



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO DE CIÊNCIAS EXATAS E EDUCAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA, PROCESSOS E
MATERIAIS AVANÇADOS

Igor Vinicius de França

**Desenho racional e triagem virtual de bases de Schiff derivadas de isatina
como potenciais fármacos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento
da doença de Alzheimer**

Blumenau
2024

Igor Vinicius de França

**Desenho racional por triagem virtual de bases de Schiff derivadas de isatina
como potenciais fármacos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento
da doença de Alzheimer**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Nanociência, Processos e Materiais Avançados.

Orientador: Prof. José Wilmo da Cruz Júnior, Dr.
Coorientador: Prof. Aldo Sena de Oliveira, Dr.

Blumenau

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

França, Igor Vinicius de

Desenho racional e triagem virtual de bases de Schiff derivadas de isatina como potenciais fármacos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer / Igor Vinicius de França ; orientador, José Wilmo Da Cruz Júnior, coorientador, Aldo Sena De Oliveira, 2024.

415 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau, Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados, Blumenau, 2024.

Inclui referências.

1. Nanociência, Processos e Materiais Avançados. 2. Bases de Schiff de isatina. 3. Doença de Alzheimer. 4. Acetilcolinesterase. 5. Triagem virtual. I. Da Cruz Júnior, José Wilmo . II. De Oliveira, Aldo Sena . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados. IV. Título.

Igor Vinicius de França

Desenho racional e triagem virtual de bases de Schiff derivadas de isatina como potenciais fármacos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 20 de dezembro de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Lucas dos Santos Mello, Dr.
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Prof. Douglas Henrique Fockink, Dr.
Universidade Federal do Paraná

Profa. Patrícia Bulegon Brondani, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão **original e final do trabalho** de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Nanociência, Processos e Materiais Avançados.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. José Wilmo da Cruz Júnior, Dr.
Orientador

Blumenau, 2024.

À Mirles, minha mãe, à Lucinda (*in memoriam*), minha tia e à Erica, minha avó, mulheres que, com seu amor e trabalho, me educaram e me apresentaram o mundo, instigando-me a desvendá-lo.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior, por ter me apresentado o melhor que a ciência pode proporcionar. Zé, agradeço pelos anos de orientação, desde 2016, que perduraram até o mestrado. Sua orientação, por muitas vezes, se estendeu para outros âmbitos de minha vida, para além da academia. Agradeço pela amizade que construímos ao longo de todos esses anos e por sempre ser uma pessoa admirável. Você é um ser humano sem igual, e em você me inspiro como profissional e pessoa.

Ao prof. Dr. Aldo Sena de Oliveira, pela coorientação, por ter auxiliado de tantas maneiras ao longo do trabalho. Além disso, agradeço ao prof. Aldo pela realização dos ensaios biológicos experimentais explorados neste estudo.

Aos membros da banca examinadora, tanto de qualificação quanto da dissertação, Prof. Dr. Douglas Henrique Fockink, Profa. Dr. Patrícia Bulegon Brondani, Profa. Dr. Daniela Brondani e Dr. Lucas dos Santos Mello, por avaliarem e orientarem no sentido de tornar este trabalho perfectível.

Aos amigos, amigas e colegas do Laboratório de Síntese, Aplicabilidade e Reatividade de Compostos de Coordenação – LSARCC, pelo trabalho exercido em conjunto. Ao Thiago Henrique Döring agradeço pelos anos de amizade dentro e fora do ambiente acadêmico, bem como pelo aprendizado na ciência que construímos, e pelas suas contribuições conceituais para este trabalho. Destaco também a amizade com Francisco Martins e Laura Müller, obrigado pela parceria e ensinamentos nas bancadas do laboratório.

Às amigas e amigos do grupo CREATE - Chemical Research and Application Team, pela parceria nos trabalhos ao longo dos anos. Agradeço especialmente às minhas amigas Thaynara Dannehl, e Luiza Gabriela Schlüter, pela grande amizade, fofocas e boas risadas.

Ao meu amigo João Marcos Dalmolin, por ter adaptado o software dos gráficos BOILED-Egg, e por ter fornecido versões melhoradas desta ferramenta, que contribuíram grandemente para este trabalho.

À minha companheira Eduarda, a quem eu tanto amo, pelos anos de companheirismo e dedicação ao nosso relacionamento, por ter tanto me auxiliado no âmbito acadêmico, e por ter estado comigo nos momentos mais difíceis. À minha

família, especialmente aos meus pais, Mirles e Odilon por terem fornecido as condições necessárias para que eu pudesse explorar o melhor de mim no âmbito acadêmico. À Edna e Rogério, por terem acompanhado o processo de minha formação, e também por serem companhias tão importantes nos momentos de descontração.

Aos meus amigos e amigas Guilherme Wachter, Bruno de Jesus, Thiago Henrique Firmo, André Coletti, Maria Júia Pedroso, João Marcos Dalmolin, Amanda Wulezny, Kamile Marçal, Fernanda Faria, Maitê Barth, Matheus Pera, Linus Zimmermann, e a tantas outras amizades que apoiaram este trabalho, e que de uma forma ou outra tornaram a vida acadêmica mais fácil.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina–FAPESC, pela bolsa de mestrado concedida (processo 21/2021).

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pela oportunidade de estudar gratuitamente, de trabalhar na ciência e por ter me transformado ao longo dos anos.

Eu não estou interessado em nenhuma teoria
Nem nessas coisas do oriente, romances astrais
A minha alucinação é suportar o dia a dia
E meu delírio é a experiência com coisas reais.

(Alucinação, de Belchior)

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa que, na maioria dos casos, leva o paciente à estágios de demência. Seu tratamento atual é limitado, ineficiente e repleto de efeitos adversos. Faz-se necessária a busca por novos fármacos que possam atuar de forma mais efetiva na inibição da enzima acetilcolinesterase, principal alvo terapêutico da doença de Alzheimer, bem como minimizar os efeitos adversos referentes ao seu uso. Para tal, as bases de Schiff apresentam-se como uma classe de moléculas conhecidas por suas aplicações biológicas. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo principal o estudo de bases de Schiff derivadas de isatina como potenciais fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer via inibição da acetilcolinesterase. Para tal, realizou-se o desenho racional de 90 novas bases de Schiff, e à estas moléculas aplicou-se triagem virtual. Os compostos foram avaliados por diversas metodologias *in silico*, incluindo experimentos ADMET e estudos de *docking* molecular. Dados de Absorção, Distribuição Metabolismo e Excreção (ADME) foram analisados, bem como os parâmetros de *druglikeness*. A maioria das moléculas atendeu aos critérios de *druglikeness*, apesar de algumas transgressões à estas regras. A toxicidade teórica foi considerada relativamente baixa, e a solubilidade em água variou de moderada a alta. Os estudos de *docking* molecular evidenciaram a interação das bases de Schiff com os aminoácidos tirosina e triptofano, indicando a importância dos elétrons π das bases de Schiff para as ligações não covalentes no sítio ativo da acetilcolinesterase. Com base nos resultados obtidos nestes ensaios, foram sintetizadas e caracterizadas 32 bases de Schiff para estudos *in vitro* da inibição da acetilcolinesterase. Os resultados *in vitro* de IC_{50} demonstraram atividade inibitória na ordem de 100 nM para alguns dos compostos, indicando promissores candidatos a fármacos. As bases de Schiff mais ativas *in silico* e *in vitro* foram os compostos derivados de 4,4'-diaminodifenilmetano, devido suas formas de interação não covalentes com o sítio ativo da enzima. A formação de base de Schiff desta diamina com 5-cloro-isatina gerou um composto que possui atividade de inibição ótima e propriedades farmacocinéticas adequadas para sua atuação em sistema biológico. Entende-se que este é um trabalho inovador em muito sentidos, pois cruza dados teóricos e experimentais, bem como explora moléculas ainda não estudadas na busca de fármacos para a doença de Alzheimer. Este trabalho oferece contribuições para o campo da química medicinal, fornecendo novos potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer, abrindo possibilidades para aplicações futuras em outras áreas de química farmacêutica.

Palavras-chave: Bases de Schiff; Isatina; Doença de Alzheimer; Triagem virtual; Acetilcolinesterase.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that, in most cases, leads the patient to stages of dementia. Its current treatment is limited, inefficient, and fraught with adverse effects. There is a need for the search for new drugs that can act more effectively in inhibiting the acetylcholinesterase enzyme, the main therapeutic target of Alzheimer's disease, as well as to minimize the adverse effects related to its use. In this regard, Schiff bases present themselves as a class of molecules known for their biological applications. In this sense, the main goal of this work was to study Schiff bases derived from isatin as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease through the inhibition of acetylcholinesterase. For this purpose, the rational design of 90 new Schiff bases was carried out, and these molecules were subjected to virtual screening. The compounds were evaluated by various *in silico* methodologies, including ADMET experiments and molecular docking studies. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) data were analyzed, as well as druglikeness parameters. Most of the molecules met the criteria for druglikeness, despite some transgressions to these rules. The theoretical toxicity was considered relatively low, and water solubility ranged from moderate to high. Molecular docking studies highlighted the interaction of Schiff bases with the amino acids tyrosine and tryptophan, indicating the importance of the π electrons of the Schiff bases for non-covalent bonds in the active site of acetylcholinesterase. Based on the results obtained in these assays, 32 Schiff bases were synthesized and characterized for *in vitro* acetylcholinesterase inhibition studies. The *in vitro* IC₅₀ results showed inhibitory activity in the order of 100 nM for some of the compounds, indicating promising drug candidates. The most active Schiff bases *in silico* and *in vitro* were the compounds derived from 4,4'-diaminodiphenylmethane, due to their forms of non-covalent interaction with the enzyme's active site. The formation of a Schiff base from this diamine with 5-chloro-isatin generated a compound with optimal inhibitory activity and pharmacokinetic properties suitable for its action in a biological system. This work is innovative in many respects, as it crosses theoretical and experimental data, as well as explores molecules not yet studied in the search for drugs for Alzheimer's disease. This work offers contributions to the field of medicinal chemistry, providing new potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease, and opening possibilities for future applications in other areas of pharmaceutical chemistry.

Keywords: Schiff bases; Isatin; Alzheimer's Disease; Virtual Screening; Acetylcholinesterase.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estruturas moleculares de fármacos inibidores de AChE, aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer. Imagem gerada no *software* ChemSketch. 54
- Figura 2 – A) Estrutura quaternária da enzima acetilcolinesterase (PDB-ID 4M0E): monômeros representados em laranja e verde; cadeia proteica enovelada apresentado em azul. B) Localização do sítios ativo do domínio A da proteína. 57
- Figura 3 – Esquema da estrutura da cavidade contendo os sítios ativos da acetilcolinesterase, sendo estes: Sítio aniônico periférico (PAS) e sitio ativo catalítico (CAS), separados pela região *bottleneck*. Estrutura fundamentada na AChE humana, com numeração dos resíduos baseando-se nos dados sequenciais da AChE de *Torpedo californica* (Brady et al., 2011; Dvir et al., 2010; Silman; Sussman, 2008). 59
- Figura 4 – Esquema reacional do processo de catálise enzimática da acetilcolinesterase, envolvendo os resíduos da tríade catalítica, para a hidrólise de acetilcolina. 61
- Figura 5 – Esquema da estrutura da barreira hematoencefálica, envolvendo um vaso sanguíneo cerebral (Ballabh; Braun; Nedergaard, 2004). 63
- Figura 6 – Estrutura de etapas para a descoberta de novos fármacos e o desenvolvimento de novos fármacos. 65
- Figura 7 – Gráfico de BOILED-Egg, apresentando as regiões branca e amarela, de absorção gastrointestinal e penetração da barreira hematoencefálica, respectivamente. 73
- Figura 8 – Esquema geral de obtenção de bases de Schiff, usualmente realizado com catálise ácida. 75
- Figura 9 – Mecanismo proposto para a formação de bases de Schiff sob catálise ácida. 76
- Figura 10 – Estruturas moleculares de bases de Schiff biologicamente ativas. 77

Figura 11 – Estruturas moleculares dos compostos indol, oxindol e isatina. Números sobre os átomos indicam a numeração do átomo, segundo a nomenclatura definida para indóis e derivados.	78
Figura 12 – Reação de oxidação de anil via ácidos nítrico e crômico gerando isatina.	78
Figura 13 – Estrutura molecular genérica das bases de Schiff de isatina propostas neste trabalho como possíveis inibidores de AChE.	80
Figura 14 – Número de publicações ao longo dos anos referentes ao recorte temporal da pesquisa realizada na plataforma <i>Scopus</i> .	93
Figura 15 – Modificações estruturais apresentadas na distribuição de microespécies em pH 8,0 para uma base de Schiff derivada de diaminomaleonitrila genérica da série 5. Cálculo realizado no <i>software</i> MarvinSketch 22.11.	98
Figura 16 – Modificações estruturais apresentadas na distribuição de microespécies em pH 8,0 para duas bases de Schiff, derivadas de diaminomaleonitrila, genéricas da série 5. Cálculo realizado no <i>software</i> MarvinSketch 22.11.	99
Figura 17 – Diferença entre poses alinhadas (a) e desalinhadas (b), exemplificadas via a molécula dihidrotanshinona I (PDB ID 1YL), ligante co-cristalizado da acetilcolinesterase (PDB ID 4M0E).	101
Figura 18 – Interações do ligante 4i com a proteína 4M0E, calculadas por <i>docking</i> molecular via função de pontuação GoldScore. a : Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; b : redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no <i>software</i> Discovery Studio.	106
Figura 19 – Interações do ligante 1i com a proteína 4M0E, calculadas por <i>docking</i> molecular via função de pontuação GoldScore. a : Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; b : redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no <i>software</i> Discovery Studio.	107
Figura 20 – Interações do ligante 1p com a proteína 4M0E, calculadas por <i>docking</i> molecular via função de pontuação GoldScore. a : Interações apresentando	

conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio. 108

Figura 21 – Interações do ligante 2m com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio. 109

Figura 22 – Interações do ligante 5n com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. A figura foi gerada no *software* Discovery Studio. 110

Figura 23 – Interações do ligante 5l com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação ChemPLP. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. A figura foi gerada no *software* Discovery Studio. 111

Figura 24 – Interações do ligante 3n com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio. 112

Figura 25 – Interações do ligante 3k com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio. 113

Figura 26 – Posição do ligante 1f no sítio ativo da 4M0E no monômero A, **(a)** sem a superfície de hidrofobicidade e **(b)** com superfície de hidrofobicidade, calculada por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio. 114

- Figura 27 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a base de Schiff 3p. 115
- Figura 28 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 1 de bases de Schiff, derivadas de isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft. 123
- Figura 29 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 2 de bases de Schiff, derivadas de 5-metil-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft. 124
- Figura 30 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 3 de bases de Schiff, derivadas de 5-cloro-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft. 125
- Figura 31 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 4 de bases de Schiff, derivadas de 4-nitro-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft. 126
- Figura 32 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 5 de bases de Schiff, derivadas de diaminomaleonitrila. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft. 127
- Figura 33 – Tautomerismo entre amida e ácido imídico, fenômeno relatado para isatina e derivados. 145
- Figura 34 – Espectro de ¹H-RMN (solvente: DMSO deuterado) e atribuição de sinais à hidrogênios do composto 3o. 146

- Figura 35 – Espectros experimentais de ressonância magnética nuclear ^1H , para os compostos isatina, 5-bromo-isatina, 5-metil-isatina e 5-nitro-isatina. 147
- Figura 36 – Espectro de ^1H -RMN (solvente: DMSO deuterado) do composto 3o, destacando por meio de setas pretas sinais semelhantes em deslocamentos próximos no espectro, sugerindo a presença de tautômeros na amostra estudada. 152
- Figura 37 – Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível para o composto 3g, nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L $^{-1}$. 154
- Figura 38 – Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível para o composto 3g, nas concentrações de 1×10^{-4} mol L $^{-1}$. 154
- Figura 39 – Deslocamento batocrômico do composto 4h em relação ao composto 1h, visível pela sobreposição de espectros na concentração de 1×10^{-4} mol L $^{-1}$ das bases de Schiff 1h e 4h. 157
- Figura 40 – Sobreposição de espectros na concentração de 1×10^{-4} mol L $^{-1}$ das bases de Schiff 1o, 2o, 3o e 4o. 158
- Figura 41 – Espectros vibracionais no Infravermelho obtidos experimentalmente para isatina (1H-indol-2,3-diona), 5-metil-isatina (5-metil-1H-indol-2,3-diona), 5-cloro-isatina (5-cloro-1H-indol-2,3-diona) e 5-nitro-isatina (5-nitro-1H-indol-2,3-diona). 160
- Figura 42 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a bases de Schiff 4f; atribuição de ligações características aos estiramentos observáveis. 162
- Figura 43 – Sobreposição de espectros vibracionais no Infravermelho obtidos experimentalmente para as bases de Schiff 1o e 2o; comparação de estiramentos entre os espectros vibracionais. 165
- Figura 44 – Regressão linear de dados teóricos e experimentais de inibição de AChE testados para as bases de Schiff sintetizadas. 170
- Figura 45 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1a com a enzima alvo acetilcolinesterase. 198
- Figura 46 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1b com a enzima alvo acetilcolinesterase. 199
- Figura 47 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1c com a enzima alvo acetilcolinesterase. 199

Figura 48 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1d com a enzima alvo acetilcolinesterase.	200
Figura 49 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1e com a enzima alvo acetilcolinesterase.	200
Figura 50 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1f com a enzima alvo acetilcolinesterase.	201
Figura 51 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1g com a enzima alvo acetilcolinesterase.	201
Figura 52 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1h com a enzima alvo acetilcolinesterase.	202
Figura 53 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1i com a enzima alvo acetilcolinesterase.	202
Figura 54 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1j com a enzima alvo acetilcolinesterase.	203
Figura 55 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1k com a enzima alvo acetilcolinesterase.	203
Figura 56 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1l com a enzima alvo acetilcolinesterase.	204
Figura 57 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1m com a enzima alvo acetilcolinesterase.	204
Figura 58 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1n com a enzima alvo acetilcolinesterase.	205
Figura 59 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1o com a enzima alvo acetilcolinesterase.	205
Figura 60 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1p com a enzima alvo acetilcolinesterase.	206
Figura 61 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1q com a enzima alvo acetilcolinesterase.	206
Figura 62 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1r com a enzima alvo acetilcolinesterase.	207

Figura 63 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2a com a enzima alvo acetilcolinesterase.	207
Figura 64 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2b com a enzima alvo acetilcolinesterase.	208
Figura 65 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2c com a enzima alvo acetilcolinesterase.	208
Figura 66 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2d com a enzima alvo acetilcolinesterase.	209
Figura 67 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2e com a enzima alvo acetilcolinesterase.	209
Figura 68 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2f com a enzima alvo acetilcolinesterase.	210
Figura 69 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2g com a enzima alvo acetilcolinesterase.	210
Figura 70 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2h com a enzima alvo acetilcolinesterase.	211
Figura 71 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2i com a enzima alvo acetilcolinesterase.	211
Figura 72 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2j com a enzima alvo acetilcolinesterase.	212
Figura 73 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2k com a enzima alvo acetilcolinesterase.	212
Figura 74 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2l com a enzima alvo acetilcolinesterase.	213
Figura 75 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2m com a enzima alvo acetilcolinesterase.	213
Figura 76 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2n com a enzima alvo acetilcolinesterase.	214
Figura 77 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2o com a enzima alvo acetilcolinesterase.	214

Figura 78 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2p com a enzima alvo acetilcolinesterase.	215
Figura 79 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2q com a enzima alvo acetilcolinesterase.	215
Figura 80 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2r com a enzima alvo acetilcolinesterase.	216
Figura 81 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3a com a enzima alvo acetilcolinesterase.	216
Figura 82 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3b com a enzima alvo acetilcolinesterase.	217
Figura 83 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3c com a enzima alvo acetilcolinesterase.	217
Figura 84 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3d com a enzima alvo acetilcolinesterase.	218
Figura 85 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3e com a enzima alvo acetilcolinesterase.	218
Figura 86 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3f com a enzima alvo acetilcolinesterase.	219
Figura 87 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3g com a enzima alvo acetilcolinesterase.	219
Figura 88 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3h com a enzima alvo acetilcolinesterase.	220
Figura 89 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3i com a enzima alvo acetilcolinesterase.	220
Figura 90 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3j com a enzima alvo acetilcolinesterase.	221
Figura 91 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3k com a enzima alvo acetilcolinesterase.	221
Figura 92 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3l com a enzima alvo acetilcolinesterase.	222

Figura 93 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3m com a enzima alvo acetilcolinesterase.	222
Figura 94 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3n com a enzima alvo acetilcolinesterase.	223
Figura 95 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3o com a enzima alvo acetilcolinesterase.	223
Figura 96 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3p com a enzima alvo acetilcolinesterase.	224
Figura 97 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3q com a enzima alvo acetilcolinesterase.	224
Figura 98 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3r com a enzima alvo acetilcolinesterase.	225
Figura 99 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4a com a enzima alvo acetilcolinesterase.	225
Figura 100 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4b com a enzima alvo acetilcolinesterase.	226
Figura 101 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4c com a enzima alvo acetilcolinesterase.	226
Figura 102 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4d com a enzima alvo acetilcolinesterase.	227
Figura 103 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4e com a enzima alvo acetilcolinesterase.	227
Figura 104 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4f com a enzima alvo acetilcolinesterase.	228
Figura 105 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4g com a enzima alvo acetilcolinesterase.	228
Figura 106 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4h com a enzima alvo acetilcolinesterase.	229
Figura 107 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4i com a enzima alvo acetilcolinesterase.	229

Figura 108 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4j com a enzima alvo acetilcolinesterase.	230
Figura 109 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4k com a enzima alvo acetilcolinesterase.	230
Figura 110 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4l com a enzima alvo acetilcolinesterase.	231
Figura 111 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4m com a enzima alvo acetilcolinesterase.	231
Figura 112 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4n com a enzima alvo acetilcolinesterase.	232
Figura 113 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4o com a enzima alvo acetilcolinesterase.	232
Figura 114 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4p com a enzima alvo acetilcolinesterase.	233
Figura 115 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4q com a enzima alvo acetilcolinesterase.	233
Figura 116 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4r com a enzima alvo acetilcolinesterase.	234
Figura 117 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5a com a enzima alvo acetilcolinesterase.	234
Figura 118 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5b com a enzima alvo acetilcolinesterase.	235
Figura 119 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5c com a enzima alvo acetilcolinesterase.	235
Figura 120 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5d com a enzima alvo acetilcolinesterase.	236
Figura 121 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5e com a enzima alvo acetilcolinesterase.	236
Figura 122 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5f com a enzima alvo acetilcolinesterase.	237

Figura 123 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5g com a enzima alvo acetilcolinesterase.	237
Figura 124 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5h com a enzima alvo acetilcolinesterase.	238
Figura 125 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5i com a enzima alvo acetilcolinesterase.	238
Figura 126 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5j com a enzima alvo acetilcolinesterase.	239
Figura 127 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5k com a enzima alvo acetilcolinesterase.	239
Figura 128 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5l com a enzima alvo acetilcolinesterase.	240
Figura 129 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5m com a enzima alvo acetilcolinesterase.	240
Figura 130 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5n com a enzima alvo acetilcolinesterase.	241
Figura 131 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5o com a enzima alvo acetilcolinesterase.	241
Figura 132 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5p com a enzima alvo acetilcolinesterase.	242
Figura 133 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5q com a enzima alvo acetilcolinesterase.	242
Figura 134 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5r com a enzima alvo acetilcolinesterase.	243
Figura 135 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1a no sítio ativo da acetilcolinesterase.	244
Figura 136 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1b no sítio ativo da acetilcolinesterase.	244
Figura 137 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1c no sítio ativo da acetilcolinesterase.	245

Figura 138 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1d no sítio ativo da acetilcolinesterase.	245
Figura 139 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1e no sítio ativo da acetilcolinesterase.	246
Figura 140 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1f no sítio ativo da acetilcolinesterase.	246
Figura 141 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1g no sítio ativo da acetilcolinesterase.	247
Figura 142 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1h no sítio ativo da acetilcolinesterase.	247
Figura 143 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1i no sítio ativo da acetilcolinesterase.	248
Figura 144 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	248
Figura 145 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1k no sítio ativo da acetilcolinesterase.	249
Figura 146 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1l no sítio ativo da acetilcolinesterase.	249
Figura 147 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1m no sítio ativo da acetilcolinesterase.	250
Figura 148 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1n no sítio ativo da acetilcolinesterase.	250
Figura 149 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1o no sítio ativo da acetilcolinesterase.	251
Figura 150 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1p no sítio ativo da acetilcolinesterase.	251
Figura 151 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1q no sítio ativo da acetilcolinesterase.	252
Figura 152 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1r no sítio ativo da acetilcolinesterase.	252

Figura 153 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2a no sítio ativo da acetilcolinesterase.	253
Figura 154 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2b no sítio ativo da acetilcolinesterase.	253
Figura 155 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2c no sítio ativo da acetilcolinesterase.	254
Figura 156 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2d no sítio ativo da acetilcolinesterase.	254
Figura 157 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2e no sítio ativo da acetilcolinesterase.	255
Figura 158 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2f no sítio ativo da acetilcolinesterase.	255
Figura 159 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2g no sítio ativo da acetilcolinesterase.	256
Figura 160 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2h no sítio ativo da acetilcolinesterase.	256
Figura 161 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2i no sítio ativo da acetilcolinesterase.	257
Figura 162 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	257
Figura 163 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2k no sítio ativo da acetilcolinesterase.	258
Figura 164 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2l no sítio ativo da acetilcolinesterase.	258
Figura 165 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2m no sítio ativo da acetilcolinesterase.	259
Figura 166 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2n no sítio ativo da acetilcolinesterase.	259
Figura 167 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2o no sítio ativo da acetilcolinesterase.	260

Figura 168 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2p no sítio ativo da acetilcolinesterase.	260
Figura 169 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2q no sítio ativo da acetilcolinesterase.	261
Figura 170 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2r no sítio ativo da acetilcolinesterase.	261
Figura 171 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3a no sítio ativo da acetilcolinesterase.	262
Figura 172 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3b no sítio ativo da acetilcolinesterase.	262
Figura 173 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3c no sítio ativo da acetilcolinesterase.	263
Figura 174 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3d no sítio ativo da acetilcolinesterase.	263
Figura 175 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3e no sítio ativo da acetilcolinesterase.	264
Figura 176 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3f no sítio ativo da acetilcolinesterase.	264
Figura 177 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3g no sítio ativo da acetilcolinesterase.	265
Figura 178 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3h no sítio ativo da acetilcolinesterase.	265
Figura 179 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3i no sítio ativo da acetilcolinesterase.	266
Figura 180 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	266
Figura 181 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3k no sítio ativo da acetilcolinesterase.	267
Figura 182 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3l no sítio ativo da acetilcolinesterase.	267

Figura 183 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3m no sítio ativo da acetilcolinesterase.	268
Figura 184 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3n no sítio ativo da acetilcolinesterase.	268
Figura 185 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3o no sítio ativo da acetilcolinesterase.	269
Figura 186 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3p no sítio ativo da acetilcolinesterase.	269
Figura 187 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3q no sítio ativo da acetilcolinesterase.	270
Figura 188 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3r no sítio ativo da acetilcolinesterase.	270
Figura 189 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4a no sítio ativo da acetilcolinesterase.	271
Figura 190 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4b no sítio ativo da acetilcolinesterase.	271
Figura 191 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4c no sítio ativo da acetilcolinesterase.	272
Figura 192 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4d no sítio ativo da acetilcolinesterase.	272
Figura 193 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4e no sítio ativo da acetilcolinesterase.	273
Figura 194 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4f no sítio ativo da acetilcolinesterase.	274
Figura 195 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4g no sítio ativo da acetilcolinesterase.	274
Figura 196 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4h no sítio ativo da acetilcolinesterase.	275
Figura 197 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4i no sítio ativo da acetilcolinesterase.	275

Figura 198 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	276
Figura 199 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4k no sítio ativo da acetilcolinesterase.	276
Figura 200 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	277
Figura 201 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4m no sítio ativo da acetilcolinesterase.	277
Figura 202 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4n no sítio ativo da acetilcolinesterase.	278
Figura 203 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4o no sítio ativo da acetilcolinesterase.	278
Figura 204 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4p no sítio ativo da acetilcolinesterase.	279
Figura 205 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4q no sítio ativo da acetilcolinesterase.	279
Figura 206 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4r no sítio ativo da acetilcolinesterase.	280
Figura 207 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5a no sítio ativo da acetilcolinesterase.	280
Figura 208 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5b no sítio ativo da acetilcolinesterase.	281
Figura 209 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5c no sítio ativo da acetilcolinesterase.	281
Figura 210 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5d no sítio ativo da acetilcolinesterase.	282
Figura 211 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5e no sítio ativo da acetilcolinesterase.	282
Figura 212 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5f no sítio ativo da acetilcolinesterase.	283

Figura 213 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5g no sítio ativo da acetilcolinesterase.	283
Figura 214 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5h no sítio ativo da acetilcolinesterase.	284
Figura 215 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5i no sítio ativo da acetilcolinesterase.	284
Figura 216 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5j no sítio ativo da acetilcolinesterase.	285
Figura 217 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5k no sítio ativo da acetilcolinesterase.	285
Figura 218 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5l no sítio ativo da acetilcolinesterase.	286
Figura 219 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5m no sítio ativo da acetilcolinesterase.	286
Figura 220 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5n no sítio ativo da acetilcolinesterase.	287
Figura 221 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5o no sítio ativo da acetilcolinesterase.	287
Figura 222 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5p no sítio ativo da acetilcolinesterase.	288
Figura 223 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5q no sítio ativo da acetilcolinesterase.	288
Figura 224 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5r no sítio ativo da acetilcolinesterase.	289
Figura 225 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1a.	290
Figura 226 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff.	290
Figura 227 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1c.	291

Figura 228 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1d.	291
Figura 229 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1e.	292
Figura 230 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1f.	292
Figura 231 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1g.	293
Figura 232 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1h.	293
Figura 233 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1i.	294
Figura 234 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1j.	294
Figura 235 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1k.	295
Figura 236 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1l.	295
Figura 237 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1m.	296
Figura 238 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1n.	296
Figura 239 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1o.	297
Figura 240 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1p.	297
Figura 241 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1q.	298
Figura 242 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1r.	298

Figura 243 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2a.	299
Figura 244 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2b.	299
Figura 245 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2c.	300
Figura 246 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2d.	300
Figura 247 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2e.	301
Figura 248 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2f.	301
Figura 249 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2g.	302
Figura 250 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2h.	302
Figura 251 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2i.	303
Figura 252 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2j.	303
Figura 253 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2k.	304
Figura 254 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2l.	304
Figura 255 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2m.	305
Figura 256 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2n.	305
Figura 257 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2o.	306

Figura 258 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2p.	306
Figura 259 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2q.	307
Figura 260 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2r.	307
Figura 261 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3a.	308
Figura 262 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3b.	308
Figura 263 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3c.	309
Figura 264 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3d.	309
Figura 265 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3e.	310
Figura 266 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3f.	310
Figura 267 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3g.	311
Figura 268 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3h.	311
Figura 269 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3i.	312
Figura 270 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3j.	312
Figura 271 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3k.	313
Figura 272 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3l.	313

Figura 273 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3m.	314
Figura 274 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3n.	314
Figura 275 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3o.	315
Figura 276 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3q.	315
Figura 277 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3r.	316
Figura 278 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4a.	316
Figura 279 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4b.	317
Figura 280 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4c.	317
Figura 281 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4d.	318
Figura 282 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4e.	318
Figura 283 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4f.	319
Figura 284 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4g.	319
Figura 285 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4h.	320
Figura 286 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4i.	320
Figura 287 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4j.	321

Figura 288 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4k.	321
Figura 289 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4l.	322
Figura 290 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4m.	322
Figura 291 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4n.	323
Figura 292 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4o.	323
Figura 293 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4p.	324
Figura 294 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4q.	324
Figura 295 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4r.	325
Figura 296 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5a.	325
Figura 297 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5b.	326
Figura 298 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5c.	326
Figura 299 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5d.	327
Figura 300 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5e.	327
Figura 301 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5f.	328
Figura 302 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5g.	328

Figura 303 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5h.	329
Figura 304 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5i.	329
Figura 305 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5j.	330
Figura 306 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5k.	330
Figura 307 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5l.	331
Figura 308 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5m.	331
Figura 309 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5n.	332
Figura 310 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5o.	332
Figura 311 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5p.	333
Figura 312 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5q.	333
Figura 313 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5r.	334
Figura 314 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1f (solvente: DMSO deuterado).	366
Figura 315 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2f (solvente: DMSO deuterado).	366
Figura 316 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3f (solvente: DMSO deuterado).	367
Figura 317 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4f (solvente: DMSO deuterado).	367

Figura 318 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1g (solvente: DMSO deuterado).	368
Figura 319 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2g (solvente: DMSO deuterado).	368
Figura 320 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3g (solvente: DMSO deuterado).	369
Figura 321 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4g (solvente: DMSO deuterado).	369
Figura 322 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1h (solvente: DMSO deuterado).	370
Figura 323 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2h (solvente: DMSO deuterado).	370
Figura 324 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3h (solvente: DMSO deuterado).	371
Figura 325 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4h (solvente: DMSO deuterado).	371
Figura 326 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1i (solvente: DMSO deuterado).	372
Figura 327 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2i (solvente: DMSO deuterado).	372
Figura 328 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3i (solvente: DMSO deuterado).	373
Figura 329 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4i (solvente: DMSO deuterado).	373
Figura 330 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1o (solvente: DMSO deuterado).	374
Figura 331 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2o (solvente: DMSO deuterado).	374
Figura 332 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3o (solvente: DMSO deuterado).	375

Figura 333 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4o (solvente: DMSO deuterado).	375
Figura 334 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1p (solvente: DMSO deuterado).	376
Figura 335 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2p (solvente: DMSO deuterado).	377
Figura 336 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3p (solvente: DMSO deuterado).	377
Figura 337 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4p (solvente: DMSO deuterado).	378
Figura 338 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1q (solvente: DMSO deuterado).	379
Figura 339 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2q (solvente: DMSO deuterado).	379
Figura 340 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3q (solvente: DMSO deuterado).	380
Figura 341 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4q (solvente: DMSO deuterado).	381
Figura 342 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1r (solvente: DMSO deuterado).	381
Figura 343 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2r (solvente: DMSO deuterado).	382
Figura 344 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3r (solvente: DMSO deuterado).	383
Figura 345 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4r (solvente: DMSO deuterado).	383
Figura 346 – Espectro de absorção na região do UV-vis da estrutura 1f.	385
Figura 347 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2f.	385
Figura 348 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3f.	386
Figura 349 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4f.	386

Figura 350 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1g.	387
Figura 351 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2g.	387
Figura 352 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3g.	388
Figura 353 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4g.	388
Figura 354 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1h.	389
Figura 355 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2h.	389
Figura 356 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3h.	390
Figura 357 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4h.	390
Figura 358 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1i.	391
Figura 359 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2i.	391
Figura 360 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3i.	392
Figura 361 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4i.	392
Figura 362 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1o.	393
Figura 363 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2o.	393
Figura 364 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3o.	394
Figura 365 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4o.	394
Figura 366 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1p.	395
Figura 367 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2p.	395
Figura 368 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3p.	396
Figura 369 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4p.	396
Figura 370 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1q.	397
Figura 371 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2q.	397
Figura 372 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3q.	398
Figura 373 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4q.	398
Figura 374 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1r.	399
Figura 375 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2r.	399
Figura 376 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3r.	400

Figura 377 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4r.	400
Figura 378 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1f.	401
Figura 379 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2f.	401
Figura 380 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3f.	402
Figura 381 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4f.	402
Figura 382 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1g.	403
Figura 383 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2g.	403
Figura 384 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3g.	404
Figura 385 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4g.	404
Figura 386 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1h.	405
Figura 387 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2h.	405
Figura 388 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3h.	406
Figura 389 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4h.	406
Figura 390 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1i.	407
Figura 391 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2i.	407
Figura 392 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3i.	408
Figura 393 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4i.	408
Figura 394 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1o.	409
Figura 395 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2o.	409
Figura 396 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3o.	410
Figura 397 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4o.	410
Figura 398 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1p.	411
Figura 399 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2p.	411
Figura 400 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3p.	412
Figura 401 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4p.	412
Figura 402 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1q.	413
Figura 403 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2q.	413

Figura 404 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3q.	414
Figura 405 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4q.	414
Figura 406 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1r.	415
Figura 407 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2r.	415
Figura 408 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3r.	416
Figura 409 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4r.	416

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer, seu mecanismo de ação, dosagem comumente utilizada e principais efeitos adversos atrelados ao uso.	55
Quadro 2 – Parâmetros físico-químicos estabelecidos pelas regras de <i>druglikeness</i> de Lipinski, Veber, Ghose e Egan, com base nos valores obtidos por diferentes <i>softwares online</i>	74
Quadro 3 – Estruturas genéricas das bases de Schiff das séries 1, 2, 3 e 4, propostas como possíveis fármacos de inibição da AChE.	95
Quadro 4 – Estruturas genéricas das bases de Schiff da série 5 e seus substituintes, propostas como possíveis fármacos de inibição da AChE.....	96
Quadro 5 – Triagem de moléculas mais ativas <i>in silico</i> como possíveis fármacos para a doença de Alzheimer. Para a construção desta seleção, levou-se em conta a estudos de <i>docking</i> molecular, natureza <i>druglikeness</i> , estudos de atividade na Barreira Hematoencefálica, bem como estudos de toxicidade. As duas últimas colunas, separadas da tabela, apresentam o ranking das 30 bases de Schiff mais promissoras, selecionadas via triagem virtual, propostas neste trabalho.	133
Quadro 6 – Estruturas genéricas das bases de Schiff sintetizadas, divididas em 8 tipos, enquadradas com base na diamina usada na síntese, e numeradas para a atribuição de sinais nos espectros de RMN ¹ H.....	144
Quadro 7 – Compilação de códigos SMILES obtidos para as bases de Schiff desenhadas racionalmente.	188
Quadro 8 – Resultado das pesquisas por estruturas nas bases de dados Zink 15, PubChem, ChemSpider, ChEMBL. Nenhum relato encontrado para a base de dados PubMed. ND = Nada encontrado; NR = Não relacionado(s).	192
Quadro 9 – Atribuição de cores para cada tipo de aminoácido que interagiu com as bases de Schiff estudadas.	198
Quadro 10 – Atividades relacionadas à absorção teórica de fármacos, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelo <i>software</i> pkCSM.....	345

Quadro 11 – Previsão de atividades de metabolismo e excreção para as bases de Schiff estudadas, calculadas via pKCSM.	351
Quadro 12 – Previsão de atividades referentes à toxicidade das bases de Schiff estudadas, versão A, calculadas via pKCSM.....	353
Quadro 13 – Previsão de atividades referentes à toxicidade das bases de Schiff estudadas, versão B, calculadas via pKCSM.....	355

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados de energias para as estruturas 5a(1), 5a(2), 5k(1) e 5k(2), obtidos por meio do cálculo de DFT.	99
Tabela 2 – Resultados do cálculo de <i>docking</i> molecular para função GoldScore..	103
Tabela 3 – Estratégia de precipitação e isolamento utilizada para cada composto após a síntese.	136
Tabela 4 – Metodologia de purificação utilizada para cada uma das bases de Schiff sintetizadas.	137
Tabela 5 – Dados gerais de caracterização obtidos para as bases de Schiff.	139
Tabela 6 – Dados qualitativos de solubilidade dos compostos.	141
Tabela 7 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico (1f, 2f, 3f e 4f).	148
Tabela 8 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina (1g, 2g, 3g e 4g).	148
Tabela 9 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,2-fenilenodiamina (1h, 2h, 3h e 4h).	149
Tabela 10 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano (1i, 2i, 3i e 4i).	149
Tabela 11 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,3-propanodiamina (1o, 2o, 3o e 4o).	150
Tabela 12 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,4-butanodiamina (1p, 2p, 3p e 4p).	150
Tabela 13 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ¹ H-RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,5-pentanodiamina (1q, 2q, 3q e 4q).	151

Tabela 14 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de $^1\text{H-RMN}$ para as bases de Schiff derivadas de 1,2-propanodiamina (1r, 2r, 3r e 4r).....	151
Tabela 15 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas região do UV-Visível em <i>N,N</i> -dimetilformamida.....	156
Tabela 16 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas ácido-3,5-diaminobenzóico e 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, em cm^{-1}	161
Tabela 17 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,4-diaminobenzeno e 4,4'-diaminodifenilmetano, em cm^{-1}	163
Tabela 18 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,3-propanodiamina e 1,2-propanodiamina, em cm^{-1}	163
Tabela 19 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina, em cm^{-1}	165
Tabela 20 – Ensaio de determinação de potência de inibição (IC_{50}) de acetilcolinesterase para as bases de Schiff derivadas de isatina.....	167
Tabela 21 – Dados <i>in silico</i> (<i>docking</i> molecular, Goldscore) e <i>in vitro</i> (inibição de AChE, IC_{50}) de inibição de acetilcolinesterase.....	169
Tabela 22 – Resultados gerais do cálculo de <i>docking</i> molecular. As quatro funções de pontuação são contempladas na tabela: GoldScore, ChemScore, ChemPLP e ASP. Para cada uma das funções, obteve-se o número de poses alinhadas (coluna “Al.”) entre as dez poses docadas para cada base de Schiff. Dentre as poses alinhadas, elegeu-se a pose de maior pontuação (coluna “N.P.”). A pontuação, ou <i>Score</i> , da pose foi então evidenciada (coluna “Score”). A última linha da tabela se refere à média aritmética dos dados presente em cada coluna “Al”.....	195
Tabela 23 – Dados gerais de propriedades físico-químicas das bases de Schiff, previstas pelo software SwissADME.	335

Tabela 24 – Tabela A2 – Volume molecular calculado para bases de Schiff pelos <i>softwares</i> MolSoft e Molinspiration.	337
Tabela 25 – Valores de solubilidade em água (Log S) e Lipofilicidade (Log P) calculado por diferentes metodologias para bases de Schiff estudadas, pelos <i>softwares</i> MolSoft, pkCSM, ADMET Lab, SwissADME, ProTox-II e Molinspiration.	338
Tabela 26 – Refratividade molar, área de superfície polar topológica (TPSA) e superfície molecular, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelos <i>softwares</i> SwissADME, Molinspiration, ProTox-II, MolSoft e pkCSM.	340
Tabela 27 – Bioatividade teórica calculada para as bases de Schiff estudadas, por meio do software Molinspiration. Coloração das células é referente à bioatividade, onde verde equivale a potencialmente ativo, e vermelho equivale a potencialmente inativo.	342
Tabela 28 – Atividades relacionadas à distribuição teórica de fármacos, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelos <i>softwares</i> pkCSM e ADMET Lab.	347
Tabela 29 – Previsão da atividade de penetração da barreira hematoencefálica das bases de Schiff, previstas pelos softwares ADMET Lab, pKCSM e MolSoft.	350
Tabela 30 – Predições de pontos de toxicidade para as bases de Schiff, calculados pelo programa ADMET Lab.	357
Tabela 31 – Predição de diferentes toxicidades das bases de Schiff, calculadas pelo programa <i>online</i> Protox II.	359
Tabela 32 – Predição de toxicidades <i>in silico</i> das bases de Schiff, calculadas pelo <i>software</i> PréADMET.	361
Tabela 33 – Predição de concentrações de eficiência (EC ₅₀) e concentrações letais (LC ₅₀) <i>in silico</i> para as bases de Schiff, calculadas pelo <i>software</i> PréADMET. Coloração das células é referente à toxicidade, onde vermelho equivale a potencialmente maior toxicidade aguda, enquanto que verde aponta o contrário.	363

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
BBB	Barreira Hematoencefálica
BS	Base de Schiff
CADD	Design de Fármacos Auxiliado por Computadores
CAS	Sítio Ativo Catalítico
CCDC	Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge
CHEIs	Inibidores de Colinesterase
ChEs	Colinesterases
CSD	Base de Dados de Estruturas de Cambridge
DA	Doença de Alzheimer
DAMN	Diaminomaleonitrila
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DM	<i>Docking</i> Molecular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HOMO	Orbital Molecular Ocupado Mais Alto
ID	Identificador
LBDD	Design de Fármacos Baseados na Estrutura do Ligante
Log P	Lipofilicidade
LSARCC	Laboratório de Síntese Atividade e Reatividade de Compostos de Coordenação
LUMO	Orbital Molecular não Ocupado Mais Baixo
MAO-B	Monoamino Oxidases do tipo B
NCBI	Centro Nacional de Informações em Biotecnologia
PAS	Sítio Aniônico Periférico
PDB	Protein Data Bank
QREP	Quantitativos de Relação Estrutura-Propriedade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	Raiz Quadrada do Desvio Quadrático Médio
RO5	Regra dos Cinco
SAR	Estudos de Estrutura-Atividade

SBDD Design de Fármacos Baseados na Estrutura do Receptor
SNC Sistema Nervoso Central
TPSA Área de Superfície Polar Topológica
UV-Vis Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	50
1.1.	A DOENÇA DE ALZHEIMER	50
1.2.	PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	50
1.3.	ALVOS TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	51
1.4.	ACETILCOLINESTERASE	56
1.5.	A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA	62
1.6.	QUÍMICA MEDICINAL E O PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS ..	63
1.7.	DESENHO RACIONAL E TRIAGEM VIRTUAL.....	66
1.8.	<i>DOCKING</i> MOLECULAR.....	67
1.9.	ESTUDOS DE PROPRIEDADES ADMET TEÓRICAS.....	70
1.10.	BASES DE SCHIFF	75
1.11.	ISATINA E DERIVADOS	77
2.	OBJETIVOS	80
2.1.	OBJETIVOS GERAIS	80
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	81
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	82
	3.1. TENDÊNCIA DE CRESCIMENTO DA TEMÁTICA NOS ÚLTIMOS ANOS	82
	3.2. DESENHO RACIONAL DAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE ISATINA	82
	3.3. REVISÃO EM BASE DE DADOS.....	83
	3.4. ESTUDOS <i>IN SILICO</i> E TRIAGEM VIRTUAL DE CANDIDATOS A FÁRMACOS	84
	3.4.1. <i>Docking</i> molecular.....	84
	3.4.2. ADMET	87
	3.4.3. Triagem virtual das bases de Schiff para a síntese	88
	3.5. SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF.....	88
	3.6. SOLUBILIDADE QUALITATIVA.....	89
	3.7. PURIFICAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS.....	89

3.8.	ENSAIOS DE CARACTERIZAÇÃO	90
3.8.1.	Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ¹ H.....	90
3.8.2.	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível...	90
3.8.3.	Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho	91
3.8.4.	Medida de temperatura de fusão ou degradação	91
3.9.	ENSAIOS <i>IN VITRO</i> DE BIOATIVIDADE INIBITÓRIA DE ACETILCOLINESTERASE.....	91
3.10.	CRUZAMENTO ENTRE DADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS	92
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	93
4.1.	TENDÊNCIA DE CRESCIMENTO DA TEMÁTICA NOS ÚLTIMOS ANOS	93
4.2.	DESENHO RACIONAL DAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE ISATINA	94
4.3.	REVISÃO EM BASE DE DADOS.....	96
4.4.	TRIAGEM <i>IN SILICO</i> E ESTUDOS TEÓRICOS.....	97
4.4.1.	<i>Docking</i> molecular.....	97
4.4.2.	Estudos ADMET	116
4.5.	SELEÇÃO DAS BASES DE SCHIFF PARA SÍNTESE	132
4.6.	SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF.....	134
4.7.	PURIFICAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS.....	137
4.8.	ENSAIOS DE CARACTERIZAÇÃO	139
4.8.1.	Dados gerais e temperatura de fusão ou degradação.....	139
4.8.2.	Testes de solubilidade qualitativa	141
4.8.3.	Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ¹ H.....	144
4.8.4.	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível.	153
4.8.5.	Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho.....	159
4.9.	ENSAIOS <i>IN VITRO</i> DE BIOATIVIDADE INIBITÓRIA DE ACETILCOLINESTERASE.....	167
4.10.	REGRESSÃO LINEAR ENTRE DADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DE INIBIÇÃO DE ACHE.....	168
5.	CONCLUSÃO.....	171
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	175

APÊNDICE A – TABULAÇÃO DOS CÓDIGOS SMILES OBTIDOS PARA TODAS AS BASES DE SCHIFF	188
APÊNDICE B – TABULAÇÃO DOS RESULTADOS DAS PESQUISAS NAS BASES DE DADOS DE ESTRUTURAS QUÍMICAS	192
APÊNDICE C – TABULAÇÃO DE DADOS GERAIS DE DOCKING MOLECULAR	195
APÊNDICE D – FIGURAS DE INTERAÇÕES ENTRE LIGANTE E RECEPTOR APRESENTADAS DE FORMA TRIDIMENSIONAL, PARA AS BASES DE SCHIFF COM A ENZIMA ALVO ACETILCOLINESTERASE.	198
APÊNDICE E – DIAGRAMAS 2D DE INTERAÇÕES ENTRE LIGANTES E RECEPTOR, PARA AS BASES DE SCHIFF NO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE	244
APÊNDICE F – SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE, EM INTERAÇÕES INTERMOLECULARES COM AS BASES DE SCHIFF (VIA GOLDScore).....	290
APÊNDICE G – TABULAÇÃO DOS DADOS DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, BIOATIVIDADE, ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE - ADMET - OBTIDOS POR MEIO DAS PLATAFORMAS <i>ONLINE</i> PARA AS BASES DE SCHIFF DESENHADAS RACIONALMENTE.....	335
APÊNDICE H – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	366
APÊNDICE I – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS.....	385
APÊNDICE J – ESPECTROS VIBRACIONAIS NO INFRAVERMELHO PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	401

1. INTRODUÇÃO

1.1. A DOENÇA DE ALZHEIMER

Em 1906, Alois Alzheimer (Marktbreit, 14 de junho de 1864 — Breslau 19 de dezembro de 1915) descreveu o caso de uma mulher de 51 anos que apresentava uma sucessiva e rápida deterioração de memória somada a distúrbios psiquiátricos. O caso foi publicado em 1907, sendo a primeira descrição de uma nova doença (Berrios, 1990). A doença de Alzheimer, DA (em inglês *Alzheimer's disease* - AD), é uma desordem degenerativa marcada por problemas de memória, linguagem, habilidades funcionais e cognitivas, que prejudicam a realização de tarefas do dia a dia, e que em 60% à 80% dos casos leva à demência (Ali; Gupta; Chawla, 2022; Alzheimer's Association, 2018).

Até os dias atuais, não existe um consenso para as causas de DA, mas em geral conclui-se que esta doença é ocasionada por uma série de diferentes fatores (Bortoli et al., 2018; Jack et al., 2018). Um destes fatores é a genética do indivíduo. A questão hereditária na DA é relevante, e isso estimulou muito a procura de genes relacionados ao desenvolvimento desta doença (Bertram; Tanzi, 2004). Além dos fatores genéticos, Richard Mayeux and Yaakov Stern (2012) demonstraram que hábitos e condições adquiridas ao longo da vida, como diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade e dislipidemia (gordura no sangue) podem aumentar o risco de desenvolvimento de DA, enquanto dietas de países mediterrâneos e alta escolaridade, associada à manter a atividade cerebral, diminuem os riscos (Duthey, 2013; Mayeux; Stern, 2012). Outro fator ambiental que está relacionado ao aumento de riscos do desenvolvimento de DA é a exposição a metais tóxicos, como o alumínio, uma vez que esses metais desempenham um papel de possível neurotoxicidade no sistema nervoso central (Kabir et al., 2021; Mustafa, 2020). A exposição a estes metais pode ocorrer de diversas formas, como a ingestão destes metais solúveis em água (Flaten, 2001).

1.2. PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Uma origem definitiva da DA ainda não foi definida, sendo possivelmente multifatorial. Entretanto, para quaisquer que sejam as causas, a patologia influencia

e intensifica diretamente a manifestação e progressão da doença no cérebro do paciente (Ju; Tam, 2022). Diversas alterações na transmissão neural e na morfologia do cérebro com DA, somado a outros aspectos fisiopatológicos revelam a complexidade desta doença.

As principais condições patológicas da DA são a desordem e deficiência na transmissão colinérgica, toxicidade do oligômero de peptídeo beta-amiloide (placas beta-amiloides, ou placas senis), hiperfosforilação da proteína tau, disfunção sináptica, estresse oxidativo e neuroinflamação. Apesar de todos esses caminhos patológicos serem possíveis responsáveis pelo desenvolvimento progressivo da DA, atualmente, os emaranhados neurofibrilares e a placa senil, que são gerados respectivamente pela hiperfosforilação da proteína tau e pelas placas beta-amiloide na região do hipocampo, são considerados os fatores mais relevantes (Ali; Gupta; Chawla, 2022; Fan et al., 2020; Ju; Tam, 2022).

1.3. ALVOS TERAPÊUTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As mudanças no organismo e no comportamento do paciente diagnosticado com doença de Alzheimer ocorrem devido à desordem nos neurônios associada a perda de sinapses e baixa atividade de neurotransmissores no cérebro, que ao longo da doença vão se deteriorando (Abeyasinghe; Deshapriya; Udawatte, 2020). A hipótese da cascata amiloide é uma das principais e mais problemáticas patologias na doença de Alzheimer. A hiperfosforilação anormal da proteína tau, que por sua vez é ocasionada por placas extracelulares formadas por depósito da proteína beta-amiloide e de emaranhados neurofibrilares é entendida como principal causa fisiopatológica da doença (Sá et al., 2019). Substâncias que sejam capazes de reduzir o quadro de placas senis e emaranhados neurofibrilares foram desejáveis desde o entendimento desses caminhos patológicos. Recentemente, um anticorpo monoclonal humano, denominado *Aducanumab*, e uma imunoglobulina humana do tipo G1, denominada *Icanemab*, foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* - FDA. Estudos mostraram a eficiência destes compostos na redução de placas senis no cérebro, revertendo quadros moderados da DA (Ali; Gupta; Chawla, 2022; Hoy, 2023; Stanford Health Care, [S.D.]).

A deposição de amiloide possui relação com a neurotransmissão de glutamato no cérebro, já que a deposição beta-amiloide, por meio de fatores

bioquímicos, fortalece a atividade dos NMDARs, proporcionando maiores prejuízos às funções do cérebro com DA (Ju; Tam, 2022). O glutamato é o principal neurotransmissor de excitação no cérebro. A neurotransmissão glutamatérgica desempenha importante papel na potenciação da plasticidade sináptica de longo prazo, que é associada ao aprendizado e formação de memórias (Ju; Tam, 2022). A perda de sinapses e disfunções nos receptores glutamato é observada em pacientes com DA.

Dessa forma, o desenvolvimento de fármacos que possam reduzir a neurotransmissão glutamatérgica, inibindo os receptores de glutamato ionotrópicos controlados por ligantes foi investigado, culminando no desenvolvimento do fármaco Memantina (3,5-dimetiladamantan-1-amina), aprovado pela FDA, devido sua atividade inibitória no receptor denominado *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), subfamília de receptores ionotrópicos de glutamato, amplamente envolvida na função cerebral (Johnson; Kotermanski, 2006; Ju; Tam, 2022). Com a modulação da atividade do receptor NMDA a memantina reduz a quantidade de glutamato químico no cérebro, tendo sua eficácia mais pronunciada em casos moderados a severos na DA, mas nenhum benefício em DA leve (Mcshane et al., 2019; Stanford Health Care, [S.D.]).

Outra condição patológica envolvida na DA é o aumento da atividade de monoamino oxidases do tipo B (MAO-B). Esse aumento de atividade associado com gliose pode resultar em níveis mais altos de peróxido de hidrogênio, bem como maior potencial de formação de radicais livres oxidativos. A atividade de MAO-B aumenta com o avanço da idade; entretanto, esse aumento é mais pronunciado em pacientes com DA em comparação com pacientes idosos saudáveis. É possível que o aumento da atividade de MAO-B no sistema nervoso esteja relacionado com os sintomas de alterações comportamentais na DA (Tolbert; Fuller, 1996; Weinstock; Goren; Youdim, 2000).

Posto que a MAO-B desempenha importante papel na bioquímica cerebral, cogitou-se o uso dessa proteína como alvo terapêutico para DA. Uma das tentativas envolveram o uso clínico do fármaco Selegilina, como um inibidor de MAO-B, entretanto, posteriores meta-análises que estudaram a eficiência desse fármaco concluíram sua atividade como ambígua. O fármaco Selegilina ((*2R*)-*N*-metil-1-fenil-*N*-prop-2-inilpropan-2-amina) possibilitou uma breve melhora na cognição e atividades diárias de pessoas diagnosticadas com DA, em curto prazo. Os efeitos

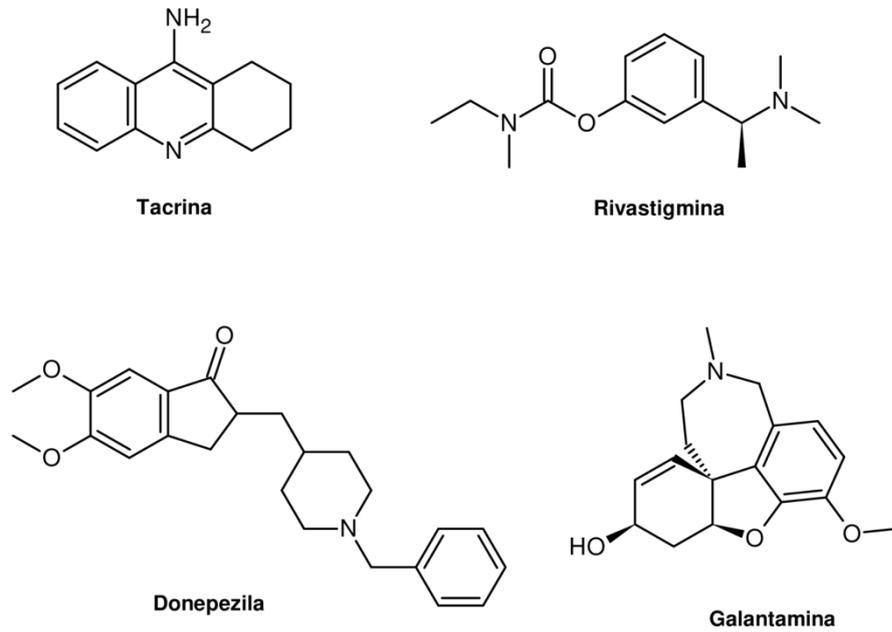
em longo prazo apresentaram-se sem significância clínica (Riederer; Lachenmayer; Laux, 2004; Tolbert; Fuller, 1996; Weinstock; Goren; Youdim, 2000).

Outro quadro envolvido na DA é a redução da transmissão colinérgica e também dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) no cérebro (Coyle; Price; DeLong, 1983). A acetilcolina se liga a receptores de canais nicotínicos e à receptores de muscarínicos de proteína G acoplados, presentes na célula nervosa, efetuando a sinapse (Ju; Tam, 2022). As moléculas de ACh na fenda sináptica são decompostas em acetato e colina pelas enzimas denominadas colinesterases (sigla em inglês para *Cholinesterase* – ChEs). Essa reação proporciona o estado de repouso dos neurônios colinérgicos após a ativação.

Uma das formas de aumentar o nível de ACh no cérebro de pacientes com DA, e, portanto, restabelecer a comunicação neural, é a modulação das ChEs, por meio do uso de fármacos inibidores de colinesterases (sigla em inglês para *Cholinesterase inhibitors* – ChEIs) (Riazimontazer et al., 2019). Existem dois tipos de ChEs: a acetilcolinesterase (sigla em inglês para *Acetylcholinesterase* – AChE) e as pseudocolinesterases, como a butirilcolinesterase (Colovic et al., 2013).

Além da memantina, os únicos fármacos comercialmente disponíveis para o tratamento de DA são ChEIs aprovadas e estudadas, tais como a tacrina (1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina), rivastigmina ([3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]fenil]N-etil-N-metilcarbamato), donepezila (2-[(1-benzilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona) e galantamina ((1S,12S,14R)-9-metoxi-4-metil-11-oxa-4-azatetraciclo[8.6.1.01,12.06,17]heptadeca-6(17),7,9,15-tetraen-14-ol). A Figura 1 apresentada a estrutura molecular dos fármacos inibidores de AChE aprovados pela FDA (Biçer et al., 2019; Mcshane et al., 2019; Ozmen Ozgun et al., 2019; Zemek et al., 2014).

Figura 1 – Estruturas moleculares de fármacos inibidores de AChE, aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer. Imagem gerada no *software* ChemSketch.



Fonte: O Autor (2023).

A tacrina é um inibidor reversível da AChE e a primeira substância aprovada pela FDA para o tratamento de DA. Entretanto, semelhante aos fármacos disponibilizados posteriormente, seus efeitos adversos limitam seu uso terapêutico. O Quadro 1 apresenta a dosagem dos fármacos disponíveis e seus principais efeitos adversos.

Quadro 1 – Fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer, seu mecanismo de ação, dosagem comumente utilizada e principais efeitos adversos atrelados ao uso.

Fármaco	Mecanismo	Dosagem	Efeitos adversos
Tacrina	Inibidor reversível da AChE, não competitivo e não seletivo.	10-20 mg quatro vezes ao dia. Dose máxima diária 160 mg.	Náuseas, vômitos, indigestão, diarreia, dor abdominal e erupção cutânea.
Donepezila	Inibidor não competitivo, reversível e altamente seletivo da AChE.	5-10 mg diariamente.	Náusea, insônia, diarreia, fadiga, vômito, câibras musculares, tontura, miastenia, dor anormal, ansiedade, anorexia, rinite.
Rivastigmina	Inibidor irreversível pseudo-seletivo de AChE.	3-6 mg duas vezes ao dia.	Anorexia, náusea, tontura, vômito, diarreia, sonolência, dor abdominal, dor de cabeça, mal-estar, sudorese, fadiga, perda de peso, astenia.
Galantamina	Inibidor seletivo, competitivo e reversível da AChE.	16-24 mg diariamente.	Perda de peso, vômitos, náuseas, anorexia, diarreia, tontura, tremor e dor abdominal.
Memantina	Atua como um antagonista do receptor NMDA de canal aberto.	Começa com 5 mg/dia durante uma semana; aumenta-se semanalmente a dose em 5 mg/dia até atingir 10 mg duas vezes ao dia.	Dor de cabeça, tontura, confusão, sonolência e alucinações infrequentes, diarreia.

Fonte: Adaptado de Ali; Gupta; Chawla (2022).

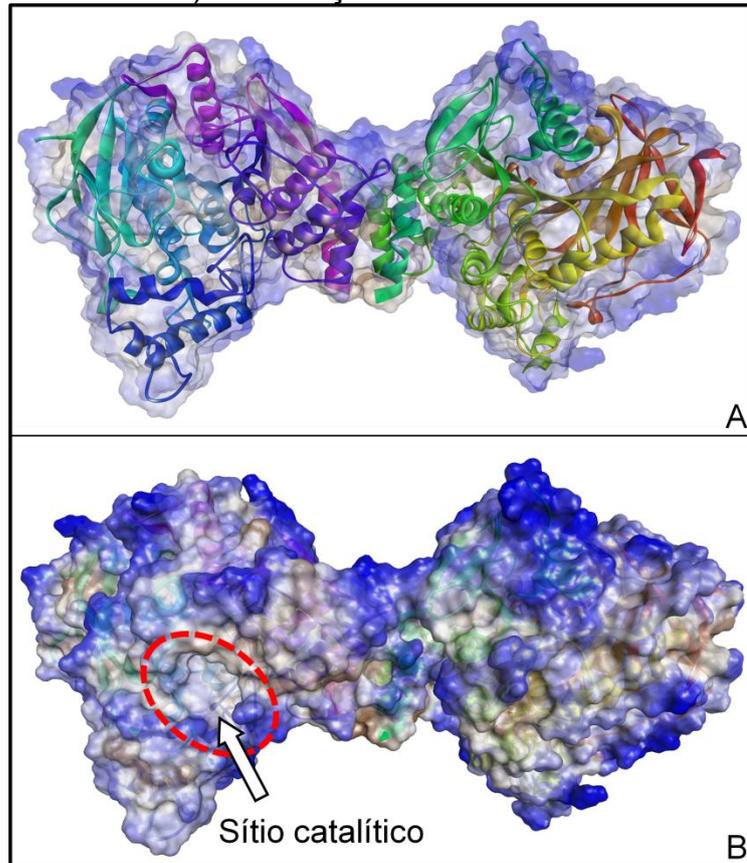
Tendo em vista as limitações dos tratamentos disponíveis, a pesquisa no desenvolvimento de novas moléculas, baseadas ou não nos fármacos já disponíveis de caráter modulador colinesterásico, que mantenham a atividade desejada com efeitos adversos menos prejudiciais, têm se mostrado relevante (Marucci et al., 2021). Além disso, discute-se atualmente a necessidade de fármacos que possuam atividade em mais de um alvo biológico no tratamento da DA, agindo em mais de um caminho patológico da doença, tendo em vista a multifatorialidade da doença (Ju; Tam, 2022).

1.4. ACETILCOLINESTERASE

A acetilcolinesterase, AChE, (E.C. 3.1.1.7) é uma serina hidrolase encontrada principalmente em junções neuromusculares e sinapses cerebrais colinérgicas. Essa proteína também pode ser encontrada em membranas dos glóbulos vermelhos, nos quais constitui o antígeno Yt (antígeno específico no sistema Cartwright) do grupo sanguíneo. A enzima existe em múltiplas formas moleculares, que possuem propriedades catalíticas semelhantes, mas diferem em sua montagem oligomérica e modo de fixação à superfície celular (Colovic et al., 2013).

A AChE é um alvo molecular enzimático amplamente validado pela literatura, pois desempenha papel importante na doença de Alzheimer. A estrutura da proteína, em sua forma de dímero, é aprestanda na Figura 2. Cada monômero tem uma forma elipsoidal com dimensão na ordem de 60 Å. O monômero da enzima é uma α/β proteína de 537 aminoácidos, que contém 12 folhas- β , rodeadas de 14 hélices- α (Almeida, 2015; Colovic et al., 2013; Coyle; Price; Delong, 1983).

Figura 2 – A) Estrutura quaternária da enzima acetilcolinesterase (PDB-ID 4M0E): monômeros representados em laranja e verde; cadeia proteica enovelada apresentado em azul. B) Localização do sítio ativo do domínio A da proteína.



Fonte: O Autor (2023).

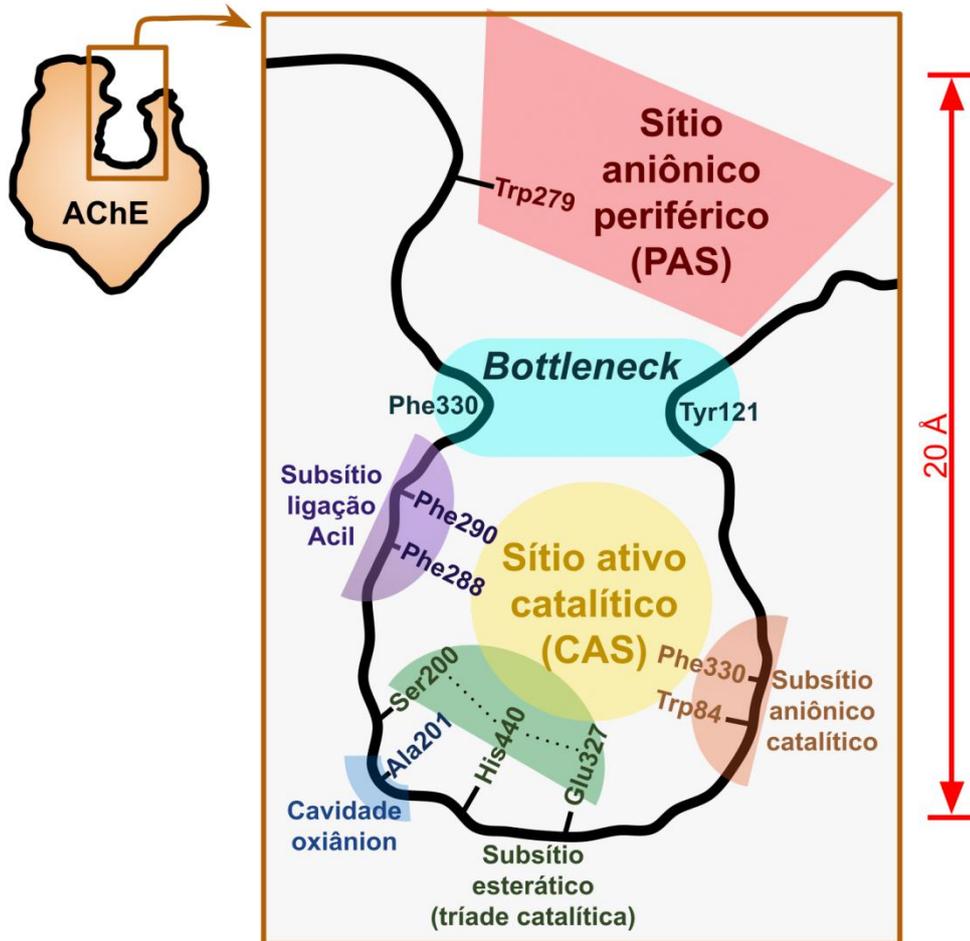
Os dados sequenciais da acetilcolinesterase foram entendidos por meio da primeira estrutura cristalográfica gerada a partir de uma AChE coletada da raia elétrica *Torpedo californica*. Mais tarde, estruturas de outros animais vertebrados, incluindo *Homo sapiens*, foram obtidas. Ao comparar as diferentes formas oligoméricas de AChE, em diferentes espécies, concluiu-se que o funcionamento e estrutura do sítio ativo dessas enzimas era fundamentalmente similar, desempenhando o mesmo mecanismo de hidrólise (Almeida, 2015; Dvir et al., 2010; Soreq; Seidman, 2001).

A superfície da cavidade que abarca os sítios ativos da AChE de *Torpedo californica* é formada por 21 aminoácidos, sendo estes: Ser200, His440, Glu327, Gly118, Gly119, Ala201, Trp84, Tyr130, Glu199, Gly441, Ile444, Trp233, Phe288, Phe290, Phe331, Asp72 Tyr121, Ser122, Trp279, Phe330 e Tyr334. A cavidade catalítica se dá na lateral de cada monômero, conforme indicado na Figura 2B. Essa cavidade é estreita e profunda, com aproximadamente 20 Å de comprimento,

abarcando duas regiões principais: o sítio ativo catalítico (do inglês *Catalytic Active Site* - CAS), que fica ao fundo da cavidade, compreendendo alguns subsítios; e o sítio aniônico periférico (do inglês *Peripheral Anionic Site* - PAS), que fica na entrada da cavidade, contendo, dentre outros aminoácidos aromáticos, o aminoácido Trp279. Entre os sítios CAS e PAS, reside uma região nomeada “gargalo” ou originalmente “*bottleneck*”, compreendendo dois resíduos de aminoácido, Tyr121 e Phe330 (Borioni et al., 2020; Dvir et al., 2010).

O sítio CAS contém a parte mais importante da proteína em termos funcionais: o subsítio esteárico, ou tríade catalítica. A tríade catalítica, localizada bem ao fundo da cavidade, é composta pelos resíduos de aminoácido Ser200, His440, Glu327, responsáveis pela hidrólise da ACh. O sítio CAS também possui outras regiões, tais como: o subsítio de ligação acila, que estabiliza e orienta a porção acetila da ACh, contendo principalmente os aminoácidos Phe288 e Phe290; subsítio aniônico, também chamado de subsítio de ligação de colina, que é responsável pela ligação ao amônio quaternário por interações cátion- π , contendo os aminoácidos Trp84, Phe330, Glu199; e, por fim a cavidade oxianion formada pelo resíduo Ala201, ligado peptidicamente à Ser200 da tríade catalítica, que é responsável, dentre outras possíveis funções, pela estabilização do intermediário tetraédrico de ACh gerado durante a catálise (Brady et al., 2011; Kua; Zhang; Mccammon, 2002; Ordentlich et al., 1998; Pereira, 2016; Silman; Sussman, 2008). A Figura 3 apresenta um esquema simplificado da cavidade da AChE, apresentando as regiões PAS, *bottleneck* e CAS com seus subsítios.

Figura 3 – Esquema da estrutura da cavidade contendo os sítios ativos da acetilcolinesterase, sendo estes: Sítio aniônico periférico (PAS) e sítio ativo catalítico (CAS), separados pela região *bottleneck*. Estrutura fundamentada na AChE humana, com numeração dos resíduos baseando-se nos dados sequenciais da AChE de *Torpedo californica* (Brady et al., 2011; Dvir et al., 2010; Silman; Sussman, 2008).



Fonte: O Autor (2023). Imagem adaptada de Borioni et al., (2020).

De forma geral, durante o processo de catálise enzimática da AChE, é proposto que a ACh é capturada do meio pela região PAS, no topo da cavidade, por meio de interações dos elétrons π de resíduos aromáticos, tais como Trp279 com a região catiônica da ACh (interação π -cátion). Subsequentes interações de ACh com os resíduos da região *bottleneck* (Tyr121 e Phe330) fazem com que a ACh seja levada ao sítio ativo CAS (Silman; Sussman, 2008). Uma vez presente na região CAS, a ACh estabelece interações específicas que direcionam a orientação correta da molécula para a hidrólise com a tríade catalítica. A porção de colina estabelece interações π -cátion com os resíduos Trp84 e Phe330, somado às interações com Glu199, do subsítio catalítico aniônico (subsítio de ligação de colina).

Simultaneamente, a porção acila da ACh liga-se ao subsítio de ligação acil (Phe288 e Phe290), cointerações que posicionam a porção acetato para a reação com a Ser200 (Silman; Sussman, 2008).

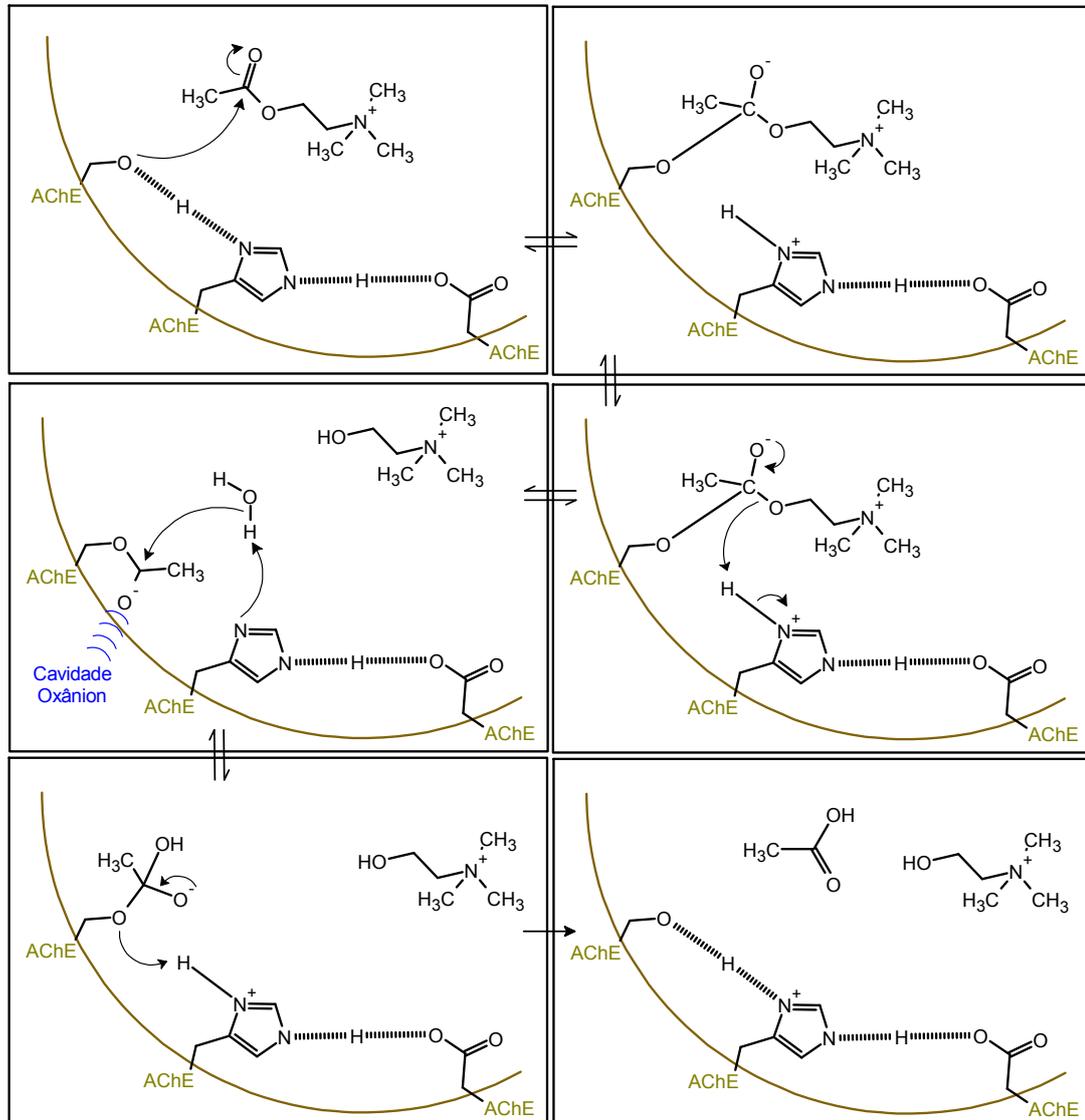
Com a porção acila alinhada transversalmente ao oxigênio da serina, um par de elétrons do oxigênio da Ser200 realiza um ataque nucleofílico no carbono eletrofílico da carbonila da ACh, formando um estado de transição tetraédrico intermediário; simultaneamente, o resíduo de His440 estabelece interação com o próton da hidroxila da Ser200, aumentando seu caráter nucleofílico. Eventualmente, a Ser200 completa sua ligação com o carbono tetraédrico, e o nitrogênio da His440 se liga covalentemente ao hidrogênio advindo da Ser200.

Na segunda etapa da reação, a cavidade oxianion estabiliza o oxigênio da carbonila carregado negativamente devido ao deslocamento do par de elétrons desencadeado pelo ataque nucleofílico da Ser200. Essa estabilização ocorre por meio da doação de um próton advindo do nitrogênio da amida da ligação peptídica formada pela Ala201, da cavidade oxianion. No momento que a carga negativa do oxigênio ataca o carbono quiral do estado de transição tetraédrico, formando novamente uma carbonila, um par de elétrons do oxigênio da porção de colina ataca o próton da His440. Isso ocasiona o rompimento da ligação colina-intermediário tetraédrico, liberando colina, e concretizando a formação do intermediário acetil-enzima (Ser200) na sua forma trigonal plana original.

Na terceira etapa do mecanismo enzimático, uma molécula de água presente na cavidade doa um próton para a His440, se tornando mais nucleofílica. Sincronamente, esta molécula de água realiza um ataque nucleofílico ao intermediário acetil-enzima, formando um segundo estado de transição tetraédrico.

Por fim, o rompimento do segundo estado de transição tetraédrico se dá com a carbonila sendo formada, e a quebra de ligação com a serina, liberando acetato ao meio. A Ser200 recupera o seu hidrogênio, atacando o próton da His440, retornando o subsítio esteárico em seu estado ativo (Brady et al., 2011; Silman; Sussman, 2008). A Figura 4 apresenta um esquema mostrando as etapas da hidrólise da acetilcolina, catalisada pela acetilcolinesterase.

Figura 4 – Esquema reacional do processo de catálise enzimática da acetilcolinesterase, envolvendo os resíduos da tríade catalítica, para a hidrólise de acetilcolina.



Fonte: O Autor (2023).

Os resíduos de aminoácidos que fazem parte do sítio ativo da espécie *Torpedo californica*, são os mesmos em relação à espécie *Homo sapiens*, apenas há uma mudança na numeração destes e uma mutação em relação a Phe330, que no *Homo sapiens* é substituída por Tyr337 (Almeida, 2015). A superfície da cavidade que abarca os sítios ativos da AChE de *Homo sapiens* é formada pelos aminoácidos: Ser203, His447, Glu334, Gly121, Gly122, Ala204, Trp86, Tyr133, Glu202, Gly448, Ile451, Trp236, Phe295, Phe297, Phe338, Asp74, Tyr124, Ser125, Trp286, Tyr337 e Tyr341 (Almeida, 2015; Colovic et al., 2013).

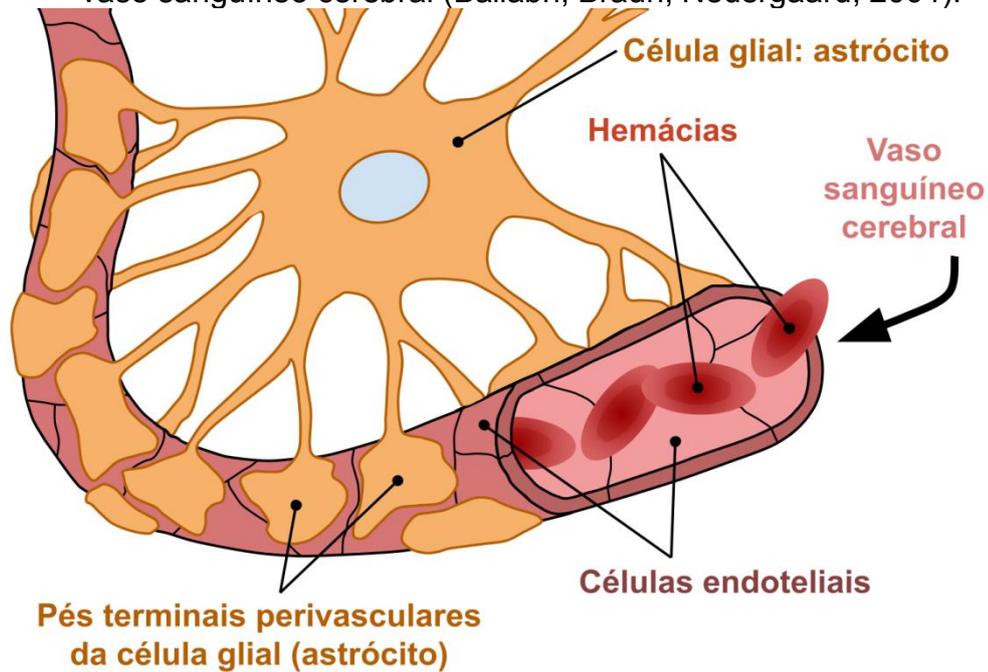
Em relação à interação de AChE com seus inibidores, existem três tipos de mecanismos possíveis. O primeiro envolve ligação irreversível, que ocorre para compostos organofosforados com o resíduo de serina da tríade catalítica. A estabilidade da ligação serina-fosforado é alta, inviabilizando a função enzimática. O segundo mecanismo é classificado como pseudo-irreversível da AChE, e envolve a formação de ligação com o resíduo de serina. Neste caso, ocorre a reativação espontânea da AChE. Este mecanismo se aplica, em geral, a derivados de carbamatos e alguns compostos organofosforados. O terceiro mecanismo é um tipo de inibição reversível, e ocorre tipicamente para várias classes de moléculas, que interagem em geral com o sítio aniônico periférico. Este mecanismo envolve interações intermoleculares, principalmente ligação de hidrogênio, empilhamento- π ou interação elétron- π (Almeida, 2015).

Portanto, moléculas que obtiverem porções capazes de interagir eficientemente de forma reversível com resíduos de aminoácidos essenciais ao processo enzimático, presentes no sítio ativo da AChE, agirão bloqueando a entrada de ACh na AChE. Portanto, a hidrólise de ACh não ocorrerá na enzima inibida, aumentando os níveis de neurotransmissor no cérebro e melhorando a cognição do paciente de DA (Dvir et al., 2010).

1.5. A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

Um aspecto importante na busca de novos fármacos para o tratamento de doenças neurodegenerativas é a barreira hematoencefálica (do inglês *Blood-Brain Barrier* - BBB), a qual é uma forma de neuroproteção por meio de uma barreira celular na corrente sanguínea cerebral. Essa barreira circunda a maioria dos vasos sanguíneos localizados no cérebro, permitindo que apenas água e pequenas moléculas lipofílicas essenciais penetrem no cérebro. É formada de células endoteliais fundidas e células gliais (astrócitos) que cobrem os vasos sanguíneos, controlando e impedindo entrada de moléculas estranhas possivelmente prejudiciais, regulando o microambiente do Sistema Nervoso Central (SNC), garantindo seu funcionamento regulado (Ballabh; Braun; Nedergaard, 2004; Daneman; Prat, 2015). A Figura 5 apresenta um esquema da estrutura da BBB, envolvendo um vaso sanguíneo cerebral.

Figura 5 – Esquema da estrutura da barreira hematoencefálica, envolvendo um vaso sanguíneo cerebral (Ballabh; Braun; Nedergaard, 2004).



Fonte: O Autor (2023). Imagem adaptada de: Know your brain: Blood-Brain Barrier. Disponível em: <https://neuroscientificallychallenged.com/posts/know-your-brain-blood-brain-barrier>. Acesso em: 10 de maio de 2023.

A compreensão sobre BBB é importante no âmbito de doenças neurodegenerativas, pois sua funcionalidade é afetada no processo destas doenças, inclusive na DA. Além disso, para a distribuição eficiente de fármacos no SNC, é imprescindível a penetração destas substâncias na BBB, para que estas consigam atingir seus alvos terapêuticos (Daneman; Prat, 2015).

1.6. QUÍMICA MEDICINAL E O PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

A química medicinal é uma área interdisciplinar que envolve conceitos e princípios de farmacologia, biologia molecular, bioquímica, clínica médica, físico-química, física, fisiologia, neurobiologia, patologia, química cinética, química biológica, química inorgânica, química orgânica e química teórica, e tem como principal objetivo o desenvolvimento de medicamentos. Esses medicamentos são compostos por fármacos, que são moléculas que desempenham alguma atividade biológica contra alguma biomacromolécula-alvo, ou apenas alvo terapêutico (Montanari, 2002).

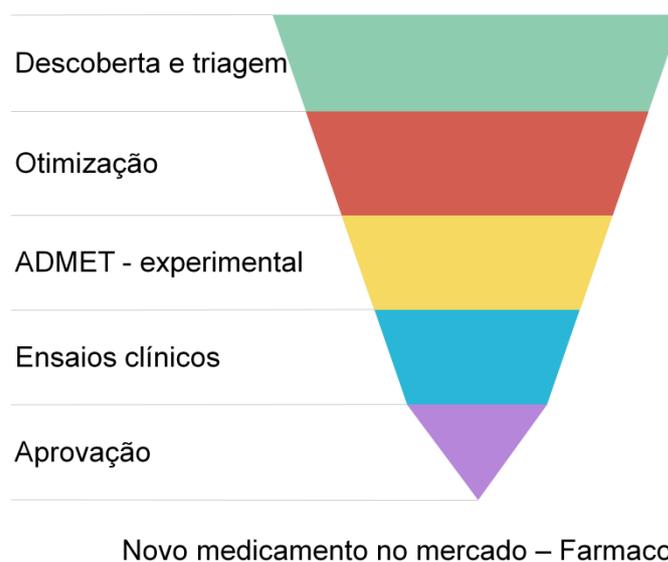
Uma vez que o candidato a fármaco estiver em processo de produção, a química medicinal buscará estudar as relações entre a estrutura molecular deste fármaco e sua atividade no alvo. Estudos como estes são chamados de estudos de estrutura-atividade, ou SAR (do inglês *Structure Activity Relationship*). Além disso, também se faz necessário o entendimento do metabolismo desta molécula no corpo, entendimento que está filiado aos estudos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade - ADMET; também são abarcados estudos de mecanismo dos fármacos, e todas as estratégias de inovação, realocação e o planejamento de fármacos (Barreiro; Fraga, 2014; Lima, 2007).

O desenvolvimento de novos fármacos segue muitas etapas até a liberação para uso pela população (Guido; Andricopulo; Oliva, 2010; Coêlho, 1998; Passarini, 2021). Classicamente, este processo exige muito tempo, além de ser financeiramente custoso, pois demanda a síntese, caracterização, testes biológicos e triagem dos compostos promissores para a otimização. Além disso, apesar de todo tempo e dinheiro investidos pelas indústrias farmacêuticas na descoberta de novas moléculas ativas, a descoberta destas não é garantida (Lima, 2007).

As principais etapas do processo de desenvolvimento de fármacos são sumarizadas pela Figura 6: inicialmente, há a (i) descoberta e triagem, onde inúmeros compostos serão testados com diferentes técnicas prévias, e onde serão descobertas substâncias ativas atraentes e promissoras, denominadas compostos-*hit*, ou apenas *hit*. A segunda etapa é a (ii) otimização, na qual se seleciona os compostos mais promissores a partir dos quais são criadas séries de moléculas semelhantes, porém com diferentes substituintes na estrutura, com o intuito de adequar as propriedades farmacocinéticas dos *hits* transformando-os em compostos protótipos, ou compostos *lead*. Os procedimentos da primeira etapa podem ser realizados nos compostos *lead*, com intuito de aferir eficácia da atividade biológica estudada para as novas séries desenvolvidas. Este ciclo inicial pode se repetir quantas vezes for necessário, até obter-se um composto *lead* ativo, com a estrutura devidamente otimizada, antes de ir para a próxima fase. Após a otimização, é feita a avaliação das características (iii) ADMET; com um composto *lead* bem definido e com suas propriedades ADMET estudadas, pode-se então considerar este composto candidato à fármaco, que seguirá para a próxima etapa: (iv) os ensaios clínicos, que consistem em testes em *Homo sapiens* em diferentes fases (Fase 1: estudos de toxicidade em indivíduos saudáveis; Fase 2: estudos de eficácia e segurança em

poucos pacientes; Fase 3: estudos de eficácia e segurança em número elevado de pacientes). Apenas então, com a realização de todas estas etapas, o novo fármaco pode ser aprovado, para então ser comercializado em forma de medicamento (Barreiro; Fraga, 2014; Coêlho, 1998; Guido; Andricopulo; Oliva, 2010; Hefti, 2008; Passarini, 2021).

Figura 6 – Estrutura de etapas para a descoberta de novos fármacos e o desenvolvimento de novos fármacos.



Fonte: Adaptada de Passarini, 2021. Legenda: ADMET = estudos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

Atualmente, combinando às metodologias clássicas, as etapas de otimização de fármacos podem ser aperfeiçoadas por estratégias de quimioinformática, sendo a modelagem molecular especialmente importante, possibilitando diversos ensaios de atividade farmacológica virtuais, comumente nomeados ensaios do tipo “*in silico*”. O design virtual de fármacos pode ser classificado em dois tipos: SBDD (sigla em inglês para *Structure-Based Drug Design* – Design de fármacos baseados na estrutura do receptor) e LBDD (sigla em inglês para *Ligand-Based Drug Design* – Design de fármacos baseados na estrutura do ligante). As metodologias SBDD e LBDD podem ser categorizadas como Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores, ou CADD (do inglês *Computer Assisted Drug Design*) (Aparoy; Reddy; Reddanna, 2012; Barreiro; Fraga, 2014).

1.7. DESENHO RACIONAL E TRIAGEM VIRTUAL

O desenho racional é o processo em que o desenvolvimento e desenho de novos compostos candidatos à fármacos se dá, levando em conta a estrutura da biomacromolécula-alvo (Barreiro; Fraga, 2014). Com o conhecimento da estrutura do alvo farmacológico e suas especificidades, é possível a construção de moléculas racionalizando as propriedades desse alvo. Essas moléculas terão maior probabilidade de atividade biológica com o alvo, por possuírem porções moleculares adequadas para a interação com o sítio ativo da macromolécula (Barreiro; Fraga, 2014; Barreiro et al. 1997). Uma importante ferramenta para o planejamento racional de novos fármacos é a modelagem molecular, pois auxilia na elucidação das correlações entre a estrutura de uma substância e sua atividade farmacológica, sendo esse conhecimento um dos pontos centrais para a utilização da técnica de desenho racional (Barreiro et al. 1997).

Triagem virtual pode ser definida como um processo de seleção de moléculas mais eficientes em interação com um alvo biológico, dentro de uma biblioteca de estruturas moleculares. Essa triagem pode ser feita baseada na estrutura dos ligantes ou baseada na estrutura dos alvos (Rodrigues et al., 2012). Quando a triagem virtual é baseada na estrutura do alvo farmacológico, a triagem virtual utiliza-se de técnicas SBDD, sendo o *docking* molecular o principal método utilizado. A triagem virtual pode ser utilizada para além das bibliotecas de moléculas nas bases de dados; em um corpo de moléculas menores pode ser realizada uma triagem para selecionar os ligantes teoricamente mais ativos.

Desenhar racionalmente um corpo de moléculas para determinado alvo, e utilizar-se de metodologias CADD para a triagem das melhores moléculas desse espectro planejado pode ser uma forma eficiente de identificação de compostos *hits*, na medida em que a união dessas estratégias se assemelha à abordagem fisiológica de desenvolvimento de fármacos, uma abordagem de sucesso reconhecido entre as mais eficientes (Barreiro; Fraga, 2014). A abordagem fisiológica na criação de fármacos se baseia na seleção cuidadosa de alvos terapêuticos, observando-se o mecanismo fisiopatológico envolvido no alvo. Para isso, é necessário o conhecimento deste alvo, em termos geométrico-espaciais, para que haja o desenho do inibidor, por um processo de complementaridade entre sítio e ligante. Uma vez

conhecido o inibidor, faz-se necessário a modificação estrutural deste, caso outras propriedades que não a inibição, como biodisponibilidade, não permitam o uso desta molécula em sistemas biológicos (Barreiro; Fraga, 2014).

A abordagem fisiológica usualmente segue algumas etapas até a descoberta de uma molécula protótipo; quando o alvo farmacológico é conhecido, estas etapas incluem a eleição do alvo biológico, com estrutura tridimensional definida, desenho racional de inibidores com porções planejadas (visando melhores interações com o alvo), aplicação de testes *in silico*, e por último a utilização de testes *in vitro* para a definição de uma ou mais moléculas *hit* (Barreiro; Fraga, 2014).

Utilizando-se do desenho racional e de técnicas de triagem virtual ainda nas duas primeiras etapas do desenvolvimento de fármacos apresentado na Figura 6, é possível determinar, teoricamente, quais os melhores tipos de moléculas e grupos funcionais, e como estas moléculas se adequam ao sítio de enzimas alvo, condição *sine qua non* para muitas aplicações medicinais (Zolghadri et al., 2019). Esse planejamento pode ser otimizado por técnicas computacionais de química medicinal, com o uso de metodologia de *docking* molecular, e de cálculos de propriedades ADMET. *Docking* molecular e o cálculo de propriedades físico-químicas e ADMET são duas estratégias comumente utilizadas no desenvolvimento de fármacos e em sua triagem, que estão dentro das propostas de CADD (Aparoy; Reddy; Reddanna, 2012; Barreiro; Fraga, 2014). Além disso, a utilização de triagem virtual aplicada anteriormente às sínteses de moléculas, como forma de escolha das moléculas teoricamente mais ativas, é uma excelente opção para a economia de reagentes, recursos energéticos, além da otimização da potencial atividade biológica (Aparoy; Reddy; Reddanna, 2012).

1.8. DOCKING MOLECULAR

Dentre as metodologias utilizadas em SBDD, o *docking* molecular (DM) está entre as mais empregadas. O objetivo do uso da docagem molecular, também conhecida como ancoragem molecular, é constatar os detalhes da conformação de um ligante dentro do sítio ativo de um alvo (Ferreira et al., 2015). Ou seja, dada a estrutura tridimensional de uma proteína e a constituição de um candidato a fármaco, qual é a forma de interação, sua posição, orientação e conformações desta

molécula no sítio ativo do alvo farmacológico. Essa é a busca primordial de um cálculo de DM (Sotriffer, 2016).

O cálculo de *docking* molecular é realizado por meio de *softwares* especializados, efetuando uma simulação teórica das interações químicas possíveis entre ligante e alvo, por meio de algoritmos específicos, a depender de qual *software* se utiliza na metodologia. Esses algoritmos funcionam por meio da busca de conformações de uma molécula durante o cálculo, nas quais os parâmetros estruturais dos ligantes são explorados, variando-se a torção (diédrico) e os graus de liberdade translacionais e rotacionais (Ferreira et al., 2015). Duas formas de buscas conformacionais desempenhadas pelos algoritmos são os métodos sistemáticos e estocásticos.

A busca sistemática funciona aplicando pequenas variações nos parâmetros estruturais, encontrando durante a busca várias possibilidades de conformação, e por fim convergindo para a(s) conformação(ões) mais estável(veis) no sítio ativo. Já a metodologia de busca estocástica propõe a procura conformacional por meio da modificação aleatória dos parâmetros estruturais dos ligantes. Além disso, o método tem maior custo computacional, em virtude de abranger ampla cobertura do espectro energético de possíveis formas de conformação do ligante. Por explorar maior número de conformações, o método estocástico tende a encontrar a conformação associada a menor energia global, diferente da busca sistemática, que tende a encontrar conformações de menores energias locais (Ferreira et al., 2015).

Visando sobrepujar a limitação do custo computacional na busca estocástica, desenvolveu-se a busca estocástica por algoritmos genéticos. A metodologia de algoritmo genético segue uma busca baseando-se nos conceitos da teoria da seleção natural das espécies, buscando sempre um gene (conformação) mais adaptado (de menor energia) ao meio (ao ambiente químico, no caso o sítio ativo). Dessa forma, o algoritmo codifica os parâmetros estruturais do ligante em um "cromossomo". Em seguida, o algoritmo gera uma população inicial de cromossomos cobrindo uma ampla área do espectro energético de possibilidades de conformação do ligante. Essa população é então avaliada e os cromossomos mais adaptados são selecionados como moldes para a geração da próxima população. Portanto, o número de buscas por conformações aleatórias vai ficando mais específico, e mais próximo das conformações associadas a menores valores de energia, gerando menor número de conformações em todo o processo de busca estocástica, ou seja,

reduzindo o espaço conformacional a ser explorado, diminuindo o custo computacional do processo (Ferreira et al., 2015). Após diversos ciclos conformacionais de busca por algoritmo genético, os resultados convergem para uma conformação correspondente ao mínimo global de energia.

Os resultados da ancoragem molecular são expressos em *scores*, ou pontuações, desempenhados pelas funções de pontuação, que nada mais são que métodos matemáticos aproximados para ordenar as orientações e conformações de um ligante após o procedimento de docagem molecular. Essa classificação pode ser determinada pelo ordenamento das energias das interações, ou força das interações, número de interações etc., presentes no complexo ligante-alvo formado (Barreiro; Fraga, 2014; Döring, 2022). Os *softwares* ainda são capazes de expressar o resultado da interação ligante-proteína em grandezas termodinâmicas, como a energia livre.

Um *score* é gerado para cada conformação encontrada no complexo ligante-alvo gerado durante o cálculo, e está intrinsecamente relacionado com essa conformação. O valor de *score* representa as interações do ligante com o alvo, e é gerado por comparação entre conformações de uma mesma molécula. Ou seja, para os resultados de uma mesma função de pontuação, um maior valor de *score* representa um maior número de (ou mais eficientes) interações químicas em um complexo ligante-alvo em comparação com um menor valor de *score*. Dessa forma, o *software* de DM compila os *scores* para as diferentes moléculas docadas por uma mesma função de pontuação, organizando os *scores* de forma decrescente, mostrando a molécula que tem interação mais eficiente com o alvo (Barreiro; Fraga, 2014; Döring, 2022).

Assim o DM se tornou uma metodologia essencial no desenvolvimento de fármacos, podendo ser utilizado para diferentes tipos de aplicações dentro desta área. Um exemplo é a análise de formas de funcionamento de uma proteína, desvelando as formas de interação de um determinado substrato, aprimorando o conhecimento padrão desta enzima, e sua função biológica (Ferreira et al. 2015; Huang; Zou, 2010). Além disso, o *docking* molecular pode ser empregado como uma forma de triagem virtual na qual encontra-se as conformações mais eficientes de um ligante dentro do sítio ativo de uma proteína. Obtendo estas informações, se avalia as possíveis interações ligante-alvo, e então modifica-se o fármaco com base nas especificidades da proteína (Barreiro; Fraga, 2014).

Dentro dos *softwares* disponíveis para realizar a ancoragem molecular, o *software* Gold, da Base de Dados de Estruturas de Cambridge (CSD, do inglês *Cambridge Structural Database*) é uma opção viável. A CSD é uma plataforma de *softwares*, desenvolvida pelo Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge (CCDC, do inglês *Cambridge Crystallographic Data Centre*), da Universidade de Cambridge (De Oliveira, 2019). O *software* Gold é constituído pela metodologia de busca estocástica mediada por algoritmo genético, e permite explorar o DM de muitas formas.

O *software* Gold disponibiliza o cálculo de ancoragem por meio de quatro funções de pontuação: Goldscore; ChemScore; ASP; e ChemPLP. De forma geral, as funções de pontuação são categorizadas em três grupos: baseadas em campo de força (*force-field-based scoring function*), empíricas (*empirical scoring function*) e funções baseadas em conhecimento (*knowledge-based scoring function*). Cada função de pontuação possui suas vantagens e limitações (Ferreira et al., 2015; Huang; Grinter; Zou, 2012). Goldscore é original do *software*, e é uma função de pontuação baseada em campo de força, estimando a energia de ligação pela soma das contribuições dos termos ligados (alongamento da ligação, flexão do ângulo e variação diedral) e não ligados (interações eletrostáticas e de van der Waals). ChemScore é uma função de pontuação do tipo empírica, e cada termo desta função descreve um tipo de evento físico envolvido na formação do complexo ligante-receptor, como ligações de hidrogênio, interações iônicas e apolares, dentre outros. Além disso, ChemScore leva em conta área de contato de interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, flexibilidade do ligante e interações metálicas, incorporando um termo de choque de átomos proteína-ligante e um termo de energia interna (ΔG). Já a Função de pontuação ASP (sigla originada do inglês *Astex Statistical Potential*) é um potencial de distância átomo-átomo derivado de uma base de dados de complexos proteína-ligante, e pode ser considerada do tipo *knowledge-based scoring function*. ASP incorpora alguns termos da FP ChemScore (CCDC, [S.D.]; Ferreira et al., 2015).

1.9. ESTUDOS DE PROPRIEDADES ADMET TEÓRICAS

Outra metodologia computacional do tipo LBDD é a previsão de propriedades referentes à Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e

Toxicidade de um fármaco no organismo, conhecidas como propriedades ADMET. As características ADMET são estudadas experimentalmente durante as etapas dos testes para a aprovação de um fármaco. Entretanto, tais propriedades podem ser previstas de forma teórica, utilizando-se *softwares* especializados que calculam tais dados baseando-se em química combinatória (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Guido; Andricopulo; Oliva, 2010; Van De Waterbeemd; Gifford, 2003). A química combinatória funciona pelo uso de bibliotecas de moléculas que podem ser ensaiadas de diversas formas. Com tais técnicas, há um aumento da probabilidade de encontrar novos compostos de valor terapêutico (Leitão; Montanari; Donnici, 2000).

O uso dessas bases de dados também se aplica nos *softwares* ADMET, visto que é possível cálculo de tais propriedades e atividades por meio de equações matemáticas, construídas por modelos quantitativos de relação estrutura-propriedade (QREP), que são baseados em valores experimentais da propriedade ou atividade que se quer prever. Esses modelos possuem robustez e acurácia satisfatória, pois diversas metodologias são utilizadas na construção e aprimoramento das equações de predição de propriedades (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Ferreira; Andricopulo, 2019).

Estes *softwares* que podem ser baixados no computador, fornecem informações de propriedades físico-químicas ou de perfil farmacocinético das moléculas imputadas. Entretanto, *softwares* de empresas de quimioinformática disponibilizam ferramentas de forma *online*, nas quais é possível realizar a predição de propriedades ADMET (Ferreira; Andricopulo, 2019). Para utilizar tais *softwares online*, o candidato a fármaco que se deseja prever as propriedades ADMET deve ser submetido à entrada (ou *input*) na página do *software*. Após um determinado tempo de carregamento do site, onde o os *softwares* aplicam a equação à molécula avaliada, uma série de resultados tabelados são disponibilizados.

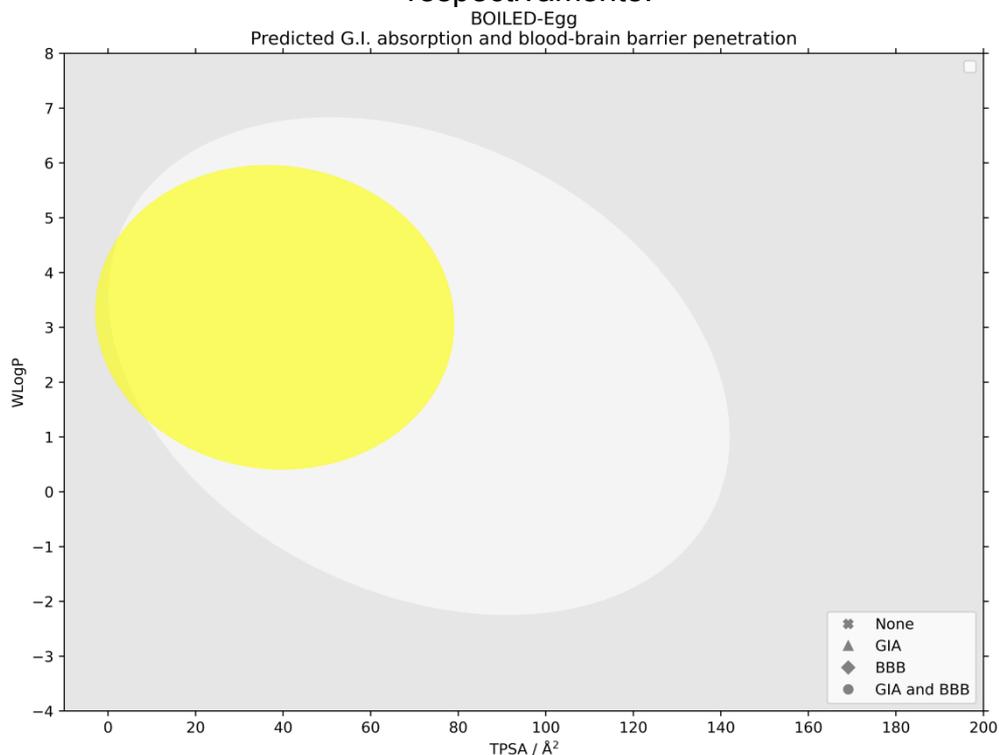
O código SMILES (do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry System*) é uma notação linear desenvolvida por pesquisadores da Universidade de Waterloo no Canadá, capaz de representar uma estrutura molecular, ou até mesmo porções moleculares utilizando de caracteres já compreendidos pelo computador como letras, números e símbolos. Os códigos SMILES são amplamente utilizados em quimioinformática, pois facilitam a importação e exportação da informação estruturas

moleculares entre *softwares* (Read, 1983). A notação SMILES é, geralmente, a forma de entrada nos *softwares* de predição de propriedades ADMET.

Alguns dos *softwares* mais utilizados são SwissADME, Molinspiration *Chemoinformatics*, ProTox-II, MolSoft, ADMETlab, PreADMET e pkCSM. De forma geral, todos os *softwares* apresentam propriedades físico-químicas teóricas das moléculas como ponto de partida. O diferencial entre as plataformas por vezes é um tipo de previsão específica realizada, diferença na metodologia de busca ou até mesmo diferença na biblioteca de compostos, gerando variação de resultados para uma mesma propriedade em diferentes *softwares*. A plataforma Molinspiration fornece um preditor de bioatividade, incluindo diferentes tipos de inibição de alvos biológicos importantes. As plataformas ProTox-II e PreADMET focam em trazer um perfil toxicológico do composto. Além de perfil ADMET, plataformas com o SwissADME, MolSoft e ADMETlab apresentam parâmetros importantes para a doença de Alzheimer, como a penetração teórica da barreira hematoencefálica. É possível comparar os resultados de diferentes plataformas ADMET para um mesmo grupo de moléculas, obtendo assim corpo de dados mais diversificado e robusto (Ascher, 2015; Ahsan et al., 2011; Banerjee et al., 2018; Jarrahpour et al., 2012; Nunes et al., 2020; Pires; Blundell; Ascher, 2015; Daina; Michielin; Zoete, 2017).

Informações de penetração da barreira hematoencefálica (BBB) são especialmente importantes ao se estudar candidatos a fármacos para a doença de Alzheimer, uma vez que a penetração desta barreira é crucial na distribuição do fármaco (Zenaro; Piacentino; Constantin, 2017). Assim o *Swiss Institute of Bioinformatics* desenvolveu um mapa regional presente em um gráfico de lipofilicidade (Log P) *versus* área de superfície polar topológica (TPSA), denominado BOILED-Egg. Esse gráfico relaciona as duas propriedades físico-químicas com absorção gastrointestinal e a penetração de uma molécula na barreira hematoencefálica, e é acoplado ao *software* SwissADME (Daina; Zoete, 2016). O mapa BOILED-Egg foi desenvolvido a partir dos dados de compostos que possuíam as propriedades de absorção e distribuição, formando então as áreas branca (maior chance de absorção gastrointestinal) e amarela (maior probabilidade de penetração da BBB). Sabendo os valores de Log P e de TPSA, calculados por plataformas ADMET, é possível saber se o composto se adequa em alguma das regiões mencionadas. O gráfico BOILED-Egg é apresentado na Figura 7.

Figura 7 – Gráfico de BOILED-Egg, apresentando as regiões branca e amarela, de absorção gastrointestinal e penetração da barreira hematoencefálica, respectivamente.



Fonte: imagem construída em plataforma gráfica atualmente em desenvolvimento pelo grupo de pesquisa LSARCC, por meio do código fonte desenvolvido por Daina e Zoete (2016).

A ideia de unir propriedades físico-químicas às atividades biológicas veio do trabalho pioneiro de Lipinski e colaboradores (Van De Waterbeemd; Gifford, 2003). Em 1997, Christopher A. Lipinski e colaboradores publicaram um estudo envolvendo 2000 fármacos, no qual constataram que moléculas com propriedades farmacológicas em geral apresentavam características físico-químicas específicas para terem solubilidade em água, permeabilidade intestinal e disponibilidade oral (Lipinski et al., 1997; Santos; Gonsalves; Araújo, 2018). Neste estudo foram propostas as “regras de Lipinski”, também conhecidas como “regra dos cinco”, ou “*rule of Five – RO5*”. Essas regras consistem em quatro propriedades consideradas relevantes para as moléculas: átomos doadores de ligação de hidrogênio, aceptores de ligação de hidrogênio, massa molar e lipofilicidade.

Nos anos seguintes à publicação das regras de Lipinski, outros pesquisadores também desenvolveram outras importantes regras e expansões da regra dos 5 (Egan; Merz; Baldwin, 2000; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Veber et al., 2003). Esses parâmetros, também conhecidos como *druglikeness* (em

tradução livre do inglês, “similar à fármaco”), são usados como base para o desenvolvimento e aprimoramento de fármacos, visando sempre manter as propriedades físico-químicas destas moléculas de acordo com as conclusões de Lipinski e outros pesquisadores (Santos; Gonsalves; Araújo, 2018). As regras de *druglikeness* são empregadas na triagem de um corpo de moléculas, com o intuito de selecionar as entidades com propriedades provavelmente mais compatíveis com um perfil farmacocinético aceitável (Daina; Michielin; Zoete, 2017). O Quadro 2 apresenta as regras de Lipinski e suas expansões (Veber, Ghose e Egan), e suas especificidades referentes às delimitações nas propriedades físico-químicas (Egan; Merz; Baldwin, 2000; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Lipinski et al., 1997; Veber et al., 2003).

Quadro 2 – Parâmetros físico-químicos estabelecidos pelas regras de *druglikeness* de Lipinski, Veber, Ghose e Egan, com base nos valores obtidos por diferentes *softwares online*.

<p>Lipinski (Pfizer)</p> <p>M.M. \leq 500</p> <p>Log P \leq 5</p> <p>N ou O \leq 10</p> <p>NH ou OH \leq 5</p>	<p>Veber (GSK)</p> <p>Ligações rotáveis \leq 10</p> <p>TPSA \leq 140</p>
<p>Ghose (Amgen)</p> <p>160 \leq M.M. \leq 480</p> <p>-0,4 \leq WLog P \leq 5,6</p> <p>40 \leq MR \leq 130</p> <p>20 \leq átomos totais \leq 70</p>	<p>Egan (Pharmacia)</p> <p>WLog P \leq 5,88</p> <p>TPSA \leq 131.6</p>

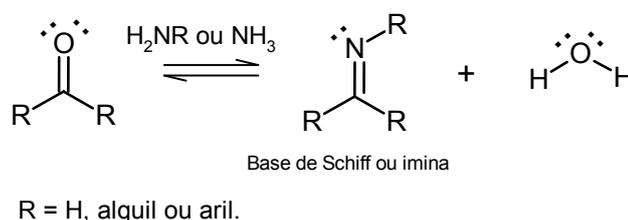
Legenda: M.M = massa molar; Log P = lipofilicidade; TPSA = área de superfície polar topológica; M.R. = refratividade molar. Fonte: O Autor (2023).

O uso de plataformas que calculem propriedades ADMET é encorajado ainda nas etapas iniciais do processo de desenvolvimento de candidatos à fármacos, visando o intuito de reduzir o risco de atrito em estágios mais avançados de desenvolvimento, bem como otimizar a triagem e os testes, selecionando apenas os compostos mais promissores (Van De Waterbeemd; Gifford, 2003).

1.10. BASES DE SCHIFF

Bases de Schiff (sigla em inglês para *Schiff bases* – BS), também conhecidas como azometinas, possuem estrutura geral $(R)(R')C=N(R'')$, e possuem a ligação imina, onde $R'' \neq H$ (IUPAC, 2019). As BS são uma classe de moléculas muito importantes em sistemas biológicos, em síntese e em diversas aplicações (Gupta; Sutar, 2008). Tipicamente, uma base de Schiff é originada a partir da condensação entre uma carbonila ativa (aldeídos e cetonas) e uma amina primária, tendo como produtos uma imina e uma molécula de água (Bruice, 2006). A Figura 8 apresenta genericamente a reação clássica de obtenção de bases de Schiff. O tempo da reação de formação de bases de Schiff a partir de aldeídos é em geral menor do que cetonas, devido à sua maior reatividade, uma vez que o carbono da carbonila de um aldeído é mais eletrofílico (Bruice, 2006).

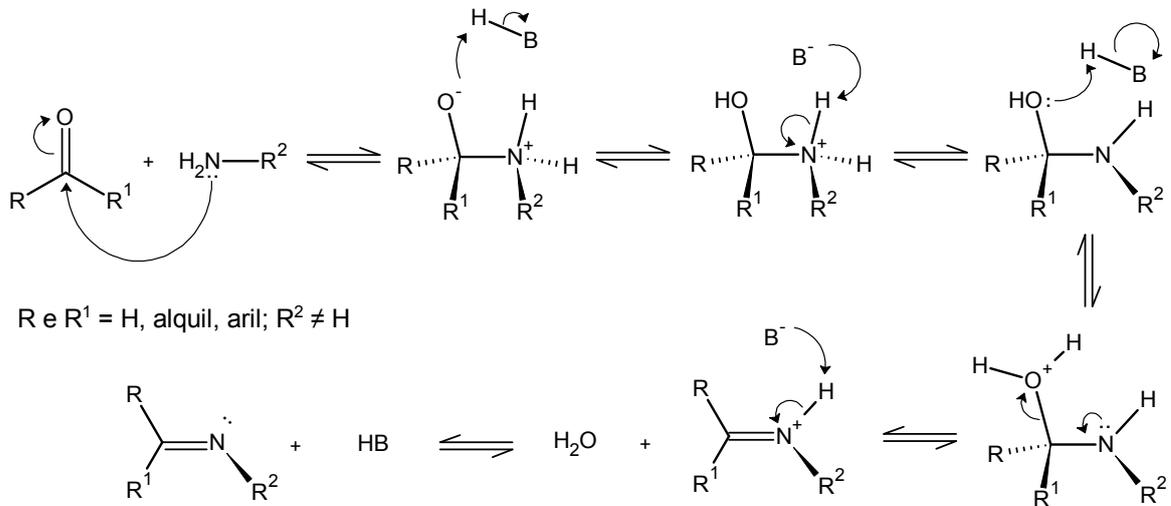
Figura 8 – Esquema geral de obtenção de bases de Schiff, usualmente realizado com catálise ácida.



Fonte: O Autor (2023).

O mecanismo de formação das iminas nas bases de Schiff é apresentado na Figura 9, o qual conta com uma carbinolamina como intermediário (Reeves, 1962; Willi; Robertson, 1953; Willi; Meier, 1956). Em iminas que contém α -hidrogênio, existe o tautomerismo imina-enamina ($\text{RN}=\text{C}(\text{R}')\text{CHR}''\text{R}''' \rightleftharpoons \text{RNHC}(\text{R}')=\text{CR}''\text{R}'''$) semelhante ao tautomerismo ceto-enólico (LAYER, 1963).

Figura 9 – Mecanismo proposto para a formação de bases de Schiff sob catálise ácida.



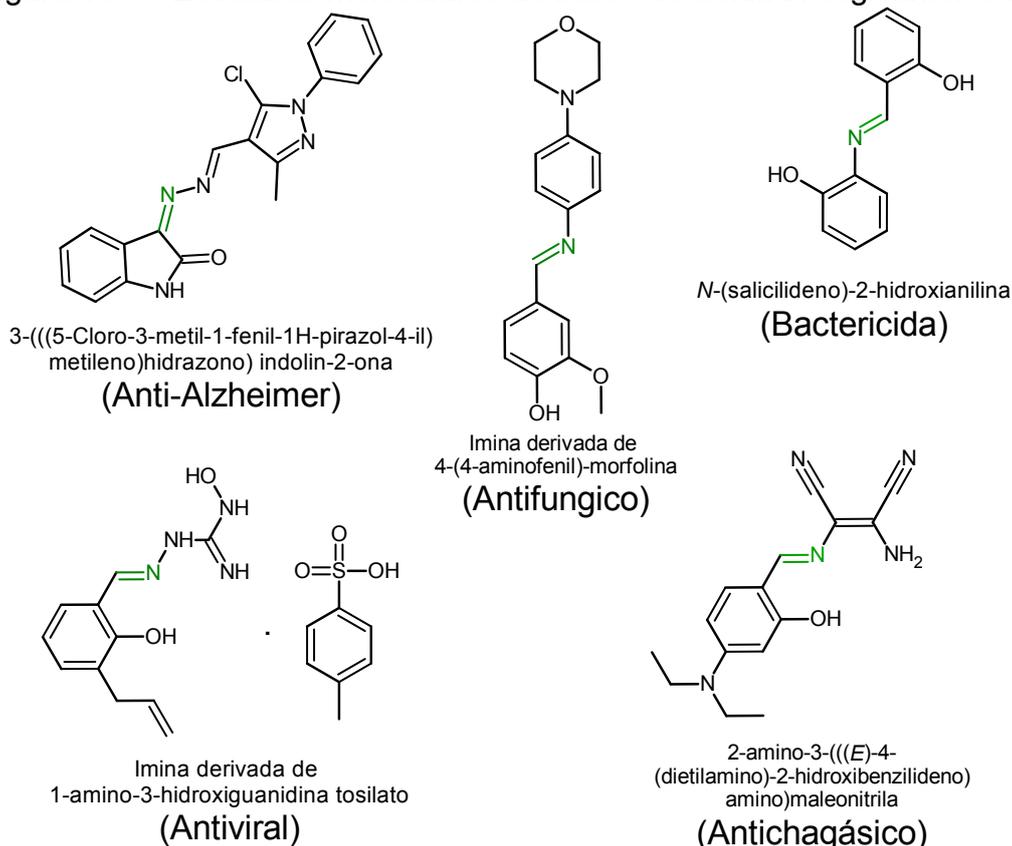
Fonte: Adaptado de McMurry (2008).

Substâncias de ocorrência ou que manifestam efeitos em sistemas biológicos apresentam vantagens em desenvolvimentos de fármacos, pois sua conhecida presença no organismo pode levar a uma menor toxicidade, já que são aceitos no corpo. As bases de Schiff são de extrema relevância em termos de função biológica, visto que o grupo imina ocorre com grande frequência em biomoléculas e participa de muitos processos enzimáticos. Nesse sentido, o uso de bases de Schiff para desenvolvimento de fármacos é uma alternativa promissora (Housh et al., 2021. Shindo, N.; Ojida, A., 2021). Dentre estes processos, podemos citar as ligações cruzadas do colágeno e da elastina, hemoglobina A_{1c}, enzimas piridoxal-fosfato atuando como grupo prostético, ligação retinal na molécula de rodopsina, agentes anticâncer e antiviral e muitos outros (Medeiros, 1986).

Bases de Schiff também desempenham importante atividade em usos terapêuticos e podem ser candidatas para fármacos, por possuírem diversas propriedades biológicas relatadas, bem como ser um bloco de construção molecular de relativo baixo custo, e de relativamente fácil síntese (Larrow et al., 1994; Qin et al., 2013). BS estão presentes em vários compostos naturais, semissintéticos e sintéticos que são biologicamente ativos. A Figura 10 apresenta a estrutura de algumas destas, cujas atividades biológicas podem ser: inibidores de urease, agentes fungicidas, agentes antivirais, bactericidas, agentes antichagásicos, compostos anticâncer, e muitas outras (Abdel Aziz et al., 2012; Amin et al., 2010; Aslam et al., 2011; Chohan et al., 2002; Fátima et al., 2018; Jarrahpour et al., 2007;

Karthikeyan et al., 2006; De Oliveira et al., 2021; Panneerselvam et al., 2005; Qin et al., 2013; Rathelot et al., 1995; Ronad et al., 2010; Saravanan; Pannerselvam; Prakash, 2010; Silva et al., 2011; Sinha et al., 2008; Souza et al., 2007; Vukovic et al., 2010).

Figura 10 – Estruturas moleculares de bases de Schiff biologicamente ativas.



Fonte: O Autor (2023).

Além destes relatados efeitos de bases de Schiff em sistemas biológicos, é relevante ressaltar a existência da atividade de bases de Schiff como agentes anti-Alzheimer, muitos destas contendo isatina como parte de alguma porção da estrutura do composto ativo (Hassan et al., 2023; Koçyiğit; Gezegen; Taslimi, 2020; Macha et al., 2022; Mohammed Khan et al., 2010; Raju et al., 2022).

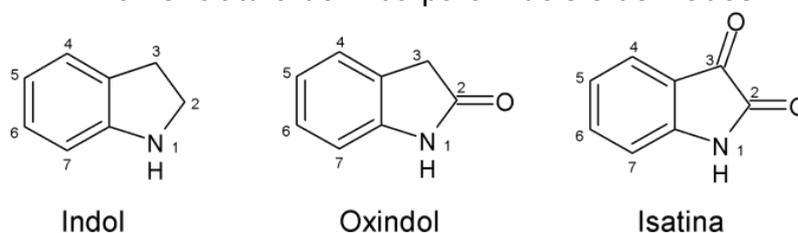
1.11. ISATINA E DERIVADOS

É comum o uso de compostos de origem natural para a síntese de BS. Reagentes de origem natural que possuem atividades biológicas podem ter esses efeitos biológicos aprimorados quando transformados em bases de Schiff

(Riazimontazer et al., 2019). Nesse contexto, a construção de novas BS a partir de outros compostos de importância biológica, como a isatina, pode se apresentar como alternativa viável de desenvolvimento de novos fármacos.

Isatina (1H-indol-2,3-diona), de fórmula $C_8H_5O_2N$, é um composto orgânico aromático e heterocíclico. A isatina é um composto pertencente à classe dos oxindóis, derivados do anel indol. Sua estrutura bicíclica é composta por um anel de benzeno e um pirrol, com duas carbonilas nas posições 2 e 3, como apresenta a Figura 11 (Vine et al., 2009).

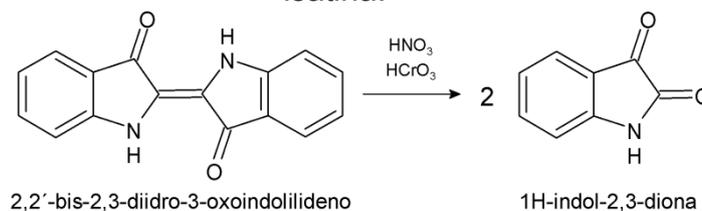
Figura 11 – Estruturas moleculares dos compostos indol, oxindol e isatina. Números sobre os átomos indicam a numeração do átomo, segundo a nomenclatura definida para indóis e derivados.



Fonte: O Autor (2023).

A isatina foi um dos poucos compostos que foram produzidos sinteticamente antes de serem encontrados na natureza (Silva; Garden; Pinto, 2001). Foi sintetizada pela primeira vez nos anos de 1841 e 1840 independentemente por Erdmann e Laurent, respectivamente (Erdmann, 1841; Laurent, 1840). Estes autores obtiveram a isatina através da oxidação do anil (2,2'-Bis(2,3-diidro-3-oxoindolilideno) via ácidos nítrico e crômico, como mostra a reação presente na Figura 12.

Figura 12 – Reação de oxidação de anil via ácidos nítrico e crômico gerando isatina.



Fonte: Imagem adaptada de Vine et al. (2009).

A isatina é também um endógeno em humanos e outros mamíferos (Medvedev et al., 2018). Propõe-se que a isatina é produzida metabolicamente através de metabolismos envolvendo o aminoácido triptofano, desempenhando uma gama de atividades biológicas no SNC, tais como anticonvulsivante, controle de distúrbios emocionais através da inibição de monoamino oxidases, inibição de acetilcolinesterase, e muitas outras (Gillam et al., 2000; Pandeya et al., 2005). Um dos notórios usos de isatina e derivados são suas aplicações medicinais, tais como anti-HIV, antioxidante, anticâncer, bactericida, antiviral, anticonvulsivante, anti-inflamatório, antifúngico, antiamebiano, antimalárico e potente caráter inibitório de diversas enzimas (Banerjee et al., 2011; Jiang; Hansen, 2011; Parthasarathy; Ponpandian; Praveen, 2017; Rahim et al., 2020).

Desde seu descobrimento, a isatina tem se mostrado uma substância de extrema versatilidade para as mais diversas áreas. Em síntese orgânica, a isatina pode ser usada como um precursor de moléculas mais complexas, dada a possibilidade de aplicação de diferentes metodologias. Estas metodologias caracterizam, mas não se limitam a reduções totais ou parciais do anel heterocíclico levando à indóis e derivados, oxidação do anel heterocíclico resultando a outros sistemas heterocíclicos, adição nucleofílica na posição C-3, substituição nucleofílica na posição C-2, N-substituição e dimerizações (Silva; Garden; Pinto, 2001; Virachotikul et al., 2020; Wang et al., 2017). Devido a essa singular versatilidade sintética, vários setores da indústria química e grupos de pesquisas exploram a isatina como substrato para a síntese de seus derivados, que por sua vez, possuem infinitas aplicações (Silva; Garden; Pinto, 2001).

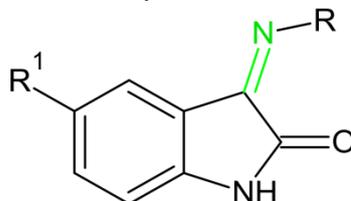
Por conta das propriedades biológicas e medicinais tanto das BS, quanto das isatinas, e tendo em vista a possibilidade de união destas duas classes de moléculas, é possível o desenho racional e síntese de novas BS de isatinas, sendo estas moléculas promissoras na inibição de AChE (Hassan et al., 2023; Macha et al., 2022; Mohammed Khan et al., 2010; Raju et al., 2022; Riazimontazer et al., 2019).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Nesse sentido, o presente estudo propõe o desenho racional de bases de Schiff derivadas de isatina e síntese destas, guiada por triagem *in silico*, visando a aplicação final das BS como candidatas a fármacos no tratamento da doença de Alzheimer, por meio da eficiente inibição reversível da acetilcolinesterase. A estrutura molecular genérica das bases de Schiff derivadas de isatina é retratada na Figura 13.

Figura 13 – Estrutura molecular genérica das bases de Schiff de isatina propostas neste trabalho como possíveis inibidores de AChE.



Fonte: O Autor (2023).

A ligação química entre diferentes aminas, com diferentes características estéreas e eletrônicas, com isatina e seus derivados proporciona um grupo de bases de Schiff de isatina com ampla variabilidade estrutural, abarcando moléculas com distintos comportamentos eletrônicos para os potenciais fármacos.

Dessa maneira, o presente estudo propõe o desenho racional, triagem virtual, síntese, caracterização e investigação da atividade biológica *in vitro* de bases de Schiff, sintetizadas a partir de isatina e derivados como potenciais inibidores de acetilcolinesterase, com o intuito de contribuir para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento da doença de Alzheimer. Por meio da integração de abordagens de quimioinformática, síntese e caracterização e avaliação biológica, este estudo visa testar a hipótese de que estruturas químicas específicas dentro do conjunto de bases de Schiff propostas possuem a capacidade de modular a atividade da acetilcolinesterase de maneira eficaz e com menos efeitos adversos associados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar estudos de quimioinformática, incluindo *docking* molecular e propriedades ADMET, como forma de triagem virtual de um banco de dados de 90 bases de Schiff previamente concebidas (análises *in silico*);
- Sintetizar novas substâncias, com base nos resultados mais promissores obtidos na triagem virtual;
- Caracterizar as substâncias sintetizadas utilizando diversos métodos de análise;
- Avaliar a atividade inibitória dos novos compostos para a enzima acetilcolinesterase (testes *in vitro*);
- Efetuar estudos envolvendo as técnicas de quimioinformática para racionalizar os resultados obtidos nos ensaios de inibição enzimática (correlação *in vitro/in silico*).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. TENDÊNCIA DE CRESCIMENTO DA TEMÁTICA NOS ÚLTIMOS ANOS

Para averiguar a tendência recente das publicações na literatura acerca do tema de fármacos para doença de Alzheimer, realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Scopus*, por meio do mecanismo de busca de documentos dentro da plataforma. A pesquisa foi realizada essencialmente em com termos da língua inglesa, devido a abarcar a maioria das publicações disponíveis. Realizou-se uma busca inicial com os termos *Alzheimer disease* OU *Doença de Alzheimer*, refinando os resultados pelo descritor *drug*, período de 2013 até 2022 e também por tipo de documento (artigos científicos). Um gráfico de barras de publicações disponíveis por ano de publicação foi construído e é discutido nos resultados e discussão.

3.2. DESENHO RACIONAL DAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE ISATINA

Levando em consideração o potencial da isatina e seus derivados como possíveis inibidores da acetilcolinesterase, planejou-se o desenho de bases de Schiff de isatina e derivados, por meio da Abordagem Fisiológica de desenvolvimento de fármacos, que preconiza o desenho racional da entidade química baseando-se na interação desta com o sítio ativo do alvo (Barreiro; Fraga, 2014)

Para além de isatina e derivados, partiu-se de aminas primárias disponíveis na Universidade Federal de Santa Catarina - Centro Blumenau. O planejamento considera a formação da ligação imínica (C=N) na carbonila presente na posição 3 da isatina, seguindo a nomenclatura de indóis, como apresentado anteriormente na Figura 13.

Cada uma das moléculas foi desenhada com o *software* ACD/ChemSketch 2021.1.1 (versão gratuita), e seus arquivos reservados para os estudos *in silico*. Os códigos SMILES das 90 bases de Schiff de isatina foram gerados por meio do mesmo *software*, e estão tabelados no Apêndice A.

3.3. REVISÃO EM BASE DE DADOS

Com o intuito de verificar o ineditismo das bases de Schiff desenhadas racionalmente, no que se refere ao uso farmacológico desses compostos como possíveis fármacos para a doença de Alzheimer via inibição de AChE, efetuou-se consultas em diferentes bases de dados de estruturas químicas, sendo Zink 15, PubChem, ChemSpider, ChEMBL e PubMed as plataformas consultadas.

Zink 15 (<https://zinc15.docking.org/>) é um banco de dados e um conjunto de ferramentas desenvolvido para permitir acesso imediato a compostos. É amplamente utilizado para triagem virtual e descoberta de ligantes, dentre outras aplicações disponíveis na plataforma (Sterling; Irwin, 2015).

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) é um recurso de informações químicas disponibilizado pelo Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (em inglês, *National Center for Biotechnology Information* - NCBI) dos Estados Unidos da América. Suas informações são apresentadas em três bancos de dados: Substância, Composto e Bioensaio, exibindo os resultados e dados de forma a descrever físico-química e biologicamente a estrutura consultada (Kim, 2019).

ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>) é uma plataforma de dados químicos *online* e gratuita que oferece acesso a bibliotecas de estruturas registradas. Essa base de dados possui informação de mais de 25 milhões de compostos químicos únicos originados e vinculados a diversas fontes *online*. A plataforma é mantida pela *Royal Society of Chemistry* (Pence; Williams, 2010).

ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) é uma biblioteca de moléculas direcionada à dados de estruturas que desempenham atividades biológicas, contando com informações depositadas da triagem de doenças negligenciadas; dados de proteção de cultivos; metabolismo de fármacos e informações de patentes. A plataforma é mantida pelo Instituto Europeu de Bioinformática (Gaulton et al., 2017).

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) é o principal recurso de pesquisa para trabalhos na área das ciências da saúde, abarcando inclusive informações recentes sobre fármacos e outros tratamentos para as doenças. PubMed é também produzido e mantido pelo NCBI (White, 2020).

As consultas foram realizadas por meio de códigos SMILES, nomenclatura IUPAC, ou com estruturas moleculares, conforme a forma de pesquisa disponível na plataforma.

3.4. ESTUDOS *IN SILICO* E TRIAGEM VIRTUAL DE CANDIDATOS A FÁRMACOS

Para utilizar metodologias de química medicinal computacional, é de suma importância ter acesso à *softwares* especializados. Para cada uma das metodologias, existem diferentes *softwares* com diferentes abordagens de funcionamento. A seção 3.4 discute quais metodologias e *softwares* foram utilizados nos estudos *in silico* deste trabalho.

3.4.1. *Docking* molecular

Utilizou-se o *software* GOLD (*Genetic Optimization for Ligand Docking*, versão 2021.3.0) para a realização do cálculo de *docking* molecular. O *software* foi obtido no *Cambridge Structural Database System* (CSDS), por meio do acesso à Base de Dados de Estruturas Cristalinas, disponibilizada via acesso institucional. O cálculo de docagem foi realizado baseando-se nos procedimentos descritos por Verdonk *et al.* (2005) e Batista *et al.* (2022). A Universidade Federal de Santa Catarina disponibiliza uma licença completa do pacote de *softwares* CDS - CCDC, intermediado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, disponibilizado na Base de Estruturas cristalinas - BDEC, que é a interface que facilita o acesso a bases de conteúdos especiais (Mota, 2021).

A proteína acetilcolinesterase de origem humana, de código 4M0E (*Protein Data Bank*) foi utilizada para os cálculos de docagem molecular, por possuir alta resolução, característica essencial para um cálculo mais confiável e representativo do sistema biológico, e também por ser amplamente validada na literatura (Cheung *et al.*, 2013; Istrefi *et al.*, 2020; Pascoini, *et al.*, 2019; Yusoff, *et al.*, 2022). Três *softwares* foram utilizados na preparação do arquivo do alvo farmacológico estudado. Após realizar o *download* do arquivo da acetilcolinesterase da Base de Dados de Proteínas (PDB - do inglês *Protein Data Bank*), utilizou-se a plataforma *online* APBS (<https://server.poissonboltzmann.org/>), para o ajuste do pH da

acetilcolinesterase, bem como remoção de ligantes co-cristalizados e moléculas de água da estrutura proteica (Aktar et al., 2022; Jurrus et al., 2018). A estrutura do alvo foi preparada em pH 8, simulando o potencial hidrogeniônico presente no meio fisiológico da acetilcolinesterase (De Oliveira et al., 2019). Em seguida, utilizou-se o *software* Discovery Studio para a conversão do arquivo obtido na plataforma APBS, de *.pqr* para *.pdb*. A última etapa foi realizada na própria interface do *software* GOLD, na ferramenta *Wizard*, durante as configurações do cálculo. Nesta etapa, fixou-se todas as ligações rotáveis da proteína, conforme descrito no método semirrígido de *docking* molecular.

O sítio ativo da proteína foi delimitado por ajuste de coordenadas, sendo essas: $x = -17,197857$; $y = -42,376095$; e $z = 25,582333$, que foram obtidas por meio da posição nativa do ligante co-cristalizado do arquivo da acetilcolinesterase (4M0E). Baseando-se no centro do ligante nativo presente no arquivo da proteína, reduziu-se o tamanho da cavidade do sítio ativo até uma esfera de 6 Å, partindo das coordenadas obtidas do ligante co-cristalizado (De Souza et al. 2020).

Para realizar o cálculo de *docking*, é necessário preparar a estrutura tridimensional dos ligantes, com energia otimizada e ajuste de pH equivalente ao meio fisiológico da proteína. Para isso, foram aplicados os *softwares* ChemSketch 2021.1.1 versão gratuita, Avogadro 1.2.0, ChemDraw Ultra 12.0 e MarvinSketch 22.11 (ChemSketch Freware, [S.D.]; Csizmadia. 1999; Hanwell et al., 2012; Mills, 2006).

Utilizou-se os arquivos das estruturas das bases de Schiff criados na etapa de desenho racional, transformando-os em arquivos *.cdx*. Por meio do *software* ChemDraw, converteu-se o arquivo *.cdx* da molécula para formato *.sdf*. A conformação majoritária dos ligantes em pH 8,0 foi demonstrada por meio da ferramenta de cálculo de distribuição de microespécies/pKa, utilizada no MarvinSketch 22.11 (Csizmadia, 1999). Conhecendo-se a conformação da molécula no pH fisiológico da acetilcolinesterase, modificou-se as estruturas moleculares das bases de Schiff na ferramenta de desenho ChemSketch, salvando os novos arquivos em formato *.mol*.

Ao aplicar-se a etapa envolvendo o *software* MarvinSketch à série 5 (Quadro 4), de bases de Schiff derivadas de diaminomaleonitrila (DAMN), observou-se o deslocamento de algumas ligações duplas ao longo da estrutura molecular, e o surgimento de tautômeros nesta série. Para entender quais dos isômeros obtidos

para as bases de Schiff da série 5 são mais estáveis nas condições propostas, utilizou-se cálculos quânticos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*). Optou-se por aplicar o estudo para as estruturas 5a e 5k (Quadro 4), pois estas representam a forma genérica das porções moleculares presentes nas bases de Schiff da série 5. Para realização do estudo *in silico* de DFT, as estruturas de isômeros foram desenhadas e otimizadas energeticamente pelo *software* Avogadro 1.2.0, até que $\Delta E < 10^{-6}$ kJ mol⁻¹. A pré-otimização dos isômeros foi realizada com o campo de força Ghemical. A otimização e a frequência foram calculadas no Orca 5.0.2, utilizando-se o método de DFT no vácuo, com o conjunto de bases def2-SVP. O campo autoconsistente restrito foi ajustado para uma acurácia de nível *Tight* (padrão para otimizações de estruturas; truncamento em 10⁻⁸ a.u ou 2,72 10⁻⁷ eV), com funcional B3LYP e malha de nível 5. Utilizou-se o módulo %pal de paralelismo, utilizando os 6 núcleos do processador Ryzen 5 5600G e 18 Gb de RAM a 3000 MHz. A energia das estruturas otimizadas foi calculada utilizando o módulo de ponto único (do inglês, *Single Point Energy*). Utilizou-se o funcional B3LYP e o conjunto de bases def2-SVP, ambos suficientes para sistemas orgânicos (Lee; Yang; Parr, 1988; Neese, 2012; Weigend; Ahlrichs, 2005).

Com a escolha dos isômeros referentes à série 5, e o ajuste de pH para todas as bases de Schiff, realizou-se a pré-otimização conformacional para todos outros ligantes, de forma semelhante para a série 5. Após a otimização, criou-se um arquivo das moléculas otimizadas em formato *.mol2*.

As mesmas etapas de preparação dos ligantes para o cálculo de *docking* molecular foram aplicadas para os fármacos tacrina, rivastigmina, donepezila e galantamina, para que estes fossem docados no mesmo cálculo que os candidatos à fármacos deste trabalho, como forma de comparação das bases de Schiff aos padrões comerciais.

O cálculo de *docking* foi configurado para a docagem em todas as funções de pontuações disponíveis no *software*, sendo estas GoldScore, ChemScore, ASP e ChemPLP. Ainda na etapa de adição dos ligantes preparados, incluiu-se o ligante co-cristalizado nativo da proteína, como ligante de referência para a realização do cálculo de *redocking*. Selecionou-se a docagem resultando em 10 poses de interação ligante-alvo, para cada um dos ligantes docados, mantendo-se o padrão sugerido pelo *software*.

A escolha da função de pontuação que melhor representou o sistema foi empiricamente selecionada com base na maior capacidade de alinhamento entre as poses resultantes para cada molécula. A média aritmética do número de alinhamentos (variando de 1 até 10, com base nas poses resultantes que foram avaliadas por meio de inspeção visual) de cada ligante, para cada função de pontuação utilizada (GoldScore, ChemScore, ASP e ChemPLP) foi comparada, e a função de pontuação com o maior valor médio de alinhamentos entre as poses resultantes para cada ligante foi considerada como melhor representante do sistema estudado.

As melhores conformações ligante-alvo foram inspecionadas visualmente por meio do *software Discovery Studio* (Biovia), com o intuito de encontrar padrões de ligação, interações intermoleculares e posicionamento do ligante no sítio ativo do alvo estudado.

3.4.2. ADMET

Os experimentos de predição de características ADMET foram realizados por meio dos *softwares* SwissADME, Molinspiration, MolSoft, pkCSM, ADMETlab, PreADMET e ProTox-II, de forma *online* e gratuita (Jarrahpour, A. et al., 2012; Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, 2017; Pires, D. E. V.; Blundell, T. L.; Ascher, D. B., 2015; Molsoft [S.D.]; Dong, J. et al., 2018; Nunes, A. M. V. et al., 2020; Banerjee, P et al., 2018).

Por meio dessas plataformas, obteve-se dados de predição de propriedades físico-químico, *druglikeness*, *score* de bioatividade, bem como parâmetros gerais de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Para propriedades físico-químicas e de *druglikeness*, utilizou-se os *softwares* SwissADME, Molinspiration, MolSoft, pkCSM, ADMETlab. As regras, ou filtros, de *druglikeness* são usadas como um parâmetro para a avaliação das violações das propriedades físico-químicas das moléculas, quanto às similaridades com fármacos conhecidos. Utilizou-se o preditor de bioatividade da plataforma Molinspiration. Para as demais propriedades ADMET, utilizou-se dados das plataformas SwissADME, MolSoft, pkCSM, ADMETlab, PreADMET e ProTox-II.

As buscas nas plataformas foram realizadas por meio dos códigos SMILES, gerados no *software* ChemSketch, ou por desenho estrutural. Para a plataforma

pkCSM, efetuou-se a busca por meio dos códigos SMILES do tipo *consensus*. Esses códigos foram convertidos pela plataforma *online OpenBabel* (<http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html>) (O'Boyle et al., 2011).

3.4.3. Triagem virtual das bases de Schiff para a síntese

Selecionou-se as moléculas potencialmente mais ativas com base nos resultados da função de pontuação Goldscore, advinda do cálculo de *docking* molecular. Além disso, considerou-se a natureza *druglikeness* dos compostos, estudos ADMET de distribuição (atividade na Barreira Hematoencefálica), bem como estudos de classe de toxicidade, calculados pelo *software* ProTox-II.

3.5. SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF

As bases de Schiff derivadas de isatina e derivados de isatina foram sintetizadas segundo método adaptado de Felício et al. (1999). Todos os reagentes são de procedência Aldrich, de pureza igual ou superior à 97%. Em um béquer de 100 mL, solubilizou-se 1,0 mmol de diamina apropriada em 30 mL de etanol ou metanol. Adicionou-se em seguida uma solução de etanol com 2,1 mmol da isatina apropriada ao meio reacional. Por fim, adicionou-se duas gotas de ácido clorídrico concentrado como catalisador, cobriu-se o béquer com um vidro de relógio, e o meio reacional permaneceu sob agitação, por pelo menos 6 horas. Posteriormente, reduziu-se o volume até 5 mL ou menos e esperou-se a mistura esfriar até temperatura ambiente. Despejou-se em seguida a solução em um béquer com água destilada resfriada, sob banho de gelo e sonicação, filtrando-se à vácuo. Em casos em que a precipitação do composto não ocorreu em água fria, removeu-se todo o solvente da síntese por aquecimento, solubilizou o sólido em solvente apropriado (tetraidrofurano ou clorofórmio) para posterior precipitação com hexano. Nos casos em que a mistura de solventes orgânicos não ocasionou a precipitação, o solvente foi completamente evaporado, e o sólido resultante foi coletado do fundo do béquer para a posterior purificação. O sólido coletado foi seco em dessecador, sob vácuo.

Dentre os compostos deste trabalho, as sínteses envolvendo bases de Schiff derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico e 4-nitro-1,3-fenilenodiamina foram

realizadas em sistema fechado, com balão de 125 mL em aquecimento com banho de glicerina. Manteve-se a temperatura do sistema entre 65 e 80° C, durante um período de pelo menos 8 horas de reação (Dakshayani et al., 2012). Além disso, utilizou-se o solvente *N,N*-dimetilformamida para solubilizar o ácido-3,5-diaminobenzóico, devido sua baixa solubilidade em etanol ou metanol quando ainda protonado.

O tempo de reação, quantidade e/ou tipo de solvente, e até mesmo vidraria variaram conforme a necessidade experimental. Estes detalhes são explorados nos resultados e discussão das sínteses.

3.6. SOLUBILIDADE QUALITATIVA

Determinou-se a solubilidade dos compostos de forma qualitativa, utilizando uma série de solventes polares e apolares: água (H₂O), acetonitrila (CH₃CN), acetona (Acet.), clorofórmio (CHCl₃), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol (EtOH), hexano (C₆H₁₄), metanol (MeOH) e tetraidrofurano (THF). Utilizou-se aproximadamente 1 mg de amostra para cada 1 mL de solvente, em temperatura ambiente (~25°C). Aplicou-se sonicação por 5 minutos para cada amostra. Estes ensaios de solubilidade auxiliaram na escolha de solventes apropriados para as caracterizações dos compostos em solução.

3.7. PURIFICAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Para a remoção de impurezas e reagentes remanescentes das bases de Schiff sintetizadas, realizou-se a lavagem dos produtos em solventes apropriados, ou a precipitação das bases de Schiff via mistura de solventes (Engel, 2012).

Uma vez que a maioria das bases de Schiff de isatina possui insolubilidade em água, e dada a parcial solubilidade em água aquecida (80° C) da maioria de seus reagentes, em especial as isatinas, optou-se pela lavagem dos compostos sintetizados em água deionizada. Inicialmente, adicionou-se o composto sintetizado seco, em 150 - 200 mL de água, sob agitação. Em seguida, aumentou-se a temperatura do sistema, e deixou-se sob agitação por pelo menos 20 minutos. Por fim, filtrou-se à vácuo com a mistura ainda quente. Reservou-se o sólido filtrado, e secou-se à vácuo.

Aos compostos com maior solubilidade em água, optou-se pela lavagem em solventes orgânicos em que a isatina utilizada era solúvel ou parcialmente solúvel, mas o composto formado é insolúvel. Adicionou-se o pó seco à 10-40 mL de solvente orgânico apropriado, e agitou-se a mistura por pelo menos 10 minutos. Filtrou-se o sólido suspenso e secou-se o composto à vácuo. O sistema foi aquecido quando necessário. Detalhes específicos são descritos na seção de Resultados e discussão.

Ainda, utilizou-se a precipitação solubilizando o composto seco em etanol, adicionando-se água, ou, em outros sistemas, utilizando-se clorofórmio, tetraidrofurano, ou a mistura dos dois solventes (tipicamente clorofórmio 3:1 tetraidrofurano), e em seguida a adição progressiva de hexano sob sonicação e banho de gelo para estimular a precipitação da base de Schiff.

3.8. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

As bases de Schiff sintetizadas foram caracterizadas por meio de ressonância magnética nuclear – RMN de ^1H e ^{13}C , espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e medidas de temperatura de fusão/degradação.

3.8.1. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN foram realizados pelo Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da UFSC. Utilizou-se o equipamento modelo BRUKER AVANCE DRX 400 MHz. Preparou-se soluções utilizando-se pelo menos 25 mg de composto sintetizado, ou soluções saturadas das bases de Schiff. Utilizou-se dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente no preparo das amostras.

3.8.2. Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram obtidos utilizando o espectrofotômetro SHIMADZU UV-1800. Utilizou-se soluções dos compostos com *N,N*-dimetilformamida (DMF), preparadas nas concentrações de 1×10^{-3} mol L $^{-1}$, 1×10^{-4}

mol L⁻¹ e 1x10⁻⁵ mol L⁻¹. Para as medidas usou-se cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. As medidas foram realizadas na faixa de 190 nm até 1100 nm. Obedeceu-se para todas as análises a faixa de transparência do solvente utilizado, no caso 270 nm até 1100 nm.

3.8.3. Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Perkin Elmer Frontier IR. Aproximadamente 5 mg de cada uma das bases de Schiff foi utilizada para a realização da análise. Utilizou-se os compostos em sua forma pura para a efetuação das medidas (não foram utilizadas pastilhas de KBr para a análise), que ocorreram na região de 4000 cm⁻¹ a 500 cm⁻¹.

3.8.4. Medida de temperatura de fusão ou degradação

Os valores das temperaturas de fusão ou de degradação foram determinados em um equipamento Microquímica MQAPF - 302324. As análises foram realizadas com taxa de aquecimento de 6 °C por minuto, com o limite máximo de temperatura de 350 °C.

3.9. ENSAIOS *IN VITRO* DE BIOATIVIDADE INIBITÓRIA DE ACETILCOLINESTERASE

Os ensaios de inibição enzimática foram medidos por meio do ensaio colorimétrico de Ellman de inibição de AChE, por meio do método descrito por De Oliveira (Ellman et al., 1961; De Oliveira et al., 2019). Inicialmente, incubou-se por 15 minutos a mistura de 30 µL de tampão contendo o composto (0,1 mg mL⁻¹) dissolvido em MeOH, 15 µL de uma solução de acetilcolinesterase contendo 0,25 µL⁻¹ e 90 µL de tampão pH 8 (TrisHCl, 50 mmol L⁻¹), incluindo 0,1% de albumina de soro bovino. Em seguida, 25 µL de iodeto de acetiltiocolina (15 mmol L⁻¹, água) e 140 µL de 5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitrobenzóico (reagente de Ellman, 3 mmol L⁻¹ em tampão Tris-HCl pH 8,0, contendo 0,1 mol L⁻¹ de cloreto de sódio e 0,02 mol L⁻¹ de cloreto de magnésio) foram adicionados. A mistura final foi incubada novamente por 30 min a 28° C. A absorbância da mistura foi medida a 405 nm. A mistura de

controle negativo do ensaio foi preparada utilizando metanol, solvente no qual as bases de Schiff foram solubilizadas, sendo considerada 100% de atividade de acetilcolinesterase AChE. A inibição em porcentagem (%) foi calculada por meio da equação abaixo.

$$\text{Inibição (\%)} = [100 - (\text{Absorbância da Amostra}/\text{Absorbância do controle})]100$$

Fonte: De Oliveira *et al.*, 2019.

Os ensaios foram realizados em triplicata, e o valor de IC₅₀ (concentração necessária para atingir 50% de inibição) foi obtido por meio da correlação entre a porcentagem de inibição e as concentrações da solução de amostras.

Os ensaios de inibição enzimática foram realizados em colaboração com o Departamento de Química da UFSC - Campus Florianópolis.

3.10. CRUZAMENTO ENTRE DADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS

Comparou-se dados *in silico* das bases de Schiff com os dados experimentais, obtidos para as estruturas sintetizadas. Dessa forma comparou-se a solubilidade qualitativa experimental *versus* Log S *in silico*. Uma vez que é possível estabelecer escada para Log S, onde 0 é muito solúvel, e -10 é insolúvel em água, comparou-se esta escala com os dados de solubilidade qualitativa em água, onde Log S \cong 0 equivale à solúvel, Log S \cong -3,33 equivale à parcialmente solúvel ←; Log S \cong -6,66 equivale à parcialmente solúvel →; e Log S \cong 10 equivale a insolúvel.

