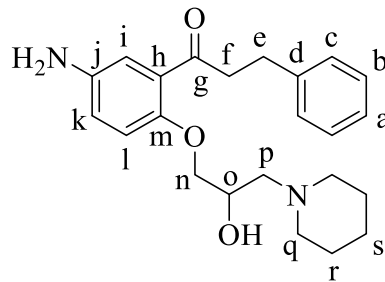
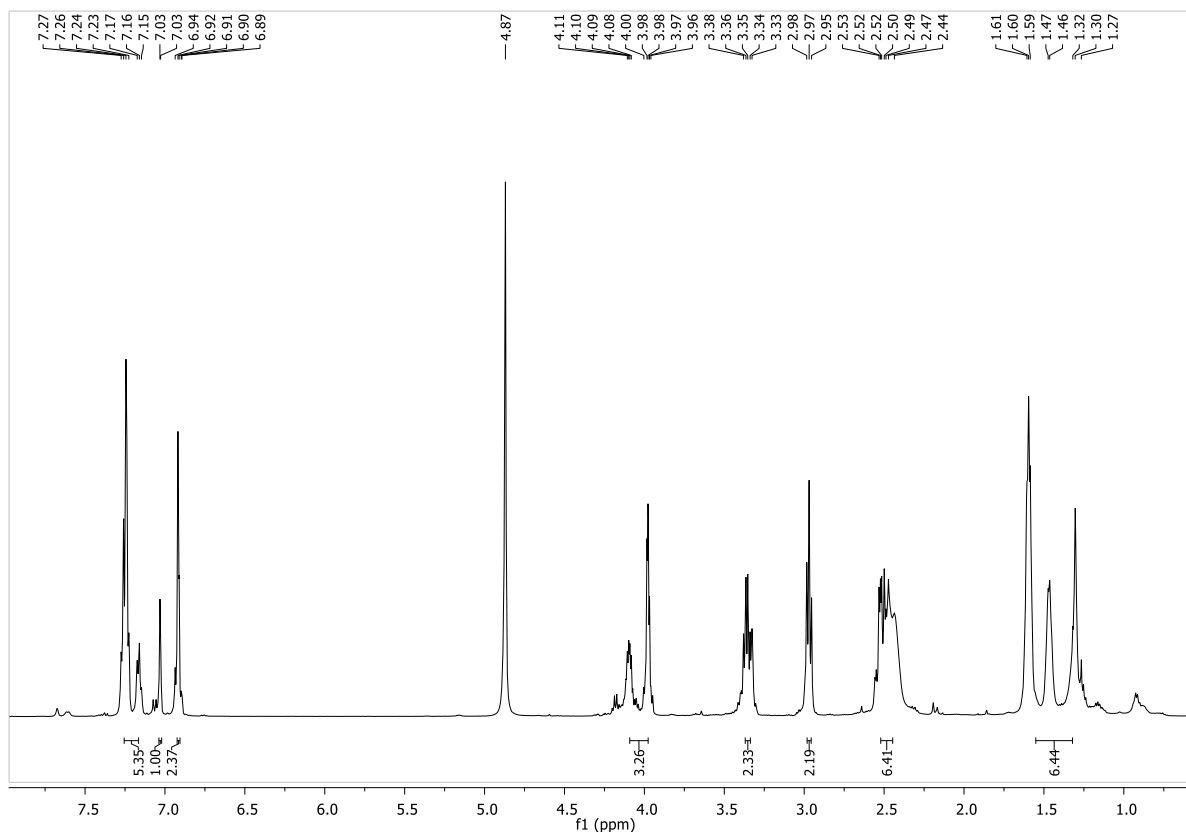
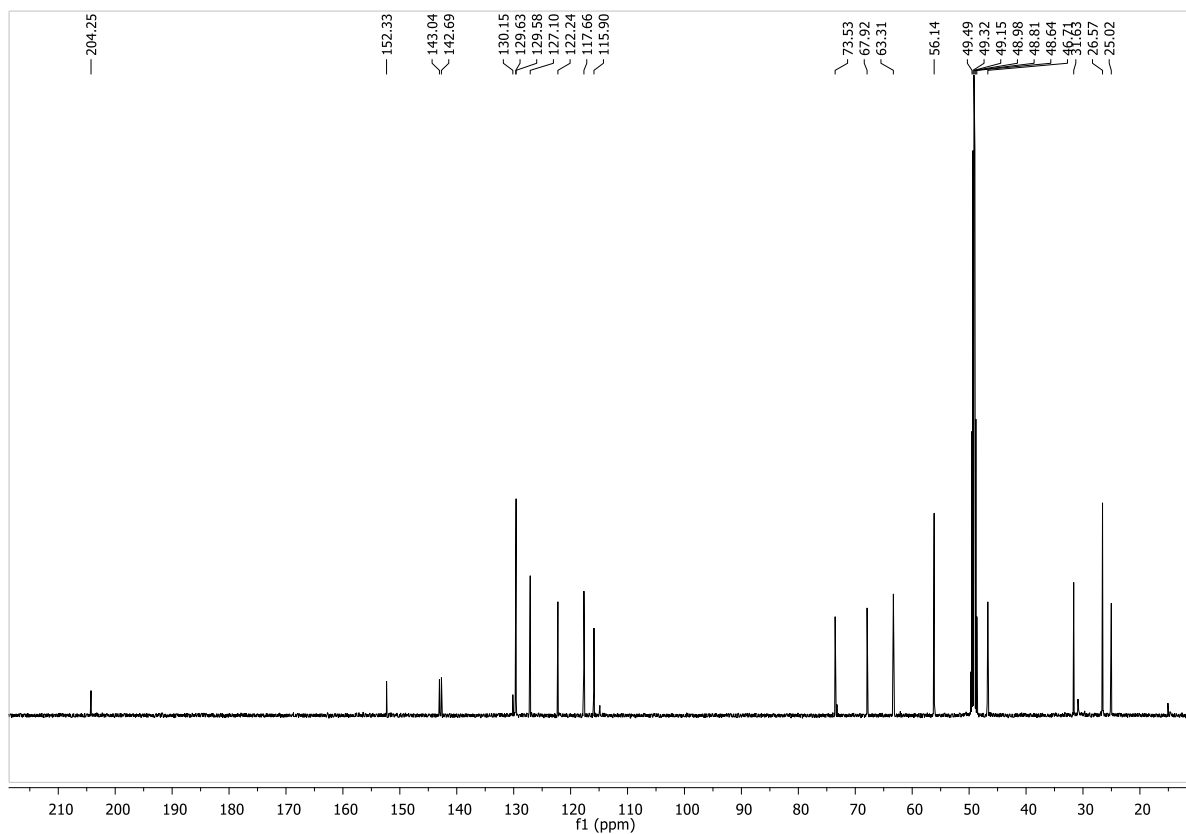


Figura 20 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) do composto *rac*-6c



No espectro de RMN ^1H registrado em CD_3OD , é comum observar um sinal em δ 4,87 ppm (s) correspondente a traços de água (Babij *et al.*, 2016)¹.

¹BABIJ, N. R.; MCCUSKER, E. O.; WHITEKER, G. T.; CANTURK, B.; CHOY, N.; CREEMER, L. C.; AMICIS, C. V.; HEWLETT, N. M.; JOHNSON, P. L.; KNOBELSDORF, J. A.; LI, F.; LORSBACH, B. A.; NUGENT, B. M.; RYAN, S. J.; SMITH, M. R.; YANG, Q. NMR chemical shifts of trace impurities: industrially preferred solvents used in process and green chemistry. **Organic Process Research & Development**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 661-667, 2016.

Figura 21 – Espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CD_3OD) do composto *rac*-6cFigura 22 – Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (125 MHz, CD_3OD) do composto *rac*-6c