



Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais  
Universidade Federal de Itajubá



CYNTHIA NATHALIA PEREIRA

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS COM  
POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Itajubá  
Fevereiro de 2024



CYNTHIA NATHALIA PEREIRA

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS COM  
POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos

**Coorientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria João Correia Pinto Carvalho de Matos

Itajubá  
Fevereiro de 2024

## Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida e por todas as bênçãos recebidas.

À toda minha família, pelo amor incondicional e pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu orientador, professor Dr. Maurício Silva dos Santos, por sua disponibilidade em me orientar, por todos os ensinamentos, sabedoria e conselhos compartilhados; pela dedicação, paciência e amizade durante esta jornada.

À minha coorientadora, professora Dr<sup>a</sup>. Maria João Correia Pinto Carvalho de Matos, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa, por sua disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos, pela confiança e amizade.

Aos professores membros da banca avaliadora, Dr. Daniel Cristian Ferreira Soares, Dr. Eugenio Uriarte Villares, Dr. Leonardo da Silva Lara e Dr. Maurício Frota Saraiva por aceitarem o convite, dispondo de tempo e conhecimento.

Aos colegas dos laboratórios LaSSH (Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos) e LASIMBIO (Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas), ao grupo de pesquisa GI-1606 I+D de fármacos da USC (Universidade de Santiago de Compostela), pela amizade, por todas as vezes que se fizeram prestativos e incentivaram a continuação desse trabalho.

À Rede de Plataformas de Metodologias da FIOCRUZ/RJ e a faculdade de química da Universidade de Santiago de Compostela, pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e de Espectrometria de Massas, imprescindíveis para a concretização desta pesquisa.

À Dr<sup>a</sup>. Mirian Claudia de Souza Pereira e a equipe do laboratório LUC (Laboratório de Ultraestrutura Celular) da FIOCRUZ/RJ pelos testes de atividade tripanocida e de citotoxicidade.

À UNIFEI e ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais pela oportunidade de formação, pelos professores que se dedicaram em compartilhar do seu conhecimento, à infraestrutura necessária para o desenvolvimento das atividades de pesquisa e pela bolsa de estágio no exterior. Ao IFQ (Instituto de Física e Química) por disponibilizar auxílio anual para aquisição de materiais de consumo.

À CAPES pela bolsa de estudo que foi primordial para que eu pudesse cursar o doutorado. Ao CNPq pelo financiamento de equipamentos que possibilitaram análises essenciais ao desenvolvimento desse projeto e à FAPEMIG pela aquisição de diversos materiais de custeio e de capital.

Aos meus amigos que compartilharam das alegrias, tristezas, angústias e conquistas, com os quais posso contar sempre, tornando a jornada da vida mais leve.

## Resumo

A Doença de Chagas (DC) é uma doença tropical negligenciada causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitida por insetos triatomíneos. Estima-se que 6 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas em todo o mundo. A quimioterapia é baseada em dois fármacos, benznidazol e nifurtimox, que apresentam eficácia limitada e diversos efeitos colaterais. Portanto, surge a demanda iminente pelo desenvolvimento de novos compostos que sejam mais ativos contra *T. cruzi*. Ao longo dos anos, em especial compostos contendo núcleos heterocíclicos, têm apresentado amplo espectro de atividades biológicas, incluindo antiprotozoária, com destaque aos núcleos pirazol, imidazolina, pirimidina, tetra-hidropirimidina, tiazol e cumarina, que foram sintetizados neste projeto de pesquisa. Neste estudo, 40 novos compostos designados de séries **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c-f,h-j)** e **4(a-j)** foram planejados, sintetizados e avaliados quanto à atividade tripanocida, com base em compostos promissores, previamente sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa. Todos os compostos finais foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) e análises de espectrometria de massas (HRMS). Os rendimentos dos produtos **1(a-k)** variaram de 28 a 77%. Na série **2(a-k)**, os derivados foram obtidos com rendimentos de 27 a 91%. Os derivados **3(a,c-f,h-j)** foram isolados com rendimentos na faixa de 24 a 94%, enquanto os compostos **4(a-j)** foram sintetizados com rendimentos que variaram de 36 a 94%. As análises *in silico* mostraram que todos os compostos obedecem às regras de Lipinski, e apresentaram uma elevada probabilidade de boa biodisponibilidade oral. O presente estudo descreve a atividade biológica dos compostos finais **1(a-k)**, **2(a-k)** e **3(a,c-f,g-j)**. A triagem fenotípica *in vitro* mostrou que da série **1(a-k)**, o derivado **1h** apresentou maior atividade da série ( $IC_{50} = 28,57 \pm 4,70 \mu M$ ) frente as formas tripomastigotas, e todos os compostos apresentaram  $IC_{50} > 60 \mu M$  contra as formas amastigotas. Dentre os derivados **2(a-k)**, o composto **2g** destacou-se ao exibir os resultados mais promissores contra ambas as formas do parasita, com valor de  $IC_{50}$  igual a  $11,66 \pm 1,38 \mu M$ . Os produtos da série **3(a,c-f,g-j)**, foram testados contra as formas amastigotas e demonstraram baixa eficácia ( $IC_{50} > 47 \mu M$ ). Em relação aos compostos **4(a-j)**, até o momento, o derivado **4f** foi o mais ativo contra ambas as formas de *T. cruzi*, contudo os ensaios ainda estão em andamento. Todos os produtos das séries **1**, **2**, **3** e **4** não apresentaram citotoxicidade ( $CC_{50} > 100 \mu M$ ). O composto chamado de **MSD24** foi sintetizado em maior escala e encontra-se, atualmente, em fase de teste *in vivo*. Este trabalho ressalta a importância da busca por novos candidatos a fármacos para o tratamento da DC.

**Palavras-chave:** Fármacos, Doença de Chagas, Pirazol, Imidazolina, Pirimidina, Tetra-hidropirimidina, Tiazol, Cumarina.

## Abstract

Chagas Disease (CD) is a neglected tropical disease caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, transmitted by triatomine insects. It is estimated that 6 million people are currently infected worldwide. Chemotherapy is based on two drugs, benznidazole and nifurtimox, which have limited efficacy and several side effects. Therefore, there is an imminent demand for the development of new compounds that are more active against *T. cruzi*. Over the years, especially compounds containing heterocyclic nuclei, have shown a wide spectrum of biological activities, including antiprotozoal, with emphasis on the pyrazole, imidazoline, pyrimidine, tetrahydropyrimidine, thiazole and coumarin nuclei, which were synthesized in this research project. In this study, 40 new compounds designated series **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c-f,h-j)** and **4(a-j)** were designed, synthesized and evaluated their for trypanocidal activity, based on previously promising compounds synthesized by our research group. All final compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrometry (HRMS) analyses. The yields of products **1(a-k)** ranged from 28% to 77%. In series **2(a-k)**, derivatives were obtained in 27-91% yields. Derivatives **3(a,c-f,h-j)** were isolated in yields ranging from 24-94%, while compounds **4(a-j)** were synthesized in yields varying from 36-94%. *In silico* analyzes showed that all compounds obey Lipinski's rules, and presented a high probability of good oral bioavailability. The present study describes the biological activity of the final compounds **1(a-k)**, **2(a-k)** and **3(a,c-f,g-j)**. *In vitro* phenotypic screening showed that among all compounds of series **1(a-k)**, **1h** derivative displayed the highest biological activity ( $IC_{50} = 28.57 \pm 4.70 \mu M$ ) gainst trypomastigote forms, and all compounds displayed  $IC_{50} > 67 \mu M$  against amastigote forms. Among derivatives **2(a-k)**, compound **2g** stood out as it exhibited the most promising results against both forms of the parasite, with an  $IC_{50}$  value equal to  $11.66 \pm 1.38 \mu M$ . The compounds of series **3(a,c-f,g-j)** were tested against amastigote forms and demonstrated low efficacy ( $IC_{50} > 47 \mu M$ ). In relation to compounds **4(a-j)**, **4f** derivative has been the most active against both forms of *T. cruzi*, however trials are still ongoing. All compounds from series **1**, **2**, **3** and **4** did not show cytotoxicity ( $CC_{50} > 100 \mu M$ ). The compound named **MSD24** was synthesized on a larger scale and is currently undergoing *in vivo* testing. This work highlights the importance of searching for new drug candidates for the treatment of CD.

**Keywords:** Drugs, Chagas Disease, Pyrazole, Imidazoline, Pyrimidine, Tetrahydropyrimidine, Thiazole, Coumarin.

# SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
1.1. Doença de Chagas .....	1
1.1.1. Manifestações Clínicas .....	1
1.1.2. Distribuição Geográfica e Transmissão.....	2
1.1.3. Ciclo de Vida do Protozoário .....	4
1.1.4. Quimioterapia.....	5
1.2. Heterociclos.....	9
1.2.1. Pirazol.....	13
1.2.1.1. Métodos de obtenção de pirazol .....	15
1.2.1.2. Aplicações .....	17
1.2.2. Imidazolina.....	19
1.2.2.1. Métodos de obtenção de 2-imidazolinas.....	19
1.2.2.2. Aplicações .....	21
1.2.3. Pirimidinas e tetra-hidropirimidinas .....	22
1.2.3.1. Métodos de obtenção de pirimidinas .....	23
1.2.3.2. Métodos de obtenção de tetra-hidropirimidinas .....	25
1.2.3.3. Aplicações .....	27
1.2.4. Tiazol.....	28
1.2.4.1. Métodos de obtenção de tiazóis .....	29
1.2.4.2. Aplicações .....	32
1.2.5. Cumarina .....	33
1.2.5.1. Métodos de obtenção de cumarinas.....	34
1.2.5.2. Aplicações .....	36
2. Justificativas .....	37
2.1. Síntese em maior escala ( <i>scale up</i> ) do derivado 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol <b>MSD24</b> .....	41
3. Objetivos.....	42
4. Metodologias .....	44
4.1. Síntese .....	44
4.1.1. Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas <b>5</b> e 1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas <b>6</b> .....	44
4.1.2. Síntese dos derivados 7-aryl-2,3-di-hidro-7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas <b>1(a-k)</b> .....	44
4.1.3. Síntese dos derivados 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)- 4-feniltiazóis <b>2(a-k)</b> .....	45

4.1.4.	Síntese dos derivados 2-(1- <i>aril</i> -3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas <b>3(a,c-f,h-j)</b>	47
4.1.5.	Síntese dos derivados 3- <i>aril</i> /hetero <i>aril</i> -6-hidroxicumarinas <b>4(a-j)</b>	48
4.1.6.	Síntese <i>scale up</i> do derivado 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol <b>MSD24</b>	49
4.2.	Análises de caracterização	50
4.2.1.	Cromatografia em camada fina	50
4.2.2.	Espectroscopia na região do infravermelho (FT/IR)	50
4.2.3.	Espectrometria de massas	50
4.2.4.	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	50
4.2.5.	Determinação das faixas de fusão	50
4.3.	Propriedades físico-químicas	51
4.4.	Ensaio biológico <i>in vitro</i>	51
5.	Resultados e discussão	52
5.1.	Síntese dos derivados 5-amino-1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>5</b> e 1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>6</b>	52
5.2.	Síntese dos derivados 7- <i>aril</i> -2,3-di-hidro-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>c</i> ]pirazolo[4,3- <i>e</i> ]pirimidinas <b>1(a-k)</b>	53
5.3.	Síntese dos derivados 2-(1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- 4-feniltiazóis <b>2(a-k)</b>	62
5.4.	Síntese dos derivados 2-(1- <i>aril</i> -3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas <b>3(a,c-f,h-j)</b>	76
5.5.	Síntese dos derivados 3- <i>aril</i> /hetero <i>aril</i> -6-hidroxicumarinas <b>4(a-j)</b>	85
5.6.	Síntese do derivado <b>MSD24</b>	96
5.7.	Propriedades Físico-Químicas	99
5.8.	Avaliação da Atividade Tripanocida	99
6.	Conclusões e Perspectivas	103

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica mundial da Doença de Chagas. ....	2
Figura 2: Três principais espécies de “barbeiros” predominantes no Brasil. ....	3
Figura 3: Formas dos protozoários parasitas: tripomastigota, amastigota e epimastigota.....	4
Figura 4: Ciclo de vida de <i>T. cruzi</i> . ....	5
Figura 5: Representações estruturais dos fármacos BZ e NF. ....	6
Figura 6: Representação estrutural do posoconazol. ....	7
Figura 7: Representações estruturais do ravuconazol e do fosravuconazol E1224. ....	7
Figura 8: Representação estrutural do fármaco fexinidazol. ....	8
Figura 9: Exemplos de heterociclos.....	9
Figura 10: Heterociclos classificados com relação à quantidade e tipos de ciclos. ....	10
Figura 11: Representação estrutural da 3-fenilsidnona. ....	10
Figura 12: Atividades biológicas de substâncias com anéis heterocíclicos.....	11
Figura 13: Representação estrutural do anel pirazol.....	13
Figura 14: Representações das estruturas de ressonância do pirazol. ....	14
Figura 15: Tautomerismo prototrópico no pirazol. ....	14
Figura 16: Tautomerismo prototrópico no pirazol substituído. ....	14
Figura 17: Representação estrutural da $\beta$ -(1-pirazolil)alanina. ....	17
Figura 18: Representações estruturais dos isômeros da imidazolina.....	19
Figura 19: Representações estruturais dos heterociclos pirimidina e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina. ....	22
Figura 20: Estruturas de ressonância da pirimidina.....	23
Figura 21: Tautomerismo prototrópico na 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina. ....	23
Figura 22: Representações estruturais das vitaminas B1, B2 e B9.....	27
Figura 23: Representação estrutural do tiazol. ....	28
Figura 24: Representações das estruturas de ressonância do tiazol.....	29
Figura 25: Representação estrutural da cumarina.....	33
Figura 26: Exemplos de cumarinas com as respectivas classes. ....	33
Figura 27: Representações estruturais dos derivados A e B e resultados de atividade biológica.....	37
Figura 28: Planejamento estrutural dos derivados <b>1(a-k)</b> e <b>2(a-k)</b> .....	39
Figura 29: Planejamento estrutural dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> .....	39
Figura 30: Planejamento estrutural dos derivados <b>4(a-j)</b> . ....	40
Figura 31: Representação estrutural do composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol <b>MSD24</b> .....	41
Figura 32: Representações estruturais dos derivados propostos <b>1(a-k)</b> , <b>2(a-k)</b> , <b>3(a,c-f,h-j)</b> e <b>4(a-j)</b> . ....	42
Figura 33: Representações estruturais dos intermediários das séries <b>5-12</b> . ....	43

Figura 34: Representações estruturais dos intermediários <b>5(a,b,g,j)</b> e <b>6(a,b,d-j)</b> .....	52
Figura 35: Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados <b>5a</b> e <b>6a</b> .....	53
Figura 36: Representações estruturais dos intermediários <b>7(a-k)</b> .....	54
Figura 37: Representações estruturais dos derivados <b>1(a-k)</b> .....	56
Figura 38: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN do derivado <b>1a</b> (Solvente DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	59
Figura 39: Representações estruturais dos intermediários <b>8(d,f-i)</b> .....	62
Figura 40: Representações estruturais dos intermediários <b>9(a-k)</b> .....	64
Figura 41: Representações estruturais dos derivados <b>2(a-k)</b> .....	70
Figura 42: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN do derivado <b>2a</b> (Solvente CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	73
Figura 43: Representações estruturais dos intermediários <b>11(a,c-f,h-j)</b> .....	76
Figura 44: Representações estruturais dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> .....	79
Figura 45: Representações estruturais dos intermediários <b>12(a-j)</b> .....	85
Figura 46: Representações estruturais dos derivados <b>4(a-j)</b> .....	90
Figura 47: Representação estrutural do composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)- 1 <i>H</i> -pirazol <b>MSD24</b> .....	96
Figura 48: Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>MSD24</b> .....	97
Figura 49: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN do composto <b>MSD24</b> (Solvente DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	97
Figura 50: Espectro de <sup>13</sup> C-RMN do composto <b>MSD24</b> (Solvente DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	98

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral da síntese de Knorr.....	15
Esquema 2: Esquema sintético do fármaco celecoxib.....	15
Esquema 3: Síntese de derivados 3,5-dimetil-1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis.....	16
Esquema 4: Síntese de derivados 5-amino-1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas.....	16
Esquema 5: Esquema geral da síntese de Pechmann.....	17
Esquema 6: Síntese de derivados pirazóis 3,5-disubstituídos.....	17
Esquema 7: Síntese de imidazolinas e imidazóis 2-substituídos.....	20
Esquema 8: Síntese de derivados pirazol-imidazolinas.....	20
Esquema 9: Síntese de imidazolinas a partir de ácidos carboxílicos.....	20
Esquema 10: Síntese de imidazolinas a partir de <i>N</i> -(2-haloetil)amidas.....	21
Esquema 11: Esquema geral da síntese de Pinner.....	24
Esquema 12: Síntese de pirimidinas substituídas.....	24
Esquema 13: Esquema geral da síntese de Remfry-Hull.....	24
Esquema 14: Síntese de derivados benzoimidazol-pirazolo-pirimidinas.....	25
Esquema 15: Síntese de derivados 7-acil-imidazo-pirazolo-pirimidínicos.....	25
Esquema 16: Esquema geral da síntese de Biginelli.....	26
Esquema 17: Síntese de derivados di-hidropirimidonas/tionas.....	26
Esquema 18: Síntese de derivados pirimidínicos com organocatalisador.....	26
Esquema 19: Síntese de derivados pirazol-tetra-hidropirimidinas.....	27
Esquema 20: Esquema geral da síntese de Hantzsch.....	29
Esquema 21: Esquema geral da síntese de Tcherniac.....	30
Esquema 22: Esquema geral da síntese de Robison-Gabriel.....	30
Esquema 23: Esquema geral da síntese de Cook-Heilborn.....	30
Esquema 24: Esquema da primeira etapa da rota sintética do fármaco ritonavir.....	31
Esquema 25: Síntese dos derivados do sistema azabiciclo-feniltiazólico.....	31
Esquema 26: Síntese dos derivados tiazol-pirazolínicos.....	31
Esquema 27: Esquema geral da síntese de Perkin.....	34
Esquema 28: Esquema geral da síntese de Knoevenagel.....	34
Esquema 29: Esquema geral da síntese de Pechmann.....	35
Esquema 30: Esquema geral da síntese geral de Reformatsky.....	35
Esquema 31: Síntese de 3-fenilcumarinas hidroxí-substituídas.....	35
Esquema 32: Síntese de derivados cumarínicos via irradiação por micro-ondas.....	36
Esquema 33: Rota sintética para a obtenção dos intermediários das séries <b>5</b> e <b>6</b> .....	44
Esquema 34: Rota sintética dos derivados <b>1(a-k)</b> .....	45

Esquema 35: Rota sintética dos derivados <b>9(d,f-i)</b> .....	46
Esquema 36: Síntese dos derivados <b>9(a-c,e,j,k)</b> .....	46
Esquema 37: Síntese dos derivados <b>2(a-k)</b> .....	47
Esquema 38: Rota sintética para a obtenção dos intermediários das séries <b>10 e 11</b> .....	47
Esquema 39: Síntese dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> .....	48
Esquema 40: Rota sintética dos derivados <b>4(a-j)</b> .....	49
Esquema 41: Síntese do derivado <b>MSD24</b> .....	50
Esquema 42: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>7(a-k)</b> .....	55
Esquema 43: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>1(a-k)</b> .....	57
Esquema 44: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>8(d,f-i)</b> .....	63
Esquema 45: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>9(a-k)</b> .....	66
Esquema 46: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>2(a-k)</b> .....	71
Esquema 47: Proposta de formação do sal de diazônio para a síntese dos derivados <b>11(a,c-f,h-j)</b> .....	77
Esquema 48: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>11(a,c-f,h-j)</b> .....	78
Esquema 49: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> .....	80
Esquema 50: Proposta mecanística de formação dos intermediários <b>12(a-j)</b> .....	86
Esquema 51: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>4(b-g,i,j)</b> .....	91
Esquema 52: Proposta mecanística de formação dos derivados <b>4(a,h)</b> .....	92

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fármacos que contêm núcleos heterocíclicos.....	12
Tabela 2: Fármacos que contêm o núcleo pirazol. ....	18
Tabela 3: Fármacos que contêm o núcleo imidazolina.....	22
Tabela 4: Fármacos que contêm os núcleos pirimidina e 1,2,3,4-tetra-hidropirimidina. ....	28
Tabela 5: Fármacos que contêm o núcleo tiazol.....	32
Tabela 6: Fármacos que contêm o núcleo cumarina.....	36
Tabela 7: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>7(a-k)</b> . ....	56
Tabela 8: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>1(a-k)</b> . ....	58
Tabela 9: Resultados de espectrometria de massas de alta resolução [M+H] dos derivados <b>1(a-k)</b> . ....	58
Tabela 10: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz ou 400 MHz), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>1(a-k)</b> . ....	60
Tabela 11: Dados de <sup>13</sup> C-RMN (75 MHz ou 100 MHz), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>1(a-k)</b> . ....	61
Tabela 12: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados <b>1(a-k)</b> . ....	62
Tabela 13: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>8(d,f-i)</b> . ....	64
Tabela 14: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>9(a-k)</b> . ....	67
Tabela 15: Resultados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados <b>9(a,b,d,f-j)</b> . ....	68
Tabela 16: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz ou 500 MHz), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>9(a,b,d,f-j)</b> . ....	69
Tabela 17: Rendimentos dos derivados <b>9(a-k)</b> . ....	69
Tabela 18: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>2(a-k)</b> . ....	71
Tabela 19: Resultados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados <b>2(a-k)</b> . ....	72
Tabela 20: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz ou 500 MHz), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>2(a-k)</b> . ....	74
Tabela 21: Dados de <sup>13</sup> C-RMN (100 MHz ou 125 MHz), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), dos derivados <b>2(a-k)</b> . ....	75
Tabela 22: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados <b>2(a-k)</b> . ....	76
Tabela 23: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>11(a,c-f,h-j)</b> . ....	79
Tabela 24: Principais absorções (cm <sup>-1</sup> ) na região do infravermelho dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> . ....	81
Tabela 25: Resultados de espectrometria de massas de alta resolução [M+H] dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> . ....	82
Tabela 26: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz ou 500 MHz), em MeOD ou DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos produtos <b>3(a,c-f,h-j)</b> . ....	83
Tabela 27: Dados de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz ou 125 MHz), em MeOD ou DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> . ....	84

Tabela 28: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> . .....	84
Tabela 29: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz ou 300 MHz) e <sup>13</sup> C-RMN (62,5 MHz ou 75 MHz), CDCl <sub>3</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>12(a-j)</b> . .....	87
Tabela 30: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados <b>12(a-j)</b> . .....	90
Tabela 31: Resultados de espectrometria de massas [M+H] dos derivados <b>4(b-g,i,j)</b> . .....	92
Tabela 32: Dados de <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, 300 MHz ou 500 MHz), <sup>13</sup> C-RMN (62,5 MHz, 75 MHz ou 125 MHz) DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), multiplicidade e <i>J</i> (Hz) dos derivados <b>4(a-j)</b> . .....	93
Tabela 33: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados <b>4(a-j)</b> . .....	96
Tabela 34: Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados <b>1(a-k)</b> . .....	100
Tabela 35: Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados <b>2(a-k)</b> . .....	100
Tabela 36: Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados <b>3(a,c-f,h-j)</b> . .....	101
Tabela 37: Resultados parciais de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados <b>4(a-j)</b> . .....	102

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ac	Acil
ATR	Reflectância total atenuada, do inglês <i>attenuated total reflectance</i>
BENDITA	Novas dosagens de benznidazol, tratamento aprimorado e associações terapêuticas, do inglês <i>benznidazole new doses improved treatment and associations</i>
bmim	1-butil-3-metilimidazólio
Bn	Benzil
BZ	Benznidazol
Bu	Butil
CC <sub>50</sub>	Concentração citotóxica do composto que inibe 50% da viabilidade das células de mamíferos
CCF	Cromatografia em camada fina
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
Covid	Doença do coronavírus, do inglês <i>coronavirus disease</i>
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamônio, do inglês <i>cetyltrimethylammonium bromide</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupletos
DC	Doença de Chagas
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>
DNDi	Iniciativa de medicamentos para doenças negligenciadas, do inglês <i>drugs for neglected diseases initiative</i>
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
Et	Etil
EtOH	Etanol
FDA	Administração de medicamentos e alimentos, do inglês <i>food and drug administration</i>
HBA	Átomos aceptores de ligação de hidrogênio, do inglês <i>hydrogen bond acceptor</i>
HBD	Átomos doadores de ligação de hidrogênio, do inglês <i>hydrogen bond donor</i>
HDL	Lipoproteínas de alta densidade, do inglês <i>high density lipoproteins</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	Herpes-vírus simples, do inglês <i>Herpes Simplex Virus</i>
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês <i>high resolution mass spectrometry</i>

<i>i</i> -Pr	Isopropil
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória média, potência de uma substância para inibir em 50% a função biológica de um microorganismo
IgG	Imunoglobulina G
IS	Índice de seletividade
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Metil
MeOD	Metanol deuterado
MeOH	Metanol
MW	Micro-ondas, do inglês <i>microwave</i>
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NF	Nifurtimox
NuestroBen	Novo esquema para tratamento com benznidazol
OMS	Organização mundial de saúde
ORAC-FL	Capacidade de eliminação de radicais peroxil, do inglês <i>oxygen radical absorbance capacity</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase, do inglês <i>polymerase chain reaction</i>
Ph	Fenil
Pr	Propil
qd	Quadruplete
qt	Quintuplete
rf	Refluxo
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<sup>1</sup> H-RMN	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
<sup>13</sup> C-RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
Ro <sub>5</sub>	Regra dos cinco de Lipinski, do inglês <i>Lipinski's rule of five</i>
RPMI	Instituto Memorial <i>Roswell Park</i> , do inglês <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
s	Simpleto
<i>sp</i>	Espécie
SEA	Substituição eletrofílica aromática
S <sub>N</sub> Ar	Substituição nucleofílica aromática
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
t	Triplete
<i>t</i> -Bu	<i>Terc</i> -butil
<i>T.</i>	<i>Trypanosoma</i>

T.A.	Temperatura ambiente
TFA	Trifluoroacetato
Tf <sub>2</sub> O	Anidrido trifluorometanossulfônico
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TPSA	Área de superfície polar topológica, do inglês <i>topological polar surface area</i>
Vit	Vitamina
$\delta$	Deslocamento químico
$\delta$	Dobramento no plano ou deformação angular no plano
$\nu$	Estiramento ou deformação axial
$\nu_{as}$	Estiramento assimétrico ou deformação axial assimétrica
$\nu_s$	Estiramento simétrico ou deformação axial simétrica

# 1. Introdução

## 1.1. Doença de Chagas

A Doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, foi descoberta pelo médico brasileiro, mineiro, Carlos Chagas, em 1909. É uma doença causada por protozoários parasitas da espécie *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

A DC é uma das 20 doenças tropicais negligenciadas (DTNs) listadas no mundo pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que são endêmicas em populações de baixa renda, particularmente nas regiões tropicais e subtropicais (Chao, Leone, Vigliano, 2020; Hernández et al., 2020; Lidani et al., 2019; OMS, 2023; Pérez-Molina, Molina, 2018). Por se tratar de uma doença negligenciada existem poucos investimentos relacionados à pesquisa por novos medicamentos, sendo a quimioterapia limitada a apenas dois fármacos descobertos há mais de meio século: o benznidazol (BZ) e o nifurtimox (NF), sendo que no Brasil apenas o primeiro é utilizado. Todavia, alguns programas têm surgido voltados para o desenvolvimento de novos compostos, reposicionamento de fármacos, combinações e aprimoramento da eficácia, segurança e tolerabilidade nos tratamentos existentes, além de medidas de prevenção e controle nas formas de transmissão da doença (DNDi, 2023; Muñoz et al., 2016; OMS, 2023).

### 1.1.1. Manifestações Clínicas

O curso clínico da DC é dividido em duas fases: fase aguda e fase crônica. A doença manifesta-se na fase aguda com alta taxa na parasitemia, quando o paciente pode apresentar na maioria dos casos sintomas inespecíficos e moderados, como febre, dor de cabeça, dor muscular, fraqueza, lesões cutâneas e edema inflamatório unilateral das pálpebras (sinal de Romana), além da ocorrência de muitos casos de pacientes assintomáticos que dificulta o diagnóstico oportuno e o tratamento na fase inicial da doença. Na fase crônica, a doença pode causar transtornos motores gastrointestinais, no esôfago (megaesôfago) e no cólon (megacólon), inflamações que comprometem a meninge e o cérebro, além de insuficiência cardíaca progressiva, arritmias e até mesmo provocar morte súbita (Andrade, Gollob, Dutra, 2014; Dias, 1997; DNDi, 2023; Orlando et al., 2021; Romana, 1935; Torrico et al., 2021).

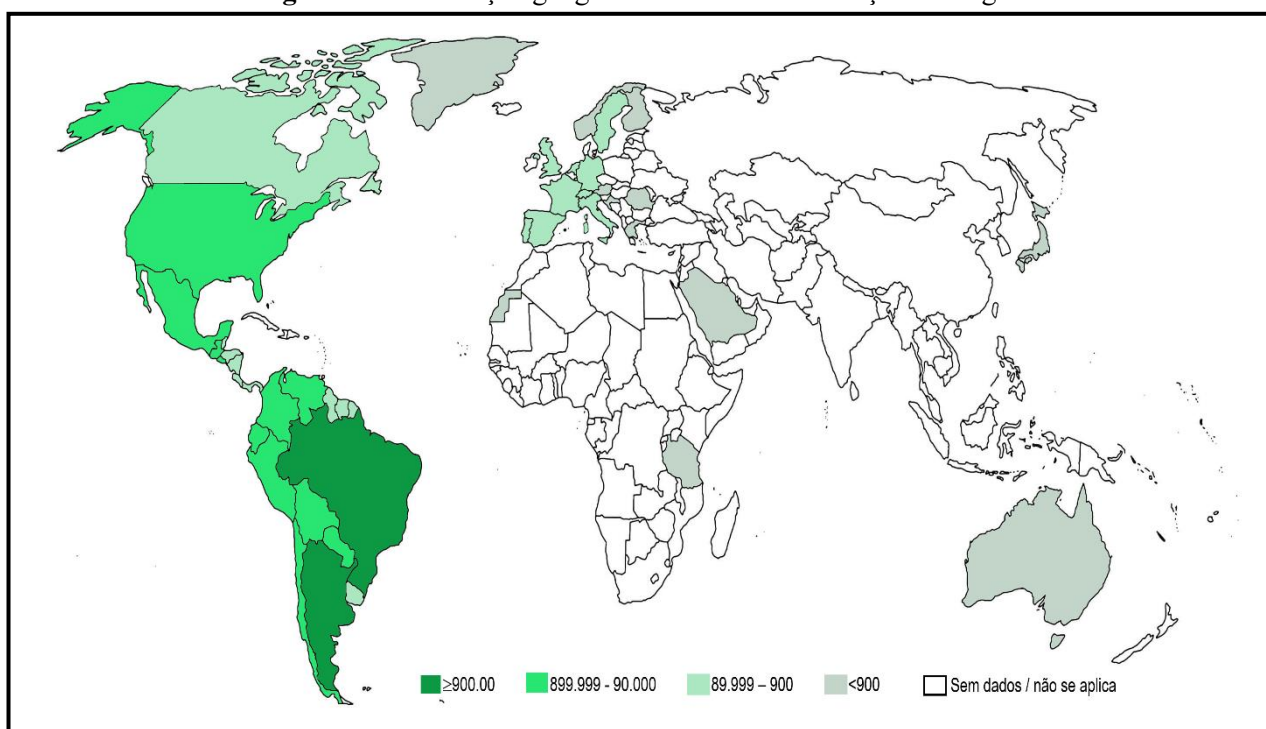
O diagnóstico da DC pode ser realizado na fase aguda pela detecção do parasita no sangue, por meio de métodos laboratoriais de visualização do parasita direta ou indiretamente. Na fase crônica o diagnóstico é realizado usando sorologia para detectar a presença de anticorpos (IgG anti-*T. cruzi*) como resposta do sistema imune contra a infecção ou por meio de testes específicos (Andrade, Gollob, Dutra, 2014; Dias, 1997; DNDi, 2023; Jimeno et al., 2021; Lidani et al., 2019; Pérez-Molina, Molina, 2018; Torrico et al., 2021).

### 1.1.2. Distribuição Geográfica e Transmissão

Segundo dados da DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês *Drugs for Neglected Diseases Initiative*), estima-se que 6 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas em todo o mundo e mais de 70 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença. Ocorrem aproximadamente 30 mil novos casos por ano e em 2019 foram registradas 12.000 mortes (DNDi, 2023).

A DC é endêmica em 21 países da América Latina, incluindo o Brasil. O mapa da figura 1 publicado pela OMS mostra que o Brasil e a Argentina são os países com maior incidência da doença, com mais de 900 mil casos estimados. Durante as últimas décadas foram registrados casos autóctones nos Estados Unidos, Canadá, no Oeste Europeu, na Austrália e no Japão, devido a mobilidade populacional (Guhl, Ramírez, 2021; OMS, 2023; Velasco et al., 2020).

**Figura 1:** Distribuição geográfica mundial da Doença de Chagas.



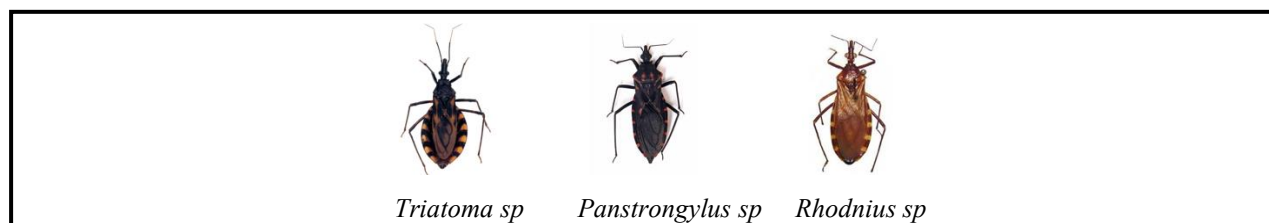
Fonte: Adaptada de Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals. A road map for neglected tropical diseases 2021–2030, OMS, 2023.

A forma clássica de transmissão é a vetorial, que envolve insetos triatomíneos popularmente conhecidos como “barbeiros”. Dentre uma centena de espécies, duas são predominantemente responsáveis pela transmissão intradomiciliar em humanos: *Triatoma infestans* e *Rhodnius prolixus*, encontradas na América do Sul e na América Central, respectivamente (Lidani et al., 2019; Pérez-Molina, Molina, 2018; Steverding, 2014; Thomas et al., 2023).

Vale ressaltar que existem cerca de 140 espécies de triatomíneos conhecidas, subdivididas em 15 gêneros de importância epidemiológica. No Brasil atualmente existem 66 espécies de triatomíneos capazes

de transmitir *T. cruzi*, distribuídas em todo o território nacional, sendo três os principais gêneros causadores da infecção: *Triatoma sp*, *Panstrongylus sp* e *Rhodnius sp* (Figura 2). Os vetores são geralmente encontrados em ambientes intradomiciliares e peridomiciliares (galinheiro, curral e telhas), e em ambientes silvestres (cascas de árvores, monte de pedras, ninhos de aves ou de roedores) (Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde, 2022; DNDi, 2021; OMS, 2021; Pinheiro et al., 2017).

**Figura 2:** Três principais espécies de “barbeiros” predominantes no Brasil.



Fonte: Adaptada de: Cailleaux et al., 2011.

No Brasil, as ações de controle vetorial são realizadas desde 1970, junto com as medidas de vigilância na triagem de candidatos à doação de sangue, tecidos e órgãos, ocasionando redução do número de casos da DC ao longo dos anos. Em 2006, o país recebeu a certificação Internacional da interrupção da transmissão vetorial pelo *Triatoma infestans*, espécie exótica e responsável pela maior parte da transmissão vetorial no passado (Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde, 2015; DNDi, 2023; Fiocruz, 2023).

Contudo, estima-se que ainda exista uma prevalência de 1 milhão de pessoas infectadas com *T. cruzi* no Brasil. Entre 2015 e 2019 foram registrados 1.754 casos agudos da DC no país, tendo maior ocorrência em municípios do estado do Pará, com 831 casos e, de 2015 a 2021, o estado da Bahia teve a maior taxa de mortalidade. Em Minas Gerais, a região de Montes Claros, é a mais atingida, sendo notificados 1.362 casos da doença entre 2021 e o primeiro trimestre de 2023, em 54 municípios (Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde, 2022; 2023).

Além da transmissão vetorial, estima-se que a transmissão congênita seja de 3,9 a 5,6%, sendo esta via de infecção mais significativa em países não endêmicos ou nos países que conseguiram controlar o vetor. Os parasitas também pode ser transmitido por transfusão de sangue, transplante de órgãos contaminados e por transmissão oral, através da ingestão de alimentos contaminados (açai, bacaba, caldo de cana, entre outros) pelas fezes dos vetores (Chao, Leone, Vigliano, 2020; Pérez-Molina, Molina, 2018). Em março de 2021, 75,34% dos casos registrados foram referentes à transmissão oral, 6,85% à transmissão vetorial e 17,81% não identificados (Andrade, Gollob, Dutra, 2014; Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde, 2021).

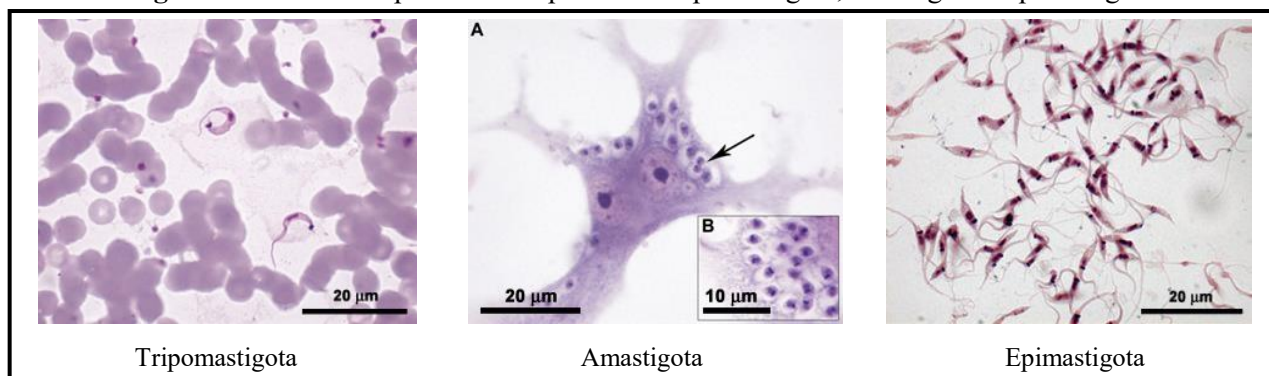
No período de março a agosto de 2020, foram registrados 125.691 óbitos por COVID-19, dos quais 0,2% (207 casos) faziam menção à DC enquanto comorbidade. Em relação aos óbitos por DC como causa básica, no mesmo período de 2020, foram registrados no país 1.746 óbitos, dos quais 29 registros mencionam a COVID-19 ou SRAG enquanto comorbidades que tenham agravado ou contribuído tanto de forma direta

ou indireta na causa do óbito. Desses casos, a maior proporção foi registrada nas regiões Sudeste e Nordeste do país (Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde, 2021).

### 1.1.3. Ciclo de Vida do Protozoário

A DC é transmitida por protozoários parasitas denominados *T. cruzi*, que podem existir em 3 formas: tripomastigota, amastigota e epimastigota (Figura 3). A forma não replicativa e infectante, denominada tripomastigota, possui forma alongada, flagelo dentro da bolsa flagelar na região posterior do parasita e é encontrada nas fezes e na urina do inseto vetor (tripomastigotas metacíclicas), no sangue de hospedeiros vertebrados ou em culturas de células infectadas (tripomastigotas sanguíneas). As formas replicativas são: amastigota, infectante nos hospedeiros vertebrados, possuindo forma arredondada, com flagelo curto que emerge da bolsa flagelar, observada no interior das células de hospedeiros; epimastigota, que possui forma alongada, na qual o flagelo emerge da bolsa flagelar com abertura lateral e adere a parte do corpo do parasita, presente no tubo digestivo do inseto vetor (Álvarez et al., 2020; Chao, Leone, Vigliano, 2020; Hernández et al., 2020; DNDi, 2023; Fiocruz, 2023; Pérez-Molina, Molina, 2018).

**Figura 3:** Formas dos protozoários parasitas: tripomastigota, amastigota e epimastigota.

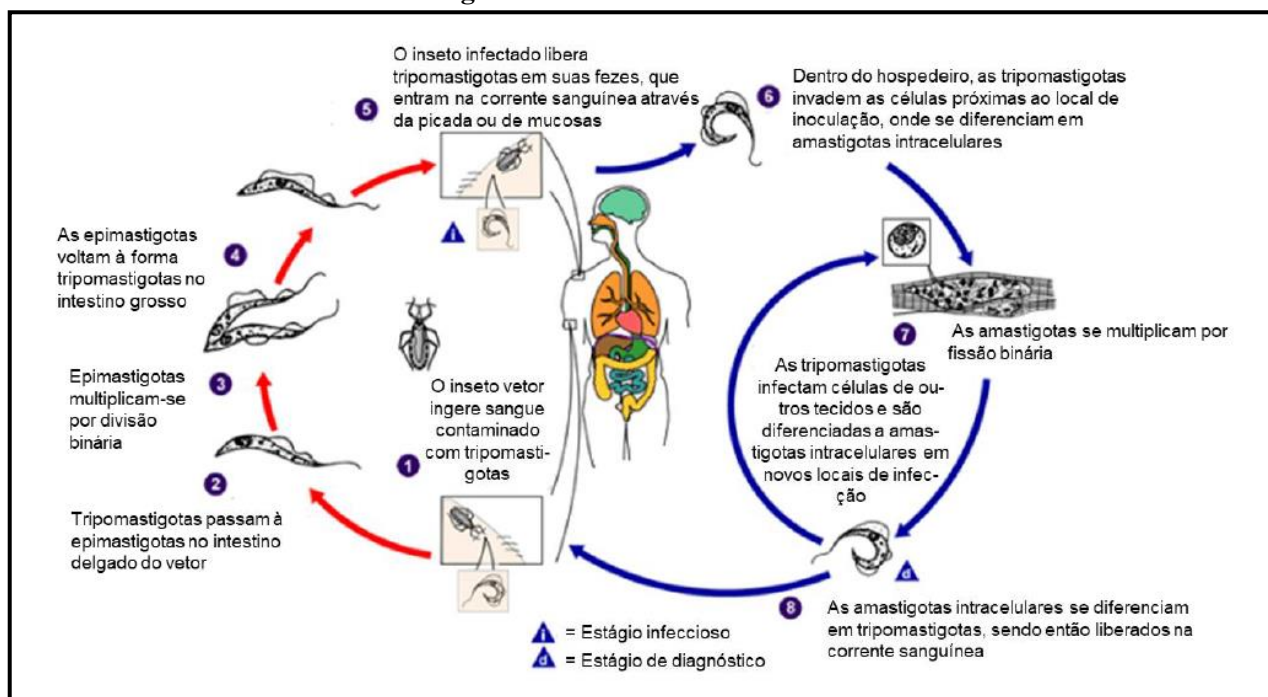


Fonte: Portal da Doença de Chagas, FIOCRUZ, 2023.

O ciclo de vida de *T. cruzi* (Figura 4) ocorre quando o vetor fêmea “barbeiro”, durante o repasto sanguíneo, aspira os protozoários parasitas na forma tripomastigota sanguínea de um hospedeiro infectado, que são conduzidas à porção anterior do estômago do inseto (etapa 1). Na etapa 2, a forma tripomastigota ingerida se diferencia em epimastigota no sistema digestivo do vetor e, em seguida, na etapa 3, se multiplica por divisão binária. Após a divisão, os parasitas se movem no intestino grosso do inseto e migram para uma região específica, o reto, onde passam para a forma tripomastigota metacíclica e são eliminados junto com as fezes (etapa 4). O ciclo continua quando o vetor pica o mamífero para se alimentar. Após a ingestão do sangue, geralmente o inseto defeca e deposita sobre a pele a forma infectante de *T. cruzi*, a forma tripomastigota metacíclica, que apresenta grande motilidade. A infecção do hospedeiro ocorre através do contato com mucosas, ferimentos ou diretamente com a corrente sanguínea (etapa 5). Na etapa 6, os protozoários, na forma

tripomastigota, entram em células próximas ao sítio de infecção e passam para a forma amastigota, que posteriormente se multiplicam por divisão binária, podendo ocupar todo o citoplasma da célula hospedeira (etapa 7). Finalmente, a forma tripomastigota volta à corrente sanguínea e infecta órgãos e tecidos (etapa 8). O ciclo continua quando o vetor pica um novo hospedeiro (Bern, 2015; Chao, Leone, Vigliano, 2020; DNDi, 2023).

**Figura 4:** Ciclo de vida de *T. cruzi*.



Fonte: Adaptada de <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>, em 13/10/2023.

#### 1.1.4. Quimioterapia

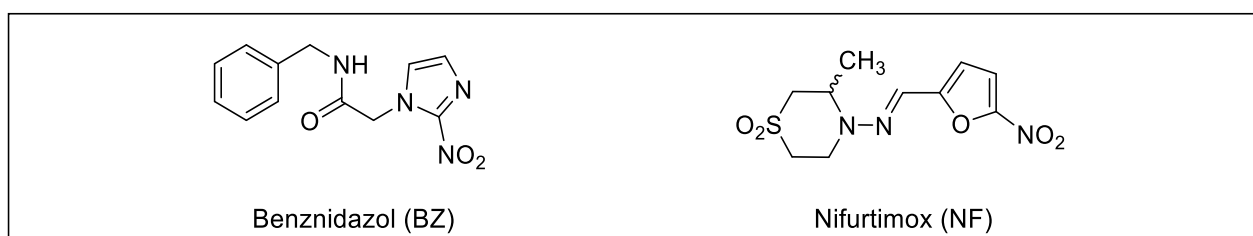
O controle da DC está baseado em medidas preventivas de combate ao vetor e no tratamento dos indivíduos infectados. Por muito tempo a terapêutica consiste na utilização de dois compostos nitroheterocíclicos: um nitroimidazol, o BZ, e um nitrofurano, o NF, cujas estruturas são mostradas na figura 5.

Desde a década de 1960 o BZ é utilizado no tratamento da DC. Este foi desenvolvido pela Roche, comercializado como Rochagan<sup>®</sup>, e atualmente é produzido no Brasil pelo Lafepe (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco) (DNDi, 2021; Orlando et al., 2021; Thomas et al., 2023). O BZ é eficaz na fase aguda e apresenta cura parasitológica com taxa de sucesso de até 90%. A aprovação pelo FDA (Administração de Medicamentos e Alimentos, do inglês *Food and Drug Administration*), ocorreu em 29 de agosto de 2017, nos EUA (Estados Unidos da América), para uso em pacientes de 2 a 12 anos, faixa etária na qual o fármaco apresenta eficácia em 85% dos casos (Rios et al., 2020). A problemática do tratamento se deve principalmente aos baixos índices de cura de pacientes crônicos e diversos efeitos colaterais, dos quais destacam-se: manifestações de hipersensibilidade como dermatite com erupção cutânea, edema peri-orbital ou generalizado,

febre, linfadenopatia, dores musculares e articulares, depressão da medula óssea, entre as quais neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica e polineuropatia periférica representado por parestesias e polineurite (Chain et al., 2019; DNDi, 2023; Sánchez-Sancho, Campillo, Páez, 2010; Thomas et al., 2023; Vieira et al., 2018).

No início da década de 1970 iniciou-se o uso do fármaco NF, desenvolvido pela Bayer, comercializado sob a marca Lampit®. Os efeitos colaterais mais registrados foram anorexia, perda de peso, excitabilidade psíquica ou sonolência e manifestações digestivas como náuseas, vômitos e ocasionalmente cólicas intestinais. Desde a década de 1980 o uso deste fármaco tem sido reduzido e atualmente não está disponível para comercialização no Brasil. Todavia, tem sido utilizado em caso de resistência no tratamento com BZ (Alteheh et al., 2023; Falk et al., 2022; Jimeno et al., 2021; Sánchez-Sancho, Campillo, Páez, 2010).

**Figura 5:** Representações estruturais dos fármacos BZ e NF.

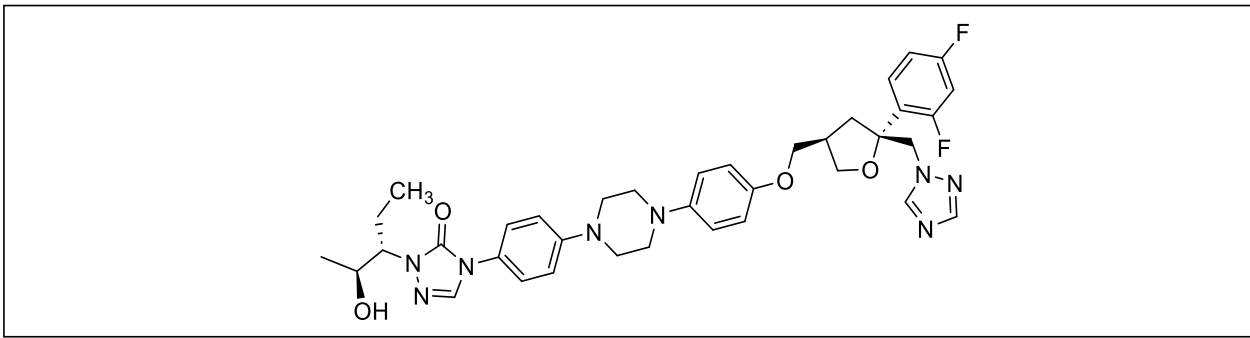


Fonte: Elaborada pela autora.

Diversos grupos de pesquisa e algumas iniciativas para o desenvolvimento de novos agentes antiprotozoários em muitos países têm buscado novas substâncias com potencial ação tripanocida. Considerando que o ergosterol é o principal esteroide de *T. cruzi*, na última década diversas pesquisas na busca de novos fármacos vem sendo orientadas para o desenvolvimento de um inibidor eficaz da síntese de esteroide, principalmente baseadas na química de heterociclos azólicos (anéis de cinco membros aromáticos contendo pelo menos um átomo de nitrogênio) (Santos-Júnior et al., 2021).

No trabalho desenvolvido por Botero e colaboradores em 2017, foi relatado que o derivado azólico posoconazol (Figura 6), que tem amplo espectro de atividade antifúngica, inibiu a proliferação de epimastigotas de *T. cruzi* e a biossíntese de ergosterol, inclusive de cepas resistentes ao BZ e ao NF. Em testes *in vitro*, o posoconazol apresentou  $IC_{50} = 5,429 \pm 0,151 \mu M$  contra a forma epimastigota do protozoário, sendo este valor menor do que o fármaco de referência (BZ), cujo  $IC_{50}$  foi igual  $8,537 \pm 0,306 \mu M$  (Botero et al., 2017). Outros estudos demonstraram que a administração do posoconazol em monoterapia e em terapia combinada com BZ é eficaz em pacientes com a DC crônica assintomática, portanto estes tratamentos não apresentaram vantagens adicionais, sendo a monoterapia com BZ mais eficaz (Morillo et al., 2015; 2017; Sykes, Avery, 2018).

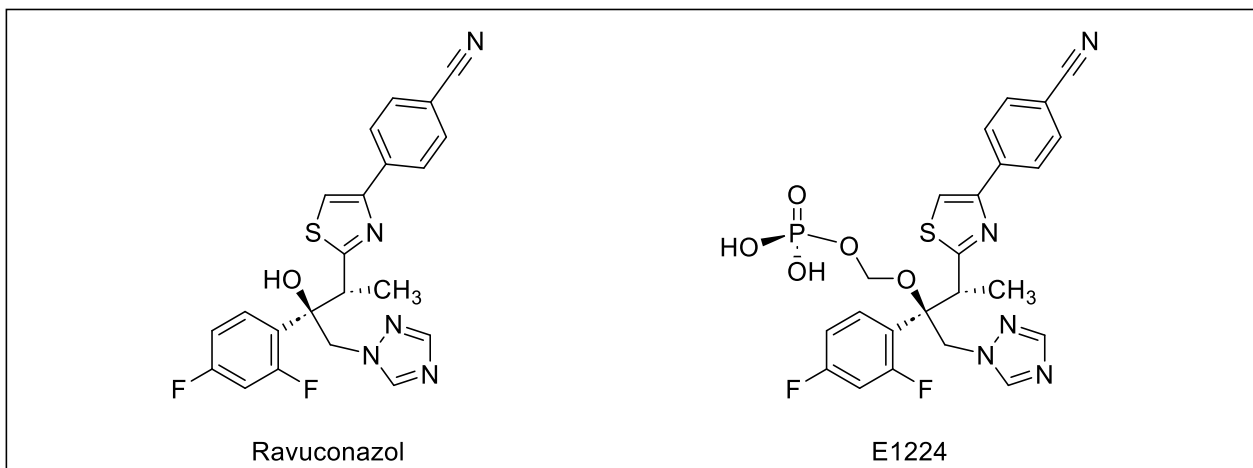
**Figura 6:** Representação estrutural do posoconazol.



Fonte: Elaborada pela autora.

O fármaco ravuconazol (Figura 7) é um derivado triazólico com atividade antifúngica, que demonstrou bons resultados de atividade tripanocida em testes *in vitro*, cujo IC<sub>50</sub> foi de 1 nM contra a forma amastigota, valor menor do que o fármaco de referência (NF). No entanto, os testes *in vivo* na fase aguda da DC indicaram atividade supressiva em vez de curativa (Chatelain, 2014; Urbina et al., 2003). Quando administrado na forma de seu pró-fármaco E1224 (fosravuconazol) (número ClinicalTrials.gov, NCT01489228) (Figura 7), também apresentou bons resultados *in vitro*. A parasitemia foi suprimida no final do tratamento em casos da DC na fase aguda, todavia, quando utilizado na fase crônica apresentou reincidência parasitária após 12 meses do fim da terapia, sendo menos eficaz do que o BZ (Bern, 2015; Torrico et al., 2018).

**Figura 7:** Representações estruturais do ravuconazol e do fosravuconazol E1224.



Fonte: Elaborada pela autora.

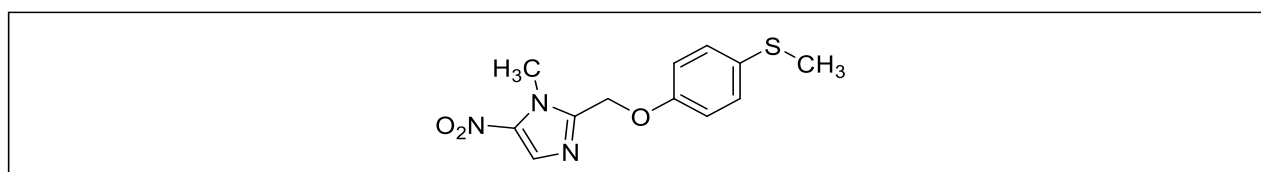
Um estudo de validação de conceito de Fase II, chamado BENDITA (Novas Dosagens de Benznidazol, Tratamento Aprimorado e Associações Terapêuticas, do inglês *Benznidazole New Doses Improved Treatment Associations*), foi realizado em três centros da Bolívia, entre 2016 e 2018, com 210 participantes de 18 a 50 anos de idade na fase crônica da DC. O estudo procurou melhorar a tolerabilidade e a eficácia do tratamento, sendo conduzidos diferentes regimes de tempos e dosagens no tratamento com BZ, como monoterapia, em combinação com fosravuconazol E1224 e com placebo. Em todos os regimes, com

diferentes dosagens e tempos de tratamento, a eficácia na eliminação parasitológica foi de 83-89%, ou seja, não foram detectados parasitas no exame PCR após o tratamento e durante os 12 meses de acompanhamento. O regime de tratamento com a administração de 300 mg de BZ diariamente por 2 semanas foi o mais favorável, reduziu o tempo de tratamento e nenhum paciente apresentou sintomas graves ou efeitos colaterais. A mesma eficácia foi demonstrada com a associação dos fármacos (DNDi, 2023; Torrico et al., 2021).

Em meados de 2020, a DNDi, em parceria com a Fundação Mundo Sano, o Laboratório ELEA-Phoenix e o Programa NuestroBen (Novo Esquema para Tratamento com Benznidazol - um ensaio de Fase III), conduziu o estudo para confirmar os resultados promissores do BENDITA, aplicando BZ com dosagem de 300 mg/dia por 2 semanas. O estudo avaliará o efeito antiparasitário quanto à prevenção da transmissão congênita, a redução das taxas de insuficiência cardíaca, a redução da mortalidade e a cura sorológica de infecções agudas (DNDi, 2023; Alonso-Vega et al., 2021).

O fexinidazol (Figura 8) é um fármaco que foi desenvolvido para a doença do sono, porém possui um grande potencial para o tratamento da DC. Na Bolívia foi realizado um estudo randomizado com 47 pacientes adultos com a DC na fase crônica, avaliando o tratamento com fexinidazol em seis diferentes dosagens e tempos de tratamento. A eliminação da parasitemia foi observada na maior parte dos pacientes, tendo 66,7% de cura dos que foram tratados com a dosagem de 1200 mg por 2 semanas e 100% nos que receberam 1800 mg por 2 semanas, os quais tiveram reincidência do parasita no prazo de 12 meses. Os estudos foram interrompidos devido a 4 pacientes apresentarem neutropenia assintomática transitória. Contudo, os resultados iniciais mostraram que baixas dosagens de fexinidazol podem ser seguras e eficazes (Torrico et al., 2023).

**Figura 8:** Representação estrutural do fármaco fexinidazol.



Fonte: Elaborada pela autora.

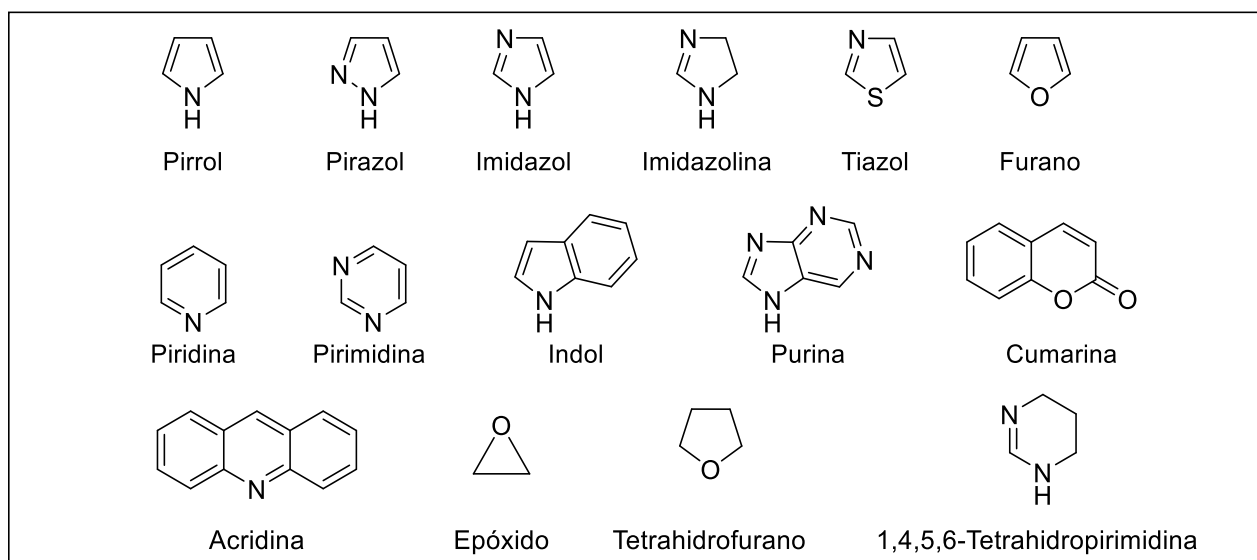
Nos seis fármacos citados anteriormente (Figuras 5 a 8), destacam-se a presença de núcleos heterocíclicos, que mostram a sua importância quanto às atividades biológicas. Existem vários outros compostos heterocíclicos em desenvolvimento, que podem ser considerados promissores para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da DC, em esquemas de monoterapia ou em associação com BZ. Portanto, devido a importância dessa classe de compostos, o próximo tópico será sobre heterociclos.

## 1.2. Heterociclos

Heterociclos são estruturas químicas que possuem pelo menos um átomo diferente de carbono na composição de um sistema cíclico, sendo comuns anéis de cinco ou seis membros, contendo principalmente os heteroátomos nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S) (Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013; Joule, Mills, 2010).

Os heterociclos podem ser aromáticos ou não aromáticos. Os aromáticos são aqueles que obedecem aos critérios de aromaticidade: sistemas cíclicos que possuem conjugação, orbitais disponíveis para a deslocalização de elétrons, coplanaridade dos orbitais e, de acordo com a regra de Hückel ( $4n + 2 = e^- \pi$ ), apresentam  $n =$  número inteiro. Como exemplos, tem-se: pirrol, pirazol, imidazol, imidazolina, tiazol, furano, piridina, pirimidina, indol, purina, cumarina e acridina (Figura 9). Compostos cíclicos que não possuem conjugação ou coplanaridade entre os orbitais que possuem elétrons  $\pi$  são classificados como não aromáticos, tais como: epóxido, tetra-hidrofurano e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina (Figura 9) (Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013; Joule, Mills, 2010). Tais anéis estão presentes em uma ampla gama de compostos naturais e sintéticos de interesse comercial (Arora et al., 2012; Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013; Haider, 2017; Joule, Mills, 2010; Kerru et al., 2020).

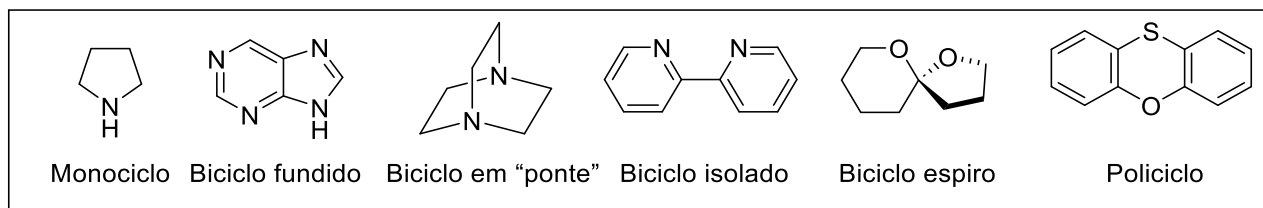
**Figura 9:** Exemplos de heterociclos.



Fonte: Elaborada pela autora.

Com relação à quantidade de ciclos, os heterociclos podem ser classificados em monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos. No caso de bicíclicos e policíclicos, existem sistemas isolados, fundidos, espiros e com átomos em “ponte” (Figura 10).

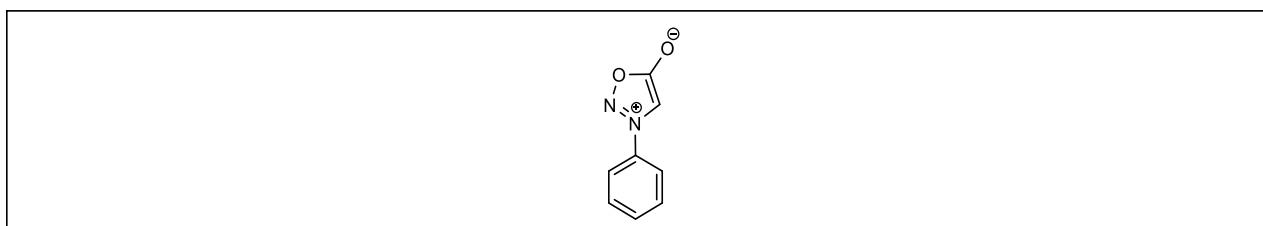
**Figura 10:** Heterociclos classificados com relação à quantidade e tipos de ciclos.



Fonte: Elaborada pela autora.

Baker e Ollis em 1949 propuseram o termo compostos mesoiônicos para a classe de heterociclos de cinco ou seis membros com conjugação exocíclica, por se tratarem de compostos com características mesoméricas e iônicas ao mesmo tempo. Em 1996, Oliveira e colaboradores definiram estes compostos como betaínas heterocíclicas planas de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral (Baker, Ollis, 1957). Eles são classificados como não aromáticos, apesar de serem estabilizados por deslocalização de elétrons, como por exemplo, o composto 3-fenilsidnona (Figura 11).