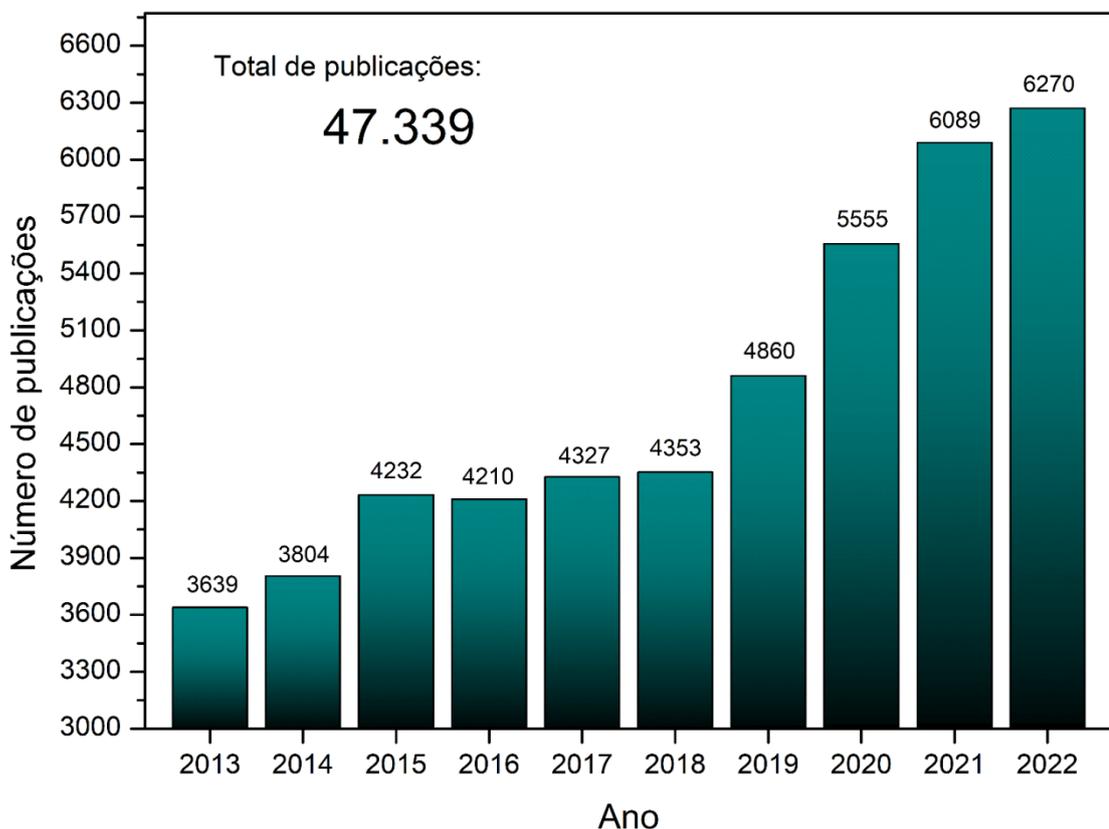
Além disso, realizou-se uma regressão linear entre dados de *docking* molecular (GoldScore) e os dados obtidos nos ensaios *in vitro* de inibição de acetilcolinesterase, para que uma medida da convergência entre tais dados fosse obtida. Dessa forma foi possível averiguar a eficiência de predição do modelo teórico de inibição aplicado para as bases de Schiff (Ullah *et al.*, 2022).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. TENDÊNCIA DE CRESCIMENTO DA TEMÁTICA NOS ÚLTIMOS ANOS

A pesquisa inicial resultou em 270.226 documentos, relacionados à temática de diferentes tipos de tratamentos farmacológicos para a doença de Alzheimer. Após a filtragem dos resultados para artigos com o termo *drug*, nos últimos 10 anos (2013-2021), obteve-se 47.339 documentos. A Figura 14, que demonstra a ascensão de publicações sobre o tema ao longo dos anos selecionados.

Figura 14 – Número de publicações ao longo dos anos referentes ao recorte temporal da pesquisa realizada na plataforma *Scopus*.



Fonte: O Autor (2023).

Por meio da Figura 14 é possível observar que os artigos científicos sobre doença de Alzheimer que envolvam tópicos de diferentes tipos de fármacos vêm crescendo no período selecionado, especialmente a partir de 2019 até os anos atuais. Esse tema de pesquisa se populariza, na medida da importância da doença

de Alzheimer e a limitada gama de tratamentos disponíveis deixa um campo de pesquisa aberto para inovações. Além do mais, das 47.339 publicações, apenas 1.083 artigos têm o Brasil como o território da publicação. Isso significa que, apesar da área de estudos possuir relevância internacional, o Brasil tem contribuído pouco com pesquisas relacionadas. Cortes de financiamento na ciência brasileira influenciam profundamente nessa condição. Deste modo, os resultados da pesquisa realizada na plataforma *Scopus* evidenciam a necessidade de realização de novos trabalhos e publicações em território nacional acerca da temática examinada, tais como o presente estudo.

4.2. DESENHO RACIONAL DAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE ISATINA

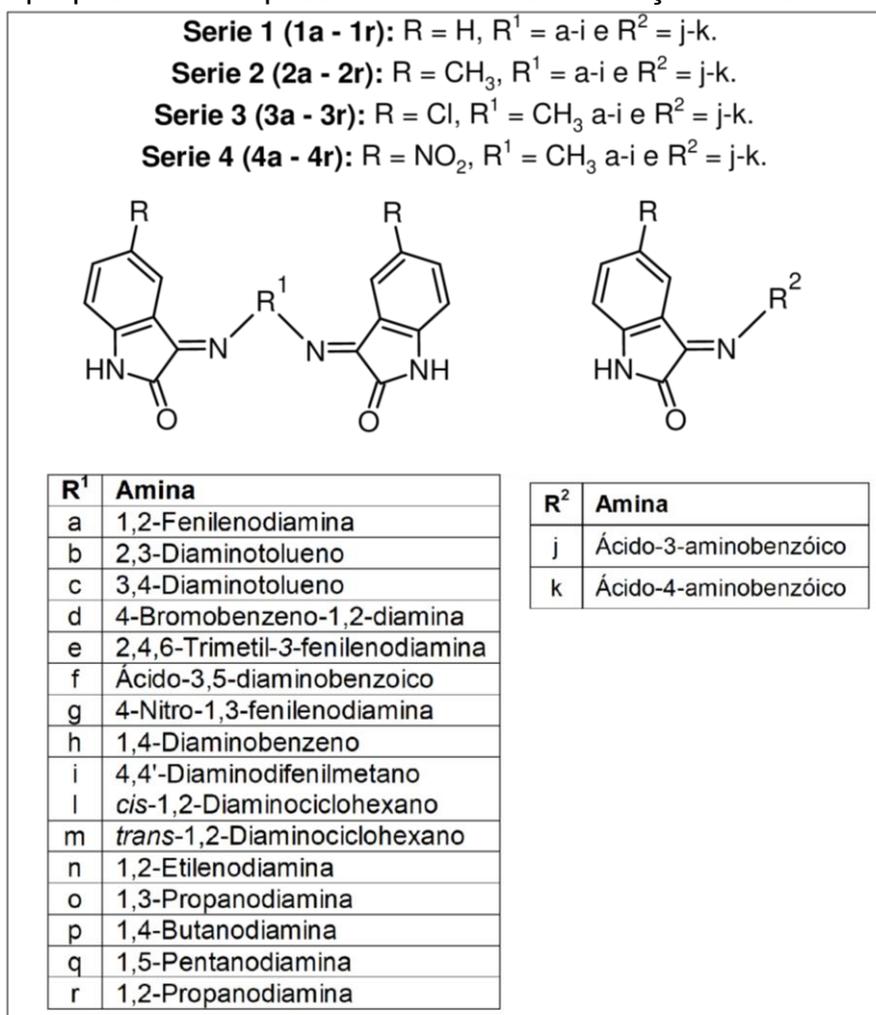
Isatina e outros três derivados foram adquiridos para a realização do projeto, sendo estes a 5-metil-isatina, 5-cloro-isatina e 5-nitro-isatina. Os diferentes substituintes alteram a estrutura eletrônica dos compostos formados, por serem doadores ou retiradores de elétrons, proporcionando diversidade eletrônica para as moléculas.

Dezoito aminas e diaminas primárias foram selecionadas para o desenho racional das bases de Schiff, com características estruturais diversificadas. Essa seleção ocorreu com compostos já previamente disponíveis na instituição, ou com potencial para aquisição, que possuíam características estruturais variadas, mas com possibilidade de comparação entre si. As aminas selecionadas, e intituladas de a-r, foram: (a) 1,2-Diaminobenzeno; (b) 2,3-Diaminotolueno; (c) 3,4-Diaminotolueno; (d) 4-Bromobenzeno-1,2-diamina; (e) 2,4,6-Trimetil-3-fenilenodiamina; (f) Ácido-3,5-diaminobenzoico; (g) 4-Nitro-1,3-fenilenodiamina; (h) 1,4-Diaminobenzeno; (i) 4,4'-Diaminodifenilmetano; (j) Ácido-3-aminobenzóico; (k) Ácido-4-aminobenzóico; (l) *cis*-1,2-Diaminociclohexano; (m) *trans*-1,2-Diaminociclohexano; (n) 1,2-Etilenodiamina; (o) 1,3-Propanodiamina; (p) 1,4-Butanodiamina; (q) 1,5-Pentanodiamina; e (r) 1,2-Propanodiamina.

A combinação de cada uma das 18 diaminas citadas, com isatina e seus três derivados, por meio da combinação de uma molécula de isatina para cada grupo amina das diaminas citadas, geraram 72 estruturas possíveis. As 72 bases de Schiff foram separadas em 4 diferentes séries, tomando por base as 4 diferentes isatinas utilizadas (isatina, série 1; 5-metil-isatina, série 2; 5-cloro-isatina, série 3; e 5-nitro-

isatina, série 4). As estruturas genéricas das séries 1, 2, 3 e 4, das bases de Schiff desenhadas racionalmente são apresentadas no Quadro 3.

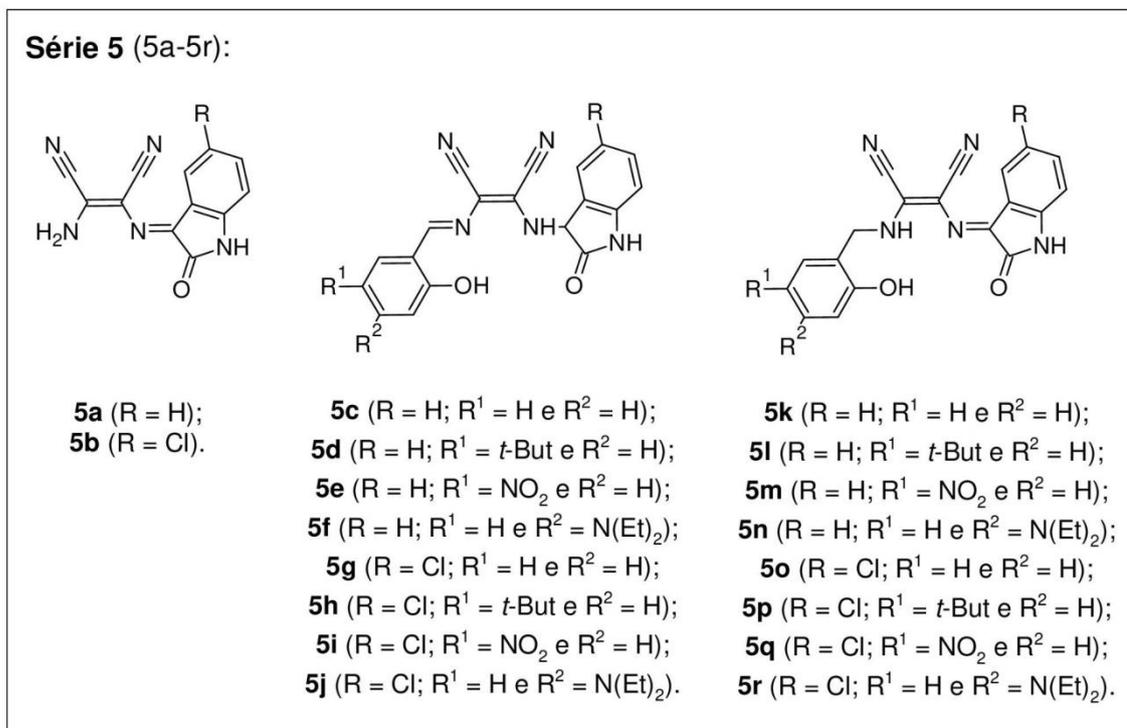
Quadro 3 – Estruturas genéricas das bases de Schiff das séries 1, 2, 3 e 4, propostas como possíveis fármacos de inibição da AChE.



Fonte: O Autor (2023).

Além das moléculas das séries 1, 2, 3 e 4, outras 18 bases de Schiff já haviam sido estudadas *in silico* anteriormente para outra aplicação, no grupo de pesquisa Laboratório de Síntese, Aplicabilidade e Reatividade de Compostos de Coordenação - LSARCC, e foram incluídas no grupo de moléculas deste trabalho. Essas 18 moléculas, denominadas série 5, são bases de Schiff de isatina, desenhadas a partir da combinação entre isatina ou 5-cloro-isatina, diaminomaleonitrila (DAMN) e salicilaldeído e derivados (4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldeído, 5-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído e 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído). O Quadro 4 apresenta as moléculas da série 5, planejadas racionalmente.

Quadro 4 – Estruturas genéricas das bases de Schiff da série 5 e seus substituintes, propostas como possíveis fármacos de inibição da AChE.



Fonte: O Autor (2023).

4.3. REVISÃO EM BASE DE DADOS

Todas as 90 bases de Schiff desenhadas racionalmente foram consultadas nas bases de dados Zink 15, PubChem, ChemSpider, ChEMBL e PubMed no início da construção desta pesquisa, para entender se os testes propostos se configuravam como inéditos. Os resultados destas pesquisas podem ser consultados no Apêndice B, no Quadro 8.

Das 90 bases de Schiff, apenas 21 apresentaram-se registradas nas bases de dados, especialmente Zink 15, PubChem e ChemSpider. Nenhuma das estruturas foi encontrada na base de dados PubMed. A série 1, desenhada a partir de isatina, apresentou a maioria dos registros.

Nenhuma das moléculas, registradas ou não, foram utilizadas até o momento da consulta como inibidores de AChE, o que faz a proposta dessa pesquisa ser inédita para essas bases de Schiff. Apenas as moléculas 1i, 1j, 1k, 2o, 3j, 3k, 4j, 4k e 5a apresentaram registros de diferentes ensaios biológicos, mas em sua maioria apresentando resultados inativos ou inconclusivos, exceto para a

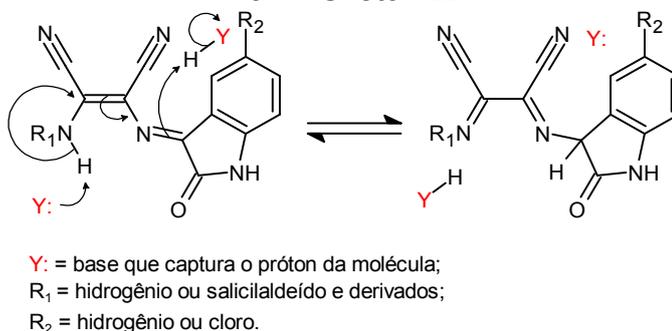
estrutura 1i, que se apresentou como ativa para um dos ensaios realizados. Nenhum destes ensaios, ativos ou não, apresenta relação com a temática do trabalho. A estrutura 1k apresentou lipofilicidade experimental ($\text{Log } P = 0,143$).

4.4. TRIAGEM *IN SILICO* E ESTUDOS TEÓRICOS

4.4.1. *Docking* molecular

Durante o preparo dos ligantes, na etapa de ajuste de pH das moléculas, as modificações estruturais obtidas para as moléculas da série 5 (série derivada de diaminomaleonitrila, isatina, 5-cloro-isatina, salicilaldeído e derivados) foram tautoméricas. Desta forma, um estudo de DFT foi realizado, com intuito de definir qual a conformação mais estável entre os tautômeros, para posterior uso no *docking* molecular. Essa modificação entre tautômeros ocorreu na porção das bases de Schiff formadas entre a diaminomaleonitrila e isatina. De forma geral, a amina remanescente da porção de DAMN perde um próton para o meio básico, e a carga negativa resultante ataca o carbono nucleofílico vizinho, formando uma ligação dupla. Simultaneamente, este carbono rompe a ligação π da porção C=C da DAMN. A carga negativa do carbono α ataca então o nitrogênio da ligação imina, estabelecida entre DAMN e isatina, formando uma segunda ligação C=N, dentro da porção de DAMN. A carga de elétrons da ligação entre DAMN e isatina, localizada no carbono 3 da porção de isatina estabelece uma ligação com um próton do meio, estabilizando o sistema novamente (Bruice, 2006; McMurry, 2008). A Figura 15 apresenta as modificações estruturais em pH 8,0 apresentadas na distribuição de microespécies, realizada no *software* MarvinSketch 22.11.

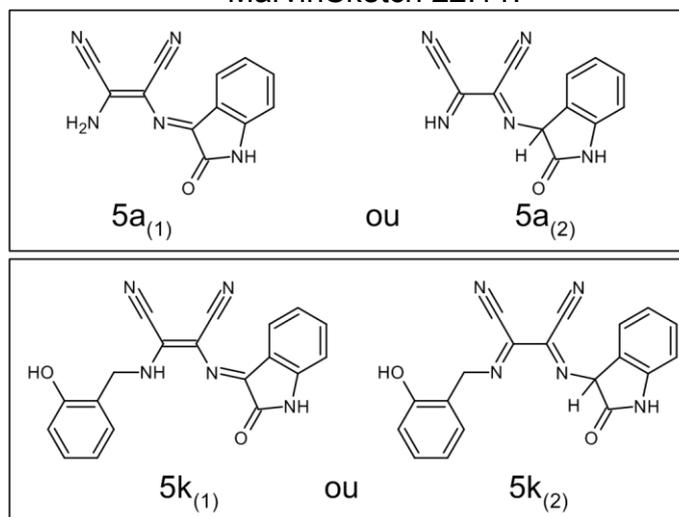
Figura 15 – Modificações estruturais apresentadas na distribuição de microespécies em pH 8,0 para uma base de Schiff derivada de diaminomaleonitrila genérica da série 5. Cálculo realizado no *software* MarvinSketch 22.11.



Fonte: O Autor (2023).

Para determinar quais tautômeros são mais prováveis, utilizou-se cálculos de DFT, com intuito de calcular a energia de cada molécula. As bases de Schiff 5a e 5k foram utilizadas para o teste, como moléculas representativas da série, uma vez que o composto 5a é a união da diaminomaleonitrila com isatina, enquanto a molécula 5k já inclui uma porção de salicilaldeído. A Figura 16 apresenta a estrutura 5a e 5k, da forma que foram desenhadas racionalmente, representadas por 5a₍₁₎ e 5k₍₁₎, respectivamente, bem como as estruturas 5a e 5k após a distribuição de microespécies realizada pelo *software* MarvinSketch 22.11, representadas por 5a₍₂₎ e 5k₍₂₎, de modo respectivo. As microespécies tautoméricas apresentaram como predominantes em pH 8, sendo 99,69% para 5a e 96,24% para 5k, via previsão MarvinSketch 22.11.

Figura 16 – Modificações estruturais apresentadas na distribuição de microespécies em pH 8,0 para duas bases de Schiff, derivadas de diaminomaleonitrila, genéricas da série 5. Cálculo realizado no *software* MarvinSketch 22.11.



Fonte: O Autor (2023).

A energia de tais moléculas foi calculada teoricamente por intermédio dos cálculos de DFT. Considerou-se que o isômero de menor energia obtida teoricamente é a sua forma mais provável na natureza, uma vez que a mais baixa energia de uma molécula representa a sua forma de maior estabilidade (Mcquarrie; Simon, 1997). A Tabela 1 apresenta os resultados de energia para as estruturas 5a₍₁₎, 5a₍₂₎, 5k₍₁₎ e 5k₍₂₎, obtidos por meio do cálculo de DFT.

Tabela 1 – Resultados de energias para as estruturas 5a₍₁₎, 5a₍₂₎, 5k₍₁₎ e 5k₍₂₎, obtidos por meio do cálculo de DFT.

DFT ID	Energia mínima (eV)	ΔE ($ EMol_{(1)} - EMol_{(2)} $) (eV)
5a ₍₁₎	-22024,544	0,973
5a ₍₂₎	-22023,571	
5k ₍₁₎	-31381,871	33,401
5k ₍₂₎	-31415,272	

Observa-se por meio dos dados obtidos para as moléculas 5a e 5k, bem como seus tautômeros, que a estrutura 5a₍₁₎ é ligeiramente mais estável que a estrutura 5a₍₂₎ tendo um ΔE de cerca de 1 eV. Entretanto, é importante notar que

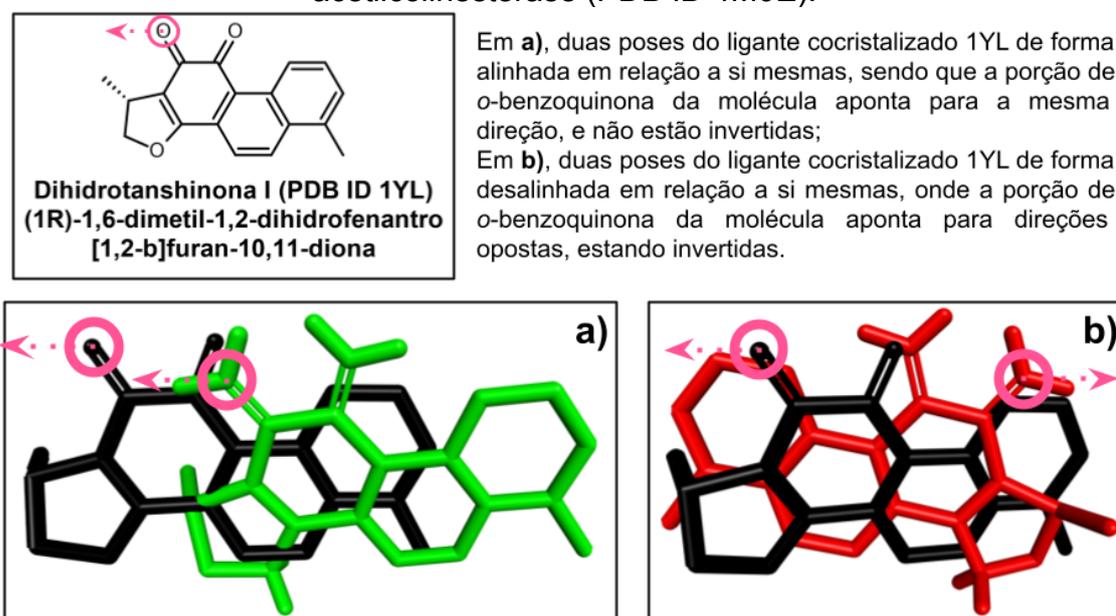
esta diferença de energia é considerada extremamente baixa, ou seja, é provável que as possibilidades estruturais de 5a₍₁₎ e 5a₍₂₎ coexistam na realidade experimental. Na situação da base de Schiff 5k, a estrutura 5k₍₂₎ apresentou menor energia, com uma diferença de 33,4 eV, sendo neste caso explícito a maior presença de 5k₍₂₎ no sistema sobre 5k₍₁₎.

Uma vez que se desvelou quais estruturas são mais prováveis para as bases de Schiff testadas, aplicou-se tal resultado ao restante da série 5. Desta forma as moléculas 5a e 5b ficaram na forma planejada inicialmente, enquanto o restante das bases de Schiff da série 5 com a imina desenhada entre a DAMN e isatina foram mantidas na forma tautomérica (estruturas 5k até 5r).

Com o preparo de todos os ligantes, aplicou-se o cálculo de *docking* molecular às bases de Schiff, juntamente com os fármacos já aprovados para a doença de Alzheimer. Os resultados gerais do cálculo de *docking* molecular se encontram na Tabela 22, apresentada no Apêndice C. A Tabela 22 apresenta os *scores* obtidos para cada ligante utilizado, resultantes do cálculo utilizando-se das quatro funções de pontuação do *software* GOLD 2021.3.0.

A escolha da função de pontuação que mais representou o sistema de moléculas utilizado no cálculo, funções dentre GoldScore, ChemScore, ChemPLP e ASP, se deu por meio da função com maior coerência computacional entre os resultados. Para tal dado, obteve-se a média total (calculada para cada uma das quatro funções) do nível de alinhamento entre os *scores* das poses docadas obtidas para cada ligante envolvido no cálculo. A diferença entre poses alinhadas e desalinhadas é evidenciada de forma tridimensional na Figura 17, utilizando-se como exemplo o ligante co-cristalizado 1YL, advindo do arquivo PDB da acetilcolinesterase 4M0E.

Figura 17 – Diferença entre poses alinhadas (a) e desalinhadas (b), exemplificadas via a molécula dihidrotanshinona I (PDB ID 1YL), ligante co-cristalizado da acetilcolinesterase (PDB ID 4M0E).



Fonte: O Autor (2023).

A Figura 17a mostra duas poses do ligante co-cristalizado 1YL de forma alinhada, não cruzada, diferentemente da Figura 17b, que apresenta duas poses do ligante 1YL totalmente cruzadas.

As poses das bases de Schiff que obtiveram cruzamento entre si de alguma forma foram consideradas desalinhadas em relação ao grupo das moléculas alinhadas entre si. De modo que cada base de Schiff obteve 10 poses no sítio ativo da AChE, a contagem de poses alinhadas entre si variou de 1 a 10, permitindo assim avaliar o quão confiável o resultado foi. Já que *softwares* estão sujeitos a erros durante a execução dos programas, os resultados desalinhados em relação à uma maioria de poses alinhadas, pode ser considerado um erro do cálculo. Mesmo que o *score* gerado para uma pose desalinhada seja superior aos *scores* relativos às outras poses resultantes, deve se considerar o maior *score* dentro de um grupo de poses alinhadas, dessa forma excluindo-se o problema de um possível *bug* do sistema. Além disso, uma vez que o cálculo gerou mais poses alinhadas em uma mesma direção, esse resultado significa que, no meio biológico, este tipo de pose pode ser considerado mais adequado para a molécula, dentro do sítio ativo da proteína. A escolha do *score* de maior valor, dentro do grupo de poses que se alinham entre si é uma forma de diminuir erros e aumentar as chances de que o

sistema teórico se assemelhe ao sistema biológico da forma mais otimizada possível.

A média de poses alinhadas, para cada um dos ligantes aplicados ao cálculo, referente à cada uma das funções de pontuação foi obtida, e está disposta na Tabela 22, localizada no Apêndice C. Os resultados foram 7,72 para GoldScore, 7,60 para ChemScore, 7,30 para ChemPLP e 6,76 para ASP. Assim, a função de pontuação com maior alinhamento entre seus resultados foi GoldScore, com 77,2% de resultados alinhados. Semelhante a GoldScore, a função ChemScore também obteve alto alinhamento entre seus resultados (76,0%).

Além disso, o resultado do cálculo da raiz quadrada do desvio quadrático médio (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*), realizado pelo próprio programa durante o cálculo de *redocking* foi equivalente a 3,028 Å para a função Goldscore. O valor de RMSD indica o desvio de uma estrutura qualquer entre duas posições tridimensionalmente diferentes sobrepostas desta mesma estrutura, como apresentado e exemplificado na Figura 17, e é uma das formas de avaliar a validade de um cálculo de *docking* molecular. A estrutura que é comparada para gerar o valor de RMSD em um cálculo de *docking* molecular é, em geral, o ligante co-cristalizado, em sua forma nativa, advinda do arquivo da enzima alvo cristalizada (ligante co-cristalizado), e a sua conformação após o cálculo de *redocking*. Quanto mais próxima a conformação após o cálculo de *redocking* for de sua conformação inicial, mais próximos os resultados teóricos estão da realidade experimental, observada no cristal da enzima estudada como alvo terapêutico (Yusuf et al., 2008). Dessa forma, quanto mais próximo de zero for o valor de RMSD, mais adequado o cálculo é, já que este valor quantifica o desvio quadrático entre a estrutura teórica e experimental. Valores de RMSD equivalentes ou menores que 2,0 Å são amplamente considerados como a distinção entre um cálculo de *docking* que reproduziu ou não um modo de ligação de um ligante conhecido (Yusuf et al., 2008). Nota-se que para o cálculo de *docking* molecular aplicado neste trabalho, mesmo após a sua otimização, o valor de *docking* molecular apresenta-se aproximadamente 1 Å acima da faixa ideal e que, apesar de não resultar no mais adequado RMSD, tal resultado ainda pode ser considerado aceitável (McGann et al. 2003).

Dada as condições exploradas, e os resultados da metodologia aplicada, a função de pontuação GoldScore foi definida como a função que melhor representa o sistema de moléculas estudado. Além disso, essa função provavelmente é

preferencial, pois foi construída e otimizada para a predição de posições de interação de ligantes, e em seus termos de cálculo estão intrínsecos diversos fatores descritivos deste sistema, tais como energia de ligação de hidrogênio, energia de van der Waals e tensão da torção de ligantes (CCDC [S.D.]; Korb; Stutzle; Exner, 2009; Liebeschuetz; Cole; Korb 2012). É importante ressaltar que todas as funções de pontuação disponíveis no *software* Gold são validadas na literatura científica, e qualquer uma pode ser usada. Porém, uma análise de maior qualidade exige uma otimização do sistema estudado. A Tabela 2 apresenta os resultados de *score* do cálculo de *docking* molecular obtidos para a função GoldScore.

Tabela 2 – Resultados do cálculo de *docking* molecular para função GoldScore.

ID	Score (GoldScore)	ID	Score (GoldScore)
1a	54,98	3j	56,25
1b	55,23	3k	57,50
1c	57,90	3l	53,84
1d	59,68	3m	49,46
1e	60,00	3n	62,04
1f	63,45	3o	69,85
1g	70,33	3p	64,79
1h	69,88	3q	65,21
1i	76,68	3r	59,02
1j	54,47	4a	58,08
1k	52,75	4b	56,92
1l	54,47	4c	60,06
1m	55,86	4d	59,98
1n	60,15	4e	63,30
1o	65,61	4f	68,65
1p	66,66	4g	73,38
1q	67,08	4h	67,02
1r	58,94	4i	80,84
2a	51,57	4j	52,82
2b	54,46	4k	58,52
2c	52,58	4l	64,89
2d	49,38	4m	50,64
2e	54,52	4n	63,58
2f	68,61	4o	74,29
2g	69,64	4p	68,24

2h	64,61	4q	70,86
2i	78,75	4r	65,64
2j	56,81	5a	55,61
2k	57,81	5b	50,53
2l	63,13	5c	62,85
2m	48,90	5d	63,04
2n	62,93	5e	60,08
2o	70,13	5f	60,54
2p	64,97	5g	67,31
2q	64,98	5h	67,57
2r	60,65	5i	66,95
3a	55,60	5j	64,58
3b	51,28	5k	61,47
3c	53,10	5l	60,47
3d	55,52	5m	67,19
3e	61,30	5n	59,06
3f	69,19	5o	60,72
3g	69,69	5p	61,75
3h	75,38	5q	63,97
3i	77,99	5r	66,19
Tacrina	50,44	Donepezila	59,90
Rivastigmina	49,91	Galantamina	48,61

Legenda: ID = Identificador. Fonte: O Autor (2023).

Por meio da Tabela 2, observa-se que as bases de Schiff que obtiveram um maior valor de *score* foram as moléculas derivadas da 4,4'-diaminodifenilmetano, 1i, 2i, 3i e 4i, sendo a 4i a pose de maior *score* (80,84). Dentre as 10 moléculas mais ativas, segundo o *docking* molecular, destacam-se as diaminas derivadas das 1,4-diaminobenzeno, 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,5-pentanodiamina. As bases de Schiff de menores valores de *score* foram, 3m, 2d e 2m, envolvendo as diaminas 4-bromobenzeno-1,2-diamina e *trans*-1,2-diaminociclohexano.

A donepezila, fármaco mais ativo no cálculo de *docking* molecular, obteve *score* de 59,90, demonstrando que 56 das 90 bases de Schiff estudadas são mais ativas teoricamente que os fármacos já utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer. Os outros fármacos aprovados obtiveram baixos valores de *score*, sendo de 50,44 para tacrina, 49,91 para rivastigmina, e por fim, 48,61 para galantamina, esta que obteve o menor valor global de *score*.

Analisando as interações entre os compostos estudados e o alvo biológico, de forma geral, os modos de ligação não covalente com o sítio da acetilcolinesterase das bases de Schiff exploraram resíduos de tirosina, triptofano, fenilalanina, histidina, glutamina, glicina, glutamato, aspartato, leucina, valina, treonina arginina e serina, presentes no sítio ativo da acetilcolinesterase, ou disponíveis no bolsão do sítio ativo. Com exceção da estrutura 1m, todas as bases de Schiff interagiram com tirosina, em interações não covalentes com elétrons π da porção aromática deste aminoácido. De forma geral, esta interação se deu com a porção de isatina das bases de Schiff, com exceção das moléculas 2p, 2o, 4r, 5e, 5h, 5m, 5o, 5p e 5q, que ocorreram, ou com outra porção da base de Schiff, ou com outro tipo de ligação intermolecular. Os resíduos de isoleucina e alanina, relatados no sítio ativo da acetilcolinesterase, foram os únicos resíduos que não estabeleceram interação com as bases de Schiff.

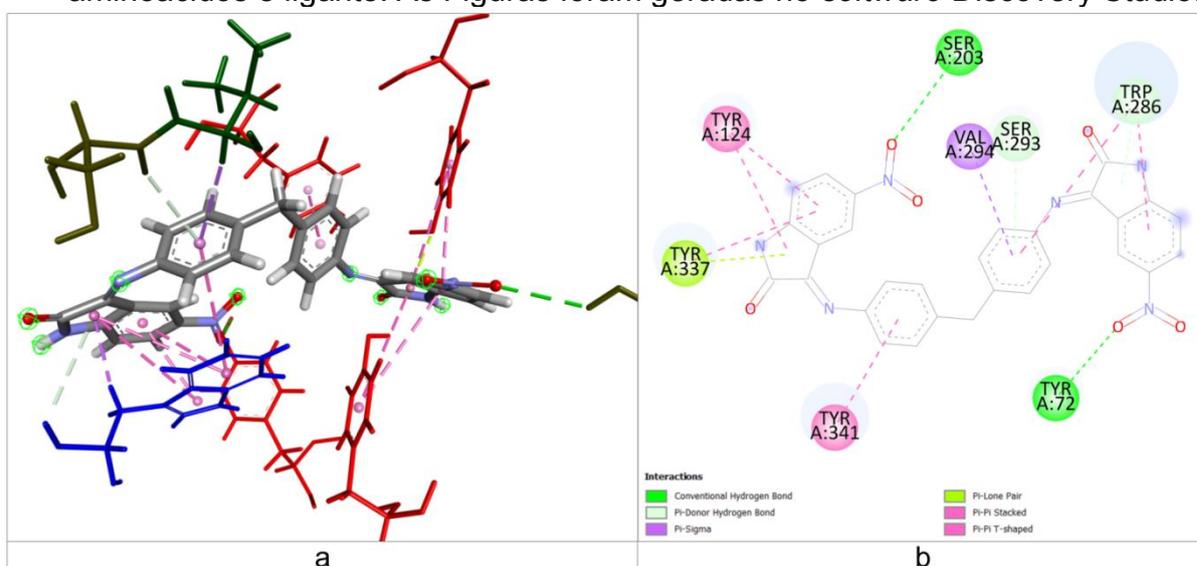
Os modos de ligação entre as séries 1, 2, 3 e 4 foram em geral semelhantes, dada a grande equivalência entre o *template* molecular desses grupos. Diferenças ocorreram principalmente com os grupos substituintes da posição 5 na porção de isatina nas bases de Schiff. A série 2, que contém o substituinte metila, estabeleceu diversas interações do tipo π -alquila com esse grupo metila; estruturas da série 4 ampliaram potencialmente as possibilidades de ligação de hidrogênio entre o grupo nitro e os resíduos de aminoácidos; ligações de hidrogênio, ligações com halogênio e muitas outras são observadas no substituinte cloro nas bases de Schiff da série 3.

A construção das imagens das melhores poses da função GoldScore foi realizada por meio do *software Discovery Studio*, no qual elaborou-se imagens de interações entre ligante e receptor de forma tridimensional, diagramas 2D de interações entre ligantes e receptor e figuras de superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase em interação com as bases de Schiff, que estão compiladas nos apêndices D, E e F, respectivamente.

Para a apresentação coesa das interações entre os ligantes e os resíduos da acetilcolinesterase nas figuras construídas, utilizou-se de um padrão de cores para cada um dos resíduos de aminoácido observado. O Quadro 9, disposto no apêndice D, apresenta cada uma destas atribuições de coloração para os aminoácidos. As Figuras 18 até 25 evidenciam algumas das poses que apresentam os diferentes tipos de interações intermoleculares feitas pelas bases de Schiff no sítio da AChE.

A molécula 4i, que gerou a pose de maior *score*, estabeleceu interações intermoleculares do tipo: ligação de hidrogênio; π – ligação doadora de hidrogênio; π – σ ; π – par de elétrons solitário; empilhamento π – π ; e π – π em formato T (*T-shaped*), totalizando 6 tipos de interação. Observou-se que o aminoácido Trp A:286 estabeleceu diversas interações intermoleculares de forma eficaz, com porções advindas da diamina e de 4-nitro-isatina. Além disso, ambos grupamentos nitro presentes na estrutura interagiram via ligação de hidrogênio com a Ser A:203 e Tyr A:72. Todas as porções aromáticas desta base de Schiff estabeleceram interações de empilhamento π – π e π – π em formato T. É perceptível a interação eficiente da estrutura 4i na cavidade do alvo AChE, seja pelos diversos tipos de ligações intermoleculares que estabeleceu, seja pela forma eficiente que os resíduos de aminoácidos interagem com o ligante. A Figura 18 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 4i.

Figura 18 – Interações do ligante 4i com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.

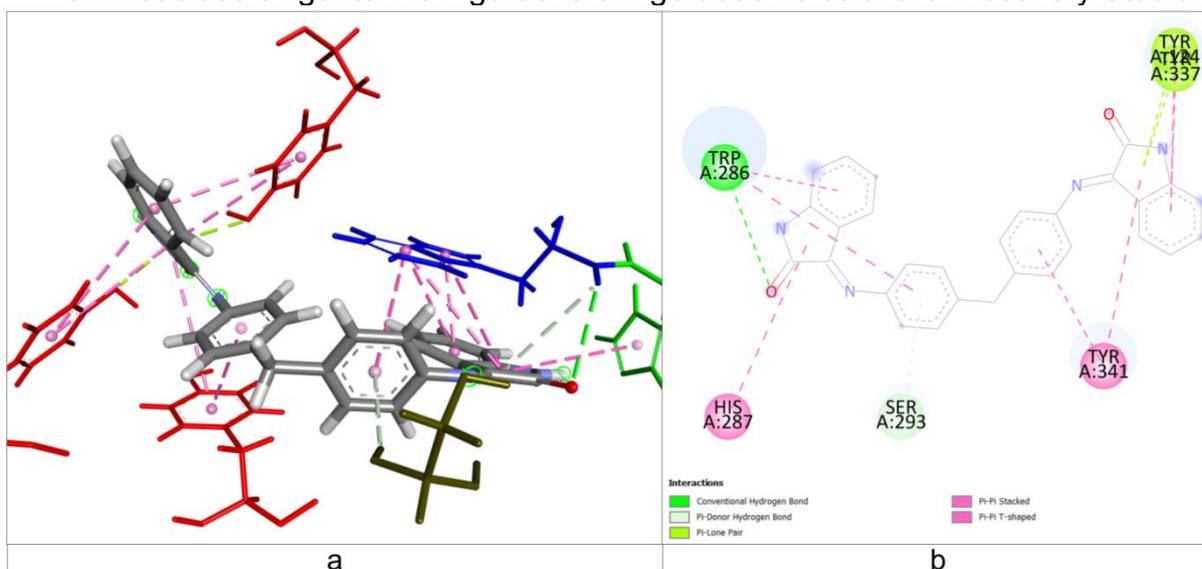


Fonte: O Autor (2023).

A base de Schiff 1i apresentou cinco tipos de interações, sendo estas: ligação de hidrogênio; π – ligação de hidrogênio; π – par de elétrons solitário; empilhamento π – π ; e π – π *T-shaped*. Os elétrons π do anel pirrólico da isatina interagiram com o par de elétrons livre da hidroxila da Tyr A:124, enquanto um anel

aromático da porção de diamina ligou-se com a hidroxila da Ser A:293, estabelecendo interação do tipo π – ligação doadora de hidrogênio. A Figura 19 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 1i.

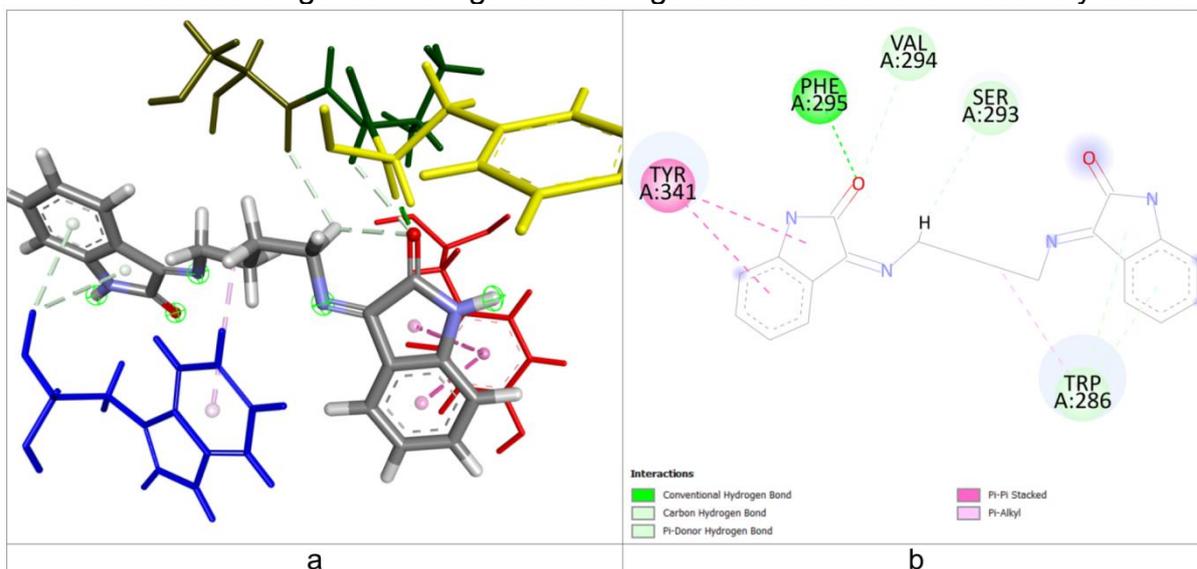
Figura 19 – Interações do ligante 1i com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

Semelhantemente à molécula 1i, a base de Schiff 1p interagiu por meio de ligações do tipo: ligação de hidrogênio; ligação de hidrogênio e carbono; π – ligação doadora de hidrogênio; empilhamento π – π ; e π – cadeia alifática. Os elétrons π da porção benzênica do triptofano A:286 interagiram com a porção de cadeia carbônica sp^3 da 1,4-butanodiamina. Além disso, este mesmo triptofano interage via ligação π – ligação doadora de hidrogênio entre a carbonila da cadeia peptídica com os elétrons π do sistema aromático da isatina. A Figura 20 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 1p.

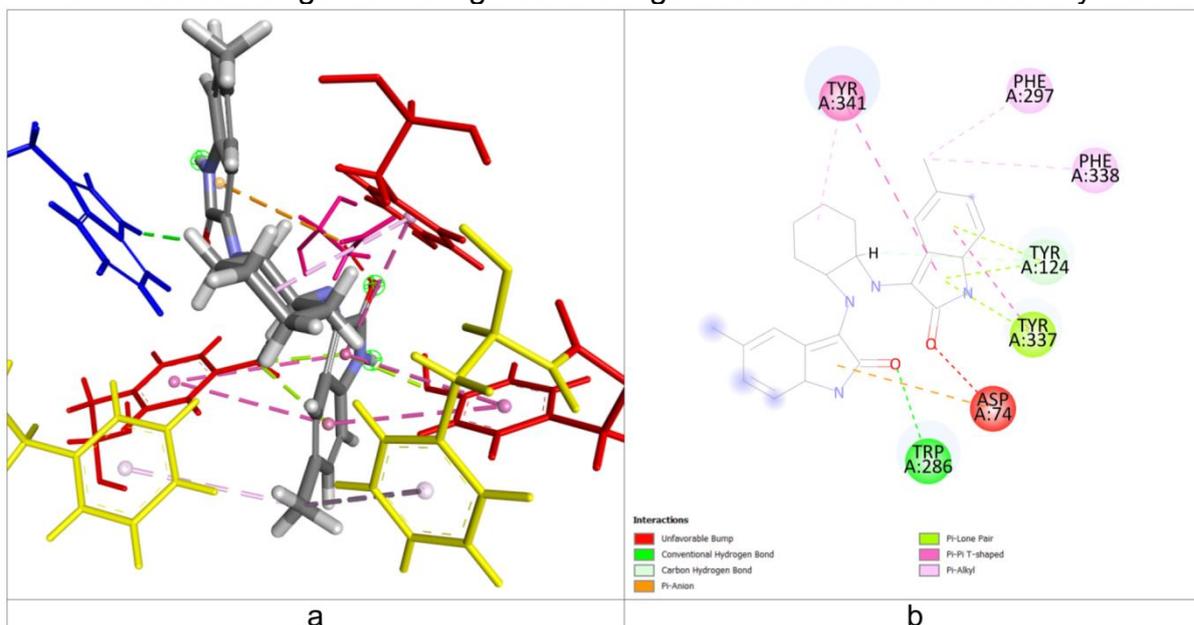
Figura 20 – Interações do ligante 1p com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

A molécula 2m, que gerou a pose de menor *score* entre as bases de Schiff, estabeleceu interações intermoleculares do tipo: ligação de hidrogênio; ligação de hidrogênio e carbono; π – ânion; π – par de elétrons solitário; π – π formato *T-shaped*; e π – cadeia alquílica. Além destas interações, uma interação do tipo ressalto desfavorável foi identificada para Asp A:74. Este aminoácido interage com os elétrons π da porção de pirrol, advinda da 5-metil-isatina, via interação π – ânion (acetato). A posição do Asp A:74 no sítio ativo faz com que haja um impedimento estéreo com a carbonila da outra porção de 5-metil-isatina, causando a interação desfavorável nesta molécula. Outra observação importante para as estruturas da série 2 é a ampliação das interações intermoleculares do tipo π – cadeia alifática. A Figura 21 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 2m.

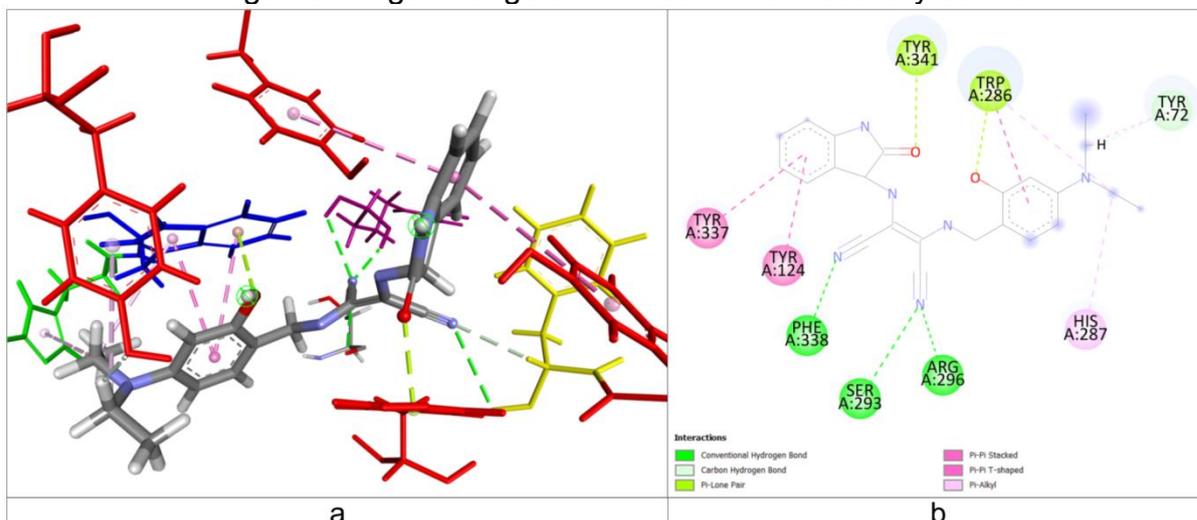
Figura 21 – Interações do ligante 2m com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

A base de Schiff 5n estabeleceu uma série de interações fracas, sendo estas: ligação de hidrogênio; ligação de hidrogênio e carbono; π – par de elétrons solitário; empilhamento π – π ; π – π *T-shaped* e π – cadeia alquílica. Observou-se que a Tyr A:72, Trp A:286 e His A:287 estabeleceram interações do tipo π – cadeia alquílica com a porção de dietilamina do composto. A Figura 22 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 5n.

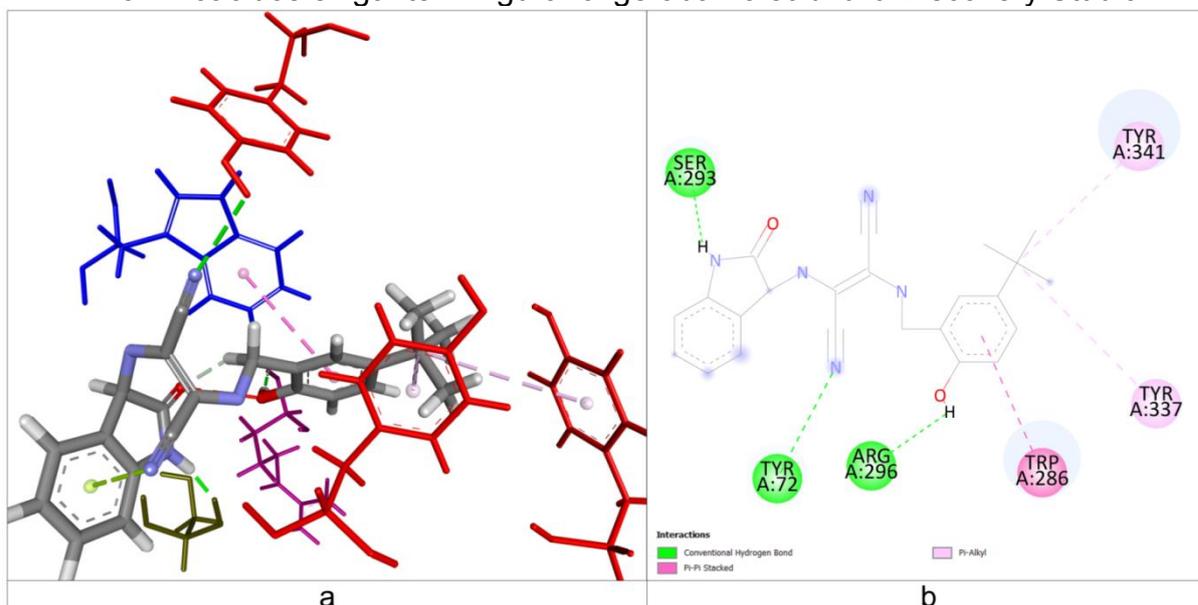
Figura 22 – Interações do ligante 5n com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. A figura foi gerada no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

As principais interações do ligante 5l (Figura 23) com a proteína 4M0E foram interações intermoleculares envolvendo elétrons do tipo π . A base de Schiff 5l estabeleceu interações de empilhamento $\pi - \pi$, $\pi -$ cadeia alifática, bem como ligação de hidrogênio. A estrutura molecular de 5l permite com que ligações de hidrogênio ocorram envolvendo o grupo ciano da porção de diaminomaleonitrila, que ocorreu com o aminoácido TYR A:72. Além disso, os aminoácidos TYR A:337 e TYR A:341 estabeleceram interações de elétrons π com as alquilas do grupo *t*-butil.

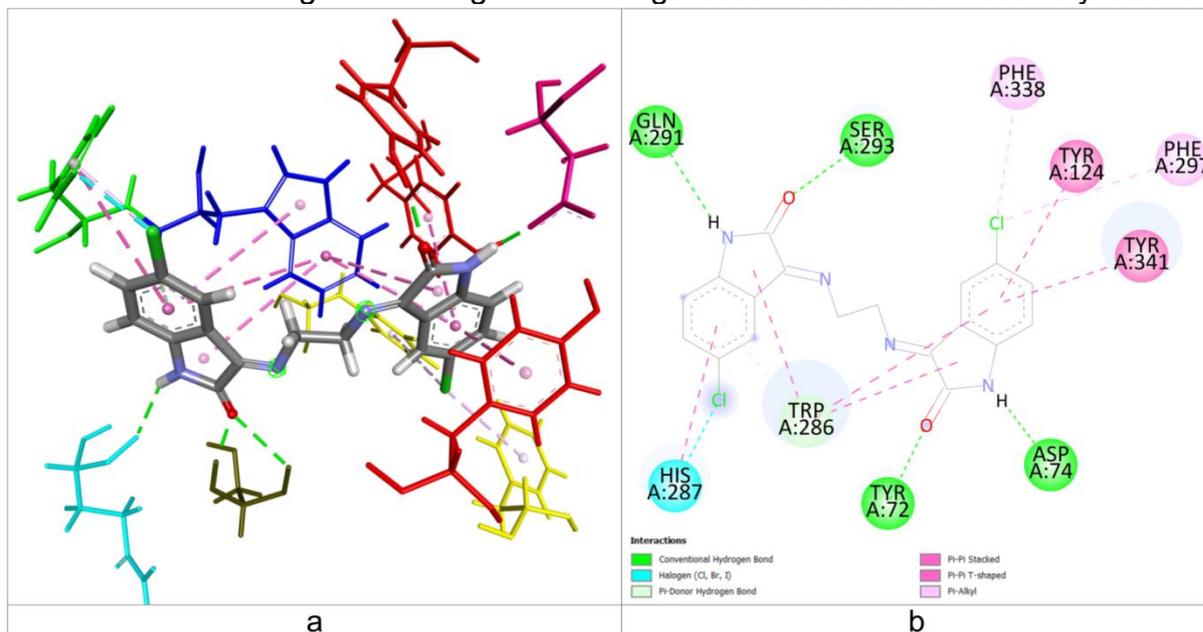
Figura 23 – Interações do ligante 5l com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação ChemPLP. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. A figura foi gerada no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

A molécula 3n, estabeleceu interações intermoleculares do tipo: ligação de hidrogênio; ligação com halogênio (Cl); π – ligação doadora de hidrogênio; empilhamento π – π ; π – π em *T-shaped* e π – cadeia alquílica. Verificou-se a interação de His A:287 com o cloro advindo da porção de 5-cloro-isatina, ao passo de que a mesma histidina interage via interações π – π com a mesma parte da molécula. Além disso, percebe-se a posição central do Trp A:286, vizinho à His A:287, que interage com ambas as porções de isatina via interações π – π e π – ligação doadora de hidrogênio. A posição central do Trp A:286 é favorecida perante a flexibilidade de 3n, devido à sua porção alifática advinda da 1,2-etilenodiamina. A Figura 24 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 3n.

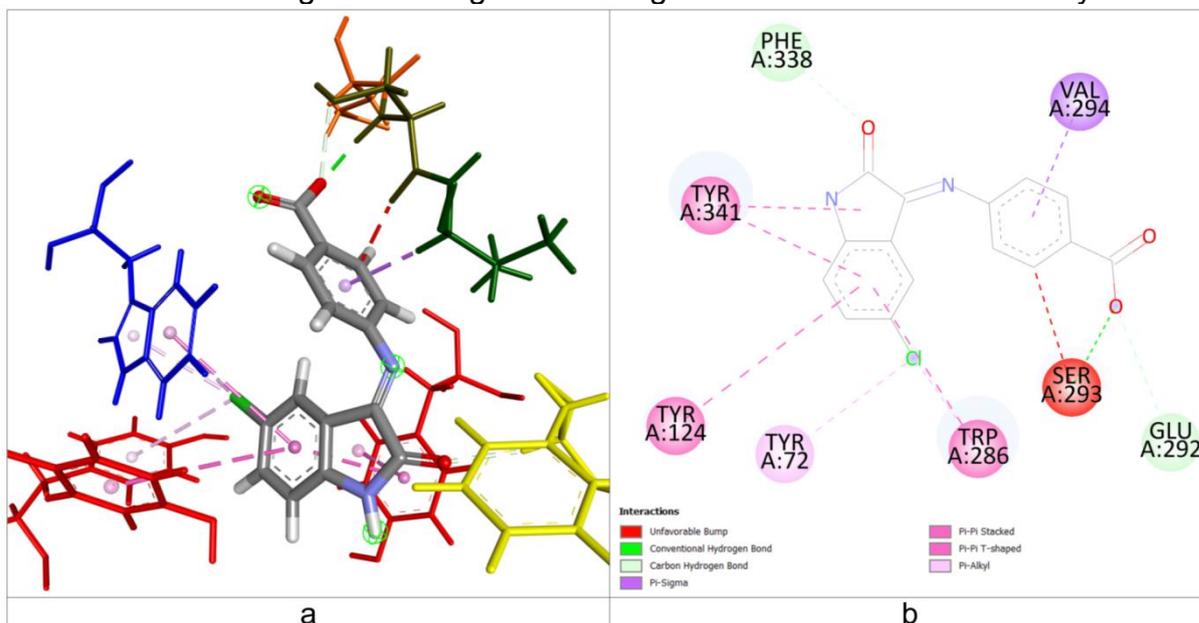
Figura 24 – Interações do ligante 3n com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

A molécula 3k, que gerou a pose de maior score, estabeleceu interações intermoleculares do tipo: ligação de hidrogênio; ligação de hidrogênio e carbono; $\pi - \sigma$; empilhamento $\pi - \pi$; $\pi - \pi$ em *T-shaped* e $\pi -$ cadeia alquílica. Além destas interações, o complexo ligante-alvo apresentou mais uma interação do tipo resalto desfavorável, observada entre o anel da porção de ácido benzoico e a carbonila da cadeia peptídica ligada diretamente à Ser A:293. A Figura 25 apresenta em detalhes as interações mencionadas para o composto 3k.

Figura 25 – Interações do ligante 3k com a proteína 4M0E, calculadas por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. **a**: Interações apresentando conformações tridimensionais do ligante e dos resíduos de aminoácidos; **b**: redução esquemática bidimensional das interações entre resíduos de aminoácidos e ligante. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



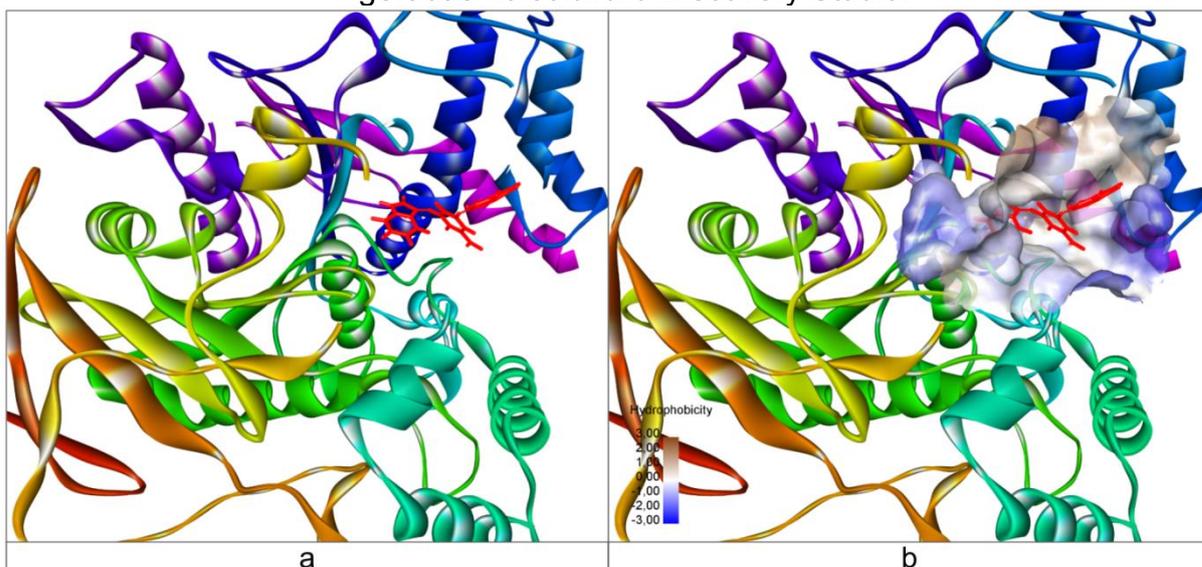
Fonte: O Autor (2023).

De forma geral, nota-se que todas as bases de Schiff operam por meio de diversos tipos de interações intermoleculares no sítio ativo da AChE. Foram especialmente observadas ligações de hidrogênio, caracterizadas por serem interações intermoleculares mais fortes em comparação com as demais. Além do mais, as interações envolvendo doação ou recepção de elétrons π de sistemas aromáticos, sendo eles dos resíduos de aminoácidos ou dos compostos estudados, apresentaram-se importantes. Anéis aromáticos desempenham papel importantíssimo na interação com os aminoácidos do sítio, devido a sua densidade de elétrons do tipo π , que estabelecem esses diferentes tipos de interações. Desta forma, entende-se que não apenas o tipo ou número de interações que este ligante faz com o alvo determina a maior atividade teórica, mas também a eficiência desta interação, que engloba inúmeros fatores, a depender da cavidade do alvo, e da estrutura do ligante, bem como quais tipos de interações ocorrem e suas forças de ligação. Uma interação alvo-ligante efetiva gerará um maior valor de *score* relativo, representando interações mais robustas com o sítio da acetilcolinesterase, prevendo uma possível molécula bloqueadora da cavidade do sítio ativo.

Alguns dos compostos estudados apresentaram interação do tipo *unfavorable bump*, ou em tradução livre “ressalto desfavorável”. Estas interações são ocasionadas devido ao efeito estéreo entre diferentes partes da cadeia peptídica e porções das bases de Schiff. Além das estruturas 2m e 3k, outras 19 moléculas apresentaram esse tipo de interação desfavorável, sendo estas 1a, 2d, 2e, 2f, 2h, 2l, 3b, 3e, 3f, 3m, 4f, 4g, 4k, 4l, 4m, 4q, 5g, 5p e 5q. Mais detalhes podem ser entendidos por meio da observação dos diagramas bidimensionais de interação destas bases de Schiff, disponíveis no Apêndice E.

Além das figuras de interação ligante-alvo apresentadas de forma tridimensional e os diagramas bidimensionais, figuras da superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da AChE (4M0E) foram criadas, com o intuito de visualizar e entender a disposição das bases de Schiff nos bolsões hidrofóbicos e hidrofílicos do alvo farmacológico. A Figura 26 demonstra a posição do ligante 1f no sítio ativo da acetilcolinesterase, com e sem a superfície de hidrofobicidade. As figuras geradas para as 90 bases de Schiff estudadas estão dispostas no apêndice F.

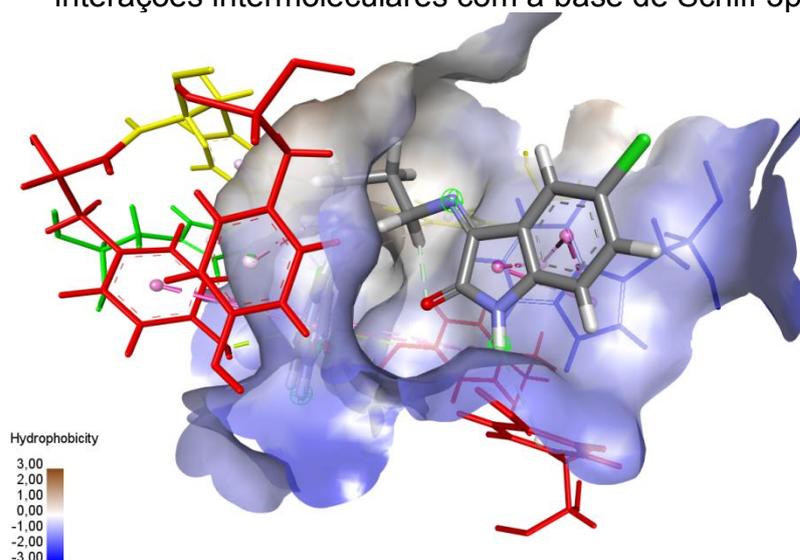
Figura 26 – Posição do ligante 1f no sítio ativo da 4M0E no monômero A, (a) sem a superfície de hidrofobicidade e (b) com superfície de hidrofobicidade, calculada por *docking* molecular via função de pontuação GoldScore. As Figuras foram geradas no *software* Discovery Studio.



Fonte: O Autor (2023).

De forma geral as moléculas apresentaram interação na entrada da cavidade da AChE. Bases de Schiff derivadas de diamina com cadeias entre os nitrogênios com comprimentos relativamente maiores que as demais, ou de diaminas com maior flexibilidade, exploraram locais mais profundos da cavidade, como demonstrado na interação do ligante 3p (Figura 27).

Figura 27 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a base de Schiff 3p.



Fonte: O Autor (2023).

Muitas bases de Schiff das séries 3 e 4, com grupos cloro e nitro, respectivamente, obtiveram poses de interação adequadas em relação à superfície hidrofóbica das moléculas, onde, de forma geral, tais grupamentos polares se localizaram em bolsões mais hidrofílicos. A porção aromática das isatinas dos ligantes 3h e 4l posicionaram-se de maneira paralela a um bolsão de maior hidrofobicidade, enquanto a carbonila e grupamento cloro ou nitro, que se encontram de maneira paralela dentro da porção de isatina, interagiram com bolsões de alta hidrofobicidade.

4.4.2. Estudos ADMET

4.4.2.1 *Propriedades Físico-Químicas*

4.4.2.1.1. Dados gerais de propriedades físico-químicas

Importantes propriedades físico-químicas teóricas, como Log P, Log S, ligações doadoras ouceptoras de H, fração de Csp³, refratividade molar e área total superficial polar (do inglês : TPSA), foram calculadas para cada uma das bases de Schiff, por diferentes *softwares*. Os dados apresentados na Tabela 23, que se encontra no Apêndice G, estão relacionados com algumas destas propriedades, obtidas via SwissADME.

Valores como massa molar, número de átomos pesados (átomos que não são hidrogênio), número de átomos aromáticos (átomos que estão em sistemas aromáticos benzênicos, exceto hidrogênio), fração de Csp³, número de ligações rotáveis, número de ligações doadoras e receptoras de H, são propriedades importantes na farmacologia, e são cruciais para a racionalização de propriedades *druglikeness* dos compostos.

4.4.2.1.2. Volume molecular

As propriedades de pKa do grupo mais ácido e grupo mais básico de cada composto, bem como o volume molecular foram calculados por intermédio dos *softwares* MolSoft e Molinspiration. Os dados de volume molecular estão compilados na Tabela 24, que se encontra no Apêndice G.

De forma geral, volume molecular calculado pelo MolSoft variou em média 66,639 A³ a mais que a mesma propriedade obtida via Molinspiration. Tal propriedade é importante para a avaliação de filtros de *druglikeness*, que serão discutidos adiante.

4.4.2.1.3. Lipofilicidade e Solubilidade em água

Parâmetros de Log S (solubilidade em meio aquoso) e Log P (lipofilicidade) foram obtidos pelos *softwares* MolSoft, ADMETLab, SwissADME, Molinspiration, Protox-II, e compilados na Tabela 25, disposta no Apêndice G.

O *software* SwissADME estabelece uma escala de classe de solubilidade, para relacionar aos valores de Log S. Essa escala classifica valores de Log S como: *insolúvel* se $\text{Log S} < -10$; *fracamente solúvel* se $-10 < \text{Log S} < -6$; *moderadamente solúvel* se $-6 < \text{Log S} < -4$; *solúvel* se $-4 < \text{Log S} < -2$; *muito solúvel* se $-2 < \text{Log S} < 0$; *altamente solúvel* se $0 < \text{Log S}$. Nesse sentido, todas as bases de Schiff se enquadraram entre os perfis *solúvel* e *fracamente solúvel*. A molécula com maior solubilidade em água, prevista para os três *softwares* foi 5a. Já as moléculas com menor solubilidade em água previstas por MolSoft, pkCSM e ADMET Lab foram 3i, 3l e 3r, respectivamente. É interessante notar que para os três *softwares*, a estrutura 3e sempre ficou entre as três estruturas menos solúveis em água, característica esta provavelmente relacionada com a porção advinda de sua diamina (2,4,6-trimetil-3-fenilenodiamina), que possui majoritariamente características apolares.

Os valores de Log P, ou lipofilicidade, foram obtidos pelos *softwares* SwissADME, Molinspiration, ProTox-II, MolSoft, ADMET Lab. As moléculas 5a e 5b foram as moléculas com menor valor de lipofilicidade em todos os *softwares*, exceto SwissADME, variando de 0,07 até 2,14; enquanto as estruturas 3i e 3e obtiveram altos valores de lipofilicidade, maiores que 5 em todos os casos.

Quanto maiores os valores de Log S deveriam ser seguidos de menores valores de Log P, uma vez que maiores Log P significam maior lipofilicidade. Essa correlação pode ser observada de forma geral para as moléculas, ao se comparar valores de Log S e Log P, mesmo em diferentes *softwares*.

O *software* SwissADME produz um consenso de Log P, que é o resultado entre a média de diversos valores de lipofilicidade, calculados por diferentes metodologias, para um mesmo composto. Neste sentido, calculou-se o consenso de Log P para cada uma das bases de Schiff, utilizando-se os valores de lipofilicidade obtidos em diferentes *softwares*. Estes dados encontram-se na última coluna da tabela 25, e seus valores variam de 0,645 até 6,73, sendo o maior valor da molécula 3i e menor da molécula 5a, que faz sentido principalmente ao olhar para as estruturas destes compostos: o composto 3i possui grande quantidade de anéis aromáticos não substituídos, enquanto a base de Schiff 5a apresenta diversos heteroátomos ligados de forma a provocar polaridade dentro de sua estrutura. Assim

para moléculas derivadas da diamina 4,4'-diaminodifenilmetano apresentam maior lipofilicidade, em comparações as moléculas da série 5.

4.4.2.1.4. Refratividade molar e TPSA

Parâmetros de refratividade molar e área superficial foram calculados pelos programas MolSoft, SwissADME, Molinspiration, Protox-II e pkCSM e estão compilados na Tabela 26, disposta no Apêndice G.

A refratividade molar de uma molécula está diretamente relacionada com a habilidade de uma molécula deslocar sua densidade eletrônica, ou seja, sua polarizabilidade (Le Fevre, 1965). As estruturas derivadas das diaminas “d”, “e”, e “i” apresentaram maiores valores de refratividade molar, enquanto as bases de Schiff derivadas das diaminas “j” e “k” apresentaram as menores polarizabilidades teóricas.

Os valores de refratividade molar e TPSA advindos do SwissADME foram idênticos aos calculados pelo ProTox-II, evidenciando que provavelmente ambos os *softwares* utilizam da mesma metodologia de cálculo para estes parâmetros.

Os valores de TPSA calculados pelo *software* Molinspiration apresentaram-se em média 6,11 Å² maiores que os valores calculados por SwissADME/ProTox-II. Já os valores de TPSA obtidos via MolSoft foram em média 25,81 Å² menores que os valores calculados por SwissADME/ProTox-II. Todos os valores de TPSA apresentaram-se inferiores aos valores de superfície molecular calculada pelo pkCSM, com exceção do composto 5a. Em média, a área topológica polar das bases de Schiff ocupou 62,48% de sua superfície molecular total. Mas é importante ressaltar que os valores que compõe tal média variaram bastante entre 35,59 e 97,41 %.

4.2.2.2 Druglikeness

As bases de Schiff foram analisadas com base nas regras de Lipinski (RO5, Pfizer) e com algumas expansões, sendo estas Veber (GSK), Ghose (Amgen) e Egan (Pharmacia), conforme apresentado anteriormente no Quadro 2 (Egan; Merz; Baldwin, 2000; Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999; Lipinski et al., 1997; Veber et al., 2003).

Todas as bases de Schiff apresentaram estar de acordo com as RO5, em qualquer *software*, sendo que apenas quatro moléculas violaram a lipofilicidade e massa molecular simultaneamente, sendo estas 3d, 3i, 4d e 4i. A estrutura 3d não violou a lipofilicidade calculada pelo *software* SwissADME (WLog P), passando pelo filtro de Lipinski, se considerada esta lipofilicidade teórica, diferente de 3i, que violou lipofilicidade em todos os cenários. De forma semelhante, 4i não obteve Log P > 5 quando calculado por ADMET Lab, mas obteve valores superiores a 5 nos outros cenários. A molécula 4d violou a regra dos 5 apenas considerando miLog P, calculado via Molinspiration.

19 bases de Schiff violaram o filtro de *druglikeness* estabelecido por Ghose, sendo estas 1i, 2d, 2e, 2f, 2g, 2i, 3d, 3e, 3h, 3i, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i e 5q. Todas as estruturas possuem número de átomos totais entre 20 e 70, não violando esta propriedade em Ghose. De forma geral a maioria das estruturas violaram Ghose principalmente por possuírem refratividade molar superior à 130.

Para o filtro de Veber e Egan, todas as bases de Schiff da série 4 mais as moléculas 5e, 5i, 5m, 5q violaram os parâmetros estabelecidos, apresentando valores de TPSA maiores que 140 Å² (Veber) e 131,6 Å² (Egan), totalizando 22 estruturas. Os compostos 4f e 4g violaram todos os diferentes valores TPSA, advindos de diferentes *softwares*. De forma semelhante, os compostos 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 4q e 4r violaram TPSA em todos os cenários, mas apenas para o filtro de Egan.

De forma geral, 32 das 90 moléculas avaliadas apresentaram violações nos filtros apreciados, sendo a maioria destas em Ghose. De forma oposta, 58 compostos não apresentaram violações aos filtros de *druglikeness*, classificando a maior parte das moléculas como similares à fármacos segundo esta metodologia.

4.2.2.3 *Preditor de Bioatividade*

Pontuações de bioatividades inferiores a -0,5 são consideradas inativas. Valores -0,5 e 0 são considerados moderadamente ativos enquanto compostos com pontuações superiores a 0,5 tendem a possuir bioatividade (Verma, 2012). Nesse sentido, observa-se que no parâmetro de inibição de enzimas, as moléculas

derivadas de *cis*-1,2-diaminociclohexano, *trans*-1,2-diaminociclohexano, 1,2-etilenodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina, 1,5-pentanodiamina e 1,2-propanodiamina obtiveram maior potencial inibitório teórico, com valores de bioatividade muito próximos de zero, especialmente esses compostos da Série 1, que em geral apresentaram seus *scores* de bioatividade maiores que 0. De forma geral a maioria das bases de Schiff estudadas são consideradas moderadamente ativas nos parâmetros de bioatividade calculados via Molinspiration.

4.2.2.4 Absorção

A permeabilidade em Caco-2 é um modelo teórico que se inspira na permeabilidade *in vitro* de células de adenocarcinoma colorretal humano. Segundo o modelo do pkSCM, uma permeabilidade em Caco-2 ativa deveria possuir valores maiores que 0,9. Nesse sentido, 27 bases de Schiff apresentaram-se ativas neste parâmetro, sendo as moléculas da Série 1 as mais ativas. Nenhuma estrutura da Série 4 ou 5 apresentaram permeabilidade teórica em Caco-2.

Todas as estruturas mostraram-se ativas no modelo de absorção intestinal, apresentando valores de absorção maiores que 30%, enquanto nenhum composto apresentou atividade em permeabilidade na pele (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

A estrutura 5b se mostrou como um possível substrato de P-GP, mostrando que teoricamente as moléculas seriam barradas por essa proteína transportadora, e menos absorvidas no corpo. Em contrapartida, 1j, 1k, 5a e 5b apresentaram-se como inibidoras de P-GP I, enquanto 25 compostos inibem P-GP II, mostrando que ao passo de que são substratos dessas proteínas, podem inibi-las de forma competitiva e alterar o fluxo de outras substâncias no organismo (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

4.2.2.5 Distribuição

4.4.2.1.5. Dados gerais de distribuição de fármaco

Parâmetros gerais de distribuição das bases de Schiff estão dispostos na tabela 29, disposta no Apêndice G. Tais dados foram obtidos nos *softwares* ADMET Lab e pkCSM.

Volume de distribuição calculado via pkCSM indicou que todas as bases de Schiff obtiveram valores abaixo de $0,71 \text{ LKg}^{-1}$, obtendo então inatividade na distribuição. De forma semelhante, o volume de distribuição calculado via ADMETLab mostrou que 24 estruturas ficaram dentro da faixa do ideal (0,04-20L/kg), sendo que as com maiores valores foram 2q, 2l, 2m, 1r e 3r. O restante das moléculas foram consideradas como ficando confinadas ao sangue, ligando-se às proteínas plasmáticas. Esse comportamento foi observado pelos dados dispostos nos parâmetros de “fração não ligada às proteínas séricas (humano)” e “Ligação às Proteínas Plasmáticas”, que em ambos os *softwares*, via diferentes métodos, previram que as bases de Schiff tem alta propensão a interação com as proteínas plasmáticas, perdendo assim eficiência na distribuição destas moléculas.

A distribuição no sistema nervoso central também apresentou resultados insatisfatórios, com apenas 5 estruturas possuindo atividade teórica neste parâmetro (valores maiores que -2,0), sendo estas: 3a, 3b, 3c, 3d e 5h (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

4.2.2.5.2 Penetração na Barreira hematoencefálica

Os parâmetros de distribuição foram avaliados com enfoque na penetração da barreira hematoencefálica (BBB, do inglês *Blood Brain Barrier*), tendo em vista que é um importante obstáculo a ser vencido por fármacos que tenham como alvo a acetilcolinesterase.

A Tabela 30, disposta no apêndice G, apresenta alguns parâmetros relativos à penetração da barreira hematoencefálica, calculados pelos *softwares* ADMET Lab, pkCSM e MolSoft. O *software* ADMET Lab apresenta a probabilidade em termos unidades positivas e negativas, sendo que --- é ruim, e +++ é excelente; a permeabilidade da BBB em pkCSM é inativa quando inferior à -1, e muito ativa quando superior a 0,3; o Molsoft apresenta um score de BBB, sendo que 0 é baixa e 6 é alta penetração teórica.

Os dados obtidos pela plataforma ADMET Lab mostraram que os compostos 1a, 3n, 1l, 1m, 1o, 1p, 1q e 1n obtiveram as maiores atividades de penetração, com probabilidades acima de 0,9. Ainda neste corpo de dados, de forma geral as bases

de Schiff derivadas de diaminas aromáticas foram consideradas inativas na penetração de BBB.

Dessa forma 17 bases de Schiff apresentaram possível inatividade teórica de penetração da BBB, quando calculado via pkCSM, sendo 4g a de menor atividade no estudo. O resultado mostrou-se dentro da faixa de atividade de penetração, sendo a 2p a mais ativa.

O *software* MolSoft forneceu *scores* que variaram de 0,47 até 3,67, sendo 4i molécula com menor atividade, e 3q o composto com maior atividade. Dessa forma, a penetração geral das bases de Schiff neste parâmetro mostrou-se inativa até parcialmente ativa.

Os modelos de MolSoft e pkCSM indicaram, de forma geral, que o grupo nitro (Série 4) confere inatividade na penetração da BBB, enquanto todos os modelos indicaram, de forma mais ou menos pronunciada, que as bases de Schiff derivadas de diaminas alifáticas possuem maior propensão de penetração da barreira hematoencefálica.

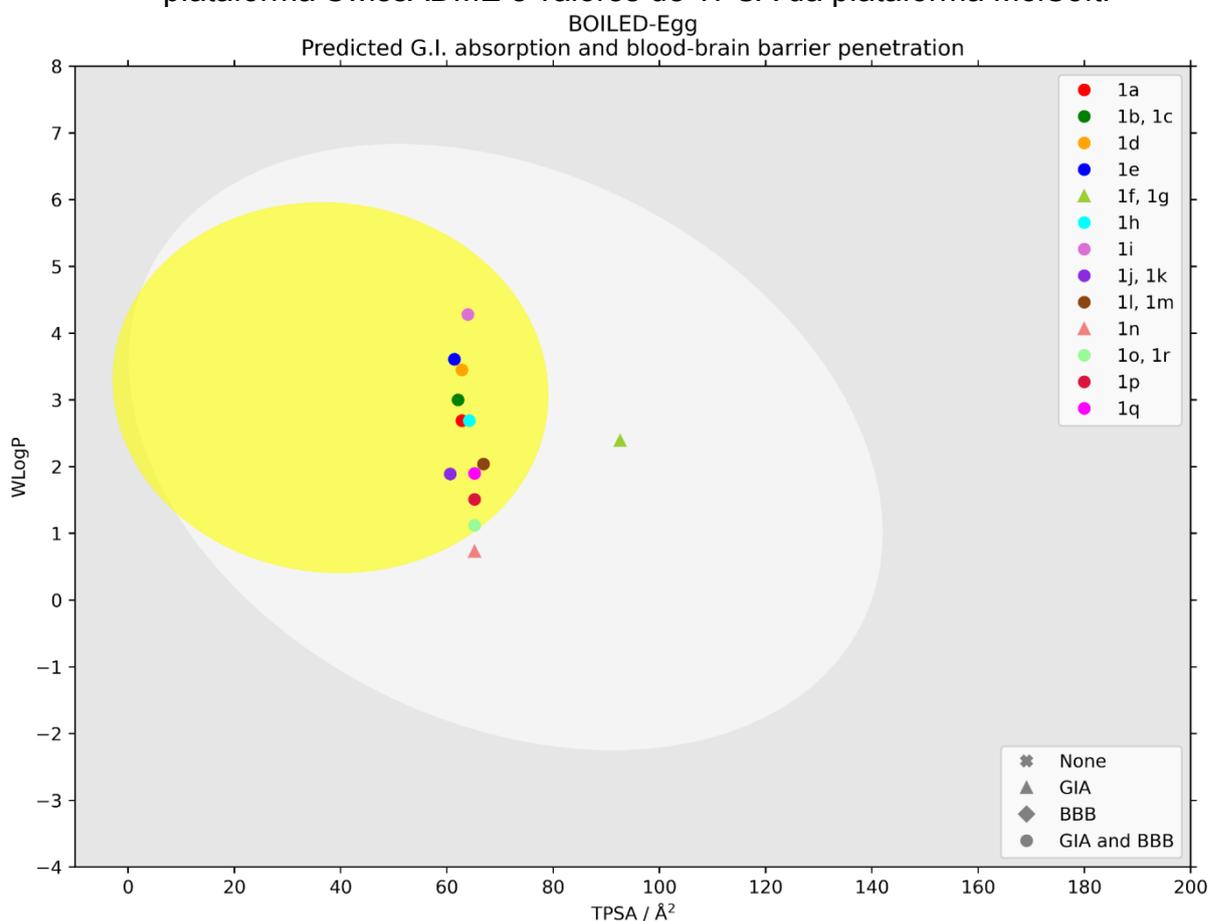
De forma geral, a maioria das atividades de penetração de BBB estão de acordo com o modelo de previsão de tais moléculas, sendo que moléculas moderadamente apolares tem maior probabilidade de penetração da BBB (Daina; Zoete, 2016). Nesse sentido, compostos como 4g, com a disponibilidade de três grupos nitro em sua estrutura apresentam menor atividade em BBB, enquanto compostos derivados de 1,4-butanodiamina, como 2p, apresentam maior atividade de BBB, dada a cadeia alifática presente em sua estrutura. Ainda nesta teoria, o composto 4i apresentou inatividade de penetração de BBB, devido a seu alto valor de TPSA, excedendo o limite estipulado pelos algoritmos da previsão via MolSoft.

4.2.2.5.3 BOILED-Egg

A ferramenta BOILED-Egg é um método intuitivo para prever simultaneamente dois parâmetros chave de ADME: absorção gastrointestinal (HIA, do inglês *Human intestinal absorption*) e o acesso cerebral. Essa ferramenta foi desenvolvida por Antoine Daina & Vincent Zoete, em parceria com o instituto SIB – *Swiss Institute of Bioinformatics* (Daina; Zoete, 2016). O modelo BOILED-Egg define zonas favoráveis e desfavoráveis no espaço físico-químico, com base nas propriedades de WLog P vs. TPSA.

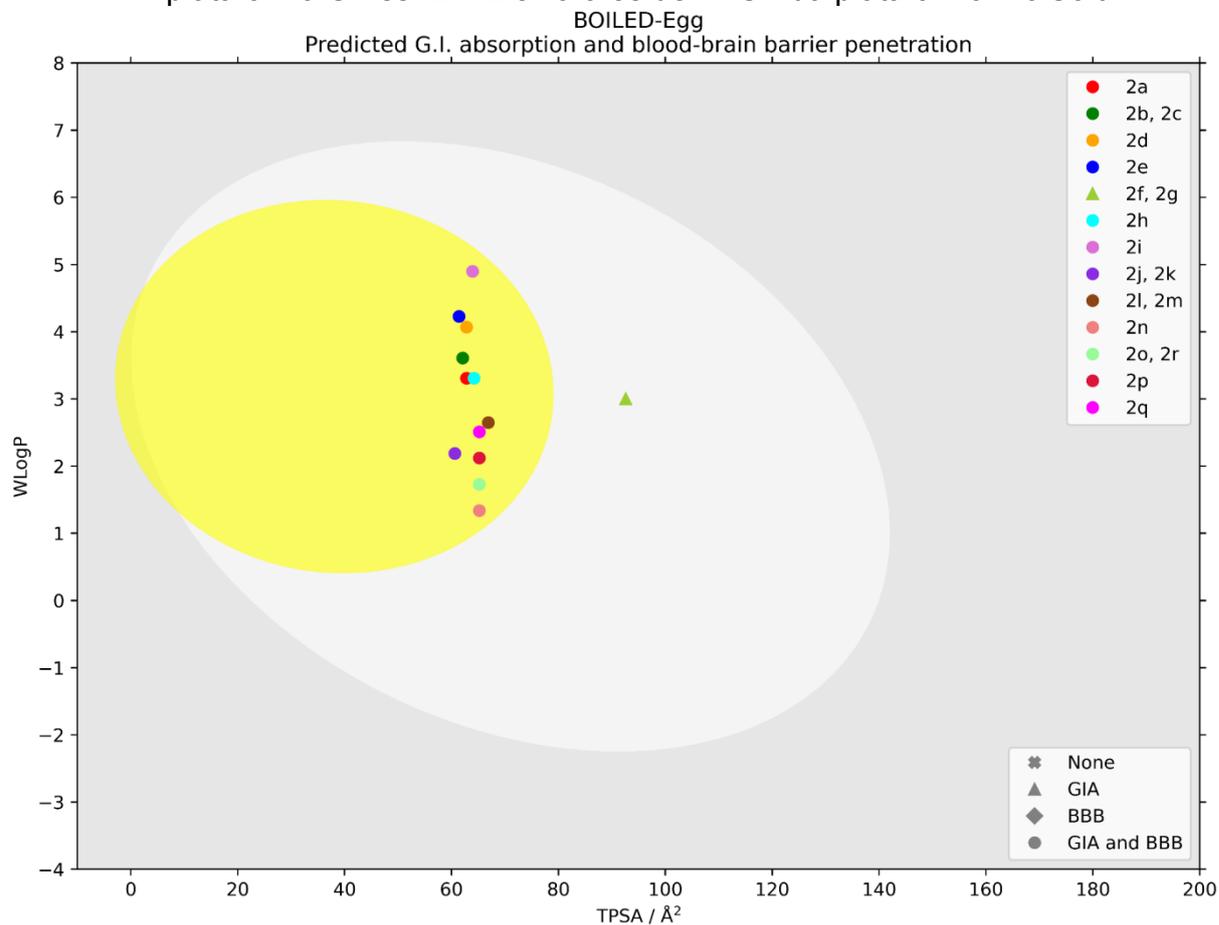
As Figuras 28, 29, 30, 31 e 32 apresentam gráficos BOILED-Egg referentes às de bases de Schiff das Séries 1, 2, 3, 4 e 5. As imagens foram construídas com um *software* em desenvolvimento no grupo, elaborado por meio do código fonte disponibilizado pelos desenvolvedores da metodologia. Utilizou-se valores de WLog P advindos do SwissADME e valores de TPSA obtidos via MolSoft.

Figura 28 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 1 de bases de Schiff, derivadas de isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft.



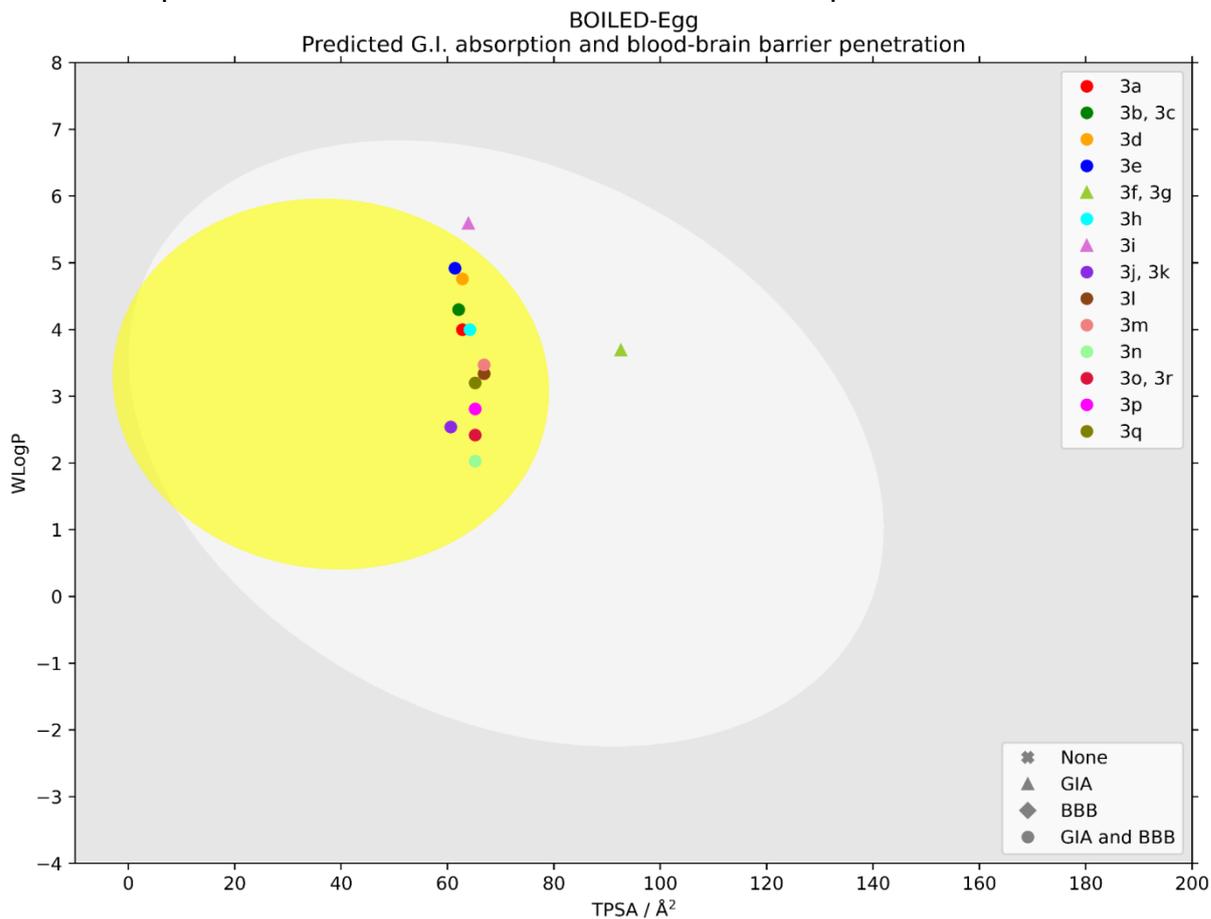
Fonte: O Autor (2023).

Figura 29 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 2 de bases de Schiff, derivadas de 5-metil-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft.



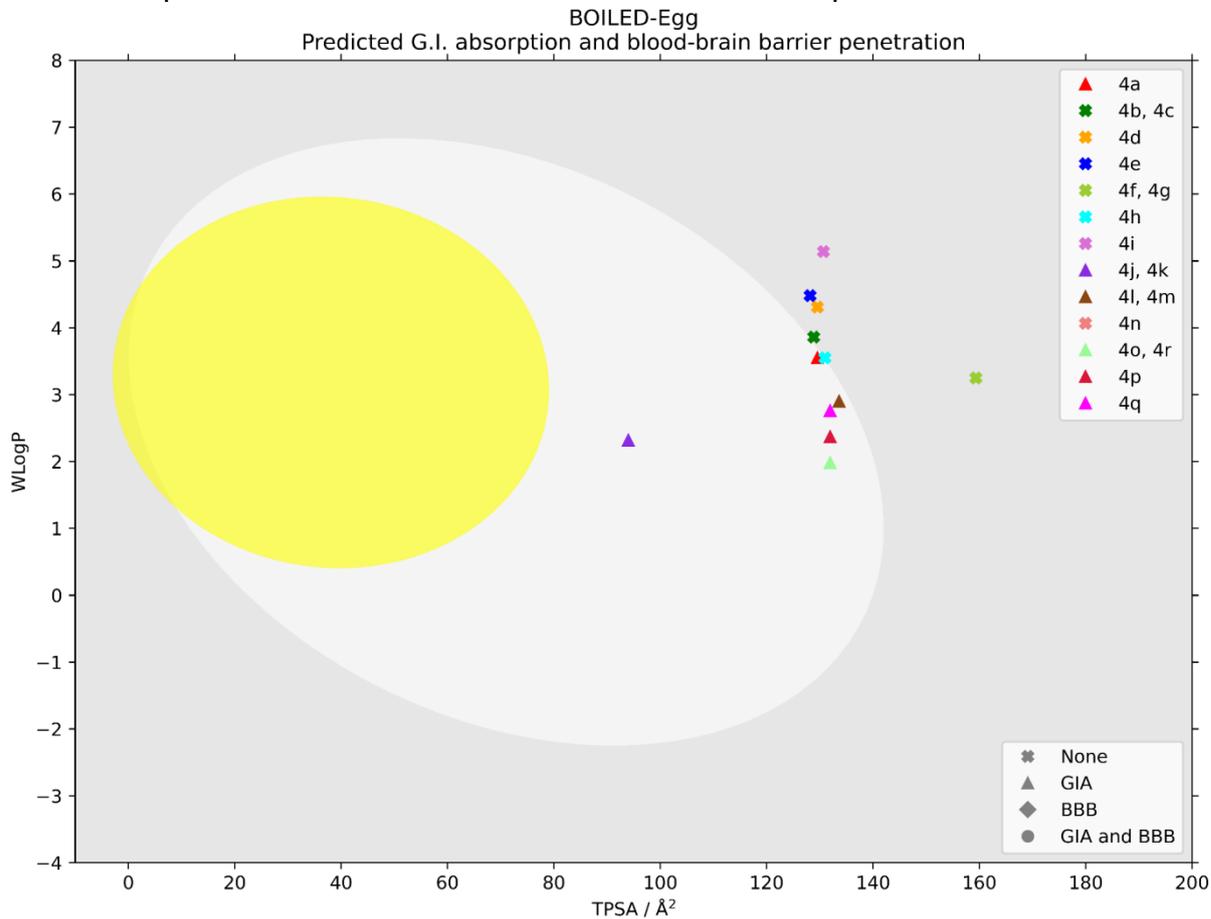
Fonte: O Autor (2023).

Figura 30 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 3 de bases de Schiff, derivadas de 5-cloro-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft.



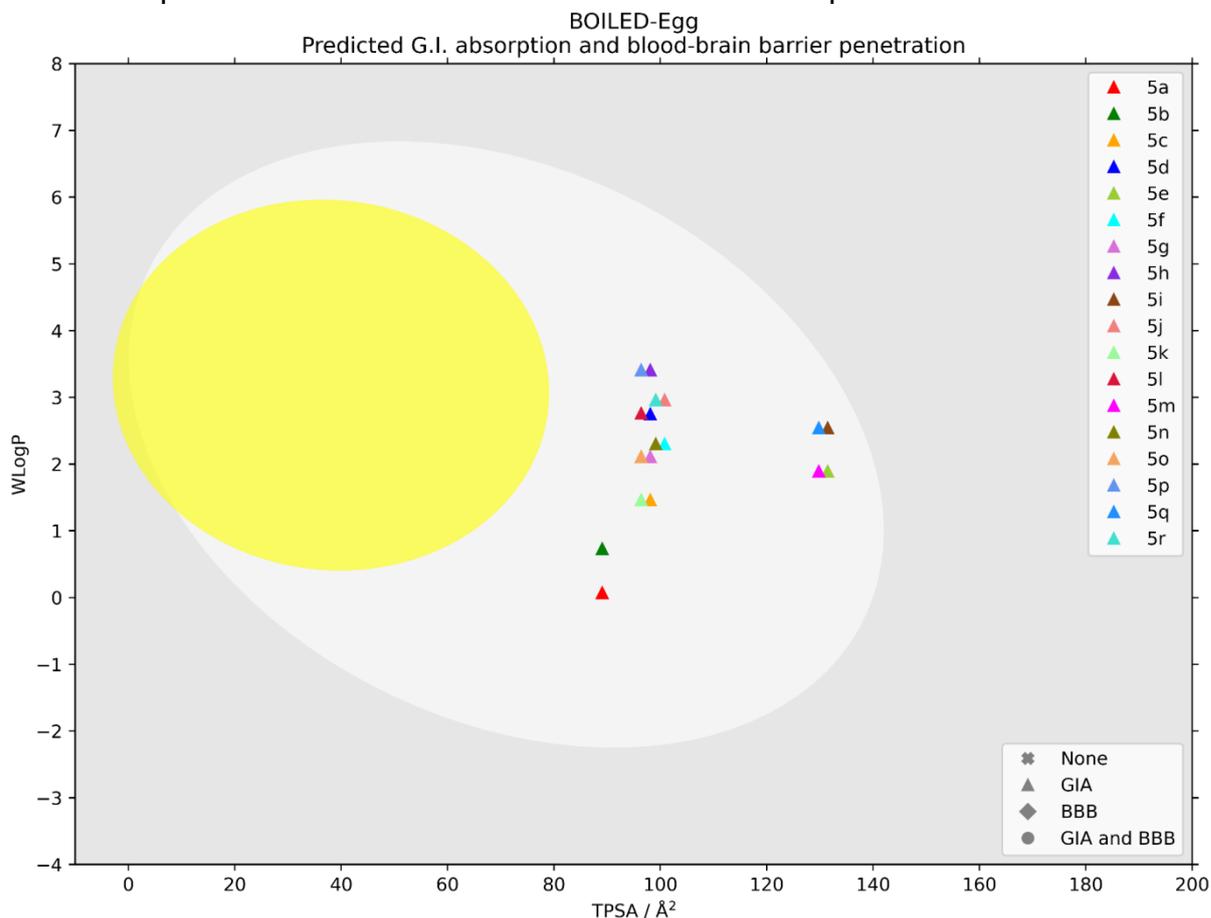
Fonte: O Autor (2023).

Figura 31 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 4 de bases de Schiff, derivadas de 4-nitro-isatina. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft.



Fonte: O Autor (2023).

Figura 32 – Gráfico BOILED-Egg aplicado para a Série 5 de bases de Schiff, derivadas de diaminomaleonitrila. A figura foi gerada com base no código fonte da metodologia. O gráfico à esquerda utiliza valores de WLog P e TPSA da plataforma SwissADME, enquanto o gráfico à direita utiliza valores de WLog P da plataforma SwissADME e valores de TPSA da plataforma MolSoft.



Fonte: O Autor (2023).

Para a Figura 28, que apresenta o gráfico BOILED-Egg referentes às moléculas da Série 1, observa-se que a maioria das moléculas atingiram a área da penetração da BBB, com exceção das moléculas Hn, Hf e Hg, que se estabeleceram dentro da região de absorção gastrointestinal. De forma semelhante, a maioria das bases de Schiff das séries 2 e 3 obtiveram atividade de penetração teórica da barreira hematoencefálica, com exceção de 2f e 2g, para Série 2, e 3f, 3g e 3i para a Série 3.

O gráfico de BOILED-Egg disposto na Figura 31 demonstra que nenhuma dos compostos da Série 4 demonstraram penetração de BBB. Apenas as moléculas 4a, 4j, 4k, 4l, 4m, 4o, 4p, 4q e 4r obtiveram atividade teórica de absorção gastrointestinal, sendo que o restante se localizou em áreas do gráfico que não indicam nenhuma das duas atividades. A série 5 apresentou-se com todas as bases

de Schiff atingindo atividade teórica de absorção gastrointestinal, porém não penetrando a BBB.

De forma geral, observou-se que a presença de grupamentos metila e cloro nas porções advindas de isatina incrementaram a lipofilicidade, sendo a ordem crescente de tal parâmetro $H < \text{metila} < \text{cloro}$. Assim observa-se que as estruturas da série 2 foram as que mais obtiveram valores de WLog P adequados para a penetração de BBB.

Em contrapartida, a presença do grupo nitro na porção advinda de 4-nitroisatina na série de moléculas 4, incrementa de forma pronunciada a propriedade TPSA das estruturas, fazendo com que estas se desloquem à direita do gráfico, estando fora da área de penetração de BBB. O mesmo pode ser observado para as moléculas da Série 5, que com menor TPSA poderiam vir a se enquadrar na área de penetração da barreira hematoencefálica.

4.4.2.6 *Metabolismo e excreção*

Os citocromos P450 (CYPs) são importantes enzimas de desintoxicação do corpo, encontradas principalmente no fígado. Essas enzimas são responsáveis pelo metabolismo de muitos fármacos (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018.). A alteração do funcionamento destas proteínas pode afetar o metabolismo dos medicamentos e são contraindicados. Dessa forma, saber se os candidatos a fármacos estudados inibem as proteínas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 de alguma forma, ou seriam substratos de CYP2D6 e CYP3A4, são importantes considerações acerca do metabolismo destas bases de Schiff no organismo.

Nenhuma das estruturas estudadas apresentou-se como inibidor ou substrato de CYP2D6. Com exceção de bases de Schiff derivadas de ácido-3-aminobenzóico e ácido-4-aminobenzóico, e também da 5a, todas os compostos apresentaram-se como substrato de CYP3A4. Bases de Schiff das séries 4 e 5 mostraram-se menos inibidoras das CYPs, todavia, de forma geral as bases de Schiff mostraram-se majoritariamente inibidoras dessas enzimas.

Para o entendimento de parâmetro de excreção das bases de Schiff, avaliou-se se os fármacos seriam substrato de OTC2 (sigla em inglês para transportador de cátions orgânicos) e a sua liberação total (Log CLtot).

Nenhumas das bases de Schiff apresentaram-se como substrato de OTC2, possivelmente tendo um déficit em sua excreção. Em relação à liberação total dos fármacos, todas as bases de Schiff demonstraram que valores de Log CL_{tot} menores que 1 Log (ml/min/Kg), sendo que 2l e 2m obtiveram valores muito próximos de 1. É importante ressaltar que os estudos de metabolismo e excreção de fármacos dizem respeito a etapas mais avançadas de desenvolvimento, onde a excreção de um fármaco estará relacionada com a determinação de sua dosagem diária (Pires; Blundell; Ascher, 2015; Sur; Sem; Komrskova, 2021; Yap; Li; Chen, 2006).

4.4.2.7 Toxicidade

Os Quadros 12 e 13, localizados no apêndice G, apresentam alguns parâmetros relativos à toxicidade, calculados via *software* pkCSM. Toxicidade de Ames, dose máxima tolerada, Inibição de hERG II (também conhecido como gene relacionado ao “*ether-a-go-go*”, que está relacionado com à morte cardíaca súbita), toxicidade oral aguda e crônica são contempladas pelo Quadro 12, enquanto hepatotoxicidade e toxicidades com modelos de *T. Pyriformis* e *Minnow* são contemplados pelo Quadro 13 (Zhang et al, 2016).

Nenhuma das bases de Schiff estudadas apresentaram-se com inibidoras de hERG I. Entretanto, 44 compostos são inibidores de hERG II, sendo estes principalmente derivados de diaminas aromáticas. 57 bases de Schiff apresentaram possível caráter mutagênico no teste de toxicidade de Ames. Mais da metade das bases de Schiff obtiveram dose máxima tolerada inferior à 0,477 log(mg/Kg/dia), sendo consideradas toleráveis. Em geral, todas as bases de Schiff da Série 2 obtiveram valores de baixa toxicidade para esse parâmetro.

A toxicidade oral aguda LD₅₀ oral aguda variou de 1,85 até 3,228 mol/Kg, sendo considerados resultados baixos de dose letal, portanto positivos para a aplicação desejada. Em contrapartida, valores relativamente altos de toxicidade oral crônica foram observados para as bases de Schiff, sendo o menor deles de 2,999 mg/kg/dia, para o composto 4p. Ou seja, uma pessoa com 70 Kg de massa, precisaria ingerir acima de 209,93 mg por dia, ao longo de um longo período, para que obtenha alguma toxicidade crônica relacionada (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Das 90 bases de Schiff, 28 delas apresentaram hepatotoxicidade via pkCSM, sem aparente relação estabelecida entre as estruturas moleculares. Todas as bases de Schiff apresentaram toxicidade no modelo teórico construído com *T. Pyriformis*, obtendo valores $pIGC_{50}$ maiores que -0,5. Dissemelhantemente ao parâmetro de *T. Pyriformis*, a toxicidade com modelo de Minnow foi em geral baixa, sendo que apenas 14 bases de Schiff apontaram para tal toxicidade ($\text{Log } LC_{50} < -0,3$), tendo principalmente moléculas da série 4 dentro deste grupo.

Além dos parâmetros dispostos no Quadro 13, avaliou-se a propriedade dos compostos de ocasionarem alergias na pele, e constatou-se que nenhuma das bases de Schiff apresentou-se como provocadoras de sensibilização da pele. Nesse sentido, efeitos de erupção cutânea não seriam observados para os compostos estudados, segundo o modelo contabilizado via pkCSM.

A Tabela 31, disposta no apêndice G, apresentam alguns parâmetros relativos à hepatotoxicidade, mutagenicidade, lesão hepática induzida por fármacos, calculados via pkCSM. Toxicidade de Ames, dose máxima tolerada, Inibição de hERG II, toxicidade oral aguda e crônica são contempladas pelo Quadro 12, enquanto hepatotoxicidade e toxicidades com modelos de *T. Pyriformis* e *Minnow* são contemplados pelo Quadro 13.

Observou-se que mais da metade das bases de Schiff apresentaram baixa toxicidade na mutagenicidade de Ames, mas maior toxicidade em hepatotoxicidade. Segundo a previsão via ADMET Lab, 2j, 5p, 3k, 5h e 3j se apresentaram como as moléculas mais hepatotóxicas. De forma geral, todas as moléculas apresentaram como indutoras de lesão hepática, sendo que o menor valor foi de 57% de probabilidade.

No total, apenas 16 bases de Schiff não apresentaram atividade de inibição de hERG, sendo que o restante apresentou tal atividade teórica, aumentando as chances das bases de Schiff estudadas serem mais tóxicas neste sentido. Em termos de dose letal, as moléculas mais tóxicas foram 3n, 3o, 5a, 2n e 3p, enquanto os compostos menos tóxicos foram 4k, 5m, 5o, 5i e 5q. De forma geral, os valores de dose letal variaram de 594,244 até 1791,112 mg/Kg.

As predições de propriedades toxicológicas realizadas pelo ProTox-II geraram diversos resultados, apresentados na Tabela 32, disposta no Apêndice G. O *software online* ProTox-II estima a classe de toxicidade dos fármacos, sendo de 6 tipos: Classe 1: fatal se engolido ($LD_{50} \leq 5$); Classe 2: fatal se engolido ($5 < LD_{50} \leq$

50); Classe III: tóxico se engolido ($50 < LD_{50} \leq 300$); Classe 4: prejudicial se engolido ($300 < LD_{50} \leq 2000$); Classe 5: pode ser prejudicial de engolido ($2000 < LD_{50} \leq 5000$); e Classe 6: não tóxico ($LD_{50} > 5000$). Os resultados apresentados pelo cálculo do ProTox-II mostram que todas as moléculas estão dentro da Classe 4 e Classe 5 de toxicidade. A acuracidade dos resultados fornecidos variou de 54,26 até 68,07%. Os experimentos *in silico* indicaram diferentes tipos de atividades tóxicas, para diferentes moléculas, mas nenhuma molécula apontou citotoxicidade. As moléculas da série 4, de forma geral, apresentaram mutagenicidade e carcinogenicidade. 17 bases de Schiff não apontaram nenhum tipo de toxicidade, enquanto as moléculas mais tóxicas foram 4d e 4g, apontando hepatotoxicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade e mutagenicidade. A dose letal calculada via ProTox-II variou de 400 até 3009 mg/Kg, apresentando as bases de Schiff de forma menos tóxica, em comparação com a previsão via ADMET Lab.

Testes virtuais de mutagenicidade e carcinogenicidade, bem como inibição de hERG foram efetuados pelo *software* PreADMET. Os resultados destas atividades toxicológicas estão compilados na Tabela 33, no apêndice G. A Tabela 34, também disposta no Apêndice G, apresenta diversas previsões de toxicidade aguda efetuadas via PreADMET.

Com base nos dados da Tabela 33, é possível observar que apenas 9 moléculas se apresentaram não mutagênicas no teste de Ames via PréADMET, sendo a maioria delas da série 5.

Para previsões teóricas de carcinogenicidade com modelos em animais, as bases de Schiff apresentaram-se, de forma geral, menos tóxicas. Dos 90 compostos estudados, 68 destes não apresentaram carcinogenicidade no modelo de camundongos, enquanto este mesmo parâmetro apontou 54 bases de Schiff não carcinogênicas via modelo teórico com ratos.

De forma geral, em termos de inibição de hERG, as bases de Schiff das séries 1 e 4 apresentaram alto risco de inibição desta proteína. 48 moléculas apresentaram risco médio ou baixo risco de inibição.

Os dados da Tabela 34 apresentam os dados de toxicidade aguda em diferentes modelos *in silico*, que simulam ensaios *in vivo* com diferentes espécies, sendo estas *Algae* (EC_{50}), daphina (EC_{50}), medaka (LC_{50}) e minnow (LC_{50}). De forma geral, as moléculas obtiveram níveis de toxicidade aguda semelhantes e coerentes em diferentes modelos vivos. Compostos das séries 1 e 5 obtiveram menores

toxicidades agudas, sendo que a base de Schiff potencialmente menos tóxica foi a 5a. Além disso, as bases de Schiff derivadas de diaminas aromáticas das séries 2, 3 e 4 apresentaram maior toxicidade, em comparação com as outras estruturas referentes a cada série (Priya; Rani; Nancy, 2021.)

Por fim, é relativamente complexo estabelecer comparações entre os testes realizados pelas ferramentas pkCSM, ADMET Lab, ProTox-II e PréADMET, uma vez que, semelhantemente à SwissADME e Molinspiration, baseiam-se em diferentes metodologias para os cálculos envolvidos na predição de atividades toxicológicas.

4.5. SELEÇÃO DAS BASES DE SCHIFF PARA SÍNTESE

A principal vantagem da triagem *in silico* é a seleção de compostos mais assertiva em termos de potencial atividade farmacológica para a etapa das sínteses. Inicialmente os *scores* de *docking* molecular foram ranqueados do maior valor para o menor. Destes dados, selecionou-se a parte das 30 moléculas com maiores pontuações no *docking* molecular. Dividiu-se estas 30 bases de Schiff em 3 partes, cada uma contendo 10 moléculas, ordenadas ainda por ordem decrescente de *score*. Após obter estas ordens de estruturas mais ativas no *docking* molecular, compilou-se estes dados, somados aos dados de *druglikeness*, distribuição e toxicidade. Dessa forma, gerou-se o Quadro 5, uma organização das 30 bases de Schiff mais promissoras, selecionadas por meio dos dados *in silico* obtidos para as bases de Schiff, considerando-se principalmente as pontuações de *docking* molecular.

Quadro 5 – Triagem de moléculas mais ativas *in silico* como possíveis fármacos para a doença de Alzheimer. Para a construção desta seleção, levou-se em conta diferentes dados *in silico* relevantes para a doença de Alzheimer. As duas últimas colunas, separadas da tabela, apresentam o ranking das 30 bases de Schiff mais promissoras, selecionadas via triagem virtual, propostas neste trabalho.

ID	Docking molecular (Goldscore)		Violações em filtros Druglikeness				Penetração BBB		Toxicidade				Ranking final	
	Score	Rank	L	G	V	E	ADMET Lab	MolSoft	Protox-II		PréADMET		Rank	ID
									C.T.	Quantos pontos violou	Mut. + Carcino.	Inibição de hERG		
4i	80.84	1°	3	☒	☒	☒	☑	☒	☑	2	2	AR	1°	3i
2i	78.75	2°	1	☒	☑	☑	☑	☑	☑	2	2	RM	2°	3h
3i	77.99	3°	2	☒	☑	☑	☑	☑	☑	1	2	RM	3°	1i
1i	76.68	4°	1	☒	☑	☑	☑	☑	☑	2	3	AR	4°	4i
3h	75.38	5°	1	☒	☑	☑	☑	☑	☑	1	3	RM	5°	2i
4o	74.29	6°	1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	3	1	AR	6°	2o
4g	73.38	7°	2	☒	☒	☒	☒	☒	☑	4	2	AMB	7°	4q
4q	70.86	8°	1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	3	1	AR	8°	4o
1g	70.33	9°	0	☑	☑	☑	☒	☒	☑	3	2	AR	9°	4g
2o	70.13	10°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	2	RM	10°	1g
1h	69.88	11°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	2	3	AR	11°	3o
3o	69.85	12°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	2	RM	12°	1h
3g	69.69	13°	1	☑	☑	☑	☒	☒	☑	2	2	RM	13°	4p
2g	69.64	14°	1	☒	☑	☑	☒	☑	☑	2	2	RM	14°	3f
3f	69.19	15°	1	☑	☑	☑	☒	☑	☑	1	3	RM	15°	4f
4f	68.65	16°	1	☒	☒	☒	☒	☒	☑	3	2	AMB	16°	5h
2f	68.61	17°	1	☒	☑	☑	☒	☑	☑	1	2	RM	17°	2f
4p	68.24	18°	1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	3	1	AR	18°	2g
5h	67.57	19°	0	☑	☑	☑	☒	☑	☑	1	0	AMB	19°	5g
5g	67.31	20°	0	☑	☑	☑	☒	☑	☑	3	1	AR	20°	3g
5m	67.19	21°	0	☑	☒	☒	☒	☒	☑	2	1	AMB	21°	3q
1q	67.08	22°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	1	AR	22°	1o
4h	67.02	23°	1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	3	2	AR	23°	2q
5i	66.95	24°	0	☑	☒	☒	☒	☒	☑	1	2	AMB	24°	1q
1p	66.66	25°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	2	AR	25°	1p
5r	66.19	26°	0	☑	☑	☑	☒	☑	☑	1	0	RM	26°	5i
4r	65.64	27°	1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	2	1	AR	27°	5r
1o	65.61	28°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	2	AR	28°	4r
3q	65.21	29°	1	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	1	RM	29°	4h
2q	64.98	30°	0	☑	☑	☑	☑	☑	☑	0	2	RM	30°	5m

Legenda: ID = identificador; L = Lipinski; G = Ghose; V = Veber; E = Egan; C.T. = Classe de toxicidade; ☑_{druglikeness} = não violou em nenhum cenário; ☒_{druglikeness} = violou em pelo menos um cenário; ☑_{BBB} = ativo; ☒_{BBB} = inativo; ☑_{BBB} = parcialmente ativo; RM = risco médio; AMB = resultado ambíguo; AR = Alto risco. Fonte: O Autor (2023).

Para cada um dos 3 blocos de moléculas, considerou-se os estudos ADMET e reorganizou-se a posição do ranking inicial conforme o melhor perfil farmacocinético da molécula. Portanto, após essa nova organização, não mais 4i está em primeiro colocado, pois 3i apresentou melhor perfil farmacocinético, além de uma pontuação semelhante no score de *docking* molecular. De forma semelhante, o composto 3h aumentou sua posição no ranking final, ocasionado pelo seu perfil farmacocinético mais ativo. O mesmo foi realizado para todos os 30 compostos, até a reorganização final, presente nas duas últimas colunas do Quadro 5.

Para a síntese das moléculas, optou-se por completar as séries de bases de Schiff derivadas de uma mesma diamina, caso esta aparecesse no ranking de compostos mais ativos. Por exemplo, as bases de Schiff derivadas de 1,4-fenilenodiamina apareceram quase por completo no ranking, deixando apenas o composto 2h de fora da seleção. Nestes casos, optou-se por completar a parte sintética com bases de Schiff derivadas de uma mesma diamina, mas que não apareceram de forma completa no ranking final. Esta decisão facilitou a comparação entre dados experimentais entre bases de Schiff derivadas de mesma diamina. Além disso, optou-se pela síntese das bases de Schiff simétricas (compostos selecionados das séries 1, 2, 3 e 4), totalizando 32 novas bases de Schiff selecionadas para a parte experimental do trabalho.

4.6. SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF

Em geral, as sínteses foram realizadas com solventes etanol e metanol para a solubilização dos reagentes. Utilizou-se metanol para as diaminas 4,4'-diaminodifenilmetano e cadaverina, que apresentaram maior solubilidade em tal solvente. A maioria das diaminas foi solubilizada em etanol. Essa regra foi quebrada na série de compostos utilizando o ácido-3,5-diaminobenzóico, que possui baixa solubilidade em metanol ou etanol. Para essa diamina, utilizou-se uma mistura de solventes na reação: *N,N*-dimetilformamida, metanol e tetraidrofurano, na proporção de volumes 1:3:2, respectivamente.

Após a mistura entre os reagentes, adicionou-se 2 gotas do catalisador, ácido clorídrico (P.A. 37%), exceto para as sínteses envolvendo 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina, nas quais trietilamina foi adicionada para desprotonar tais

diaminas e ativar a amina primária, uma vez que o reagente utilizado foi o sal cloridrato destas aminas.

A imensa maioria das sínteses foram realizadas em béquer, com agitação em chapa de aquecimento, apenas coberto com vidro de relógio sob o béquer. Entretanto, em sínteses envolvendo diaminas menos reativas, onde maior tempo de reação foi necessário, utilizou-se sistema de refluxo, conforme descrito na seção de metodologia deste trabalho. Para as bases de Schiff derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico, adicionou-se o catalisador e os reagentes ao balão, e manteve-se o sistema sob aquecimento e sonicação por pelo menos 5 minutos, para estimular a solubilidade dos reagentes no sistema. Em seguida, o sistema foi aquecido em banho de glicerina, reagindo sob agitação e refluxo pelo tempo de reação despendido.

Cada síntese teve o tempo de reação de pelo menos 6 horas, sob agitação e aquecimento, com o intuito de garantir a máxima reação da carbonila das isatinas. Para as diaminas menos reativas, o tempo de reação foi expandido para 8 - 10 horas. A baixa reatividade das diaminas ácido-3,5-diaminobenzóico e 4-nitro-1,3-fenilenodiamina ocorre justamente pelos substituintes ácido carboxílico e nitro, que são retiradores de elétrons via efeitos mesomérico e indutivo, previstos pelos parâmetros de Hammett (Bastos-Ceneviva, 1984; Hansch; Leo; Taft, 1991). Com elétrons sendo retirados do sistema aromático, o par de elétrons das aminas, que é a porção nucleofílica da reação de formação das bases de Schiff, fica menos disponível para o ataque à carbonila ativa (Bruice, 2006).

O isolamento dos compostos ocorreu de forma variada. Cerca de metade dos compostos precipitou após o tempo de reação, enquanto o restante não precipitou mesmo após a adição de água, exigindo a aplicação de diferentes técnicas de isolamento das moléculas sintetizadas, descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Estratégia de precipitação e isolamento utilizada para cada composto após a síntese.

Diamina	Isatina (1)	5-metil-isatina (2)	5-cloro-isatina (3)	5-nitro-isatina (4)
Ácido-3,5-diaminobenzóico (f)	THF/Hex.	THF/Hex.	N.P.	THF/Hex.
4-nitro-1,3-fenilenodiamina (g)	N.P.	THF/Hex.	THF/Hex	N.P.
1,4-diaminobenzeno (h)	CHCl ₃ /Hex.	H ₂ O	H ₂ O	N.P.
4,4'-diaminodifenilmetano (i)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,3-propanodiamina (o)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,4-butanodiamina (p)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,5-pentanodiamina (q)	N.P.	H ₂ O	N.P.	H ₂ O
1,2-propanodiamina (r)	THF/Hex.	H ₂ O	THF/Hex.	H ₂ O

Legendas: H₂O = Precipitação em água; THF/Hex. = Precipitação com THF/Hexano; CHCl₃/Hex. = Precipitação com clorofórmio/Hexano; N.P. = Não precipitou (secou-se o(s) solvente(s) usado(s) na síntese, coletou-se o sólido no fundo do béquer e macerou-se, obtendo a base de Schiff em pó).

Fonte: O Autor (2023).

Em séries derivadas de diaminas que precipitaram facilmente em água, apresentando base de Schiff precipitada ainda durante o tempo da reação, evaporou-se o volume da síntese para menos de 10 mL, sob aquecimento brando. Em seguida, resfriou-se a mistura, e filtrou-se à vácuo, lavando o filtrado com água destilada em abundância. Este procedimento foi realizado para as bases de Schiff derivadas das diaminas i (4,4'-diaminodifenilmetano), o (1,3-propanodiamina) e p (1,4-butanodiamina), além de outras sínteses que apresentaram precipitação facilitada. Nas demais bases de Schiff que não apresentaram fase sólida após reduzir o volume da síntese, resfriou-se a mistura, e precipitou-se com a adição de água destilada, sob banho de gelo e sonicador ultrassônico.

Alguns compostos não precipitaram com água, formando um acúmulo de composto de textura viscosa no fundo do béquer. Nestes casos, reduziu-se o solvente da mistura, e solubilizou a fase viscosa em tetraidrofurano ou clorofórmio, conforme a solubilização mais eficiente. Após solúvel em solvente orgânico com baixa polaridade, adicionou-se hexano (apolar) gota-a-gota sob sonicação, até iniciar a precipitação do composto sintetizado. Filtrou-se o sólido via filtração simples, e secou-se os solventes à vácuo para a posterior purificação.

Nos casos em que as substâncias não precipitaram sob água ou solventes orgânicos, evaporou-se o(s) solvente(s) da mistura, até obter-se o sólido no formato de um filme no fundo do béquer. Coletou-se o composto do fundo do béquer,

macerando até tornar-se pó, e reservando-o sob vácuo para a posterior purificação. No total, este procedimento foi aplicado para 6 moléculas, sendo estas 3f (ácido-3,5-diaminobenzóico com 5-cloroisatina), 1g (4-nitro-1,3-fenilenodiamina com isatina), 4g (4-nitro-1,3-fenilenodiamina com 5-nitroisatina), 4h (1,4-fenilenodiamina com 4-nitroisatina), 1q (1,4-butanodiamina com isatina) e 3q (1,5-pentanodiamina com 5-cloroisatina).

4.7. PURIFICAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

As metodologias de purificação consistiram na lavagem dos compostos com solventes apropriados ou na precipitação destes compostos com clorofórmio, tetraidrofurano e hexano. A Tabela 4 demonstra o tipo de purificação utilizada para cada uma das bases de Schiff sintetizadas.

Tabela 4 – Metodologia de purificação utilizada para cada uma das bases de Schiff sintetizadas.

Diamina	Isatina (1)	5-metil-isatina (2)	5-cloro-isatina (3)	5-nitro-isatina (4)
Ácido-3,5-diaminobenzóico (f)	THF/Hex.	CHCl ₃	CHCl ₃	CHCl ₃
4-nitro-1,3-fenilenodiamina (g)	CHCl ₃ /Hex.	CHCl ₃ /Hex.	CHCl ₃ /Hex.	H ₂ O
1,4-diaminobenzeno (h)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
4,4'-diaminodifenilmetano (i)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,3-propanodiamina (o)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,4-butanodiamina (p)	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
1,5-pentanodiamina (q)	H ₂ O	EtOH	H ₂ O	H ₂ O
1,2-propanodiamina (r)	CHCl ₃ /Hex.	H ₂ O	EtOH/H ₂ O	H ₂ O

Legendas: H₂O = lavagem do sólido em água; CHCl₃ = lavagem do sólido em clorofórmio; EtOH = lavagem do sólido em etanol; THF/Hex. = Precipitação com tetraidrofurano e hexano; CHCl₃/Hex. = Precipitação com clorofórmio e hexano, EtOH/H₂O. = Precipitação com etanol e água. Fonte: O Autor (2023).

A purificação dos compostos que são insolúveis em água foi realizada com a lavagem dos compostos neste solvente. No total, 20 das 32 bases de Schiff sintetizadas foram purificadas por esta metodologia. Ao adicionar o composto seco em água destilada, notou-se que o pó demorou alguns minutos para que ficasse completamente umedecido. Ao entrar em contato com a água, os compostos coloriram imediatamente a mistura, turvando, por vezes com coloração da base de Schiff, e por vezes com coloração tênue do reagente isatina. Ao ser adicionado em

água, o composto 4g (4-nitro-1,3-fenilenodiamina com 5-nitroisatina) coloriu a mistura deixando a fase líquida de cor amarelada. A coloração observada na lavagem do composto 4g está relacionada com a 5-nitro-isatina remanescente advinda da síntese desta base de Schiff, dada a sua característica coloração amarela intensa. Uma coloração amarelada suave também foi observada na lavagem do composto 1p (1,4-butanodiamina com isatina), que provavelmente advém do espalhamento do composto na própria mistura, hipótese confirmada durante a filtração da purificação, onde a maior parte do composto ficou no filtro. Para os compostos derivados de 4,4'-diaminodifenilmetano, apesar do espalhamento integral do composto em água destilada, a água residual do kitasato após a etapa de filtração não apresentou nenhuma coloração, sendo completamente transparente, mesmo antes da metodologia de lavagem aplicada. O restante das bases de Schiff purificadas em água apresentou padrões semelhantes aos descritos acima.

Os compostos 2f, 3f e 4f (ácido-3,5-diaminobenzóico com 5-metilisatina, 5-cloroisatina e 5-nitroisatina, respectivamente) foram lavadas com o solvente orgânico clorofórmio, uma vez que apresentaram insolubilidade ou baixa solubilidade neste solvente, enquanto as isatinas apresentaram-se solúveis neste solvente. Após a lavagem, que foi repetida por pelo menos duas vezes, o solvente adquiriu coloração avermelhada, em diferentes intensidades para diferentes compostos. Repetiu-se o processo de lavagem até que nenhuma coloração residual fosse observada, dado que as isatinas utilizadas são bastante coloridas e, mesmo em pequenas quantidades sua presença é facilmente observável.

As moléculas 2q (1,5-pentanodiamina com 5-metilisatina) e 3r (1,2-propanodiamina e 5-cloroisatina) foram purificadas lavando com etanol. Dada a baixa solubilidade de 2q em etanol, lavou-se o composto com etanol quente, onde filtrou-se a mistura ainda quente. O solvente da filtração adquiriu coloração distinta do filtrado. De forma diferente, a base de Schiff 3r foi solubilizada em 10 mL de etanol, e a esta solução adicionou-se água gota-à-gota, sob sonicação. Uma primeira precipitação foi filtrada e separada de um segundo precipitado. A segunda precipitação foi filtrada e reservada sob vácuo.

O procedimento de remoção de impurezas das bases de Schiff 1f, 1r, 1g, 2g e 3g foi a precipitação utilizando os solventes clorofórmio, tetraidrofurano e hexano, de acordo com o procedimento descrito na seção de metodologia.

4.8. ENSAIOS DE CARACTERIZAÇÃO

4.8.1. Dados gerais e temperatura de fusão ou degradação

Os dados gerais de caracterização das bases de Schiff sintetizadas, que incluem massa molar, rendimento, coloração das moléculas e ponto de fusão, estão compilados na Tabela 5.

Tabela 5 – Dados gerais de caracterização obtidos para as bases de Schiff.

ID	M.M. (g.mol ⁻¹)	Rend. (%)	Cor	P.F. (°C)	ID	M.M. (g.mol ⁻¹)	Rend. (%)	Cor	P.F. (°C)
1f	410,38	43,97	Bege	>350	1o	332,35	39,57	Amarelo queimado	212-216 (d)
2f	438,43	23,82	Bege	>350°C	2o	360,40	31,25	Âmbar	238-246 (d)
3f	479,27	63,31	Marrom	180-197 (d)	3o	401,24	31,78	Amarelo queimado	170-212 (d)
4f	500,37	49,11	Marrom	330-340 (d)	4o	422,35	30,28	Âmbar	180-187 (d)
1g	412,37	61,14	Marrom	133-135	1p	346,38	38,31	Dourado	180-183 (d)
2g	440,43	16,56	Marrom	175-189 (d)	2p	374,43	34,69	Ocre	189-198 (d)
3g	479,27	57,49	Bege	162-164	3p	415,27	50,99	Ocre	176-198 (d)
4g	502,37	68,09	Marrom claro	165-181 (d)	4p	436,37	13,75	Marrom	144,1-159 (d)
1h	336,37	81,60	Bordô	188-200 (d)	1q	360,40	80,97	Ocre	173-188 (d)
2h	394,42	48,37	Bordô	150 – 153	2q	388,46	27,61	Amarelo	171-174 (d)
3h	435,26	79,07	Bordô	152-161,4 (d)	3q	429,29	59,00	Marrom	193-208 (d)
4h	456,36	53,09	Bordô	296-309 (d)	4q	450,40	71,62	Marrom	129-139 (d)
1i	456,49	74,74	Amarelo	311-315 (d)	1r	332,35	14,94	Ocre	213 - 230
2i	484,54	77,39	Laranja	328-332 (d)	2r	360,40	44,11	Laranja	126-139 (d)
3i	525,38	72,89	Laranja	>350	3r	401,24	27,49	Marrom	214-220
4i	546,48	58,69	Laranja	339-342 (d)	4r	422,35	71,60	Ocre	140-148 (d)

ID = identificador; M.M = Massa molar; P.F. = Ponto de fusão; (d) = composto degradou; Rend. = Rendimento. O Autor (2023).

A massa molar calculada para as moléculas variou de 332,35 até 546,48 g mol⁻¹, sendo que as bases de Schiff derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano obtiveram maiores massas molares. A Seção 4.2.2.2 aborda, por meio das regras de Lipinski e suas expansões, como a massa molar pode afetar a atividade farmacológica de uma molécula. Em suma, apenas as estruturas 4f, 4g, 3i e 4i obtiveram massa molar maiores que 500 g mol⁻¹.

Via de regra, todas as bases de Schiff alteraram suas colorações em comparação com os reagentes utilizados, especialmente as colorações das isatinas sendo estas vermelho intenso, vermelho escuro, laranja e amarelo para isatina, 5-metil-isatina, 5-cloro-isatina e 5-nitro-isatina, respectivamente. Após secas e purificadas, a coloração das substâncias sintetizadas variou em tons de marrom. Estruturas derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano e 1,2-propanodiamina obtiveram coloração alaranjada mais intensa, enquanto constatou-se colorações em tons mais amarelados para as bases de Schiff de 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina. Todas as moléculas sintetizadas a partir de 1,4-diaminobenzeno apresentaram coloração bordô. O restante das iminas diversificou em gradações de marrom.

Os rendimentos das sínteses das bases de Schiff, calculados apenas após a aplicação das metodologias de purificação das moléculas, variaram de 13,75 até 81,70 %, sendo o menor rendimento da estrutura 4p, e o maior rendimento para a estrutura 1q. Em suma, rendimentos inferiores a 40% são considerados baixos, e entre 40 e 50% são razoáveis; os rendimentos de uma síntese são considerados bons quando superiores a 70%, ótimos quando acima de 90% (Furniss, 1989). Obteve-se rendimentos baixos para quase metade das moléculas sintetizadas. Pelo menos um quarto das moléculas sintetizadas apresentaram rendimentos bons ou superiores.

As faixas de fusão e degradação das bases de Schiff sintetizadas variaram de 126 até 342 °C, sendo que as iminas 1f, 2f e 3i tem seu ponto de fusão ou degradação maiores que 350 °C, faixa limite aplicada na análise. A maioria dos 32 compostos degradaram, sendo que apenas 5 moléculas, 3r, 1r, 3g, 2h e 1g, fundiram nas faixas de 133 até 220 °C. Em média, a faixa diferença entre início e final das degradações foi de aproximadamente 11 °C, enquanto essa faixa para os compostos que fundiram foi de 6,00 °C. Por fim, é importante ressaltar que todas as temperaturas de fusão ou degradação ocorreram em faixas distintas em comparação às faixas de fusão dos reagentes utilizados, indicando uma mudança na composição

ID	H ₂ O	DMSO	CH ₃ CN	MetOH	EtOH	CHCl ₃	Acet.	Hex.	THF	DMF
4i	I	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
1o	PS ⁻	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
2o	I	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	I	I	S
3o	PS ⁻	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
4o	I	S	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	S	I	S	S
1p	I	S	I	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
2p	I	PS ⁻	I	PS ⁻	I	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	PS ⁻
3p	I	S	PS ⁻	S	PS ⁻	PS ⁻	S	I	S	S
4p	I	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	I	S	S
1q	PS ⁻	S	S	S	PS ⁻	PS ⁻	S	I	S	S
2q	I	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
3q	I	S	PS ⁻	S	S	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	S
4q	I	S	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	S	I	S	S
1r	I	S	PS ⁻	S	S	PS ⁻	S	I	PS ⁻	S
2r	I	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	PS ⁻	I	PS ⁻	PS ⁻
3r	I	S	PS ⁻	S	S	PS ⁻	S	I	PS ⁻	S
4r	I	S	S	PS ⁻	PS ⁻	S	S	I	S	S

Legendas: H₂O = água; DMSO = dimetilsulfóxido; CH₃CN = acetonitrila; MetOH = metanol; EtOH = etanol; CHCl₃ = clorofórmio; Acet. = acetona; Hex. = Acetona; THF = tetraidrofurano; DMF = *N,N*-dimetilformamida. S = solúvel - composto completamente solubilizado e miscível; única fase; I = insolúvel - composto completamente sólido, separado do solvente; duas fases; PS⁻ = parcialmente solúvel - parte do sólido solubilizou no solvente, e ficou miscível, porém uma parte ainda ficou sólida; duas fases; PS⁻ = parcialmente solúvel - parte do sólido se misturou com o solvente deixando a mistura com aparência turva, não ficando completamente solúvel, e ainda podendo conter sólido separado da solução; única fase ou duas fases (varia).

Em geral, as moléculas sintetizadas apresentaram solubilidade em *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol e metanol. Todas as moléculas apresentam insolubilidade em hexano (solvente apolar), exceto pela base de Schiff 3i, que se mostrou parcialmente solúvel neste solvente. No restante dos solventes, as moléculas apresentam solubilidades variadas.

Em comparação com os reagentes utilizados nas sínteses, as bases de Schiff apresentam solubilidades que diferem da solubilidade das isatinas. Um exemplo são as bases de Schiff derivadas de 1,3-propanodiamina, que em geral diminuem a solubilidade em comparação com as isatinas nos solventes utilizados nos ensaios qualitativos. De forma inversa, a série derivada de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina aumentou a sua solubilidade em solventes de polaridade intermediária com comparação às isatinas nos solventes testados, especialmente acetonitrila, metanol e etanol.

As informações sobre as solubilidades das moléculas auxiliaram na escolha dos solventes adequados para a purificação das moléculas sintetizadas, bem como determinou o solvente utilizado para ensaios de caracterização como UV-vis e RMN.

4.8.2.1. Solubilidade qualitativa experimental versus Log S *in silico*

A comparação entre os dados de solubilidade qualitativa experimental em água e os dados de solubilidade em água teórica (MolLog S) foram estabelecidas. Após a comparação de dados desvelou-se que apenas as bases de Schiff 1o, 2g, 3i, 3o e 4g compatibilizaram estritamente o parâmetro construído. A imensa maioria das moléculas não se adequou ao modelo de comparação desenvolvido. Entretanto, observou-se de forma geral que, pelo menos um terço das bases de Schiff seguiram a tendência de insolubilidade em água para valores de Log S baixos, e de maior solubilidade experimental para valores de Log S mais próximos de zero.

Esta é uma comparação prévia e simplificada entre modelos teóricos de predição de propriedades físico-químicas e dados qualitativos experimentais. Dados experimentais advindos de ensaios quantitativos de solubilidade poderão estabelecer comparações mais precisas acerca da solubilidade *in silico* e experimental das bases de Schiff estudadas neste trabalho.

4.8.3. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos para cada base de Schiff derivada de isatina sintetizada, e analisados com o intuito de caracterizar a evidência de formação das bases de Schiff. Para a atribuição de sinais e análise dos resultados, utilizou-se o *software* ChemDraw Ultra 12.0, obtendo-se o espectro teórico para as moléculas, bem como utilizou-se comparação com literatura adequada (Azizian et al., 2012; Claramunt et al., 2006; Jarrahpour et al., 2007; Prakash; Raja; Saravanan, 2010; Wegermann et al., 2022; Zamian; Dockal, 1996). O Quadro 6 apresenta as estruturas genéricas das bases de Schiff sintetizadas, divididas em 8 tipos, construídos com base na diamina usada na síntese. A atribuição dos sinais de RMN de ^1H faz referência à numeração disposta em cada átomo das estruturas genéricas apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6 – Estruturas genéricas das bases de Schiff sintetizadas, divididas em 8 tipos, enquadradas com base na diamina usada na síntese, e numeradas para a atribuição de sinais nos espectros de RMN ^1H .

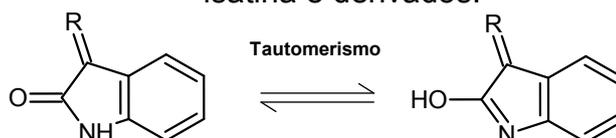
Diamina	Estrutura genérica dos compostos	Diamina	Estrutura genérica dos compostos
f		o	
g		p	
h		q	
i		r	

Legenda: R = H, para a série 1; metila, para a série 2; cloro, para a série 3; e nitro, para série 4.

Fonte: O autor (2023).

De forma geral, os espectros de RMN ^1H apresentaram-se, com sinais ruidosos e de baixa intensidade. Em muitos casos, a proporção entre o sinal da base de Schiff e os ruídos do espectro (relação sinal-ruído) dificultou o estudo dos espectros. A presença de tais ruídos e interferências nos espectros pode ser atribuída a múltiplos fatores. Para além da interferência de concentração de analito nas amostras de RMN, que gera sinais de baixa intensidade, infere-se a possibilidade de existência de tautomerismo para as bases de Schiff sintetizadas, advindo da porção de isatina: a porção de amida pode tautomerizar para o formato de ácido imídico, conforme apresentado na Figura 33. Esta possibilidade de tautomerismo é relatada e relativamente comum para bases de Schiff derivadas de isatina (Wegermann et al., 2022).

Figura 33 – Tautomerismo entre amida e ácido imídico, fenômeno relatado para isatina e derivados.

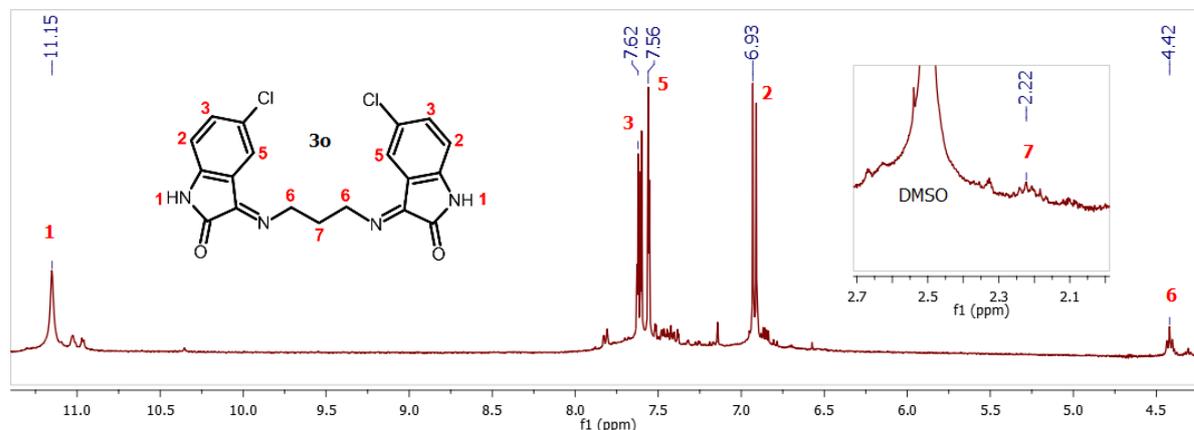


Fonte: O Autor (2023).

Além disso, sinais indesejados referentes à água e dimetilsulfóxido residual foram observados, com maior ou menor intensidade, para todos os espectros. Tais sinais foram observadas nos deslocamentos químicos 2,5 ppm (DMSO) e 3,5 ppm (H_2O), deslocamentos estes relatados para estas moléculas no solvente utilizado no preparo das amostras (Cobas et al., 2011).

Em geral, observou-se sinais características das bases de Schiff nas regiões de 6 até 12 ppm. Para as bases de Schiff derivadas de 5-metil-isatina relatou-se sinais referentes à porção de metila na posição 5 da isatina, localizadas em deslocamentos químicos de 2-3 ppm; de forma semelhante, bases de Schiff derivadas de diaminas alifáticas apresentaram sinais com deslocamentos de menores valores. A Figura 34 apresenta o espectro de ^1H -RMN e a atribuição de sinais para os hidrogênios do composto 3o.

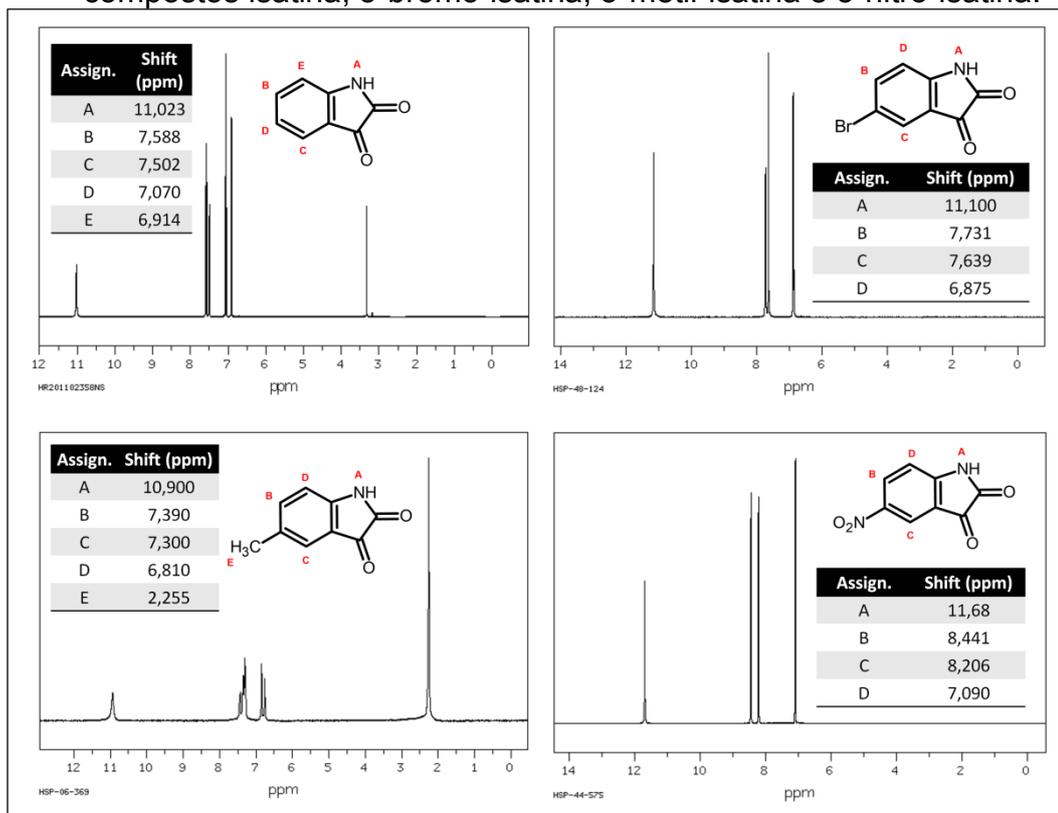
Figura 34 – Espectro de ^1H -RMN (solvente: DMSO deuterado) e atribuição de sinais à hidrogênios do composto 3o.



Fonte: O Autor (2023).

Apesar da previsão teórica de espectro de ^1H RMN via ChemDraw Ultra 12.0 apontar, em todos os casos, que o hidrogênio da isatina na porção NH (H1) teria seu deslocamento em 8,0 ppm, este sinal foi observado em outras regiões experimentalmente. Todas as bases de Schiff apresentaram o sinal referente à H1 em deslocamentos próximos de 11 ppm, região relatada para este tipo de composto. A Figura 35 apresenta sinais característicos e seus deslocamentos para isatina e derivados, por meio dos espectros experimentais, obtidos via a base de Dados de Espectros de Compostos Orgânicos (*Spectral Database for Organic Compounds*), disponível em https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

Figura 35 – Espectros experimentais de ressonância magnética nuclear ^1H , para os compostos isatina, 5-bromo-isatina, 5-metil-isatina e 5-nitro-isatina.



Fonte: Spectral Database for Organic Compounds. Códigos das estruturas na base de dados: 2597 (isatina); 15138HSP-48-124 (5-bromo-isatina); 21417HSP-06-369 (5-metil-isatina); 23383HSP-44-575 (5-nitro-isatina).

As Tabelas 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 apresentam as atribuições dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as base de Schiff derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico (f), 4-nitro-1,3-fenilenodiamina (g), 1,2-fenilenodiamina (h), 4,4'-diaminodifenilmetano (i), 1,3-propanodiamina (o), 1,4-butanodiamina (p), 1,5-pentanodiamina (q) e 1,2-propanodiamina (r), respectivamente, comparando deslocamentos teóricos obtidos via ChemDraw Ultra e deslocamentos observados experimentalmente, atribuídos com base no deslocamento, integração e natureza do sinal.

Tabela 7 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico (1f, 2f, 3f e 4f).

Hidrogênio	1f		2f		3f		4f	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8	11,05	8,0	11,04	8,0	11,28	8,0	11,87
2	7,86	7,932	6,66	D.O.	7,8	D.O.	8,12	Do
3	7,5	D.O.	7,16	D.O.	7,5	7,48	8,13	do
4	7,26	D.O.	2,34	2,72	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,26	8,15	7,89	7,92	8,50	8,82
6	7,4	D.O.	7,40	D.O.	7,4	6,94	7,40	7,39
7	7,83	D.O.	7,83	7,94	7,83	7,85	7,83	7,83
8	11	10,25	11,0	10,55	11	10,84	11	11,42

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Tabela 8 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 4-nitro-1,3-fenilendiamina (1g, 2g, 3g e 4g).

Hidrogênio	1g		2g		3g		4g	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8,0	11,11	8,0	11,46	8,0	11,20	8,0	11,49
2	7,86	D.O.	6,66	6,62	7,86	D.O.	8,12	1,19
3	7,5	7,49	7,16	D.O.	7,50	7,53	8,13	D.O.
4	7,26	7,57	2,34	2,92	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,21	8,24	7,89	D.O.	8,5	D.O.
6	7,32	N.O.	7,32	D.O.	7,32	D.O.	7,32	7,32
7	6,91	6,92	6,98	D.O.	6,91	6,93	6,91	6,6
8	8,26	8,32	8,26	3,33	8,26	8,32	8,26	8,25

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar; N.O. = não observado. Fonte: O autor (2023).

Tabela 9 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,2-fenilenodiamina (1h, 2h, 3h e 4h).

Hidrogênio	1h		2h		3h		4h	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8,0	11,06	8,0	10,95	8,0	11,46	8,0	11,57
2	7,86	7,50	6,66	6,80	7,8	7,19	8,12	7,07
3	7,5	7,57	7,16	7,14	7,5	756	8,13	7,09
4	7,26	6,89	2,34	2,23	-	-	-	-
5	7,81	7,13	8,21	7,30	7,89	7,59	8,50	8,21
6	6,65	6,89	6,65	6,78	6,65	6,91	6,65	D.O.

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Tabela 10 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano (1i, 2i, 3i e 4i).

Hidrogênio	1i		2i		3i		4i	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8	10,99	8,0	10,87	8,0	11,14	8,0	11,68
2	7,86	7,58	6,66	6,51	7,80	D.O.	8,12	7,28
3	7,50	D.O.	7,16	D.O.	7,50	7,56	8,13	D.O.
4	7,26	D.O.	2,34	2,25	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,21	7,38	7,89	7,40	8,50	D.O.
6	7,21	6,90	7,21	6,90	7,21	D.O.	7,21	7,04
7	7,23	6,97	7,23	D.O.	7,23	6,91	7,23	7,42
8	3,96	4,06	3,96	4,08	3,96	4,10	3,96	4,15

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

De forma geral, para bases de Schiff derivadas de diaminas aromáticas, ou seja, *f*, *g*, *h* e *i*, identificou-se sinais referentes aos hidrogênios advindos de resíduos de isatina, bem como resíduos de diamina aromática, presentes nas bases de Schiff sintetizadas. Além disso, a maioria dos sinais esteve de acordo com as regiões previstas nas simulações via ChemDraw. As moléculas derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico apresentaram características geralmente observadas para ácidos orgânicos em ^1H -RMN, como a banda alargada referente ao hidrogênio do grupo

ácido. Alguns sinais referentes ao composto 1f apresentaram-se especialmente difíceis de observar, particularmente os hidrogênios ligados diretamente aos anéis de benzeno. Evidenciou-se sinais referentes à porção aromática da diamina para os compostos derivados de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, bem como sinais do H1 das isatinas. O sinal característico do H6 para as bases de Schiff derivadas de 1,4-fenilenodiamina apresentou-se para os compostos 1h, 2h, 3h e 4h. Todas os compostos derivados de 4,4'-diaminodifenilmetano apresentaram o sinal referente ao H8, bem como outros sinais previstos essas bases de Schiff.

Tabela 11 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,3-propanodiamina (1o, 2o, 3o e 4o).

Hidrogênio	1o		2o		3o		4o	
	D.Q.T (ppm)	D.Q.E. (ppm)						
1	8,0	10,83	8,0	10,76	8,0	11,15	8,0	11,74
2	7,86	D.O.	6,66	2,26	7,8	6,93	8,12	7,08
3	7,50	D.O.	7,16	D.O.	7,50	7,62	8,13	D.O.
4	7,26	D.O.	2,34	D.O.	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,21	D.O.	7,89	7,56	8,50	D.O.
6	3,71	4,12	3,71	4,01	3,71	4,42	3,71	4,66
7	2,01	2,23	2,01	1,89	2,01	2,22	2,01	2,86

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Tabela 12 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,4-butanodiamina (1p, 2p, 3p e 4p).

Hidrogênio	1p		2p		3p		4p	
	D.Q.T (ppm)	D.Q.E. (ppm)						
1	8,0	10,82	8,0	10,96	8,0	11,14	8,0	11,68
2	7,86	D.O.	6,66	6,91	7,8	6,91	8,12	7,07
3	7,50	D.O.	7,16	7,32	7,50	7,55	8,13	8,21
4	7,26	D.O.	2,34	2,25	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,21	7,41	7,89	7,59	8,50	8,43
6	3,71	4,03	3,71	D.O.	3,71	D.O.	3,71	D.O.
7	1,65	1,82	1,65	1,22	1,65	D.O.	1,65	D.O.

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Tabela 13 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,5-pentanodiamina (1q, 2q, 3q e 4q).