**Figura 11:** Representação estrutural da 3-fenilsidnona.



Fonte: Elaborada pela autora.

Estima-se que núcleos heterocíclicos estão presentes na estrutura de 85% dos compostos bioativos (Qadir et al., 2021). Uma das razões para o grande uso destes núcleos em compostos farmacologicamente ativos é a possibilidade de incorporar em suas estruturas grupos funcionais como substituintes ou como parte do próprio anel, dando uma maior versatilidade, possibilitando variadas interações com alvos biológicos e ampliando o escopo para o desenvolvimento de novos medicamentos. Muitos heterociclos possuem semelhanças em suas estruturas, mas com variações significativas nas propriedades químicas como: diferenças de acidez ou basicidade, polaridade e número de átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio (Arora et al., 2012; Heravi; Zadsirjan, 2020; Qadir et al., 2021).

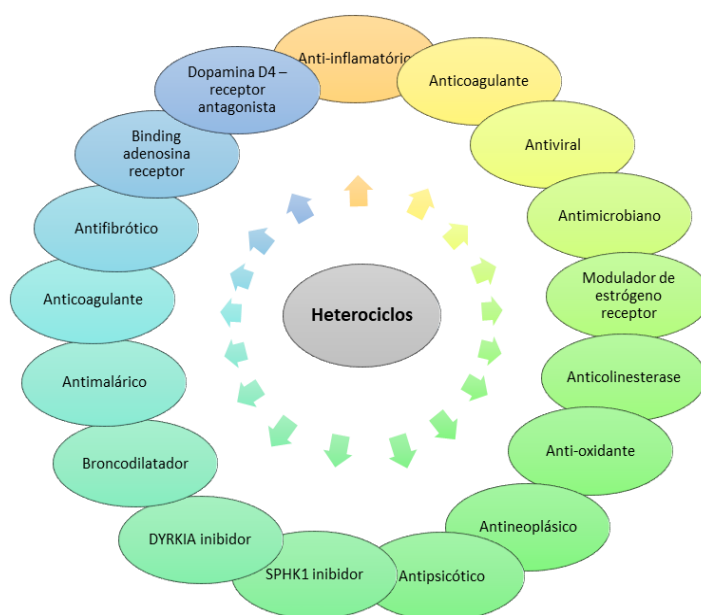
Os heterociclos nitrogenados são os mais recorrentes, como por exemplo, pirazol, imidazol, imidazolina, 1,2,3-triazol, tiazol e pirimidina (Angeli, Paoletti, Supuran, 2023; Dos Santos et al., 2011a, 2011b; Kabir, Uzzaman, 2022; Saini et al., 2013;). A importância do átomo de nitrogênio no anel heterocíclico ou como grupos derivados aminos substituintes está relacionada com sua estabilidade e facilidade em fazer ligações de hidrogênio com o DNA no organismo humano. A presença do nitrogênio pode estabelecer diversas interações por forças intermoleculares, como ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e de van der Waals, efeitos hidrofóbicos e interações de empilhamento  $\pi$ , que permitem a ligação dos compostos com uma variedade de enzimas e receptores em alvos biológicos. Podem melhorar a solubilidade dos

fármacos, aumentar a estabilidade metabólica e a biodisponibilidade (Arora et al., 2012; Heravi, Zadsirjan, 2020; Kerru et al., 2020).

Muitos compostos promissores a novos fármacos que contêm o anel cumarínico apresentam baixa toxicidade, poucos efeitos colaterais, alta biodisponibilidade e amplo espectro de ação, propriedades que se atribui a versatilidade deste núcleo, especialmente por apresentar um grande sistema conjugado, rico em elétrons e em transporte de carga, sendo importante na interação com moléculas e íons (Matos et al., 2015; Matos, Uriarte, Santana, 2021).

À vista disso, compostos heterocíclicos são de grande relevância no desenvolvimento de novas substâncias como potenciais fármacos, pois apresentam diversas atividades biológicas, como anticoagulante, antiprotozoária, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antifúngica, antineoplásica e antileishmania (Figura 12) (Angeli, Paoletti, Supuran, 2023; Balci, 2020; Fontes et al., 2022; Haider, 2017; Heravi, Zadsirjan, 2020; Hosseinzadeh, Ramazani, Razzaghi-Asl, 2018; Katritzky, Rachwal, 2011; Salehian et al., 2021; Orlando et al., 2021; Qadir et al., 2021; Zhu et al., 2021).

**Figura 12:** Atividades biológicas de substâncias com anéis heterocíclicos.

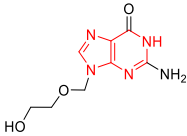
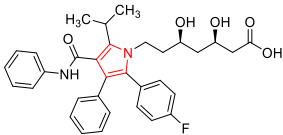
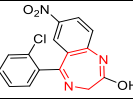
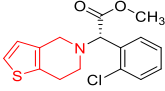
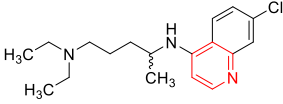
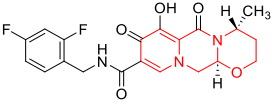
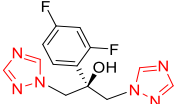
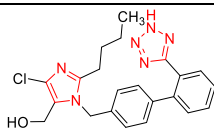
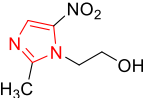
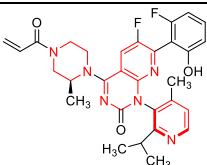


Fonte: Elaborada pela autora.

O planejamento estrutural de novos compostos potencialmente bioativos é feito principalmente pela técnica de bioisosterismo de anel, amplamente explorada no campo da química medicinal, a fim de realizar modificações moleculares racionais dos compostos protótipos. Outras ferramentas empregadas no planejamento consistem na incorporação de novos grupos funcionais, simplificação molecular e hibridação de grupos farmacofóricos. Todas essas alterações têm como objetivo melhorar as propriedades químicas, físicas e biológicas (Angeli, Paoletti, Supuran, 2023; Balci, 2020; Fontes et al., 2022; Grover et al., 2020; Haider, 2017; Saini et al., 2013; Salehian et al., 2021; Sharma, Kumar, Das, 2021).

O desenvolvimento ou a descoberta de medicamentos eficazes contra as doenças que ainda não possuem a cura, ou que a quimioterapia seja ineficaz, é o principal foco dos pesquisadores na área de química medicinal. Ao longo dos anos, em especial compostos contendo núcleos heterocíclicos, conforme já mencionado, têm apresentado amplo espectro de aplicações, principalmente na indústria farmacêutica (Fontes et al., 2022; Haider, 2017; Hosseinzadeh, Ramazani, Razzaghi-Asl, 2018; Kabir, Uzzaman, 2022; Orlando et al., 2021). Na tabela 1 são mostrados alguns fármacos heterocíclicos com as respectivas atividades biológicas.

**Tabela 1:** Fármacos que contêm núcleos heterocíclicos.

Fármaco	Atividade biológica	Representação estrutural	Referências
Aciclovir	Anti HSV		Rodríguez et al., 2019.
Atorvastatina	Regulador de HDL		Ferreira et al., 2018; Tulbah, 2020.
Clonazepam	Ansiolítico e anticonvulsivo		Han et al., 2021; Kabir, Uzzaman, 2022.
Clopidogrel	Anticoagulante		Jiang et al., 2015; Khalaf et al., 2020.
Cloroquina	Antiprotozoário e anti-inflamatório		Lei et al., 2020; Zhou et al., 2020.
Dolutegravir	Antiviral		Lai, Chiang, Chen, 2016; Lockman et al., 2021.
Fluconazol	Antifúngico		Akay, Kayan, 2021; Zhang et al., 2021.
Losartan	Anti-hipertensivo		Tulbah, 2020.
Metronidazol	Antiprotozoário		Baaity et al., 2021; Patel et al., 2021.
Sotorasib	Antineoplásico		Blair, 2021.

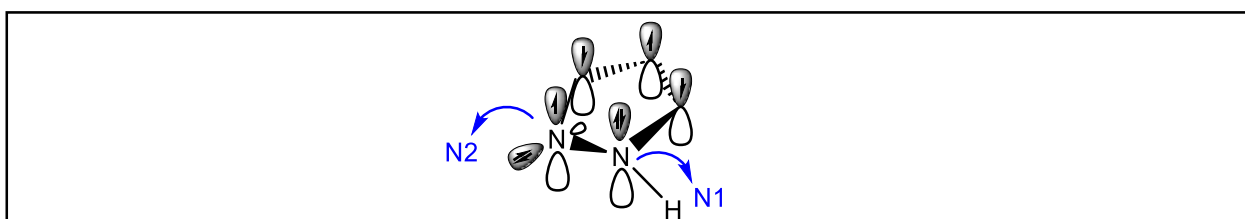
Nos subtópicos seguintes serão destacados os núcleos pirazol, imidazolina, pirimidina, tetra-hidropirimidina, tiazol e cumarina, que foram sintetizados neste projeto de pesquisa.

### 1.2.1. Pirazol

O pirazol é um sistema heterocíclico pertencente à classe dos azóis, que contém em sua estrutura três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes, nas posições 1 e 2 (Figura 13) (Alam et al., 2015; Ansari et al., 2017; Joule, Mills, 2010).

Os átomos de nitrogênio possuem características diferentes: o átomo de nitrogênio na posição 1 (N1) é denominado do tipo “pirrólico”, por ser análogo ao átomo de nitrogênio presente no heterociclo pirrol. Este possui um par de elétrons em um orbital não ligante coplanar aos elétrons  $\pi$ , que participam da ressonância do anel, e a ligação com um átomo de hidrogênio é responsável pelo caráter ácido do pirazol. O átomo de nitrogênio na posição 2 (N2) é chamado de tipo “piridínico”, pois é análogo ao átomo de nitrogênio presente na piridina. O seu par de elétrons, por estar em um orbital não ligante, perpendicular ao plano do sistema  $\pi$ , não participa da ressonância do anel e, conseqüentemente, pode atuar como base ou nucleófilo. Sendo assim, o pirazol apresenta um caráter anfótero, podendo se comportar tanto como ácido tanto quanto base (Figura 13) (Alam et al., 2015; Joule, Mills, 2010).

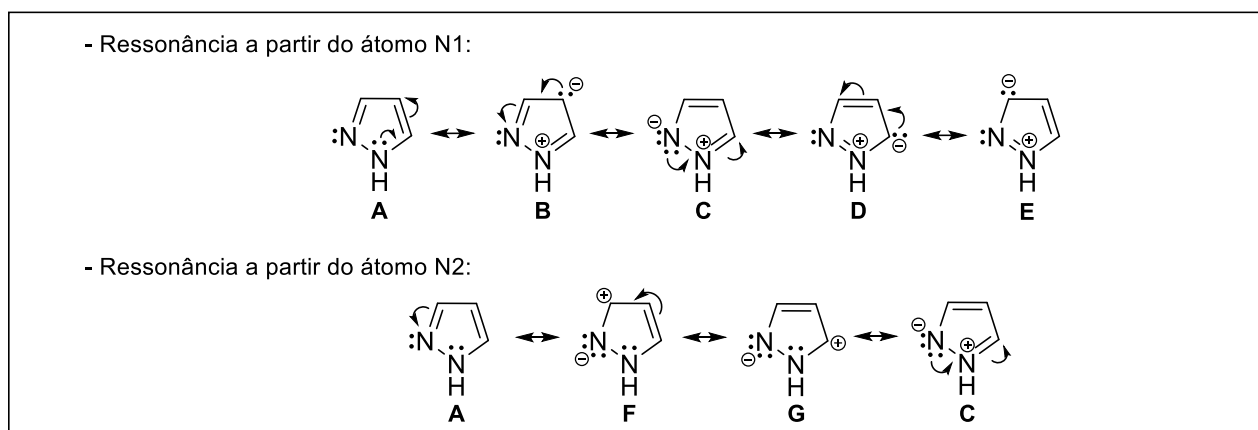
**Figura 13:** Representação estrutural do anel pirazol.



Fonte: Elaborada pela autora.

O pirazol apresenta sete possíveis estruturas de ressonância (Figura 14). Partindo da deslocalização eletrônica do par de elétrons do átomo de nitrogênio do tipo “pirrólico” (N1) em **A**, existem as formas canônicas **B**, **C**, **D** e **E**. A estrutura canônica **A** é a que mais contribui para o híbrido de ressonância, pois trata-se de um contribuinte sem separação de cargas. A ressonância a partir do átomo de nitrogênio do tipo “piridínico” (N2), gera as formas canônicas **F**, **G** e **C** ambas mostram que o átomo N2 pode atuar como nucleófilo ou base de Lewis. As estruturas **B**, **D** e **E** indicam que o pirazol pode reagir via substituição eletrofílica aromática (SEA) nos três átomos de carbono. Todavia, essas reações ocorrem principalmente na posição 4 do pirazol, em função de ser o átomo de carbono com maior densidade eletrônica, por não estar ligado diretamente à átomo de nitrogênio, que são retiradores de elétrons por natureza (Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013; Joule, Mills, 2010).

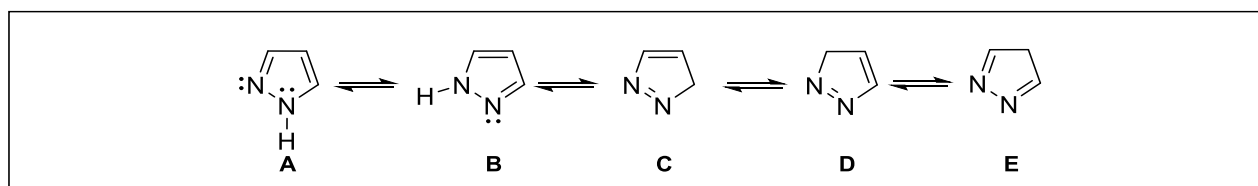
**Figura 14:** Representações das estruturas de ressonância do pirazol.



Fonte: Elaborada pela autora.

O pirazol, a princípio, pode existir em cinco formas tautoméricas, devido ao tautomerismo prototrópico (prototropismo), que consiste na troca rápida do átomo de hidrogênio entre os átomos que compõem o sistema cíclico. No caso do pirazol sem substituintes, as estruturas **A** e **B** são equivalentes, assim como **C** e **D** (Figura 15). Contudo, **A** e **B** são as formas predominantes em decorrência da aromaticidade e, conseqüentemente, são mais estáveis.

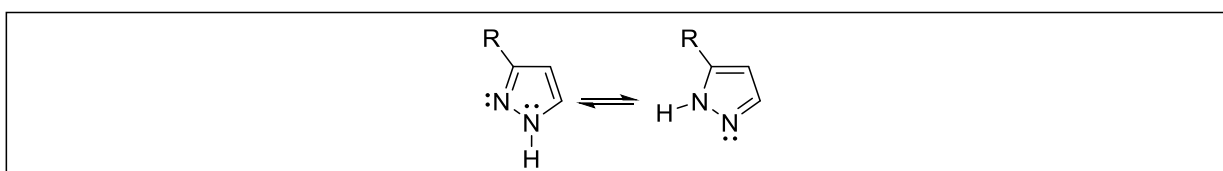
**Figura 15:** Tautomerismo prototrópico no pirazol.



Fonte: Elaborada pela autora.

No momento em que o pirazol é substituído assimetricamente (R), tem-se a formação de uma mistura de produtos em equilíbrio (prototropismo), gerando os produtos substituídos nas posições 3 e 5 do anel (Figura 16) (Joule, Mills, 2010).

**Figura 16:** Tautomerismo prototrópico no pirazol substituído.



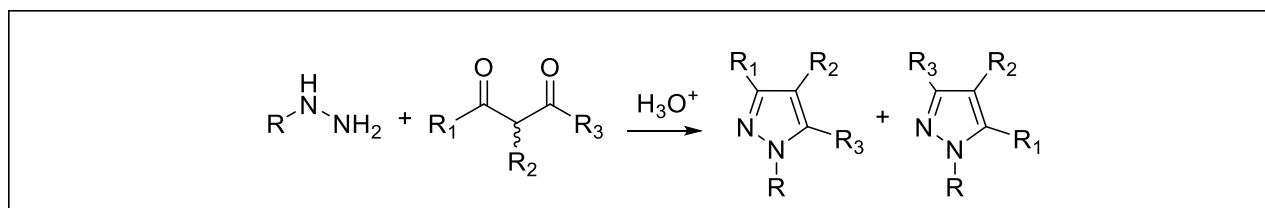
Fonte: Elaborada pela autora.

### 1.2.1.1. Métodos de obtenção de pirazol

A química do pirazol é assunto de grande interesse nas indústrias, pois trata-se de um derivado azólico que possui aplicações diversificadas. Compostos contendo o núcleo pirazol são utilizados na química supramolecular e de polímeros, na indústria alimentícia, em corantes e cosméticos, na indústria farmacêutica e em complexos com propriedades fosforescentes, além de serem utilizados como ligantes em reações catalisadas por metais (Alam et al., 2015; Ansari et al., 2017; Arde et al., 2020; Bennani et al., 2020; De Bie et al., 2021; Hassani, Jahani, 2020; Jishkariani et al., 2012; Kumar et al., 2020; Yang et al., 2022). Contudo, o interesse na síntese de moléculas que apresentam este sistema heterocíclico tem crescido de forma significativa em diferentes ramos industriais.

A primeira síntese de derivado pirazólico foi descrita em 1883 por Knorr, quando obteve o fármaco antipirina, utilizado como analgésico e antipirético desde 1884. A síntese de Knorr consiste na reação de ciclocondensação entre hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos, na presença de catalisador, podendo gerar uma mistura de produtos quando os substituintes ( $R_1$  e  $R_3$ ) forem diferentes, conforme representado no esquema 1 (Fustero et al., 2011; Knorr, 1883; Küçükgülzel, Şenkardeş, 2015). A partir de então, diversos derivados pirazólicos foram sintetizados baseados na síntese de Knorr.

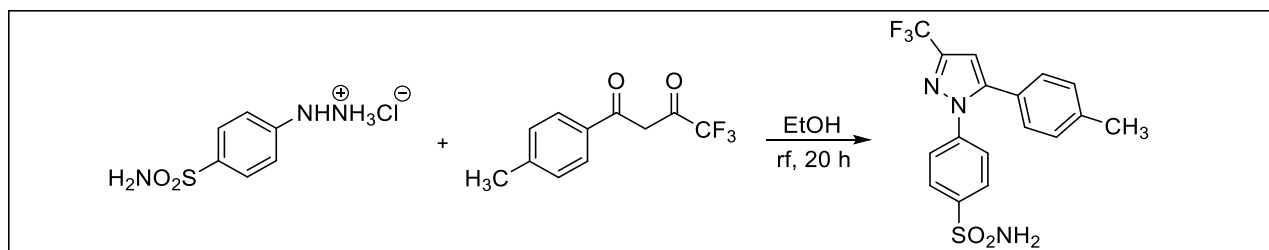
**Esquema 1:** Esquema geral da síntese de Knorr.



Fonte: Elaborado pela autora.

Um importante fármaco anti-inflamatório obtido a partir da síntese de Knorr é o celecoxib (Esquema 2), que foi sintetizado pela primeira vez em 1997 e é utilizado até os dias atuais. A reação ocorreu a partir de cloridrato de 4-sulfonamilarilhidrazina e 1-(4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona, em etanol, sob refluxo por 20 horas, obtendo o produto 4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida com rendimento de 46% (Penning et al., 1997).

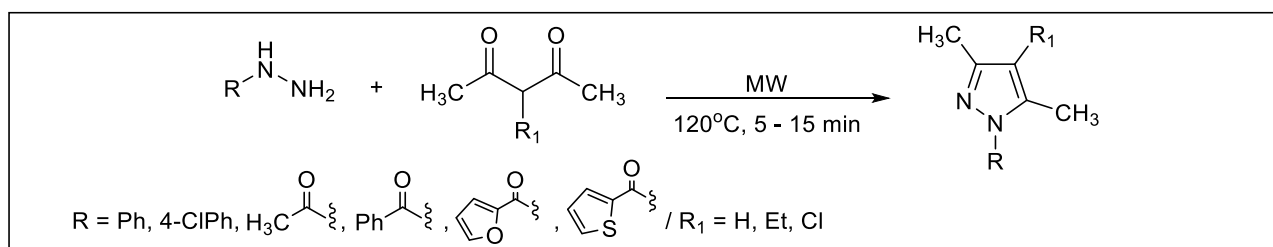
**Esquema 2:** Esquema sintético do fármaco celecoxib.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2013, baseados na metodologia de Knorr, Vaddula, Varma e Leazer publicaram a síntese de compostos pirazólicos, utilizando arilhidrazinas e derivados 1,3-dicarbonílicos. A reação ocorreu sob irradiação por micro-ondas (MW), de 5 a 30 minutos, à temperatura de 120°C, obtendo os produtos 3,5-dimetil-1-*H*-pirazol substituídos com rendimentos de 94-99% (Esquema 3) (Vaddula, Varma, Leazer, 2013).

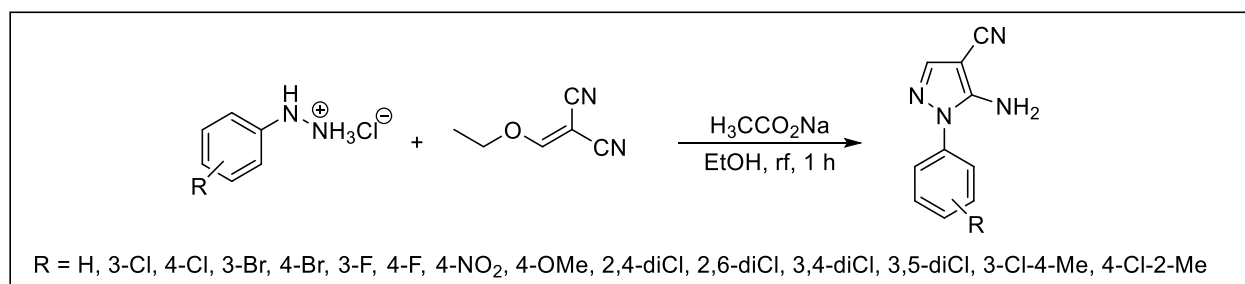
**Esquema 3:** Síntese de derivados 3,5-dimetil-1-*H*-pirazóis.



Fonte: Elaborado pela autora.

Cheng e Robins em 1956 utilizaram arilhidrazinas com diferentes substituintes e etoximetilnomalononitrila, análogo do composto 1,3-dicarbonílico, para sintetizar os produtos 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas (Cheng, Robins, 1956). Baseados nesta metodologia, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos derivados pirazólicos a partir de cloridratos de arilhidrazinas, etoximetilnomalononitrila e acetato de sódio, em etanol, sob refluxo por 1 hora (Esquema 4) (Dos Santos et al., 2011a; 2012; Faria et al., 2013a; Rosa et al., 2019).

**Esquema 4:** Síntese de derivados 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas.

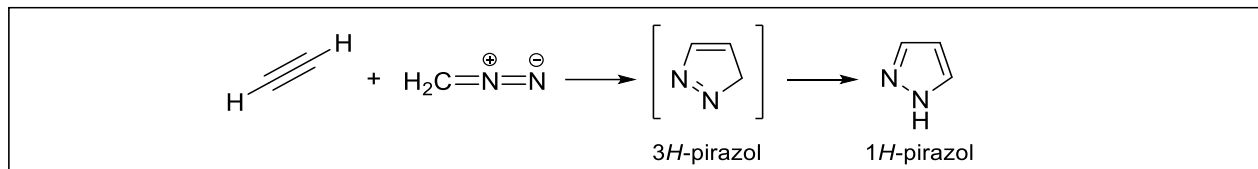


Fonte: Elaborado pela autora.

O pirazol também pode ser sintetizado pela reação descrita por Pechmann em 1898 (Pechmann, 1898). A reação de formação do pirazol ocorre via cicloadição [3+2] ou 1,3-dipolar, entre etino (dipolarófilo) e diazometano (composto 1,3-dipolar). Forma-se primeiramente o produto 3*H*-pirazol, um isômero não aromático que, em seguida, sofre isomerização para formação do composto 1*H*-pirazol, mais estável devido à sua aromaticidade (Esquema 5). A partir da metodologia desenvolvida por Pechmann, muitos trabalhos de síntese utilizando derivados acetilênicos e diazocompostos têm sido publicados, principalmente pela

vantagem do método de ser uma reação multicomponente (Hallooman et al., 2017; Jishkariani et al., 2012; Raj et al., 2018).

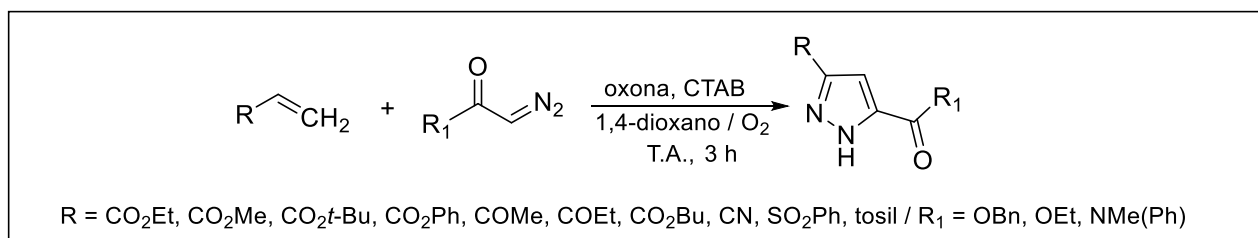
**Esquema 5:** Esquema geral da síntese de Pechmann.



Fonte: Elaborado pela autora.

Raj e colaboradores, em 2018, sintetizaram diversos compostos pirazóis 3,5-disubstituídos a partir de cicloadição [3+2] de olefinas com diazoésteres ou diazoamidas, utilizando oxona (peroximonossulfato de potássio -  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) como oxidante e brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) como catalisador, em 1,4-dioxano, à temperatura ambiente, sob atmosfera de oxigênio, pelo tempo de 3 horas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 41-87% (Esquema 6) (Raj et al., 2018).

**Esquema 6:** Síntese de derivados pirazóis 3,5-disubstituídos.

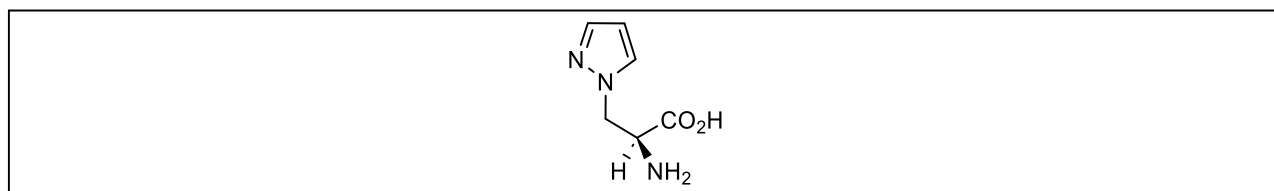


Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.1.2. Aplicações

Compostos contendo o núcleo pirazol apresentam uma ampla variedade de aplicações na química medicinal, com inúmeras propriedades biológicas e farmacológicas. Tal núcleo raramente é encontrado em produtos naturais. Um exemplo é a  $\beta$ -(1-pirazolil)alanina, encontrada na semente da *sp. Citrullus vulgaris* (melancia) (Figura 17) (Ansari et al., 2017; Bennani et al., 2020).

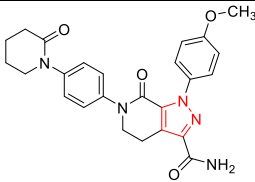
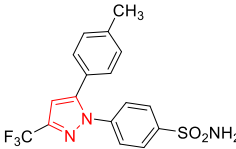
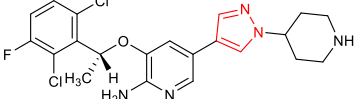
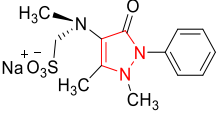
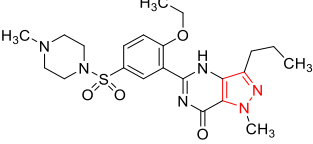
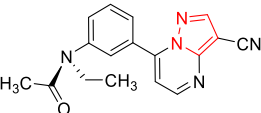
**Figura 17:** Representação estrutural da  $\beta$ -(1-pirazolil)alanina.



Fonte: Elaborada pela autora.

Diversos fármacos comerciais contêm o núcleo pirazol em suas estruturas, com um amplo espectro de atividades biológicas, como efeitos anti-hiperglicêmicos, antibacterianos, anti-inflamatórios, antifúngicos, antiprotozoários, antineoplásicos, antivirais, anticonvulsivantes, antioxidantes e antiandrogênicos (Bennani et al., 2020; Bhosle et al., 2014; Christiansen et al., 1990; Ebenezer et al., 2021; Khunt et al., 2012; Sen, De, Easwari, 2014; Ravindar et al., 2023; Singh et al., 2019; Storer et al., 1999; Tsuruoka et al., 1998; Xu, Zhuang, Chen, 2023; Wu et al., 2018). Alguns exemplos são mostrados na tabela 2.

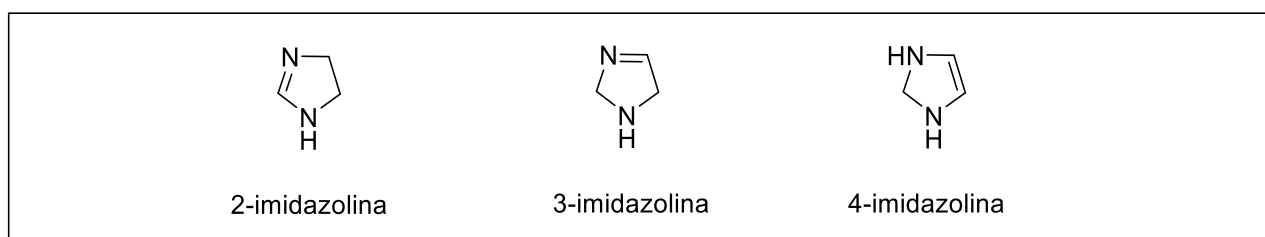
**Tabela 2:** Fármacos que contêm o núcleo pirazol.

<b>Fármaco</b>	<b>Atividade biológica</b>	<b>Representação estrutural</b>	<b>Referências</b>
Apixabana	Anticoagulante		Bennani et al., 2020; Küçükgül, Şenkardes, 2015.
Celecoxibe	Anti-inflamatório		Ansari et al., 2017; Faria et al., 2017.
Crizotinibe	Antineoplásico		Huber et al., 2014.
Metamizol	Analgésico		Zanuzzo et al., 2015.
Sildenafil	Disfunção erétil		De Bie et al., 2021; Rubin et al., 2011; Simonneau et al., 2008.
Zaleplona	Ansiolítico		Bennani et al., 2020; Sukys-Claudino et al., 2010.

## 1.2.2. Imidazolina

O núcleo imidazolina é um heterociclo nitrogenado caracterizado por um anel de cinco membros, que contém em sua estrutura três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. A imidazolina é um ciclo não aromático que possui uma dupla ligação que pode estar presente na posição 2, 3 ou 4, sendo a 2-imidazolina o isômero de maior ocorrência e o mais utilizado na química medicinal (Figura 18) (Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013; Joule, Mills, 2010; Krasavin, 2015; Liu, Du, 2009).

**Figura 18:** Representações estruturais dos isômeros da imidazolina.



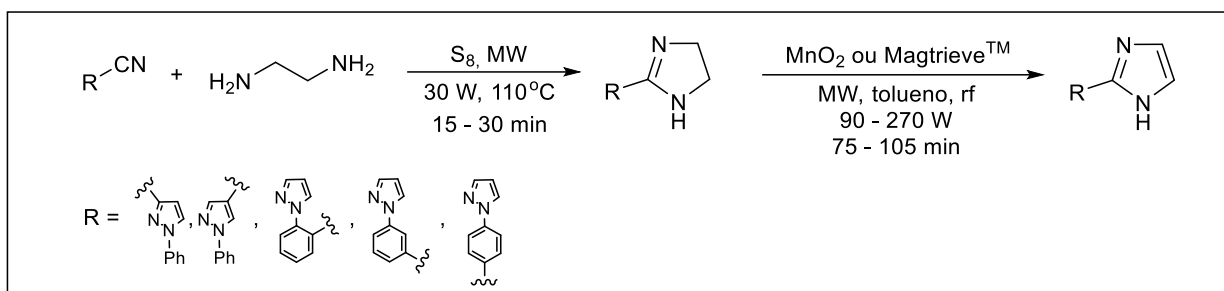
Fonte: Elaborada pela autora.

### 1.2.2.1. Métodos de obtenção de 2-imidazolinias

Imidazolinias substituídas podem ser sintetizadas por diferentes metodologias. A síntese de 2-imidazolinias ocorre geralmente a partir de reações de ciclização (Azimi et al., 2023; Bakhshi et al., 2021; Ellsworth et al., 2016; Huh, Ryu, Kim, 2004; Krasavin, 2015; Liu, Du, 2009; Nakamura et al., 2022; Qiao et al., 2017). A importância da síntese do anel imidazolina está relacionada principalmente com seus efeitos biológicos diversos, na estratégia de descoberta de novos fármacos.

A metodologia mais empregada para a obtenção do anel 2-imidazolina consiste na reação entre nitrilas e 1,2-diaminas. Como exemplo, De la Hoz e colaboradores, em 2006, publicaram a síntese de derivados pirazol-imidazolinícos, a partir da reação entre pirazol-carbonitrilas, etilenodiamina, enxofre elementar (S<sub>8</sub>), via irradiação por MW, com potência de 30 W por 15 ou 30 minutos, com temperatura máxima de 110°C. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 74-98% (Esquema 7). Os autores publicaram a síntese dos imidazóis correspondentes a partir da oxidação das imidazolinias com dióxido de manganês (MnO<sub>2</sub>) ou Magtrieve™, em tolueno, sob refluxo, por irradiação de MW na potência de 90 a 270 W e pelo tempo de 75 a 105 minutos. Os produtos imidazólicos foram obtidos com rendimentos de 57-88% (Esquema 7) (De la Hoz et al., 2006).

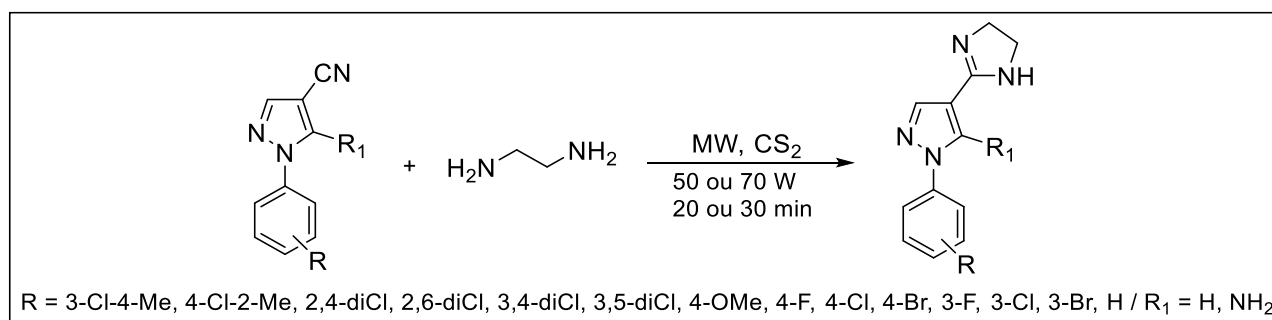
**Esquema 7:** Síntese de imidazolinas e imidazóis 2-substituídos.



Fonte: Elaborado pela autora.

O nosso grupo de pesquisa publicou a síntese de derivados pirazol-imidazolinas, partindo de 1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas que reagiram com etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>). A reação ocorreu sob irradiação por micro-ondas, com potências de 50 W e 70 W, nos tempos de 20 e 30 minutos. Os produtos 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis foram obtidos com rendimentos de 34-84% (Esquema 8) (Rosa et al., 2019).

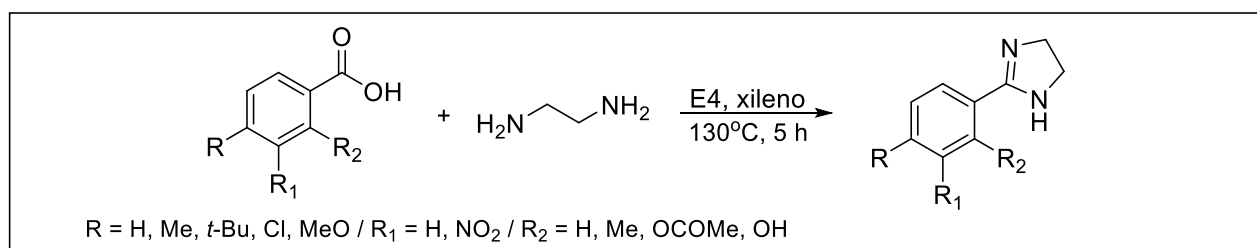
**Esquema 8:** Síntese de derivados pirazol-imidazolinas.



Fonte: Elaborado pela autora.

Além de cianocompostos, ácidos carboxílicos e derivados podem ser utilizados como substratos (Crouch, 2009; Hegedüs, Vigh, Hell, 2004). Hegedüs, Vigh e Hell publicaram a síntese de compostos imidazolinicos a partir de ácidos carboxílicos aromáticos, etilenodiamina e zeólitos de poros pequenos Esorb-4 (E4) como catalisador, em xileno, à temperatura de 130°C, por 5 horas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 43 a 73% (Esquema 9) (Hegedüs, Vigh, Hell, 2004).

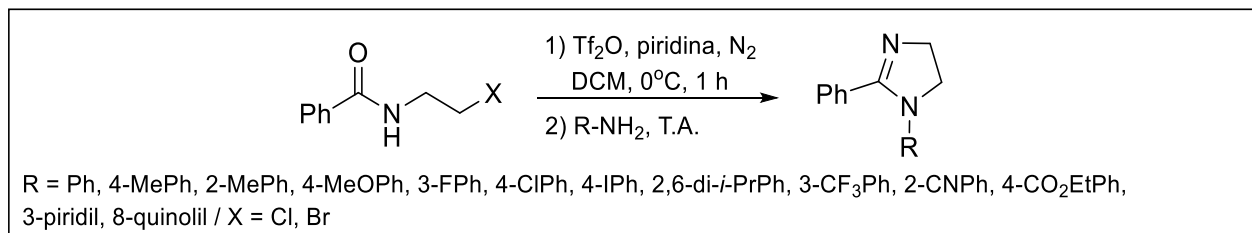
**Esquema 9:** Síntese de imidazolinas a partir de ácidos carboxílicos.



Fonte: Elaborado pela autora.

Ellsworth e colaboradores desenvolveram em 2016 uma síntese multicomponente de 2-imidazolininas 1,2-dissubstituídas. Os produtos foram obtidos em duas etapas. Primeiramente, a reação ocorreu a partir de *N*-(2-haloetil)benzamida, anidrido trifluorometanossulfônico (Tf<sub>2</sub>O) e piridina, em diclorometano (DCM) a 0°C, por 1 hora sob atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Na segunda etapa, foram adicionadas as aminas primárias e a reação ocorreu à temperatura ambiente, durante uma noite. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 80-99% (Esquema 10) (Ellsworth et al., 2016).

**Esquema 10:** Síntese de imidazolininas a partir de *N*-(2-haloetil)amidas.

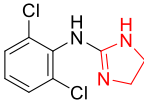
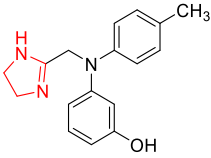
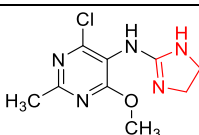
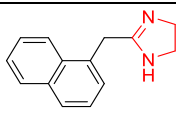
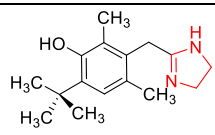


Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.2.2. Aplicações

O anel imidazolinina apresenta menor ocorrência em fármacos do que o heterociclo pirazol. Mesmo assim, possui versatilidade biológica e algumas propriedades farmacológicas, principalmente relativas à atividade adrenérgica. Imidazolininas e seus derivados possuem propriedades medicinais como: vasodepressoras, anti-histamínicos, antitumoral, anti-inflamatório e antioxidante (Ernsberger, Friedman, Koletsky, 1997; Faillace et al., 2020; Jakubowski et al., 2020; Krasavin, 2015; Ren, Cai, 2008; Yokota et al., 2013). Como exemplos, o núcleo 2-imidazolinina é encontrado nos fármacos da tabela 3.

**Tabela 3:** Fármacos que contêm o núcleo imidazolina.

Fármaco	Atividade biológica	Representação estrutural	Referências
Clonidina	Anti-hipertensivo		Krasavin, 2015; Yu, Frishman, 1996.
Fentolamina	Anti-hipertensivo		Bavadekar et al., 2008.
Moxonidina	Anti-hipertensivo		Ziegler et al., 1996.
Nafazolina	Descongestionante		Bucaretschi, Dragosavac, Vieira, 2003.
Oximetazolina	Descongestionante		Bucaretschi, Dragosavac, Vieira, 2003; Yu, Frishman, 1996.

### 1.2.3. Pirimidinas e tetra-hidropirimidinas

Os anéis heterocíclicos pirimidina e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina são compostos nitrogenados, caracterizados por um ciclo de seis membros, que contêm em suas estruturas quatro átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 (Figura 19). A pirimidina é um anel aromático, enquanto que a 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina é um composto não aromático que possui apenas uma dupla ligação (Zarenezhad, Farjam, Iraj, 2021).

**Figura 19:** Representações estruturais dos heterociclos pirimidina e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina.

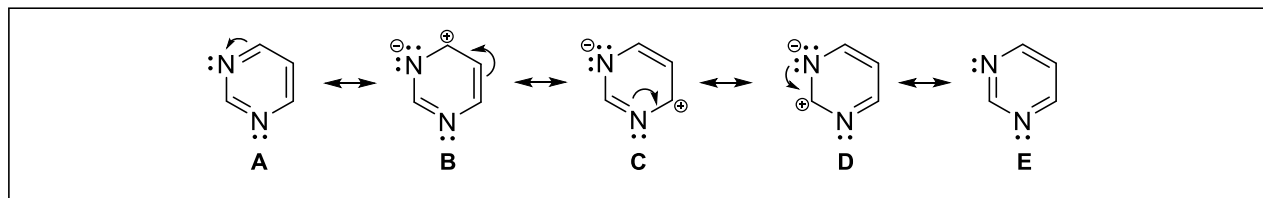


Fonte: Elaborada pela autora.

A pirimidina apresenta cinco possíveis estruturas de ressonância (Figura 20). Partindo da deslocalização eletrônica do par de elétrons da ligação dupla entre os átomos de carbono e nitrogênio da estrutura **A**, existem as formas canônicas **B**, **C**, **D** e **E**. As estruturas canônicas **A** e **E** são as mais estáveis, ou seja, são aquelas que mais contribuem para o híbrido de ressonância. As estruturas **B**, **C** e **D** mostram que as

reações de S<sub>N</sub>Ar ocorrem preferencialmente nas posições 2, 4 e 6. Ambos os átomos de nitrogênio podem atuar como nucleófilo ou como base (Joule, Mills, 2010).

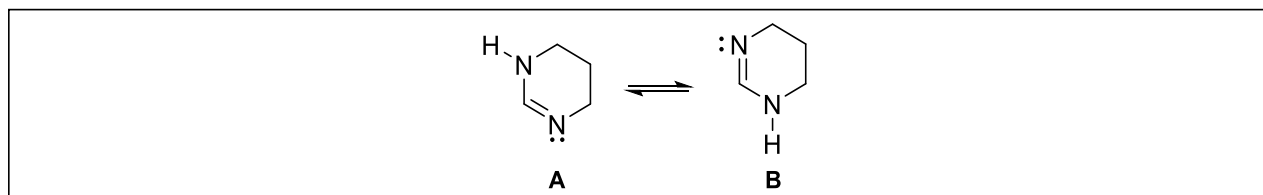
**Figura 20:** Estruturas de ressonância da pirimidina.



Fonte: Elaborada pela autora.

A 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina existe em duas formas tautoméricas principais **A** e **B**, a partir de um tautomerismo prototrópico (Figura 21). Pode ter comportamento anfótero, ou seja, se comportar tanto como ácido tanto quanto base por apresentar um átomo de nitrogênio “piridínico”, que possui um par de elétrons no orbital não-ligante, que não participa da deslocalização eletrônica, uma vez que se encontra em um orbital perpendicular ao plano dos orbitais *p*; e da presença do átomo de nitrogênio “pirrólico”, que possui um par de elétrons em um orbital não ligante coplanar aos elétrons  $\pi$ , que participa da ressonância do anel (Joule, Mills, 2010).

**Figura 21:** Tautomerismo prototrópico na 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina.

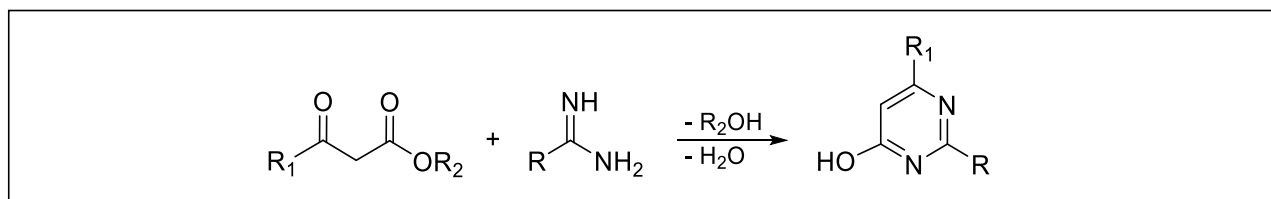


Fonte: Elaborada pela autora.

### 1.2.3.1. Métodos de obtenção de pirimidinas

Existem diversas metodologias que descrevem a síntese desse sistema heterocíclico, a maioria derivadas dos métodos de Pinner e de Remfry-Hull. O método de Pinner consiste na condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com amidinas, catalisada por ácido ou base (Esquema 11) (Chun et al., 2012; Joule, Mills, 2010; Pinner, Klein, 1878).

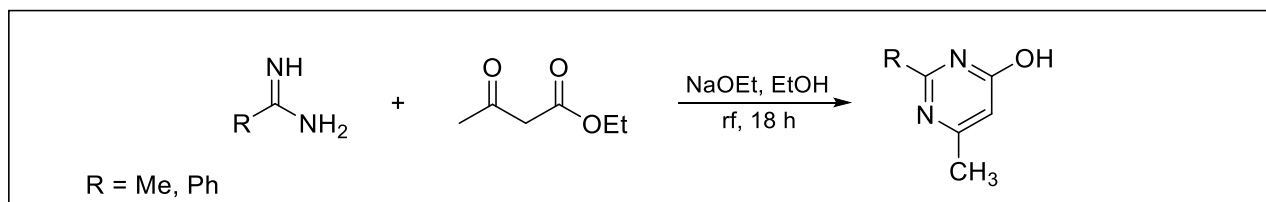
**Esquema 11:** Esquema geral da síntese de Pinner.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2007 Liu e seu grupo de pesquisa publicaram a síntese de pirimidinas substituídas baseados na metodologia de Pinner. Os derivados pirimidínicos foram obtidos a partir da condensação de amidinas com 3-oxobutanoato de etila e etanoato de sódio, em etanol, sob refluxo por 18 horas, gerando os produtos com rendimentos de 85% ( $R = Me$ ) e 98% ( $R = Ph$ ) (Esquema 12) (Liu et al., 2007).

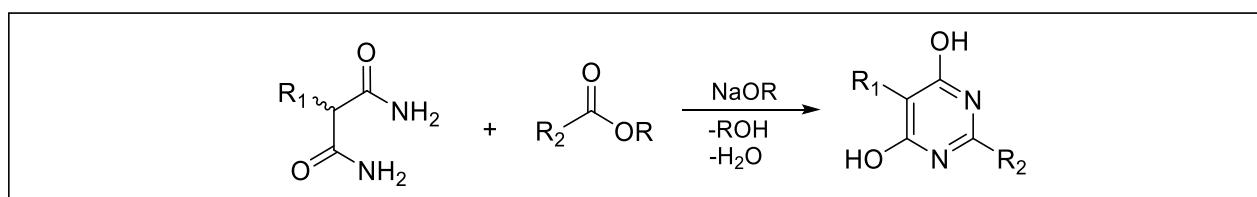
**Esquema 12:** Síntese de pirimidinas substituídas.



Fonte: Elaborado pela autora.

Na síntese de Remfry-Hull (1911) a reação de condensação ocorre entre compostos  $\alpha$ -alquilmalonodiamidas com ésteres, em meio básico, geralmente alcóxidos, gerando os produtos 4,6-dihidroxipirimidinas-2,5-dissubstituídos (Esquema 13) (Brown, Teitei, 1964; Dox, Yoder, 1922; Eicher, Hauptmann, Speicher, 2013).

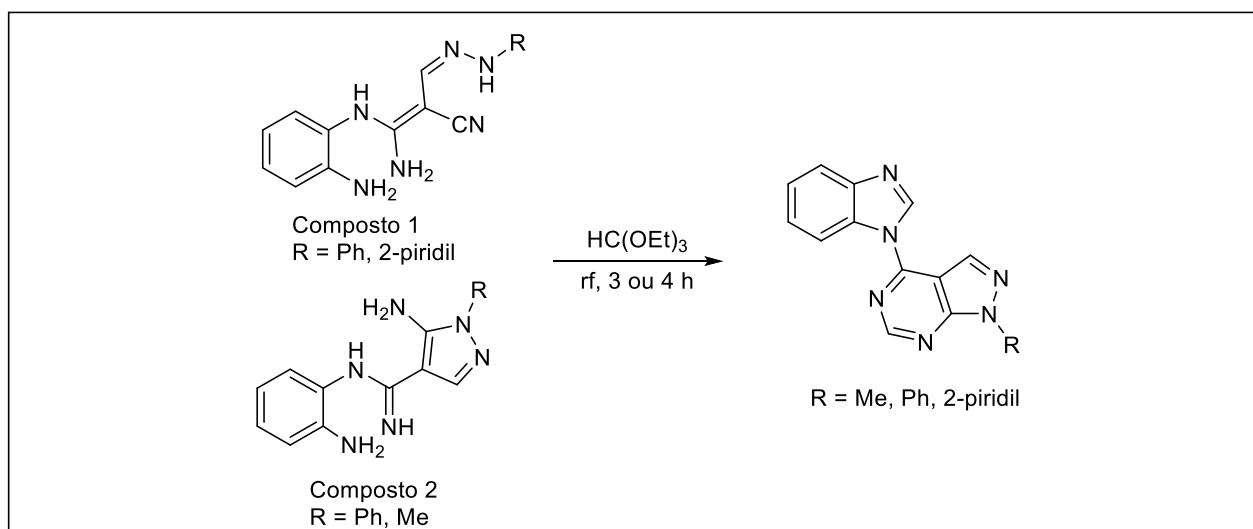
**Esquema 13:** Esquema geral da síntese de Remfry-Hull.



Fonte: Elaborado pela autora.

Okamoto e seu grupo de pesquisa publicaram a síntese de derivados contendo os núcleos fundidos pirazol-pirimidina, baseados na metodologia de Remfry-Hull, partindo dos compostos diaminas 1 e 2 e trietilortoformiato (Esquema 14). As reações ocorreram em refluxo, no tempo de 3 ou 4 horas, e os produtos 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidinas foram obtidos com rendimentos de 19 a 65% (Okamoto et al., 1986).

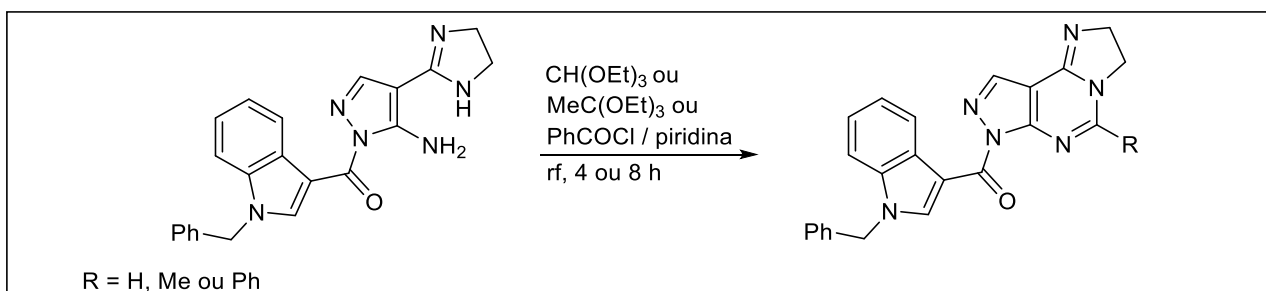
**Esquema 14:** Síntese de derivados benzoimidazol-pirazolo-pirimidinas.



Fonte: Elaborado pela autora.

A síntese dos derivados heterocíclicos fundidos imidazo-pirazolo-pirimidínicos foi publicada por Farghaly e El-Kashef em 2006, a partir da reação do composto pirazol-imidazolinico com trietilortoformiato, ortoacetato de trietila ou cloreto de benzoíla. O solvente piridina foi utilizado apenas com cloreto de benzoíla. As reações completaram após 4 e 8 horas, sob refluxo, e os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 62% (Esquema 15) (Farghaly, El-Kashef, 2006).

**Esquema 15:** Síntese de derivados 7-acil-imidazo-pirazolo-pirimidínicos.

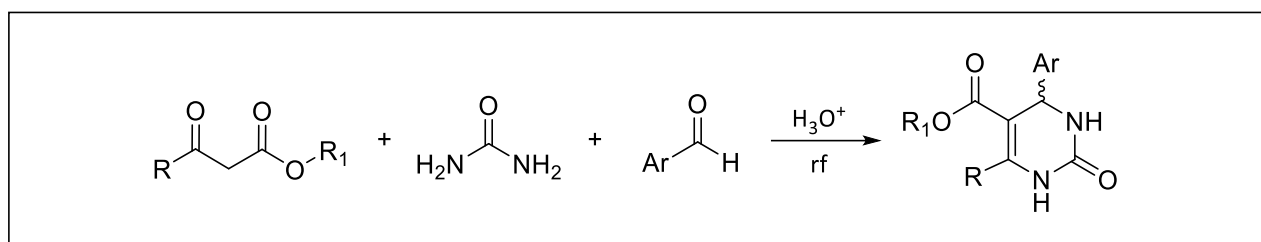


Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.3.2. Métodos de obtenção de tetra-hidropirimidinas

A metodologia mais empregada para a obtenção de tetra-hidropirimidinas é baseada na reação de Biginelli. A reação clássica foi proposta em 1893 por Pietro Biginelli, que realizou a síntese de 3,4-dihidropirimidinonas, a partir de uma ciclocondensação entre β-cetoésteres, ureia e arilaldeídos, catalisada por ácido, sob refluxo (Esquema 16) (Elumalai et al., 2017; Fazylov et al., 2016; Felluga et al., 2018; Gein et al., 2016; Joule, Mills, 2010; Milović et al., 2021; Ylldrlm et al., 2014).

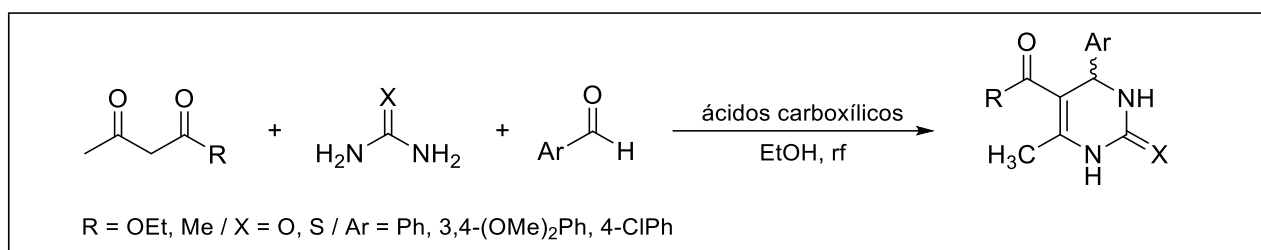
**Esquema 16:** Esquema geral da síntese de Biginelli.



Fonte: Elaborado pela autora.

Noreen e colaboradores, em 2013, baseados na reação de Biginelli, publicaram a síntese de derivados di-hidropirimidonas/tionas com ácidos mono e dicarboxílicos como catalisadores. Foram utilizados como matérias-primas aldeídos aromáticos, compostos β-dicarbonílicos e uréia ou tioureia, em etanol, sob refluxo (Esquema 17). Os derivados foram isolados com rendimentos de 15 a 80% (Noreen et al., 2013).

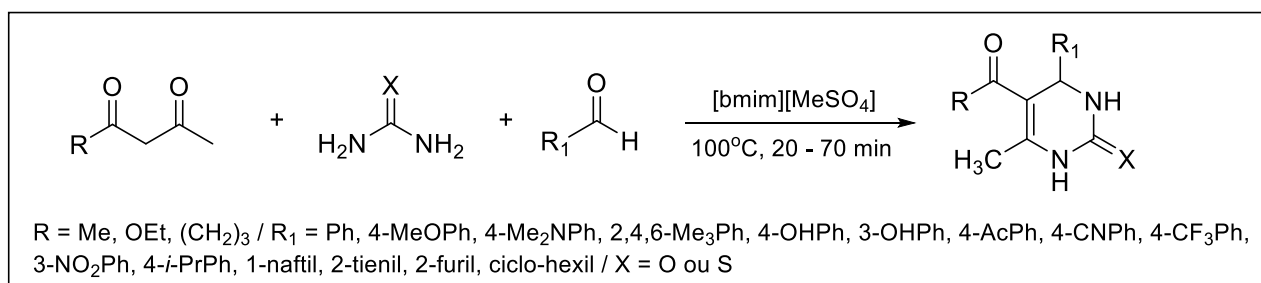
**Esquema 17:** Síntese de derivados di-hidropirimidonas/tionas.



Fonte: Elaborado pela autora.

O grupo de pesquisa de Roy, em 2021, relatou a síntese de novos derivados pirimidínicos utilizando o organocatalisador líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio [bmim][MeSO<sub>4</sub>]. A reação ocorreu entre β-cetoésteres ou dicetonas, ureia ou tioureia, aldeídos e [bmim][MeSO<sub>4</sub>], sob agitação, à temperatura de 100°C, de 20 a 70 minutos (Esquema 18). Os produtos foram obtidos com rendimentos de 80 a 91% (Roy et al., 2011).

**Esquema 18:** Síntese de derivados pirimidínicos com organocatalisador.

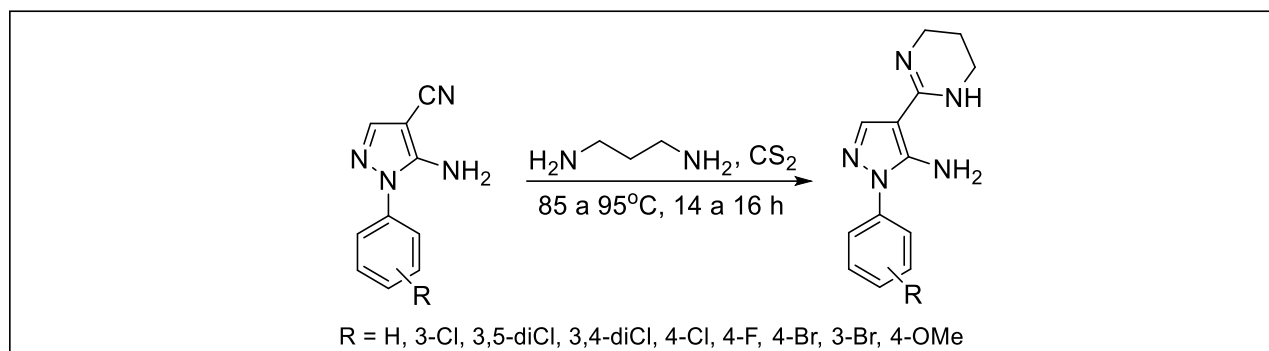


Fonte: Elaborado pela autora.

Nosso grupo de pesquisa, recentemente, sintetizou nove derivados pirazol-tetra-hidropirimidínicos a partir da reação entre os compostos 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas, 1,3-diaminopropano e

dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), à temperatura de 85 a 90°C, por 14 a 16 horas. Os produtos finais foram obtidos com rendimentos de 5 a 77% (Esquema 19) (Monteiro et al., 2019).

**Esquema 19:** Síntese de derivados pirazol-tetra-hidropirimidinas.

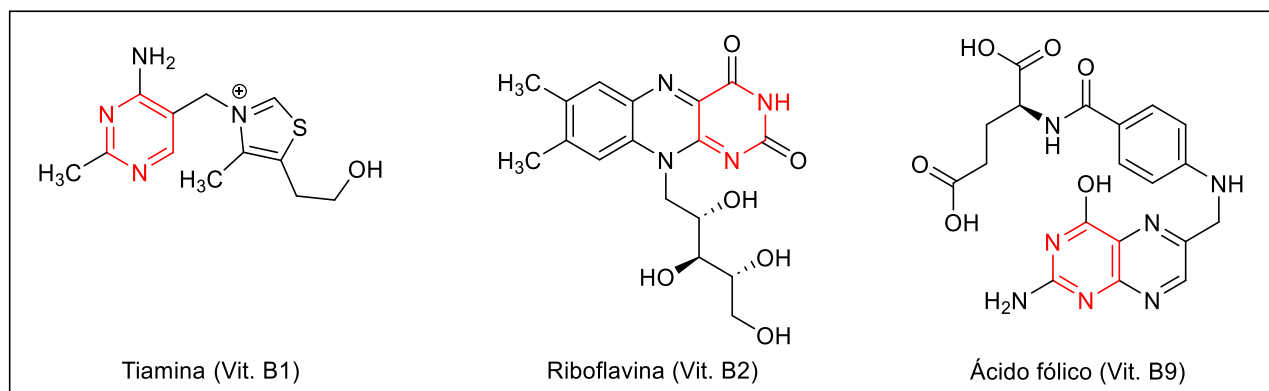


Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.3.3. Aplicações

Os anéis pirimidina e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina são heterociclos de destaque, estes compreendem um grupo que possui diversas aplicabilidades na área medicinal. O anel pirimidina é um constituinte essencial das células, encontrado nas estruturas de compostos naturais, como nas vitaminas tiamina (B1), riboflavina (B2) e ácido fólico (B9) (Figura 22) (Singh, 2014; Zarenezhad, Farjam, Iraj, 2021).

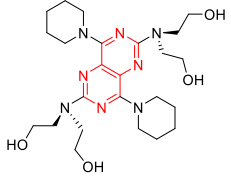
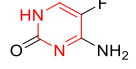
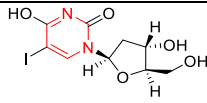
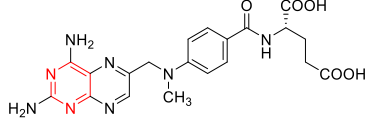
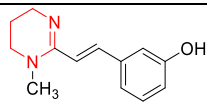
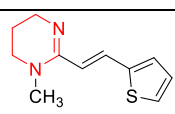
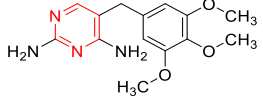
**Figura 22:** Representações estruturais das vitaminas B1, B2 e B9.



Fonte: Elaborada pela autora.

Compostos contendo os núcleos pirimidina e 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina são de interesse na pesquisa como uma classe de heterociclos que têm grande importância farmacológica, pois apresentam amplo espectro de atividades biológicas como antivirais, vasodilatadores, analgésicos, antibacterianos, anti-inflamatórios, antifúngicos, antiprotozoários e antineoplásicos (Balderson et al., 2015; Derendorf et al., 2005; Doeschate et al., 2020; Dolatkhan et al., 2017; Elumalai et al., 2017; Fazylov et al., 2016; Gein et al., 2016; Hansen et al., 2021; Khan et al., 2021; Okuda et al., 2021; Salem et al., 2015; Singh, 2014; Wang et al. 2021; Zarenezhad, Farjam, Iraj, 2021). Alguns exemplos estão mostrados na tabela 4.

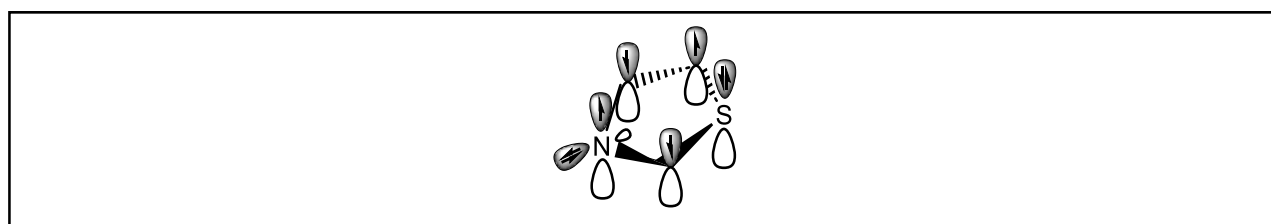
**Tabela 4:** Fármacos que contêm os núcleos pirimidina e 1,2,3,4-tetra-hidropirimidina.

Fármaco	Atividade biológica	Representação estrutural	Referências
Dipiridamol	Vasodilatador		Derendorf et al., 2005; Zarenezhad, Farjam, Iraj, 2021.
Flucitosina	Antifúngico		Singh, 2014.
Idoxuridina	Antiviral		Balderson et al., 2015.
Metotrexato	Antineoplásico		Zarenezhad, Farjam, Iraj, 2021.
Oxantel	Anti-helmíntico		McFarland, Howes, 1972. Hansen et al., 2021.
Pirantel pamoato	Anti-helmíntico		Okuda et al., 2021.
Trimetoprima	Antibiótico		Doesschate et al., 2020.

#### 1.2.4. Tiazol

O tiazol é um heterociclo de cinco membros, plano, que contém em sua estrutura os heteroátomos enxofre e nitrogênio nas posições 1 e 3, respectivamente. É um heterociclo pertencente à classe dos azóis, assim como o pirazol (item 1.2.1.) (Figura 23) (Duc, Chung, 2022; Jain et. al., 2018; Vadlenka, 2020).

**Figura 23:** Representação estrutural do tiazol.

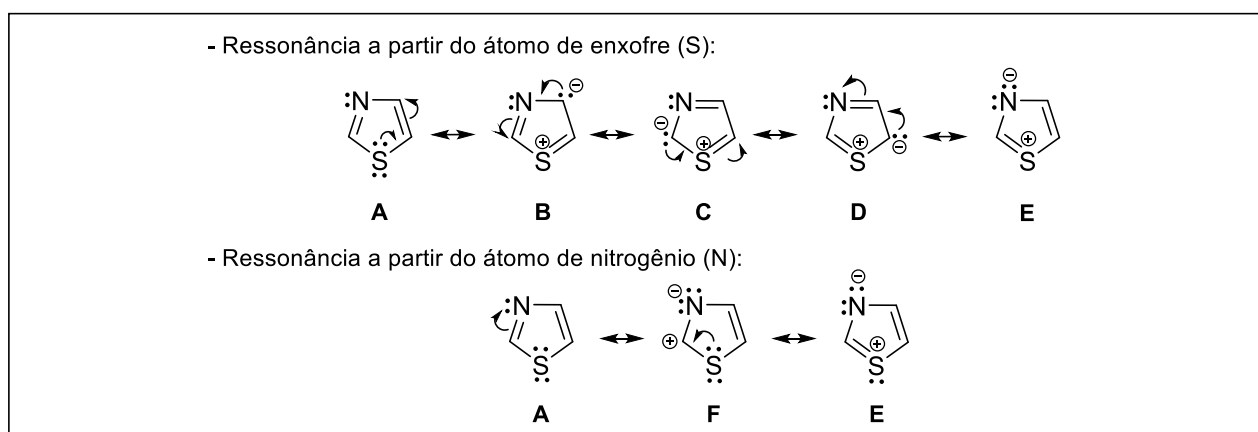


Fonte: Elaborada pela autora.

No anel tiazol existem sete estruturas de ressonância (Figura 24). Primeiramente, partindo da deslocalização eletrônica do par de elétrons do átomo de enxofre na posição 1, representada na estrutura A,

existem as formas canônicas **B**, **C**, **D** e **E**. A estrutura canônica **A** é aquela que mais contribui para o híbrido de ressonância, ou seja, é a mais estável. As estruturas **B**, **C** e **D** mostram que a densidade eletrônica pode estar distribuída nos átomos de carbono 4, 2 e 5, respectivamente, e as reações de SEA ocorrem preferencialmente nas posições 4 e 5, posições com maior densidade eletrônica. Em condições reacionais de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ), a reação ocorre preferencialmente na posição 2, tal que esta é a posição com menor densidade eletrônica, estando entre dois átomos eletronegativos, enxofre e nitrogênio, que comportam melhor a carga negativa quando comparados ao átomo de carbono. O átomo de nitrogênio pode atuar como nucleófilo, ou base de Lewis, porque possui um par de elétrons não ligante, do tipo “piridínico”. A ressonância a partir do átomo de nitrogênio na posição 3 do anel gera a forma canônica **F** e, a continuidade, produz o contribuinte de ressonância **E** (Joule, Mills, 2010).

**Figura 24:** Representações das estruturas de ressonância do tiazol.

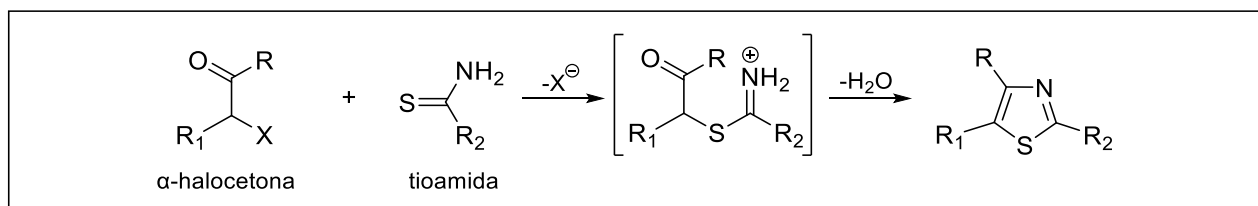


Fonte: Elaborada pela autora.

#### 1.2.4.1. Métodos de obtenção de tiazóis

Uma ampla gama de estratégias é utilizada por pesquisadores para sintetizar compostos contendo o núcleo tiazol. O método mais antigo e mais comumente usado é a síntese de Hantzsch, de 1887, a partir da condensação de compostos  $\alpha$ -halocetonas substituídas com tioamidas ou tioureias (Esquema 20) (Ali, Sayed, 2020; Castagnolo et al., 2009; Duc, Chung, 2022; Hantzsch, Weber, 1887; Shahinshavali et al., 2020; Singh et. al., 2022).

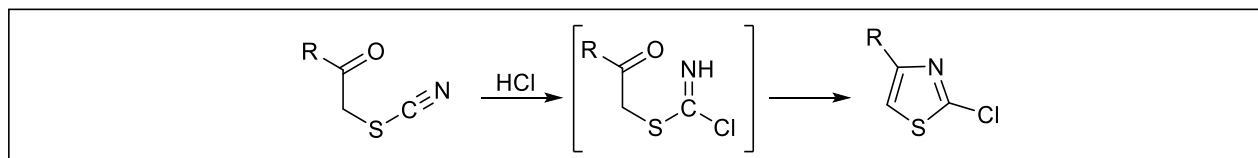
**Esquema 20:** Esquema geral da síntese de Hantzsch.



Fonte: Elaborado pela autora.

Para formar tiazóis 2-substituídos, em 1892 Tcherniac realizou a reação de ciclização de compostos  $\alpha$ -tiocianacetonas substituídas, na presença de ácido clorídrico, gerando 2-clorotiazóis funcionalizados na posição 4 (Esquema 21). A primeira reação foi realizada com substituinte 4-metil formando o produto 2-cloro-4-metiltiazol com rendimento de 53% (Vernin, 1979).

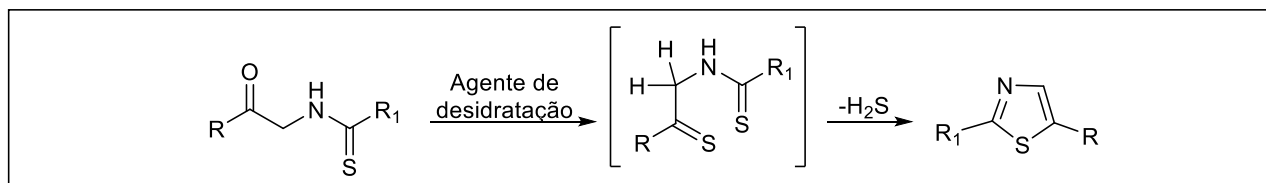
**Esquema 21:** Esquema geral da síntese de Tcherniac.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 1910, Robson e Gabriel publicaram a reação de ciclização de  $\alpha$ -aciltioamida na presença de um agente de desidratação, como  $P_2O_5$ ,  $H_2SO_4$  ou HF anidro, para produzir o correspondente tiazol 2,5-dissubstituído (Esquema 22) (Cook, Heilbron, Levy, 1947, Cook et al., 1949; Gabriel, 1910).

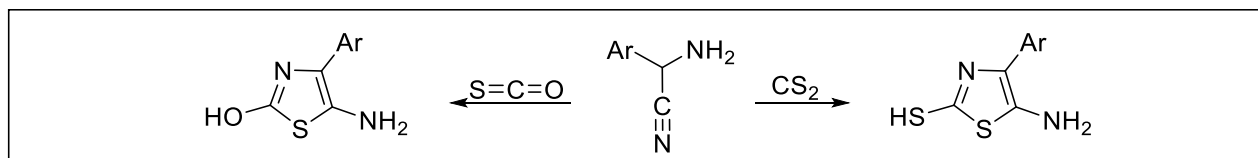
**Esquema 22:** Esquema geral da síntese de Robison-Gabriel.



Fonte: Elaborado pela autora.

Uma metodologia simples e eficiente para a obtenção de derivados 5-aminotiazóis, foi relatada por Cook e Heilbron, em 1947, que consiste na reação de ciclização intramolecular de compostos  $\alpha$ -aminonitrilas na presença de dissulfeto de carbono ( $CS_2$ ) ou sulfeto de carbonila (Esquema 23) (Ayati et al., 2015; Cook et al., 1949).

**Esquema 23:** Esquema geral da síntese de Cook-Heilborn.

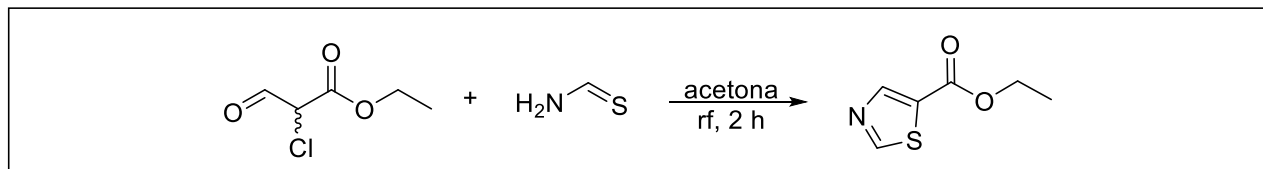


Fonte: Elaborado pela autora.

Baseado na síntese de Hantzsch, diversos pesquisadores sintetizaram o tiazol com diferentes substituintes (Ali, Sayed, 2020; Castagnolo et al., 2009; Chang et al., 2023; Duc, Chung, 2022; Singh et. al., 2022). Como por exemplo, a síntese do fármaco ritonavir, patenteada por Al-Razzak e colaboradores em 1996, um composto éster tiazólico com efeito antirretroviral e eficaz no tratamento do vírus HIV. A obtenção do fármaco foi realizada a partir de diversas etapas reacionais. Na primeira etapa, 2-cloro-3-oxopropanoato

de etila e tioformamida reagiram em acetona, sob aquecimento, por 2 horas, gerando 5-carboetoxitiazol, com rendimento de 60% (Esquema 24) (Al-Razzak et al., 1996; Ghosh, Bilcer, Schiltz, 2001).

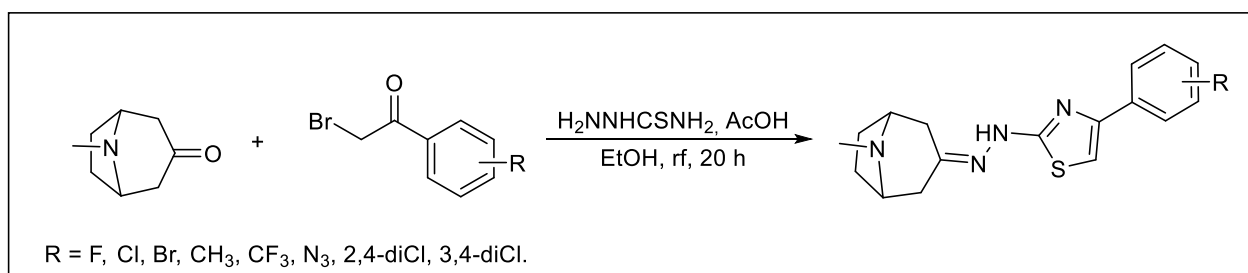
**Esquema 24:** Esquema da primeira etapa da rota sintética do fármaco ritonavir.



Fonte: Elaborado pela autora.

Piechowska e seu grupo de pesquisa, em 2019 publicaram a síntese de 8 compostos 2-(2-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilideno)hidrazinil)-4-ariltiazol, a partir de tropiona,  $\alpha$ -bromocetona e tiossemicarbazida, em álcool etílico, em refluxo, por 20 horas. Os produtos finais foram obtidos com rendimentos de 46 a 69% (Esquema 25) (Piechowska et al., 2019).

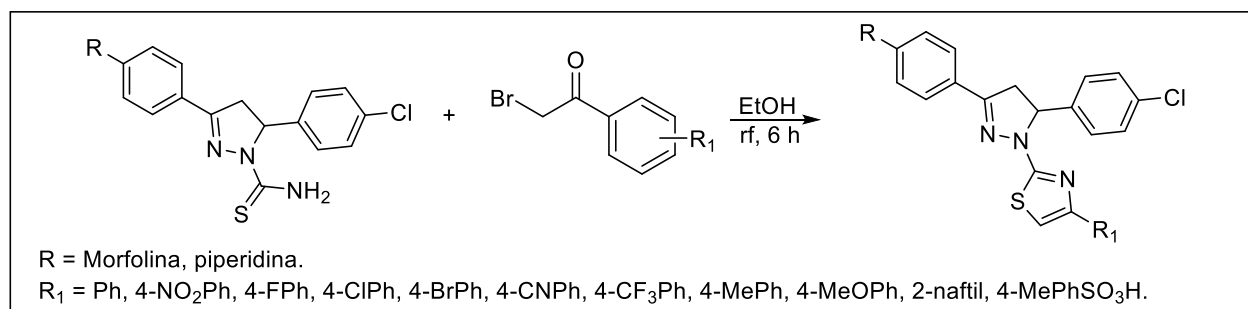
**Esquema 25:** Síntese dos derivados do sistema azabicyclo-feniltiazólico.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2019, Sever e colaboradores realizaram a síntese de novos derivados híbridos tiazol-pirazolínicos a partir da reação entre os derivados morfolínicos ou piperidínicos e  $\alpha$ -bromocetonas, em etanol, sob refluxo, por 6 horas, gerando os produtos tiazol-pirazolinas com rendimentos de 74-86% (Esquema 26) (Sever et al., 2019).

**Esquema 26:** Síntese dos derivados tiazol-pirazolínicos.



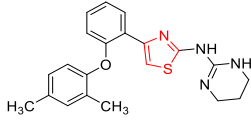
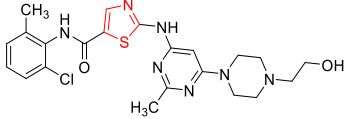
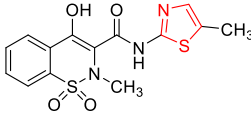
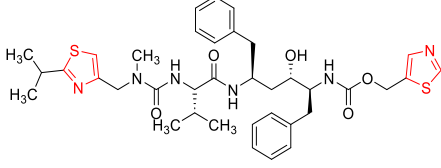
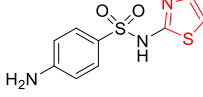
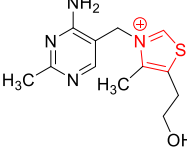
Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.4.2. Aplicações

O anel tiazol é um núcleo presente no esqueleto de muitos compostos, sendo encontrado na estrutura de substâncias naturais e sintéticas farmacologicamente ativas, incluindo medicamentos comercializados (Ayati et al., 2015; Chhabria et al., 2016; Deb et al., 2014; Dondoni, 1985; Duc, Chung, 2022; Jadhav et al., 2021; Mahmoud et al., 2022; Metzger, 2009).

Na área farmacêutica, compostos contendo tiazóis substituídos em suas estruturas possuem um amplo espectro de bioatividades, tais como: antibacteriano, anti-inflamatório, antiprotzoário, anticâncer, antidepressivo, anti-hipertensivo, antiviral, antifúngico e anticonvulsivante (Althagafi, El-Metwaly, Farghaly, 2019; Ayati et al., 2015; Chhabria et al., 2016; Das, Sikdar, Bairagi, 2016; Duc, Chung, 2022; Helal et al., 2013; Jadhav et al., 2021; Jain et. al., 2018; Mustafa et al., 2004; Othman et al., 2022; Sharma et al., 2020). Alguns exemplos são mostrados na tabela 5.

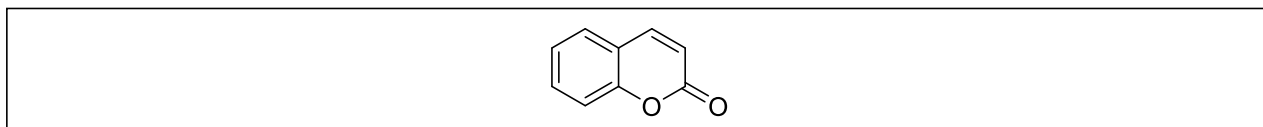
**Tabela 5:** Fármacos que contêm o núcleo tiazol.

Fármaco	Atividade biológica	Representação estrutural	Referências
Abafugine	Antimicrobiano		Althagafi, El-Metwaly, Farghaly, 2019.
Dasatinibe	Antineoplásico		Pawar et al., 2021; Kataoka et al., 2023.
Meloxicam	Anti-inflamatório		Barner, 1996; Engelhardt et al., 1995; Furst, 1997; Marouf et al., 2018.
Ritonavir	Antirretroviral		Al-Razzak et al., 1996; Lamb, 2022.
Sulfatiazol	Antimicrobiano		Mishra et al., 2020.
Tiamina	Vitamina (B1)		Smith et al., 2020; Gibson et al., 2016.

### 1.2.5. Cumarina

A cumarina é um heterociclo oxigenado, pertencente a família das lactonas do ácido *o*-hidroxicinâmico e classificada como heterosídeo. Sua estrutura é resultante da fusão dos anéis benzeno e pirona, também chamada de *2H*-benzo[*e*]piran-2-ona ou *2H*-cromen-2-ona (Figura 25) (Basavarajaiah et al., 2023; Safavi-Mirmahalleh et al., 2023; Szwaczko, 2022).

**Figura 25:** Representação estrutural da cumarina.

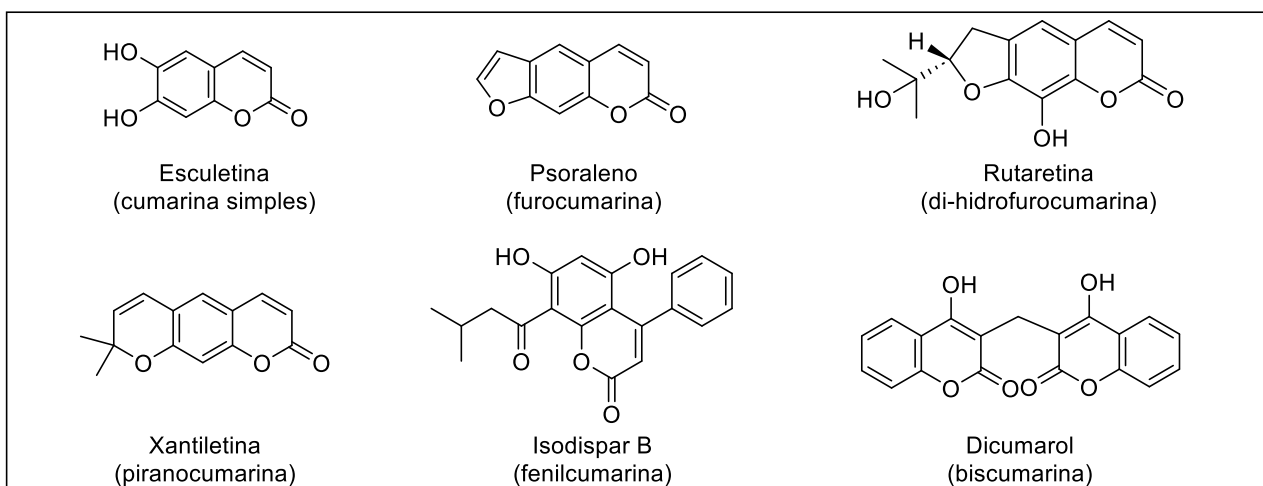


Fonte: Elaborada pela autora.

Derivados cumarínicos, em geral, possuem um odor adocicado característico e quando puras muitas delas são fluorescentes. Em meio básico, pode ocorrer a abertura do anel formando o ácido *cis*-*o*-hidroxicinâmico que, sob a irradiação de luz ultravioleta forma o isômero *trans* (Matos et al., 2015; Sharma et al., 2022; Szwaczko, 2022). Quanto à fluorescência, os derivados da cumarina têm sido aplicados como sondas e corantes biológicos para monitorar a atividade enzimática, além de possuírem propriedades farmacológicas e farmacocinéticas precisas em células vivas (Matos et al., 2015).

Quanto à estrutura química das cumarinas, na literatura científica estas são divididas em cumarinas simples e complexas. As cumarinas simples são os derivados hidroxilados, alcoxilados, alquilados e glicosilados e, as cumarinas complexas, são geralmente fundidas a outros heterociclos. Existem diferentes classificações de acordo com os núcleos mais comuns, como cumarinas simples, furocumarinas, di-hidrofurocumarinas, piranocumarinas, fenilcumarinas e biscumarinas. Como exemplos, na figura 26 são mostrados compostos representantes de cada classe (Matos et al., 2015; Hoult, Payá, 1996; Venugopala, Rashmi, Odhav, 2013; Zou et al., 2023).

**Figura 26:** Exemplos de cumarinas com as respectivas classes.



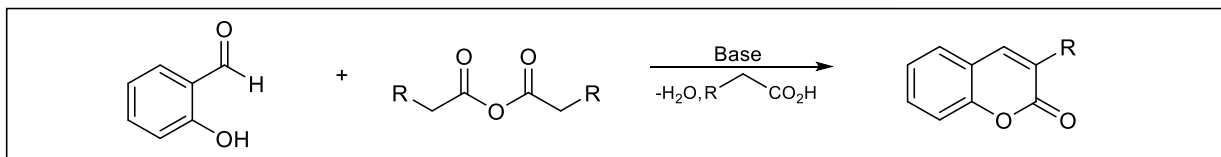
Fonte: Elaborada pela autora.

### 1.2.5.1. Métodos de obtenção de cumarinas

Cumarinas podem ser obtidas de origens naturais e sintéticas. A cumarina natural foi isolada pela primeira vez em 1820, da planta *Dipteryx odorata*, da família Fabaceae, mais especificamente da semente fava Tonka, popularmente conhecida como cumaru, cumaru-ferro, cumbaru, cumburu, paru, cumaru-verdadeiro, cumaru-amarelo, cumaru-do-amazonas e curumazeiro (Patra, Patra, 2023; Salehian et al., 2021; Safavi-Mirmahalleh et al., 2023). As cumarinas podem ser isoladas de diversos recursos naturais. Estima-se que aproximadamente 1300 derivados cumarínicos foram isolados de plantas, fungos e bactérias; contudo, o processo de extração e purificação é muito demorado e custoso. Sendo assim, com o passar dos anos, foram desenvolvidas várias metodologias de síntese destes anéis (Cisneros et al., 2021; Matos et al., 2022; Mellado et al., 2022; Pozo-Martínez et al., 2022; Rodríguez-Enríquez et al., 2020; Szwaczko, 2022; Venugopala, Rashmi, Odhav, 2013).

A síntese da cumarina foi descrita pela primeira vez por Perkin em 1868. A reação consistiu no aquecimento de salicilaldeído com anidridos de ácido carboxílico, na presença de uma base, em uma única etapa, gerando cumarinas 3-substituídas (Esquema 27). A partir de então, diversos derivados cumarínicos foram sintetizados baseados na síntese de Perkin (Borges et al., 2005; Perkin, 1868; Szwaczko, 2022; Venugopala, Rashmi, Odhav, 2013).

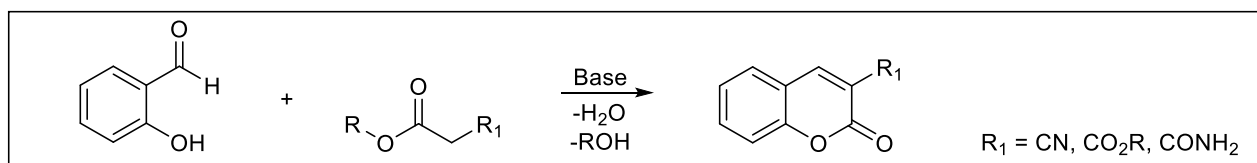
**Esquema 27:** Esquema geral da síntese de Perkin.



Fonte: Elaborado pela autora.

Diversos métodos clássicos de síntese são frequentemente utilizados para a obtenção de derivados cumarínicos, como as reações de condensação de Knoevenagel. Em 1894, Knoevenagel publicou a reação de condensação entre salicilaldeído e derivados 1,3-dicarbonílicos ou análogos, gerando o anel cumarina 3-substituído (Esquema 28) (Benazzouz-Touami et al., 2022; Benazzouz et al., 2015; Katritzky, Rees, 1984; Lončarić et al., 2020; Medina et al., 2015; Saher et al., 2018).

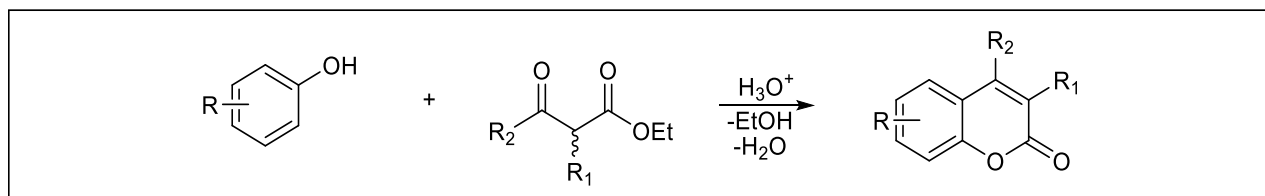
**Esquema 28:** Esquema geral da síntese de Knoevenagel.



Fonte: Elaborado pela autora.

A metodologia de síntese de Pechmann é a mais utilizada para a obtenção de cumarinas, que consiste na reação entre fenóis e compostos  $\beta$ -cetoésteres, catalisada por ácidos de Lewis ou Brønsted-Lowry, gerando cumarinas substituídas (Esquema 29) (Francisco et al., 2019; Heravi, Khaghaninejad, Mostofi, 2014).

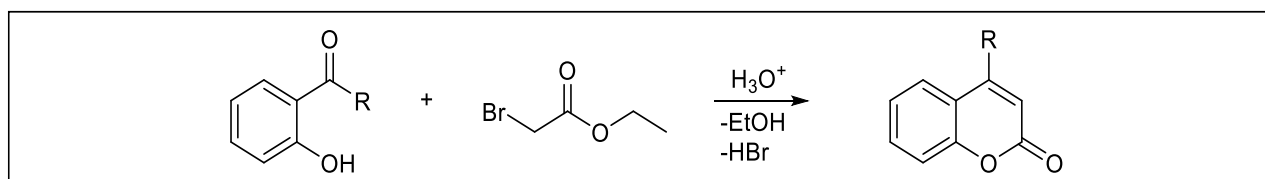
**Esquema 29:** Esquema geral da síntese de Pechmann.



Fonte: Elaborado pela autora.

Vários métodos de síntese têm sido empregados para obtenção de anéis cumarínicos dependendo do padrão de substituição desejado, a reação de Reformatsky gera cumarinas 4-substituídas a partir da reação entre salicilaldeídos substituídos e bromoacetato de etila (Esquema 30) (Basavarajaiah et al., 2023; Rathke, 2011; Tanabe et al., 2017).

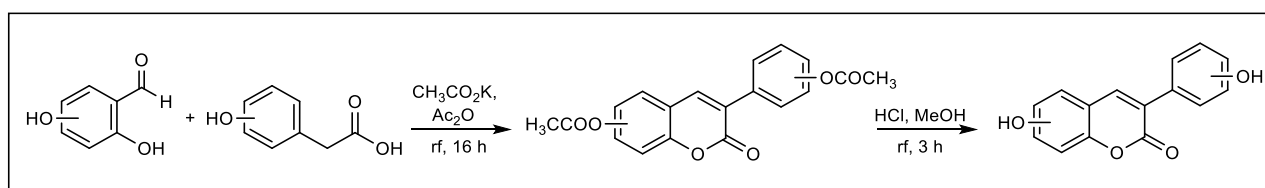
**Esquema 30:** Esquema geral da síntese de Reformatsky.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2007, Kabeya e colaboradores publicaram a síntese de derivados 3-arilcumarinas substituídos com o grupo hidroxila (OH) em diferentes posições. Na etapa de formação do anel cumarínico, a reação ocorre a partir dos reagentes hidroxissalicilaldeídos, ácidos hidroxiarilacéticos, acetato de potássio ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ ) e anidrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ), sob refluxo, por 16 horas, gerando os produtos acetoxi-3-arilcumarinas. Em seguida, são hidrolisados com ácido clorídrico (HCl) em metanol, sob refluxo, por 3 horas, fornecendo os derivados finais di-hidroxilados com rendimentos de 87-93% (Kabeya et al., 2007) (Esquema 31). Esta é conhecida como reação de Perkin-Oglialoro.

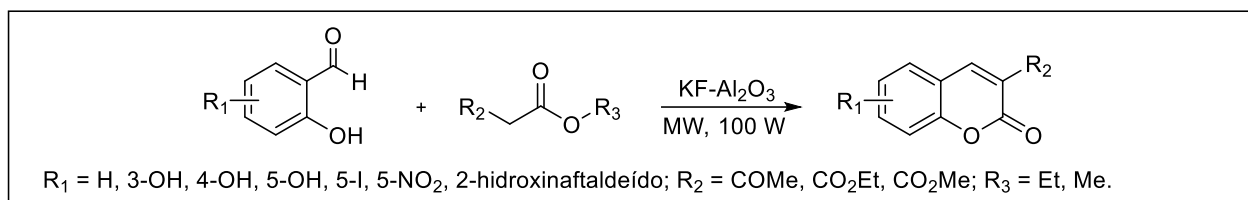
**Esquema 31:** Síntese de 3-fenilcumarinas hidroxi-substituídas.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2020, o grupo de pesquisa de Khaldi-Khellafi sintetizou uma série de derivados 3-cumarínicos, a partir de reações entre salicilaldeídos e compostos 1,3-dicarbonílicos na presença de  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ , sob irradiação por micro-ondas, a 100 W, de 25 minutos a 6,5 horas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 80% (Esquema 32) (Khaldi-Khellafi et al., 2020).

**Esquema 32:** Síntese de derivados cumarínicos via irradiação por micro-ondas.



Fonte: Elaborado pela autora.

### 1.2.5.2. Aplicações

As cumarinas e seus derivados são importantes heterociclos devido ao grande número de propriedades farmacológicas, estando presente na estrutura de fármacos com atividades como: anticoagulante, antiviral, antiprotozoário, antibacteriano, anti-inflamatório, antineoplásico e antioxidante (Abdelhafez et al., 2010; Akkol et al., 2020; Arya et al., 2022; Ghosh et al., 2022; Grover, Jachak, 2015; Kostova et al., 2011; Matos et al., 2022; Mellado et al., 2022; Rawat, Reddy, 2022; Rodríguez-Enríquez et al., 2020; Salehian et al., 2021; Szwaczko, 2022; Yu et al., 2003). Alguns exemplos são mostrados na tabela 6.

**Tabela 6:** Fármacos que contêm o núcleo cumarina.

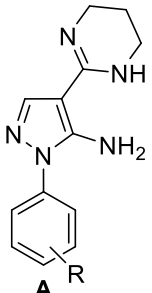
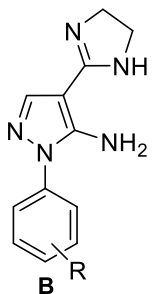
Fármaco	Atividade biológica	Representação estrutural	Referências
Acenocumarol	Anticoagulante		Arya et al., 2022.
Coumestrol	Atividade estrogênica		Akkol et al., 2020; Salehian et al., 2021.
Dicumarol	Anticoagulante		Akkol et al., 2020.
Escoporona	Imunossupressor		Medina et al., 2015.
Himecromona	Antiespasmódico		Salehian et al., 2021.
Varfarina	Anticoagulante		Akkol et al., 2020; Arya et al., 2022.

## 2. Justificativas

Conforme descrito ao longo do texto, a DC é uma das 20 DTNs existentes no mundo. Estima-se que aproximadamente 6 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas em todo o mundo e mais de 70 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença. A escolha e a administração de medicamentos para a DC continua sendo um grande desafio, pois os únicos fármacos disponíveis para o tratamento, o BZ e o NF, têm eficácia limitada principalmente na fase crônica, além de causar diversos efeitos colaterais graves. Logo, torna-se necessária a descoberta de novos fármacos efetivos no tratamento da DC, visando a cura parasitológica nas fases aguda e crônica da doença, diminuir ou extinguir os efeitos colaterais e serem acessíveis financeiramente.

Nosso grupo de pesquisa tem trabalhado no decorrer dos últimos anos com a síntese de diversos sistemas heterocíclicos e avaliado quanto à atividade antiprotozoária, incluindo tripanocida. No trabalho publicado em 2019, foram testados contra formas tripomastigota e amastigota de *T. cruzi* 9 derivados pirazol-tetra-hidropirimidínicos (**A**) e 9 derivados pirazol-imidazolinicos (**B**) (Figura 27). Os dados revelaram que os derivados **A** não apresentaram atividade tripanocida ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) e não foram citotóxicos ( $CC_{50} > 500 \mu M$ ). Dentre os 9 derivados do sistema **B**, os análogos mais efetivos, com substituintes 3,4-diCl e 3,5-diCl, apresentaram valores de  $IC_{50}$  contra a forma tripomastigota,  $10,5 \pm 1,1 \mu M$  e  $9,5 \pm 1,2 \mu M$ , respectivamente, menores do que o encontrado para o fármaco de referência, BZ, cujo  $IC_{50}$  foi  $19,1 \pm 3,3 \mu M$ . Contra a forma amastigota tais derivados mostraram valores de  $IC_{50}$   $13,6 \pm 1,5 \mu M$  (3,4-diCl) e  $16,5 \pm 1,6 \mu M$  (3,5-diCl), maiores do que o BZ, cujo  $IC_{50}$  foi  $1,9 \pm 0,2 \mu M$ . Ambos manifestaram propriedades de ligar ao sítio ativo de cruzipaina de *T. cruzi* e capacidade de inibir em mais de 50% a atividade de cisteína protease deste parasita, sendo identificado como composto *hit*. Os valores de  $CC_{50}$  foram  $243,9 \pm 51,6 \mu M$  (3,4-diCl) e  $257,1 \pm 22,7 \mu M$  (3,5-diCl), ou seja, não apresentam citotoxicidade (Figura 27) (Monteiro et al., 2019).

**Figura 27:** Representações estruturais dos derivados **A** e **B** e resultados de atividade biológica.

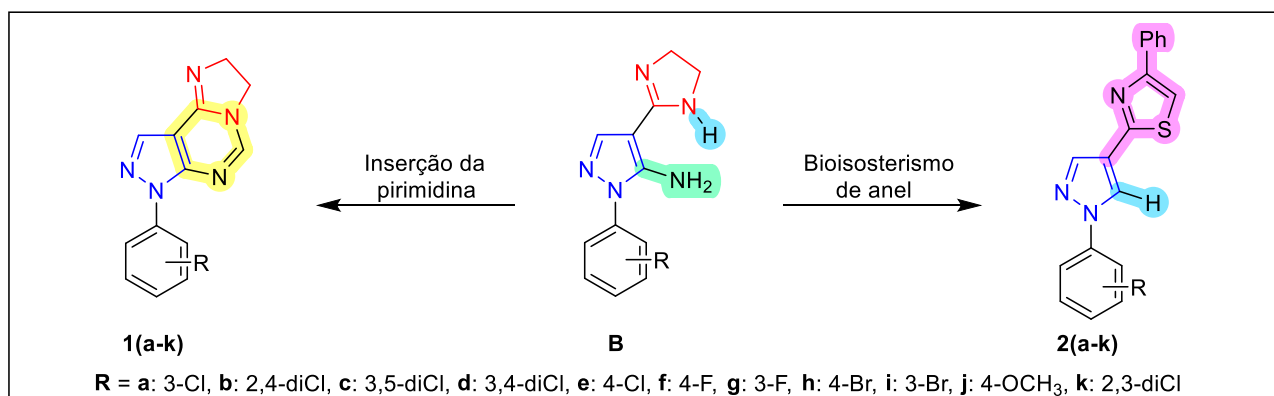
 <p><b>A</b></p>	Resultados do derivado <b>A</b>		Células Vero	
	<b>R</b>	Tripomastigota $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	Amastigota $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	$CC_{50}$ ( $\mu M$ )
	3,4-diCl	> 100	> 100	> 500
	3,5-diCl	> 100	> 100	> 500
	BZ	$19,1 \pm 3,3$	$1,9 \pm 0,2$	> 500
 <p><b>B</b></p>	Melhores resultados do derivado <b>B</b>		Células Vero	
	<b>R</b>	Tripomastigota $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	Amastigota $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	$CC_{50}$ ( $\mu M$ )
	3,4-diCl	$10,5 \pm 1,1$	$13,6 \pm 1,5$	$243,9 \pm 51,6$
	3,5-diCl	$9,5 \pm 1,2$	$16,5 \pm 1,6$	$257,1 \pm 22,7$
	BZ	$19,1 \pm 3,3$	$1,9 \pm 0,2$	> 500
<b>R = H, 3-Cl, 4-Cl, 3,4-diCl, 3,5-diCl, 4-F, 4-Br, 3-Br, 4-OCH<sub>3</sub></b>				

Dentre as estratégias utilizadas na química medicinal para o desenvolvimento de novos fármacos, as mudanças estruturais planejadas neste estudo podem resultar em melhorias na atividade biológica, devido a modificações por exemplo em parâmetros físico-químicos que podem resultar em melhorias nos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Como exemplos, alterações de solubilidade e lipofilia, e consecutivas alterações na capacidade de permeabilidade de membranas (por exemplo a membrana citoplasmática e hematoencefálica), são aspectos relevantes. Também, intervenções devido a propriedades químicas como conformação e estereoseletividade de determinados grupos funcionais, por exemplo, podem afetar a interação com os receptores.

Neste trabalho, elegeram-se diferentes substituintes no anel benzênico das séries **1**, **2** e **3**, e no anel cumarínico na série **4**, a fim de avaliar diferenças na atividade tripanocida *in vitro*, de cada substituinte relativo à sua série. Como substituintes nas séries **1**, **2** e **3** foram utilizados diferentes halogênios como flúor, cloro e bromo, além do grupo metóxido. O átomo de fluor pode ser relevante devido a sua eletronegatividade e seu tamanho, com características que agregam ao composto uma maior lipofilia e melhor facilidade de absorção. Os átomos de cloro e bromo podem ser significativos ocupando sítios de ligação dos alvos, ademais o átomo de bromo apresentar maior polarizabilidade do que o átomo de cloro e, baseado na publicação de Chiodi e Ishihara (2023), acredita-se que o átomo de cloro pode melhorar até 100.000 vezes a atividade biológica de um composto (Chiodi; Ishihara, 2023). Vale ressaltar que na série **3** planejou-se a inserção do grupo metila na posição 3 no anel pirazol em todos os derivados, visto que este pode interferir na atividade biológica interagindo com centros hidrofóbicos das enzimas alvo e facilitando a permeabilização das membranas. Na série **4** foram selecionados diferentes anéis aril e heteroaril como substituintes na posição 3 do anel cumarina, uma vez que estes apresentam uma versatilidade estrutural que pode ampliar a aplicação destas moléculas a inúmeras atividades biológicas, incluindo antiparasitária, como citado no item 1.2. A presença de anéis com átomos de nitrogênio na estrutura da maioria dos derivados é crucial, pois este tipo de anéis contribui para melhorar a solubilidade dos compostos e aumentar também as possibilidades de interação com aminoácidos dos sítios ativos das proteínas alvo. Adicionalmente, este tipo de anéis está presente na maioria dos fármacos utilizados atualmente em terapêutica.

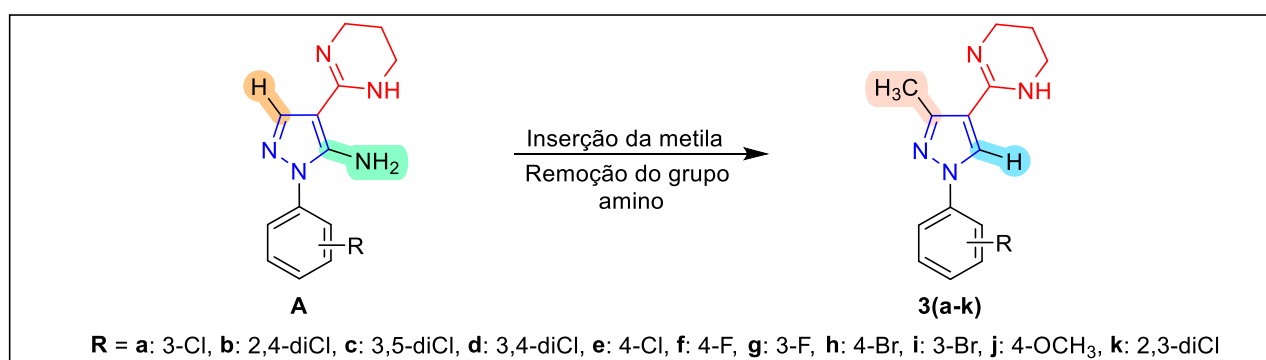
Tendo em vista os resultados obtidos no trabalho supracitado, uma das propostas deste projeto foi realizar modificações estruturais a partir dos derivados pirazol-tetra-hidropirimidínicos **A** e pirazol-imidazolínicos **B**, no intuito de melhorar a atividade tripanocida e obter compostos promissores para avaliações *in vivo*. Visando intervir na atividade biológica, delineou-se os produtos **1(a-k)** a partir da inserção do grupo farmacofórico pirimidina no sistema **B**. O planejamento dos derivados **2(a-k)** foi realizado a partir da remoção do grupo amino do derivado **B**, seguida da estratégia de biososterismo de anel, no qual o heterociclo imidazolina foi substituído por 4-feniltiazol (Figura 28). A escolha dos anéis pirimidina na série **1(a-k)** e tiazol em **2(a-k)** foi baseada no amplo espectro de atividades biológicas de compostos contendo estes heterociclos.

**Figura 28:** Planejamento estrutural dos derivados **1(a-k)** e **2(a-k)**.



Planejou-se a inserção da metila na posição 3 do anel pirazólico, seguida da remoção do grupo amino nos derivados **A**, gerando os produtos finais **3(a,c,f,h-j)** (Figura 29). Nestes compostos, a adição do grupo metil foi idealizada devido a este grupo favorecer interações com domínios hidrofóbicos presentes em proteínas, incluindo aquelas encontradas no *T. cruzi*, como por exemplo, a cruzipaina (Leung et al., 2012).

**Figura 29:** Planejamento estrutural dos derivados **3(a,c,f,h-j)**.



O grupo de pesquisa da Universidade de Santiago de Compostela, que colabora com nosso grupo de pesquisa, tem-se empenhado na descoberta racional de medicamentos multialvo, como estratégia para combater doenças multifatoriais, em especial doenças como o Parkinson e o Alzheimer (Matos et al., 2023; Matos et al., 2020). O grupo de pesquisa também se dedica ao estudo de compostos bioativos dirigidos a doenças parasitárias, como a malária e a DC (Gaio et al., 2023). Também, em diversos trabalhos, foi publicada a síntese de diferentes compostos cumarínicos substituídos, posteriormente avaliados quanto às atividades antioxidante e tripanocida, sendo a maioria dos compostos testados contra a forma extracelular do parasita (epimastigota), presente no inseto vetor. São destacados seguidamente os derivados mais promissores apresentados em alguns artigos do grupo.

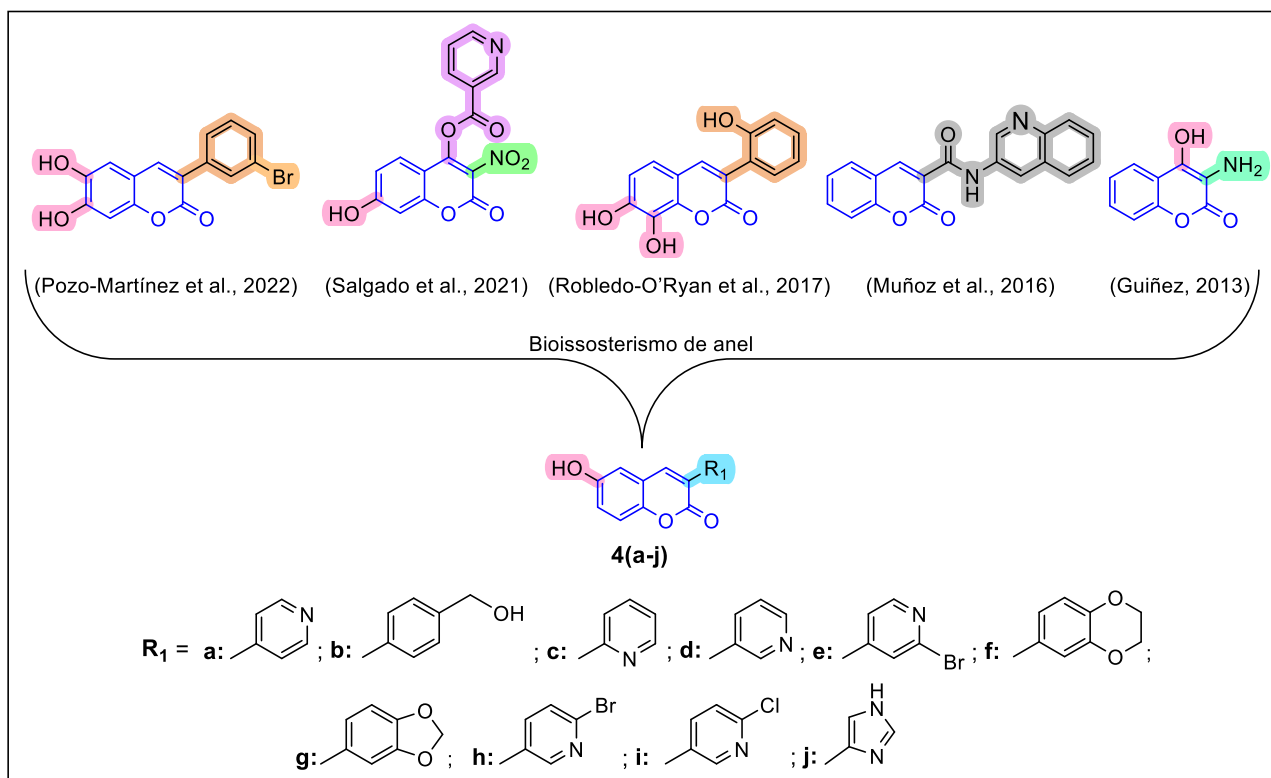
No trabalho publicado em 2022, o melhor derivado testado foi o composto 3-(3-bromofenil)-6,7-dihidroxicumarina, que apresentou atividade tripanocida contra a forma tripomastigota com valores de IC<sub>50</sub> 33,6 ± 0,7 µM, próximo ao fármaco de referência, BZ, cujo IC<sub>50</sub> encontrado foi 20,0 ± 0,5 µM (Pozo-Martínez et al.,

2022). Em 2021, foi relatada a síntese do derivado 7-hidroxi-nitrocumarin-4-il-nicotinato que diminuiu significativamente a porcentagem de células infectadas quando comparadas com fármaco de referência, NF, contra a forma amastigota (Salgado et al., 2021). O derivado 7,8-di-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)cumarina apresentou moderada capacidade de eliminação de radicais peroxila (ORAC-FL = 2,23) e um alto grau de seletividade para forma epimastigota do parasita *T. cruzi* com  $IC_{50}$   $1,31 \pm 2,0 \mu M$ , com atividade superior ao NF, cujo  $IC_{50}$  determinado foi  $17,4 \pm 1,3 \mu M$  (Robledo-O’Ryan et al., 2017).

Em 2016, foi publicada uma série de derivados cumarínicos com avaliação da atividade tripanocida. O composto *N*-(quinolin-3-il)cumarina-3-carboxamida apresentou alta atividade frente a forma epimastigota, com  $IC_{50}$   $20,90 \pm 0,01 \mu M$ , próximo ao fármaco de referência, NF, cujo  $IC_{50}$   $17,40 \pm 1,3 \mu M$ , além de apresentar baixos efeitos citotóxicos (Muñoz et al., 2016). O composto 3-amino-4-hidroxycumarina mostrou boa atividade tripanocida frente a forma tripamastigota, com  $IC_{50}$   $22,20 \pm 2,1 \mu M$  e ORAC-FL de 4,36, comparado com NF, cujo  $IC_{50}$  foi  $36,9 \pm 3,4 \mu M$  (Guiñez et al., 2013).

Considerando os resultados apresentados, foi proposta a realização de modificações estruturais em derivados cumarínicos, ampliando o espectro químico face a possíveis interações e atividades biológicas. Os produtos 3-heteroarilcumarínicos **4(a-j)** foram delineados a partir da técnica de bioisosterismo de anel, substituindo núcleos tais como nicotínico, benzílico e quinolínic por diferentes heterociclos, mantendo o grupo hidroxila na posição 6 do anel (Figura 30).

**Figura 30:** Planejamento estrutural dos derivados **4(a-j)**.

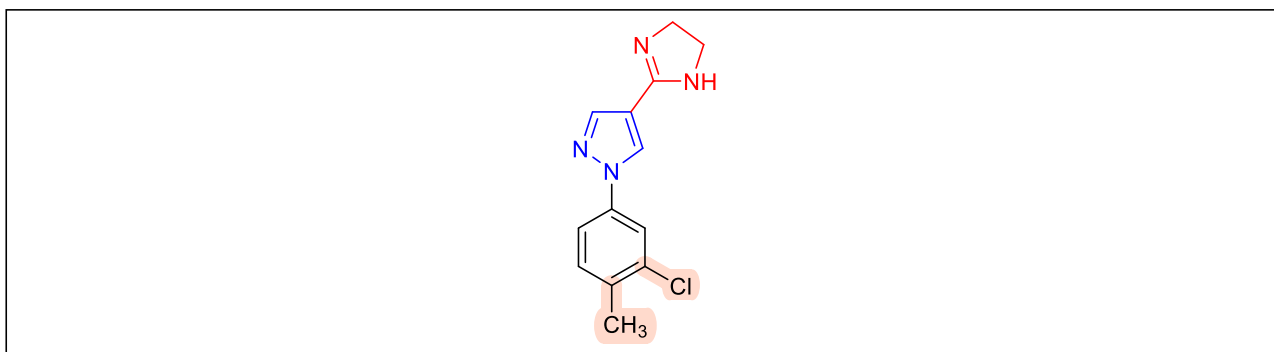


Considerando que a presença de dois ou mais núcleos heterocíclicos em uma molécula pode aumentar as interações com alvos biológicos, o planejamento dos derivados finais **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c,f,h-j)** e **4(a-j)** foi realizado a partir de modificações estruturais visando manter os diversos heterociclos que apresentam amplo espectro de atividade biológica. Todos os produtos finais foram delineados com diferentes substituintes (R e R<sub>1</sub>), visando realizar estudos de relação estrutura-atividade. Além disso, foram levadas em consideração as predições de solubilidade e de permeabilidade dos derivados finais baseadas em parâmetros físico-químicos.

### 2.1. Síntese em maior escala (*scale up*) do derivado 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol **MSD24**

O composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol **MSD24**, sintetizado e publicado pelo nosso grupo de pesquisa (Rosa et al., 2019), foi identificado como inibidor da cisteína protease de *T. cruzi*. Dentre 44 derivados analisados, a triagem fenotípica *in vitro* revelou que o composto **MSD24** é um candidato a fármaco, pois apresentou IC<sub>50</sub> = 3,58 ± 0,25 µM, contra as formas amastigotas intracelulares do parasita, e exibiu boa previsão de biodisponibilidade oral, além de apresentar ação tripanocida eficaz em microtecidos 3D e extinção da reincidência do parasitaria *in vitro* (Orlando et al., 2021). Desta forma, foi planejada a síntese em maior escala (*scale up*) deste composto para utilização em estudos pré-clínicos *in vivo* (Figura 31).

**Figura 31:** Representação estrutural do composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol **MSD24**.



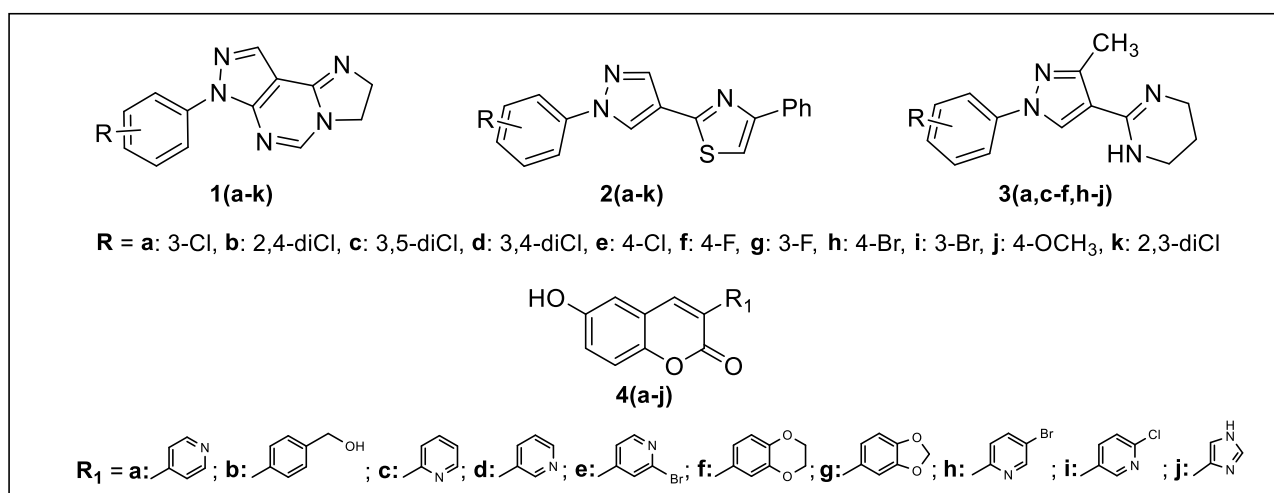
### 3. Objetivos

Como objetivo geral deste trabalho foram planejados e sintetizados 40 produtos finais 7-aryl-2,3-di-hidro-7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas **1(a-k)**, 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)- 4-feniltiazóis **2(a-k)**, 2-(1-aryl-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas **3(a,c-f,h-j)** e 3-aryl/heteroaril-6-hidroxicumarinas **4(a-j)**, a fim de realizar testes de atividade tripanocida e citotoxicidade. Além de realizar a síntese em maior escala (*scale up*), purificar e caracterizar o composto denominado MSD24 a fim de avaliar a atividade tripanocida *in vivo*.

#### - Objetivos específicos:

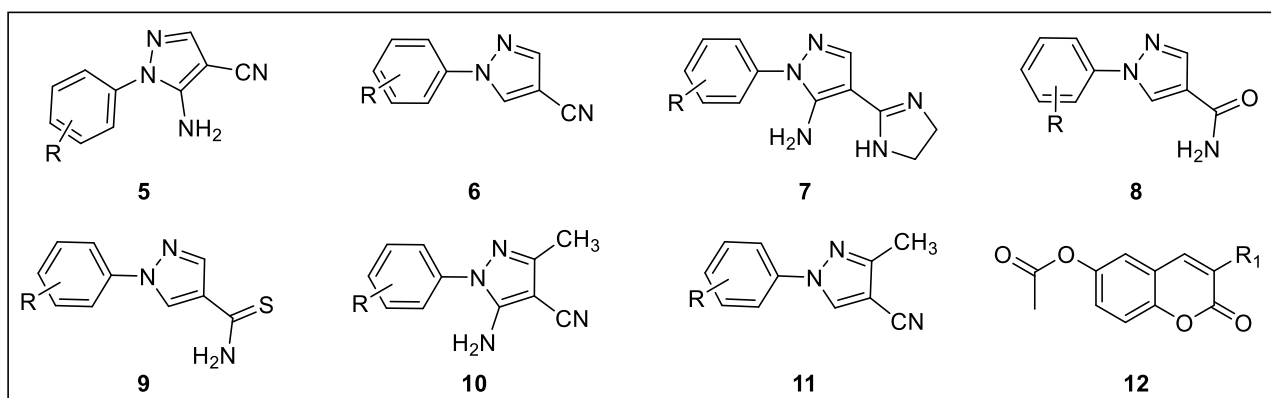
Sintetizar 40 produtos finais (Figura 32), das séries **1**, **2**, **3** e **4**:

**Figura 32:** Representações estruturais dos derivados propostos **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c-f,h-j)** e **4(a-j)**.



- Sintetizar o composto **MSD24** em maior escala;
- Sintetizar os intermediários-chave das séries **5-12** (Figura 33);

**Figura 33:** Representações estruturais dos intermediários das séries **5-12**.



- Realizar o estudo das propriedades físico-químicas dos produtos **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c-f,h-j)** e **4(a-j)**;
- Realizar análises *in silico* dos derivados finais;
- Avaliar a atividade tripanocida e a citotoxicidade dos produtos finais.

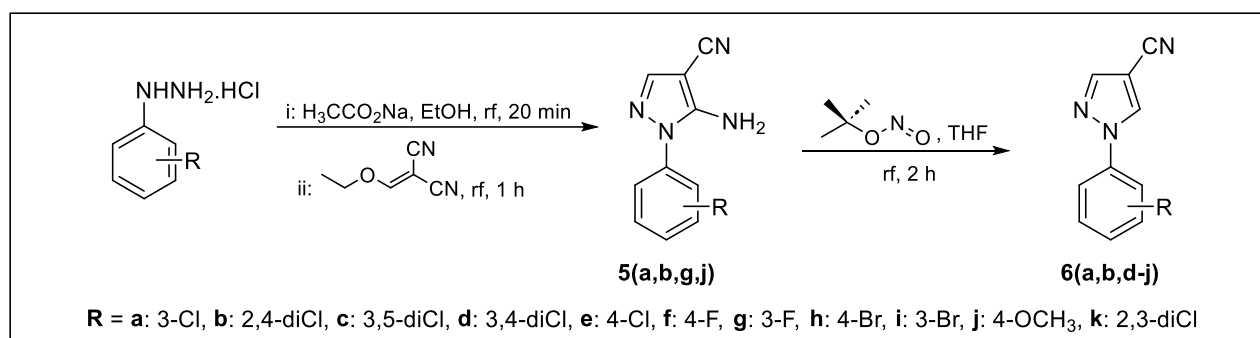
## 4. Metodologias

### 4.1. Síntese

#### 4.1.1. Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **5** e 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6**

Os compostos 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **5** e 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6** foram sintetizados em maior quantidade e utilizados como intermediários na síntese dos produtos finais **1(a-k)** e **2(a-k)**, respectivamente, conforme metodologia já publicada pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 33) (Dos Santos et al., 2011a, 2012; Rosa et al., 2019). Sintetizou-se os intermediários **5(a,b,g,j)** e **6(a,b,d-j)** e os demais foram sintetizados por outros integrantes do grupo de pesquisa.

**Esquema 33:** Rota sintética para a obtenção dos intermediários das séries **5** e **6**.



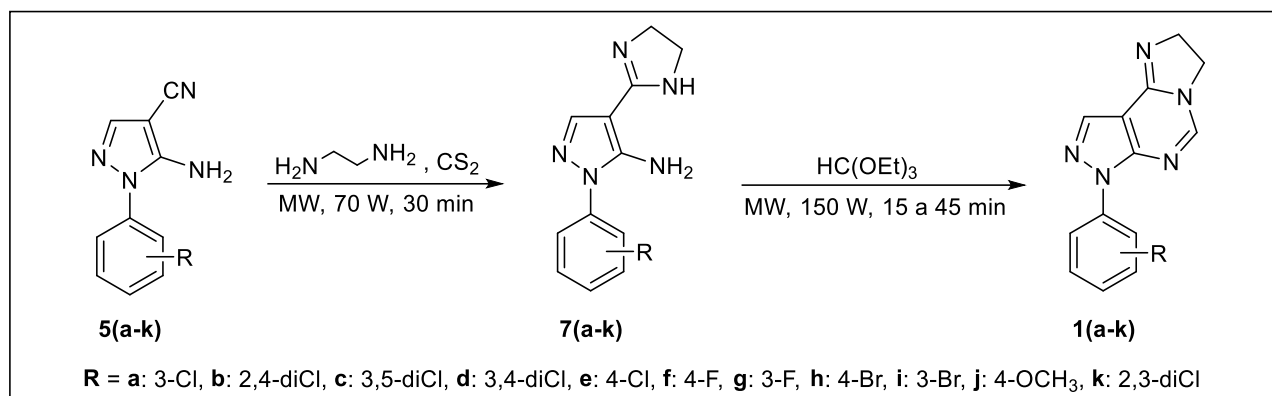
#### 4.1.2. Síntese dos derivados 7-aryl-2,3-di-hidro-7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **1(a-k)**

Em um balão de fundo redondo de 10 mL, adaptado com condensador Allihn, adicionou-se 0,001 mol do derivado **5(a-k)** e 2 mL de etilenodiamina. Logo após, adicionou-se lentamente 0,004 mol de dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), à temperatura ambiente, sob agitação com barra magnética. Em seguida, o balão foi colocado no reator de micro-ondas, adaptado com condensador Allihn, utilizando potência fixa a 70 W, sob agitação contante, com temperatura máxima de 150°C, por 30 minutos (Rosa et al., 2019). O término da reação foi evidenciado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando diclorometano como eluente. Após, o conteúdo do balão foi vertido, com agitação vigorosa, em aproximadamente 20 mL de água gelada. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner e lavado com água fria, obtendo-se os intermediários 5-amino-1-aryl-4-(4,5- di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **7(a-k)** (Esquema 34).

Os produtos finais **1(a-k)** foram obtidos adicionando-se 0,003 mol dos intermediários **7(a-k)** e 2 mL de trietilortoformiato (HC(OEt)<sub>3</sub>) em um balão de fundo redondo de 10mL, que foram colocados no reator de micro-ondas, adaptado com condensador Allihn, com potência fixa a 150 W, sob agitação constante, com temperatura máxima de 150°C, por 15 a 45 minutos (Farghaly, El-Kashef, 2006). O progresso da reação foi

monitorado por CCF, utilizando acetato de etila como eluente. Após o término da reação, o conteúdo do balão foi vertido em uma mistura de aproximadamente 30 mL de água gelada e 5 mL de etanol, sob agitação vigorosa. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com placa porosa sinterizada e lavado com água fria (Esquema 34).

**Esquema 34:** Rota sintética dos derivados **1(a-k)**.



#### 4.1.3. Síntese dos derivados 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-4-feniltiazóis **2(a-k)**

Os intermediários **9(a-k)** foram obtidos por duas metodologias diferentes.