Hidrogênio	1q		2q		3q		4q	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8,0	11,08	8,0	10,07	8,0	10,82	8,0	D.O.
2	7,86	D.O.	6,66	6,44	7,8	D.O.	8,12	6,88
3	7,50	D.O.	7,16	7,11	7,50	D.O.	8,13	8,58
4	7,26	D.O.	2,34	2,36	-	-	-	-
5	7,81	D.O.	8,21	7,22	7,89	D.O.	8,50	D.O.
6	3,71	3,60	3,71	4,5	3,71	3,07	3,71	4,32
7	1,65	2,17	1,65	2,19	1,65	2,66	1,65	3,09
8	1,29	1,35	1,29	1,84	1,29	1,17	1,29	1,56

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Tabela 14 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico de ^1H -RMN para as bases de Schiff derivadas de 1,2-propanodiamina (1r, 2r, 3r e 4r).

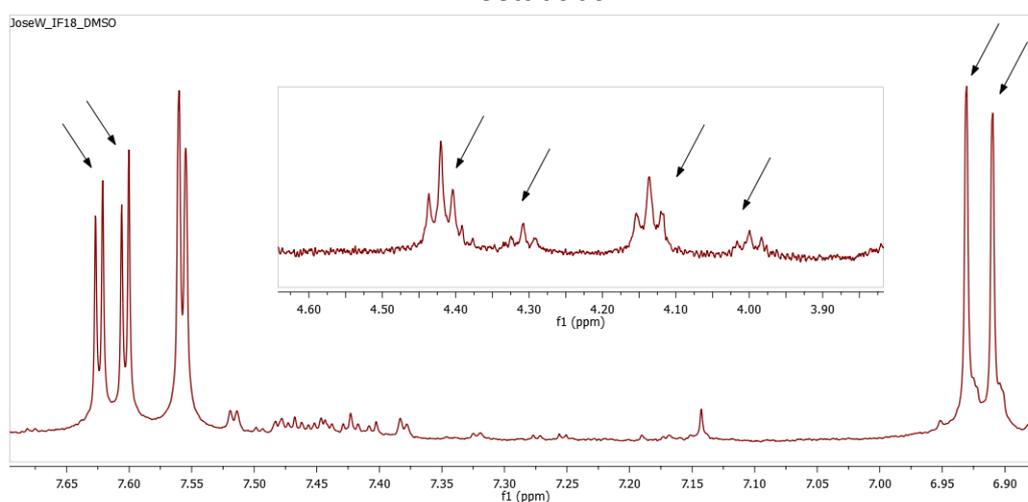
Hidrogênio	1r		2r		3r		4r	
	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.	D.Q.T	D.Q.E.
	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
1	8,0	10,92	8,0	10,39	8,0	10,74	8,0	11,68
2	7,86	7,79	6,66	6,73	7,8	D.O.	8,12	7,10
3	7,50	7,04	7,16	7,18	7,50	D.O.	8,13	8,21
4	7,26	6,48	2,34	2,26	-	-	-	-
5	7,81	7,41	8,21	7,32	7,89	7,94	8,50	8,58
6	3,75/4,00	4,16	3,75/4,00	3,82	3,75/4,00	D.O.	3,75/4,00	4,31
7	3,30	D.O.	3,30	D.O.	3,30	2,88	3,30	2,88
8	1,38	1,35	1,38	1,11	1,38	1,21	1,38	1,33

Legendas: D.Q.T. = Deslocamento Químico δ (ppm) Teórico; D.Q.P. = Deslocamento Químico δ (ppm) Experimental; D.O. = sinal difícil de observar. Fonte: O autor (2023).

Bases de Schiff derivadas de diaminas alifáticas, ou seja, *o*, *p*, *q* e *r*, apresentaram sinais referentes aos hidrogênios da cadeia carbônica alifática em menores deslocamentos em comparação aos hidrogênios da porção de isatina, na região de ~1,5 à 4,5 ppm. Para estas diaminas, observou-se, por meio dos espectros de RMN, indícios mais evidentes de presença de tautômeros. Estes indícios se

caracterizam pelo surgimento de sinais muito semelhantes, em deslocamentos químicos muito próximos, por vezes de intensidades diferentes. Estas são formas comuns de aparecimento de tautômeros em espectros de ^1H -RMN (Claramunt et al., 2006; Wegermann et al., 2022). A Figura 36 destaca uma seção do espectro de RMN do composto 3o, onde diversos sinais referentes à possível tautomeria são observáveis.

Figura 36 – Espectro de ^1H -RMN (solvente: DMSO deuterado) do composto 3o, destacando por meio de setas pretas sinais semelhantes em deslocamentos próximos no espectro, sugerindo a presença de tautômeros na amostra estudada.



Fonte: O Autor (2023).

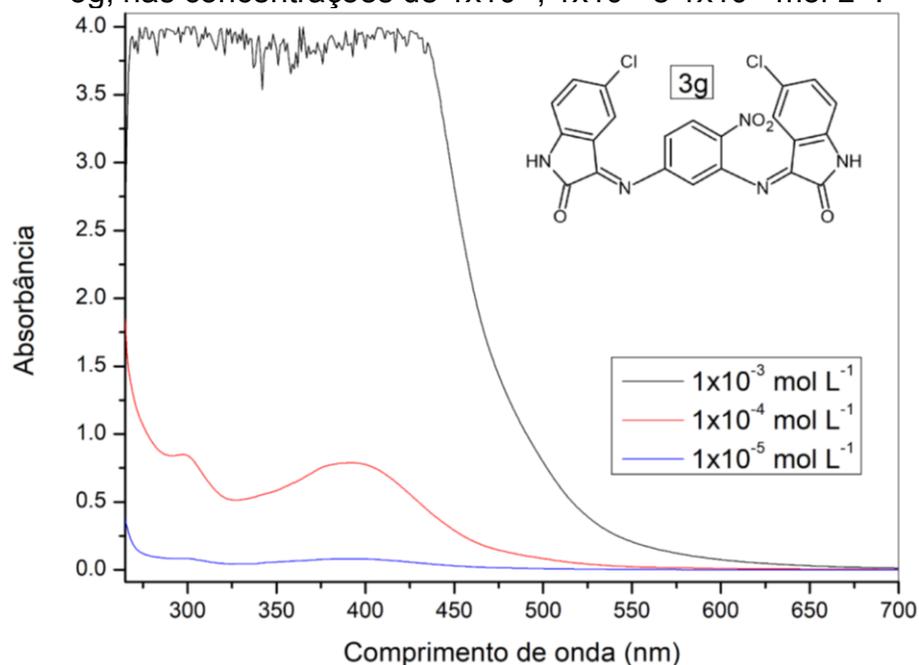
Os espectros referentes às bases de Schiff derivadas das diaminas p, q e r apresentaram-se de baixa intensidade, provavelmente devido a menor solubilidade destes compostos em DMSO. A atribuição de sinais nos compostos 3p e 4p foi dificultosa, especialmente na observação de 6H e 7H. De forma diferente, foi possível atribuir deslocamentos a todos os hidrogênios dos compostos derivados de 1,5-pentanodiamina e 1,2-propanodiamina, a não ser pelo H1 da base de Schiff 4q.

É importante mencionar que os espectros de ^{13}C RMN não foram possíveis de se obter devido à baixa solubilidade dos compostos em dimetilsulfóxido. A análise dos espectros ficou inviável devido a relação entre sinal e ruído obtida para estes espectros.

4.8.4. Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

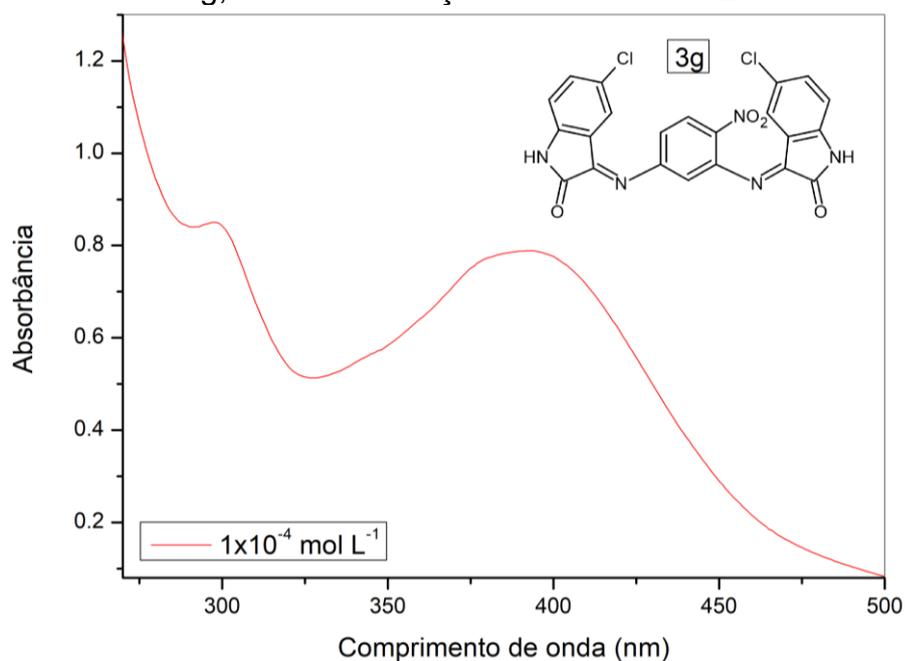
Utilizou-se o solvente *N,N*-dimetilformamida (DMF) para solubilizar as amostras de bases de Schiff, gerando soluções na concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹. Após diluições, obteve-se as soluções menos concentradas, nas concentrações de 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹. Para cada base de Schiff sintetizada, obteve-se espectros para as três concentrações produzidas, com o intuito de observar as possíveis bandas de menores intensidades, que apareceriam para as soluções de maiores concentrações, bem como observar as bandas de maiores intensidades, mais visíveis em espectros produzidos a partir de soluções de menores concentrações. Para a maioria das bases de Schiff sintetizadas, os espectros de ultravioleta-visível na concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹ excederam o limite de absorbância em comprimentos de onda abaixo de 450 nm. Utilizou-se, principalmente, os espectros obtidos na concentração de 1×10^{-4} mol L⁻¹ para o estudo das bandas dos compostos; contudo, a concentração de 1×10^{-5} mol L⁻¹ também foi útil para analisar bandas com maior intensidade natural, ou muito próximas da região de 250 nm. A Figura 37 apresenta o espectro de absorção UV-Vis para o composto 3g, nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹, representativo para todos os compostos estudados, enquanto a Figura 38 apresenta o espectro de absorção UV-Vis deste mesmo composto, na concentração de 1×10^{-4} mol L⁻¹, apresentando a melhor concentração para a análise das bandas de absorção, para as bases de Schiff sintetizadas. Estes espectros são representativos para todos os compostos estudados.

Figura 37 – Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível para o composto 3g, nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹.



Fonte: O Autor (2023).

Figura 38 – Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível para o composto 3g, nas concentrações de 1×10^{-4} mol L⁻¹.



Fonte: O Autor (2023).

Em geral, as bases de Schiff apresentam duas regiões de bandas características: uma entre 210 nm e 280 nm e outra entre 310 e 410 nm, que são

atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$, das ligações C=C conjugadas e também às transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$, da ligação N=C, respectivamente (Silverstein; Webster; Kiemle, 2007). O espectro da base de Schiff 3g, apresentado na Figura 38, exemplifica o “comportamento” das bases de Schiff sintetizadas, apresentando em geral as duas regiões de bandas esperadas para as ligações C=C e C=N. Nesse sentido, as moléculas sintetizadas apresentam-se de acordo com os deslocamentos relatados para as bases de Schiff na literatura. A Tabela 15 apresenta as atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas região do UV-Vis.

Tabela 15 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas região do UV-Visível em *N,N*-dimetilformamida.

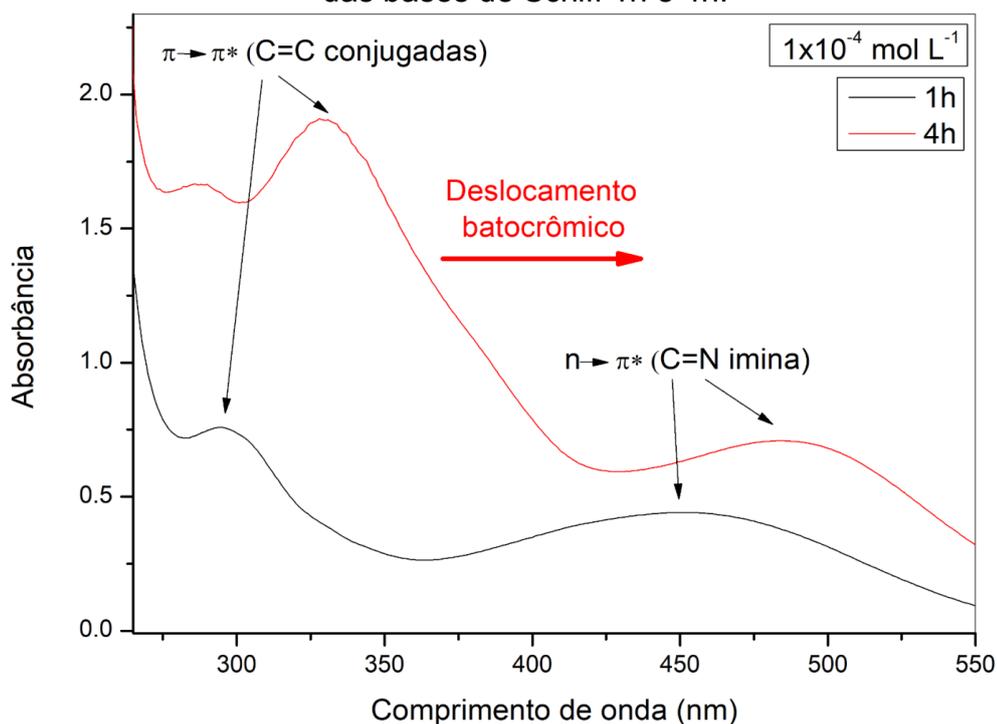
ID	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	ID	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
	(C=C)	(C=N)		(C=C)	(C=N)
	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)		λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)
1f	290 (6600)	345; 405 (3600; 2530)	1o	286 (6900)	382 (2230)
2f	-	349; 373 (5940, 5780)	2o	288 (4170)	396 (1560)
3f	-	343; 387 (4630; 4100)	3o	270; 282; 292 (5900; 4800; 3300)	396 (737)
4f	-	333; 345 (16000; 16300)	4o	268 (14200)	350 (24800)
1g	298 (10330)	394 (10740)	1p	287 (5130)	382 (1770)
2g	299 (12740)	391 (11730)	2p	271; 296 (5200; 4500)	399 (1170)
3g	296 (8500)	392 (7890)	3p	271; ~297 (8300; 4580)	360; 410 (1200; 1670)
4g	-	323; 377 (21700; 23700)	4p	272 (12200)	336 (19600)
1h	~291 (7900)	~325; 453 (3500; 4600)	1q	~295 (4980)	~352 (2500)
2h	299 (9790)	460 (7330)	2q	286 (5670)	394 (2220)
3h	~298 (5600)	326; 470 (3000; 4700)	3q	267; 299 (13000; 5000)	~341 (0870)
4h	286; 329 (17100; 7300)	484 (18400)	4q	~273 (8400)	340 (21100)
1i	297 (10000)	421 (5800)	1r	290 (8180)	384 (2680)
2i	298 (9800)	429 (5700)	2r	290 (3840)	394 (1330)
3i	298 (8200)	434 (5900)	3r	~268 (10500)	~354 (3150)
4i	285 (24300)	326; 433 (23600; 6800)	4r	-	338 (16500)

~ ombro. Fonte: O Autor (2023).

Todos os compostos apresentaram uma identidade específica, dentro das bandas de transição. Algumas bases de Schiff apresentaram deslocamentos notáveis para bandas específicas. Um exemplo é o deslocamento batocrômico do composto 4h, que teve suas bandas deslocadas em ~30 nm em comparação às bases de Schiff 1h, 2h e 3h (Figura 39). Substituintes retiradores são relatados como

deslocadores das bandas para regiões de menor energia; assim, o grupo nitro age como auxocromo quando ligado a anéis aromáticos, e desloca a banda para a região do vermelho (Zamian; Dockal, 1996).

Figura 39 – Deslocamento batocrômico do composto 4h em relação ao composto 1h, visível pela sobreposição de espectros na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ das bases de Schiff 1h e 4h.



Fonte: O Autor (2023).

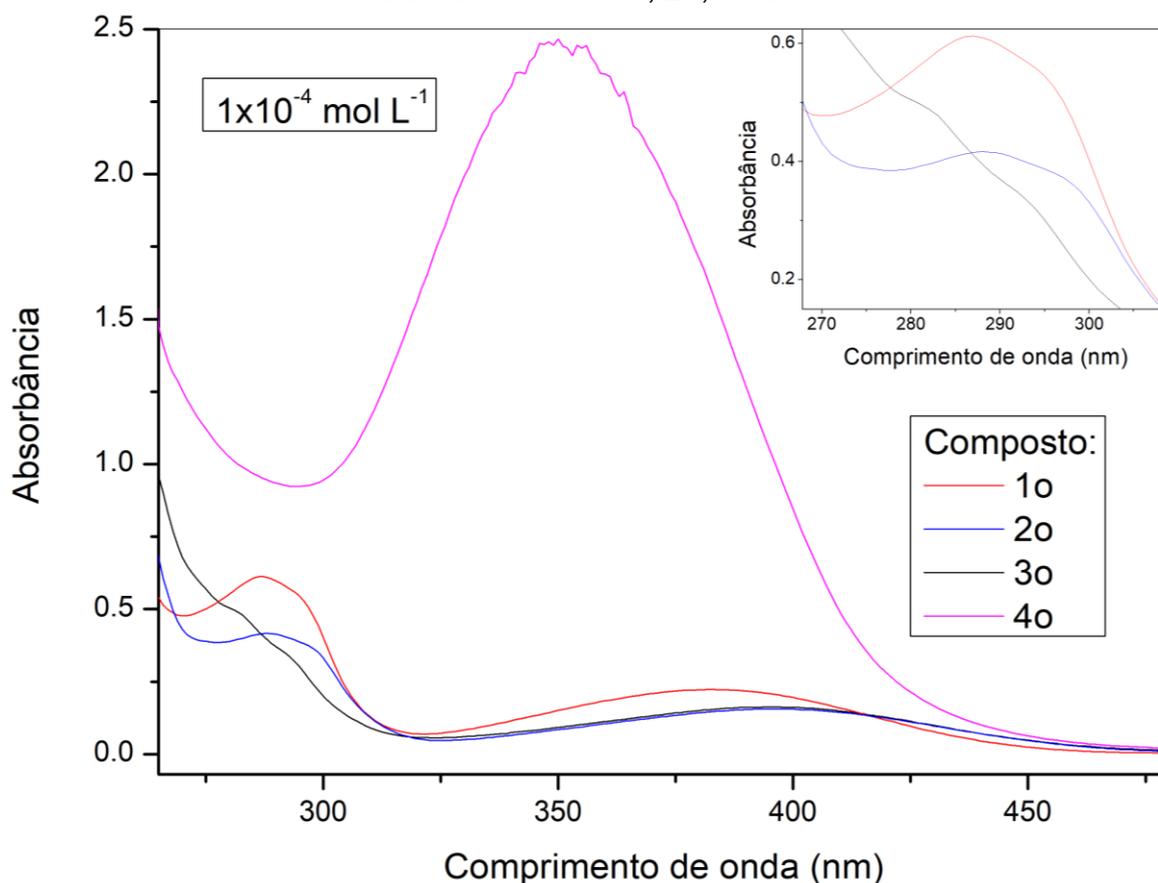
O deslocamento batocrômico observado para o composto 4h, que contém o grupo nitro diretamente ligado ao anel aromático advindo da porção de isatina ocorre devido ao aumento da conjugação com o grupo cromóforo da molécula, proporcionado pelo grupo nitro, que conjuga com o anel benzênico da isatina. Uma maior conjugação implica em uma diminuição da diferença de energia entre o orbital molecular ocupado mais alto (sigla em inglês para *Highest Occupied Molecular Orbital* - HOMO) e o orbital molecular não ocupado mais baixo (sigla em inglês para *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* - LUMO), diminuindo a energia da transição. Uma vez que a energia é inversamente proporcional ao comprimento de onda, a banda observável é deslocada para a região do vermelho, em maiores comprimentos de onda (Pavia et al., 2010).

Todos os compostos derivados de 5-nitro-isatina apresentaram um deslocamento batocrômico e hiperacrômico de suas bandas localizadas em menores

comprimentos de onda. Este comportamento apresentou-se especialmente pronunciado nas bases de Schiff derivadas de diaminas alifáticas (diaminas: “o”, “p”, “q” e “r”) (Zamian; Dockal, 1996).

De forma geral, a comparação entre espectros de compostos de mesma diamina, que possuem diferentes isatinas, apresentaram diferenças de deslocamentos entre suas bandas, que aparecem em comprimentos de ondas semelhantes. Esse comportamento demonstra a existência de moléculas estruturalmente semelhantes, entretanto com sutis diferenças entre substituintes. A Figura 40 traz a sobreposição de espectros na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ das bases de Schiff 1o, 2o, 3o e 4o, que utilizam a 1,3-propanodiamina como diamina em sua estrutura.

Figura 40 – Sobreposição de espectros na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ das bases de Schiff 1o, 2o, 3o e 4o.



Fonte: O Autor (2023).

O comportamento apresentado na Figura 40 ocorreu para todas as bases de Schiff. Pequenos deslocamentos em maiores ou menores comprimentos de ondas,

ou bandas de maior ou menor absorvidade molar surgiram para bases de Schiff derivadas de uma mesma diamina. De forma genérica, a identidade das bandas de bases de Schiff derivadas de isatina (sem substituinte) e de 5-meitl-isatina ficou semelhante, sendo ambos grupos não retiradores de elétrons ao sistema aromático (Bruice, 2006; Zamian; Dockal, 1996). Esse comportamento não se mostrou presente nas séries de moléculas derivadas das diaminas ácido-3,5-diaminobenzóico, 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina.

As moléculas derivadas de 5-cloro-isatina ligada às diaminas alifáticas apresentaram uma menor intensidade na absorção de suas bandas, de modo que essas quatro estruturas, 3o, 3p 3q e 3r, apresentaram múltiplas bandas de baixa intensidade em seus espectros. Ainda nas bases de Schiff derivadas de diaminas alifáticas, a absorvidade molar variou para as moléculas com diferentes substituintes, sendo a ordem de absorvidade molar $\text{NO}_2 > \text{H} > \text{Cl} > \text{CH}_3$, variando apenas para bases de Schiff derivadas de 1,5-pentanodiamina. Não existe padrão observável para as bases de Schiff derivadas de diaminas aromáticas.

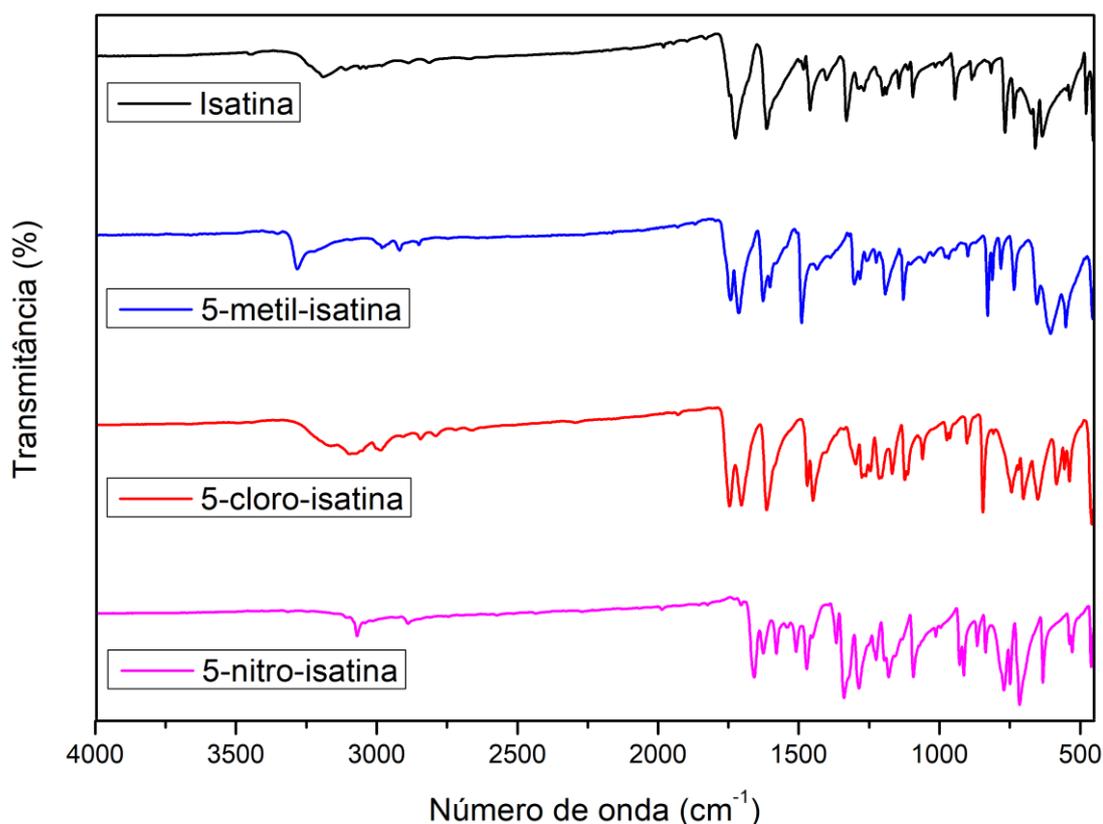
As bases de Schiff derivadas de diaminas aromáticas, 4,4'-diaminodifenilmetano e 1,4-diaminobenzeno, apresentaram deslocamento para a região do vermelho em bandas referentes à imina ($\text{C}=\text{N}$), apresentando suas bandas em comprimentos de onda maiores que 410 nm.

4.8.5. Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho

Observou-se na caracterização por espectroscopia na região do infravermelho que as bases de Schiff derivadas de isatina apresentaram diversos estiramentos característicos. Dentre estes, o estiramento de $\nu(\text{C}=\text{N})$, que caracteriza a ligação imina, portanto confirmam a formação da base de Schiff, foram identificados para todos os 32 compostos sintetizados. Além do estiramento referente à imina, as moléculas apresentaram os estiramentos referentes às ligações $\nu(\text{N}-\text{H})$, $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{O}-\text{H})$, $\nu(\text{C}-\text{H})$, $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{C}-\text{O})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$, $\nu(\text{N}-\text{O})$ e $\nu(\text{C}-\text{Cl})$. A posição dos estiramentos no espectro pode variar de forma pronunciada para diferentes compostos, com referência às faixas de frequência de espectroscopia apresentadas na literatura relacionada (Babaheydari; Salavati-Niasari; Khansari, 2012; Felicio et al., 1999; Merck, 2023; Nakamoto, 2009; Pavia et al., 2010; Silverstein; Bassler,

1962; Silverstein; Webster; Kiemle, 2005; Uttamchandani; Kapoor, 1978). Neste sentido, os espectros no infravermelho obtidos para as quatro isatinas utilizadas nas sínteses, bem como a identificação de estiramentos disponíveis na literatura foram de grande ajuda para a atribuição de vibrações nos espectros de infravermelho obtidos para as bases de Schiff (Alsalihi; Al-Fahdawi, 2018). A Figura 41 apresenta os espectros obtidos experimentalmente dos reagentes isatina (1H-indol-2,3-diona), 5-metil-isatina (5-metil-1H-indol-2,3-diona), 5-cloro-isatina (5-cloro-1H-indol-2,3-diona) e 5-nitro-isatina (5-nitro-1H-indol-2,3-diona), apresentando estiramentos característicos para estes compostos. Do mesmo modo, obteve-se experimentalmente os espectros de infravermelho para os outros reagentes carbonilados.

Figura 41 – Espectros vibracionais no Infravermelho obtidos experimentalmente para isatina (1H-indol-2,3-diona), 5-metil-isatina (5-metil-1H-indol-2,3-diona), 5-cloro-isatina (5-cloro-1H-indol-2,3-diona) e 5-nitro-isatina (5-nitro-1H-indol-2,3-diona).



Fonte: O Autor (2023).

É possível observar na Figura 41 que, apesar da semelhança entre os espectros, há diferença na posição de estiramentos que aparecem para as moléculas, bem como surgimento de novos estiramentos característicos que diferenciam a isatina de seus derivados, como o surgimento do estiramento fino e intenso em 843 cm^{-1} , referente à vibração da ligação entre carbono e cloro $\nu(\text{C-Cl})$ da 5-cloro-isatina.

Os dados de atribuições de ligações referentes aos estiramentos observados para as bases de Schiff sintetizadas encontram-se dispostos nas tabelas abaixo. As Tabelas 16, 17, 18 e 19 apresentam os estiramentos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas de ácido-3,5-diaminobenzóico, 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, 1,4-diaminobenzeno, 4,4'-diaminodifenilmetano, 1,3-propanodiamina, 1,2-propanodiamina, 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina, respectivamente.

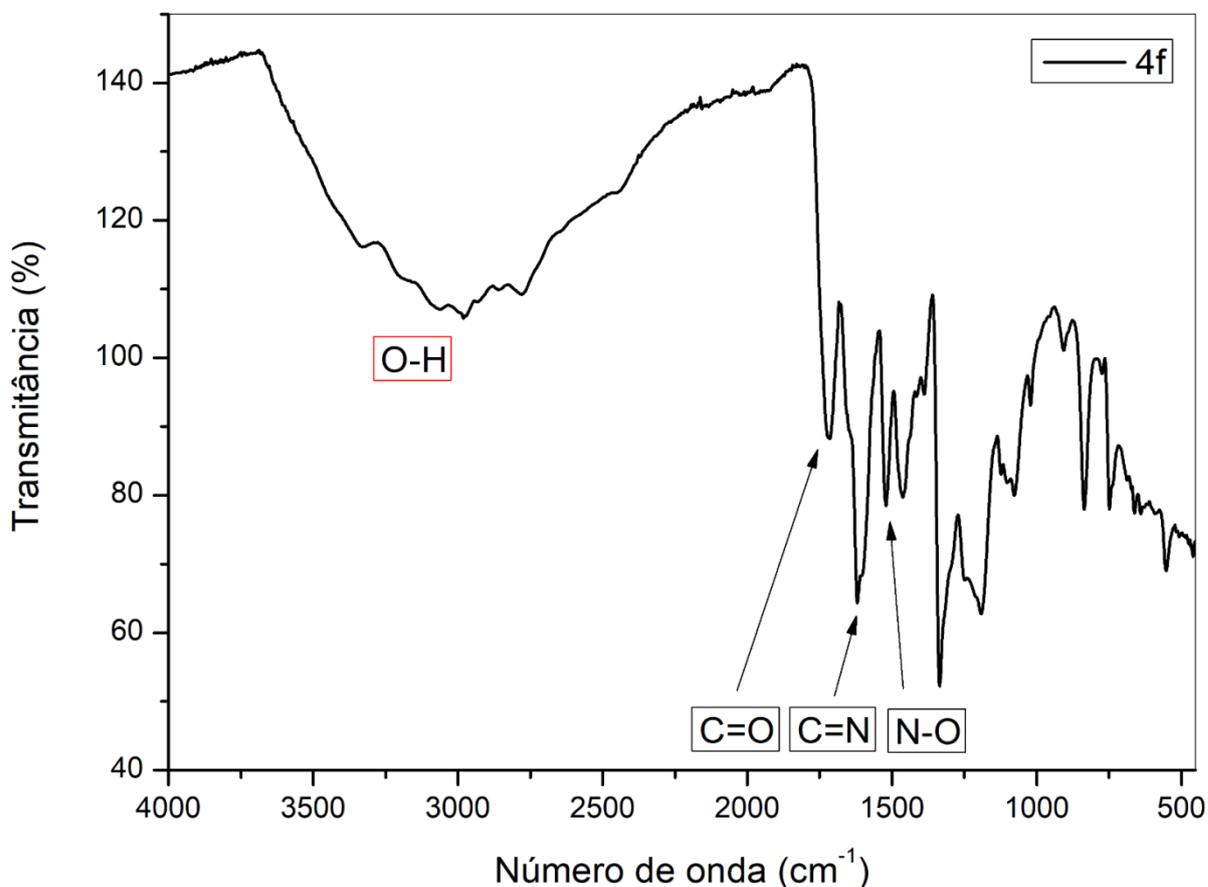
Tabela 16 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas ácido-3,5-diaminobenzóico e 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, em cm^{-1} .

Vibração	1f	2f	3f	4f	1g	2g	3g	4g
$\nu(\text{N-H})$	3351	3348	3325	3331	3333	3332	3346	3340
$\nu(\text{C=C-H})$	2982	2989	2982	2982	2982	2981	2989	3100
$\nu(\text{O-H})$	3220	3187	3189	3196	NI	NI	NI	NI
$\nu(\text{C-H})$	NI	2902	NI	NI	NI	DO	NI	NI
$\nu(\text{C=O})$	1709	1652	1708	1714	1726	1727	1750; 1708	1735
$\nu(\text{C=N})$	1617; 1598	1623; 1603	1615	1620; 1602	1615	1620	1616	1619
$\nu(\text{C-O})$	1333	1382	NI	1335	1331	NI	NI	NI
$\nu(\text{C-N})$	1215; 1192	1208	1205	1192	1254; 1202	1251; 1212	1276	1337
$\nu(\text{NO}_2)$	NI	NI	NI	1519	NI	NI	NI	1522
$\nu(\text{C-Cl})$	NI	NI	847	NI	NI	NI	847	NI

Legenda: NI = Não identificadas; DO = Difíceis de observar. Fonte: O Autor (2023).

De forma geral, observou-se o surgimento do estiramento alargado de O-H para as bases de Schiff derivadas ácido-3,5-diaminobenzóico. Conforme apresentado no espectro da Figura 42, obtido para o composto 4f (ácido-3,5-diaminobenzóico 1:2 5-nitro-isatina), o estiramento alargado na região entre 3500 a 3000 cm^{-1} revela a presença do grupo ácido carboxílico na molécula.

Figura 42 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a bases de Schiff 4f; atribuição de ligações características aos estiramentos observáveis.



Fonte: O Autor (2023).

Além disso, devido à banda alargada da hidroxila, notou-se que os estiramentos desta região foram encobertos e, em geral, de difícil observação. Neste sentido, o espectro vibracional referente ao ácido benzoico foi importante para a comparação de posição dos estiramentos da região de 3750 a 2750, uma vez que tal molécula se assemelha à porção advinda da diamina, nas moléculas derivadas do ácido-3,5-diaminobeizoico (Spectral Database for Organic Compounds [S.D.]).

Observou-se para as moléculas derivadas de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina o desaparecimento do estiramento referente à hidroxila, que deu espaço para a maior intensidade do estiramento referente à amina secundária da porção de isatina, para a maioria dos casos.

Tabela 17 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,4-diaminobenzeno e 4,4'-diaminodifenilmetano, em cm^{-1} .

Vibração	1h	2h	3h	4h	1i	2i	3i	4i
$\nu(\text{N-H})$	3315	3315	3347	3316	NI	NI	NI	NI
$\nu(\text{C=C-H})$	2982	2981	2991	2981	2982	2982	2982	2982
$\nu(\text{C-H})$	NI	2859	NI	NI	NI	2914	NI	NI
$\nu(\text{C=O})$	1722	1720	1735; 1708	1761; 1724	1738	1740	1739	1759
$\nu(\text{C=N})$	1617; 1593	1615	1611	1617; 1594	1610; 1593	1614	1610	1615; 1597
$\nu(\text{C-O})$	1331	1314	1303	1336	1338	1310	1293	1290
$\nu(\text{C-N})$	1250; 1204	1208	1204	1149	1206	1198	1199	1193
$\nu(\text{NO}_2)$	NI	NI	NI	1517	NI	NI	NI	1524
$\nu(\text{C-Cl})$	NI	NI	819	NI	NI	NI	822; 812	NI

Legenda: NI = Não identificadas; DO = Difíceis de observar. Fonte: O Autor (2023).

Para além dos estiramentos gerais identificados para as moléculas derivadas de 1,4-diaminobenzeno, observou-se para estas bases de Schiff o aparecimento mais intenso do estiramento relativo à ligação C-O, especialmente intenso para a estrutura 4h, quando sobrepostas.

Já para as bases de Schiff derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano, notou-se a difícil observação dos estiramentos 3300 a 3050 cm^{-1} , devido ao surgimento de estiramento alargado em tal região, encobrindo a banda referente à amina secundária da porção de isatina $\nu(\text{C-H})$.

Além disso, notou-se que os estiramentos referentes à ligação C-H de cadeia alifática ficaram explícitos, com estiramentos afinados e intensos, para as bases de Schiff 2h e 2i, únicas com carbonos do tipo sp^3 , advindos do grupo metila.

Tabela 18 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,3-propanodiamina e 1,2-propanodiamina, em cm^{-1} .

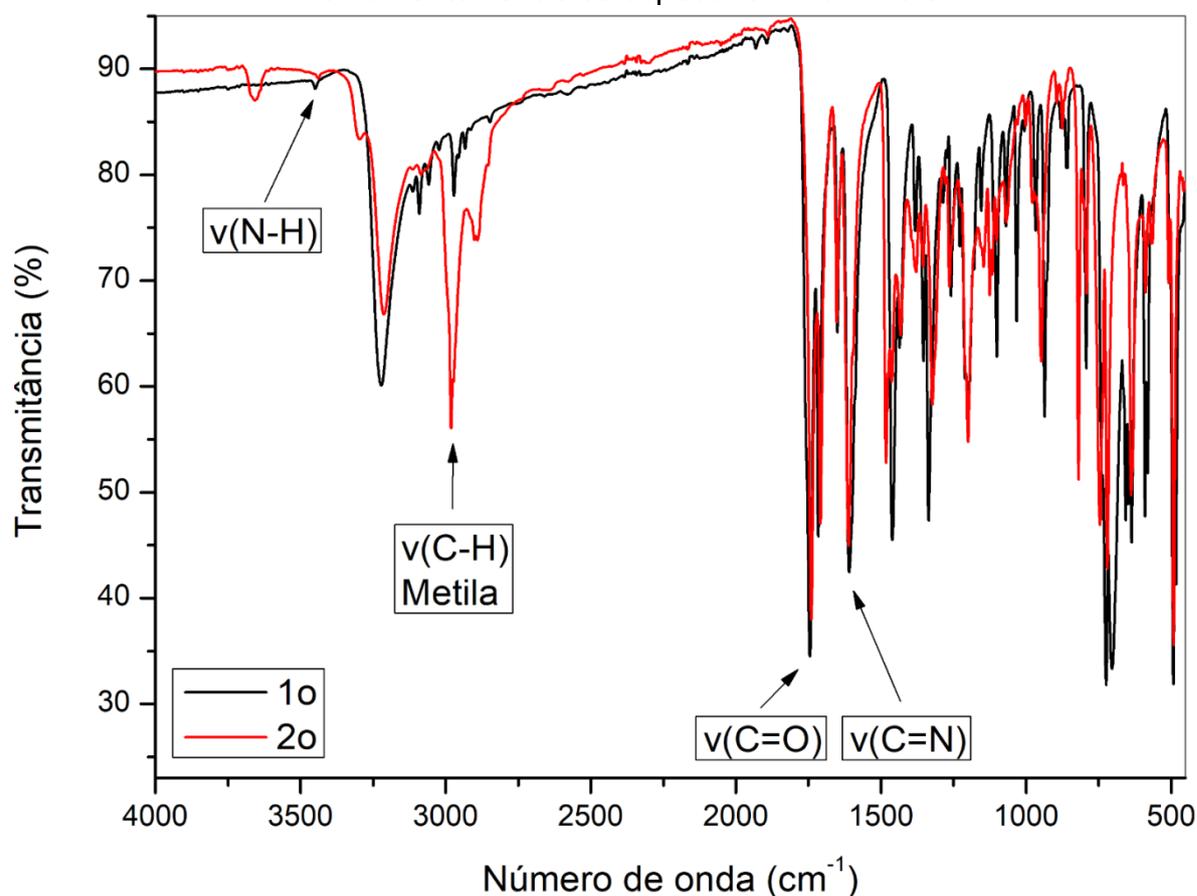
Vibração	1o	2o	3o	4o	1r	2r	3r	4r
$\nu(\text{N-H})$	3449	3449	3458	3462	3443	DO	DO	3438
$\nu(\text{C=C-H})$	3091	3085	3103	3116	3091	390	DO	3088
$\nu(\text{C-H})$	2971	2981; 2901	2972	2982; 2932	2980	2980; 2915; 1878	2982; 2886	2981
$\nu(\text{C=O})$	1744; 1715	1740; 1708	1748; 1718	1736	1741; 1712	1738; 1709	1718	1728

Vibração	1o	2o	3º	4o	1r	2r	3r	4r
v(C=N)	1609	1611	1605	1617; 1591	1610; 1591	1615; 1598	1622	1622
v(C-O)	1335	1323	1302	1314; 1269	1339	1315	1387	1333
v(C-N)	1199	1199	1199	1196	1204	1201	1109	1107; 1078
V(NO₂)	NI	NI	NI	1520; 1466	NI	NI	NI	1525; 1481
V(C-Cl)	NI	NI	827	NI	NI	NI	818	NI

Legenda: NI = Não identificadas; DO = Difíceis de observar. Fonte: O Autor (2023).

Uma observação geral para as estruturas derivadas de 1,3-propanodiamina e 1,2-propanodiamina é o recrudescimento do estiramento de C-H alifático. Esse crescimento se deve à adição de cadeias carbônicas saturadas advindas da porção de diamina. A Figura 43 apresenta a sobreposição dos espectros vibracionais obtidos experimentalmente para as bases de Schiff 1o e 2o, evidenciando o surgimento do estiramento C-H com mais intensidade de 2o em relação à 1o.

Figura 43 – Sobreposição de espectros vibracionais no Infravermelho obtidos experimentalmente para as bases de Schiff 1o e 2o; comparação de estiramentos entre os espectros vibracionais.



Fonte: O Autor (2023).

O comportamento do estiramento C-H alifático se aplica para as bases de Schiff sintetizadas com a mesma diamina, sendo mais evidente para 2o devido à presença de uma metila adicional, advinda da porção de 5-metil-isatina.

Tabela 19 – Estiramentos característicos atribuídos para as bases de Schiff sintetizadas derivadas 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina, em cm^{-1} .

Vibração	1p	2p	3p	4p	1q	2q	3q	4q
v(N-H)	3456	DO	DO	3435	3482	3440	3474	3441
v(C=C-H)	3088	DO	3094; 3067	3090	3089	3111	DO	3089
v(C-H)	2981; 2923; 2889	2956; 2918; 2882	2982	2980	2982	2949; 2924; 1881	2989; 2902	2981
v(C=O)	1754; 1722	1739; 1703	1746; 1703	1726	1711	1741; 1708	1713	1725
v(C=N)	1611; 1590	1616	1617	1620	1618; 1587	1616; 1597	1617	1620

Vibração	1p	2p	3p	4p	1q	2q	3q	4q
v(C-O)	1333	1322	1306	1336; 1255	1327	1321	DO	1318; 1252
v(C-N)	1199	1206	1222	1195	1228; 1192	1207	1187	1105; 1078
V(NO ₂)	NI	NI	NI	1521; 1480	NI	NI	NI	1521; 1479
V(C-Cl)	NI	NI	846	NI	NI	NI	816	NI

Legenda: NI = Não identificadas; DO = Difíceis de observar. Fonte: O Autor (2023).

As moléculas advindas de diaminas de cadeias carbônicas mais alongadas, decorrentes das diaminas 1,4-butanodiamina e 1,5-pentanodiamina, apresentaram comportamento bastante semelhante nos espectros vibracionais. Esse comportamento foi caracterizado pela banda alargada e múltipla do estiramento referente à ligação C-H alifática. Além disso, os alguns estiramentos referentes às ligações N-H e C-H aromática foram difíceis de observar, especialmente para as estruturas 2p e 3q.

Com os dados apresentados nas tabelas de estiramentos atribuídos às bases de Schiff, é possível observar que todos os estiramentos simétricos na ligação do grupo imina apresentaram-se na faixa de 1587 até 1622 cm⁻¹ (Sahu et al., 1990). Todos os compostos derivados de isatina obtiveram estiramentos da imina em banda dupla, com exceção da base de 1g. Estes dois picos se apresentaram em 1616 e 1590 cm⁻¹. Compostos derivados de 5-metil-isatina obtiveram seus estiramentos em média em 1615 cm⁻¹, com os compostos 2f e 2g destoando, e apresentando valores mais altos (1620 cm⁻¹). Bases de Schiff sintetizadas da série 3 apresentaram estiramentos de apenas um pico, sem exceções, com valores mais próximos de 1600 cm⁻¹, em comparação com os outros compostos sintetizados. Apenas 3r apresentou maior deslocamento (1622 cm⁻¹). Por fim, compostos derivados de 5-nitro-isatina obtiveram seus estiramentos de imina em números de onda mais elevados, em torno de 1620 cm⁻¹. Os compostos 4f, 4h, 4i e 4o apresentaram estiramentos com duas bandas.

Além disso, a observação do estiramento referente à C=O nos ensaios de infravermelho indica que, no estado sólido, todos os compostos provavelmente apresentam majoritariamente o tautômero com a carbonila da amida, e não em seu formato de ácido imídico (C-O-H).

4.9. ENSAIOS *IN VITRO* DE BIOATIVIDADE INIBITÓRIA DE ACETILCOLINESTERASE

Os testes de Ellman de atividade inibitória de acetilcolinesterase *in vitro* foram realizados para todas as bases de Schiff sintetizadas. A Tabela 20 apresenta os resultados do potencial inibitório (IC₅₀) de AChE, expressos em nM.

Tabela 20 – Ensaios de determinação de potência de inibição de acetilcolinesterase (IC₅₀) para as bases de Schiff derivadas de isatina.

Composto	IC ₅₀ (nM)	Composto	IC ₅₀ (nM)
1f	415,00 ± 0,15	1o	350,00 ± 0,21
2f	295,15 ± 0,36	2o	263,22 ± 0,41
3f	280,15 ± 0,28	3o	270,00 ± 0,98
4f	290,00 ± 0,28	4o	180,60 ± 0,32
1g	245,00 ± 0,44	1p	325,00 ± 0,17
2g	260,00 ± 0,15	2p	365,70 ± 0,24
3g	276,27 ± 0,58	3p	370,00 ± 0,95
4g	195,00 ± 0,87	4p	300,75 ± 0,63
1h	278,15 ± 0,16	1q	315,00 ± 0,11
2h	372,22 ± 0,66	2q	365,50 ± 0,87
3h	155,00 ± 0,28	3q	360,93 ± 0,36
4h	325,00 ± 0,27	4q	250,00 ± 0,14
1i	128,00 ± 0,17	1r	485,45 ± 0,98
2i	92,00 ± 0,69	2r	450,00 ± 0,68
3i	110,96 ± 0,87	3r	483,86 ± 0,14
4i	50,00 ± 0,25	4r	350,00 ± 0,54

Fonte: O Autor (2023).

Por meio da Tabela 20, observa-se que os resultados experimentais *in vitro* revelaram potencial de inibição de acetilcolinesterase na ordem de nanomolar para as bases de Schiff sintetizadas. A atividade foi especialmente elevada para as moléculas derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano, ou moléculas da subsérie “i”, apresentando IC₅₀ na ordem de 100 nM. A molécula 3h, derivada de 5-cloro-isatina e

1,4-diaminobenzeno obteve IC_{50} equivalente a 150 nM, e foi a base de Schiff não derivada da diamina “i” com maior potência de inibição. Além disso, as moléculas 4g e 4o derivadas de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina e 1,3-propanodiamina com 5-nitro-isatina, respectivamente, obtiveram IC_{50} na ordem de 200 nM. Entende-se que a elevada atividade de inibição para as moléculas derivadas de 4-nitro-1,3-fenilenodiamina, 1,4-diaminobenzeno e especialmente 4,4'-diaminodifenilmetano pode estar intensamente relacionada às interações hidrofóbicas entre sítio ativo da AChE e entre a base de Schiff, especialmente pelos anéis aromáticos advindos da porção de fenil. Uma vez que de 4,4'-diaminodifenilmetano possui dois anéis aromáticos na porção advinda de diamina, apresenta as atividades mais pronunciadas na inibição de AChE, conforme averiguado nos estudos de *docking* molecular.

Em quase todos os casos, as moléculas derivadas de 5-nitro-isatina, apresentaram-se mais ativas em relação às outras bases de Schiff derivadas de mesmas diaminas. A média das diferenças entre as atividades inibitórias dos compostos derivados de isatina e 5-nitro-isatina de uma mesma subsérie foi de 92,4 nM, ou seja, as bases de Schiff derivadas de 4-nitro-isatina apresentaram atividade média na ordem de 100 nM mais potentes que as iminas de isatina. Apesar da ampliação das possibilidades de interações intermoleculares proporcionada pelos átomos e ligações do grupamento nitro ($R-NO_2$), portanto interação não-covalente mais potente com o sítio da AChE, a presença de grupo nitro pode ser problemática em fármacos, devido à sua toxicidade advinda da etapa de metabolismo no organismo (Castro; Bartel, 2006).

De forma geral, os resultados apresentaram-se na ordem de 200 - 400 nM e são considerados eficientes inibidores de acetilcolinesterase ao se comparar a análogos na literatura (Khan et al., 2023). As bases de Schiff derivadas de 4,4'-diaminodifenilmetano podem ser considerados especialmente potentes inibidores de AChE, dada sua baixa concentração molar de inibição da enzima estudada.

4.10. REGRESSÃO LINEAR ENTRE DADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DE INIBIÇÃO DE ACHE

Para avaliar a coerência entre resultados teóricos e experimentais de inibição de acetilcolinesterase entre as bases de Schiff estudadas, construiu-se um

gráfico de regressão linear entre os dados *in silico* e *in vitro*, obtido por diferentes metodologias, dispostos na Tabela 21.

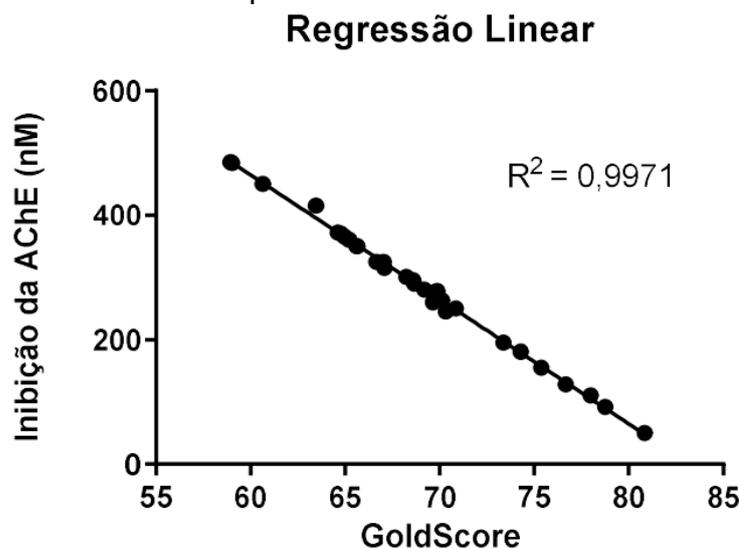
Tabela 21 – Dados *in silico* (*docking* molecular, Goldscore) e *in vitro* (inibição de AChE, IC₅₀) de inibição de acetilcolinesterase.

ID	GoldScore	IC ₅₀ (nmol L ⁻¹)	ID	GoldScore	IC ₅₀ (nmol L ⁻¹)
1f	63,45	415,00 ± 0,15	1o	65,61	350,00 ± 0,21
2f	68,61	295,15 ± 0,36	2o	70,13	263,22 ± 0,41
3f	69,19	280,15 ± 0,28	3o	69,85	270,00 ± 0,98
4f	68,65	290,00 ± 0,28	4o	74,29	180,60 ± 0,32
1g	70,33	245,00 ± 0,44	1p	66,66	325,00 ± 0,17
2g	69,64	260,00 ± 0,15	2p	64,97	365,70 ± 0,24
3g	69,69	276,27 ± 0,58	3p	64,79	370,00 ± 0,95
4g	73,38	195,00 ± 0,87	4p	68,24	300,75 ± 0,63
1h	69,88	278,15 ± 0,16	1q	67,08	315,00 ± 0,11
2h	64,61	372,22 ± 0,66	2q	64,98	365,50 ± 0,87
3h	75,38	155,00 ± 0,28	3q	65,21	360,93 ± 0,36
4h	67,02	325,00 ± 0,27	4q	70,86	250,00 ± 0,14
1i	76,68	128,00 ± 0,17	1r	58,94	485,45 ± 0,98
2i	78,75	92,00 ± 0,69	2r	60,65	450,00 ± 0,68
3i	77,99	110,96 ± 0,87	3r	59,02	483,86 ± 0,14
4i	80,84	50,00 ± 0,25	4r	65,64	350,00 ± 0,54

Fonte: O autor (2023).

A regressão linear entre dados teóricos e experimentais fornece uma medida da convergência entre tais dados, por meio do valor de R². O coeficiente de determinação (R²) é uma medida de ajuste de um modelo estatístico linear, e informa sobre a quantidade da variância dos dados que é explicada pelo modelo linear. Desta forma, quanto mais próximo de 1 o valor do coeficiente de determinação, mais preciso é o modelo linear. Além disso, a reta de regressão nos fornece a informação da adequação do sistema teórico utilizado no *docking* molecular (Chein, 2019). A regressão linear comparando cada dado de inibição foi realizada, e está apresentada na Figura 44.

Figura 44 – Regressão linear de dados teóricos e experimentais de inibição de AChE testados para as bases de Schiff sintetizadas.



Fonte: O autor (2023).

A regressão linear entre os dados de inibição teóricos e experimentais geraram uma reta cujo R^2 equivale à 0,9771 – portanto, lê-se que o modelo linear tem 97,71% de eficiência em explicar os dados obtidos, mostrando que o *docking* molecular realizado se adéqua eficientemente em prever a atividade de inibição de AChE *in vitro* para tais moléculas. Nesse sentido, os dados obtidos via *docking* molecular foram validados para as estruturas levadas aos ensaios *in vitro*.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho se propôs como um estudo de desenho racional e triagem virtual de bases de Schiff, para serem sintetizadas, caracterizadas e testadas como possíveis candidatos à fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer, via inibição não competitiva de acetilcolinesterase. Neste sentido, 90 bases de Schiff foram desenhadas racionalmente. Uma pesquisa foi realizada nas principais bases de dados de moléculas, e averiguou-se que os compostos desenhados não foram utilizados como possíveis inibidores do alvo acetilcolinesterase da doença de Alzheimer, até o momento da consulta. A estas moléculas, aplicaram-se diversas metodologias de química medicinal computacional, realizando-se ensaios *in silico*, por meio de experimentos ADMET em diferentes *softwares*; estes dados foram avaliados concomitantemente a estudos de *docking* molecular.

Grande parte dos dados obtidos foram relacionados às regras de Lipinski e suas expansões. 58 compostos apresentaram-se adequados completamente nos filtros de *druglikeness*. A transgressão de uma molécula às regras propostas por Lipinski e suas expansões não remete à hipótese de que tal composto não é um bom candidato a fármaco, uma vez que são relatados diversos fármacos que, apesar de transgredirem às regras de Lipinski, são eficazes contra o alvo da doença em que atuam, mas são um parâmetro de direcionamento para desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, vale ponderar a toxicidade e a eficiência do fármaco. Levando em conta tais informações, deve-se considerar que apenas a minoria (32) das moléculas propostas excede a estas regras. Considerando os dados de toxicidade obtidos, entende-se que as moléculas apresentaram toxicidade teórica relativamente baixa, variando entre classe de toxicidade 4 ou 5 (ProTox-II). Apesar de estes compostos possuírem algum grau de toxicidade *in silico*, estes ainda estão em um padrão aceitável para fármacos. Em termos de solubilidade em água, as moléculas foram classificadas de moderadamente solúveis até solúveis. De forma geral, os valores de Log P convergiram com os resultados de Log S. Menores valores de Log S estão relacionados com maiores valores de Log P, e vice e versa, mostrando congruência dos resultados obtidos teoricamente. Dados de distribuição foram obtidos, e observou-se que os compostos, em sua maioria, seriam capazes de penetrar a barreira hematoencefálica, teoricamente.

Os estudos de *docking* molecular evidenciaram que os aminoácidos que mais interagiram com os compostos foram tirosina e triptofano, que são aromáticos. Isso nos diz que os elétrons π das bases de Schiff são as principais formas de interação com o sítio ativo da acetilcolinesterase, levando em conta os tipos de interações intermoleculares observados nestes estudos. Neste sentido, compostos derivados de 4,4'-diaminodifenilmetano, que possuem dois anéis aromáticos advindos da porção de diamina, estabeleceram diversos tipos de interação com o alvo farmacológico. Além disso, entende-se que compostos com grupos doadores à porção de isatina (5-metil-isatina) podem otimizar essa interação, uma vez que são grupos doadores de densidade eletrônica para as porções aromáticas. Entretanto, apesar do grupo nitro ser retirador de elétrons da porção aromática, seus átomos de nitrogênio e oxigênio ampliam consideravelmente as possibilidades de interações intermoleculares dentro do sítio ativo do alvo, tornando as bases de Schiff derivadas de 5-metil-isatina mais ativas nos cálculos de *docking* molecular. Apesar de o valor de RMSD obtido para o cálculo não ter se adequado no padrão ideal estabelecido para a melhor eficiência do cálculo de *docking* molecular, observou-se uma alta eficiência do sistema teórico aplicado para as bases de Schiff estudadas, por meio do cruzamento de dados de inibição *in silico* e *in vitro*.

Os estudos computacionais prévios permitiram realizar uma triagem satisfatória das bases de Schiff, auxiliando na escolha dos compostos para as etapas experimentais. Além disso, o conjunto de dados *in silico* com todos os dados computados para as bases de Schiff enriqueceram a base de informações internas do grupo de pesquisa LSARCC. Estes dados poderão ser aplicados em outras pesquisas de temática de química medicinal que usem estas bases de Schiff desenhadas racionalmente.

Após a triagem, as sínteses foram realizadas e ocorreram de forma comparável às descritas na metodologia utilizada. Os rendimentos variaram entre muito ruins (13,75%) até ótimos (81,60%) para este tipo de molécula, diversificando em um espectro amplo de rendimentos, que diferiram para cada diamina utilizada. Como perspectiva futura, almeja-se o estudo de estratégias sintéticas para aprimorar os resultados de rendimentos das bases de Schiff sintetizadas neste trabalho.

Realizou-se a caracterização das bases de Schiff, utilizando-se de espectros de UV-Vis, infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H , o que indicou que os compostos sintetizados provavelmente possuem as estruturas propostas.

Os resultados de inibição da AChE apresentaram o potencial de atividade inibitória na ordem de 100 nM para algumas moléculas. Estes dados mostram um alto potencial de inibição para as bases de Schiff sintetizadas, característica desejada ao se tratar de novos fármacos inibidores de proteínas. Além disso, fatores não atrelados à inibição podem auxiliar na escolha de tais moléculas como candidatos à fármacos, como o perfil farmacocinético estudado, e também o custo reduzido de produção destas bases de Schiff em comparação a outros tipos de moléculas orgânicas. Apesar do composto 4i se apresentar como mais ativo nos testes *in silico* e *in vitro* de atividade de inibição de acetilcolinesterase, entende-se que os compostos 2i e 3i seriam duas opções com *templates* moleculares semelhantes e com atividades inibitórias potentes, porém potencialmente menos tóxicas ao organismo, devido à ausência do grupo nitro em sua estrutura molecular.

O cruzamento de dados *in silico* e *in vitro* permitiu a observação da eficiência de adequação do sistema teórico ao sistema experimental. Além disso, esta pesquisa também estudou outras formas de vinculação entre dados teóricos e experimentais, que são cruzados de maneira inovadora para o desenvolvimento de fármacos, tornando o estudo inovador nesta forma também.

Entende-se que os objetivos propostos inicialmente foram cumpridos ao longo dos 2 anos e seis meses de desenvolvimento deste projeto. Conclui-se que sob a ótica dos resultados apresentados no presente documento que as sínteses resultaram em bases de Schiff promissoras e apresentam propriedades teóricas farmacocinéticas e de inibição de acetilcolinesterase dentro dos parâmetros necessários para um potencial fármaco ativo. A publicação dos resultados em periódicos internacionais reforçará a literatura de inibidores de acetilcolinesterase, apresentando os *templates* moleculares estudados neste trabalho, muitos ainda inéditos para a busca de fármacos para a doença de Alzheimer. Além disso, por conta das isatinas possuírem atividade de inibição de monoamino oxidases, novos estudos de inibição destas proteínas podem ser realizados com as bases de Schiff sintetizadas neste trabalho, com o intuito de estudar o caráter *multitarget* das iminas estudadas, ou seja, fármacos que possuam atividade em mais de um alvo biológico de uma mesma doença, característica importante para o tratamento da doença de Alzheimer.

Assim, como seguimento deste trabalho, almeja-se a ampliação de ensaios de caracterização para estas estruturas, como RMN de ^{13}C e espectrometria de

massas, para que maiores estudos sejam contemplados acerca das estruturas destes compostos sintetizados. Ademais, estudos acerca dos tautômeros para estas bases de Schiff devem ser realizados, com o intuito de maior entendimento e proporção dos isômeros em um mesmo composto sintetizado. Em suma, os indícios obtidos com os ensaios de caracterização indicaram, em todos os casos, a formação das bases de Schiff. Outros ensaios biológicos, como testes *in vivo*, poderão ser realizados para o maior entendimento das características farmacológicas experimentais das bases de Schiff sintetizadas neste estudo. Além disso, estudos teóricos, como DFT, realizados juntos a ensaios experimentais poderão auxiliar no melhor entendimento das formas de ligação das iminas com o sítio ativo de alvos farmacológicos de doenças complexas, uma vez que o perfil farmacocinético destas moléculas não se enquadra apenas na doença de Alzheimer, e há possibilidade de uso destes compostos para outras finalidades farmacêuticas, com as informações e dados obtidos nesta pesquisa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHSAN, M. J. et al. Molecular properties prediction and synthesis of novel 1, 3, 4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7246-7250, 2011.

AKTAR, B. S. K. et al. Synthesis, Antioxidant and Some Enzyme Inhibition Activities of New Sulfonyl Hydrazones and their Molecular *Docking* Simulations. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 56, n. 4, p. 559-569, 2022.

ALI, R.; GUPTA, G. D.; CHAWLA, P. A. Aducanumab: A new hope in Alzheimer's disease. **Health Sciences Review**, v. 4, p. 100039, 1 set. 2022.

ALMEIDA, J. R. de. **Planejamento, ensaio e otimização *in silico* de novos protótipos inibidores da enzima acetilcolinesterase**. 2015. Tese (Doutorado em Física Biológica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. doi:10.11606/T.60.2015.tde-17042015-094002. Acesso em: 2023-11-09.

ALSALIHI, E. I.; AL-FAHDAWI, A. S. Synthesis and Antibacterial Activity of Isatin Schiff Base Derivative with 3-Aminoacetophenone and its Ni (II), Co (II) Transition Metals Complexes. **ARO-The Scientific Journal of Koya University**, v. 6, n. 1, p. 38-45, 2018.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 3, p. 367-429, 2018.

APAROY, P.; KUMAR REDDY, K.; REDDANNA, P. Structure and ligand based drug design strategies in the development of novel 5-LOX inhibitors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 22, p. 3763-3778, 2012.

AZIZIAN, J. et al. Synthesis, biological activity and docking study of some new isatin Schiff base derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p. 3730-3740, 2012.

BABAHEYDARI, Ali Kazemi; SALAVATI-NIASARI, Masoud; KHANSARI, Afsaneh. Solvent-less synthesis of zinc oxide nanostructures from Zn (salen) as precursor and their optical properties. **Particuology**, v. 10, n. 6, p. 759-764, 2012.

BALLABH, Praveen; BRAUN, Alex; NEDERGAARD, Maiken. The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. **Neurobiology of Disease**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2004.

BANERJEE, P et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018.

BARREIRO, E. J. et al. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química Nova**, v. 20, p. 300-310, 1997.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal - 3.Ed.: As bases moleculares da ação dos fármacos**. [s.l.] Artmed Editora, 2014.

BASTOS-CENEVIVA, M. P. Relações lineares de energia livre e atividade farmacológica. Parte I - Equação de Hammett. **Química Nova**, p. 141-150, 1984.

BATISTA, V. S. et al. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. **Química Nova**, v. 45, p. 223-234, 2022.

BERRIOS, G. E. Alzheimer' S Disease : a Conceptual History. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 5, p. 355–365, 1990.

BIÇER, A. et al. Synthesis, characterization, crystal structure of novel bis-thiomethylcyclohexanone derivatives and their inhibitory properties against some metabolic enzymes. **Bioorganic Chemistry**, v. 82, p. 393–404, 2019.

BORIONI, J. L. et al. An activity prediction model for steroidal and triterpenoidal inhibitors of Acetylcholinesterase enzyme. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 34, n. 10, p. 1079–1090, 2020.

BORTOLI, P. M. et al. Ilex paraguariensis: Potential antioxidant on aluminium toxicity, in an experimental model of Alzheimer's disease. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 181, p. 104-110, 2018.

BRADY, S.; SIEGEL, G. **Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology**. Academic press, 2011.

BRUCE, P. Y. **Química orgânica. vol. 1**. São Paulo: Person Prentice Hall, 2006.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.

CASTRO, J. A.; DEMECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). **Human & Experimental Toxicology**, v. 25, n. 8, p. 471-479, 2006.

CHEIN, F. **Introdução aos modelos de regressão linear: um passo inicial para compreensão da econometria como uma ferramenta de avaliação de políticas públicas**. Brasília: Enap, p. 76. 2019. Disponível em: < <http://repositorio.enap.gov.br/handle/1/4788> >. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

ChemSketch Freeware. Disponível em: < <https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/> >. Acesso em: 09 novembro de 2023.

CHEUNG, J. et al. Structures of human acetylcholinesterase bound to dihydrotanshinone I and territrein B show peripheral site flexibility. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 4, n. 11, p. 1091-1096, 2013.

CLARAMUNT, R. M. et al. The use of NMR spectroscopy to study tautomerism. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 49, n. 3-4, p. 169-206, 2006.

COBAS, Carlos et al. A new approach to improving automated analysis of proton NMR spectra through Global Spectral Deconvolution (GSD). **Spectroscopy Europe**, v. 23, p. 26-30, 2011.

COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, p. 871-875, 1998.

COLOVIC, M. B. et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. **Current Neuropharmacology**, v. 11, n. 3, p. 315–335, 2013.

COYLE, J. T.; PRICE, D. L.; DELONG, M. R. Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation. **Science**, v. 219, n. 4589, p. 1184–1190, 1983.

CSIZMADIA, P. MarvinSketch and MarvinView: Molecule Applets for the World Wide Web. **Proceedings of The 3rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry**. Anais... Em: THE 3RD INTERNATIONAL ELECTRONIC CONFERENCE ON SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY. Sciforum.net: MDPI, 1 nov. 1999. Disponível em: <<http://sciforum.net/conference/ecsoc-3/paper/1775>>. Acesso em: 09 novembro de 2023.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.

DAINA, A.; ZOETE, V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117-1121, 2016.

DAKSHAYANI, K. et al. Synthesis, characterization and biological activity of Cobalt (ii), Nickel (ii), Copper (ii) and Mercury (ii) complexes of tetradentate Schiff base derived from 3, 5-diaminobenzoic acid and thiophene-2-carboxaldehyde. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, p. 84-86, 2012.

DANEMAN, R.; PRAT, A. The blood–brain barrier. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, 2015.

DE OLIVEIRA, A. S. et al. Diaminomaleonitrile derivatives as new potential antichagasic compounds: a study of structure–activity relationships. **Future Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 24, p. 2167-2183, 2021.

DE OLIVEIRA, A. S. et al. Functionalized Dienes: A New Series of Potential Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, p. 1045-1054, 2019.

DE OLIVEIRA, Y. S. **Desenho racional de fármacos sólidos com limitações farmacêuticas: cloridrato de raloxifeno e benzoilmetronidazol**. 2019. 120 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/41442>.

DE SOUZA, M. M. et al. Structure–activity relationships of sulfonamides derived from carvacrol and their potential for the treatment of Alzheimer's disease. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 2, p. 307-316, 2020.

DONG, J. et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. **Journal of Cheminformatics**, v. 10, p. 1-11, 2018.

DÖRING, T. H. et al. **Síntese, caracterização e estudos *in silico* *in vitro* de bases de Schiff com potencial atividade tripanocida**. Dissertação (Mestrado em Nanociência, Processos e Materiais Avançados) Blumenau, Universidade Federal de Santa Catarina. 2022.

Drug-Likeness and molecular property prediction. MolSoft. [S.D.] Disponível em <<https://molsoft.com/mprop/mprop.cgi>> Acesso em: 09 de novembro de 2023.

DVIR, H. et al. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. **Chemico-Biological Interactions**, v. 187, n. 1-3, p. 10-22, 2010.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 2000.

ENGEL, R. G. et al. **Química Orgânica experimental: técnicas de escala pequena**. Tradução de Solange Aparecida Visconti, v. 3, 2012.

ERDMANN, O. L. Untersuchungen über den Indigo. **Journal fuer praktische Chemie**, v. 22, n. 1, p. 257-299, 1841.

FAN, L. et al. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 2020.

FELICIO, Roberto C. et al. Tetradentate Schiff base copper (II) complexes. **Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry**, v. 29, n. 2, p. 171-192, 1999.

FERREIRA, L. G. et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

FERREIRA, L. LG; ANDRICOPULO, A. D. ADMET modeling approaches in drug discovery. **Drug discovery today**, v. 24, n. 5, p. 1157-1165, 2019.

FURNISS, B. S. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. [s.l.] Pearson Education India, 1989

GAULTON, A. et al. The ChEMBL database in 2017. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. D1, p. D945-D954, 2017.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. **A qualitative and quantitative characterization of known drug databases**. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: Aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avancados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.

HANSCH, C.; LEO, A.; TAFT, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. **Chemical reviews**, v. 91, n. 2, p. 165-195, 1991.

HANWELL, M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 2012.

HASSAN, A. S. et al. Exploring novel derivatives of isatin-based Schiff bases as multi-target agents: design, synthesis, *in vitro* biological evaluation, and *in silico* ADMET analysis with molecular modeling simulations. **RSC Advances**, v. 13, n. 14, p. 9281-9303, 2023.

HEFTI, F. F. Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. **BMC Neuroscience**, v. 9, n. 3, p. 1-7, 2008.

HOUSH, K. et al. Formation and repair of unavoidable, endogenous interstrand cross-links in cellular DNA. **DNA Repair**, v. 98, p. 103029, 2021.

HOY, S. M. Lecanemab: First Approval. **Drugs**, v. 83, n. 4, p. 359–365, 2023.

HUANG, S.; GRINTER, S. Z.; ZOU, X. Scoring functions and their evaluation methods for protein–ligand docking: recent advances and future directions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 40, p. 12899-12908, 2010.

HUANG, S.; ZOU, X. Advances and challenges in protein-ligand docking. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 8, p. 3016-3034, 2010.

ISTREFI, Q. et al. Sulfonamides incorporating ketene N, S-acetal bioisosteres as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 6, p. 1900383, 2020.

JARRAHPOUR, A. et al. Petra, Osiris and Molinspiration (POM) together as a successful support in drug design: antibacterial activity and biopharmaceutical characterization of some azo Schiff bases. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p. 1984-1990, 2012.

JARRAHPOUR, A. et al. Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1720-1730, 2007.

JOHNSON, J. W.; KOTERMANSKI, Shawn E. Mechanism of action of memantine. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 6, n. 1, p. 61-67, 2006.

JU, Y.; TAM, K. Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 3, p. 543, 2022.

JURRUS, E. et al. Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. **Protein Science**, v. 27, n. 1, p. 112-128, 2018.

KABIR, M. T. et al. Molecular mechanisms of metal toxicity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurobiology**, v. 58, p. 1-20, 2021.

KHAN, S. et al. Synthesis, *in vitro* bio-evaluation, and molecular docking study of thiosemicarbazone-based isatin/bis-Schiff base hybrid analogues as effective cholinesterase inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, v. 1284, p. 135351, 2023.

KIM, S. et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D1102-D1109, 2019.

KOÇYIĞIT, Ü. M.; GEZEĞEN, H.; TASLIMI, P. Synthesis, characterization, and biological studies of chalcone derivatives containing Schiff bases: Synthetic derivatives for the treatment of epilepsy and Alzheimer's disease. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 12, p. 2000202, 2020.

KORB, O.; STUTZLE, T.; EXNER, T. E. Empirical scoring functions for advanced protein– ligand docking with PLANTS. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 49, n. 1, p. 84-96, 2009.

KUA, J.; ZHANG, Y.; MCCAMMON, J. A. Studying Enzyme Binding Specificity in Acetylcholinesterase Using a Combined Molecular Dynamics and Multiple Docking Approach. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 28, p. 8260–8267, 1 jul. 2002.

LARROW, J. F. et al. A Practical Method for the Large-Scale Preparation of [N,N'-Bis(3,5-di-tertbutylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminato(2-)]manganese(III) chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 7, p. 1939–1942, 1 abr. 1994.

LAURENT, A Recherches sur l'indigo. **Annales de Chimie et de Physique**, v. 3, n. 3, p. 393-434, 1840.

LE FEVRE, R. J. W. Molecular refractivity and polarizability. **Advances in Physical Organic Chemistry**. Academic Press, 1965. p. 1-90.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.

LEITÃO, A.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Sobre o uso de métodos quimiométricos em química combinatória. **Química Nova**, v. 23, p. 178-184, 2000.

LIEBESCHUETZ, J. W.; COLE, J. C.; KORB, O. Pose prediction and virtual screening performance of GOLD scoring functions in a standardized test. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 26, p. 737-748, 2012.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, p. 1456-1468, 2007.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3–25, 1997.

MACHA, B. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Cycloalkyl Fused Quinolines Tethered to Isatin Schiff Bases as Cholinesterase Inhibitors. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 25, n. 1, p. 167-186, 2022.

MARUCCI, G. et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, v. 190, p. 108352, 1 jun. 2021.

MCGANN, M. R. et al. Gaussian docking functions. **Biopolymers: Original Research on Biomolecules**, v. 68, n. 1, p. 76-90, 2003.

MCMURRY, J. **Organic Chemistry 7th Edition**. Thomson Learning Inc. [s.l.] USA, 2008.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, John Douglas. **Physical chemistry: a molecular approach**. Sausalito, CA: University science books, 1997.

MCSHANE, R. et al. Memantine for dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2019.

Medications for Alzheimer's Disease. Stanford Health Care, [S.D.]. Disponível em: <<https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/brain-and-nerves/alzheimers-disease/treatments/medications.html>>. Acesso em: 2 de maio de 2023.

MERCK. **Tabela e lista de espectro IV**. Merck Brazil, 2023. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ir-spectrum-table>. Acesso em: 18 de setembro de 2023.

MILLS, N. ChemDraw Ultra 10.0. **American Chemical Society**. v. 128, 13649-13650, 2006.

MOHAMMED KHAN, K. et al. Schiff bases of isatin: inhibitory potential towards acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 7, n. 10, p. 716-720, 2010.

MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, p. 134-137, 2000.

MOTA, A. R. **Conheça a plataforma Bases de Estruturas Cristalinas (BDEC)**. Biblioteca setorial centro de ciências exatas e da natureza - UFPB. 2021. Disponível em: <http://www.ccen.ufpb.br/bsscen/contents/noticias/plataforma-digital-bases-de-estruturas-cristalinas-bdec-e-tema-de-webinars>. Acesso em: 06 de novembro de 2023.

MUSTAFA, H. N. Neuro-amelioration of cinnamaldehyde in aluminum-induced Alzheimer's disease rat model. **Journal of Histotechnology**, v. 43, n. 1, p. 11-20, 2020.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry**. John Wiley & Sons, 2009.

NEESE, F. The ORCA program system. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012

NUNES, A. M. V. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 103470, 2020.

O'BOYLE, N. M. et al. Open Babel: An open chemical toolbox. **Journal of cheminformatics**, v. 3, n. 1, p. 1-14, 2011.

ORDENTLICH, A. et al. Functional characteristics of the oxyanion hole in human acetylcholinesterase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 31, p. 19509-19517, 1998.

OZMEN OZGUN, D. et al. Synthesis and bioactivities of pyrazoline benzensulfonamides as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors with low cytotoxicity. **Bioorganic Chemistry**, v. 84, p. 511–517, 2019.

PASCOINI, A. L. et al. *In silico* development of new acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 37, n. 4, p. 1007-1021, 2019.

PASSARINI, G. M. **Introdução à química medicinal**. Disponível em: <<https://www.udemy.com/course/introducao-a-quimica-medicinal/>>.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia: Tradução da 4ª edição norte-americana**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PENCE, H. E.; WILLIAMS, A.. ChemSpider: an online chemical information resource. **Journal of Chemical Education**, V. 87, n. 11, p. 1123–1124, 2010.

PEREIRA, E. G. **Investigação dos efeitos do ácido etilmalônico sobre a atividade da acetilcolinesterase em cérebro de ratos**. – Criciúma, SC, Ed. do Autor, 2015. Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2015.

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066-4072, 2015.

PRAKASH, C. R.; RAJA, S.; SARAVANAN, G. Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of novel Schiff base of isatin derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 4, p. 177-181, 2010.

PRIYA, K. S.; RANI, V. P.; NANCY, A. A. Predictive Toxicology and Toxicogenomics of Potassium Sorbate-Gene-Diseases Association. **Journal of Chemical Health Risks**, v. 11, n. Special Issue: Bioactive Compounds: Their Role in the Prevention and Treatment of Diseases, p. 197-205, 2021

RAJU, S. K. et al. Biological applications of Schiff bases: An overview. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 3, p. 203-215, 2022.

READ, R. C. A new system for the designation of chemical compounds. 1. Theoretical preliminaries and the coding of acyclic compounds. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 23, n. 3, p. 135–149, 1983.

RIAZIMONTAZER, E. et al. Design, synthesis and biological activity of novel tacrine-isatin Schiff base hybrid derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 89, p. 103006, 2019.

RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 739-776, 2012.

SÁ, C. C. et al. Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, p. 153-160, 2019.

SAHU, K. L. et al. Complexes of cobalt (II), nickel (II), copper (II), cadmium (II), and mercury (II) with tetradentate Schiff base ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 270-272, 1990.

SHINDO, N.; OJIDA, A. Recent progress in covalent warheads for in vivo targeting of endogenous proteins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 116386, 2021.

'Schiff bases' in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook.S05498>

SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Acetylcholinesterase: How is structure related to function? **Chemico-Biological Interactions, Proceedings of the IX International Meeting on Cholinesterases**. v. 175, n. 1, p. 3–10, 25 set. 2008.

SILVA, Joaquim FM; GARDEN, Simon J.; PINTO, Angelo C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 273-324, 2001.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C. Spectrometric identification of organic compounds. **Journal of Chemical Education**, v. 39, n. 11, p. 546, 1962.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos 7ª ed.** 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th ed.**; John Wiley & Sons: Hoboken, 2005.

Spectral Database for Organic Compounds SDBS. SDBS No.: 3419. [sd.]. Disponível em: < <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=3419> > Acesso em: 09 de novembro de 2023.

STERLING, T.; IRWIN, J. J. ZINC 15–ligand discovery for everyone. **Journal of chemical information and modeling**, v. 55, n. 11, p. 2324-2337, 2015.

SUR, V. P.; SEN, M. K.; KOMRSKOVA, K. *In silico* identification and validation of organic triazole based ligands as potential inhibitory drug compounds of SARS-CoV-2 main protease. **Molecules**, v. 26, n. 20, p. 6199, 2021.

ULLAH, H. et al. New oxadiazole bearing thiosemicarbazide analogues: Synthesis, anti-alzheimer inhibitory potential and their molecular docking study. **Chemical Data Collections**, v. 41, p. 100915, 2022.

UTTAMCHANDANI, J.; KAPOOR, R. N. Titanium (IV) and zirconium (IV) derivatives of tetradentate schiff bases. **Transition Metal Chemistry**, v. 3, p. 79-81, 1978.

VAN DE WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise?. **Nature reviews Drug discovery**, v. 2, n. 3, p. 192-204, 2003.

VEBER, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, p. 2615–2623, 2003.

VERDONK, M. L. et al. Modeling water molecules in protein– ligand docking using GOLD. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 20, p. 6504-6515, 2005.

WEGERMANN, C. A. et al. Unveiling geometrical isomers and tautomers of isatin-hydrazones by NMR spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, v. 1250, p. 131633, 2022.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 30 ago. 2005.

What is the difference between the GoldScore, ChemScore, ASP and ChemPLP scoring functions provided with GOLD? The Cambridge Crystallographic Data Centre – FAQs. [S.D.] Disponível em: <<https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/support/case/?caseid=5d1a2fc0-c93a-49c3-a8e2-f95c472dcff0&fbclid=IwAR1P-FoZRGMtrHgFmy3XDp6lJw-utHz2GKHT0WS4Q4FekOwfa2kh0oWanZg>> Acesso em: 07, novembro de 2023.

WHITE, J. PubMed 2.0. **Medical Reference Services Quarterly**, v. 39, n. 4, p. 382-387, 2020.

YANG, J. et al. Asymmetric Schiff bases derived from diaminomaleonitrile and their metal complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1106, p. 242–258, 2016.

YAP, C. W.; LI, Z. R.; CHEN, Y. Z. Quantitative structure–pharmacokinetic relationships for drug clearance by using statistical learning methods. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 24, n. 5, p. 383-395, 2006.

YUSOFF, N. M. et al. Design, synthesis and cholinesterase inhibitory activity of new dispiro pyrrolidine derivatives. **Tetrahedron**, v. 128, p. 133115, 2022.

YUSUF, D. et al. An alternative method for the evaluation of docking performance: RSR vs RMSD. **Journal of chemical information and modeling**, v. 48, n. 7, p. 1411-1422, 2008.

ZAMIAN, J. R.; DOCKAL, E. R. Tetradentate Schiff base oxovanadium (IV) complexes. **Transition metal chemistry**, v. 21, n. 4, p. 370-376, 1996.

ZEMEK, F. et al. Outcomes of Alzheimer's disease therapy with acetylcholinesterase inhibitors and memantine. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 6, p. 759–774, 1 jun. 2014.

ZENARO, E.; PIACENTINO, G.; CONSTANTIN, G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 107, p. 41-56, 2017.

ZHANG, Chen et al. *In silico* prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. **Toxicology Research**, v. 5, n. 2, p. 570-582, 2016.

APÊNDICE A – TABULAÇÃO DOS CÓDIGOS SMILES OBTIDOS PARA TODAS AS BASES DE SCHIFF

Quadro 7 – Compilação de códigos SMILES obtidos para as bases de Schiff desenhadas racionalmente.

ID	Código SMILES
1a	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1cccc1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1b	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1c(C)cccc1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1c	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1ccc(C)cc1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1d	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1ccc(Br)cc1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1e	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1c(C)cc(C)c(/N=C2\c3ccccc3NC2=O)c1C</chem>
1f	<chem>O=C(O)c1cc(cc(/N=C2\c3ccccc3NC2=O)c1)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1g	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1cc(/N=C2\c3ccccc3NC2=O)c(cc1)N(=O)=O</chem>
1h	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1ccc(cc1)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1i	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/c1ccc(cc1)Cc1ccc(cc1)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1j	<chem>O=C(O)c1cc(ccc1)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1k	<chem>O=C(O)c1ccc(cc1)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1l	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/[C@@H]1CCCC[C@@H]1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1m	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N/[C@H]1CCCC[C@H]1/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
1n	<chem>O=C1Nc2ccccc2/C1=N\CC\N=C1/c2ccccc2NC1=O</chem>
1o	<chem>O=C1Nc2ccccc2/C1=N\CCC\N=C1/c2ccccc2NC1=O</chem>
1p	<chem>O=C1Nc2ccccc2\C1=N\CCCC\N=C1/c2ccccc2NC1=O</chem>
1q	<chem>O=C1Nc2ccccc2/C1=N\CCCCC\N=C1/c2ccccc2NC1=O</chem>
1r	<chem>O=C1Nc2ccccc2/C1=N\CC(C)/N=C1\c2ccccc2NC1=O</chem>
2a	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccccc3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2b	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3c(C)cccc3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2c	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(C)cc3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2d	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(Br)cc3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>

2e	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3c(C)cc(C)c(/N=C4\c5cc(C)ccc5NC4=O)c3C)/c2c1</chem>
2f	<chem>O=C(O)c1cc(cc(/N=C2\c3cc(C)ccc3NC2=O)c1)/N=C1\c2cc(C)ccc2NC1=O</chem>
2g	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3cc(/N=C4\c5cc(C)ccc5NC4=O)c(cc3)N(=O)=O)/c2c1</chem>
2h	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2i	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)Cc3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2j	<chem>O=C(O)c1cc(ccc1)/N=C1\c2cc(C)ccc2NC1=O</chem>
2k	<chem>O=C(O)c1ccc(cc1)/N=C1\c2cc(C)ccc2NC1=O</chem>
2l	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@@H]3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2m	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@H]3/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2n	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N\CC\N=C3/c4cc(C)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
2o	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N\CCC\N=C3/c4cc(C)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
2p	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N\CCCC\N=C3/c4cc(C)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
2q	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N\CCCCC\N=C3/c4cc(C)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
2r	<chem>Cc1ccc2NC(=O)C(=N\CC(C)/N=C3\c4cc(C)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
3a	<chem>O=c2[nH]c1ccc(Cl)cc1c2=Nc3cccc3N=c4c(=O)[nH]c5ccc(Cl)cc45</chem>
3b	<chem>Cc3cccc(N=c1c(=O)[nH]c2ccc(Cl)cc12)c3N=c4c(=O)[nH]c5ccc(Cl)cc45</chem>
3c	<chem>Cc5ccc(N=c1c(=O)[nH]c2ccc(Cl)cc12)c(N=c3c(=O)[nH]c4ccc(Cl)cc34)c5</chem>
3d	<chem>Cc5ccc(N=c1c(=O)[nH]c2ccc(Cl)cc12)c(N=c3c(=O)[nH]c4ccc(Cl)cc34)c5</chem>
3e	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/c3c(C)cc(C)c(/N=C4\c5cc(Cl)ccc5NC4=O)c3C)/c2c1</chem>
3f	<chem>O=C(O)c1cc(cc(/N=C2\c3cc(Cl)ccc3NC2=O)c1)/N=C1\c2cc(Cl)ccc2NC1=O</chem>
3g	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/c3cc(/N=C4\c5cc(Cl)ccc5NC4=O)c(cc3)N(=O)=O)/c2c1</chem>
3h	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(Cl)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
3i	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)Cc3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(Cl)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
3j	<chem>O=C(O)c1cc(ccc1)/N=C1\c2cc(Cl)ccc2NC1=O</chem>
3k	<chem>O=C(O)c1ccc(cc1)/N=C1\c2cc(Cl)ccc2NC1=O</chem>
3l	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@@H]3/N=C3\c4cc(Cl)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
3m	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@H]3/N=C3\c4cc(Cl)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
3n	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N\CC\N=C3/c4cc(Cl)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
3o	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N\CCC\N=C3/c4cc(Cl)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
3p	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N\CCCC\N=C3/c4cc(Cl)ccc4NC3=O)/c2c1</chem>
3q	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N\CCCCC\N=C3/c4cc(Cl)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
3r	<chem>Clc1ccc2NC(=O)C(=N\CC(C)/N=C3\c4cc(Cl)ccc4NC3=O)\c2c1</chem>
4a	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3cccc3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>

4b	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3c(C)cccc3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4c	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(C)cc3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4d	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(Br)cc3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4e	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3c(C)cc(C)c(/N=C4\c5cc(ccc5NC4=O)N(=O)=O)c3C)/c2c1</chem>
4f	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3cc(cc(c3)/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)C(=O)O)/c2c1</chem>
4g	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3cc(/N=C4\c5cc(ccc5NC4=O)N(=O)=O)c(cc3)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4h	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4i	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/c3ccc(cc3)Cc3ccc(cc3)/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4j	<chem>O=C(O)c1cc(ccc1)/N=C1\c2cc(ccc2NC1=O)N(=O)=O</chem>
4k	<chem>O=C(O)c1ccc(cc1)/N=C1\c2cc(ccc2NC1=O)N(=O)=O</chem>
4l	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@@H]3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4m	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N/[C@@H]3CCCC[C@H]3/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4n	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N\CC\N=C3/c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)\c2c1</chem>
4o	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N\CCC\N=C3/c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)\c2c1</chem>
4p	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N\CCCC\N=C3/c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)/c2c1</chem>
4q	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N\CCCC\N=C3/c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)\c2c1</chem>
4r	<chem>O=N(=O)c1ccc2NC(=O)C(=N\CC(C)/N=C3\c4cc(ccc4NC3=O)N(=O)=O)\c2c1</chem>
5a	<chem>N\C(=C(/N=C\1/C(=O)Nc2cccc12)\C#N)\C#N</chem>
5b	<chem>N\C(=C(/N=C\1/C(=O)Nc2ccc(Cl)cc12)\C#N)\C#N</chem>
5c	<chem>Oc1cccc1\C(=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3cccc23)\C#N)\C#N</chem>
5d	<chem>CC(C)(C)c1ccc(O)c(\C=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3cccc23)\C#N)\C#N)c1</chem>
5e	<chem>O=N(=O)c1cc(/C=NC(\C#N)=C(\C#N)NC2c3cccc3NC2=O)c(O)cc1</chem>
5f	<chem>CCN(CC)c1ccc(\C=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3cccc23)\C#N)\C#N)c(O)c1</chem>
5g	<chem>Oc1cccc1\C(=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N</chem>
5h	<chem>CC(C)(C)c1ccc(O)c(\C=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N)c1</chem>
5i	<chem>O=N(=O)c1cc(/C=NC(\C#N)=C(\C#N)NC2c3cc(Cl)ccc3NC2=O)c(O)cc1</chem>
5j	<chem>CCN(CC)c1ccc(\C=N\C(=C(/NC2C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N)c(O)c1</chem>
5k	<chem>Oc1cccc1CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3cccc23)\C#N)\C#N</chem>
5l	<chem>CC(C)(C)c1ccc(O)c(CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3cccc23)\C#N)\C#N)c1</chem>

5m	<chem>O=N(=O)c1cc(CNC(\C#N)=C(\C#N)/N=C2\c3ccccc3NC2=O)c(O)cc1</chem>
5n	<chem>CCN(CC)c1ccc(CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3ccccc23)\C#N)\C#N)c(O)c1</chem>
5o	<chem>Oc1ccccc1CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N</chem>
5p	<chem>CC(C)(C)c1ccc(O)c(CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N)c1</chem>
5q	<chem>O=N(=O)c1cc(CNC(\C#N)=C(\C#N)/N=C2\c3cc(Cl)ccc3NC2=O)c(O)cc1</chem>
5r	<chem>CCN(CC)c1ccc(CN\C(=C(/N=C\2/C(=O)Nc3ccc(Cl)cc23)\C#N)\C#N)c(O)c1</chem>

Fonte: O Autor (2023).

APÊNDICE B – TABULAÇÃO DOS RESULTADOS DAS PESQUISAS NAS BASES DE DADOS DE ESTRUTURAS QUÍMICAS

Quadro 8 – Resultado das pesquisas por estruturas nas bases de dados Zink 15, PubChem, ChemSpider, ChEMBL. Nenhum relato encontrado para a base de dados PubMed. ND = Nada encontrado; NR = Não relacionado(s).

ID	Zink 15	PubChem	ChemSpider	ChEMBL
1a	Estrutura registrada (ZINC12377204)*; Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (135406079)*; Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (1067034)*; Nenhuma atividade relatada.	ND
1h	Estrutura registrada (ZINC15773554); Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (135486410); Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (1801520); Nenhuma atividade relatada.	ND
1i	Estrutura registrada (ZINC95920165); Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (135448429)*; Quatro testes feitos: ativo para um deles (1347074);	Estrutura registrada (2095622)*; Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (ChEMBL1271163)*; Alguns ensaios NR relatados.
1j	Estrutura registrada (ZINC5687929); Nenhuma atividade relatada.	Estrutura registrada (135516463); Nenhuma atividade relatada; Patentes registradas NR.	Estrutura registrada (652849)*; Nenhuma atividade relatada.	ND
1k	Estrutura registrada (ZINC12654417); Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (135435516); Inativo para ensaios NR.	Estrutura registrada (596140); Log P experimental (0.143); Sem atividades relatadas.	ND
1l	Estrutura registrada (ZINC169556791)*; Sem atividades relatadas.	ND	ND	ND
1m	Estrutura registrada (ZINC169672660)* Sem atividades	ND	ND	ND

ID	Zink 15	PubChem	ChemSpider	ChEMBL
	relatadas.			
1n	ND	Estrutura registrada (136862371)*; Sem atividades relatadas.	ND	ND
1o	Estrutura registrada (ZINC3120137)*; Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (135430015)*; Inativa em diversos ensaios de inibição NR.	Estrutura registrada (2095497)*; Sem atividades relatadas.	ND
2j	Estrutura registrada (ZINC231443987)*; Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (136660351)*; Sem atividades relatadas.	ND	ND
2o	Estrutura registrada (ZINC18211138); Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (135448418); Inativa em alguns ensaios biológicos NR.	Estrutura registrada (251612)*; Sem compostos relatados.	ND
2p	Estrutura registrada (ZINC1088693711)*; Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (137317021)*; Sem atividades relatadas.	ND	ND
3j	Estrutura registrada (ZINC327677)*; Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (135495648)*; Inativa em alguns ensaios biológicos NR.	Estrutura registrada (712591)*; Sem atividades relatadas.	ND
3k	Estrutura registrada (ZINC3093637)*; Sem atividades relatadas.	Estrutura registrada (135427741); Inativa em alguns ensaios biológicos NR.	Estrutura registrada (502222)*; Sem atividades relatadas.	ND

ID	Zink 15	PubChem	ChemSpider	ChEMBL
3o	Estrutura registrada (ZINC1088693685)*; Sem atividades relacionadas.	Estrutura registrada (137317019); Sem atividades relacionadas.	ND	ND
4a	Estrutura registrada (ZINC59456900); Sem atividade relatada.	ND	Estrutura registrada (68677569)*; Sem atividades relacionadas.	ND
4h	Estrutura registrada (ZINC59458917); Sem atividade relatada.	ND	Estrutura registrada (68673005); Sem atividades relacionadas.	ND
4i	Estrutura registrada (ZINC105664298); Sem atividade relatada;	ND	Estrutura registrada (68368237); Sem atividades relacionadas.	ND
4j	Estrutura registrada (ZINC8663694)*; Sem atividades relacionadas.	Estrutura registrada (135723286)*; Inativa em alguns ensaios biológicos NR.	Estrutura registrada (58541319)*; Sem atividades relacionadas.	ND
4k	Estrutura registrada (ZINC4482245)*; Sem atividades relacionadas.	Estrutura registrada (135460130)*; Inconclusivo em ensaio biológico NR.	Estrutura registrada (58541319)*; Sem atividades relacionadas.	ND
5a	Estrutura registrada (ZINC17887715)*; Sem atividades relacionadas.	Estrutura registrada (299560)*; Inativa para modelos <i>in-vivo</i> anticancer.	Estrutura registrada (4531033)*; Sem atividades relacionadas.	ND

*Moléculas com a mesma composição estrutural proposta para as bases de Schiff desenhadas racionalmente, porém com estruturas deslocalizadas eletronicamente ou diastereoisomeria.

Fonte: O Autor (2023).

APÊNDICE C – TABULAÇÃO DE DADOS GERAIS DE DOCKING MOLECULAR

Tabela 22 – Resultados gerais do cálculo de docking molecular. As quatro funções de pontuação são contempladas na tabela: GoldScore, ChemScore, ChemPLP e ASP. Para cada uma das funções, obteve-se o número de poses alinhadas (coluna “Al.”) entre as dez poses docadas para cada base de Schiff. Dentre as poses alinhadas, elegeu-se a pose de maior pontuação (coluna “N.P.”). A pontuação, ou Score, da pose foi então evidenciada (coluna “Score”). A última linha da tabela se refere à média aritmética dos dados presente em cada coluna “Al”.

ID	GoldScore			ChemScore			ChemPLP			ASP		
	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score
Tc	8	7	50,44	6	6	37,89	6	6	67,00	10	6	41,83
Rv	7	5	49,91	10	8	29,21	8	1	59,29	8	8	42,48
Dn	5	4	59,90	10	2	44,47	10	2	72,45	6	7	48,54
Gl	10	1	48,61	8	8	33,54	5	4	53,99	10	1	39,77
1a	10	3	54,98	10	9	36,21	10	8	62,13	6	8	46,27
1b	8	5	55,23	8	8	33,15	6	1	58,43	9	7	47,78
1c	10	3	57,90	5	2	33,94	8	2	57,65	5	10	47,59
1d	7	8	59,68	8	7	36,61	8	8	63,78	8	1	47,57
1e	5	3	60,00	7	9	34,46	5	4	60,06	5	6	41,52
1f	9	1	63,45	4	7	33,68	7	3	69,10	8	1	54,15
1g	8	6	70,33	10	9	36,83	6	2	67,50	5	1	53,59
1h	10	7	69,88	7	8	39,02	5	5	72,19	5	5	49,50
1i	10	5	76,68	10	2	44,35	9	3	86,95	10	1	53,97
1j	10	1	54,47	10	5	33,62	9	9	56,00	4	2	41,20
1k	10	9	52,75	10	10	35,28	9	5	57,76	3	1	43,17
1l	10	3	54,47	9	2	36,21	8	1	61,90	8	9	42,04
1m	5	1	55,86	7	6	28,27	5	2	62,37	8	8	43,69
1n	7	4	60,15	6	1	34,05	9	1	73,02	9	4	54,11
1o	6	7	65,61	5	7	32,85	10	1	73,79	4	3	50,11
1p	4	3	66,66	5	7	35,98	7	2	76,14	5	2	48,35
1q	9	7	67,08	9	8	34,29	6	8	82,12	5	8	52,43
1r	10	9	58,94	5	7	31,84	5	3	71,97	5	6	48,07
2a	10	5	51,57	10	1	37,60	10	4	66,58	9	7	46,40
2b	6	7	54,46	7	6	33,36	8	3	61,01	10	2	46,07
2c	9	3	52,58	5	8	38,80	8	5	61,69	7	1	45,78
2d	6	9	49,38	5	6	38,04	6	10	60,25	6	3	45,63
2e	8	5	54,52	5	3	34,66	8	5	63,37	5	4	35,48
2f	7	2	68,61	8	2	34,53	5	4	68,27	5	9	53,38
2g	6	6	69,64	6	4	37,53	4	7	71,38	6	10	52,68
2h	10	1	64,61	10	4	36,35	9	5	65,76	5	2	47,27
2i	10	5	78,75	10	8	44,16	8	1	82,70	8	1	59,35

ID	GoldScore			ChemScore			ChemPLP			ASP		
	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score
2j	10	6	56,81	5	2	36,42	8	10	56,55	6	3	42,40
2k	10	2	57,81	10	5	37,48	10	5	62,26	10	7	40,71
2l	8	2	63,13	6	8	33,92	8	1	58,41	10	3	42,93
2m	5	9	48,90	7	2	31,23	8	8	62,38	6	9	41,92
2n	10	10	62,93	10	8	37,67	6	7	71,58	6	2	50,19
2o	7	4	70,13	5	1	35,36	10	6	79,16	5	7	56,86
2p	6	10	64,97	5	1	36,90	5	3	82,16	7	3	52,21
2q	6	6	64,98	10	3	35,92	7	1	85,56	8	7	53,56
2r	7	2	60,65	5	4	35,33	5	3	73,50	6	5	49,06
3a	9	9	55,60	9	10	37,68	3	5	56,28	7	1	46,73
3b	9	6	51,28	10	9	39,26	10	6	62,38	9	6	46,58
3c	7	1	53,10	8	10	39,03	6	3	60,46	8	1	47,36
3d	6	3	55,52	6	5	34,47	6	7	62,39	6	3	44,04
3e	6	1	61,30	4	3	34,73	9	2	60,22	7	3	37,86
3f	6	1	69,19	6	5	32,74	6	7	63,41	7	3	56,83
3g	6	6	69,69	7	6	34,77	6	10	63,88	5	9	54,31
3h	8	3	75,38	8	1	41,07	6	5	74,97	6	9	50,71
3i	9	2	77,99	10	8	43,62	6	8	80,71	8	7	54,12
3j	10	3	56,25	9	2	31,62	5	1	65,93	4	9	40,22
3k	10	6	57,50	6	1	31,39	10	4	57,48	5	4	43,53
3l	10	3	53,84	7	6	33,04	9	6	59,72	7	4	43,98
3m	7	4	49,46	6	8	30,61	5	2	59,24	6	7	41,93
3n	9	5	62,04	10	5	36,78	7	1	70,58	9	5	49,44
3o	10	1	69,85	6	1	35,12	9	1	75,52	5	7	51,43
3p	4	2	64,79	5	8	36,39	8	10	76,37	6	6	54,68
3q	5	7	65,21	7	4	34,90	7	7	82,21	8	10	55,00
3r	5	8	59,02	8	10	33,98	5	9	75,67	8	3	45,37
4a	10	2	58,08	10	3	36,73	10	5	72,81	5	3	56,78
4b	10	4	56,92	7	8	30,50	10	9	66,15	5	5	52,3
4c	5	2	60,06	7	5	31,39	6	1	63,76	5	10	49,61
4d	6	7	59,98	6	1	29,87	8	6	63,90	4	7	47,89
4e	10	10	63,30	9	10	31,12	6	5	64,79	6	7	40,29
4f	5	6	68,65	5	1	29,80	6	2	66,07	6	3	49,95
4g	7	6	73,38	8	10	31,01	4	1	66,54	7	5	57,65
4h	4	5	67,02	9	3	31,42	6	5	57,09	7	1	51,79
4i	9	9	80,84	6	3	37,66	5	5	87,18	8	9	63,88
4j	10	4	52,82	10	1	34,43	10	3	64,64	10	7	46,22
4k	10	1	58,52	10	8	32,72	10	2	61,78	10	8	46,32

ID	GoldScore			ChemScore			ChemPLP			ASP		
	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score	Al.	N.P.	Score
4l	6	1	64,89	7	10	29,57	7	4	66,46	5	4	47,98
4m	7	6	50,64	9	9	31,43	5	4	61,73	8	5	50,52
4n	10	5	63,58	9	5	35,46	6	4	79,04	9	3	56,87
4o	10	9	74,29	10	2	32,6	10	4	75,64	6	9	54,83
4p	4	7	68,24	8	1	32,39	8	4	75,64	8	9	54,61
4q	4	7	70,86	10	5	33,17	9	2	88,42	7	9	57,16
4r	7	4	65,64	7	2	34,43	6	7	76,24	6	9	56,42
5a	7	2	55,61	8	6	30,20	10	8	56,08	6	4	39,84
5b	10	9	50,53	7	6	30,31	4	2	52,90	7	5	37,23
5c	9	2	62,85	5	9	30,84	7	8	65,12	5	10	46,02
5d	8	3	63,04	7	7	33,57	7	7	74,52	7	3	46,31
5e	5	1	60,08	8	7	28,94	5	1	73,38	5	9	47,07
5f	10	5	60,54	9	10	35,50	9	4	75,27	7	10	47,23
5g	7	9	67,31	7	1	32,66	7	4	71,13	8	4	46,69
5h	5	2	67,57	10	4	35,85	7	5	69,90	5	1	45,44
5i	8	5	66,95	8	7	27,81	8	7	73,78	10	10	47,22
5j	10	1	64,58	8	7	39,33	10	10	78,06	6	5	53,04
5k	7	7	61,47	10	4	32,72	10	6	74,65	6	8	44,79
5l	6	1	60,47	8	3	39,03	5	1	88,84	5	4	50,32
5m	9	9	67,19	9	9	34,77	10	1	79,98	9	8	53,32
5n	8	10	59,06	9	6	38,17	7	3	89,72	6	5	50,95
5o	8	6	60,72	7	10	32,45	9	2	79,48	9	7	46,41
5p	6	3	61,75	10	1	39,50	7	6	87,46	7	4	48,49
5q	7	3	63,97	6	8	32,49	10	8	78,02	8	7	54,56
5r	7	6	66,19	10	5	41,22	6	9	85,93	6	9	53,88
M.A.	7,72	-	-	7,60	-	-	7,30	-	-	6,76	-	-

Legenda: ID = Identificador; Al = quantas poses alinharam; N.P. = número da pose que gerou o valor de score à direita; Tc. = Tacrina; Rv = Rivastigmina; Dn = Donepezila; Gl = Galantamina; M.A. = média dos alinhamentos.

Fonte: O Autor (2023).

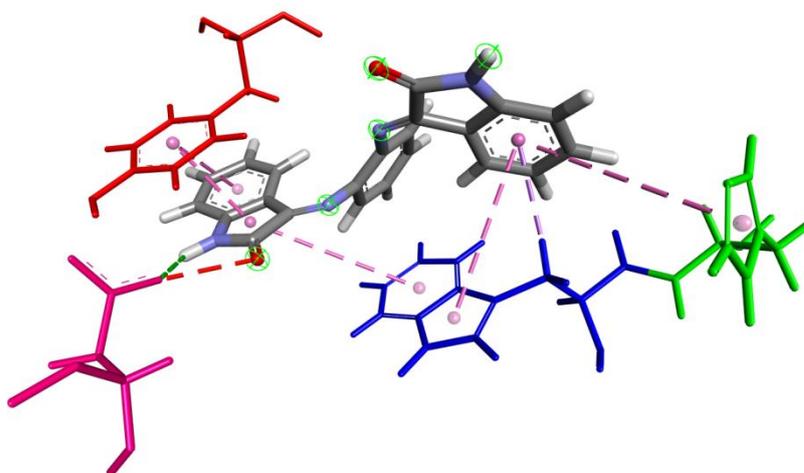
APÊNDICE D – FIGURAS DE INTERAÇÕES ENTRE LIGANTE E RECEPTOR APRESENTADAS DE FORMA TRIDIMENSIONAL, PARA AS BASES DE SCHIFF COM A ENZIMA ALVO ACETILCOLINESTERASE.

Quadro 9 – Atribuição de cores para cada tipo de aminoácido que interagiu com as bases de Schiff estudadas.

	Glicina (Gly)		Serina (Ser)
	Glutamina (Gln)		Histidina (His)
	Triptofano (Trp)		Valina (Val)
	Tirosina (Tyr)		Arginina (Arg)
	Fenilalanina (Phe)		Aspartato (Asp)
	Glutamato (Glu)		Treonina (Thr)
	Leucina (Leu)	-	-

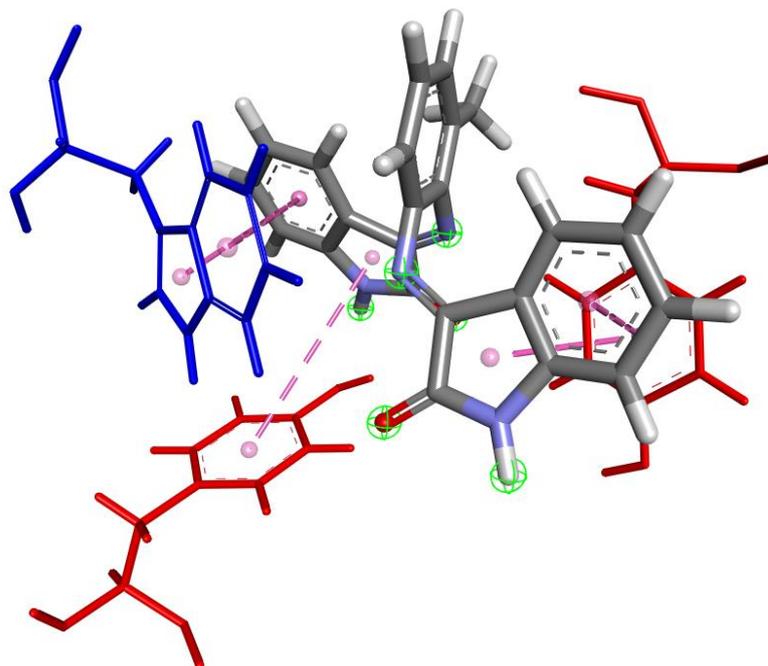
Fonte: O Autor (2023).

Figura 45 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1a com a enzima alvo acetilcolinesterase.



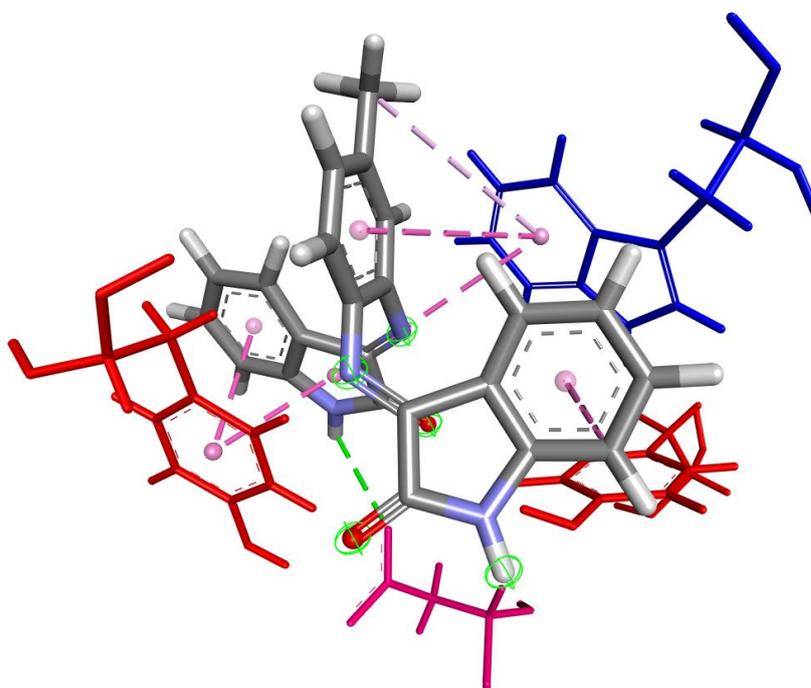
Fonte: O Autor (2023).

Figura 46 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1b com a enzima alvo acetilcolinesterase.



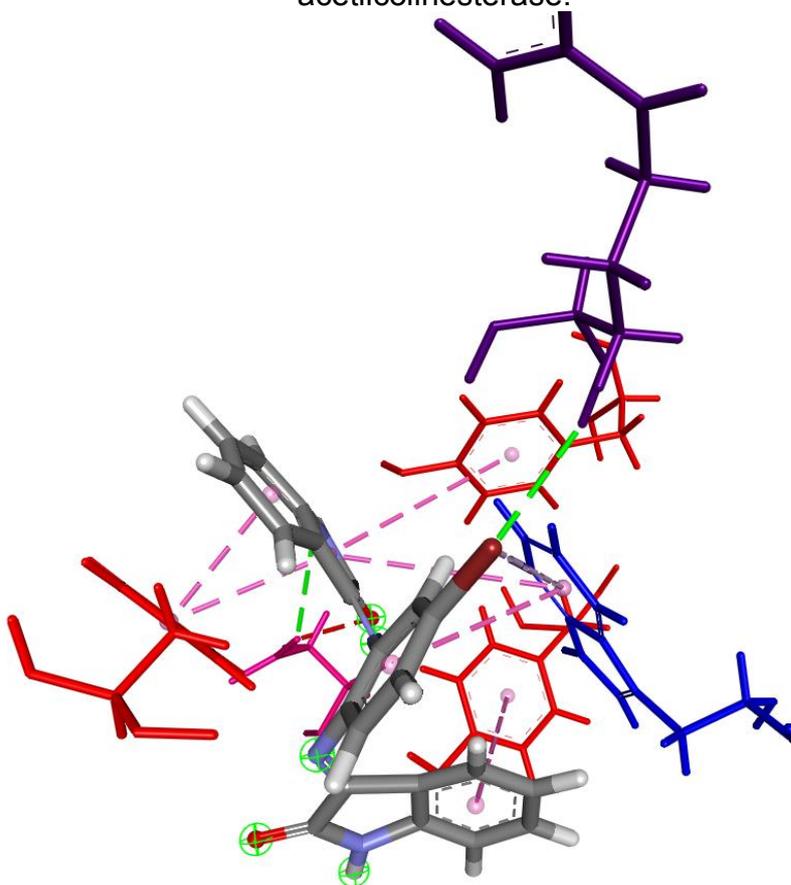
Fonte: O Autor (2023).

Figura 47 – Interações ligante-receptor da base de Schiff 1c com a enzima alvo acetilcolinesterase.



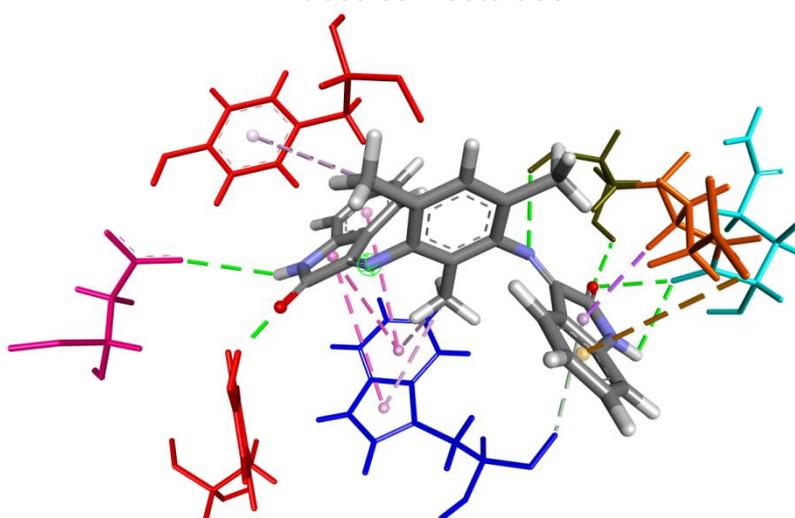
Fonte: O Autor (2023).

Figura 48 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1d com a enzima alvo acetilcolinesterase.



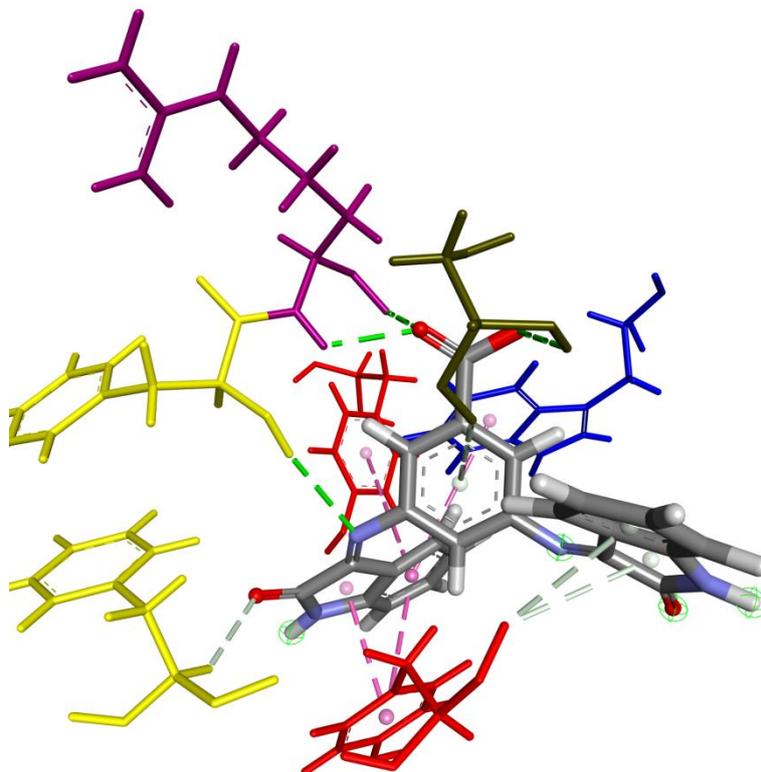
Fonte: O Autor (2023).

Figura 49 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1e com a enzima alvo acetilcolinesterase.



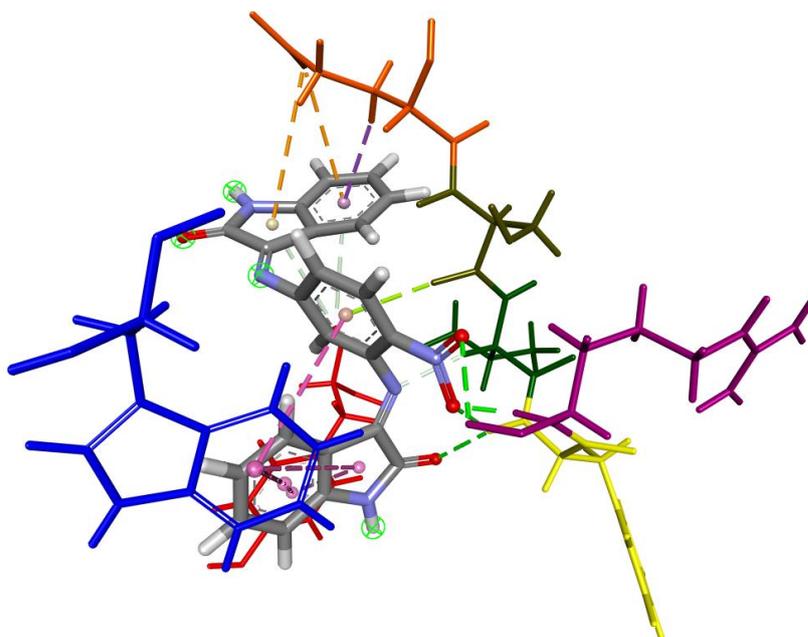
Fonte: O Autor (2023).

Figura 50 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1f com a enzima alvo acetilcolinesterase.



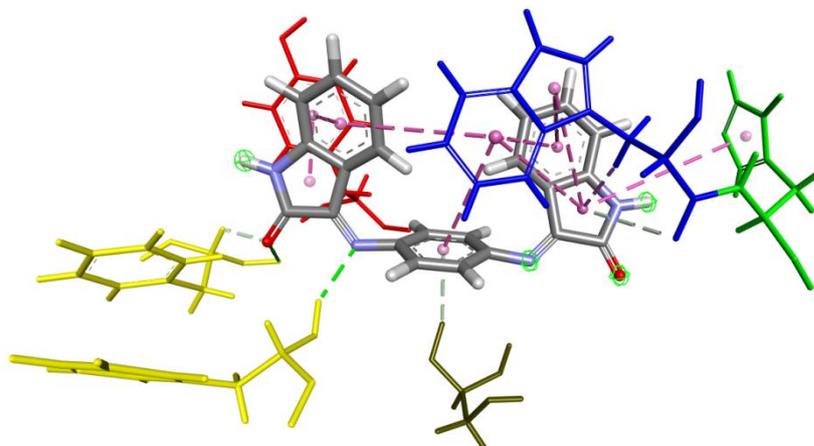
Fonte: O Autor (2023).

Figura 51 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1g com a enzima alvo acetilcolinesterase.



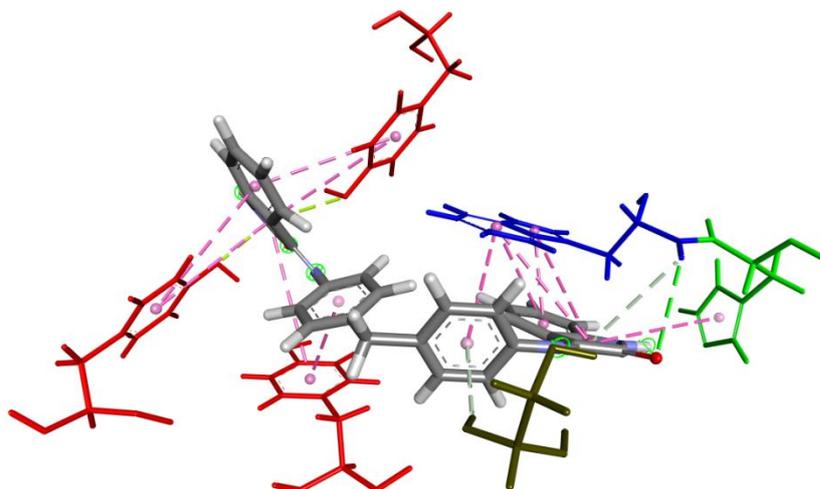
Fonte: O Autor (2023).

Figura 52 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1h com a enzima alvo acetilcolinesterase.



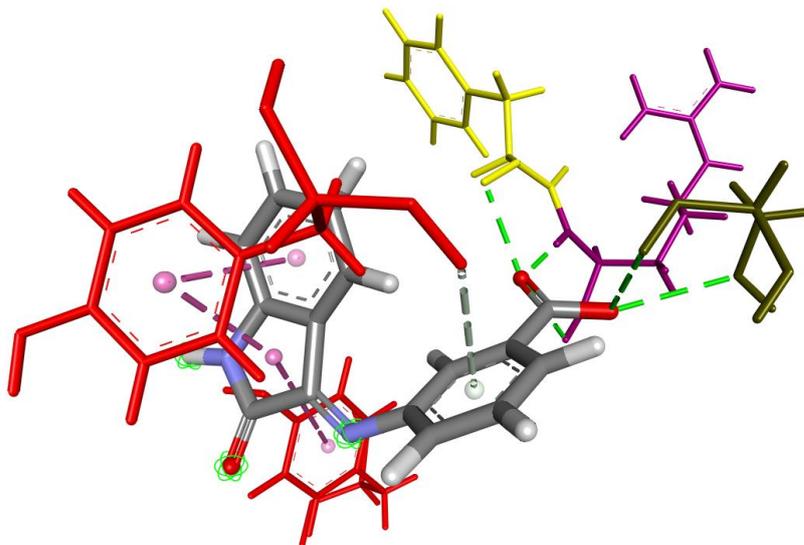
Fonte: O Autor (2023).

Figura 53 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1i com a enzima alvo acetilcolinesterase.



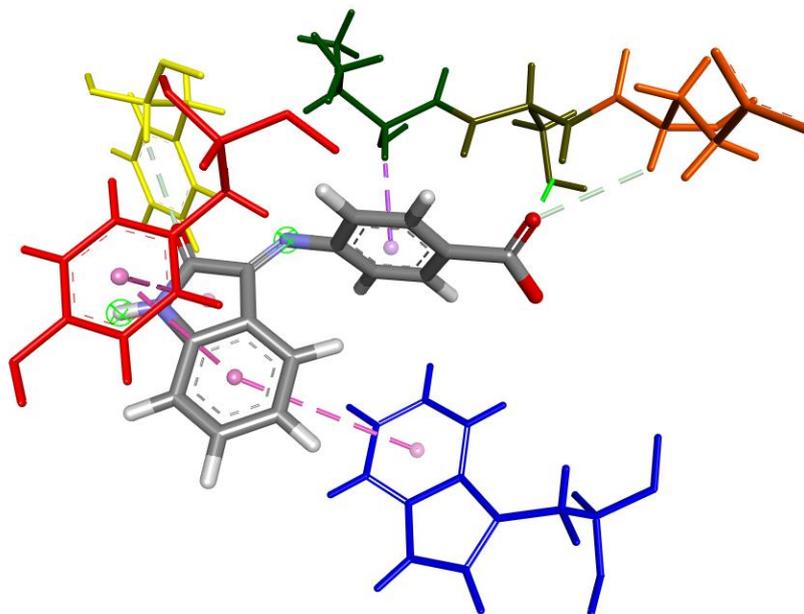
Fonte: O Autor (2023).

Figura 54 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1j com a enzima alvo acetilcolinesterase.



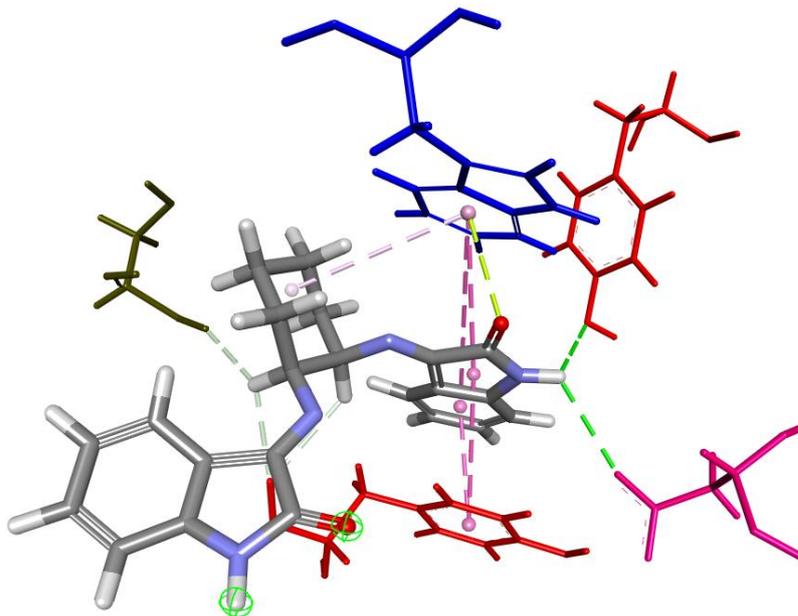
Fonte: O Autor (2023).

Figura 55 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1k com a enzima alvo acetilcolinesterase.



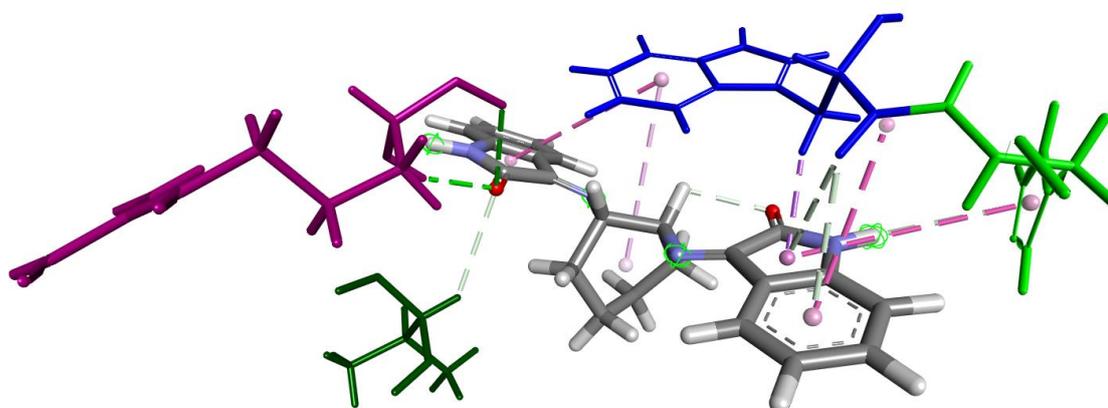
Fonte: O Autor (2023).

Figura 56 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1l com a enzima alvo acetilcolinesterase.



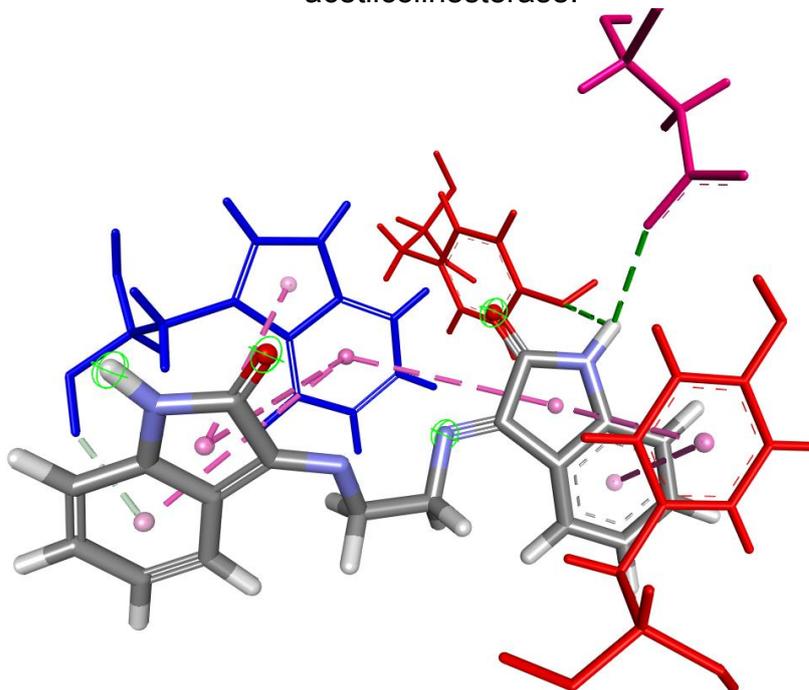
Fonte: O Autor (2023).

Figura 57 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1m com a enzima alvo acetilcolinesterase.



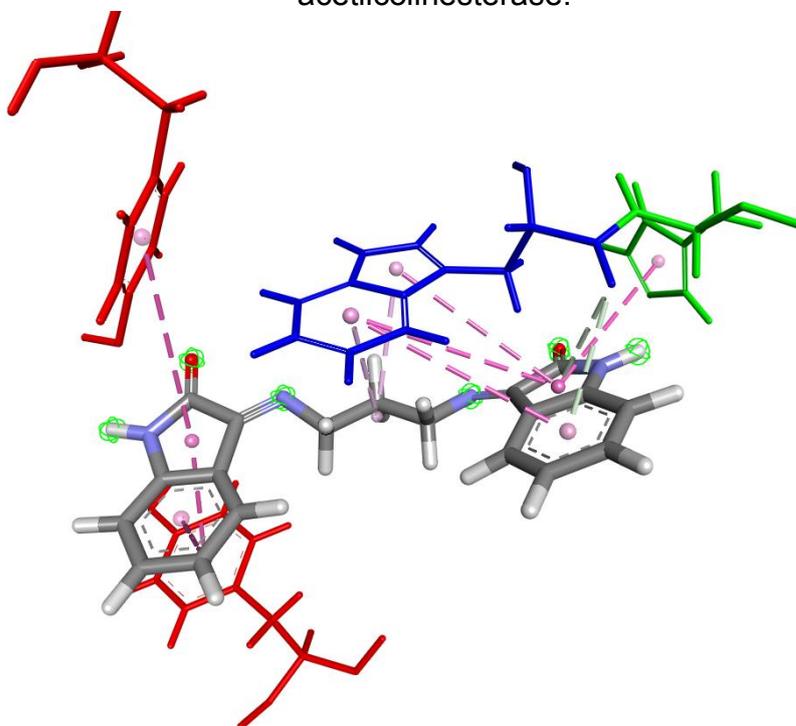
Fonte: O Autor (2023).

Figura 58 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1n com a enzima alvo acetilcolinesterase.



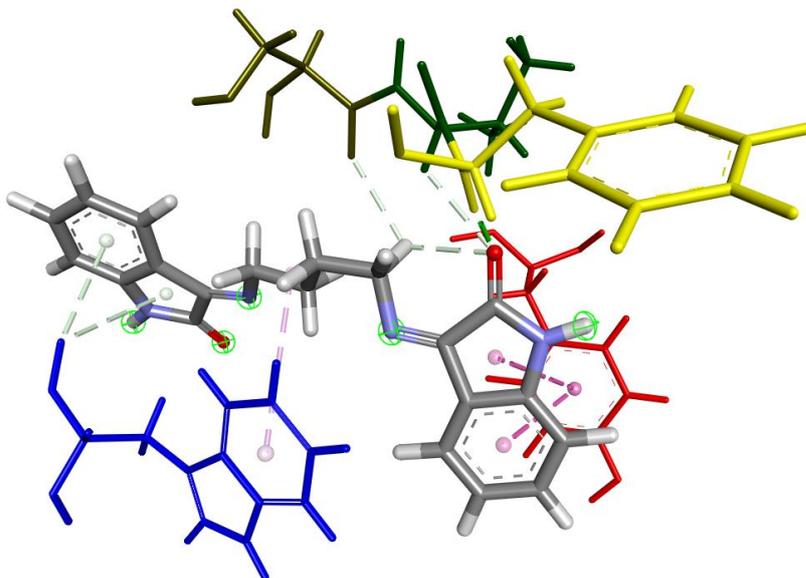
Fonte: O Autor (2023).

Figura 59 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1o com a enzima alvo acetilcolinesterase.



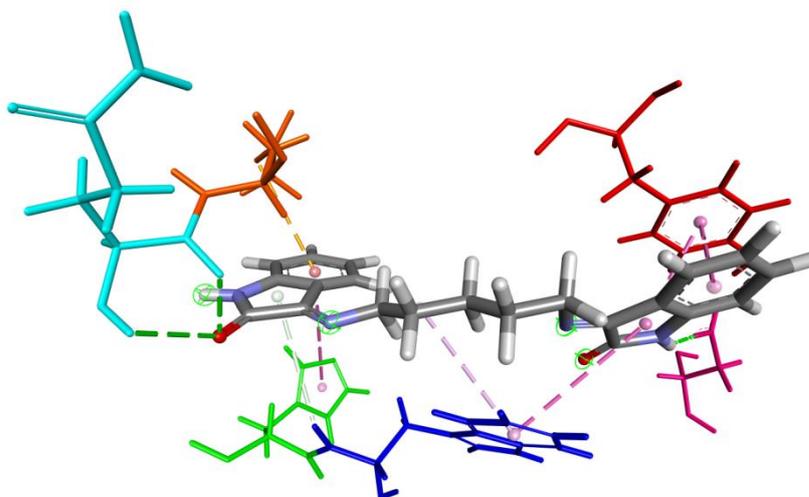
Fonte: O Autor (2023).

Figura 60 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1p com a enzima alvo acetilcolinesterase.



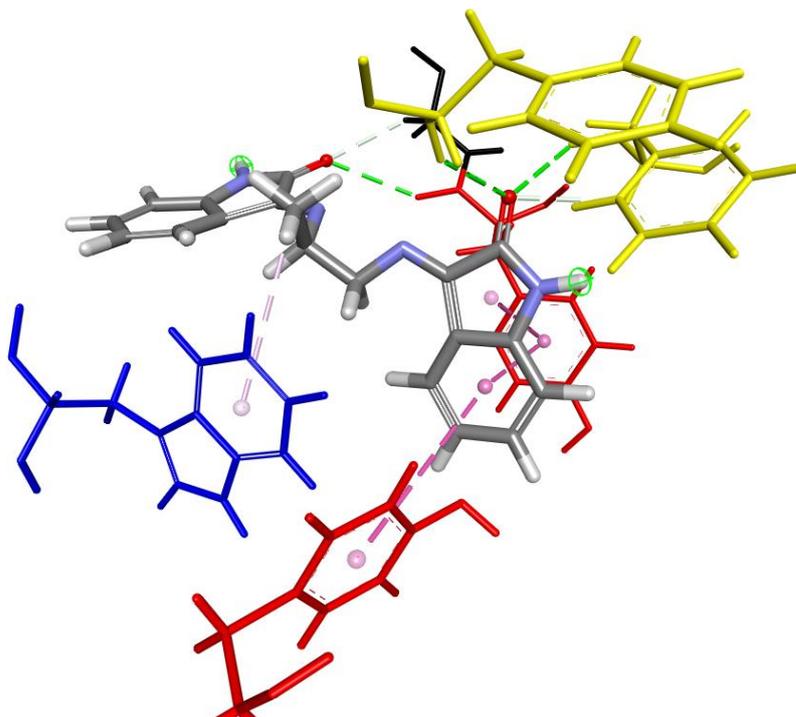
Fonte: O Autor (2023).

Figura 61 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1q com a enzima alvo acetilcolinesterase.



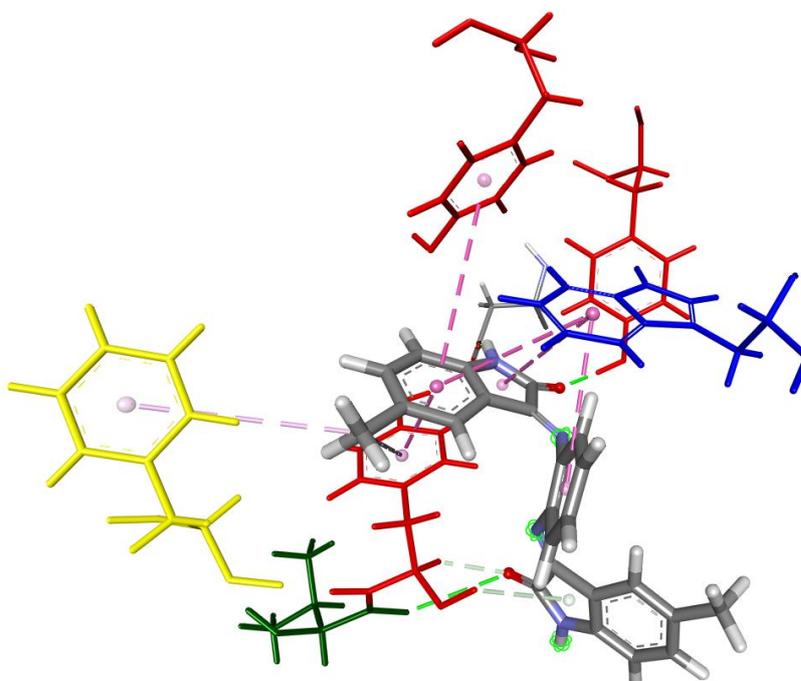
Fonte: O Autor (2023).

Figura 62 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 1r com a enzima alvo acetilcolinesterase.



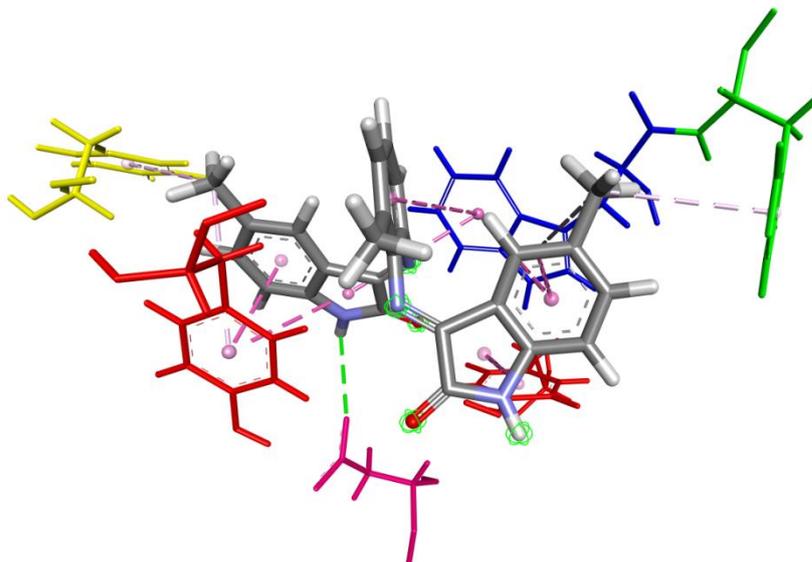
Fonte: O Autor (2023).

Figura 63 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2a com a enzima alvo acetilcolinesterase.



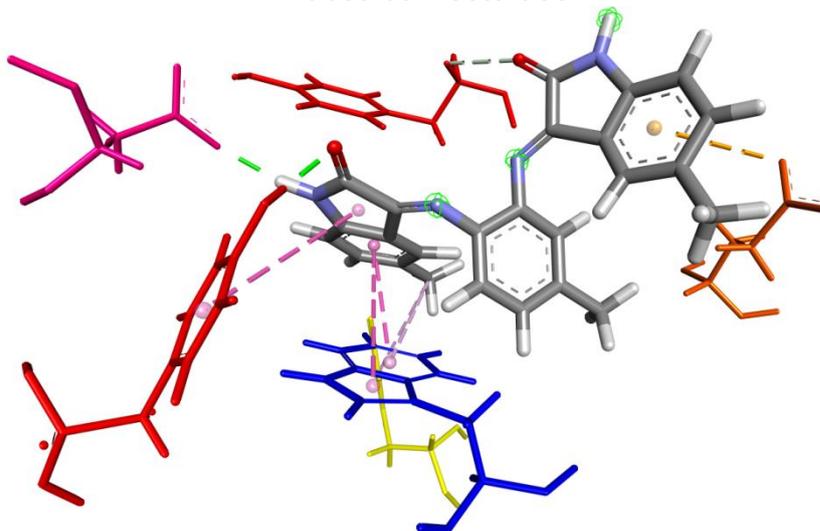
Fonte: O Autor (2023).

Figura 64 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2b com a enzima alvo acetilcolinesterase.



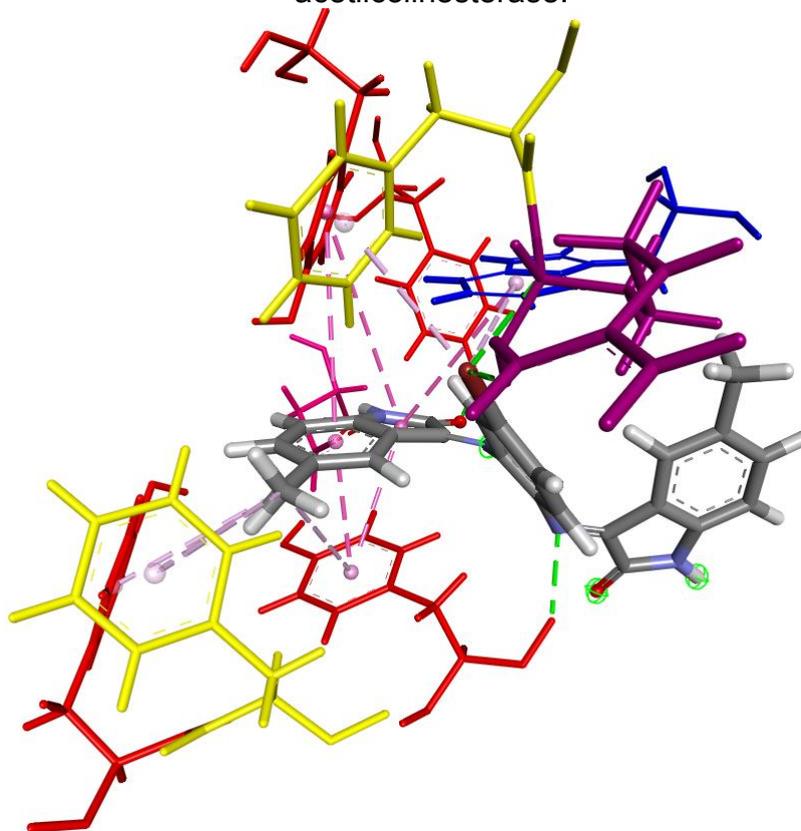
Fonte: O Autor (2023).

Figura 65 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2c com a enzima alvo acetilcolinesterase.



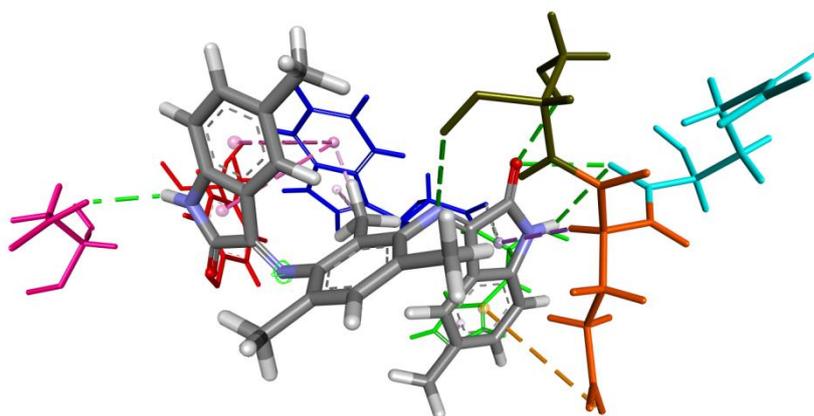
Fonte: O Autor (2023).

Figura 66 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2d com a enzima alvo acetilcolinesterase.



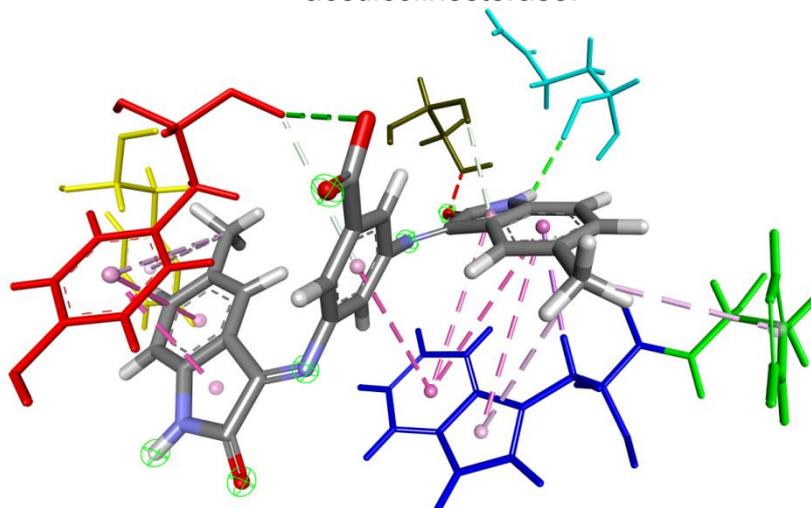
Fonte: O Autor (2023).

Figura 67 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2e com a enzima alvo acetilcolinesterase.



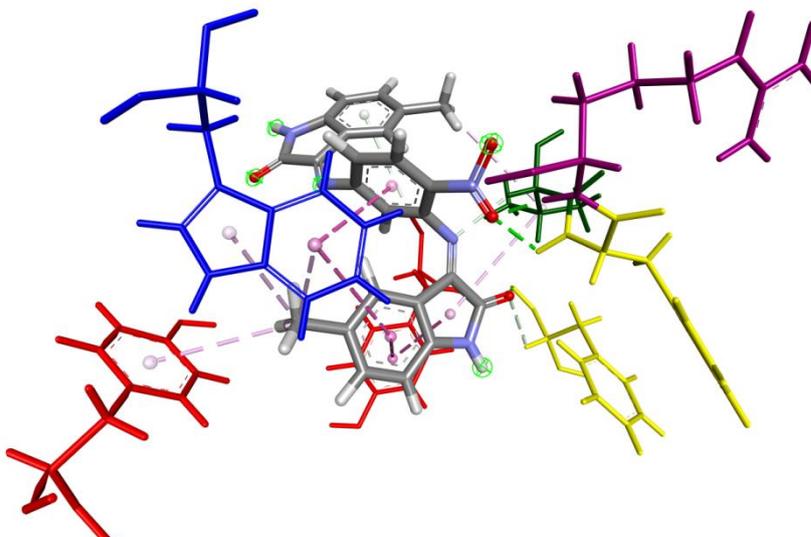
Fonte: O Autor (2023).

Figura 68 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2f com a enzima alvo acetilcolinesterase.



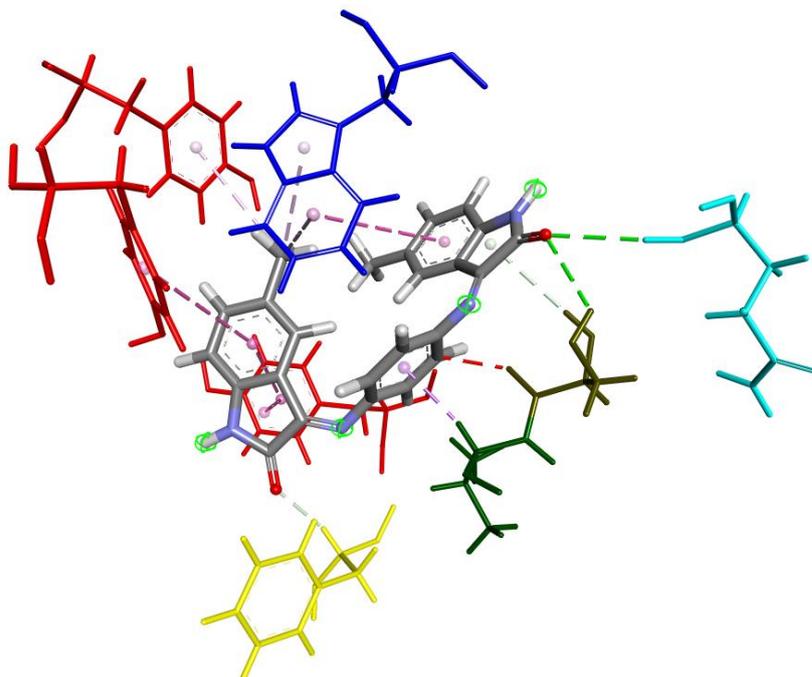
Fonte: O Autor (2023).

Figura 69 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2g com a enzima alvo acetilcolinesterase.



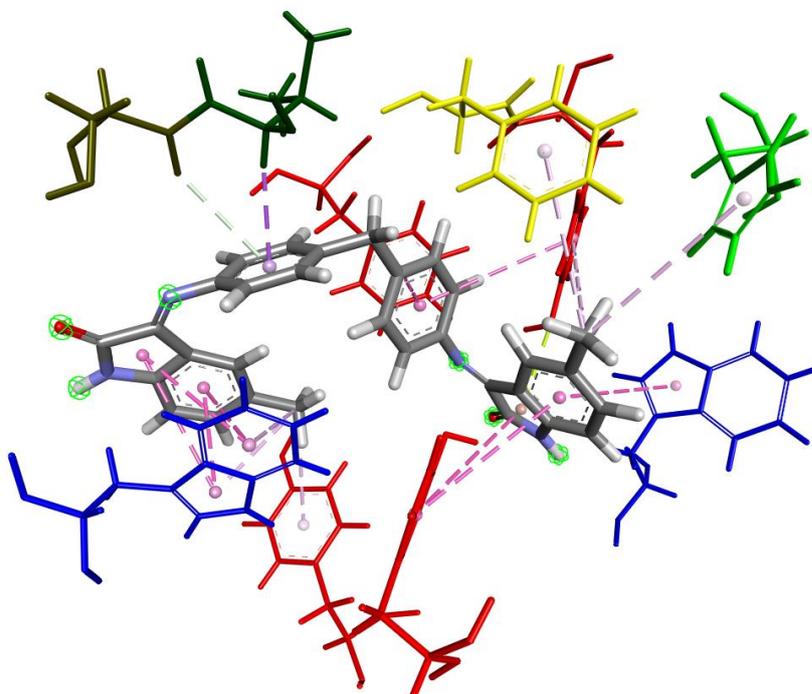
Fonte: O Autor (2023).

Figura 70 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2h com a enzima alvo acetilcolinesterase.



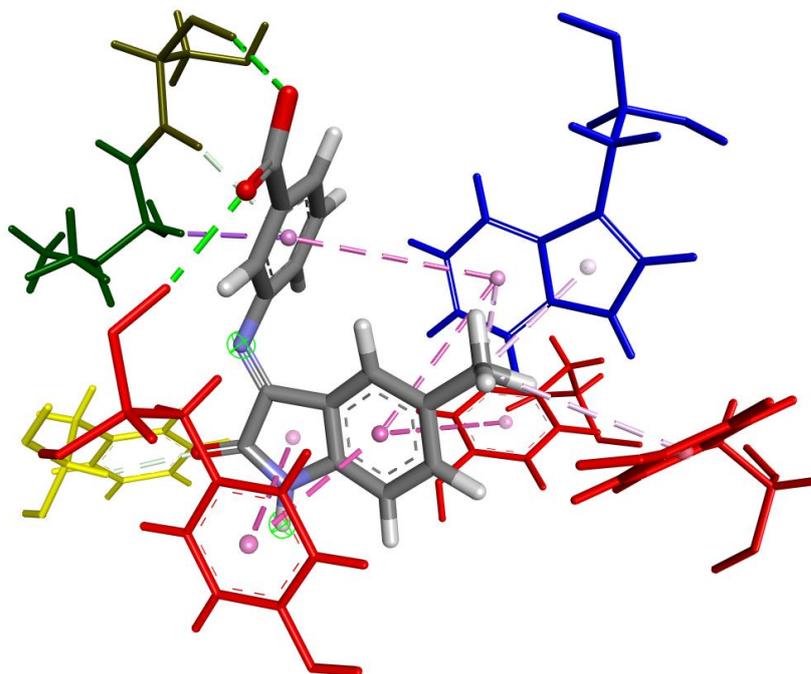
Fonte: O Autor (2023).

Figura 71 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2i com a enzima alvo acetilcolinesterase.