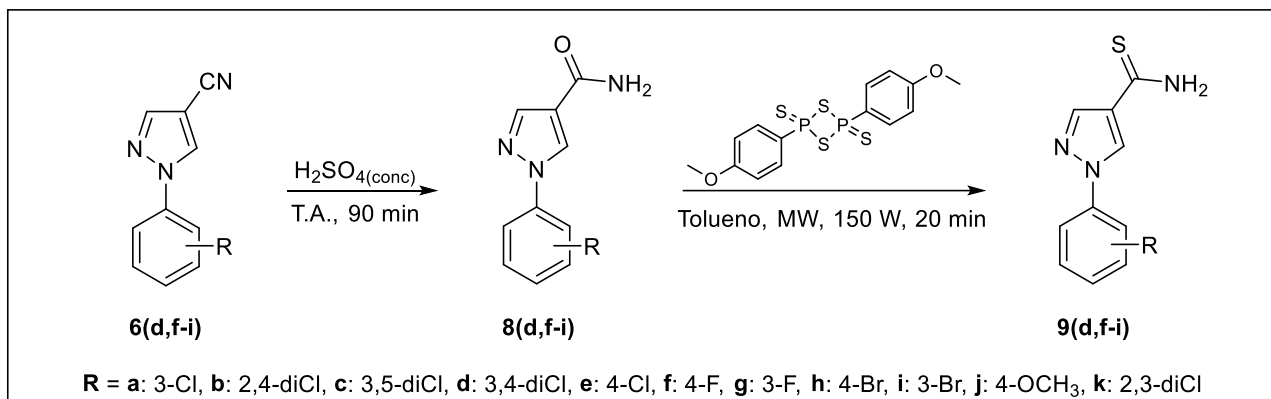
- **Metodologia A:** síntese dos intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxitioamidas **9(d,f-i)**:

Na primeira etapa, foram adicionados 2 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado por mmol de reagente, em um balão de fundo redondo de 100 mL submerso em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se lentamente, sob agitação constante, o reagente **6(d,f-i)**, mantendo a temperatura entre -4 e 0°C. Após o término da adição retirou-se o banho de gelo e manteve-se o sistema reacional em temperatura ambiente, sob agitação constante, por 90 minutos (Ferreira et al., 2021). O progresso da reação foi monitorado por CCF, utilizando diclorometano como eluente. Após o término da reação, o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 20 mL de água gelada, sob agitação vigorosa e a mistura foi neutralizada com uma solução de NaOH 6 mol.L<sup>-1</sup>. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com papel de filtro e lavado com água fria, gerando os intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxamidas **8(d,f-i)** (Esquema 35).

Os derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxitioamidas **9(d,f-i)** foram sintetizados em um balão de fundo redondo de 25 mL, no qual foi adicionado 0,001 mol dos intermediários **8(d,f-i)**, 0,002 mol do reagente de Lawesson e 8 mL de tolueno (Chhabria et al., 2016). O balão reacional foi colocado no reator de micro-ondas, adaptado com condensador Allihn, utilizando método potência fixa a 150 W, sob agitação constante, com temperatura máxima de 100°C, por 20 minutos. O término da reação foi identificado por CCF, utilizando uma mistura de heptano:acetato de etila (7:3) como eluente. O sólido formado no balão reacional para os derivados **9(f-i)** foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com placa porosa sinterizada e lavado com 10 mL de tolueno. Logo após, foi recristalizado com uma mistura de água/metanol. Para o derivado **9d**, o balão foi levado ao

rotaevaporador para retirar o solvente e o sólido foi purificado por cromatografia em coluna. A mistura foi incorporada em 2,0 g de sílica gel (230-400 mesh, Merck), sendo colocada no topo da coluna cromatográfica de 15 cm de altura e 3,0 cm de diâmetro interno, previamente empacotada com 15,0 g da mesma sílica e heptano. A eluição foi feita com a mistura de solventes heptano:acetato de etila (9,5:0,5) e seguiu aumentando a polaridade do eluente, recolhendo em tubos de 10 mL. As frações foram reunidas de acordo com seus Rf's previamente analisados por CCF e concentradas no rotaevaporador (Esquema 35).

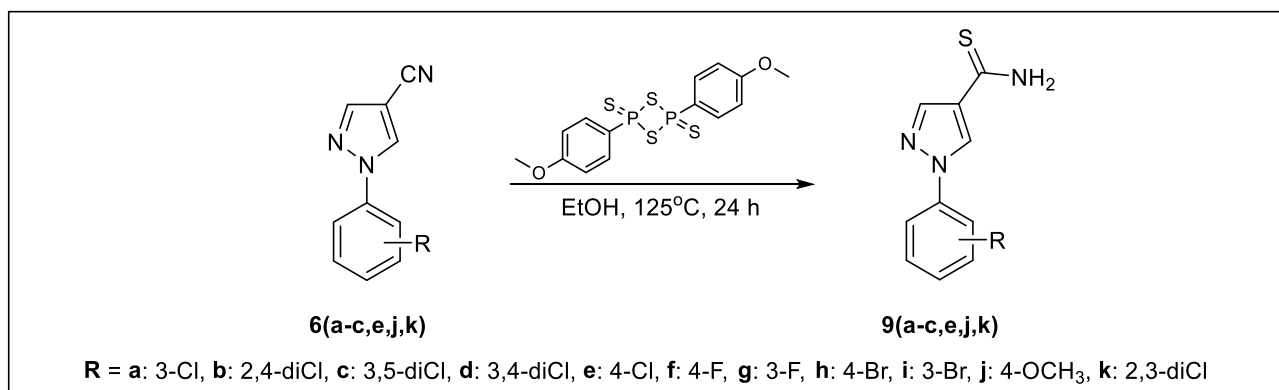
**Esquema 35:** Rota sintética dos derivados **9(d,f-i)**.



• **Metodologia B:** síntese dos intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxitioamidas **9(a-c,e,j,k)**:

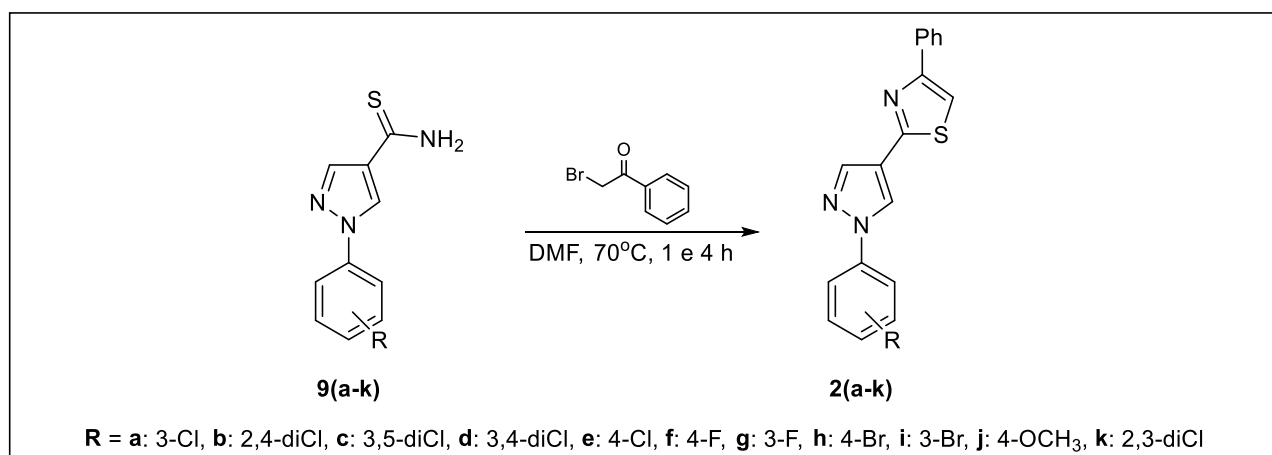
Os intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxitioamidas **9(a-c,e,j,k)** foram sintetizados em um balão de fundo redondo de 10 mL, no qual foi adicionado 0,001 mol do intermediário **6(a-c,e,j,k)**, 0,002 mol do reagente de Lawesson e 5 mL de etanol (Shahinshavali et al., 2020). O balão reacional, adaptado com condensador Allihn, foi colocado sob agitação com barra magnética e aquecimento a 125°C, por 24 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCF, utilizando diclorometano como eluente. Após o término da reação, o balão foi levado ao rotaevaporador e o sólido foi purificado por cromatografia em coluna de forma análoga ao descrito para o derivado **9d**, na metodologia A, obtendo os intermediários desejados (Esquema 36).

**Esquema 36:** Síntese dos derivados **9(a-c,e,j,k)**.



Por fim, os intermediários **9(a-k)** (0,001 mol) reagiram com 2-bromoacetofenona (0,001 mol), em dimetilformamida (DMF) (2 mL), em um balão de fundo redondo de 10 mL, sob agitação com barra magnética, a temperatura de 80°C (Ayati, 2015). O término da reação foi evidenciado por CCF, utilizando a mistura de solventes heptano:acetato de etila (1:1). Os produtos finais 4-fenil-2-(1-*aril-1H*-pirazol-4-il)-tiazóis **2(c,d,g-i)** foram obtidos após 1 hora de reação e os demais, **2(a,b,e,f,j,k)**, após 4 horas. Adicionou-se etanol ao balão para retirar o produto que estava aderido e o conteúdo foi vertido em um béquer com água gelada. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com papel de filtro. O produto foi recristalizado com uma mistura de água/etanol (Esquema 37).

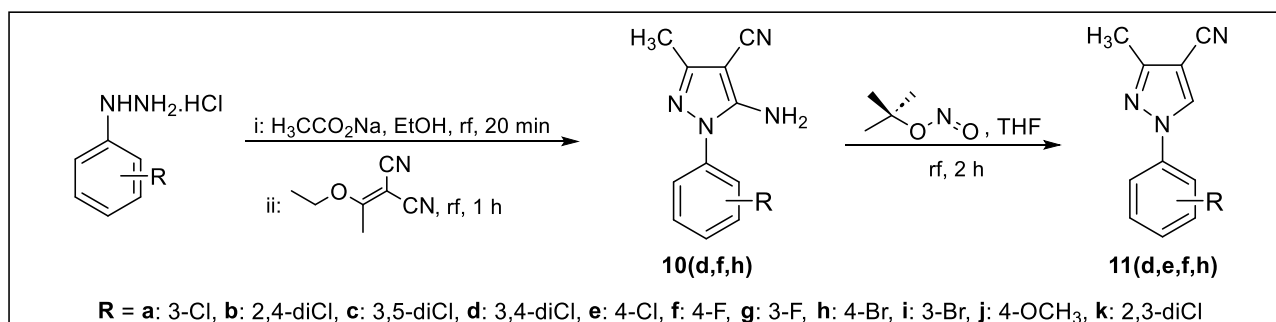
**Esquema 37:** Síntese dos derivados **2(a-k)**.



#### 4.1.4. Síntese dos derivados 2-(1-*aril-3*-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas **3(a,c-f,h-j)**

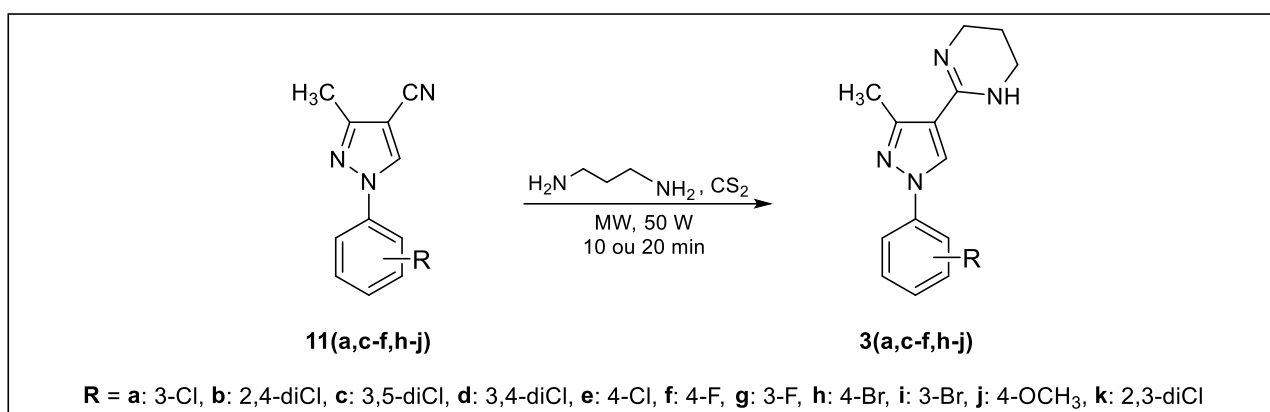
Primeiramente, os intermediários 5-amino-1-*aril-3*-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **10(a,c-f,h-j)** e 1-*aril-3*-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **11(a,c-f,h-j)** foram sintetizados empregando metodologias análogas à descrita no item 4.1.1, publicadas pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 38) (Faria et al., 2013a, 2013b) e utilizados como intermediários na síntese dos produtos finais **3(a,c-f,h-j)**. Sintetizou-se os intermediários **10(d,f,h)** e **11(d,e,f,h)**, enquanto os demais, **10(a,c,e,f,i,j)** e **11(a,c,i,j)**, foram sintetizados por outros integrantes do grupo de pesquisa.

**Esquema 38:** Rota sintética para a obtenção dos intermediários das séries **10** e **11**.



Os produtos finais **3(a,c-f,h-j)** foram sintetizados em um balão de fundo redondo de 10 mL, no qual foi adicionado 0,001 mol dos intermediários **11(a,c-f,h-j)** e 2 mL de 1,3-diaminopropano. O balão reacional foi colocado sob agitação com barra magnética, à temperatura ambiente, e adicionou-se, gota a gota, 0,004 mol de dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>) (Dos Santos et al., 2011a, 2011b). Posteriormente, o balão foi colocado no reator de micro-ondas, adaptado com condensador Allihn, utilizando método potência fixa a 50 W, sob agitação constante, com temperatura máxima de 150°C. O derivado **3j** foi obtido após um pulso de 10 minutos, enquanto que os derivados **3(a,c-f,h,i)** foram obtidos em 20 minutos. A evolução da reação foi acompanhada por CCF, utilizando diclorometano como eluente. Após o término da reação, o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 20 mL de água gelada, sob agitação vigorosa. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com papel de filtro e lavado com água fria, gerando os produtos finais desejados (Esquema 39).

**Esquema 39:** Síntese dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.



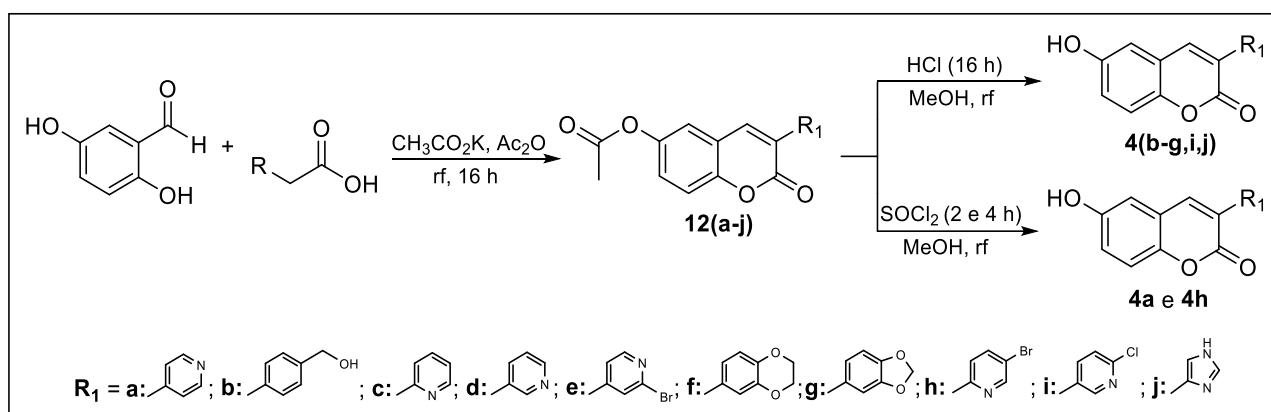
#### 4.1.5. Síntese dos derivados 3-aryl/heteroaryl-6-hidroxicumarinas **4(a-j)**

Em um balão de fundo redondo de 10 mL previamente purgado com gás argônio, foram adicionados 0,001 mol de 2,5-di-hidroxibenzaldeído, 0,001 mol de ácido aril/heteroarilacético, 0,0019 mol de acetato de potássio (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>K) e 3 mL de anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O). O balão foi adaptado com condensador Allihn e, em seguida, passou-se gás argônio por todo o sistema. A mistura foi submetida à agitação com barra magnética e aquecimento em refluxo, por 16 horas (Kabeya et al., 2007). Após o término da reação, evidenciado por CCF, utilizando uma mistura de heptano:acetato de etila (7:3) como eluente, o conteúdo do balão reacional foi neutralizado com 10 mL de solução aquosa 10% (m/v) de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) anidro. Logo após, foi realizada uma extração líquido-líquido utilizando o funil de separação de 100 mL, extraiu-se 3 vezes com 30 mL de acetato de etila e, subsequentemente, a fase orgânica foi lavada com água (3 x 30 mL) no funil de separação e seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro. A fase orgânica foi filtrada em papel de filtro e levada ao rotaevaporador para retirar o acetato de etila e o excesso de anidrido acético. No processo de purificação, inicialmente, o conteúdo do balão reacional foi incorporado em 2,0 g de sílica gel (40-63 µm, Merck), sendo depositados no topo de coluna cromatográfica de 79 cm de altura e 3,0 cm de diâmetro, empacotada com 40,0

g de sílica-gel e uma mistura de heptano:acetato de etila (8:2). Procedeu-se a eluição com a mistura de eluentes aumentando a polaridade e recolhendo em tubos de 40 mL. As frações foram reunidas de acordo com seus perfis por CCF e concentradas no rotaevaporador, obtendo as cumarinas acetoxiladas e substituídas na posição 3 **12(a-j)** (Esquema 40).

Os produtos finais **4(b-g,i,j)** foram sintetizados em um balão de fundo redondo de 10 mL, adaptado com condensador Allihn, no qual foi adicionado 0,003 mol dos intermediários **12(b-g,i,j)**, 6,5 mL de solução de HCl 2 mol.L<sup>-1</sup> (v/v) e 2 mL de metanol. O balão reacional foi colocado sob agitação com barra magnética e aquecimento em refluxo, por 16 horas (Rodríguez-Enríquez et al., 2020; Matos et al., 2020). Os derivados **4a** e **4h** foram obtidos de forma semelhante, porém utilizou-se cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) (4 equiv.) em vez de HCl, por 2 e 4 horas, respectivamente. Após o término da reação, evidenciado por CCF, o balão reacional foi colocado em banho de gelo por 3 horas. Em seguida, o sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner com placa porosa sinterizada e, em seguida, lavado com água fria, gerando os produtos finais esperados (Esquema 40).

**Esquema 40:** Rota sintética dos derivados **4(a-j)**.

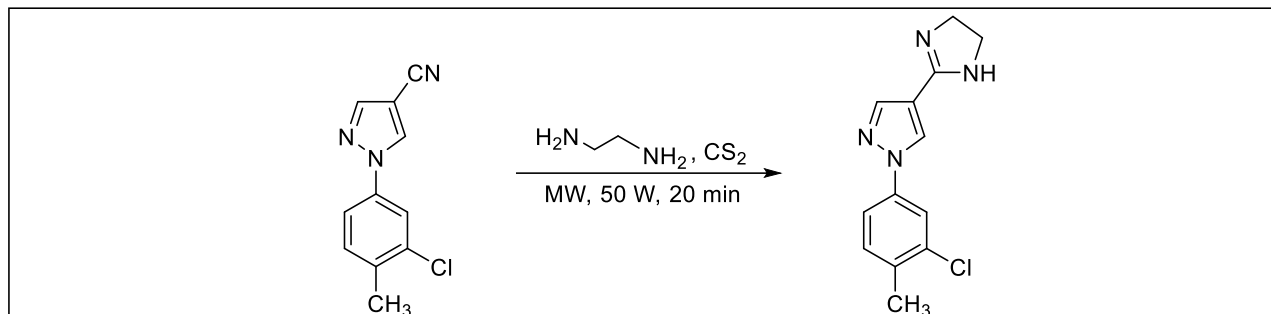


#### 4.1.6. Síntese *scale up* do derivado 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol **MSD24**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 0,007 mol do reagente 1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilas, sintetizado anteriormente por outros integrantes do grupo de pesquisa e 20 mL de etilendiamina. Logo após, adicionou-se lentamente 1,8 mL de dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), à temperatura ambiente, sob agitação constante (Orlando et al., 2021). Logo após, o balão reacional foi posto no reator de micro-ondas, adaptado com condensador Allihn, utilizando método potência fixa a 50 W, sob agitação com barra magnética, por 20 minutos. O término da reação foi evidenciado por CCF, utilizando diclorometano como eluente. O conteúdo do balão foi solubilizado em etanol sob leve aquecimento. Subsequentemente, verteu-se em aproximadamente 200 mL de água gelada, com agitação vigorosa. O sólido formado foi filtrado a vácuo em funil de Buchner e lavado com água fria. O produto foi recristalizado duas vezes com uma mistura de

água/etanol (Esquema 41). O procedimento foi realizado uma segunda vez, partindo de 0,0035 mol do reagente, para obtenção de maior quantidade do produto final desejado.

**Esquema 41:** Síntese do derivado **MSD24**.



## 4.2. Análises de caracterização

### 4.2.1. Cromatografia em camada fina

As CCF's foram realizadas em placas de cromatografia sílica gel 60-F<sub>254</sub>, suportadas em alumínio.

### 4.2.2. Espectroscopia na região do infravermelho (FT/IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no aparelho modelo Spectrum 100 PerkinElmer, com técnica ATR (diamante-ZnSe), 16 varreduras, resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ , no Laboratório de Espectroscopia, UNIFEI – Itajubá – MG.

### 4.2.3. Espectrometria de massas

As análises foram realizadas em espectrômetros de massas Q-TOF ZQ-4000 (Micromass/Waters) de alta resolução (HRMS), com ionização por eletrospray (ESI), na central analítica da FIOCRUZ/RJ, e Trap Instrument amaZon ETD, com ionização por eletrospray (ESI-MS), na unidade de espectrometria de massas e proteômica, na USC.

### 4.2.4. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de  $^1\text{H}$  RMN (250, 300, 400 ou 500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  RMN (62,5, 75, 100 ou 125 MHz) foram realizadas em instrumentos BRUKER Avance, dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ), metanol deuterado (MeOD) e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, na central analítica da FIOCRUZ e na unidade de RMN da Faculdade de Química e no CIQUS, na USC.

### 4.2.5. Determinação das faixas de fusão

Os pontos de fusão foram mensurados em duplicata no aparelho da marca Allerbtest, no Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), na UNIFEI, para os derivados **1(a-k)**, **2(a-k)** e **3(a,c-f,h-j)**; e no aparelho da marca Gallenkamp, na USC, para os derivados **4(a-j)**.

### 4.3. Propriedades físico-químicas

As propriedades físico-químicas, como a regra dos 5 ( $Ro_5$ ) e o parâmetro de área de superfície polar topológica (TPSA) dos compostos **1(a-k)** e **3(a,c-f,h-j)** foram calculados usando o software OSIRIS DataWarrior versão 5.5.0. Tais análises foram realizadas por integrantes do Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC), na FIOCRUZ/RJ, sob coordenação da Dr<sup>a</sup>. Mirian Claudia de Souza Pereira. Para os derivados **2(a-k)** e **4(a-j)** as análises estão em andamento.

### 4.4. Ensaios biológicos *in vitro*

As análises de  $IC_{50}$  frente às formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi*, assim como os ensaios de citotoxicidade celular ( $CC_{50}$ ) foram realizados por integrantes do LUC, na FIOCRUZ/RJ, sob coordenação da Dr<sup>a</sup>. Mirian Claudia de Souza Pereira.

#### 4.4.1. Ensaio de citotoxicidade

O efeito tóxico dos derivados **1(a-k)**, **2(a-k)** e **3(a,c-f,h-j)** nas células de mamíferos foram avaliados em células Vero ( $1,5 \times 10^4$ /poço), semeadas em placas brancas de 96 poços de fundo plano e cultivadas durante 24 h antes do tratamento. Em seguida, monocamadas de células Vero foram tratadas com os derivados e com BZ, por 72 horas a 37°C, com faixa de concentração de 15,62 a 500  $\mu$ M. Como controle negativo as células Vero foram tratadas com meio RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) suplementado constendo dimetilsulfóxido ( $DMSO \leq 1\%$ ) A viabilidade celular foi avaliada quantificando os níveis de ATP após incubação com CellTiter Glo (Promega Corporation, Madison, WI, EUA). Três procedimentos experimentais foram realizados em duplicata. As análises de citotoxicidade para os derivados **4(a-j)** ainda estão sendo realizadas.

#### 4.4.2. Atividade tripanocida

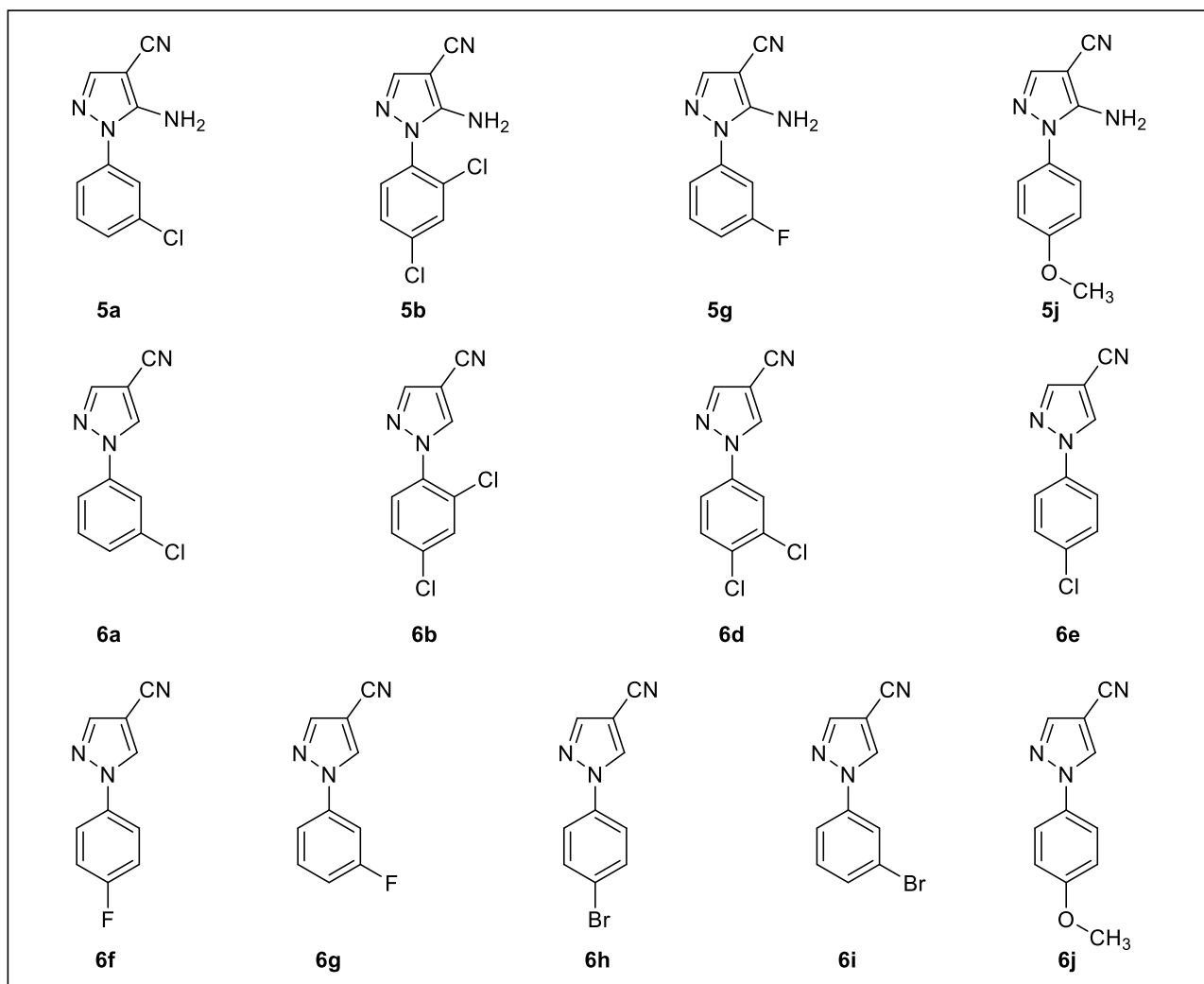
As análises de atividade tripanocida dos derivados **1(a-k)** foram realizadas contra a forma tripomastigota, os derivados **2(a-k)** foram avaliados contra as formas tripomastigotas e amastigotas intracelulares e os derivados **3(a,c-f,h-j)** contra amastigotas intracelulares. O clone de *T. cruzi* Dm28c geneticamente modificado para expressar luciferase (Dm28c-Luc), foi utilizado em todos os ensaios experimentais. Tripomastigotas e células VERO infectadas por *T. cruzi* (24 h) foram tratadas por 24 h e 72 h a 37°C, respectivamente e BZ (0,41 – 100  $\mu$ M). Parasitas viáveis foram revelados após adição de luciferina (300  $\mu$ g/mL), o substrato da luciferase. O sinal luminescente foi lido no leitor Glomax-Multi Detection. O valor  $IC_{50}$ , concentração do composto que reduz o número de viabilidade do parasita em 50%, foi calculado por regressão linear. O índice de seletividade (IS) foi calculado como a razão entre os valores  $CC_{50}$  e  $IC_{50}$ . Concentração não tóxica de DMSO ( $\leq 1\%$ ) foi utilizada como controle negativo. Para todos os derivados, ao menos três ensaios diferentes foram realizados em duplicata. As análises de atividade biológica para os derivados **4(a-j)** ainda estão sendo realizadas.

## 5. Resultados e discussão

### 5.1. Síntese dos derivados 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas **5** e 1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6**

Os intermediários **5(a,b,g,j)** e **6(a,b,d-j)** foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita no item **4.1.1** (Figura 34). Os demais derivados para completar as séries **5** e **6** foram sintetizados por outros integrantes do grupo.

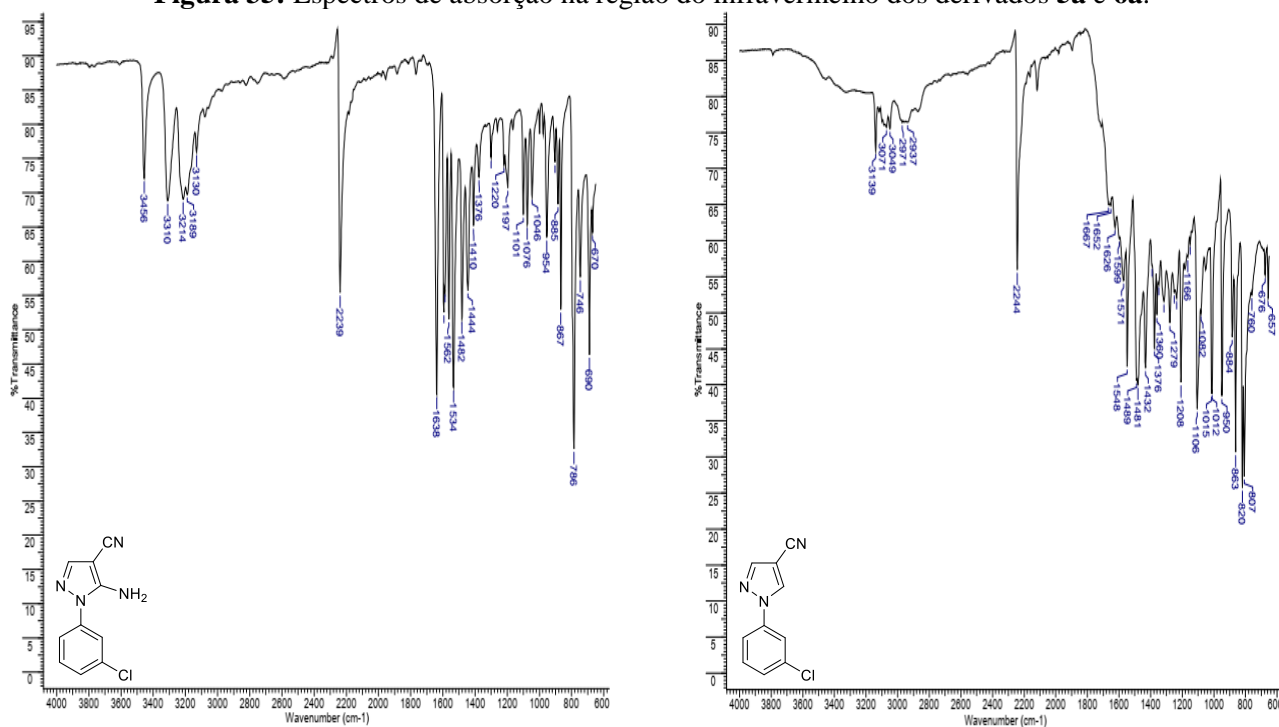
**Figura 34:** Representações estruturais dos intermediários **5(a,b,g,j)** e **6(a,b,d-j)**.



O mecanismo para a obtenção desses intermediários foi descrito diversas vezes pelo grupo de pesquisa (Dutra, 2022; Ferreira, 2020; Rosa, 2017). A caracterização de todos os intermediários foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho. Como exemplo, no espectro do derivado **5a** observou-se bandas relativas aos estiramentos e deformação angular no plano do grupo amino em 3456-3214 cm<sup>-1</sup> e 1638 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. A banda em 2239 cm<sup>-1</sup> foi associada ao estiramento da ligação C≡N e as relativas às ligações

C=C e C=N de anéis aromáticos em 1590-1482cm<sup>-1</sup> (Figura 35). No espectro do intermediário **6a**, a evidência da ocorrência da reação de desaminação aprótica foi a ausência de bandas referentes aos estiramentos e deformação angular das ligações N-H do grupo amino (Figura 35).

**Figura 35:** Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados **5a** e **6a**.

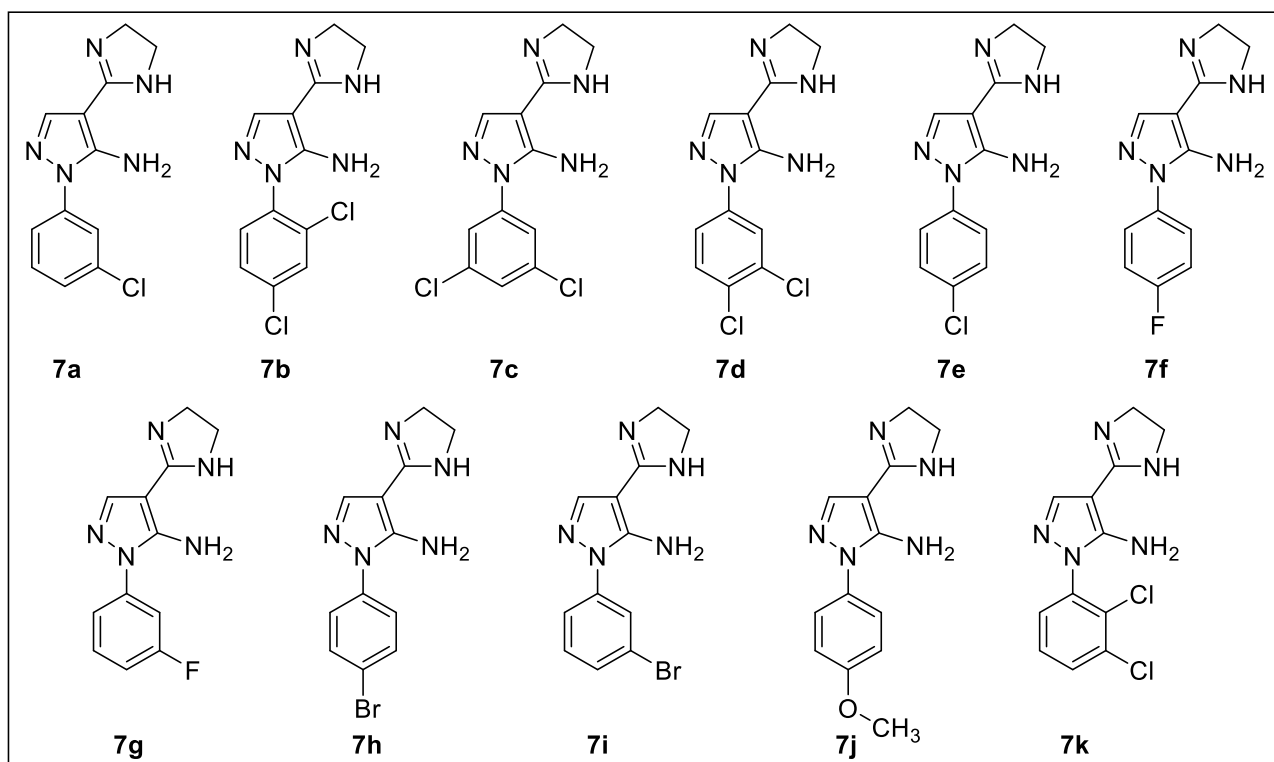


## 5.2. Síntese dos derivados 7-aryl-2,3-di-hidro-7H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas **1(a-k)**

- Síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-(4,5- di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **7(a-k)**

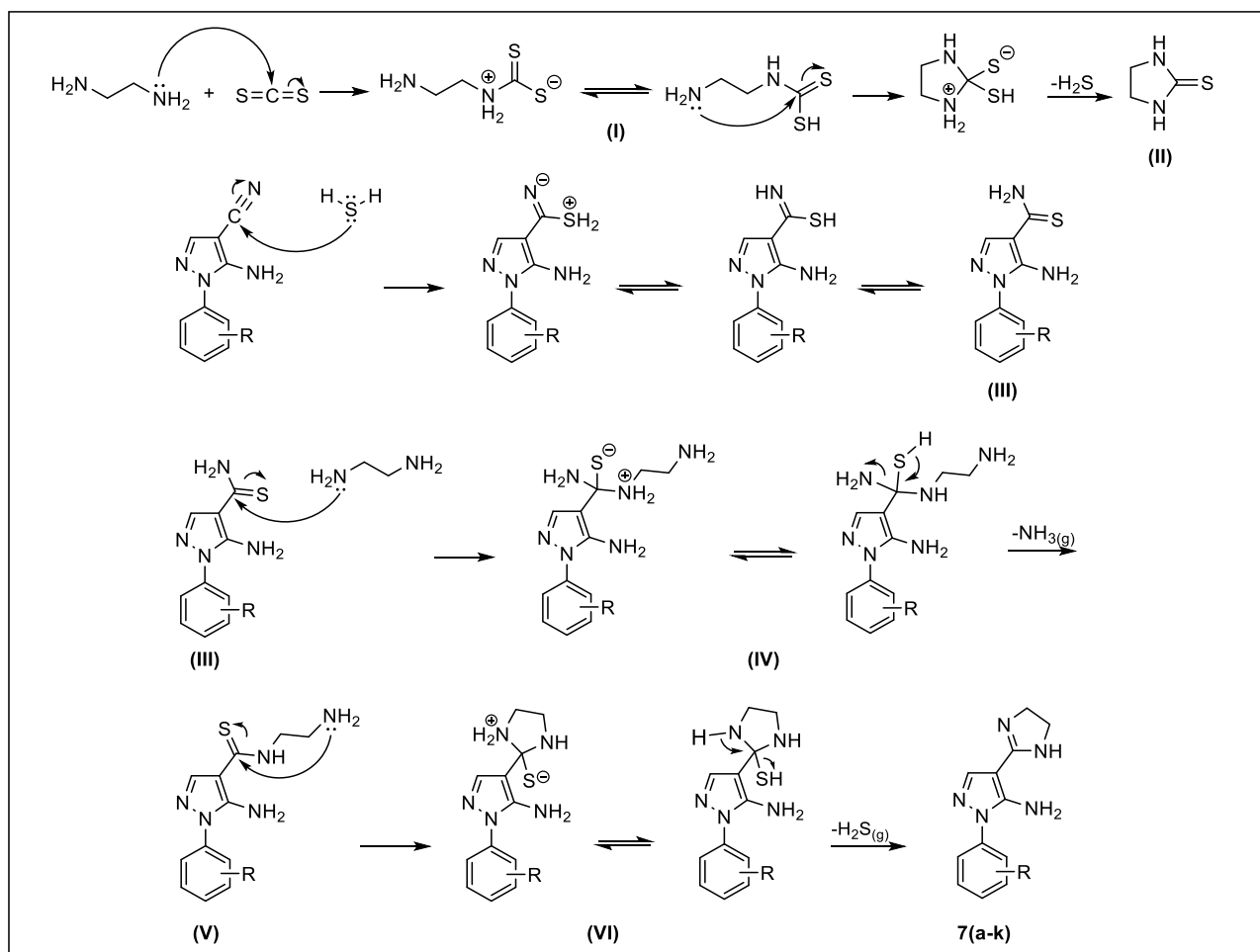
Os intermediários **7(a-k)** (Figura 36) foram sintetizados a partir da reação entre **5(a-k)**, etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), de acordo com a metodologia descrita no item **4.1.2**.

**Figura 36:** Representações estruturais dos intermediários **7(a-k)**.



O mecanismo para a obtenção dos intermediários **7(a-k)** inicia com etilenodiamina realizando uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do dissulfeto de carbono, gerando o intermediário **(I)**. Após, ocorre a ciclização, seguida pela eliminação de sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ) e formação da tioureia cíclica **(II)**. Em seguida, o sulfeto de hidrogênio gerado faz uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do grupo ciano presente na matéria-prima e, após o equilíbrio ácido-base e tautomerização, gera o intermediário tioamida **(III)**. Na etapa seguinte, o átomo de carbono da tioamida **(III)** sofre uma adição nucleofílica a partir da etilenodiamina, gerando o intermediário **(IV)** que, após um equilíbrio ácido-base seguido de eliminação de amônia, produz o intermediário **(V)**. Subsequentemente, ocorre a ciclização gerando o intermediário **(VI)** em equilíbrio. Por fim, ocorre a eliminação de sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ) do intermediário **(VI)**, formando **7(a-k)** (Esquema 42).

**Esquema 42:** Proposta mecanística de formação dos derivados **7(a-k)**.



A caracterização dos intermediários **7(a-k)** foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 01 a 11) e as principais absorções estão na tabela 7.

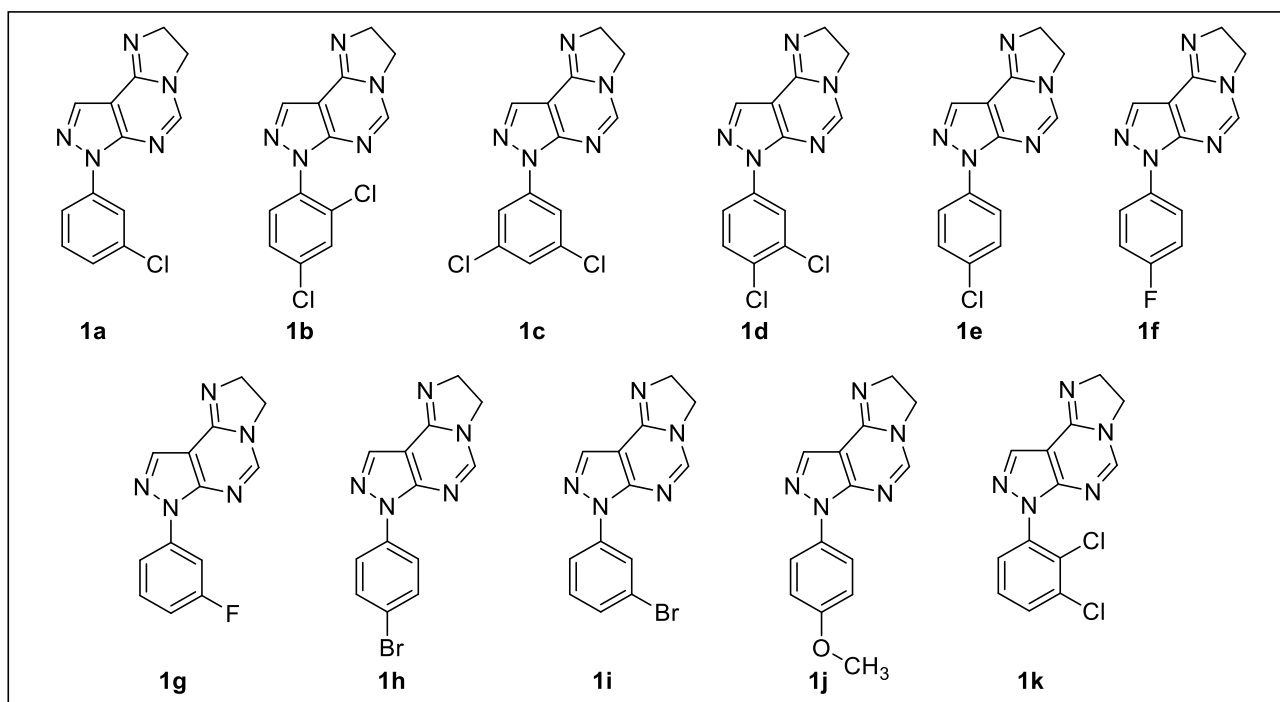
Nos espectros dos produtos obtidos foi possível evidenciar que a reação ocorreu, pois não foram observadas bandas relativas ao estiramento do grupo ciano (CN). Os estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{as}}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{s}}$ ) associados ao grupo amina ( $\text{NH}_2$ ), assim como o estiramento da ligação N-H da imidazolina, geraram bandas de absorção na faixa de 3422 a 3181  $\text{cm}^{-1}$ . Os estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  produziram bandas de absorção na faixa de 3193 a 3066  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que as absorções relativas aos estiramentos das ligações C-H geraram absorções na faixa de 2972 a 2837  $\text{cm}^{-1}$ . A banda referente ao estiramento da ligação C=N do anel imidazolina foi identificada com absorção entre 1619 e 1601  $\text{cm}^{-1}$ . As absorções na faixa de 1599 a 1450  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos núcleos pirazólico e benzênico.

**Tabela 7:** Principais absorções (cm<sup>-1</sup>) na região do infravermelho dos derivados **7(a-k)**.

Derivado	Estiramentos				
	N-H	C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	C=N (imidazolina)	C=C/C=N (pirazol/benzeno)
<b>7a</b> (3-Cl)	3376-3225	3162-3150	2924-2877	1609	1594-1473
<b>7b</b> (2,4-diCl)	3253-3181	3110-3095	2934-2864	1604	1572-1484
<b>7c</b> (3,5-diCl)	3422-3281	3083	2947-2874	1619	1582-1457
<b>7d</b> (3,4-diCl)	3417-3296	3107-3073	2972-2872	1612	1596-1478
<b>7e</b> (4-Cl)	3389-3262	3158-3116	2934-2854	1605	1568-1466
<b>7f</b> (4-F)	3284-3217	3131-3075	2943-2871	1611	1599-1505
<b>7g</b> (3-F)	3370-3258	3112-3066	2935-2862	1601	1567-1455
<b>7h</b> (4-Br)	3335-3216	3159-3096	2920-2851	1607	1561-1466
<b>7i</b> (3-Br)	3258-3224	3193-3172	2928-2872	1609	1588-1479
<b>7j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3382-3277	3178-3119	2963-2837	1601	1527-1450
<b>7k</b> (2,3-diCl)	3416-3274	3167-3143	2925-2849	1604	1578-1463

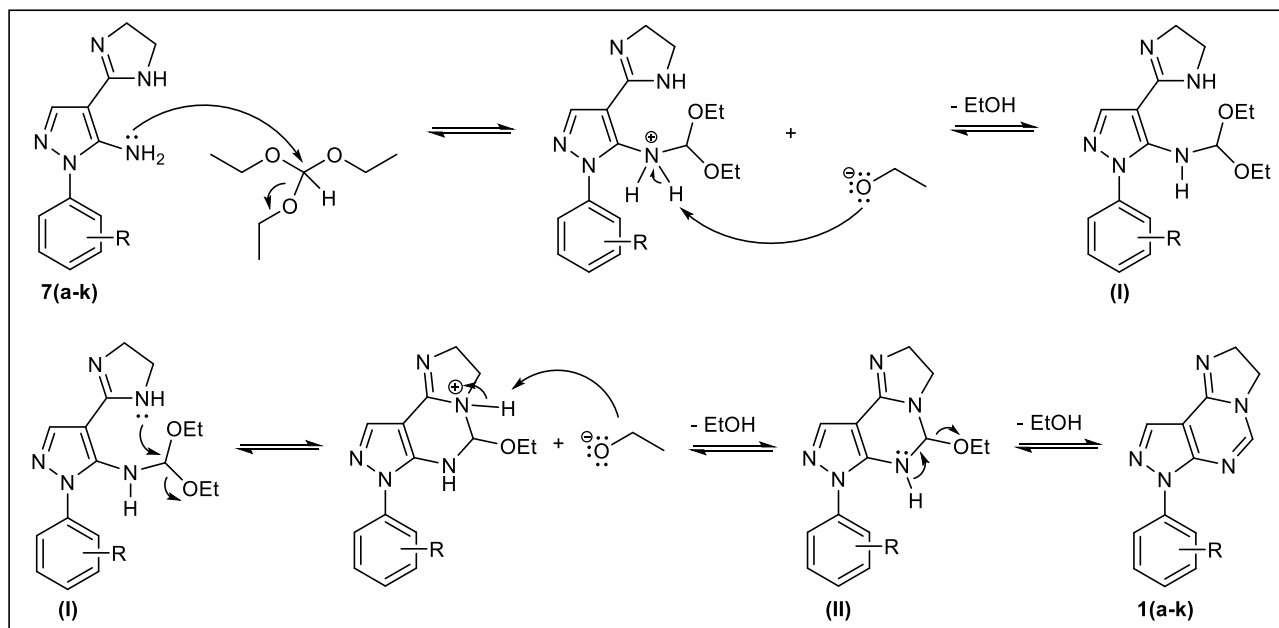
- Síntese dos produtos finais 7-aryl-2,3-di-hidro-7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **1(a-k)**

Os produtos finais **1(a-k)** (Figura 37) foram sintetizados a partir da reação entre os intermediários **7(a-k)** e trietilortoformiato (HC(OEt)<sub>3</sub>), de acordo com a metodologia descrita no item **4.1.2**. Os compostos foram obtidos e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e espectroscopias de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN.

**Figura 37:** Representações estruturais dos derivados **1(a-k)**.

O mecanismo para a obtenção dos derivados **1(a-k)** inicia com os intermediários **7(a-k)** realizando uma substituição nucleofílica ao átomo de carbono central do trietilortoformiato, tendo a saída do etóxido que, em seguida, abstrai o próton do sal quaternário de amônio gerando o intermediário **(I)**. Na etapa seguinte, ocorre a ciclização intramolecular, liberando o etóxido que novamente abstrai um próton formando o intermediário **(II)**. A eliminação de etanol na última etapa produz os compostos desejados **1(a-k)** (Esquema 43).

**Esquema 43:** Proposta mecanística de formação dos derivados **1(a-k)**.



Os produtos finais **1(a-k)** foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 12 a 22) e as principais absorções estão na tabela 8. Os estiramentos das ligações  $C_{sp^2}-H$  geraram absorções na faixa de  $3178$  a  $3014\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que as absorções relativas aos estiramentos das ligações  $C_{sp^3}-H$  produziram absorções na faixa de  $2971$  a  $2877\text{ cm}^{-1}$ . A banda com absorção entre  $1688$  e  $1671\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento da ligação  $C=N$  dos anéis imidazolina ou pirimidina e as absorções na faixa de  $1609$  a  $1451\text{ cm}^{-1}$  foram associadas aos estiramentos referentes às ligações  $C=C$  e  $C=N$  dos núcleos pirazólico e benzênico.

**Tabela 8:** Principais absorções (cm<sup>-1</sup>) na região do infravermelho dos derivados **1(a-k)**.

Derivado	Estiramentos			
	C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	C <sub>sp</sub> <sup>3</sup> -H	C=N (imidazolina/pirimidina)	C=C/C=N (pirazol/benzeno)
<b>1a</b> (3-Cl)	3162-3100	2964-2887	1672	1593-1451
<b>1b</b> (2,4-diCl)	3124-3047	2949-2896	1688	1589-1487
<b>1c</b> (3,5-diCl)	3099-3056	2970-2882	1678	1588-1458
<b>1d</b> (3,4-diCl)	3099-3021	2951-2880	1682	1586-1457
<b>1e</b> (4-Cl)	3150-3098	2952-2881	1680	1590-1457
<b>1f</b> (4-F)	3124-3030	2957-2880	1687	1609-1455
<b>1g</b> (3-F)	3125-3014	2941-2879	1688	1600-1453
<b>1h</b> (4-Br)	3178-3018	2949-2878	1679	1590-1488
<b>1i</b> (3-Br)	3102-3073	2945-2878	1675	1588-1476
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3097-3037	2971-2880	1671	1559-1457
<b>1k</b> (2,3-diCl)	3164-3069	2941-2877	1680	1583-1470

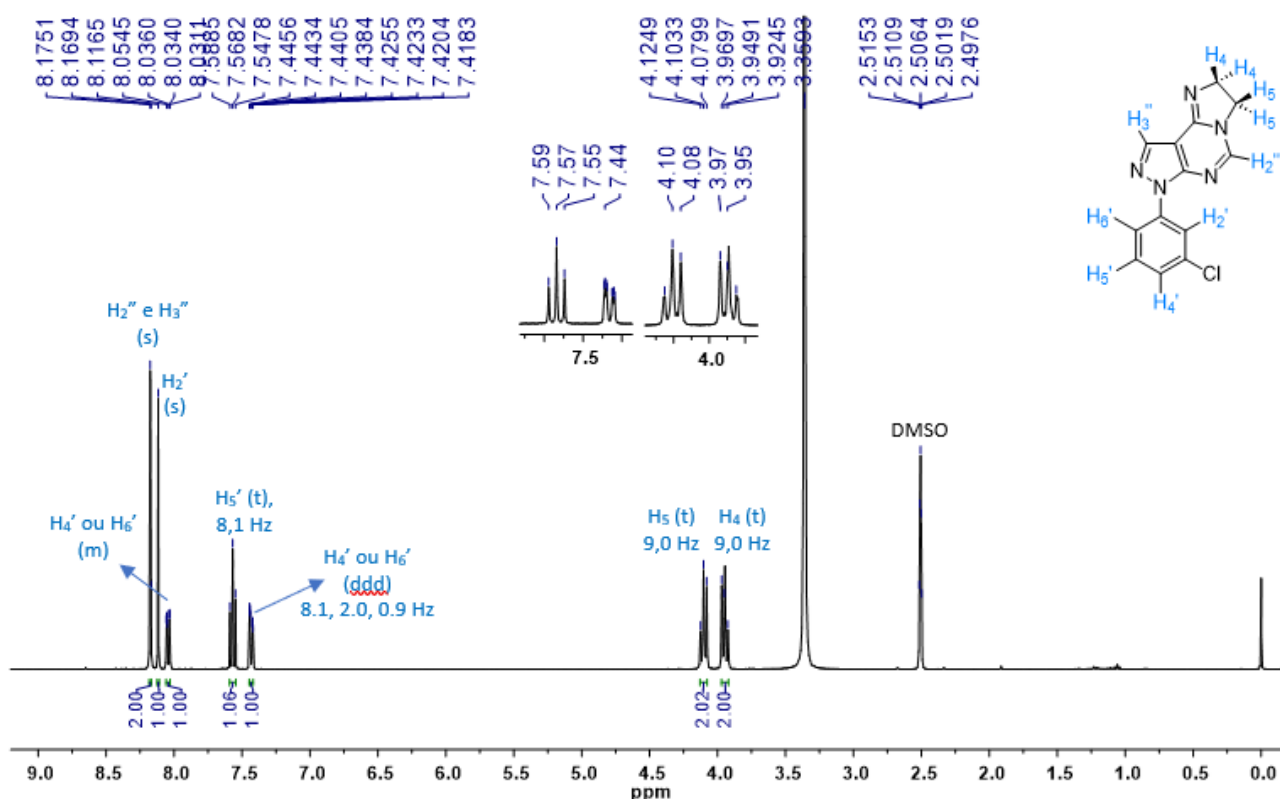
Os resultados das análises de espectrometria de massas de alta resolução dos 11 derivados **1(a-k)** (Anexo – Espectros 23 a 33) são mostrados na tabela 9. Para todos os derivados o pico base foi identificado com a relação  $m/z$  referente a molécula protonada [M+H], com erro de 0-6,64 ppm. A presença dos átomos de cloro foi confirmada pelos picos [M+2+H] com intensidade de aproximadamente 1/3 do pico do íon molecular para os derivados monoclорados **1a** (3-Cl) e **1e** (4-Cl) e 2/3 para os diclorados **1b** (2,4-diCl), **1c** (3,5-diCl), **1d** (3,4-diCl) e **1k** (2,3-diCl). Também foi confirmada a presença de um átomo de bromo nos derivados **1h** (4-Br) e **1i** (3-Br) por apresentarem o pico [M+2+H] com intensidade próxima do pico do íon molecular. Em alguns espectros foram identificados contaminantes com baixa intensidade como triton  $m/z$  353,26 [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O][C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>n</sub> nos derivados **1(c,e,f,g,i)** e triton  $m/z$  281,29 [C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O][C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>n</sub> no derivado **1d** (KELLER et al., 2008).

**Tabela 9:** Resultados de espectrometria de massas de alta resolução [M+H] dos derivados **1(a-k)**.

Derivado	$m/z$ teórico	$m/z$ experimental	erro (ppm)
<b>1a</b> (3-Cl)	272,0703	272,0704	0,36
<b>1b</b> (2,4-diCl)	306,0313	306,0302	3,59
<b>1c</b> (3,5-diCl)	306,0313	306,0302	3,59
<b>1d</b> (3,4-diCl)	306,0313	306,0298	4,90
<b>1e</b> (4-Cl)	272,0703	272,0700	1,10
<b>1f</b> (4-F)	256,0998	256,0994	1,56
<b>1g</b> (3-F)	256,0998	256,0996	0,78
<b>1h</b> (4-Br)	316,0198	316,0177	6,64
<b>1i</b> (3-Br)	316,0198	316,0196	0,63
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	268,1198	268,1198	0,00
<b>1k</b> (2,3-diCl)	306,0313	306,0298	4,90

Todos os derivados **1(a-k)** (Anexo – Espectros 34 a 44) foram analisados por  $^1\text{H}$ -RMN. Como exemplo, no espectro do derivado **1a**, mostrado na figura 38, foram atribuídos os quatro átomos de hidrogênio do anel imidazolina,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ , aos sinais tripletos em  $\delta$  3,94 e 4,10 ppm com  $J$  9,0 Hz. O sinal simpleto, com integração 2, é referente aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2''$  e  $\text{H}_3''$  em  $\delta$  8,17 ppm. Os demais sinais foram atribuídos aos hidrogênios do anel benzênico: um simpleto em  $\delta$  8,12 ppm ( $\text{H}_2'$ ), duplete de duplete de dupletos em  $\delta$  7,43 ppm e  $J$  8,0; 2,0 e 0,9 Hz ( $\text{H}_4'$  ou  $\text{H}_6'$ ), triplete em  $\delta$  7,57 ppm e  $J$  8,1 Hz ( $\text{H}_5'$ ) e multiplete em  $\delta$  8,06-8,02 ppm ( $\text{H}_4'$  ou  $\text{H}_6'$ ).

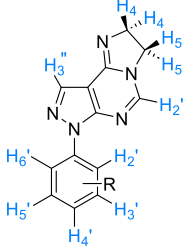
**Figura 38:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado **1a** (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz).



Os resultados para todos os derivados estão na tabela 10. Os átomos de hidrogênio  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ , foram identificados como sinais tripletos, em  $\delta$  3,90-4,12 ppm e  $J$  8,6 a 9,3 Hz. Os átomos de hidrogênio dos núcleos pirimidínico ( $\text{H}_2''$ ) e pirazólico ( $\text{H}_3''$ ) foram atribuídos aos sinais simpletos, com  $\delta$  8,09-8,30 ppm e  $\delta$  8,02-8,18 ppm, respectivamente. Os átomos de hidrogênio  $\text{H}_3'/\text{H}_5'$  e  $\text{H}_2'/\text{H}_6'$  do anel aromático nos derivados *para* substituídos **1e** (4-Cl), **1h** (4-Br) e **1j** (4- $\text{OCH}_3$ ) foram atribuídos aos sinais dupletos, em  $\delta$  7,06-8,05 ppm e  $J$  8,9 e 9,0 Hz. Vale destacar que, para o derivado **1j**, o sinal simpleto em  $\delta$  3,78 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metóxi ( $\text{OCH}_3$ ). Para o derivado *meta* substituído **1i** (3-Br) foram identificados sinais dupletos atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_4'$  e  $\text{H}_6'$  em  $\delta$  8,08 e 7,57 ppm e  $J$  8,1 Hz, ao átomo de hidrogênio  $\text{H}_5'$  foi atribuído o sinal triplete em  $\delta$  7,50 ppm e  $J$  8,1 Hz e o átomo de hidrogênio  $\text{H}_2'$  foi atribuído ao sinal simpleto em  $\delta$  8,12 ppm. Para o derivado diclorado **1b**, o átomo de hidrogênio  $\text{H}_3'$  foi atribuído ao sinal simpleto em  $\delta$  7,91 ppm e os átomos de hidrogênio  $\text{H}_5'$  e  $\text{H}_6'$  foram relacionados ao multiplete em  $\delta$  7,65-7,59 ppm. O

sinial duplete em  $\delta$  8,17 ppm e  $J$  2,0 Hz foi atribuído aos átomos de hidrogênio  $H_2'$  e  $H_6'$  e o sinal triplo em  $\delta$  7,60 ppm e  $J$  2,0 Hz foi atribuídos a  $H_4'$  do derivado **1c**. Ao átomo de hidrogênio  $H_2'$  do composto **1d** foi atribuído ao sinal duplete em  $\delta$  8,39 ppm e  $J$  2,5 Hz, o átomo de hidrogênio  $H_5'$  foi atribuído ao sinal duplete em  $\delta$  7,81 ppm e  $J$  8,9 Hz e o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  8,10 ppm e  $J$  8,9; 2,5 Hz ao átomo de hidrogênio  $H_6'$ . No espectro do composto diclorado **1k**, o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  7,87 e  $J$  6,2; 2,7 Hz foi atribuído ao átomo de hidrogênio  $H_4'$  e o sinal triplo em  $\delta$  7,58 ppm e  $J$  6,2 Hz foi atribuído aos átomos de hidrogênio  $H_5'$  e  $H_6'$ . No caso do derivado **1f** (4-F), o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  8,02 ppm e  $J$  9,0; 5,0 Hz é referente aos átomos de hidrogênio  $H_2'$  e  $H_6'$  e o sinal triplo em  $\delta$  7,38 ppm e  $J$  9,0 Hz aos átomos de hidrogênio  $H_3'$  e  $H_5'$ . Os sinais multipletos em  $\delta$  7,98-7,17 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio  $H_2'$ ,  $H_4'$ ,  $H_5'$  e  $H_6'$  no derivado **1g** (3-F).

**Tabela 10:** Dados de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz ou 400 MHz), em  $\text{DMSO-}d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e  $J$  (Hz) dos derivados **1(a-k)**.