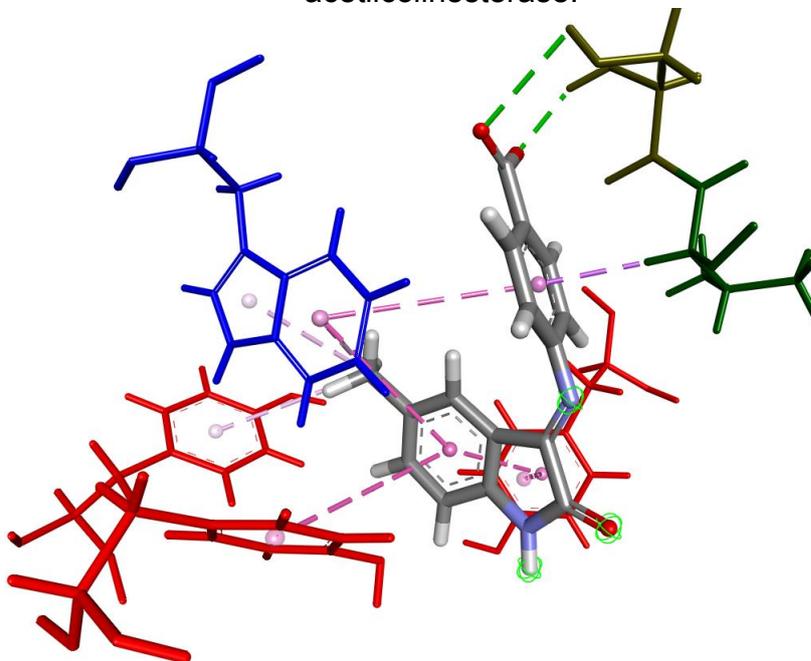
Fonte: O Autor (2023).

Figura 72 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2j com a enzima alvo acetilcolinesterase.



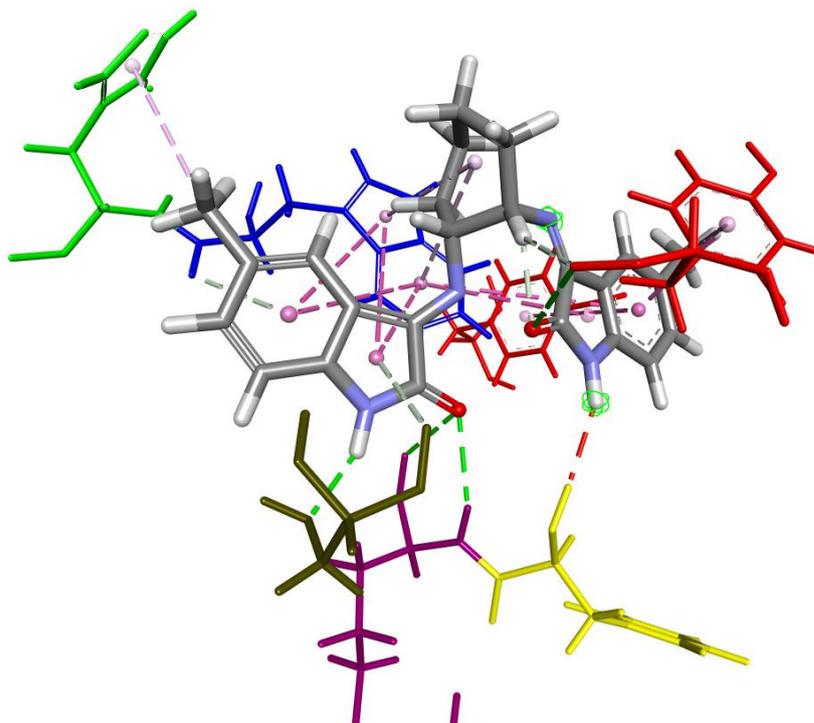
Fonte: O Autor (2023).

Figura 73 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2k com a enzima alvo acetilcolinesterase.



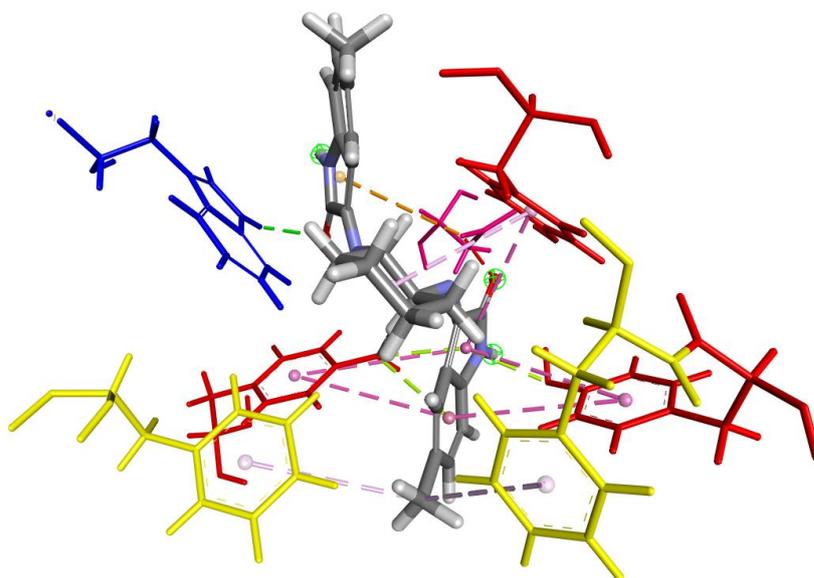
Fonte: O Autor (2023).

Figura 74 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2l com a enzima alvo acetilcolinesterase.



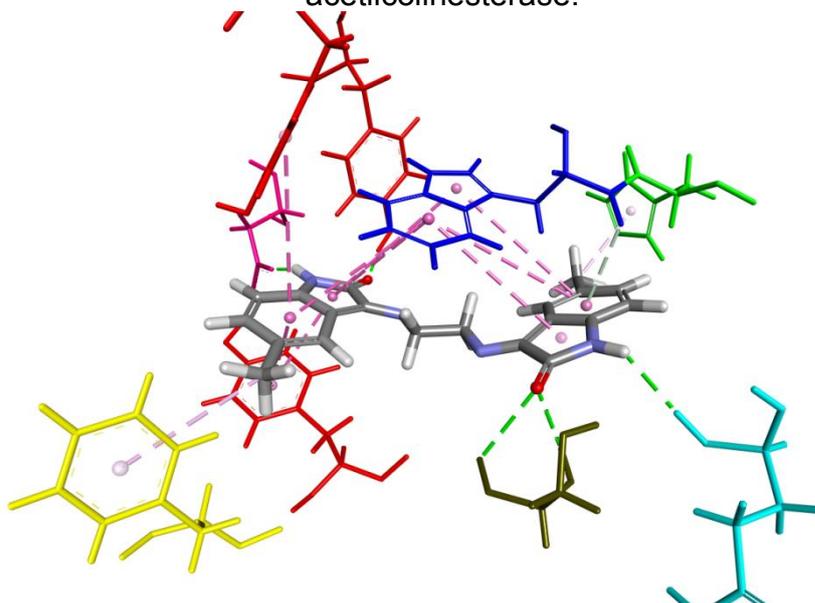
Fonte: O Autor (2023).

Figura 75 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2m com a enzima alvo acetilcolinesterase.



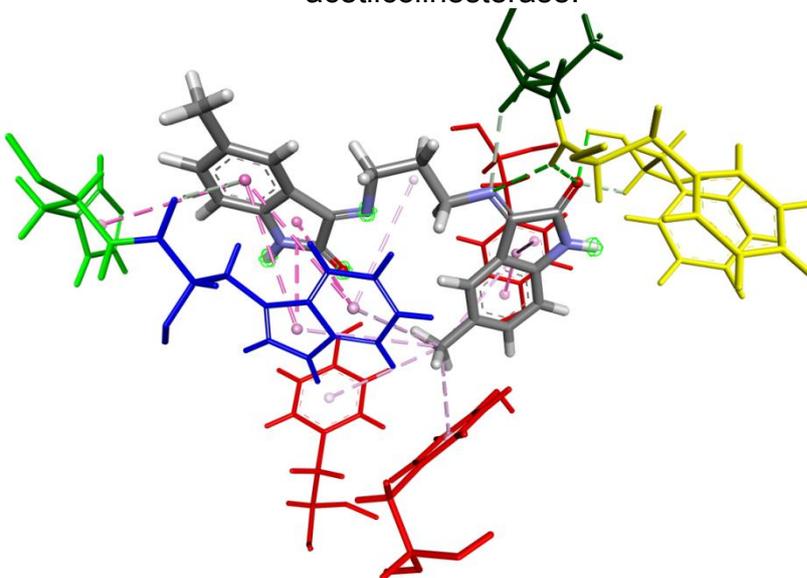
Fonte: O Autor (2023).

Figura 76 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2n com a enzima alvo acetilcolinesterase.



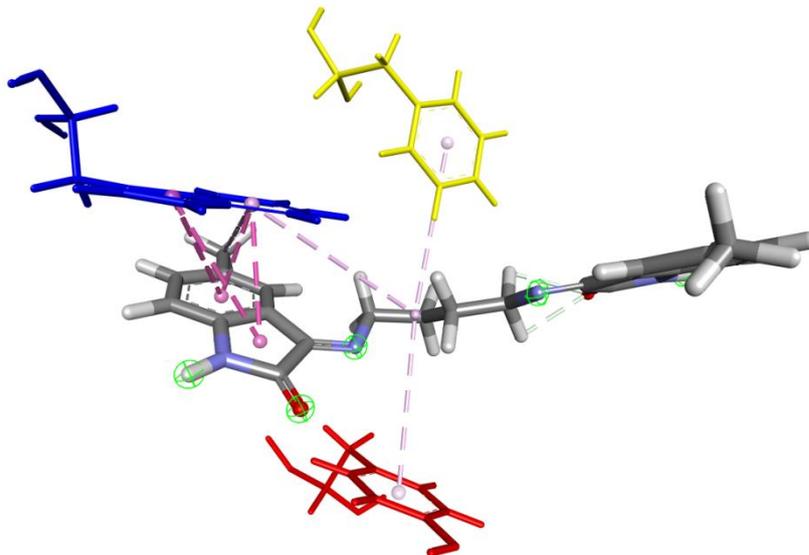
Fonte: O Autor (2023).

Figura 77 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2o com a enzima alvo acetilcolinesterase.



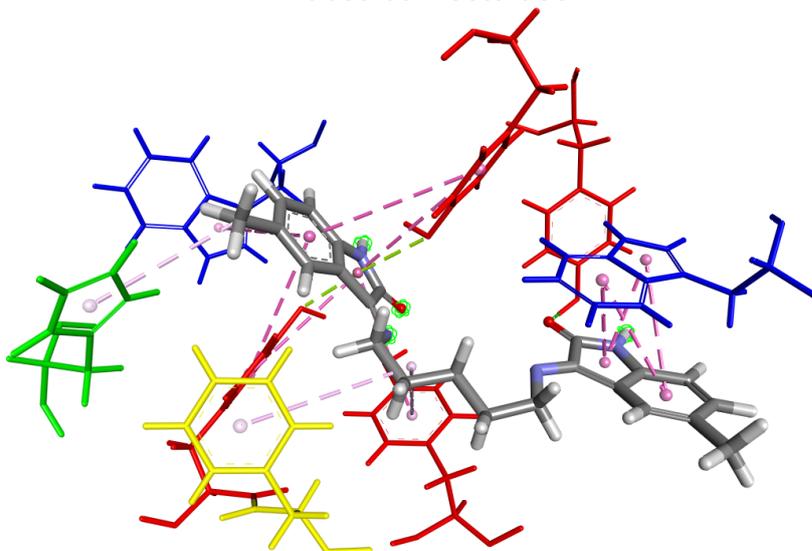
Fonte: O Autor (2023).

Figura 78 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2p com a enzima alvo acetilcolinesterase.



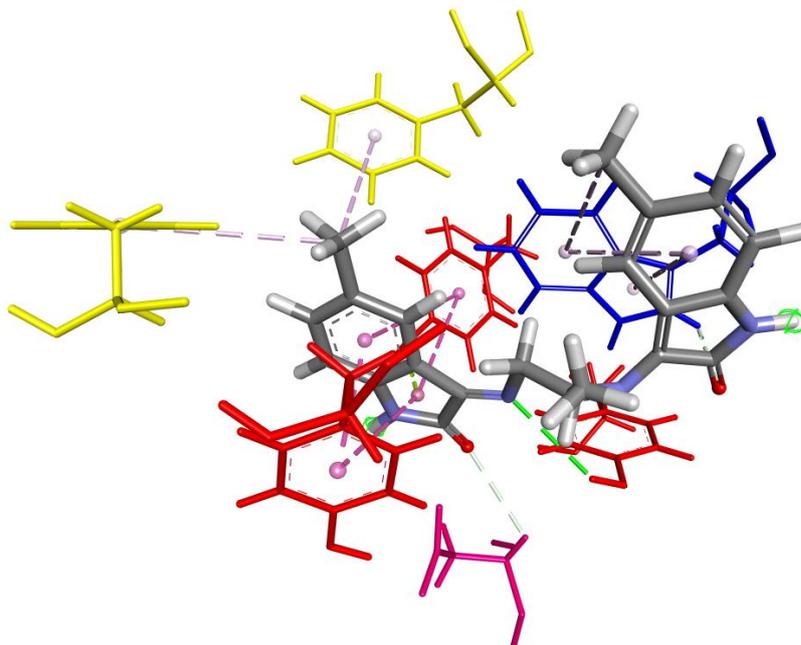
Fonte: O Autor (2023).

Figura 79 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2q com a enzima alvo acetilcolinesterase.



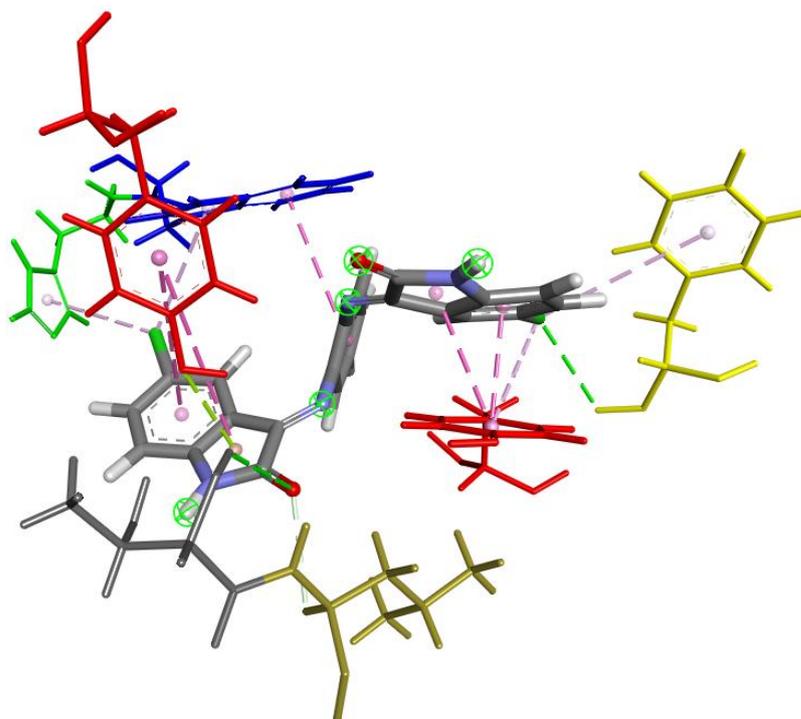
Fonte: O Autor (2023).

Figura 80 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 2r com a enzima alvo acetilcolinesterase.



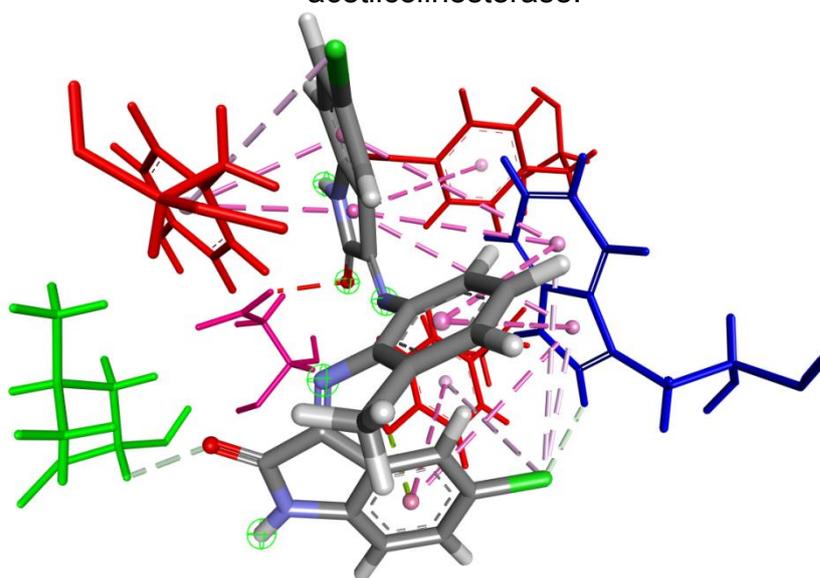
Fonte: O Autor (2023).

Figura 81 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3a com a enzima alvo acetilcolinesterase.



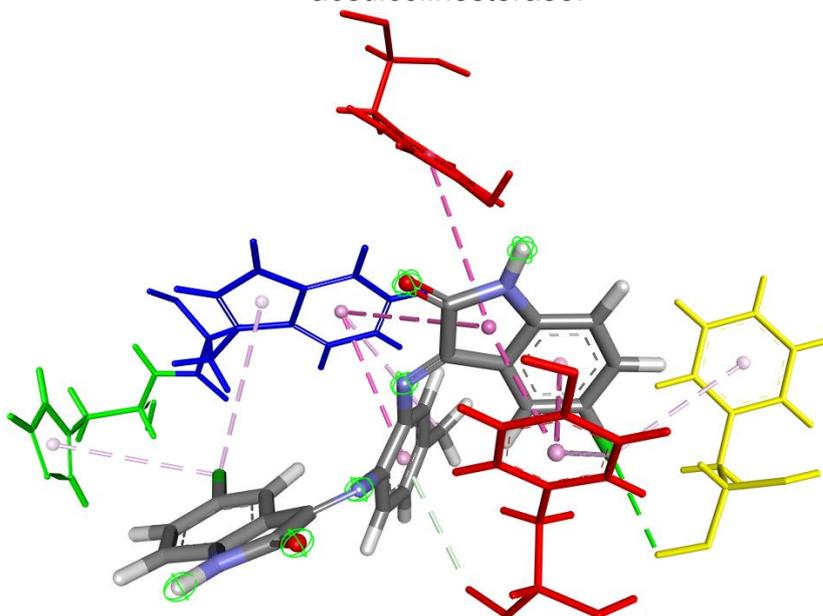
Fonte: O Autor (2023).

Figura 82 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3b com a enzima alvo acetilcolinesterase.



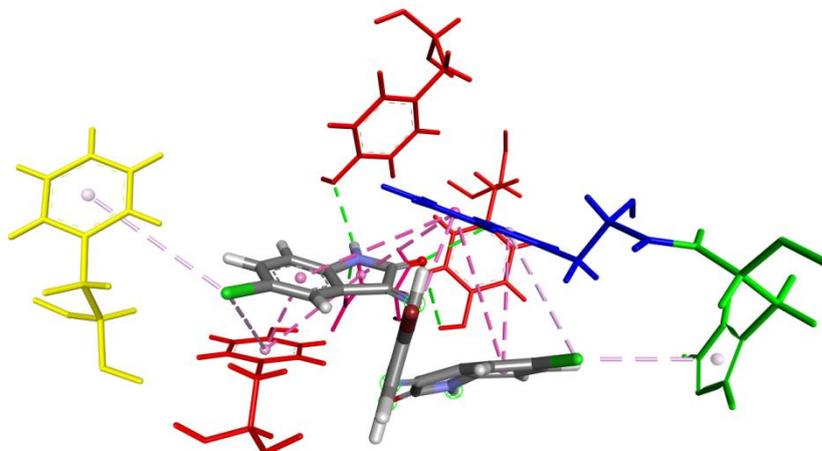
Fonte: O Autor (2023).

Figura 83 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3c com a enzima alvo acetilcolinesterase.



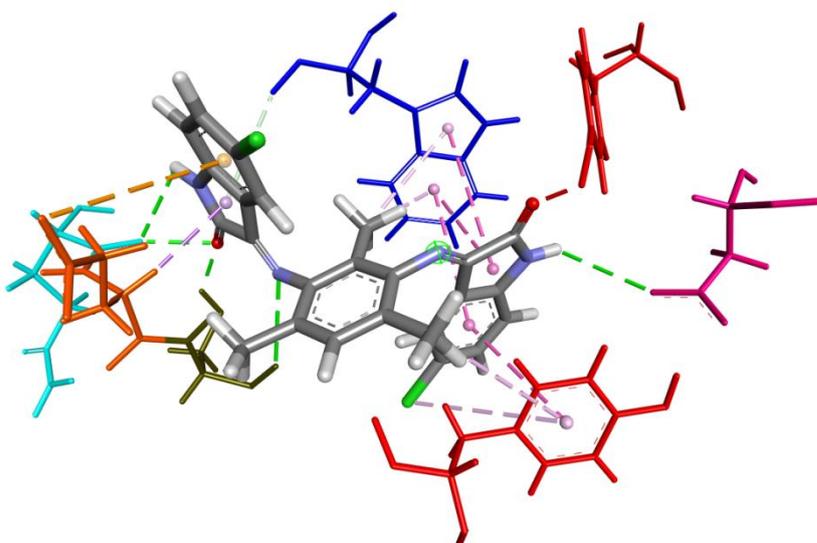
Fonte: O Autor (2023).

Figura 84 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3d com a enzima alvo acetilcolinesterase.



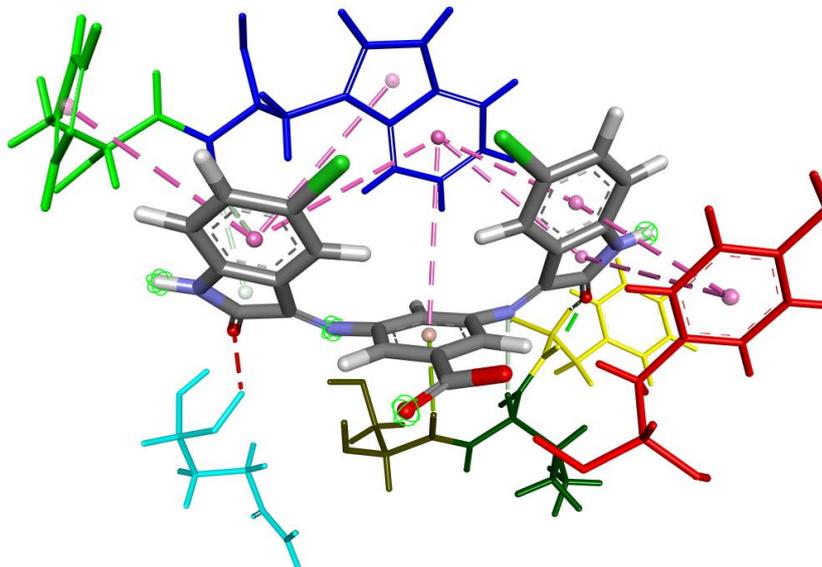
Fonte: O Autor (2023).

Figura 85 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3e com a enzima alvo acetilcolinesterase.



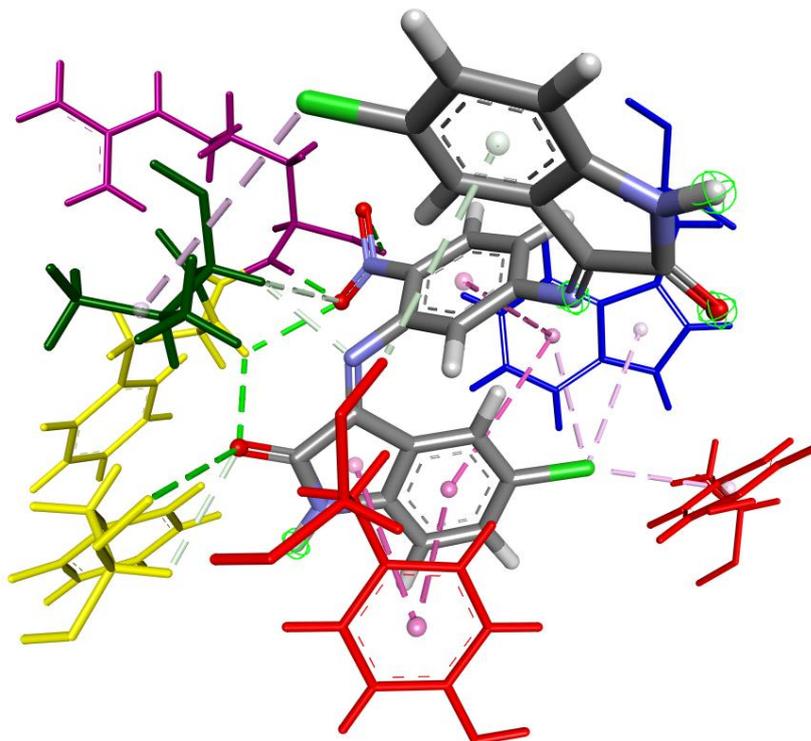
Fonte: O Autor (2023).

Figura 86 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3f com a enzima alvo acetilcolinesterase.



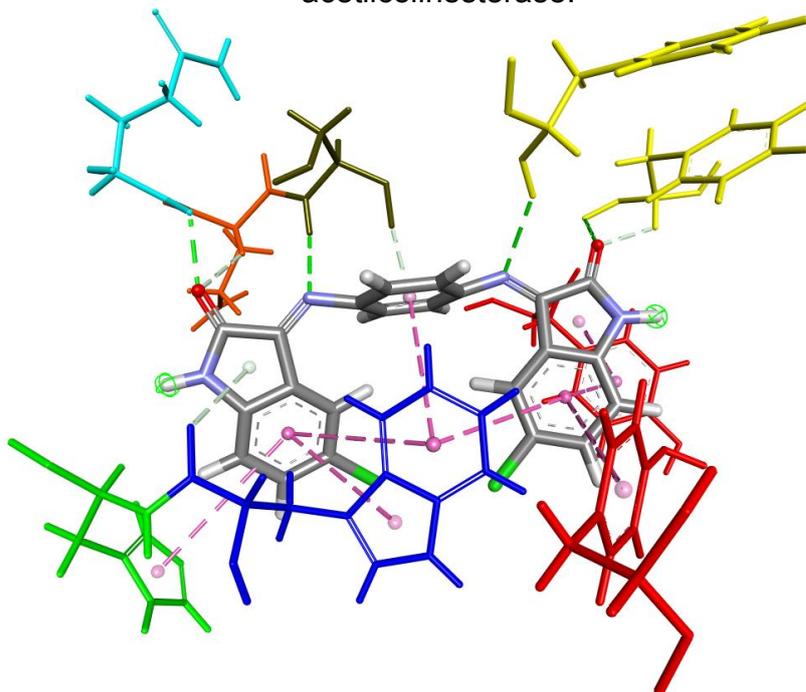
Fonte: O Autor (2023).

Figura 87 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3g com a enzima alvo acetilcolinesterase.



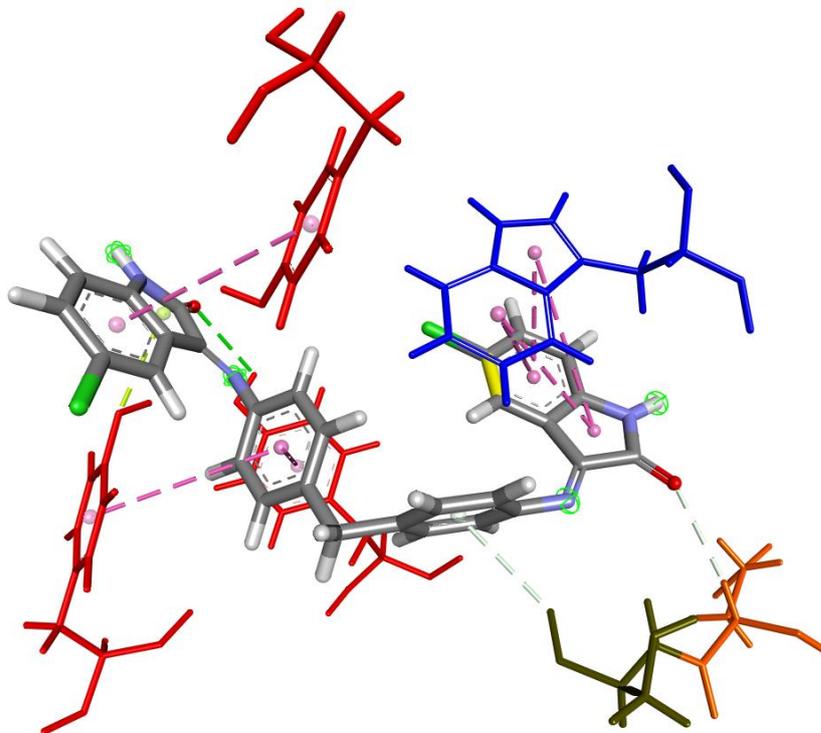
Fonte: O Autor (2023).

Figura 88 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3h com a enzima alvo acetilcolinesterase.



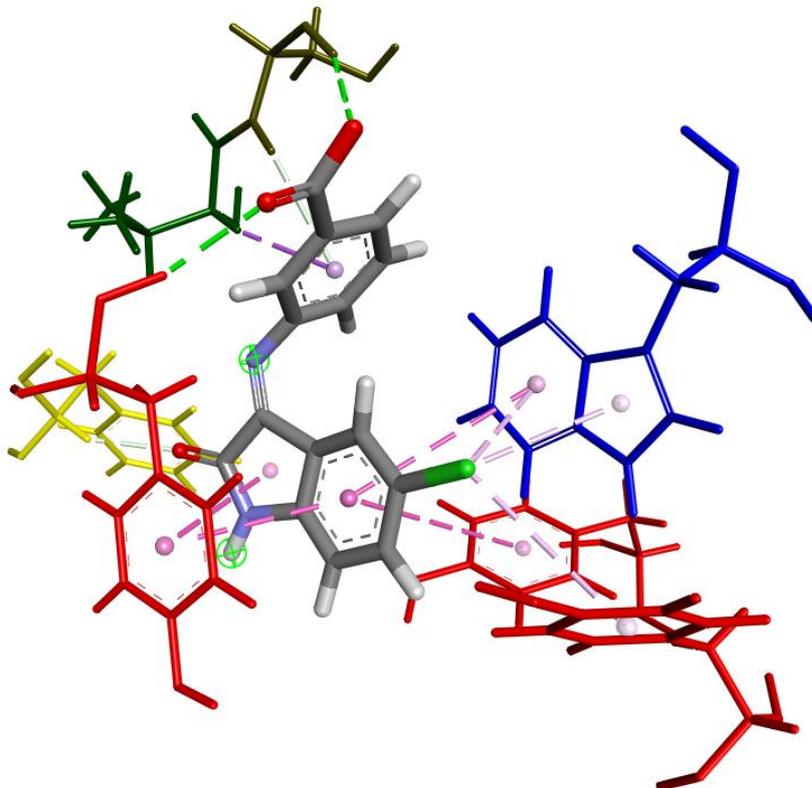
Fonte: O Autor (2023).

Figura 89 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3i com a enzima alvo acetilcolinesterase.



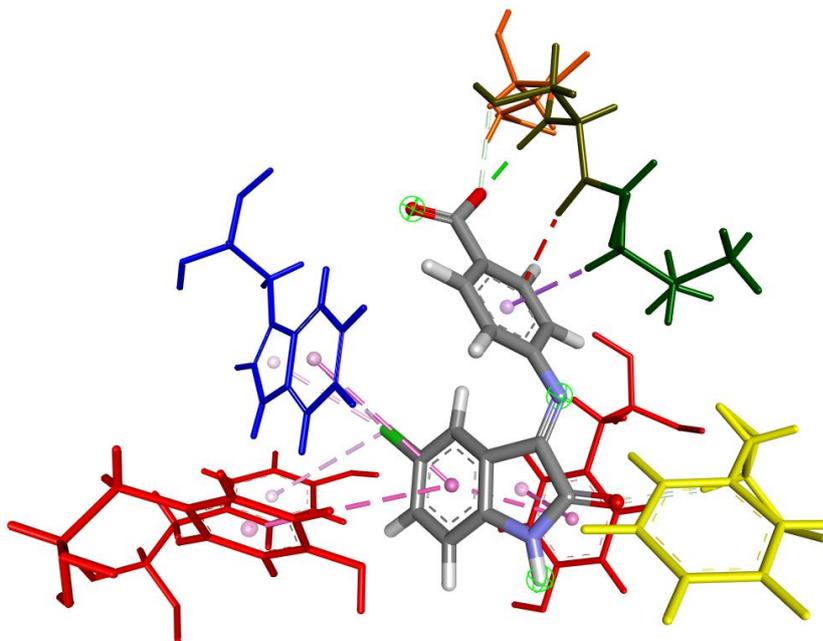
Fonte: O Autor (2023).

Figura 90 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3j com a enzima alvo acetilcolinesterase.



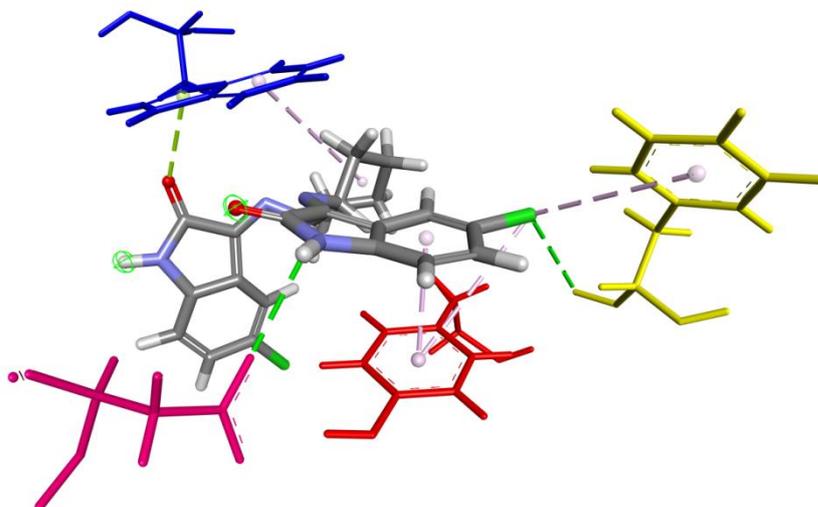
Fonte: O Autor (2023).

Figura 91 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3k com a enzima alvo acetilcolinesterase.



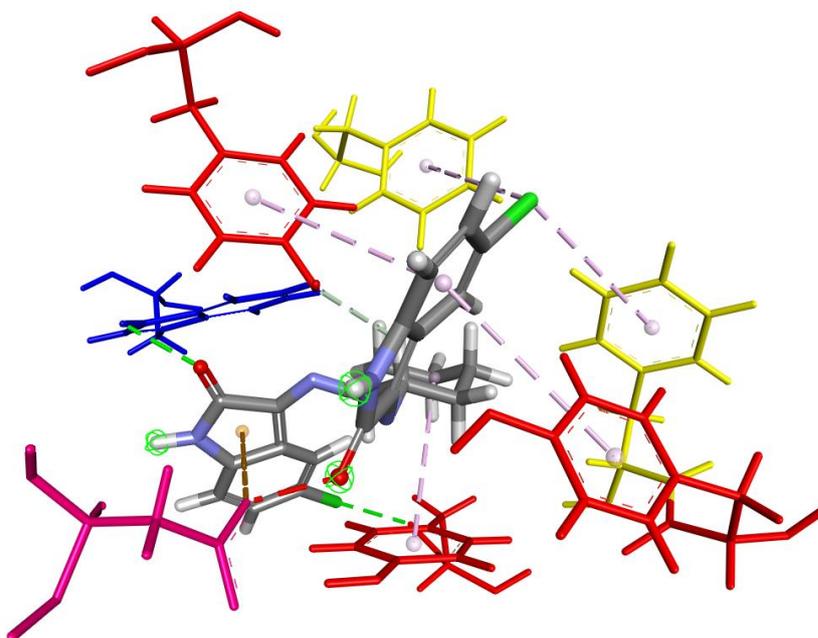
Fonte: O Autor (2023).

Figura 92 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3l com a enzima alvo acetilcolinesterase.



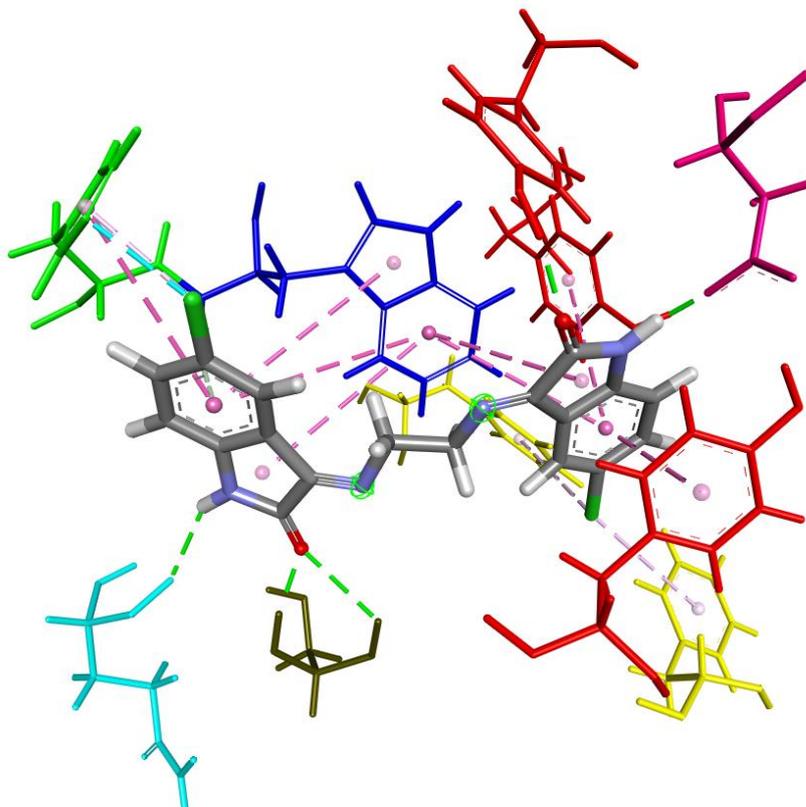
Fonte: O Autor (2023).

Figura 93 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3m com a enzima alvo acetilcolinesterase.



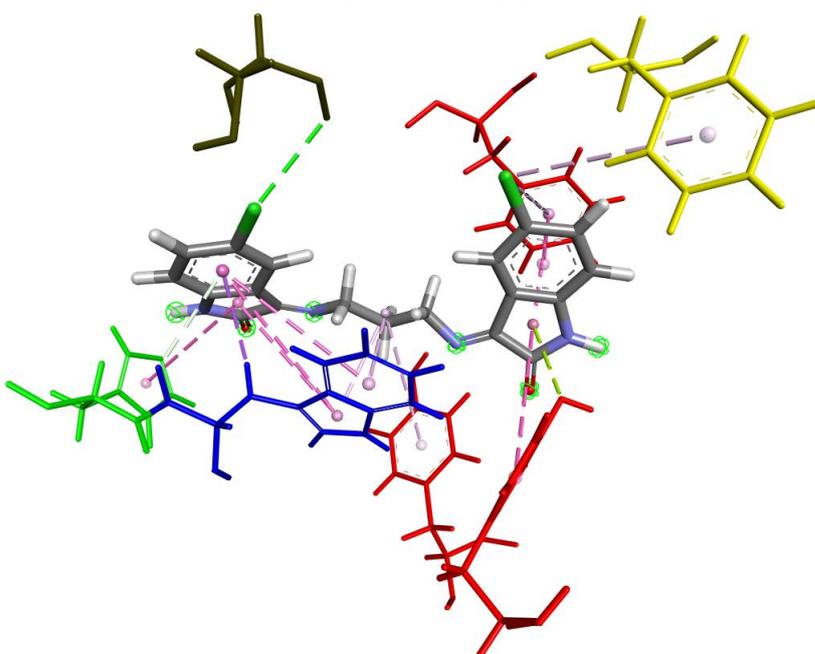
Fonte: O Autor (2023).

Figura 94 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3n com a enzima alvo acetilcolinesterase.



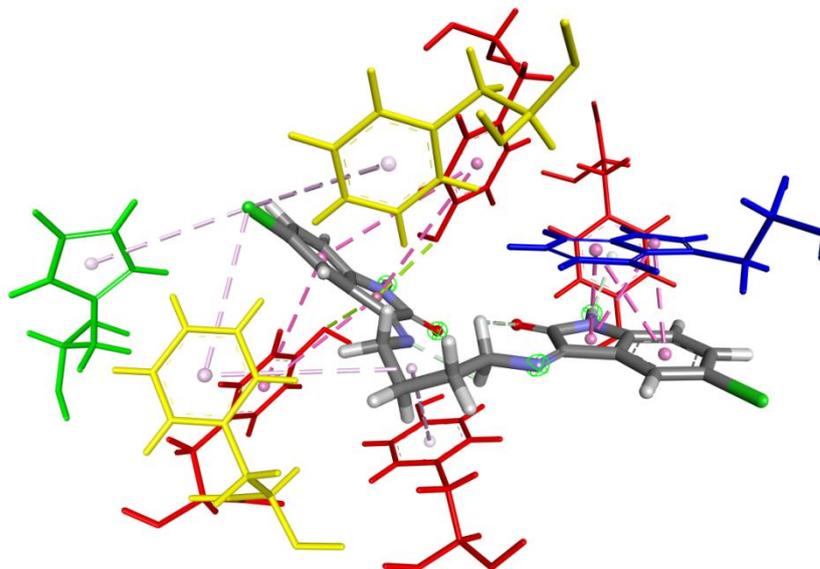
Fonte: O Autor (2023).

Figura 95 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3o com a enzima alvo acetilcolinesterase.



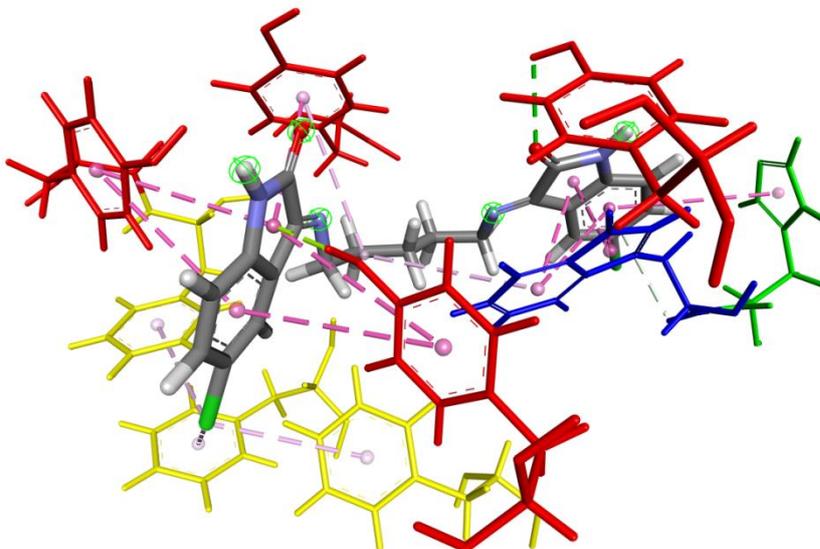
Fonte: O Autor (2023).

Figura 96 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3p com a enzima alvo acetilcolinesterase.



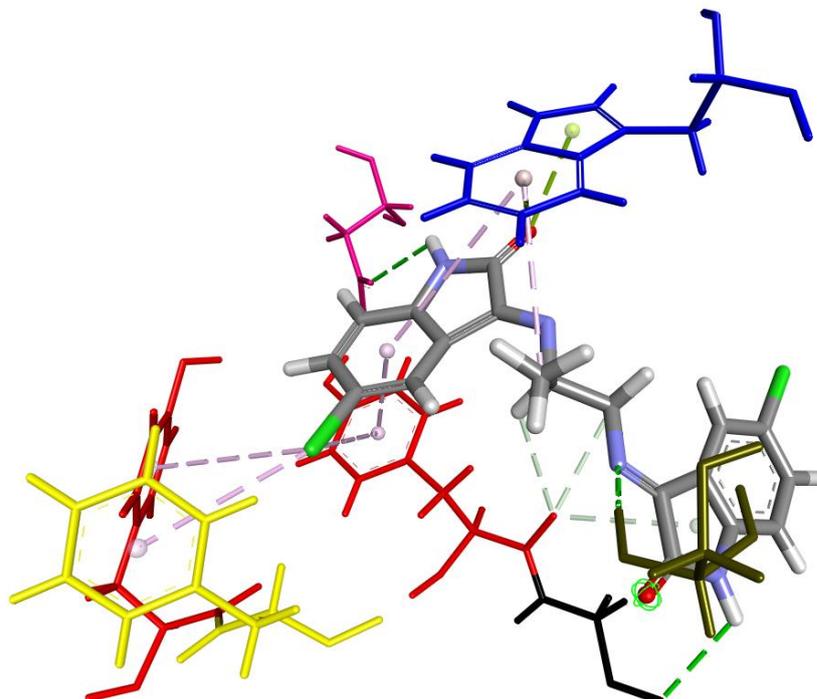
Fonte: O Autor (2023).

Figura 97 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3q com a enzima alvo acetilcolinesterase.



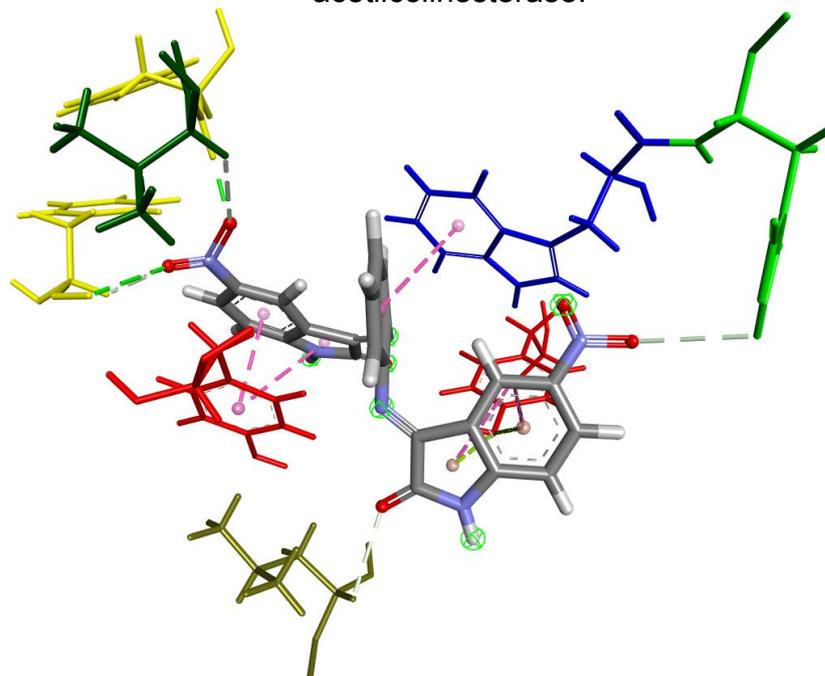
Fonte: O Autor (2023).

Figura 98 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 3r com a enzima alvo acetilcolinesterase.



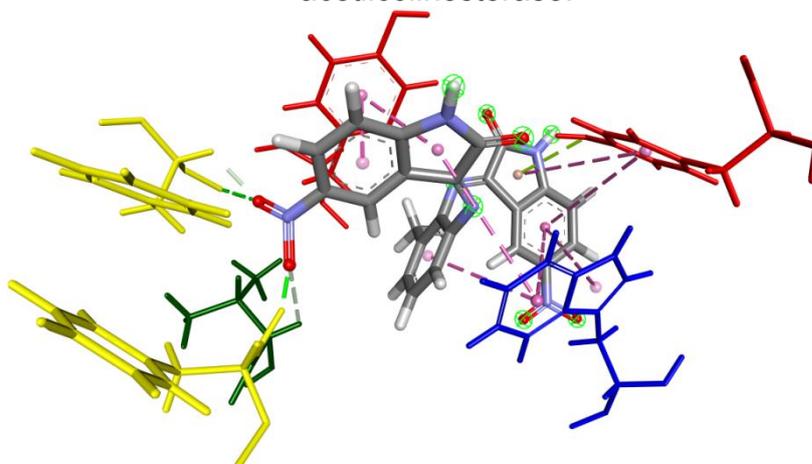
Fonte: O Autor (2023).

Figura 99 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4a com a enzima alvo acetilcolinesterase.



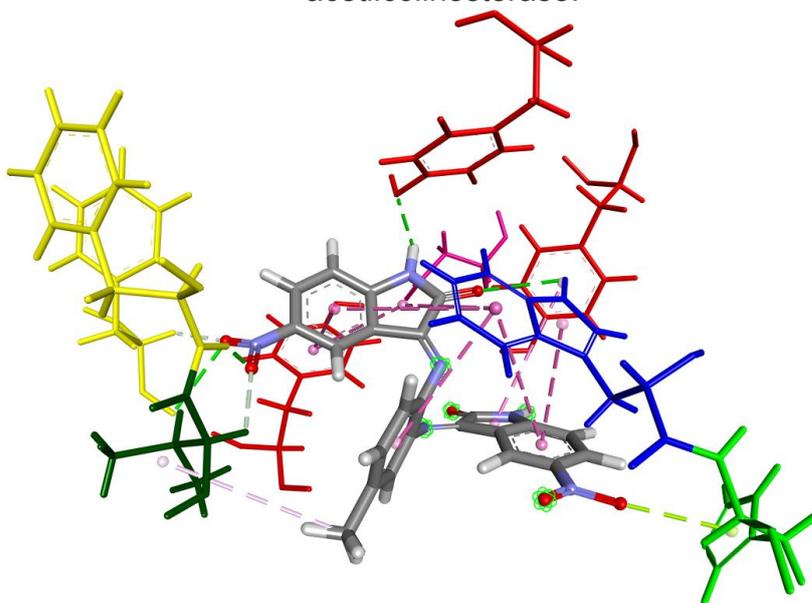
Fonte: O Autor (2023).

Figura 100 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4b com a enzima alvo acetilcolinesterase.



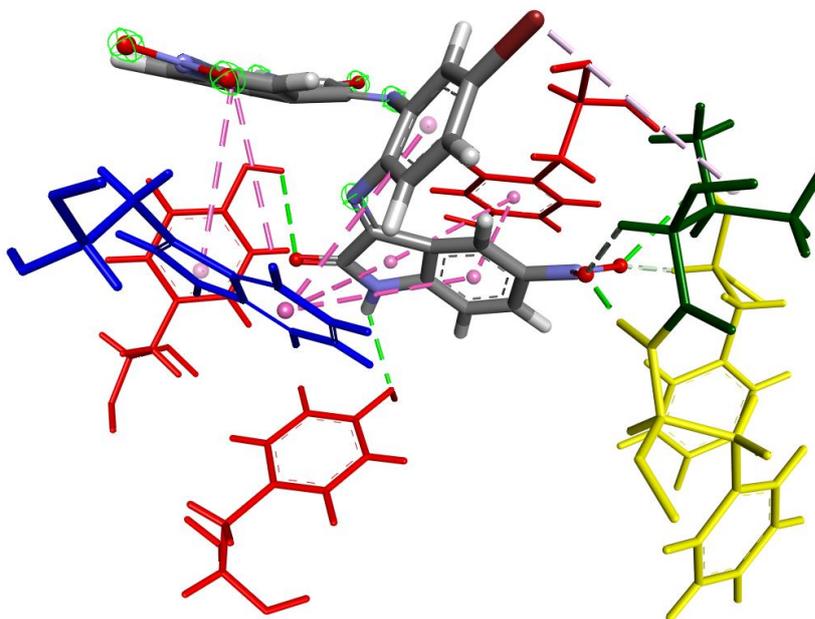
Fonte: O Autor (2023).

Figura 101 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4c com a enzima alvo acetilcolinesterase.



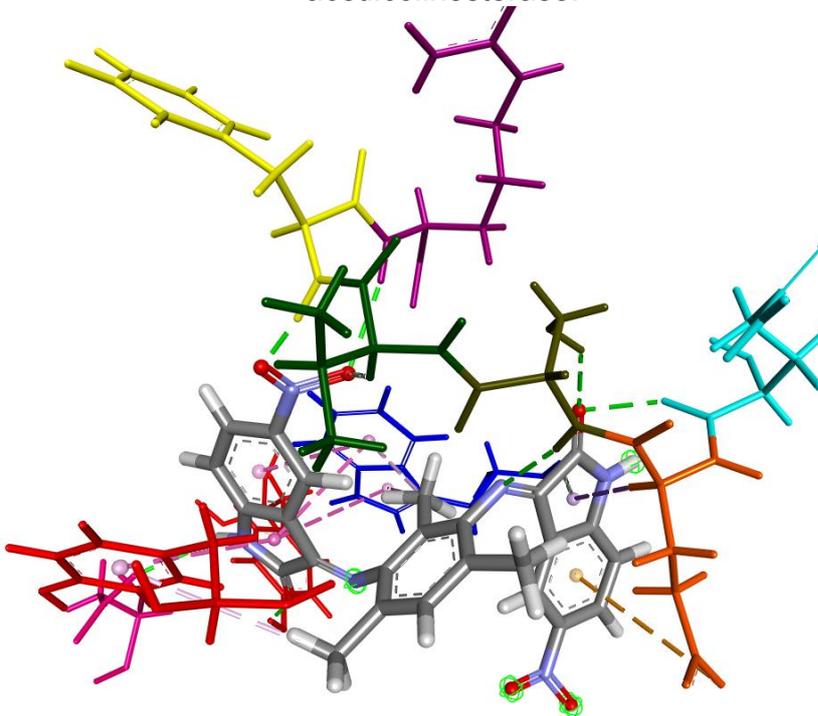
Fonte: O Autor (2023).

Figura 102 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4d com a enzima alvo acetilcolinesterase.



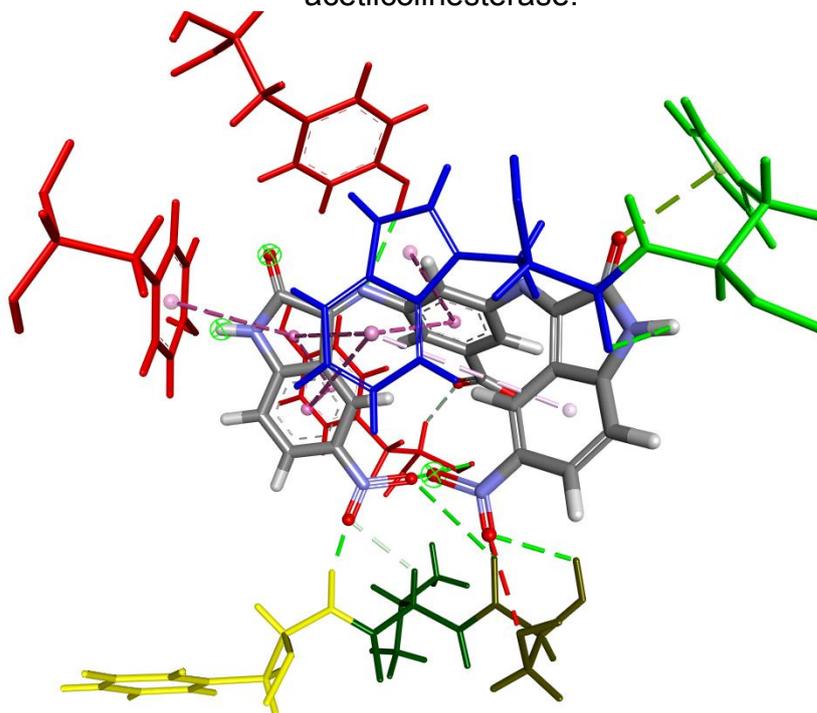
Fonte: O Autor (2023).

Figura 103 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4e com a enzima alvo acetilcolinesterase.



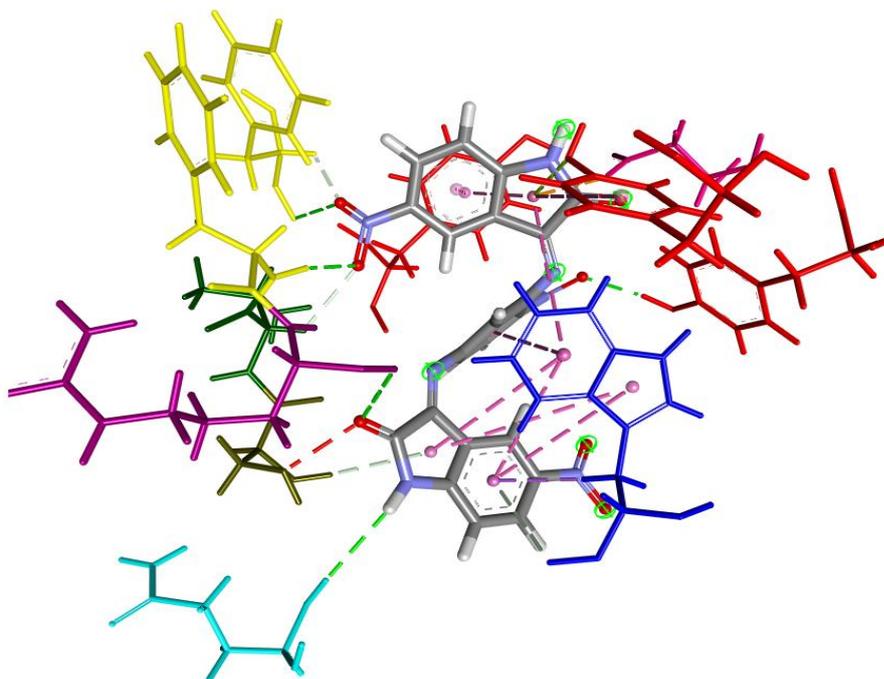
Fonte: O Autor (2023).

Figura 104 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4f com a enzima alvo acetilcolinesterase.



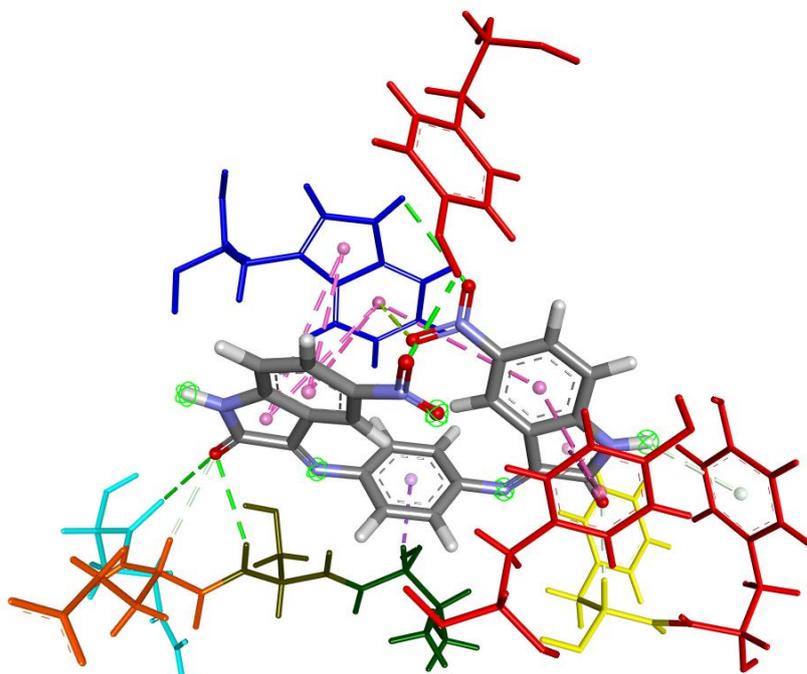
Fonte: O Autor (2023).

Figura 105 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4g com a enzima alvo acetilcolinesterase.



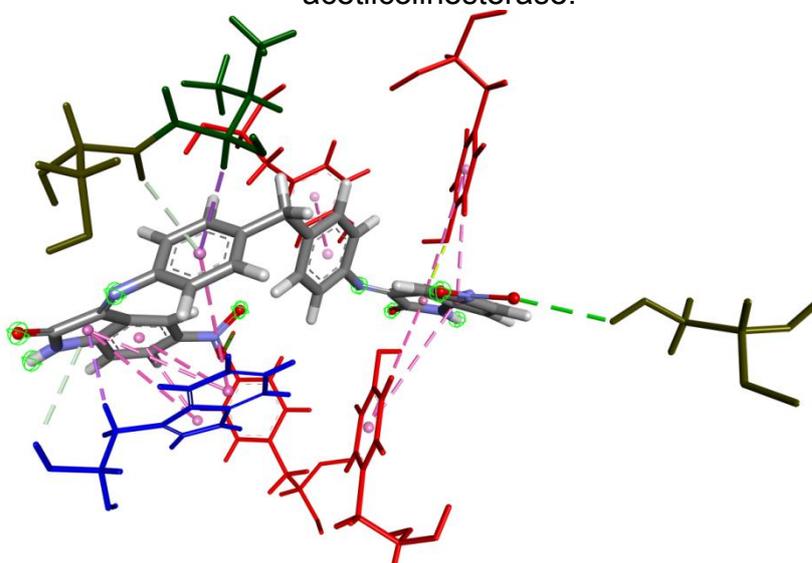
Fonte: O Autor (2023).

Figura 106 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4h com a enzima alvo acetilcolinesterase.



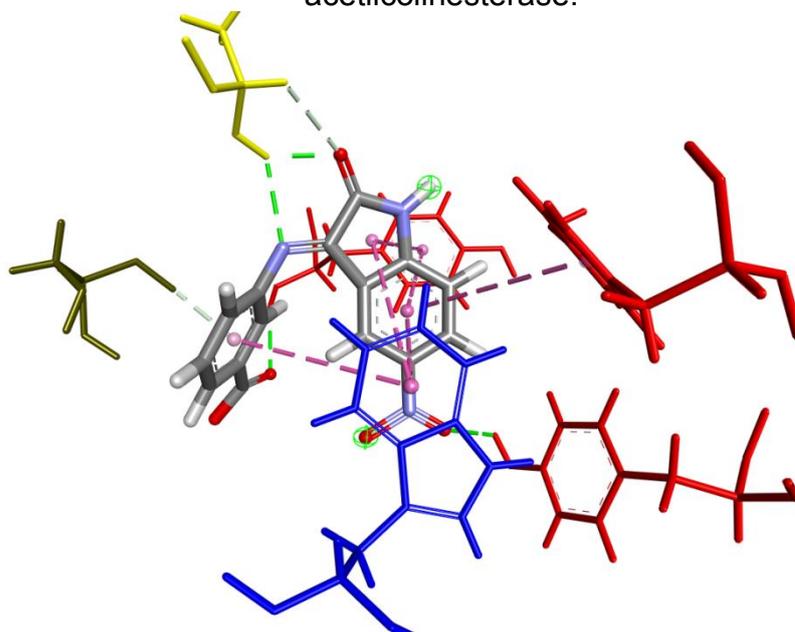
Fonte: O Autor (2023).

Figura 107 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4i com a enzima alvo acetilcolinesterase.



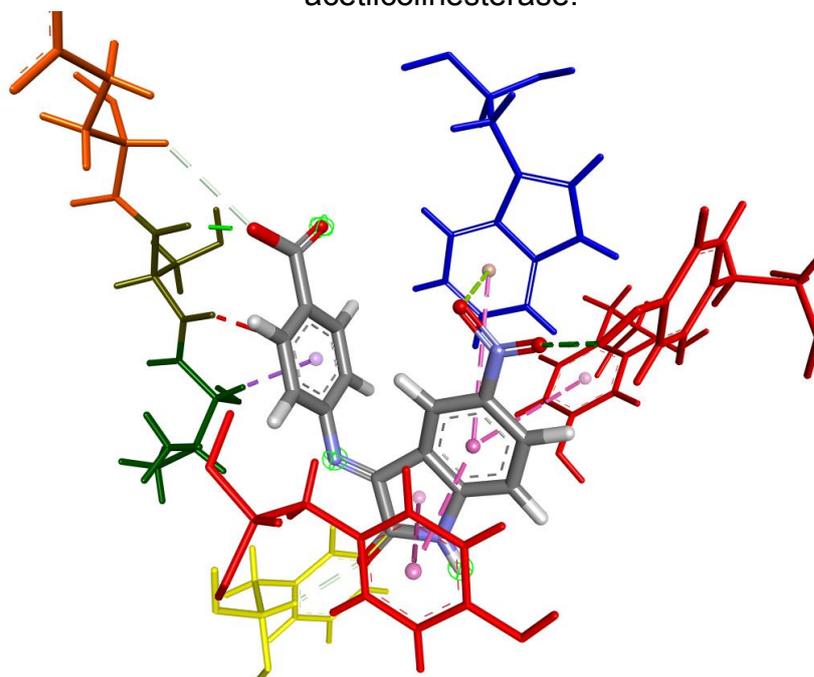
Fonte: O Autor (2023).

Figura 108 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4j com a enzima alvo acetilcolinesterase.



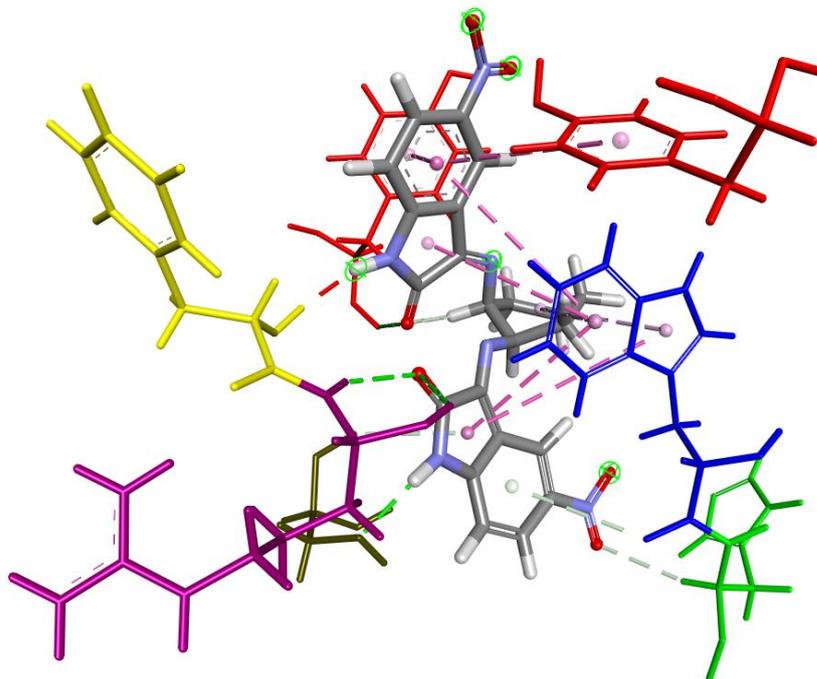
Fonte: O Autor (2023).

Figura 109 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4k com a enzima alvo acetilcolinesterase.



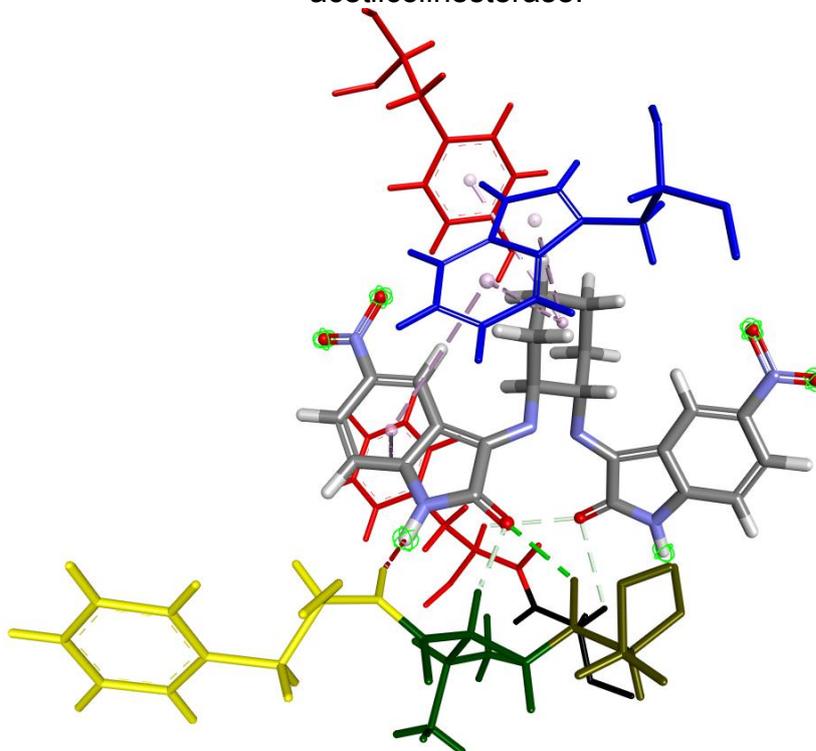
Fonte: O Autor (2023).

Figura 110 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4l com a enzima alvo acetilcolinesterase.



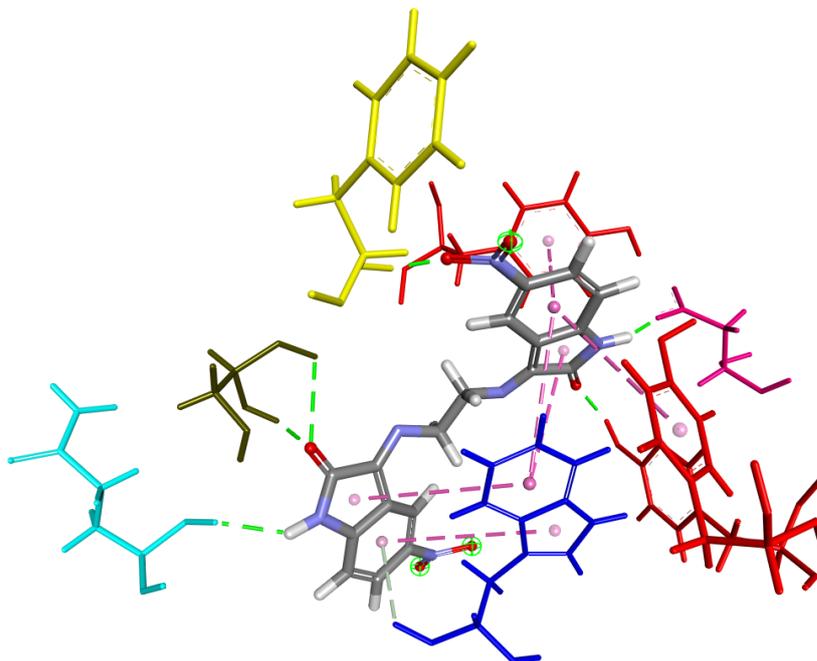
Fonte: O Autor (2023).

Figura 111 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4m com a enzima alvo acetilcolinesterase.



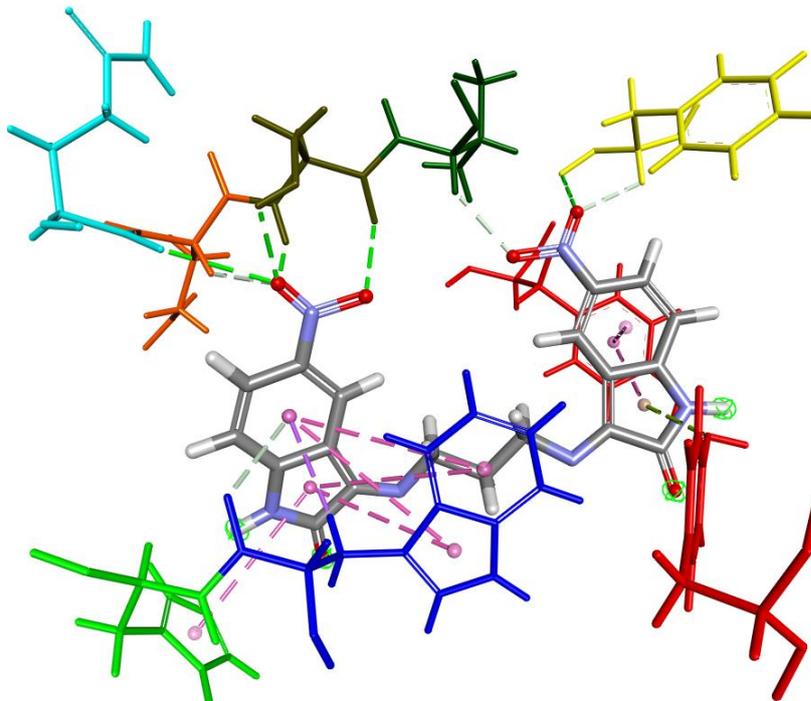
Fonte: O Autor (2023).

Figura 112 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4n com a enzima alvo acetilcolinesterase.



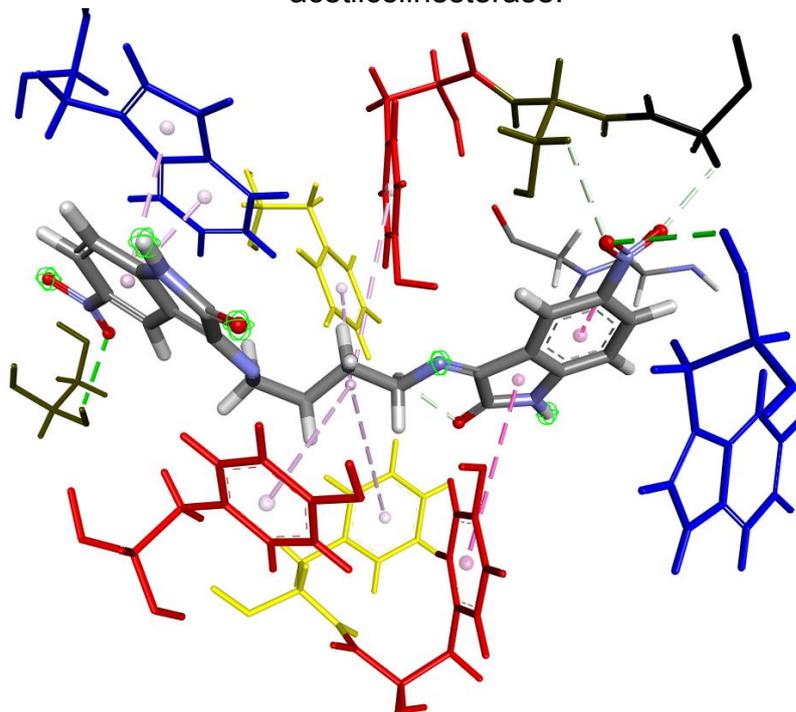
Fonte: O Autor (2023).

Figura 113 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4o com a enzima alvo acetilcolinesterase.



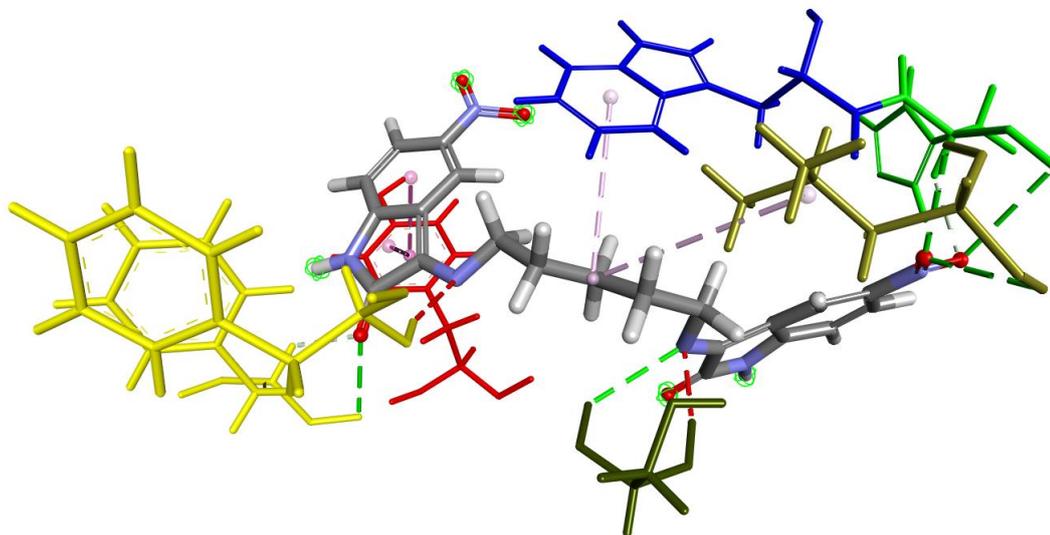
Fonte: O Autor (2023).

Figura 114 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4p com a enzima alvo acetilcolinesterase.



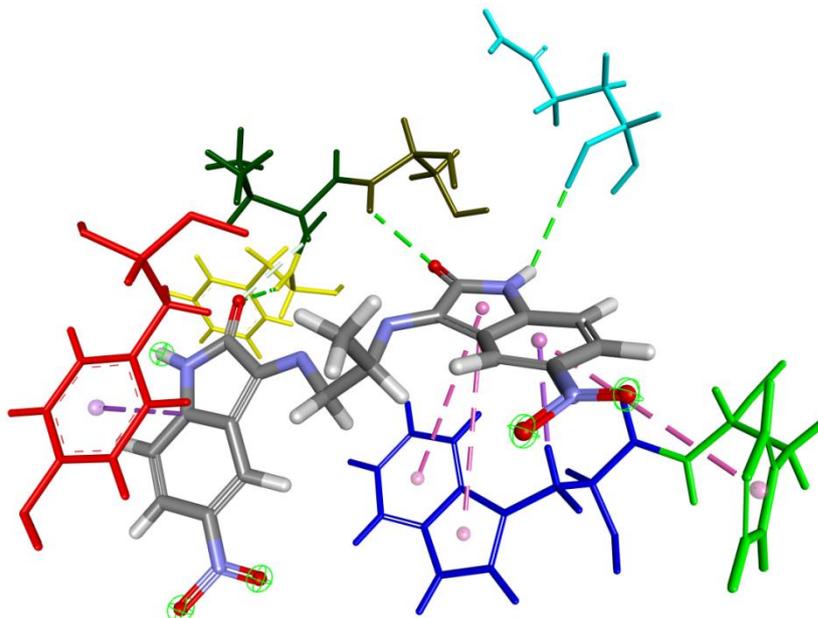
Fonte: O Autor (2023).

Figura 115 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4q com a enzima alvo acetilcolinesterase.



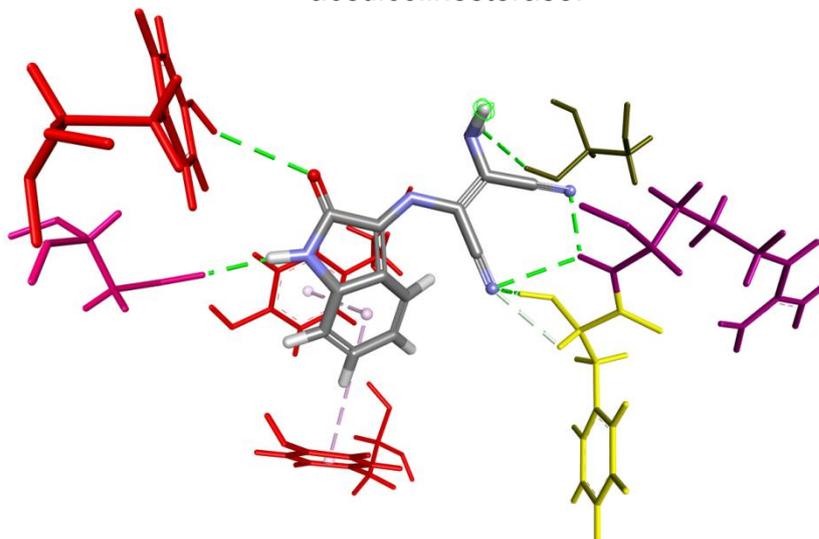
Fonte: O Autor (2023).

Figura 116 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 4r com a enzima alvo acetilcolinesterase.



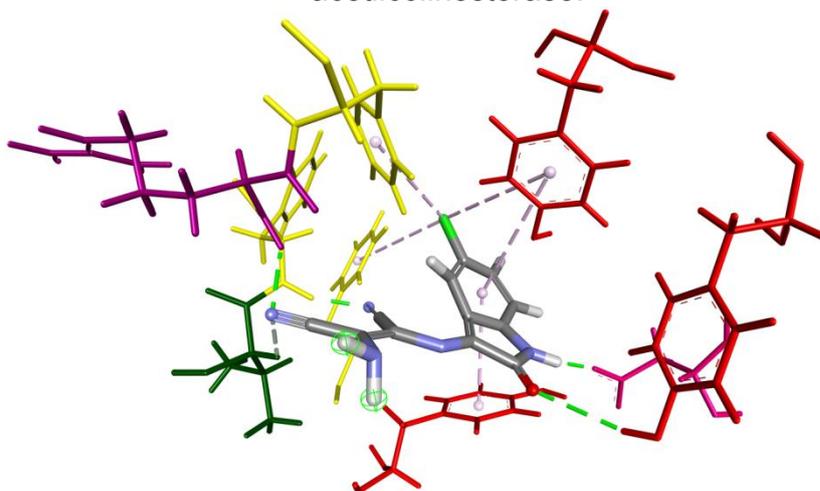
Fonte: O Autor (2023).

Figura 117 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5a com a enzima alvo acetilcolinesterase.



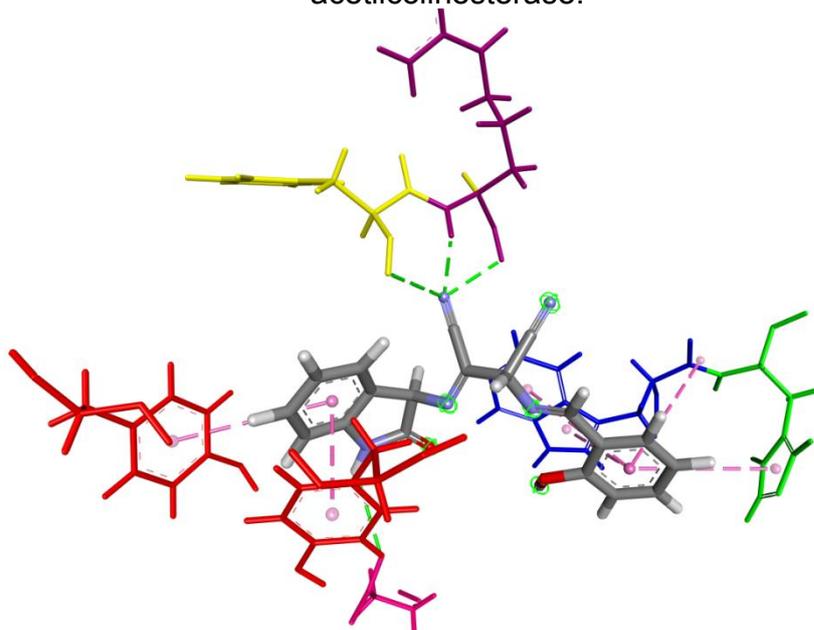
Fonte: O Autor (2023).

Figura 118 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5b com a enzima alvo acetilcolinesterase.



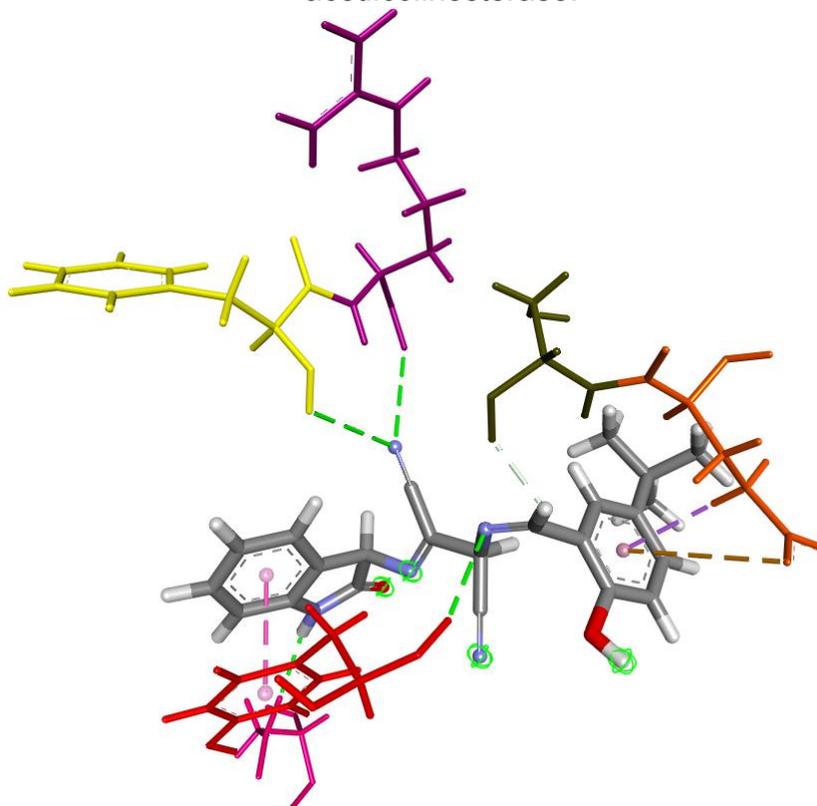
Fonte: O Autor (2023).

Figura 119 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5c com a enzima alvo acetilcolinesterase.



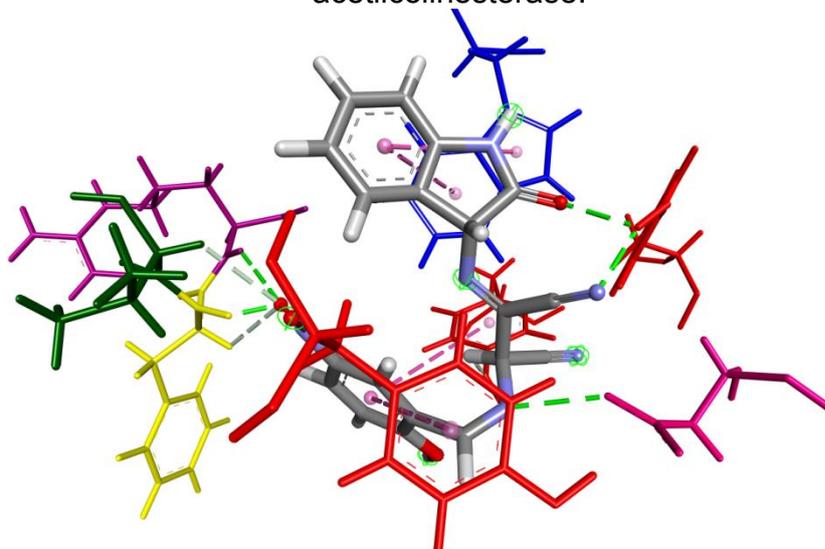
Fonte: O Autor (2023).

Figura 120 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5d com a enzima alvo acetilcolinesterase.



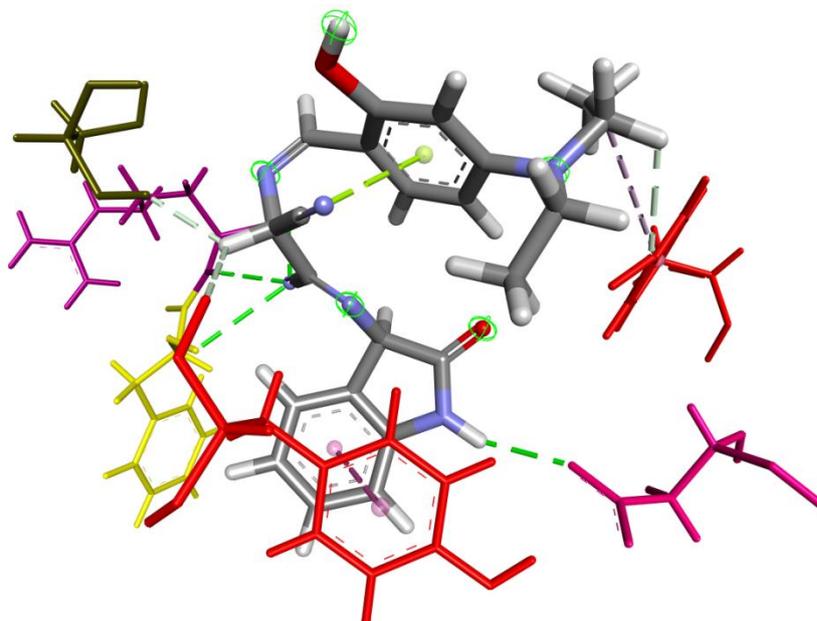
Fonte: O Autor (2023).

Figura 121 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5e com a enzima alvo acetilcolinesterase.



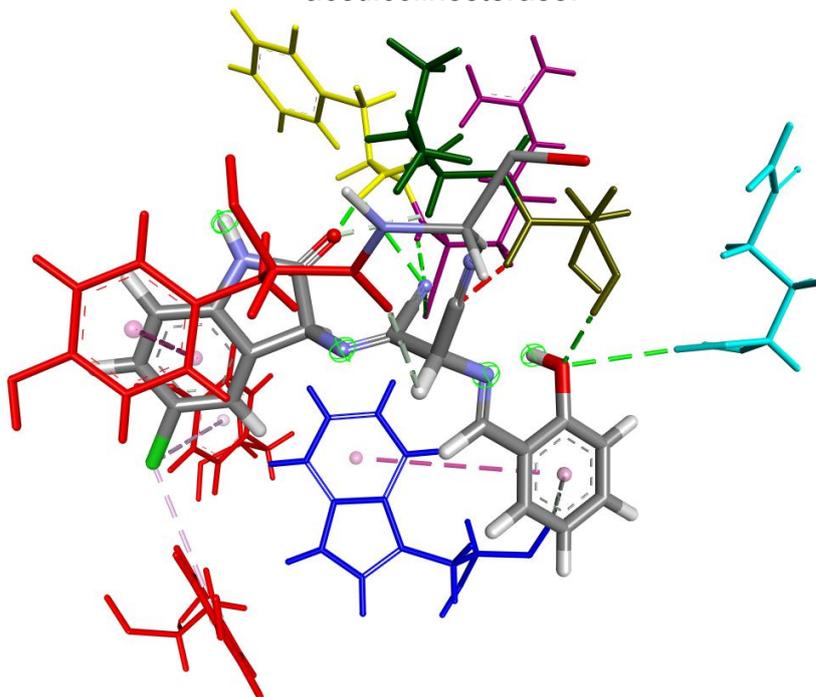
Fonte: O Autor (2023).

Figura 122 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5f com a enzima alvo acetilcolinesterase.



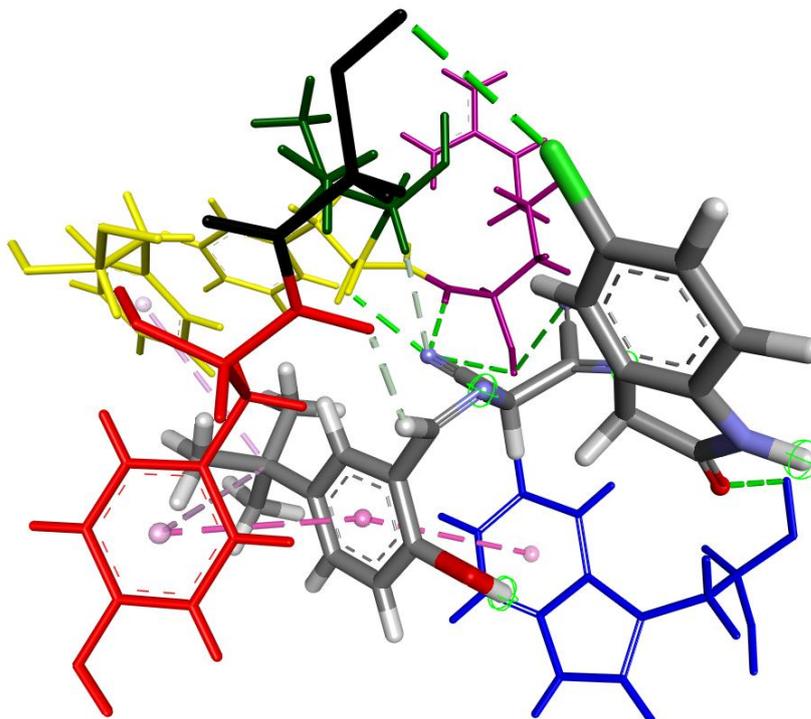
Fonte: O Autor (2023).

Figura 123 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5g com a enzima alvo acetilcolinesterase.



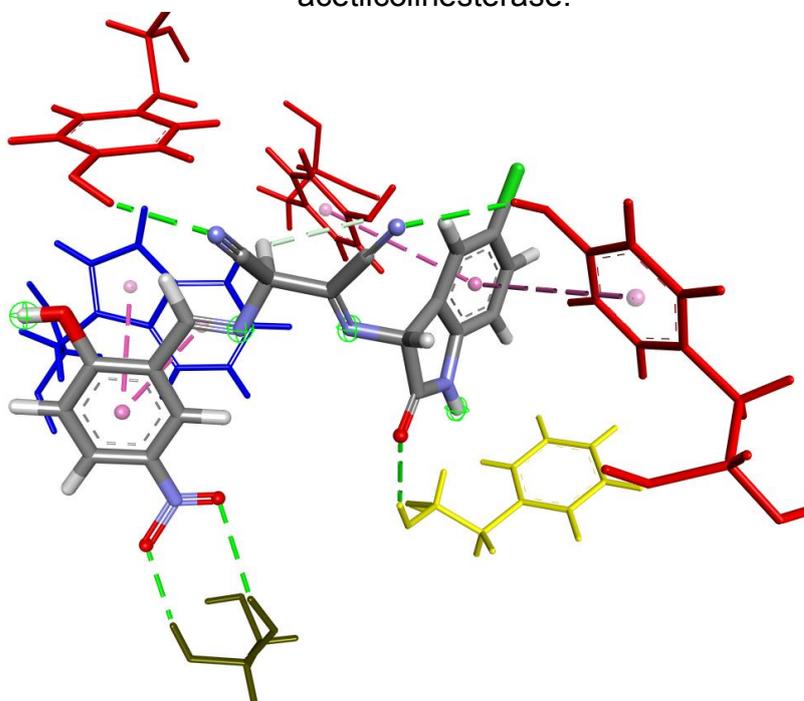
Fonte: O Autor (2023).

Figura 124 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5h com a enzima alvo acetilcolinesterase.



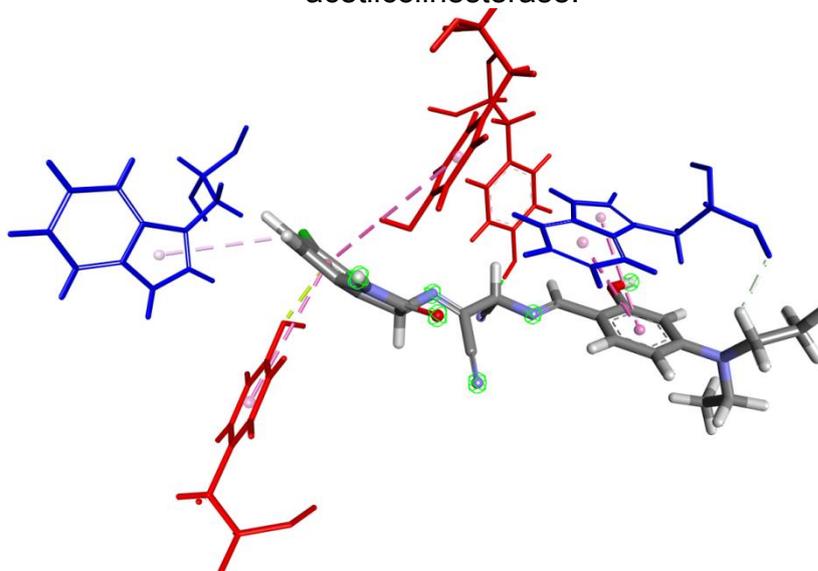
Fonte: O Autor (2023).

Figura 125 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5i com a enzima alvo acetilcolinesterase.



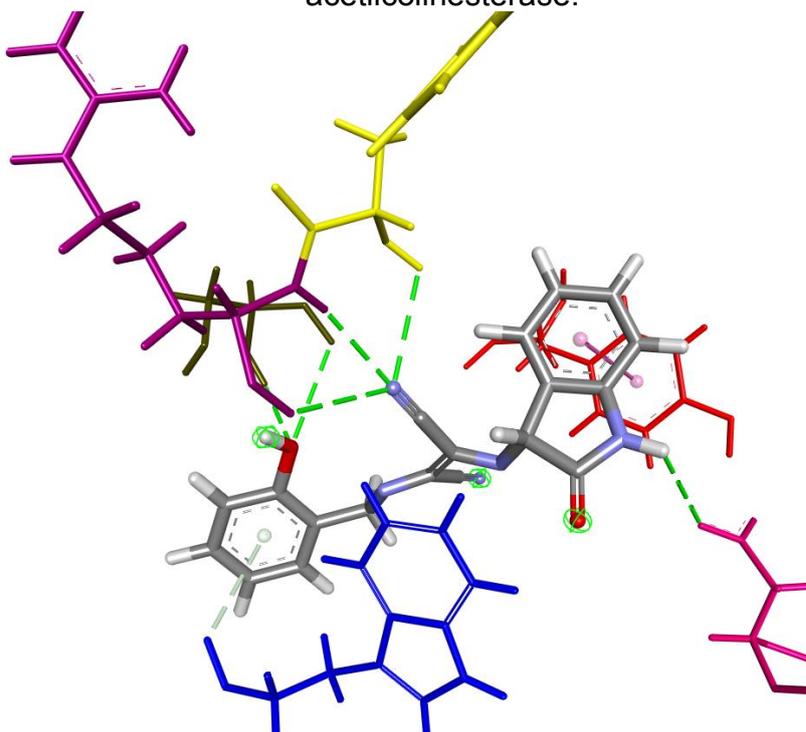
Fonte: O Autor (2023).

Figura 126 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5j com a enzima alvo acetilcolinesterase.



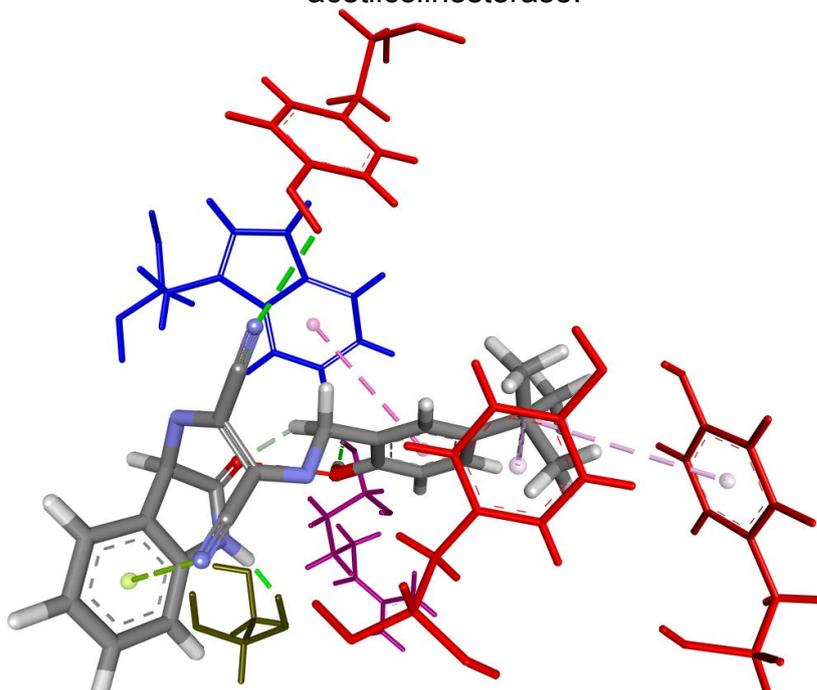
Fonte: O Autor (2023).

Figura 127 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5k com a enzima alvo acetilcolinesterase.



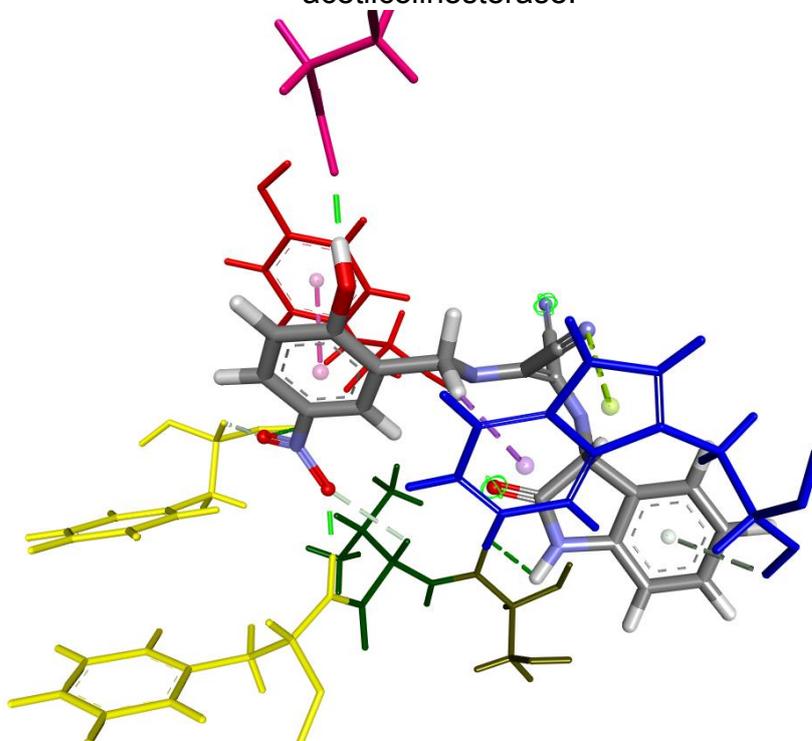
Fonte: O Autor (2023).

Figura 128 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5l com a enzima alvo acetilcolinesterase.



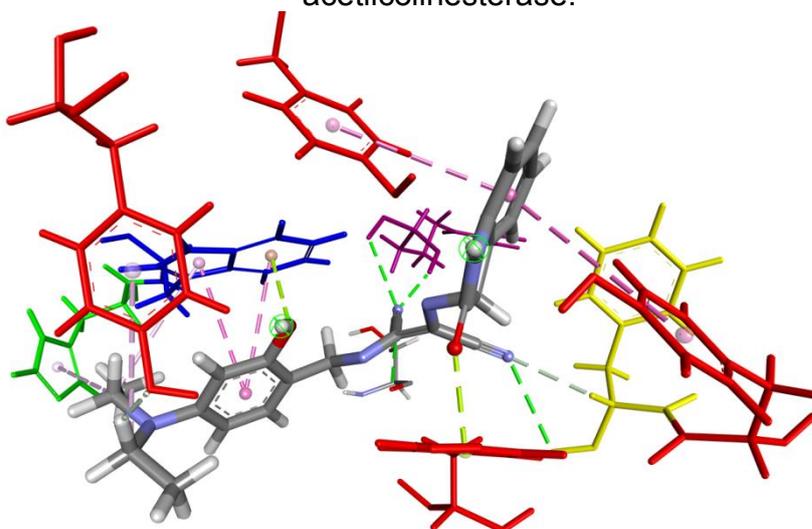
Fonte: O Autor (2023).

Figura 129 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5m com a enzima alvo acetilcolinesterase.



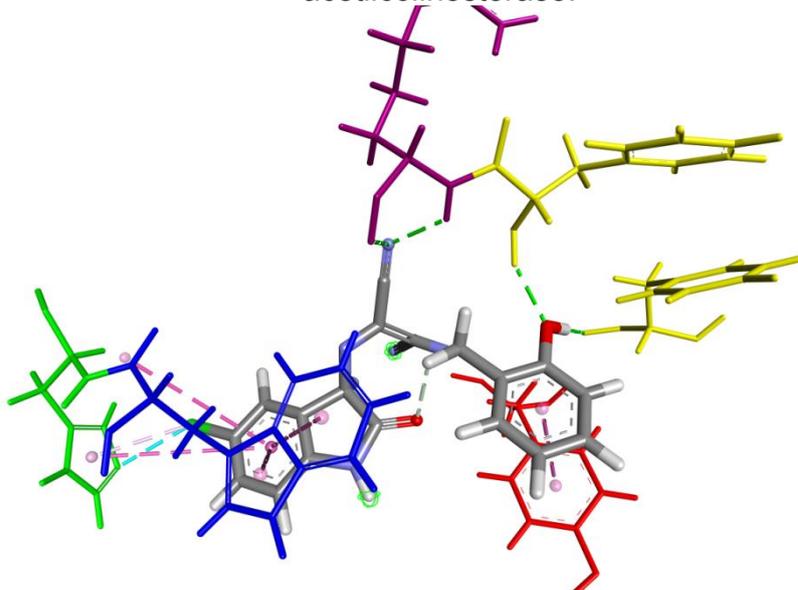
Fonte: O Autor (2023).

Figura 130 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5n com a enzima alvo acetilcolinesterase.



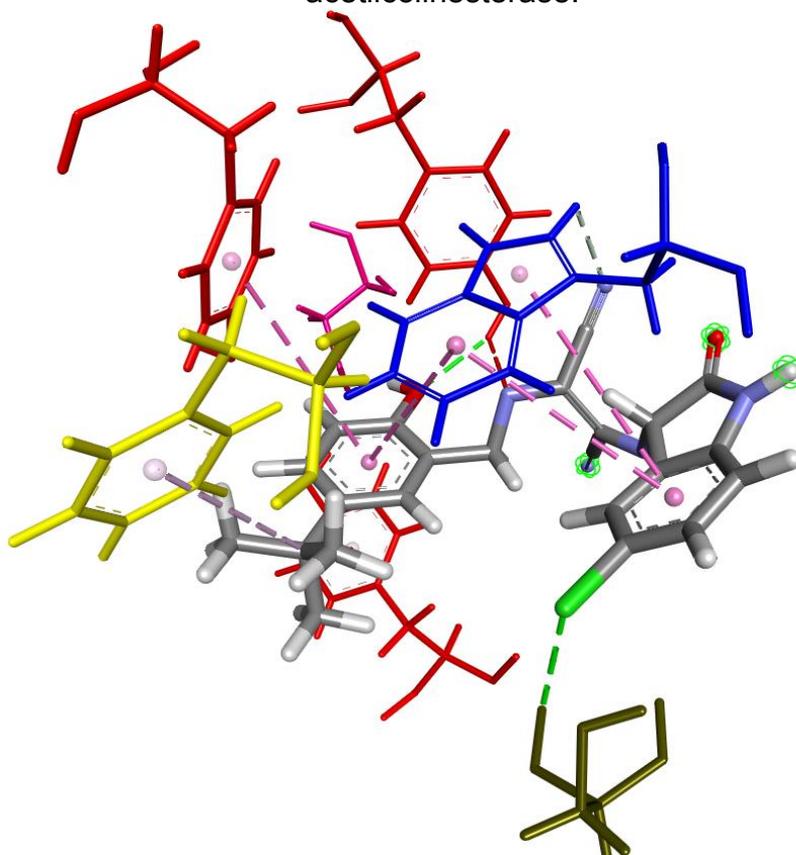
Fonte: O Autor (2023).

Figura 131 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5o com a enzima alvo acetilcolinesterase.



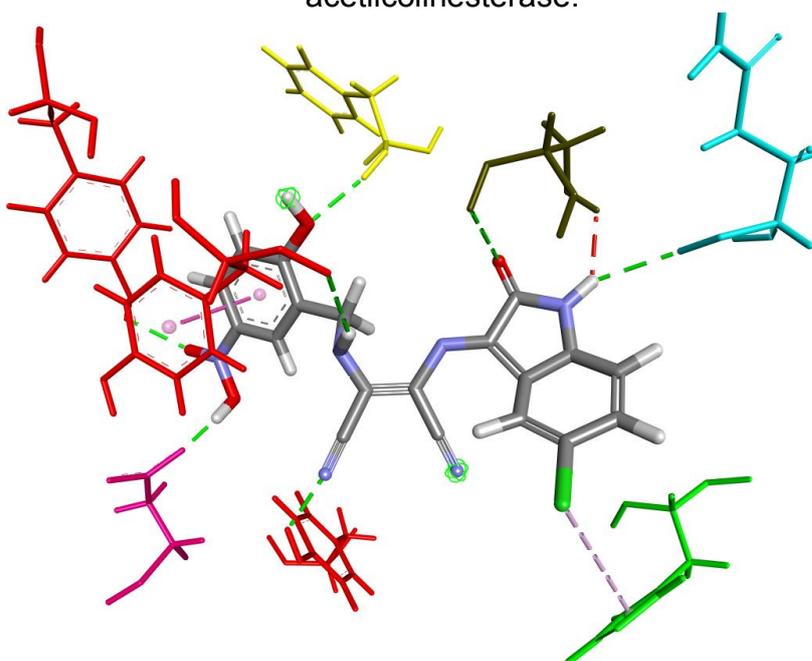
Fonte: O Autor (2023).

Figura 132 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5p com a enzima alvo acetilcolinesterase.



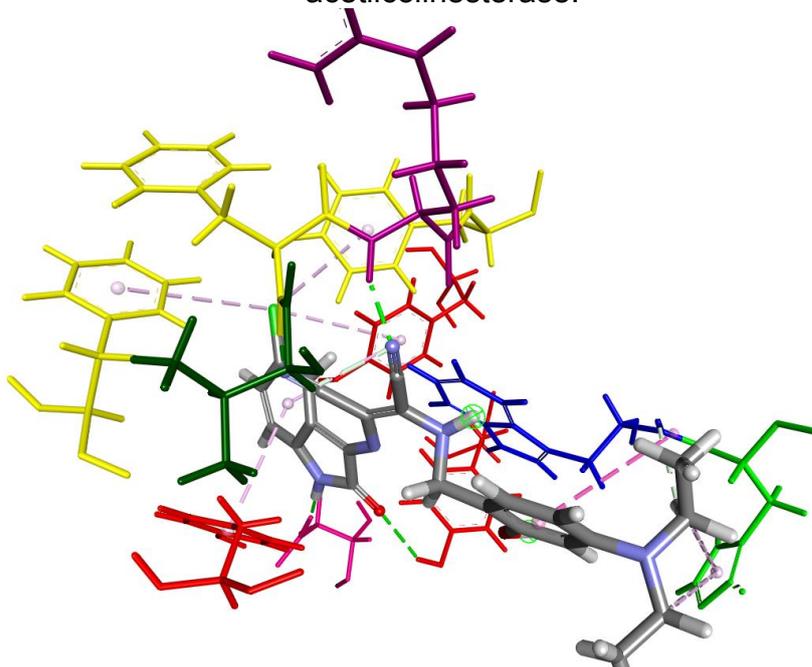
Fonte: O Autor (2023).

Figura 133 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5q com a enzima alvo acetilcolinesterase.



Fonte: O Autor (2023).

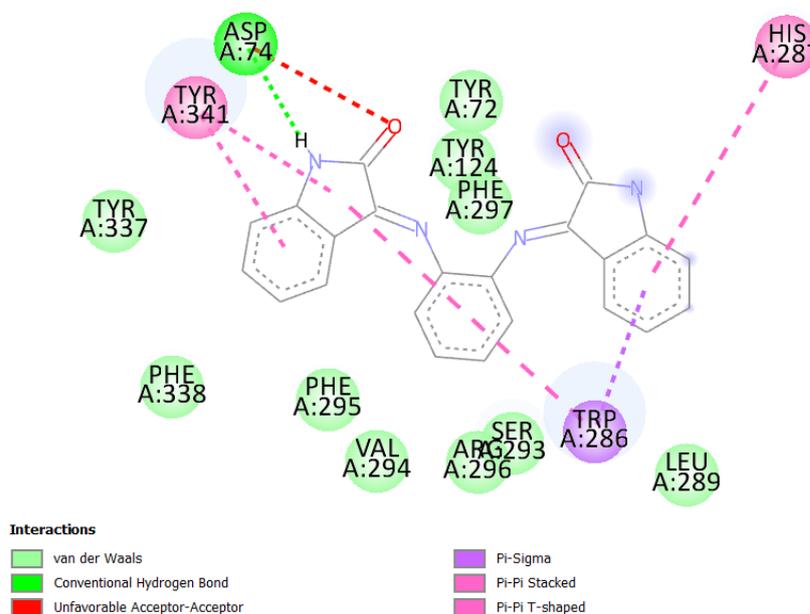
Figura 134 – Interações ligante-receptor da Base de Schiff 5r com a enzima alvo acetilcolinesterase.



Fonte: O Autor (2023).

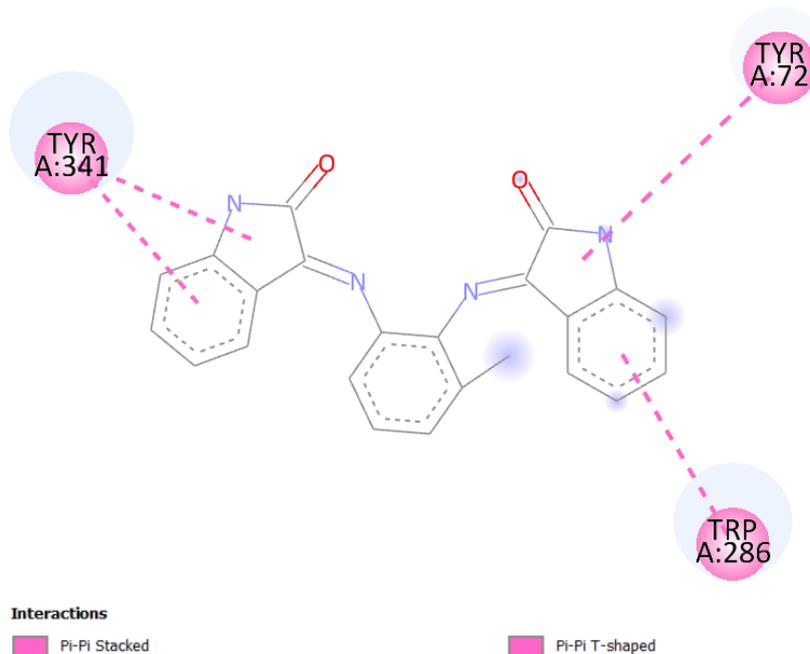
APÊNDICE E – DIAGRAMAS 2D DE INTERAÇÕES ENTRE LIGANTES E RECEPTOR, PARA AS BASE DE SCHIFF NO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE

Figura 135 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1a no sítio ativo da acetilcolinesterase.



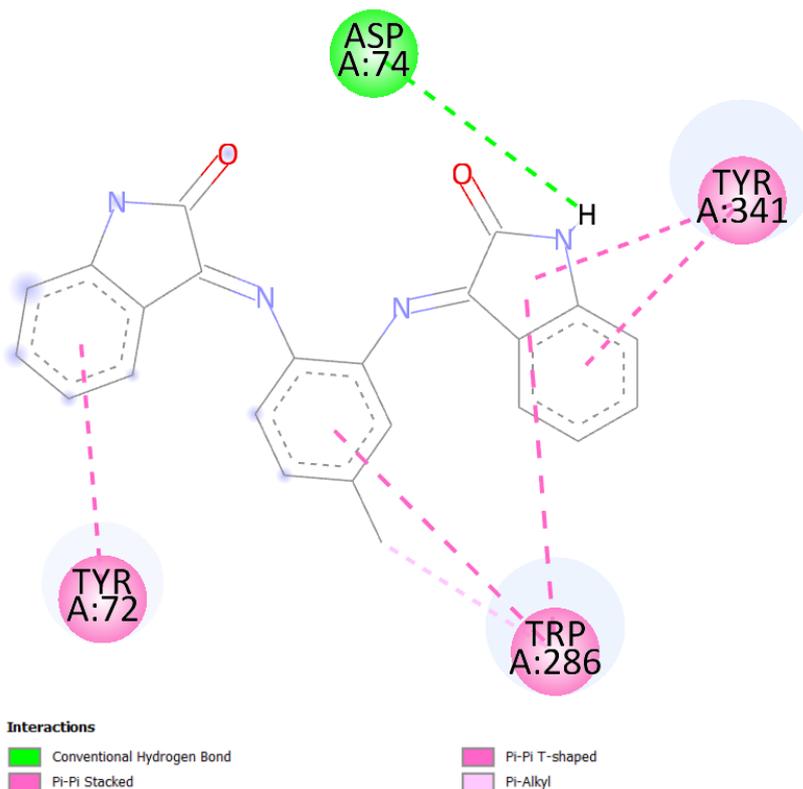
Fonte: O Autor (2023).

Figura 136 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1b no sítio ativo da acetilcolinesterase.



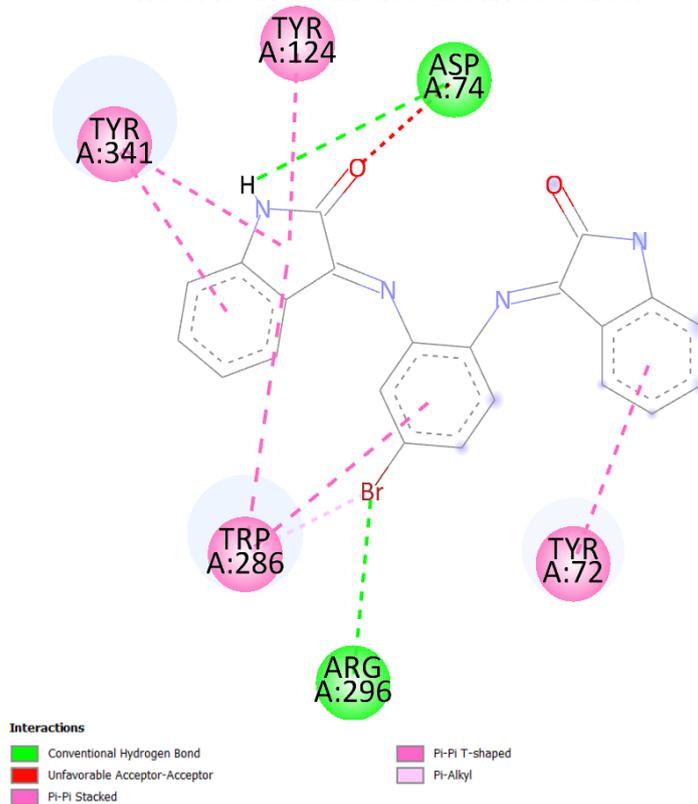
Fonte: O Autor (2023).

Figura 137 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1c no sítio ativo da acetilcolinesterase.



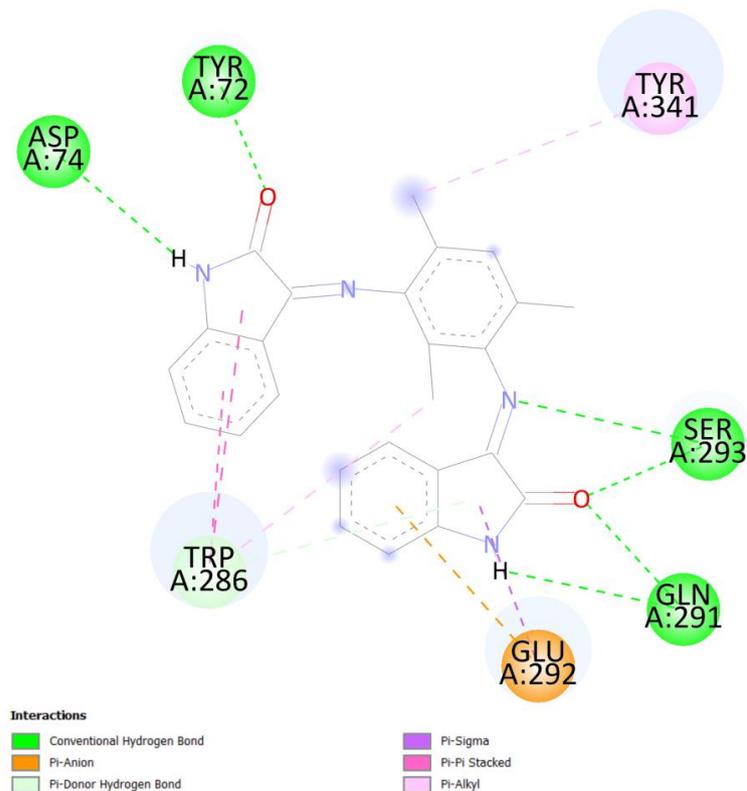
Fonte: O Autor (2023).

Figura 138 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1d no sítio ativo da acetilcolinesterase.



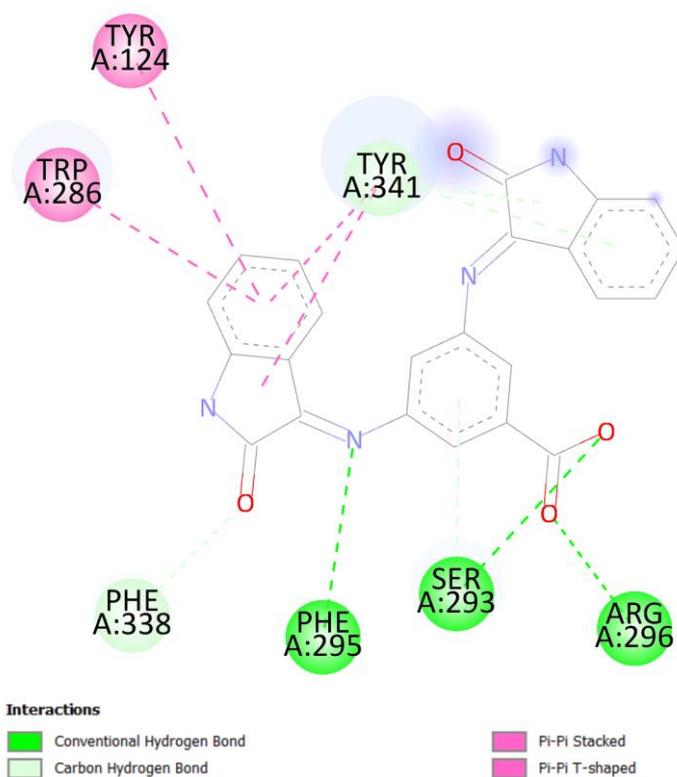
Fonte: O Autor (2023).

Figura 139 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1e no sítio ativo da acetilcolinesterase.



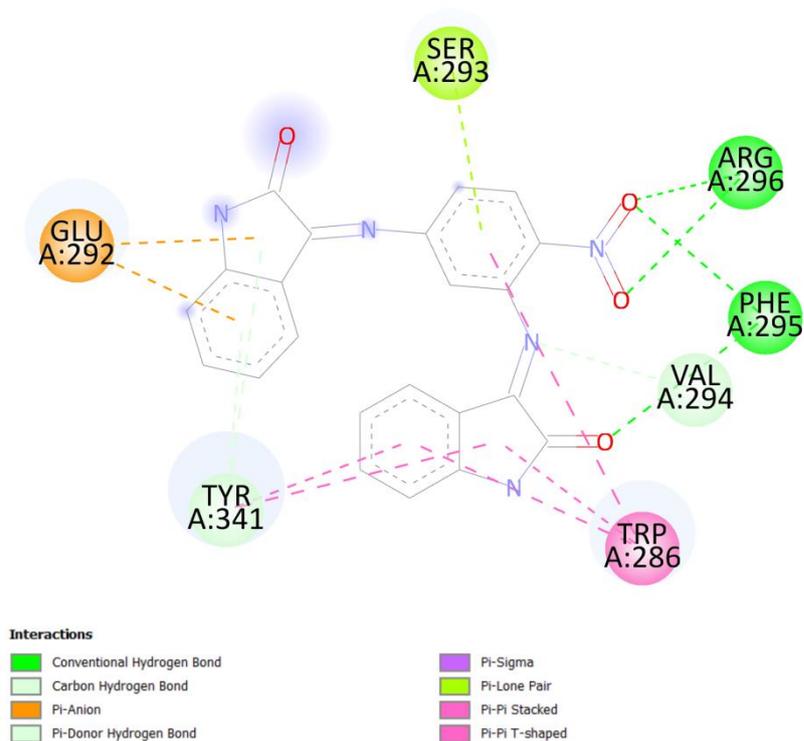
Fonte: O Autor (2023).

Figura 140 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1f no sítio ativo da acetilcolinesterase.



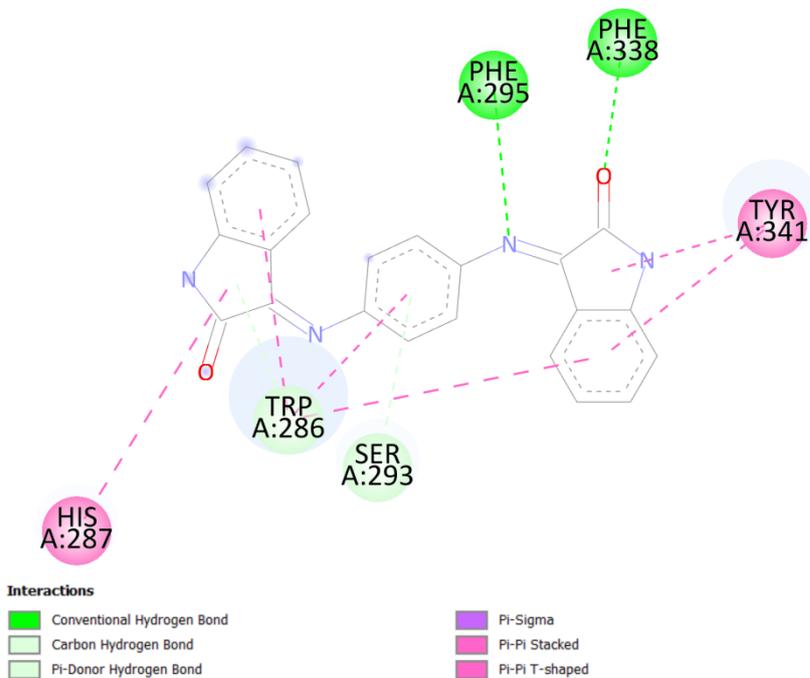
Fonte: O Autor (2023).

Figura 141 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1g no sítio ativo da acetilcolinesterase.



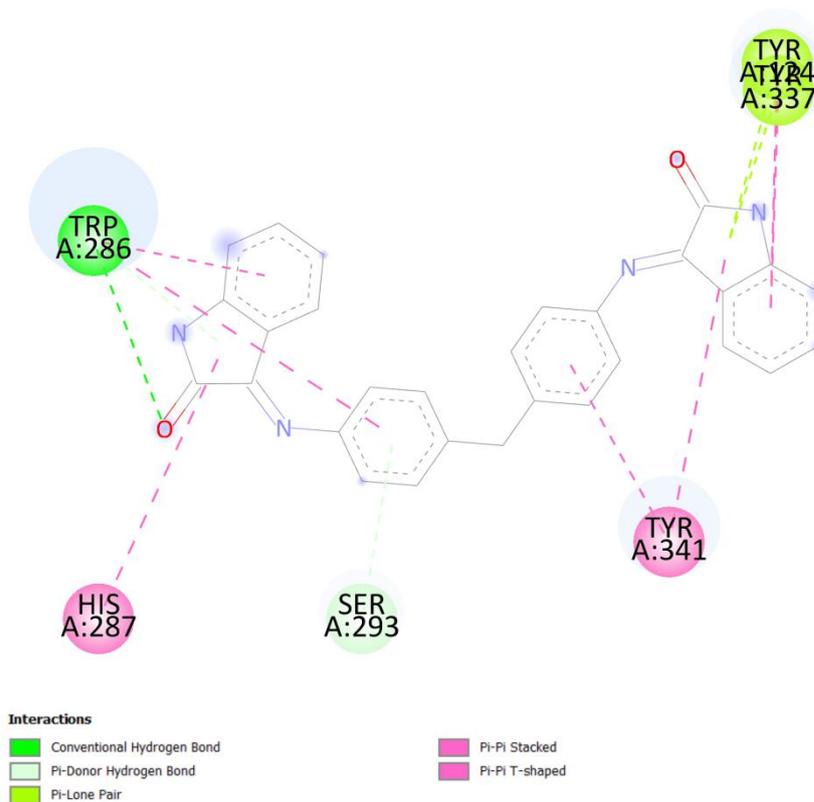
Fonte: O Autor (2023).

Figura 142 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1h no sítio ativo da acetilcolinesterase.



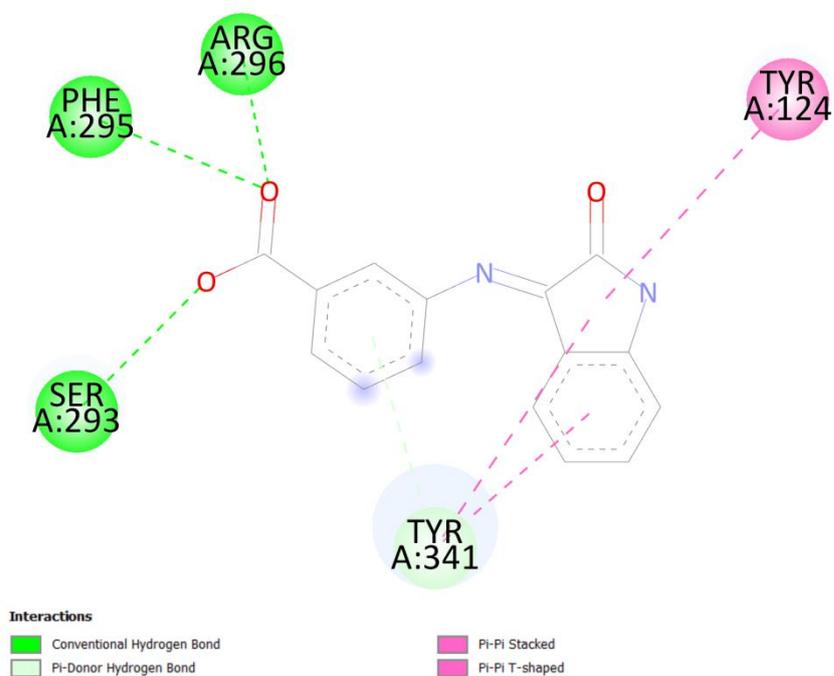
Fonte: O Autor (2023).

Figura 143 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1i no sítio ativo da acetilcolinesterase.



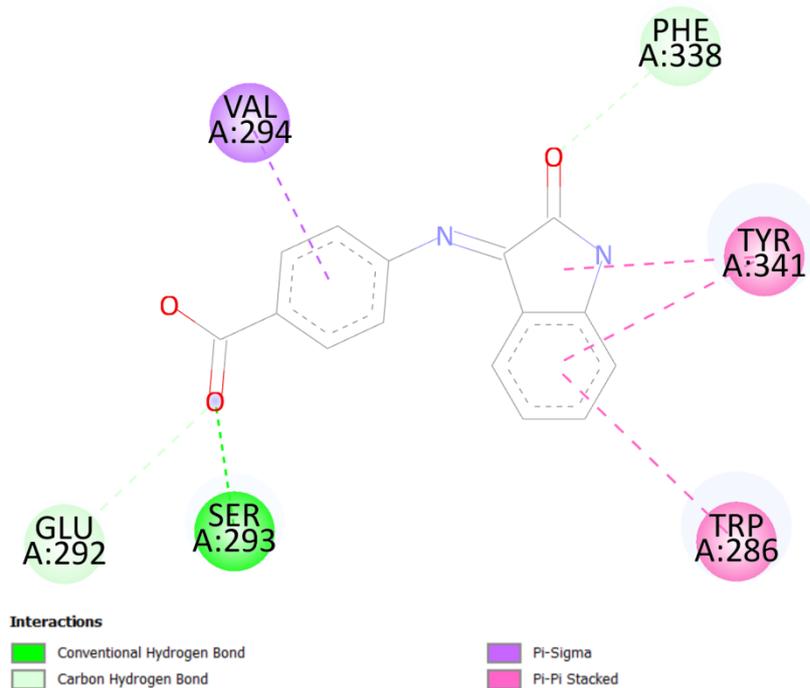
Fonte: O Autor (2023).

Figura 144 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



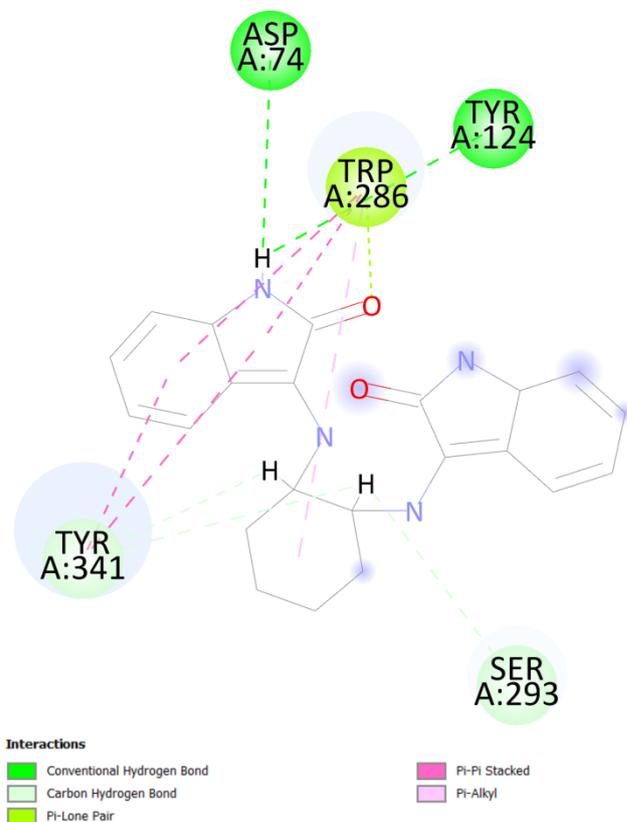
Fonte: O Autor (2023).

Figura 145 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1k no sítio ativo da acetilcolinesterase.



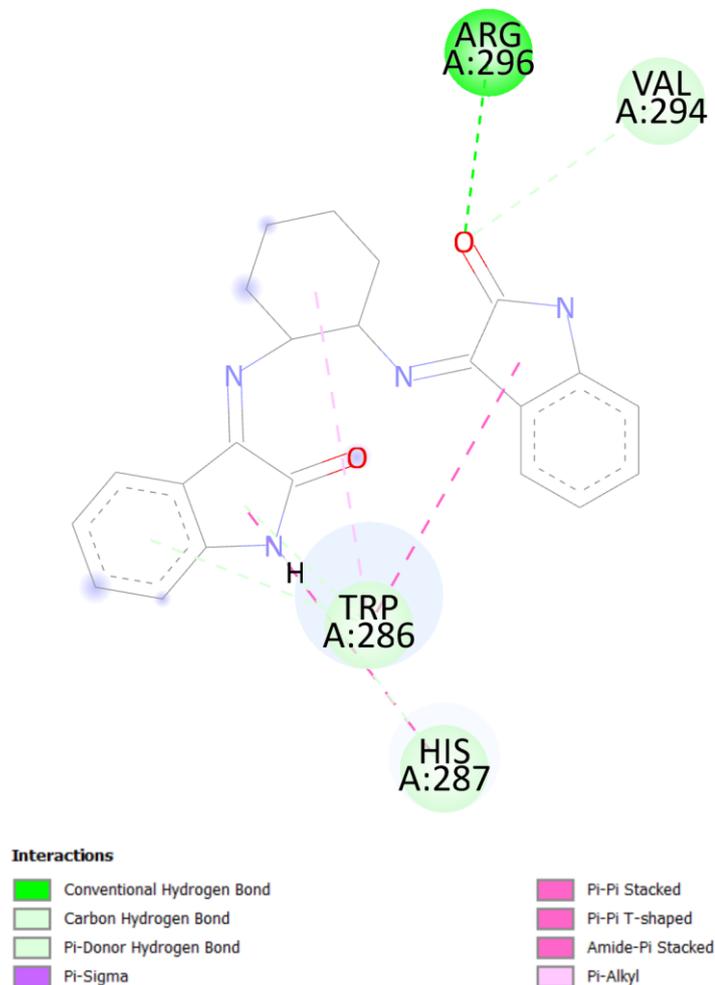
Fonte: O Autor (2023).

Figura 146 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1l no sítio ativo da acetilcolinesterase.



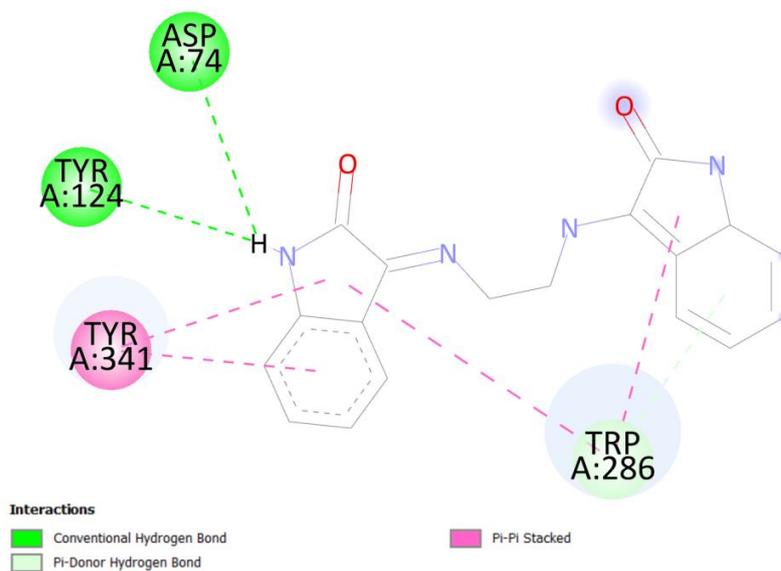
Fonte: O Autor (2023).

Figura 147 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1m no sítio ativo da acetilcolinesterase.



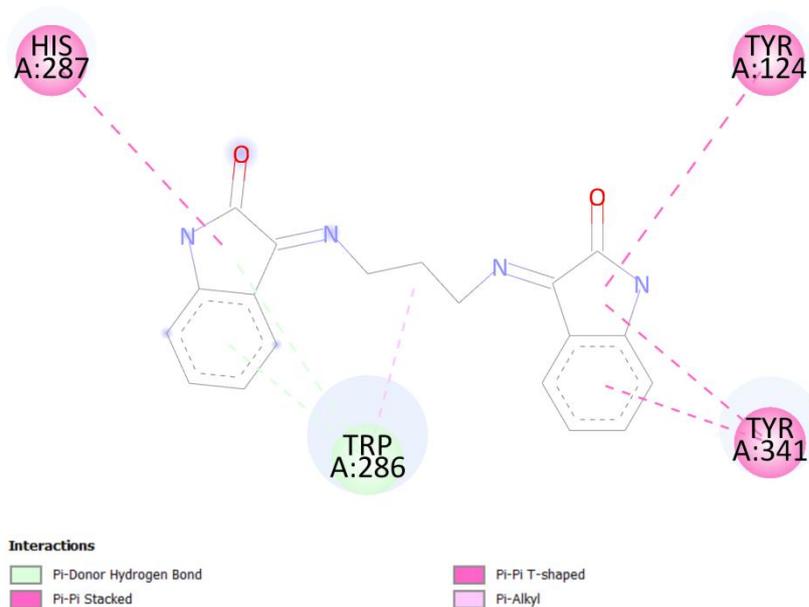
Fonte: O Autor (2023).

Figura 148 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1n no sítio ativo da acetilcolinesterase.



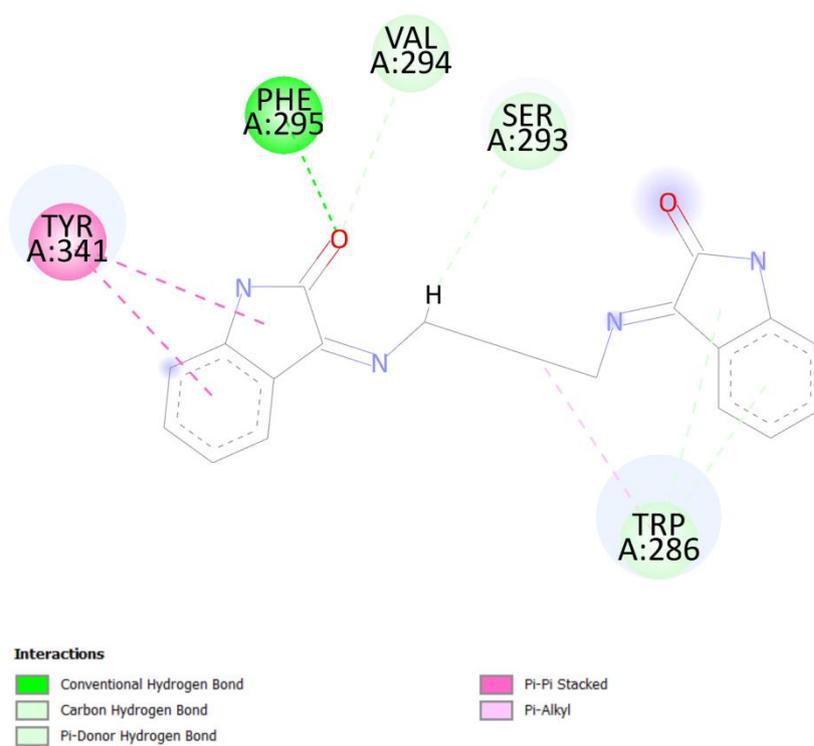
Fonte: O Autor (2023).

Figura 149 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1o no sítio ativo da acetilcolinesterase.



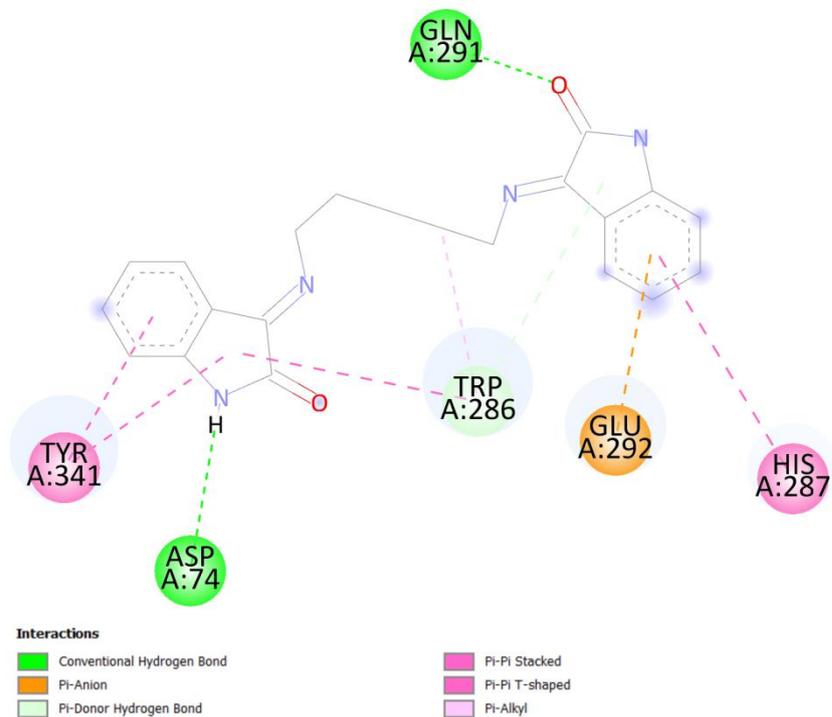
Fonte: O Autor (2023).

Figura 150 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1p no sítio ativo da acetilcolinesterase.



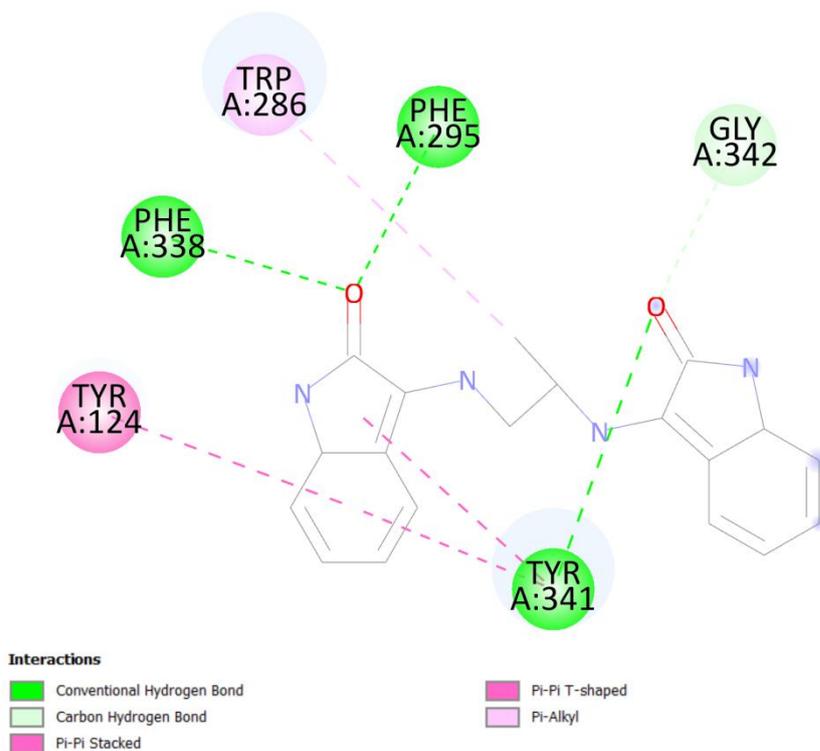
Fonte: O Autor (2023).

Figura 151 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1q no sítio ativo da acetilcolinesterase.



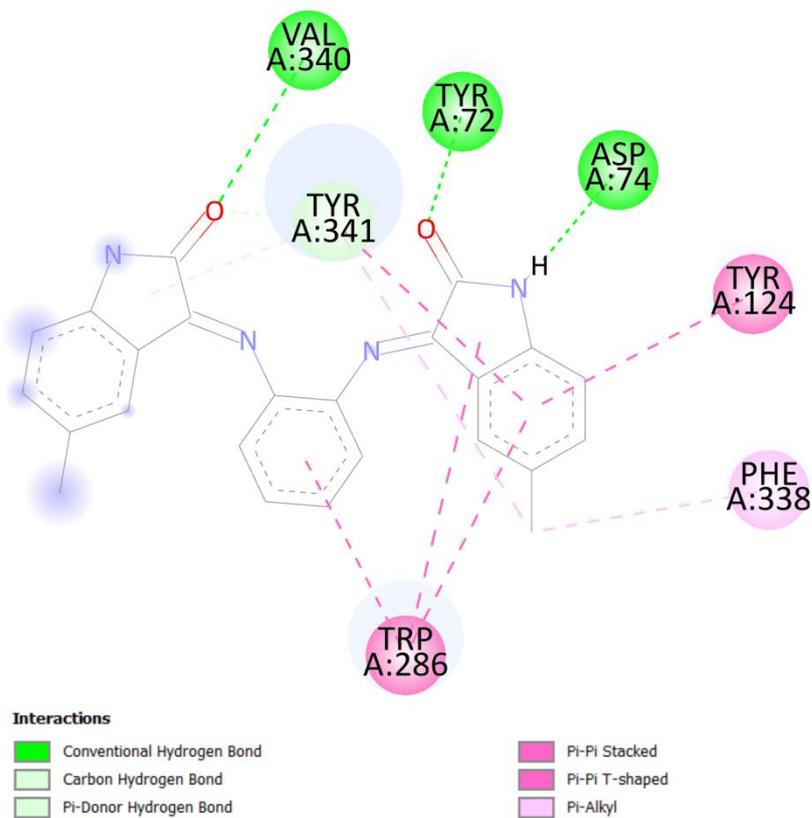
Fonte: O Autor (2023).

Figura 152 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 1r no sítio ativo da acetilcolinesterase.



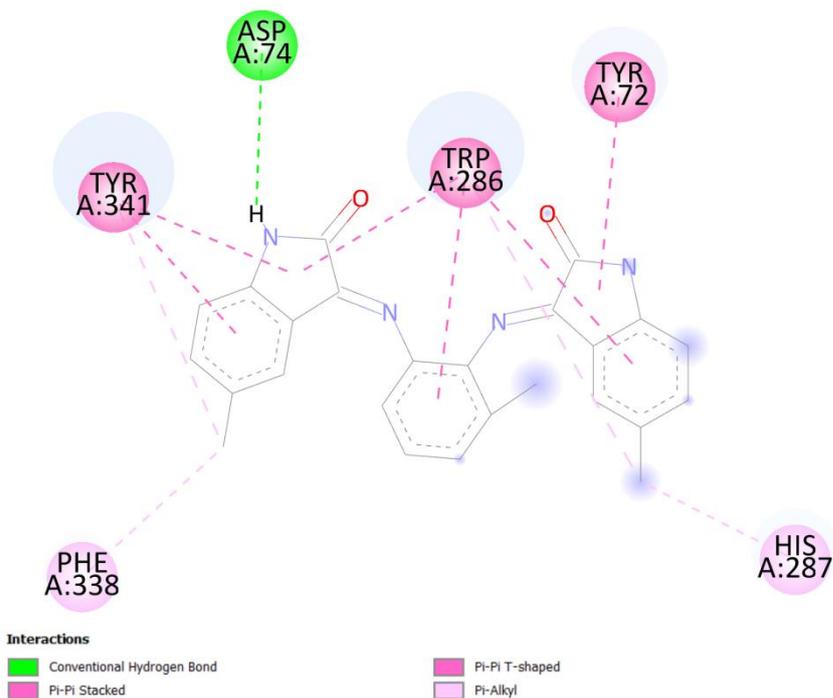
Fonte: O Autor (2023).

Figura 153 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2a no sítio ativo da acetilcolinesterase.



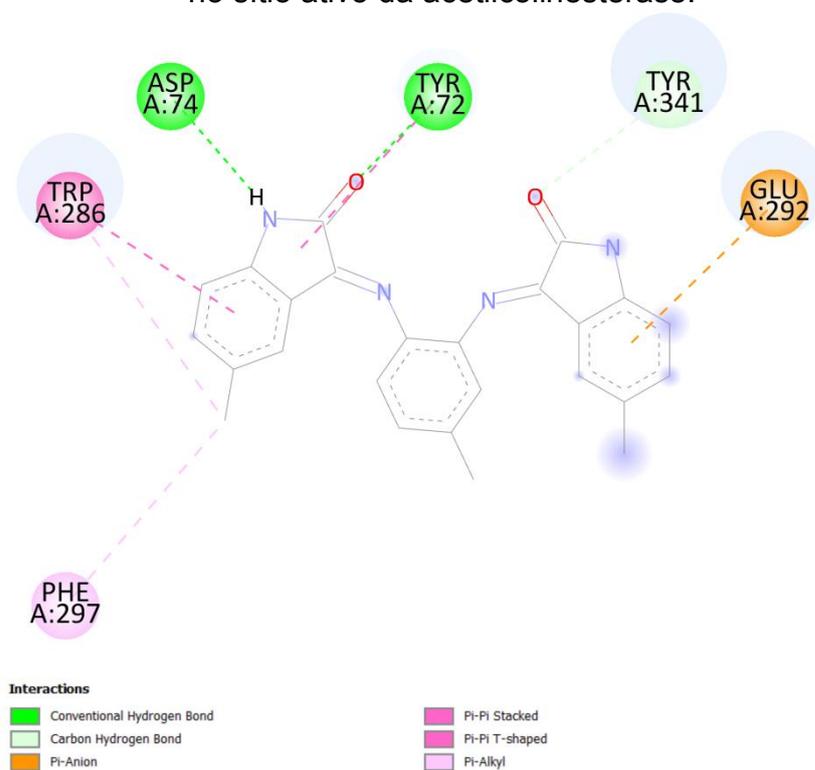
Fonte: O Autor (2023).

Figura 154 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2b no sítio ativo da acetilcolinesterase.



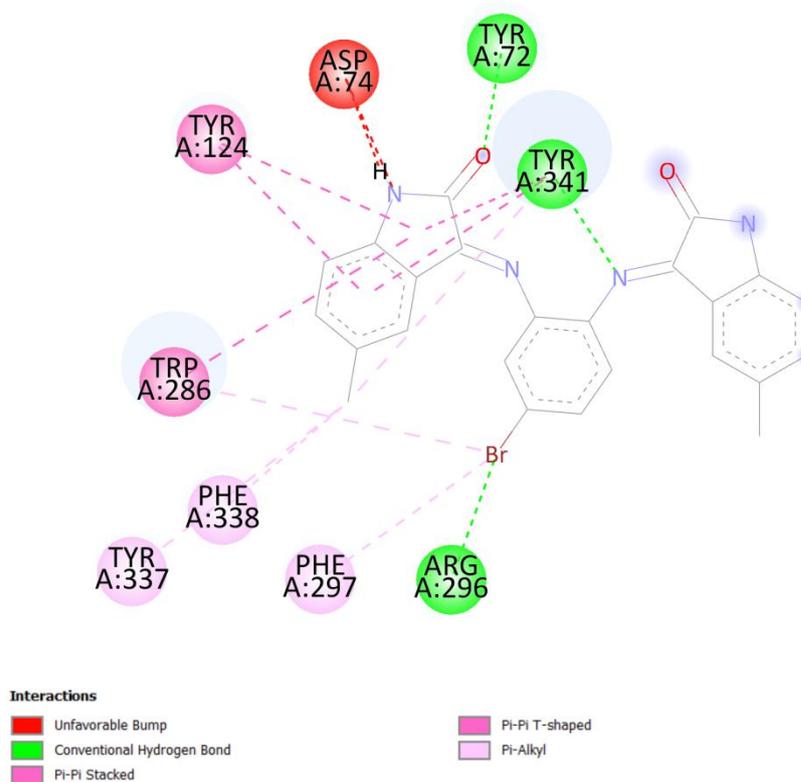
Fonte: O Autor (2023).