	$H_4$	$H_5$	$H_2''$	$H_3''$	$H_2'$	$H_3'$	$H_4'$	$H_5'$	$H_6'$	$\text{OCH}_3$
<b>1a</b> (3-Cl)	3,94 (t) 9,0	4,10 (t) 9,0	8,17 (s)	8,17 (s)	8,12 (s)	--	7,43 (ddd) 8,0; 2,0; 0,9	7,57 (t) 8,0	8,06-8,02 (m)	--
<b>1b</b> (2,4-diCl)	3,94 (t) 9,1	4,07 (t) 9,1	8,11 (s)	8,03 (s)	--	7,91 (s)	--	7,65-7,59 (m)	7,65-7,59 (m)	--
<b>1c</b> (3,5-diCl)	4,09 (t) 8,6	4,09 (t) 8,6	8,19 (s)	8,13 (s)	8,17 (d) 2,0	--	7,60 (t) 2,0	--	8,17 (d) 2,0	--
<b>1d</b> (3,4-diCl)	3,95 (t) 9,2	4,12 (t) 9,2	8,21 (s)	8,15 (s)	8,39 (d) 2,5	--	--	7,81 (d) 8,9	8,10 (dd) 8,9; 2,5	--
<b>1e</b> (4-Cl)	3,91 (t) 8,9	4,08 (t) 8,9	8,13 (s)	8,08 (s)	8,05 (d) 8,9	7,57 (d) 8,9	--	7,57 (d) 8,9	8,05 (d) 8,9	--
<b>1f</b> (4-F)	3,95 (t) 9,0	4,11 (t) 9,0	8,14 (s)	8,09 (s)	8,02 (dd) 9,0; 5,0	7,38 (t) 9,0	--	7,38 (t) 9,0	8,02 (dd) 9,0; 5,0	--
<b>1g</b> (3-F)	3,95 (t) 9,3	4,12 (t) 9,3	8,18 (s)	8,12 (s)	7,25-7,17 (m)	--	7,98-7,89 (m)	7,62-7,55 (m)	7,98-7,89 (m)	--
<b>1h</b> (4-Br)	3,92 (t) 9,1	4,09 (t) 9,1	8,14 (s)	8,09 (s)	8,01 (d) 8,9	7,72 (d) 8,9	--	7,72 (d) 8,9	8,01 (d) 8,9	--
<b>1i</b> (3-Br)	3,95 (t) 9,2	4,11 (t) 9,2	8,30 (s)	8,18 (s)	8,12 (s)	--	8,08 (d) 8,1	7,57 (d) 8,1	7,50 (t) 8,1	--
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3,90 (t) 9,0	4,05 (t) 9,0	8,09 (s)	8,04 (s)	7,82 (d) 9,0	7,06 (d) 9,0	--	7,06 (d) 9,0	7,82 (d) 9,0	3,78 (s)
<b>1k</b> (2,3-diCl)	3,95 (t) 9,1	4,06 (t) 9,1	8,11 (s)	8,02 (s)	--	--	7,87 (dd) 6,2; 2,7	7,58 (t) 6,2	7,58 (t) 6,2	--

Os derivados **1(a-k)** (Anexo – Espectros 45 a 55) foram caracterizados por  $^{13}\text{C}$ -RMN e os átomos de carbono metilênicos do anel imidazolina ( $C_4$  e  $C_5$ ) foram atribuídos aos sinais em  $\delta$  45,3-55,9 ppm. Para os derivados fluorados, os sinais dupletos foram atribuídos aos carbonos acoplados com átomo de flúor, em  $\delta$  160,3 (d,  $J$  246,4 Hz,  $C_4'$ ), 123,7 (d,  $J$  8,4 Hz,  $C_2'/C_6'$ ), 115,8 (d,  $J$  22,1 Hz,  $C_3'/C_5'$ ) para **1f** e  $\delta$  162,1 (d,  $J$  256,6 Hz,  $C_3'$ ), 140,0 (d,  $J$  24,2 Hz), 131,0 (d,  $J$  9,1 Hz,  $C_6'$ ), 113,4 (d,  $J$  20,8 Hz), 108,3 (d,  $J$  26,6 Hz) para **1g**. Para o derivado **1j**, o sinal em  $\delta$  45,7 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo metóxi ( $\text{OCH}_3$ ). O carbono

quaternário C<sub>4</sub>'' foi atribuído ao sinal de menor intensidade e mais baixo deslocamento entre os carbonos aromáticos em  $\delta$  126,3-92,4 ppm. Os demais sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos (C<sub>2</sub> e C<sub>2</sub>'' do anel pirimidina; C<sub>3</sub>'' e C<sub>5</sub>'' do anel pirazol e C<sub>1</sub>', C<sub>2</sub>', C<sub>3</sub>', C<sub>4</sub>', C<sub>5</sub>' e C<sub>6</sub>' no núcleo benzênico) foram observados na região típica de carbono aromático em  $\delta$  161,4-102,5 ppm, conforme mostrados na tabela 11.

**Tabela 11:** Dados de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz ou 100 MHz), em DMSO-*d*<sub>6</sub>, relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e *J* (Hz) dos derivados **1(a-k)**.

	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> ''	C <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> ', C <sub>2</sub> ', C <sub>3</sub> ', C <sub>4</sub> ', C <sub>5</sub> ', C <sub>6</sub> ', C <sub>2</sub> '', C <sub>3</sub> '', C <sub>5</sub> ''	OCH <sub>3</sub>
<b>1a</b> (3-Cl)	53,4	45,3	101,9	150,3; 148,5; 147,5; 139,6; 135,4; 133,3; 130,8; 126,3; 120,6; 119,5	--
<b>1b</b> (2,4-diCl)	53,9	45,8	100,8	149,2; 148,0; 135,9; 135,4; 134,7; 132,7; 131,7; 130,3; 128,7	--
<b>1c</b> (3,5-diCl)	54,0	45,8	126,3	155,7; 151,1; 148,7; 148,5; 140,9; 136,8; 136,5; 135,0; 119,6; 119,2	--
<b>1d</b> (3,4-diCl)	54,0	45,9	102,9	151,0; 149,0; 148,3; 138,7; 136,3; 132,0; 131,7; 129,3; 122,8; 121,4	--
<b>1e</b> (4-Cl)	53,9	45,8	102,3	150,6; 149,1; 147,9; 137,8; 135,7; 131,3; 129,7; 123,3	--
<b>1f</b> (4-F)	53,2	45,7	101,4	160,3 (d, <i>J</i> 246,4 Hz; C <sub>4</sub> ' <sup>^</sup> ); 149,8; 148,9; 147,2; 137,8; 134,9; 123,7 (d, <i>J</i> 8;4 Hz; C <sub>2</sub> '/C <sub>6</sub> ' <sup>^</sup> ); 115,8 (d, <i>J</i> 22,1 Hz; C <sub>3</sub> '/C <sub>5</sub> ' <sup>^</sup> )	--
<b>1g</b> (3-F)	53,4	45,5	102,0	162,1 (d, <i>J</i> 256,6 Hz; C <sub>3</sub> ' <sup>^</sup> ); 150,6; 148,9; 147,7; 140,0 (d, <i>J</i> 24,2 Hz); 135,5; 131,0 (d, <i>J</i> 9,1 Hz; C <sub>6</sub> ' <sup>^</sup> ); 117,1; 113,4 (d, <i>J</i> 20,8Hz); 108,3 (d, <i>J</i> 26,6 Hz)	--
<b>1h</b> (4-Br)	53,5	49,8	102,0	150,2; 148,7; 147,5; 137,8; 135,3; 132,0; 123,2; 119,2	--
<b>1i</b> (3-Br)	54,0	45,8	92,4	161,4; 158,2; 150,8; 148,1; 135,9; 131,7; 129,8; 124,0; 120,5; 102,5	--
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	55,9	53,9	101,8	158,4; 150,0; 149,3; 147,5; 134,8; 132,1; 123,8; 114,6	45,7
<b>1k</b> (2,3-diCl)	54,0	45,8	100,8	152,0; 149,2; 148,0; 137,3; 136,0; 133,0; 132,1; 130,5; 129,4; 129,1	--

Os rendimentos dos produtos finais **1(a-k)** variaram de 28 a 77%. Os valores dos rendimentos e das faixas de fusão para cada derivado constam na tabela 12.

**Tabela 12:** Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **1(a-k)**.

Derivados	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)
<b>1a</b> (3-Cl)	58	232-234
<b>1b</b> (2,4-diCl)	43	230-232
<b>1c</b> (3,5-diCl)	32	334-336
<b>1d</b> (3,4-diCl)	72	271-272
<b>1e</b> (4-Cl)	54	269-270
<b>1f</b> (4-F)	77	226-227
<b>1g</b> (3-F)	60	213-215
<b>1h</b> (4-Br)	70	252-253
<b>1i</b> (3-Br)	28	246-248
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	74	263-264
<b>1k</b> (2,3-diCl)	71	227-229

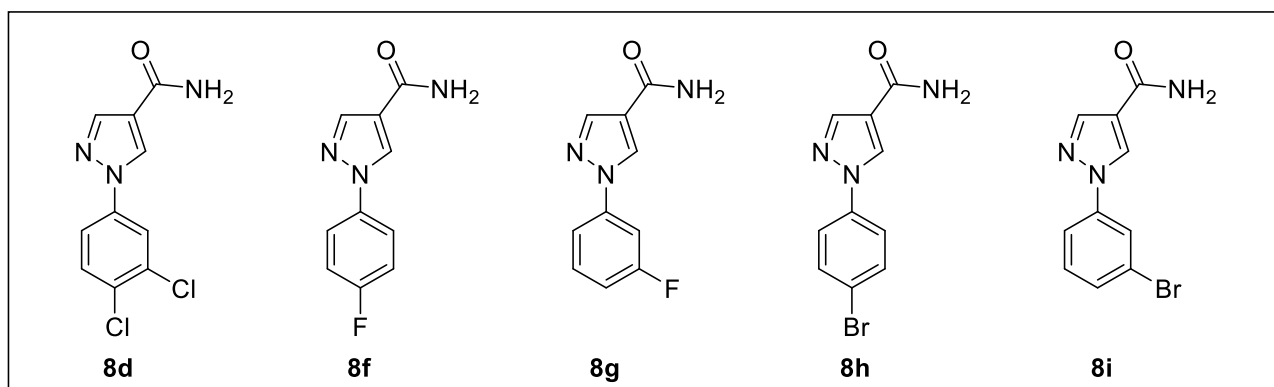
A síntese dos derivados **1(a-k)** foi publicada, assim como os resultados de atividade tripanocida que serão discutidos no item **5.8** (Pereira et al., 2023a).

### 5.3. Síntese dos derivados 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)- 4-feniltiazóis **2(a-k)**

- Síntese dos intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxamidas **8(d,f-i)**

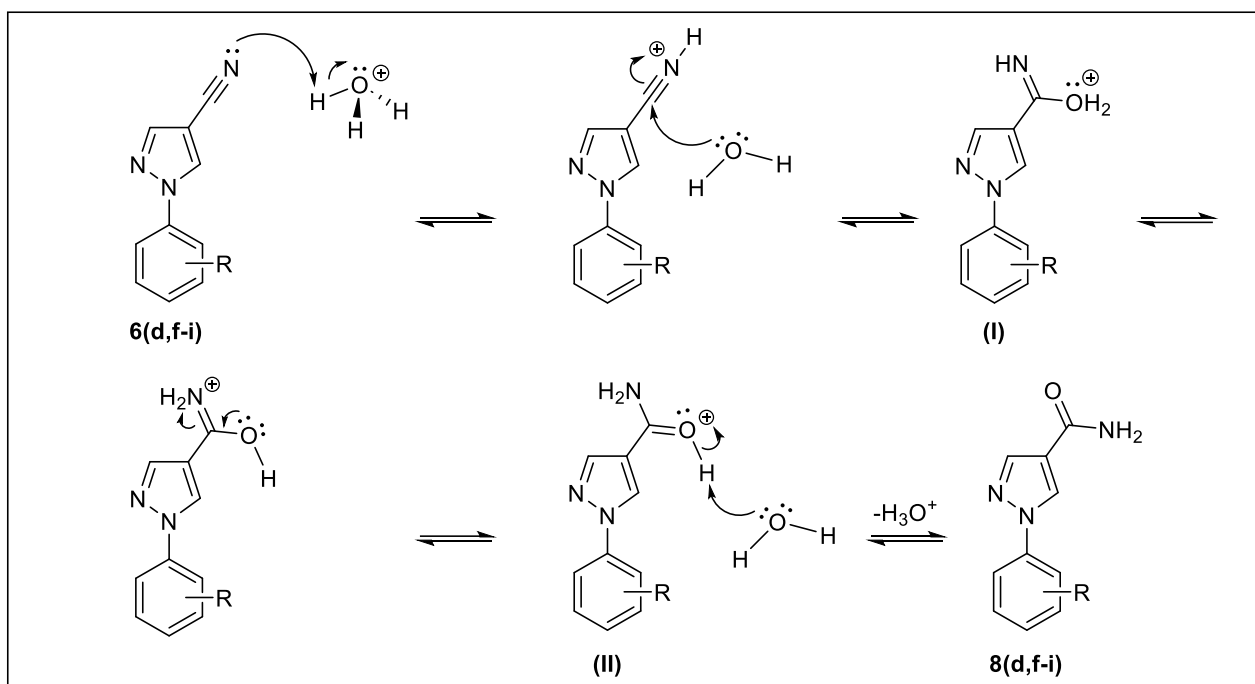
Os intermediários **8(d,f-i)** foram sintetizados a partir da reação entre **6(d,f-i)** e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, de acordo com a metodologia descrita no item **4.1.3**. Os compostos foram obtidos e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (Figura 39).

**Figura 39:** Representações estruturais dos intermediários **8(d,f-i)**.



O mecanismo para a obtenção dos intermediários **8(d,f-i)** é mostrado no esquema 44.

**Esquema 44:** Proposta mecanística de formação dos derivados **8(d,f-i)**.



Inicialmente, ocorre a protonação do átomo de nitrogênio do grupo ciano, nos intermediários **6(d,f-i)**. O átomo de oxigênio da água realiza uma adição nucleofílica no átomo de carbono do grupo ciano, formando o intermediário ácido imidínico protonado **I** e, após transferências de prótons gera o intermediário com carboxamida protonada **II**. Na etapa seguinte, ocorre a reação ácido-base, formando os derivados desejados.

A caracterização dos intermediários **8(d,f-i)** foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 56 a 60) e as principais absorções estão na tabela 13. Nos espectros foi possível evidenciar que a reação ocorreu, pois não foram observadas bandas relativas ao estiramento do grupo ciano (CN), na faixa típica de estiramentos deste grupo ( $\sim 2200 \text{ cm}^{-1}$ ). Foram identificadas bandas entre  $3449\text{-}3183 \text{ cm}^{-1}$  relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações N-H, além de bandas relacionadas aos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  na faixa de  $3100 \text{ cm}^{-1}$ . A banda relativa ao estiramento da ligação C=O foi identificada na região de  $1656\text{-}1645 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto que entre  $1619$  e  $1487 \text{ cm}^{-1}$  as bandas observadas foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos sistemas aromáticos.

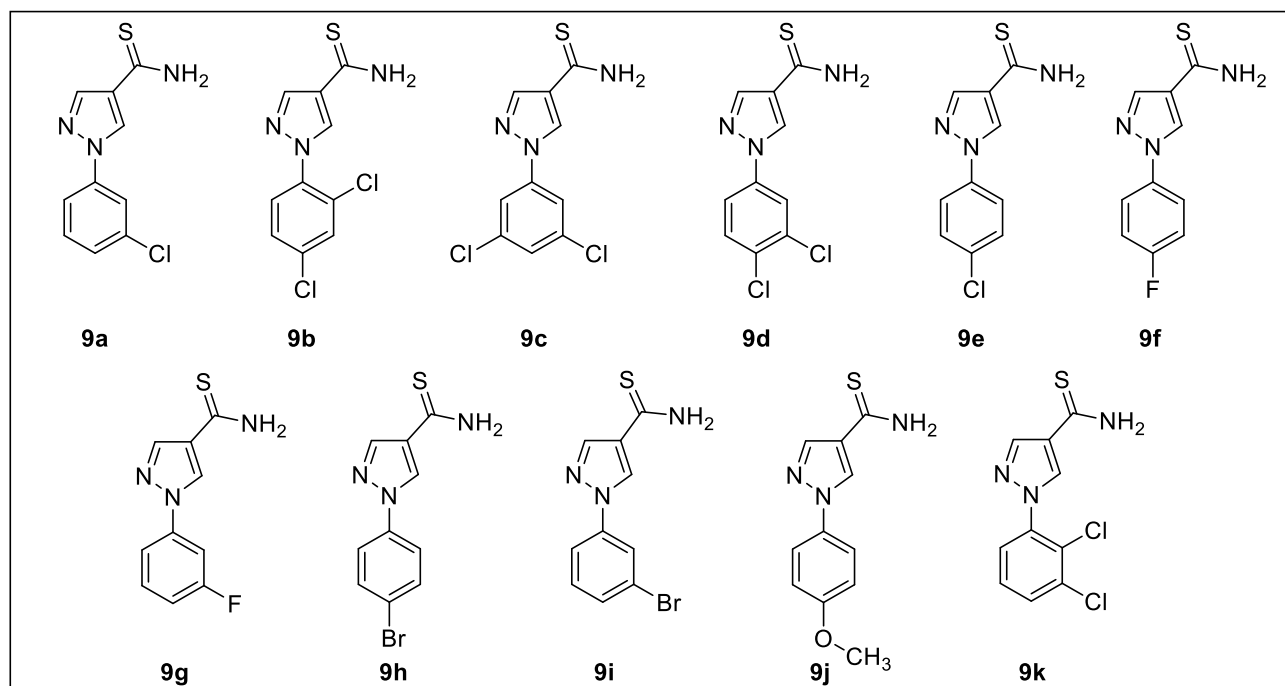
**Tabela 13:** Principais absorções (cm<sup>-1</sup>) na região do infravermelho dos derivados **8(d,f-i)**.

Derivado	Estiramentos			
	N-H	C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	C=O	C=C/C=N
<b>8d</b> (3,4-diCl)	3401-3193	3114	1648	1615-1489
<b>8f</b> (4-F)	3400-3183	3107	1646	1618-1519
<b>8g</b> (3-F)	3407-3190	3113	1648	1603-1502
<b>8h</b> (4-Br)	3390-3183	3110	1645	1619-1501
<b>8i</b> (3-Br)	3449-3189	3106	1656	1613-1487

- Síntese dos intermediários 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxitioamidas **9(a-k)**

Os intermediários **9(a-k)** foram obtidos por duas metodologias diferentes. Inicialmente os intermediários **9(d,f-i)** foram sintetizados a partir da reação entre os intermediários **8(d,f-i)** e o reagente de Lawesson, em tolueno, via irradiação por micro-ondas, conforme descrito na metodologia **A** do item **4.1.3**. Contudo, o equipamento apresentou defeito, inviabilizando a continuação do desenvolvimento do projeto. Buscou-se outra alternativa metodológica na literatura e os intermediários **9(a-c,e,j,k)** foram obtidos a partir da reação entre os intermediários **6(a-c,e,j,k)**, que já foram discutidos anteriormente no item **5.1**, e o reagente de Lawesson, em etanol, conforme descrito na metodologia **B** do item **4.1.3**. Todos os compostos foram obtidos e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (Figura 40).

**Figura 40:** Representações estruturais dos intermediários **9(a-k)**.

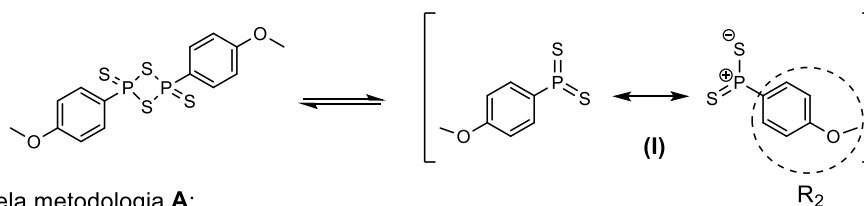


O mecanismo para a obtenção dos intermediários **9(a-k)** (Esquema 45) inicia com a abertura do reagente de Lawesson, que ocorre quando o mesmo está em solução e principalmente, sob aquecimento, gerando dissulfeto de 4-metoxifenilfosfina (**I**). Subsequentemente, o íleto de ditiofosfina realiza uma adição nucleofílica no átomo de carbono da carbonila nos intermediários **8(d,f-i)**, na metodologia **A**, gerando o intermediário (**II**). A reação continua de forma concertada, passando pelo intermediário (**III**) que, em seguida, a formação de uma ligação dupla estável com o átomo de fósforo, leva a abertura do anel, formando os derivados desejados **9(d,f-i)**.

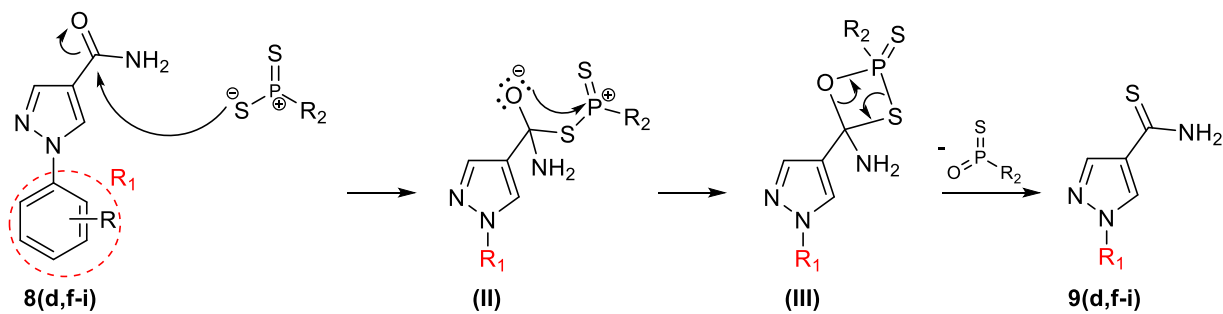
Na metodologia **B**, partindo dos intermediários **6(a-c,e,j,k)** (Esquema 45) o íleto de ditiofosfina realiza uma adição nucleofílica no átomo de carbono do grupo ciano, gerando o intermediário (**IV**). Em seguida, ocorre a formação do anel de quatro membros, intermediário (**V**), pela adição nucleofílica do par de elétrons do átomo de nitrogênio ao átomo de fósforo que está parcialmente positivo. Subsequentemente, o átomo de oxigênio do solvente (EtOH) realiza uma adição nucleofílica ao átomo de fósforo, gerando o intermediário (**VI**) que, após a abertura do anel, produz o intermediário (**VII**) que está em equilíbrio ácido-base intramolecular com (**VIII**). Posteriormente, ocorre uma segunda adição nucleofílica do átomo de oxigênio do EtOH ao átomo de fósforo, gerando o intermediário (**IX**) que, após a eliminação de dietilfosfonotioato, produz o ácido imidotioico (**X**) que, a partir de um tautomerismo gera os derivados desejados **9(a-c,e,j,k)**.

**Esquema 45:** Proposta mecanística de formação dos derivados **9(a-k)**.

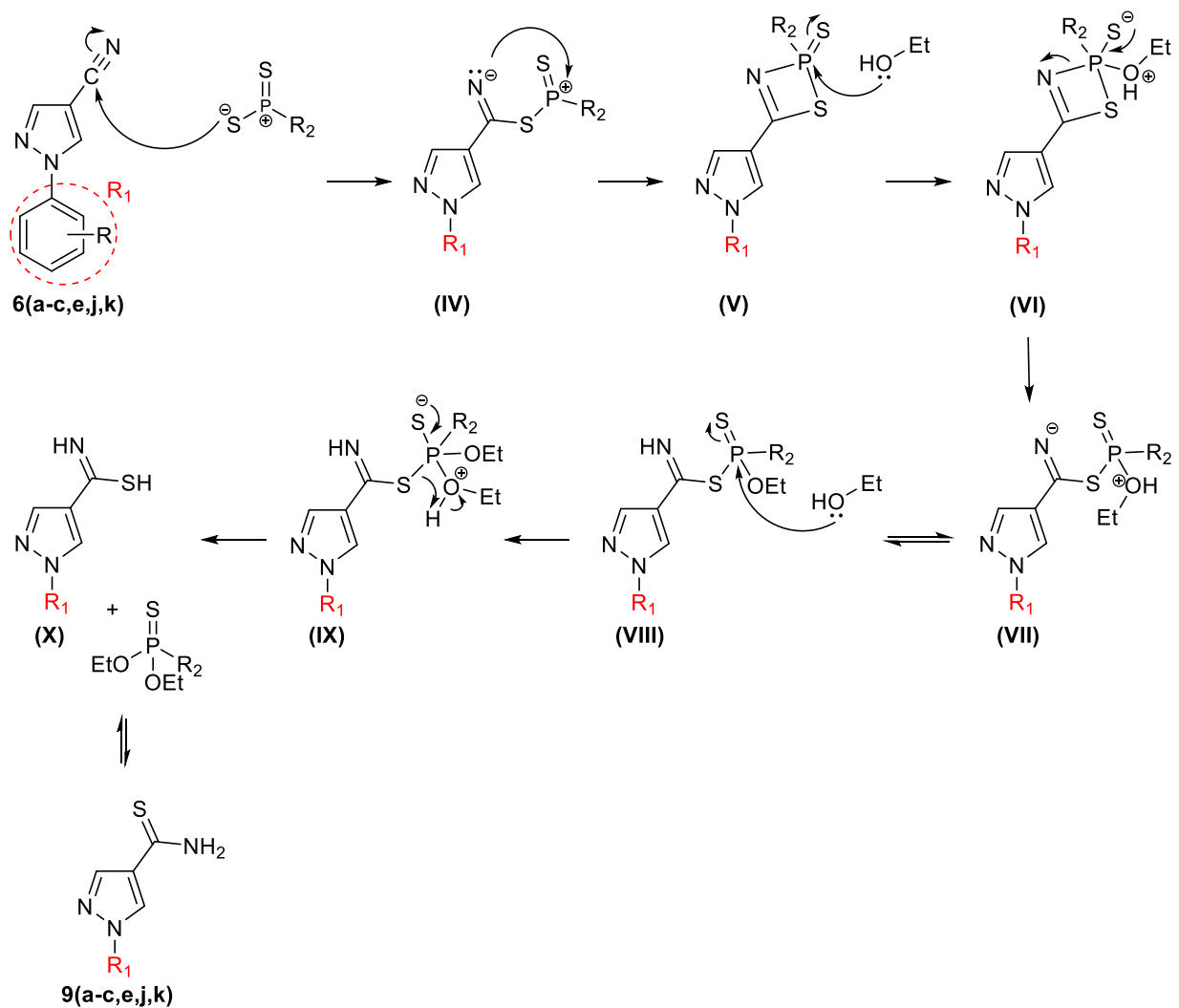
Abertura do anel central do reagente de Lawesson:



Mecanismo pela metodologia **A**:



Mecanismo pela metodologia **B**:



A caracterização dos intermediários **9(a-k)** foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 61 a 71) e as principais absorções estão na tabela 14.

Nos espectros dos intermediários **9(a-k)** foram identificadas bandas entre 3454-2980  $\text{cm}^{-1}$ , relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações N-H. Os estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  geraram bandas de absorção na faixa de 3194 a 2835  $\text{cm}^{-1}$ . Entre 1657 e 1486  $\text{cm}^{-1}$  estão presentes as bandas relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N de sistemas aromáticos. A atribuição da banda relativa ao estiramento da ligação C=S é bastante difícil, por apresentarem 3 regiões possíveis: 1570-1395, 1420-1260 e 1140-940  $\text{cm}^{-1}$ , todas referentes à diferentes modos de vibrações do grupo N-C=S de derivados tioamidas (Socrates, 2004). No entanto, foi atribuída a esta ligação a banda em 1099-1021  $\text{cm}^{-1}$ . Vale ressaltar que nos espectros dos derivados **9(a-c,e,j,k)** não foi observada banda relativa ao estiramento da ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$ , presente nas matérias-primas.

**Tabela 14:** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho dos derivados **9(a-k)**.

Derivado	Estiramentos			
	N-H	$\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$	$\delta \text{NH}_2$	C=C/C=N
<b>9a</b> (3-Cl)	3454-3194	3108-3082	1657	1593-1491
<b>9b</b> (2,4-diCl)	3292	3151-3053	1639	1597-1495
<b>9c</b> (3,5-diCl)	3345-3288	3179-3076	1632	1585-1477
<b>9d</b> (3,4-diCl)	3373-3288	3167-3063	1630	1556-1486
<b>9e</b> (4-Cl)	3346-3264	3149-3082	1617	1558-1497
<b>9f</b> (4-F)	3363-3287	3159-3115	1629	1557-1515
<b>9g</b> (3-F)	3344-3263	3146-3081	1611	1554-1474
<b>9h</b> (4-Br)	3348-3263	3149-3083	1618	1557-1497
<b>9i</b> (3-Br)	3365-3267	3160-3080	1618	1588-1486
<b>9j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3333-3291	3153-3106	1634	1557-1454
<b>9k</b> (2,3-diCl)	3305	3182	1626	1597-1479

Os resultados das análises de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados **9(a,b,d,f-j)** (Anexo – Espectros 72 a 79) são mostrados na tabela 15. Não foram realizadas as análises para os derivados **9(c,e,k)**, pois todas as quantidades obtidas foram utilizadas para a síntese da próxima etapa, na qual foram obtidos os respectivos produtos finais **2(c,e,k)**. Para os derivados **9(a,d,f-i)** o pico do íon molecular foi identificado, com erro na faixa de 3,19 a 6,73 ppm. A presença dos átomos de cloro no derivado monoclorado **9a** (3-Cl) foi confirmada pelo pico  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidade de aproximadamente 1/3 do pico do íon molecular  $[\text{M}-\text{H}]$ . Assim como, para o derivado diclorado **9d** (3,4-diCl) foi evidenciada a presença do átomo de cloro pelo pico com intensidade de aproximadamente 2/3 do pico do íon molecular  $[\text{M}-\text{H}]$ . Foi confirmada a presença de um átomo de bromo nos derivados **9h** (4-Br) e **9i** (3-Br) e marcado o pico  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidade próxima (97,3%) do pico do íon molecular. No espectro dos derivados **9b** e **9j** foram observados picos em 239,0454 e 267,0767, respectivamente, ambos com uma diferença não identificada de 33 unidades da  $m/z$  esperada.

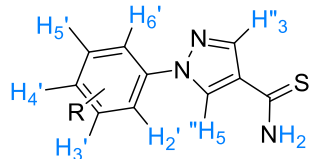
**Tabela 15:** Resultados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados **9(a,b,d,f-j)**.

Derivado	<i>m/z</i> teórico	<i>m/z</i> experimental	erro (ppm)
<b>9a</b> (3-Cl)	236,0049 [M-H]	236,0063 [M-H]	5,93
<b>9b</b> (2,4-diCl)	271,9816 [M+H]	239,0454 [M+H]	--
<b>9d</b> (3,4-diCl)	269,9659 [M-H]	269,9677 [M-H]	6,66
<b>9f</b> (4-F)	220,0345 [M-H]	220,0354 [M-H]	4,09
<b>9g</b> (3-F)	220,0345 [M-H]	220,0356 [M-H]	4,99
<b>9h</b> (4-Br)*	281,9524 [M-H]	281,9543 [M-H]	6,73
<b>9i</b> (3-Br)*	281,9524 [M-H]	281,9533 [M-H]	3,19
<b>9j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	234,0701 [M+H]	267,0767 [M+H]	--

\* picos e *m/z* teóricos são referentes a [M+2+H].

Os derivados **9(a,b,d,f-j)** (Anexo – Espectros 80 a 87) foram analisados por <sup>1</sup>H-RMN e os resultados para todos os derivados estão na tabela 16. Os átomos de hidrogênio diferenciáveis ligados ao nitrogênio do grupo tioamida foram identificados como dois sinais simpletos, em uma região mais desblindada do espectro, em δ 9,56-9,24 ppm, exceto para o derivado **9a**, onde foram observados em δ 7,71 e 7,21 ppm. Os átomos de hidrogênio do núcleo pirazólico (H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub>) foram atribuídos aos sinais simpletos em δ 9,01-8,03 ppm. Com relação aos átomos de hidrogênio aromáticos, para o composto **9a** foram identificados os seguintes sinais: tripletos em δ 7,95 ppm e *J* 1,5 Hz referente ao átomo de hidrogênio H<sub>2'</sub> e em δ 7,56 ppm e *J* 8,1 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>5'</sub>, além de dois sinais duplo de dupletos em δ 7,84 ppm e 7,43 ppm e *J* 8,1; 1,5 Hz, atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>4'</sub> e H<sub>6'</sub>. Para o derivado diclorado **9b** foi evidenciado pelo espectro de <sup>1</sup>H-RMN a presença de impurezas na amostra, contudo foi possível relacionar o sinal duplo em δ 7,92 ppm e *J* 2,2 Hz e o sinal multipletos em δ 7,75-7,61 ppm aos átomos de hidrogênio H<sub>5'</sub> e H<sub>6'</sub> e um sinal multipletos com δ 7,03-7,00 ppm relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>3'</sub>. Os sinais dupletos em δ 8,17 e 7,80 ppm e *J* 2,5 e 8,8 Hz, respectivamente, foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>2'</sub> e H<sub>5'</sub> e o sinal duplo de dupletos em δ 7,88 ppm e *J* 8,8; 2,5 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>6'</sub> do composto **9d**. Para o derivado **9f** os átomos de hidrogênio H<sub>2'</sub> e H<sub>6'</sub> foram atribuídos ao sinal duplo de dupletos em δ 8,02 ppm e *J* 9,2; 4,7 Hz e os átomos de hidrogênio H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub> foram atribuídos ao sinal triplo em δ 7,39 ppm e *J* 9,2 Hz. No espectro do derivado **9g** os sinais multipletos em δ 7,25-7,20 ppm e 7,61-7,55 ppm foram referentes aos átomos de hidrogênio H<sub>2'</sub> e H<sub>5'</sub> e o sinal duplo de duplo de dupletos em δ 7,33 ppm e *J* 7,9; 3,2; 1,7 Hz foi atribuído aos átomos de hidrogênio H<sub>4'</sub> e H<sub>6'</sub>. Os sinais dupletos em δ 7,81 e 7,73 ppm e *J* 8,9 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>2'/H<sub>6'</sub></sub> e H<sub>3'/H<sub>5'</sub></sub>, para o derivado **9h**. Os átomos de hidrogênio H<sub>2'</sub> e H<sub>5'</sub> do derivado **9i** foram atribuídos aos sinais tripletos em δ 8,08 ppm e *J* 1,5 Hz e δ 7,49 ppm e *J* 8,1 Hz e os átomos de hidrogênio H<sub>4'</sub> e H<sub>6'</sub> foram atribuídos aos sinais duplo de dupletos em δ 7,88 e 7,58 ppm ambos com *J* 8,1; 1,5 Hz. Para o derivado **9j** o sinal simpleto em δ 3,81 ppm é relativo aos átomos de hidrogênio do grupo metóxi (OCH<sub>3</sub>), os sinais dupletos em δ 7,73 e 7,08 ppm, com *J* 9,0 Hz são referentes aos átomos de hidrogênio H<sub>2'/H<sub>6'</sub></sub> e H<sub>3'/H<sub>5'</sub></sub>. Não foram realizadas análises de RMN para os derivados **9(c,e,k)**.

**Tabela 16:** Dados de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz ou 500 MHz), em  $\text{DMSO-}d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e  $J$  (Hz) dos derivados **9(a,b,d,f-j)**.



	$\text{H}_3''$	$\text{H}_5''$	$\text{H}_2'$	$\text{H}_3'$	$\text{H}_4'$	$\text{H}_5'$	$\text{H}_6'$	$\text{NH}_2$	$\text{OCH}_3$
<b>9a</b> (3-Cl)	8,98 (s)	8,16 (s)	7,95 (t) 1,5	--	7,84 ou 7,43 (dd) 8,1; 1,5	7,56 (t) 8,1	7,84 ou 7,43 (dd) 8,1; 1,5	7,71 (s) 7,24 (s)	--
<b>9b</b> (2,4-diCl)	8,11 (s)	8,03 (s)	--	7,03-7,00 (m)	--	7,92 (d) 2,2 ou 7,75- 7,61 (m)	7,92 (d) 2,2 ou 7,75- 7,61 (m)	9,52 (s) 9,31 (s)	--
<b>9d</b> (3,4-diCl)	9,01 (s)	8,22 (s)	8,17 (d) 2,5	--	--	7,80 (d) 8,8	7,88 (dd) 8,8; 2,5	9,56 (s) 9,26 (s)	--
<b>9f</b> (4-F)	8,86 (s)	8,19 (s)	8,02 (dd) 9,2; 4,7	7,39 (t) 9,2	--	7,39 (t) 9,2	8,02 (dd) 9,2; 4,7	9,50 (s) 9,25 (s)	--
<b>9g</b> (3-F)	8,96 (s)	8,21 (s)	7,25-7,20 (m)	--	7,33 (ddd) 7,9; 3,2; 1,7	7,61-7,55 (m)	7,33 (ddd) 7,9; 3,2; 1,7	9,54 (s) 9,27 (s)	--
<b>9h</b> (4-Br)	8,92 (s)	8,20 (s)	7,81 (d) 8,9	7,73 (d) 8,9	--	7,73 (d) 8,9	7,81 (d) 8,9	9,52 (s) 9,27 (s)	--
<b>9i</b> (3-Br)	8,98 (s)	8,21 (s)	8,08 (t) 1,5	--	7,88 ou 7,58 (dd) 8,1; 1,5	7,49 (t) 8,1	7,88 ou 7,58 (dd) 8,1; 1,5	9,54 (s) 9,24 (s)	--
<b>9j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	8,77 (s)	8,14 (s)	7,73 (d) 9,0	7,08 (d) 9,0	--	7,08 (d) 9,0	7,73 (d) 9,0	9,45 (s) 9,21 (s)	3,81 (s)

Os intermediários **9(a,b,d,f-j)** (Anexo – Espectros 88 a 95) foram caracterizados por  $^{13}\text{C-RMN}$  e os sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos ( $\text{C}_3''$ ,  $\text{C}_4''$  e  $\text{C}_5''$  do anel pirazol,  $\text{C}_1'$ ,  $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$  e  $\text{C}_6'$  do anel benzeno) apresentam deslocamento característico com  $\delta$  158,1-106,6 ppm. Para os derivados fluorados os sinais dupletos foram atribuídos aos carbonos acoplados com átomo de flúor, com  $\delta$  121,5 (d,  $J$  8,6 Hz, **9f**), 132,0 (d,  $J$  9,3 Hz, **9g**) e 115,1 (d,  $J$  2,8 Hz, **9g**). Para o derivado **1j**, o sinal com  $\delta$  55,3 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo metóxi ( $\text{OCH}_3$ ). Além desses, observa-se o sinal que evidencia a formação do grupo tioamida ( $-\text{CSNH}_2$ ) referente ao carbono da ligação  $\text{C}=\text{S}$  em  $\delta$  na faixa de 190,6-163,4 ppm.

Os rendimentos dos intermediários **9(a-k)** variaram de 28 a 80%, conforme mostrado na tabela 17.

**Tabela 17:** Rendimentos dos derivados **9(a-k)**.

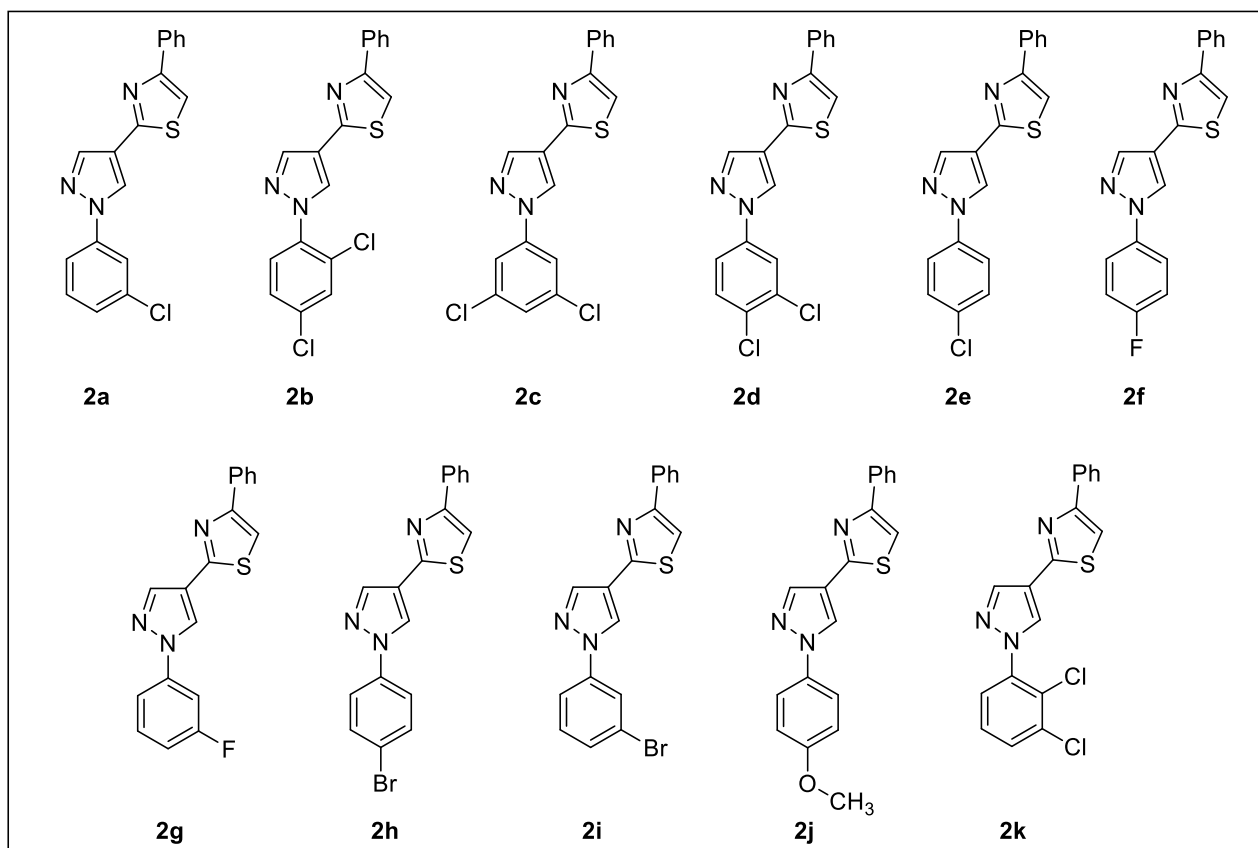
Derivado	Rendimento (%)	Derivado	Rendimento (%)
<b>9a</b> (3-Cl)	44	<b>9g</b> (3-F)	40
<b>9b</b> (2,4-diCl)	73*	<b>9h</b> (4-Br)	35
<b>9c</b> (3,5-diCl)	67	<b>9i</b> (3-Br)	54
<b>9d</b> (3,4-diCl)	28	<b>9j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	59
<b>9e</b> (4-Cl)	35	<b>9k</b> (2,3-DiCl)	34
<b>9f</b> (4-F)	80		

\*rendimento bruto.

- Síntese dos produtos finais 2-(1-*aryl-1H*-pirazol-4-*yl*)-4-feniltiazóis **2(a-k)**

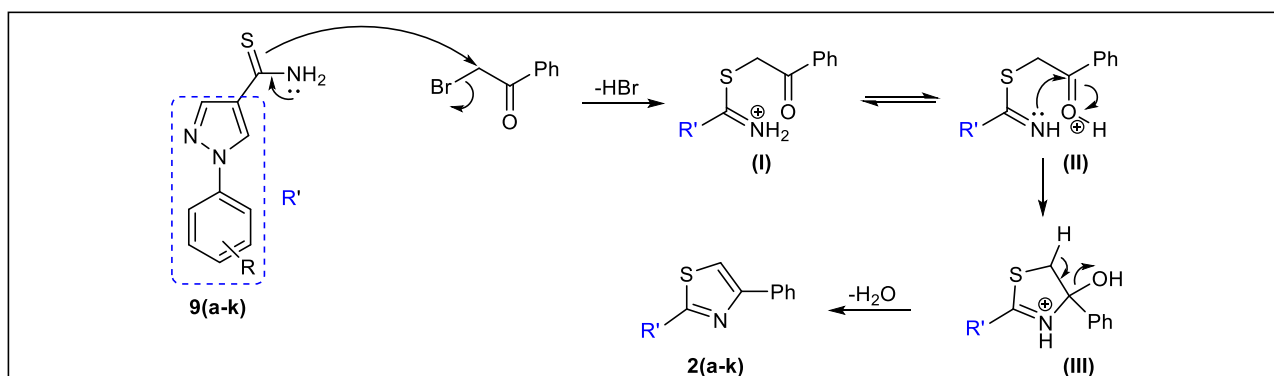
Na última etapa, os intermediários **9(a-k)** reagiram com 2-bromoacetofenona, em DMF, gerando os produtos finais **2(a-k)** (Figura 41), de acordo com a metodologia descrita no item 4.1.3.

**Figura 41:** Representações estruturais dos derivados **2(a-k)**.



O mecanismo para a obtenção dos derivados **2(a-k)** (Esquema 46) inicia com os intermediários **9(a-k)**, no qual o par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio que está em ressonância com o átomo de enxofre, e este realiza uma substituição nucleofílica no átomo de carbono  $\alpha$ -bromocarbonílico, gerando o intermediário **(I)**. Em seguida, o intermediário **(II)** é obtido após um prototropismo que estabiliza a carga positiva gerada no átomo de nitrogênio, regenerando o par de elétrons não ligante e conseqüente protonação do oxigênio carbonílico. Na etapa seguinte, ocorre a ciclização, obtendo o intermediário **(III)**, via adição nucleofílica do átomo de nitrogênio ao átomo de carbono carbonílico que, após eliminação de água, gera os produtos finais **2(a-k)**.

**Esquema 46:** Proposta mecanística de formação dos derivados **2(a-k)**.



Os produtos finais **2(a-k)** foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 96 a 106) e as principais absorções estão na tabela 18. Os estiramentos das ligações  $C_{sp^2}$ -H geraram absorções na faixa de 3144 a 2853  $cm^{-1}$ . As bandas com absorção entre 1676 e 1463  $cm^{-1}$  foram associadas aos estiramentos referentes às ligações C=C e C=N dos núcleos aromáticos.

**Tabela 18:** Principais absorções ( $cm^{-1}$ ) na região do infravermelho dos derivados **2(a-k)**.

Derivado	Estiramentos	
	$C_{sp^2}$ -H	C=C/C=N
<b>2a</b> (3-Cl)	2923-2853	1594-1463
<b>2b</b> (2,4-diCl)	3120-3062	1676-1480
<b>2c</b> (3,5-diCl)	3144-3087	1592-1474
<b>2d</b> (3,4-diCl)	3126-3094	1589-1475
<b>2e</b> (4-Cl)	3123-3026	1602-1479
<b>2f</b> (4-F)	3118-3028	1585-1484
<b>2g</b> (3-F)	3122-3029	1612-1477
<b>2h</b> (4-Br)	3121-3027	1595-1479
<b>2i</b> (3-Br)	3114-3023	1590-1478
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3122-3000	1601-1483
<b>2k</b> (2,3-diCl)	3128-3031	1676-1475

Os resultados das análises de espectrometria de massas de alta resolução dos 11 derivados **2(a-k)** (Anexo – Espectros 107 a 117) são mostrados na tabela 19. Para todos os derivados foi identificado o pico com a relação  $m/z$  referente a molécula mais um átomo de sódio  $[M+Na]$ , com erro na faixa de 0,56 a 3,49 ppm e para os derivados **2(a,b,e-h,j)** foi identificado o pico do íon molecular com a relação  $m/z$  referente a molécula protonada  $[M+H]$ , com erro na faixa de 0 a 3,76 ppm. Conforme esperado, nos espectros dos derivados monoclorados **2(a,e)** e diclorados **2(b-d,k)**, foram identificados os picos com  $[M+2+H]$  com intensidade de aproximadamente 1/3 e 2/3 do pico do íon molecular, respectivamente. O pico com intensidade próxima a do pico do íon molecular  $[M+2+H]$  foi observado nos espectros dos derivados **2(h,i)**, confirmando a presença do

átomo de bromo. Em alguns espectros foram identificados picos de contaminantes como triton  $m/z$  353,26  $[C_{15}H_{24}O][C_2H_4O]_n$  nos derivados **2(c,d,h,i)**, triton  $m/z$  557,52 no derivado **2d**, PEG  $m/z$  261,09 e  $m/z$  437,19 no derivado **2c** e dibutilftalato  $m/z$  301,14 nos derivados **2(c,d,h)** (KELLER et al., 2008).

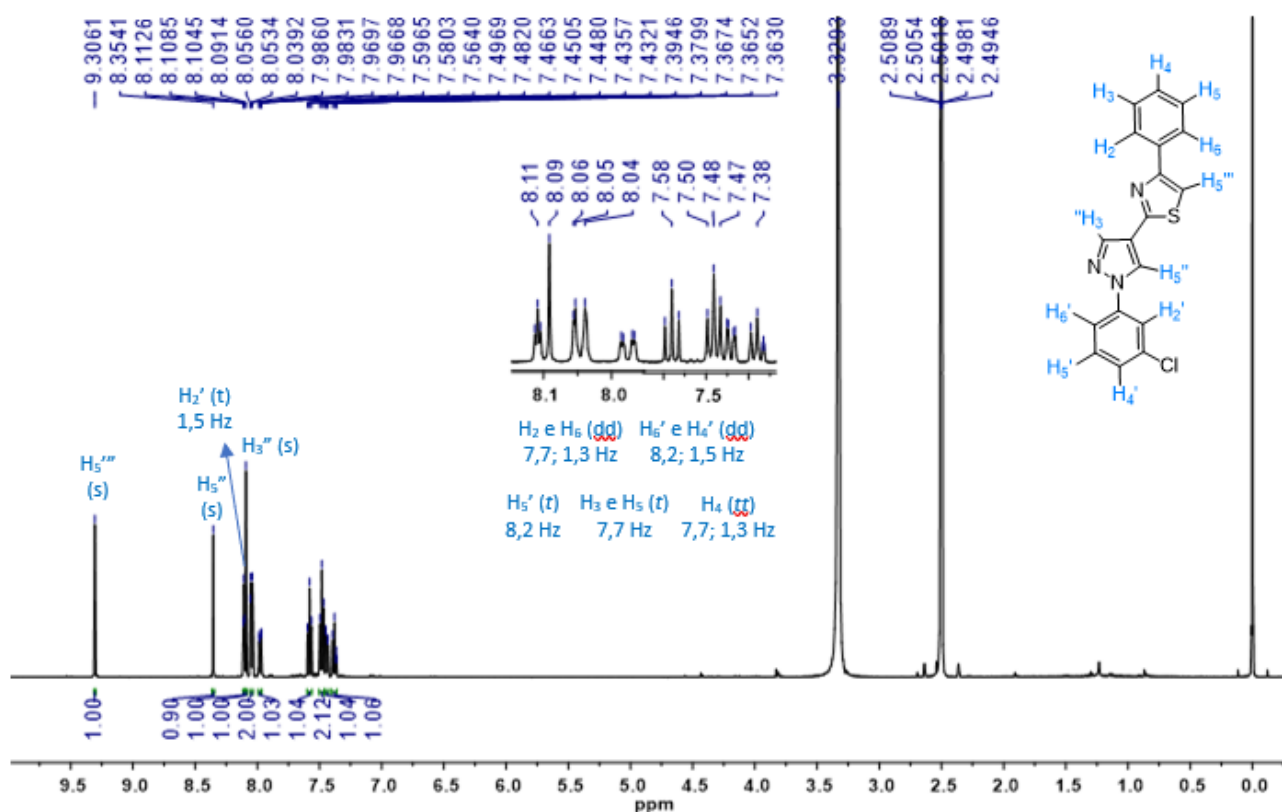
**Tabela 19:** Resultados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados **2(a-k)**.

Derivado	$m/z$ teórico [M+H]	$m/z$ experimental [M+H]	erro (ppm) [M+H]	$m/z$ teórico [M+Na]	$m/z$ experimental [M+Na]	erro (ppm) [M+Na]
<b>2a</b> (3-Cl)	338,0519	338,0518	0,29	360,0338	360,0336	0,56
<b>2b</b> (2,4-diCl)	372,0129	372,0143	3,76	393,9948	393,9960	3,05
<b>2c</b> (3,5-diCl)	372,0129	--	--	393,9948	393,9958	2,54
<b>2d</b> (3,4-diCl)	372,0129	--	--	393,9948	393,9942	1,52
<b>2e</b> (4-Cl)	338,0519	338,0525	1,77	360,0338	360,0341	0,83
<b>2f</b> (4-F)	322,0814	322,0814	0	344,0634	344,0632	0,58
<b>2g</b> (3-F)	322,0814	322,0804	3,10	344,0634	344,0622	3,49
<b>2h</b> (4-Br)*	383,9993	383,9984	2,34	405,9813	405,9801	2,96
<b>2i</b> (3-Br)*	383,9993	--	--	405,9813	405,9816	0,74
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	334,1014	334,1009	1,49	356,0834	356,0825	2,53
<b>2k</b> (2,3-diCl)	372,0129	--	--	393,9948	393,9935	3,30

\* picos e  $m/z$  teóricos são referentes a [M+2+H].

Todos os derivados **2(a-k)** foram analisados por <sup>1</sup>H-RMN (Anexo – Espectros 118 a 128). Como exemplo, no espectro do derivado **2a**, mostrado na figura 42, onde os átomos de hidrogênio H<sub>5</sub>'', H<sub>3</sub>' e H<sub>5</sub>' foram identificados como sinais simples em  $\delta$  9,31, 8,09 e 8,35 ppm, respectivamente. Nos anéis aromáticos, os átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>' e H<sub>5</sub>' foram atribuídos aos sinais tripletos em  $\delta$  8,11 e 7,58 ppm e  $J$  1,5 e 8,2 Hz, respectivamente, e os átomos de hidrogênio H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>' foram atribuídos aos sinais dupletos em  $\delta$  7,98 e 7,44 ppm e  $J$  8,2; 1,5 Hz. O sinal duplete de dupletos em  $\delta$  8,04 ppm e  $J$  7,7; 1,3 Hz é referente aos átomos de hidrogênio H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>, o sinal triplete em  $\delta$  7,48 ppm e  $J$  7,7 Hz foi atribuído aos átomos de hidrogênio H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub> e o sinal triplete de tripletos em  $\delta$  7,38 ppm e  $J$  7,7; 1,3 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>4</sub>.

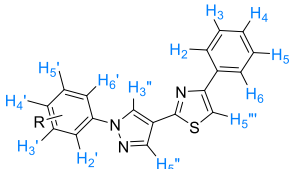
**Figura 42:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado **2a** (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Os resultados para todos os derivados estão na tabela 20. Na região típica de átomos de hidrogênio aromáticos foram observados sinais em  $\delta$  8,04-7,37 ppm, com diferentes multiplicidades e constante de acoplamento que foram atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_6$ . Para todos os derivados, foram observados padrões de acoplamento com sinais duplete, duplete de dupletos ou multipletos atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2/\text{H}_6$ , sinais tripletos ou multipletos atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_3/\text{H}_5$  e sinais tripleto de tripletos ou multipletos atribuídos ao átomo de hidrogênio  $\text{H}_4$ . Para o composto **2b** os sinais dupletos em  $\delta$  7,95 ppm e  $J$  2,3 Hz e  $\delta$  7,74 ppm e  $J$  8,6 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_3'$  e  $\text{H}_6'$ , respectivamente, e o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  7,65 ppm e  $J$  8,6; 2,3 Hz é referente ao átomo de hidrogênio  $\text{H}_5'$ . Os átomos de hidrogênio  $\text{H}_2'$  e  $\text{H}_6'$  do derivado **2c** foram atribuídos ao sinal simpleto em  $\delta$  8,09 ppm e  $\text{H}_4'$  ao sinal tripleto  $\delta$  7,61 ppm e  $J$  1,8 Hz. Para o derivado **2d** os sinais dupletos em  $\delta$  8,31 e 7,82 ppm e  $J$  2,6 e 8,8 Hz foram relacionados aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2'$  e  $\text{H}_5'$ , respectivamente, e um sinal duplete de dupletos em  $\delta$  8,00 ppm e  $J$  8,8; 2,6 Hz é referente ao átomo de hidrogênio  $\text{H}_6'$ . No espectro do derivado **2e**, os sinais dupletos em  $\delta$  8,01 e 7,62 ppm e  $J$  8,8 Hz foram relativos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2'/\text{H}_6'$  e  $\text{H}_3'/\text{H}_5'$ . No espectro do derivado **2f** o sinal multipletos em  $\delta$  8,01-7,99 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2'$  e  $\text{H}_6'$  e o sinal tripleto em  $\delta$  7,48 ppm e  $J$  7,6 Hz foi atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_3'$  e  $\text{H}_5'$ . No espectro do derivado **2g** os sinais multipletos em  $\delta$  7,89-7,85 ppm e 7,63-7,57 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_4'$  e  $\text{H}_6'$  e o sinal tripleto de dupletos em  $\delta$  7,22 ppm e  $J$  8,7; 2,2 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio  $\text{H}_5'$ . No espectro do composto **2h** os sinais dupletos em  $\delta$  7,95 e 7,75 ppm e  $J$  8,9 Hz foram atribuídos aos átomos de

hidrogênio H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>' e H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>'. Para o derivado **2i** foi identificado um sinal tripleto em  $\delta$  8,24 ppm e  $J$  1,9 Hz referente ao átomo de hidrogênio H<sub>2</sub>', o sinal duplete de duplete de dupletos em  $\delta$  8,02 ppm e  $J$  8,0; 2,0; 0,9 Hz e o multiplete em  $\delta$  7,59-7,56 ppm é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>4</sub>' ou H<sub>6</sub>' e o sinal multiplete em  $\delta$  7,52-7,46 ppm com integração 3, foi atribuído aos átomos de hidrogênio H<sub>5</sub>' junto com H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>. Para o derivado **2j**, o sinal simpleto em  $\delta$  3,78 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metóxi (OCH<sub>3</sub>) e os dois dupletos em  $\delta$  7,87 e 7,10 ppm e  $J$  9,0 Hz foram relacionados aos átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>' e H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>'. No espectro do derivado **2k** o sinal duplete em  $\delta$  8,03 ppm e  $J$  8,0 Hz é referente aos átomos de hidrogênio H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>' e o sinal tripleto  $\delta$  7,58 ppm e  $J$  8,0 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>5</sub>'.

**Tabela 20:** Dados de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz ou 500 MHz), em DMSO-*d*<sub>6</sub>, relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e  $J$  (Hz) dos derivados **2(a-k)**.



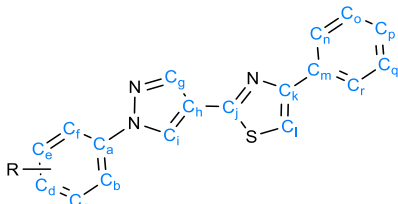
	H <sub>5</sub> ''''	H <sub>5</sub> '''	H <sub>3</sub> '''	H <sub>2</sub> '	H <sub>3</sub> '	H <sub>4</sub> '	H <sub>5</sub> '	H <sub>6</sub> '	H <sub>2</sub> /H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub> /H <sub>5</sub>	H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>2a</b> (3-Cl)	9,31 (s)	8,35 (s)	8,09 (s)	8,11 (t) 1,5	--	7,98 ou 7,44 (dd) 8,2; 1,5	7,58 (t) 8,2	7,98 ou 7,44 (dd) 8,2; 1,5	8,04 (dd) 7,7; 1,3	7,48 (t) 7,7	7,38 (tt) 7,7; 1,3	--
<b>2b</b> (2,4-diCl)	8,83 (s)	8,34 (s)	8,08 (s)	--	7,95 (d) 2,3--	--	7,65 (dd) 8,6; 2,3	7,74 (d) 8,6	8,03 (dd) 7,3; 1,3	7,47 (t) 7,3	7,37 (tt) 7,3; 1,3	--
<b>2c</b> (3,5-diCl)	9,37 (s)	8,38 (s)	8,10 (s)	8,09 (s)	--	7,61 (t) 1,8	--	8,09 (s)	8,05 (dd) 7,6; 1,2	7,48 (t) 7,6	7,38 (tt) 7,6; 1,2	--
<b>2d</b> (3,4-diCl)	9,33 (s)	8,37 (s)	8,09 (s)	8,31 (d) 2,6	--	--	7,82 (d) 8,8	8,00 (dd) 8,8; 2,6	8,04 (dd) 7,6; 1,3	7,48 (t) 7,6	7,38 (tt) 7,6; 1,3	--
<b>2e</b> (4-Cl)	9,24 (s)	8,34 (s)	8,08 (s)	8,01 (d) 8,8	7,62 (d) 8,8	--	7,62 (d) 8,8	8,01 (d) 8,8	8,04 (d) 7,4	7,48 (t) 7,4	7,38 (tt) 7,4; 2,2	--
<b>2f</b> (4-F)	9,18 (s)	8,32 (s)	8,08 (s)	8,01- 7,99 (m)	7,48 (t) 7,6	--	7,48 (t) 7,6	8,01-7,99 (m)	8,05-8,03 (m)	7,43-7,37 (m)	7,43-7,37 (m)	--
<b>2g</b> (3-F)	9,28 (s)	8,35(s)	8,09 (s)	7,89- 7,85 (m)	--	7,63-7,57 (m)	7,22 (td) 8,7; 2,2	7,89-7,85 (m)	8,05 (d) 7,6	7,48 (t) 7,6	7,38 (t) 7,6	--
<b>2h</b> (4-Br)	9,24 (s)	8,34 s)	8,08 (s)	7,95 (dt) 8,9; 2,9	7,75 (d) 8,9	--	7,75 (d) 8,9	7,95 (dt) 8,9; 2,9	8,04 (dd) 7,3; 1,2	7,48 (t) 7,3	7,38 (tt) 7,3; 1,2	--
<b>2i</b> (3-Br)	9,31 (s)	8,35(s)	8,09 (s)	8,24 (t) 1,9	--	8,02 (ddd) 8,0; 2,0; 0,9 ou 7,59-7,56 (m)	7,52- 7,46 (m)	8,02 (ddd) 8,0; 2,0; 0,9 ou 7,59-7,56 (m)	8,06-8,03 (m)	7,52-7,46 (m)	7,38 (tt) 7,1; 1,2	--
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	9,08 (s)	8,26(s)	8,06 (s)	7,87 (d) 9,0	7,10 (d) 9,0	--	7,10 (d) 9,0	7,87 (d) 9,0	8,04 (dd*) 7,6; 1,2	7,48 (t) 7,6	7,37 (tt*) 7,6; 1,2	3,82 (s)
<b>2k</b> (2,3-diCl)	8,86 (s)	8,35 (s)	8,07 (s)	--	--	8,03 (d) 8,0	7,58 (t) 8,0	8,03 (d) 8,0	7,85 e 7,70 (d) 7,7	7,48 (t) 7,7	7,38 (tt*) 7,7; 1,2	--

\*sinais distorcidos

Os derivados **2(a-k)** foram caracterizados por <sup>13</sup>C-RMN (Anexo – Espectros 129 a 139) e os resultados para todos os derivados estão mostrados na tabela 21. Os átomos de carbono dos anéis aromáticos (C<sub>ar</sub>) foram atribuídos aos sinais na região em  $\delta$  164,2-106,3 ppm. Para os derivados **2(a,b,d,i,k)** foram identificados 16 sinais referentes aos átomos de carbono devido a simetria do anel benzênico não substituído e nos espectros dos derivados para substituídos **2(e,f,h,j)** no anel benzênico foram atribuídos a 14 sinais de carbono, assim como no

espectro do derivado **2c**. Para os derivados fluorados os sinais dupletos foram atribuídos aos átomos de carbono acoplado com o átomo de flúor: o sinal duplete em  $\delta$  161,1 ppm e  $J$  242,0 Hz é referente ao átomo de carbono  $C_d$ , o sinal em  $\delta$  121,2 ppm e  $J$  8,0 Hz é relativo aos átomos de carbono  $C_b$  e  $C_f$  e, o sinal em  $\delta$  116,8 ppm e  $J$  23,0 Hz é respectivo aos átomos de hidrogênio  $C_c$  e  $C_e$ , para o derivado **2f** (4-F). Para o derivado **2g** (3-F) o sinal duplete em  $\delta$  163,0 ppm e  $J$  242,2 Hz é relativo ao átomo de carbono  $C_c$ , em  $\delta$  131,9 e 114,9 ppm e  $J$  9,21 e 2,8 Hz, respectivamente, é relativo aos átomos de carbono  $C_a$  e  $C_e$  e, o sinal em  $\delta$  106,4 ppm e  $J$  26,6 Hz é respectivo aos átomos de carbono  $C_b$  e  $C_d$ . No espectro do derivado **2j**, o sinal com  $\delta$  55,9 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo metóxi ( $OCH_3$ ).

**Tabela 21:** Dados de  $^{13}C$ -RMN (100 MHz ou 125 MHz), em  $DMSO-d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), dos derivados **2(a-k)**.



	<b>C<sub>a</sub>-C<sub>r</sub></b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>
<b>2a</b> (3-Cl)	158,7; 154,4; 140,1; 139,5; 134,0; 133,8; 131,2; 128,6; 128,0; 126,9; 126,5; 126,0; 119,3; 118,2; 117,0; 113,2	--
<b>2b</b> (2,4-diCl)	159,4; 155,0; 139,6; 136,7; 134,5; 134,3; 131,5; 130,5; 130,0; 129,9; 129,2; 128,9; 128,6; 126,5; 118,8; 113,6	--
<b>2c</b> (3,5-diCl)	159,0; 155,0; 141,2; 140,4; 135,6; 134,3; 129,2; 128,6; 127,8; 126,6; 126,5; 120,2; 117,6; 113,9	--
<b>2d</b> (3,4-diCl)	159,1; 155,1; 140,2; 139,2; 134,3; 132,6; 131,9; 129,4; 129,2; 128,6; 127,6; 126,6; 120,66; 120,02; 119,13; 113,86	--
<b>2e</b> (4-Cl)	158,8; 154,4; 139,3; 137,8; 133,8; 130,9; 129,4; 128,6; 128,0; 126,6; 126,0; 120,2; 119,2; 113,1	--
<b>2f</b> (4-F)	161,1; 159,5; 155,0; 139,6; 136,2; 134,4; 129,2; 128,6; 127,2; 126,6; 121,2; 119,5; 116,8; 113,6	--
<b>2g</b> (3-F)	163,0; 159,3; 155,0; 140,0; 134,3; 131,9; 129,2; 128,6; 127,4; 126,6; 119,8; 114,9; 114,0; 113,7; 106,4	--
<b>2h</b> (4-Br)	159,3; 155,0; 139,9; 138,8; 134,3; 132,9; 129,2; 128,5; 127,2; 126,5; 121,0; 119,8; 119,7; 113,7	--
<b>2i</b> (3-Br)	159,3; 155,0; 140,7; 140,0; 134,3; 132,0; 130,0; 129,2; 128,6; 127,4; 126,6; 122,8; 121,5; 119,8; 118,0; 113,7	--
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	159,7; 158,5; 154,9; 139,0; 134,4; 133,2; 129,2; 128,5; 126,7; 126,6; 120,7; 119,1; 115,1; 113,4	55,9
<b>2k</b> (2,3-diCl)	158,8; 154,4; 139,0; 138,9; 133,8; 132,7; 131,1; 130,9; 128,7; 128,6; 128,0; 127,5; 127,1; 126,0; 118,2; 113,1	--

Os rendimentos dos produtos finais **2(a-k)** variaram de 27 a 91%. Os valores dos rendimentos e das faixas de fusão para cada derivado constam na tabela 22.

**Tabela 22:** Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **2(a-k)**.

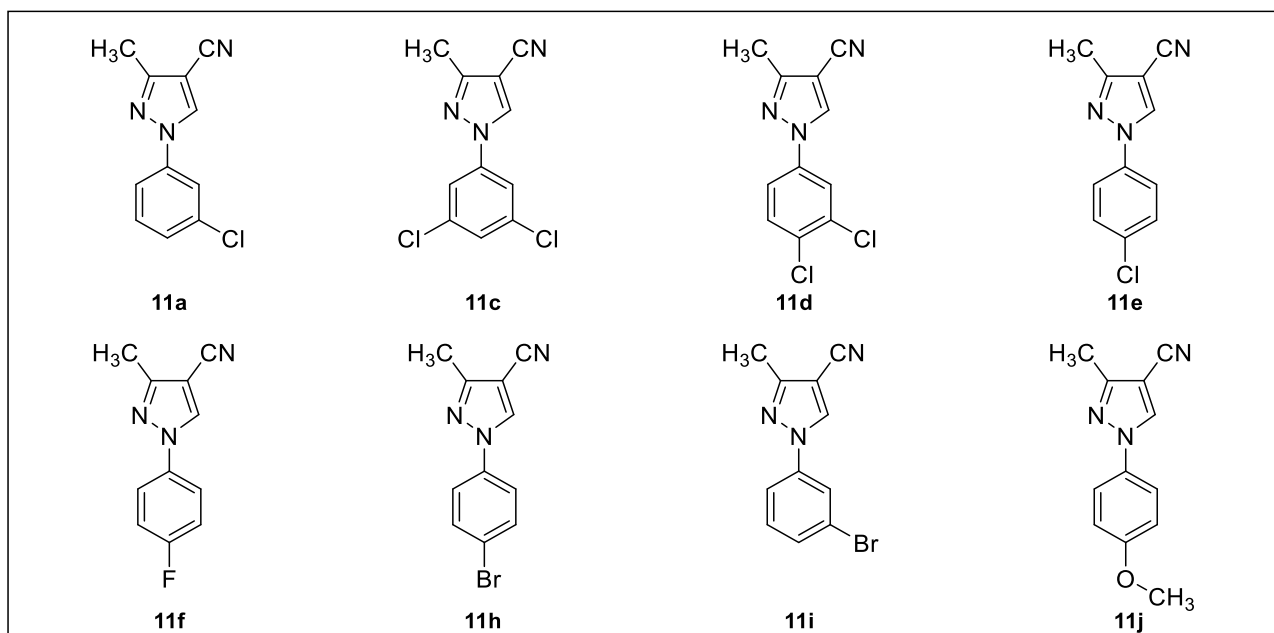
Derivados	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)
<b>2a</b> (3-Cl)	27	133-135
<b>2b</b> (2,4-diCl)	33	138-140
<b>2c</b> (3,5-diCl)	74	212-214
<b>2d</b> (3,4-diCl)	91	154-156
<b>2e</b> (4-Cl)	65	186-188
<b>2f</b> (4-F)	60	194-196
<b>2g</b> (3-F)	33	141-144
<b>2h</b> (4-Br)	68	156-158
<b>2i</b> (3-Br)	28	138-140
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	84	185-187
<b>2k</b> (2,3-diCl)	38	146-148

#### 5.4. Síntese dos derivados 2-(1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas **3(a,c-f,h-j)**

- Síntese dos intermediários 1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **11(a,c-f,h-j)**

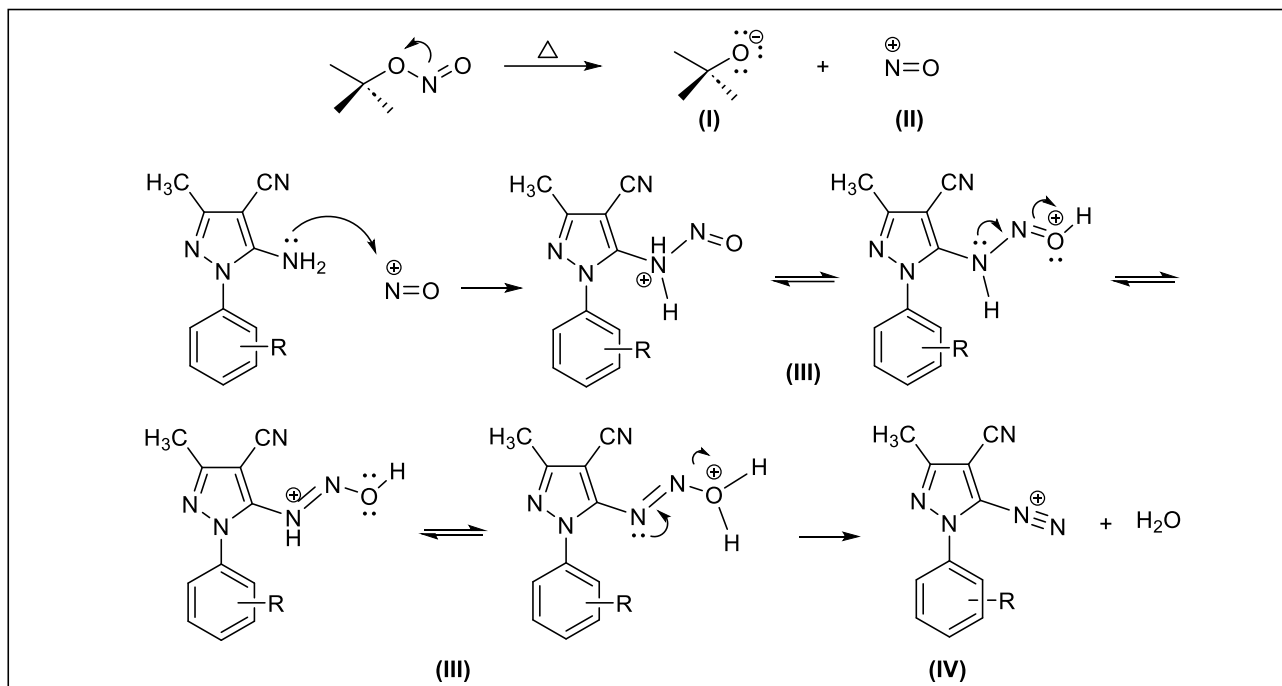
Os intermediários **11(a,c-f,h-j)** (Figura 43) foram sintetizados a partir da reação entre 5-amino-1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **10(a,c-f,h-j)**, nitrito de isobutila e THF, de acordo com a metodologia descrita no item 4.1.4.

**Figura 43:** Representações estruturais dos intermediários **11(a,c-f,h-j)**.



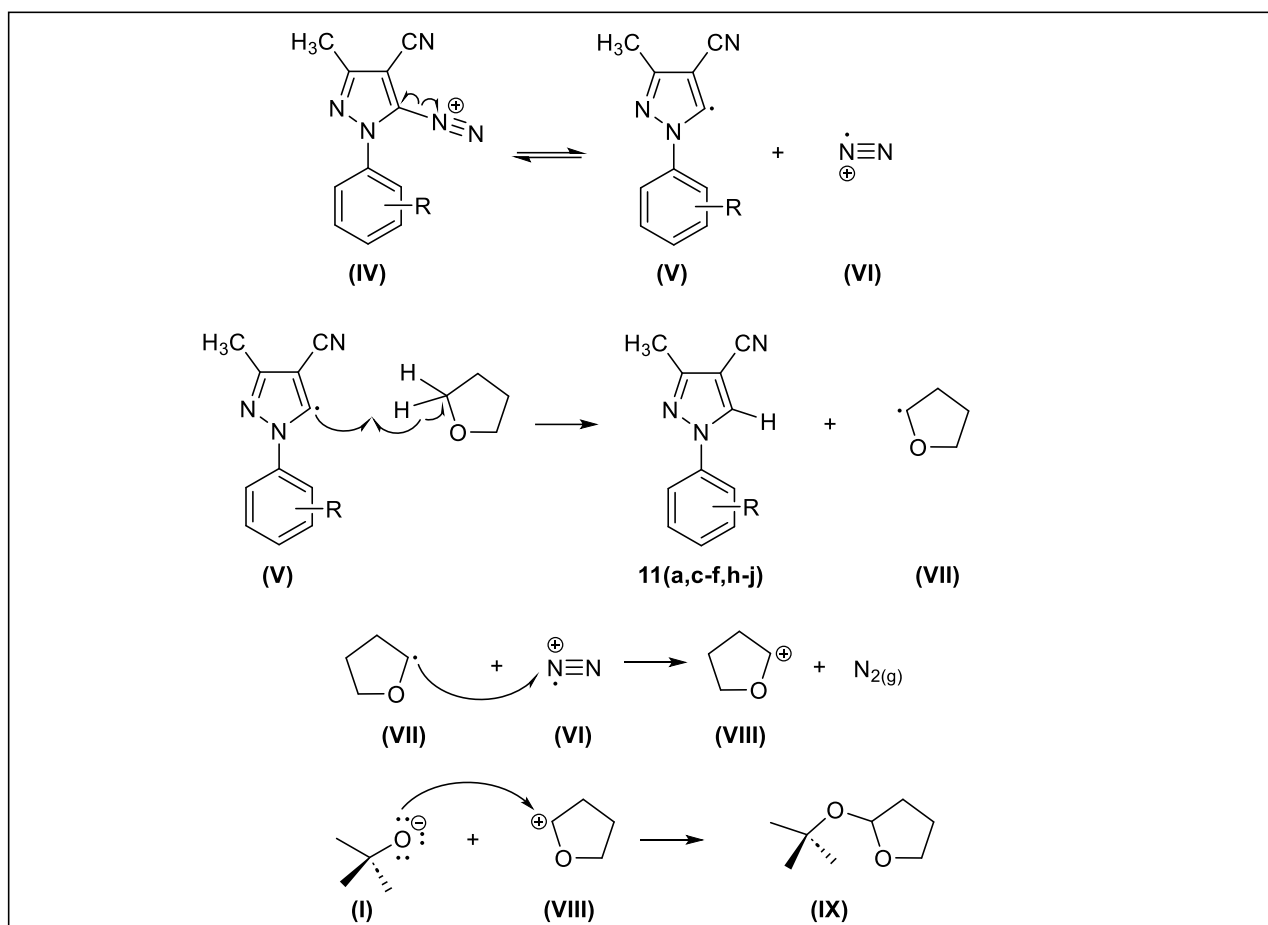
O mecanismo proposto para a reação é dividido em duas etapas: formação do sal de diazônio (Esquema 47) e desaminação aprótica (Esquema 48). Primeiramente ocorre a cisão heterolítica entre os átomos de nitrogênio e oxigênio do nitrito de isobutila, formando o ânion *tert*-butóxido (**I**) e o cátion nitrosônio (**II**). Em seguida, o par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio do grupo amino faz uma adição nucleofílica ao nitrosônio gerando o intermediário (**III**) que, após sucessivos equilíbrios prototrópicos e deslocalização de elétrons, forma o sal de diazônio (**IV**) e água (Esquema 47).

**Esquema 47:** Proposta de formação do sal de diazônio para a síntese dos derivados **11(a,c-f,h-j)**.



Logo após, ocorre uma cisão homolítica entre o átomo de nitrogênio e o átomo de carbono do anel pirazólico (**IV**), com formação de radicais livres (**V**) e (**VI**). O radical pirazólico (**V**) abstrai um átomo de hidrogênio do THF, produzindo os derivados **11(a,c-f,h-j)** e formando o radical (**VII**). A reação entre (**VII**) e o cátion-radical (**VI**) gera o cátion (**VIII**) e nitrogênio gasoso ( $\text{N}_2$ ). Posteriormente, o *tert*-butóxido (**I**) realiza uma adição nucleofílica ao cátion (**VIII**) formando o éter correspondente (**IX**) (Esquema 48).

**Esquema 48:** Proposta mecanística de formação dos derivados **11(a,c-f,h-j)**.



A caracterização dos intermediários **11(a,c-f,h-j)** foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 140 a 147) e as principais absorções estão na tabela 23.

Nos espectros dos intermediários obtidos ficou evidente que a reação de desaminação ocorreu, pois não foram observadas bandas relativas aos estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{as}}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{s}}$ ) do grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), assim como banda referente à deformação angular no plano ( $\delta$ ) do mesmo grupo presente nas matérias-primas. Os estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  geraram bandas de absorção na faixa de  $3153\text{-}3008\text{ cm}^{-1}$ . A banda referente ao estiramento da ligação do grupo ciano ( $\text{CN}$ ) foi observada com absorção na faixa de  $2232\text{-}2226\text{ cm}^{-1}$  e as absorções na faixa de  $1600\text{-}1458\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$  dos núcleos pirazólico e benzênico.

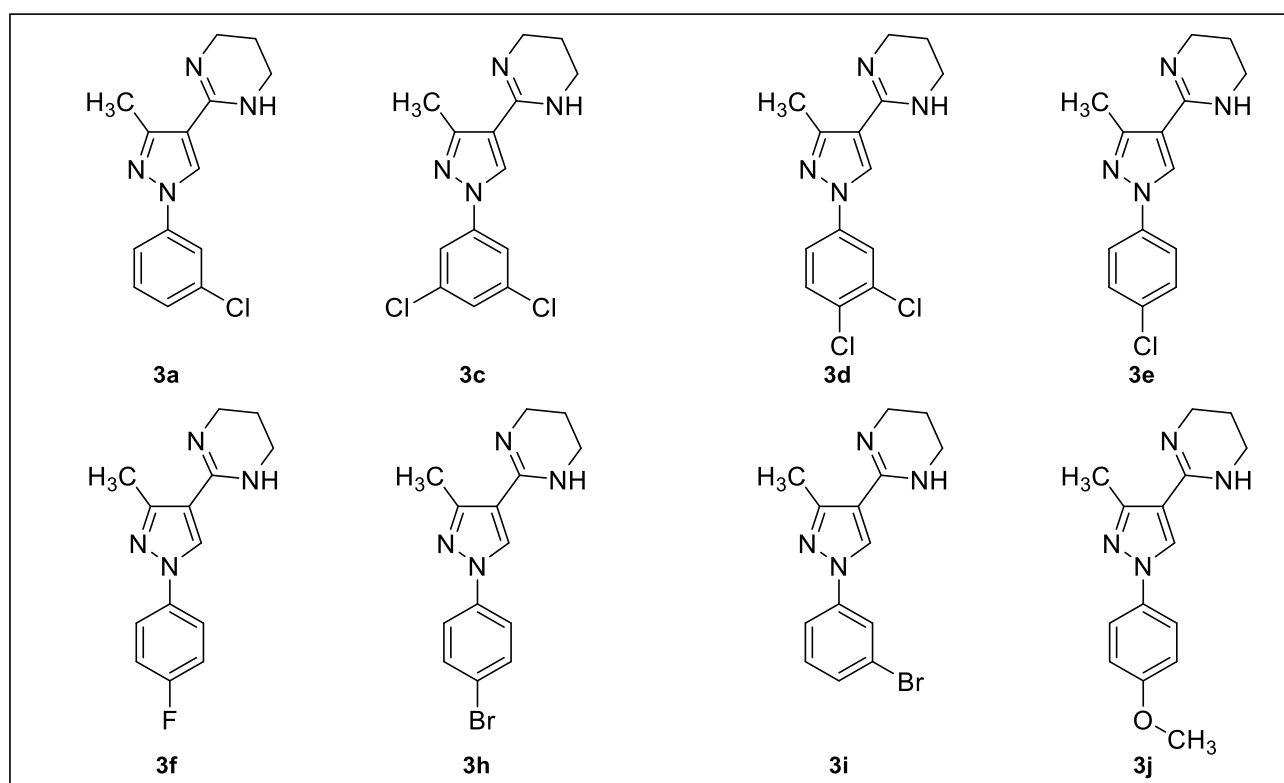
**Tabela 23:** Principais absorções (cm<sup>-1</sup>) na região do infravermelho dos derivados **11(a,c-f,h-j)**.

Derivado	Estiramentos		
	C <sub>sp</sub> <sup>2</sup> -H	C≡N	C=C/C=N
<b>11a</b> (3-Cl)	3153-3084	2227	1594-1462
<b>11c</b> (3,5-diCl)	3152-3087	2232	1591-1472
<b>11d</b> (3,4-diCl)	3122-3048	2230	1597-1489
<b>11e</b> (4-Cl)	3142-3094	2231	1600-1499
<b>11f</b> (4-F)	3147-3067	2228	1552-1481
<b>11h</b> (4-Br)	3142-3054	2230	1594-1495
<b>11i</b> (3-Br)	3153-3079	2226	1590-1458
<b>11j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3147-3008	2227	1546-1515

- Síntese dos produtos finais 2-(1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas **3(a,c-f,h-j)**

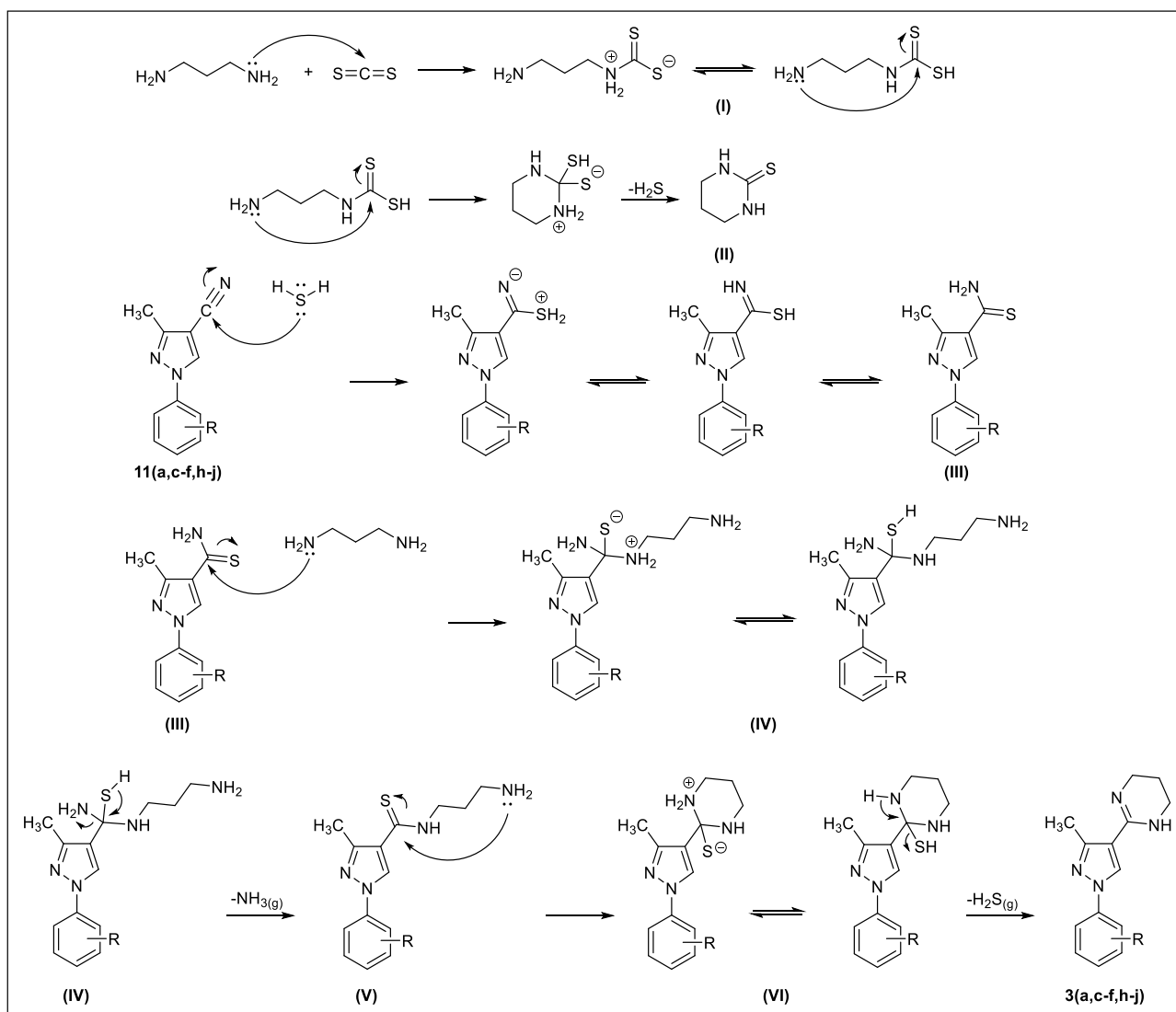
Na série **3**, 8 produtos inéditos **3(a,c-f,h-j)** (Figura 44), foram sintetizados a partir da reação entre os intermediários **11(a,c-f,h-j)**, 1,3-diaminopropano e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), conforme metodologia citada no item 4.1.4, e completamente caracterizados.

**Figura 44:** Representações estruturais dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.



O mecanismo para a obtenção dos derivados pirazol-tetra-hidropirimidínicos **3(a,c-f,h-j)** inicia com 1,3-diaminopropano realizando uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do dissulfeto de carbono, gerando o intermediário **(I)**. Após, ocorre a ciclização, seguida de eliminação de sulfeto de hidrogênio ( $H_2S$ ) e formação do núcleo tetra-hidropirimidina-2(1*H*)-tionea **(II)**. Em seguida, o sulfeto de hidrogênio realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do grupo ciano presente nos intermediários **11(a,c-f,h-j)** e, após o equilíbrio ácido-base e tautomerização, gera o intermediário tioamida **(III)**. Na etapa seguinte, 1,3-diaminopropano realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono da tioamida **(III)**, produzindo o intermediário **(IV)** que, após eliminação de amônia gera o intermediário **(V)**. Posteriormente, ocorre uma ciclização intramolecular gerando o intermediário **(VI)** que, após um equilíbrio ácido-base, seguido de eliminação de sulfeto de hidrogênio, ocorre a formação dos produtos finais (Esquema 49).

**Esquema 49:** Proposta mecanística de formação dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.



Os produtos **3(a,c-f,h-j)** foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho (Anexo – Espectros 148 a 155) e as principais absorções estão na tabela 24.

Nos espectros de infravermelho dos derivados obtidos não foram observadas bandas relativas ao estiramento ( $\nu$ ) do grupo ciano (CN), o que é um indicativo que a reação ocorreu. O estiramento referente à ligação NH gerou uma banda de absorção na faixa de 3369-3258  $\text{cm}^{-1}$ . Os estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  geraram absorções em 3146-3018  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que as absorções relativas aos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  geraram absorções na região de 2954-2841  $\text{cm}^{-1}$ . A banda referente ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{N}$  do anel tetra-hidropirimidina foi identificada entre 1625-1613  $\text{cm}^{-1}$ . As absorções na faixa de 1593-1479  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$  dos núcleos pirazólico e benzênico.

**Tabela 24:** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.

Derivado	Estiramentos				
	N-H	$\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$	$\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$	$\text{C}=\text{N}$ (tetra-hidropirimidina)	$\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$ (pirazol/benzeno)
<b>3a</b> (3-Cl)	3359	3140-3088	2935-2884	1618	1593-1488
<b>3c</b> (3,5-diCl)	3261	3137-3096	2935-2879	1618	1587-1479
<b>3d</b> (3,4-diCl)	3262	3126-3048	2937-2854	1613	1593-1482
<b>3e</b> (4-Cl)	3303	3146-3064	2954-2854	1625	1571-1498
<b>3f</b> (4-F)	3258	3125-3049	2936-2855	1613	1593-1482
<b>3h</b> (4-Br)	3290	3131-3050	2933-2861	1613	1560-1494
<b>3i</b> (3-Br)	3260	3096-3048	2935-2855	1613	1592-1483
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3369	3130-3018	2944-2841	1618	1541-1515

Os resultados das análises de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados **3(a,c-f,h-j)** (Anexo – Espectros 156 a 163) são mostrados na tabela 25. Para todos os compostos o pico do íon molecular foi identificado com a relação  $m/z$  referente a molécula protonada  $[\text{M}+\text{H}]$ , com erro na faixa de 1,09 a 8,78 ppm. Para os derivados monoclорados **3(a,e)** e diclorados **3(c,d)**, foram observados picos  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidades de aproximadamente 1/3 e 2/3 do pico do íon molecular, respectivamente, confirmando a presença dos átomos de cloro. No caso dos derivados **3(h,i)**, a presença de um átomo de bromo nas estruturas foi confirmada pelo pico  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidade próxima do pico do íon molecular.

**Tabela 25:** Resultados de espectrometria de massas de alta resolução [M+H] dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.

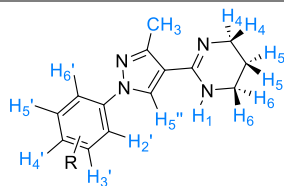
Derivado	<i>m/z</i> teórico	<i>m/z</i> experimental	erro (ppm)
<b>3a</b> (3-Cl)	275,1063	275,1056	2,54
<b>3c</b> (3,5-diCl)	309,0674	309,0667	2,26
<b>3d</b> (3,4-diCl)	309,0674	309,0663	3,56
<b>3e</b> (4-Cl)	275,1063	275,1060	1,09
<b>3f</b> (4-F)	259,1359	259,1346	5,02
<b>3h</b> (4-Br)	319,0558	319,0530	8,78
<b>3i</b> (3-Br)	319,0558	319,0542	5,01
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	271,1559	271,1552	2,58

Os derivados **3(a,c-f,h-j)** foram analisados por <sup>1</sup>H-RMN (Anexo – Espectros 164 a 171) e os resultados para todos os derivados estão mostrados na tabela 26.

Em relação ao anel tetra-hidropirimidina, para todos os derivados os quatro átomos de hidrogênio equivalentes, H<sub>4</sub> e H<sub>6</sub>, foram identificados como um sinal tripleto em  $\delta$  3,58-3,32 ppm e *J* 5,6 a 6,0 Hz, enquanto aos átomos de hidrogênio metilênicos H<sub>5</sub> foi atribuído ao sinal quintupeto em  $\delta$  2,11-1,69 ppm e *J* 5,6 a 6,0 Hz. O sinal simpleto em  $\delta$  2,45-2,38 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos (CH<sub>3</sub>) do anel pirazólico e o simpleto em  $\delta$  8,82-8,33 ppm é referente ao átomo de hidrogênio H<sub>5</sub>'.

Para o derivado *meta* substituído **3a** (3-Cl), o sinal tripleto em  $\delta$  7,81 ppm e *J* 1,7 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H<sub>2</sub>', o sinal tripleto em  $\delta$  7,46 ppm e *J* 8,2 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>5</sub>' e os sinais dupletos de dupletos em  $\delta$  7,67 e 7,33 ppm e *J* 8,2; 1,7 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>'. No composto diclorado **3c** (3,5-diCl), o sinal tripleto em  $\delta$  7,52 ppm e *J* 1,8 Hz foi relacionado ao átomo de hidrogênio H<sub>4</sub>' e o sinal duplete em  $\delta$  7,83 ppm e *J* 1,8 Hz é referente aos átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>' e H<sub>6</sub>'. Para o derivado **3d** (3,4-diCl), os átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>' e H<sub>5</sub>' foram atribuídos aos sinais dupletos em  $\delta$  7,97 e 7,58 ppm e *J* 2,5 e 8,8 Hz, respectivamente, e o sinal duplete de dupletos em 7,72 ppm e *J* 8,8; 2,5 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>6</sub>'. No espectro dos derivados **3e** (4-Cl), **3h** (4-Br) e **3j** (4-OCH<sub>3</sub>) foram observado padrões de multiplicidades nos quais os sinais dupletos em  $\delta$  7,71-7,06 ppm e *J* 9,0 e 8,9 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>' e H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>', típicos de compostos benzênicos *para* substituídos e, para o derivado **3j**, o sinal simpleto em  $\delta$  3,84 ppm é relativo aos átomos de hidrogênio metílicos do grupo metóxi (OCH<sub>3</sub>). No espectro do derivado **3f** (4-F) foram observados sinais provenientes do acoplamento *orto* e *meta* com o átomo de flúor, no qual o sinal tripleto em  $\delta$  7,34 ppm e *J* 8,9 Hz é referente aos átomos de hidrogênio H<sub>3</sub>' e H<sub>5</sub>' e o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  7,75 ppm e *J* 8,9; 4,7 Hz é relativo aos átomos de hidrogênio H<sub>2</sub>' e H<sub>6</sub>'. Para o derivado **3i** (3-Br), o sinal tripleto em  $\delta$  7,98 ppm e *J* 1,6 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H<sub>2</sub>', o sinal tripleto em  $\delta$  7,39 ppm e *J* 8,0 Hz é relativo ao átomo de hidrogênio H<sub>5</sub>' e os sinais dupletos de dupletos em  $\delta$  7,77 e 7,47 ppm e *J* 8,0; 1,6 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>4</sub>' e H<sub>6</sub>'.

**Tabela 26:** Dados de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz ou 500 MHz), em MeOD ou DMSO- $d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e  $J$  (Hz) dos produtos **3(a,c-f,h-j)**.

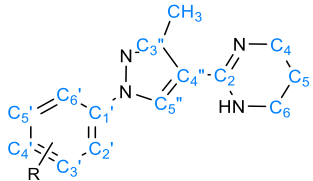


	H <sub>4</sub> /H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>5</sub> ''	H <sub>2</sub> '	H <sub>3</sub> '	H <sub>4</sub> '	H <sub>5</sub> '	H <sub>6</sub> '	OCH <sub>3</sub>
<b>3a</b> (3-Cl)	3,47 (t) 6,0	1,93 (qt) 6,0	2,42 (s)	8,45 (s)	7,81 (t) 1,7	--	7,67 ou 7,33 (dd) 8,2; 1,7	7,46 (t) 8,2	7,67 ou 7,33 (dd) 8,2; 1,7	--
<b>3c</b> (3,5-diCl)	3,33 (t) 5,6	1,72 (qt) 5,6	2,38 (s)	8,82 (s)	7,83 (d) 1,8	--	7,52 (t) 1,8	--	7,83 (d) 1,8	--
<b>3d</b> (3,4-diCl)	3,50 (t) 5,8	1,96 (qt) 5,8	2,41 (s)	8,65 (s)	7,97 (d) 2,5	--	--	7,58 (d) 8,8	7,72 (dd) 8,8; 2,5	--
<b>3e</b> (4-Cl)	3,44 (t) 5,7	1,89 (qt) 5,7	2,41 (s)	8,33 (s)	7,71 ou 7,47 (d) 8,9	7,71 ou 7,47 (d) 8,9	--	7,71 ou 7,47 (d) 8,9	7,71 ou 7,47 (d) 8,9	--
<b>3f</b> (4-F)	3,32 (t) 5,6	1,69 (qt) 5,6	2,38 (s)	8,57 (s)	7,75 (dd) 8,9; 4,7	7,34 (t) 8,9	--	7,34 (t) 8,9	7,75 (dd) 8,9; 4,7	--
<b>3h</b> (4-Br)	3,50 (t) 5,6	1,98 (qt) 5,6	2,42 (s)	8,52 (s)	7,68 ou 7,63 (d) 9,0	7,68 ou 7,63 (d) 9,0	--	7,68 ou 7,63 (d) 9,0	7,68 ou 7,63 (d) 9,0	--
<b>3i</b> (3-Br)	3,52 (t) 5,8	1,97 (qt) 5,8	2,42 (s)	8,67 (s)	7,98 (t) 1,6	--	7,77 ou 7,47 (dd) 8,0; 1,6	7,39 (t) 8,0	7,77 ou 7,47 (dd) 8,0; 1,6	--
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	3,58 (t) 5,8	2,11 (qt) 5,8	2,45 (s)	8,53 (s)	7,64 (d) 9,0	7,06 (d) 9,0	--	7,06 (d) 9,0	7,64 (d) 9,0	3,84 (s)

Ademais, os derivados **3(a,c-f,h-j)** foram analisados por  $^{13}\text{C}$ -RMN (Anexo – Espectros 172 a 179) e os resultados estão mostrados na tabela 27.

Para todos dos derivados os sinais com  $\delta$  na faixa de 42,0-40,4 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono metilênicos C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub> e o sinal em  $\delta$  21,0-19,5 ppm é referente ao átomo de carbono C<sub>5</sub> do heterociclo tetra-hidropirimidina. O sinal em  $\delta$  13,8-11,4 ppm é relativo ao átomo de carbono metílico (CH<sub>3</sub>). Os sinais em  $\delta$  160,9-112,6 ppm são referentes aos átomos de carbono insaturados C<sub>1</sub>'-C<sub>6</sub>', C<sub>3</sub>'', C<sub>4</sub>'', C<sub>5</sub>'' e C<sub>2</sub>. No caso do derivado **3f** (4-F) foram observados sinais provenientes de acoplamentos entre os átomos de carbono e flúor: o sinal duplete em  $\delta$  160,0 ppm e  $J$  241,1 Hz é referente ao átomo de carbono C<sub>4</sub>', o sinal duplete em  $\delta$  119,7 ppm e  $J$  4,4 Hz foi relacionado aos átomos de carbono C<sub>2</sub>' e C<sub>6</sub>' e o sinal duplete em  $\delta$  116,2 ppm e  $J$  22,8 Hz é relativo aos átomos de carbono C<sub>3</sub>' e C<sub>5</sub>'. Para o derivado **3j**, o sinal simpleto em  $\delta$  56,2 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo metóxi (OCH<sub>3</sub>).

**Tabela 27:** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz ou 125 MHz), em MeOD ou DMSO- $d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.



	$\text{C}_1'-\text{C}_6'/\text{C}_3'', \text{C}_4'', \text{C}_5''/\text{C}_2$	$\text{C}_4/\text{C}_6$	$\text{C}_5$	$\text{CH}_3$
<b>3a</b> (3-Cl)	154,1; 150,7; 141,9; 136,4; 132,1; 130,1; 127,9; 120,2; 119,0; 118,2	42,0	21,0	12,9
<b>3c</b> (3,5-diCl)	149,7; 149,2; 140,7; 134,9; 128,1; 125,0; 119,3; 116,1	40,8	20,1	13,5
<b>3d</b> (3,4-diCl)	154,3; 150,8; 140,1; 134,4; 132,5; 131,4; 130,8; 121,8; 119,6; 118,0;	41,7	20,7	13,0
<b>3e</b> (4-Cl)	152,1; 148,9; 138,1; 131,8; 129,2; 128,0; 120,0; 118,5	40,8	19,8	11,4
<b>3f</b> (4-F)	160,0; 149,1; 148,7; 135,9; 127,0; 119,7; 119,3; 116,2	41,3	20,6	13,8
<b>3h</b> (4-Br)	152,4; 148,9; 138,5; 132,2; 128,4; 120,3; 119,5; 117,5	40,5	19,5	11,4
<b>3i</b> (3-Br)	154,7; 150,5; 141,8; 132,4; 131,2; 131,1; 124,1; 123,2; 118,9; 116,8	41,4	20,4	13,0
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	160,9; 156,4; 149,7; 133,9; 131,4; 122,4; 115,9; 112,6	40,4	19,6	12,7

Os rendimentos dos produtos finais **3(a,c-f,h-j)** variaram de 24 a 94%. Os valores dos rendimentos e das faixas de fusão para cada derivado estão mostrados na tabela 28.

**Tabela 28:** Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.

Derivados	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)
<b>3a</b> (3-Cl)	66	99-101
<b>3c</b> (3,5-diCl)	94	117-119
<b>3d</b> (3,4-diCl)	89	124-126
<b>3e</b> (4-Cl)	76	86-90
<b>3f</b> (4-F)	49	96-98
<b>3h</b> (3-Br)	66	122-124
<b>3i</b> (4-Br)	24	96-98
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	47	197-199

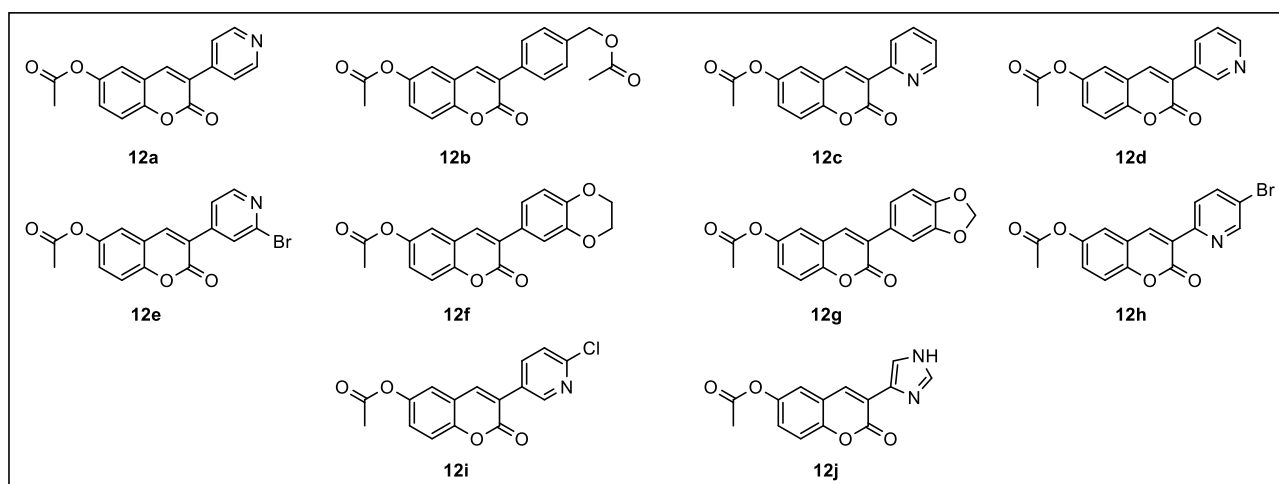
A publicação Pereira et al., 2023b, abrange a síntese dos derivados **3(a,c-f,h-j)** e os resultados de atividade tripanocida, conforme discutidos no item **5.8**.

## 5.5. Síntese dos derivados 3-aryl/heteroaryl-6-hidroxicumarinas **4(a-j)**

- Síntese dos intermediários cumarinas 6-acetoxiladas 3-substituídas **12(a-j)**

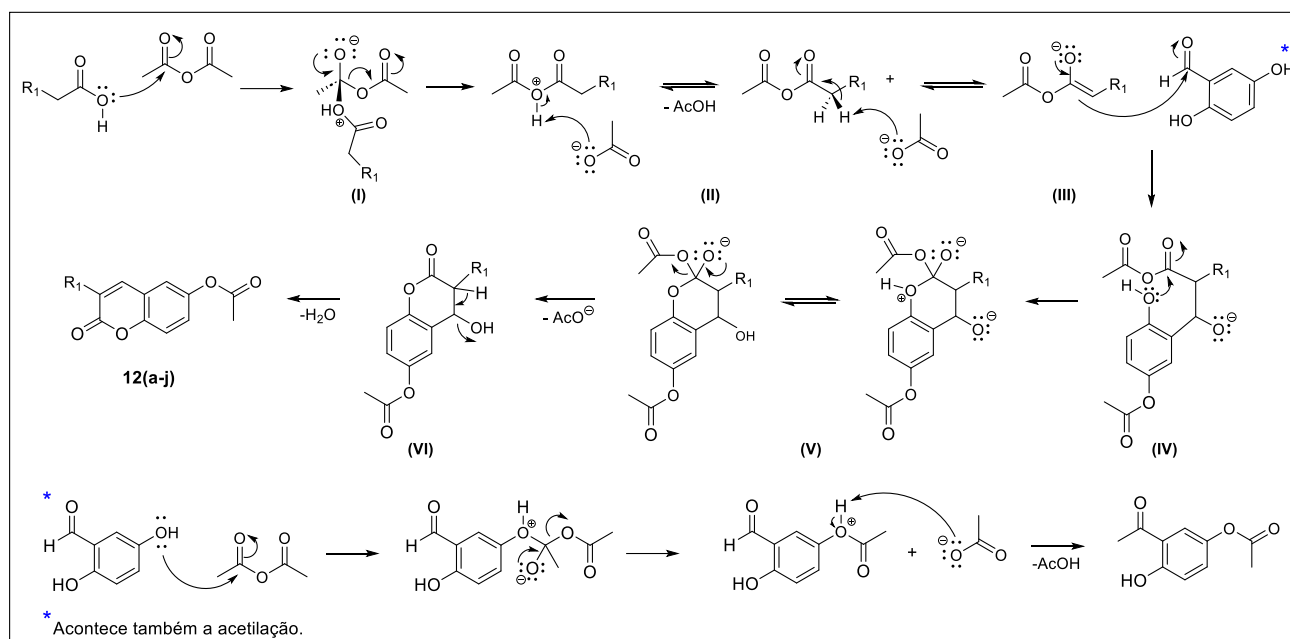
Os intermediários cumarinas 6-acetoxiladas 3-substituídas **12(a-j)** (Figura 45) foram obtidos a partir da reação entre os derivados ácido aril/heteroarilacético, 2,5-dihidroxibenzaldeído, acetato de potássio e anidrido acético, conforme metodologia relatada no item **4.1.5**.

**Figura 45:** Representações estruturais dos intermediários **12(a-j)**.



O mecanismo para a obtenção dos intermediários **12(a-j)** (Esquema 50), baseado na reação de condensação de Perkin-Oglialoro, inicia com os derivados ácidos realizando uma reação de adição nucleofílica acíclica a um dos átomos de carbono carbonílico no anidrido acético, gerando o intermediário (**I**), seguido da eliminação do ânion acetato. O ânion acetato abstrai um próton  $\alpha$ -carbonílico em (**II**), gerando o enolato correspondente (**III**). Na etapa seguinte, ocorre simultaneamente uma adição nucleofílica à carbonila do aldeído e a acetilação da hidroxila na posição 5 do aldeído, devido ao excesso do anidrido acético no meio reacional, produzindo o intermediário (**IV**). Subsequentemente, ocorre a formação do anel pirona, via adição nucleofílica do átomo de oxigênio ao átomo de carbono carbonílico, obtendo o intermediário (**V**), existente em equilíbrio prototrópico. Após a eliminação do ânion acetato, tem-se a geração do intermediário (**VI**). Na última etapa, a eliminação de água produz os compostos **12(a-j)**.

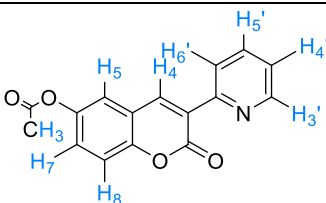
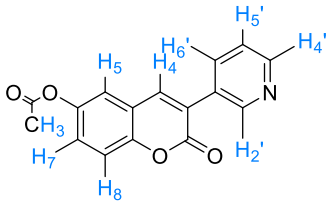
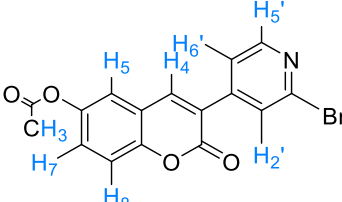
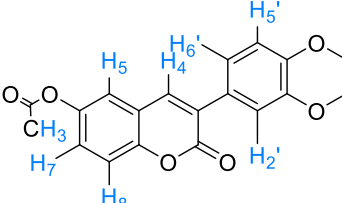
**Esquema 50:** Proposta mecanística de formação dos intermediários **12(a-j)**.

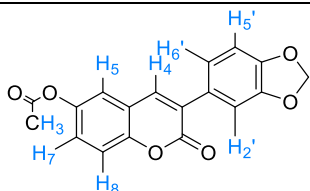
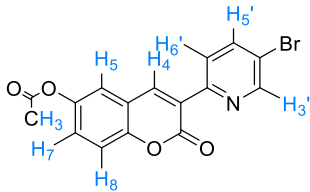
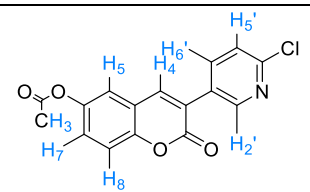
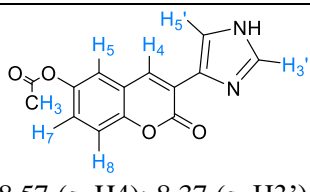


Os derivados **12(a-j)** foram analisados por  $^1\text{H-RMN}$  e  $^{13}\text{C-RMN}$  (Anexo – Espectros 180 a 199) e os resultados para todos os intermediários estão na tabela 29.

Em relação aos espectros de  $^1\text{H-RMN}$  para o anel cumarina, no espectro do derivado **12a** o sinal duplete em  $\delta$  7,40 ppm e  $J$  2,5 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H4, e para os demais derivados, **12(b-j)**, o átomo de hidrogênio H4 foi atribuído ao sinal simpleto com  $\delta$  na faixa de 8,70-7,67 ppm. Para o derivado **12a** os sinais multipletos em  $\delta$  7,23-7,22 e 7,08-6,98 ppm são referentes aos átomos de hidrogênio H5 e H7/H8, respectivamente. Este derivado apresentou-se impuro com diversos sinais e ruídos no espectro, sendo notável um sinal intenso em  $\delta$  2,35 ppm, não identificado, e um sinal em  $\delta$  2,06 ppm, com possibilidade de ser resquício de ácido acético (Fulmer et al., 2010). Para o composto **12b**, o sinal duplete em  $\delta$  7,32 ppm e  $J$  2,6 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H5 e os sinais dupletos em  $\delta$  7,24 e 7,37 ppm e  $J$  8,1 Hz foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H7 e H8. O sinal multiplete em  $\delta$  7,30-7,22 ppm foi atribuído aos átomos e hidrogênio H5 e H7 e o sinal duplete em  $\delta$  8,39 ppm e  $J$  8,1 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H8 do derivado **12c**. Para o derivado **12d** o sinal duplete em  $\delta$  7,28 e  $J$  2,7 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H5 e o sinal multiplete em  $\delta$  7,41-7,31 ppm é relativo aos átomos de hidrogênio H7 e H8. No espectro do derivado **12e** o sinal multiplete  $\delta$  7,40-7,28 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio H5, H7 e H8. Os sinais dupletos em  $\delta$  7,49 e 7,43 ppm e  $J$  2,6 e 8,9 Hz são relativos aos átomos de hidrogênio H5 e H8 e o sinal duplete de dupletos em  $\delta$  7,33 ppm e  $J$  8,9; 2,6 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H7 do derivado **12f**. Para o composto **12g** os sinais dupletos em  $\delta$  7,26 e 7,34 ppm e  $J$  2,6 e 8,8 Hz são relativos aos átomos de hidrogênio H5 e H8 e o sinal multiplete em  $\delta$  7,22-7,16 ppm é relativo ao átomo de hidrogênio H7. No espectro dos derivados **12f** e **12g** os sinais simpletos em  $\delta$  4,25 e 5,99 ppm, respectivamente, são relativos aos átomos de hidrogênio metilênicos ( $\text{CH}_2$ ). No espectro dos derivados **12(h,i,j)** o átomo de hidrogênio H7 foi relacionado aos sinais multipletos  $\delta$  6,47-7,43 ppm, o átomo de hidrogênio H8 foi atribuído ao sinal multiplete  $\delta$  7,32-7,43 ppm e, o átomo de hidrogênio H5 foi



<p><b>12c</b></p>	 <p><math>^1\text{H RMN}</math> (250 MHz): 8,70 (s, H4); 8,66 (dd, <math>J</math> 4,9, 1,6, H3'); 8,39 (d, <math>J</math> 8,1, H8); 7,76 (td, <math>J</math> 8,1; 1,6, H5'); 7,31-7,38 (m, H4', H6'); 7,30-7,22 (m, H5, H7); 2,31 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C RMN}</math> (62,5 MHz): 169,7; 157,0; 151,1; 150,8; 149,3; 146,6; 145,0; 141,5; 136,5; 125,5; 123,9; 123,5; 120,6; 119,7; 117,2; 20,9.</p>
<p><b>12d</b></p>	 <p><math>^1\text{H RMN}</math> (250 MHz): 8,83 (d, <math>J</math> 1,6, H2'); 8,63 (dd, <math>J</math> 4,9; 1,6, H4'); 8,10 (ddd, <math>J</math> 8,0; 2,4; 1,6, H6'); 7,81 (s, H4); 7,41-7,31 (m, H7, H8, H5'); 7,28 (d, <math>J</math> 2,7, H5); 2,32 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C RMN}</math> (62,5 MHz): 169,1; 159,7; 153,5; 151,0; 149,9; 148,7; 146,7; 139,5; 136,1; 130,2; 125,8; 125,4; 122,9; 120,1; 119,5; 117,5; 20,9.</p>
<p><b>12e</b></p>	 <p><math>^1\text{H RMN}</math> (250 MHz): 8,43 (d, <math>J</math> 5,2, H5'); 7,89 (s, H4); 7,82 (d, <math>J</math> 1,6, H2'); 7,61 (dd, <math>J</math> 5,2; 1,6, H6'); 7,40-7,28 (m, H5, H7, H8); 2,32 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C RMN}</math> (62,5 MHz): 173,5; 165,2; 151,1; 150,1; 146,8; 144,3; 142,5; 141,2; 126,7; 126,4; 126,3; 121,7; 120,5; 118,9; 117,6; 20,8.</p>
<p><b>12f</b></p>	 <p><math>^1\text{H RMN}</math> (250 MHz): 8,13 (s, H4), 7,49 (d, <math>J</math> 2,6, H5), 7,43 (d, <math>J</math> 8,9, H8), 7,33 (dd, <math>J</math> 8,9; 2,6, H7), 7,25 (d, <math>J</math> 2,0, H2'), 7,22 (dd, <math>J</math> 8,4; 2,0, H6'), 6,90 (d, <math>J</math> 8,4 Hz, H5'), 4,25 (s, 2CH<sub>2</sub>), 2,27 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C RMN}</math> (62,5 MHz): 169,1; 164,0; 150,6; 146,5; 144,4; 143,2; 137,8; 128,2; 127,4; 124,4; 121,7; 120,0; 119,7; 117,4; 117,2; 117,1; 64,3; 64,1; 20,8.</p>

<p><b>12g</b></p>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz): 7,67 (s, H4); 7,34 (d, <math>J</math> 8,8, H8), 7,26 (d, <math>J</math> 2,6, H5), 7,22-7,16 (m, H6', H7), 7,14 (d, <math>J</math> 1,8, H2'), 6,86 (d, <math>J</math> 8,0, H5'), 5,99 (s, CH<sub>2</sub>), 2,31 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz): 169,1; 167,5; 150,6; 148,3; 147,6; 146,5; 137,9; 128,4; 128,1; 124,5; 122,5; 119,9; 119,7; 117,2; 108,9; 108,2; 101,2; 20,9.</p>
<p><b>12h</b></p>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz): 7,79 (s, H4); 7,73 (s, H3'); 7,36-7,34 (m, H8, H6'); 7,23 (d, <math>J</math> 1,6, H5); 6,43-6,36 (m, H5', H7); 2,29 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz): 166,0; 164,2; 154,7; 153,6; 147,0; 143,4; 141,8; 134,5; 122,8; 120,8; 119,7; 119,2; 115,5; 115,2; 16,1.</p>
<p><b>12i</b></p>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (300 MHz): 8,49 (dd, <math>J</math> 5,3;0,7, H5'); 7,94 (s, H4); 7,72 (dd; <math>J</math> 1,6; 0,7, H2'); 7,61 (dd, <math>J</math> 5,2; 1,6, H6'); 7,43-7,32 (m, H5, H7, H8); 2,36 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (75 MHz): 171,7; 158,6; 151,9; 151,1; 149,7; 144,6; 141,2; 127,8; 126,3; 124,9; 123,1; 121,3; 120,5; 118,9; 117,6; 20,8.</p>
<p><b>12j</b></p>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (300 MHz): 9,46 (s, NH); 8,57 (s, H4); 8,37 (s, H3'); 8,32 (s, H5); 7,40-7,18 (m, H7, H8, H5'); 2,37 (s, CH<sub>3</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (75 MHz): 168,9; 156,4; 155,8; 151,3; 146,6; 144,5; 144,0; 141,7; 139,4; 136,8; 126,1; 120,4; 110,5; 23,0.</p>

Os rendimentos dos intermediários **12(a-j)** variaram de 11 a 72%. Os valores dos rendimentos e das faixas de fusão para cada derivado estão mostrados na tabela 30.

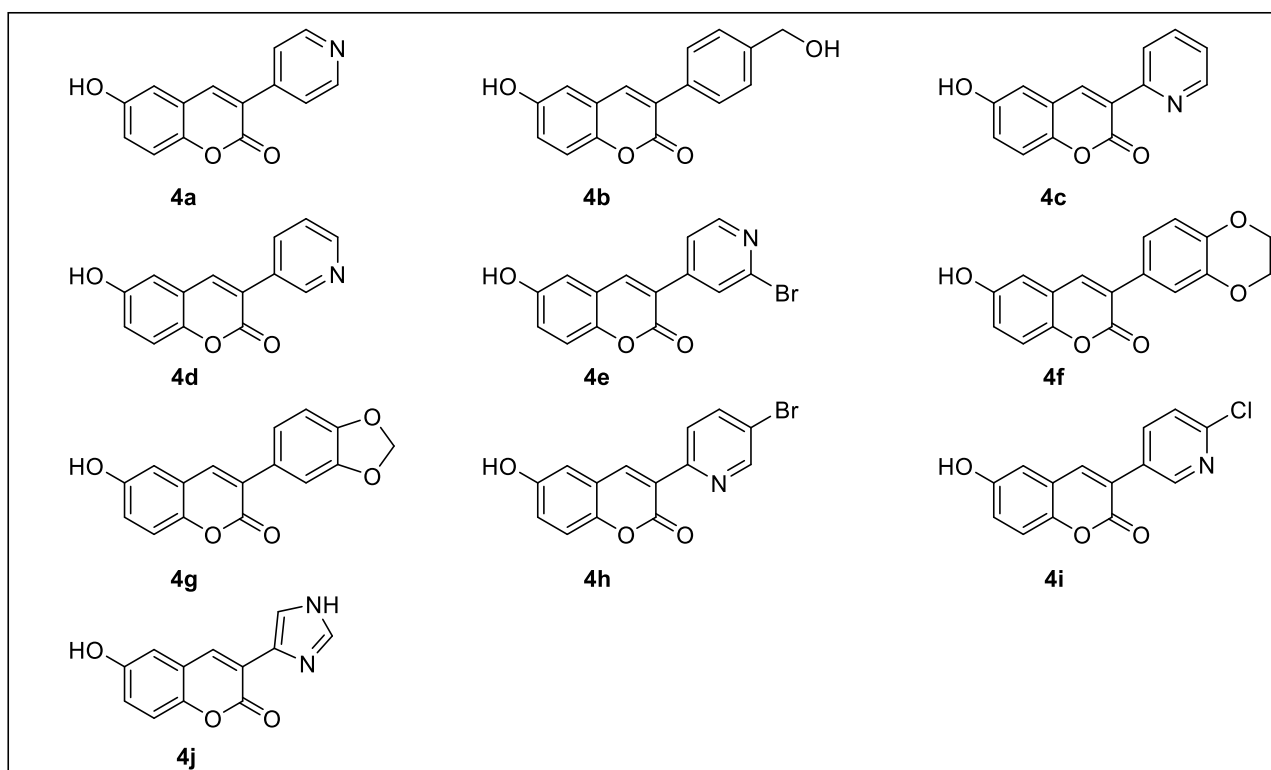
**Tabela 30:** Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **12(a-j)**.

Derivados	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)
<b>12a</b>	11	130-132
<b>12b</b>	38	113-114
<b>12c</b>	29	128-130
<b>12d</b>	61	166-168
<b>12e</b>	72	132-134
<b>12f</b>	52	122-124
<b>12g</b>	42	172-174
<b>12h</b>	15	170-172
<b>12i</b>	59	166-168
<b>12j</b>	31	210-212

- Síntese dos produtos finais 3-aryl/heteroaryl-6-hidroxicumarinas **4(a-j)**

Os produtos finais **4(a-j)** (Figura 46) foram sintetizados a partir da reação entre os intermediários **12(a-j)** e solução de HCl ou SOCl<sub>2</sub> (**4a** e **4h**) em metanol; conforme descrito na metodologia item **4.1.5**.

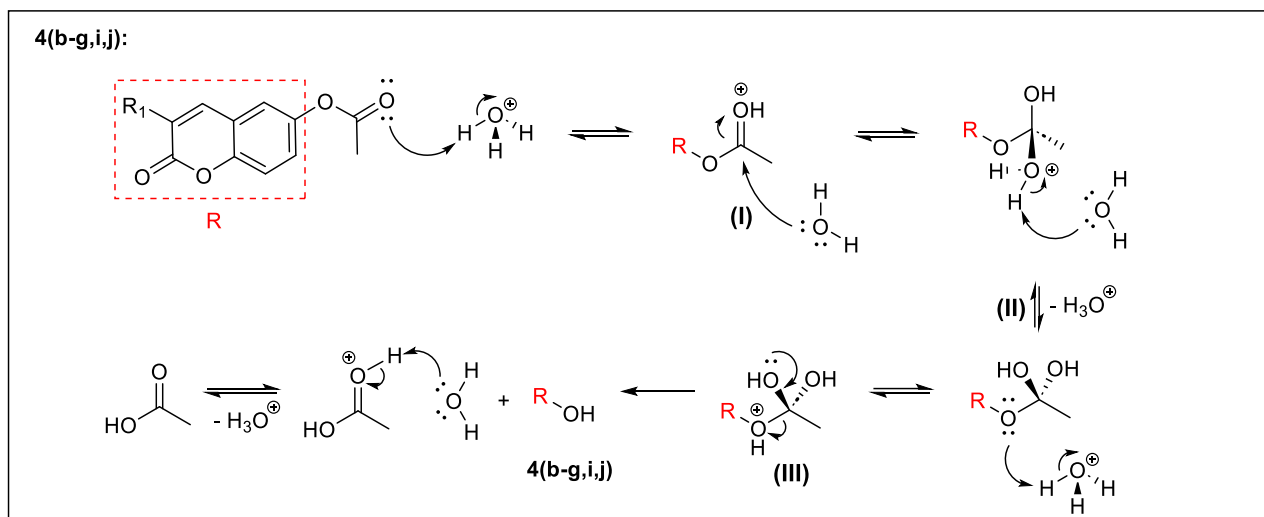
**Figura 46:** Representações estruturais dos derivados **4(a-j)**.



O mecanismo para a obtenção dos derivados **4(b-g,i,j)** (Esquema 51), é uma hidrólise ácida que inicia com a protonação da carbonila do grupo acetóxi na posição 3 do anel cumarínico, pelo ácido do meio reacional,

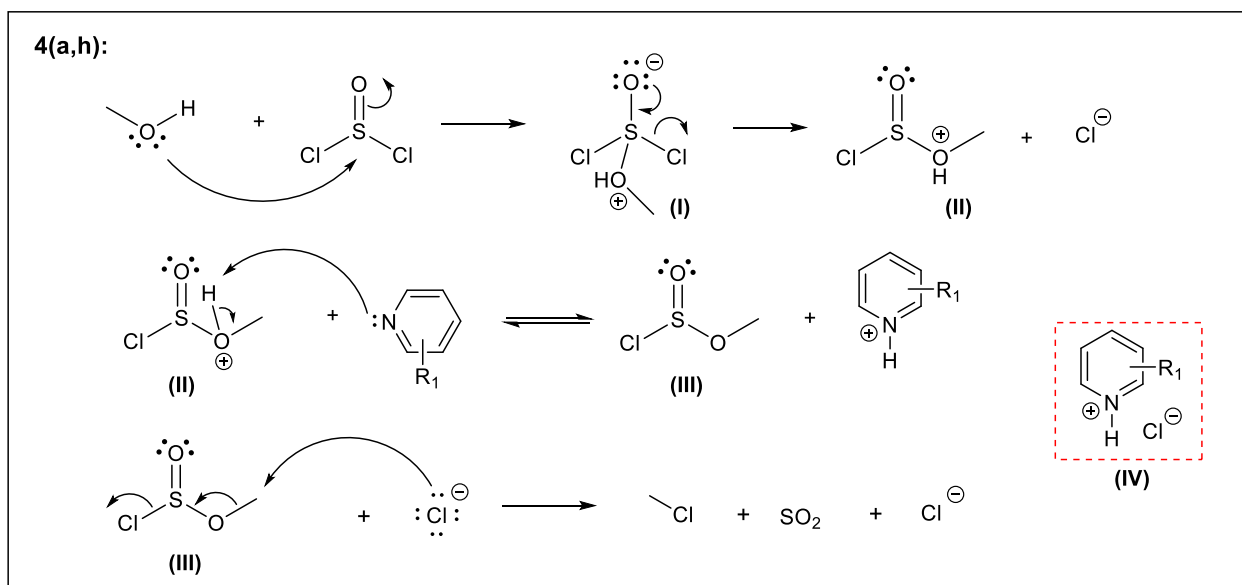
gerando o intermediário (I). Em seguida, uma molécula de água realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono carbonílico, produzindo o intermediário (II) em equilíbrio. Subsequentemente, ocorre uma protonação gerando a estrutura (III) que, após uma reação de eliminação, produz os derivados 4(b-g,i,j) e ácido acético protonado coexistindo com ácido acético neutro.

**Esquema 51:** Proposta mecanística de formação dos derivados 4(b-g,i,j).



O mecanismo de reação para a obtenção dos derivados 4(a,h) (Esquema 52) inicia com a reação de adição nucleofílica do metanol ao cloreto de tionila, produzindo o intermediário (I) que, seguido de eliminação de íon cloreto gera o composto protonado (II). O átomo de nitrogênio do anel piridina na posição 3 da cumarina, em ambos os derivados, abstrai o próton do composto (II) formando o intermediário metilclorossulfito (III). Em seguida, ocorre a formação do cloreto de metila com liberação de dióxido de enxofre e íon cloreto, gerando também um “sal ácido” (IV) que pode ser fonte de próton para promover a hidrólise, seguindo o mecanismo análogo ao representado no esquema 51.

**Esquema 52:** Proposta mecanística de formação dos derivados **4(a,h)**.



Os resultados das análises de espectrometria de massas dos derivados **4(b-g,i,j)** (Anexo – Espectros 200 a 207) são mostrados na tabela 31. Para os compostos **4(b-g,i,j)** o pico do íon molecular foi identificado com a relação  $m/z$  referente a molécula protonada  $[\text{M}+\text{H}]$ . Para o derivado monoclorado **4i** foi notado o pico  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidade de aproximadamente 1/3 do pico do íon molecular; confirmando a presença do átomo de cloro. No caso do derivado **4e** a presença de um átomo de bromo foi confirmada pelo pico  $[\text{M}+2+\text{H}]$  com intensidade próxima do pico do íon molecular. As análises de espectrometria de massas ainda não foram realizadas para os derivados **4a** e **4h**.

**Tabela 31:** Resultados de espectrometria de massas  $[\text{M}+\text{H}]$  dos derivados **4(b-g,i,j)**.

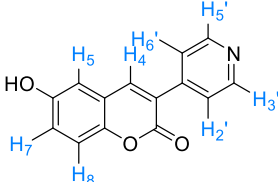
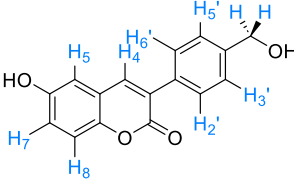
Derivado	$m/z$ teórico	$m/z$ experimental
<b>4b</b>	269,08	269,0
<b>4c</b>	240,06	240,0
<b>4d</b>	240,06	240,0
<b>4e</b>	317,97	320,0*
<b>4f</b>	297,07	297,0
<b>4g</b>	283,06	283,0
<b>4i</b>	274,02	273,9
<b>4j</b>	229,06	229,0

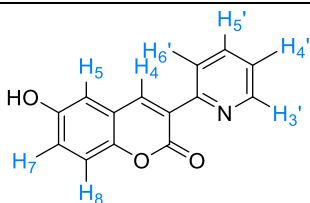
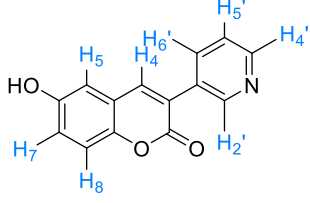
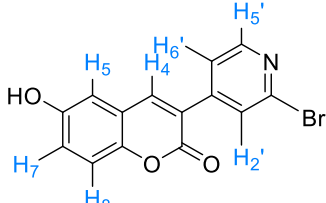
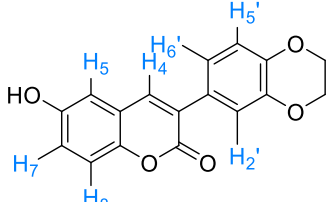
\* $m/z$  referente a  $[\text{M}+2+\text{H}]$ .