Figura 155 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2c no sítio ativo da acetilcolinesterase.



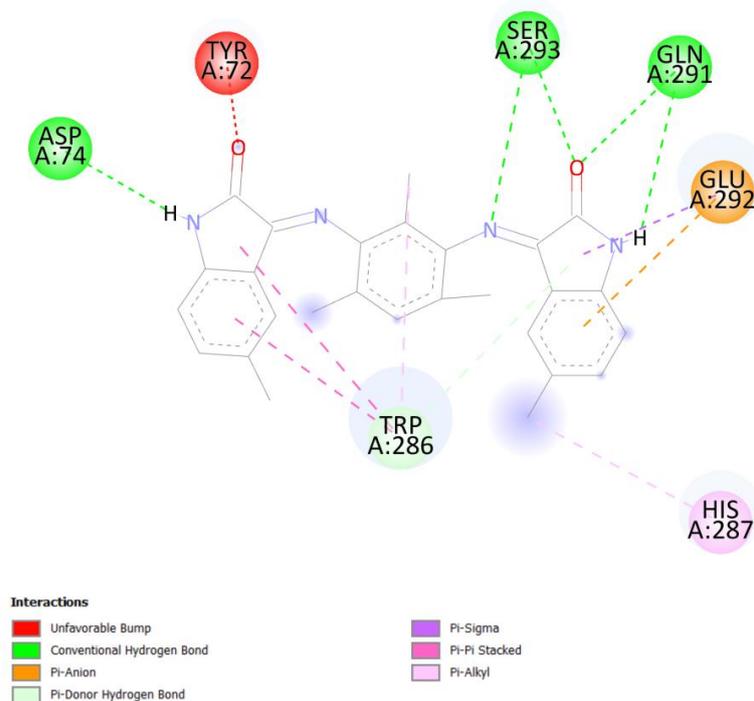
Fonte: O Autor (2023).

Figura 156 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2d no sítio ativo da acetilcolinesterase.



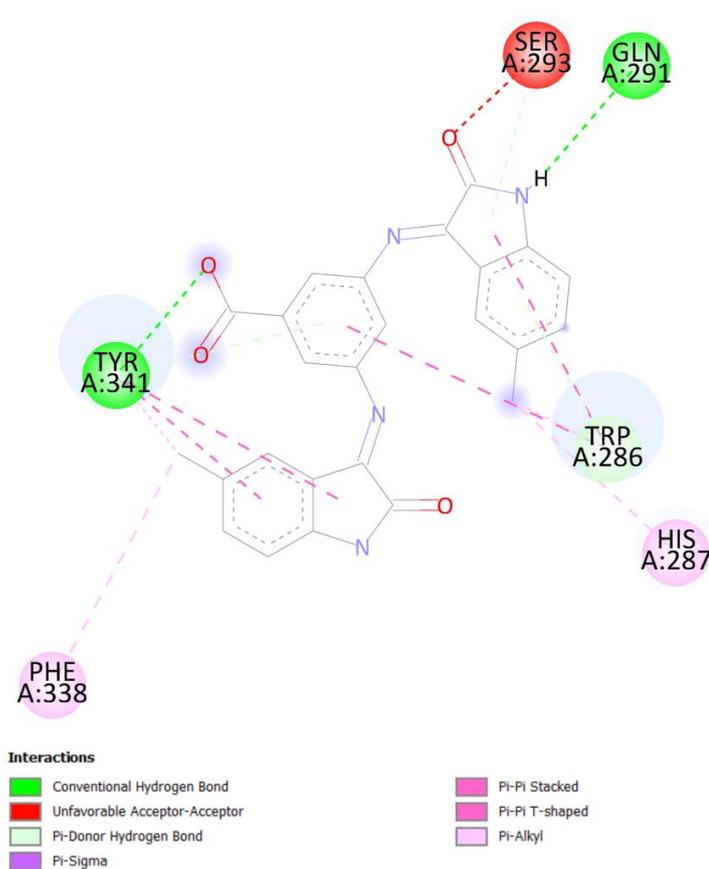
Fonte: O Autor (2023).

Figura 157 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2e no sítio ativo da acetilcolinesterase.



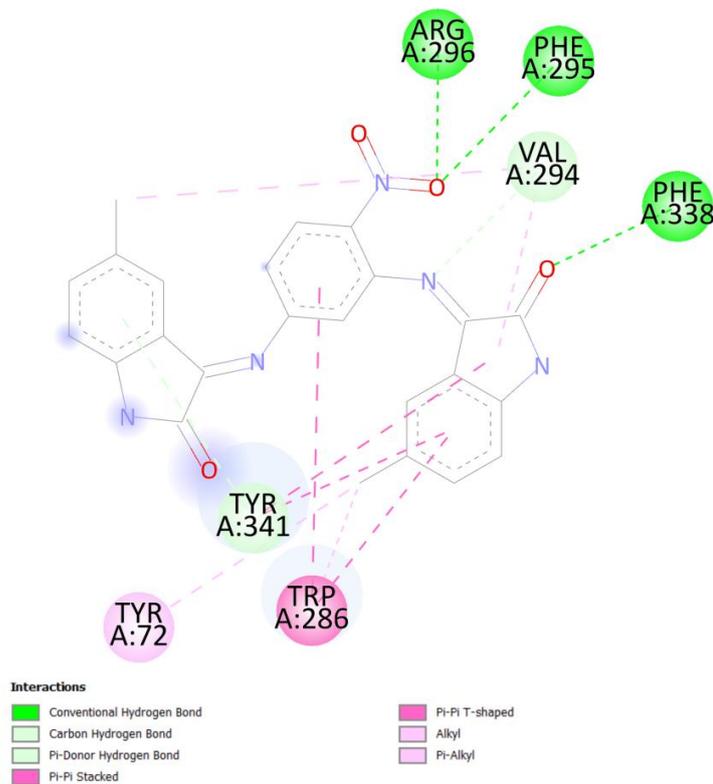
Fonte: O Autor (2023).

Figura 158 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2f no sítio ativo da acetilcolinesterase.



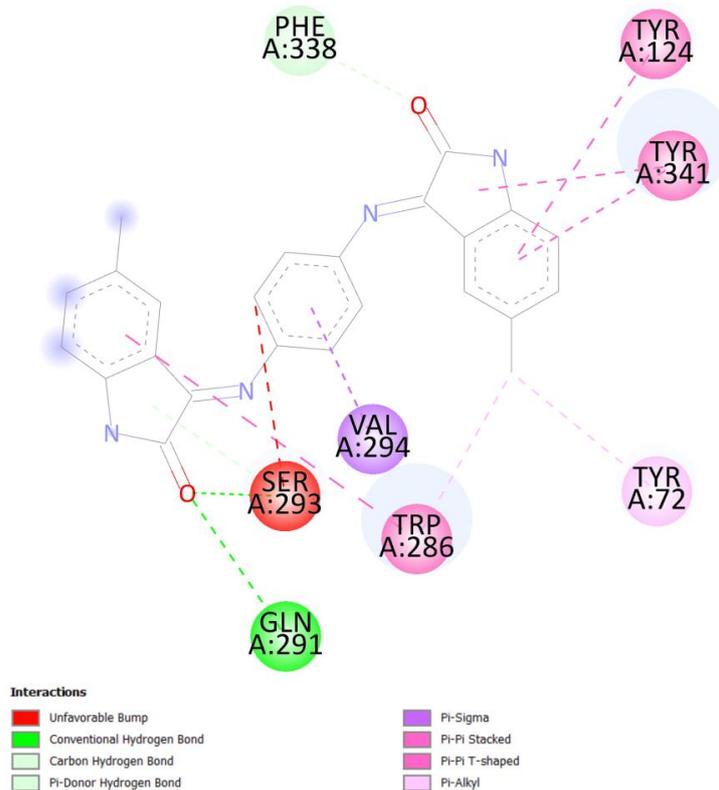
Fonte: O Autor (2023).

Figura 159 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2g no sítio ativo da acetilcolinesterase.



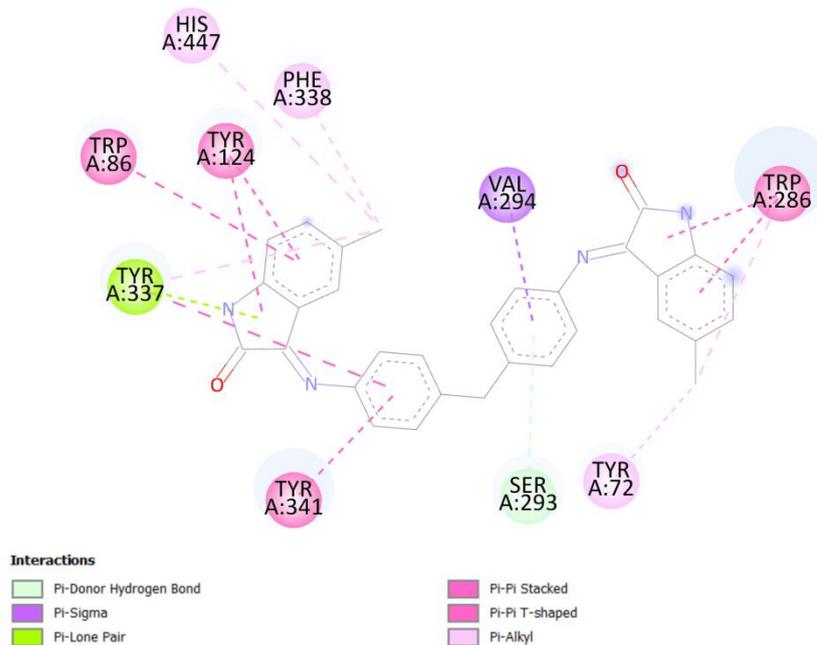
Fonte: O Autor (2023).

Figura 160 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2h no sítio ativo da acetilcolinesterase.



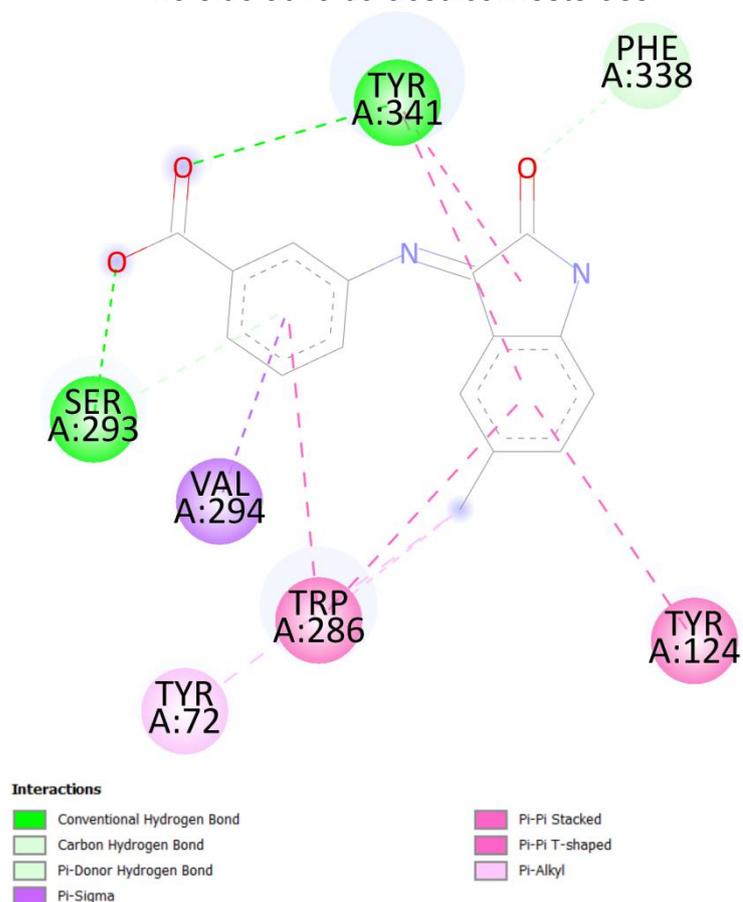
Fonte: O Autor (2023).

Figura 161 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2i no sítio ativo da acetilcolinesterase.



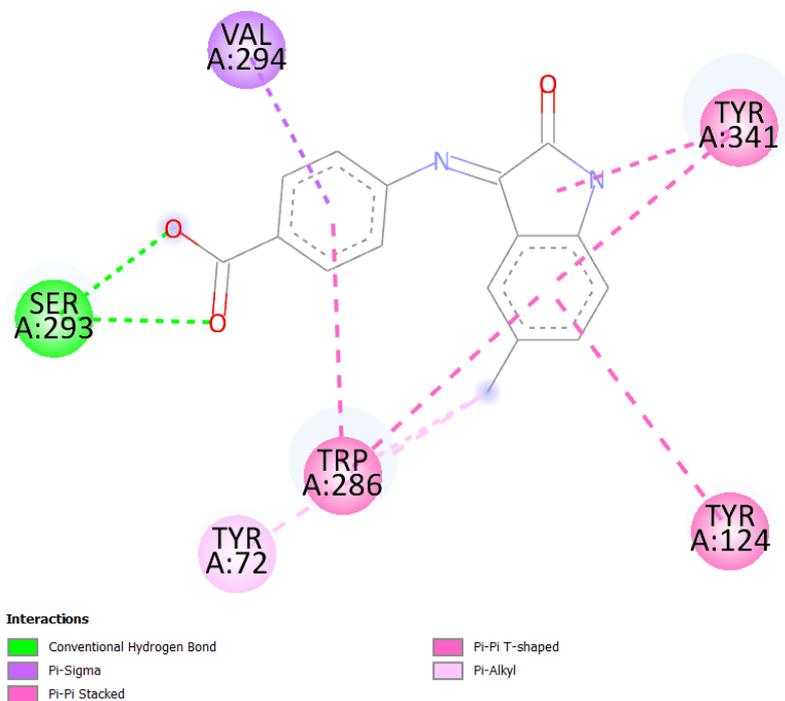
Fonte: O Autor (2023).

Figura 162 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



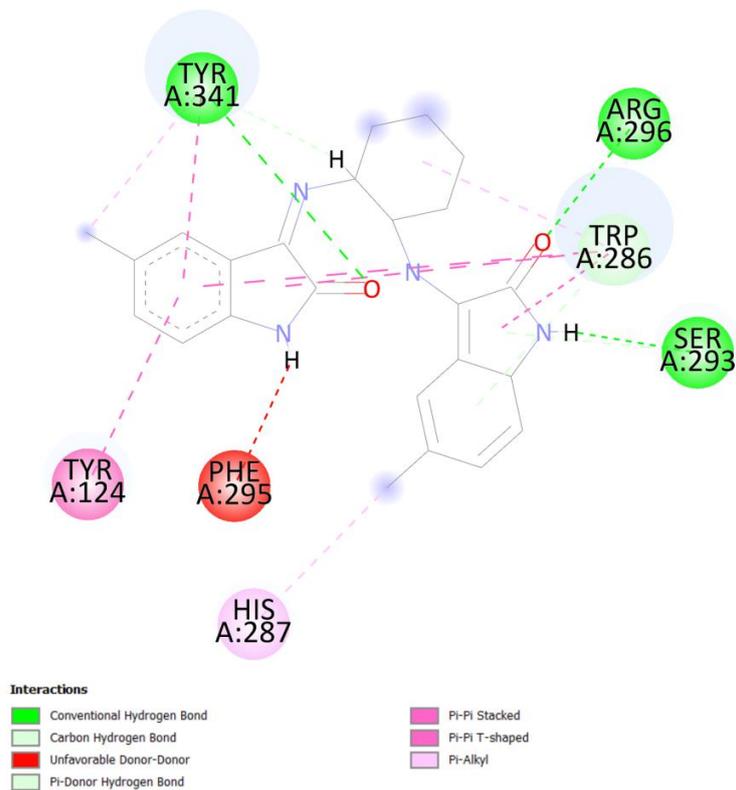
Fonte: O Autor (2023).

Figura 163 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2k no sítio ativo da acetilcolinesterase.



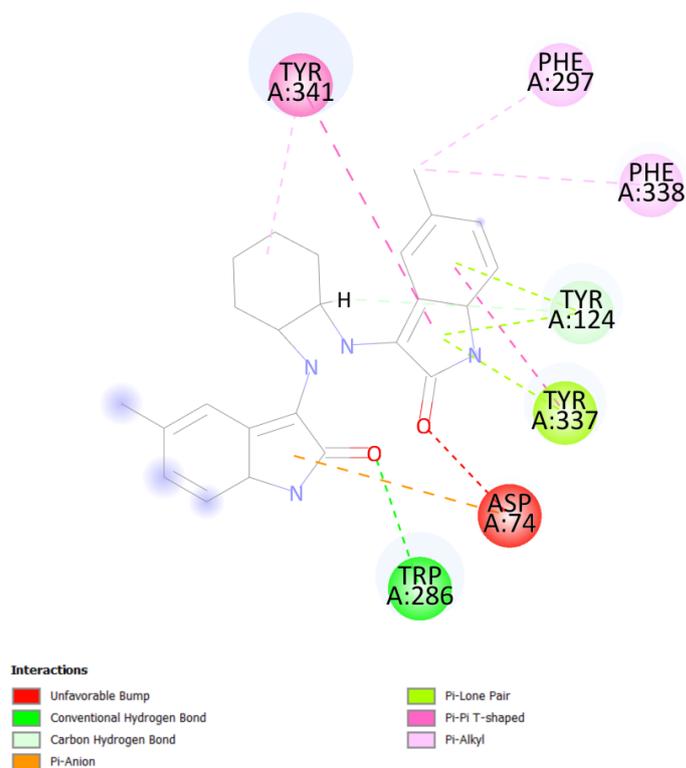
Fonte: O Autor (2023).

Figura 164 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2l no sítio ativo da acetilcolinesterase.



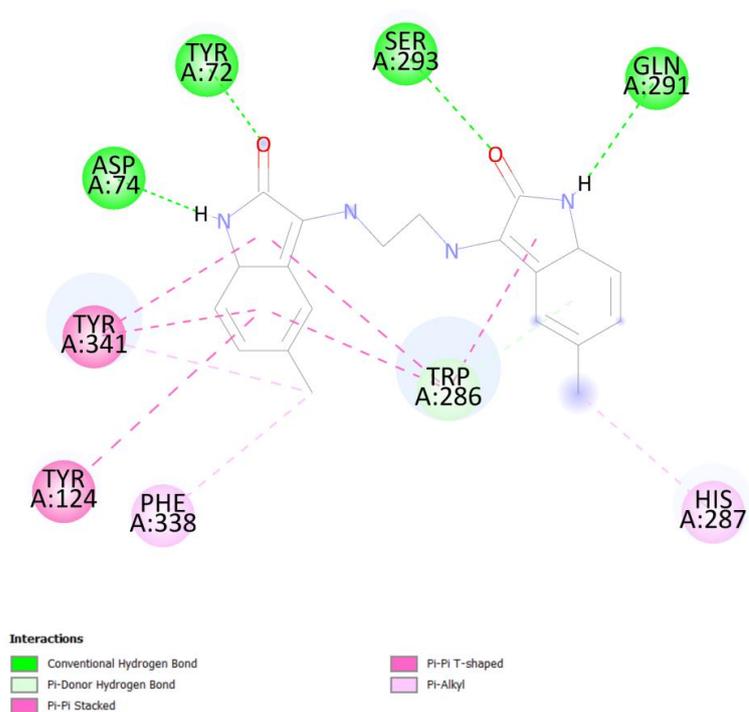
Fonte: O Autor (2023).

Figura 165 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2m no sítio ativo da acetilcolinesterase.



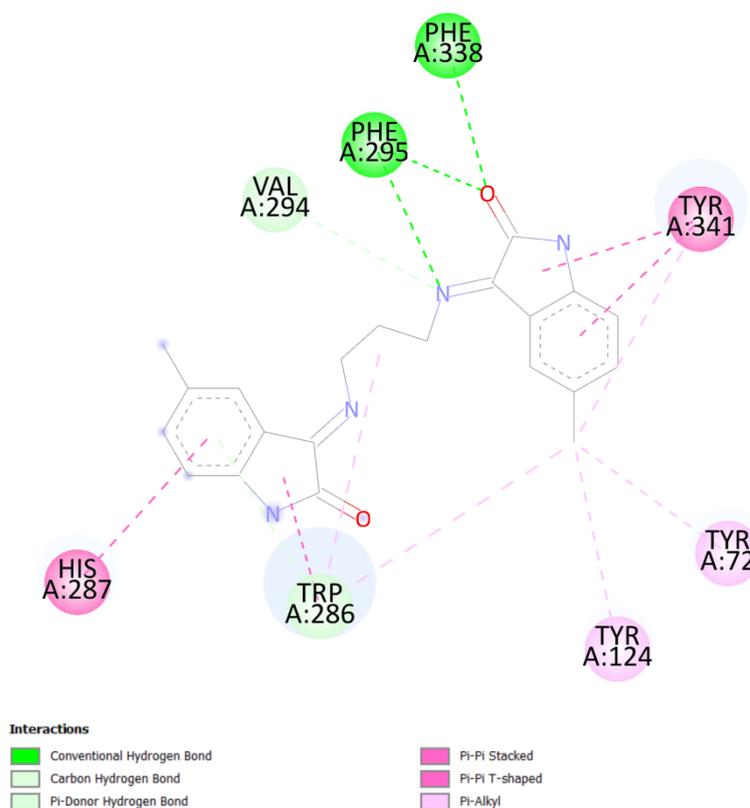
Fonte: O Autor (2023).

Figura 166 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2n no sítio ativo da acetilcolinesterase.



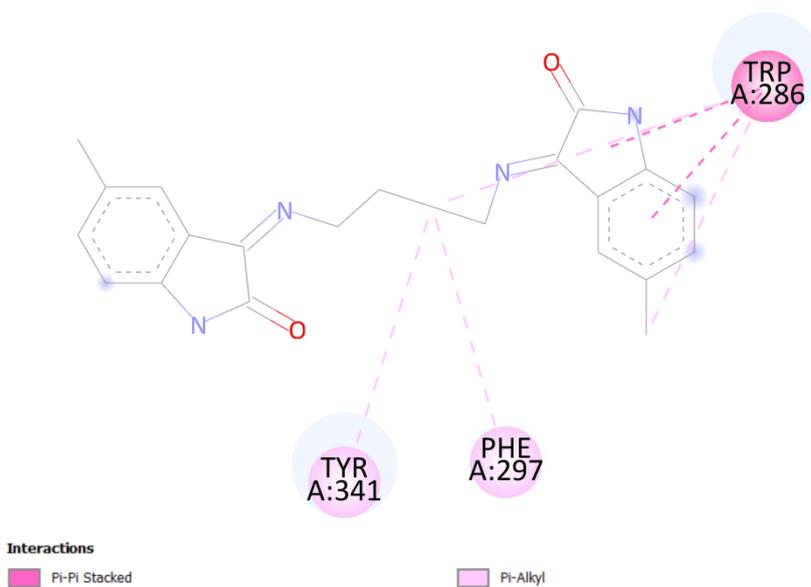
Fonte: O Autor (2023).

Figura 167 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2o no sítio ativo da acetilcolinesterase.



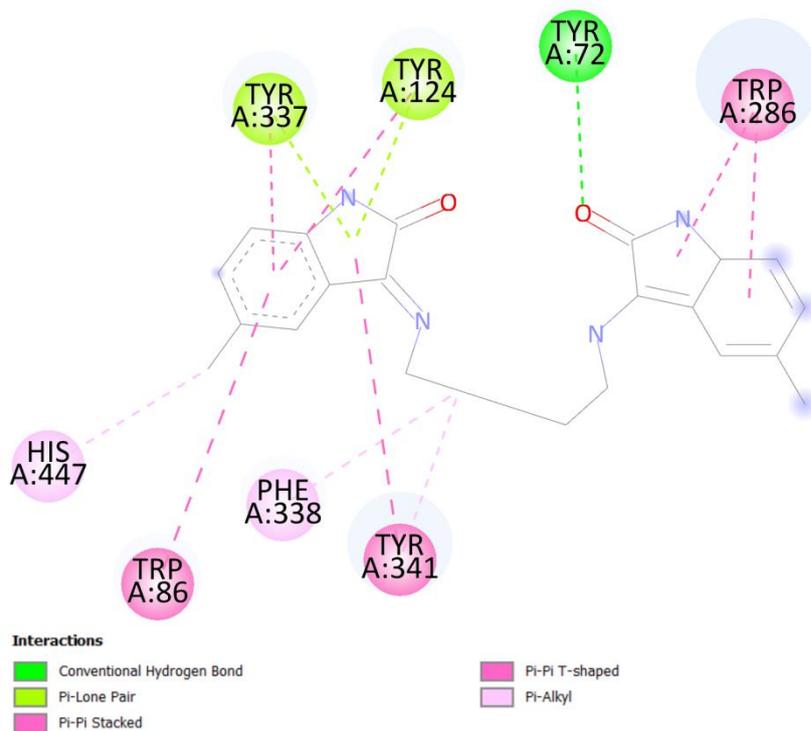
Fonte: O Autor (2023).

Figura 168 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2p no sítio ativo da acetilcolinesterase.



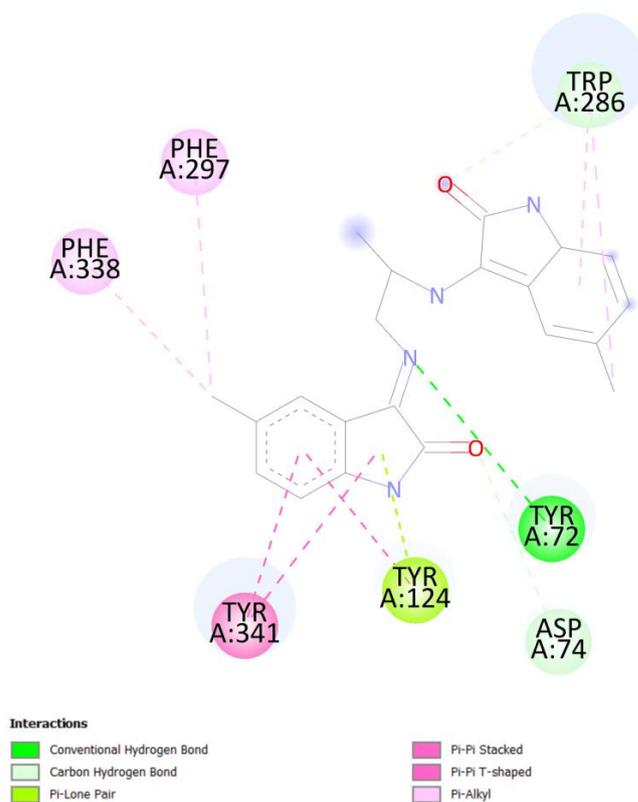
Fonte: O Autor (2023).

Figura 169 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2q no sítio ativo da acetilcolinesterase.



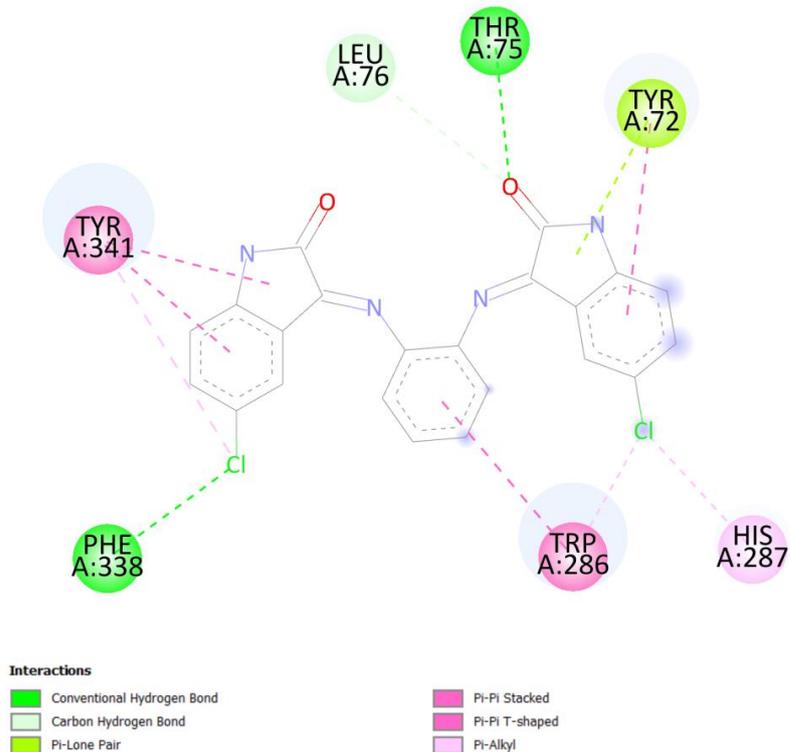
Fonte: O Autor (2023).

Figura 170 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 2r no sítio ativo da acetilcolinesterase.



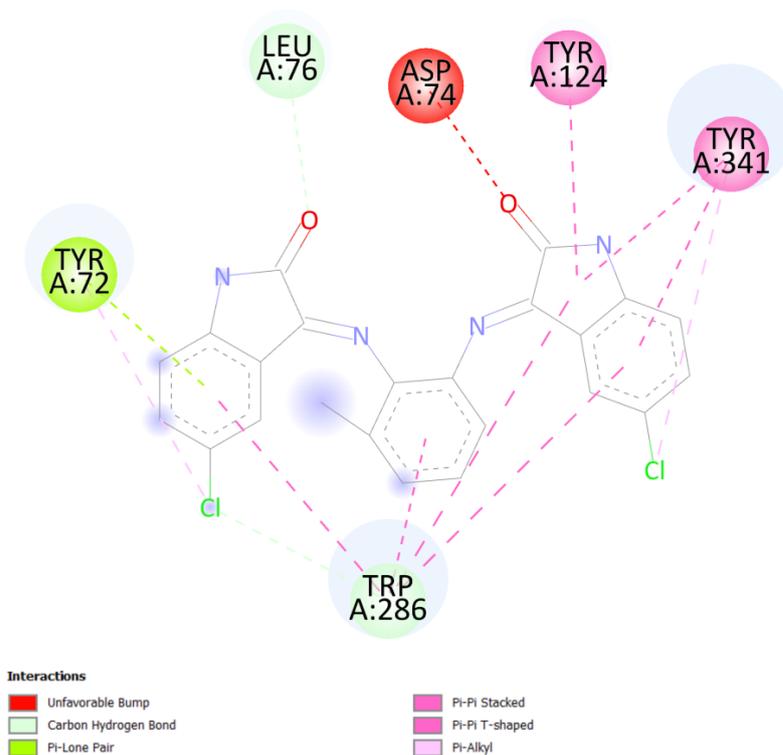
Fonte: O Autor (2023).

Figura 171 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3a no sítio ativo da acetilcolinesterase.



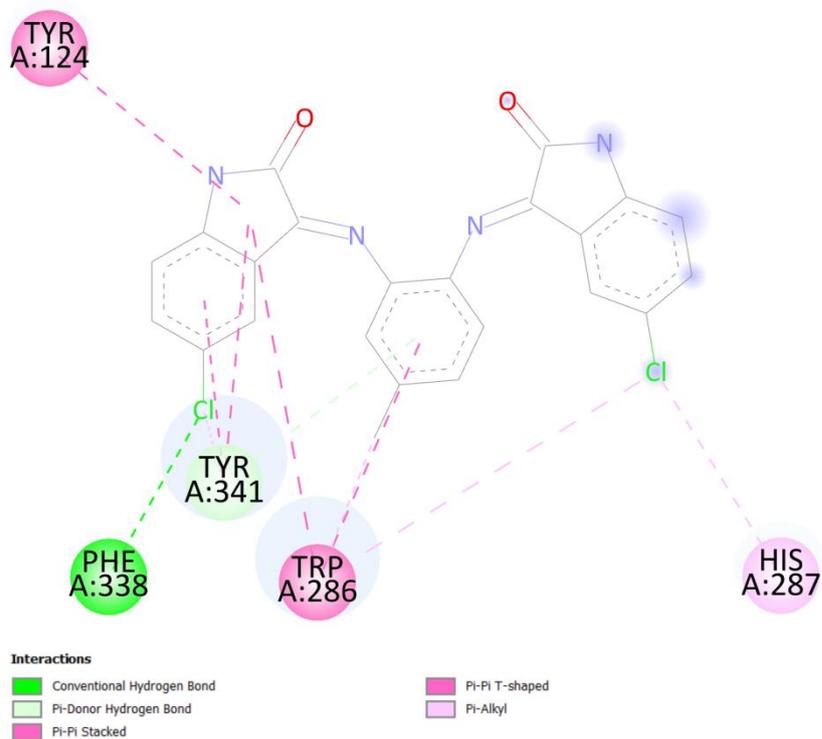
Fonte: O Autor (2023).

Figura 172 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3b no sítio ativo da acetilcolinesterase.



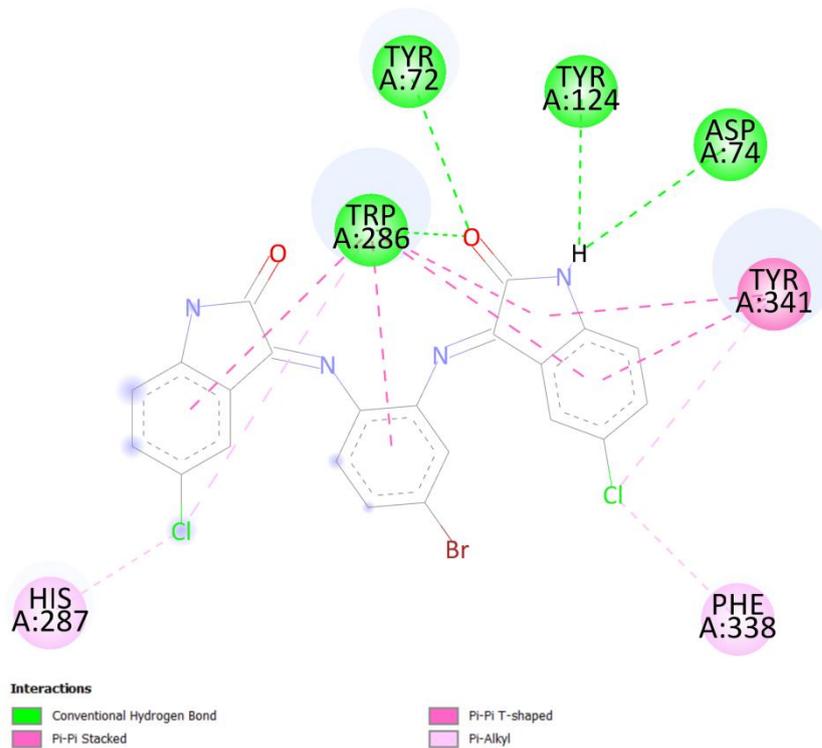
Fonte: O Autor (2023).

Figura 173 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3c no sítio ativo da acetilcolinesterase.



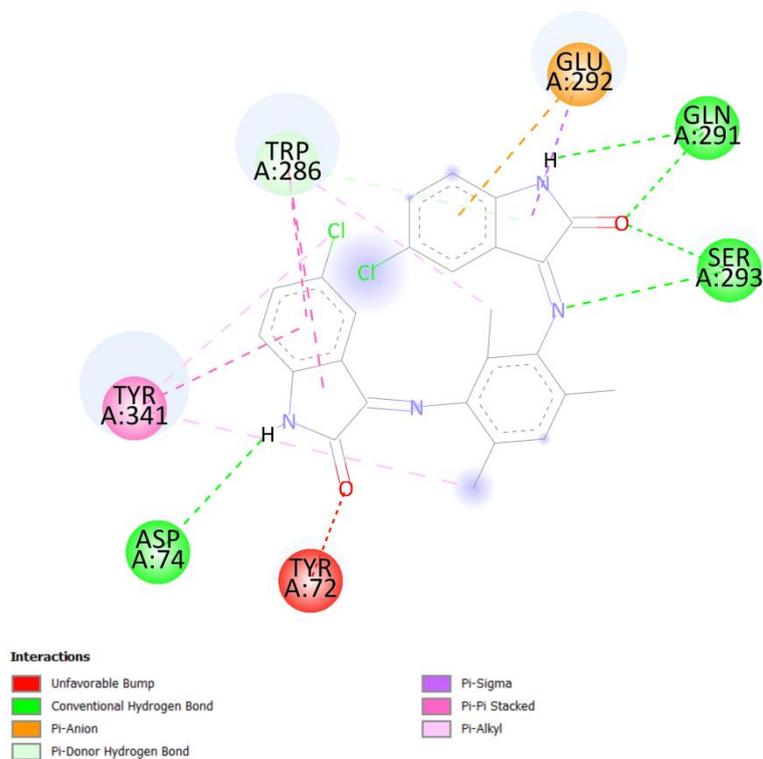
Fonte: O Autor (2023).

Figura 174 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3d no sítio ativo da acetilcolinesterase.



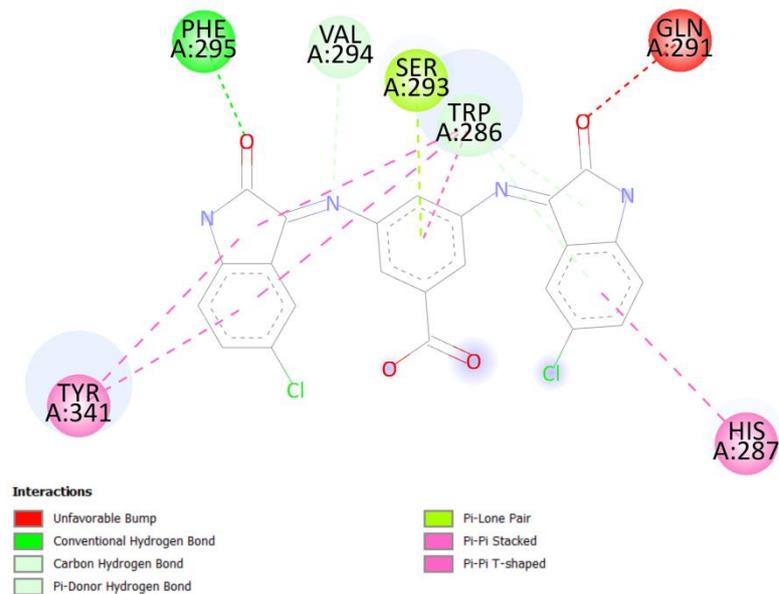
Fonte: O Autor (2023).

Figura 175 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3e no sítio ativo da acetilcolinesterase.



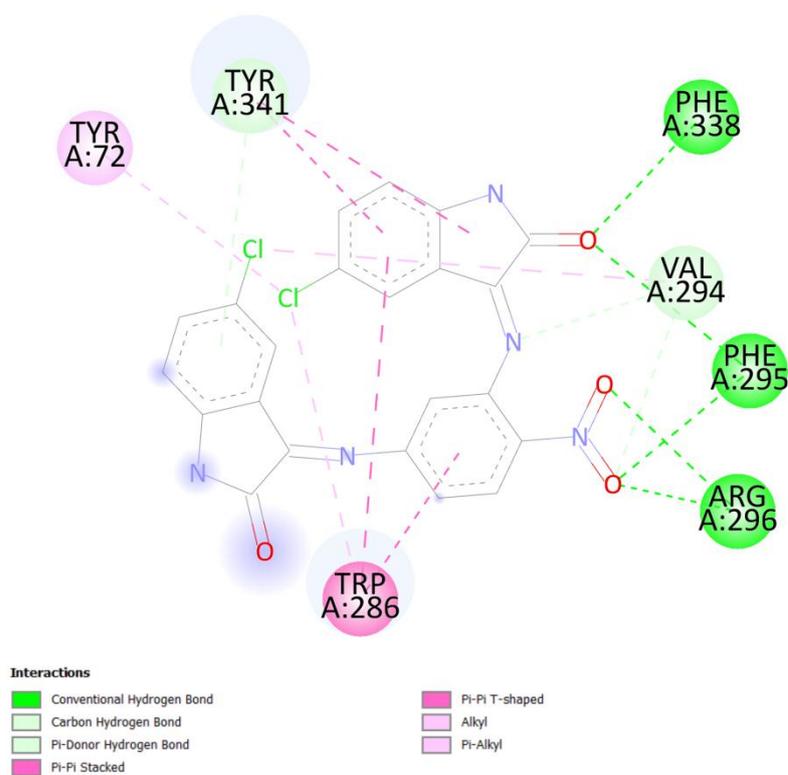
Fonte: O Autor (2023).

Figura 176 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3f no sítio ativo da acetilcolinesterase.



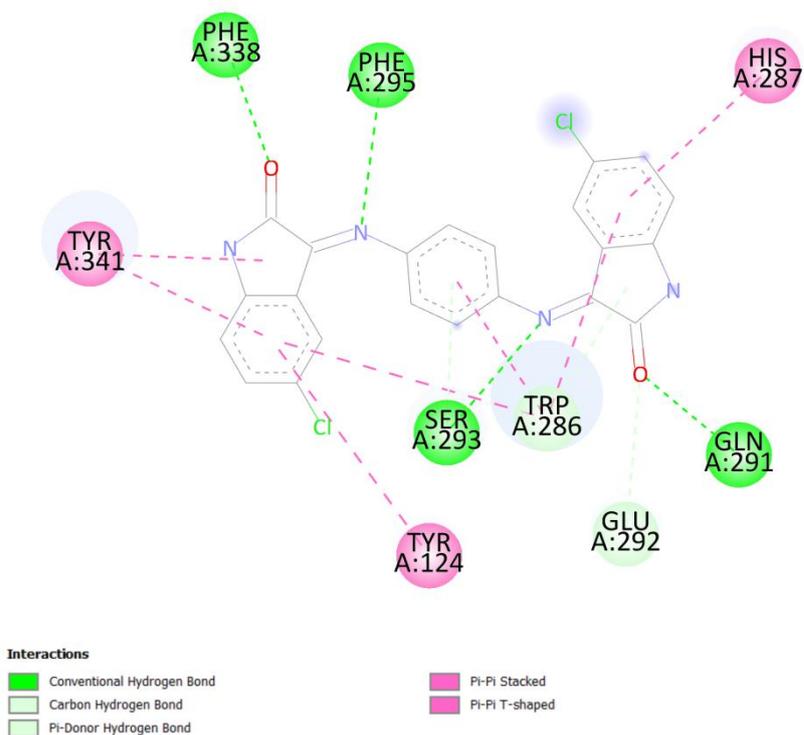
Fonte: O Autor (2023).

Figura 177 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3g no sítio ativo da acetilcolinesterase.



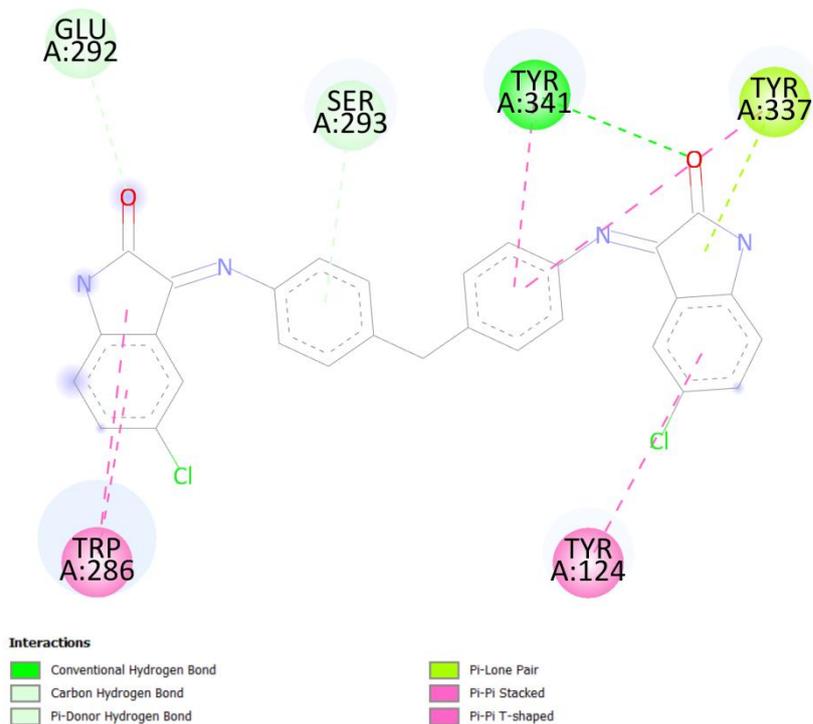
Fonte: O Autor (2023).

Figura 178 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3h no sítio ativo da acetilcolinesterase.



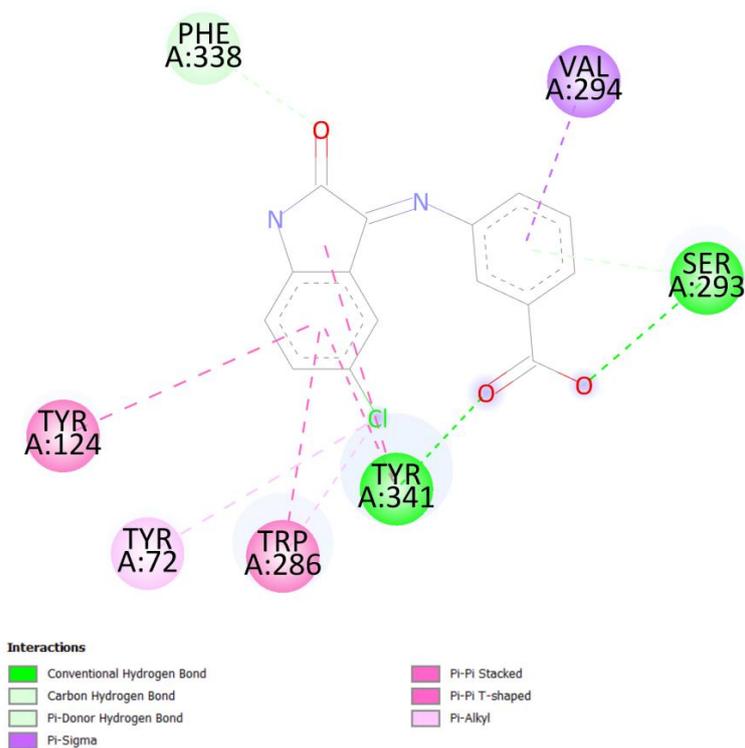
Fonte: O Autor (2023).

Figura 179 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3i no sítio ativo da acetilcolinesterase.



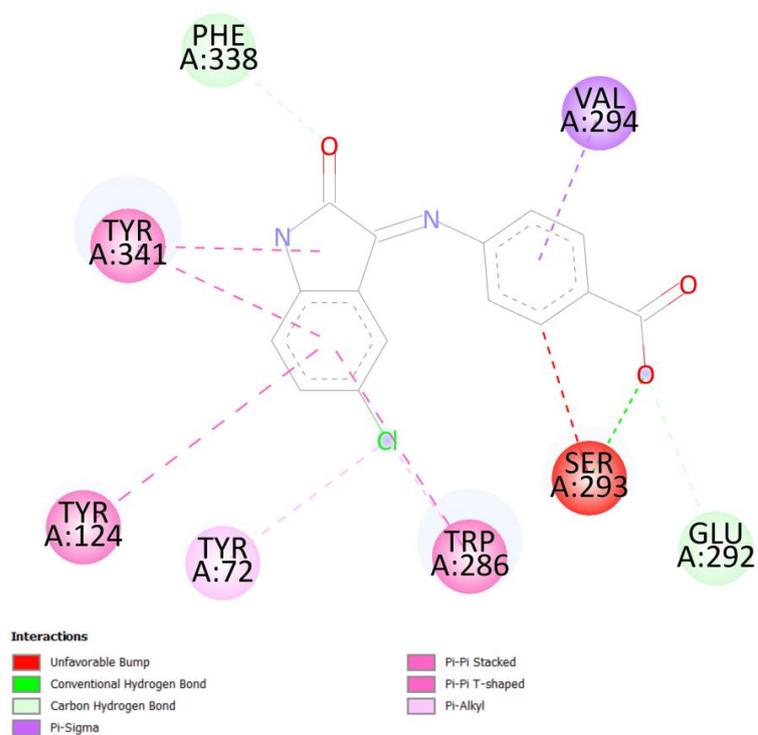
Fonte: O Autor (2023).

Figura 180 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



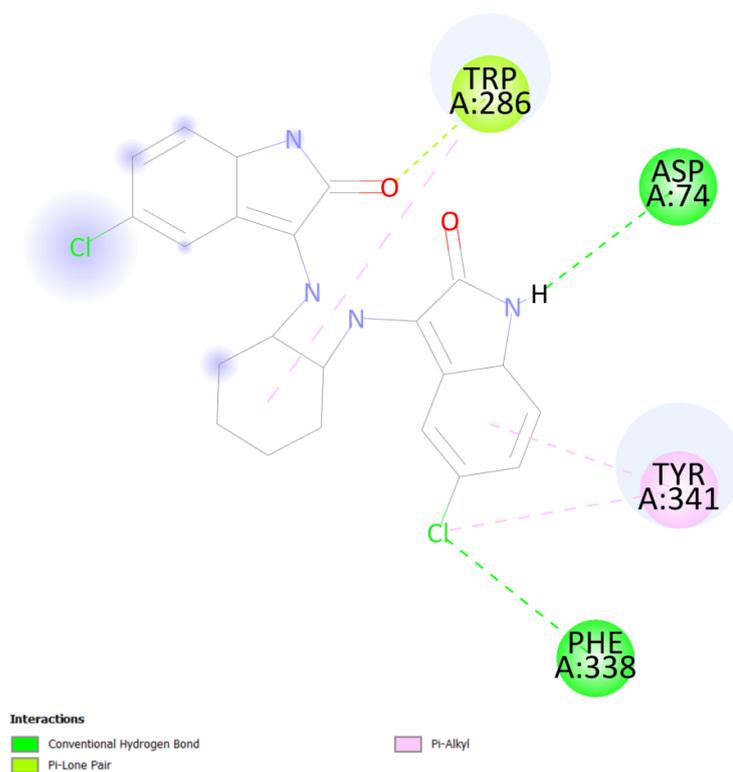
Fonte: O Autor (2023).

Figura 181 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3k no sítio ativo da acetilcolinesterase.



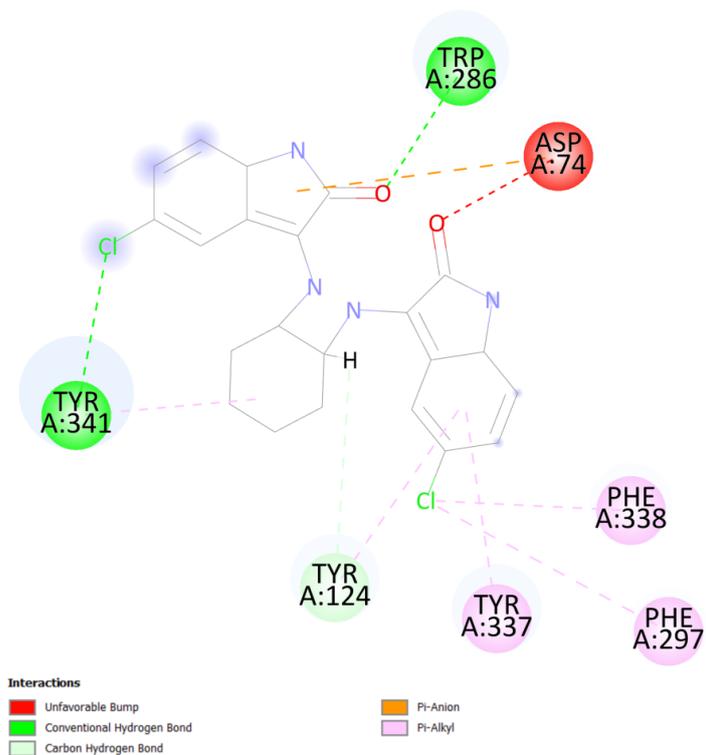
Fonte: O Autor (2023).

Figura 182 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3l no sítio ativo da acetilcolinesterase.



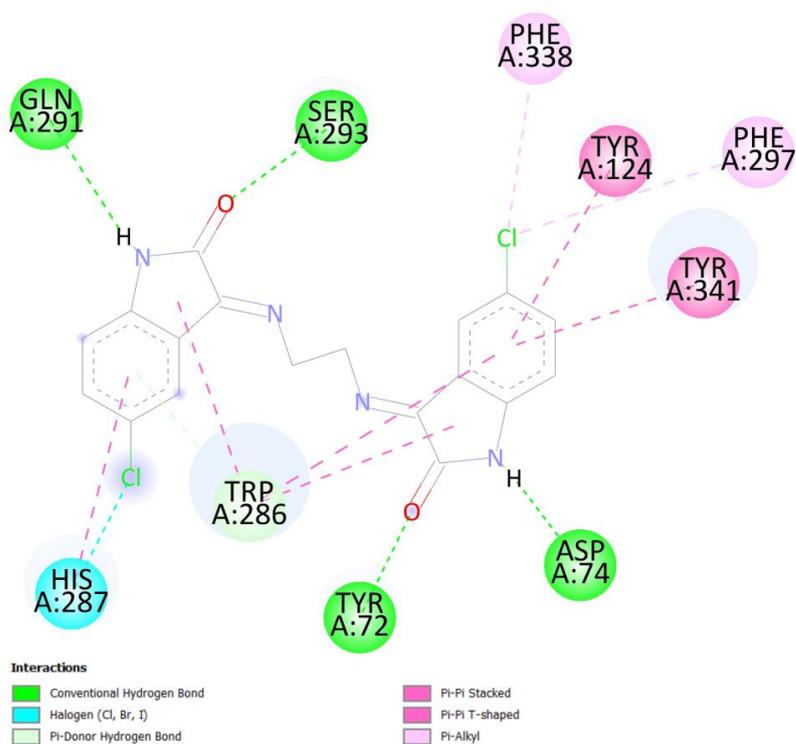
Fonte: O Autor (2023).

Figura 183 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3m no sítio ativo da acetilcolinesterase.



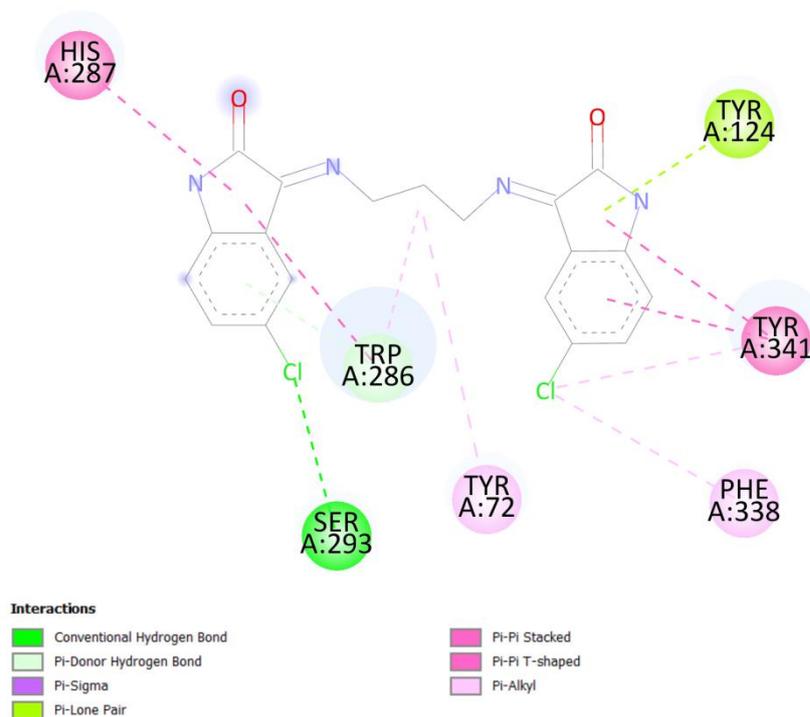
Fonte: O Autor (2023).

Figura 184 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3n no sítio ativo da acetilcolinesterase.



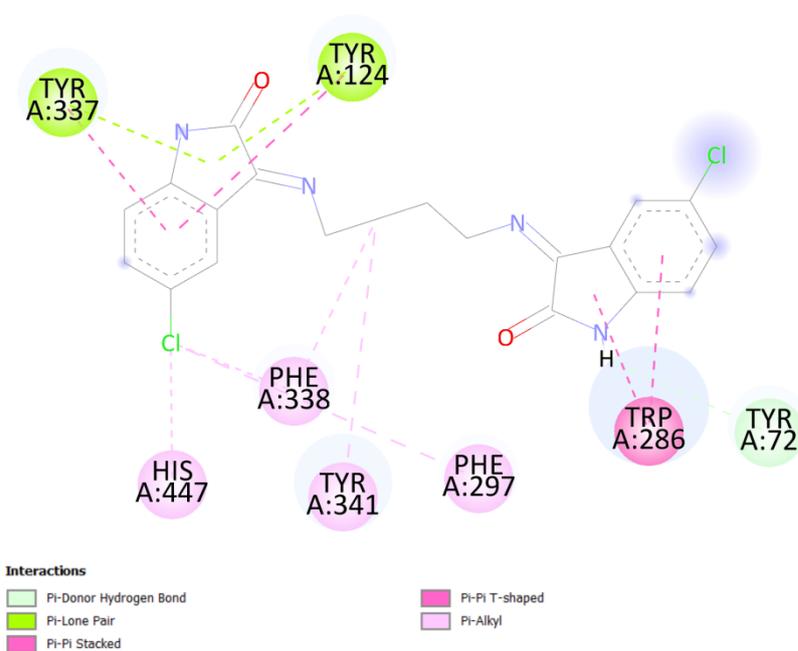
Fonte: O Autor (2023).

Figura 185 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3o no sítio ativo da acetilcolinesterase.



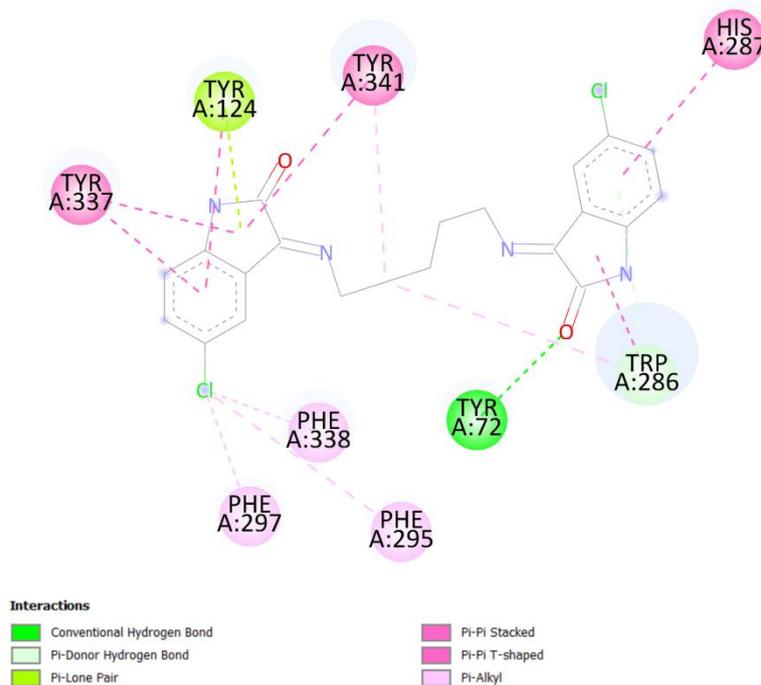
Fonte: O Autor (2023).

Figura 186 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3p no sítio ativo da acetilcolinesterase.



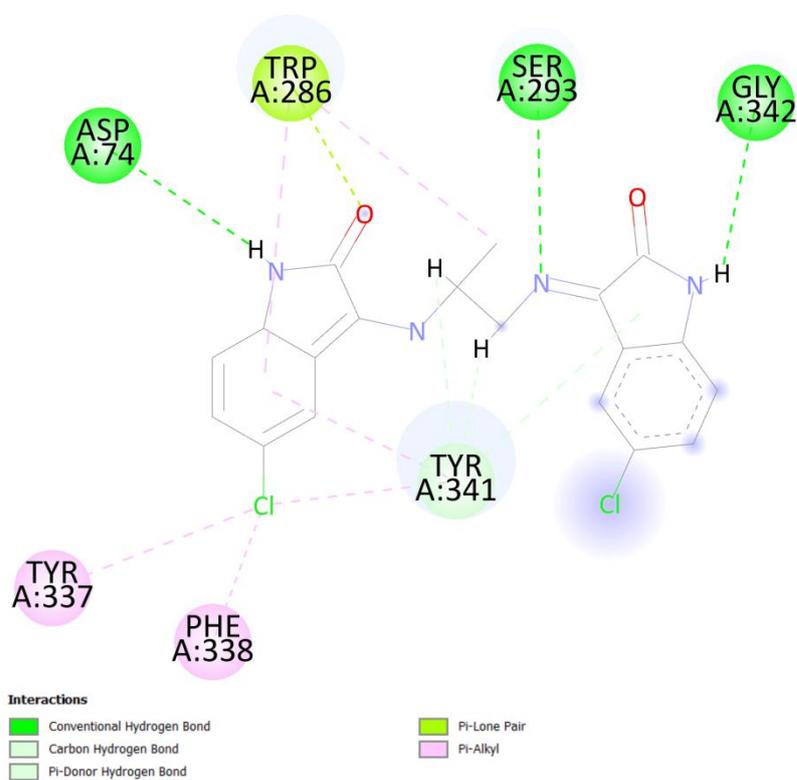
Fonte: O Autor (2023).

Figura 187 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3q no sítio ativo da acetilcolinesterase.



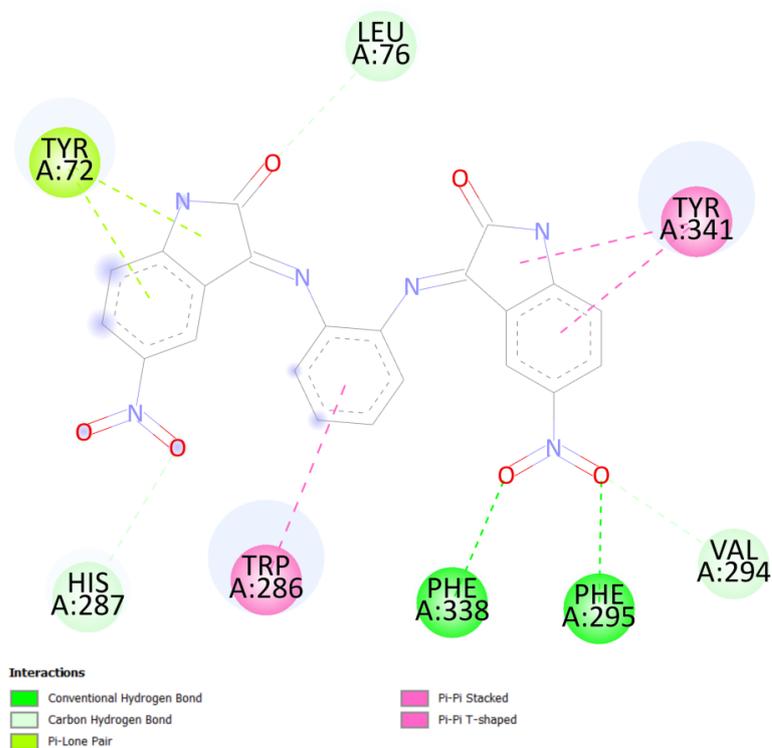
Fonte: O Autor (2023).

Figura 188 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 3r no sítio ativo da acetilcolinesterase.



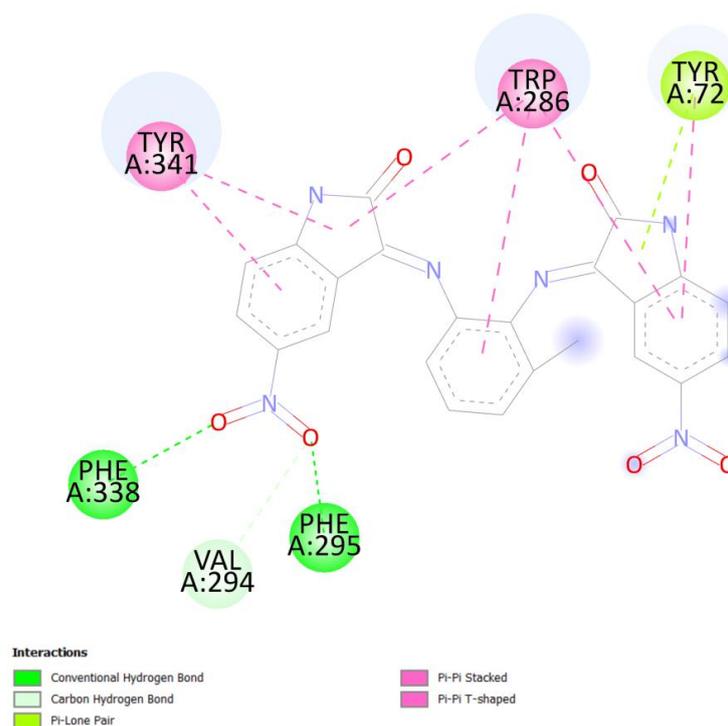
Fonte: O Autor (2023).

Figura 189 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4a no sítio ativo da acetilcolinesterase.



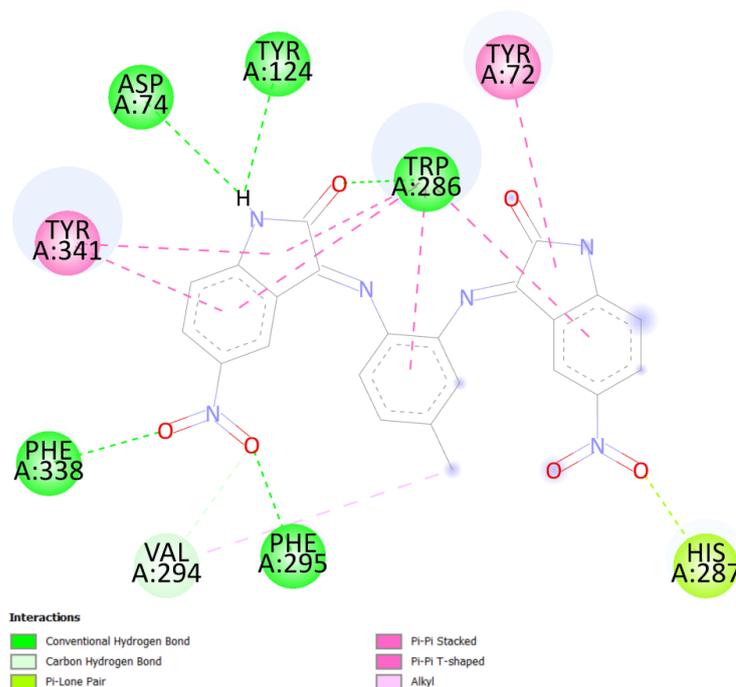
Fonte: O Autor (2023).

Figura 190 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4b no sítio ativo da acetilcolinesterase.



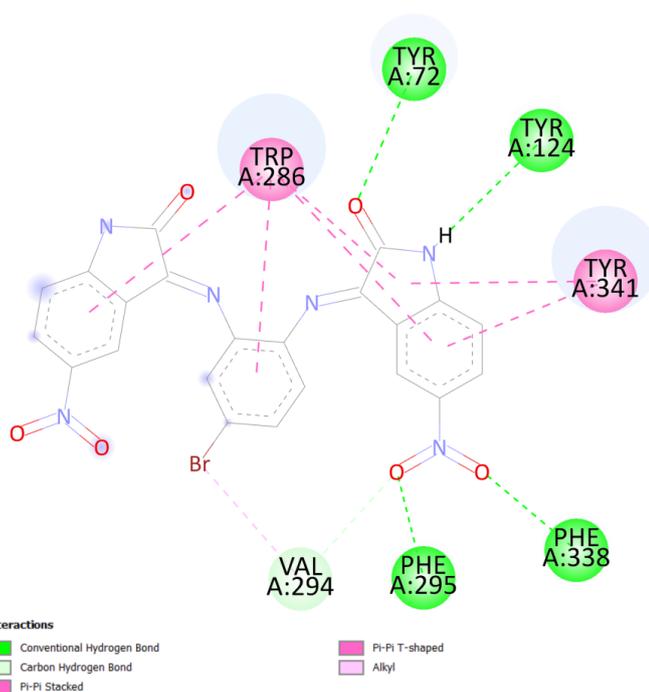
Fonte: O Autor (2023).

Figura 191 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4c no sítio ativo da acetilcolinesterase.



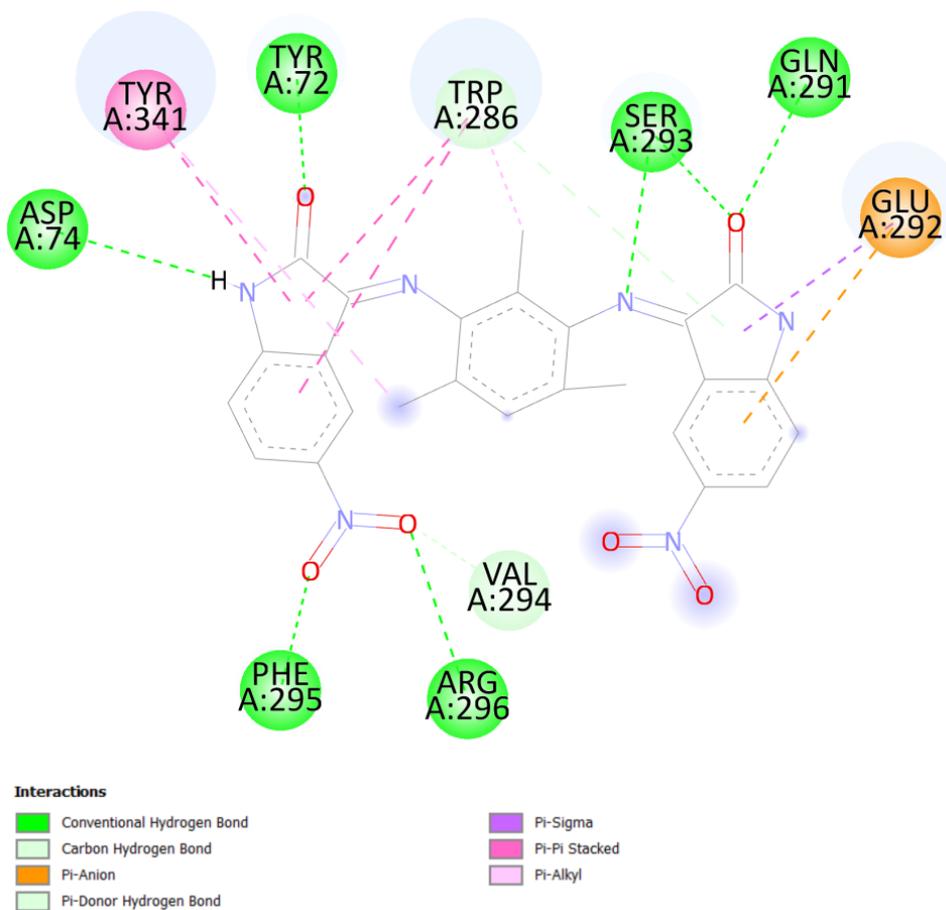
Fonte: O Autor (2023).

Figura 192 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4d no sítio ativo da acetilcolinesterase.



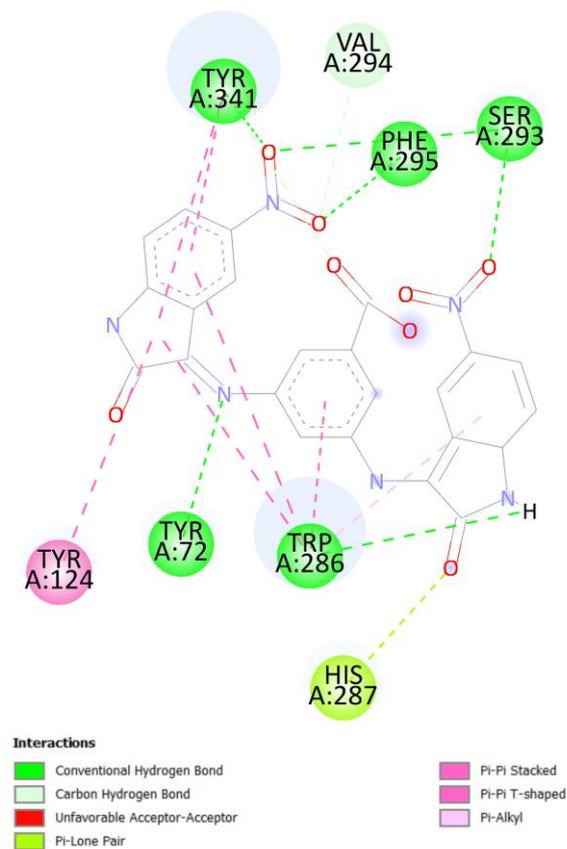
Fonte: O Autor (2023).

Figura 193 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4e no sítio ativo da acetilcolinesterase.



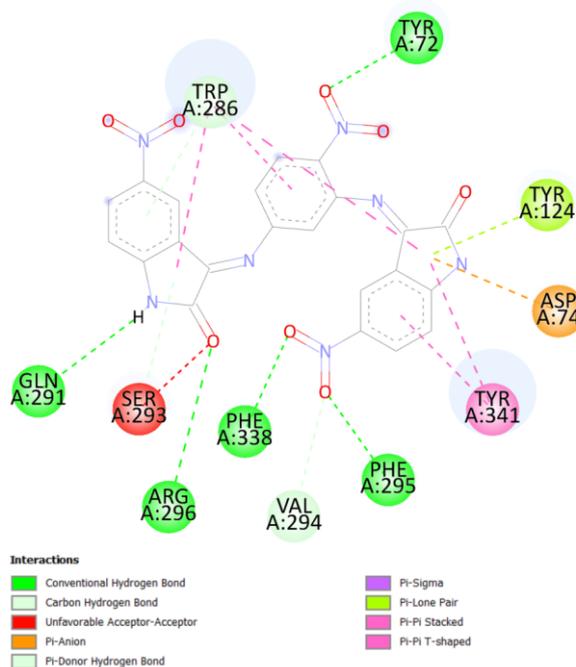
Fonte: O Autor (2023).

Figura 194 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4f no sítio ativo da acetilcolinesterase.



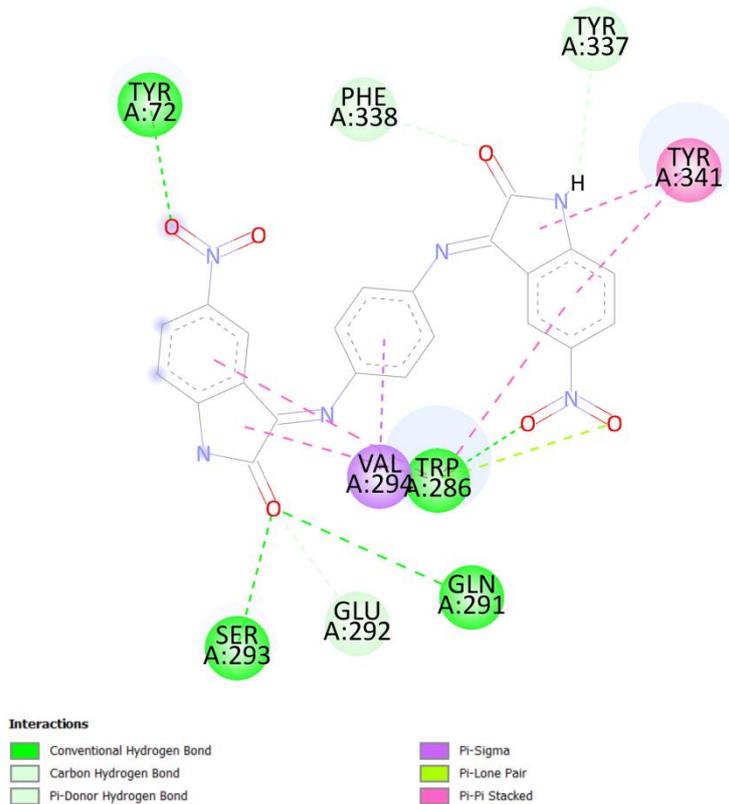
Fonte: O Autor (2023).

Figura 195 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4g no sítio ativo da acetilcolinesterase.



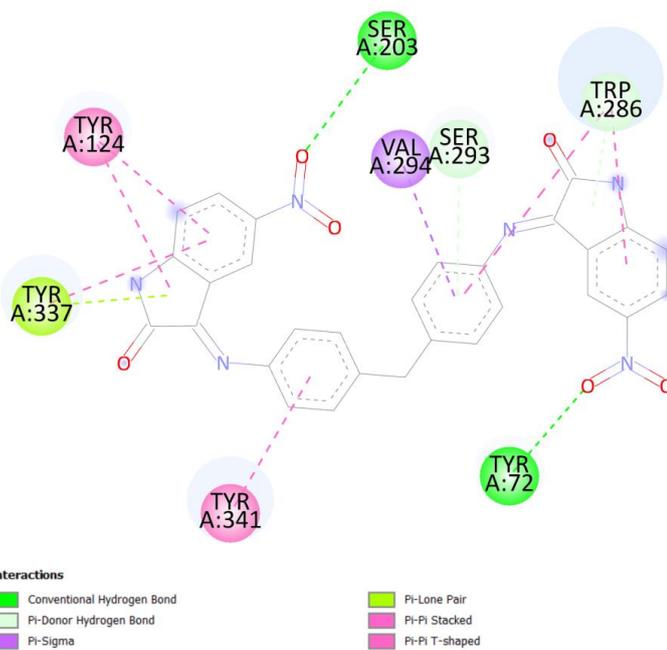
Fonte: O Autor (2023).

Figura 196 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4h no sítio ativo da acetilcolinesterase.



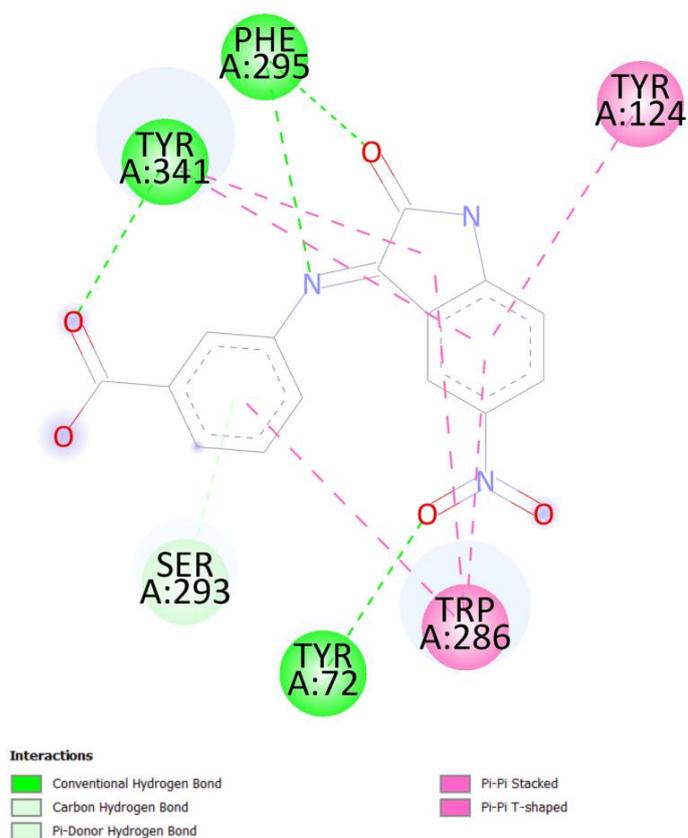
Fonte: O Autor (2023).

Figura 197 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4i no sítio ativo da acetilcolinesterase.



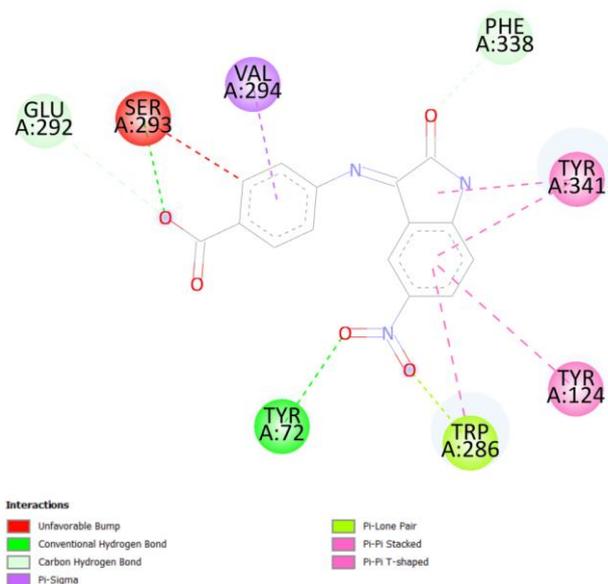
Fonte: O Autor (2023).

Figura 198 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



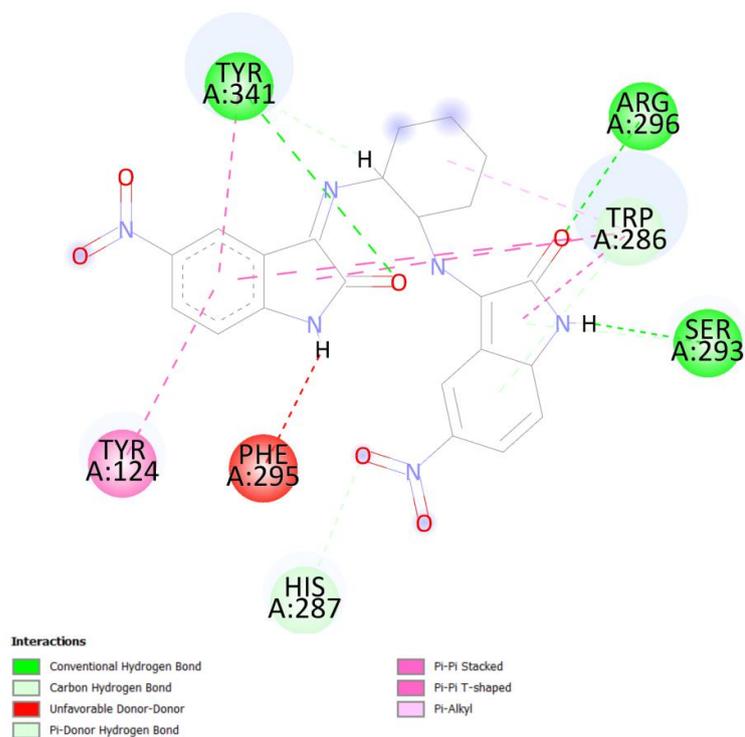
Fonte: O Autor (2023).

Figura 199 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4k no sítio ativo da acetilcolinesterase.



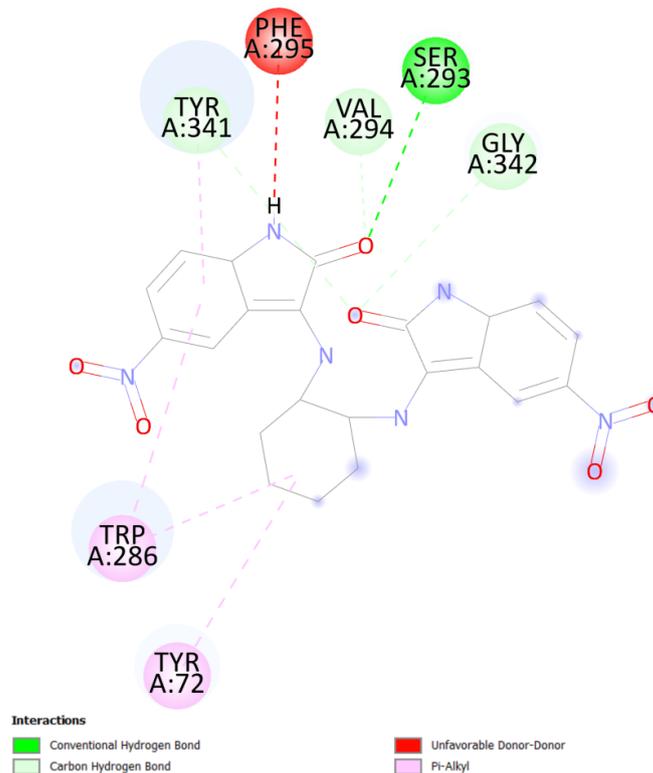
Fonte: O Autor (2023).

Figura 200 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



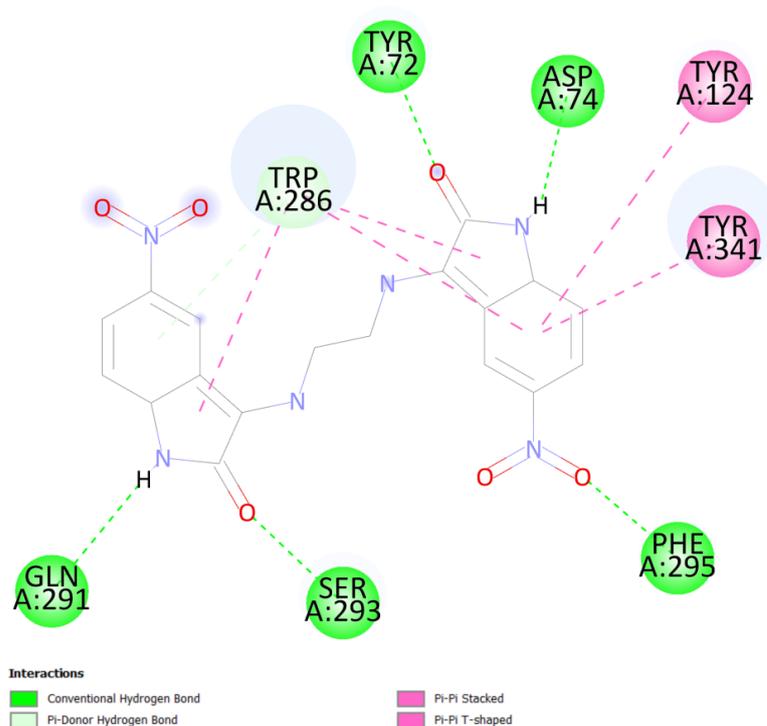
Fonte: O Autor (2023).

Figura 201 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4m no sítio ativo da acetilcolinesterase.



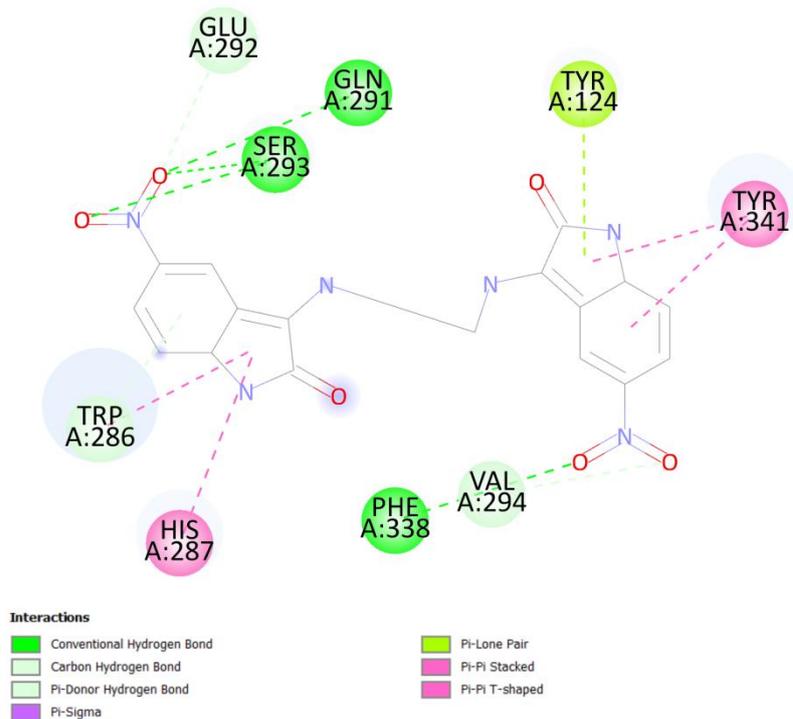
Fonte: O Autor (2023).

Figura 202 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4n no sítio ativo da acetilcolinesterase.



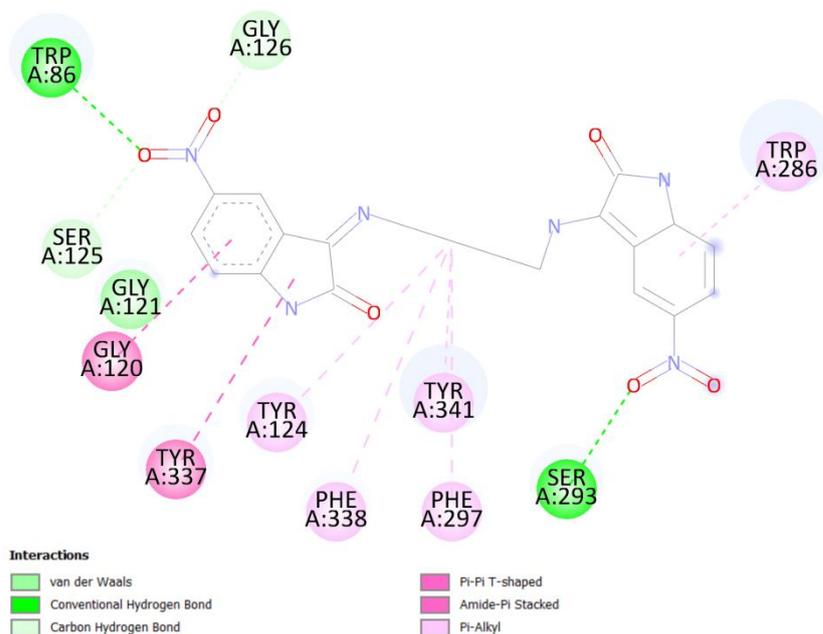
Fonte: O Autor (2023).

Figura 203 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4o no sítio ativo da acetilcolinesterase.



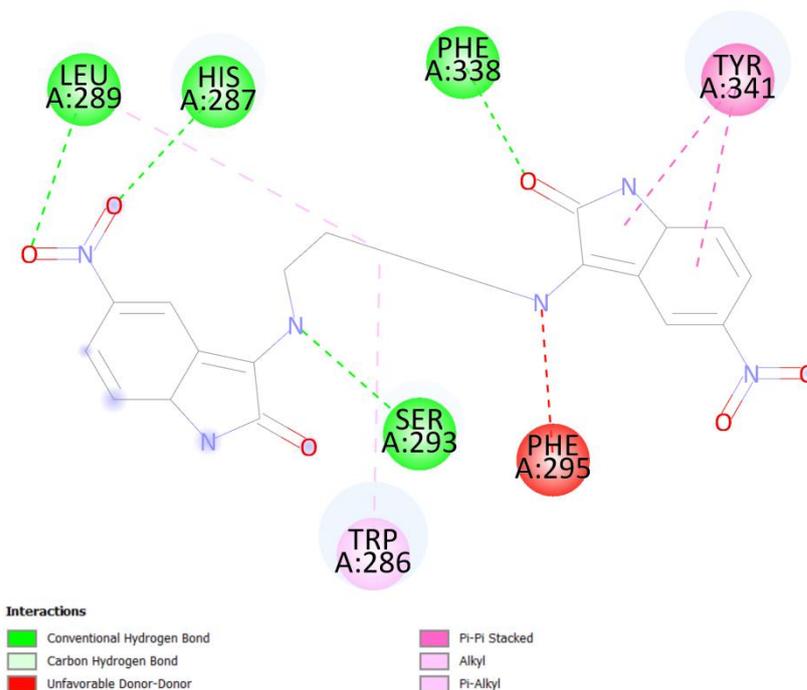
Fonte: O Autor (2023).

Figura 204 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4p no sítio ativo da acetilcolinesterase.



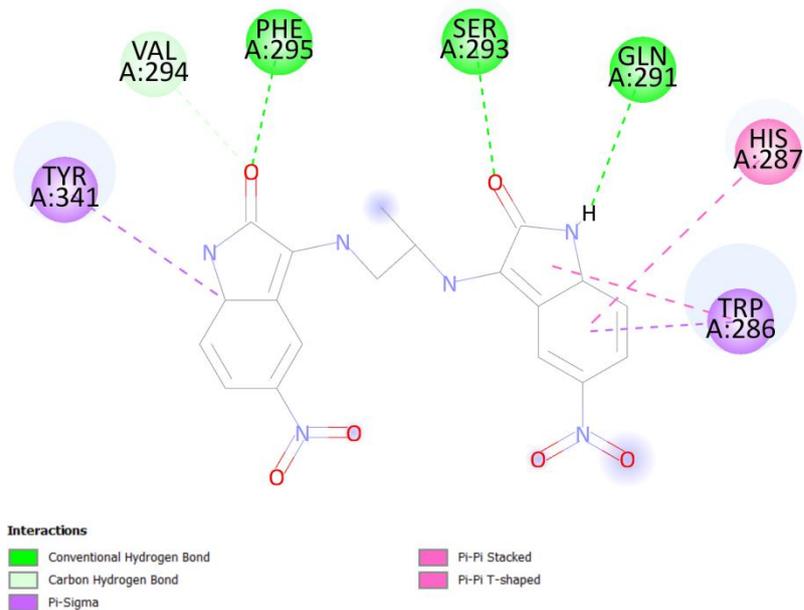
Fonte: O Autor (2023).

Figura 205 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4q no sítio ativo da acetilcolinesterase.



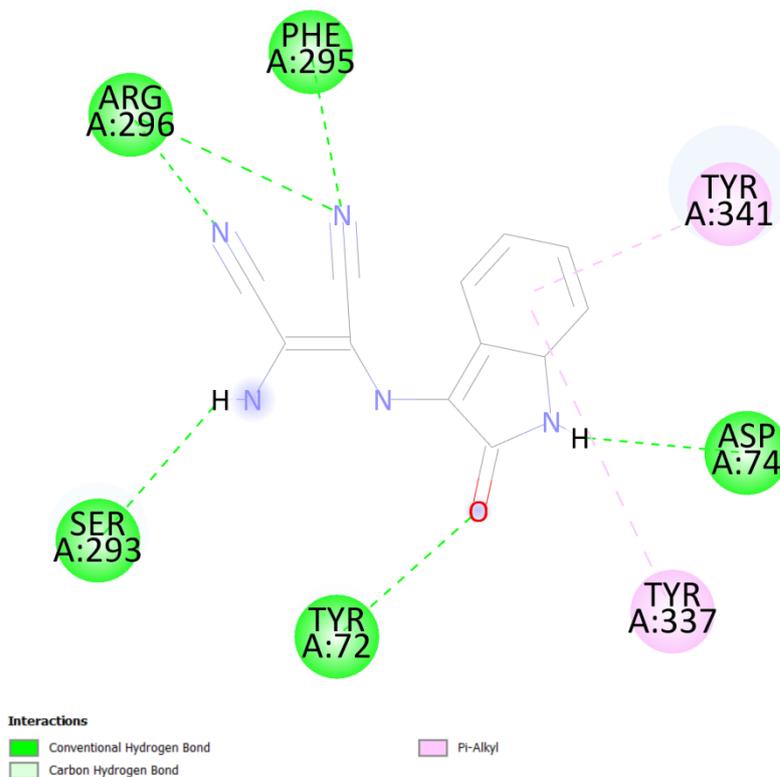
Fonte: O Autor (2023).

Figura 206 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 4r no sítio ativo da acetilcolinesterase.



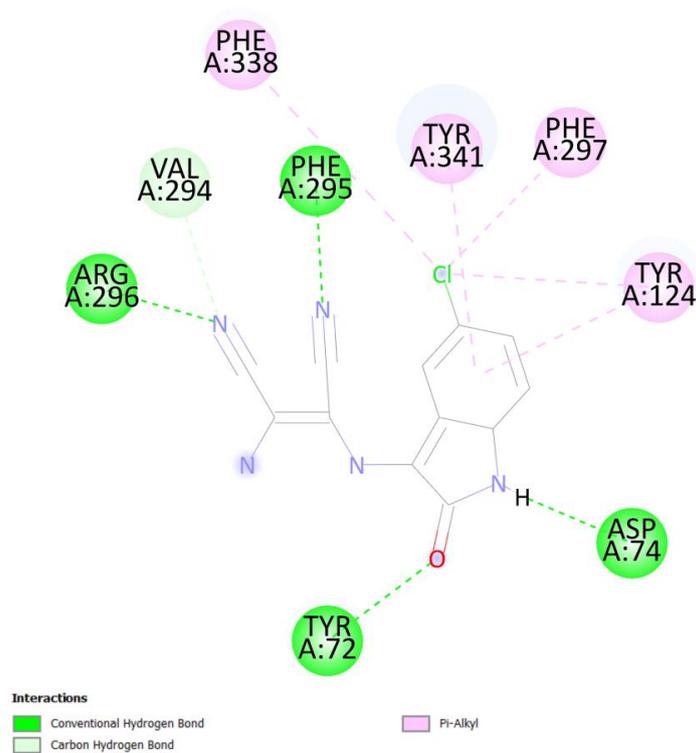
Fonte: O Autor (2023).

Figura 207 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5a no sítio ativo da acetilcolinesterase.



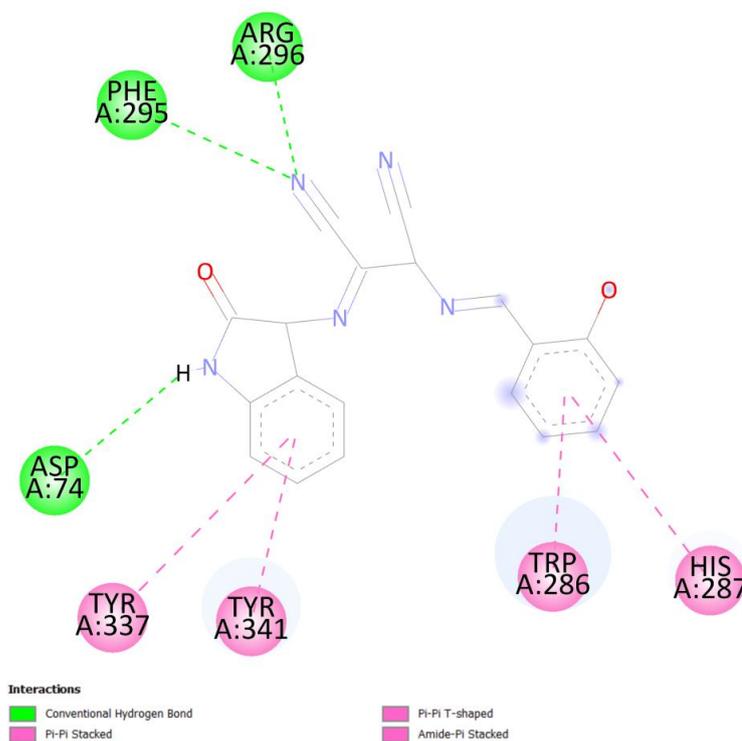
Fonte: O Autor (2023).

Figura 208 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5b no sítio ativo da acetilcolinesterase.



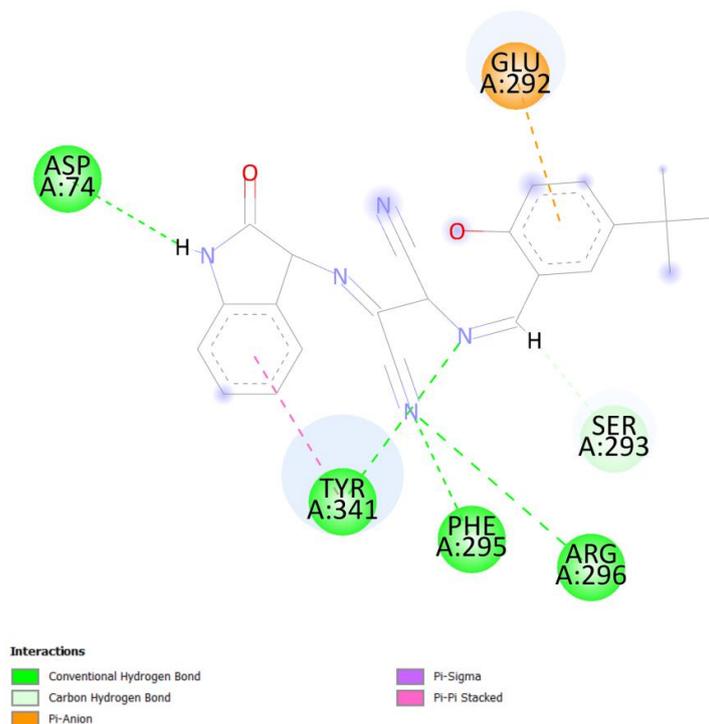
Fonte: O Autor (2023).

Figura 209 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5c no sítio ativo da acetilcolinesterase.



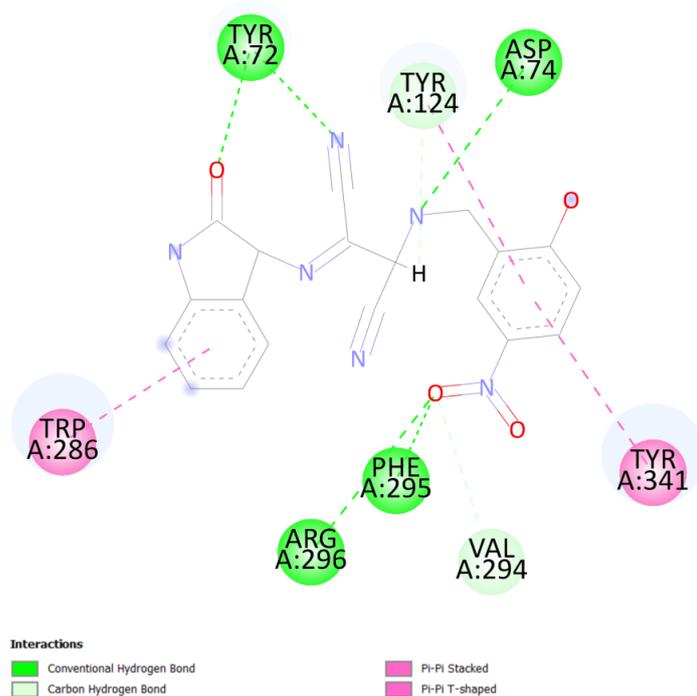
Fonte: O Autor (2023).

Figura 210 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5d no sítio ativo da acetilcolinesterase.



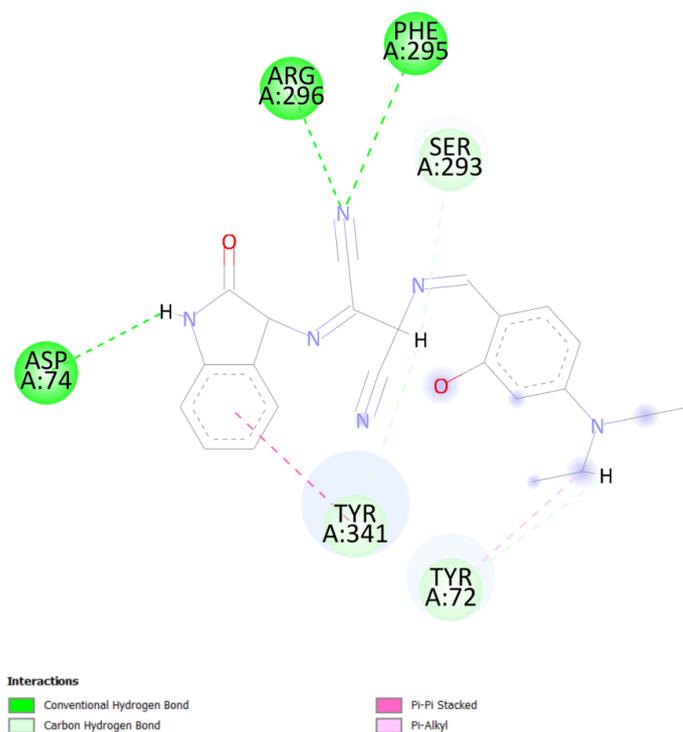
Fonte: O Autor (2023).

Figura 211 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5e no sítio ativo da acetilcolinesterase.



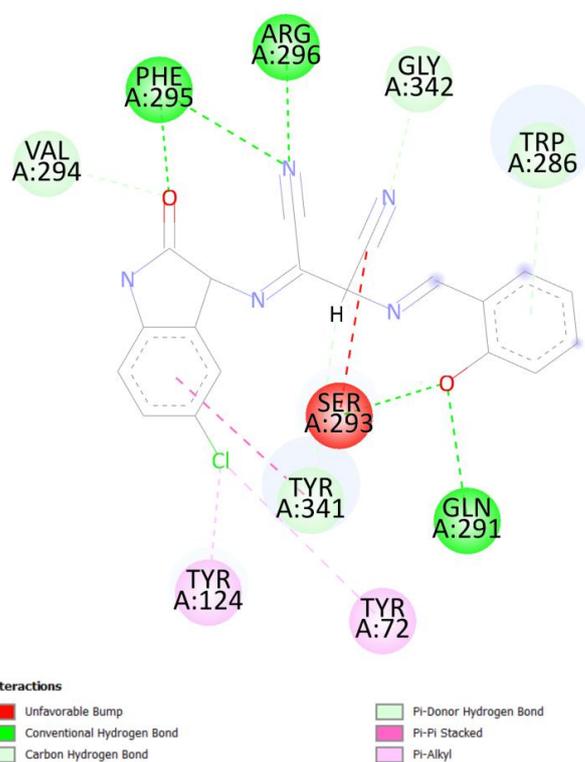
Fonte: O Autor (2023).

Figura 212 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5f no sítio ativo da acetilcolinesterase.



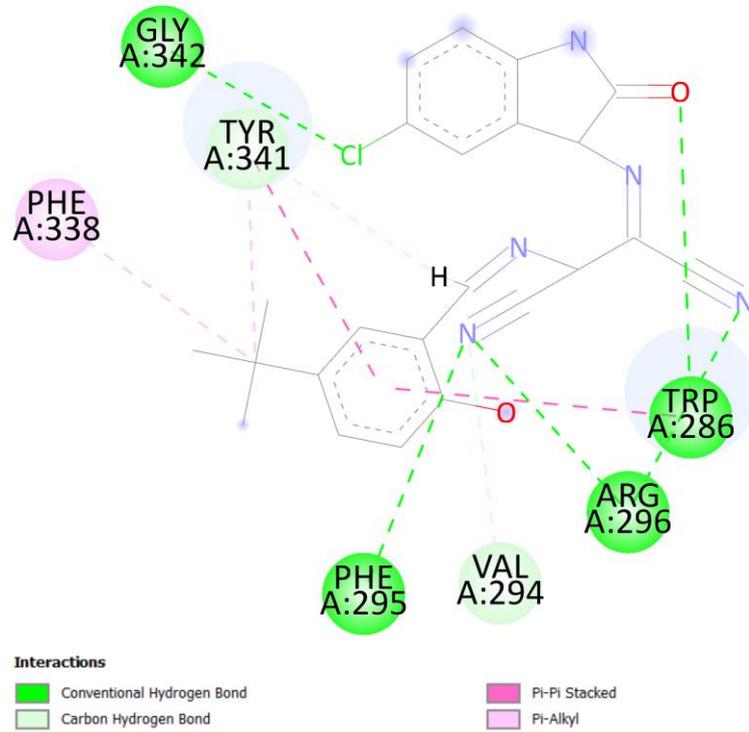
Fonte: O Autor (2023).

Figura 213 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5g no sítio ativo da acetilcolinesterase.



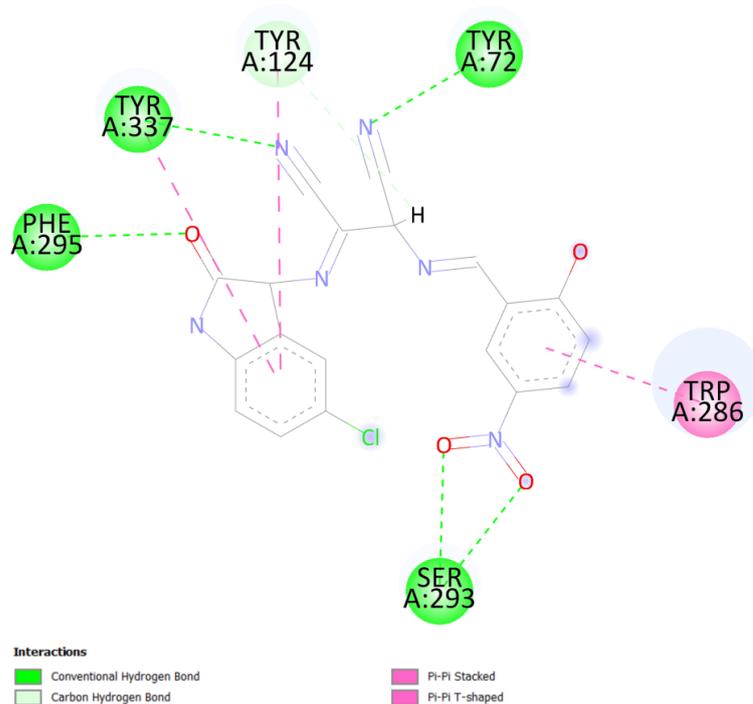
Fonte: O Autor (2023).

Figura 214 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5h no sítio ativo da acetilcolinesterase.



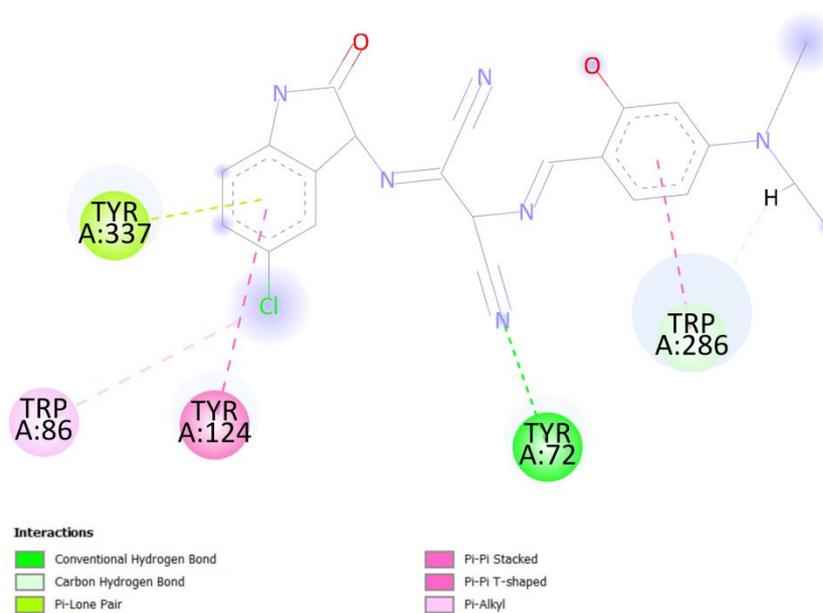
Fonte: O Autor (2023).

Figura 215 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5i no sítio ativo da acetilcolinesterase.



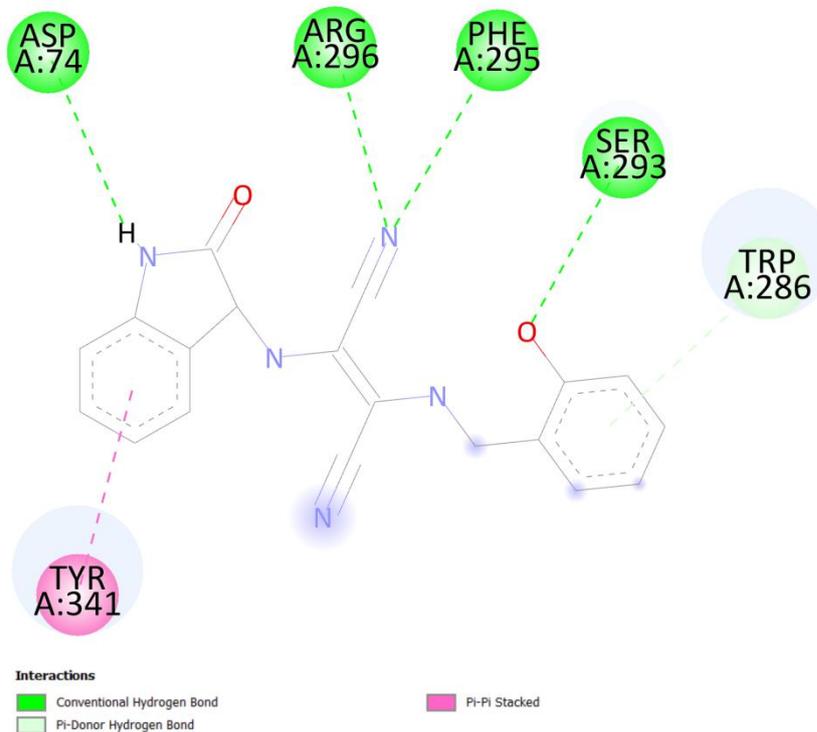
Fonte: O Autor (2023).

Figura 216 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5j no sítio ativo da acetilcolinesterase.



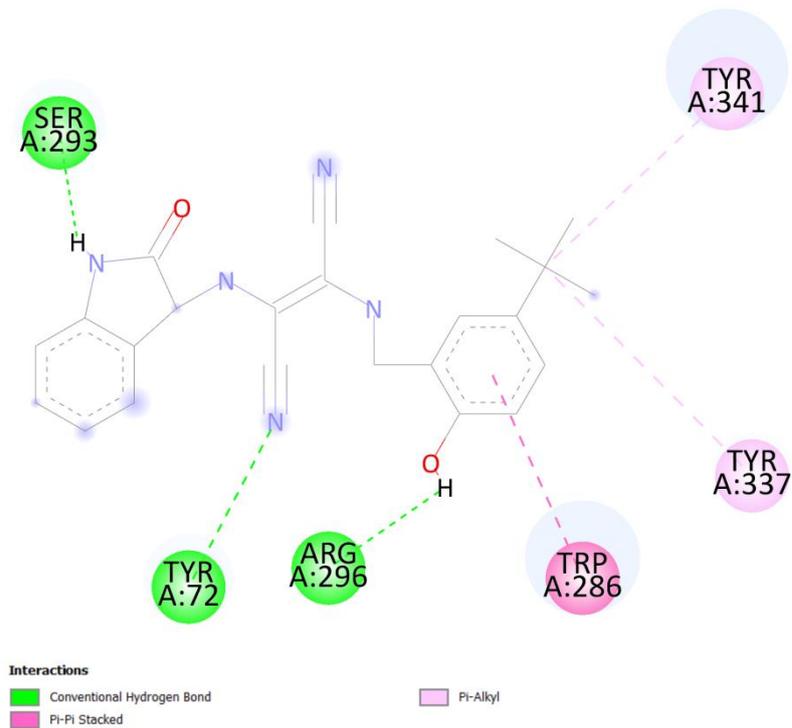
Fonte: O Autor (2023).

Figura 217 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5k no sítio ativo da acetilcolinesterase.



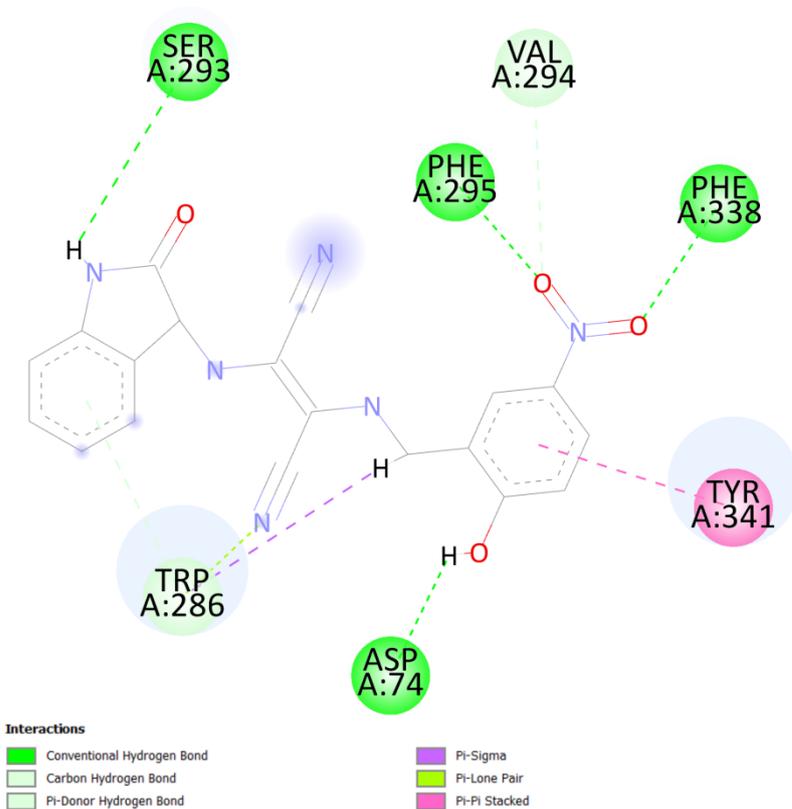
Fonte: O Autor (2023).

Figura 218 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5l no sítio ativo da acetilcolinesterase.



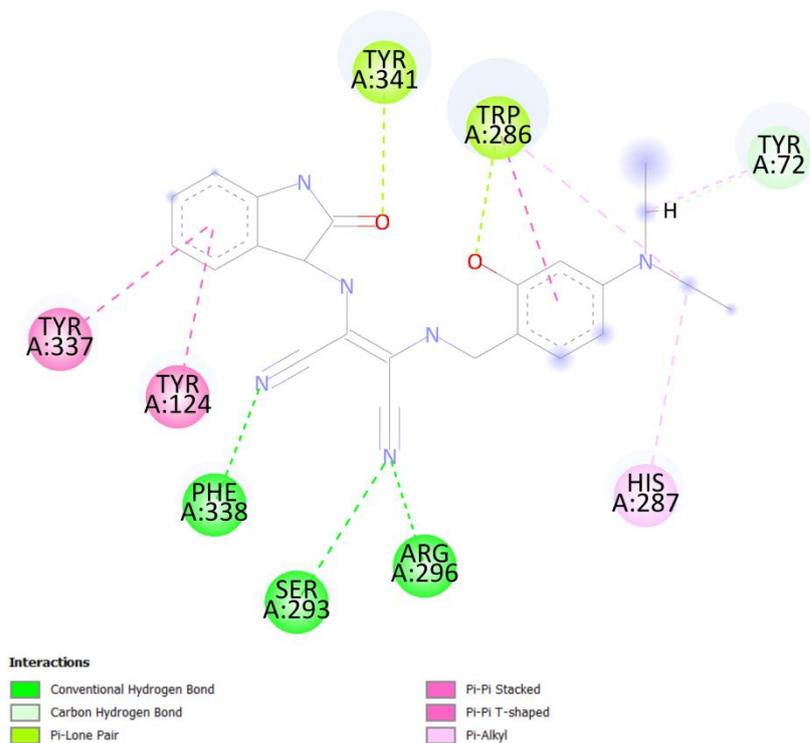
Fonte: O Autor (2023).

Figura 219 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5m no sítio ativo da acetilcolinesterase.



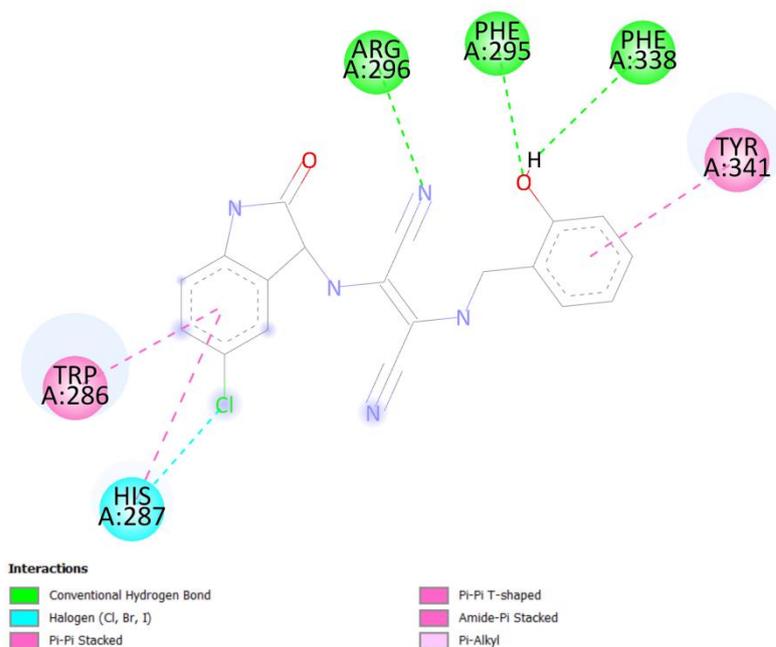
Fonte: O Autor (2023).

Figura 220 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5n no sítio ativo da acetilcolinesterase.



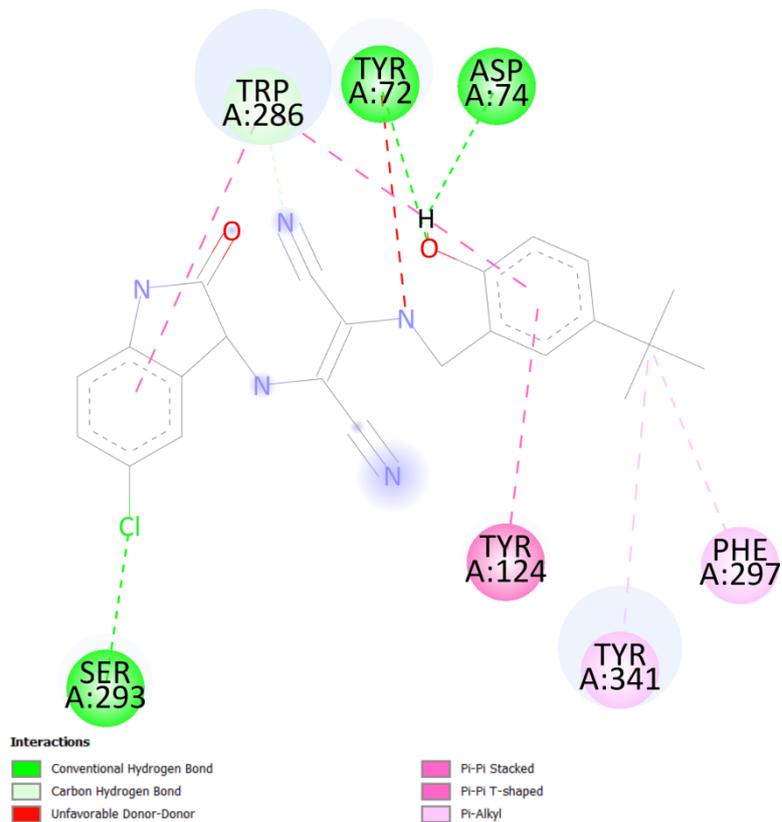
Fonte: O Autor (2023).

Figura 221 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5o no sítio ativo da acetilcolinesterase.



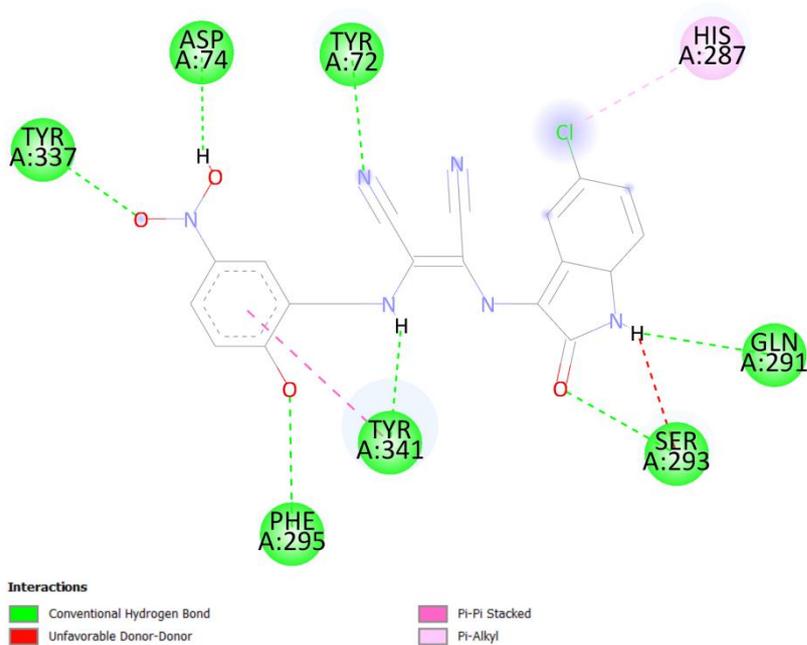
Fonte: O Autor (2023).

Figura 222 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5p no sítio ativo da acetilcolinesterase.



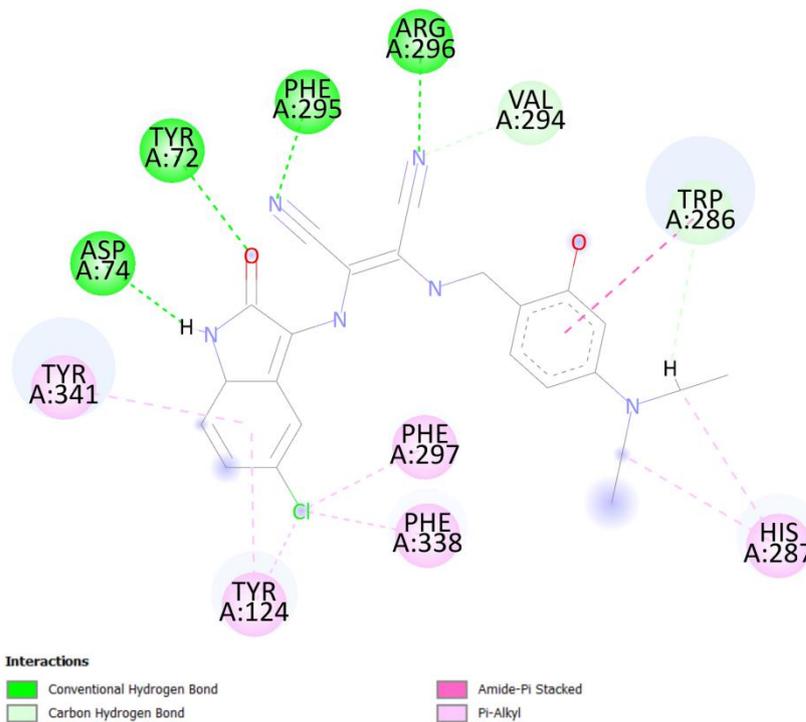
Fonte: O Autor (2023).

Figura 223 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5q no sítio ativo da acetilcolinesterase.



Fonte: O Autor (2023).

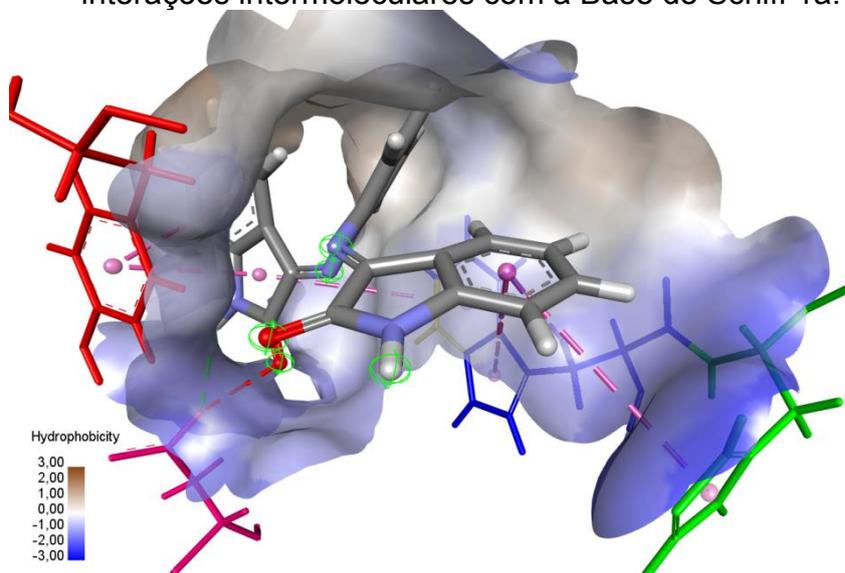
Figura 224 – Diagrama 2D de interações entre ligante-receptor da base de Schiff 5r no sítio ativo da acetilcolinesterase.



Fonte: O Autor (2023).

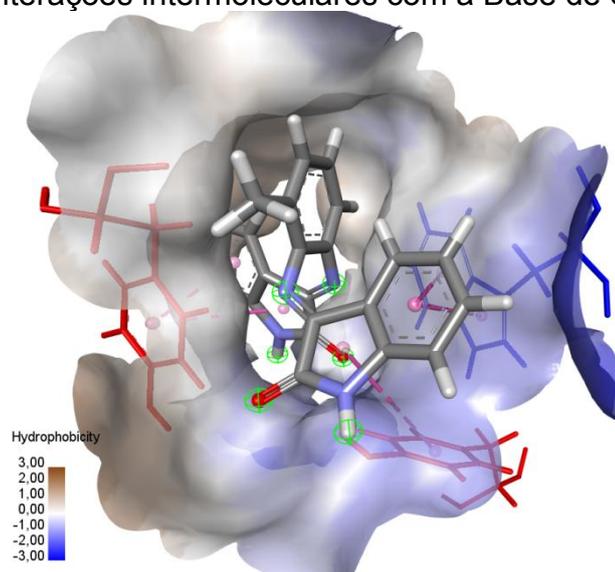
APÊNDICE F – SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE, EM INTERAÇÕES INTERMOLECULARES COM AS BASES DE SCHIFF (VIA GOLDScore)

Figura 225 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1a.



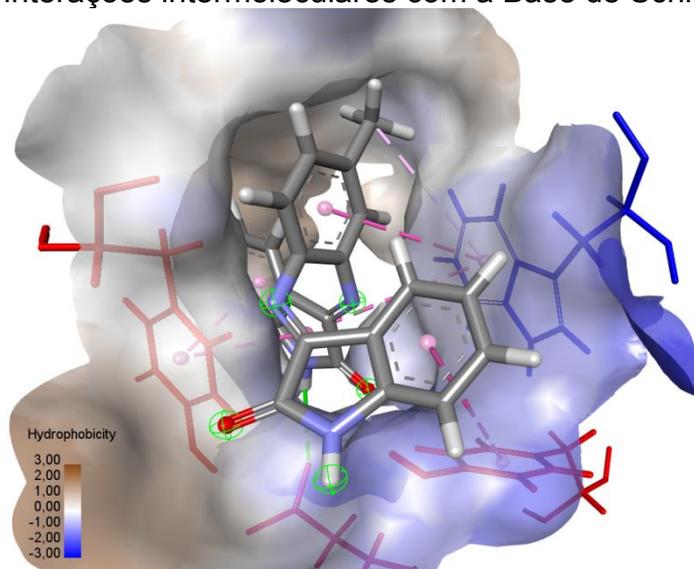
Fonte: O Autor (2023).

Figura 226 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff.



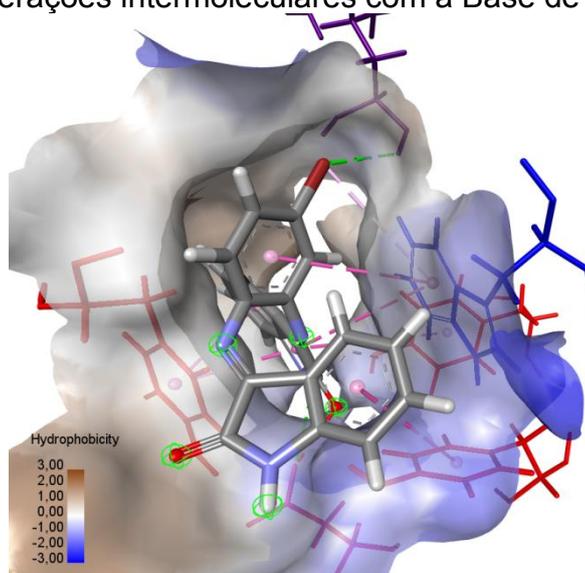
Fonte: O Autor (2023).

Figura 227 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1c.



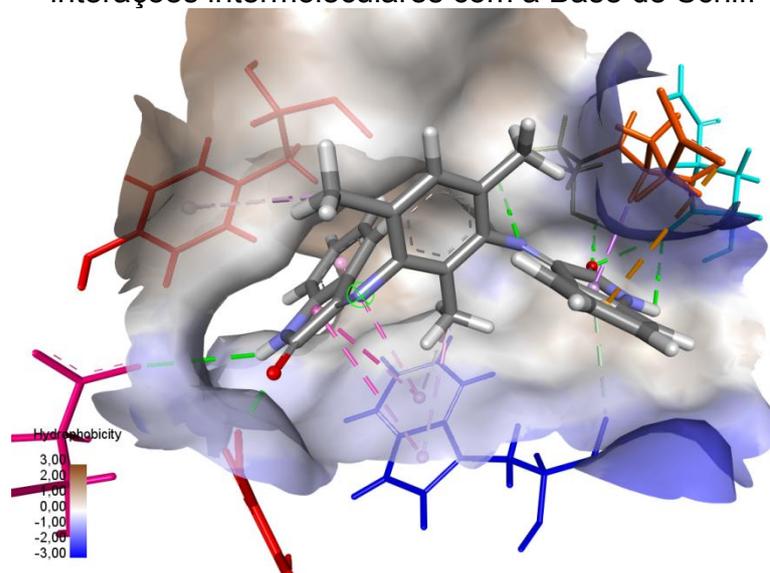
Fonte: O Autor (2023).

Figura 228 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1d.



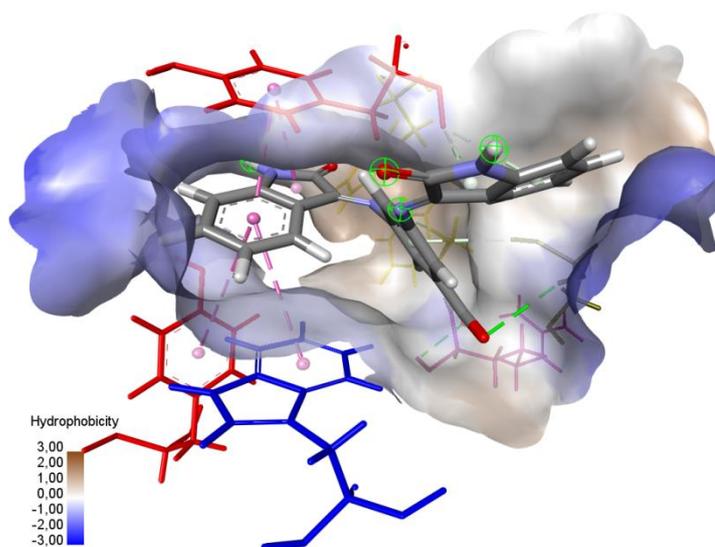
Fonte: O Autor (2023).

Figura 229 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1e.



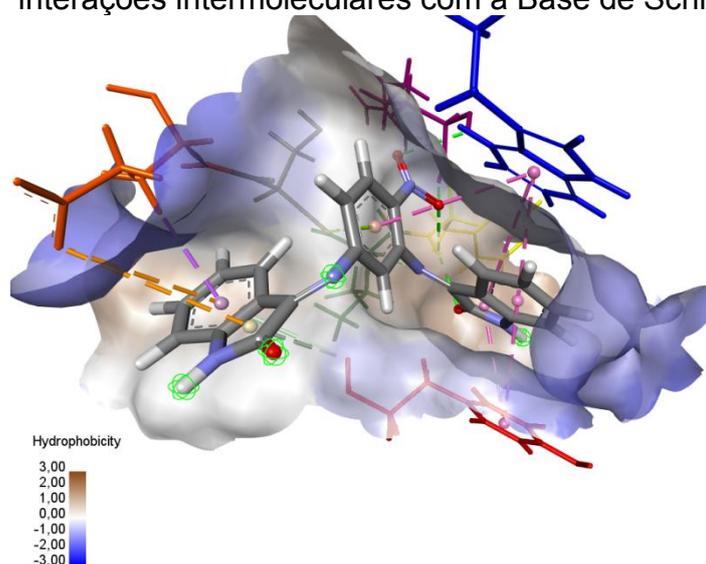
Fonte: O Autor (2023).

Figura 230 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1f.



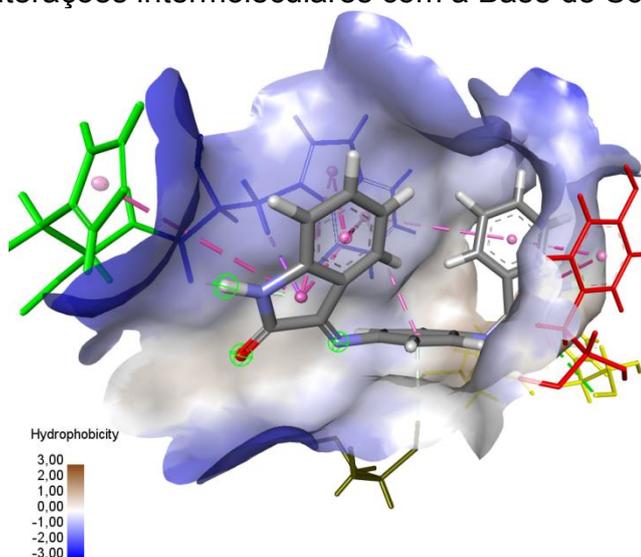
Fonte: O Autor (2023).

Figura 231 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1g.



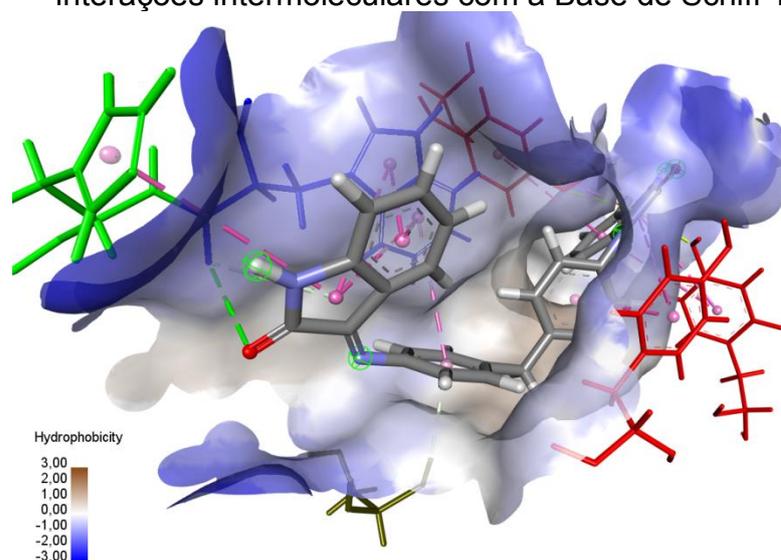
Fonte: O Autor (2023).

Figura 232 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1h.



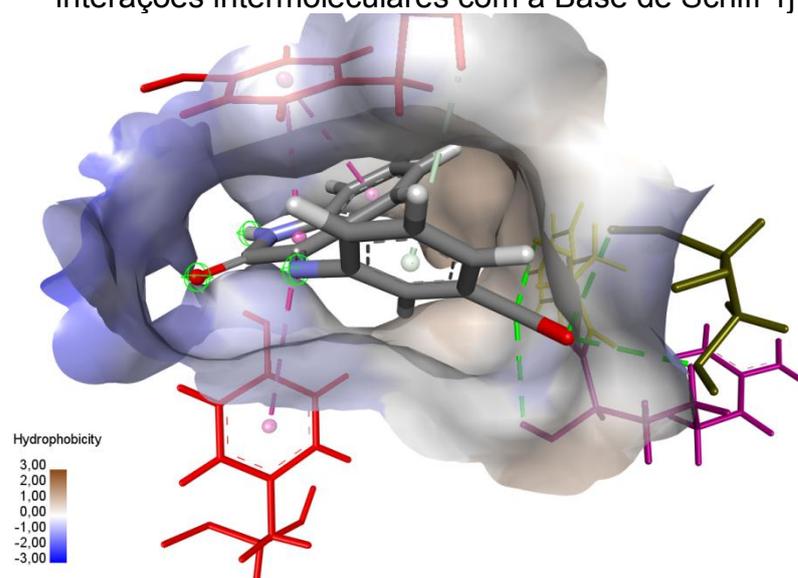
Fonte: O Autor (2023).

Figura 233 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1i.



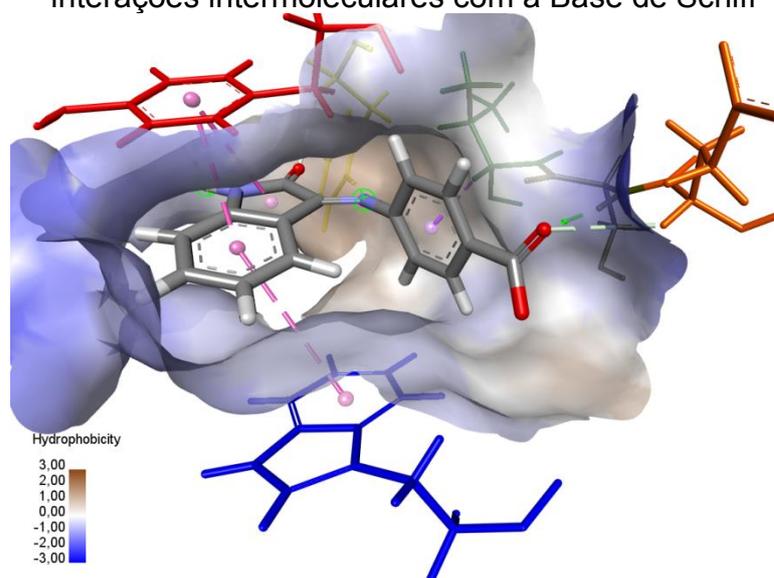
Fonte: O Autor (2023).

Figura 234 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1j.



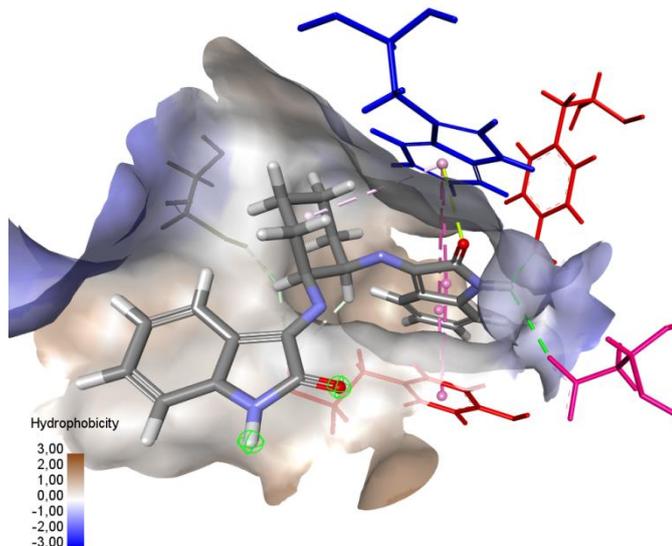
Fonte: O Autor (2023).

Figura 235 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1k.



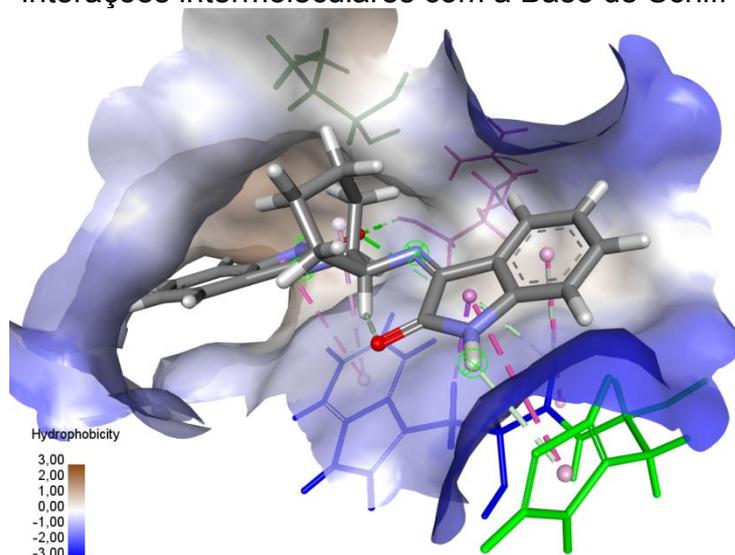
Fonte: O Autor (2023).

Figura 236 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1l.



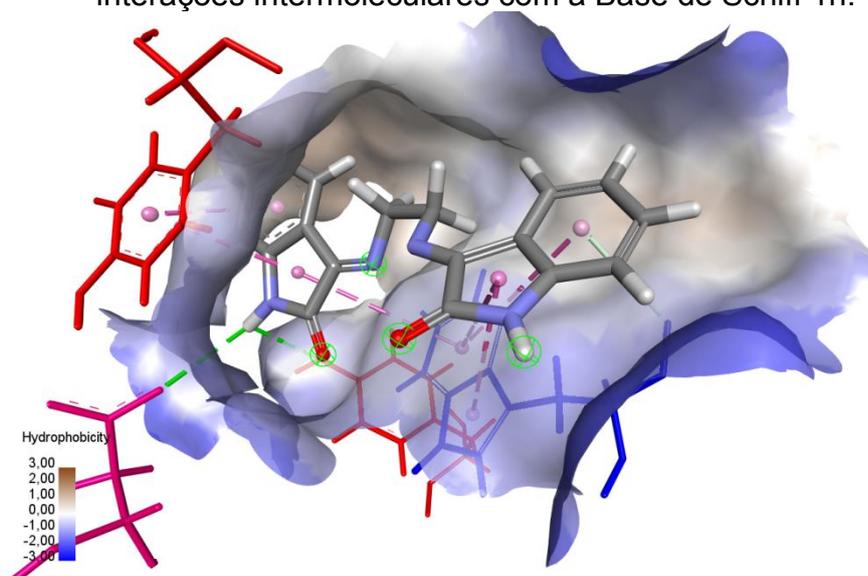
Fonte: O Autor (2023).

Figura 237 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1m.



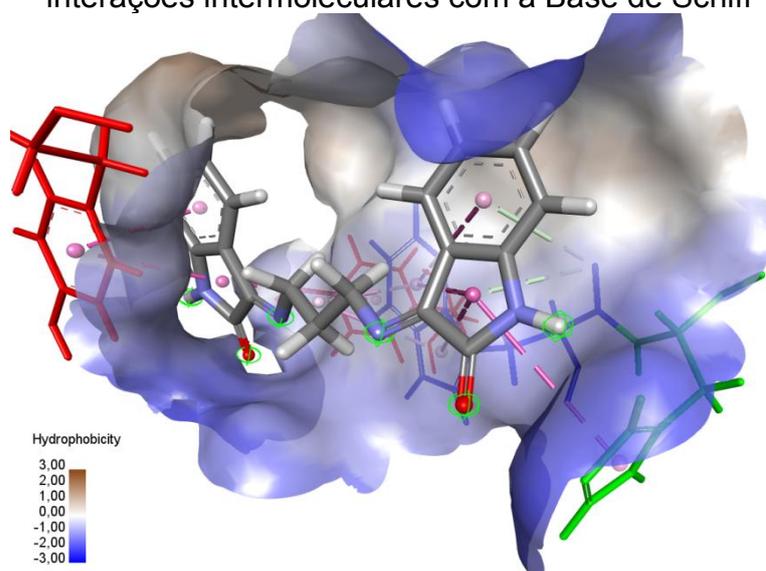
Fonte: O Autor (2023).

Figura 238 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1n.



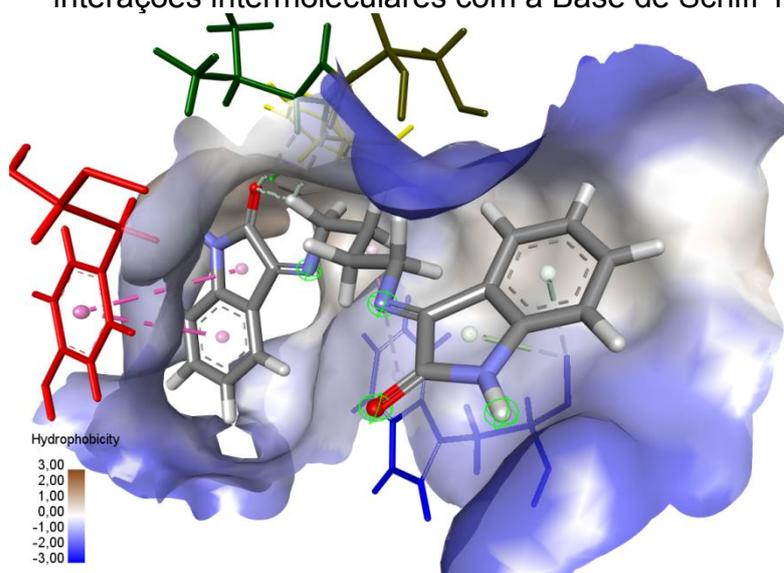
Fonte: O Autor (2023).

Figura 239 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1o.



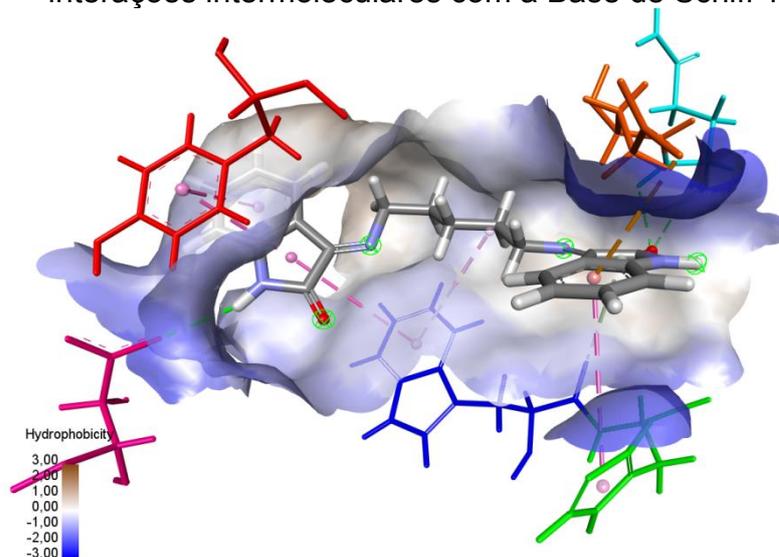
Fonte: O Autor (2023).

Figura 240 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1p.



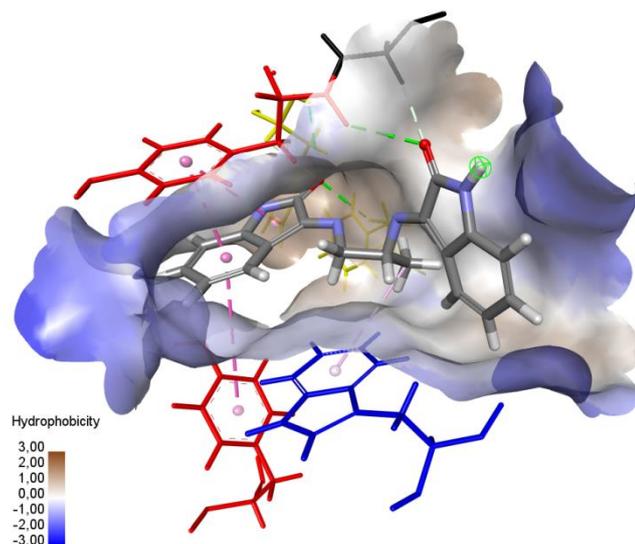
Fonte: O Autor (2023).

Figura 241 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1q.



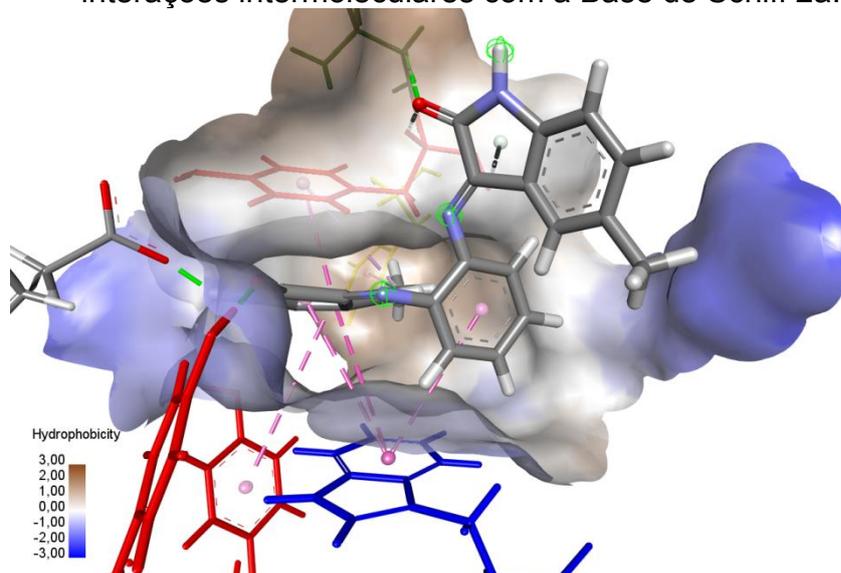
Fonte: O Autor (2023).

Figura 242 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 1r.



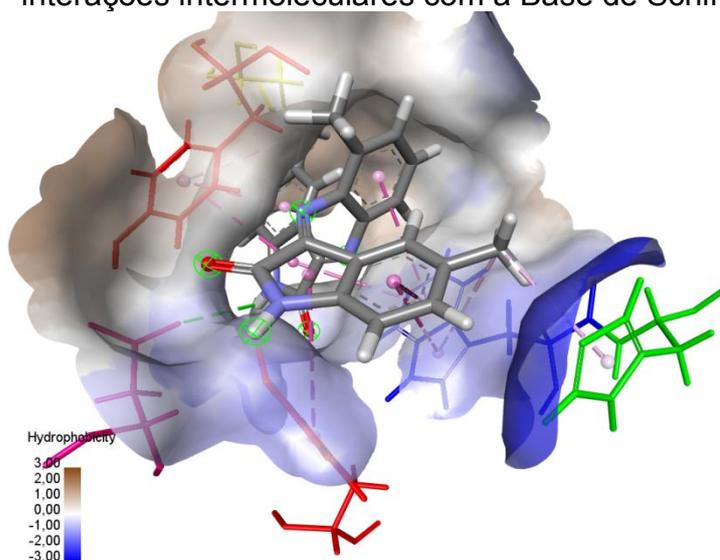
Fonte: O Autor (2023).

Figura 243 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2a.



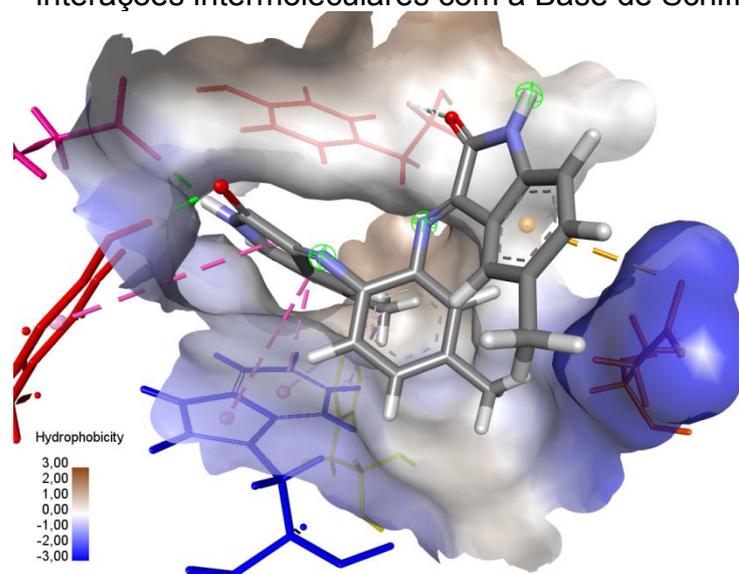
Fonte: O Autor (2023).

Figura 244 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2b.



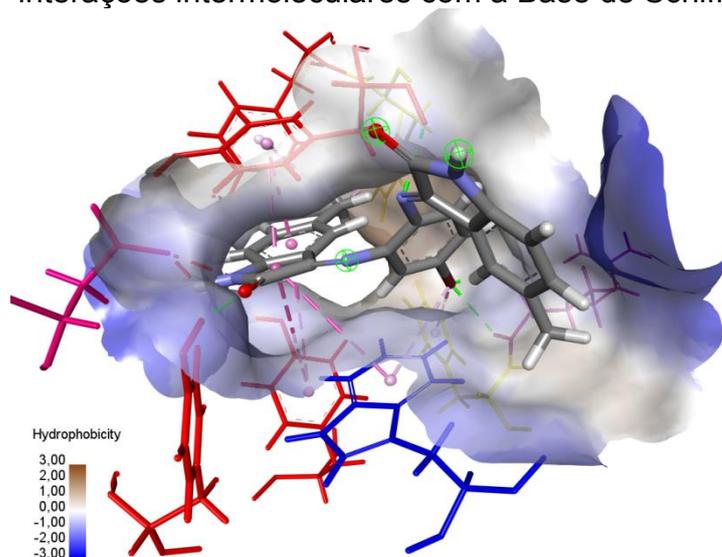
Fonte: O Autor (2023).

Figura 245 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2c.



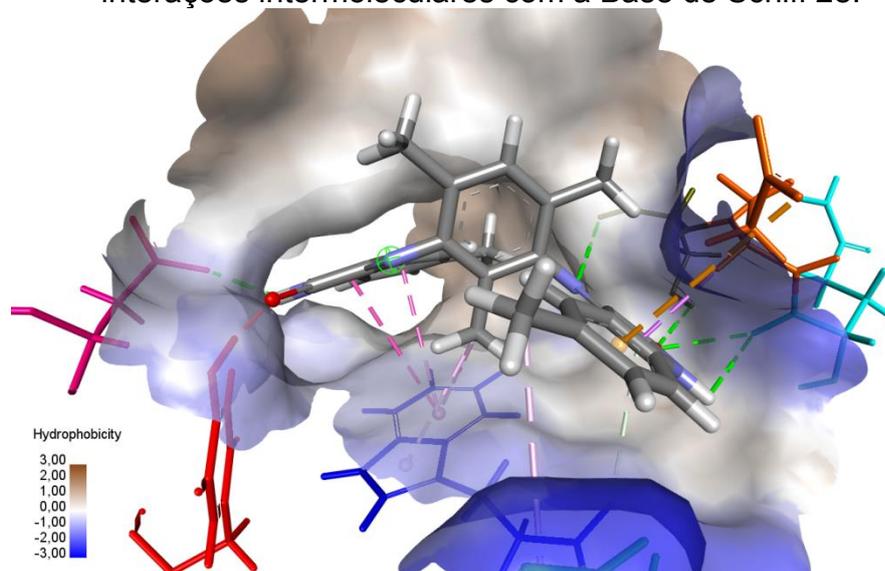
Fonte: O Autor (2023).

Figura 246 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2d.



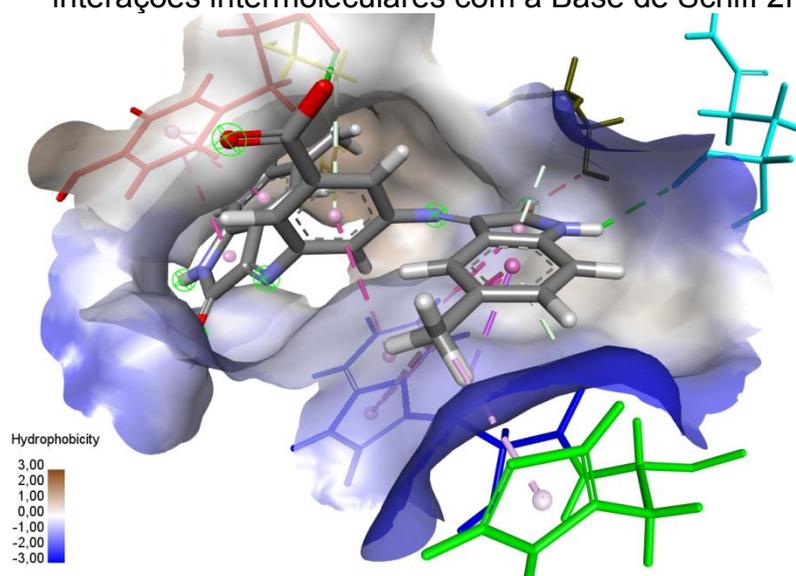
Fonte: O Autor (2023).

Figura 247 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2e.



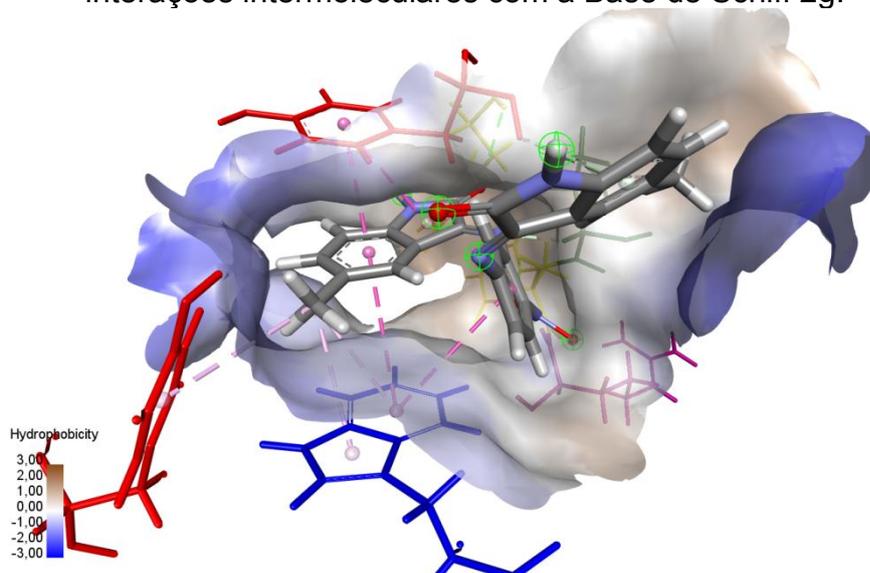
Fonte: O Autor (2023).

Figura 248 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2f.



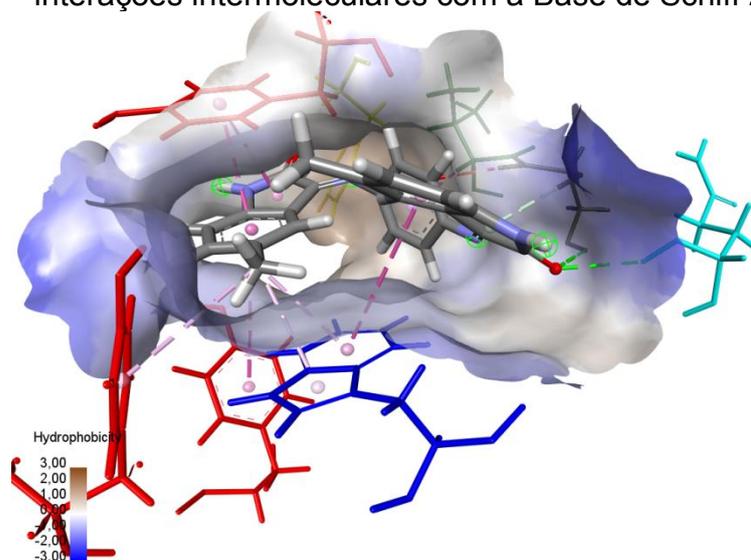
Fonte: O Autor (2023).

Figura 249 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2g.



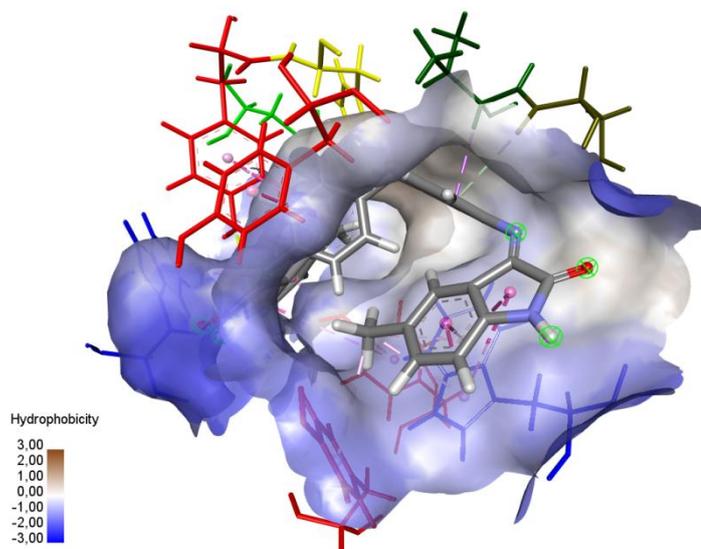
Fonte: O Autor (2023).

Figura 250 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2h.



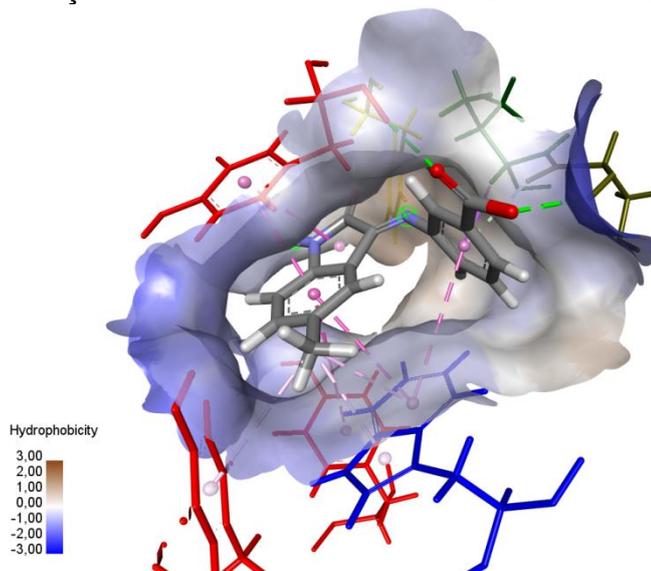
Fonte: O Autor (2023).

Figura 251 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2i.



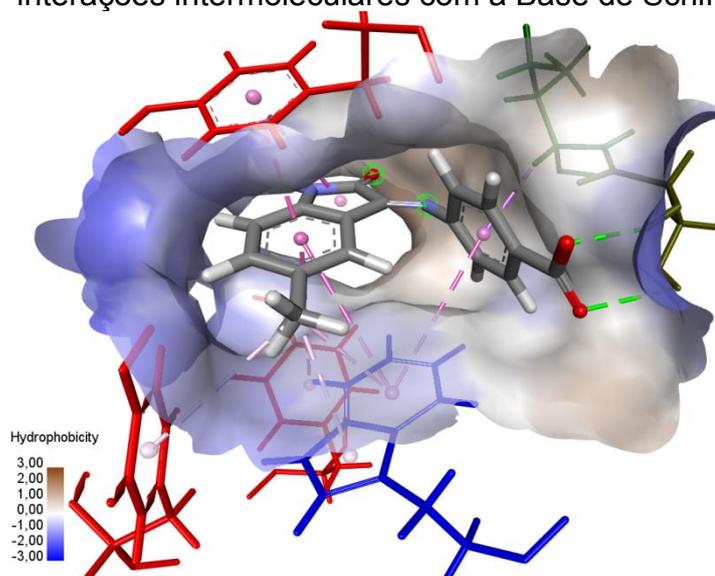
Fonte: O Autor (2023).

Figura 252 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2j.



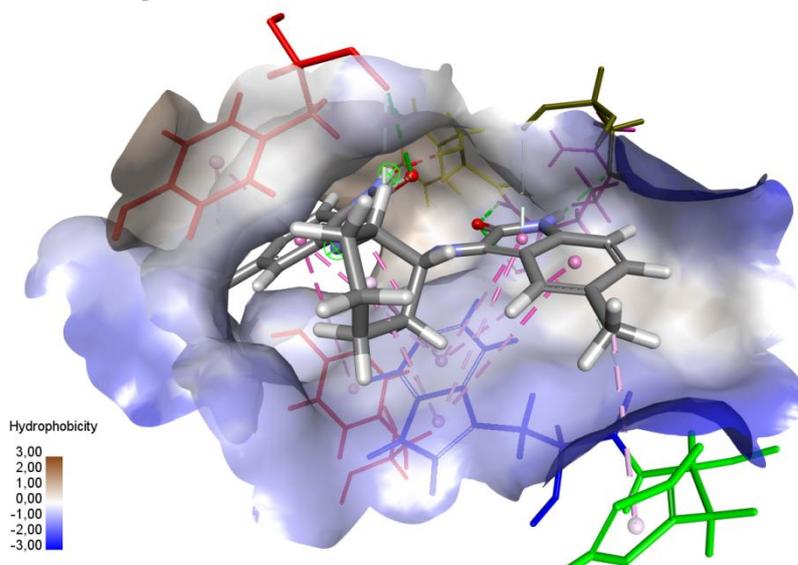
Fonte: O Autor (2023).

Figura 253 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2k.



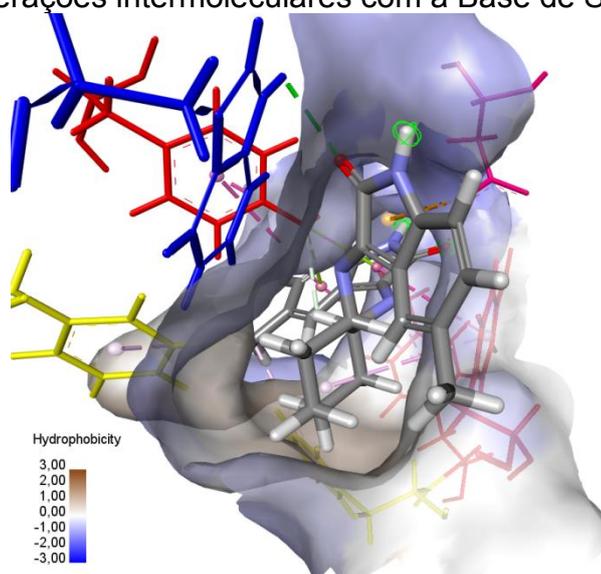
Fonte: O Autor (2023).

Figura 254 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2l.



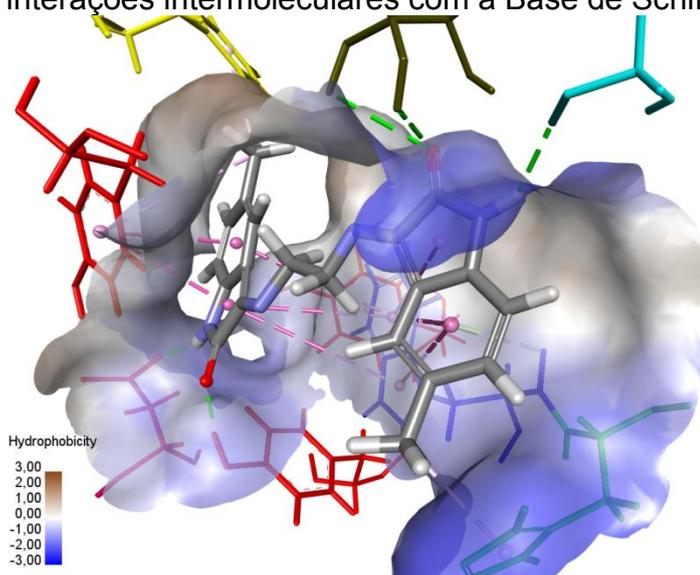
Fonte: O Autor (2023).

Figura 255 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2m.



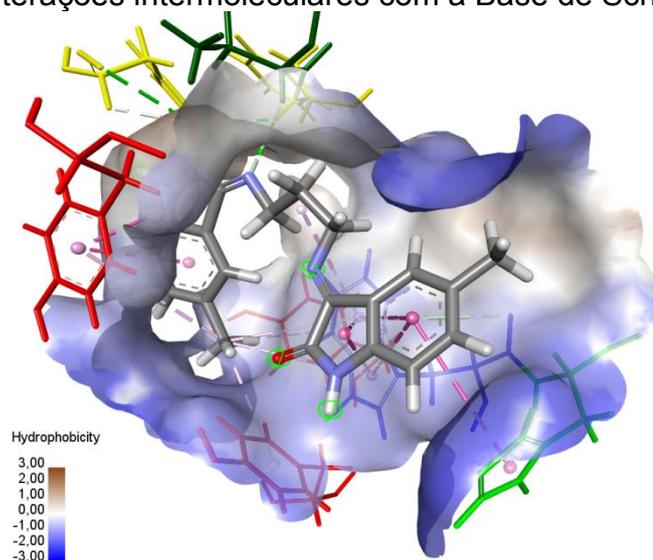
Fonte: O Autor (2023).

Figura 256 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2n.



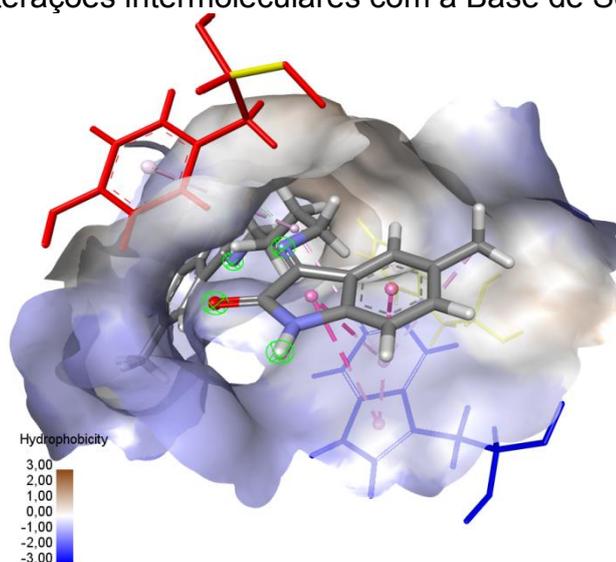
Fonte: O Autor (2023).

Figura 257 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2o.



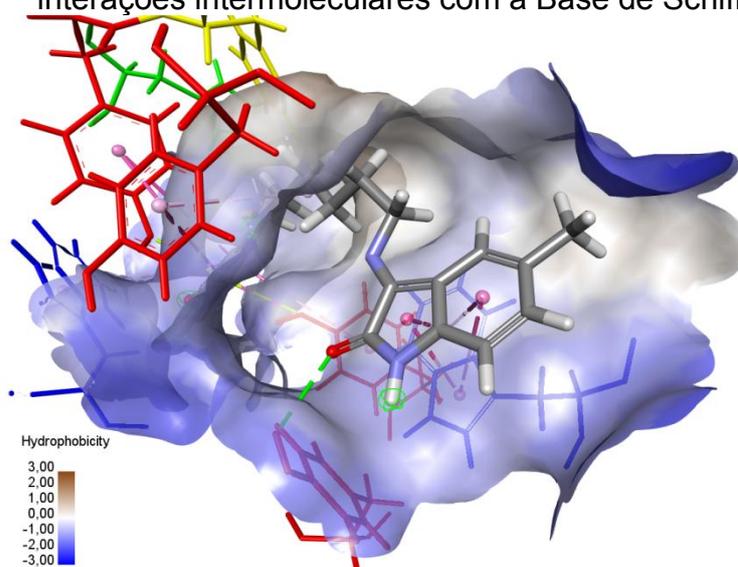
Fonte: O Autor (2023).

Figura 258 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2p.



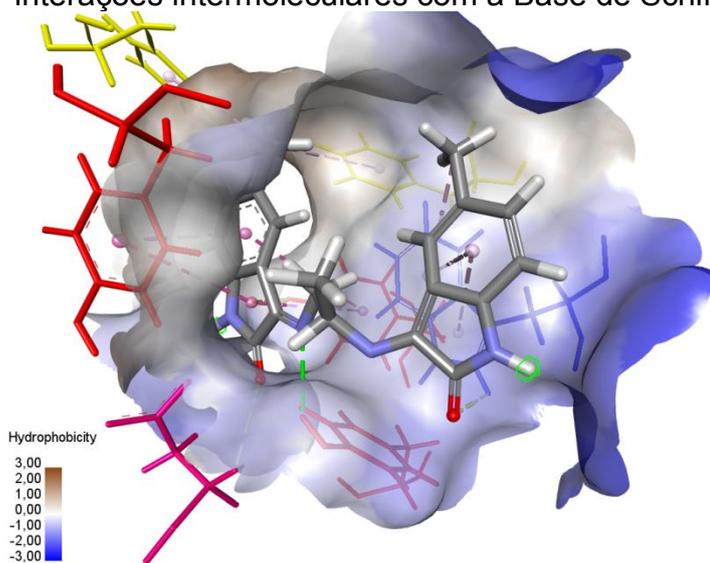
Fonte: O Autor (2023).

Figura 259 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2q.



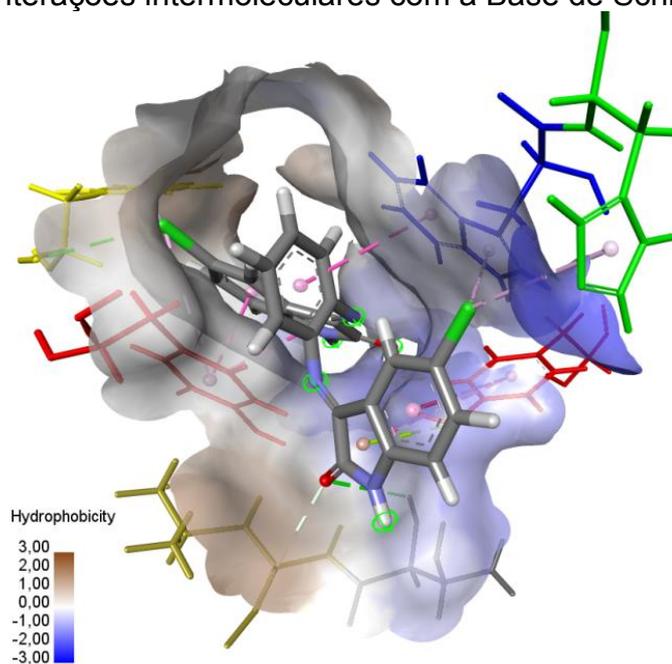
Fonte: O Autor (2023).

Figura 260 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 2r.



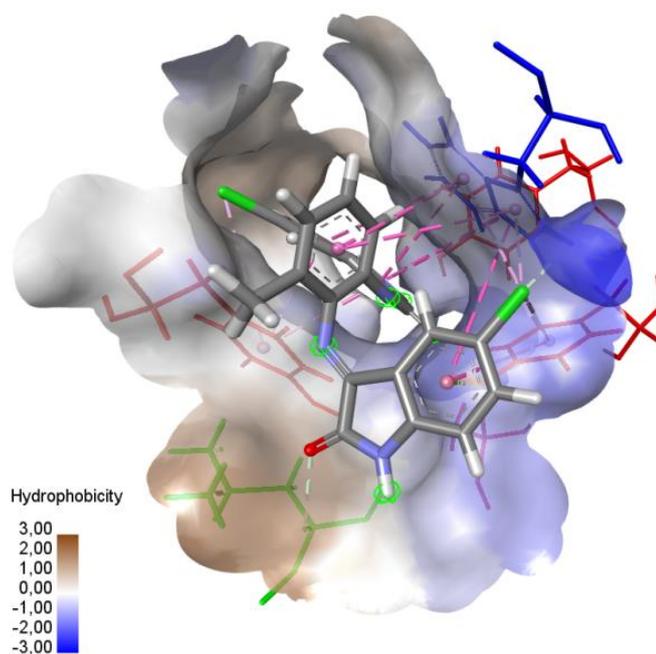
Fonte: O Autor (2023).

Figura 261 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3a.



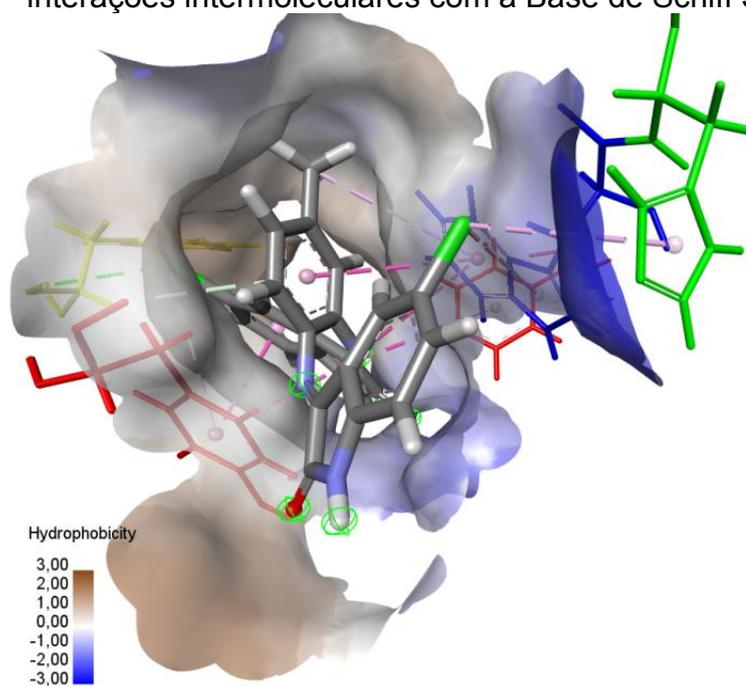
Fonte: O Autor (2023).

Figura 262 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3b.



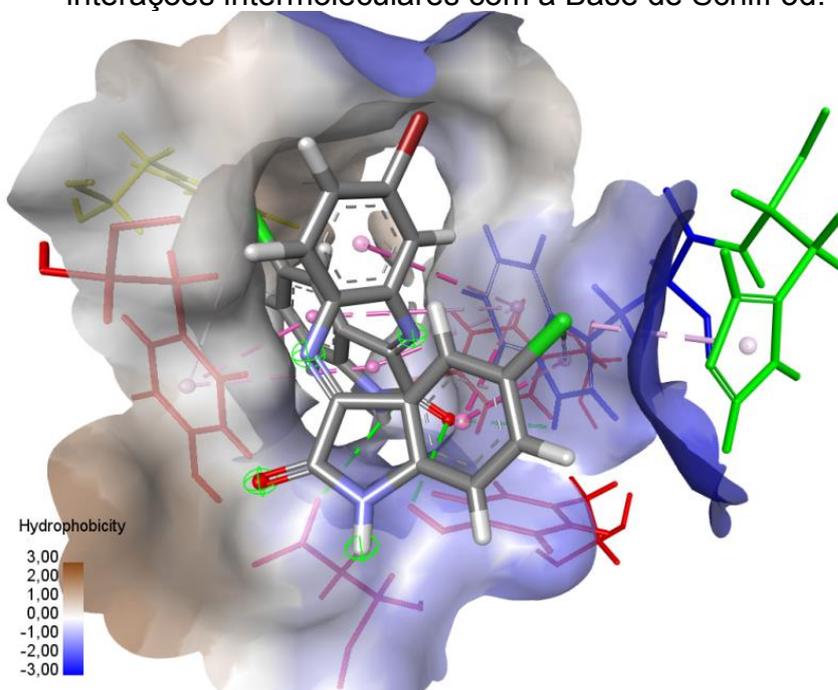
Fonte: O Autor (2023).

Figura 263 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3c.



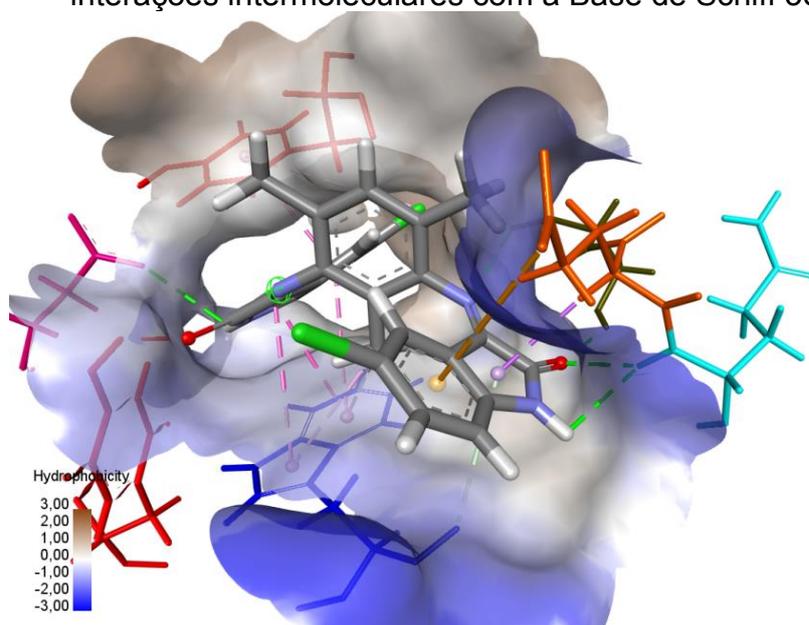
Fonte: O Autor (2023).

Figura 264 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3d.



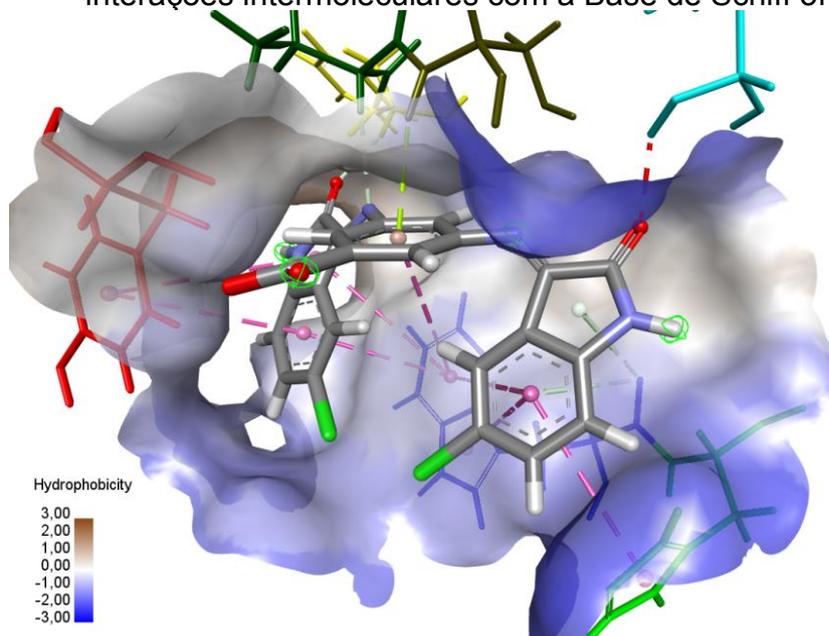
Fonte: O Autor (2023).

Figura 265 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3e.



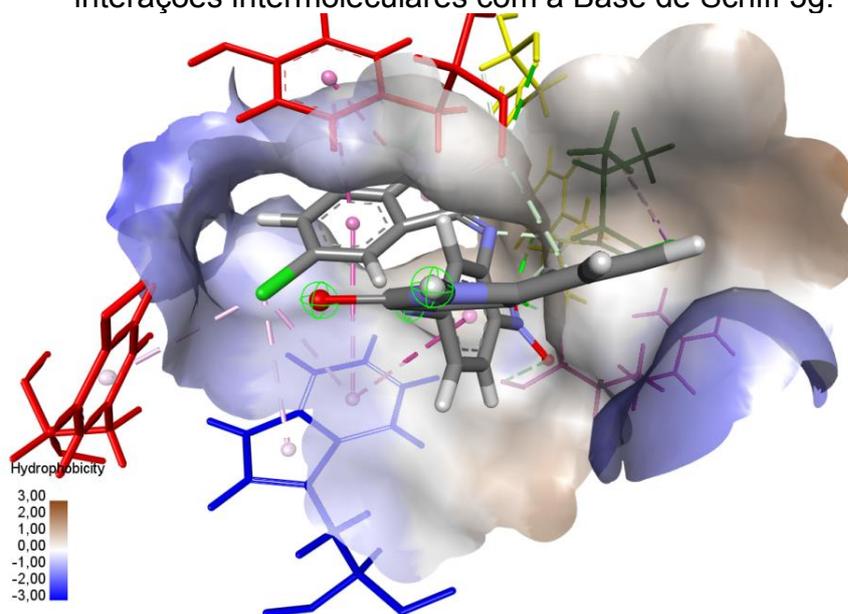
Fonte: O Autor (2023).

Figura 266 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3f.



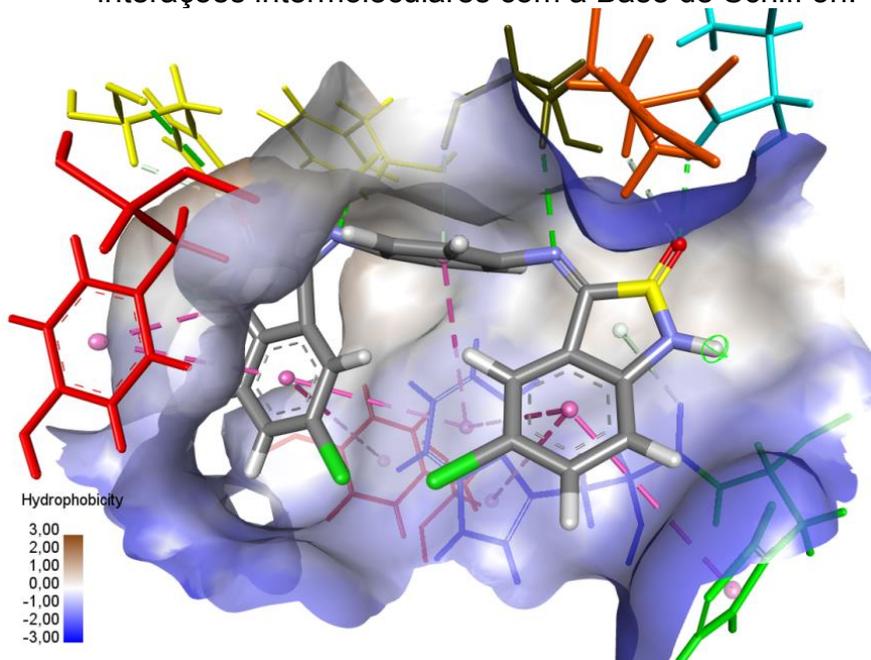
Fonte: O Autor (2023).

Figura 267 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3g.



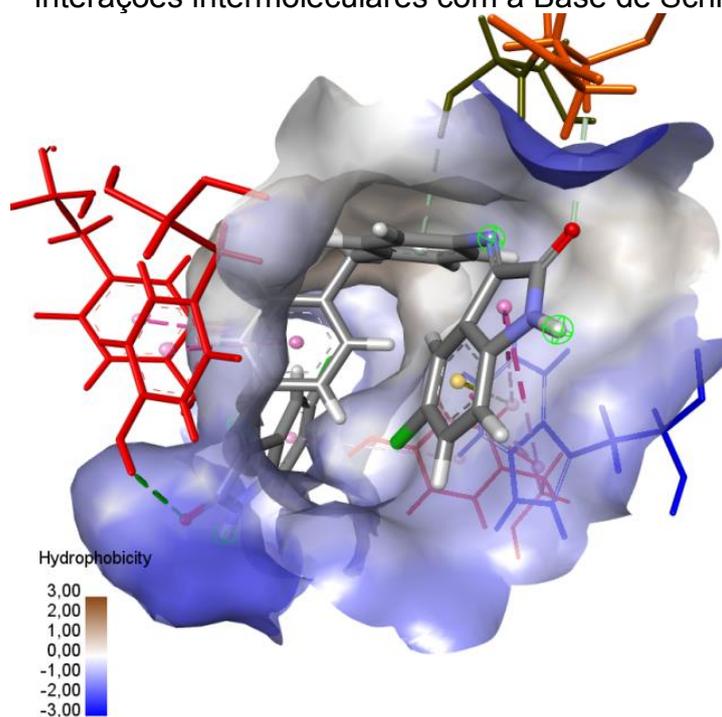
Fonte: O Autor (2023).

Figura 268 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3h.



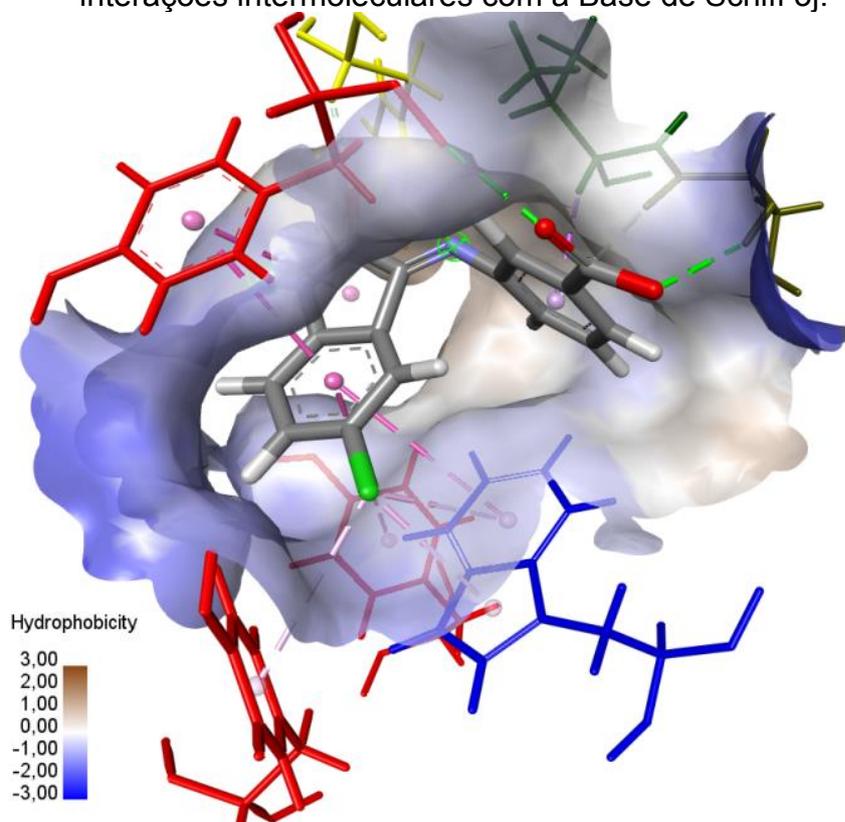
Fonte: O Autor (2023).

Figura 269 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3i.



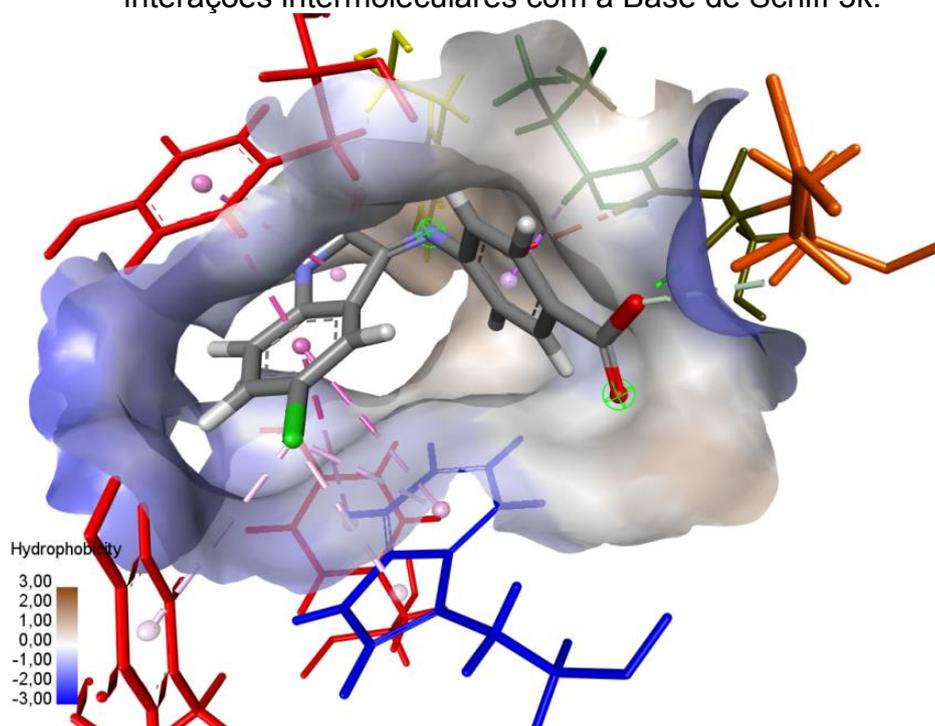
Fonte: O Autor (2023).

Figura 270 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3j.



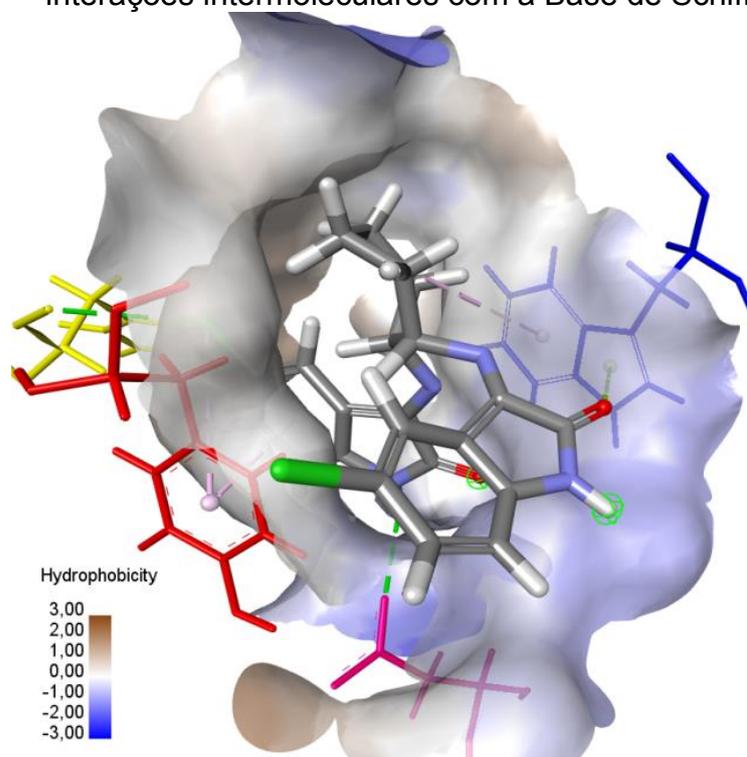
Fonte: O Autor (2023).

Figura 271 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3k.



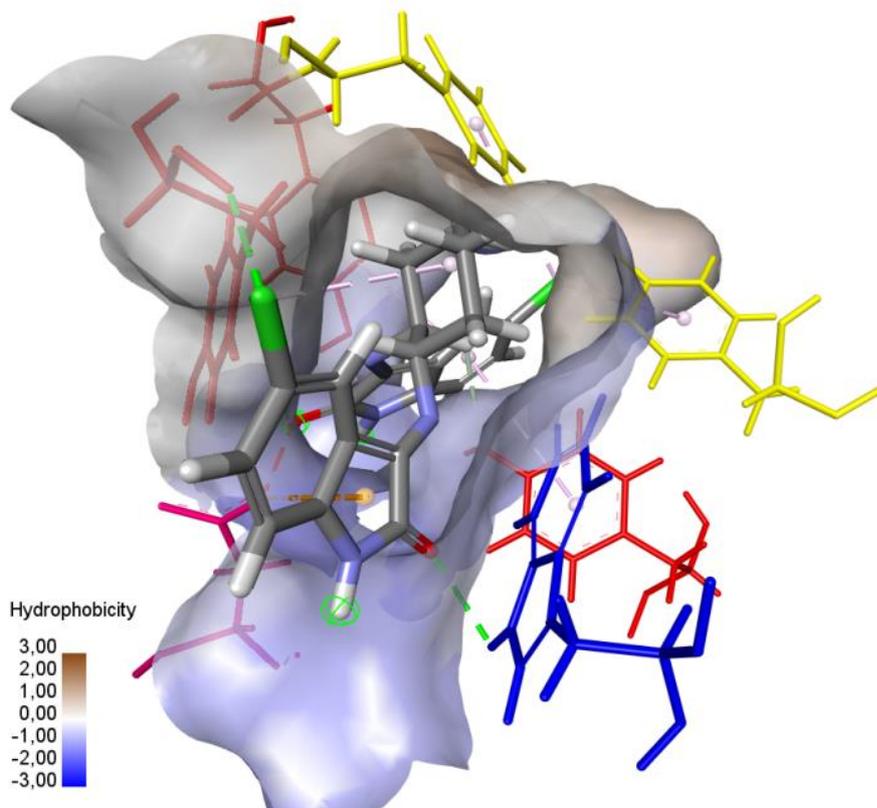
Fonte: O Autor (2023).

Figura 272 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3l.



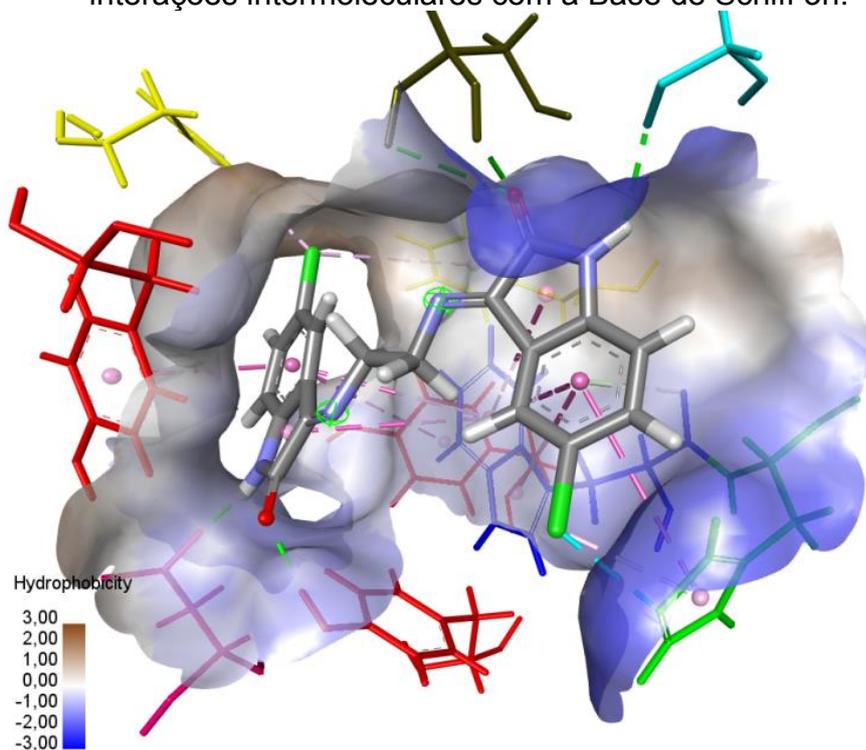
Fonte: O Autor (2023).

Figura 273 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3m.



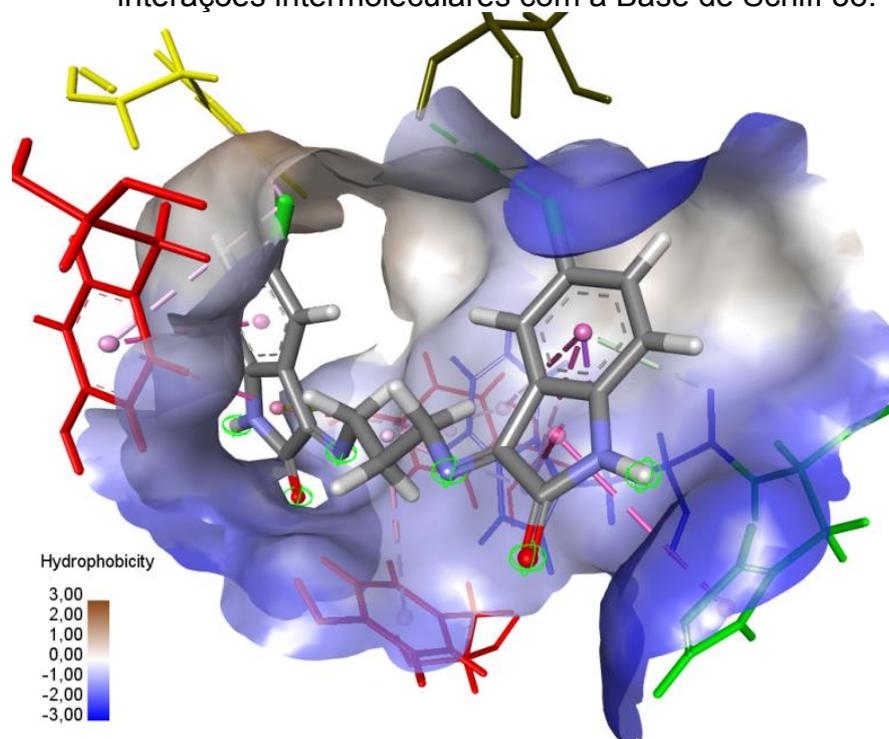
Fonte: O Autor (2023).

Figura 274 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3n.



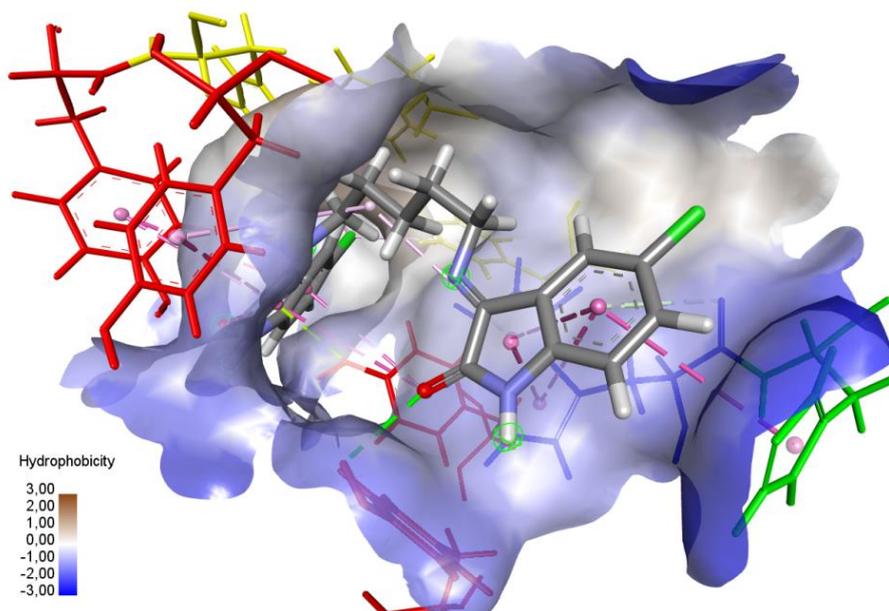
Fonte: O Autor (2023).

Figura 275 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3o.



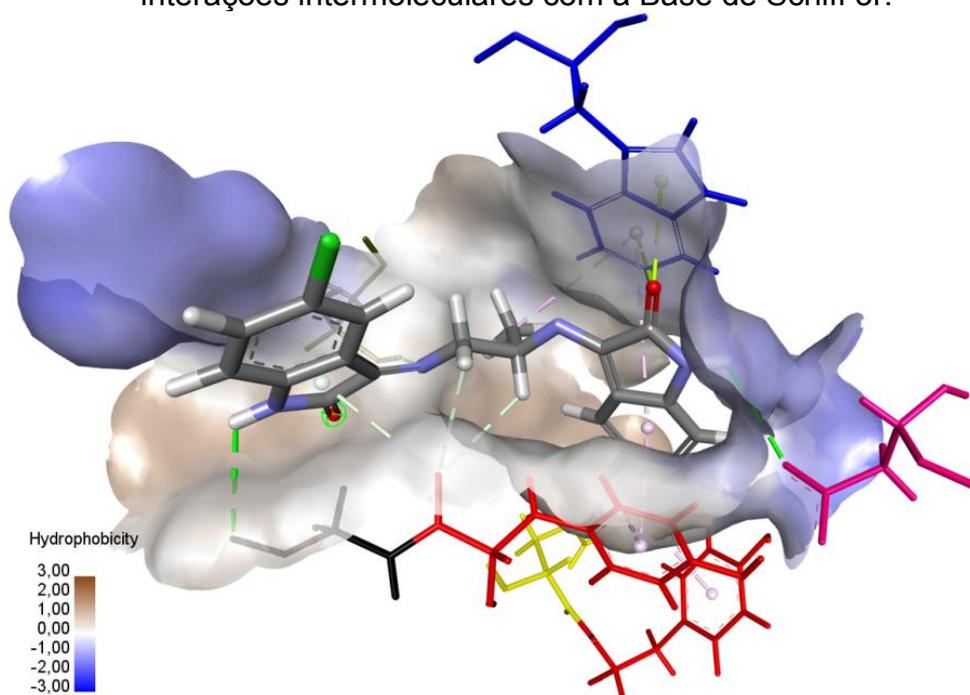
Fonte: O Autor (2023).

Figura 276 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3q.



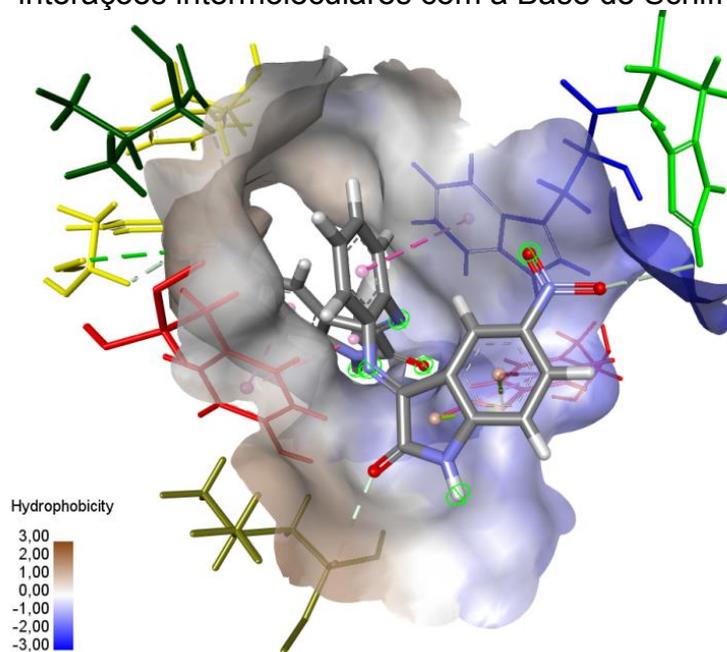
Fonte: O Autor (2023).

Figura 277 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 3r.



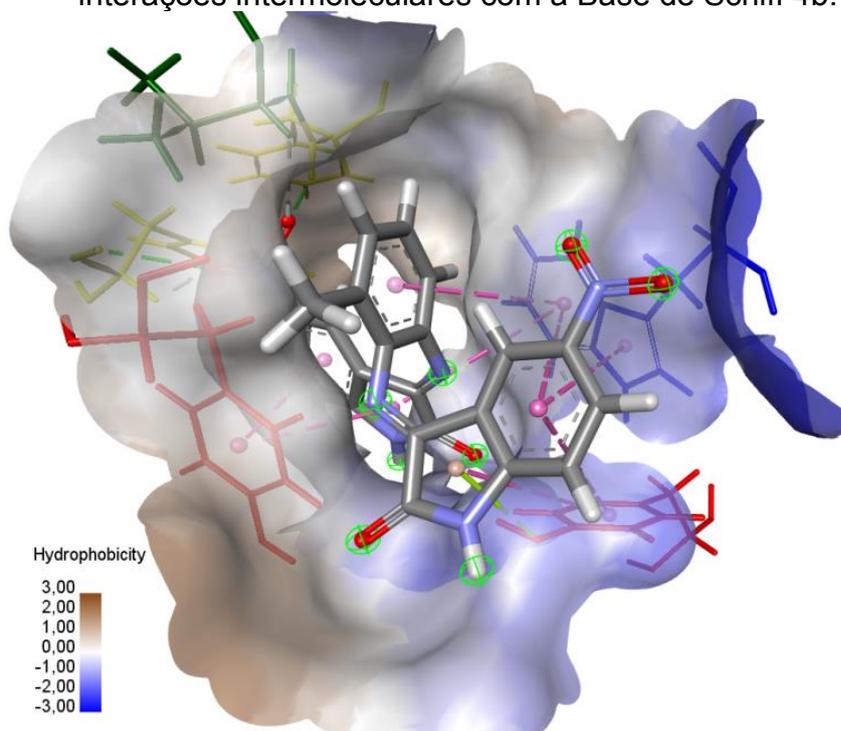
Fonte: O Autor (2023).

Figura 278 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4a.



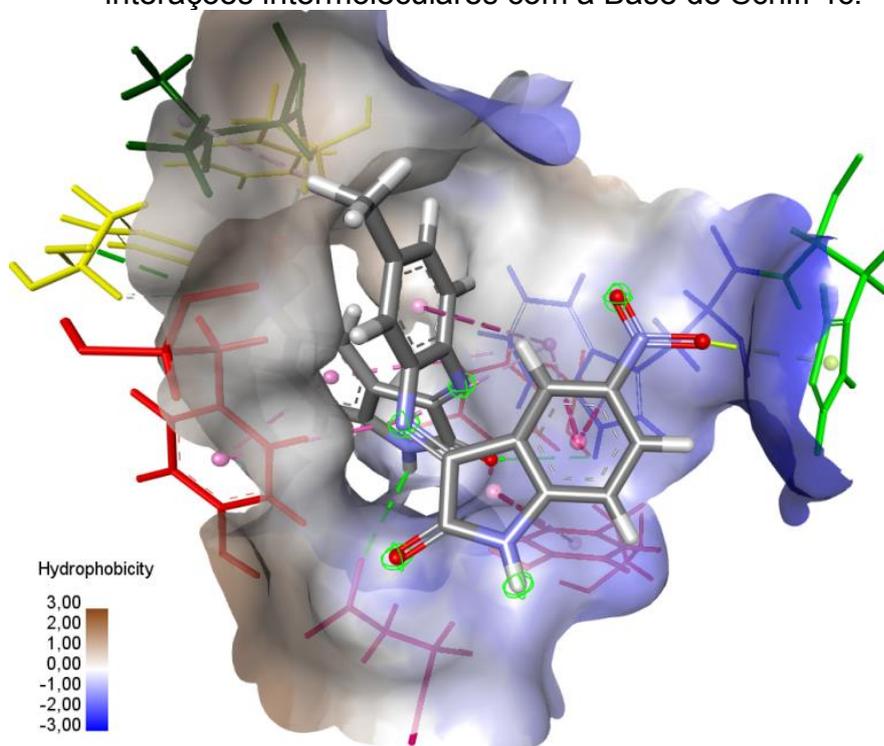
Fonte: O Autor (2023).

Figura 279 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4b.



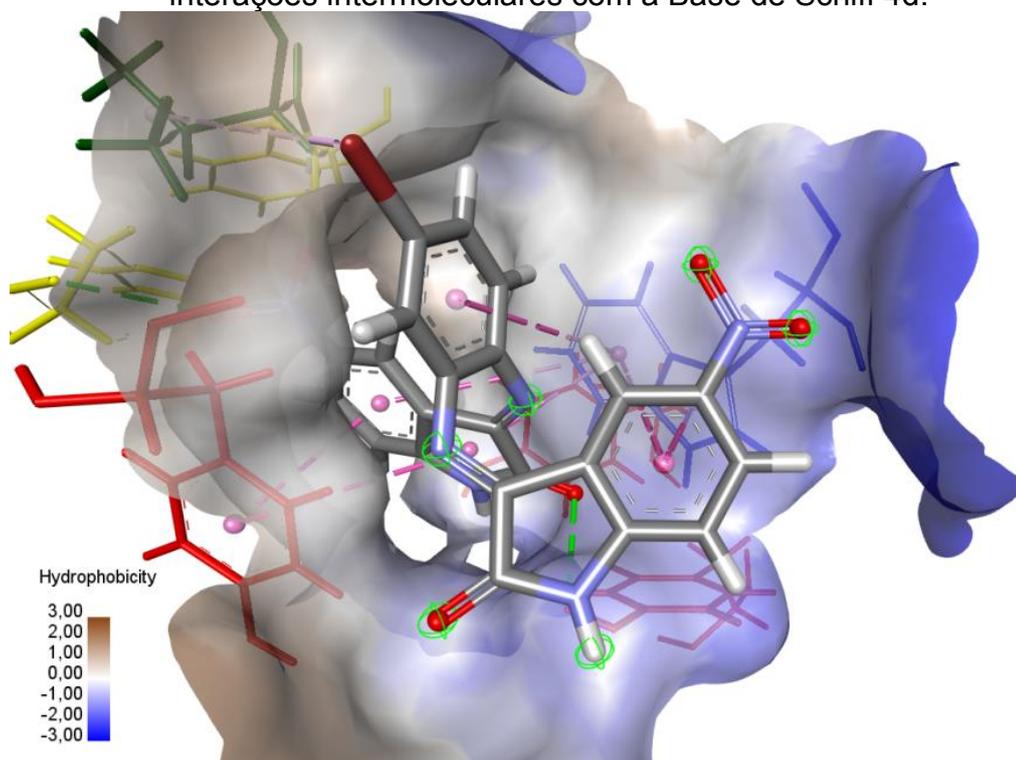
Fonte: O Autor (2023).

Figura 280 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4c.



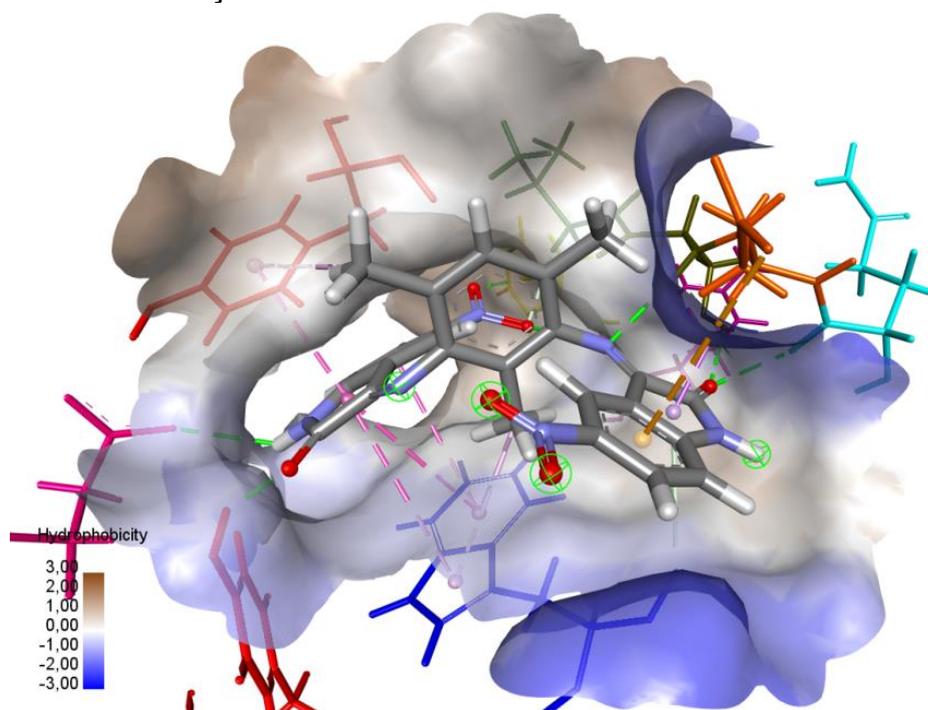
Fonte: O Autor (2023).

Figura 281 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4d.



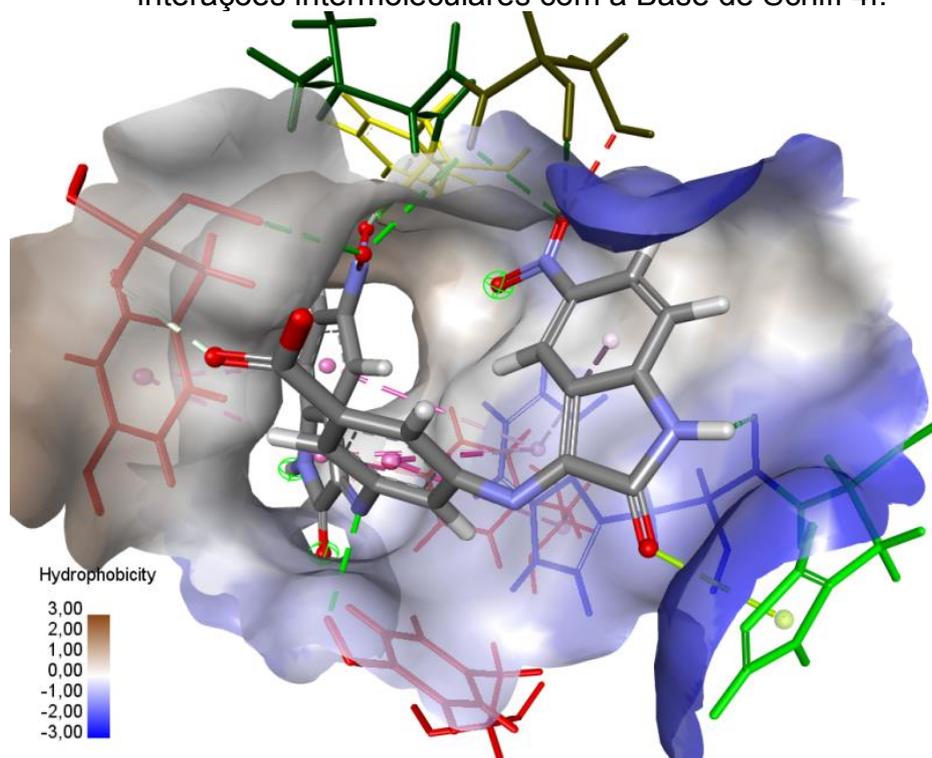
Fonte: O Autor (2023).

Figura 282 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4e.



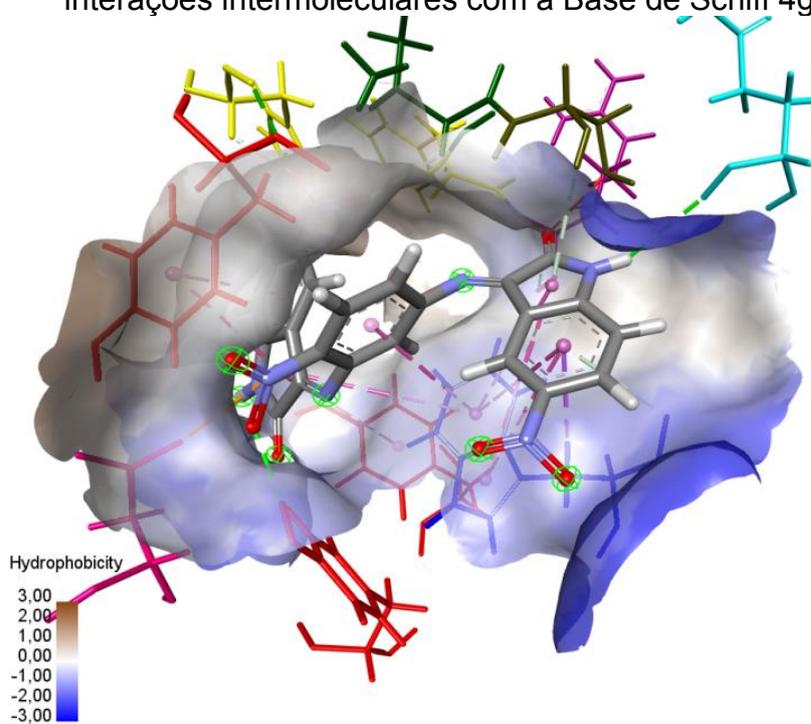
Fonte: O Autor (2023).

Figura 283 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4f.



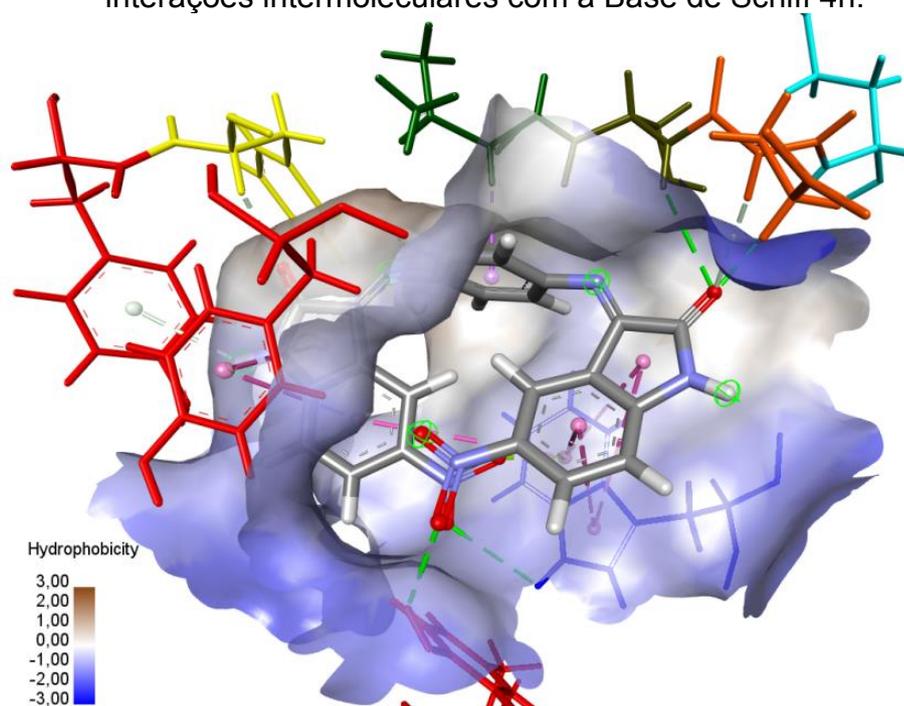
Fonte: O Autor (2023).

Figura 284 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4g.



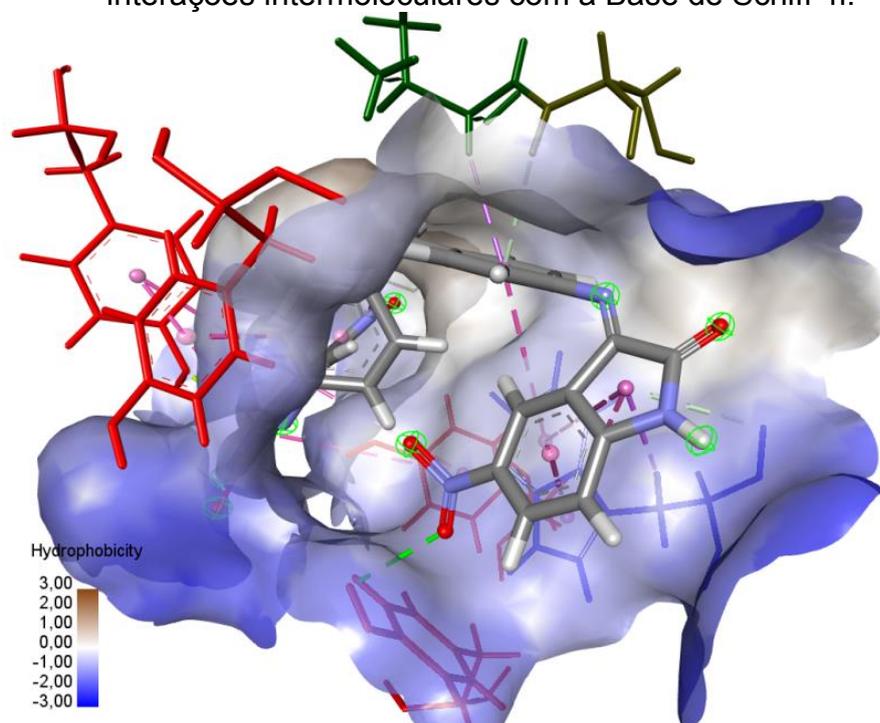
Fonte: O Autor (2023).

Figura 285 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4h.



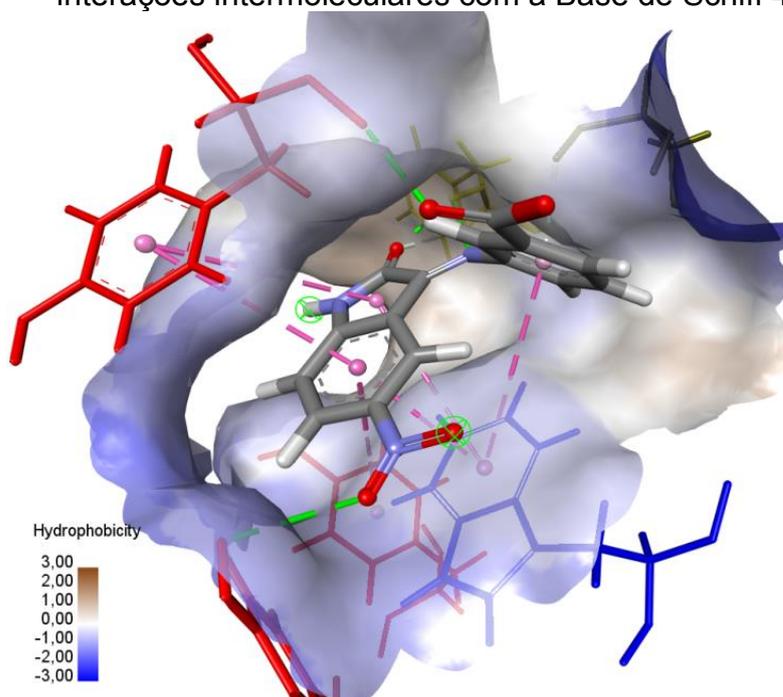
Fonte: O Autor (2023).

Figura 286 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4i.



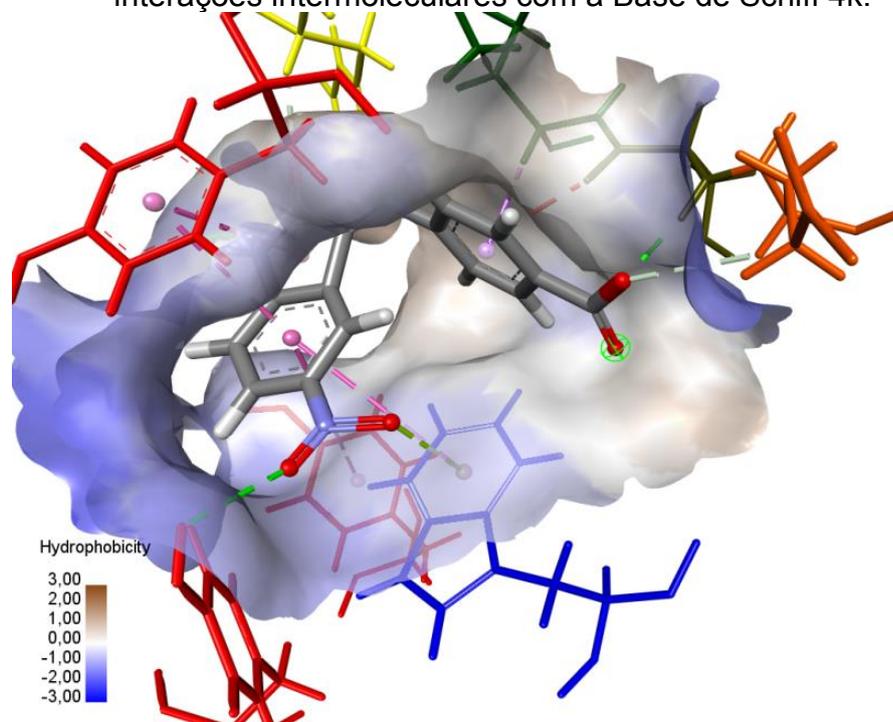
Fonte: O Autor (2023).

Figura 287 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4j.



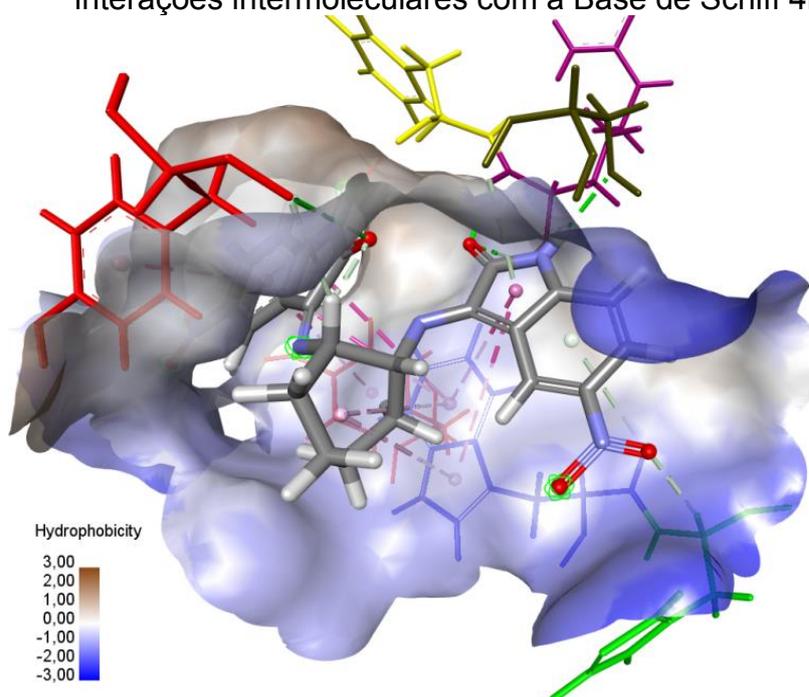
Fonte: O Autor (2023).

Figura 288 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4k.



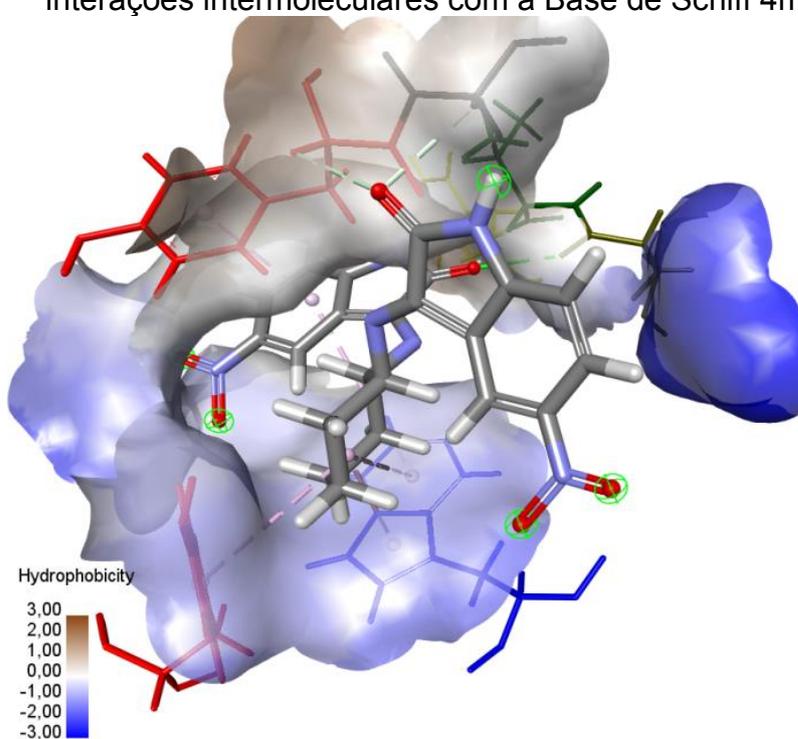
Fonte: O Autor (2023).

Figura 289 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4l.



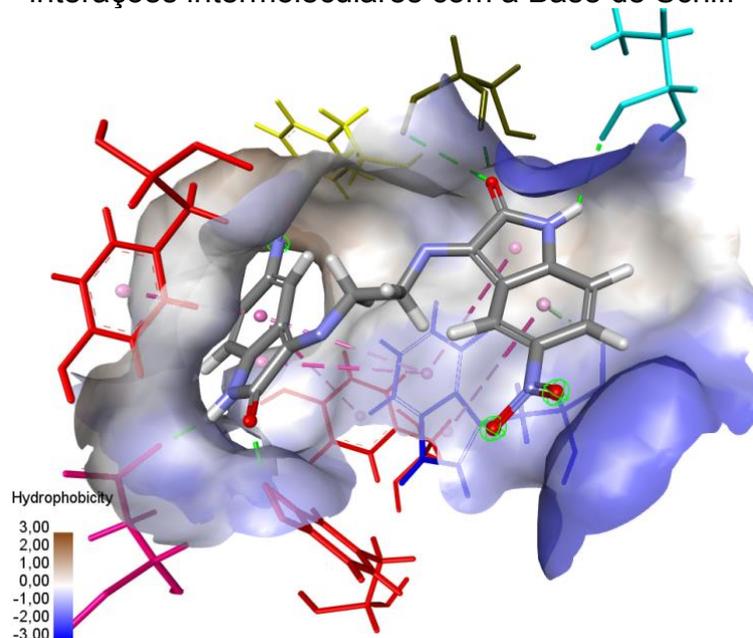
Fonte: O Autor (2023).

Figura 290 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4m.



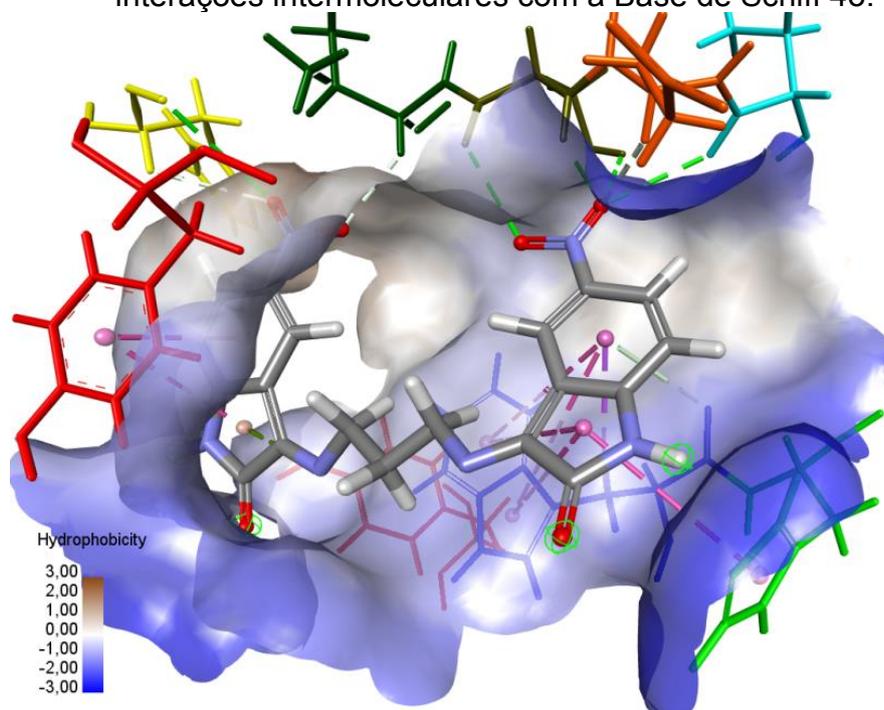
Fonte: O Autor (2023).

Figura 291 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4n.



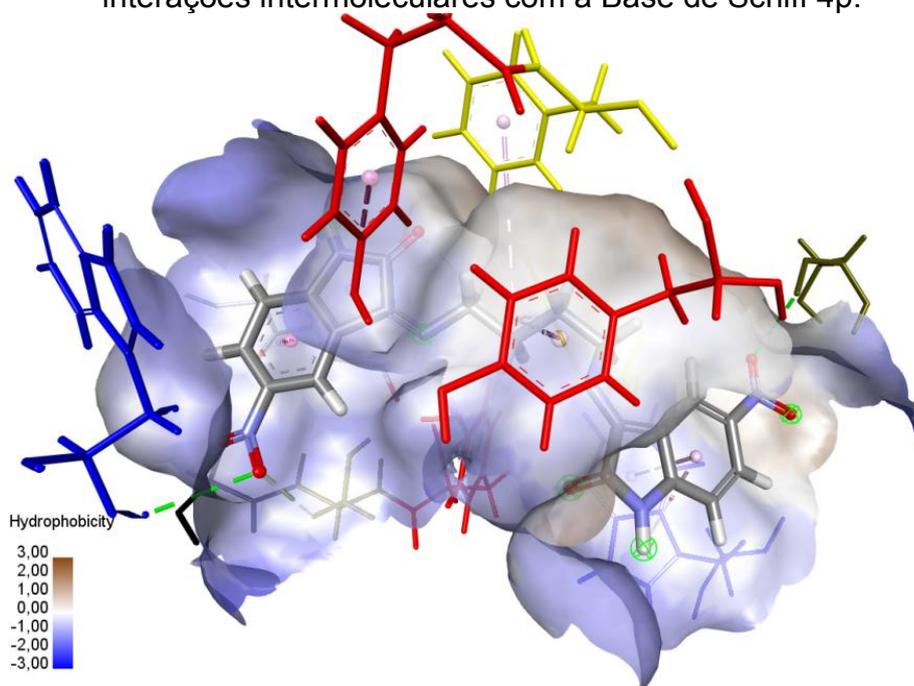
Fonte: O Autor (2023).

Figura 292 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4o.



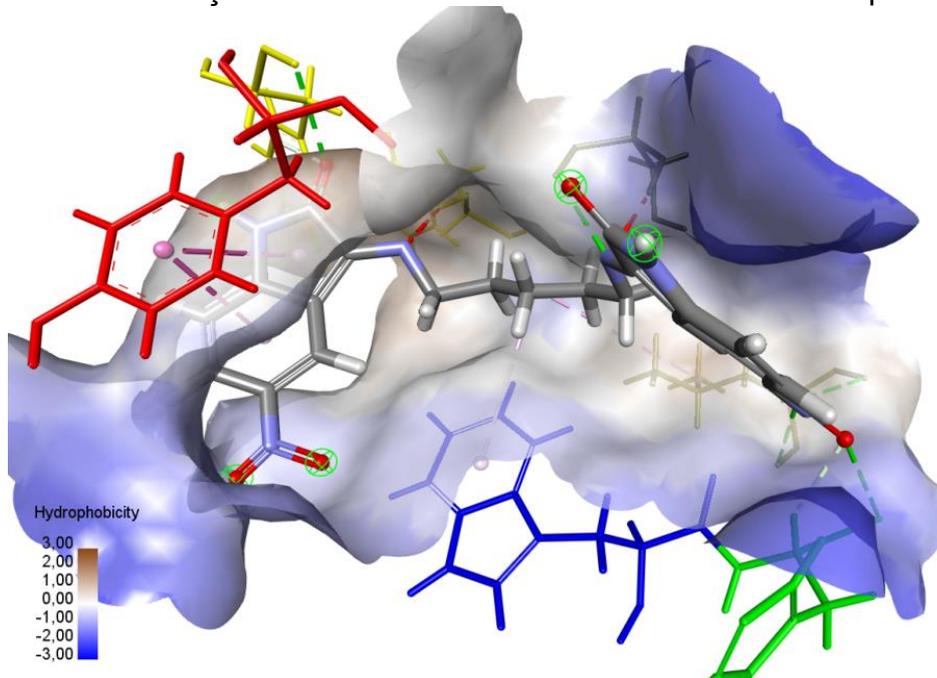
Fonte: O Autor (2023).

Figura 293 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4p.



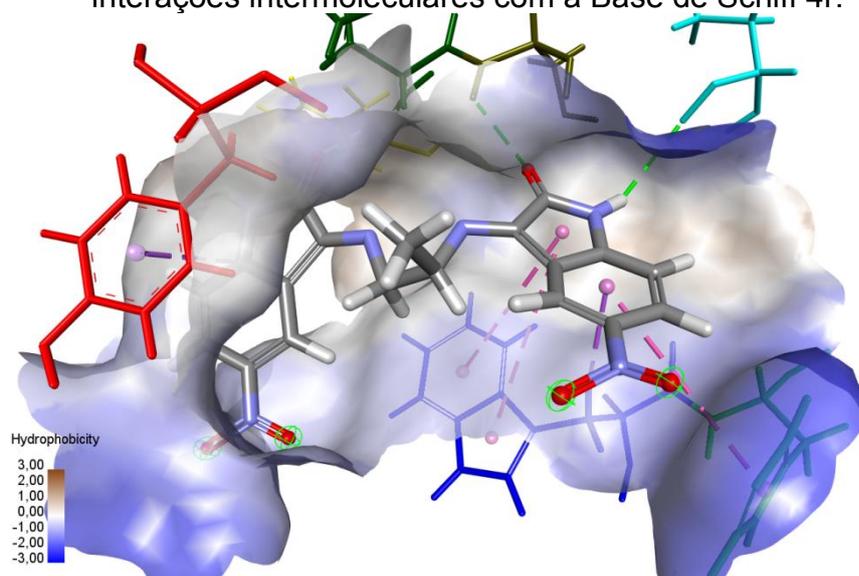
Fonte: O Autor (2023).

Figura 294 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4q.



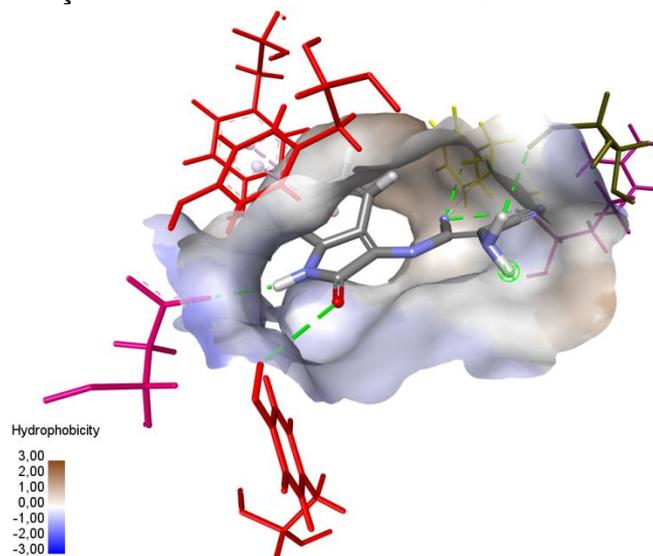
Fonte: O Autor (2023).

Figura 295 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 4r.



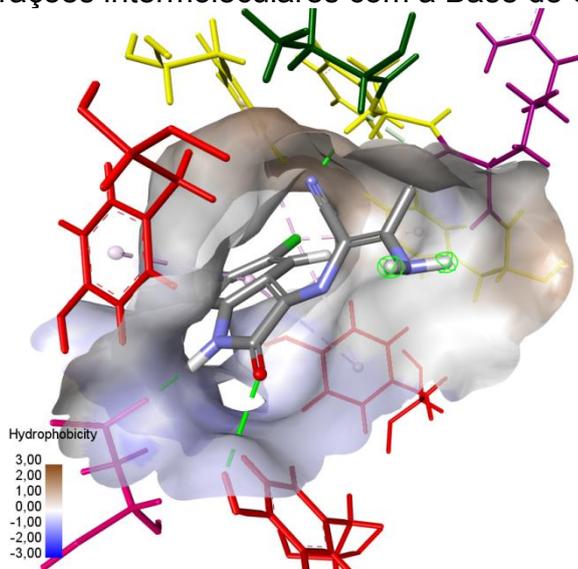
Fonte: O Autor (2023).

Figura 296 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5a.



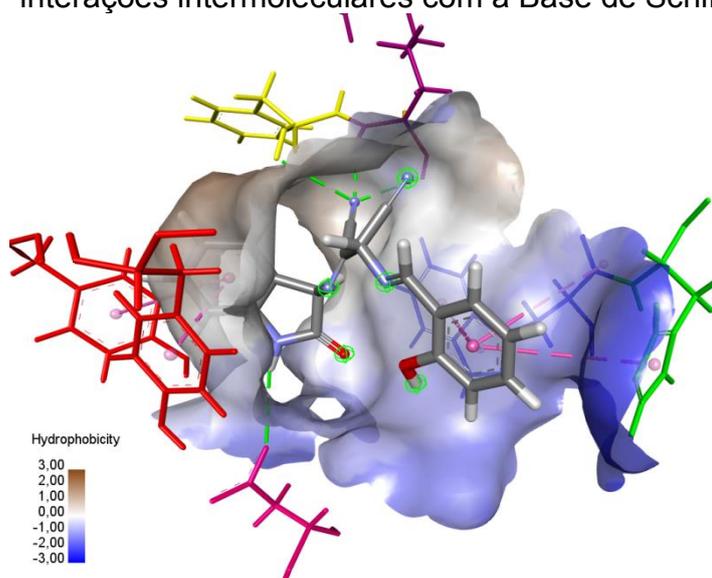
Fonte: O Autor (2023).

Figura 297 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5b.



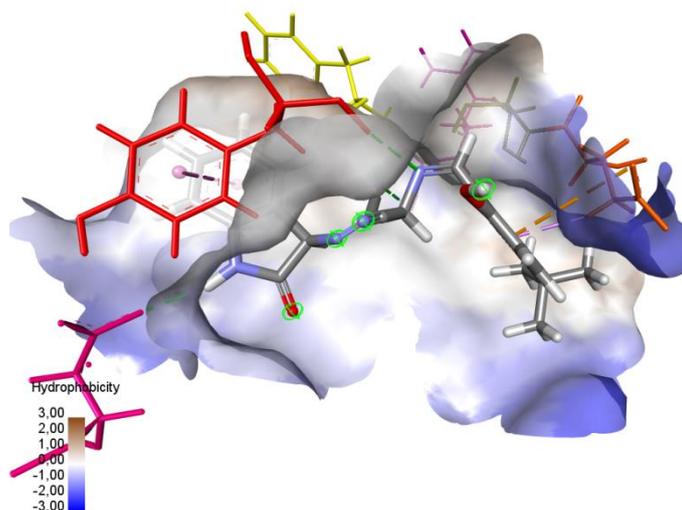
Fonte: O Autor (2023).

Figura 298 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5c.



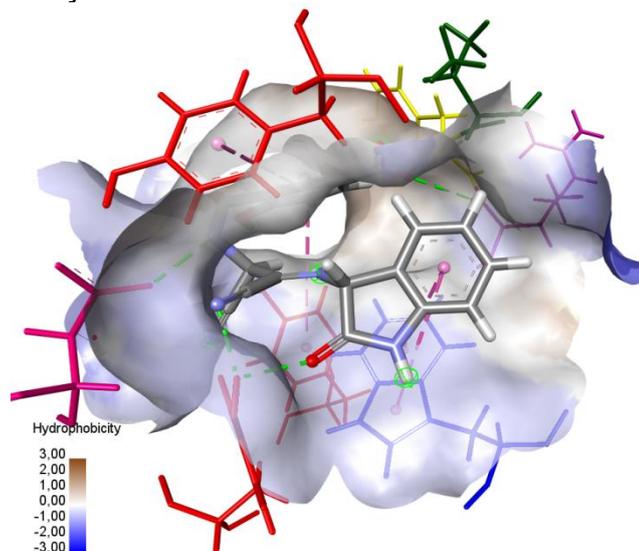
Fonte: O Autor (2023).

Figura 299 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5d.



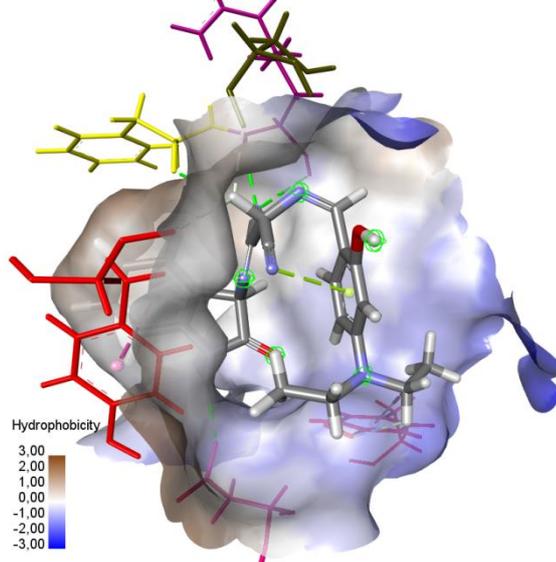
Fonte: O Autor (2023).

Figura 300 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5e.



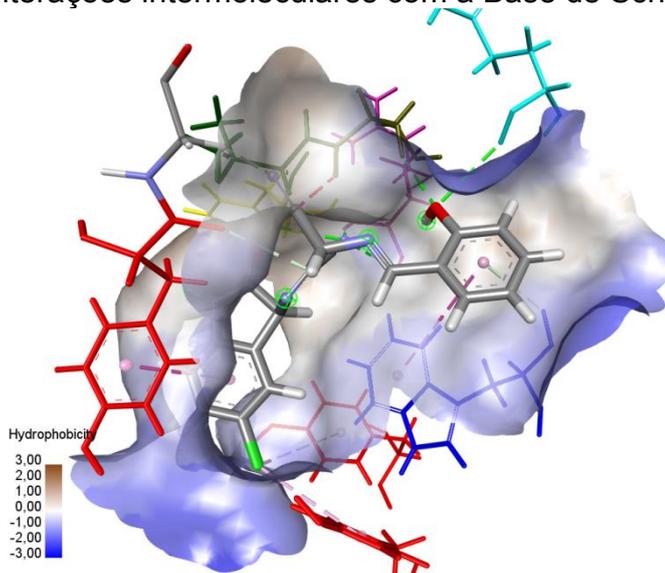
Fonte: O Autor (2023).

Figura 301 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5f.



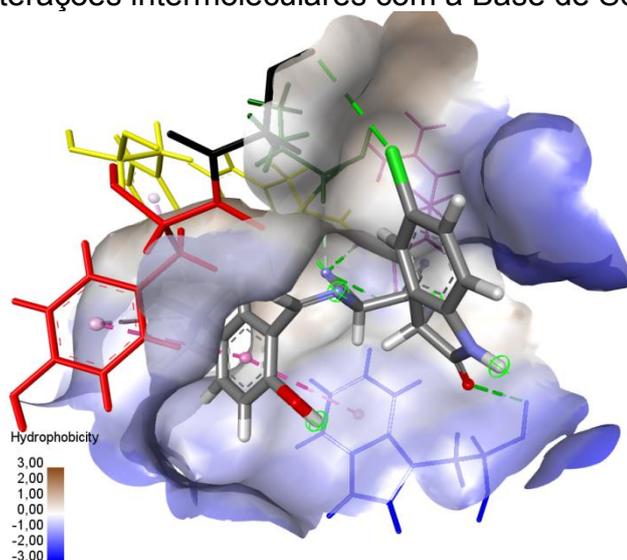
Fonte: O Autor (2023).

Figura 302 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5g.



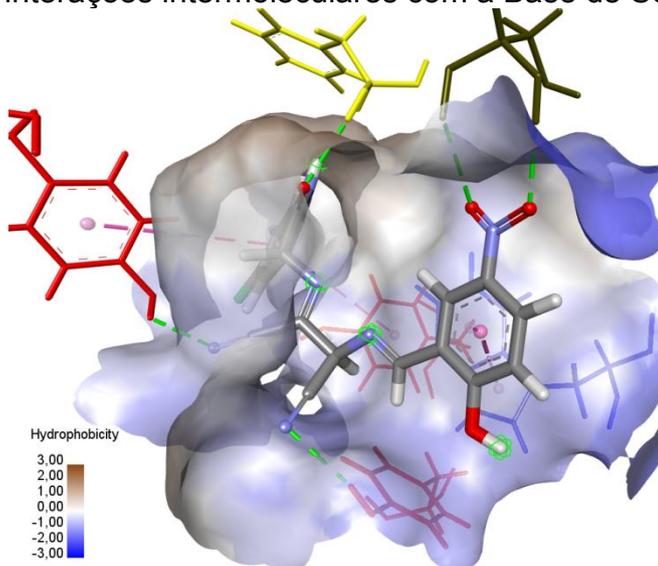
Fonte: O Autor (2023).

Figura 303 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5h.



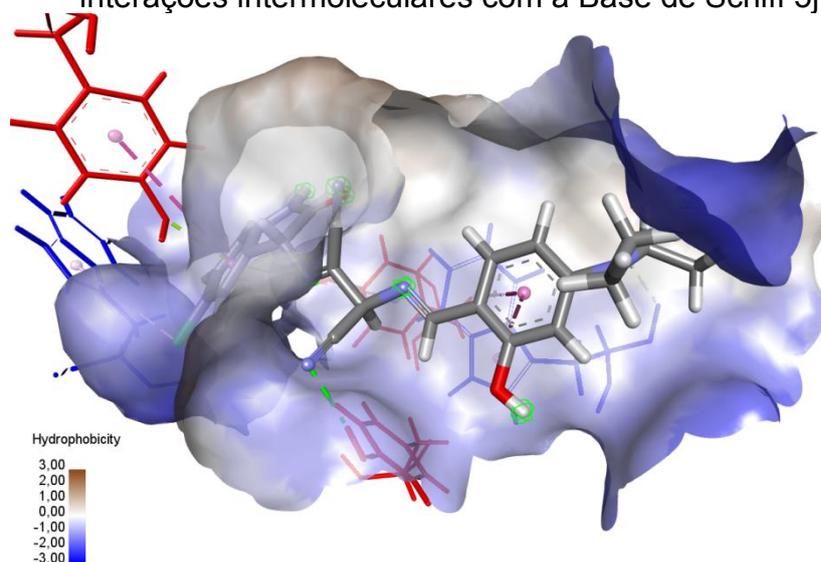
Fonte: O Autor (2023).

Figura 304 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5i.



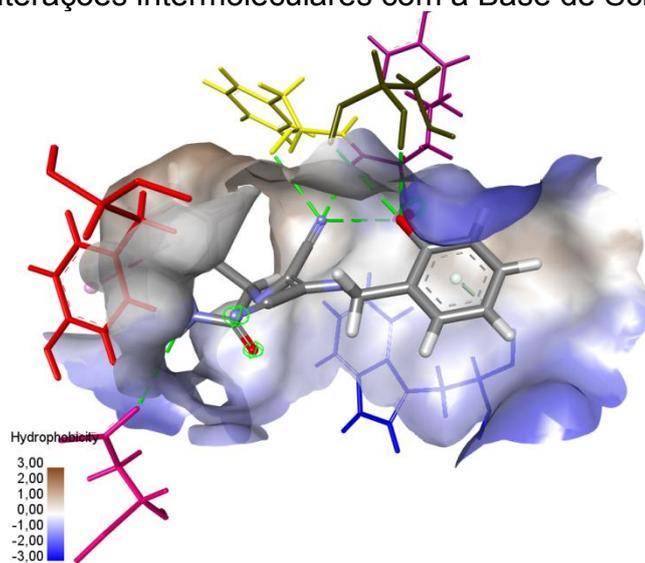
Fonte: O Autor (2023).

Figura 305 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5j.



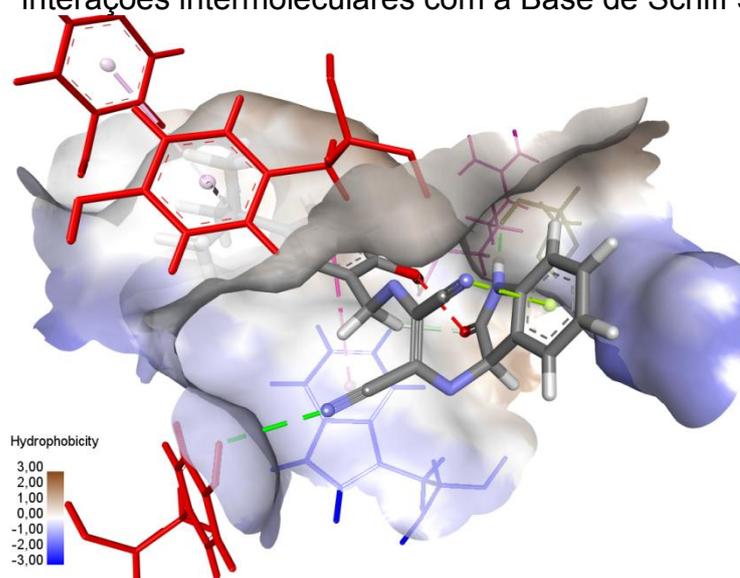
Fonte: O Autor (2023).

Figura 306 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5k.



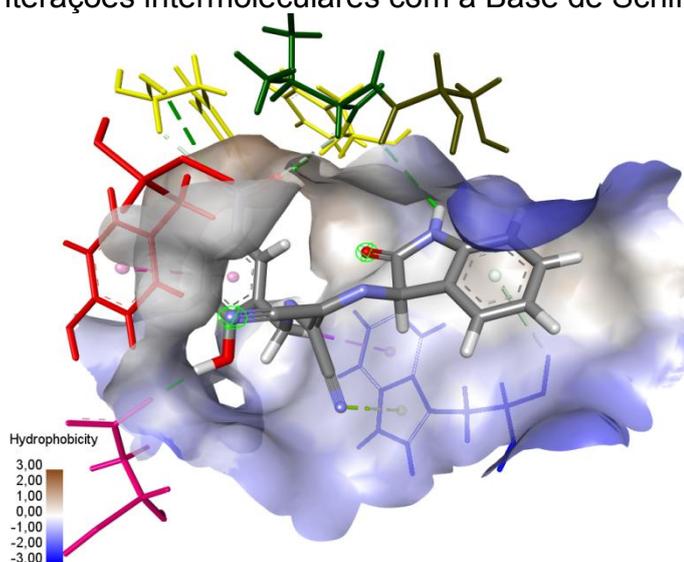
Fonte: O Autor (2023).

Figura 307 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5l.



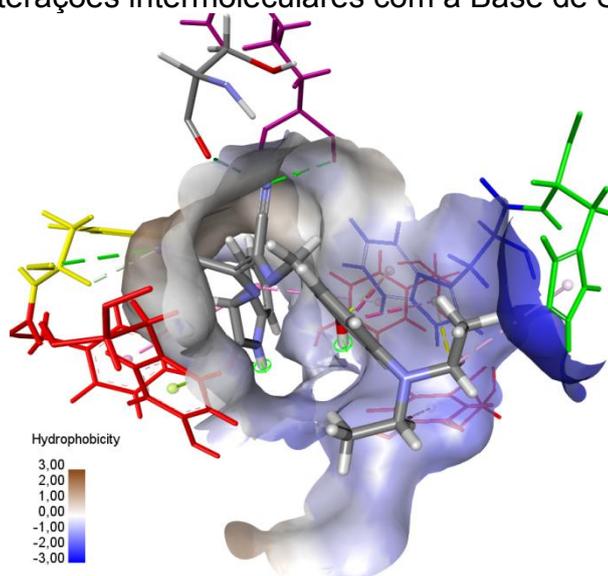
Fonte: O Autor (2023).

Figura 308 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5m.



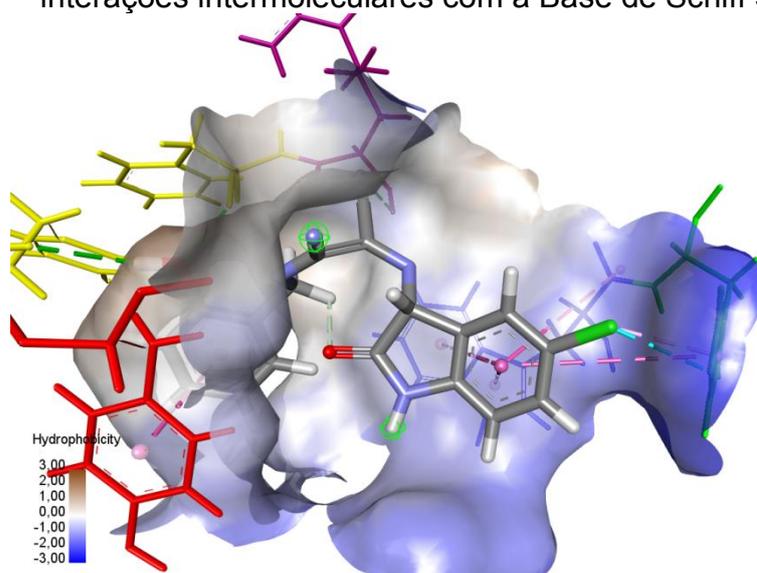
Fonte: O Autor (2023).

Figura 309 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5n.



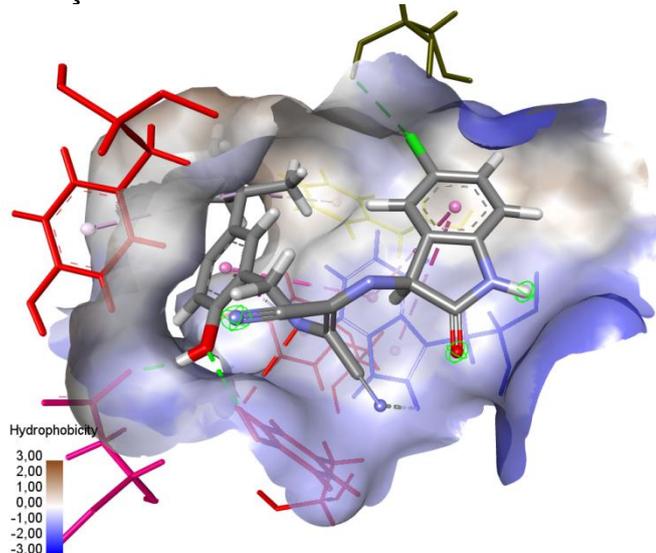
Fonte: O Autor (2023).

Figura 310 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5o.



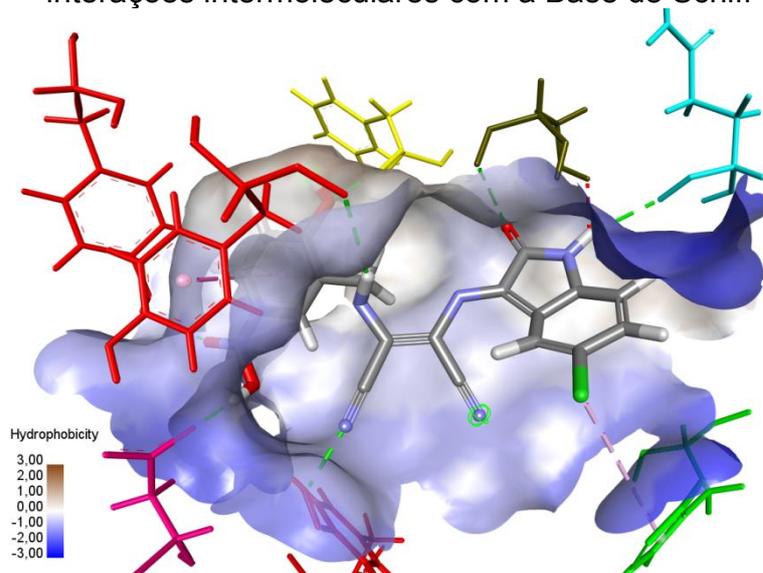
Fonte: O Autor (2023).

Figura 311 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5p.



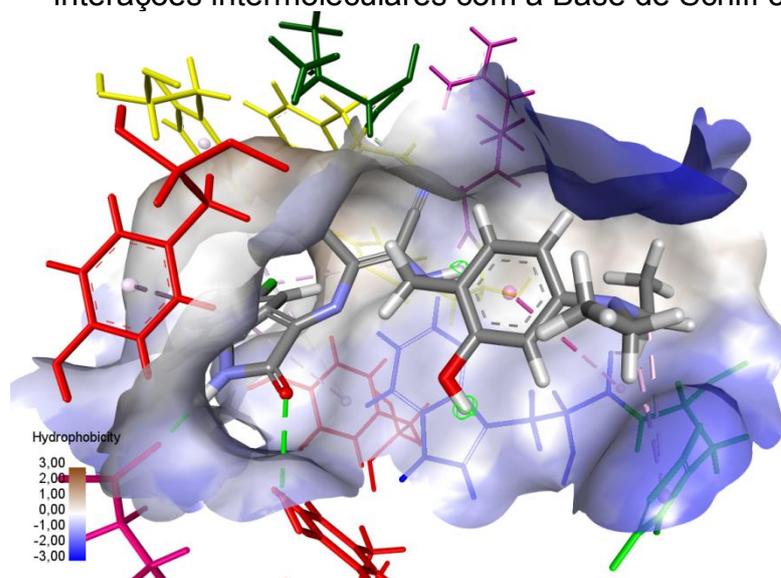
Fonte: O Autor (2023).

Figura 312 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5q.



Fonte: O Autor (2023).

Figura 313 – Superfície de hidrofobicidade do sítio ativo da acetilcolinesterase, em interações intermoleculares com a Base de Schiff 5r.



Fonte: O Autor (2023).

APÊNDICE G – TABULAÇÃO DOS DADOS DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, BIOATIVIDADE, ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE - ADMET - OBTIDOS POR MEIO DAS PLATAFORMAS ONLINE PARA AS BASES DE SCHIFF DESENHADAS RACIONALMENTE

Tabela 23 – Dados gerais de propriedades físico-químicas das bases de Schiff, previstas pelo *software* SwissADME.

ID	M.M. (g/mol)	Nº. de atm. pesados	Nº. de atm. aromáticos	Fração de Csp ³	Nº de lig. rotáveis	Nº de lig.ceptoras de H	Nº de lig. doadoras de H
1a	366,37	28	18	0,00	2	4	2
1b	380,40	29	18	0,04	2	4	2
1c	380,40	29	18	0,04	2	4	2
1d	445,27	29	18	0,00	2	4	2
1e	408,45	31	18	0,12	2	4	2
1f	410,38	31	18	0,00	3	6	3
1g	410,38	31	18	0,00	3	6	3
1h	366,37	28	18	0,00	2	4	2
1i	456,49	35	24	0,03	4	4	2
1j	266,25	20	12	0,00	2	4	2
1k	266,25	20	12	0,00	2	4	2
1l	372,42	28	12	0,27	2	4	2
1m	372,42	28	12	0,27	2	4	2
1n	318,33	24	12	0,11	3	4	2
1o	332,36	25	12	0,16	4	4	2
1p	346,38	26	12	0,20	5	4	2
1q	360,41	27	12	0,24	6	4	2
1r	332,36	25	12	0,16	3	4	2
2a	394,43	30	18	0,08	2	4	2
2b	408,45	31	18	0,12	2	4	2
2c	408,48	31	18	0,12	2	4	2
2d	473,32	31	18	0,08	2	4	2
2e	436,51	33	18	0,19	2	4	2
2f	438,43	33	18	0,08	3	6	3
2g	438,43	33	18	0,08	3	6	3
2h	394,43	30	18	0,08	2	4	2
2i	484,55	37	24	0,10	4	4	2
2j	280,28	21	12	0,06	2	4	2
2k	280,28	21	12	0,06	2	4	2
2l	400,47	30	12	0,33	2	4	2
2m	400,47	30	12	0,33	2	4	2
2n	346,38	26	12	0,20	3	4	2
2o	360,41	27	12	0,24	4	4	2
2p	374,44	28	12	0,27	5	4	2
2q	388,46	29	12	0,30	6	4	2
2r	360,41	27	12	0,24	3	4	2
3a	435,26	30	18	0,00	2	4	2
3b	449,29	31	18	0,04	2	4	2
3c	449,29	31	18	0,04	2	4	2
3d	514,16	31	18	0,00	2	4	2
3e	477,34	33	18	0,12	2	4	2
3f	479,27	33	18	0,00	3	6	3

ID	M.M. (g/mol)	Nº. de atm. pesados	Nº. de atm. aromáticos	Fração de Csp ³	Nº de lig. rotáveis	Nº de lig. aceptoras de H	Nº de lig. doadoras de H
3g	479,27	33	18	0,00	3	6	3
3h	435,26	30	18	0,00	2	4	2
3i	525,38	37	24	0,03	4	4	2
3j	300,70	21	12	0,00	2	4	2
3k	300,70	21	12	0,00	2	4	2
3l	441,31	30	12	0,27	2	4	2
3m	441,31	30	12	0,27	2	4	2
3n	387,22	26	12	0,11	3	4	2
3o	401,25	27	12	0,16	4	4	2
3p	415,27	28	12	0,20	5	4	2
3q	429,30	29	12	0,24	6	4	2
3r	401,25	27	12	0,16	3	4	2
4a	456,37	34	18	0,00	4	8	2
4b	470,39	35	18	0,04	4	8	2
4c	470,39	35	18	0,04	4	8	2
4d	535,26	35	18	0,00	4	8	2
4e	498,45	37	18	0,12	4	8	2
4f	500,38	37	18	0,00	5	10	3
4g	500,38	37	18	0,00	5	10	3
4h	456,37	34	18	0,00	4	8	2
4i	546,49	41	24	0,03	6	8	2
4j	311,25	23	12	0,00	3	6	2
4k	311,25	23	12	0,00	3	6	2
4l	462,41	34	12	0,27	4	8	2
4m	462,41	34	12	0,27	4	8	2
4n	408,32	30	12	0,11	5	8	2
4o	422,35	31	12	0,16	6	8	2
4p	436,38	32	12	0,20	7	8	2
4q	450,40	33	12	0,24	8	8	2
4r	422,35	31	12	0,16	5	8	2
5a	237,22	18	6	0,00	1	4	2
5b	271,66	19	6	0,00	1	4	2
5c	343,34	26	12	0,05	4	5	3
5d	399,45	30	12	0,22	5	5	3
5e	388,34	29	12	0,05	5	7	3
5f	414,46	31	12	0,22	7	5	3
5g	377,78	27	12	0,05	4	5	3
5h	433,89	31	12	0,22	5	5	3
5i	422,78	30	12	0,05	5	7	3
5j	448,90	32	12	0,22	7	5	3
5k	343,34	26	12	0,05	4	5	3
5l	399,45	30	12	0,22	5	5	3
5m	388,34	29	12	0,05	5	7	3
5n	414,46	31	12	0,22	7	5	3
5o	377,78	27	12	0,05	4	5	3
5p	433,89	31	12	0,22	5	5	3
5q	422,78	30	12	0,05	5	7	3
5r	448,90	32	12	0,22	7	5	3

Legenda: ID = identificador; M.M. = massa molar; Nº. de atm. = número de átomos; Nº. de lig. = número de ligações Fonte: O Autor (2023).

Tabela 24 – Volume molecular calculado para bases de Schiff pelos *softwares* MolSoft e Molinspiration.

ID	<i>MolSoft</i>	<i>Molinspiration</i>	ID	<i>MolSoft</i>	<i>Molinspiration</i>
	Volume molecular (A ³)	Volume molecular (A ³)		Volume molecular (A ³)	Volume molecular (A ³)
1a	374,57	314,47	3j	275,15	239,79
1b	395,60	331,03	3k	275,07	239,79
1c	395,58	331,03	3l	433,92	360,15
1d	396,50	332,36	3m	433,92	360,15
1e	438,69	364,15	3n	368,84	303,74
1f	406,83	341,47	3o	386,74	320,54
1g	406,80	341,47	3p	404,65	337,34
1h	373,50	314,47	3q	422,56	354,14
1i	464,91	402,68	3r	384,45	320,32
1j	257,88	226,26	4a	424,70	341,14
1k	257,80	226,26	4b	445,73	377,70
1l	399,38	333,08	4c	445,71	377,70
1m	399,38	333,08	4d	446,63	379,02
1n	334,30	276,67	4e	488,81	410,82
1o	352,20	293,47	4f	456,96	388,14
1p	370,11	310,27	4g	456,92	388,14
1q	388,02	327,07	4h	423,63	361,14
1r	349,91	293,25	4i	515,04	449,35
2a	416,60	347,59	4j	282,94	249,59
2b	437,63	364,15	4k	282,87	249,59
2c	437,62	364,15	4l	449,51	379,75
2d	438,53	365,48	4m	449,51	379,75
2e	480,72	397,27	4n	384,43	323,33
2f	448,86	374,59	4o	402,33	340,13
2g	448,83	374,59	4p	420,24	356,94
2h	415,54	347,59	4q	438,14	373,74
2i	506,94	435,80	4r	400,04	339,92
2j	278,89	242,82	5a	265,68	200,27
2k	278,82	242,82	5b	282,95	213,81
2l	441,41	366,20	5c	360,36	297,64
2m	441,41	366,20	5d	445,04	363,83
2n	376,33	309,79	5e	385,43	320,97
2o	394,24	326,59	5f	448,30	377,15
2p	412,14	343,39	5g	377,63	311,18
2q	430,05	360,19	5h	462,31	377,36
2r	391,94	326,37	5i	402,69	334,51
3a	409,11	341,54	5j	465,57	390,69
3b	430,14	358,10	5k	370,33	297,61
3c	430,12	358,10	5l	455,01	363,80
3d	431,04	359,43	5m	395,39	320,95
3e	473,22	391,22	5n	458,26	377,12
3f	441,37	368,54	5o	387,60	311,15
3g	441,33	368,54	5p	472,28	377,34
3h	408,04	341,54	5q	412,66	334,48
3i	499,45	429,75	5r	475,53	390,66

Legenda: ID = Identificador. Fonte: O Autor (2023).

Tabela 25 – Valores de solubilidade em água (Log S) e Lipofilicidade (Log P) calculado por diferentes metodologias para bases de Schiff estudadas, pelos softwares MolSoft, pkCSM, ADMET Lab, SwissADME, ProTox-II e Molinspiration.

ID	MolSoft	PkCSM	ADMET Lab	SwissADME	Molinspiration	ProTox-II	MolSoft	ADMET Lab	Consenso Log P
	MolLog S (Log mol/L)	Log S (Log mol/L)	Log S (Log mol/L)	WLog P	miLog P	Log P	MolLog P	Log P	
1a	-3,77	-4,382	-5,295	2,69	4,49	4,11	2,94	3,832	3,6124
1b	-3,92	-4,532	-5,334	3,00	4,89	4,42	3,36	4,141	3,9622
1c	-3,96	-4,532	-5,342	3,00	4,92	4,42	3,38	4,141	3,9722
1d	-4,01	-4,858	-5,218	3,45	5,28	4,87	3,76	4,595	4,391
1e	-4,32	-4,815	-5,334	3,61	5,67	5,03	4,62	3,149	4,4158
1f	-3,55	-4,212	-4,993	2,39	4,38	3,81	2,92	3,531	3,4062
1g	-3,59	-4,639	-4,989	2,39	4,56	3,81	2,89	3,531	3,4362
1h	-3,58	-4,382	-5,231	2,69	4,54	4,11	2,72	3,832	3,5784
1i	-4,44	-4,19	-6,111	4,28	6,50	5,7	4,45	5,423	5,2706
1j	-3,11	-3,424	-3,771	1,89	3,12	2,6	2,41	2,458	2,4956
1k	-3,00	-3,424	-3,744	1,89	3,15	2,6	2,26	2,458	2,4716
1l	-3,04	-4,589	-4,534	2,04	4,16	3,46	2,54	3,18	3,076
1m	-3,04	-4,589	-4,534	2,04	4,16	3,46	2,54	3,18	3,076
1n	-2,98	-3,830	-4,005	0,73	2,77	2,15	2,20	1,869	1,9438
1o	-2,64	-4,000	-4,321	1,12	3,04	2,54	1,92	2,259	2,1758
1p	-3,00	-3,837	-4,418	1,51	3,31	2,93	2,21	2,649	2,5218
1q	-3,48	-4,335	-4,426	1,90	3,82	3,32	2,71	3,04	2,958
1r	-2,97	-4,073	-5,23	1,11	3,10	2,53	2,23	2,441	2,2822
2a	-4,09	-4,676	-5,528	3,31	5,34	4,73	3,87	4,449	4,3398
2b	-4,35	-4,815	-5,439	3,61	5,74	5,03	4,29	4,758	4,6856
2c	-4,29	-4,815	-5,433	3,61	5,76	5,03	4,31	4,758	4,6936
2d	-4,53	-5,121	-6,089	4,07	6,13	5,49	4,69	5,212	5,1184
2e	-5,34	-5,072	-6,14	4,23	6,52	5,65	5,55	5,375	5,465
2f	-3,91	-4,418	-5,121	3,00	5,23	4,42	3,85	4,147	4,1294
2g	-3,97	-4,853	-5,153	3,00	5,41	4,42	3,82	4,147	4,1594
2h	-3,78	-4,676	-5,647	3,31	5,39	4,73	3,65	4,449	4,3058
2i	-5,22	-4,33	-5,943	4,90	7,35	6,32	5,38	6,04	5,998
2j	-3,42	-3,641	-4,052	2,19	3,55	2,9	2,88	2,766	2,8572
2k	-3,33	-3,641	-4,041	2,19	3,57	2,9	2,72	2,766	2,8292
2l	-3,81	-4,942	-5,307	2,65	5,01	4,07	3,47	3,797	3,7994
2m	-3,81	-4,942	-5,307	2,65	5,01	4,07	3,47	3,797	3,7994
2n	-3,47	-4,254	-4,467	1,34	3,62	2,76	3,13	2,486	2,6672
2o	-3,48	-4,413	-4,436	1,73	3,89	3,15	2,85	2,876	2,8992
2p	-3,50	-4,175	-4,728	2,12	4,16	3,45	3,14	3,266	3,2272
2q	-3,64	-4,717	-5,221	2,51	4,67	3,93	3,64	3,656	3,6812

ID	<i>MolSoft</i>	<i>PkCSM</i>	<i>ADMET Lab</i>	<i>SwissADME</i>	<i>Molinspiration</i>	<i>ProTox-II</i>	<i>MolSoft</i>	<i>ADMET Lab</i>	<i>Consensus Log P</i>
	<i>MolLog S (Log mol/L)</i>	<i>Log S (Log mol/L)</i>	<i>Log S (Log mol/L)</i>	<i>WLog P</i>	<i>miLog P</i>	<i>Log P</i>	<i>MolLog P</i>	<i>Log P</i>	
2r	-3,56	-4,489	-4,409	1,73	3,95	3,15	3,16	2,875	2,973
3a	-4,70	-4,483	-6,295	4,00	5,80	5,42	4,41	5,139	4,9538
3b	-4,95	-5,415	-6,242	4,30	6,20	5,72	4,83	5,448	5,2996
3c	-5,04	-5,29	-6,178	4,30	6,22	5,72	4,86	5,448	5,3096
3d	-5,65	-5,29	-6,228	4,76	6,58	6,18	5,23	5,902	5,7304
3e	-5,97	-5,514	-6,309	4,92	6,98	6,34	6,09	6,064	6,0788
3f	-4,53	-4,74	-5,414	3,69	5,69	5,11	4,40	4,837	4,7454
3g	-4,56	-5,169	-5,421	3,69	5,87	5,11	4,37	4,837	4,7754
3h	-4,73	-5,173	-6,617	4,00	5,85	5,42	4,19	5,139	4,9198
3i	-6,08	-4,574	-6,171	5,59	7,81	7,01	5,93	6,73	6,614
3j	-3,59	-3,992	-4,33	2,54	3,78	3,25	3,15	3,111	3,1662
3k	-3,56	-3,992	-4,317	2,54	3,80	3,25	2,99	3,111	3,1382
3l	-4,45	-5,555	-5,386	3,34	5,46	4,76	4,01	4,487	4,4114
3m	-4,45	-5,555	-5,386	3,47	5,46	4,76	4,01	4,487	4,4374
3n	-4,21	-4,997	-4,679	2,03	4,08	3,45	3,67	3,176	3,2812
3o	-3,88	-5,117	-5,267	2,42	4,35	3,84	3,39	3,566	3,5132
3p	-4,29	-4,602	-5,357	2,81	4,62	4,23	3,68	3,956	3,8592
3q	-4,62	-5,335	-5,634	3,20	5,12	4,62	4,19	4,346	4,2952
3r	-4,28	-5,212	-6,740	2,42	4,41	3,84	3,71	3,840	3,644
4a	-3,73	-4,611	-4,83	3,55	4,36	4,97	2,91	3,649	3,8878
4b	-3,80	-4,681	-4,811	3,86	4,76	5,28	3,33	3,957	4,2374
4c	-3,87	-4,681	-4,802	3,86	4,79	5,28	3,36	3,957	4,2494
4d	-3,97	-4,795	-5,289	4,31	5,15	5,73	3,73	4,11	4,606
4e	-4,32	-4,805	-5,378	4,48	5,54	5,9	4,59	4,574	5,0168
4f	-3,53	-4,167	-4,716	3,25	4,25	4,67	2,90	3,347	3,6834
4g	-3,55	-4,342	-4,719	3,25	4,43	4,67	2,87	3,347	3,7134
4h	-3,52	-4,611	-4,868	3,55	4,41	4,97	2,69	3,649	3,8538
4i	-4,38	-4,007	-5,947	5,14	6,37	6,56	4,43	5,24	5,548
4j	-3,26	-4,136	-4,283	2,32	3,06	3,03	2,40	2,366	2,6352
4k	-3,31	-4,136	-4,253	2,32	3,08	3,03	2,24	2,366	2,6072
4l	-3,32	-5,078	-4,38	2,90	4,03	4,32	2,51	2,997	3,3514
4m	-3,32	-5,078	-4,38	2,90	4,03	4,32	2,51	2,997	3,3514
4n	-3,39	-4,829	-4,466	1,59	2,64	3,01	2,17	1,686	2,2192
4o	-2,92	-4,853	-4,548	1,98	2,91	3,4	1,89	2,076	2,4512
4p	-3,41	-4,43	-4,458	2,37	3,18	3,79	2,18	2,466	2,7972
4q	-3,47	-4,891	-4,44	2,76	3,69	4,18	2,69	2,856	3,2352
4r	-3,35	-4,953	-4,517	1,98	2,97	3,4	2,21	2,074	2,5268
5a	-2,11	-3,091	-2,527	0,07	1,26	1,48	0,47	0,645	0,785
5b	-2,77	-3,515	-3,004	0,73	1,91	2,14	1,20	1,299	1,4558

ID	<i>MolSoft</i>	<i>PkCSM</i>	<i>ADMET Lab</i>	<i>SwissADME</i>	<i>Molinspiration</i>	<i>ProTox-II</i>	<i>MolSoft</i>	<i>ADMET Lab</i>	<i>Consenso Log P</i>
	<i>MolLog S (Log mol/L)</i>	<i>Log S (Log mol/L)</i>	<i>Log S (Log mol/L)</i>	<i>WLog P</i>	<i>miLog P</i>	<i>Log P</i>	<i>MolLog P</i>	<i>Log P</i>	
5c	-2,85	-3,557	-4,273	1,46	2,38	2,88	2,30	2,353	2,2746
5d	-3,78	-4,336	-5,385	2,75	4,06	4,18	3,87	3,65	3,702
5e	-3,04	-3,696	-4,517	1,89	2,31	3,31	2,22	2,261	2,3982
5f	-3,28	-4,081	-4,564	2,30	3,21	3,73	3,01	3,199	3,0898
5g	-3,39	-3,9	-4,486	2,11	3,03	3,54	2,99	3,006	2,9352
5h	-4,54	-4,241	-5,373	3,41	4,71	4,83	4,56	4,304	4,3628
5i	-3,38	-3,842	-4,64	2,54	2,97	3,97	2,91	2,914	3,0608
5j	-3,96	-4,42	-5,318	2,96	3,86	4,38	3,70	3,852	3,7504
5k	-2,57	-4,268	-4,225	1,46	2,97	2,71	1,86	2,182	2,2364
5l	-3,37	-4,93	-5,273	2,76	4,65	4,01	3,44	3,479	3,6678
5m	-2,65	-4,835	-4,441	1,89	2,91	3,14	1,70	2,09	2,346
5n	-3,10	-3,597	-4,365	2,30	3,80	3,56	2,56	3,028	3,0496
5o	-3,47	-4,813	-4,391	2,11	3,62	3,36	2,60	2,835	2,905
5p	-4,49	-5,374	-5,354	3,41	5,31	4,66	4,18	4,133	4,3386
5q	-3,44	-5,194	-4,637	2,54	3,56	3,8	2,44	2,744	3,0168
5r	-3,62	-3,855	-5,302	2,96	4,46	4,21	3,30	3,682	3,7224

Legenda: ID = Identificador.

Fonte: O Autor (2023).

Tabela 26 – Refratividade molar, área de superfície polar topológica (TPSA) e superfície molecular, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelos softwares SwissADME, Molinspiration, ProTox-II, MolSoft e pkCSM.

ID	<i>SwissADME/ProTox-II</i>	<i>MolSoft</i>	<i>SwissADME/ProTox-II</i>	<i>Molinspiration</i>	<i>PkCSM</i>
	R.M.	MolPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	Área de superfície
1a	114,49	62,80	82,92	90,45	160,207
1b	119,45	62,10	82,92	90,45	166,572
1c	119,45	62,80	82,92	90,45	166,572
1d	122,19	62,80	82,92	90,45	174,075
1e	129,39	61,41	82,92	90,45	179,302
1f	121,45	92,60	120,22	127,75	175,528
1g	121,45	91,91	120,22	127,75	174,860
1h	114,49	64,20	82,92	90,45	160,207
1i	143,94	63,92	82,92	90,45	201,629
1j	77,42	60,63	78,76	82,53	114,140
1k	77,42	60,63	78,76	82,53	114,140
1l	115,45	66,88	82,92	90,45	162,334
1m	115,45	66,88	82,92	90,45	162,334
1n	98,34	65,19	82,92	90,45	137,880
1o	103,15	65,19	82,92	90,45	144,245
1p	107,95	65,19	82,92	90,45	150,610
1q	112,76	65,19	82,92	90,45	156,975

ID	SwissAD ME/ ProTox-II	MolSoft	SwissADM E/ ProTox-II	Molinspirati on.	PkCSM
	R.M.	MolPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	Área de superfi cie
1r	103,15	65,75	82,92	90,45	144,245
2a	124,42	62,80	82,92	90,45	172,937
2b	129,39	62,10	82,92	90,45	179,302
2c	129,39	62,80	82,92	90,45	179,302
2d	132,12	62,80	82,92	90,45	186,805
2e	139,32	61,41	82,92	90,45	192,032
2f	131,38	92,60	120,22	127,75	188,258
2g	131,38	91,91	120,22	127,75	187,590
2h	124,42	64,20	82,92	90,45	172,937
2i	153,87	63,92	82,92	90,45	214,359
2j	82,39	60,63	78,76	82,53	120,505
2k	82,39	60,63	78,76	82,53	120,505
2l	125,39	66,88	82,92	90,45	175,064
2m	125,39	66,88	82,92	90,45	175,064
2n	108,27	65,19	82,92	90,45	150,610
2o	113,08	65,19	82,92	90,45	156,975
2p	117,89	65,19	82,92	90,45	163,340
2q	122,69	65,19	82,92	90,45	169,705
2r	113,08	65,75	82,92	90,45	156,975
3a	124,51	62,80	82,92	90,45	180,814
3b	129,47	62,10	82,92	90,45	187,179
3c	129,47	62,80	82,92	90,45	187,179
3d	132,21	62,80	82,92	90,45	187,179
3e	139,41	61,41	82,92	90,45	199,908
3f	131,47	92,60	120,22	127,75	196,134
3g	131,47	91,91	120,22	127,75	195,467
3h	124,51	64,20	82,92	90,45	180,814
3i	153,96	63,92	82,92	90,45	222,236
3j	82,43	60,63	78,76	82,53	124,443
3k	82,43	60,63	78,76	82,53	124,443
3l	125,47	66,88	82,92	90,45	182,940
3m	125,47	66,88	82,92	90,45	182,940
3n	108,36	65,19	82,92	90,45	158,486
3o	113,17	65,19	82,92	90,45	164,851
3p	117,97	65,19	82,92	90,45	171,216
3q	122,78	65,19	82,92	90,45	177,581
3r	113,17	65,75	82,92	90,45	164,851
4a	132,13	129,56	174,56	182,10	189,513
4b	137,10	128,87	174,56	182,10	195,878
4c	137,10	129,56	174,56	182,10	195,878
4d	139,83	129,56	174,56	182,10	203,381
4e	147,03	128,17	174,56	182,10	208,608
4f	139,09	159,37	211,86	219,40	204,834
4g	139,09	158,67	211,86	219,40	204,166
4h	132,18	130,96	174,56	182,10	189,513
4i	161,58	130,69	174,56	182,10	230,935
4j	86,25	94,01	124,58	128,35	128,793
4k	86,25	94,01	124,58	128,35	128,793
4l	133,10	133,64	174,56	182,10	191,640

ID	SwissAD ME/ ProTox-II	MolSoft	SwissADM E/ ProTox-II	Molinspirati on.	PKCSM
	R.M.	MolPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	TPSA (Å ²)	Área de superfície
4m	133,10	133,64	174,56	182,10	191,640
4n	115,98	131,95	174,56	182,10	167,186
4o	120,79	131,95	174,56	182,10	173,551
4p	125,60	131,95	174,56	182,10	179,916
4q	130,40	131,95	174,56	182,10	186,281
4r	120,79	132,51	174,56	182,10	173,551
5a	66,38	89,07	115,06	118,83	102,657
5b	71,39	89,07	115,06	118,83	112,961
5c	97,79	98,10	121,30	121,30	149,084
5d	117,06	98,10	121,30	121,30	174,543
5e	106,61	131,48	167,12	167,12	163,737
5f	121,61	100,83	124,54	124,54	180,303
5g	102,80	98,10	121,30	121,30	159,387
5h	122,07	98,10	121,30	121,30	184,847
5i	111,62	131,48	167,12	167,12	174,040
5j	126,62	100,83	124,54	124,54	190,606
5k	97,79	96,39	121,30	125,06	149,084
5l	117,06	96,39	121,30	125,06	174,543
5m	106,61	129,78	167,12	170,89	163,737
5n	121,61	99,13	124,54	128,30	180,303
5o	102,80	96,39	121,30	125,06	159,387
5p	122,07	96,39	121,30	125,06	184,847
5q	111,62	129,78	167,12	170,89	174,040
5r	126,62	99,13	124,54	128,30	190,606

Legenda: ID = Identificador; R.M.= refratividade polar; TPSA = área de superfície polar topológica.
Fonte: O Autor (2023).

Tabela 27 – Bioatividade teórica calculada para as bases de Schiff estudadas, por meio do *software* Molinspiration. Coloração das células é referente à bioatividade, onde verde equivale a potencialmente ativo, e vermelho equivale a potencialmente inativo.

ID	Ligante GPCR	Modulador de canal iônico	Inibidor de quinase	Ligante de receptor nuclear	Inibidor de protease	Inibidor de enzima
1a	-0,19	-0,4	-0,06	-0,53	-0,58	-0,22
1b	-0,23	-0,45	-0,08	-0,55	-0,62	-0,27
1c	-0,23	-0,46	-0,10	-0,55	-0,62	-0,28
1d	-0,29	-0,46	-0,07	-0,66	-0,67	-0,29
1e	-0,2	-0,46	-0,12	-0,45	-0,62	-0,21
1f	-0,18	-0,47	-0,15	-0,47	-0,58	-0,17
1g	-0,21	-0,52	-0,24	-0,56	-0,67	-0,19
1h	-0,19	-0,48	-0,13	-0,61	-0,65	-0,22
1i	-0,1	-0,37	-0,08	-0,43	-0,47	-0,11
1j	-0,35	-0,7	-0,34	-0,78	-1,05	-0,26
1k	-0,34	-0,69	-0,35	-0,78	-1,04	-0,24

ID	Ligante GPCR	Modulador de canal iônico	Inibidor de quinase	Ligante de receptor nuclear	Inibidor de protease	Inibidor de enzima
1l	0,01	-0,12	0,14	-0,29	-0,20	0,00
1m	0,01	-0,12	0,14	-0,29	-0,20	0,00
1n	-0,11	0,00	0,07	-0,31	-0,42	0,01
1o	-0,09	0,00	0,02	-0,31	-0,44	-0,01
1p	-0,08	0,00	0,01	-0,25	-0,4	0,00
1q	-0,07	0,01	0,01	-0,23	-0,37	0,01
1r	-0,05	-0,1	0,08	-0,33	-0,32	-0,03
2a	-0,21	-0,45	-0,10	-0,52	-0,59	-0,26
2b	-0,23	-0,45	-0,09	-0,53	-0,59	-0,27
2c	-0,22	-0,44	-0,09	-0,5	-0,57	-0,26
2d	-0,31	-0,5	-0,11	-0,63	-0,67	-0,32
2e	-0,2	-0,47	-0,14	-0,43	-0,59	-0,22
2f	-0,2	-0,51	-0,18	-0,46	-0,59	-0,20
2g	-0,23	-0,56	-0,26	-0,55	-0,68	-0,22
2h	-0,21	-0,52	-0,17	-0,59	-0,66	-0,25
2i	-0,13	-0,46	-0,11	-0,42	-0,49	-0,14
2j	-0,35	-0,77	-0,35	-0,74	-1,02	-0,31
2k	-0,34	-0,76	-0,35	-0,73	-1,02	-0,29
2l	-0,02	-0,19	0,08	-0,29	-0,23	-0,05
2m	-0,02	-0,19	0,08	-0,29	-0,23	-0,05
2n	-0,14	-0,08	0,01	-0,3	-0,43	-0,05
2o	-0,12	-0,08	-0,04	-0,31	-0,46	-0,06
2p	-0,11	-0,08	-0,04	-0,26	-0,42	-0,05
2q	-0,1	-0,07	-0,04	-0,24	-0,4	-0,04
2r	-0,09	-0,17	0,03	-0,32	-0,35	-0,08
3a	-0,18	-0,38	-0,07	-0,52	-0,56	-0,24
3b	-0,23	-0,44	-0,11	-0,53	-0,60	-0,29
3c	-0,23	-0,44	-0,11	-0,53	-0,60	-0,29
3d	-0,28	-0,44	-0,08	-0,63	-0,65	-0,3
3e	-0,2	-0,44	-0,13	-0,44	-0,6	-0,23
3f	-0,17	-0,45	-0,16	-0,46	-0,57	-0,18
3g	-0,2	-0,5	-0,24	-0,54	-0,66	-0,2
3h	-0,18	-0,45	-0,14	-0,59	-0,64	-0,23
3i	-0,11	-0,41	-0,09	-0,42	-0,47	-0,13
3j	-0,31	-0,68	-0,31	-0,73	-0,99	-0,29
3k	-0,3	-0,67	-0,32	-0,72	-0,98	-0,27
3l	0	-0,12	0,11	-0,29	-0,21	-0,03
3m	0	-0,12	0,11	-0,29	-0,21	-0,03
3n	-0,11	-0,01	0,04	-0,3	-0,41	0,03
3o	-0,09	-0,01	0,00	-0,3	-0,43	-0,04
3p	-0,08	-0,01	0,00	-0,25	-0,4	-0,03
3q	-0,07	0	-0,01	-0,24	-0,37	-0,02
3r	-0,06	-0,1	0,06	-0,32	-0,33	-0,06
4a	-0,26	-0,36	-0,14	-0,5	-0,57	-0,25

ID	Ligante GPCR	Modulador de canal iônico	Inibidor de quinase	Ligante de receptor nuclear	Inibidor de protease	Inibidor de enzima
4b	-0,29	-0,41	-0,15	-0,52	-0,61	-0,29
4c	-0,29	-0,42	-0,17	-0,51	-0,61	-0,3
4d	-0,34	-0,42	-0,15	-0,6	-0,65	-0,31
4e	-0,27	-0,48	-0,18	-0,44	-0,61	-0,25
4f	-0,25	-0,49	-0,21	-0,46	-0,58	-0,21
4g	-0,27	-0,53	-0,28	-0,53	-0,65	-0,22
4h	-0,26	-0,42	-0,2	-0,56	-0,64	-0,24
4i	-0,2	-0,62	-0,25	-0,53	-0,49	-0,26
4j	-0,38	-0,65	-0,36	-0,69	-0,95	-0,32
4k	-0,37	-0,64	-0,36	-0,68	-0,94	-0,3
4l	-0,1	-0,14	0,03	-0,31	-0,27	-0,08
4m	-0,1	-0,14	0,03	-0,31	-0,27	-0,08
4n	-0,38	-0,24	-0,18	-0,49	-0,5	-0,10
4o	-0,19	-0,04	-0,08	-0,33	-0,47	-0,09
4p	-0,18	-0,04	-0,08	-0,28	-0,44	-0,08
4q	-0,17	-0,03	-0,08	-0,27	-0,42	-0,07
4r	-0,17	-0,12	-0,03	-0,34	-0,38	-0,11
5a	-0,7	-0,5	-0,16	-0,9	-0,85	-0,33
5b	-0,63	-0,48	-0,12	-0,82	-0,79	-0,33
5c	-0,46	-0,6	-0,47	-0,53	-0,49	-0,47
5d	-0,36	-0,47	-0,41	-0,36	-0,43	-0,4
5e	-0,55	-0,59	-0,56	-0,56	-0,57	-0,53
5f	-0,37	-0,53	-0,39	-0,47	-0,46	-0,45
5g	-0,44	-0,58	-0,49	-0,53	-0,51	-0,49
5h	-0,35	-0,46	-0,43	-0,36	-0,45	-0,42
5i	-0,54	-0,57	-0,56	-0,56	-0,59	-0,54
5j	-0,36	-0,52	-0,41	-0,47	-0,48	-0,46
5k	-0,26	-0,29	-0,04	-0,33	-0,41	-0,18
5l	-0,19	-0,2	-0,04	-0,18	-0,35	-0,15
5m	-0,38	-0,32	-0,15	-0,39	-0,51	-0,27
5n	-0,21	-0,28	-0,02	-0,31	-0,41	-0,21
5o	-0,26	-0,29	-0,05	-0,34	-0,42	-0,2
5p	-0,19	-0,2	-0,05	-0,19	-0,37	-0,17
5q	-0,38	-0,32	-0,17	-0,39	-0,52	-0,29
5r	-0,22	-0,28	-0,04	-0,32	-0,42	-0,23

Legenda: ID = Identificador. Fonte: O Autor (2023).

Quadro 10 – Atividades relacionadas à absorção teórica de fármacos, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelo *software* pkCSM.