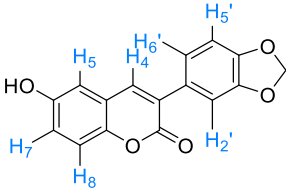
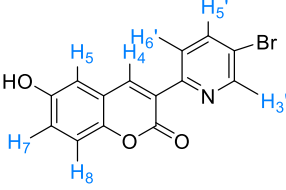
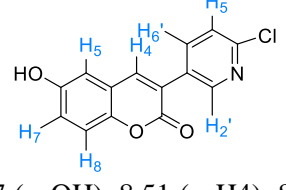
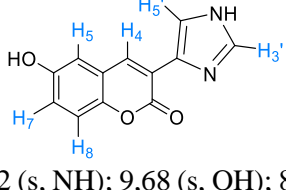
Os derivados **4(a-j)** foram analisados por  $^1\text{H}$ -RMN (Anexo – Espectros 208 a 217) e  $^{13}\text{C}$ -RMN (Anexo – Espectros 218 a 227) e os resultados para todos os derivados estão na tabela 32.

Nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos produtos obtidos foi possível evidenciar que a reação ocorreu, pois não foram observados sinais referentes aos átomos de hidrogênio metílicos. Nos espectros dos derivados **4(a,b,d,f-j)** o sinal simpleto com  $\delta$  na faixa de 10,15-9,68 ppm é relativo ao átomo de hidrogênio da ligação OH. Para o derivado **4b**, o sinal tripleto em  $\delta$  5,27 ppm e  $J$  5,7 Hz foi atribuído ao átomo de hidrogênio da outra hidroxila presente na estrutura da molécula. E para os derivados **4c** e **4e** o sinal simpleto em  $\delta$  4,71 e 4,08 ppm é referente ao átomo de hidrogênio da ligação OH, respectivamente. No espectro do derivado **4j** o sinal simpleto em  $\delta$  12,32 ppm foi atribuído ao átomo de hidrogênio da ligação NH. No espectro do derivado **4a** não foi possível atribuir o sinal referente ao átomo de hidrogênio H4 e foram observados 4 sinais em  $\delta$  7,99-7,32 ppm, com integração 0,5 cada, obteve-se o produto desejado, porém necessita purificação. Nos espectros dos demais derivados **4(b-g,i,j)** o sinal simpleto na região em  $\delta$  8,81-8,07 ppm foi atribuído ao átomo de hidrogênio H4, exceto para **4h** que foi atribuído ao sinal multipletto com  $\delta$  entre 7,00-6,78 ou 6,41-6,37 ppm. Os átomos de hidrogênio metilênicos dos produtos **4(b,f,g)** foram atribuídos aos sinais: dupletto em  $\delta$  4,55 ppm e  $J$  5,7 Hz e simpletos em  $\delta$  4,24 e 6,08 ppm, respectivamente. Nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos derivados **4b**, **4f** e **4g**, o sinal em  $\delta$  62,7, 64,3 e 101,7 ppm, respectivamente, é relativo ao átomo de carbono metilênico. Os demais átomo de hidrogênio e carbono de todos os derivados foram observados na região típica de aromáticos.

**Tabela 32:** Dados de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz, 300 MHz ou 500 MHz),  $^{13}\text{C}$ -RMN (62,5 MHz, 75 MHz ou 125 MHz) DMSO- $d_6$ , relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), multiplicidade e  $J$  (Hz) dos derivados **4(a-j)**.

<p><b>4a</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,72 (s, OH); 8,72 (d, <math>J</math> 6,8, H3', H5'); 8,10 (d, <math>J</math> 6,8, H2', H6'); 7,95; 7,35; 7,02 (d, <math>J</math> 2,7, H5); 6,8 (d, 8,7, H8); 6,70 (dd, 8,7; 2,7, H7).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 168,2; 154,4; 150,1; 150,0; 141,2; 136,1; 123,0; 122,1; 120,0; 119,5; 117,2; 113,3.</p>
<p><b>4b</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,75 (s, OH); 8,16 (s, H4); 7,69 (d, <math>J</math> 7,9, H3'/H5' ou H2'/H6'); 7,40 (d, <math>J</math> 7,9, H3'/H5' ou H2'/H6'); 7,28 (d, <math>J</math> 8,8, H8); 7,10 (d, <math>J</math> 2,8, H5); 7,04 (dd, <math>J</math> 8,8; 2,8, H7); 5,27 (t, <math>J</math> 5,7, OH); 4,55 (d, <math>J</math> 5,7, CH<math>_2</math>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 153,9; 146,4; 143,1; 140,2; 133,2; 128,3; 126,9; 126,2; 120,1; 119,7; 116,8; 116,7; 112,6; 62,7.</p>

<p><b>4c</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 8,81 (s, H4, H5); 8,36 (d, <math>J</math> 8,0, H8); 8,20 (t, <math>J</math> 7,7, H5'); 7,68 (t, <math>J</math> 7,7, H4'); 7,37 (d, <math>J</math> 8,0, H7); 7,25–7,17 (m, H3', H6'); 4,68 (s, OH).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (75 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 159,8; 154,7; 154,2; 150,0; 147,4; 144,5; 140,4; 125,3; 125,0; 122,7; 121,9; 119,8; 117,4; 113,7.</p>
<p><b>4d</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,88 (s, OH); 9,00 (s, H2'); 8,69 (d, <math>J</math> 5,1, H4'); 8,41 (d, <math>J</math> = 7,3, H6'); 8,37 (s, H4); 7,71 (t, <math>J</math> 5,1, H5'); 7,28 (d, <math>J</math> 8,6, H8); 7.,9 (s, H5), 7,06 (d, <math>J</math> = 8,6, H7).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 164,3; 154,2; 148,0; 146,3; 146,2; 142,4; 132,1; 132,0; 124,6; 123,0; 120,7; 119,7; 117,1; 112,9.</p>
<p><b>4e</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 8,47 (s, H4); 8,43 (dd, <math>J</math> 5,2; 0,8, H5'); 7,99 (dd, <math>J</math> 1,7; 0,8, H2'); 7,80 (dd, <math>J</math> 5,2; 1,7, H6'); 7,30-7,26 (m, H8); 7,10-7,06 (m, H5, H7); 4,10 (s, OH).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 161,5; 155,8; 154,1; 150,4; 146,9; 143,6; 141,6; 126,7; 122,7; 122,6; 121,3; 119,5; 117,1; 113,1.</p>
<p><b>4f</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,70 (s, OH); 8,07 (s, H4); 7,25-7,17 (m, H2', H5', H6'); 7,03 (d, <math>J</math> 2,9, H5); 6,97 (dd, <math>J</math> 8,4; 2,9, H7); 6,89 (d, <math>J</math> 8,4, H8); 4,24 (s, 2CH<sub>2</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 160,0; 153,9; 146,2; 143,9; 143,0; 139,5; 127,8; 126,1; 121,7; 120,2; 119,5; 117,4; 116,8; 116,7; 112,5; 64,3; 64,0.</p>

<b>4g</b>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,73 (s, OH); 8,11 (s, H4); 7,30 (d, <math>J</math> 1,6, H5'), 7,27-7,25 (m, H2', H6'); 7,08 (d, <math>J</math> 2,8, H5); 7,03-6,99 (m, H7, H8); 6,08 (s, CH<sub>2</sub>).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (125 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 160,4; 154,2; 147,9; 147,5; 146,6; 140,1; 129,0; 126,8; 123,0; 120,5; 119,9; 117,1; 112,8; 109,3; 108,5; 101,7.</p>
<b>4h</b>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,71 (s, OH); 7,94 (d, <math>J</math> 9,5, H8); 7,24-7,17 (m, H5'), 7,08-6,71 (m, H4, H5, H3', H6'), 6,39 (dd, <math>J</math> 9,5; 1,3, H7).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 160,3; 154,0; 153,9; 150,1; 146,9; 144,2; 132,1; 124,6; 119,9; 119,4; 118,3; 117,2; 116,4; 112,6.</p>
<b>4i</b>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (250 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 9,87 (s, OH); 8,51 (s, H4); 8,50 (s, H5); 7,91 (d, <math>J</math> 1,6, H2'); 7,82 (dd, <math>J</math> 5,2; 1,6, H6'); 7,33 (d, <math>J</math> 8,4, H8); 7,12 (m, H5', H7).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (62,5 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 159,5; 154,5; 150,9; 150,3; 147,3; 146,2; 143,9; 123,4; 123,2; 122,7; 121,7; 119,9; 117,5; 113,5.</p>
<b>4j</b>	 <p><math>^1\text{H}</math> RMN (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 12,32 (s, NH); 9,68 (s, OH); 8,44 (s, H4); 7,80 (s, H3' ou H5'); 7,79 (s, H3'ou H5'); 7,26 (d, <math>J</math> 8,8, H8); 7,13 (d, <math>J</math> 2,8, H5); 6,99 (dd, <math>J</math> 8,8; 2,8, H7).</p> <p><math>^{13}\text{C}</math> RMN (125 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 159,6; 154,3; 145,8; 136,7; 134,6; 134,0; 121,6; 120,5; 119,1; 117,8; 117,0; 112,6.</p>

Os rendimentos dos produtos finais **4(a-j)** variaram de 36 a 94%. Os valores dos rendimentos e das faixas de fusão para cada derivado estão mostrados na tabela 33.

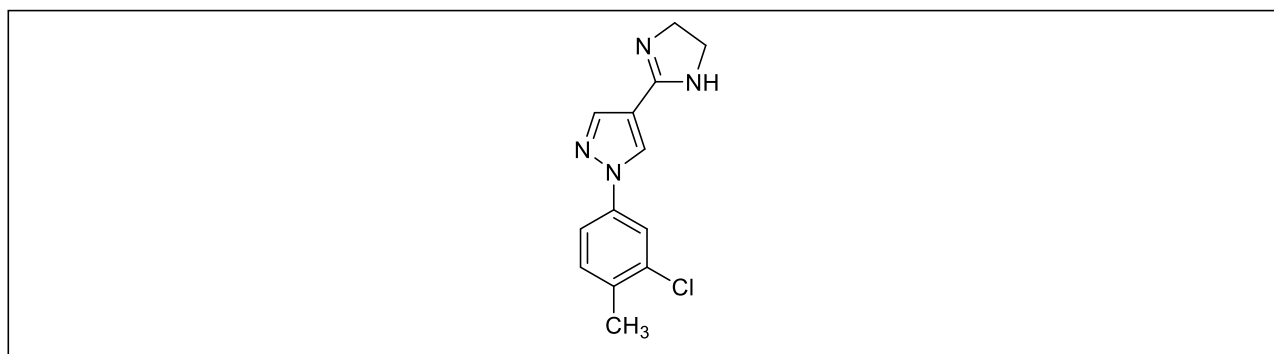
**Tabela 33:** Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **4(a-j)**.

Derivados	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)
<b>4a</b>	87	240-242
<b>4b</b>	78	113-114
<b>4c</b>	38	236-238
<b>4d</b>	71	288-290
<b>4e</b>	93	266-268
<b>4f</b>	94	230-232
<b>4g</b>	36	222-224
<b>4h</b>	47	250-252
<b>4i</b>	90	280-282
<b>4j</b>	89	346-348

### 5.6. Síntese do derivado **MSD24**

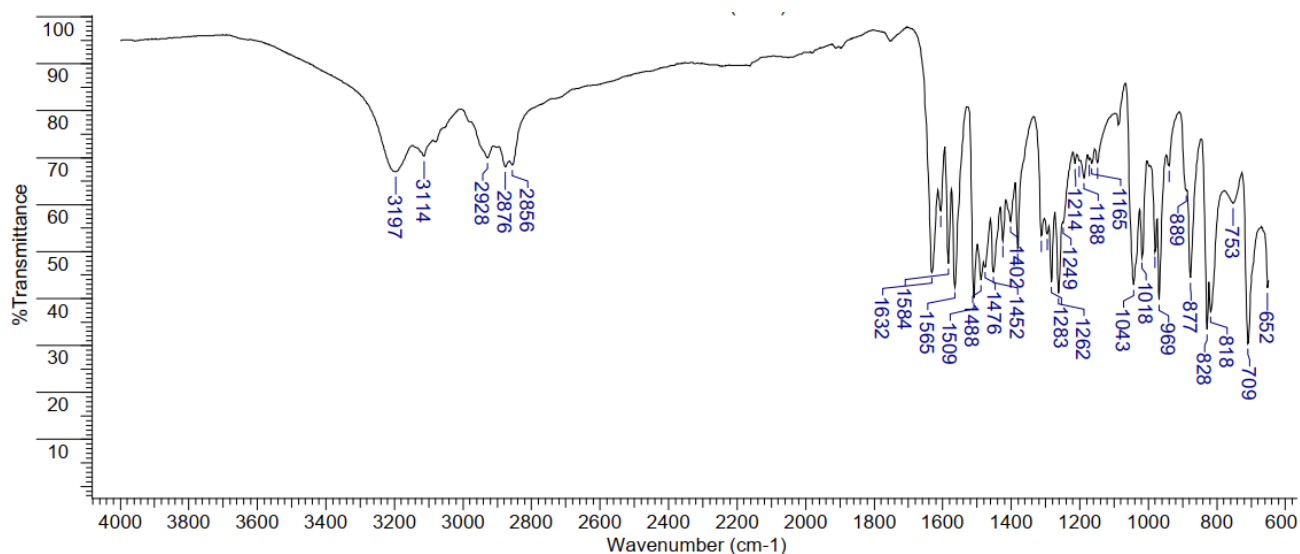
O composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol **MSD 24** foi sintetizado em maior escala, com rendimento de 85%, a partir da reação entre 1-(3-cloro-4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrila, etilenodiamina e CS<sub>2</sub>, conforme metodologia descrita no item **4.1.6**.

**Figura 47:** Representação estrutural do composto 1-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol **MSD24**.



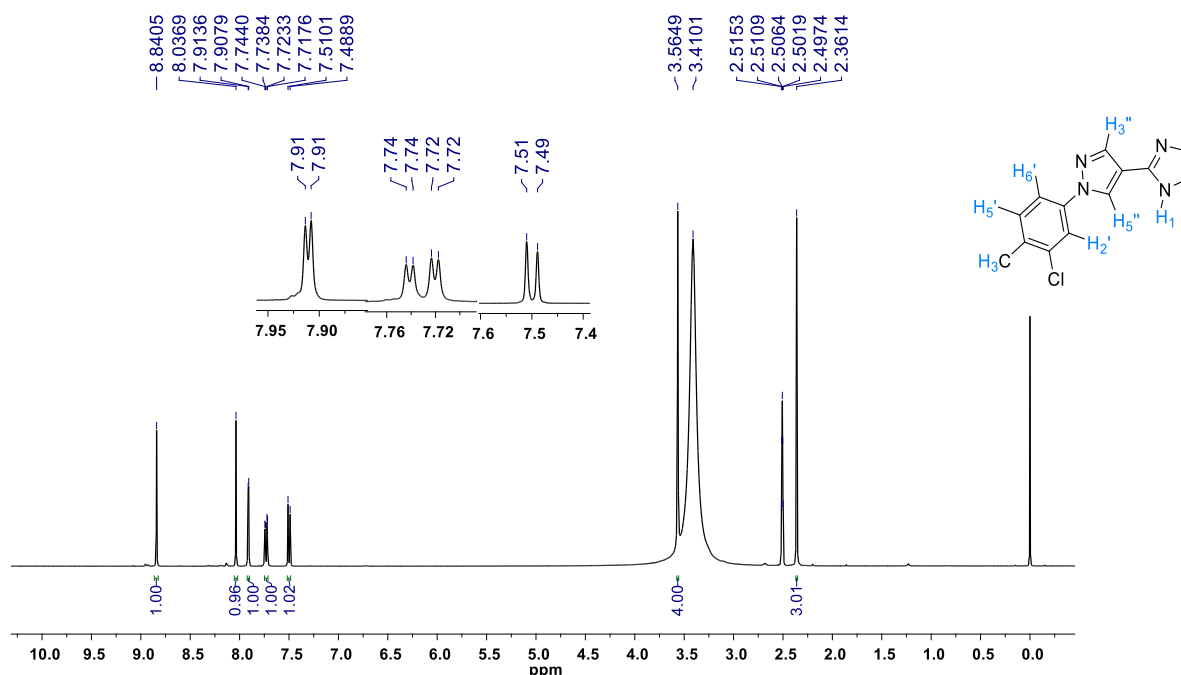
O composto **MSD24** foi analisado por espectroscopia na região do infravermelho (Figura 48). A banda larga em 3197 cm<sup>-1</sup> é atribuída ao estiramento da ligação N-H. Os estiramentos das ligações Csp<sup>3</sup>-H geraram absorções na região de 2928-2856 cm<sup>-1</sup>. A banda referente ao estiramento da ligação C=N do anel imidazólico foi identificada em 1632 cm<sup>-1</sup>. As absorções na faixa de 1584-1452 cm<sup>-1</sup> foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos.

**Figura 48:** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **MSD24**.

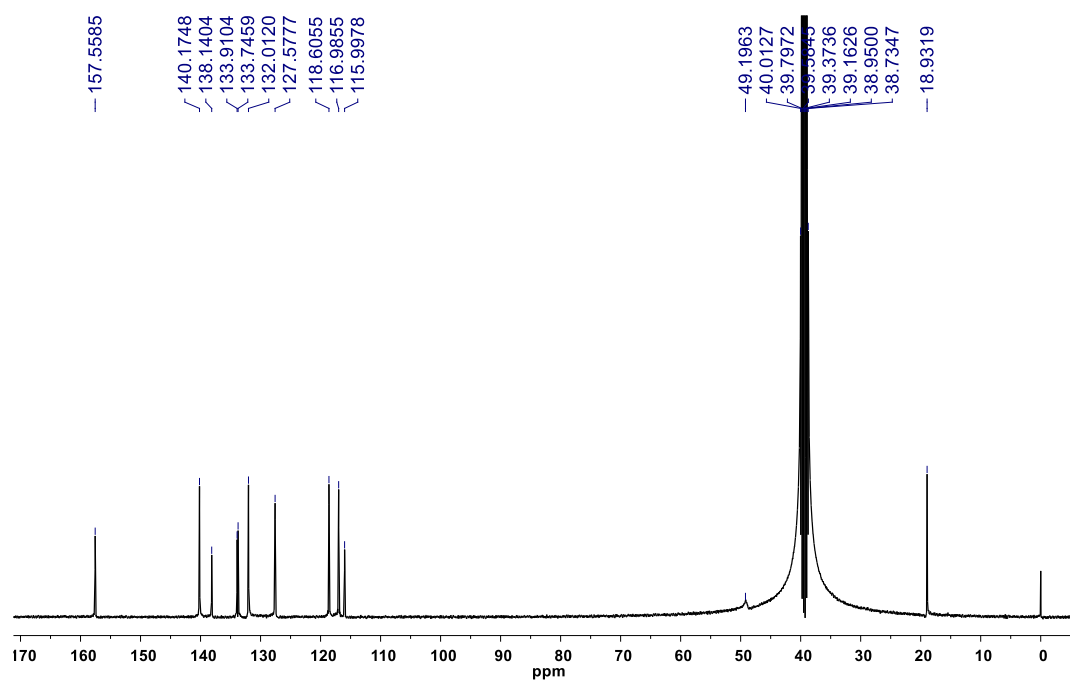


No espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 49) do composto **MSD24** os sinais simples em δ 8,84 e 8,04 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H<sub>3</sub>' e H<sub>5</sub>'. O sinal duplete em δ 7,91 ppm e *J* 2,3 Hz é referente ao átomo de hidrogênio H<sub>2</sub>', o sinal duplete de dupletos em δ 7,73 ppm e *J* 8,4; 2,3 Hz, foi atribuído ao átomo de hidrogênio H<sub>6</sub>' e o sinal duplete em δ 7,50 ppm e *J* 8,4 Hz foi atribuído ao átomo de hidrogênio H<sub>5</sub>'. Com relação aos átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono sp<sup>3</sup>, atribuiu-se os sinais simples em δ 3,56 e 2,36 ppm. No espectro de <sup>13</sup>C-RMN (Figura 50) foi identificado o sinal referente aos átomos de carbono metilênicos em δ 49,1 ppm, o sinal relativo ao átomo de carbono metílico em δ 18,9 ppm e os demais átomos de carbono aromáticos foram atribuídos aos sinais com δ entre 157,5 e 115,9 ppm.

**Figura 49:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do composto **MSD24** (Solvente DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz).



**Figura 50:** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **MSD24** (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



## 5.7. Propriedades Físico-Químicas

A aplicação de ferramentas computacionais tem contribuído para melhorar a eficácia dos candidatos a fármacos em desenvolvimento. Uma ferramenta utilizada é o cálculo de propriedades físico-químicas baseadas na regra dos 5 (Ro<sub>5</sub>). Os produtos finais das séries **1** e **3** foram avaliados quanto aos quatro parâmetros que contemplam a Ro<sub>5</sub>: massa molecular  $\leq 500 \text{ g.mol}^{-1}$ , coeficiente de partição octanol/água (clogP)  $\leq 5$ , número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (HBA)  $\leq 10$  e número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (HBD)  $\leq 5$ , além do parâmetro de área de superfície polar topológica (TPSA)  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ , conforme metodologia descrita no item **4.3** (Lipinski et al.; 1997; Veber et al.; 2002). As análises das séries **2** e **4** ainda estão sendo realizadas.

As análises mostraram que os compostos **1(a-k)**, obedeceram a Ro<sub>5</sub> de Lipinski, pois são moléculas pequenas com massa molecular variando de 258,29-319,20  $\text{g.mol}^{-1}$ , apresentaram lipofilicidade moderada (cLogP) variando de 0,24 a 1,53 e número de sítios HBD e HBA menores que 5 e 10, respectivamente. Além de apresentarem predição de boa biodisponibilidade oral com TPSA igual a 45,78  $\text{\AA}^2$ , exceto para **1j** (TPSA = 55,01  $\text{\AA}^2$ ) (Pereira et al., 2023a). Os produtos **3(a,c-f,h-j)** também obedeceram a Ro<sub>5</sub>, visto que, são moléculas com massa molecular relativamente baixa (258,29-319,20  $\text{g.mol}^{-1}$ ), possuem valores de cLogP na faixa de 1,5 a 2,1 e HBD e HBA iguais a 1 e 4, respectivamente, com exceção do derivado **1h** (HBA = 5), além de exibirem TPSA  $\leq 51,44 \text{ \AA}^2$  (Pereira et al., 2023b).

## 5.8. Avaliação da Atividade Tripanocida

Todos os derivados **1(a-k)**, **2(a-k)**, **3(a,c-f,g-j)** e **4(a-j)** foram testados quanto à atividade tripanocida *in vitro*, no LUC, conforme relatado no item **4.4**. A atividade tripanocida dos derivados **1(a-k)** foi avaliada contra as formas tripomastigotas e amastigotas intracelulares de *T. cruzi* e os resultados estão na tabela 34. Quanto a atividade tripanocida, o derivado **1h** (IC<sub>50</sub> = 28,57  $\mu\text{M}$ ) foi o mais ativo contra as formas tripomastigotas, apresentando o índice de seletividade (IS) de 17,5. Os demais derivados apresentaram baixa atividade (IC<sub>50</sub>  $\geq 90 \mu\text{M}$  - tripomastigotas), e o BZ, fármaco de referência, mostrou um IC<sub>50</sub> igual a 18,24  $\mu\text{M}$ .

O melhor resultado, obtido para o composto **1h**, pode ser atribuído à presença de um átomo de bromo na posição 4 do anel benzênico, sugerindo que este substituinte possa favorecer as interações com o sítio ativo das enzimas alvo, devido ao seu tamanho e polarizabilidade, em comparação com o controle positivo, BZ. Contra as formas amastigotas, derivados desta série apresentaram baixa atividade biológica (IC<sub>50</sub>  $\geq 61 \mu\text{M}$ ) (Pereira et al., 2023a). De forma notável, a maioria dos compostos desta série não foram citotóxicos quando testados em células Vero, visto que, apresentaram valores de CC<sub>50</sub>  $> 500 \mu\text{M}$ , exceto para os derivados **1b** (CC<sub>50</sub> = 214,58) e **1d** (CC<sub>50</sub> = 483,26), ainda assim num rango de concentração muito superior ao rango de atividade biológica (**1b** IC<sub>50</sub> forma amastigota = 93,55  $\mu\text{M}$  e **1d** IC<sub>50</sub> forma amastigota = 64,47  $\mu\text{M}$ ).

**Tabela 34:** Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **1(a-k)**.

Derivado	Atividade tripanocida (média ± desvio µM)		Citotoxicidade (média ± desvio µM)		
	Amastigotas		Tripomastigotas		
	IC <sub>50</sub>	IS	IC <sub>50</sub>	IS	CC <sub>50</sub>
<b>1a</b> (3-Cl)	> 100	> 5	90,21 ± 4,54	> 5,54	> 500
<b>1b</b> (2,4-diCl)	72,82 ± 11,82	2,95	> 100	> 2,14	214,58 ± 23,57
<b>1c</b> (3,5-diCl)	93,55 ± 1,64	> 5,34	> 100	> 5	> 500
<b>1d</b> (3,4-diCl)	64,47 ± 5,86	7,49	> 100	> 4,83	483,26 ± 2,95
<b>1e</b> (4-Cl)	76,29 ± 3,57	6,55	> 100	> 5	> 500
<b>1f</b> (4-F)	> 100	> 5	> 100	> 5	> 500
<b>1g</b> (3-F)	> 100	> 5	> 100	> 5	> 500
<b>1h</b> (4-Br)	> 100	> 5	28,57 ± 4,70	> 17,5	> 500
<b>1i</b> (3-Br)	> 100	> 5	> 100	> 5	> 500
<b>1j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	61,75 ± 4,86	> 8,10	> 100	> 5	> 500
<b>1k</b> (2,3-diCl)	> 100	> 5	> 100	> 5	> 500
<b>BZ</b>	2,37 ± 0,49	> 276	18,24 ± 0,82	> 27,41	> 500

Valores médios de IC<sub>50</sub> a partir de três experimentos independentes.

Os produtos finais **2(a-k)** foram testados contra formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi* e os resultados estão mostrados na tabela 35. Contra as formas amastigotas, o derivado mais ativo da série foi o **2g** que apresentou IC<sub>50</sub> = 26,83 µM e IS maior que 18,97. Os derivados **2(a,f,i)** apresentaram valores de IC<sub>50</sub> iguais a 91,16 µM, 64,59 µM e 89,12 µM, respectivamente, e os demais compostos valores superiores a 100 µM. Os derivados mais ativos contra as formas tripomastigotas foram **2g** (IC<sub>50</sub> = 11,66 µM) e **2k** (IC<sub>50</sub> = 26,66 µM), destacando o composto **2g** que apresentou a mesma potência do fármaco de referência BZ (IC<sub>50</sub> = 11,32 µM), com o valores de IS muito próximos: > 42,88 para **2g** e > 44,16 para o BZ. Nesta série, a presença do átomo de flúor na posição 3 do anel benzênico pode ter sido fator relevante na melhoria da atividade tripanocida contra as formas tripomastigotas, provavelmente relacionado à interação com sítio ativo das enzimas referente à esteroseletividade, visto que o derivado **2g** (com o átomo de flúor na posição 4) não apresentou atividade significativa. Os compostos **2(a-k)** não foram citotóxicos quando testados em células Vero, pois os valores de CC<sub>50</sub> foram em todos os casos superiores a 500 µM.

**Tabela 35:** Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **2(a-k)**.

Derivado	Atividade tripanocida (média ± desvio µM)		Citotoxicidade (média ± desvio µM)		
	Amastigotas		Tripomastigotas		
	IC <sub>50</sub>	IS	IC <sub>50</sub>	IS	CC <sub>50</sub>
<b>2a</b> (3-Cl)	91,16 ± 0,47	>5,45	> 100	Nd	> 500
<b>2b</b> (2,4-diCl)	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500
<b>2c</b> (3,5-diCl)	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500
<b>2d</b> (3,4-diCl)	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500
<b>2e</b> (4-Cl)	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500

<b>2f</b> (4-F)	64,59 ± 4,17	> 7,74	> 100	Nd	> 500
<b>2g</b> (3-F)	26,83 ± 0,07	> 18,97	11,66 ± 1,38	> 42,88	> 500
<b>2h</b> (4-Br)	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500
<b>2i</b> (3-Br)	89,12 ± 4,67	> 5,61	> 100	Nd	> 500
<b>2j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	> 100	Nd	> 100	Nd	> 500
<b>2k</b> (2,3-diCl)	> 100	Nd	26,66 ± 13,67	> 18,75	> 500
<b>BZ</b>	1,9 ± 0	> 263,15	11,32 ± 0,15	> 44,16	> 500

Valores médios de IC<sub>50</sub> a partir de três experimentos independentes.

Nd = não determinado.

Os produtos finais **3(a,c-f,g-j)** foram testados contra formas amastigotas de *T. cruzi* e os resultados estão representados na tabela 36. Os derivados **3c** (IC<sub>50</sub> = 59,71 µM) e **3d** (IC<sub>50</sub> = 47,16 µM) apresentaram os melhores valores de IC<sub>50</sub>, contudo ambos não mostraram atividade tripanocida relevante quando comparados ao fármaco de referência. Com relação à citotoxicidade, todos os derivados desta série não foram tóxicos frente a células VERO, uma vez que os valores de CC<sub>50</sub> foram superiores a 193,54 µM (Pereira et al., 2023b).

**Tabela 36:** Atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **3(a,c-f,h-j)**.

Derivado	Atividade tripanocida (média ± desvio µM)		Citotoxicidade (média ± desvio µM)
	Amastigotas		CC <sub>50</sub>
	IC <sub>50</sub>	IS	
<b>3a</b> (3-Cl)	82,33 ± 3,47	> 6	> 500
<b>3c</b> (3,5-diCl)	59,71 ± 5,45	5,55	331,25 ± 91,33
<b>3d</b> (3,4-diCl)	47,16 ± 2,40	4,10	193,54 ± 8,54
<b>3e</b> (4-Cl)	> 100	Nd	> 500
<b>3f</b> (4-F)	> 100	Nd	> 500
<b>3h</b> (4-Br)	> 100	Nd	> 500
<b>3i</b> (3-Br)	> 100	Nd	> 500
<b>3j</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	89,58 ± 2,94	5,58	> 500
<b>BZ</b>	1,93 ± 0,15	> 259	> 500

Valores médios de IC<sub>50</sub> a partir de três experimentos independentes.

Nd = não determinado.

A atividade tripanocida dos derivados da série **4** está sendo avaliada contra as formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*, e os resultados preliminares são apresentados na tabela 37. Até o momento, os derivados não foram tóxicos na linha celular estudada (células VERO), dado que, os derivados **4(b,d-f,h-j)** apresentaram valores de CC<sub>50</sub> > 500 µM, **4a** (CC<sub>50</sub> = 193,51 µM), **4c** (CC<sub>50</sub> = 154,84 µM) e **4g** (CC<sub>50</sub> = 476,63 µM). Quanto à atividade tripanocida, o derivado **4f** (IC<sub>50</sub> forma amastigota = 10,20 µM) foi o mais ativo contra ambas as formas do parasita, seguido do derivado **4a** (IC<sub>50</sub> forma amastigota = 23,93 µM). Ressalta-se que ambos foram, até o momento, os mais ativos dentre todas as séries estudadas. Com base na publicação de Chen e colaboradores (Chen et al., 2022), acredita-se que o equilíbrio entre as propriedades antioxidantes e pró-oxidantes dos

substituintes, com o grupo hidroxila na posição 6 e o anel dioxano do composto **4f**, podem ser responsáveis pela atividade tripanocida, já que uma possível explicação para a morte do parasita se deve à acumulação intracelular de espécies reativas de oxigênio. Apesar de ser uma hipótese especulativa que carece de mais ensaios biológicos, esta teoria abre um leque de possibilidades no desenho de novas moléculas para ampliar esta série de compostos.

**Tabela 37:** Resultados parciais de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **4(a-j)**.

Derivado	Atividade tripanocida (média ± desvio µM)		Citotoxicidade (média ± desvio µM)
	Amastigotas IC <sub>50</sub>	Tripomastigotas IC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
<b>4a</b>	23,93 ± 1,13	26,59*	193,51 ± 11,84
<b>4b</b>	72,42*	Na	> 500
<b>4c</b>	35,18*	3,33*	154,84*
<b>4d</b>	Na	> 100	> 500*
<b>4e</b>	Na	> 100	> 500*
<b>4f</b>	10,20 ± 0,79	3,05*	> 500
<b>4g</b>	31,06*	46,97 ± 5,95	476,63 ± 33,05
<b>4h</b>	> 100	> 100	> 500*
<b>4i</b>	> 100	> 100	> 500*
<b>4j</b>	> 100	Na	> 500*
<b>BZ</b>			

\*Resultado de único experimento.

Na = não avaliado.

## 6. Conclusões e Perspectivas

Ao longo deste trabalho foram sintetizados 40 produtos finais 7-aryl-2,3-di-hidro-7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **1(a-k)**, 2-(1-aryl-1*H*-pirazol-4-il)- 4-feniltiazóis **2(a-k)**, 2-(1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirimidinas **3(a,c,f,h-j)** e 3-aryl/heteroaryl-6-hidroxicumarinas **4(a-j)**, com o objetivo de levar a cabo a avaliação da sua atividade tripanocida e citotoxicidade. Visando dar continuidade a um trabalho previamente publicado pelo grupo de pesquisa, o composto denominado **MSD24** foi sintetizado em maior escala para a realização de ensaios *in vivo*. Os produtos finais foram obtidos com os seguintes rendimentos: **1(a-k)** 28-77%, **2(a-k)** 27-91%, **3(a,c,f,h-j)** 24-94% e **4(a-j)** 36-94%. Foram sintetizados com êxito todos os intermediários-chave: 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas (**5**), 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas (**6**), 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **7(a-k)**, 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **8(d,f-i)**, 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbotioamidas **9(d,f-i)**, 5-amino-1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **10(d,f,h)**, 1-aryl-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **11(d,e,f,h)** e cumarinas 6-acetoxiladas 3-substituídas **12(a-j)**. As análises *in silico* dos 40 compostos obtidos mostraram que todos obedecem à regra de Lipinski (Ro5) e apresentaram indícios de uma boa predição de biodisponibilidade oral.

No que diz respeito à atividade biológica, o derivado **1h** (IC<sub>50</sub> = 28,57 µM) destacou-se como o mais ativo da série **1** contra as formas tripomastigotas e todos os compostos mostraram IC<sub>50</sub> > 61 µM contra as formas amastigotas. Dentre os derivados da série **2**, o composto **2g** apresentou os melhores resultados tanto contra as formas tripomastigotas quanto contra amastigotas, com valores de IC<sub>50</sub> iguais a 26,83 µM e 11,66 µM, respectivamente. Toda a série **3** apresentou baixa potência contra as formas amastigotas (IC<sub>50</sub> > 47 µM) e não foi avaliada contra as formas tripomastigotas. Quanto à ação tripanocida dos derivados da série **4**, até o momento, o derivado **4f** foi o mais ativo contra ambas as formas de *T. cruzi*, com valores de IC<sub>50</sub> para a forma amastigota igual a 10,20 µM e para a forma tripomastigota igual a 3,05 µM. É importante ressaltar que todos os 40 compostos das 4 séries supracitadas não mostraram toxicidade em concentrações próximas aos seus valores de IC<sub>50</sub> (CC<sub>50</sub> > 100 µM). O composto **MSD24**, promissor agente tripanocida, está em fase de teste *in vivo* na FIOCRUZ/RJ.

Como perspectivas deste trabalho, serão finalizados os testes de atividade tripanocida da série **4**, e novos planejamentos estruturais serão realizados explorando conceitos clássicos da Química Medicinal como o biososterismo e a hibridação molecular.

## Referências Bibliográficas

Abdelhafez, O. M.; Amin, K. M.; Batran, R. Z.; Maher, T. J.; Nada, S. A.; Sethumadhavan, S. Synthesis, anticoagulant and PIVKA-II induced by new 4-hydroxycoumarin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3371-3378, 2010.

Akay, S.; Kayan, B. Aqueous solubility and chromatographic studies of antifungal drug-fluconazole at high temperature conditions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 328, n. 15, p. 115438, 2021.

Akkol, E. K.; Genç, Y.; Karpuz, B.; Sobarzo-Sánchez, E.; Capasso, R. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. **Cancers**, v. 12, p. 1959, 2020.

Alam, M. J.; Alam, O.; Alam, P.; Naim, M. J. A review on pyrazole chemical entity and biological activity. International. **Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 6, n. 12, p. 1433-1442, 2015.

Ali, S. H.; Sayed, A. R. Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. **Synthetic Communications Reviews**, v. 117, p. 670-700, 2020.

Alonso-Vega, C. et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: the rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the plurinational state of Bolivia. **BMJ Open**, v. 11, p. e052897, 2021.

Al-Razzak, L. et al. Pharmaceutical composition for inhibiting HIV protease. **US5484801**, 1996.

Altcheh, J. et al. Efficacy and safety of nifurtimox in pediatric patients with chagas disease: results at 4-year follow-up in a prospective, historically controlled study (chico secure). **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 67, n. 4, p. e0119322, 2023.

Althagafi, I.; El-Metwaly, N., Farghaly, T. A. New series of thiazole derivatives: synthesis, structural elucidation, antimicrobial activity, molecular modeling and moe docking. **Molecules**, v. 24, p. 1741, 2019.

Álvarez M. G., et al. New scheme of intermittent benznidazole administration in patients chronically infected with trypanosoma cruzi: clinical, parasitological, and serological assessment after three years of follow-up. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, p. e00439-20, 2020.

Andrade, D. V.; Gollob, K. J.; Dutra, W. O. Acute chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e310, 2014.

Angeli, A.; Paoletti, N.; Supuran, C. T. Five-membered heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. **Molecules**, v. 28, p. 3220, 2023.

Ansari, A. et al. Review: biologically active pyrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 16-41, 2017.

Arde, S. M. et al. Synthesis of quinoxaline, benzimidazole and pyrazole derivatives under the catalytic influence of biosurfactant-stabilized iron nanoparticles in water. **Research on Chemical Intermediates**, v. 46, n. 11, p. 5069-5086, 2020.

Arora, P. et al. Importance Of Heterocyclic Chemistry: A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 09, p. 2947-2954, 2012.

Arya, C. G.; Gondru, R.; Li, Y.; Banothu, J. Coumarinebenzimidazole hybrids: A review of developments in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 227, p. 113921, 2022.

- Ayati, A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 699-718, 2015.
- Azimi, S.; Merzab, M. S.; Ghasemic, F.; Dhahid, H. A.; Baradarbarjastehbaf, F.; Moosavif, M.; Kargara, P. G.; Len, C. Green and rapid and instrumental one-pot method for the synthesis of imidazolines having potential anti-SARS-CoV-2 main protease activity. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 34, p. 101136, 2023.
- Baaity, Z. et al. Molecular characterization of metronidazole resistant bacteroides strains from Kuwait. **Anaerobe**, v. 69, 2021.
- Baker, W.; Ollis, W. D. Meso-ionic compounds. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, n. 1, 1957.
- Bakhshi, O.; Bagherzade, G.; kargar, P. G. Biosynthesis of organic nanocomposite using Pistacia vera L. Hull: an efficient antimicrobial agent. **Bioinorganic Chemistry Applications**, v. 2021, p. 1-18, 2021.
- Balci, M. Recent advances in the synthesis of fused heterocycles with new skeletons via alkyne cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 24, p. 151994, 2020.
- Balderson, D. E.; Cai, G.; Fries, M. A.; Kleinman, D. M.; McLaughlin, M. M.; Trivedi, T. M.; Wurzelmann, J. I.; Young, S. B. A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3% ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment. **BMC Ophthalmology**, v. 15, n. 1, 2015.
- Barner, A. Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 25, p. 29-37, 1996.
- Basavarajaiah, S. M.; Yernale, N. G.; Kumar, M. P.; Rakesh, B. Review on contemporary synthetic recipes to access versatile coumarin heterocycles. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 66, p. 1-25, 2023.
- Bavadekar, S. A. et al. Bioisosteric phentolamine analogs as selective human  $\alpha_2$ - versus  $\alpha_1$ -adrenoceptor ligands. **European Journal of Pharmacology**, v. 590, n. 1-3, p. 53-60, 2008.
- Benazzouz, A.; Makhloufi-Chebli, M.; Khatir-Hamdi, N.; Boutemur-Khedis, B.; Silva, A. M. S.; Hamdi, M. A facile synthesis of new coumarin-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones dyads. **Tetrahedron**, v. 71, n. 23, p. 1-5, 2015.
- Benazzouz-Touami, A.; Chouh, A.; Halit, S.; Terrachet-Bouaziz, S.; Makhloufi-Chebli, M.; Ighil-Ahriz, K.; Silva, A. M.S. New coumarin-pyrazole hybrids: synthesis, docking studies and biological evaluation as potential cholinesterase inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, v. 1249, p. 131591, 2022.
- Bennani, F. E. et al. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line. **Bioinorganic Chemistry**, v. 97, p. 103470, 2020.
- Bern, C. Chagas' Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456-466, 2015.
- Bhosle, M. R.; Mali, J. R.; Pal, S.; Srivastava, A. K.; Mane, R. A. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2-hydrazolyl-4-thiazolidinone-5-carboxylic acids having pyrazolyl pharmacophores. **Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 12, p. 2651-2654, 2014.
- Blair, H. A. Sotorasib: First Approval. **Drugs**, v. 81, n. 13, p. 1573-1579, 2021.
- Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2015, 2021; 2022.

Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 887-916, 2005.

Botero, A. et al. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance In vitro drug susceptibility of two strains of the wildlife trypanosome, *Trypanosoma copemani*: A comparison with *Trypanosoma cruzi*. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 7, n. 1, p. 34-41, 2017.

Brown, D. J.; Teitei, T. Simple pyrimidines. part VI. The dominant tautomer in aqueous 4-hydroxy-6-mercaptopyrimidine. **Journal of the Chemical Society**, n. 3204, p. 3204-3210, 1964.

Bucarechi, F.; Dragosavac, S.; Vieira, R. J. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 6, p. 519-524, 2003.

Cailleaux, S. R. et al. Resistência ao jejum de *Rhodnius stali* Lent, Jurberg & Galvão, 1993 (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) em condições de laboratório. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 02, n. 02, p. 39-43, 2011.

Castagnolo, D.; Pagano, M.; Bernardini, M.; Botta, M. Domino alkylation–cyclization reaction of propargyl bromides with thioureas/thiopyrimidinones: a new facile synthesis of 2-aminothiazoles and 5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones. **Synlett**, v. 13, p. 2093-2096, 2009.

Chain, C. Y. et al. *Trypanosoma cruzi* virulence factors for the diagnosis of chagas' disease. **ACS Infectious Diseases**, v. 5, n. 11, p. 1813-1819, 2019.

Chang, J.; Ding, Q.; Zhong, C.; Long, Y.; Xiao, Z.; Luo, H.; Yang, Y.; Wang, Z.; Liao, S.; Chen, J.; Chen, S.; Zhang, J. Synthesis and antioxidant activity of (*E*) ω-formylcamphene-based thiazole hydrazone derivatives. **Journal of Renewable Materials**, v. 11, n. 1, p. 379-391, 2023.

Chao, C.; Leone, J. L.; Vigliano, C. A. Chagas disease: Historic perspective. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, p. 165689, 2020.

Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 20, n. 01, p. 22-35, 2014.

Chen, Y.; Wang, Y.; Charkoftaki, G.; Orlicky, D. J.; Davidson, E.; Wan, F.; Ginsberg, G.; Thompson, D. C.; Vasiliou, V. Oxidative stress and genotoxicity in 1,4-dioxane liver toxicity as evidenced in a mouse model of glutathione deficiency. **Science of the Total Environment**, v. 806, p. 150703, 2022.

Cheng, C. C.; Robins, R. K. Potential purine antagonists. VI. Synthesis of 1-alkyl- and 1-aryl-4-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 1240-1256, 1956.

Chhabria, T. M.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmshatriya, P. S. Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 26, p. 2841-2862, 2016.

Christiansen, R. G.; Bell, M. R.; D'Ambra, T. E.; Mallamo, J. P.; Herrmann, J. L.; Ackerman J. H.; Opalka, C. J.; Kullnig, R. K.; Winneker, R. C.; Snyder, B. W. Antiandrogenic steroidal sulfonylpyrazoles. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 8, p. 2094-2100, 1990.

Chun, Y. S. et al. Cu(OAc)<sub>2</sub> - Catalyzed tandem blaise/pinner-type reaction for one-pot synthesis of pyrimidin-4-ones. **Organic Letters**, v. 14, n. 24, p. 6358-6361, 2012.

Cisneros, C. L. L.; Ramírez, M. E. C.; Bailon-Moscoso, N.; Guardado, E.; Borges, F.; Uriarte, E.; Matos, M. J. Study of a selected series of 3- and 4-arylcoumarins as antifungal agents against dermatophytic fungi: *T. rubrum* and *T. mentagrophytes*. **ChemistrySelect**, v. 6, p. 9981-9989, 2021.

Cook, A. H.; Heilbron, S.; Levy, A. L. Studies in the azole series. Part I. A novel route to 5-aminothiazoles. **Journal of the Chemical Society**, n. 0, 1947.

Cook, A. H.; Heilbron, S.; Macdonald, S. F.; Mahadevan A. P. Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. **Journal of the Chemical Society**, n. 0, 1949.

Crouch, R. D. Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines. **Tetrahedron**, v. 65, n. 12, p. 2387-2397, 2009.

Das, D.; Sikdar, P.; Bairagi, M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 89e98, 2016.

De Bie, F. R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in fetal lambs on extracorporeal support. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 143, p. 112161, 2021.

De la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Mateo, M. del C.; Moral, M.; Moreno, A.; Elguero, J.; Foces-Foces, C.; Rodríguez, M. L.; Sánchez-Migallón, A. Microwave assisted synthesis and crystal structures of 2-imidazolines and imidazoles. **Tetrahedron**, v. 62, p. 5868-5874, 2006.

Deb, P. K.; Kaur, R.; Chandrasekaran, B.; Bala, M.; Gill, D.; Kaki, V. R.; Akkinpalli, R. R.; Mailavaram, R. Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives, **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 06, p. 2780-2792, 2014.

Derendorf, H. et al. Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 7, p. 845-850, 2005.

Dias, J. C. P. Cecílio Romaña, o sinal de romaña e a doença de chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 5, p. 407-413, 1997.

DNDi, disponível em <<https://dndial.org/>>, 2020; 2021; 2023.

Doesschate, T. T. et al. The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomicin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 10, p. 1355-1360, 2020.

Dolatkhah, Z.; Javanshir, S.; Sadr, A. S.; Hosseini, J.; Sardari, S. Synthesis, molecular docking, molecular dynamics studies, and biological evaluation of 4h-chromone-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives as potential antileukemic agents. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 6, p. 1246-1257, 2017.

Dondoni, A. New perspectives in thiazole chemistry, **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 24, n. 01-02, p. 1-38, 1985.

Dos Santos, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial activity of new 1-aryl-1*H*-pyrazole-4- carboximidamides derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 2, p. 352-358, 2011a.

Dos Santos, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 7451-7454, 2011b.

Dos Santos, M. S. et al. An efficient synthesis of new 5-(1-aryl-1*H*-pyrazole-4-yl)-1*H*-tetrazoles from 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles via [3+2] cycloaddition reaction. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 49, p. 1425, 2012.

- Dox, A. W.; Yoder, L. Pyrimidines from alkylmalonic esters and aromatic amidines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 44. n. 2, p. 361-366, 1922.
- Duc, D. X.; Chung, N. T. Recent Development in the Synthesis of Thiazoles. **Current Organic Synthesis**, v. 19, p. 702-730, 2022.
- Dutra, L. P. Síntese e caracterização de sistema híbrido pirazol-tiadiazol com potencial atividade tripanocida. **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal de Itajubá, 2022.
- Ebenezer, O.; Singh-Pillay, A.; Koorbanally, N. A.; Singh, P. Antibacterial evaluation and molecular docking studies of pyrazole–thiosemicarbazones and their pyrazole–thiazolidinone conjugates. **Molecular Diversity**, v. 25, p. 191-204, 2021.
- Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications. 3 ed., Wiley, 2013.
- Ellsworth, A. A. et al. One-pot tri fl ic anhydride-mediated synthesis of 1,2-disubstituted 2-imidazolines from N-(2-haloethyl) amides and amines. **Tetrahedron**, v. 72, n. 41, p. 6380-6389, 2016.
- Elumalai, K.; Ali, M. A.; Srinivasan, S.; Elumalai, M.; Eluri, K. Antimicrobial and in vitro cytotoxicity of novel sulphanilamide condensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. **Journal of Taibah University for Science**, v. 11, n. 1, p. 46-56, 2017.
- Engelhardt G. et al. Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. **Inflammation research**, v. 44, p. 423-433, 1995.
- Ernsberger, P.; Friedman, J. E.; Koletsky, R. J. The I<sup>1</sup>-imidazoline receptor. **Journal of Hypertension**, v. 15, n. 1, p. S9-S23, 1997.
- Faillace, M. S.; Silva, A. P.; Leal, A. B. A. L.; Muratori da Costa, L.; Barreto, H. M.; Peláez, W. J. Sulfated and oxygenated imidazoline derivatives: synthesis, antioxidant activity and light-mediated antibacterial activity. **ChemMedChem**, v. 15, p. 851–861, 2020.
- Falk, N. et al. Effectiveness of nifurtimox in the treatment of chagas disease: a long-term retrospective cohort study in children and adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 5, p. 1-10, 2022.
- Farghaly, A. R.; El-Kashef, H. Synthesis of imidazo[1,2-*c*]pyrazolo [4,3-*e*]pyrimidines derived from indole and related heterocycles. **Monatshefte für Chemie**, v. 137, n. 9, p. 1195-1202, 2006.
- Faria, J. V.; dos Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R. Becker, K. M.; Machado, G. M. C.; Rodrigues, R. F.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. L. Synthesis and activity of novel tetrazole compounds and their pyrazole-4-carbonitrile precursors against *Leishmania* spp. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 6310-6312, 2013a.
- Faria, J. V.; dos Santos, M. S.; Vegi, P. F.; Borges, J. C.; Bernardino, A. M. R. An unexpected formation of pyrazolopyrimidines during the attempted to obtain 5-substituted tetrazoles from carbonitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 5748-5750, 2013b.
- Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; dos Santos, M. S.; Boechat, N.; Bernardino, A. M. R. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, p. 5891-5903, 2017.

Fazylov, S. D. et al. Synthesis and hypotensive activity of novel styryl derivatives based on ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 50, n. 7, p. 440-442, 2016.

Felluga, F.; Benedetti, F.; Berti, F.; Drioli, S.; Regini, G. Efficient biginelli synthesis of 2-aminodihydropyrimidines under microwave irradiation. **Synlett**, v. 29, p. 1047-1054, 2018.

Ferreira, B. S. Síntese de sistemas híbridos pirazoltetrazólicos, pirazol-tiazolínicos e pirazolcarboxamídicos com potencial atividade biológica. **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal de Itajubá, 2020.

Ferreira, B. S.; Silva, R. C.; Souto, B. A.; dos Santos, M. S. Synthesis of pyrazole-carboxamides and pyrazole-carboxylic acids derivatives: simple methods to access powerful building blocks. **Letters in Organic Chemistry**, v. 18, p. 335-343, 2021.

Ferreira, D. B. et al. Biometric, histomorphometric, and biochemical profile in atorvastatin calcium treatment of female rats with dexamethasone-induced osteoporosis. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 53, n. 5, p. 607-613, 2018.

Fiocruz, disponível em < <https://chagas.fiocruz.br/doenca/transmissao/> >, acesso em janeiro de 2023.

Fontes, J. V. et al. Antileishmanial and Anti-Chikungunya Activity of Cu(I)-NHeterocyclic Carbenes. **ChemistrySelect**, v. 7, p. e202201560, 2022.

Francisco, C. S.; Francisco, C. S.; Constantino, A. F.; Neto, Á. C.; Lacerda Jr., Valdemar. Synthetic methods applied in the preparation of coumarin-based compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 23, p. 2722-2750, 2019.

Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics**, v. 29, p. 2176-2179, 2010.

Furst D. E. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 26, p. 21-27, 1997.

Fustero, S. et al. From 2000 to mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6984-7034, 2011.

Gabriel, S. Synthese von Oxazolen und Thiazolen II. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 43, n. 2, p. 1283-1287, 1910.

Gaio, P.; Cramer, A.; Oliveira, N. F. de M.; Porto, S.; Kramer, L.; Rabelo, R. A. N.; Pereira, R. das D.; Santos, L. L. de O.; Barbosa, C. L. N.; Oliveira, F. M. S.; Teixeira, M. M.; Russo, R. C.; Matos, M. J.; Machado, F. S. *N*-(coumarin-3-yl)cinnamamide promotes immunomodulatory, neuroprotective, and lung function-preserving effects during severe malaria. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 01, p. 46, 2023.

Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Buzmakova, N. A.; Syropyatov, B. Y.; Alikina, N. V. Synthesis and analgesic activity of *n*,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 50, n. 4, p. 226-228, 2016.

Chiodi, S.; Ishihara, Y. "Magic Chloro": Profound Effects of the Chlorine Atom in Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, p. 5305-5331, 2023.

Ghosh, S.; Ghosh, A.; Rajanan, A.; Suresh, A. J.; Raut, P. S.; Kundu, S.; Sahu, B. D. Natural coumarins: Preclinical evidence-based potential candidates to alleviate diabetic nephropathy. **Phytomedicine Plus**, v. 2, p. 100379, 2022.

- Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors. **Synthesis**, v. 2001, n. 15, p. 2203-2229, 2001.
- Gibson, G. E.; Hirsch, J. A.; Fonzetti, P.; Jordan, B. D.; Cirio, R. T.; Elder, J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. **Annals of The New York Academy of Sciences**, v. 1367, n. 1. p. 21-30, 2016.
- Grover, J.; Jachak, S. M. Coumarins as privileged scaffold for anti-inflammatory drug development. **RSC Advances**, n. 49, v. 5, p. 38892-38905, 2015.
- Grover, G. et al. Synthetic and therapeutic perspectives of nitrogen containing heterocycles as anti-convulsants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 15, p. 115585, 2020.
- Guhl, F.; Ramírez, J. D. Poverty, Migration, and Chagas Disease. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 8, n. 3, p. 52-58, 2021.
- Guiñez, R. F.; Matos, M. J.; Vazquez-Rodriguez, S.; Santana, L.; Uriarte, E.; Olea-Azar, C.; Maya, J. D. Synthesis and evaluation of antioxidant and trypanocidal properties of a selected series of coumarin derivatives. **Future Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 16, p. 1911-1922, 2013.
- Haider, S. Heterocycles, Back Bone of Drug Design. **Journal of Phytochemistry & Biochemistry**, v. 1, n. 1, p. 1000e101, 2017.
- Hallooman, D. et al. Copper(I)-catalysed regioselective synthesis of pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazoles: A DFT mechanistic study. **Tetrahedron**, v. 73, n. 31, p. 4653-4662, 2017.
- Han, S. et al. Use of a combination of N-acetylcysteine and clonazepam to treat burning mouth syndrome. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 132, n. 5, p. 532-538, 2021.
- Hansen, T. V. A.; Cirera, S.; Neveu, C.; Courtot, E.; Charvet, C. L.; Calloe, K.; Klaerke, D. A.; Martin, R. J. The narrow-spectrum anthelmintic oxantel is a potent agonist of a novel acetylcholine receptor subtype in whipworms. **Plos Pathogens**, v. 17, n. 2, p. e1008982, 2021.
- Hantzsch, A.; Weber, J. H. Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 20, n. 2, p. 3118-3132, 1887.
- Hassani, H.; Jahani, Z. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles and hydrazones using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@CeO<sub>2</sub> nanocomposite as an efficient heterogeneous nanocatalyst. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 3, p. 485-490, 2020.
- Hegedüs, A.; Víggh, I.; Hell, Z. Zeolite-catalyzed simple synthesis of different heterocyclic rings, part 2. **Heteroatom Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 428-431, 2004.
- Helal, M.; Salem, M.; El-Gaby, M.; Aljahdali, M. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, p. 517-526, 2013.
- Heravi, M. M.; Khaghaninejad, S.; Mostofi, M. Pechmann reaction in the synthesis of coumarin derivatives. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 112, p. 1-50, 2014.
- Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: An overview. **RSC Advances**, v. 10, p. 44247-44311, 2020.
- Hernández, C. et al. Taxonomy, evolution, and biogeography of the rhodniini tribe (Hemiptera: Reduviidae). **Diversity**, v. 12, n. 3, p. 1-28, 2020.

Hosseinzadeh, Z.; Ramazani, A.; Razzaghi-Asl, N. Anti-cancer nitrogen-containing heterocyclic compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 22, n. 23, p. 2256-2279, 2018.

Hoult, J. R.; Payá, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. **General Pharmacology**, v. 27, n. 4, p. 713-722, 1996.

Huber, K. V. M. et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (s)-crizotinib as an anticancer strategy. **Nature**, v. 508, p. 222-227, 2014.

Huh, D. H.; Ryu, H.; Kim, Y. G. A novel synthetic method for 2-arylmethyl substituted imidazolines and imidazoles from 2-aryl-1,1-dibromoethenes. **Tetrahedron**, v. 60, n. 44, p. 9857-9862, 2004.

Jadhav, P. M.; Kantevari, S.; Tekale, A. B.; Bhosale, S. V.; Pawar, R. P.; Tekale, S. U. A review on biological and medicinal significance of thiazoles. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 41, p. 879-895, 2021.

Jain, S.; Pattnaik, S.; Pathak, K.; Kumar, S.; Pathak, D.; Jain, S.; Vaidya, A. Anticancer Potential of Thiazole Derivatives: A Retrospective Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 640-655, 2018.

Jakubowski, M.; Turek-Jakubowska, A.; Szahidewicz-Krupska, E.; Gawrys, K.; Gawrys, J.; Doroszko, A. Profiling the endothelial function using both peripheral artery tonometry (EndoPAT) and laser Doppler flowmetry (LD) - complementary studies or waste of time? **Microvascular Research**, v. 130, p. 104008, 2020.

Jiang, X. L. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 54, n. 2, p. 147-166, 2015.

Jimeno, I. et al. Social determinants in the access to health care for Chagas disease: A qualitative research on family life in the "Valle Alto" of Cochabamba, Bolivia. **Plos One**, v. 16, n. 8, p. 1-33, 2021.

Jishkariani, D. et al. Cu(I)-Catalyzed regioselective synthesis of pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 5813-5818, 2012.

Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic chemistry*. 5 ed., Wiley, 2010.

Kabeya, L. M.; de Marchi, A. A.; Kanashiro, A.; Lopes, N. P.; da Silva, C. H. T. P.; Pupob, M. T.; Lucisano-Valim, Y. M. Inhibition of horseradish peroxidase catalytic activity by new 3-phenylcoumarin derivatives: Synthesis and structure–activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1516-1524, 2007.

Kabir, E.; Uzzaman, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100606, 2022.

Kataoka, H.; Saita, T.; Yamamoto, Y.; Sogawa, R.; Kimura, S.; Kimura, S.; Shimano, C. Development of a specific and sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of dasatinib. **Analytical Biochemistry**, v. 678, p. 115272, 2023.

Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive heterocyclic chemistry*, 1 ed., v. 05, Elsevier Science, 1984.

Katritzky, A. R.; Rachwal, S. Synthesis of heterocycles mediated by benzotriazole. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 7063-7120, 2011.

Keller, B. O. et al. Common Mass Spectrometry Contaminants and their Sources. **Analytica Chimica Acta**, v. 627, n. 1, p. 71-81, 2008.

- Kerru, N. et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1909, 2020.
- Khalaf, N. E. A. et al. Clopidogrel combats neuroinflammation and enhances learning behavior and memory in a rat model of Alzheimer's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 195, p. 172956, 2020.
- Khalidi-Khellafi, N.; Oukacha-Hikem, D.; Bouaziz, S. T.; Abdoun, A.; Makhloufi-Chebli, M.; Dumas, F.; Silva, A. M. S.; Hamdi, M. Green synthesis, characterization, structure, biological activity, theoretical calculations and drug-likeness analysis of coumarins. **Chemical Data Collections**, v. 25, p. 100341, 2020.
- Khan, S. et al. Novel pyrimidine-benzimidazole hybrids with antibacterial and antifungal properties and potential inhibition of SARS-CoV-2 main protease and spike glycoprotein. **Digital Chinese Medicine**, v. 4, n. 2, p. 102-119, 2021.
- Khunt, R.; Khedkar, V.; Chawda, R.; Chauhan, N.; Parikh, A.; Coutinho, E. Synthesis, antitubercular evaluation and 3D-QSAR study of *N*-phenyl-3-(4-fluorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 1, p. 666-678, 2012.
- Knorr, L. Synthese von Pyrrolderivaten. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 1635-1642, 1883.
- Kostova, I.; Bhatia, S.; Grigorov1, P.; Balkansky, S.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Saso, L. Coumarins as antioxidants. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3929-3951, 2011.
- Krasavin, M. Biologically active compounds based on the privileged 2-imidazoline scaffold: The world beyond adrenergic/imidazoline receptor modulators. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 525-537, 2015.
- Küçükgülzel, S. G.; Şenkardeş, S. Recent advances in bioactive pyrazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, n. 5, p. 786-815, 2015.
- Kumar, G.; Krishna, V. S.; Sriram, D.; Jachak, S. M. Pyrazole–coumarin and pyrazole–quinoline chalcones as potential antitubercular agents. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 8, p. e2000077, 2020.
- Lai, T. S.; Chiang, W. C.; Chen, Y. M. Pentoxifylline: Evidence strong enough for renoprotection? **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 115, n. 8, p. 591-592, 2016.
- Lamb, Y. N. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. **Drugs**, n. 82, v. 05, p. 585-591, 2022.
- Lei, Z. N. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 216, p. 107672, 2020.
- Leung, C. S. et al. Methyl Effects on Protein–Ligand Binding. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 4489-4500, 2012.
- Lidani, K. C. F. et al. Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem. **Journal of Physical Oceanography**, v. 49, n. 6, p. 1-13, 2019.
- Lipinski, C. A. et al. Metamorphic rocks of the causes of southeastern Lhasa terrane and the Mesozoic- Cenozoic orogeny. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3-25, 1997.
- Liu, H.; Du, D. Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines and Their Applications in Homogeneous Catalysis. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 351, p. 489-519, 2009.