ID	Caco-2 perm. (Log cm/s)	Absorção intestinal (humano, %)	Perm. em pele (Log Kp, cm/h)	Substrato de P-GP	Inibidor de P-GP I	Inibidor de P-GP II
1a	1,181	90,773	-2,941	Sim	Sim	Sim
1b	0,798	90,571	-2,939	Sim	Sim	Sim
1c	0,798	90,571	-2,939	Sim	Sim	Sim
1d	0,740	89,045	-2,923	Sim	Sim	Sim
1e	0,796	90,166	-2,933	Sim	Sim	Sim
1f	0,129	75,161	-2,819	Sim	Sim	Sim
1g	0,193	97,911	-2,784	Sim	Sim	Sim
1h	1,181	90,773	-2,941	Sim	Sim	Sim
1i	0,801	90,432	-2,805	Sim	Sim	Sim
1j	1,034	91,089	-2,874	Sim	Não	Não
1k	1,034	91,089	-2,874	Sim	Não	Não
1l	1,110	92,369	-3,177	Sim	Sim	Sim
1m	1,110	92,369	-3,177	Sim	Sim	Sim
1n	1,118	93,376	-3,189	Sim	Sim	Não
1o	1,118	92,957	-3,152	Sim	Sim	Não
1p	0,822	90,595	-2,916	Sim	Sim	Não
1q	1,117	92,119	-3,074	Sim	Sim	Sim
1r	1,119	92,991	-3,175	Sim	Sim	Não
2a	0,797	90,369	-2,936	Sim	Sim	Sim
2b	0,796	90,166	-2,933	Sim	Sim	Sim
2c	0,796	90,166	-2,933	Sim	Sim	Sim
2d	0,738	88,641	-2,916	Sim	Sim	Sim
2e	0,795	89,762	-2,923	Sim	Sim	Sim
2f	0,134	76,098	-2,813	Sim	Sim	Sim
2g	0,198	98,847	-2,782	Sim	Sim	Sim
2h	0,797	90,369	-2,936	Sim	Sim	Sim
2i	0,799	90,028	-2,798	Sim	Sim	Sim
2j	1,039	90,887	-2,867	Sim	Sim	Não
2k	1,039	90,887	-2,867	Sim	Sim	Não
2l	1,118	91,965	-3,155	Sim	Sim	Sim
2m	1,118	91,965	-3,155	Sim	Sim	Sim
2n	1,127	92,972	-3,17	Sim	Sim	Não
2o	1,126	92,553	-3,135	Sim	Sim	Não
2p	0,941	90,929	-2,922	Sim	Sim	Sim
2q	1,125	91,714	-3,06	Sim	Sim	Sim
2r	1,127	92,587	-3,155	Sim	Sim	Não
3a	0,457	88,434	-2,753	Sim	Sim	Sim

ID	Caco-2 perm. (Log cm/s)	Absorção intestinal (humano, %)	Perm. em pele (Log Kp, cm/h)	Substrato de P-GP	Inibidor de P-GP I	Inibidor de P-GP II
3b	0,528	88,391	-2,809	Sim	Sim	Sim
3c	1,013	88,75	-2,777	Sim	Sim	Sim
3d	1,013	88,75	-2,777	Sim	Sim	Sim
3e	0,695	86,845	-2,89	Sim	Sim	Sim
3f	0,119	77,514	-2,793	Sim	Sim	Sim
3g	0,183	100	-2,769	Sim	Sim	Sim
3h	0,698	87,452	-2,903	Sim	Sim	Sim
3i	0,700	87,111	-2,786	Sim	Sim	Sim
3j	1,017	89,428	-2,851	Sim	Sim	Não
3k	1,017	89,428	-2,851	Sim	Sim	Não
3l	0,751	89,048	-3,076	Sim	Sim	Sim
3m	0,751	89,048	-3,076	Sim	Sim	Sim
3n	1,083	90,055	-3,08	Sim	Sim	Não
3o	1,083	89,636	-3,054	Sim	Sim	Sim
3p	0,897	88,012	-2,893	Sim	Sim	Sim
3q	0,756	88,797	-2,994	Sim	Sim	Sim
3r	1,084	89,67	-3,07	Sim	Sim	Sim
4a	0,517	94,936	-2,755	Sim	Sim	Sim
4b	0,528	95,405	-2,754	Sim	Sim	Sim
4c	0,528	95,405	-2,754	Sim	Sim	Sim
4d	0,518	95,849	-2,75	Sim	Sim	Sim
4e	0,550	96,341	-2,752	Sim	Sim	Sim
4f	0,326	69,212	-2,738	Sim	Sim	Sim
4g	0,521	91,962	-2,74	Sim	Sim	Sim
4h	0,517	94,936	-2,755	Sim	Sim	Sim
4i	0,679	100	-2,739	Sim	Sim	Sim
4j	0,263	70,163	-2,77	Sim	Sim	Não
4k	0,263	70,163	-2,77	Sim	Sim	Não
4l	0,488	91,585	-2,778	Sim	Sim	Sim
4m	0,488	91,585	-2,778	Sim	Sim	Sim
4n	0,397	83,974	-2,777	Sim	Sim	Sim
4o	0,407	84,731	-2,771	Sim	Sim	Sim
4p	-0,171	85,597	-2,737	Sim	Sim	Sim
4q	0,426	86,245	-2,76	Sim	Sim	Sim
4r	0,406	84,799	-2,776	Sim	Sim	Sim
5a	-0,156	78,583	-3,472	Sim	Não	Não
5b	0,043	80,045	-3,419	Não	Não	Não
5c	0,770	80,747	-2,939	Sim	Sim	Não
5d	0,621	82,973	-2,931	Sim	Sim	Sim

ID	Caco-2 perm. (Log cm/s)	Absorção intestinal (humano, %)	Perm. em pele (Log Kp, cm/h)	Substrato de P-GP	Inibidor de P-GP I	Inibidor de P-GP II
5e	-0,021	77,855	-2,782	Sim	Sim	Sim
5f	0,773	80,024	-2,957	Sim	Sim	Sim
5g	0,577	81,929	-2,919	Sim	Sim	Sim
5h	0,568	84,035	-2,762	Sim	Sim	Sim
5i	0,114	78,916	-2,742	Sim	Sim	Sim
5j	0,580	81,207	-2,922	Sim	Sim	Sim
5k	0,265	79,841	-3,179	Sim	Sim	Não
5l	0,348	81,999	-3,039	Sim	Sim	Sim
5m	0,276	76,867	-2,803	Sim	Sim	Sim
5n	0,540	79,117	-2,922	Sim	Sim	Sim
5o	0,254	81,018	-3,108	Sim	Sim	Não
5p	0,343	83,175	-2,993	Sim	Sim	Sim
5q	0,279	78,043	-2,789	Sim	Sim	Sim
5r	0,388	80,299	-2,893	Sim	Sim	Sim

Legenda: ID = Identificador; Perm. = Permeabilidade; GP = glicoproteína.

Fonte: O Autor (2023).

Tabela 28 – Atividades relacionadas à distribuição teórica de fármacos, calculadas para as bases de Schiff estudadas, previstas pelos *softwares* pkCSM e ADMET Lab.

ID	pkCSM	ADMET Lab	pkCSM	pkCSM	ADMET Lab
	Volume de distribuição em humano (L/Kg)	Volume de distribuição (L/Kg)	Permeabilidade de SNC	Fração não ligada a proteínas séricas (humano)	Ligação às Proteínas Plasmáticas (%)
1a	-0,505	0,064	-2,562	0,000	90,232
1b	-0,488	0,077	-2,545	0,000	90,238
1c	-0,488	0,066	-2,545	0,000	90,404
1d	-0,533	-0,293	-2,565	0,000	91,437
1e	-0,451	0,217	-2,51	0,000	95,557
1f	-1,172	-0,71	-2,733	0,042	95,332
1g	-0,853	-0,695	-2,65	0,000	94,758
1h	-0,505	0,009	-2,562	0,000	90,622
1i	-0,652	-0,074	-2,357	0,000	89,285
1j	-0,798	-0,742	-2,746	0,257	92,028
1k	-0,798	-0,763	-2,746	0,257	89,566
1l	-0,216	0,244	-2,738	0,121	90,027
1m	-0,216	0,244	-2,738	0,121	90,027
1n	-0,328	0,065	-2,791	0,224	87,708
1o	-0,305	0,103	-2,779	0,180	92,814

ID	pkCSM	ADMET Lab	pkCSM	pkCSM	ADMET Lab
	Volume de distribuição em humano (L/Kg)	Volume de distribuição (L/Kg)	Permeabilidade de SNC	Fração não ligada á proteínas séricas (humano)	Ligação às Proteínas Plasmáticas (%)
1p	0,171	0,095	-2,353	0,015	92,137
1q	-0,256	0,114	-2,754	0,098	94,267
1r	-0,308	0,89	-2,772	0,195	92,68
2a	-0,47	0,126	-2,528	0,000	92,872
2b	-0,451	0,226	-2,51	0,000	95,88
2c	-0,451	0,221	-2,51	0,000	95,871
2d	-0,495	-0,292	-2,53	0,000	96,36
2e	-0,413	0,131	-2,476	0,000	95,921
2f	-1,135	-0,669	-2,699	0,005	96,135
2g	-0,821	-0,654	-2,615	0,000	96,12
2h	-0,47	0,096	-2,528	0,000	92,299
2i	-0,618	-0,16	-2,323	0,000	93,113
2j	-0,778	-0,767	-2,729	0,233	88,826
2k	-0,778	-0,693	-2,729	0,233	88,27
2l	-0,181	0,361	-2,703	0,076	92,343
2m	-0,181	0,361	-2,703	0,076	92,343
2n	-0,294	0,266	-2,757	0,175	93,534
2o	-0,269	0,258	-2,744	0,133	91,743
2p	0,28	0,28	-2,207	0,000	94,291
2q	-0,22	0,353	-2,72	0,052	94,587
2r	-0,272	0,32	-2,738	0,147	92,207
3a	0,051	-0,3	-1,494	0,003	93,102
3b	-0,093	-0,281	-1,448	0,000	95,962
3c	-0,033	-0,279	-1,474	0,000	95,939
3d	-0,033	-0,347	-1,474	0,000	95,973
3e	-0,512	-0,19	-2,52	0,000	95,868
3f	-1,231	-1,167	-2,743	0,000	95,751
3g	-0,917	-1,18	-2,66	0,000	95,615
3h	-0,572	-0,345	-2,572	0,000	93,089
3i	-0,701	-0,36	-2,367	0,000	92,718
3j	-0,831	-1,274	-2,751	0,215	90,892
3k	-0,831	-1,264	-2,751	0,215	90,8
3l	-0,292	-0,169	-2,747	0,042	93,309
3m	-0,292	-0,169	-2,747	0,042	93,309
3n	-0,408	-0,17	-2,801	0,139	94,248
3o	-0,383	-0,208	-2,789	0,098	95,086
3p	0,167	-0,207	-2,127	0,000	95,468
3q	-0,331	-0,19	-2,764	0,020	95,327

ID	pkCSM	ADMET Lab	pkCSM	pkCSM	ADMET Lab
	Volume de distribuição em humano (L/Kg)	Volume de distribuição (L/Kg)	Permeabilidade de SNC	Fração não ligada á proteínas séricas (humano)	Ligação às Proteínas Plasmáticas (%)
3r	-0,385	1,057	-2,782	0,112	98,967
4a	-1,16	-0,564	-2,737	0,000	92,09
4b	-1,145	-0,602	-2,72	0,000	93,189
4c	-1,145	-0,618	-2,72	0,000	90,427
4d	-1,184	-1,019	-2,74	0,000	92,775
4e	-1,114	-0,608	-2,685	0,000	91,757
4f	-1,713	-1,218	-2,908	0,000	86,622
4g	-1,407	-1,206	-2,825	0,000	86,673
4h	-1,16	-0,589	-2,737	0,000	90,08
4i	-1,184	-0,573	-2,532	0,000	94,645
4j	-1,126	-1,268	-2,833	0,181	89,863
4k	-1,126	-1,282	-2,833	0,181	90,537
4l	-0,965	-0,589	-2,913	0,000	91,148
4m	-0,965	-0,589	-2,913	0,000	91,148
4n	-1,043	-0,97	-2,966	0,083	77,263
4o	-1,023	-0,931	-2,954	0,049	83,376
4p	0,007	-0,868	-2,786	0,002	85,17
4q	-0,976	-0,796	-2,929	0,000	87,081
4r	-1,028	-0,963	-2,947	0,059	84,025
5a	-0,357	-0,472	-2,941	0,485	65,741
5b	-0,364	-0,649	-2,975	0,312	74,549
5c	-0,146	-0,703	-2,339	0,075	91,673
5d	0,173	-0,455	-2,032	0,000	95,412
5e	-0,167	-1,028	-2,568	0,017	86,499
5f	0,137	-0,122	-2,469	0,044	93,135
5g	-0,166	-1,05	-2,228	0,06	93,32
5h	0,064	-0,717	-1,879	0,000	95,8
5i	-0,282	-1,358	-2,419	0,021	89,87
5j	0,114	-0,689	-2,356	0,032	93,687
5k	-0,519	-0,674	-2,855	0,213	89,9
5l	-0,502	-0,44	-2,736	0,048	95,314
5m	-0,872	-1,028	-2,942	0,142	85,715
5n	0,433	-0,009	-2,509	0,092	92,953
5o	-0,559	-1,031	-2,86	0,171	92,969
5p	-0,537	-0,707	-2,741	0,011	95,787
5q	-0,912	-1,361	-2,947	0,104	89,667
5r	0,413	-0,628	-2,4	0,087	93,57

Legenda: ID = Identificador; SNC = sistema nervoso central. Fonte: O Autor (2023).

Tabela 29 – Previsão da atividade de penetração da barreira hematoencefálica das bases de Schiff, previstas pelos *softwares* ADMET Lab, pKCSM e MolSoft.

ID	ADMET Lab	pKCSM	MolSoft	ID	ADMET Lab	pKCSM	MolSoft
	BBB/ Probabilidade de	Permeabilidade de da BBB	BBB Score		BBB/ Probabilidade de	Permeabilidade de da BBB	BBB Score
1a	+++0,906	-0,321	3,25	3j	---0,237	-0,468	3,15
1b	++0,800	-0,314	3,26	3k	---0,167	-0,468	3,15
1c	++0,775	-0,314	3,25	3l	++0,837	-0,643	3,64
1d	++0,831	-0,497	3,44	3m	++0,837	-0,643	3,64
1e	++0,898	-0,300	3,28	3n	+++0,915	-0,699	3,66
1f	---0,27	-0,738	2,10	3o	++0,894	-0,723	3,67
1g	---0,133	-0,85	2,11	3p	++0,894	-0,349	3,67
1h	++0,898	-0,321	3,23	3q	++0,894	-0,771	3,67
1i	++0,878	-0,311	2,69	3r	-0,403	-0,694	3,66
1j	---0,27	-0,275	3,15	4a	++0,714	-1,379	1,26
1k	-0,312	-0,275	3,15	4b	+0,572	-1,372	1,21
1l	+++0,921	-0,306	3,52	4c	-0,397	-1,372	1,21
1m	+++0,921	-0,306	3,52	4d	+0,565	-1,555	1,21
1n	+++0,966	-0,362	3,47	4e	+0,634	-1,358	1,12
1o	+++0,951	-0,386	3,50	4f	---0,089	-1,195	1,12
1p	+++0,951	-0,034	3,52	4g	---0,052	-1,908	1,12
1q	+++0,951	-0,434	3,54	4h	+0,592	-1,379	1,26
1r	-0,467	-0,357	3,49	4i	+0,601	-1,369	0,47
2a	++0,775	-0,307	3,26	4j	---0,134	-0,829	2,66
2b	++0,719	-0,300	3,27	4k	---0,089	-0,829	2,66
2c	+0,678	-0,300	3,26	4l	++0,722	-1,364	1,57
2d	+0,632	-0,484	3,42	4m	++0,722	-1,364	1,57
2e	++0,765	-0,286	3,26	4n	++0,814	-1,420	1,75
2f	---0,089	-0,76	2,01	4o	++0,775	-1,444	1,70
2g	---0,044	-0,836	2,02	4p	++0,775	-0,792	1,66
2h	+0,657	-0,307	3,24	4q	++ / 0,775	-1,492	1,61
2i	+0,607	-0,297	2,67	4r	+0,593	-1,415	1,70
2j	---0,14	-0,269	3,15	5a	++0,71	-0,366	2,56
2k	---0,089	-0,269	3,15	5b	+0,5	-0,402	2,57
2l	++0,762	-0,293	3,53	5c	---0,275	-0,581	2,52
2m	++0,762	-0,293	3,35	5d	---0,108	-0,526	2,45
2n	++0,856	-0,348	3,52	5e	---0,106	-0,778	1,79
2o	++0,822	-0,372	3,54	5f	---0,153	-0,731	3,00
2p	++0,822	0,001	3,55	5g	---0,215	-0,749	2,49
2q	++0,822	-0,421	3,56	5h	---0,088	-0,716	2,94
2r	+0,613	-0,344	3,53	5i	---0,085	-0,968	1,75
3a	++0,848	-0,134	3,37	5j	---0,123	-0,900	3,05
3b	++0,786	-0,520	3,37	5k	-0,457	-0,527	2,55
3c	+0,86	-0,242	3,36	5l	---0,212	-0,503	2,40
3d	++0,737	-0,242	3,51	5m	---0,225	-0,756	1,79
3e	++0,831	-0,637	3,36	5n	---0,226	-0,781	3,25
3f	---0,167	-1,067	2,01	5o	-0,354	-0,692	2,51
3g	---0,076	-1,187	2,02	5p	---0,155	-0,667	2,88
3h	++0,769	-0,658	3,35	5q	---0,163	-0,920	1,75
3i	++0,733	-0,648	2,75	5r	---0,162	-0,957	3,31

Legenda: ID = Identificador; BBB = barreira hematoencefálica. Fonte: O Autor (2023).

Quadro 11 – Previsão de atividades de metabolismo e excreção para as bases de Schiff estudadas, calculadas via pKCSM.

ID	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Excreção
	Substrato de CYP3A4	Inibidor de CYP1A2	Inibidor de CYP2C19	Inibidor de CYP2C9	Inibidor de CYP3A4	Liberaçã o total (Log (mL/min/Kg))
1a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,282
1b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,244
1c	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,250
1d	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,103
1e	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,198
1f	Sim	Sim	Não	Não	Não	-0,286
1g	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,371
1h	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,302
1i	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,313
1j	Não	Sim	Não	Não	Não	0,159
1k	Não	Sim	Não	Não	Não	0,148
1l	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,007
1m	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,007
1n	Sim	Sim	Sim	Não	Não	0,051
1o	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	0,197
1p	Sim	Não	Sim	Não	Não	0,255
1q	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,232
1r	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	0,083
2a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,277
2b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,238
2c	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,243
2d	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,123
2e	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,192
2f	Sim	Não	Não	Não	Não	-0,28
2g	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,364
2h	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,297
2i	Sim	Não	Não	Não	Sim	-0,307
2j	Não	Sim	Não	Não	Não	0,163
2k	Não	Sim	Não	Não	Não	0,153
2l	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,982
2m	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,982
2n	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,057
2o	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,203
2p	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	0,262
2q	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,238
2r	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,091
3a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,091
3b	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,109
3c	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,170

ID	<i>Metabolismo</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Excreção</i>
	Substrato de CYP3A4	Inibidor de CYP1A2	Inibidor de CYP2C19	Inibidor de CYP2C9	Inibidor de CYP3A4	Liberação total (Log (mL/min/Kg))
3d	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,170
3e	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,233
3f	Sim	Não	Não	Não	Não	-0,116
3g	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,114
3h	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,225
3i	Sim	Não	Não	Sim	Sim	-0,399
3j	Não	Sim	Sim	Sim	Não	0,042
3k	Não	Sim	Sim	Sim	Não	-0,024
3l	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,045
3m	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,045
3n	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,146
3o	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,069
3p	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,101
3q	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-0,136
3r	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	0,112
4a	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,401
4b	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,357
4c	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,362
4d	Sim	Não	Não	Sim	Sim	0,145
4e	Sim	Não	Não	Sim	Sim	-0,314
4f	Sim	Não	Não	Não	Não	0,065
4g	Sim	Não	Não	Sim	Sim	0,033
4h	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,002
4i	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,427
4j	Não	Sim	Não	Não	Não	0,102
4k	Não	Sim	Não	Não	Não	0,321
4l	Sim	Não	Sim	Não	Sim	0,045
4m	Sim	Não	Sim	Não	Sim	0,045
4n	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,249
4o	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,293
4p	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	0,341
4q	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	0,320
4r	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,284
5a	Não	Sim	Não	Não	Não	0,623
5b	Sim	Sim	Não	Não	Não	-0,116
5c	Sim	Não	Não	Não	Não	0,703
5d	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	0,631
5e	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,584
5f	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,841
5g	Sim	Não	Não	Não	Não	-0,266
5h	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,377

ID	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Metabolismo	Excreção
	Substrato de CYP3A4	Inibidor de CYP1A2	Inibidor de CYP2C19	Inibidor de CYP2C9	Inibidor de CYP3A4	Liberação total (Log (mL/min/Kg))
5i	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,188
5j	Sim	Não	Não	Sim	Sim	-0,236
5k	Sim	Sim	Não	Não	Sim	0,671
5l	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	0,608
5m	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,562
5n	Sim	Não	Não	Não	Sim	0,82
5o	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	-0,145
5p	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-0,315
5q	Sim	Não	Não	Não	Sim	-0,126
5r	Sim	Não	Não	Não	Sim	-0,116

Legenda: ID = Identificador; CYP = Citocromo P450. Fonte: O Autor (2023).

Quadro 12 – Previsão de atividades referentes à toxicidade das bases de Schiff estudadas, versão A, calculadas via pKCSM.

ID	Toxicidade de AMES	Dose máxima tolerada (humano)	Inibidor de hERG II	Toxicidade oral aguda [rato, LD ₅₀ (mol/Kg)]	Toxicidade oral crônica [rato, LOAEL (mg/kg _{peso} /dia)]
1a	Não mut.	0,517	Não	2,358	1,632
1b	Não mut.	0,475	Sim	2,346	1,684
1c	Não mut.	0,475	Sim	2,346	1,684
1d	Não mut.	0,455	Sim	2,472	0,575
1e	Não mut.	0,392	Sim	2,318	0,724
1f	Mutagênico	0,402	Não	2,425	1,633
1g	Mutagênico	0,507	Não	2,257	1,677
1h	Não mut.	0,517	Não	2,358	1,632
1i	Não mut.	0,552	Sim	2,16	1,034
1j	Mutagênico	0,754	Não	2,252	1,27
1k	Mutagênico	0,754	Não	2,252	1,27
1l	Não mut.	0,129	Não	2,44	1,518
1m	Não mut.	0,129	Não	2,44	1,518
1n	Mutagênico	0,487	Não	2,403	1,374
1o	Mutagênico	0,481	Não	2,382	1,431
1p	Não mut.	-0,476	Sim	2,277	1,909
1q	Mutagênico	0,492	Não	2,331	1,546
1r	Mutagênico	0,433	Não	2,411	1,42
2a	Não mut.	0,433	Sim	2,333	0,661
2b	Não mut.	0,392	Sim	2,318	0,724
2c	Não mut.	0,392	Sim	2,318	0,724
2d	Não mut.	0,374	Sim	2,433	0,701
2e	Não mut.	0,312	Sim	2,284	0,85
2f	Não mut.	0,322	Não	2,409	1,737
2g	Mutagênico	0,43	Sim	2,236	0,791

ID	Toxicidade de AMES	Dose máxima tolerada (humano)	Inibidor de hERG II	Toxicidade oral aguda [rato, LD ₅₀ (mol/Kg)]	Toxicidade oral crônica [rato, LOAEL (mg/kg _{peso} /dia)]
2h	Não mut.	0,433	Sim	2,333	0,661
2i	Mutagênico	0,499	Sim	2,126	1,16
2j	Mutagênico	0,7	Não	2,255	1,321
2k	Mutagênico	0,7	Não	2,255	1,321
2l	Não mut.	0,028	Não	2,414	1,622
2m	Não mut.	0,028	Não	2,414	1,622
2n	Mutagênico	0,38	Não	2,396	1,477
2o	Mutagênico	0,38	Não	2,373	1,535
2p	Não mut.	-0,577	Sim	2,441	1,678
2q	Não mut.	0,399	Não	2,317	1,649
2r	Mutagênico	0,328	Não	2,401	1,524
3a	Mutagênico	0,249	Sim	2,552	1,737
3b	Não mut.	-0,058	Sim	2,402	2,87
3c	Mutagênico	-0,05	Sim	2,375	2,284
3d	Mutagênico	-0,05	Sim	2,375	2,284
3e	Mutagênico	0,294	Sim	2,501	0,783
3f	Não mut.	0,306	Não	2,59	0,591
3g	Mutagênico	0,407	Sim	2,321	0,725
3h	Mutagênico	0,412	Sim	2,58	0,595
3i	Mutagênico	0,491	Sim	2,263	1,093
3j	Mutagênico	0,681	Não	2,477	1,207
3k	Mutagênico	0,681	Não	2,477	1,207
3l	Mutagênico	-0,007	Sim	2,717	0,376
3m	Mutagênico	-0,007	Sim	2,717	0,376
3n	Mutagênico	0,344	Não	2,765	1,249
3o	Mutagênico	0,348	Não	2,737	1,306
3p	Não mut.	-0,574	Sim	2,497	1,772
3q	Mutagênico	0,377	Não	2,666	0,411
3r	Mutagênico	0,293	Não	2,759	1,295
4a	Mutagênico	0,504	Sim	2,246	1,571
4b	Mutagênico	0,47	Sim	2,234	1,623
4c	Mutagênico	0,47	Sim	2,234	1,623
4d	Mutagênico	0,451	Sim	2,254	0,685
4e	Mutagênico	0,404	Sim	2,21	0,834
4f	Mutagênico	0,437	Não	2,107	1,572
4g	Mutagênico	0,505	Sim	2,166	1,465
4h	Mutagênico	0,504	Sim	2,246	1,571
4i	Mutagênico	0,534	Sim	2,151	1,144
4j	Mutagênico	0,697	Não	2,175	1,314
4k	Mutagênico	0,697	Não	2,175	1,314
4l	Mutagênico	0,149	Não	2,275	1,457
4m	Mutagênico	0,149	Não	2,275	1,457

ID	Toxicidade de AMES	Dose máxima tolerada (humano)	Inibidor de hERG II	Toxicidade oral aguda [rato, LD ₅₀ (mol/Kg)]	Toxicidade oral crônica [rato, LOAEL (mg/kg _{peso} /dia)]
4n	Mutagênico	0,479	Não	2,286	1,312
4o	Mutagênico	0,494	Não	2,274	1,37
4p	Mutagênico	-0,518	Sim	2,529	2,999
4q	Mutagênico	0,533	Não	2,247	1,485
4r	Mutagênico	0,435	Não	2,28	1,359
5a	Mutagênico	0,805	Não	2,789	1,008
5b	Não mut.	0,208	Não	2,665	1,323
5c	Não mut.	-0,756	Sim	1,85	2,014
5d	Não mut.	-0,554	Sim	1,921	1,992
5e	Mutagênico	-0,482	Não	3,228	2,56
5f	Não mut.	-0,749	Sim	1,986	1,718
5g	Não mut.	-0,72	Sim	1,914	1,945
5h	Não mut.	-0,608	Sim	2,254	1,954
5i	Mutagênico	-0,545	Sim	3,12	2,513
5j	Não mut.	-0,662	Sim	2,073	1,649
5k	Mutagênico	0,658	Não	2,643	1,43
5l	Mutagênico	0,578	Não	2,512	1,733
5m	Mutagênico	0,649	Não	2,323	1,475
5n	Não mut.	-0,816	Sim	2,007	1,566
5o	Mutagênico	0,586	Não	2,827	1,367
5p	Mutagênico	0,513	Não	2,664	1,671
5q	Mutagênico	0,582	Não	2,372	1,412
5r	Não mut.	-0,696	Sim	2,081	1,496

Legenda: ID = Identificador; hERG II = gene humano relacionado ao Éter-go-go; LD₅₀ = dose letal; LOAEL = menor dose na qual se observa o efeito adverso crônico. Fonte: O Autor (2023).

Quadro 13 – Previsão de atividades referentes à toxicidade das bases de Schiff estudadas, versão B, calculadas via pKCSM.

ID	Hepato.	Toxicidade em T. Pyriformis [pIGC ₅₀ , Log µg/L]	Toxicidade em Minnow (Log LC ₅₀ , mM)	ID	Hepato.	Toxicidade em T. Pyriformis [pIGC ₅₀ , Log µg/L]	Toxicidade em Minnow (Log LC ₅₀ , mM)
1a	Não	0,44	0,359	3j	Sim	0,92	1,012
1b	Não	0,433	0,262	3k	Sim	0,92	1,012
1c	Não	0,433	0,262	3l	Não	0,498	0,452
1d	Não	0,423	-0,102	3m	Não	0,498	0,452
1e	Não	0,415	0,069	3n	Não	0,764	0,776
1f	Não	0,332	0,691	3o	Não	0,733	0,447
1g	Não	0,332	-0,069	3p	Sim	0,8	0,674
1h	Não	0,44	0,359	3q	Não	0,654	-0,212
1i	Sim	0,298	-0,961	3r	Não	0,746	0,66
1j	Sim	0,895	1,326	4a	Não	0,304	-0,497
1k	Sim	0,895	1,326	4b	Não	0,302	-0,594

ID	Hepato.	Toxicidade em <i>T. Pyriiformis</i> [pIGC ₅₀ , Log µg/L]	Toxicidade em Minnow (Log LC ₅₀ , mM)	ID	Hepato.	Toxicidade em <i>T. Pyriiformis</i> [pIGC ₅₀ , Log µg/L]	Toxicidade em Minnow (Log LC ₅₀ , mM)
1l	Não	0,557	1,08	4c	Sim	0,302	-0,594
1m	Não	0,557	1,08	4d	Não	0,3	-0,958
1n	Não	0,82	1,405	4e	Sim	0,299	-0,788
1o	Não	0,801	1,076	4f	Sim	0,289	-0,165
1p	Não	0,748	1,322	4g	Sim	0,29	-0,926
1q	Não	0,734	0,416	4h	Não	0,304	-0,497
1r	Não	0,817	1,288	4i	Sim	0,286	-1,817
2a	Não	0,424	0,165	4j	Não	0,619	0,898
2b	Não	0,415	0,069	4k	Não	0,619	0,898
2c	Não	0,415	0,069	4l	Não	0,333	0,224
2d	Sim	0,406	-0,295	4m	Não	0,333	0,224
2e	Sim	0,396	-0,125	4n	Não	0,412	0,549
2f	Não	0,327	0,498	4o	Não	0,393	0,219
2g	Não	0,326	-0,263	4p	Não	0,313	1,813
2h	Não	0,424	0,165	4q	Não	0,358	-0,44
2i	Sim	0,295	-1,154	4r	Sim	0,404	0,432
2j	Sim	0,909	1,229	5a	Não	0,817	2,455
2k	Sim	0,909	1,229	5b	Não	0,835	1,873
2l	Não	0,529	0,887	5c	Não	0,698	1,255
2m	Não	0,529	0,887	5d	Não	0,66	1,33
2n	Não	0,805	1,212	5e	Não	0,481	2,003
2o	Sim	0,777	0,882	5f	Sim	0,683	0,657
2p	Não	0,794	1,109	5g	Não	0,72	1,017
2q	Não	0,699	0,223	5h	Não	0,474	0,695
2r	Não	0,791	1,095	5i	Não	0,381	1,107
3a	Não	0,339	1,485	5j	Sim	0,671	0,402
3b	Não	0,357	-0,254	5k	Não	0,718	1,528
3c	Sim	0,324	-0,039	5l	Não	0,642	0,468
3d	Sim	0,324	-0,039	5m	Sim	0,513	1,1
3e	Sim	0,381	-0,56	5n	Não	0,668	1,978
3f	Não	0,32	0,063	5o	Não	0,702	1,214
3g	Não	0,32	-0,698	5p	Sim	0,604	0,154
3h	Não	0,406	-0,27	5q	Sim	0,494	0,786
3i	Sim	0,294	-1,59	5r	Sim	0,639	1,722

Legenda: ID = Identificador; Hepato. = Hepatotoxicidade; pIGC₅₀ = logaritmo negativo da concentração necessária para inibir 50% do crescimento. Fonte: O Autor (2023).

Tabela 30 – Predições de pontos de toxicidade para as bases de Schiff, calculados pelo programa ADMET Lab.

ID	Bloqueador es de hERG/ Probab.	Hepatotoxicidade humana/ Probab.	Mutagenicidad e de AMES/Probab.	Dose letal (LD ₅₀ , mg/Kg)	Lesão hepática induzida por farmacos/Prob ab.
1a	++/0,876	++/0,768	+/0,564	903,507	++/0,884
1b	++/0,886	++/0,806	+/0,62	920,976	++/0,896
1c	++/0,876	++/0,758	+/0,62	875,485	++/0,896
1d	++/0,874	++/0,846	+/0,508	1083,002	++/0,874
1e	+++/0,906	++0,856	+/0,524	1045,083	++/0,862
1f	++/0,724	+++0,916	-/0,476	879,419	+++/0,906
1g	+/0,686	+++/0,928	-/0,494	914,525	+++/0,934
1h	++/0,88	++/0,828	+/0,564	792,377	++/0,884
1i	++/0,798	-/0,456	+/0,522	1231,535	++/0,876
1j	-/0,427	+++/0,958	+0,502	989,235	++/0,884
1k	-/0,397	+++/0,906	+0,502	1012,277	++/0,884
1l	++/0,852	++/0,74	-0,404	885,202	+/0,642
1m	++/0,852	++/0,74	-0,404	885,202	+/0,642
1n	+/0,69	+/0,638	-/0,43	847,005	+/0,684
1o	++/0,784	++/0,812	-/0,43	850,379	+/0,684
1p	++/0,858	++/0,818	-/0,404	738,865	+/0,648
1q	++/0,856	++/0,758	-/0,376	792,146	+/0,604
1r	---/0,074	+/0,511	---/0,048	754,419	+++/0,984
2a	++/0,892	++/0,796	+/0,606	944,005	++/0,88
2b	+++/0,912	++/0,79	+/0,524	1054,753	++/0,862
2c	++/0,896	++/0,77	+/0,524	1081,809	++/0,862
2d	+++/0,904	++/0,828	+/0,518	1084,336	++/0,864
2e	+++/0,9	++/0,808	+/0,524	997,698	++/0,862
2f	++/0,76	+++/0,956	+/0,546	878,847	+++/0,902
2g	++/0,714	+++/0,942	+/0,56	933,0,68	+++/0,932
2h	+++/0,904	++/0,824	+/0,606	926,775	++/0,88
2i	++/0,74	-/0,448	+/0,564	1159,703	++/0,87
2j	-/0,487	+++/0,974	+/0,568	888,376	++/0,894
2k	-/0,454	+++/0,962	+/0,568	888,376	++/0,894
2l	++/0,858	++/0,804	-/0,432	978,55	+/0,652
2m	++/0,858	++/0,804	-/0,432	978,55	+/0,652
2n	++/0,772	+/0,698	-0,456	647,986	+/0,684
2o	++/0,796	++/0,784	-/0,456	715,822	+/0,684
2p	+++/0,9	++/0,848	-0,428	721,75	+0,652
2q	++/0,896	++/0,774	-/0,386	741,923	+/0,608
2r	++/0,81	++/0,96	-/0,388	694,713	++/0,716
3a	+++/0,928	++/0,758	-0,486	952,267	++/0,878
3b	+++/0,938	++/0,814	+/0,516	1181,772	++/0,886
3c	+++/0,932	++/0,814	+/0,516	1144/283	++/0,886
3d	+++/0,901	++/0,746	-/0,478	1016,491	++/0,868
3e	+++/0,946	++/0,856	-/0,418	833,37	++/0,856
3f	++/0,718	+++/0,95	-/0,332	1369,583	+++/0,906
3g	+/0,692	+++/0,946	-/0,356	1404,716	+++/0,936
3h	+++/0,922	++/0,782	-/0,486	934,886	++/0,878
3i	++/0,776	++/0,812	-0,454	882,035	++/0,878
3j	-/0,453	+++/0,982	-/0,364	1416,234	++/0,894
3k	-/0,455	+++/0,976	-/0,364	1343,182	++/0,894
3l	+++/0,906	++/0,832	-/0,384	1108,541	+/0,68
3m	+++/0,906	++/0,832	-/0,384	1108,541	+/0,68
3n	++/0,782	++/0,734	-/0,376	594,244	++/0,734

ID	Bloqueador es de hERG/ Probab.	Hepatotoxicidade humana/ Probab.	Mutagenicidad e de AMES/Probab.	Dose letal (LD ₅₀ , mg/Kg)	Lesão hepática induzida por farmacos/Prob ab.
3o	++/0,846	++/0,82	-/0,376	638,879	++/0,734
3p	++/0,878	++/0,85	-/0,366	676,614	++/0,706
3q	++/0,886	++/0,806	-/0,358	775,833	+/0,668
3r	+/0,525	-/0,324	---/0,031	684,571	+++/0,981
4a	+/0,566	+/0,632	+++/0,956	1225,521	++/0,864
4b	+/0,592	+/0,64	+++/0,964	1125,818	++/0,886
4c	+/0,576	+/0,646	+++/0,964	1141,48	++/0,886
4d	+/0,576	+0,654	+++/0,914	1031,746	++/0,86
4e	+/0,65	+/0,698	++/0,828	819,645	++/0,874
4f	+/0,538	++/0,72	+++/0,944	1143,675	++/0,876
4g	+/0,514	++/0,72	+++/0,946	1178,427	+++/0,93
4h	+/0,61	+/0,652	+++/0,956	1181,193	++/0,864
4i	+/0,652	+/0,616	+++/0,962	919,58	++/0,856
4j	---/0,269	++/0,878	+++/0,942	1425,98	++/0,874
4k	---/0,24	++/0,826	+++/0,942	1462,56	++/0,874
4l	+/0,546	+/0,648	+++/0,942	1267,764	++/0,728
4m	+/0,546	+/0,648	+++/0,942	1267,764	++/0,728
4n	-/0,438	+/0,536	+++/0,928	1004,642	++/0,774
4o	-/0,478	+/0,618	+++/0,928	1121,191	++/0,774
4p	+/0,542	+/0,604	+++/0,932	1201,901	++/0,764
4q	+/0,564	+/0,594	+++/0,932	1308,004	++/0,746
4r	-/0,472	+/0,598	+++/0,916	1142,036	++/0,81
5a	---/0,208	++/0,716	+/0,514	645,885	+/0,676
5b	---/0,208	++/0,822	-/0,478	935,485	++/0,738
5c	+/0,637	+++/0,924	+/0,532	1160,732	++/0,814
5d	++/0,705	+++/0,96	---/0,226	842,3	++/0,722
5e	-/0,486	++/0,82	++/0,842	1271,205	++/0,874
5f	+/0,633	+++/0,92	-/0,466	1157,423	++/0,714
5g	+/0,653	+++/0,946	-/0,436	1322,061	++/0,846
5h	++/0,737	+++/0,98	---/0,188	873,753	++/0,744
5i	+/0,514	++/0,874	++/0,82	1567,194	++/0,87
5j	+/0,665	+++/0,93	-/0,342	1099,419	++/0,77
5k	+/0,627	+++/0,924	-/0,408	1323,525	+/0,656
5l	++/0,716	+++/0,95	---/0,208	797,016	+/0,57
5m	-/0,488	++/0,812	++/0,794	1493,535	++/0,82
5n	+/0,637	+++/0,934	-/0,406	1248,798	+/0,658
5o	+/0,651	+++/0,958	-/0,33	1524,936	++/0,728
5p	++/0,751	+++/0,974	---/0,178	1019,503	+0,622
5q	+/0,516	++/0,876	++/0,764	1791,112	++/0,82
5r	+/0,683	+++/0,944	-/0,316	1371,397	++/0,718

Legenda: ID = Identificador; Probab. = probabilidade de atividade. Fonte: O Autor (2023).

Tabela 31 – Predição de diferentes toxicidades das bases de Schiff, calculadas pelo programa *online* Protox II.

ID	Dose letal LD ₅₀ (mg/Kg)	C.T.	A.P. (%)	Hepat./ Probab. (%)	Carci./ Probab. (%)	Imuno./ Probab. (%)	Mutag./ Probab. (%)	Cito./ Probab. (%)
1a	1000	4	67,38	I/(56)	A/(63)	I/(95)	A/(51)	I/(76)
1b	1000	4	54,26	I/(57)	A/(62)	I/(93)	A/(56)	I/(76)
1c	1000	4	67,38	I/(57)	A/(62)	I/(96)	A/(56)	I/(76)
1d	3009	5	54,26	I/(51)	A/(57)	I/(81)	I/(52)	I/(78)
1e	2100	5	67,38	I/(58)	A/(57)	A/(51)	I/(51)	I/(69)
1f	1000	4	54,26	I/(55)	A/(54)	I/(98)	I/(56)	I/(56)
1g	500	4	54,26	I/(53)	A/(51)	I/(82)	I/(54)	I/(70)
1h	1000	4	67,43	I/(56)	A/(63)	I/(97)	A/(51)	I/(76)
1i	2100	5	67,38	I/(59)	A/(62)	I/(98)	A/(51)	I/(77)
1j	1000	4	54,26	A/(50)	A/(54)	I/(98)	I/(54)	I/(71)
1k	2000	4	67,38	A/(50)	A/(54)	I/(99)	I/(54)	I/(71)
1l	875	4	67,38	I/(73)	A/(52)	I/(98)	I/(54)	I/(72)
1m	875	4	67,38	I/(73)	A/(52)	I/(98)	I/(54)	I/(72)
1n	2100	5	67,38	I/(82)	I/(50)	I/(95)	I/(52)	I/(65)
1o	2100	5	67,38	I/(82)	I/(50)	I/(92)	I/(52)	I/(65)
1p	875	4	67,38	I/(83)	I/(50)	I/(92)	I/(54)	I/(64)
1q	425	4	67,38	I/(84)	I/(51)	I/(86)	I/(54)	I/(64)
1r	875	4	67,38	I/(76)	A/(55)	I/(97)	I/(50)	I/(68)
2a	1000	4	67,38	I/(59)	A/(59)	I/(96)	A/(56)	I/(75)
2b	1000	4	54,26	I/(61)	A/(56)	I/(95)	A/(53)	I/(76)
2c	1000	4	54,26	I/(51)	A/(56)	I/(97)	A/(53)	I/(76)
2d	3009	5	54,26	I/(52)	A/(52)	I/(89)	A/(51)	I/(76)
2e	2100	5	54,26	I/(61)	A/(56)	I/(95)	A/(53)	I/(76)
2f	1000	4	54,26	I/(56)	A/(52)	I/(99)	I/(50)	I/(66)
2g	500	4	54,26	I/(55)	A/(50)	I/(90)	A/(51)	I/(66)
2h	1000	4	67,38	I/(59)	A/(59)	I/(97)	A/(56)	I/(75)
2i	450	4	67,38	I/(62)	A/(58)	I/(98)	A/(56)	I/(76)
2j	1000	4	54,26	A/(50)	A/(53)	I/(99)	A/(50)	I/(70)
2k	1000	4	54,26	A/(50)	A/(53)	I/(99)	A/(50)	I/(70)
2l	425	4	67,38	I/(73)	A/(50)	I/(98)	I/(51)	I/(74)
2m	425	4	67,38	I/(73)	A/(50)	I/(98)	I/(51)	I/(74)
2n	400	4	67,38	I/(81)	I/(52)	I/(96)	I/(50)	I/(66)
2o	400	4	67,38	I/(81)	I/(52)	I/(93)	I/(50)	I/(66)
2p	875	4	67,38	I/(82)	I/(53)	I/(93)	I/(52)	I/(65)
2q	425	4	67,38	I/(83)	I/(54)	I/(88)	I/(54)	I/(65)
2r	400	4	67,38	I/(77)	A/(51)	I/(98)	I/(52)	I/(67)
3a	2300	5	67,38	I/(54)	A/(56)	I/(85)	I/(54)	I/(80)
3b	2300	5	67,38	I/(53)	A/(55)	I/(77)	I/(50)	I/(80)
3c	2300	5	67,38	I/(53)	A/(91)	I/(50)	I/(80)	I/(63)
3d	2300	5	67,38	I/(53)	A/(55)	I/(91)	I/(50)	I/(80)
3e	2300	5	67,38	I/(56)	I/(50)	I/(79)	I/(51)	I/(79)
3f	2300	5	54,26	I/(52)	A/(52)	I/(97)	I/(62)	I/(76)
3g	2300	5	54,26	I/(51)	I/(50)	I/(64)	I/(60)	I/(76)
3h	2300	5	67,38	I/(54)	A/(56)	I/(89)	I/(54)	I/(80)
3i	2300	5	67,38	I/(56)	A/(56)	I/(93)	I/(53)	I/(80)
3j	2300	5	67,38	A/(51)	A/(52)	I/(95)	I/(60)	I/(77)
3k	2300	5	67,38	A/(51)	A/(52)	I/(99)	I/(60)	I/(77)
3l	2300	5	67,38	I/(70)	I/(51)	I/(92)	I/(60)	I/(76)
3m	2300	5	67,38	I/(70)	I/(51)	I/(92)	I/(60)	I/(76)

ID	Dose letal LD ₅₀ (mg/Kg)	C.T.	A.P. (%)	Hepat./ Probab. (%)	Carci./ Probab. (%)	Imuno./ Probab. (%)	Mutag./ Probab. (%)	Cito./ Probab. (%)
3n	2300	5	68,07	I/(77)	I/(55)	I/(84)	I/(57)	I/(64)
3o	2300	5	67,38	I/(77)	I/(55)	I/(73)	I/(57)	I/(64)
3p	2300	5	68,07	I/(78)	I/(55)	I/(74)	I/(57)	I/(62)
3q	2300	5	67,38	I/(78)	I/(55)	I/(59)	I/(57)	I/(63)
3r	2300	5	68,07	I/(72)	I/(51)	I/(90)	I/(55)	I/(67)
4a	750	4	67,38	A/(50)	A/(66)	I/(66)	A/(93)	I/(78)
4b	750	4	67,38	A/(52)	A/(67)	I/(53)	A/(93)	I/(77)
4c	750	4	67,38	A/(52)	A/(67)	I/(78)	A/(93)	I/(77)
4d	750	4	54,26	A/(50)	A/(55)	A/(63)	A/(91)	I/(72)
4e	1000	4	67,38	A/(52)	A/(63)	I/(56)	A/(83)	I/(77)
4f	1000	4	67,38	A/(50)	A/(54)	I/(92)	A/(93)	I/(75)
4g	1000	4	54,26	A/(51)	A/(53)	A/(62)	A/(94)	I/(76)
4h	750	4	67,38	A/(50)	A/(66)	I/(73)	A/(93)	I/(78)
4i	750	4	67,38	I/(51)	A/(65)	I/(81)	A/(92)	I/(76)
4j	1000	4	67,38	A/(53)	A/(51)	I/(87)	A/(93)	I/(73)
4k	1000	4	67,38	A/(53)	A/(51)	I/(97)	A/(93)	I/(73)
4l	750	4	67,38	I/(58)	A/(64)	I/(80)	A/(92)	I/(78)
4m	750	4	67,38	I/(58)	A/(64)	I/(80)	A/(92)	I/(78)
4n	750	4	68,07	I/(61)	A/(64)	I/(65)	A/(86)	I/(67)
4o	750	4	67,38	I/(61)	A/(64)	A/(51)	A/(86)	I/(67)
4p	750	4	67,38	I/(62)	A/(64)	A/(50)	A/(86)	I/(68)
4q	750	4	67,38	I/(63)	A/(64)	A/(66)	A/(87)	I/(69)
4r	750	4	68,07	I/(55)	A/(66)	I/(76)	A/(82)	I/(63)
5a	1000	4	54,26	I/(54)	A/(54)	I/(99)	A/(53)	I/(73)
5b	1400	4	67,38	I/(57)	A/(57)	I/(99)	A/(54)	I/(76)
5c	2000	4	54,26	A/(53)	A/(56)	I/(97)	A/(59)	I/(67)
5d	2000	4	54,26	I/(50)	I/(54)	I/(89)	I/(55)	I/(71)
5e	1000	4	54,26	A/(50)	I/(56)	I/(93)	A/(85)	I/(71)
5f	2000	4	54,26	I/(65)	I/(60)	I/(72)	A/(56)	I/(54)
5g	1400	4	54,26	A/(52)	A/(58)	I/(93)	A/(52)	I/(73)
5h	1850	4	54,26	A/(52)	I/(53)	I/(81)	I/(59)	I/(74)
5i	1400	4	54,26	I/(57)	I/(59)	I/(87)	A/(86)	I/(72)
5j	1400	4	54,26	I/(59)	I/(61)	I/(58)	I/(53)	I/(55)
5k	1000	4	54,26	I/(60)	I/(53)	I/(82)	A/(52)	I/(64)
5l	1000	4	54,26	I/(61)	I/(59)	I/(64)	I/(59)	I/(65)
5m	1000	4	54,26	I/(53)	I/(55)	A/(50)	A/(77)	I/(60)
5n	1000	4	54,26	I/(67)	I/(62)	A/(96)	A/(54)	I/(56)
5o	1000	4	54,26	I/(55)	A/(53)	I/(57)	I/(51)	I/(64)
5p	1000	4	54,26	I/(56)	I/(59)	A/(56)	I/(60)	I/(63)
5q	1000	4	54,26	I/(56)	I/(61)	A/(70)	A/(78)	I/(58)
5r	1000	4	54,26	I/(63)	I/(64)	A/(98)	I/(52)	I/(56)

Legenda: ID = Identificador; C.T. = classe de toxicidade; A.P. = acuracidade da previsão; I = inativo; A = ativo; Probab. = probabilidade; Hepat. = hepatotoxicidade; Carci. = carcinogenicidade; Imuno. = imunotoxicidade; Mutag. = mutagenicidade; Cito. = citototoxicidade.

Fonte: O Autor (2023).

Tabela 32 – Predição de toxicidades *in silico* das bases de Schiff, calculadas pelo software PréADMET.

ID	Mutagen. (Ames)	Carcinogen. (Camundongo)	Carcinogen. (Rato)	Inibição de hERG
1a	mut	neg	pos	ambíguo
1b	mut	neg	pos	alto risco
1c	mut	neg	pos	alto risco
1d	mut	neg	neg	alto risco
1e	mut	pos	pos	alto risco
1f	mut	pos	pos	alto risco
1g	mut	neg	pos	alto risco
1h	mut	pos	pos	alto risco
1i	mut	pos	pos	alto risco
1j	mut	pos	pos	risco médio
1k	mut	neg	pos	risco médio
1l	mut	neg	neg	alto risco
1m	mut	neg	neg	alto risco
1n	mut	neg	neg	risco médio
1o	mut	pos	neg	alto risco
1p	mut	pos	neg	alto risco
1q	mut	neg	neg	alto risco
1r	mut	neg	neg	alto risco
2a	mut	neg	pos	risco médio
2b	mut	neg	pos	risco médio
2c	mut	neg	pos	risco médio
2d	mut	neg	neg	risco médio
2e	mut	pos	pos	risco médio
2f	n-mut	pos	pos	risco médio
2g	mut	neg	pos	risco médio
2h	mut	pos	pos	risco médio
2i	n-mut	pos	pos	risco médio
2j	mut	pos	pos	risco médio
2k	mut	neg	pos	risco médio
2l	mut	neg	neg	risco médio
2m	mut	neg	neg	risco médio
2n	mut	neg	neg	risco médio
2o	mut	pos	neg	risco médio
2p	mut	pos	neg	risco médio
2q	mut	neg	neg	risco médio
2r	mut	neg	neg	risco médio
3a	mut	neg	neg	risco médio
3b	mut	neg	neg	risco médio
3c	mut	neg	neg	risco médio
3d	mut	neg	neg	risco médio
3e	mut	pos	neg	risco médio
3f	mut	pos	pos	risco médio
3g	mut	neg	neg	risco médio
3h	mut	pos	pos	risco médio
3i	mut	pos	neg	risco médio
3j	mut	pos	neg	risco médio
3k	mut	neg	neg	risco médio
3l	mut	neg	neg	risco médio
3m	mut	neg	neg	risco médio
3n	mut	neg	neg	risco médio
3o	mut	pos	neg	risco médio
3p	mut	pos	neg	risco médio

ID	Mutagen. (Ames)	Carcinogen. (Camundongo)	Carcinogen. (Rato)	Inibição de hERG
3q	mut	neg	neg	risco médio
3r	mut	neg	neg	risco médio
4a	mut	neg	pos	ambíguo
4b	mut	neg	pos	ambíguo
4c	mut	neg	pos	alto risco
4d	mut	neg	pos	alto risco
4e	mut	neg	pos	alto risco
4f	mut	neg	pos	ambíguo
4g	mut	neg	pos	ambíguo
4h	mut	neg	pos	alto risco
4i	mut	neg	pos	alto risco
4j	mut	neg	pos	risco médio
4k	mut	neg	pos	risco médio
4l	mut	neg	pos	alto risco
4m	mut	neg	pos	alto risco
4n	mut	neg	neg	alto risco
4o	mut	neg	neg	alto risco
4p	mut	neg	neg	alto risco
4q	mut	neg	neg	alto risco
4r	mut	neg	neg	alto risco
5a	mut	neg	neg	baixo risco
5b	mut	neg	neg	baixo risco
5c	mut	neg	neg	baixo risco
5d	n-mut	neg	neg	ambíguo
5e	mut	neg	pos	baixo risco
5f	n-mut	neg	neg	ambíguo
5g	mut	neg	neg	ambíguo
5h	n-mut	neg	neg	alto risco
5i	mut	pos	neg	ambíguo
5j	mut	neg	neg	alto risco
5k	mut	neg	neg	baixo risco
5l	n-mut	neg	neg	alto risco
5m	mut	neg	neg	ambíguo
5n	n-mut	neg	neg	alto risco
5o	mut	neg	neg	alto risco
5p	n-mut	neg	neg	risco médio
5q	mut	neg	neg	ambíguo
5r	n-mut	neg	neg	risco médio

Legenda: ID = Identificador; Mut. = mutagênico; n-mut = não mutagênico; Neg. = Negativo; Pos. = Positivo.

Fonte: O Autor (2023).

Tabela 33 – Predição de concentrações de eficiência (EC₅₀) e concentrações letais (LC₅₀) *in silico* para as bases de Schiff, calculadas pelo *software* PréADMET. Coloração das células é referente à toxicidade, onde vermelho equivale a potencialmente maior toxicidade aguda, enquanto que verde aponta o contrário.

ID	Toxicidade aguda (<i>Algae</i>) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (daphina) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (medaka) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (minnow) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L
1a	23,5908	26,2395	1,82529	4,08855
1b	15,3396	15,0917	0,63699	1,89985
1c	14,6292	15,9723	0,70857	1,92393
1d	10,6728	8,88205	0,26107	0,89145
1e	4,14048	4,56785	0,0657	0,38061
1f	12,6387	34,1609	3,22982	4,38625
1g	11,7245	31,9173	2,84296	4,38672
1h	18,61	28,4128	2,1195	4,12283
1i	4,38952	3,42908	0,0423	0,23262
1j	98,8833	144,161	36,6428	27,6751
1k	87,3281	141,182	35,2339	27,7481
1l	16,754	31,3401	2,38556	5,80375
1m	16,754	31,3401	2,38556	5,80375
1n	36,9949	141,05	41,1046	68,475
1o	24,54	138,28	40,0195	67,2747
1p	19,2675	81,9567	14,6954	25,7411
1q	20,8031	51,8002	6,1346	12,0898
1r	29,2758	101,306	21,9029	37,6886
2a	7,84563	9,83749	0,28128	0,88942
2b	5,16947	5,67897	0,09889	0,39517
2c	4,72389	5,95319	0,10805	0,40034
2d	3,20577	3,29849	0,03955	0,1817
2e	1,52614	1,71995	0,01022	0,07367
2f	4,47523	12,6929	0,48902	0,92451
2g	4,33306	11,9731	0,43824	0,92451
2h	7,41906	10,4568	0,31545	0,89886
2i	1,80855	1,2334	0,00604	0,0458
2j	60,1249	89,1383	14,629	14,1441
2k	52,8048	87,2967	14,0665	14,1855
2l	5,69804	10,7562	0,31162	1,1732
2m	5,69804	10,7562	0,31162	1,1732
2n	12,2624	52,3557	6,21299	15,0664
2o	9,60886	50,6414	5,90137	14,2534
2p	7,83135	28,8986	2,0192	5,27801
2q	8,51734	18,1688	0,83494	2,40903
2r	9,82376	35,9117	3,03824	7,97622
3a	4,45021	4,89611	0,08447	0,30677
3b	2,92992	2,82532	0,02968	0,13649
3c	2,54495	2,9626	0,03244	0,13827
3d	3,20577	3,29849	0,03955	0,1817

ID	Toxicidade aguda (<i>Algae</i>) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (<i>daphina</i>) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (<i>medaka</i>) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (<i>minnow</i>) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L
3e	0,93594	0,85528	0,00306	0,0255
3f	2,70773	6,32197	0,14707	0,31988
3g	2,7581	5,96171	0,13172	0,31988
3h	5,20744	5,20726	0,09483	0,30991
3i	1,26208	0,61396	0,00181	0,01597
3j	50,0939	62,9266	8,02651	8,23994
3k	43,6914	61,6265	7,7179	8,26404
3l	3,23282	5,20174	0,08867	0,40159
3m	3,23282	5,20174	0,08867	0,40159
3n	6,97763	25,5168	1,79381	5,13474
3o	6,55174	24,6829	1,70406	4,86423
3p	5,50368	14,0973	0,58399	1,80358
3q	5,96475	8,8623	0,24144	0,82424
3r	5,58396	17,4386	0,8712	2,72376
4a	16,917	6,25433	0,13299	1,75675
4b	10,8314	3,66263	0,04797	0,79133
4c	9,91256	3,84059	0,05245	0,80197
4d	6,43954	2,14855	0,01953	0,3683
4e	3,26827	1,13826	0,00519	0,15133
4f	9,0207	8,37994	0,24745	1,95913
4g	8,99965	7,9024	0,22163	1,96015
4h	16,8593	6,6518	0,1493	1,77343
4i	3,96914	0,83667	0,00321	0,09475
4j	91,4441	66,32	8,88185	17,9649
4k	82,6636	64,9498	8,54035	17,9901
4l	12,5347	10,549	0,33254	2,4423
4m	12,5347	10,549	0,33254	2,4423
4n	28,7535	43,2306	4,81464	29,6373
4o	22,5412	42,5738	4,7235	28,9086
4p	18,1873	24,7188	1,66737	11,0106
4q	19,6338	15,7767	0,70838	5,15791
4r	22,8315	32,2625	2,75466	16,1287
5a	371,25	922,539	1348,05	962,567
5b	207,258	391,286	279,016	291,917
5c	52,646	144,078	41,995	96,1442
5d	13,1974	37,8288	3,31652	11,3043
5e	45,9983	161,487	53,9358	64,7694
5f	15,0076	59,0118	8,03341	26,1769
5g	26,9219	58,6261	8,06725	26,4107
5h	6,89423	15,1643	0,62021	2,90571
5i	23,6041	65,9313	10,4239	17,5506
5j	7,85965	23,6308	1,49943	6,6764
5k	39,2672	121,678	31,96	60,6856
5l	9,29881	21,1152	1,15909	6,96295
5m	33,3105	86,3584	17,3982	41,5665

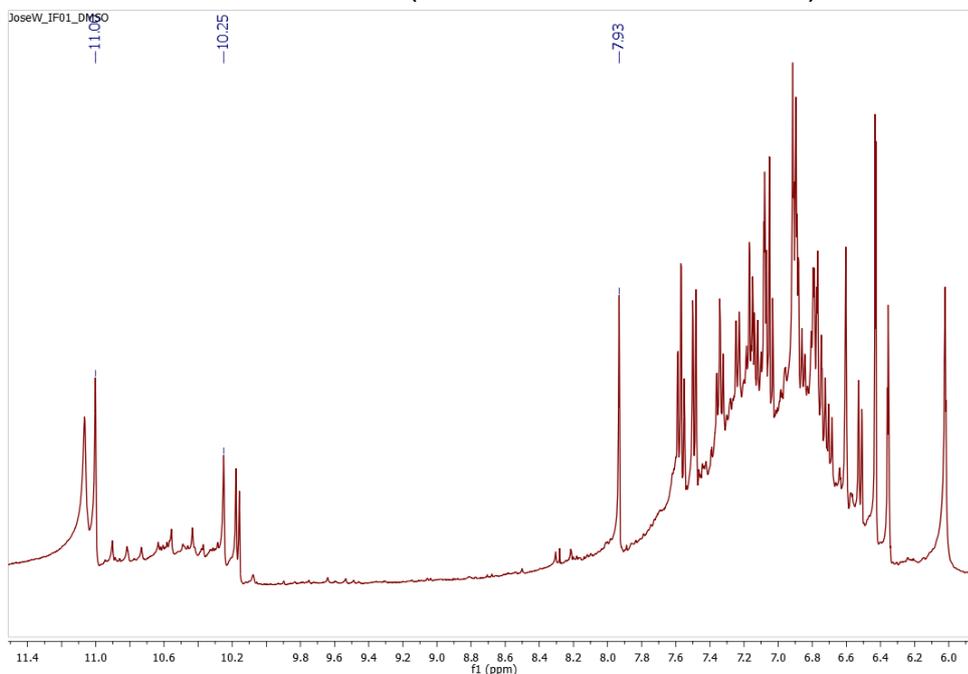
ID	Toxicidade aguda (<i>Algae</i>) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (daphina) EC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (medaka) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L	Toxicidade aguda (minnow) LC ₅₀ (10 ⁻³).mg/L
5n	11,0293	49,0745	5,93562	16,0627
5o	20,1197	49,5957	6,15834	16,5699
5p	4,86441	8,47388	0,21719	1,782
5q	17,1228	35,3094	3,37127	11,2034
5r	5,78378	19,672	1,10995	4,07992

Legenda: ID = Identificador; EC₅₀ = concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo;
LC₅₀ = concentração letal.

Fonte: O Autor (2023).

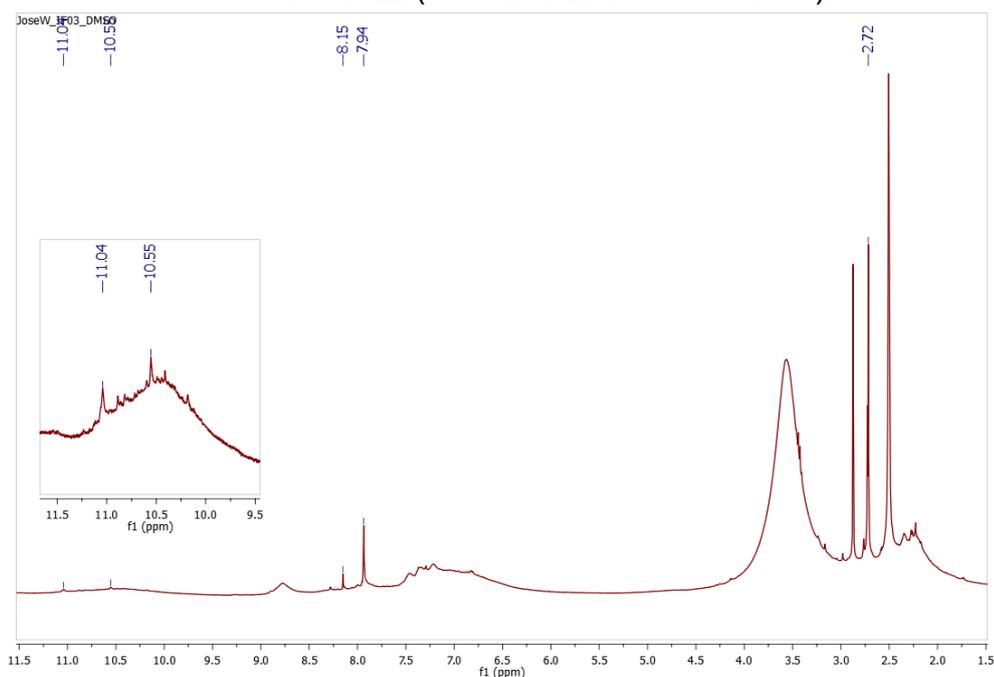
APÊNDICE H – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 314 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1f (solvente: DMSO deuterado).



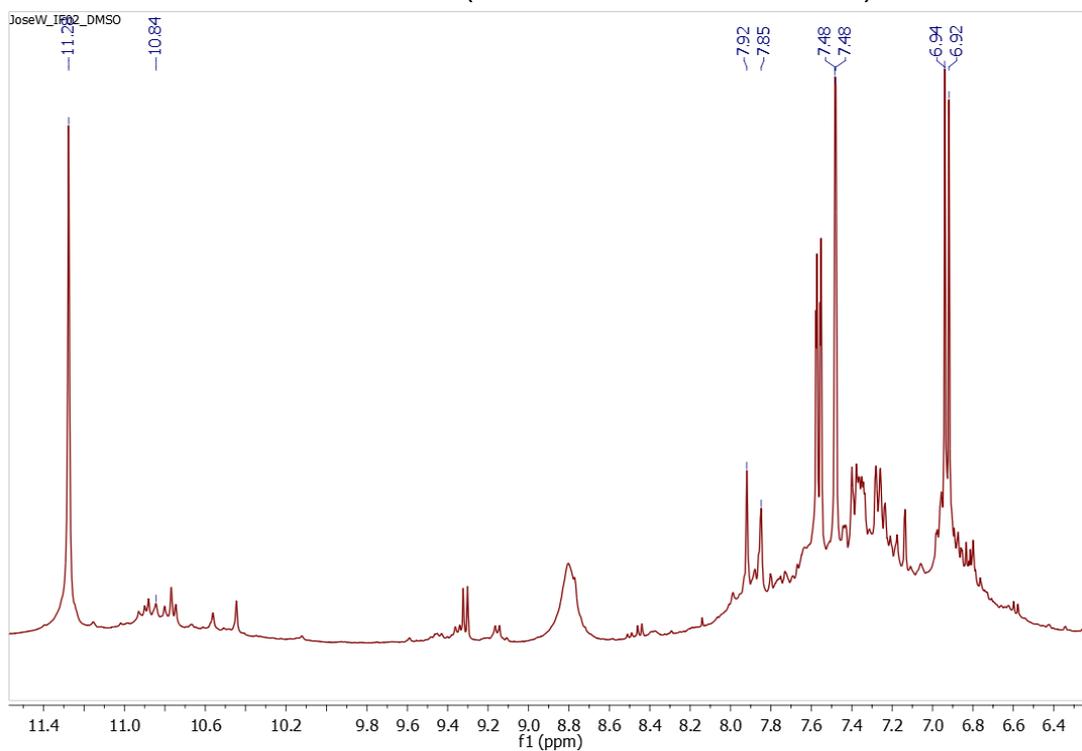
Fonte: O Autor (2023).

Figura 315 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2f (solvente: DMSO deuterado).



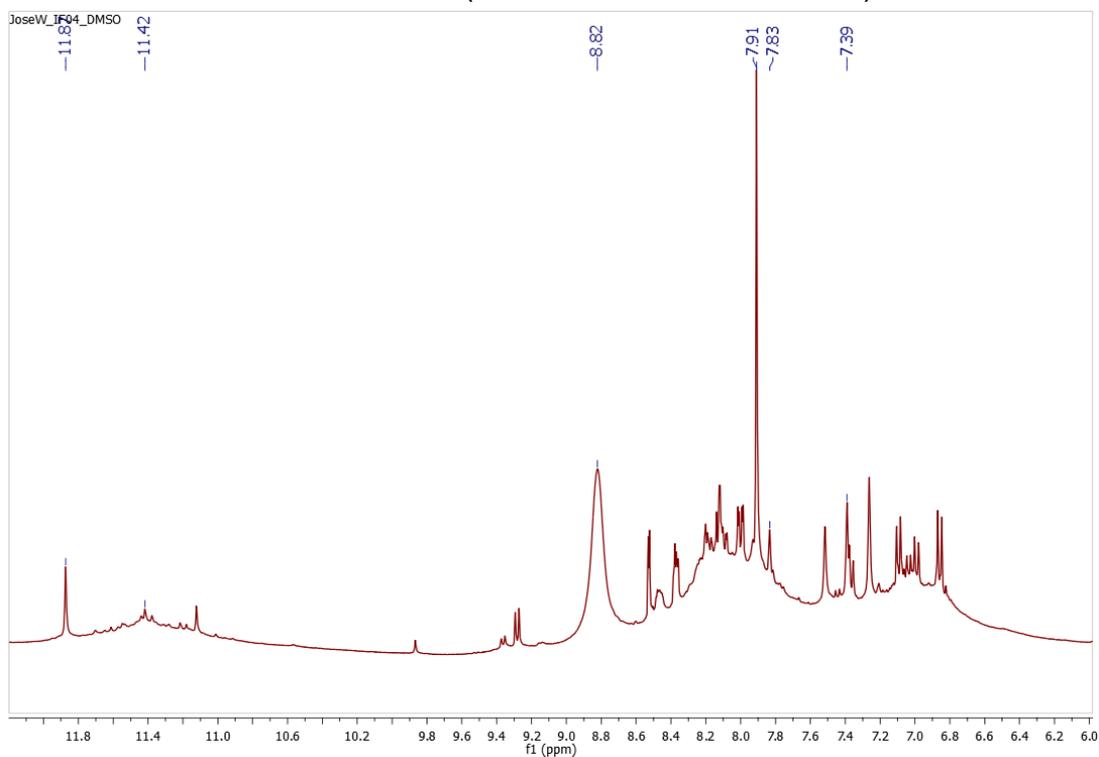
Fonte: O Autor (2023).

Figura 316 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3f (solvente: DMSO deuterado).



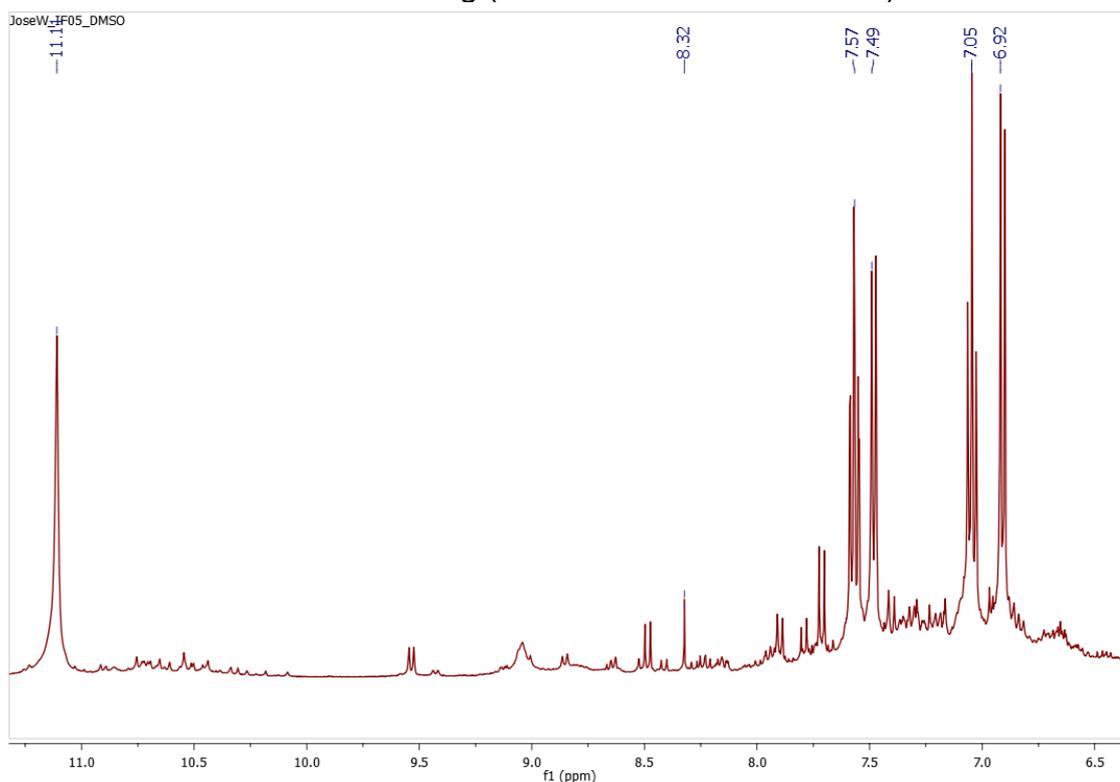
Fonte: O Autor (2023).

Figura 317 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4f (solvente: DMSO deuterado).



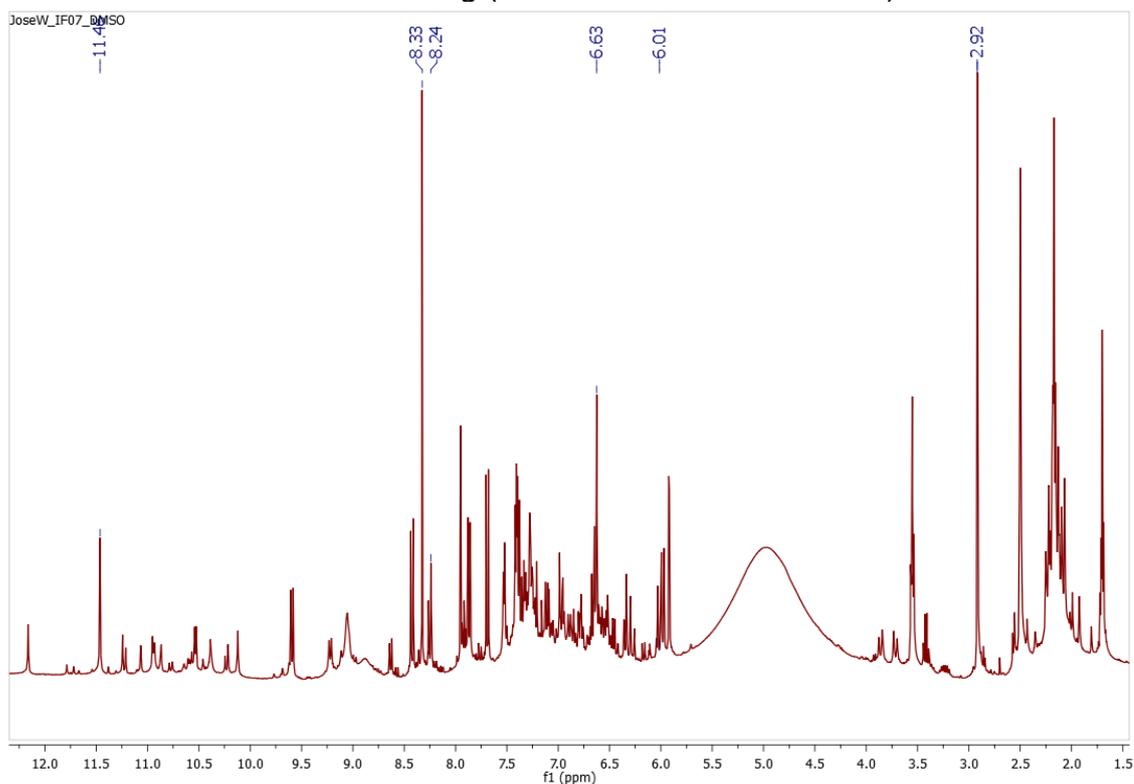
Fonte: O Autor (2023).

Figura 318 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1g (solvente: DMSO deuterado).



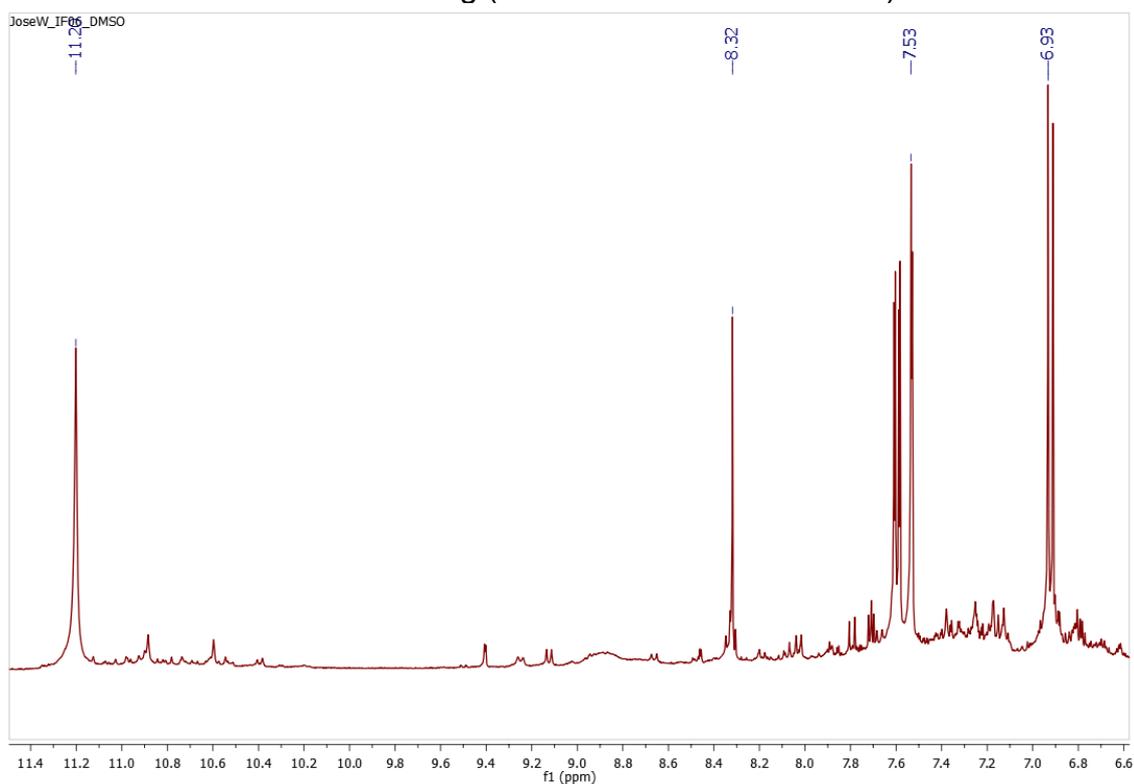
Fonte: O Autor (2023).

Figura 319 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2g (solvente: DMSO deuterado).



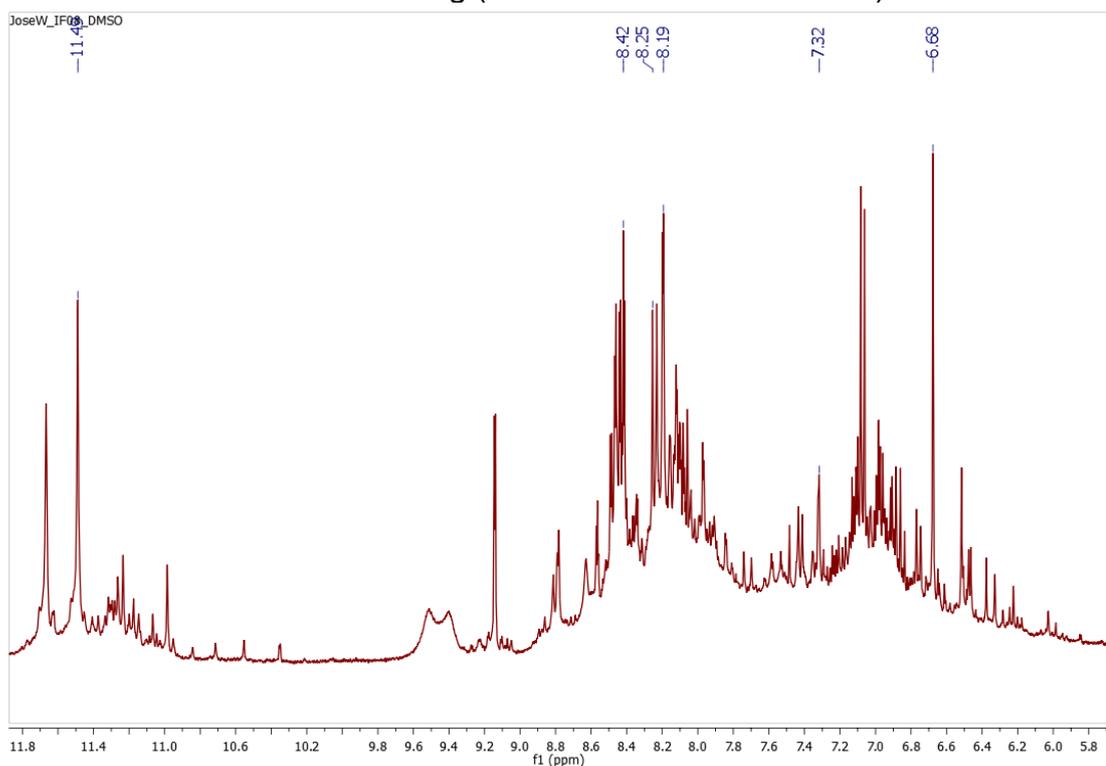
Fonte: O Autor (2023).

Figura 320 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3g (solvente: DMSO deuterado).



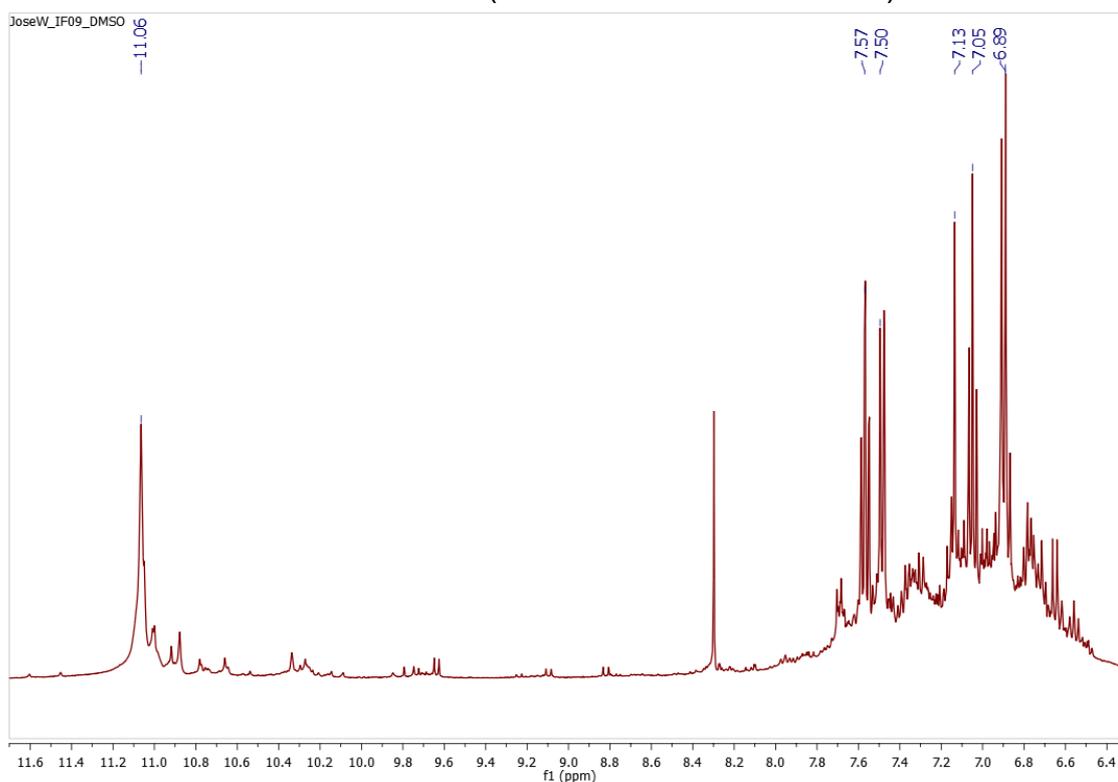
Fonte: O Autor (2023).

Figura 321 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4g (solvente: DMSO deuterado).



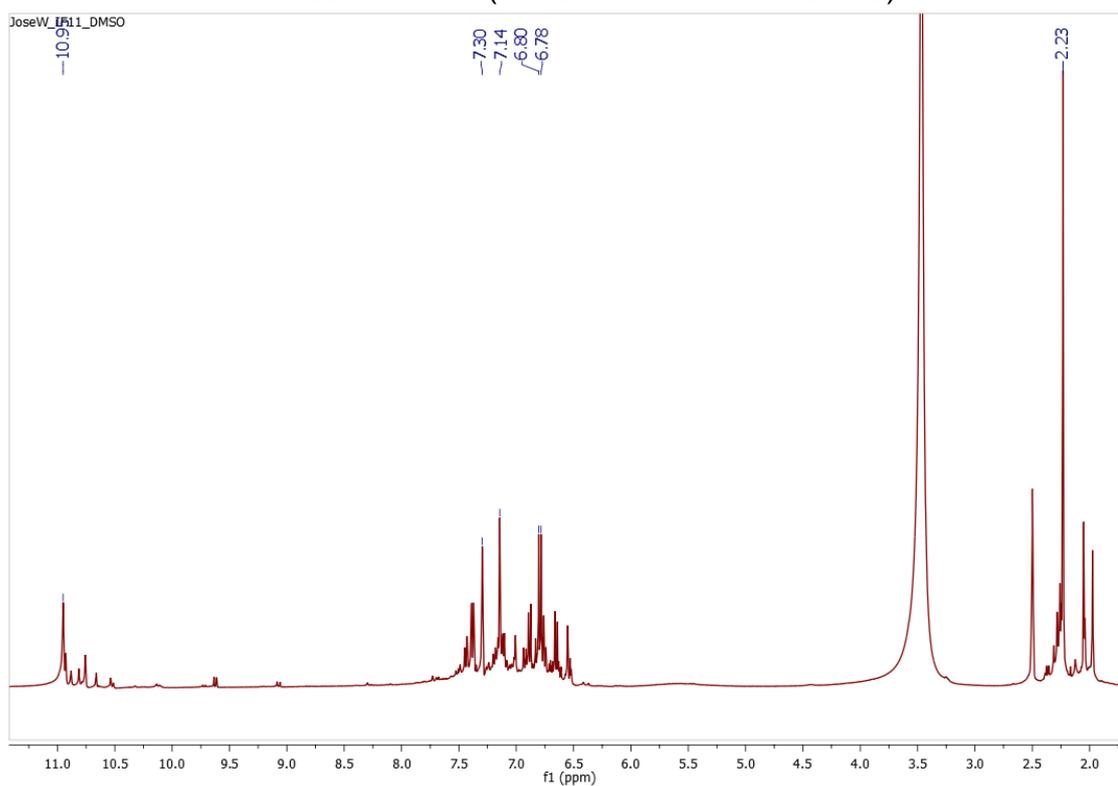
Fonte: O Autor (2023).

Figura 322 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1h (solvente: DMSO deuterado).



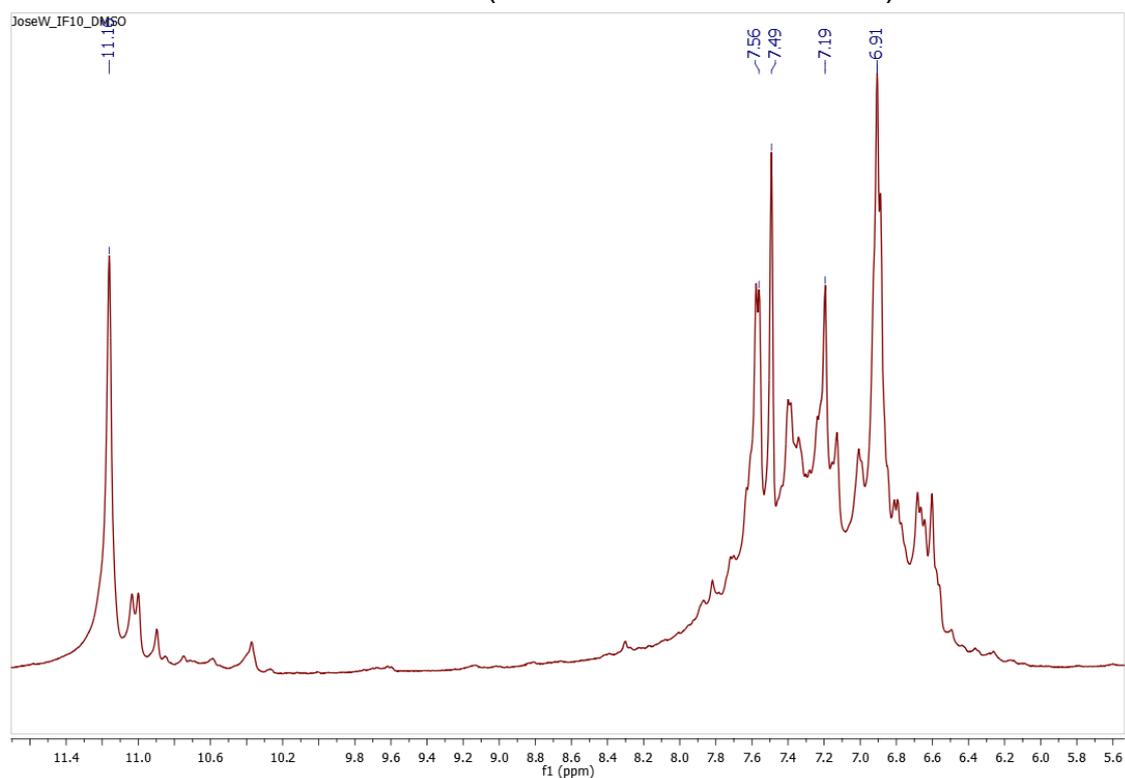
Fonte: O Autor (2023).

Figura 323 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2h (solvente: DMSO deuterado).



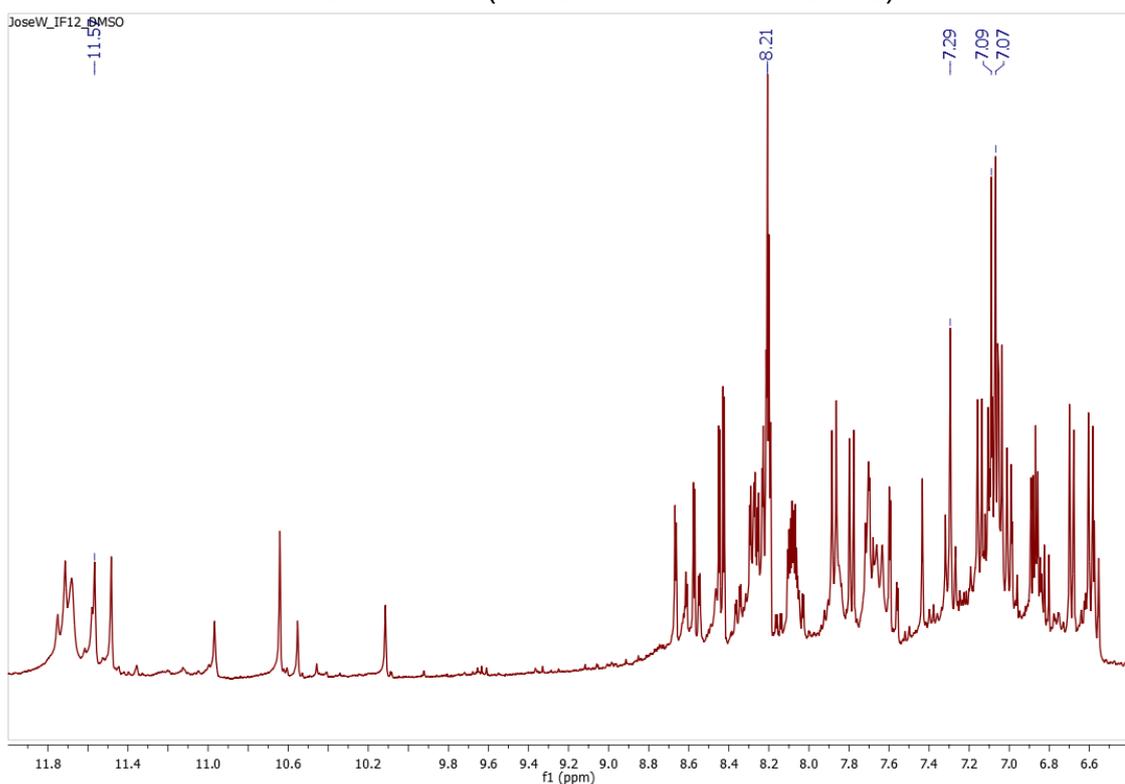
Fonte: O Autor (2023).

Figura 324 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3h (solvente: DMSO deuterado).



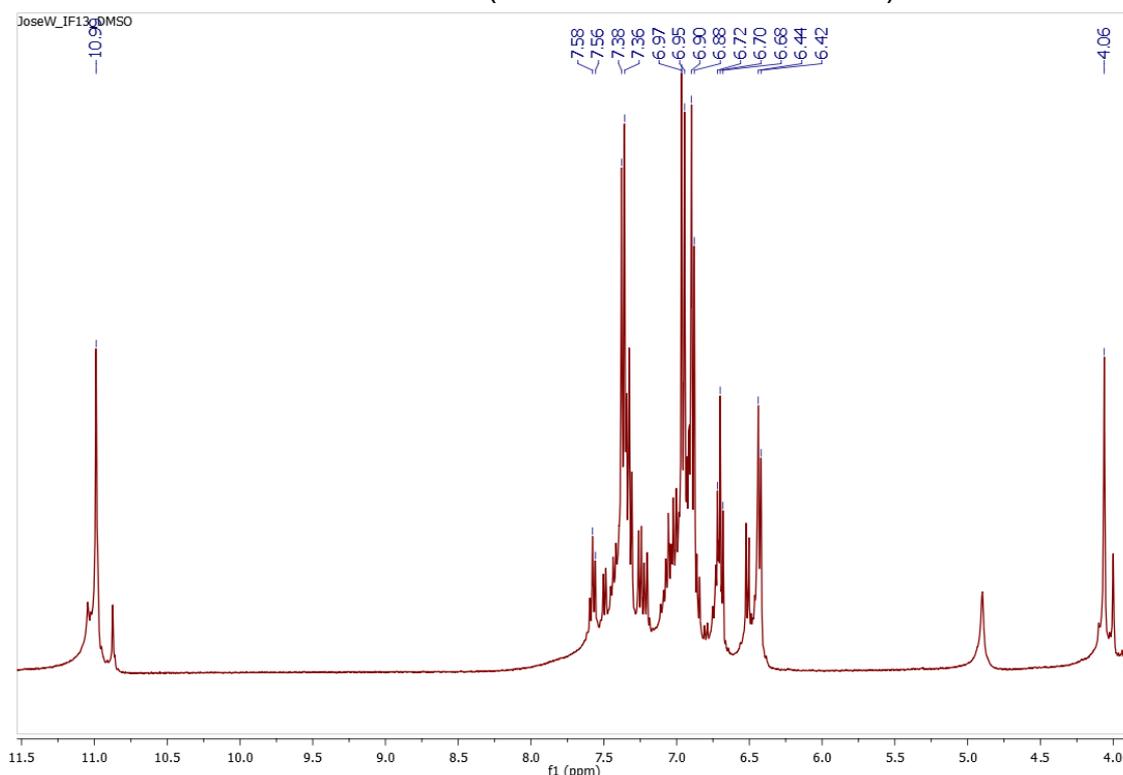
Fonte: O Autor (2023).

Figura 325 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4h (solvente: DMSO deuterado).



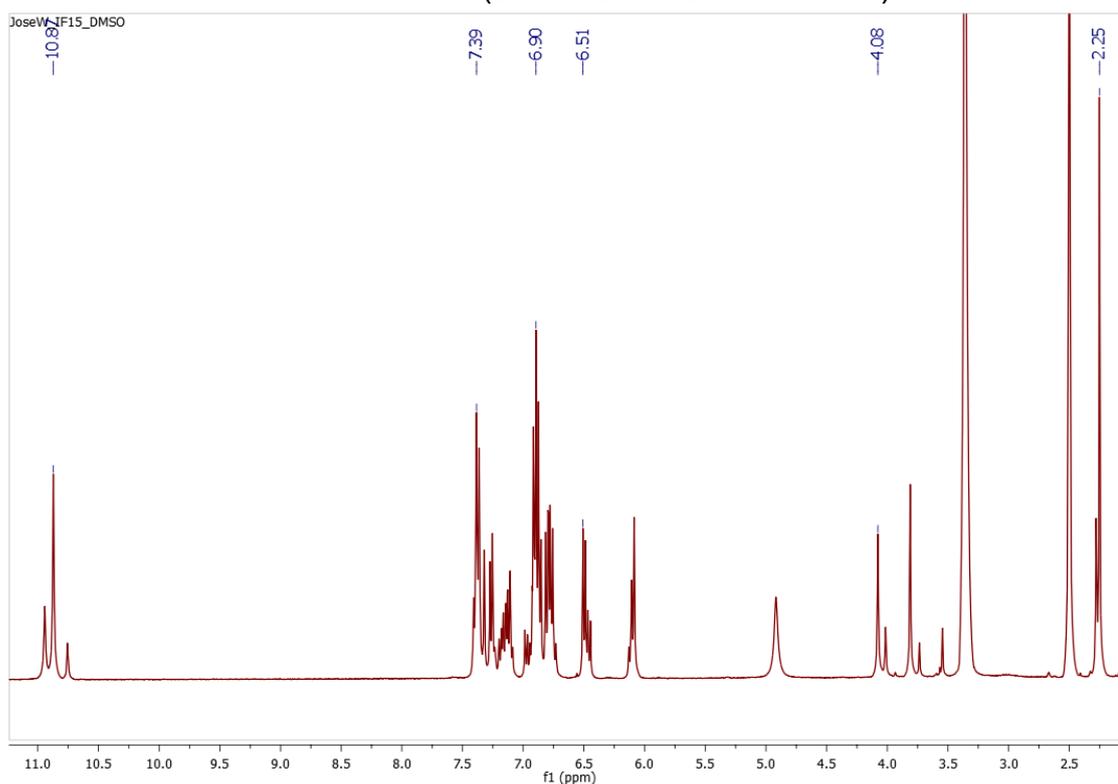
Fonte: O Autor (2023).

Figura 326 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1i (solvente: DMSO deuterado).



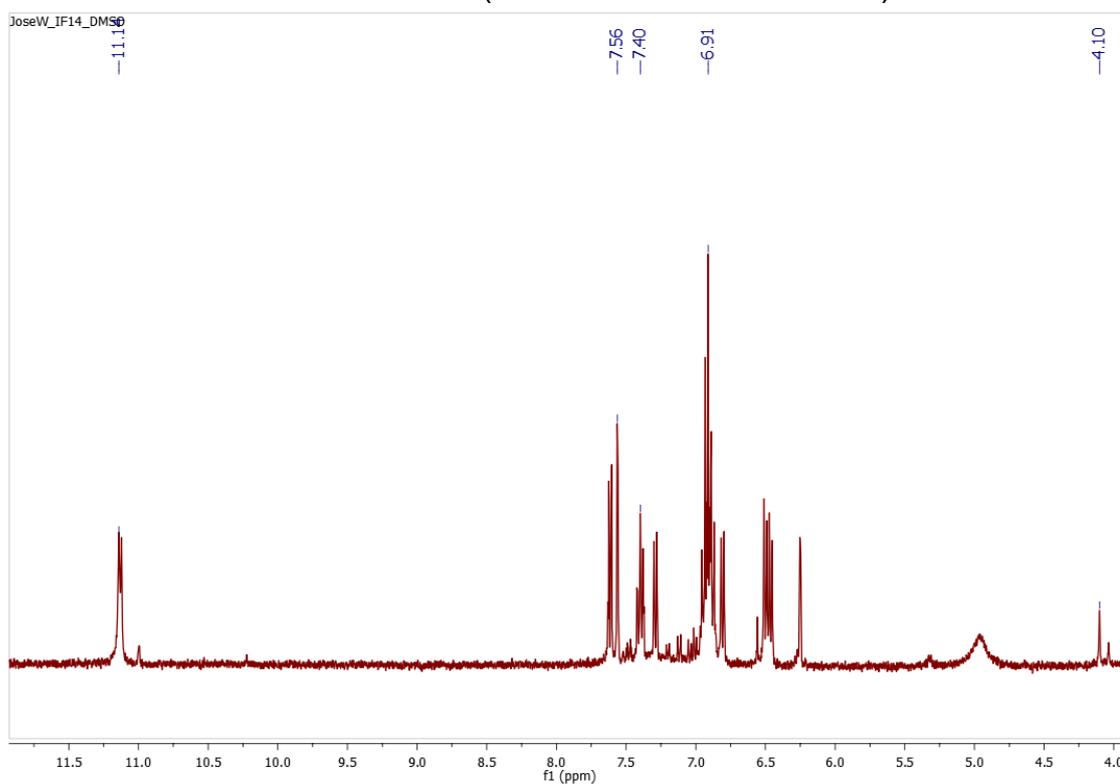
Fonte: O Autor (2023).

Figura 327 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2i (solvente: DMSO deuterado).



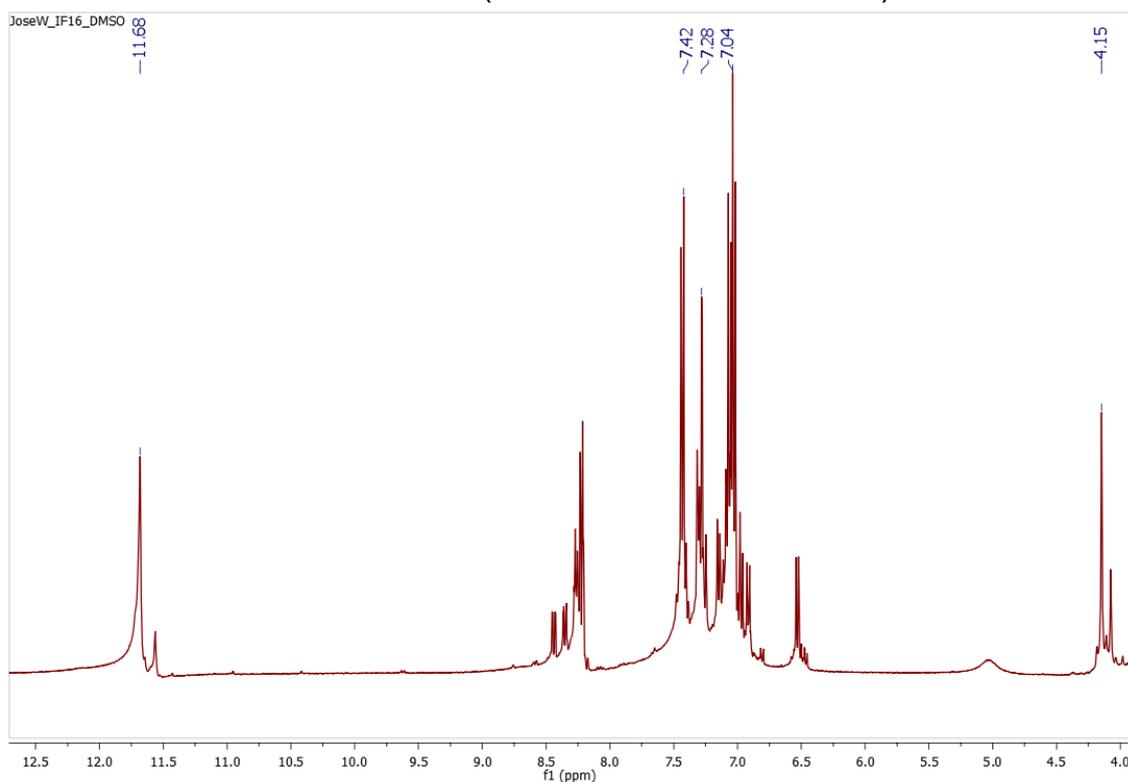
Fonte: O Autor (2023).

Figura 328 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3i (solvente: DMSO deuterado).



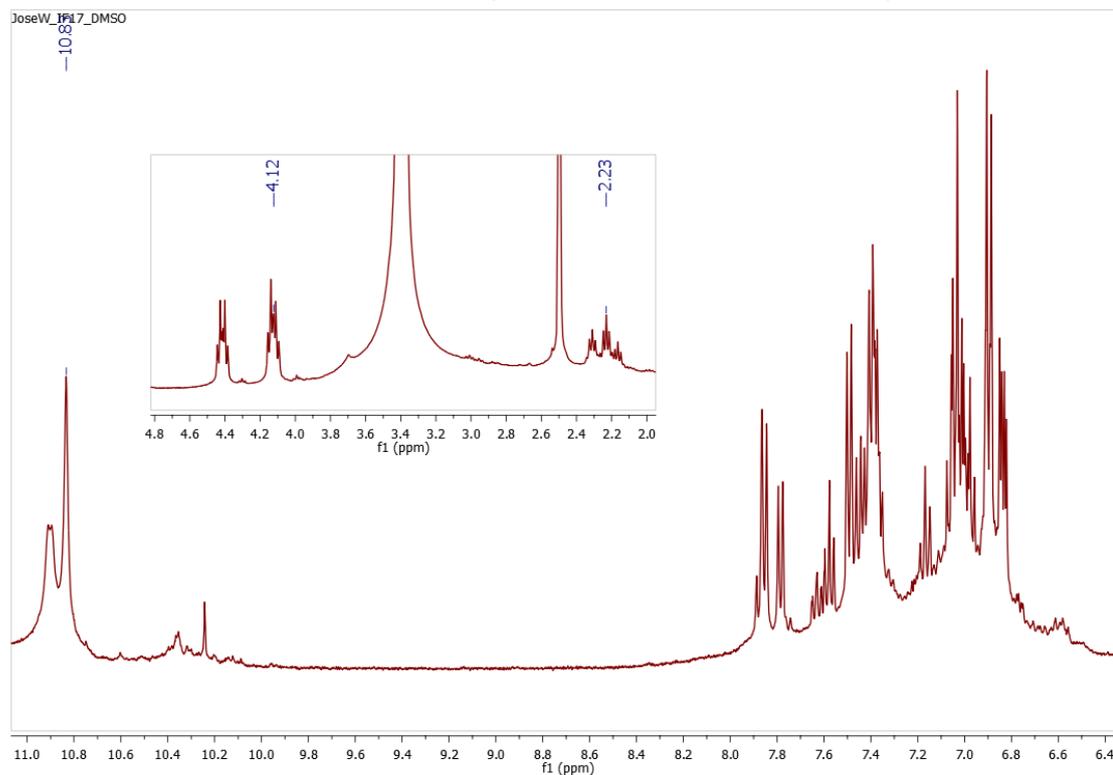
Fonte: O Autor (2023).

Figura 329 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4i (solvente: DMSO deuterado).



Fonte: O Autor (2023).

Figura 330 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1o (solvente: DMSO deuterado).

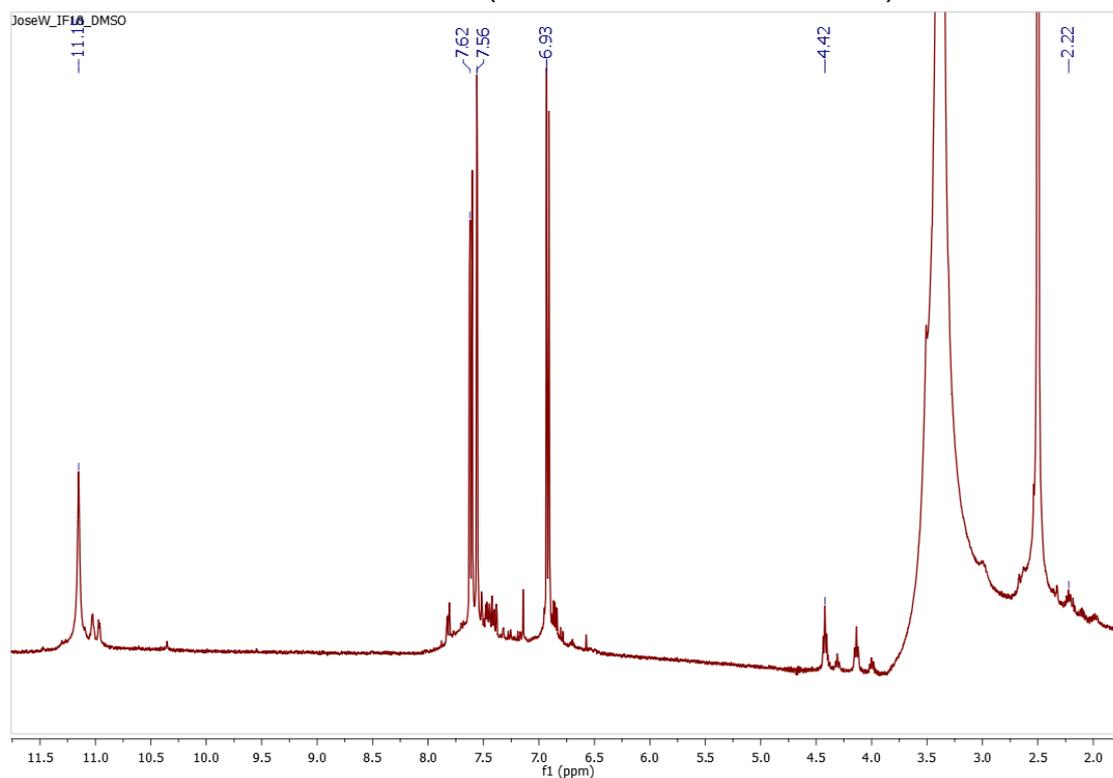


Fonte: O Autor (2023).

Figura 331 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2o (solvente: DMSO deuterado).

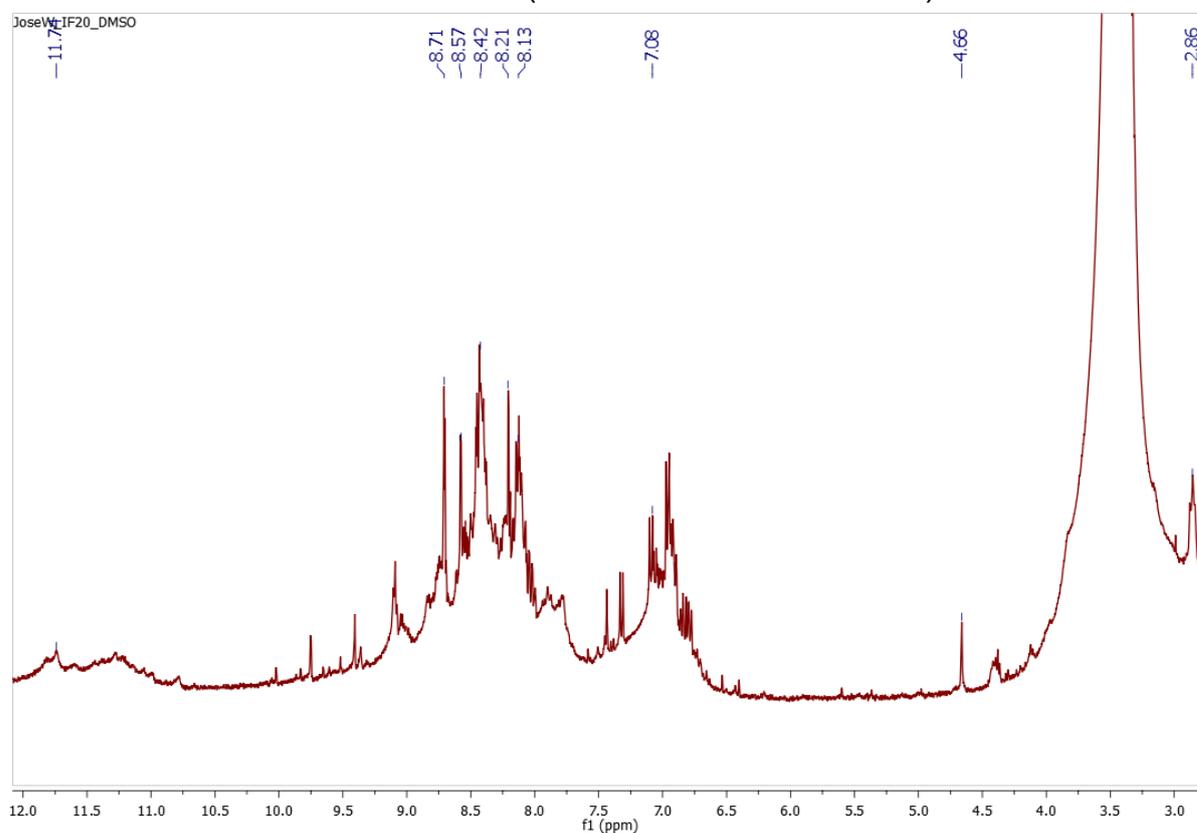
Fonte: O Autor (2023).

Figura 332 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3o (solvente: DMSO deuterado).



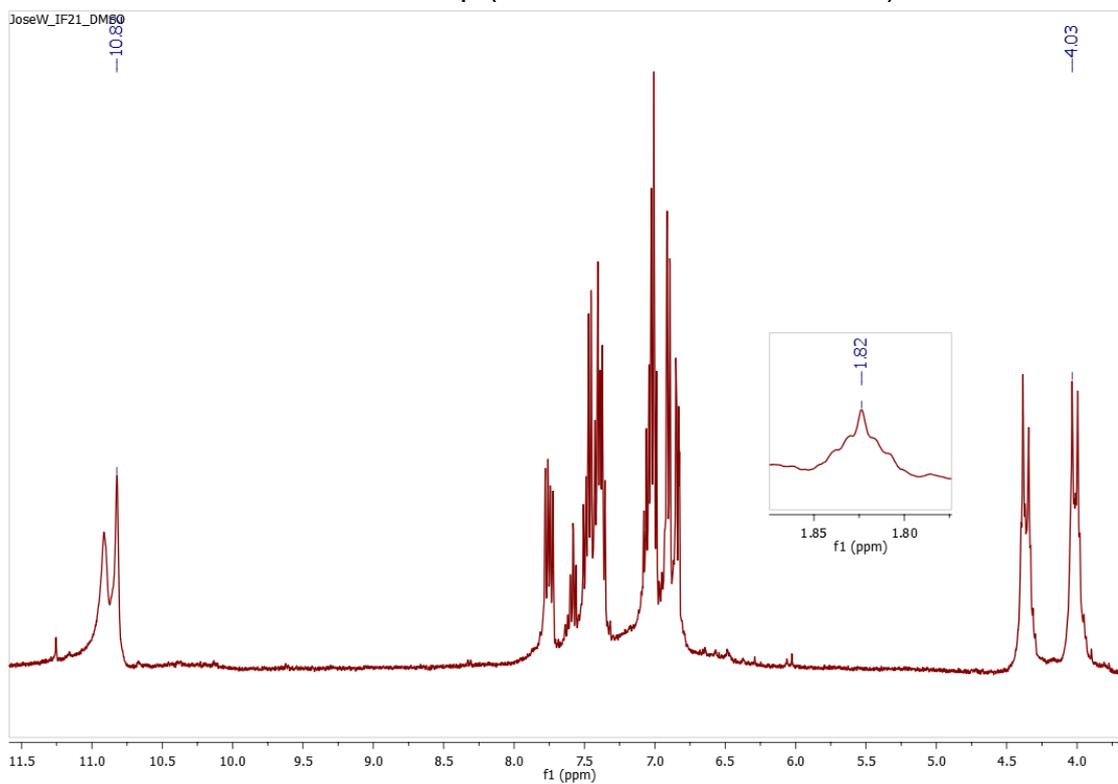
Fonte: O Autor (2023).

Figura 333 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4o (solvente: DMSO deuterado).



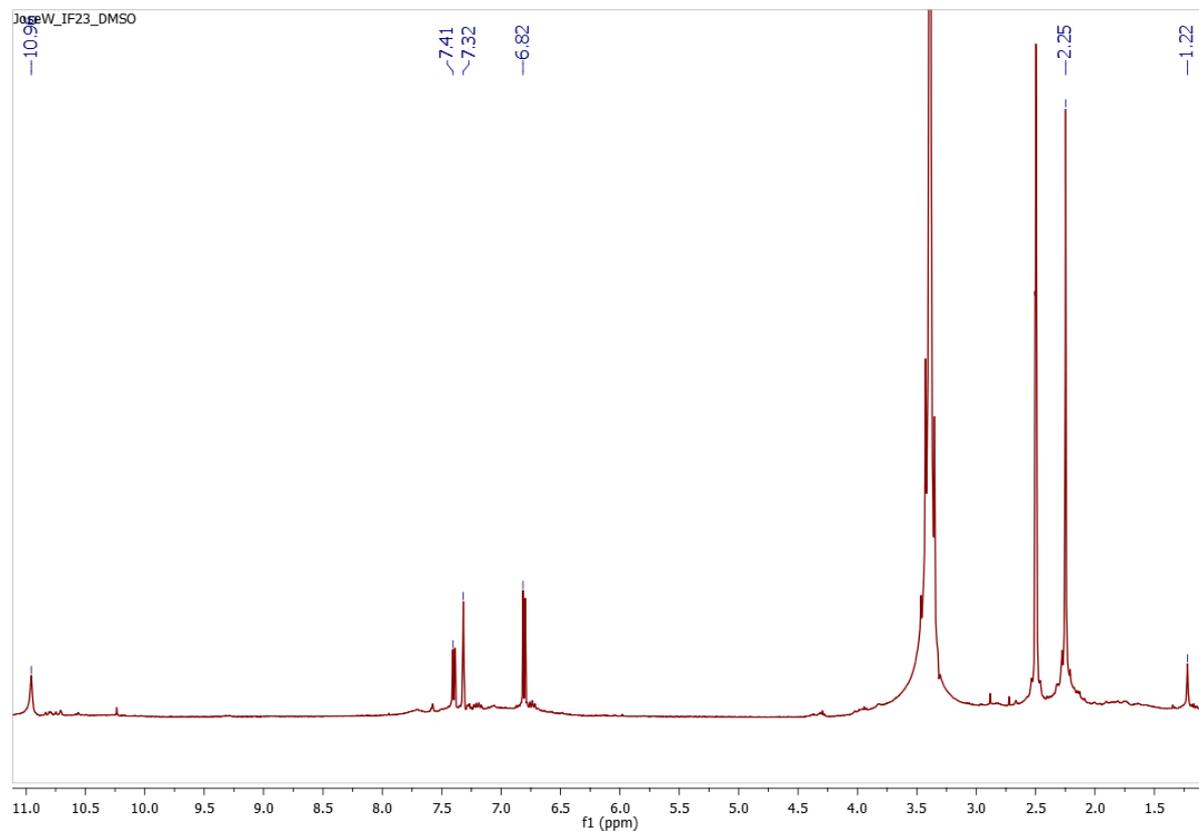
Fonte: O Autor (2023).

Figura 334 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1p (solvente: DMSO deuterado).



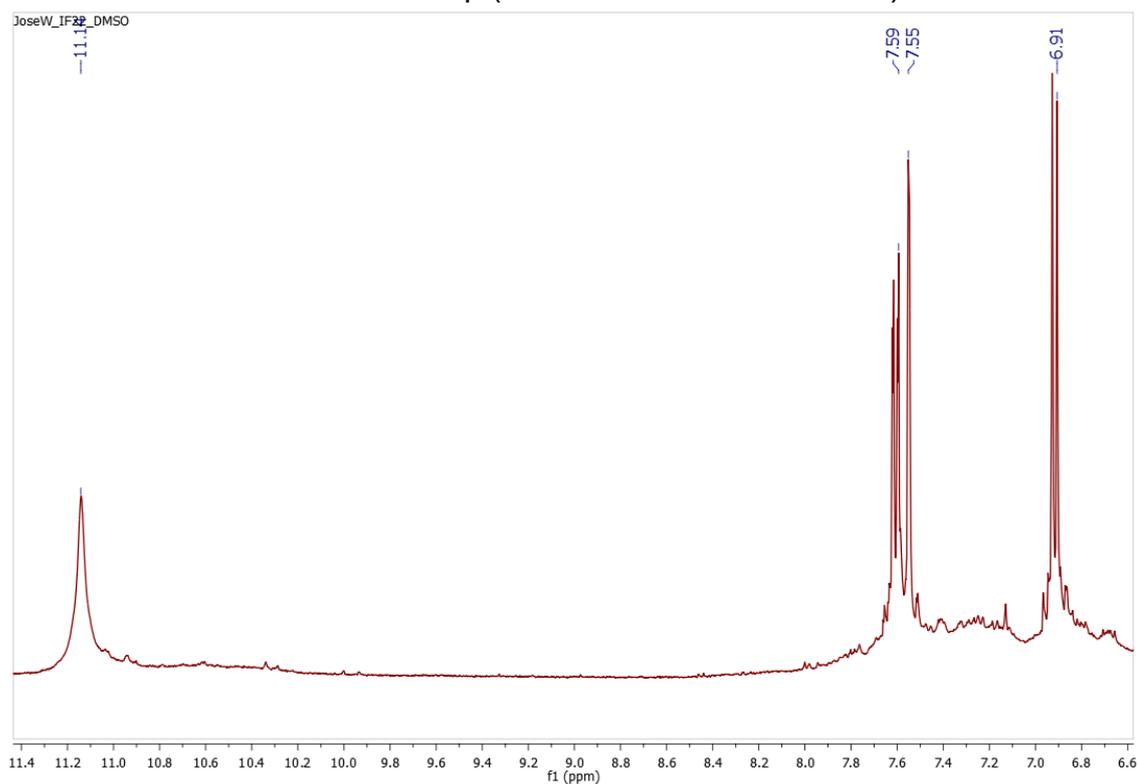
Fonte: O Autor (2023).

Figura 335 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2p (solvente: DMSO deuterado).



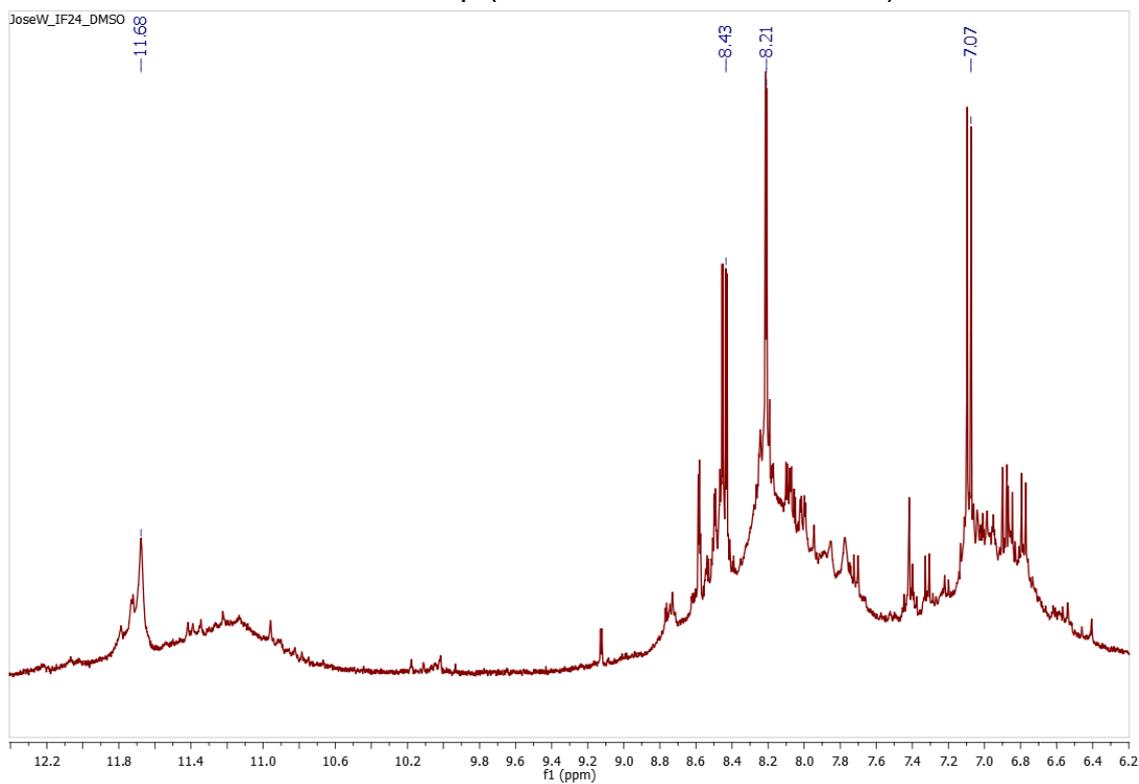
Fonte: O Autor (2023).

Figura 336 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3p (solvente: DMSO deuterado).



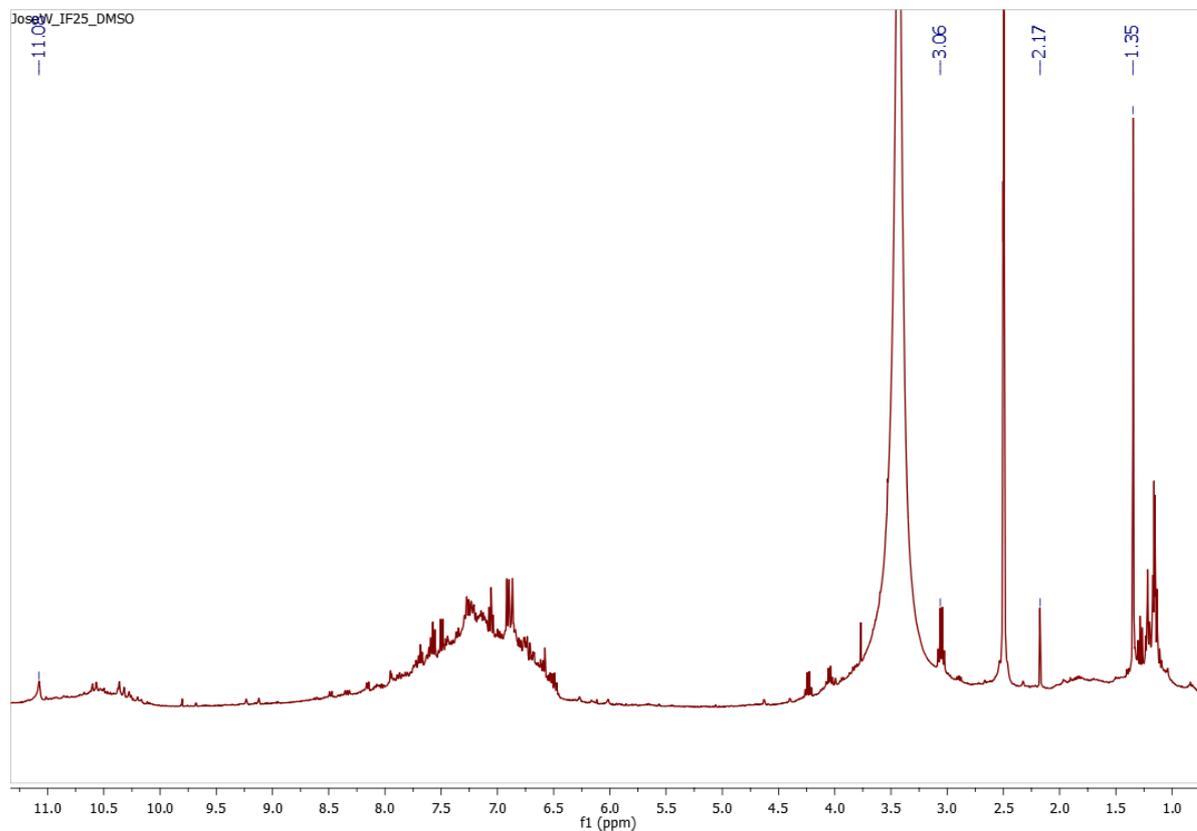
Fonte: O Autor (2023).

Figura 337 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4p (solvente: DMSO deuterado).



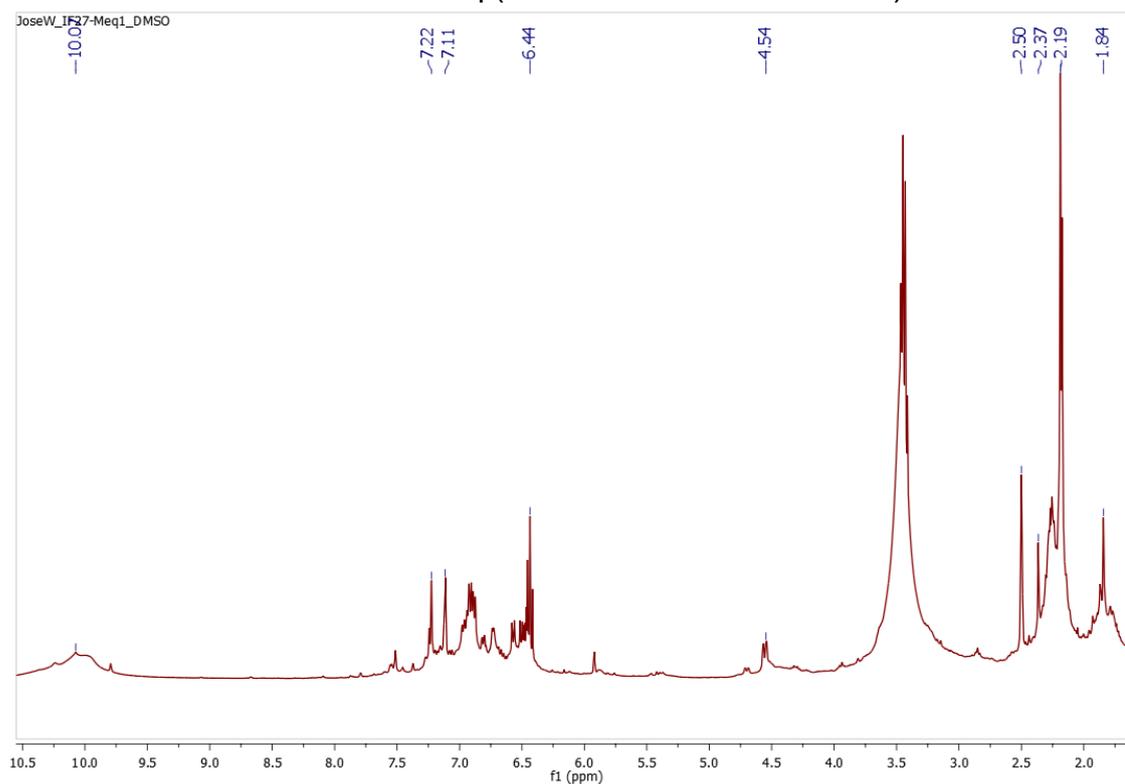
Fonte: O Autor (2023).

Figura 338 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1q (solvente: DMSO deuterado).



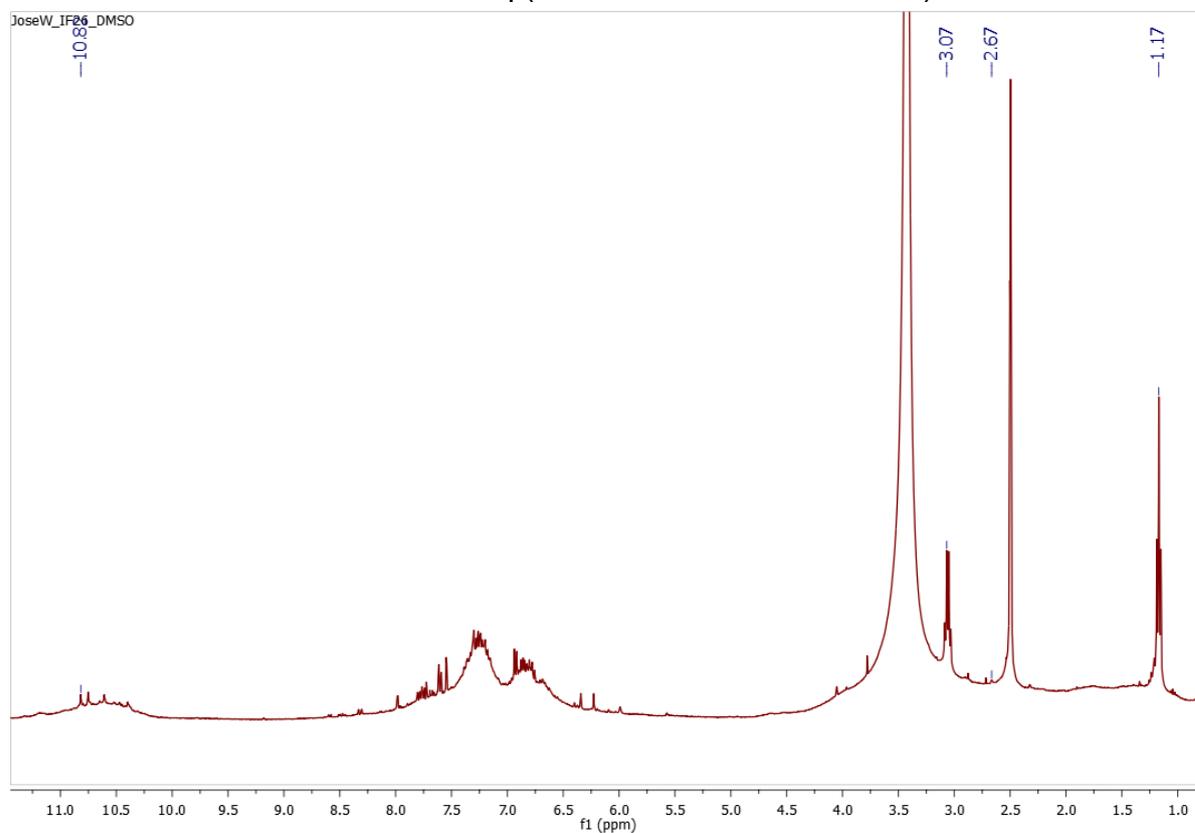
Fonte: O Autor (2023).

Figura 339 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2q (solvente: DMSO deuterado).



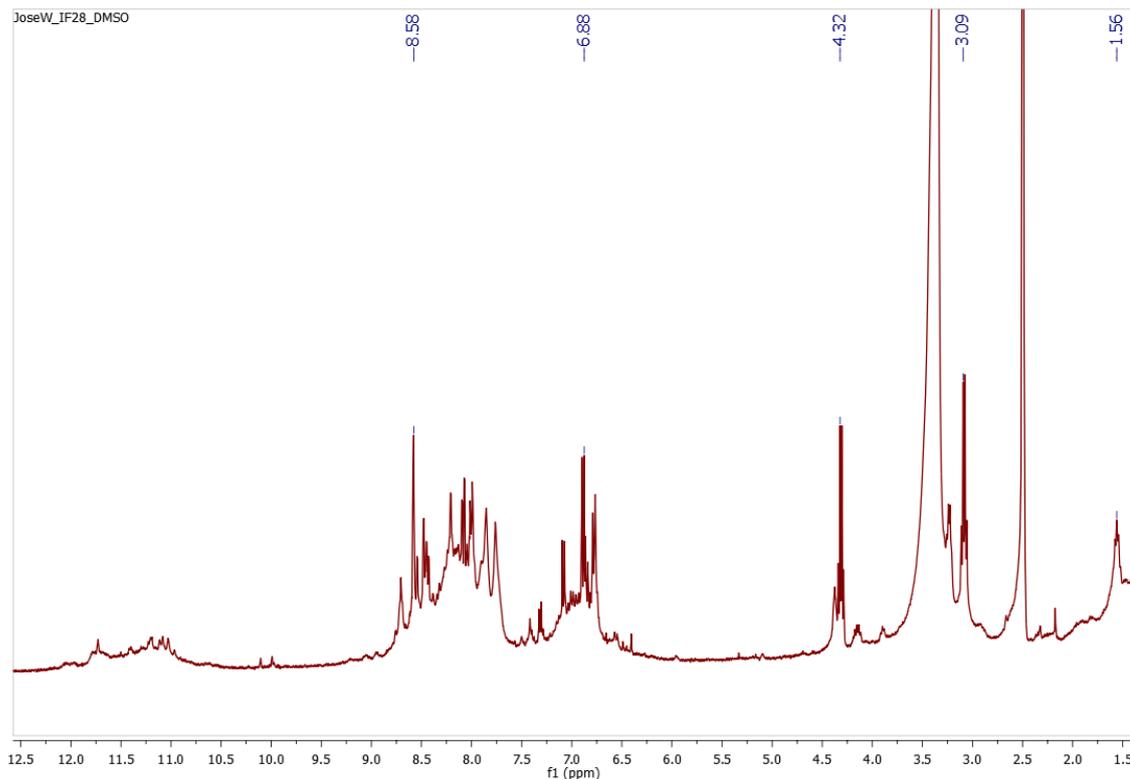
Fonte: O Autor (2023).

Figura 340 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3q (solvente: DMSO deuterado).



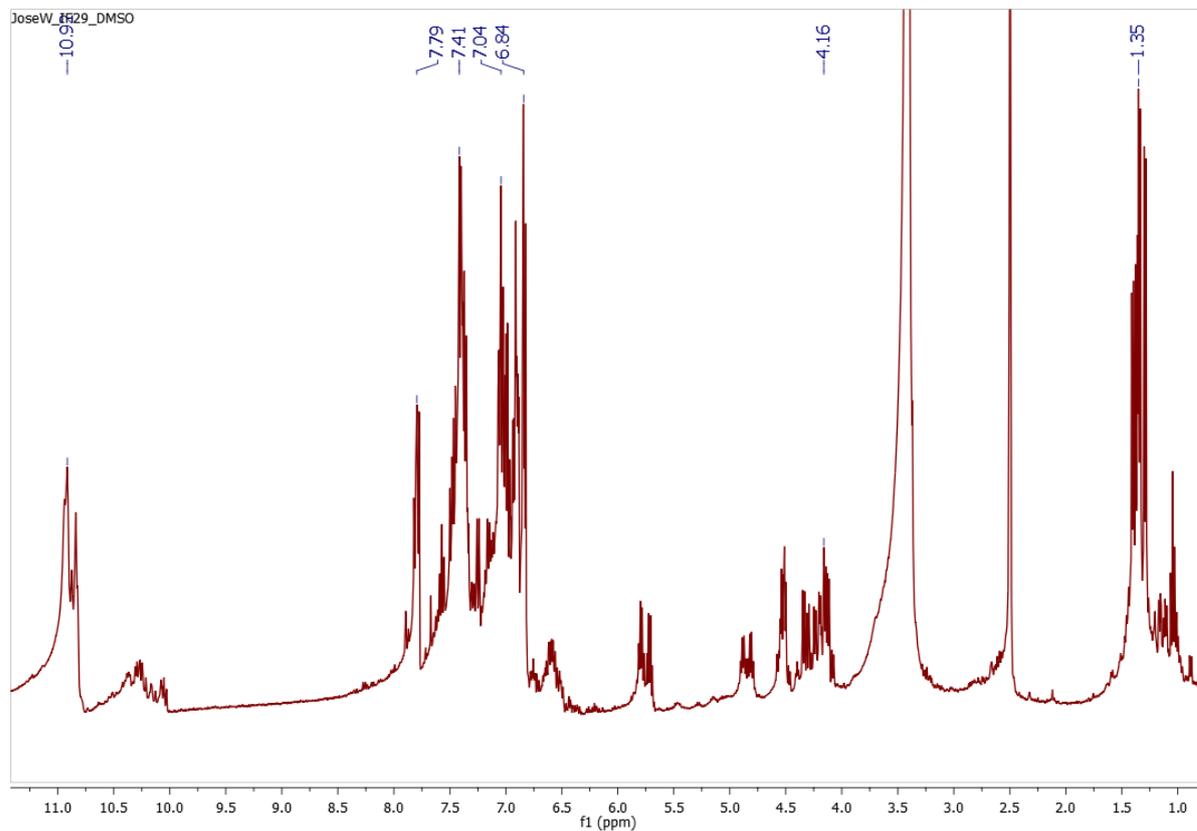
Fonte: O Autor (2023).

Figura 341 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4q (solvente: DMSO deuterado).



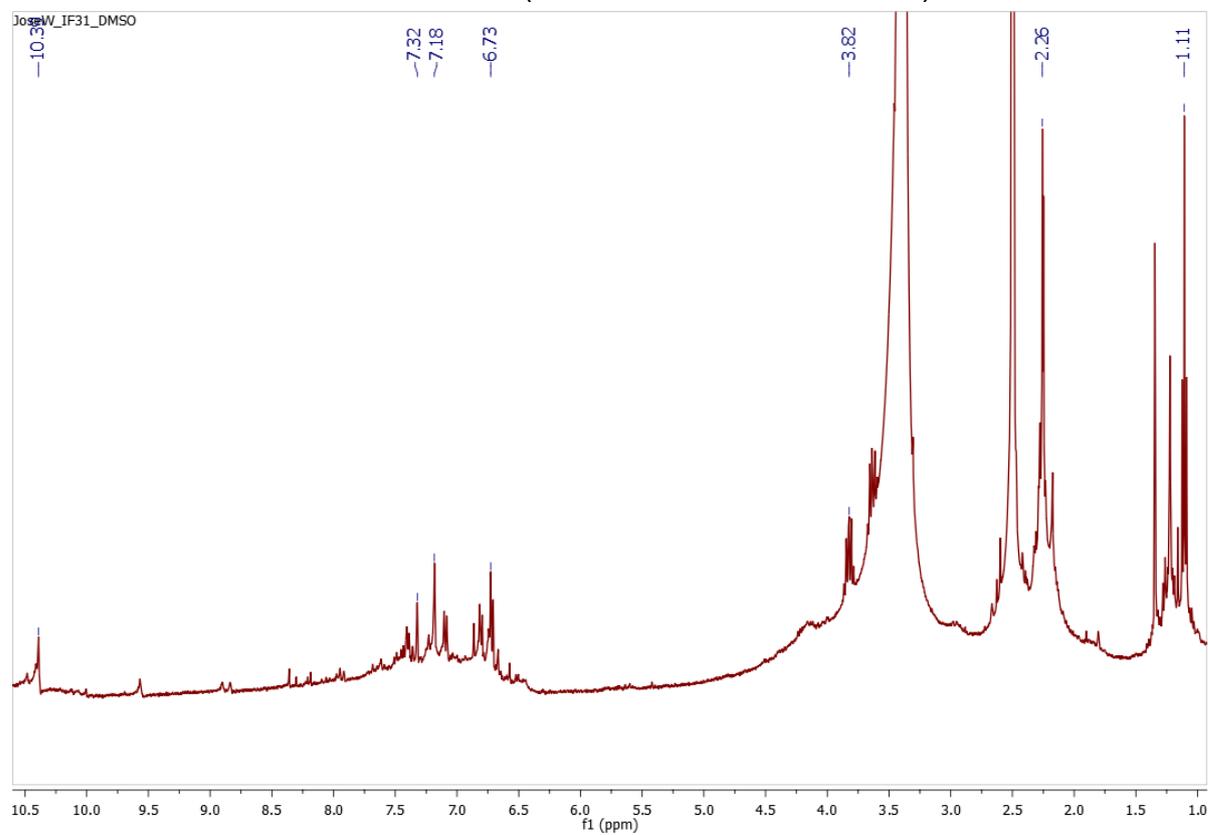
Fonte: O Autor (2023).

Figura 342 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 1r (solvente: DMSO deuterado).



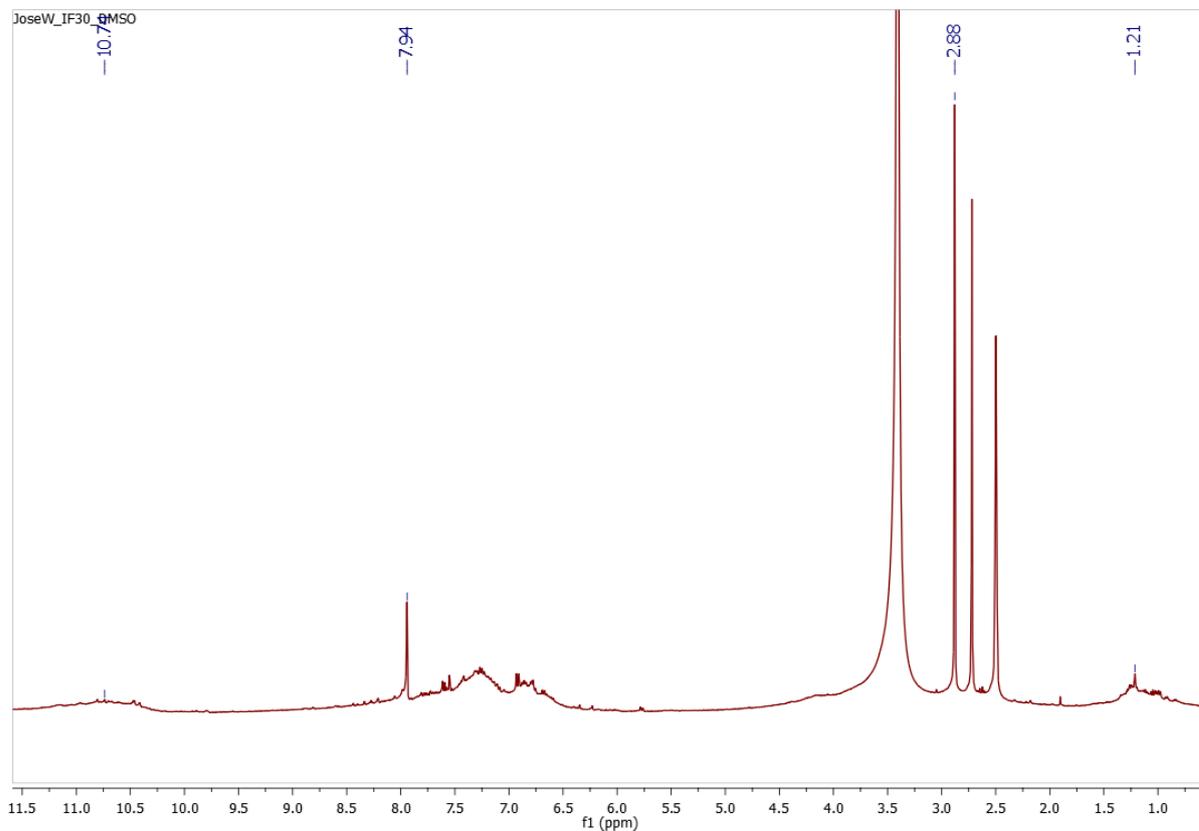
Fonte: O Autor (2023).

Figura 343 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 2r (solvente: DMSO deuterado).



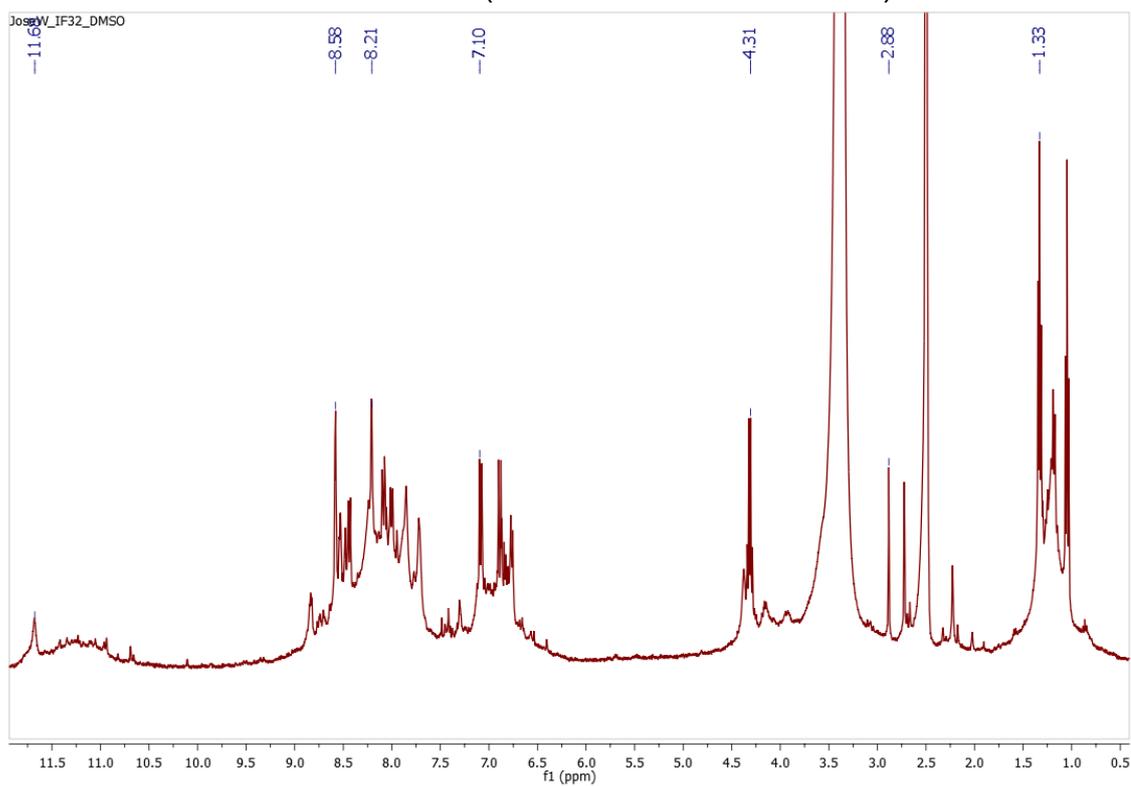
Fonte: O Autor (2023).

Figura 344 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 3r (solvente: DMSO deuterado).



Fonte: O Autor (2023).

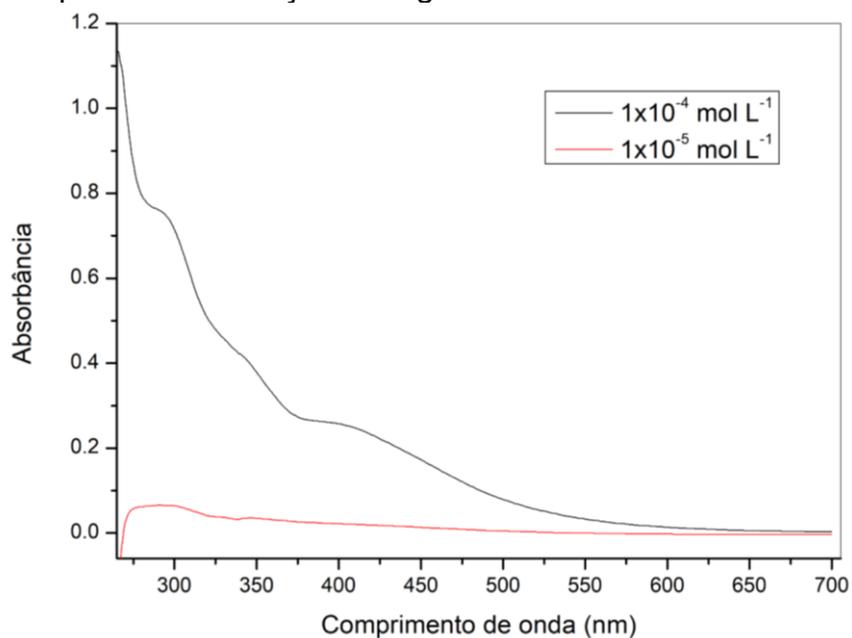
Figura 345 – Ressonância magnética nuclear de ^1H obtido experimentalmente para a estrutura 4r (solvente: DMSO deuterado).



Fonte: O Autor (2023).

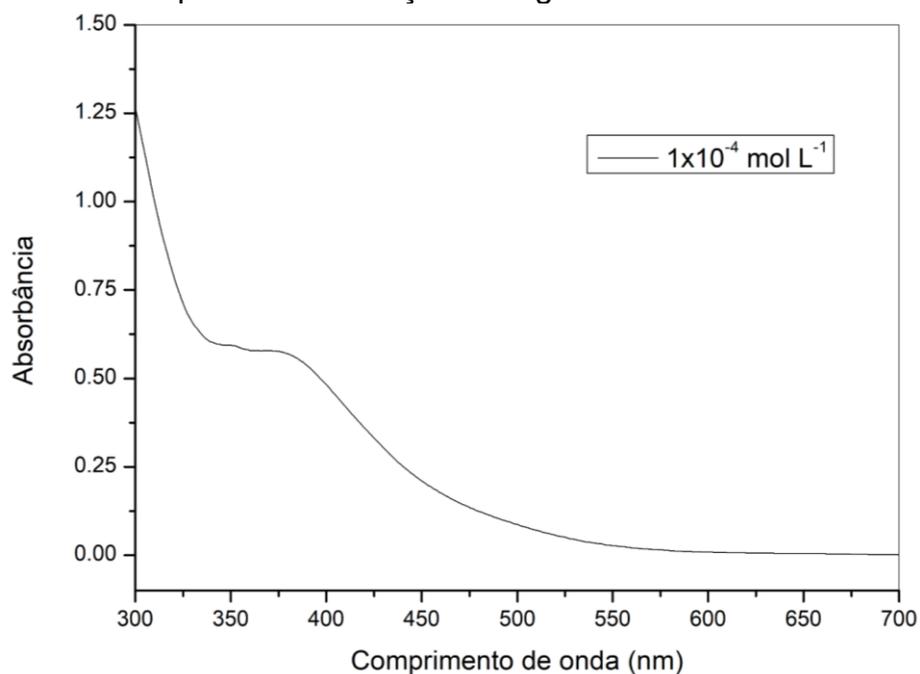
APÊNDICE I – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 346 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 1f.



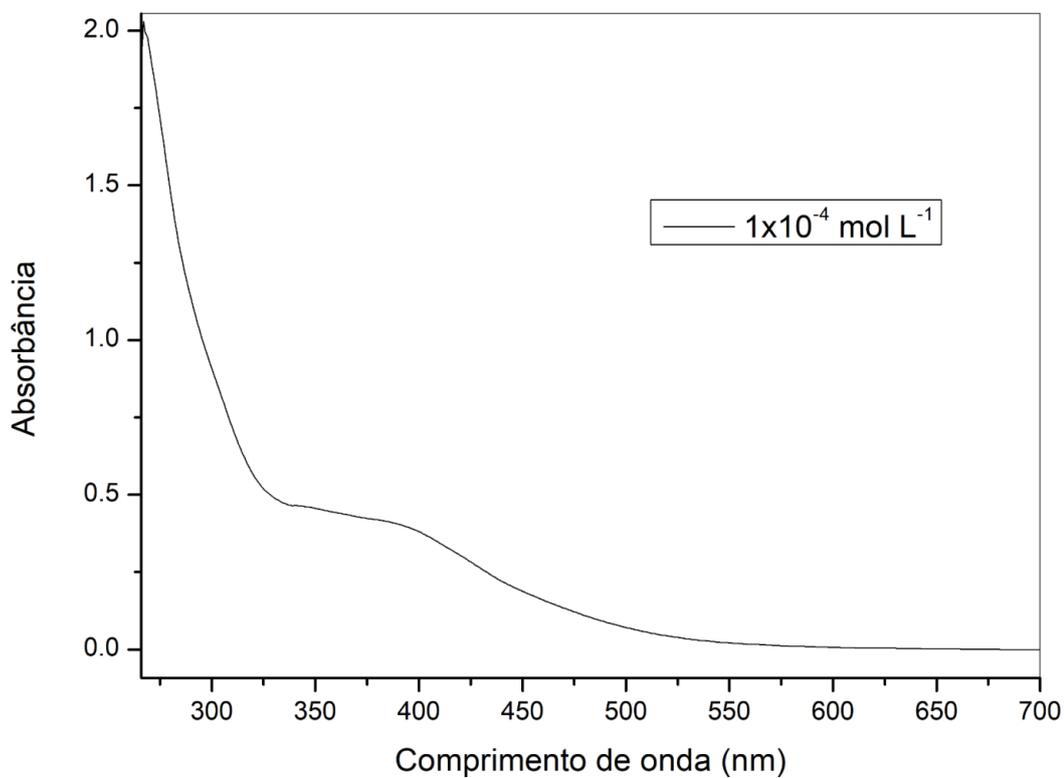
Fonte: O Autor (2023).

Figura 347 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2f.



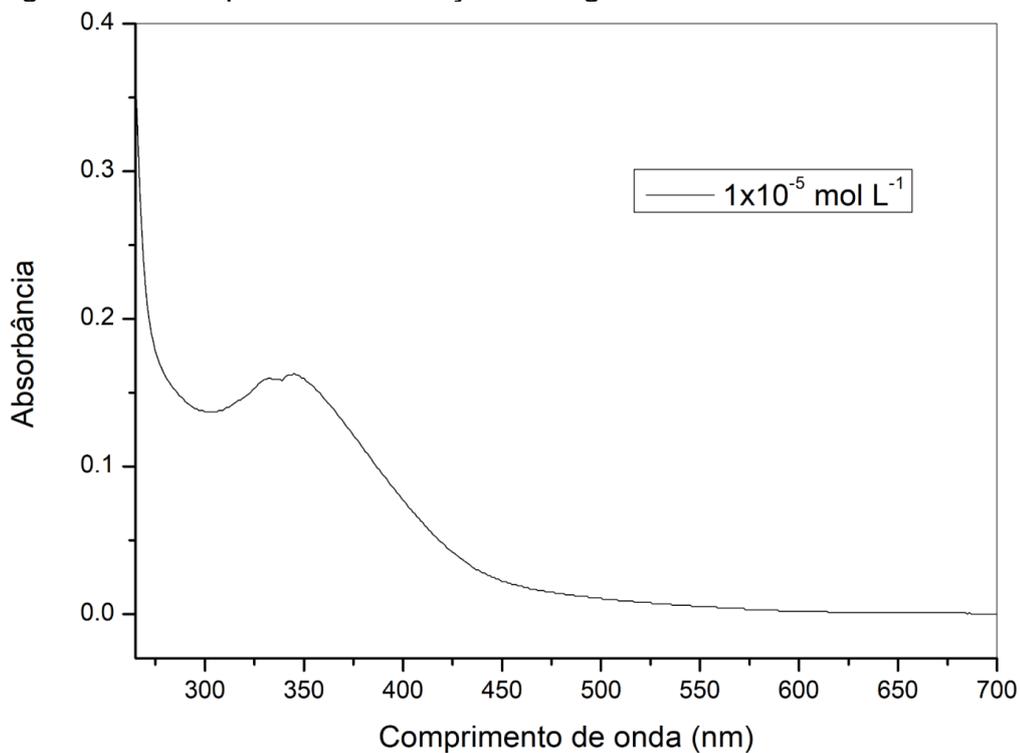
Fonte: O Autor (2023).

Figura 348 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3f.



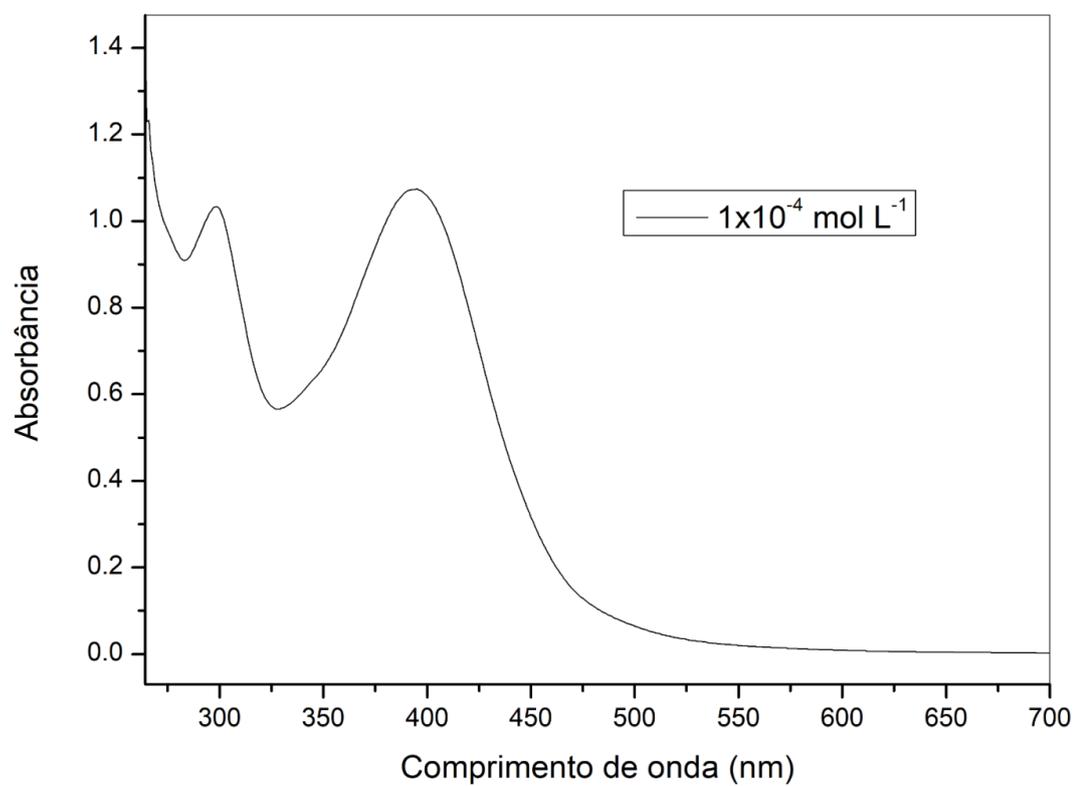
Fonte: O Autor (2023).

Figura 349 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4f.



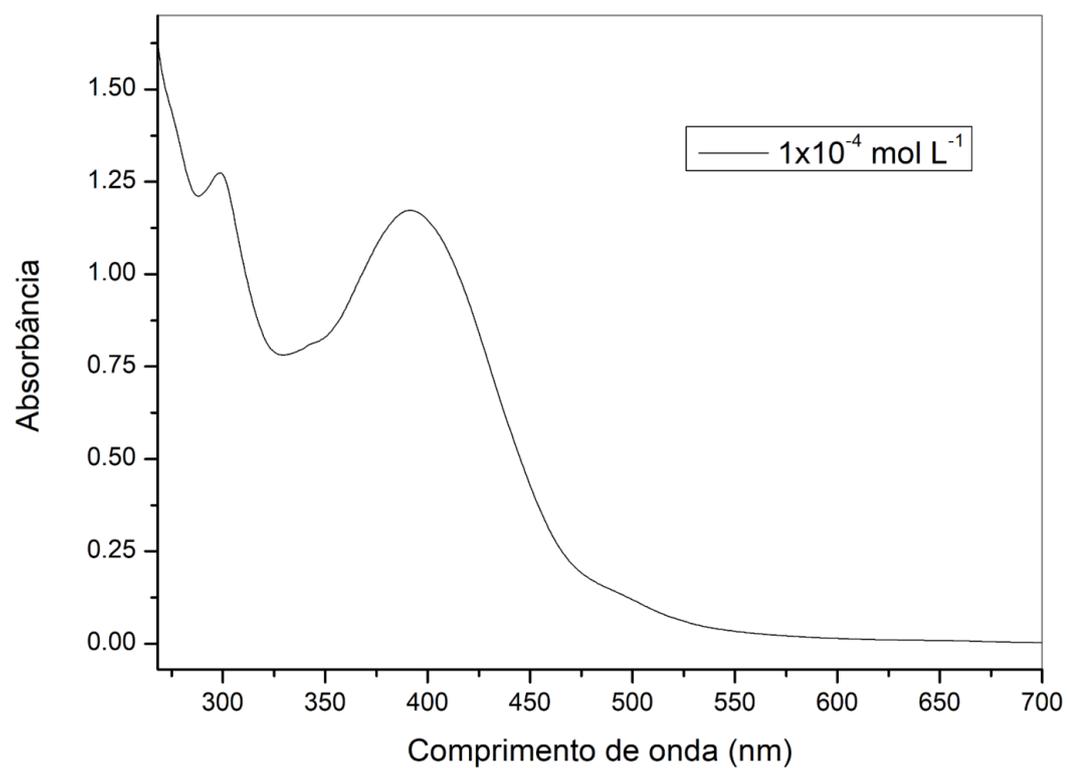
Fonte: O Autor (2023).

Figura 350 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1g.



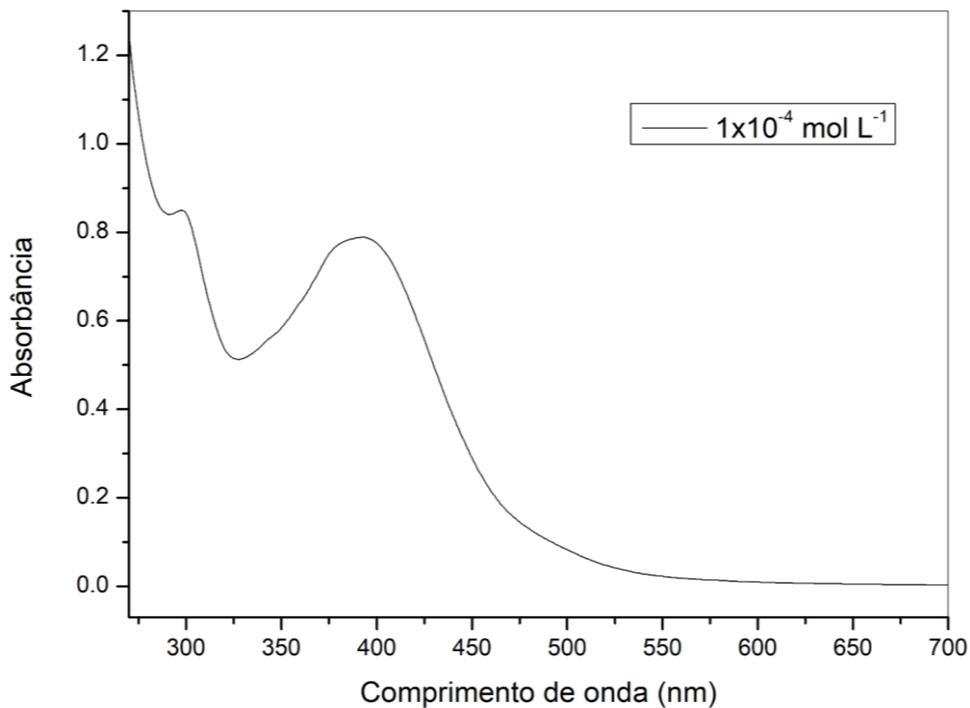
Fonte: O Autor (2023).

Figura 351 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2g.



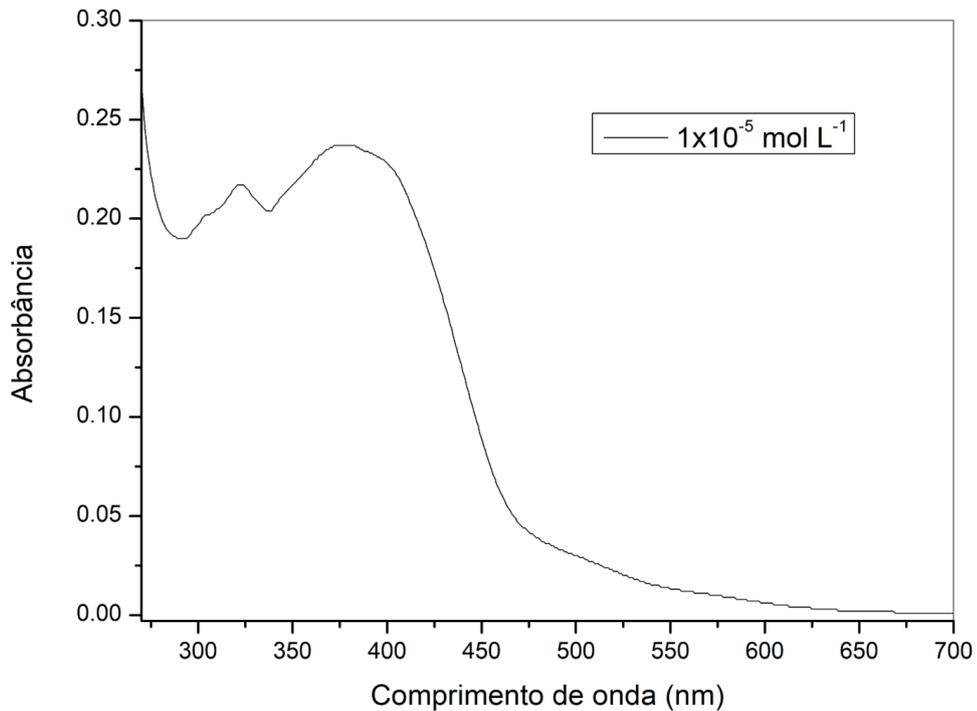
Fonte: O Autor (2023).

Figura 352 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3g.



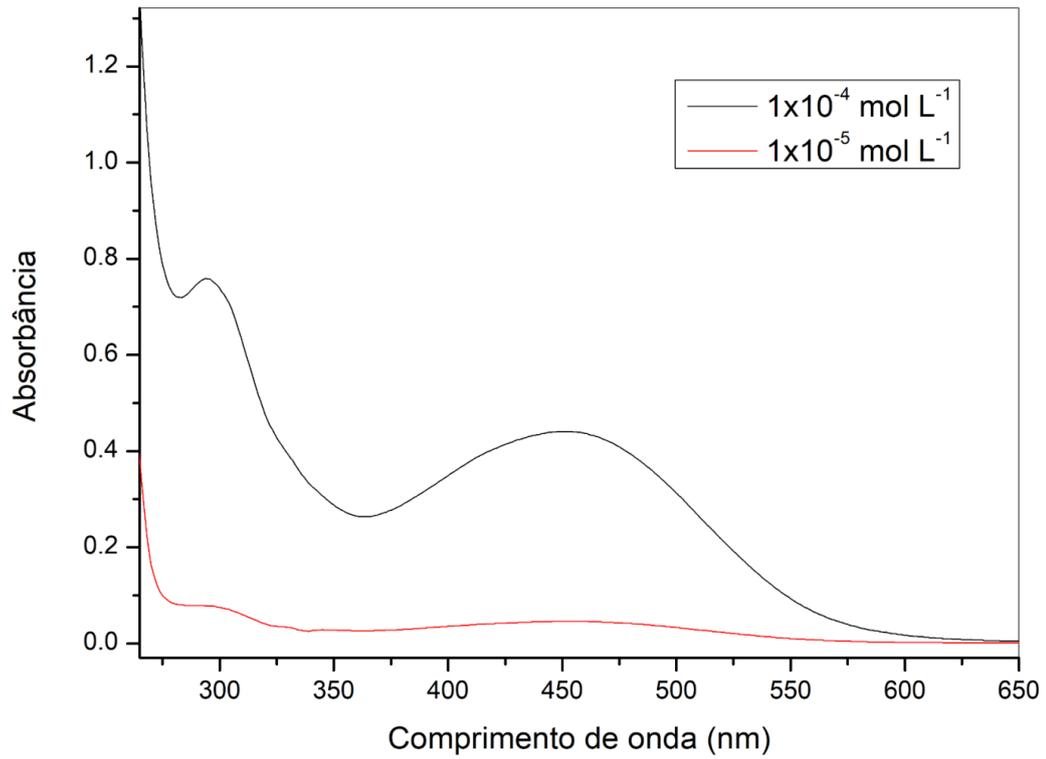
Fonte: O Autor (2023).

Figura 353 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4g.



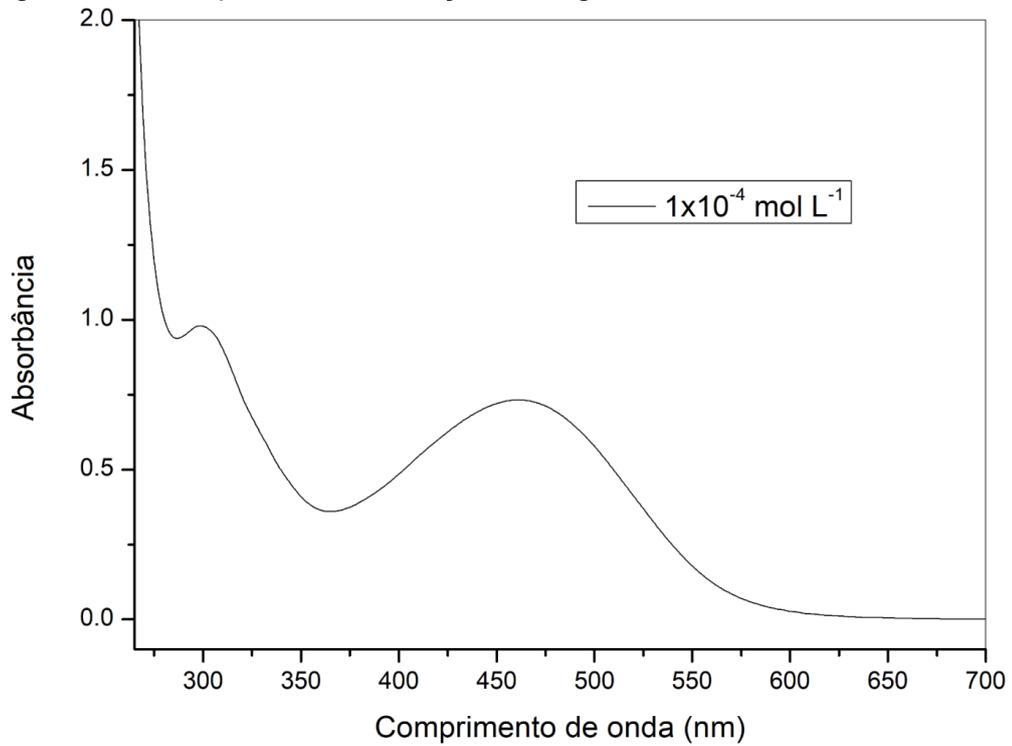
Fonte: O Autor (2023).

Figura 354 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1h.



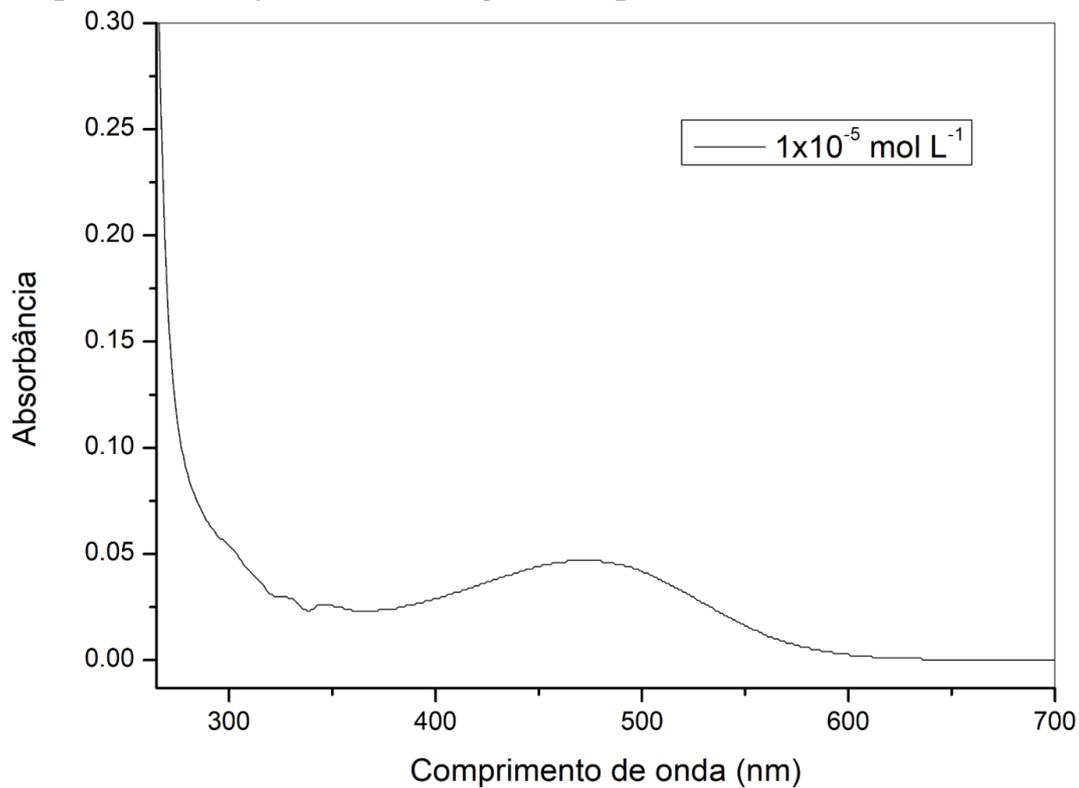
Fonte: O Autor (2023).

Figura 355 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2h.



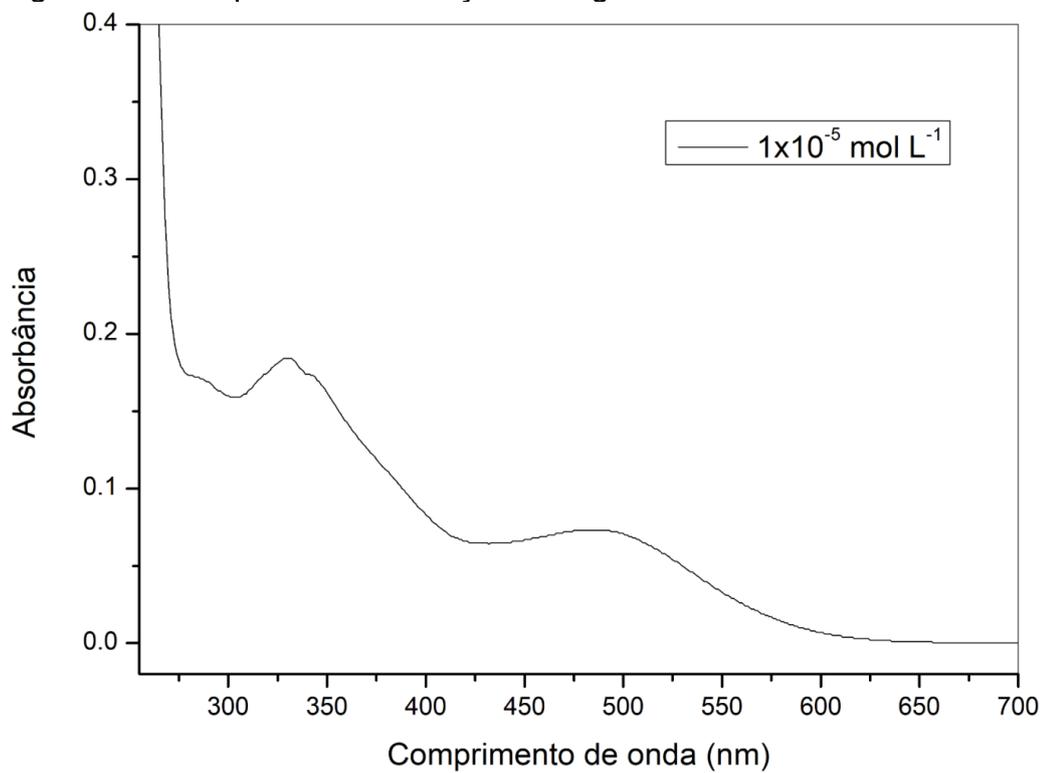
Fonte: O Autor (2023).

Figura 356 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3h.



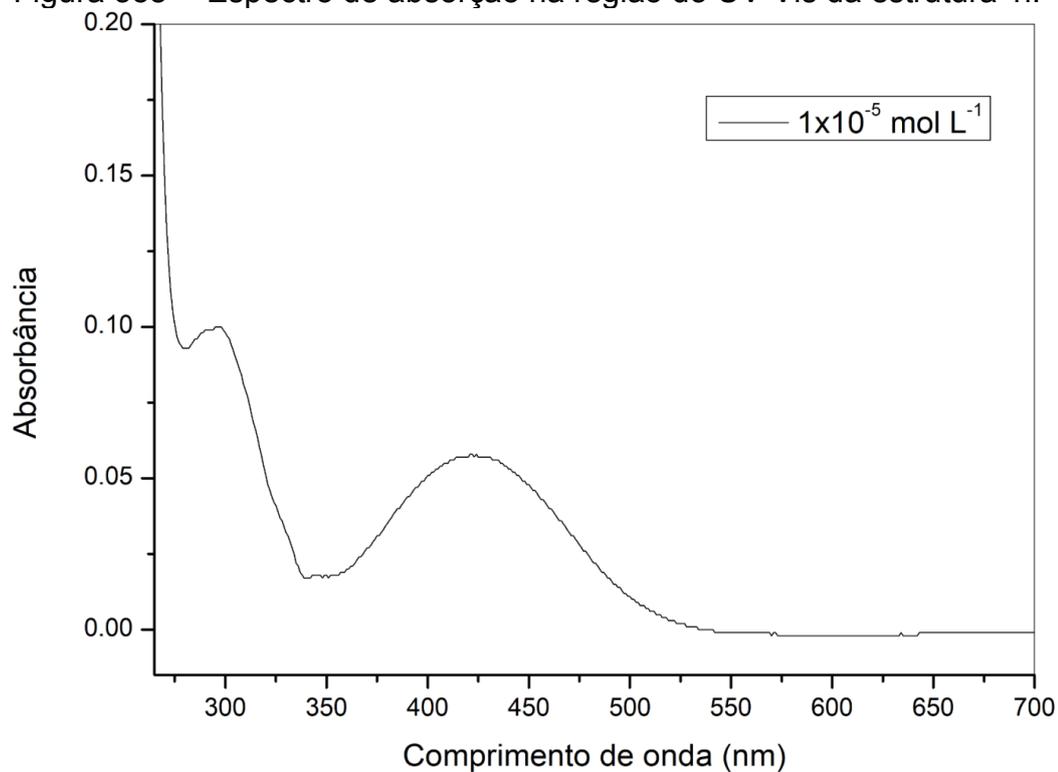
Fonte: O Autor (2023).

Figura 357 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4h.



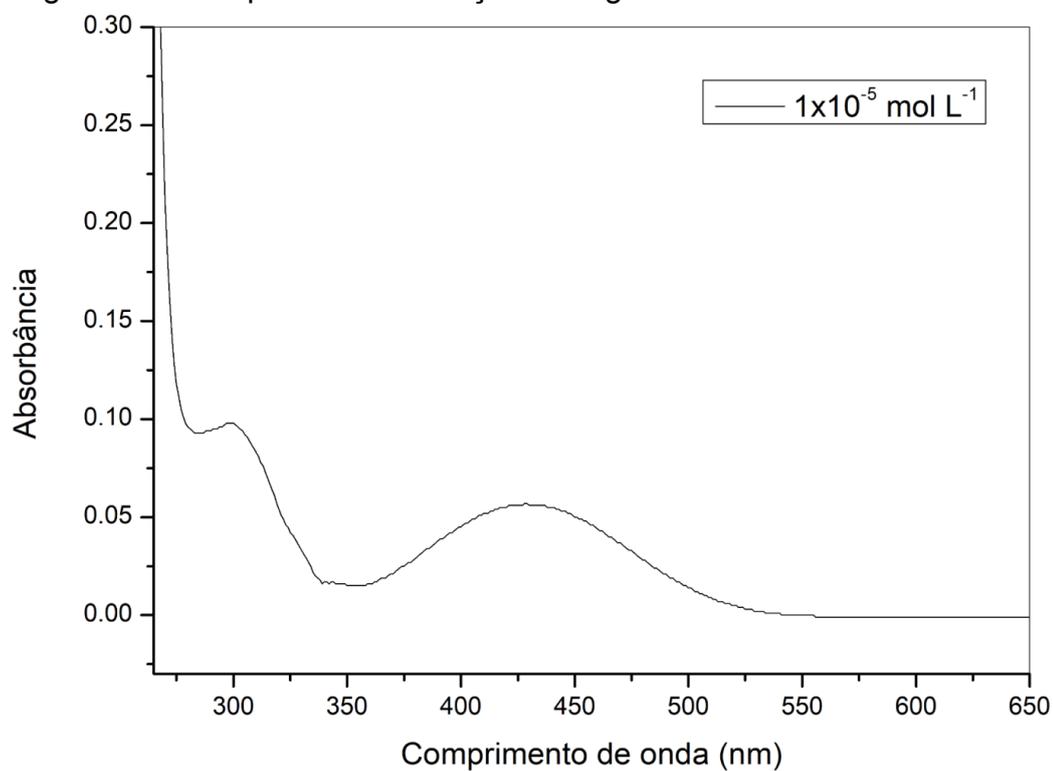
Fonte: O Autor (2023).

Figura 358 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1i.



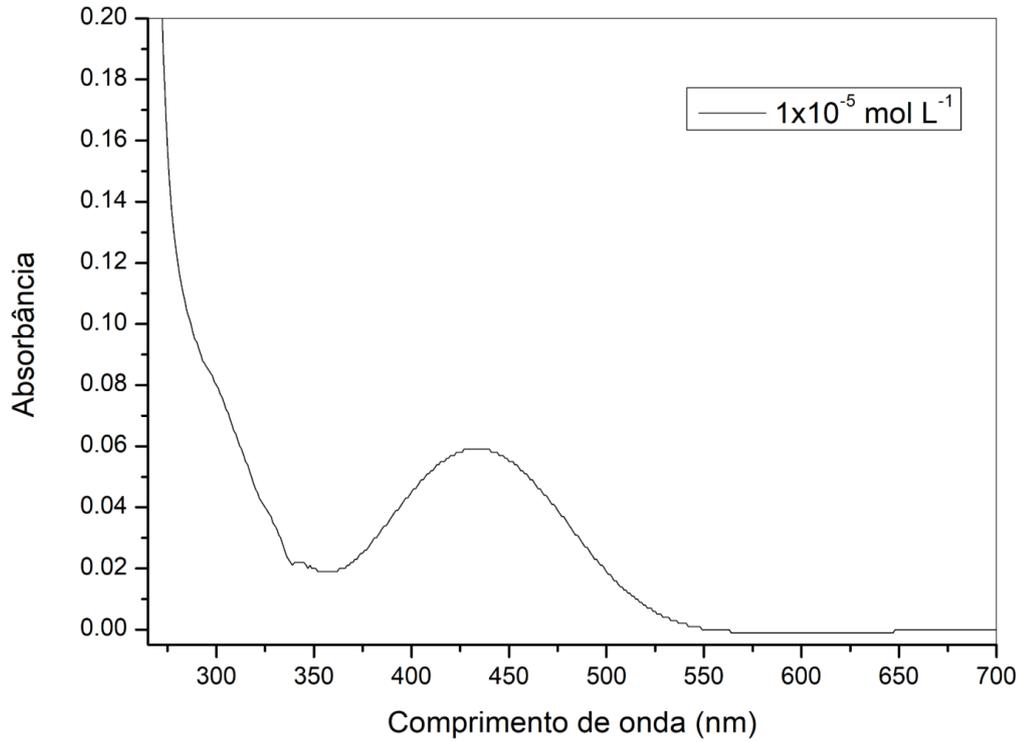
Fonte: O Autor (2023).

Figura 359 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2i.



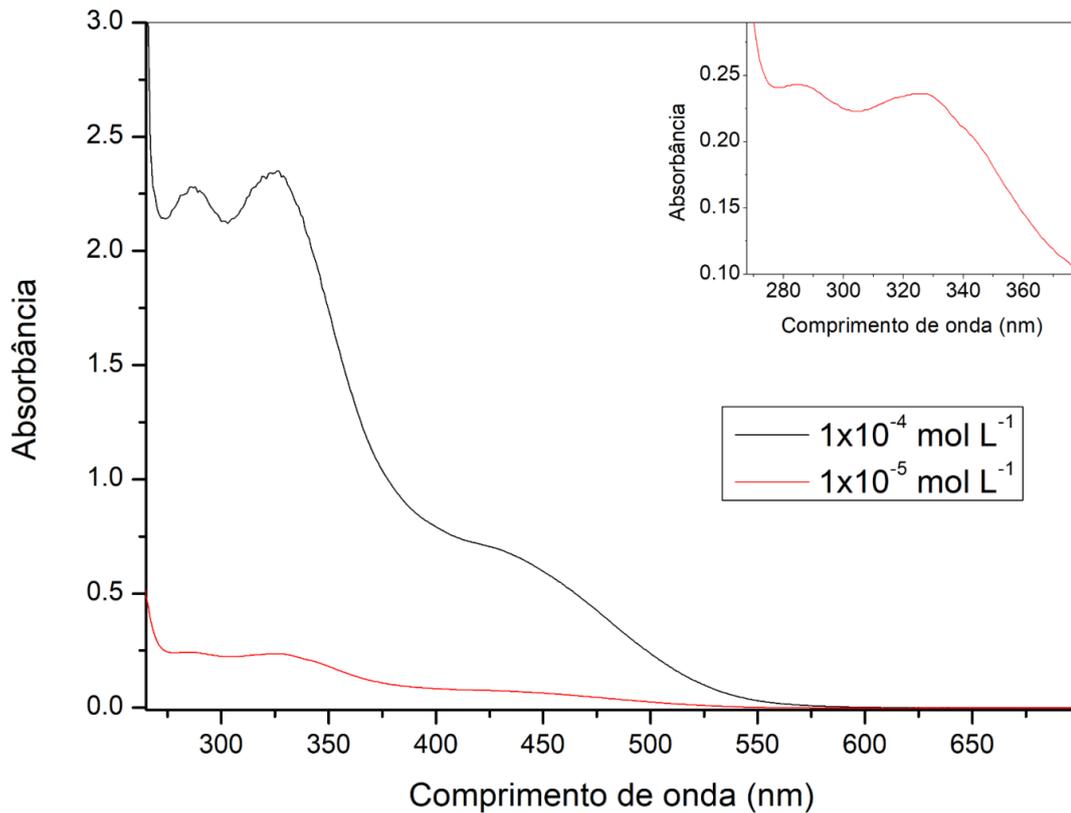
Fonte: O Autor (2023).

Figura 360 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3i.



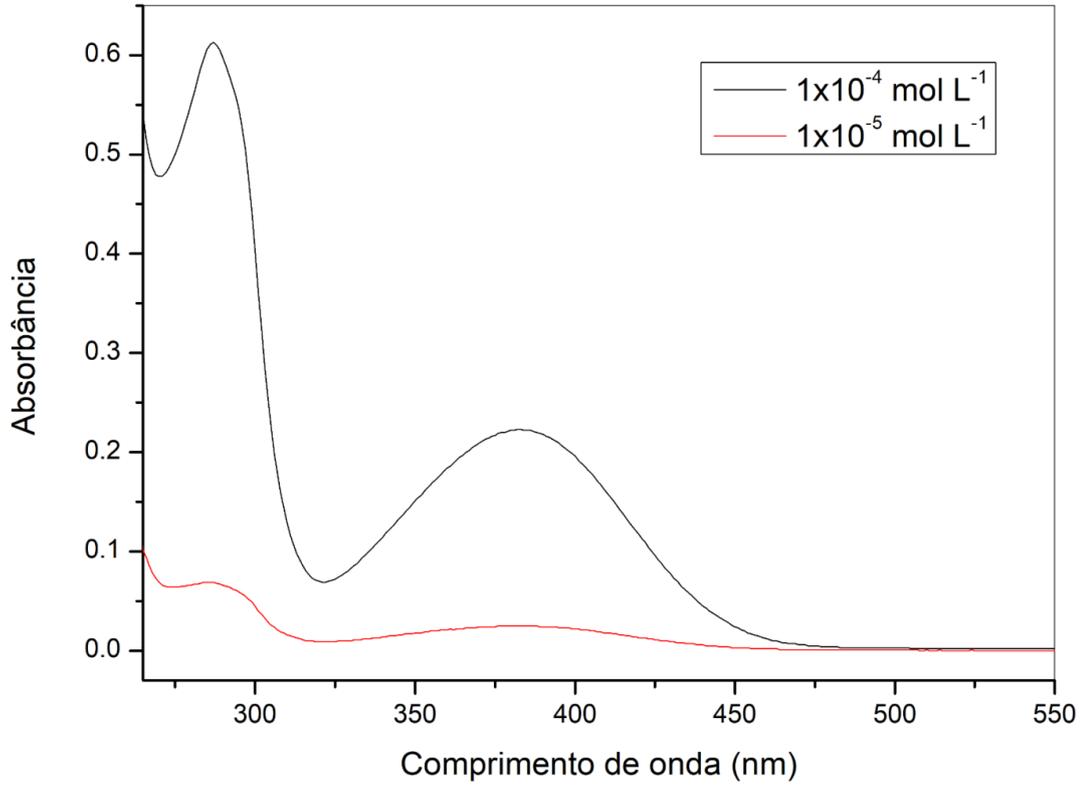
Fonte: O Autor (2023).

Figura 361 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4i.



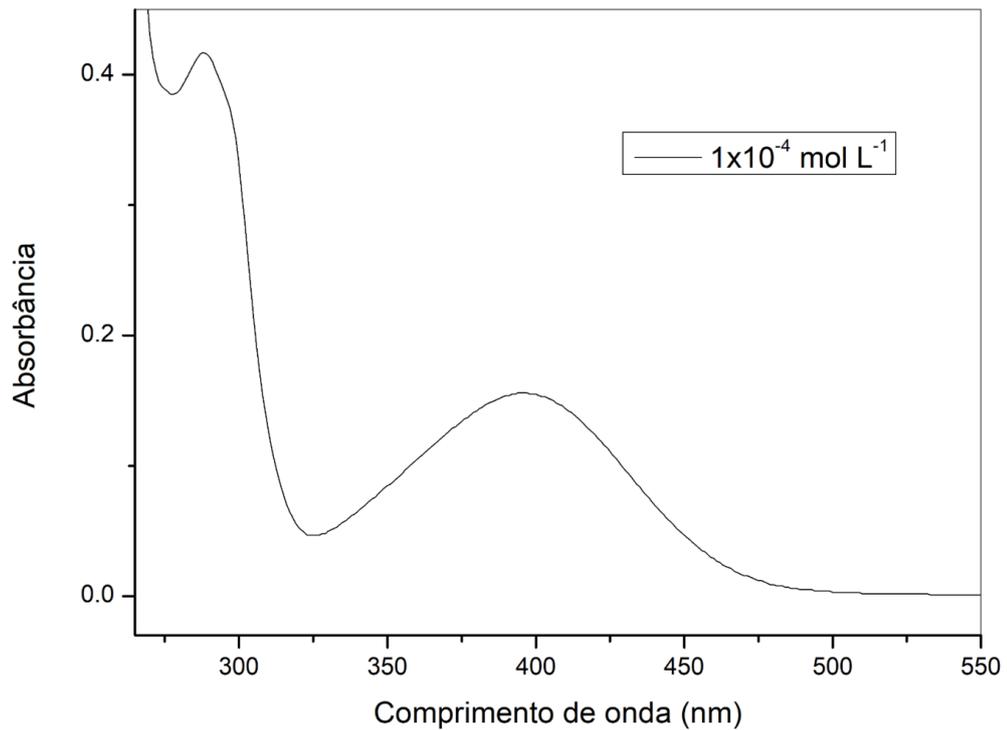
Fonte: O Autor (2023).

Figura 362 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1o.



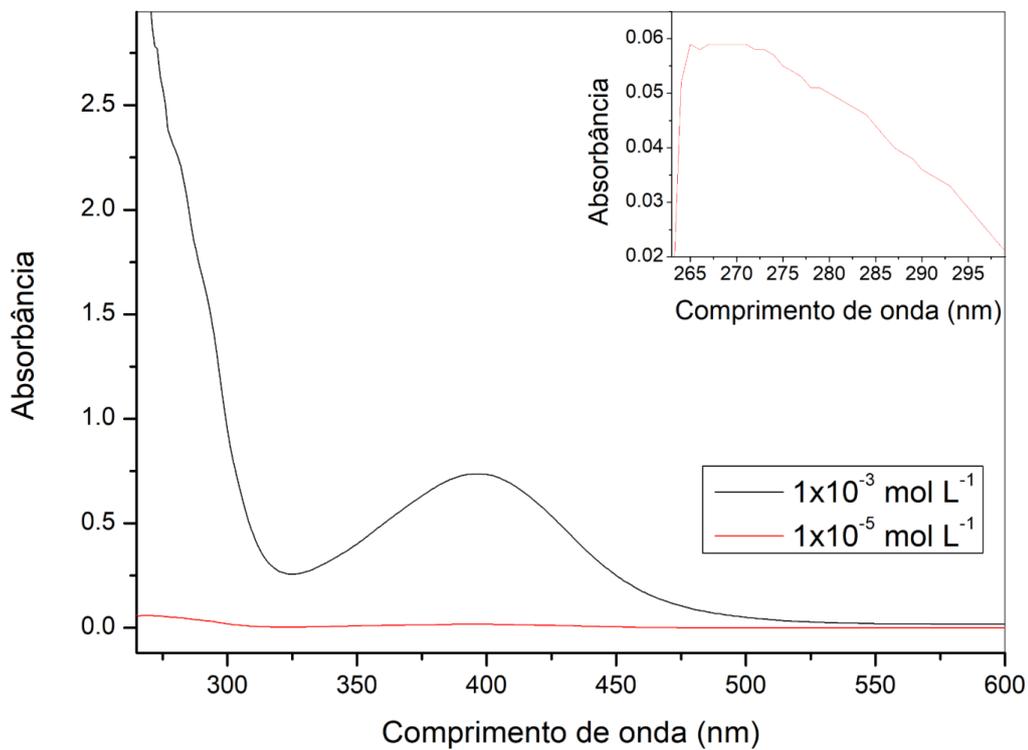
Fonte: O Autor (2023).

Figura 363 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2o.



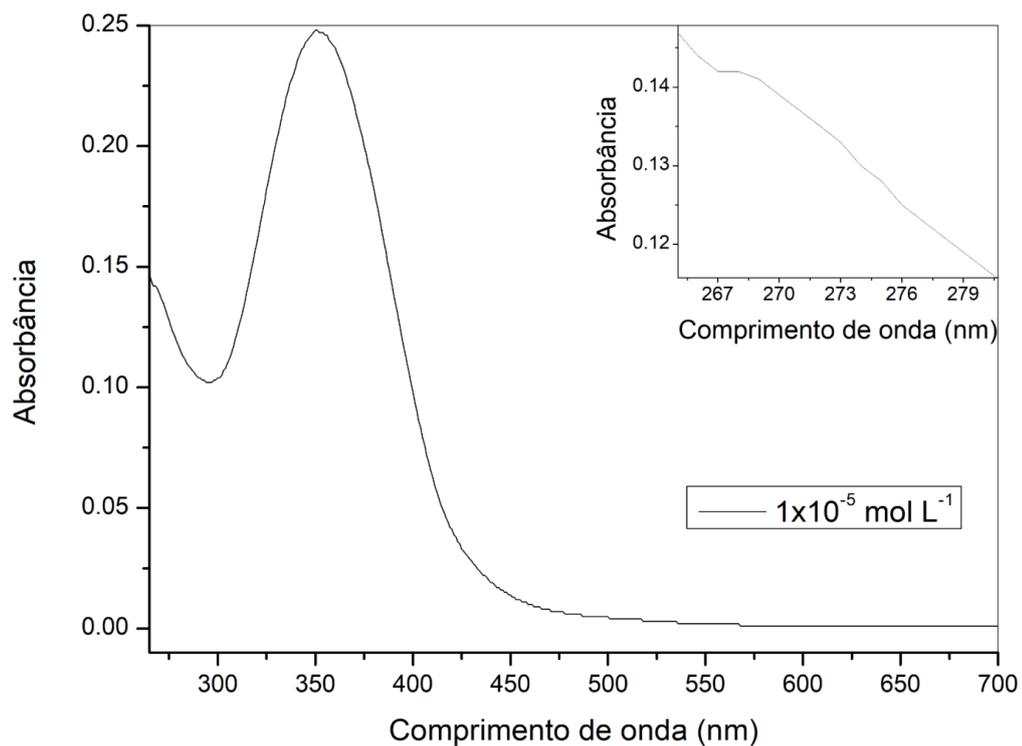
Fonte: O Autor (2023).

Figura 364 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3o.



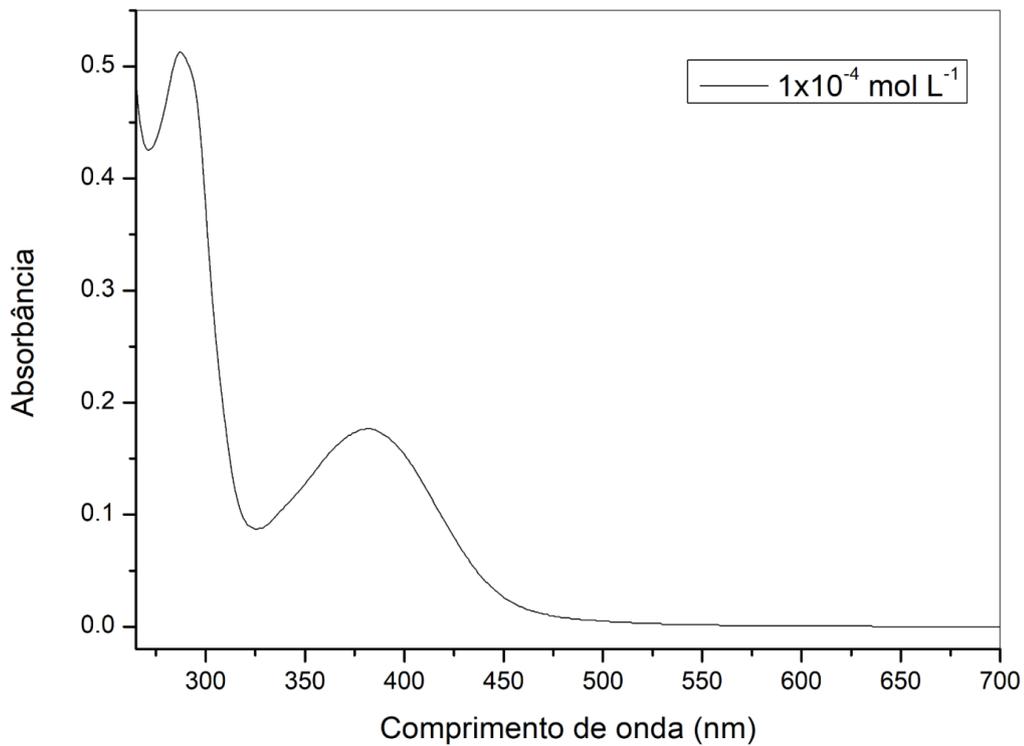
Fonte: O Autor (2023).

Figura 365 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4o.



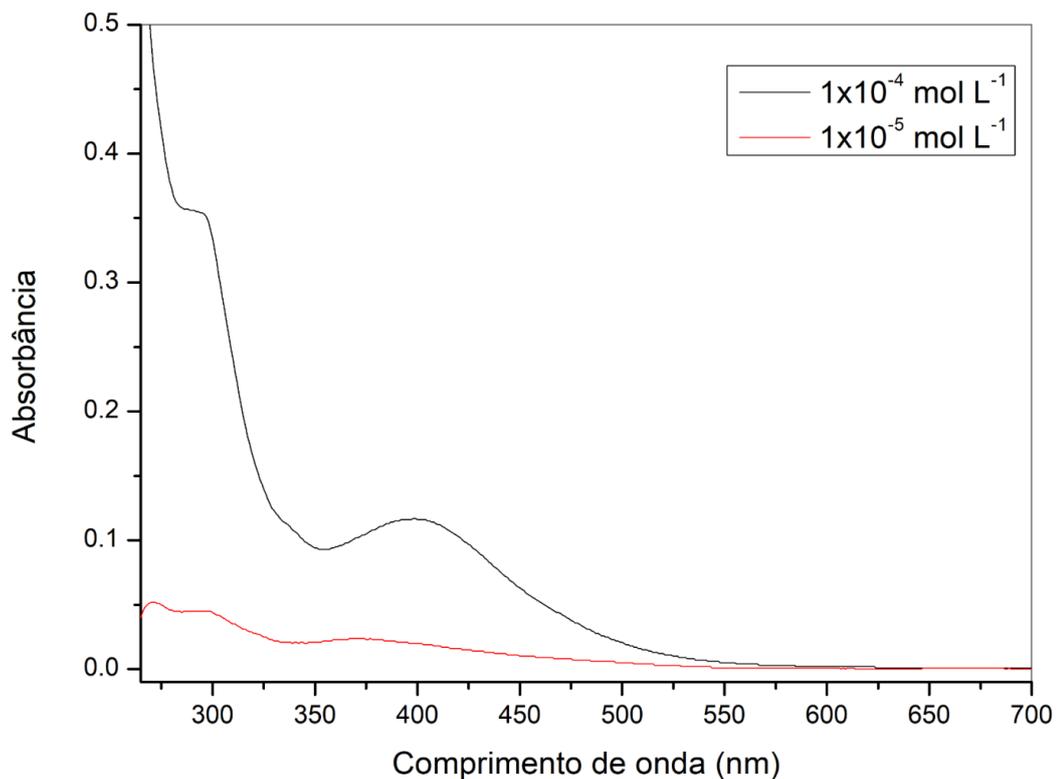
Fonte: O Autor (2023).

Figura 366 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1p.



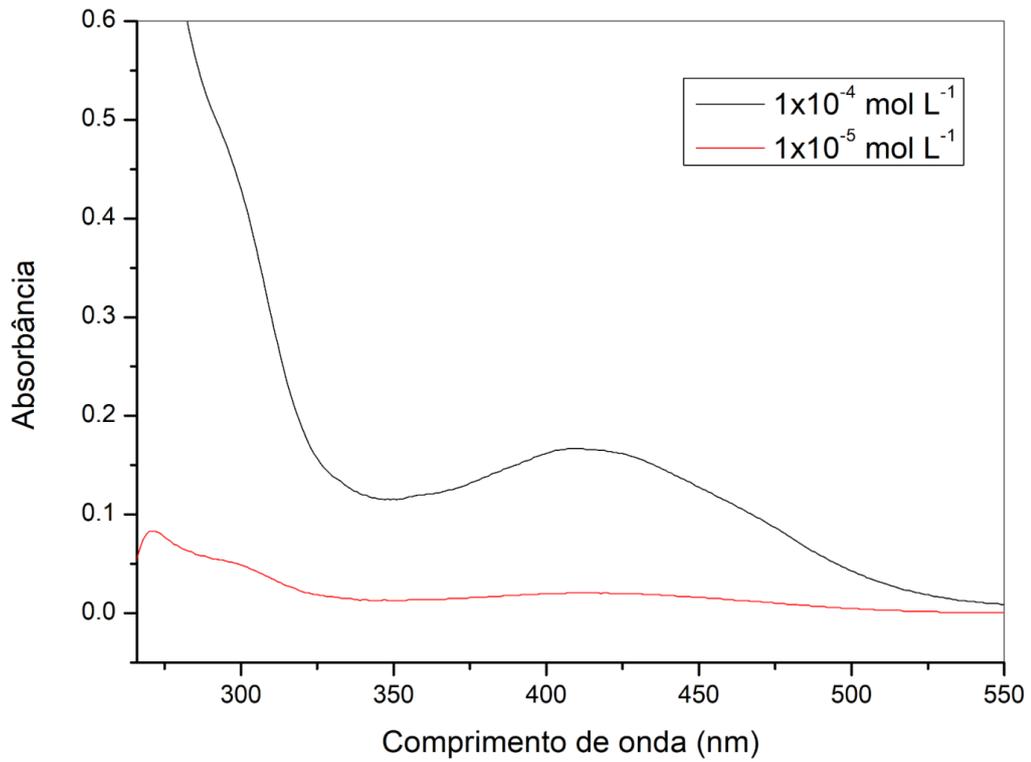
Fonte: O Autor (2023).

Figura 367 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2p.



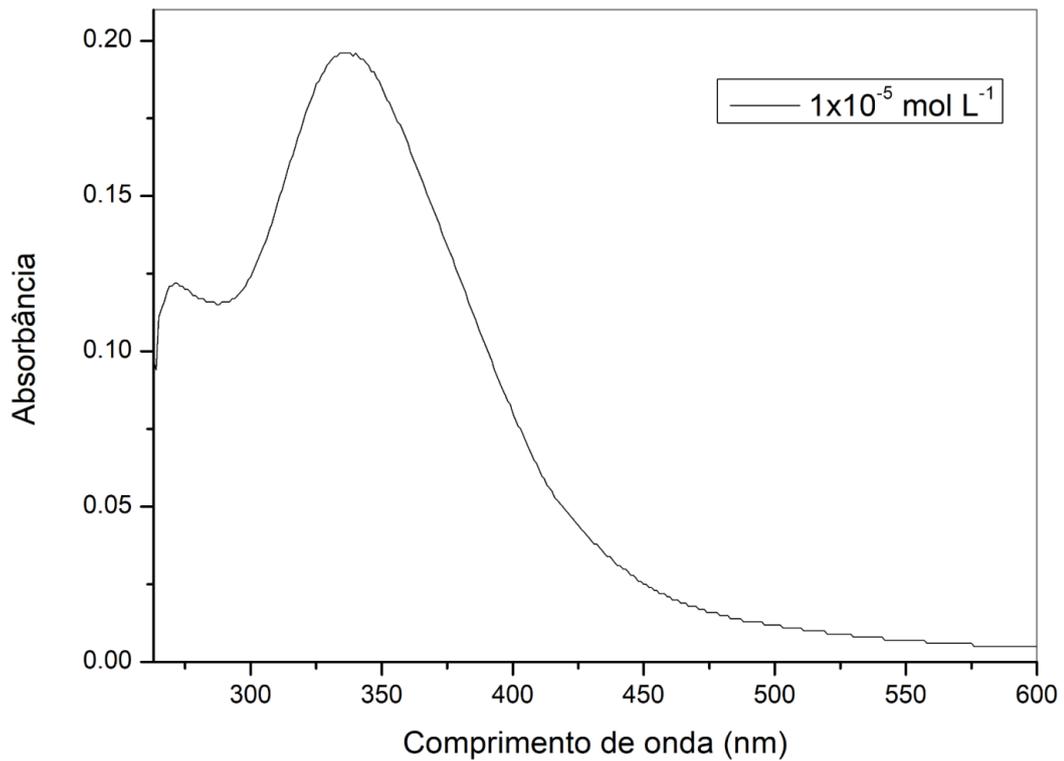
Fonte: O Autor (2023).

Figura 368 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3p.



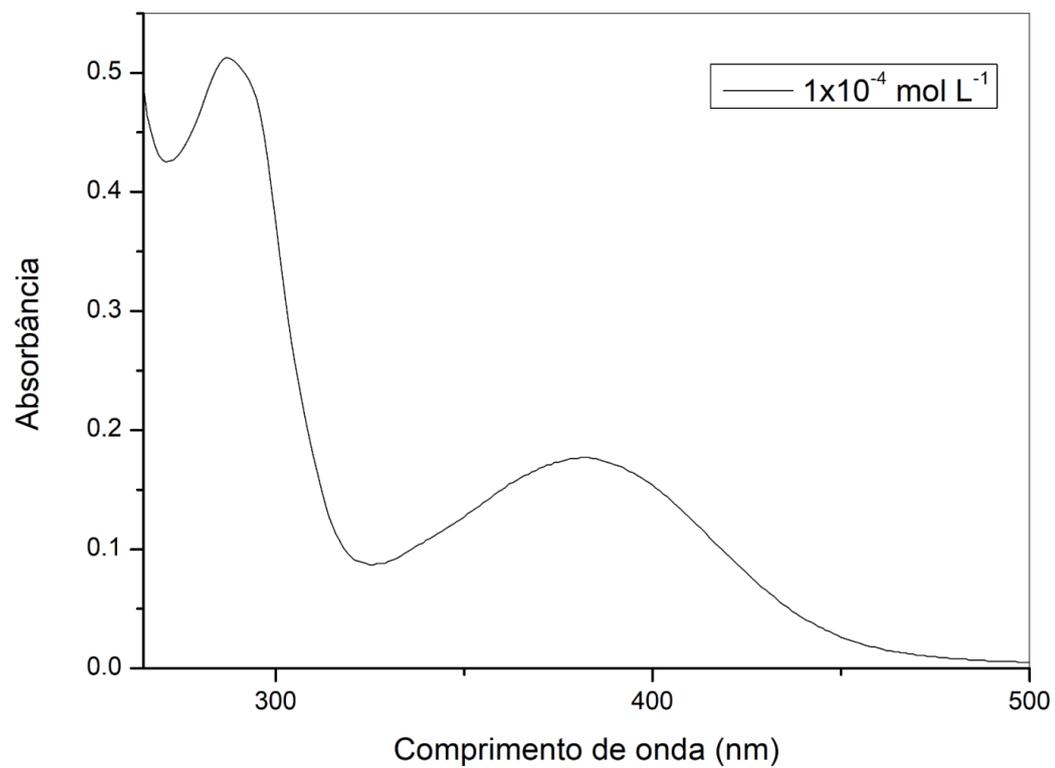
Fonte: O Autor (2023).

Figura 369 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4p.



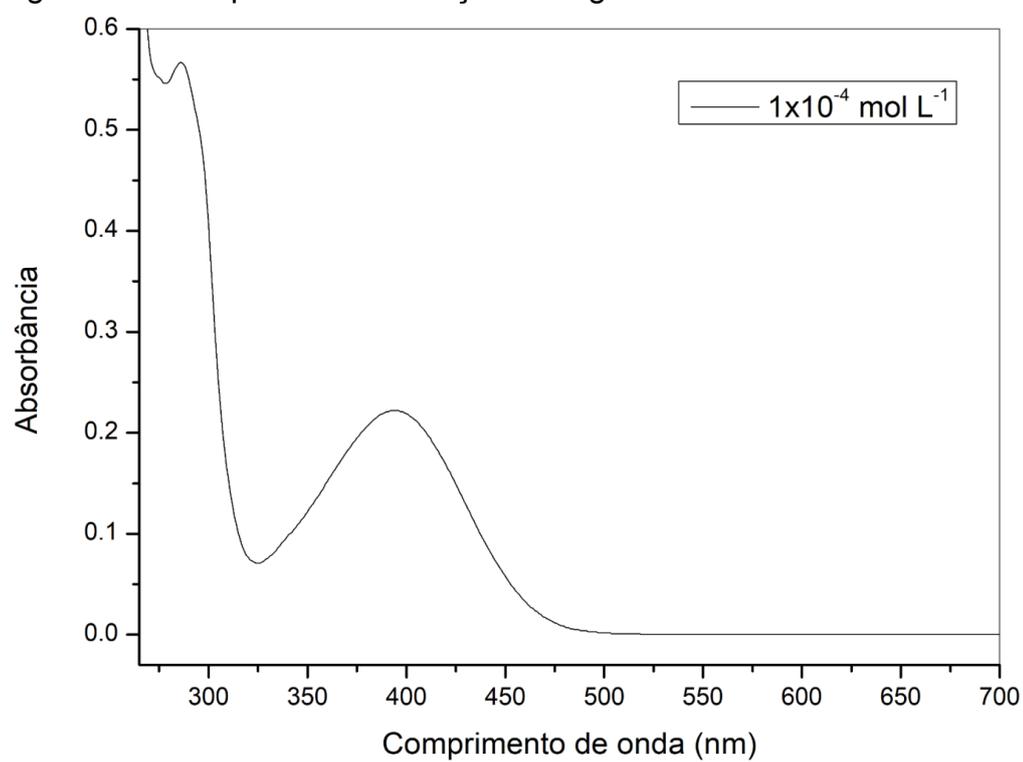
Fonte: O Autor (2023).

Figura 370 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1q.



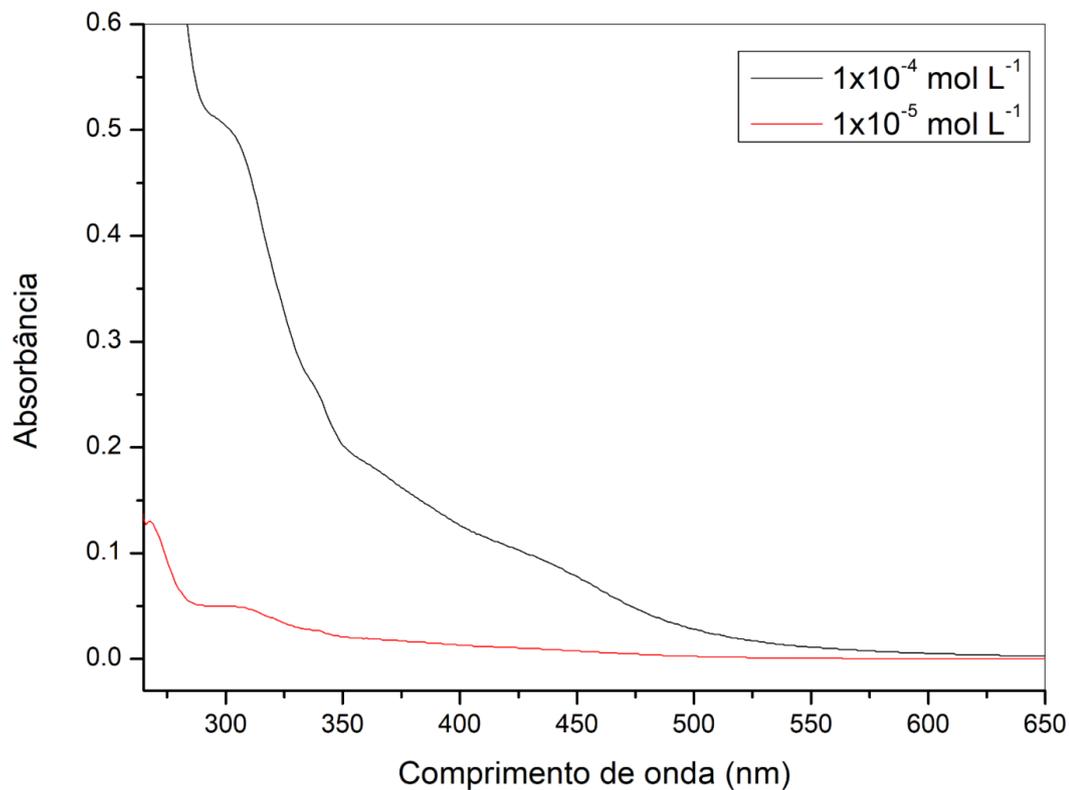
Fonte: O Autor (2023).

Figura 371 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2q.



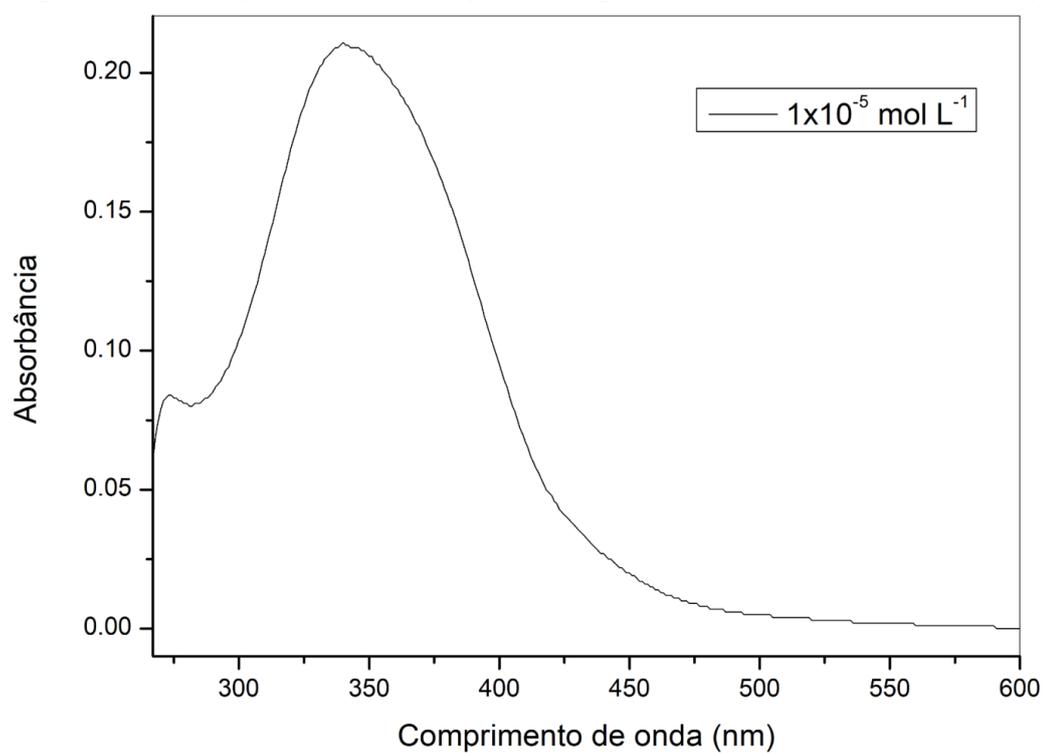
Fonte: O Autor (2023).

Figura 372 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3q.



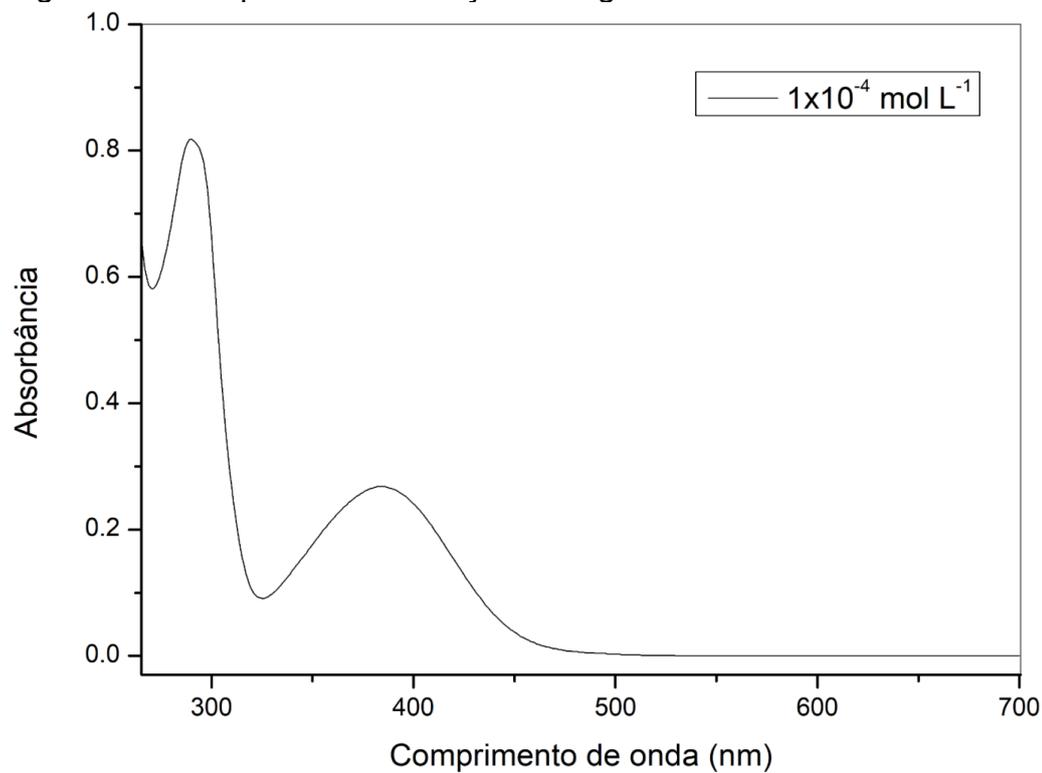
Fonte: O Autor (2023).

Figura 373 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4q.



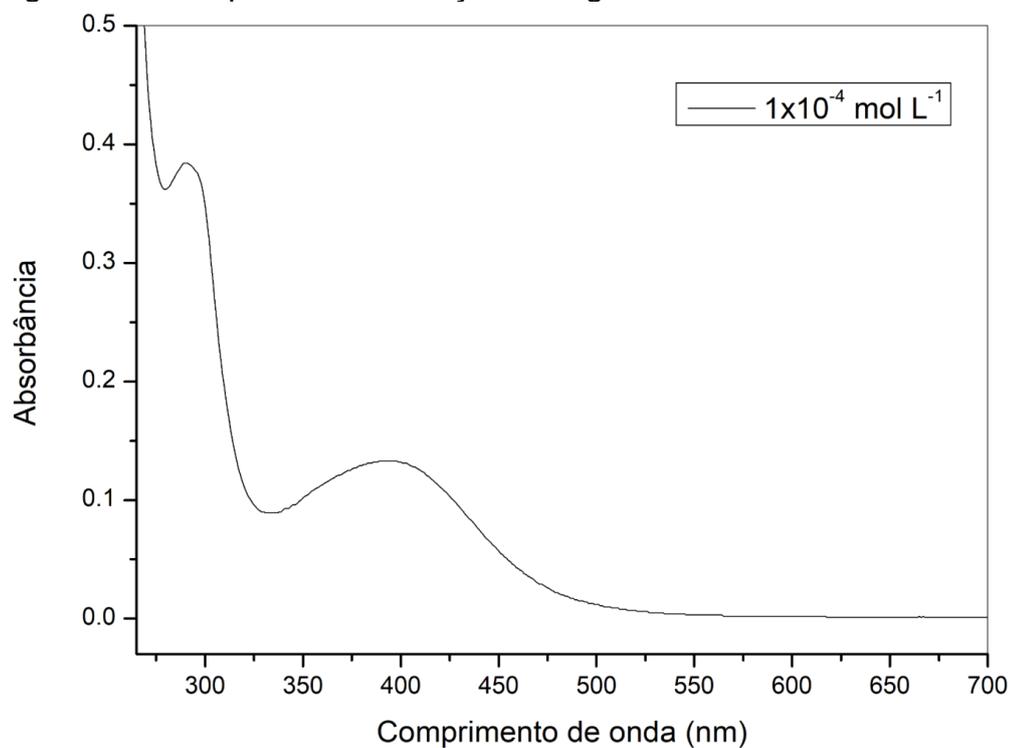
Fonte: O Autor (2023).

Figura 374 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 1r.



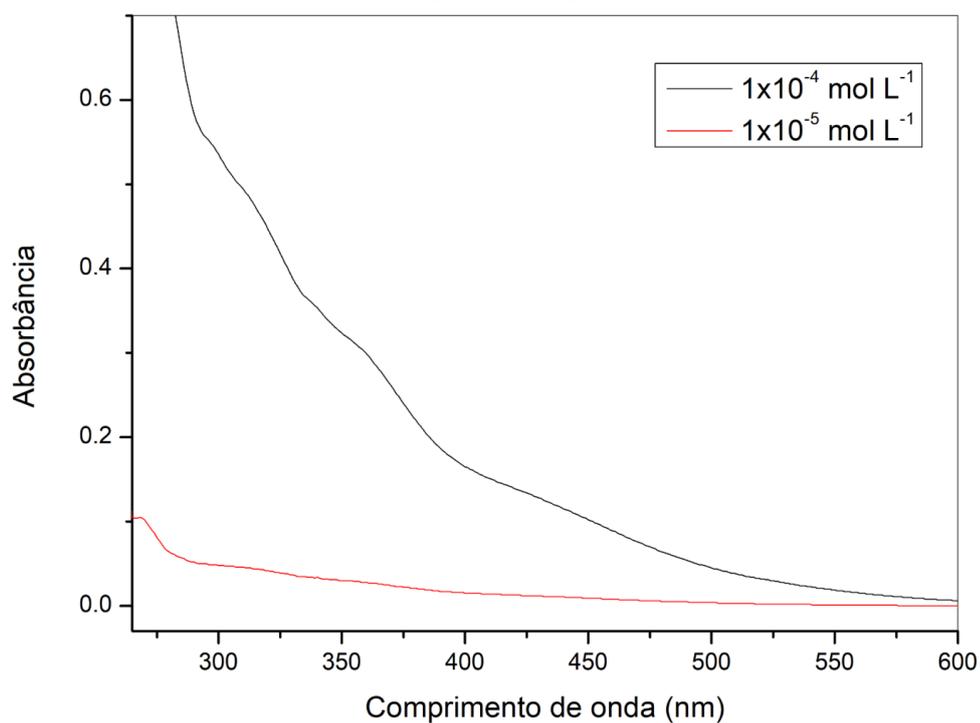
Fonte: O Autor (2023).

Figura 375 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 2r.



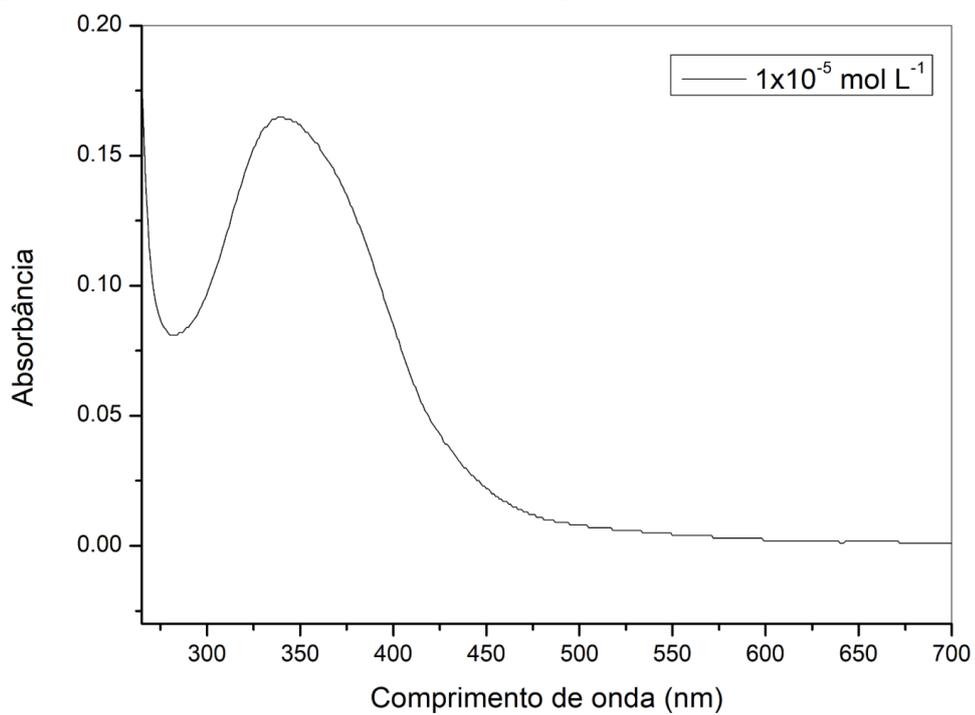
Fonte: O Autor (2023).

Figura 376 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 3r.



Fonte: O Autor (2023).

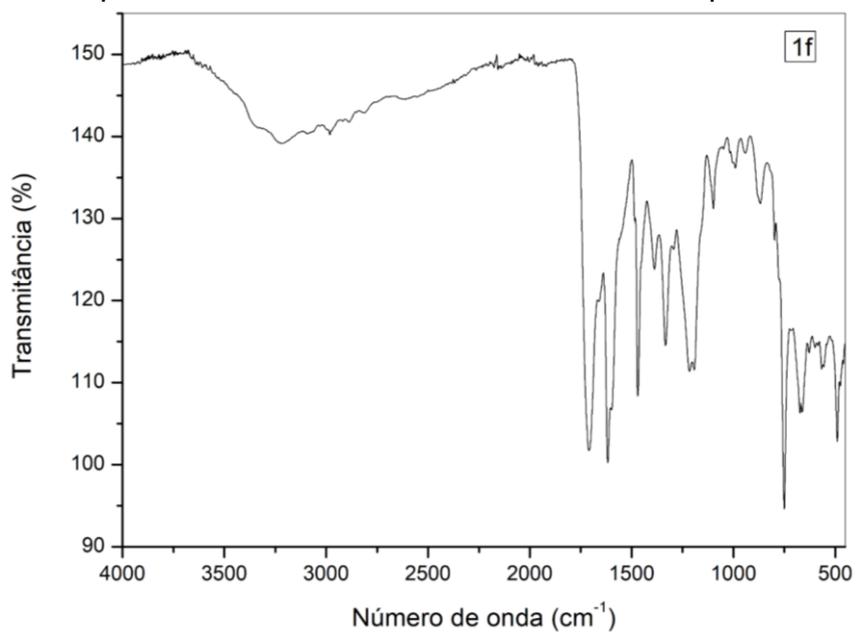
Figura 377 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da estrutura 4r.



Fonte: O Autor (2023).

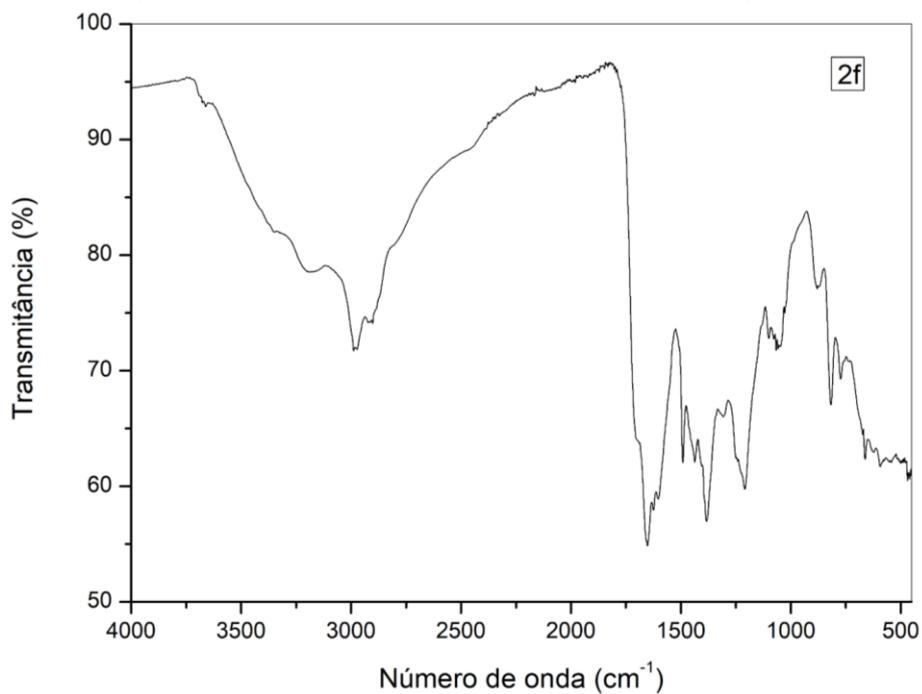
APÊNDICE J – ESPECTROS VIBRACIONAIS NO INFRAVERMELHO PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 378 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1f.



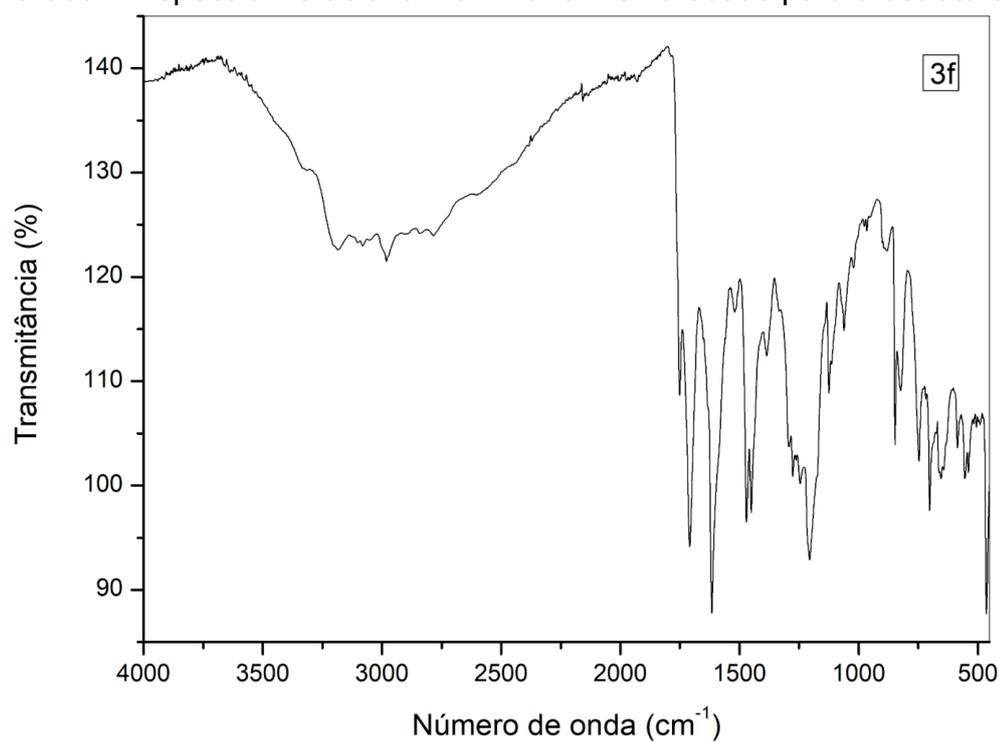
Fonte: O Autor (2023).

Figura 379 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2f.



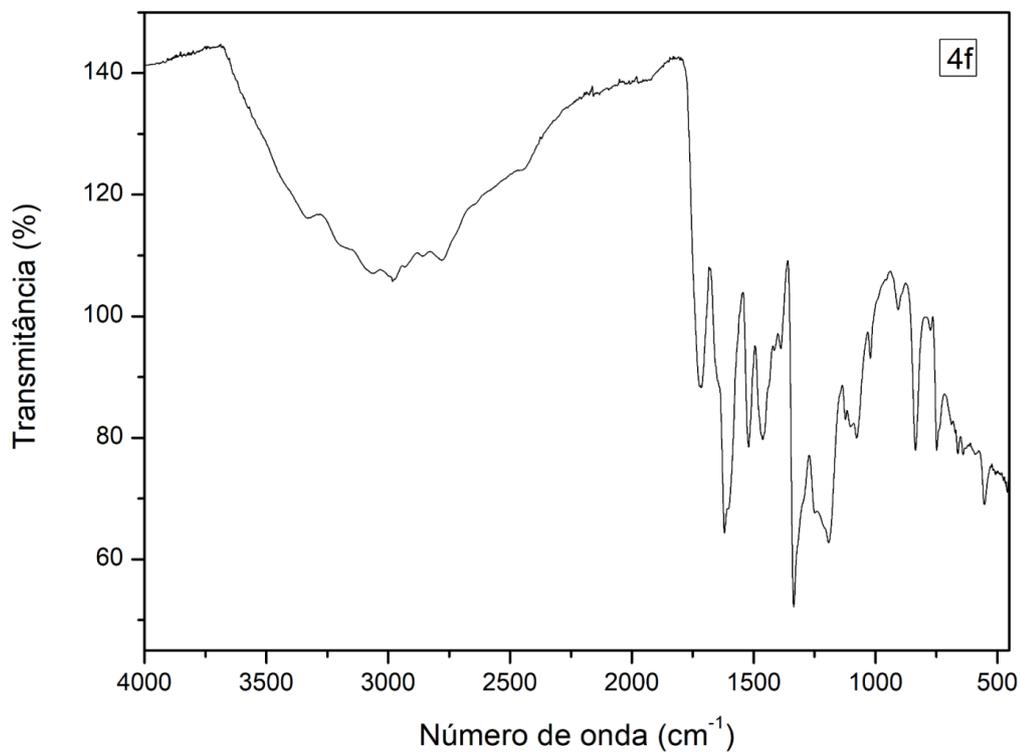
Fonte: O Autor (2023).

Figura 380 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3f.



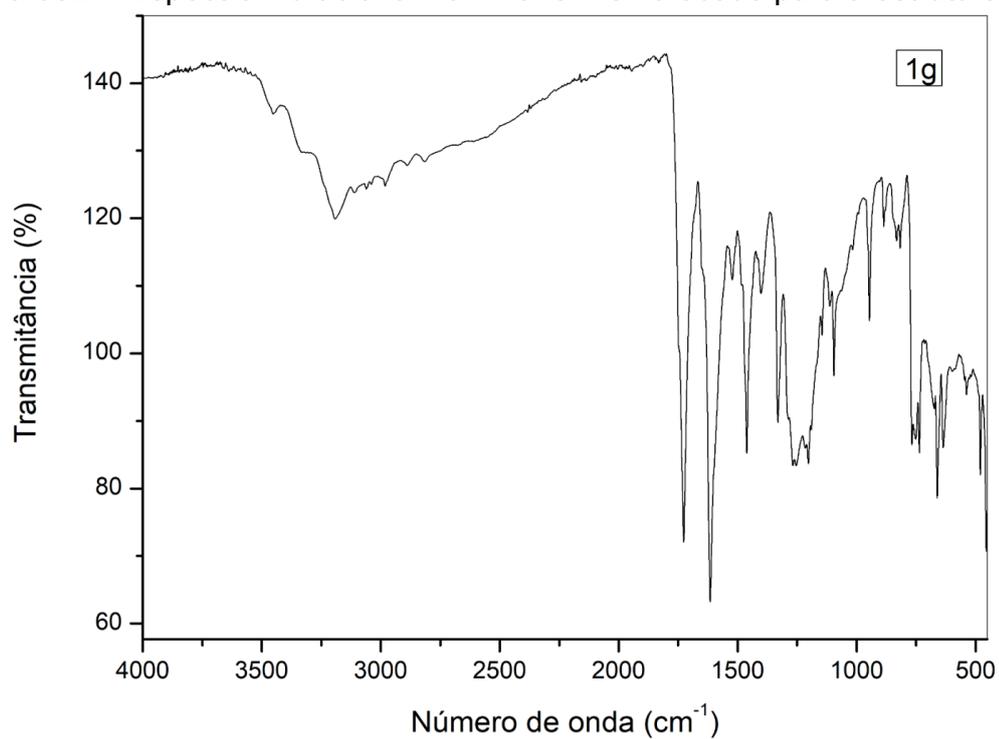
Fonte: O Autor (2023).

Figura 381 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4f.



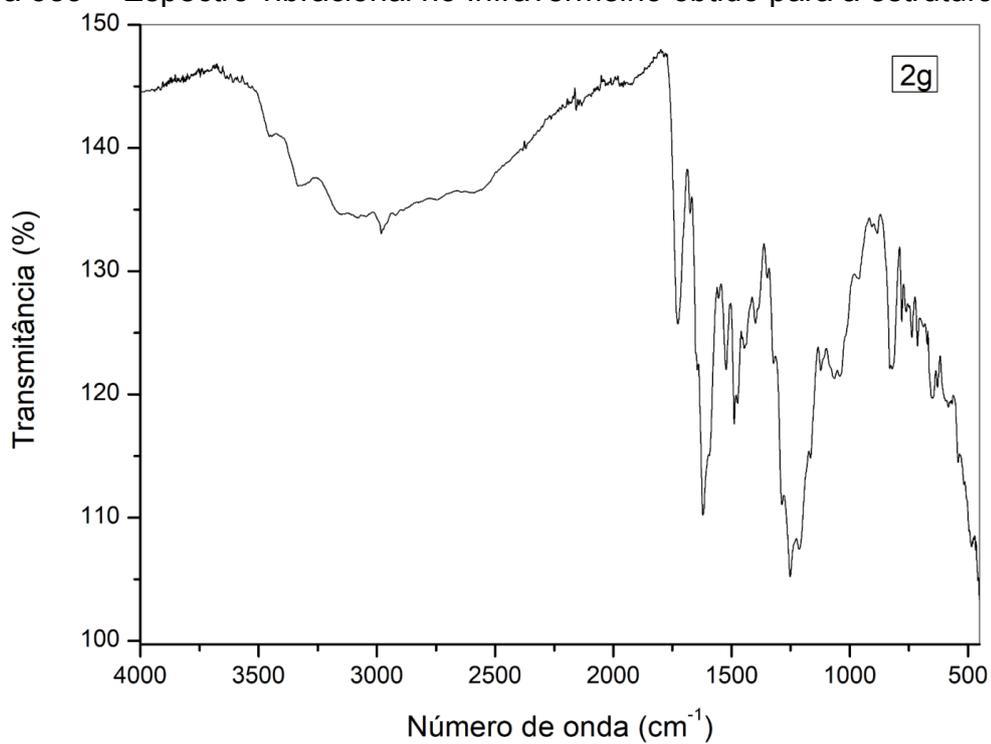
Fonte: O Autor (2023).

Figura 382 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1g.



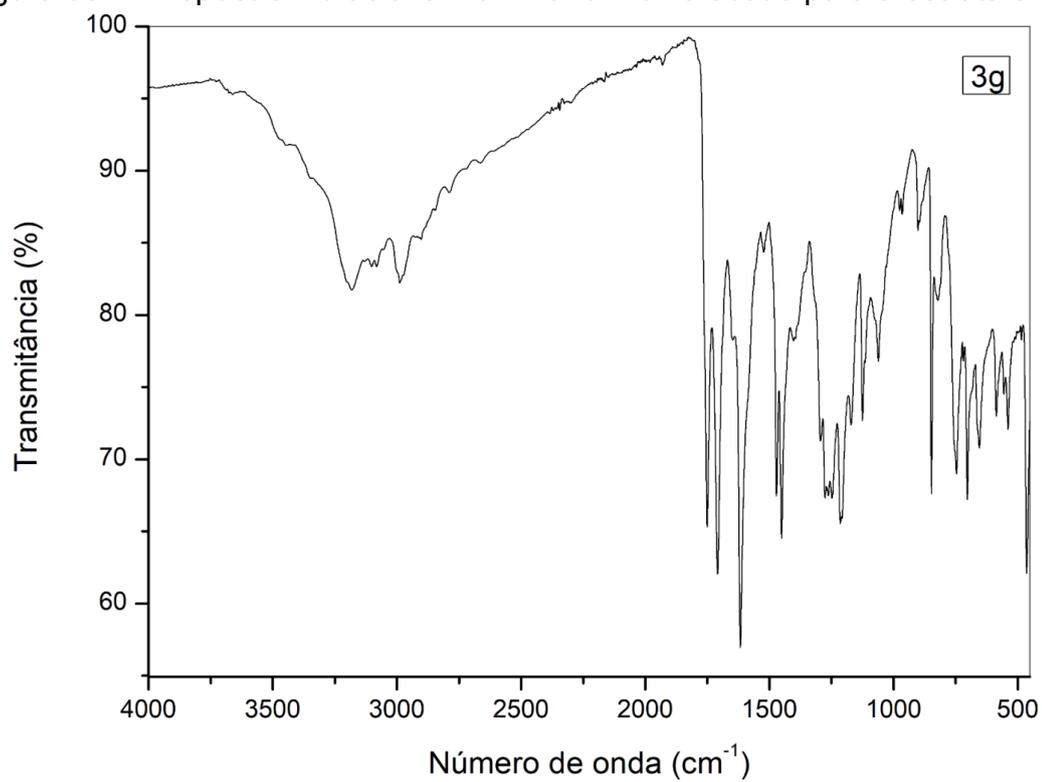
Fonte: O Autor (2023).

Figura 383 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2g.



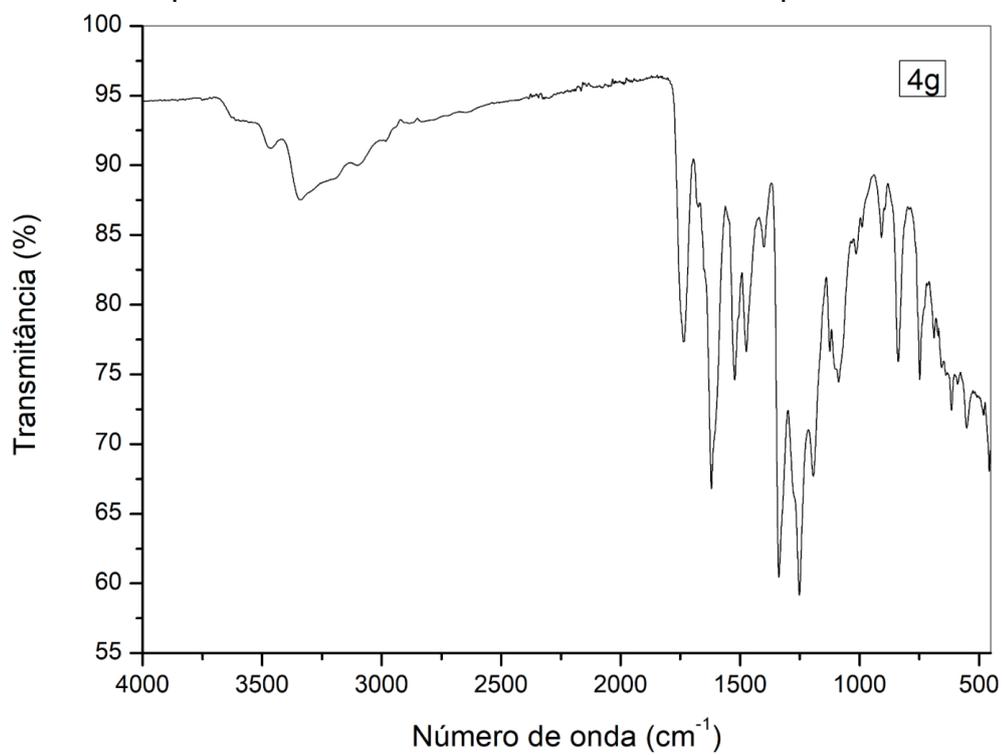
Fonte: O Autor (2023).

Figura 384 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3g.



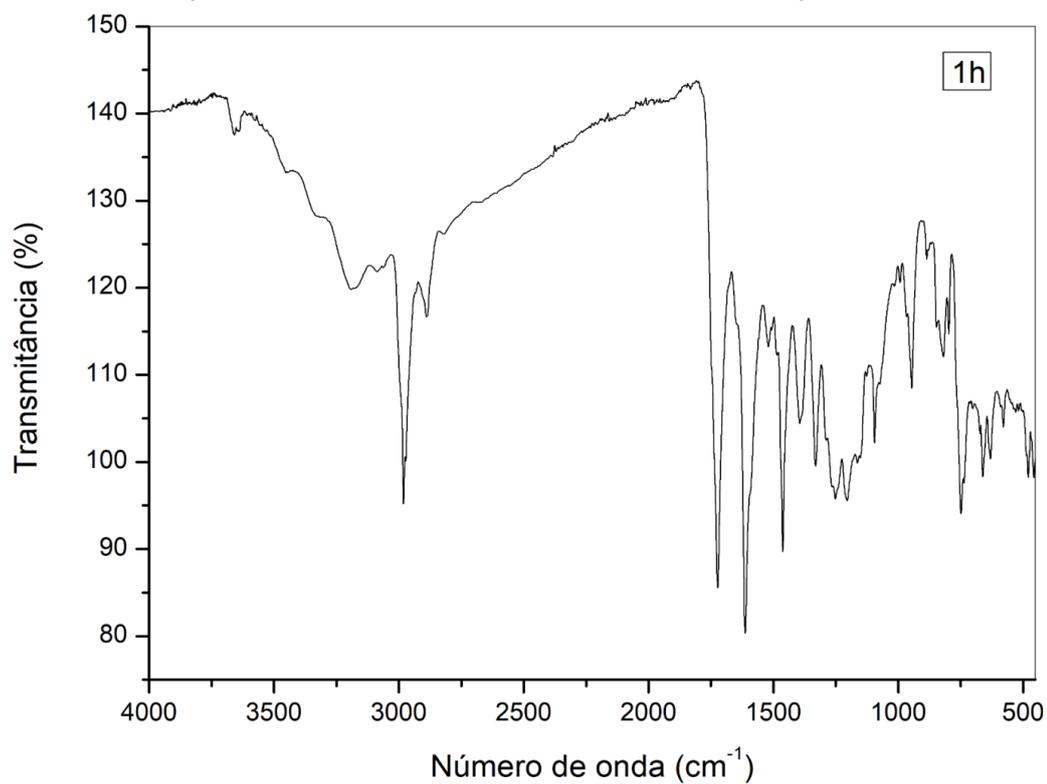
Fonte: O Autor (2023).

Figura 385 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4g.



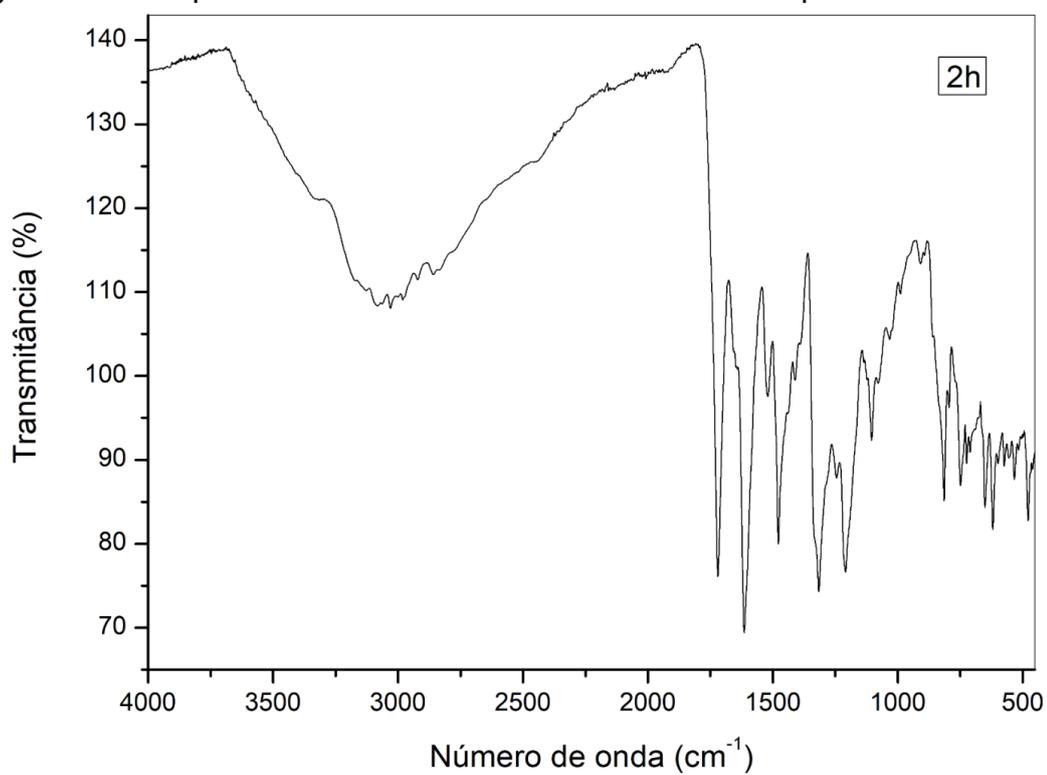
Fonte: O Autor (2023).

Figura 386 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1h.



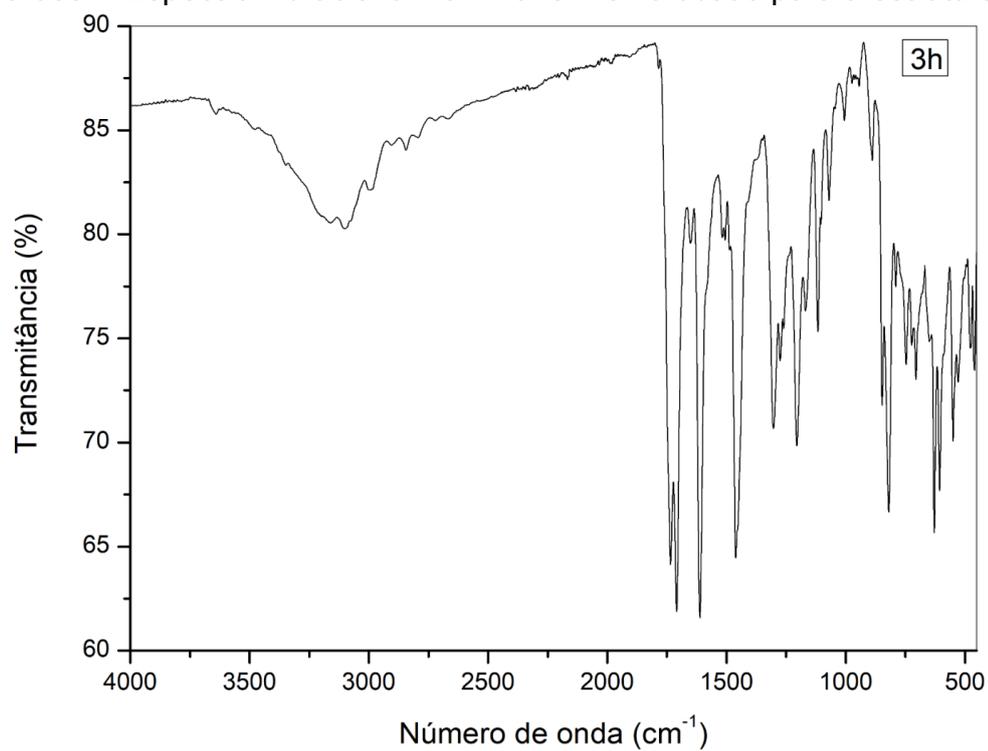
Fonte: O Autor (2023).

Figura 387 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2h.



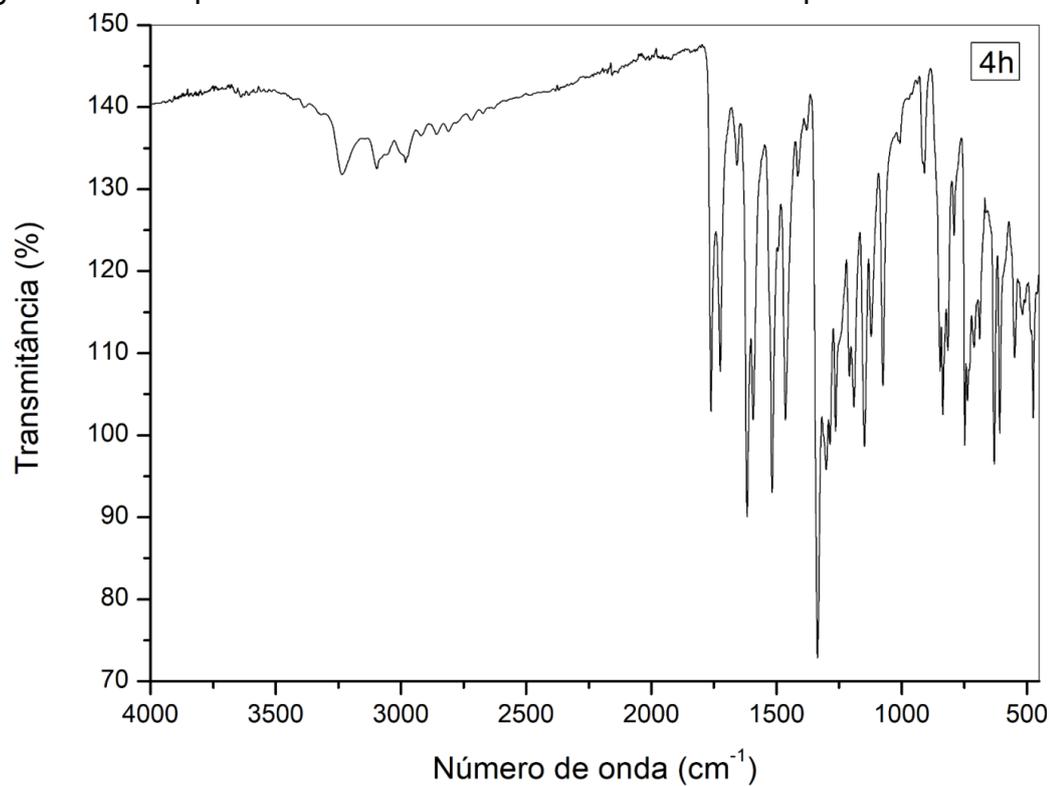
Fonte: O Autor (2023).

Figura 388 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3h.



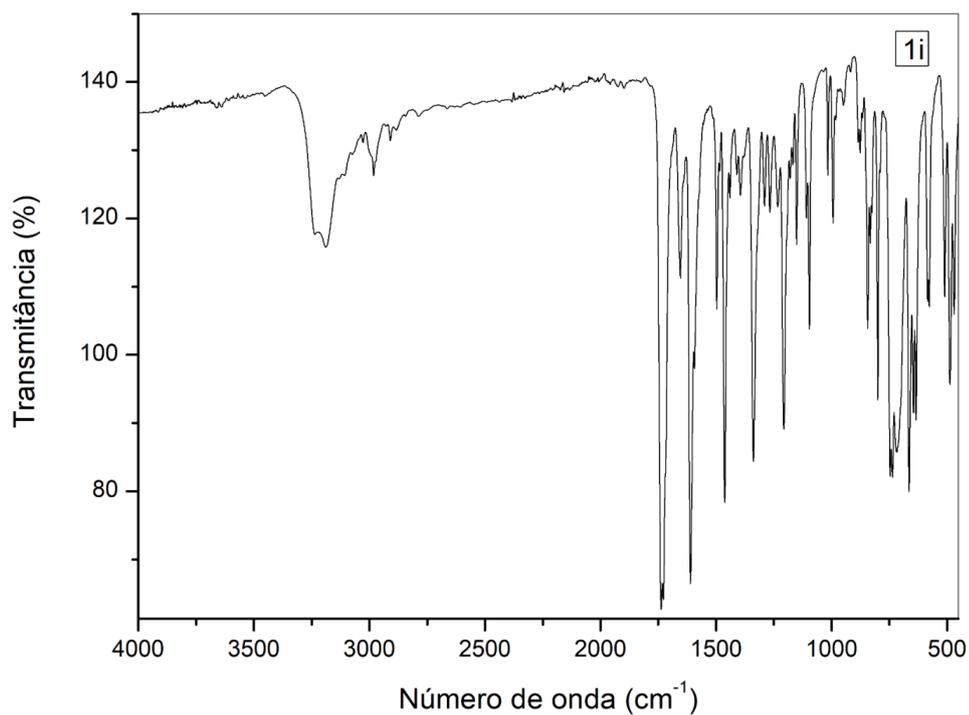
Fonte: O Autor (2023).

Figura 389 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4h.



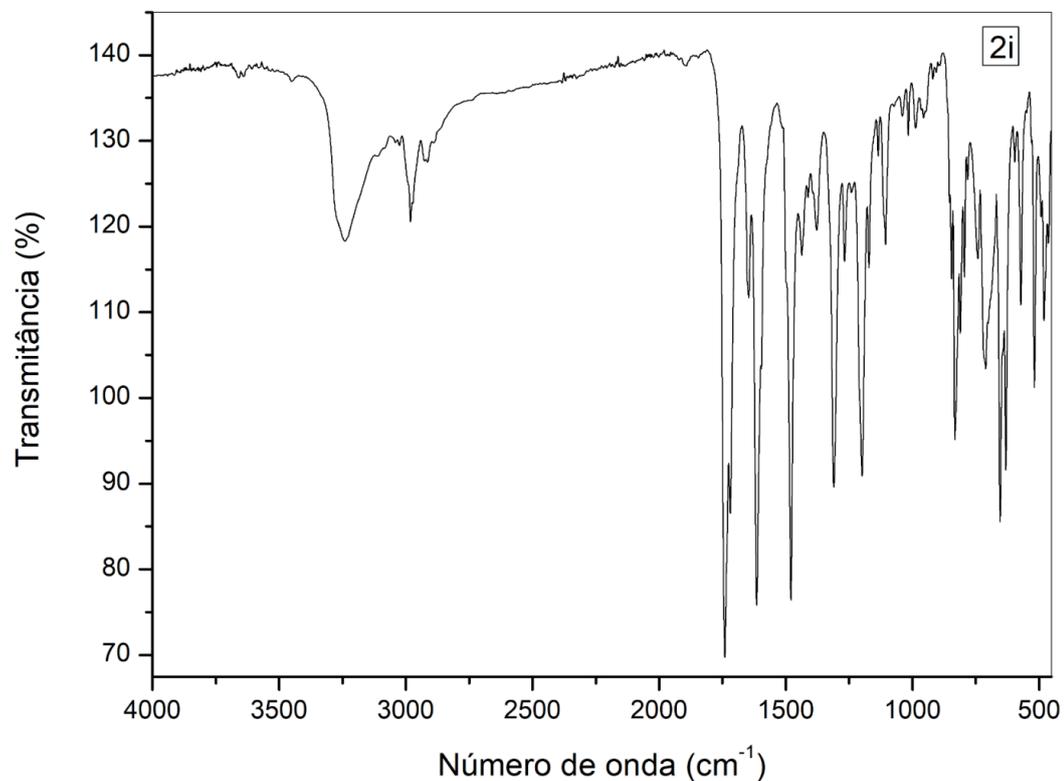
Fonte: O Autor (2023).

Figura 390 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1i.



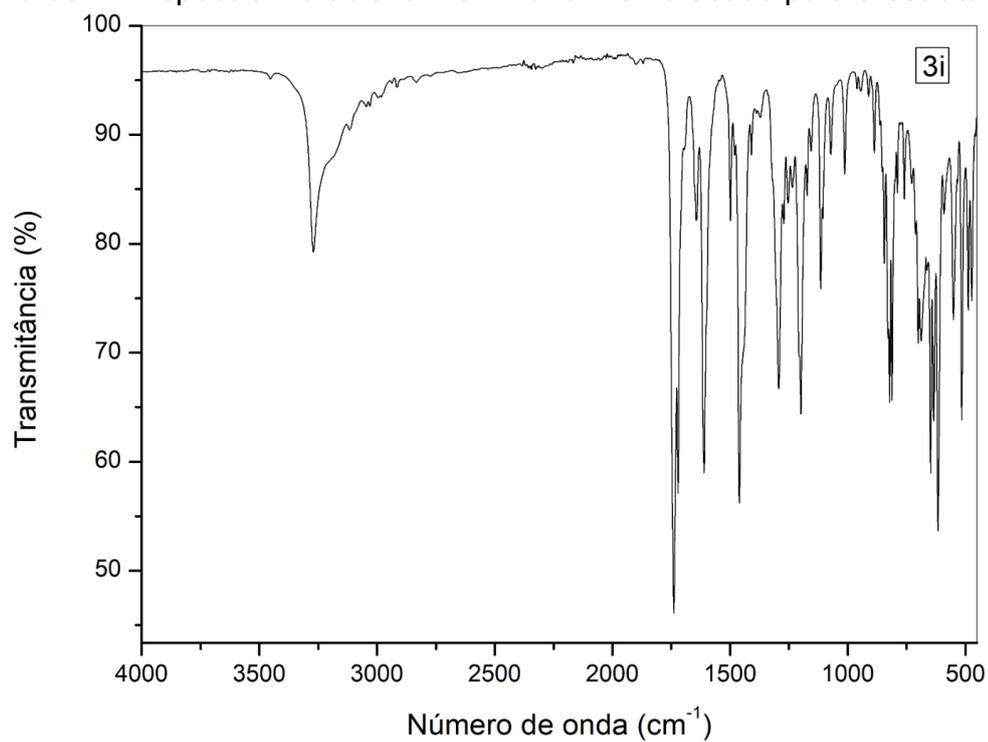
Fonte: O Autor (2023).

Figura 391 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2i.



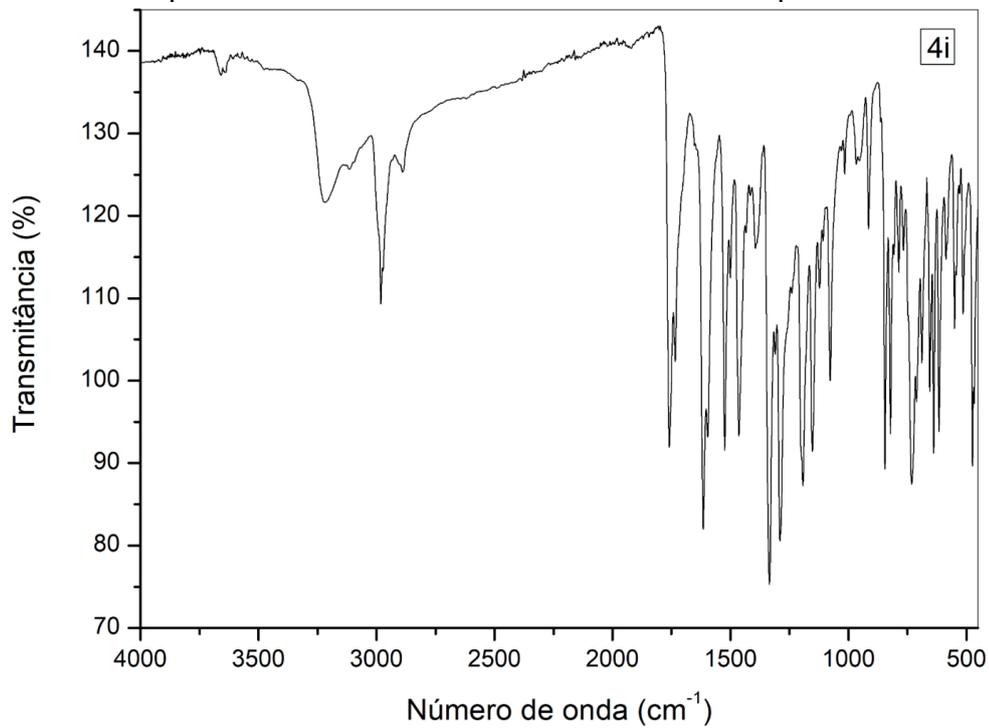
Fonte: O Autor (2023).

Figura 392 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3i.



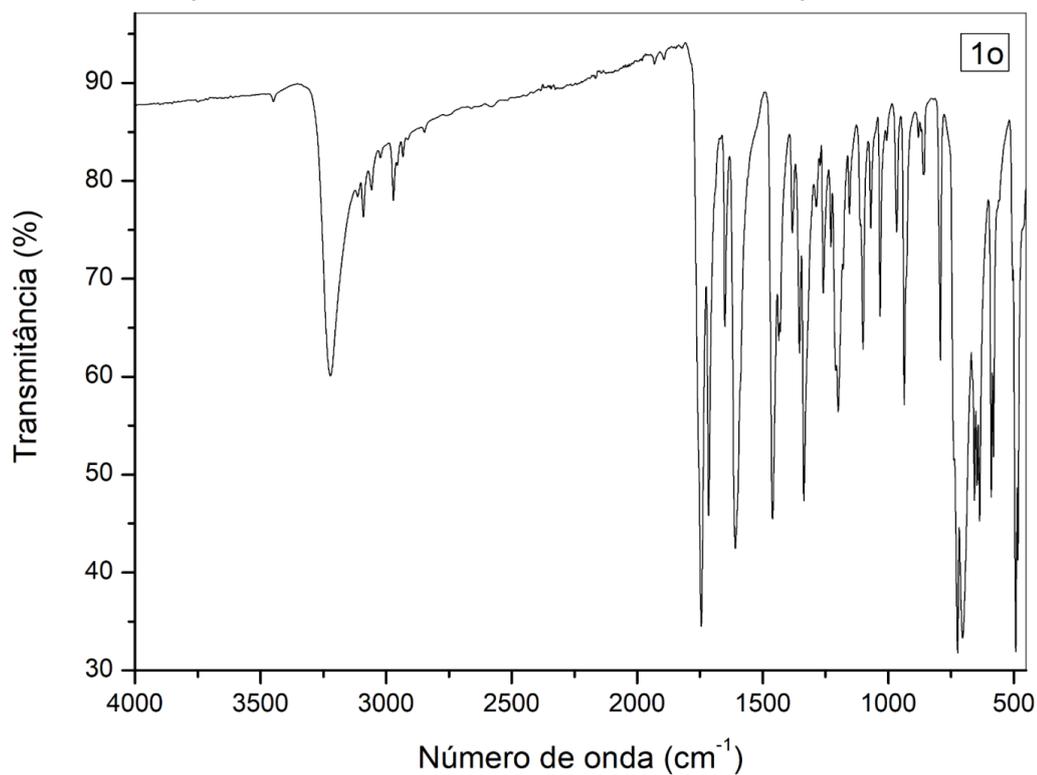
Fonte: O Autor (2023).

Figura 393 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4i.



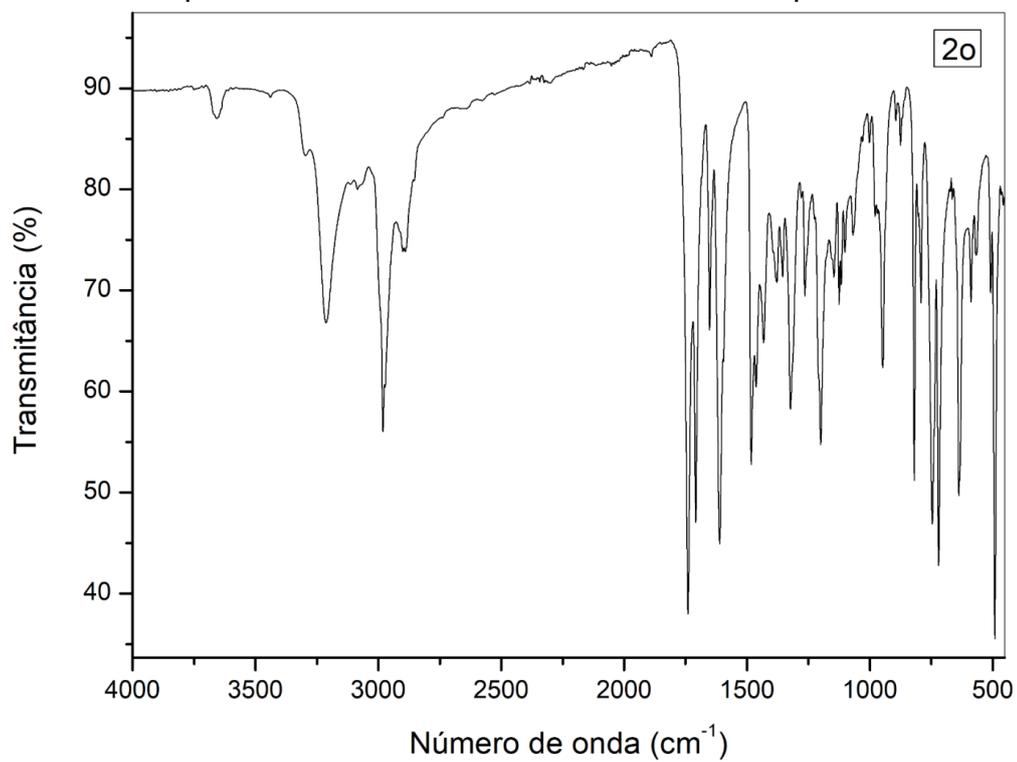
Fonte: O Autor (2023).

Figura 394 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1o.



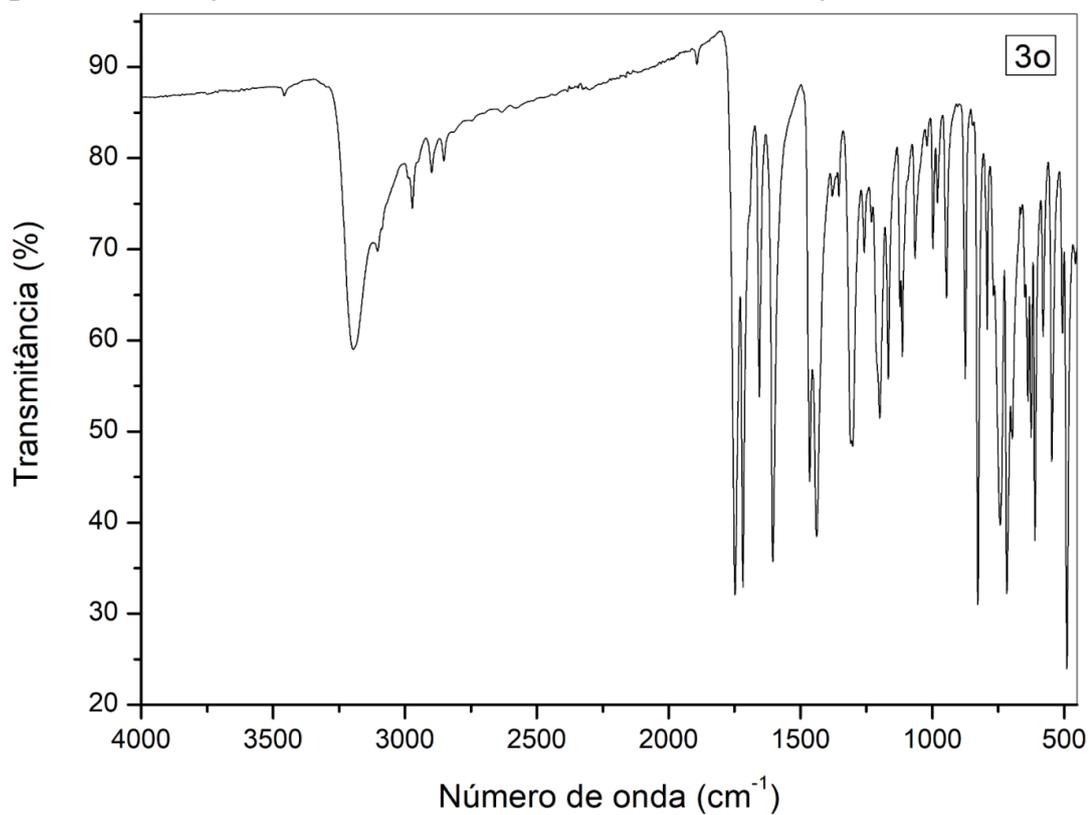
Fonte: O Autor (2023).

Figura 395 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2o.



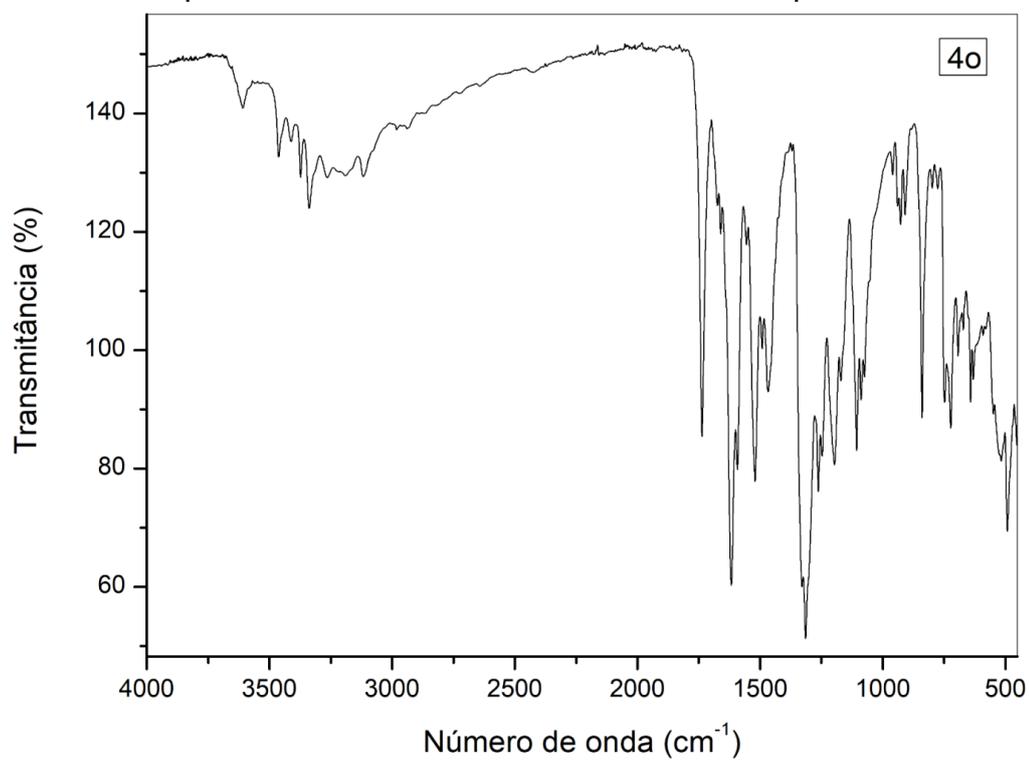
Fonte: O Autor (2023).

Figura 396 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3o.



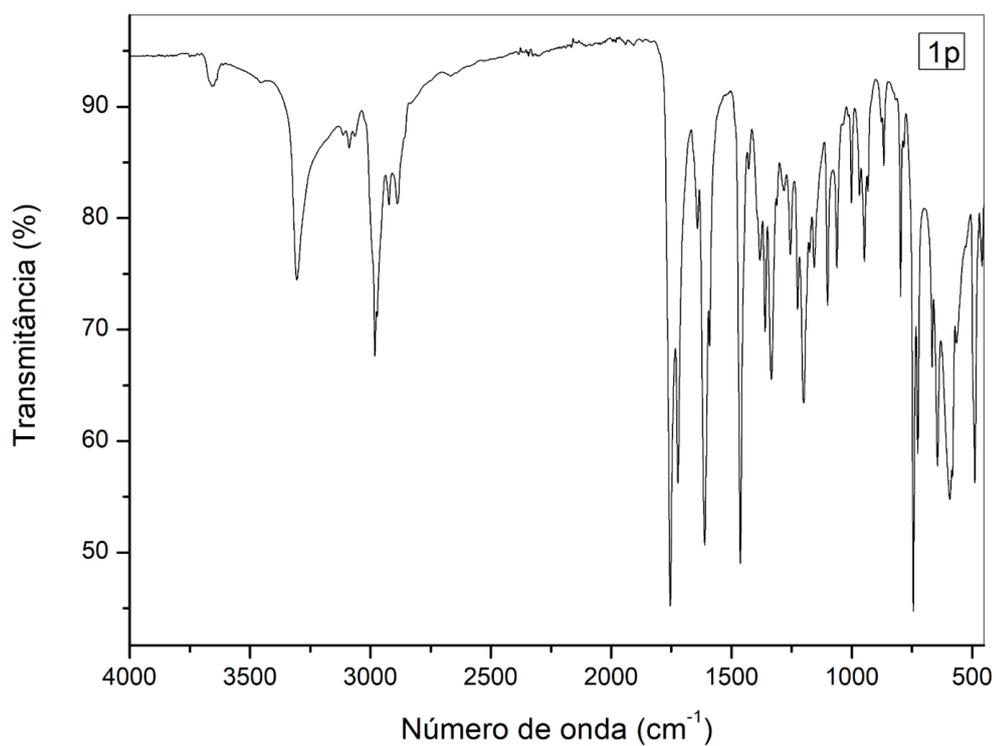
Fonte: O Autor (2023).

Figura 397 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4o.



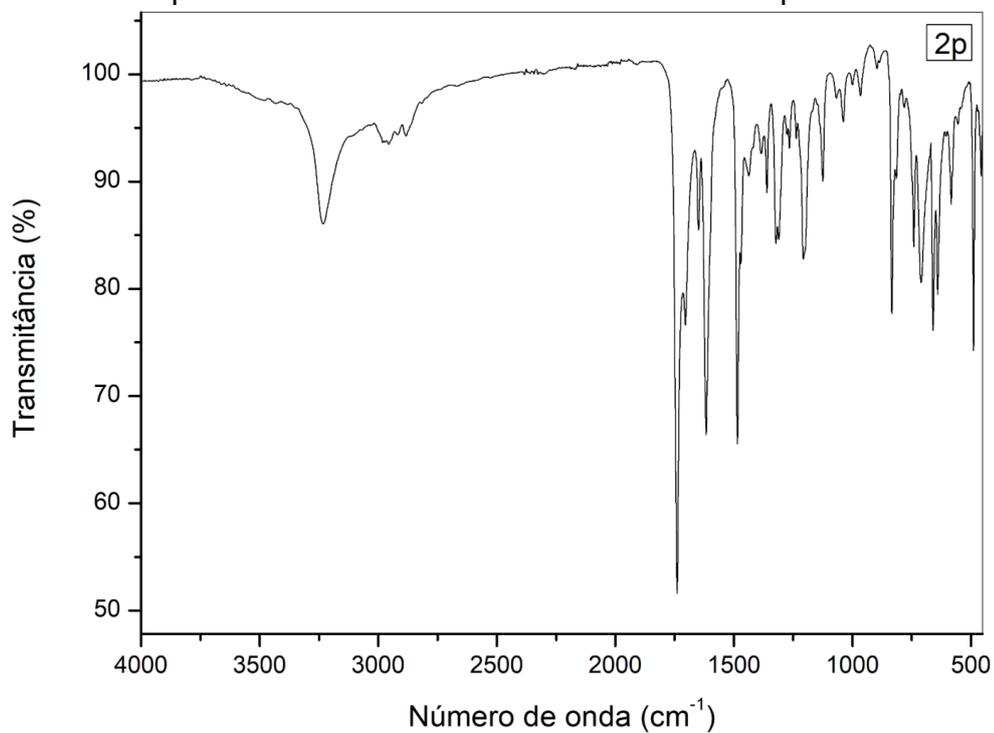
Fonte: O Autor (2023).

Figura 398 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1p.



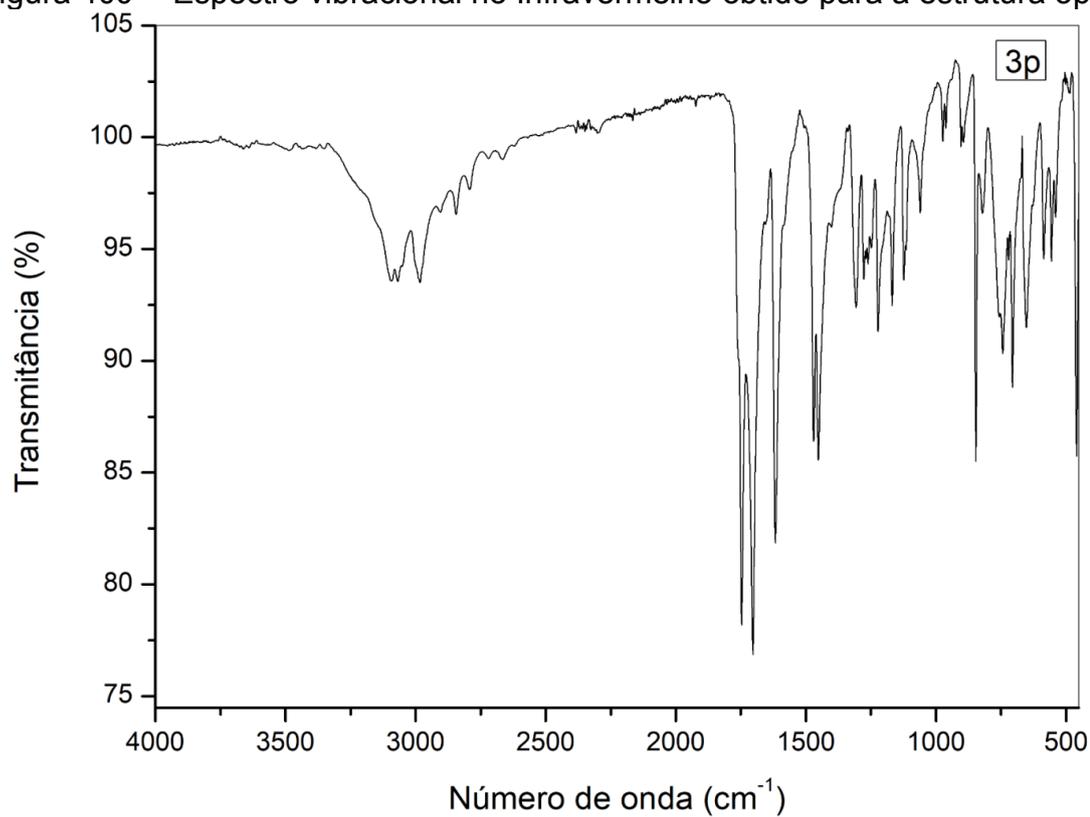
Fonte: O Autor (2023).

Figura 399 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2p.



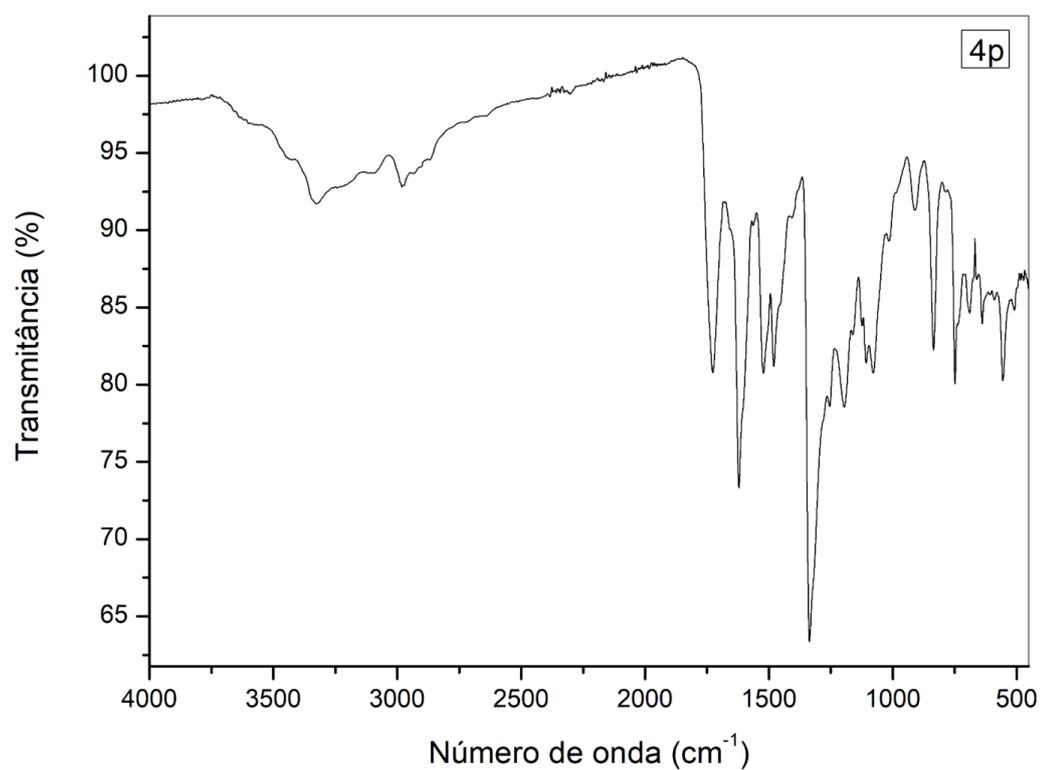
Fonte: O Autor (2023).

Figura 400 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3p.



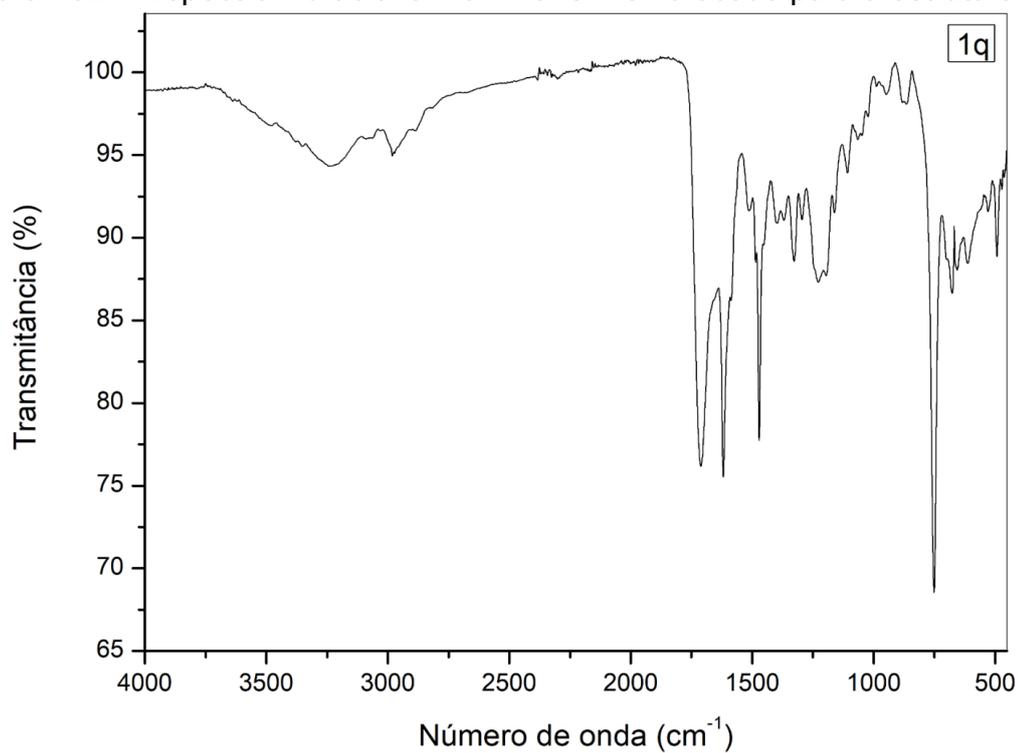
Fonte: O Autor (2023).

Figura 401 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4p.



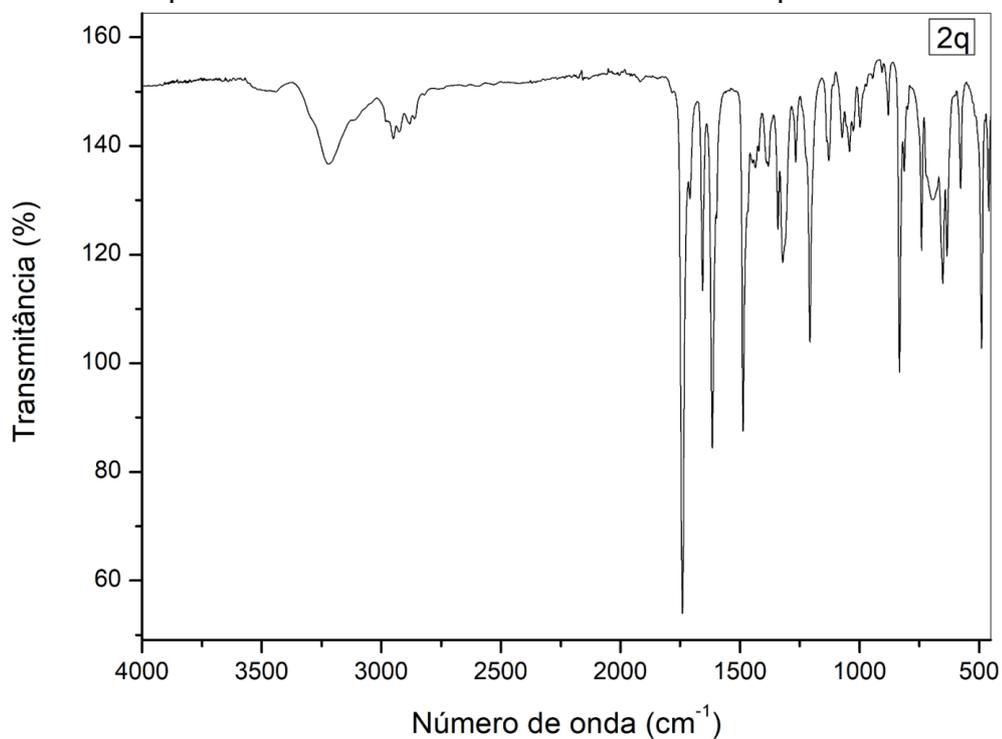
Fonte: O Autor (2023).

Figura 402 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1q.



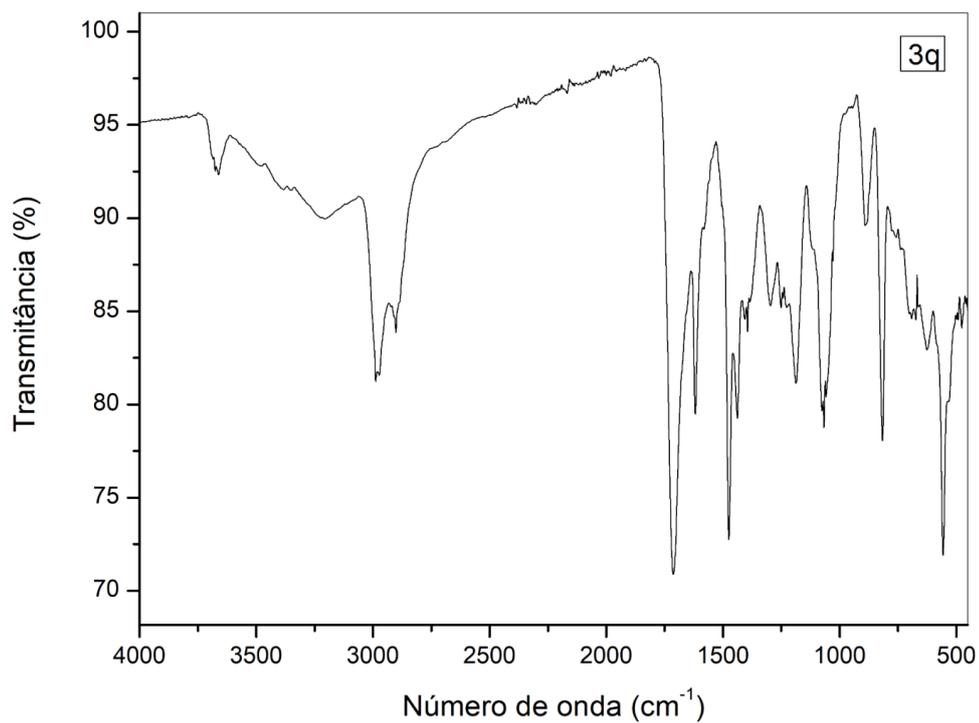
Fonte: O Autor (2023).

Figura 403 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2q.



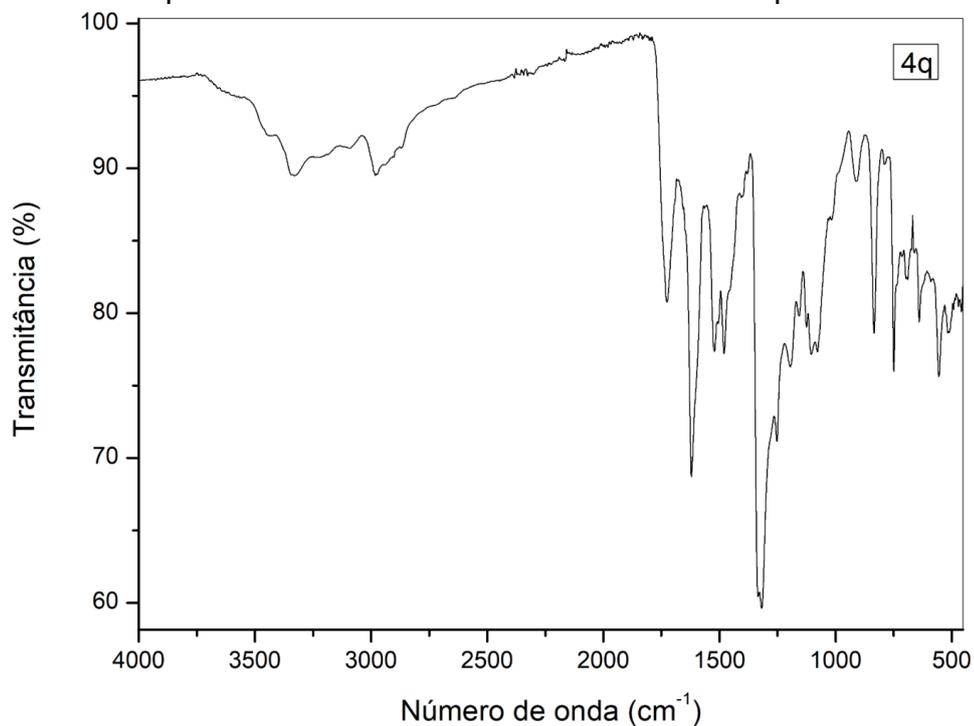
Fonte: O Autor (2023).

Figura 404 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3q.



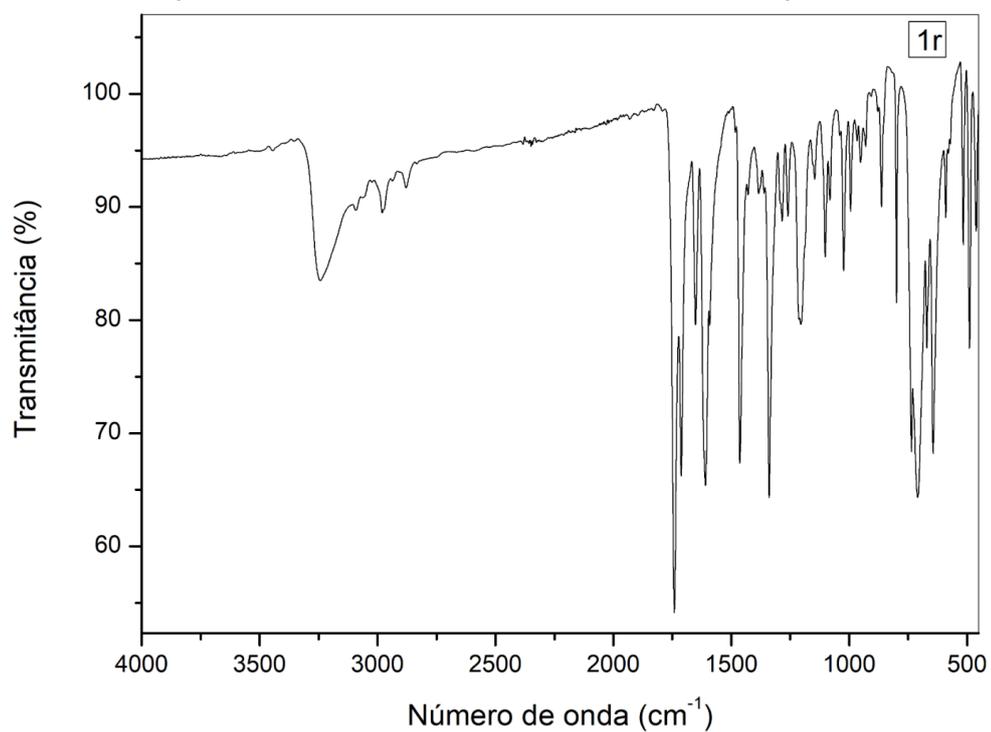
Fonte: O Autor (2023).

Figura 405 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4q.



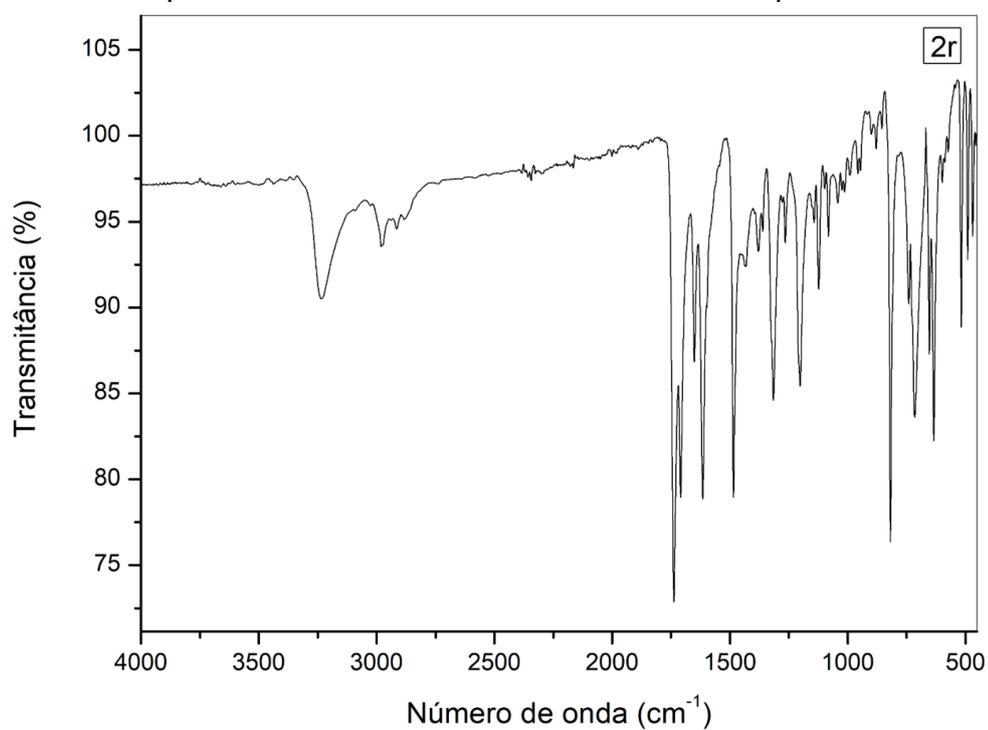
Fonte: O Autor (2023).

Figura 406 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 1r.



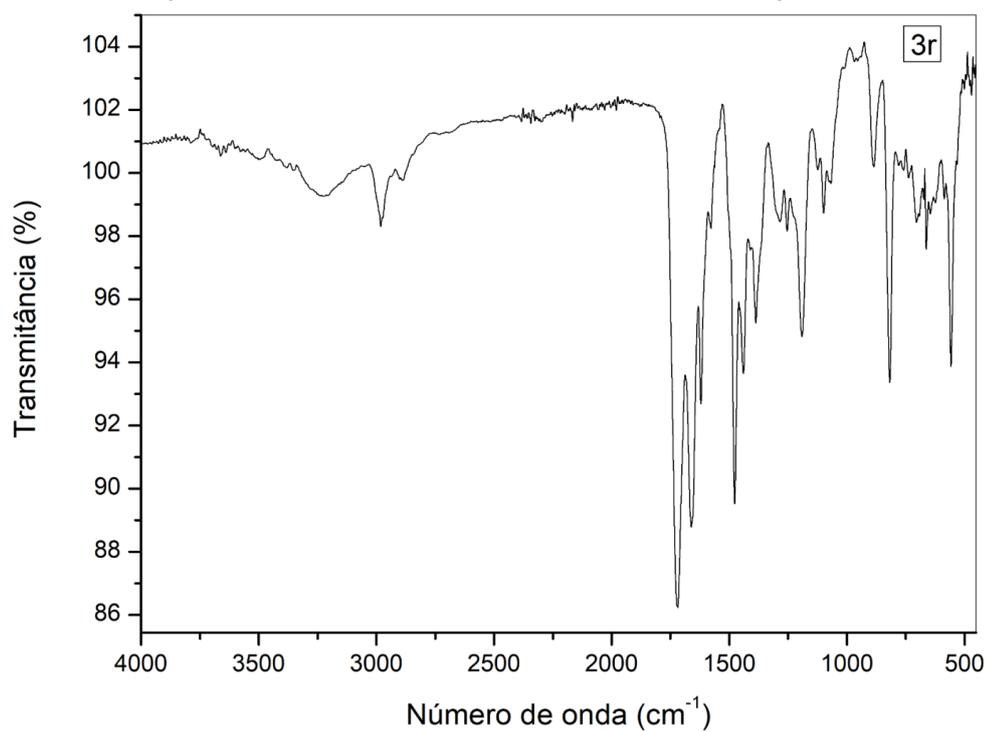
Fonte: O Autor (2023).

Figura 407 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 2r.



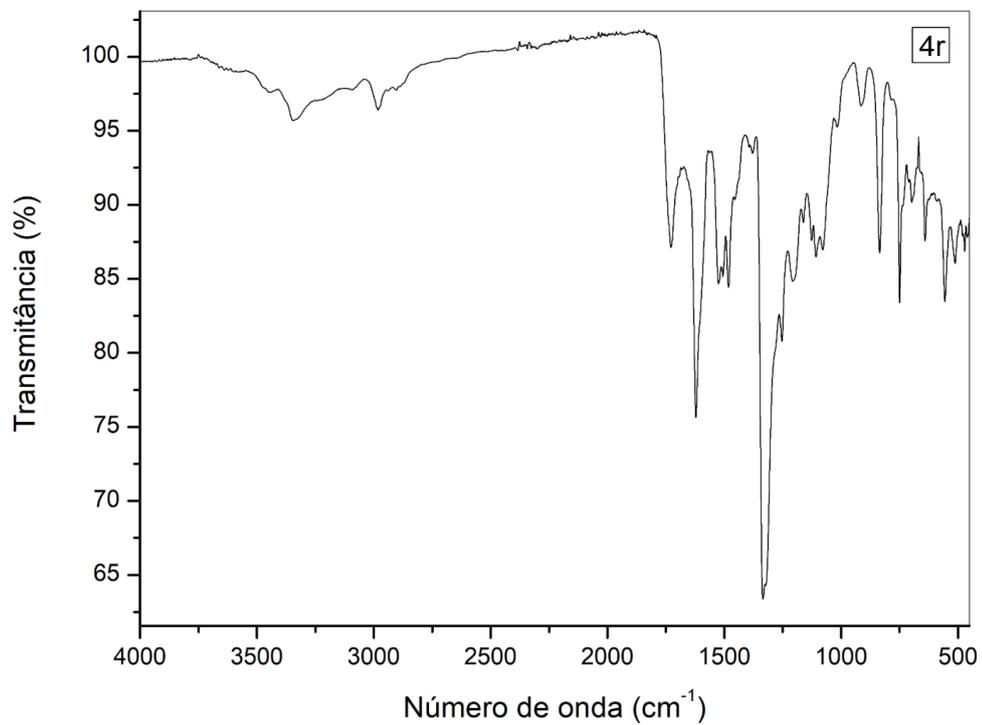
Fonte: O Autor (2023).

Figura 408 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 3r.



Fonte: O Autor (2023).

Figura 409 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido para a estrutura 4r.



Fonte: O Autor (2023).