- Liu, Z. et al. Synthesis of novel 5,6-substituted furo[2,3-d]pyrimidines via Pd-catalyzed cyclization of alkynylpyrimidinols with aryl iodides. **Tetrahedron**, v. 63, n. 9, p. 1931-1936, 2007.
- Lockman, S. et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy. **The Lancet**, v. 397, n. 10281, p. 1276-1292, 2021.
- Lončarić, M.; Gašo-Sokač, D.; Jokić, S.; Molnar, M. Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives from different starting materials. **Biomolecules**, v. 10, p. 151, 2020.
- Mahmoud, H. K.; Sayed, A. R.; Abdel-Aziz, M. M.; Gomha, S. M. Synthesis of new thiazole clubbed imidazo[2,1-*b*]thiazole hybrid as antimycobacterial agents. **Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1100-1108, 2022.
- Marouf, B. H.; Hussain, S. A.; Ali, Z. S.; Ahmmad, R. S. Clinical efficacy of resveratrol as an adjuvant with meloxicam in the treatment of knee osteoarthritis patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, p. e17773, 2018.
- Matos, M. J.; Santana, L.; Uriarte, E.; Abreu, O. A.; Molina, E.; Yordi, E. G. Coumarins - An Important Class of Phytochemicals. **Phytochemicals**, cap. 5, p. 113-140, 2015.
- Matos, M. J.; Vilar, S.; Vazquez-Rodriguez, S.; Kachler, S.; Klotz, K. N.; Buccioni, M.; Delogu, G.; Santana, L.; Uriarte, E.; Borges, F. Structure-Based Optimization of Coumarin hA3 Adenosine Receptor Antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 2577-2587, 2020.
- Matos, M. J.; Uriarte, E.; Santana, L. 3-Phenylcoumarins as a privileged scaffold in medicinal chemistry: the landmarks of the past decade. **Molecules**, v. 26, p. 6755, 2021.
- Matos, M. J.; Uriarte, E.; Seoane, N.; Picos, A.; Gil-Longo, J.; Campos-Toimil, M. Synthesis and vasorelaxant activity of nitrate coumarin derivatives. **ChemMedChem**, v. 17, n. 21, p. e202200476, 2022.
- Matos M. J.; Novo Paula; Mayan, L.; Torres, I.; Uriarte, E.; Yáñez, M.; Fontenla, J. A.; Ortuso, F.; Alcaro, S.; Procopio, F.; Rodríguez-Franco, M. I.; Val, C.; Loza, M. I.; Brea, J.; Borges, F.; Vina, D. 8-Amide and 8-carbamate substitution patterns as modulators of 7-hydroxy-4-methylcoumarin's antidepressant profile: Synthesis, biological evaluation and docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 248, p. 115091, 2023.
- McFarland, J. W.; Howes, H. L. Novel anthelmintic agents. 6. Pyrantel analogs with activity against whipworm. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 365-8, 1972.
- Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; Gonzalez, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; García, A.G. T.; Osegueda-Robles, S. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 1472, 2015.
- Mellado, M.; González, C.; Mella, J.; Aguilar, L. F.; Celik, I.; Borges, F.; Uriarte, E.; Delogu, G.; Viña, D.; Matos, M. J. Coumarin-Resveratrol-Inspired Hybrids as Monoamine Oxidase B Inhibitors: 3-Phenylcoumarin versus trans-6-Styrylcoumarin. **Molecules**, v. 27, p. 928, 2022.
- Metzger, J. V. Thiazole and its derivatives, v. 34, John Wiley & Sons, 2009.
- Milović, E. et al. On water synthesis of the novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. **Tetrahedron**, v. 78, p. 2-6, 2021.
- Mishra, I.; Mishra, R.; Mujwar, S.; Chandra, P.; Sachan, N. A retrospect on antimicrobial potential of thiazole scaffold. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 6, p. 2297-2646, 2020.

Morillo C. A. et al. Randomized trial of benznidazole for chronic chagas' cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1295-306, 2015.

Morillo C. A. et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: The STOP-CHAGAS. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, p. 939-947, 2017.

Monteiro, M. E. et al. Synthesis, structure-activity relationship and trypanocidal activity of pyrazole-imidazoline and new pyrazole-tetrahydropyrimidine hybrids as promising chemotherapeutic agents for Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, p. 1-13, 2019.

Muñoz, A.; Fonseca, A.; Matos, M. J.; Uriarte, E.; Santana, L.; Borges, F.; Figueroa, R.; Olea-Azar, C. Evaluation of Antioxidant and Antitrypanosomal Properties of a Selected Series of Synthetic 3-Carboxamidocoumarins. **Chemistry Select**, v. 1, p. 4957-4964, 2016.

Mustafa, S. M.; Nair, V. A.; Chittoor, J. P., Krishnapillai, S. Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 375-385, 2004.

Nakamura, S.; Matsuda, Y.; Takehara, T.; Suzuki, T. Enantioselective Pictet–Spengler Reaction of Acyclic  $\alpha$ -Ketoesters Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts. **Organic Letters**, v. 24, p. 1072-1076, 2022.

Noreen, S.; Perveen, S.; Khan, M. N.; Nazeer, A.; Khan, M. A.; Munawar, M. A.; Babar, R.; Suhail, F.; Azad, M.; Bernardino, A. M. R.; Dos Santos, M. S. Biginelli Reaction-Carboxylic Acids as Catalysts. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 4770-4772, 2013.

Okamoto, Y. et al. 4-Amino-1*H*-1,5-benzodiazepine-3-carbonitrile. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 23, p. 6-8, 1986.

Okuda, T.; Nomura, Y.; Konishi, A.; Misawa, H. Competitive inhibition of the high-affinity choline transporter by tetrahydropyrimidine anthelmintics. **European Journal of Pharmacology**, v. 898, p. 173986, 2021.

Organização Mundial da Saúde (OMS), disponível em <<https://www.who.int/pt>>, 2021; 2023.

Orlando, L. M. R. et al. Structural Optimization and Biological Activity of Pyrazole Derivatives : Virtual Computational Analysis, Recovery Assay and 3D Culture Model as Potential Predictive Tools of Effectiveness against *Trypanosoma cruzi*. **Molecules**, v. 26, p. 6742, 2021.

Othman, I. M. M.; Alamshany, Z. M.; Tashkandi, N. Y.; Nossier, E. S.; Anwar, M. M.; Radwan, H. A. Chemical synthesis and molecular docking study of new thiazole, thiophene, and thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as potential antiproliferative and antimicrobial agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1270, p. 133926, 2022.

Patel, O. P. S. et al. Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 210, p. 112994, 2021.

Patra, S.; Patra, P. A brief review on the design, synthesis and biological evaluation of pyrazolo[*c*]coumarin derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 225, p. 01-42, 2023.

Pawar, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K. Synthetic and medicinal perspective of fused-thiazoles as anticancer agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 1379-1402, 2021.

Pechmann, H. V. Pyrazol aus acetylen und diazomethan. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 31, p. 2950-2951, 1898.

Penning, T. D. et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 1347-1365, 1997.

Pereira, C. N.; Rosa, J. O.; Lara, L. S.; Orlando, L. M. R.; Figueiredo, N. S.; Pereira, M. C. S.; Junior, R. S. N.; Dos Santos, M. S. Synthesis by microwave irradiation of new pyrazole-imidazoline-pyrimidine analogs: Physicochemical and photophysical properties and their biological activity against *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Molecular Structure**, v. 1290, p. 135899, 2023a.

Pereira, C. N.; Oliveira, J. A.; Lara, L. S.; Orlando, L. M. R.; Pereira, M. C. S.; Dos Santos, M. S. Synthesis by microwave irradiation, molecular structural analysis and trypanocidal activity of novel pyrazole-tetrahydropyrimidine derivatives. **Current Organic Synthesis**, v. 20, p. 707-715, 2023b.

Pérez-Molina, J. A.; Molina, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 2018.

Perkin, W.H. On the artificial production of coumarin and formation of its homologues. **Journal of the Chemical Society**, v. 21, p. 53-63, 1868.

Piechowska, K. et al., Discovery of tropinone-thiazole derivatives as potent caspase 3/7 activators, and noncompetitive tyrosinase inhibitors with high antiproliferative activity: Rational design, one-pot tricomponent synthesis, and lipophilicity determination. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 175., p. 162-171, 2019.

Pinheiro, E. et al. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 3, p. 296-300, 2017.

Pinner, A.; Klein, F. Mittheilungen. **European Chemical Societies Publishing**, v. 11, n. 2, p. 1475-1487, 1878.

Pozo-Martínez, J.; Salgado, F.; Liempi, A.; Kemmerling, U.; Mera-Adasme, R.; Olea-Azar, C.; Moncada-Basualto, M.; Borges, F.; Uriarte, E.; Matos, M. J. Synthesis and study of the trypanocidal activity of catechol-containing 3-arylcoumarins, inclusion in cyclodextrin complexes and combination with benznidazole. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, p. 103641, 2022.

Qadir, T. et al. A review on medicinally important heterocyclic compounds. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 16, n. 3, p. e187410452202280, 2021.

Qiao, S.; Wilcox, C. B.; Unruh, D. K.; Jiang, B.; Li, G. Asymmetric [3 + 2] cycloaddition of chiral *N*-phosphonyl imines with methyl isocynoacetate for accessing 2-imidazolines with switchable stereoselectivity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 6, p. 2992-2999, 2017.

Rathke, M. W. The Reformatsky Reaction. **Organic Reactions**, v. 22, cap. 4, p. 424-458, 2011.

Ravindar, L.; Hasbullah, S. A.; Rakesh, K. P.; Hassan, N. I. Pyrazole and pyrazoline derivatives as antimalarial agents: A key review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 183, p. 106365, 2023.

Raj, J. P. et al. A new route to synthesis of substituted pyrazoles through oxidative [3+2] cycloaddition of electron deficient alkenes and diazocarbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 51, p. 4462-4465, 2018.

Rawat, A.; Reddy, A. V. B. Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 5, p. 100038, 2022.

Ren, Y. -M.; Cai, C. Iodine as an efficient catalyst for the synthesis of benzimidazoles from primary alcohols and diamines. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 40, p. 101-105, 2008.

Rios, L. et al. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 3, p. 165591, 2020.

Robledo-O’Ryan, N.; Matos, M. J.; Vazquez-Rodriguez, S.; Santana, L.; Uriarte, E.; Moncada-Basualto, M.; Mura, F.; Lapier, M.; Maya, J. D.; Olea-Azar, C. Synthesis, antioxidant and antichagasic properties of a selected series of hydroxy-3-aryl coumarins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 02, p. 621-632, 2017.

Rodríguez, D. N. et al. Atypical Presentation of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection Refractory to Treatment With Aciclovir in 2 Hematologic Patients. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 110, n. 5, p. 393-397, 2019.

Rodríguez-Enríquez, F.; Viña, D.; Uriarte, E.; Laguna, R.; Matos, M. J. 7-Amidocoumarins as multitarget agents against neurodegenerative diseases: substitution pattern modulation. **ChemMedChem**, v. 16, p. 179-186, 2020.

Romaña C. Acerca de un sintoma inicial de valor para el diagnóstico de la forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral. (Hipótesis sobre la puerta de entrada conjuntival de la enfermedad). **Mepra**, v. 22, p. 16-28, 1935.

Rosa, G. et al. A convenient synthesis of pyrazole-imidazoline derivatives by microwave irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1825-1830, 2019.

Rosa, G. Planejamento e síntese de híbridos pirazolidiazolinas com potencial atividade antiprotozoária. **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal de Itajubá, 2017.

Roy, S. R. et al. Organocatalytic application of ionic liquids: [bmim][MeSO<sub>4</sub>] as a recyclable organocatalyst in the multicomponent reaction for the preparation of dihydropyrimidinones and-thiones. **Synthesis**, n. 14, p. 2261-2267, 2011.

Rubin, L. J. et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. **Chest**, v. 140, n. 5, p. 1274-1283, 2011.

Safavi-Mirmahalleh, S. A.; Golshan, M.; Gheitarani, B.; Hosseini, M. S.; Salami-Kalajahi, M. A review on applications of coumarin and its derivatives in preparation of photo-responsive polymers. **European Polymer Journal**, v. 198, p. 112430, 2023.

Saher, L.; Makhloufi-Chebli, M.; Dermeche, L.; Dermeche, S.; Boutemur-Khedis, B.; Rabia, C.; Hamdi, M.; Silva, A. M. S. 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b] chromen-1-ones from a pseudo-multicomponent reaction and evaluation of their antioxidant activity. **Tetrahedron**, v. 74, p. 872e879, 2018.

Santos-Júnior, P. F. S.; Schmitt, M.; Araújo-Júnior, J. X.; Silva-Júnior E. F. Sterol 14 $\alpha$ -demethylase from trypanosomatidae parasites as a promising target for designing new antiparasitic agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 21, p. 1900-1921, 2021.

Saini, M. S. et al. a Review: Biological Significances of Heterocyclic Compounds. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 66-77, 2013.

Salehian, F. et al. A review: Biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 212, p. 113034, 2021.

Salem, M. S.; Farhat, M.; Errayes, A. O.; Madkour, H. M. F. Antioxidant activity of novel fused heterocyclic compounds derived from tetrahydropyrimidine derivative. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 63, n. 11, p. 866-872, 2015.

Salgado, F.; Moncada-Basualto, M.; Pozo-Martínez, J.; Liempi, A.; Kemmerling, U.; Maya, J. D.; Jaque, P.; Borges, F.; Uriarte, E.; Matos, M. J.; Olea-Azar, C. Chemical and biological analysis of 4-acyloxy-3-nitrocoumarins as trypanocidal agents. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, p. 102975, 2021.

Sánchez-Sancho, F.; Campillo, N. E.; Páez, J. A. Chagas Disease: Progress and New Perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 423-452, 2010.

Sen, S.; De, B.; Easwari, T. S. Synthesized 2-substituted-3-phenylthiazolidine-4-ones as potent antioxidants and antidiabetic agents. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 9, p. 1445-1454, 2014.

Sever, B. et al. Design, synthesis and biological evaluation of a new series of thiazolyl-pyrazolines as dual EGFR and HER2 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, p. 111648, 2019.

Shahinshavali, S.; Poojith, N.; Guttikonda, V. R.; Sreenivasulu, R.; Rao, M. V. B. Design, synthesis and anticancer evaluation of acetamides comprising 1,2,3-triazole, 1,3,4-thiadiazole and isothiazolo[4,3-*b*]pyridine rings. **Letters in Organic Chemistry**, v. 17, p. 864-871, 2020.

Sharma, P. C.; Bansal, K. K.; Sharma, A.; Sharma, D. Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 188, p. 112016, 2020.

Sharma, D.; Kumar, M.; Das, P. Application of cyclohexane-1,3-diones for six-membered oxygen-containing heterocycles synthesis. **Bioorganic Chemistry**, v. 107, p. 104559, 2021.

Sharma, M.; Vyas, V. K.; Bhatt, S.; Ghate, M. D. Therapeutic potential of 4-substituted coumarins: A conspectus. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 6, p. 100086, 2022.

Simonneau, G. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 8, p. 521-530, 2008.

Singh, R. An overview of biological importance of pyrimidines. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 12, p. 574-597, 2014.

Singh, P.; Mothilal, S.; Kerru, N.; Singh-Pillay, A.; Gummidi, L.; Erukainure, O. L.; Islam, M. S. Comparative  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibition studies of rhodanine-pyrazole conjugates and their simple rhodanine analogues. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 2, p. 143-159, 2019.

Singh, A.; Malhotra, D.; Singh, K.; Chadha, R.; Mohinder, P.; Bedi, S. Thiazole derivatives in medicinal chemistry: Recent advancements in synthetic strategies, structure activity relationship and pharmacological outcomes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1266, p. 133479, 2022.

Smith, T. J.; Johnson, C. R.; Koshy, R.; Hess, S. Y.; Qureshi, U. A.; Mynak, M. L.; Fischer, P. L. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. **Annals of The New York Academy of Sciences**, v. 1498, n. 1, p. 9-28, 2020.

Socrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts. 3 ed., Wiley, 2004.

Steverding, D. The history of Chagas disease. **Parasites and Vectors**, v. 7, p. 317, 2014.

Storer, R.; Ashton, C. J.; Baxter, A. D.; Hann, M. M.; Marr, C. L.; Mason, A. M.; Mo, C. L.; Myers, P. L.; Noble, S. A.; Penn, C. R. The synthesis and antiviral activity of 4-fluoro-1- $\beta$ -*D*-ribofuranosyl-1*H*pyrazole-3-carboxamide. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, v. 18, n. 2, p. 203-216, 1999.

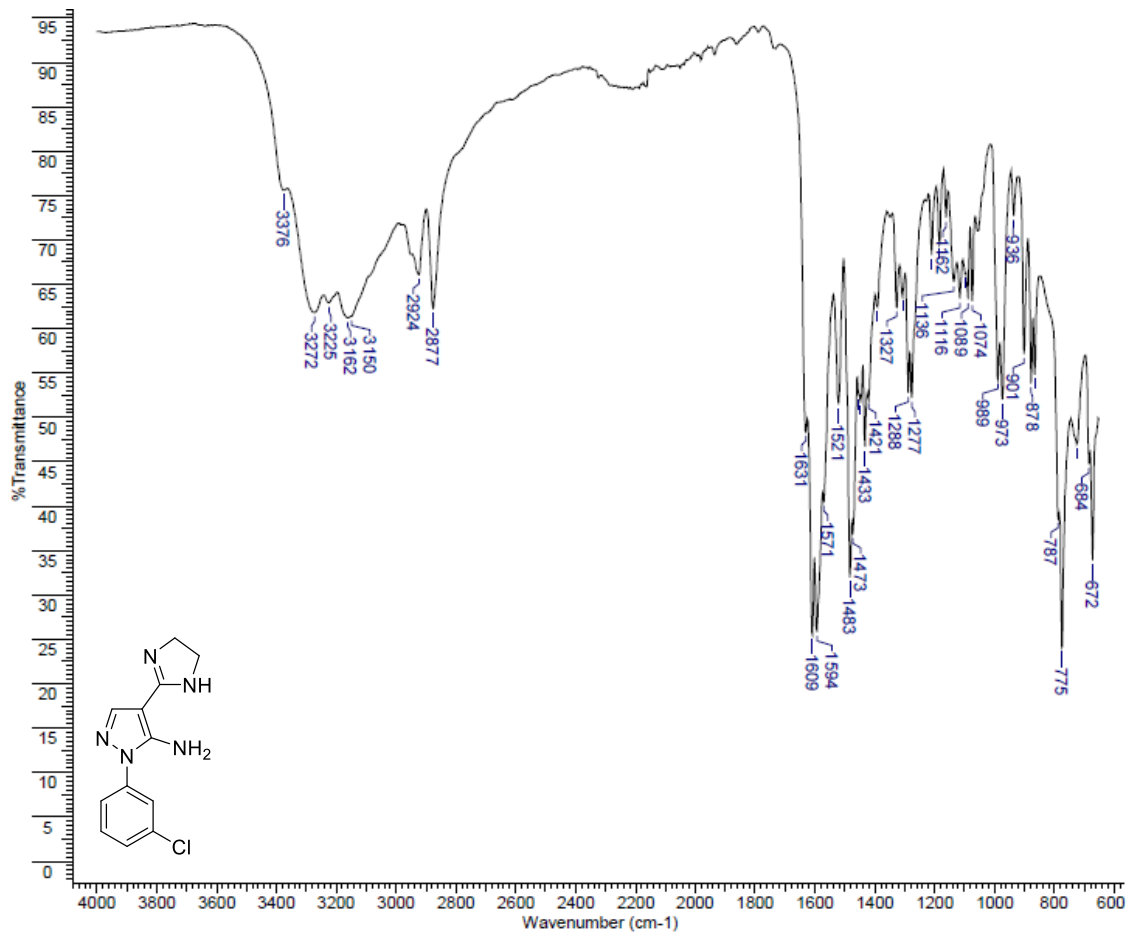
Sukys-Claudino, L. et al. Novos sedativos hipnóticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 3, p. 288-293, 2010.

- Sykes M. L., Avery V. M. 3-pyridyl inhibitors with novel activity against *Trypanosoma cruzi* reveal in vitro profiles can aid prediction of putative cytochrome P450 inhibition. **Scientific Reports**, v. 8, p. 4901, 2018.
- Szwaczko, K. Coumarins Synthesis and Transformation via C-H Bond Activation - A Review. **Inorganics**, v. 10, n. 02, p. 23, 2022.
- Tanabe, G.; Tsutsui, N.; Shibatani, K.; Marumoto, S.; Ishikawa, F.; Ninomiya, K.; Muraoka, O.; Morikawa, T. Total syntheses of the aromatase inhibitors, mammeasins C and D, from Thai medicinal plant *Mammea siamensis*. **Tetrahedron**, v. 73, p. 4481-4486, 2017.
- Thomas, M. G. et al. Structure-guided design and synthesis of a pyridazinone series of *Trypanosoma cruzi* proteasome inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, p. 10413-10431, 2023.
- Torrice, F. et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 419-430, 2018.
- Torrice, F. et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, p. 1129-1140, 2021.
- Torrice, F. et al. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults With Chronic Indeterminate Chagas Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. 1186-1194, 2023.
- Tsuruoka, A.; Kaku, Y.; Kakinuma, H.; Tsukada, I.; Yanagisawa, M.; Nara, K.; Naito, T. Synthesis and antifungal activity of novel thiazole-containing triazole antifungals. II. Optically active ER-30346 and its derivatives. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 46, n. 4, p. 623-630, 1998.
- Tulbah, A. S. The potential of Atorvastatin for chronic lung diseases therapy. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 11, p. 1353-1363, 2020.
- Urbina, J. A. et al. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 21, p. 27-38, 2003.
- Vaddula, B. R.; Varma, R. S.; Leazer, J. Mixing with microwaves: Solvent-free and catalyst-free synthesis of pyrazoles and diazepines. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 12, p. 1538-1541, 2013.
- Vadlenka, A. Thiazole: Synthesis and Reactions. Nova Science Pub Inc, 2020.
- Veber, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.
- Velasco, M. et al. Screening for *Trypanosoma cruzi* infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 8, p. 1900393, 2020.
- Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-14, 2013.
- Vernin, G. General synthetic methods for thiazole and thiazolium salts. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 34, p. 165-335, 1979.
- Vieira, G. A. L. et al. *Trypanosoma cruzi*: analysis of two different strains after piplartine treatment. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 208-218, 2018.

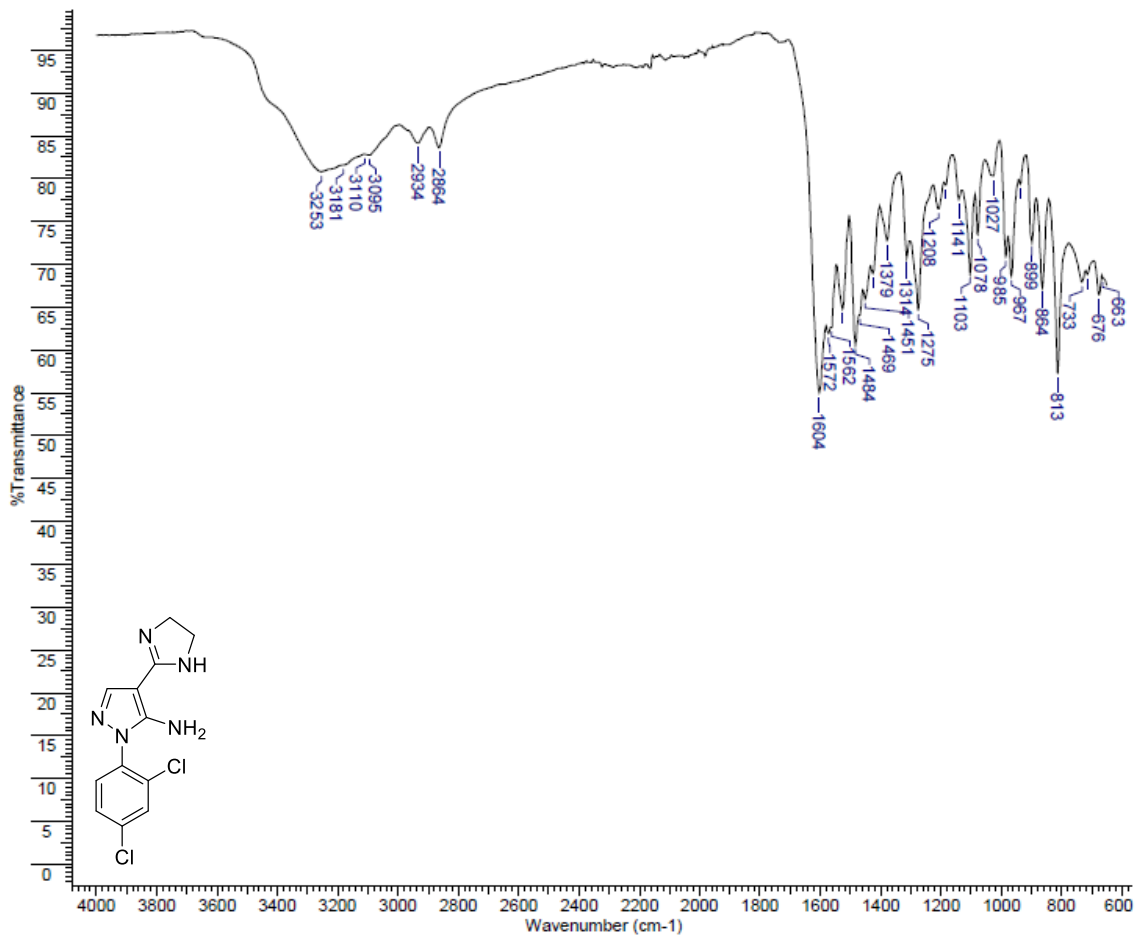
- Wang, S.; Yuan, X. H.; Wang, S. Q.; Zhao, W.; Chen, X. B.; Yu, B. FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 214, p. 113218, 2021.
- Wu, Y.; Huang, Y. P.; Zhou, S. C.; Tan, Y. Q.; Xu, B. G.; Liang, Z.; Deng, X. Q. Synthesis of 1,3-diaryl pyrazole derivatives and evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 37, n. 5, p. 1017-1027, 2018.
- Xu, Z.; Zhuang, Y.; Chen, Q. Current scenario of pyrazole hybrids with in vivo therapeutic potential against cancers. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 257, p. 115495, 2023.
- Yang, G. et al.  $H_4SiW_{12}O_{40}$ -catalyzed cyclization of epoxides/aldehydes and sulfonyl hydrazides: An efficient synthesis of 3,4-disubstituted 1H-pyrazoles. **Chinese Chemical Letters**, v. 33, n. 3, p. 1483-1487, 2022.
- Yildirim, M. et al. A rapid and efficient protocol for the synthesis of novel nitrothiazolo[3,2-c]pyrimidines via microwave-mediated Mannich cyclisation. **Tetrahedron**, v. 70, n. 12, p. 2122-2128, 2014.
- Yokota, S.; Hikasa, Y.; Mizushima, H. Effects of imidazoline and non-imidazoline  $\alpha$ -adrenergic agents on rabbit platelet aggregation. **Pharmacology**, v. 91, n. 03-04, p. 135-144, 2013.
- Yu, A.; Frishman, W. H. Imidazoline receptor agonist drugs: A new approach to the treatment of systemic hypertension. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 2, p. 98-111, 1996.
- Yu, D.; Suzuki, M.; Xie, L.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti-HIV agents. **Medicinal Research Reviews**, v. 23, n. 3, p. 322-345, 2003.
- Zanuzzo, F. S. et al. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyron, meloxicam or a dipyron-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 205, n. 1, p. 33-37, 2015.
- Zarenezhad, E.; Farjam, M.; Iraj, A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. **Journal of Molecular Structure**, v. 1230, p. 129833, 2021.
- Zhang, Y. et al. Alkaloids from *Tabernaemontana divaricata* combined with fluconazole to overcome fluconazole resistance in *Candida albicans*. **Bioorganic Chemistry**, v. 107, p. 104515, 2021.
- Zhou, W. et al. Chloroquine against malaria, cancers and viral diseases. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 11, p. 2012-2022, 2020.
- Zhu, H.; Li, F.; Tao, K.; Liu, M.; Xu, H. Bleeding after endoscopic resection between direct oral anticoagulants or warfarin: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 36, p. 2363-2374, 2021.
- Ziegler, D.; Haxhiu, M. A.; Kaan, E. C.; Papp, J. P.; Ernsberger, P. Pharmacology of moxonidine, an 11-imidazoline receptor agonist. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 27, n. 3, p. S26-S37, 1996.
- Zou, Y.; Teng, Y.; Li, J.; Yan, Y. Recent advances in the biosynthesis of coumarin and its derivatives. **Green Chemical Engineering**, 2023, in press.

# **Anexos**

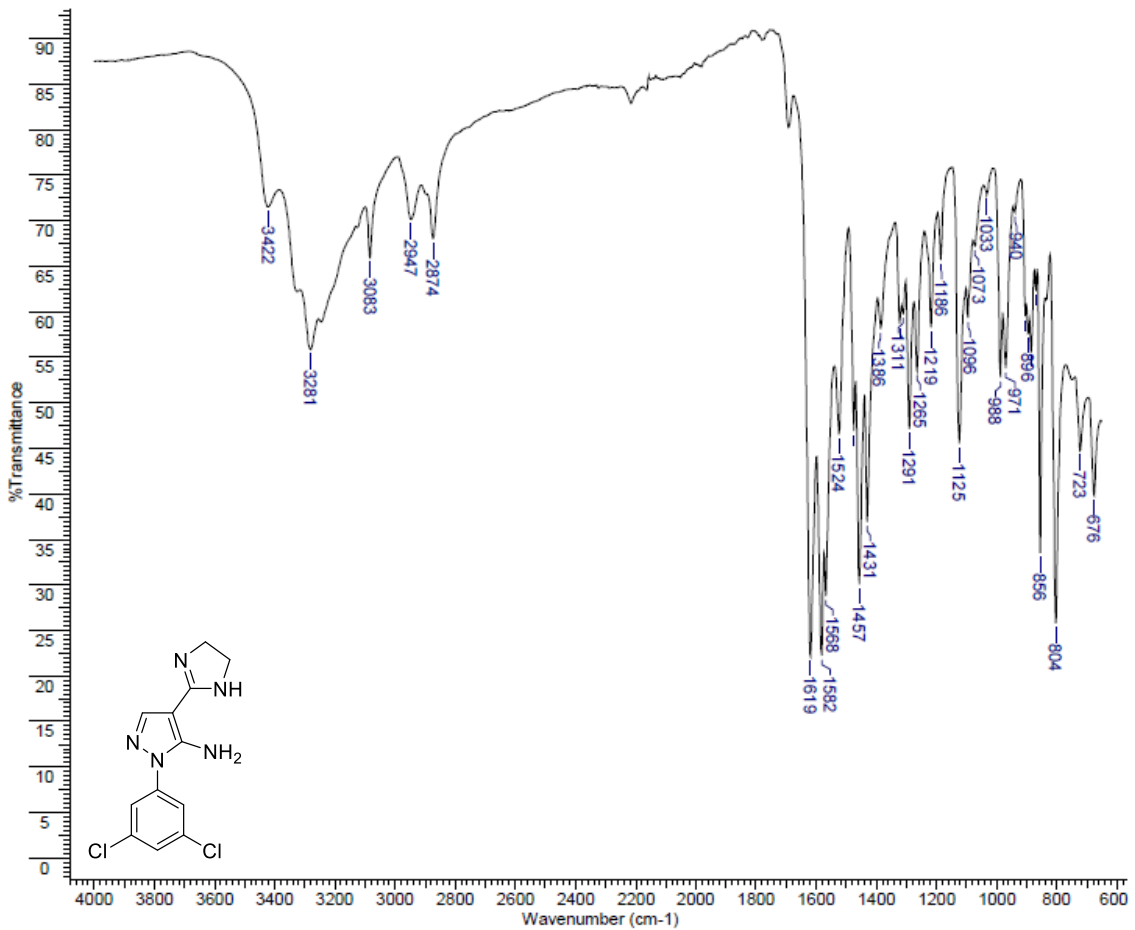
**Espectro 1: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7a**



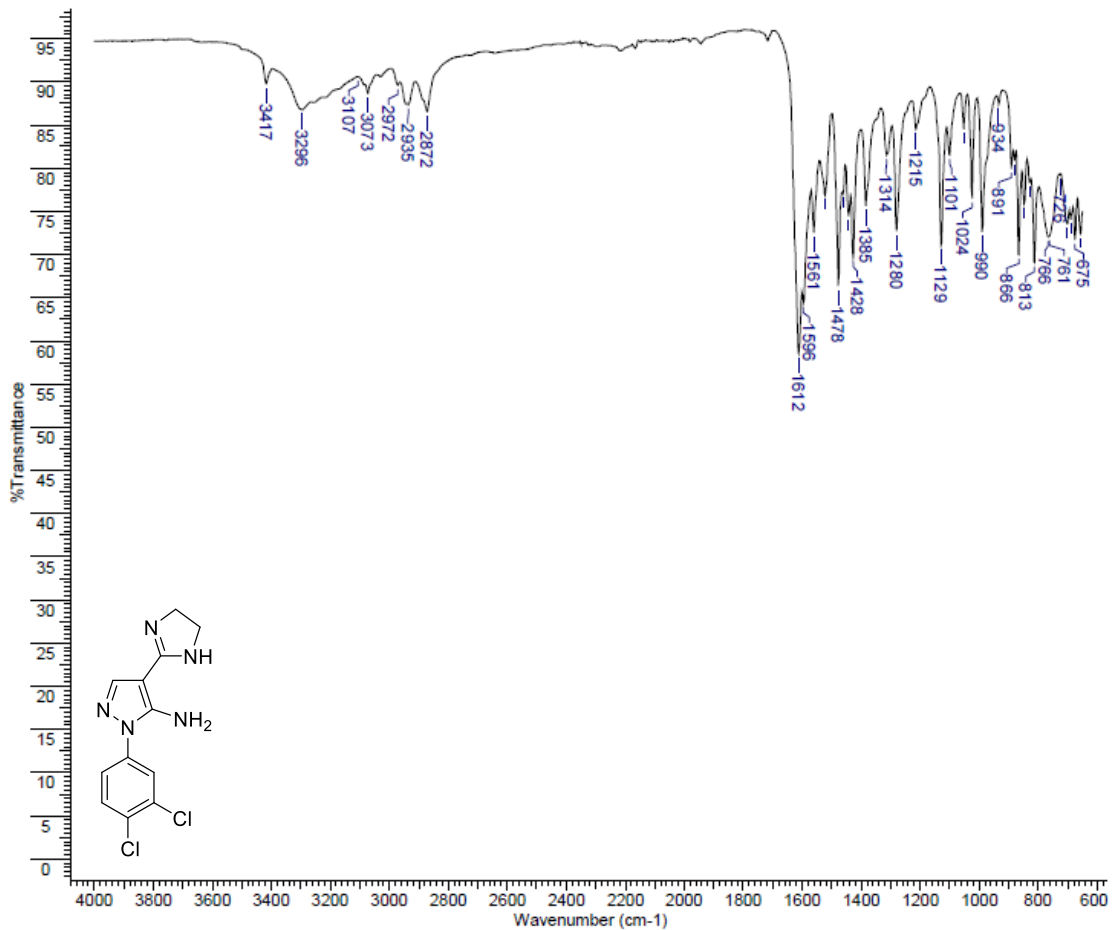
**Espectro 2: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7b**



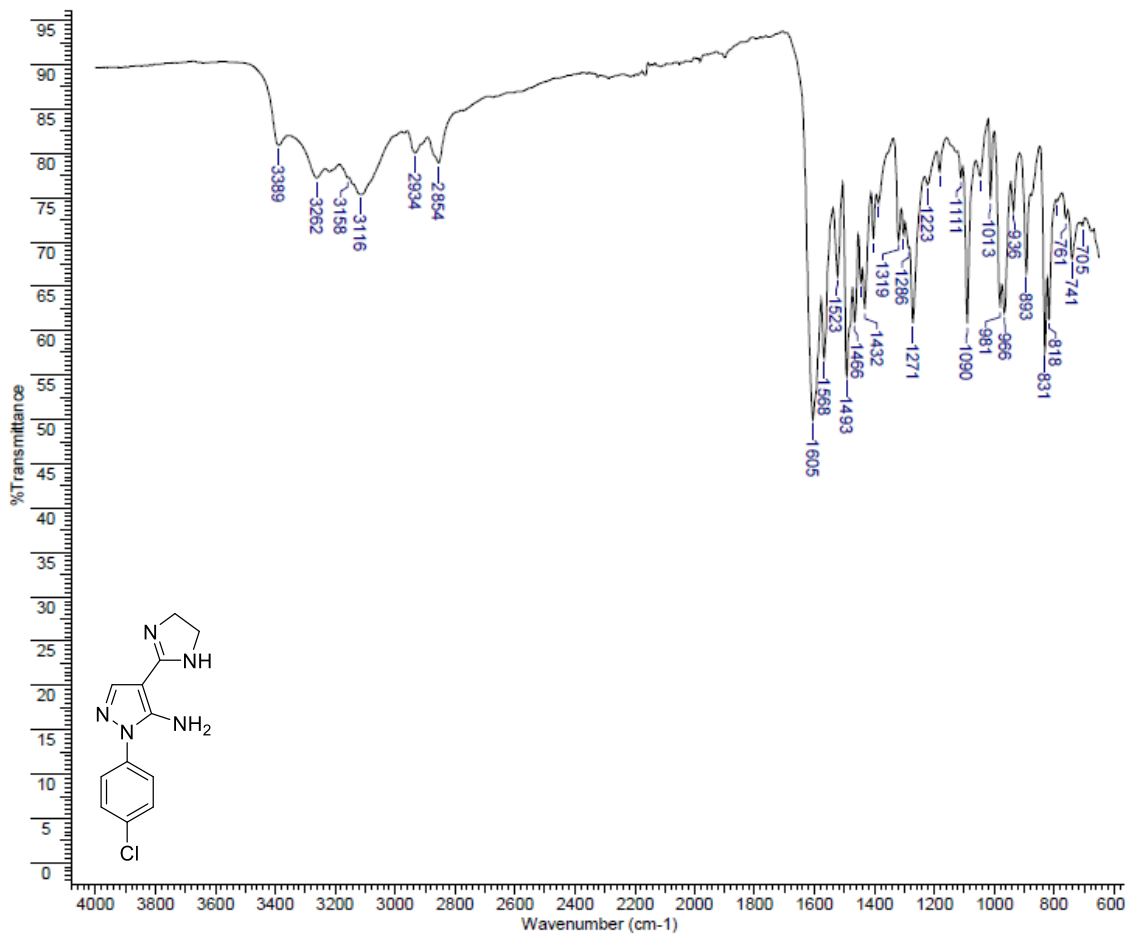
**Espectro 3: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7c**



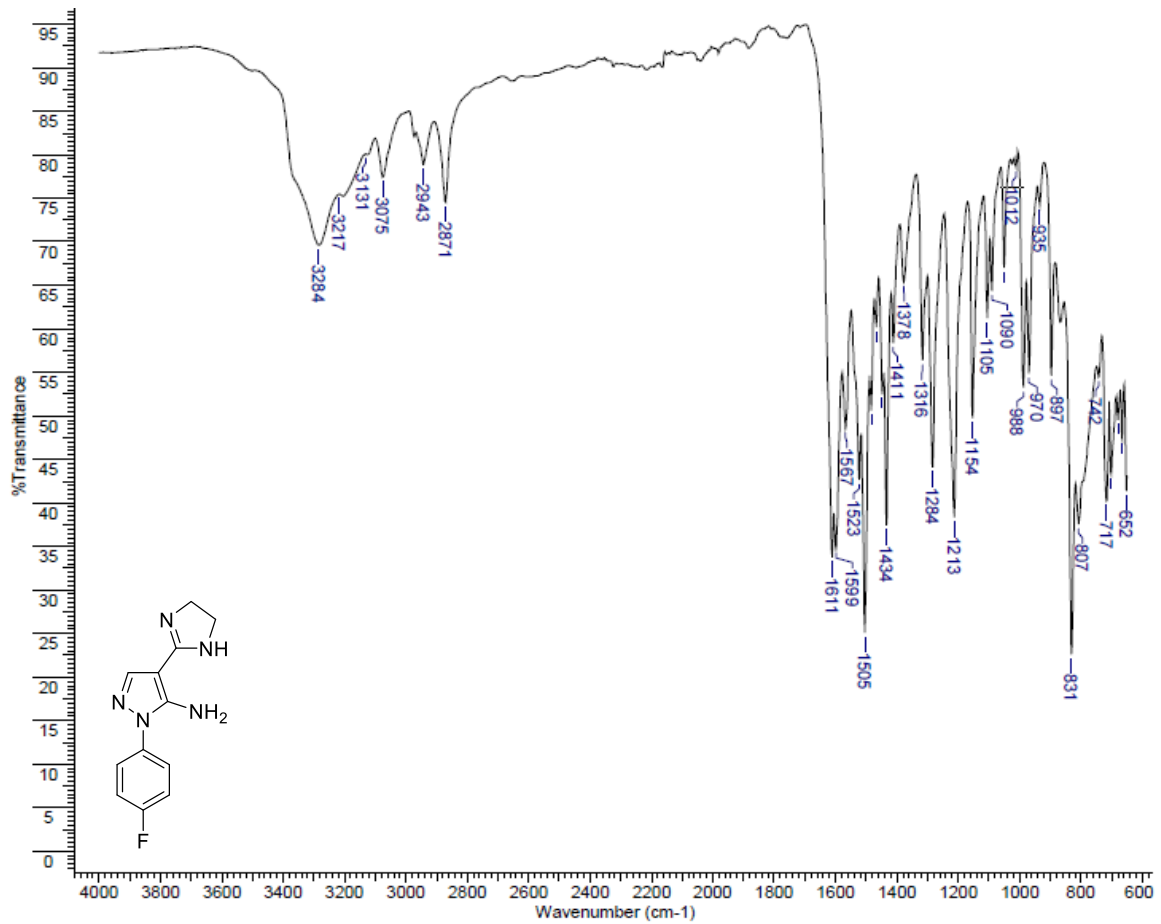
**Espectro 4: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7d**



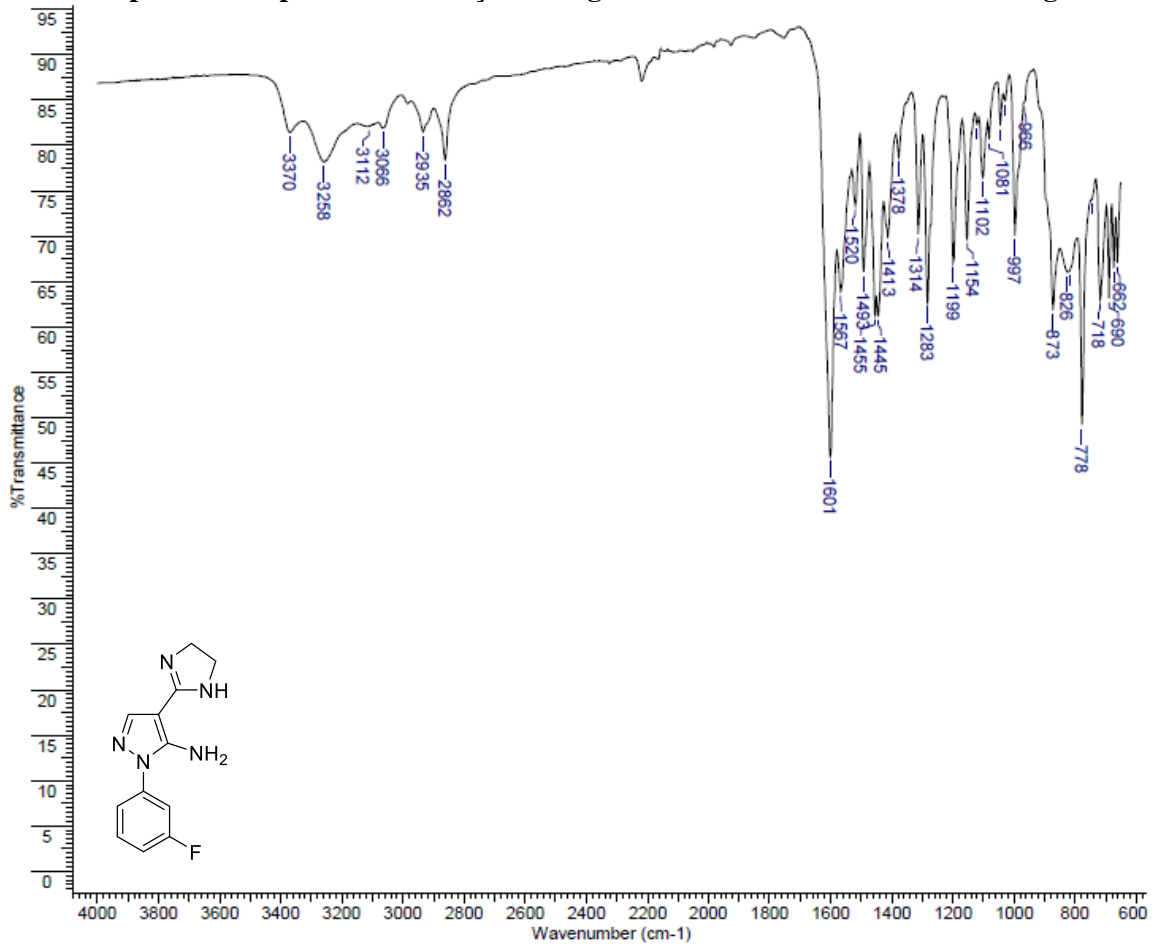
**Espectro 5: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7e**



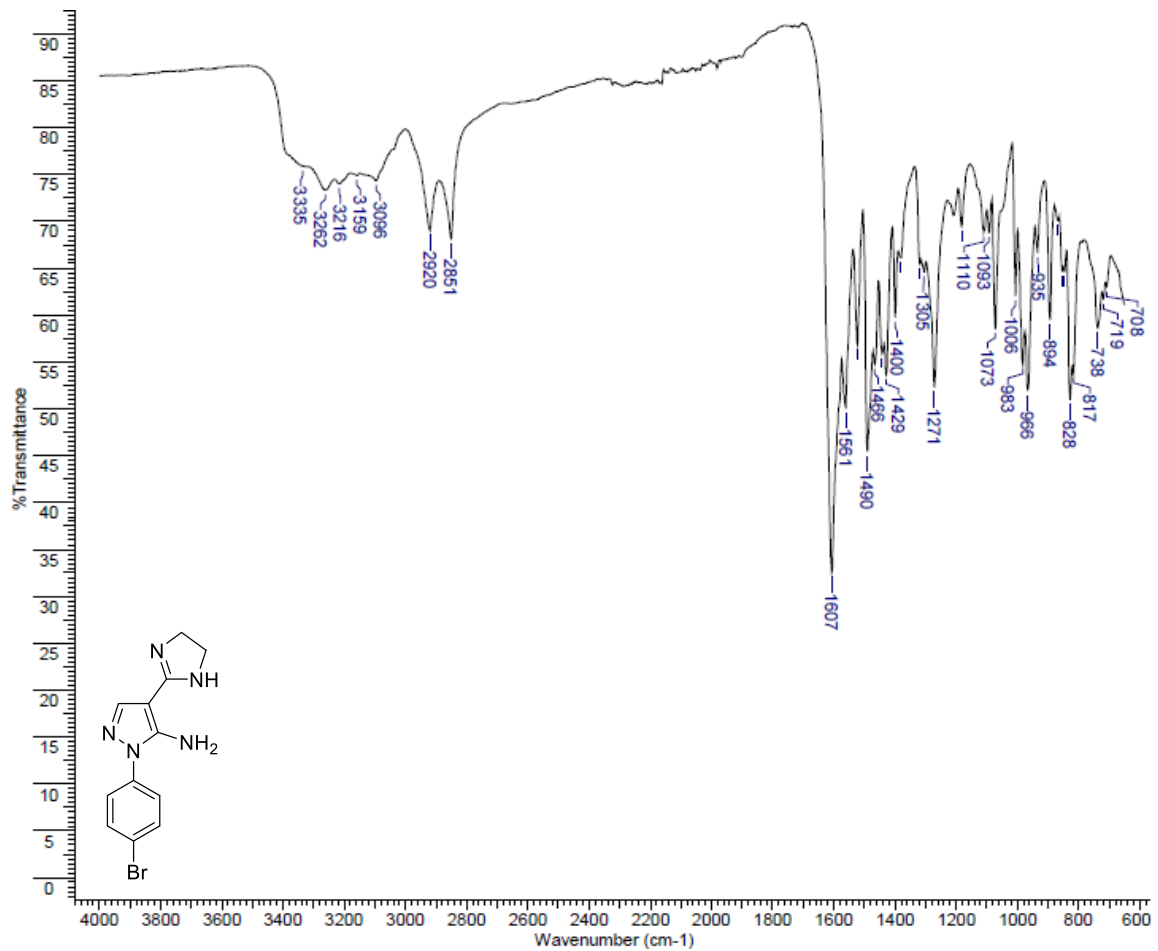
**Espectro 6: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7f**



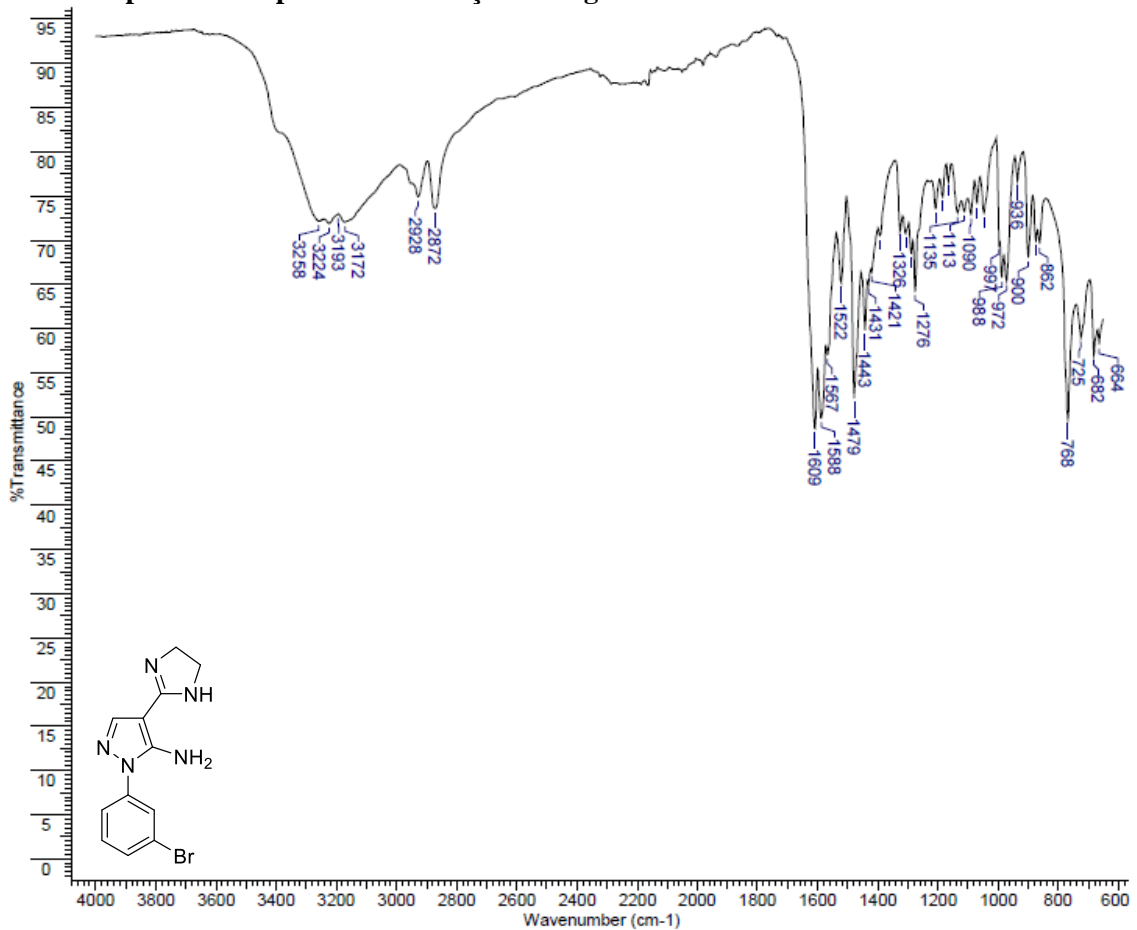
**Espectro 7: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7g**



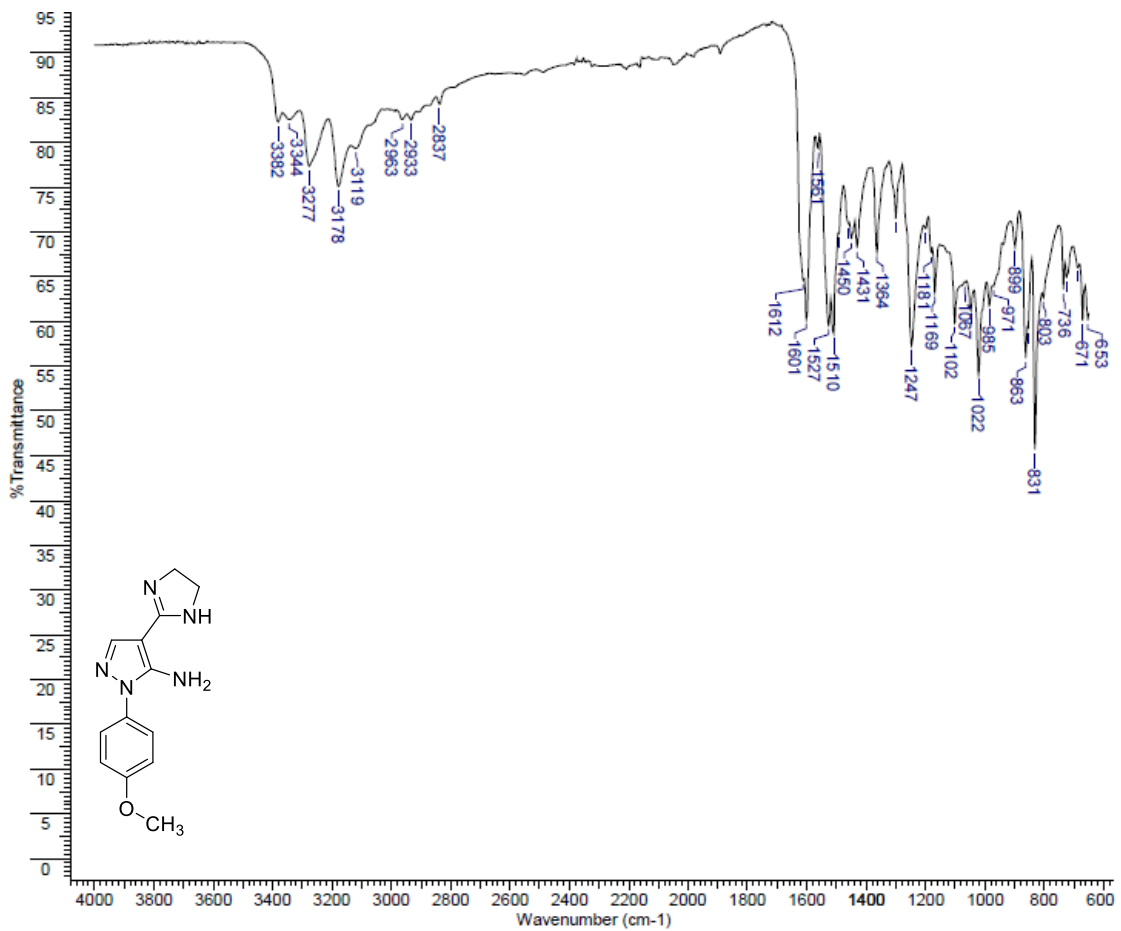
**Espectro 8: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7h**



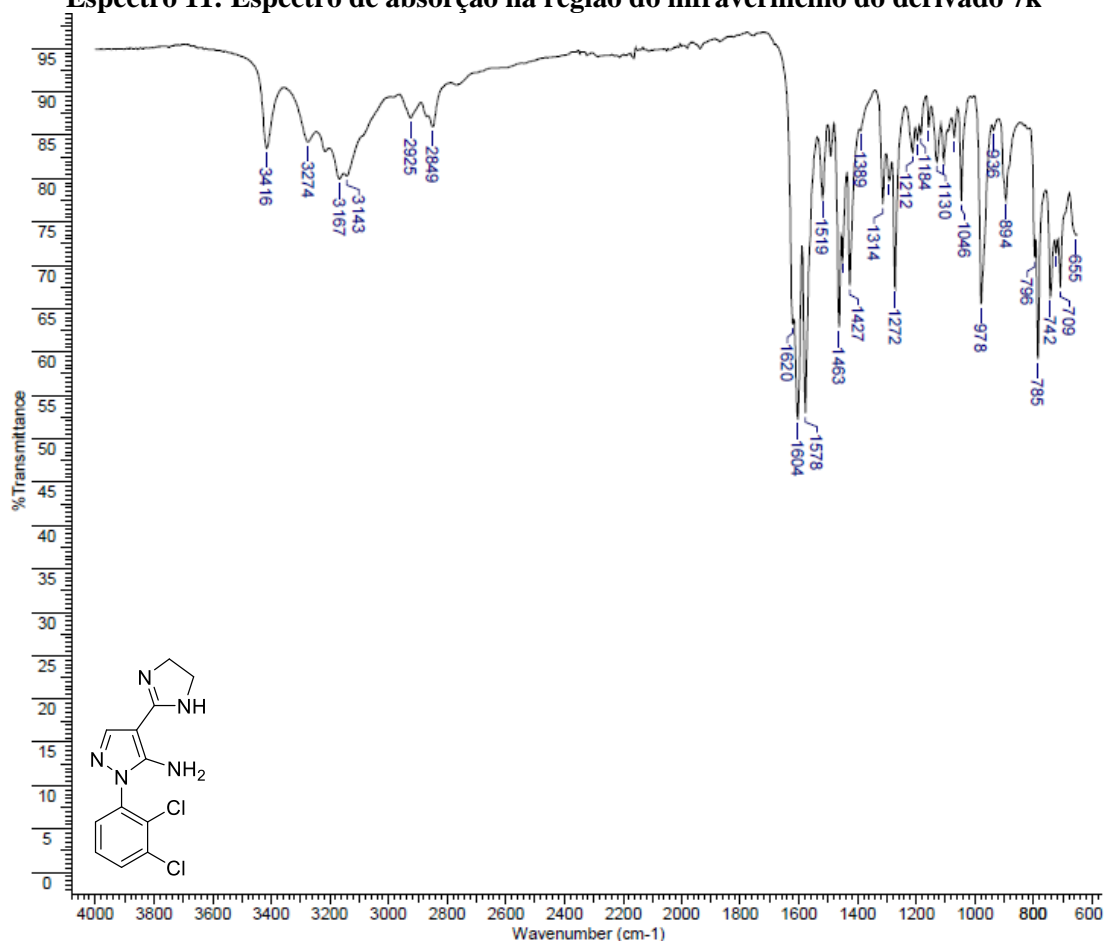
**Espectro 9: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7i**



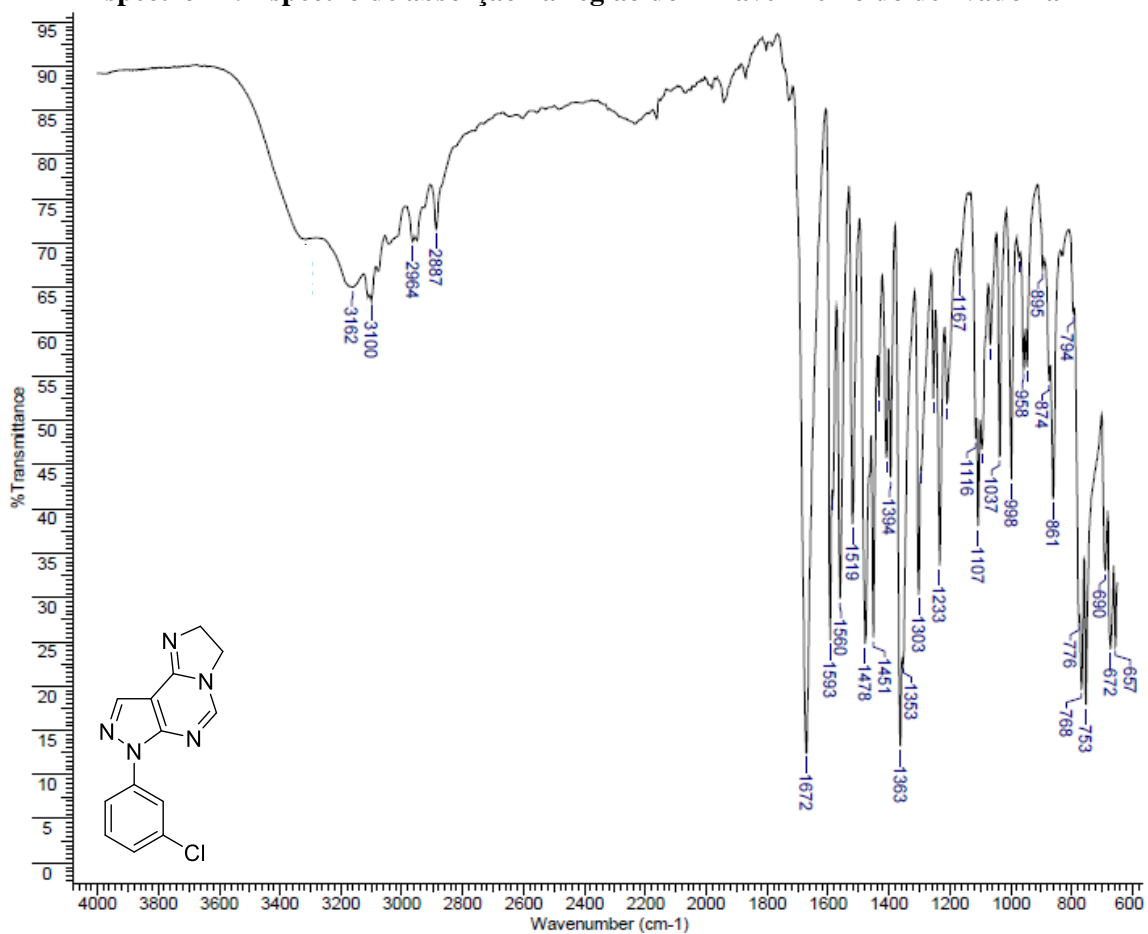
**Espectro 10: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7j**



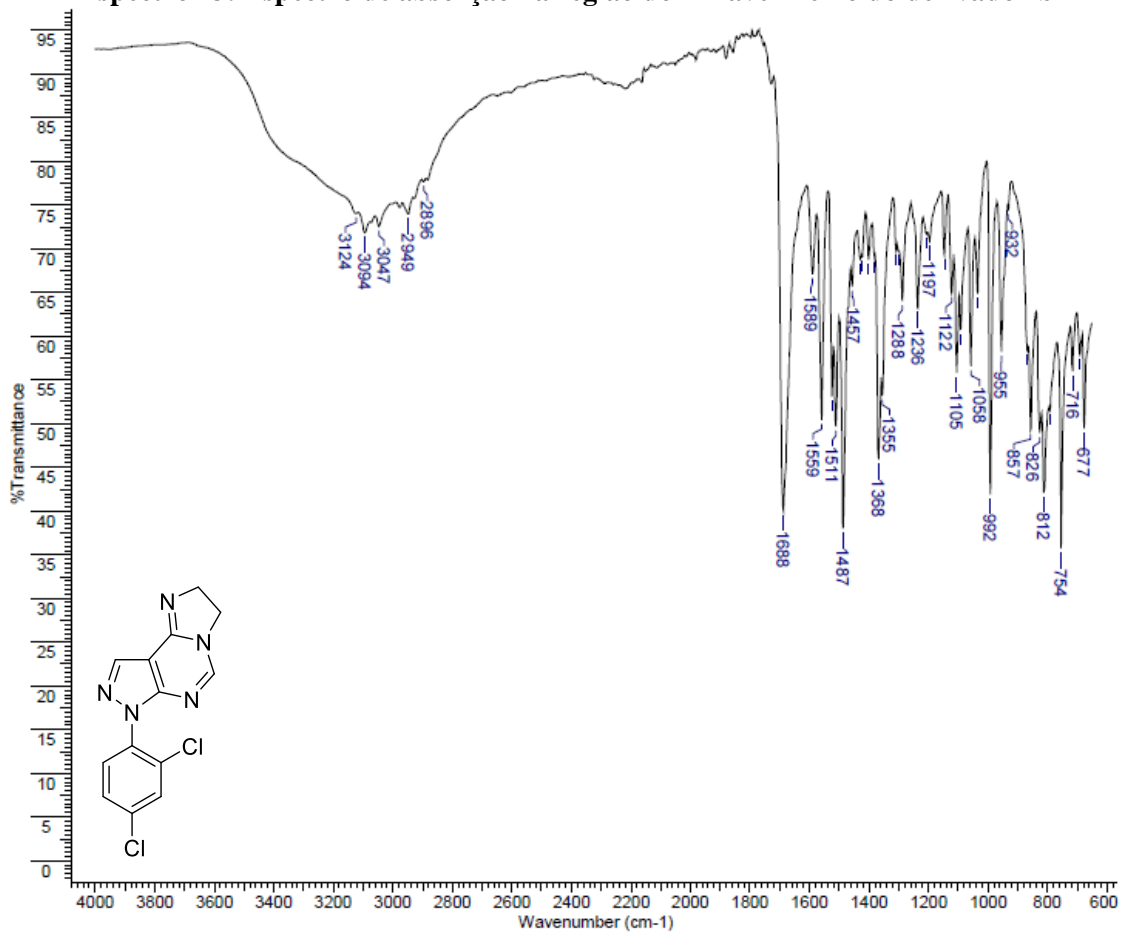
**Espectro 11: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 7k**



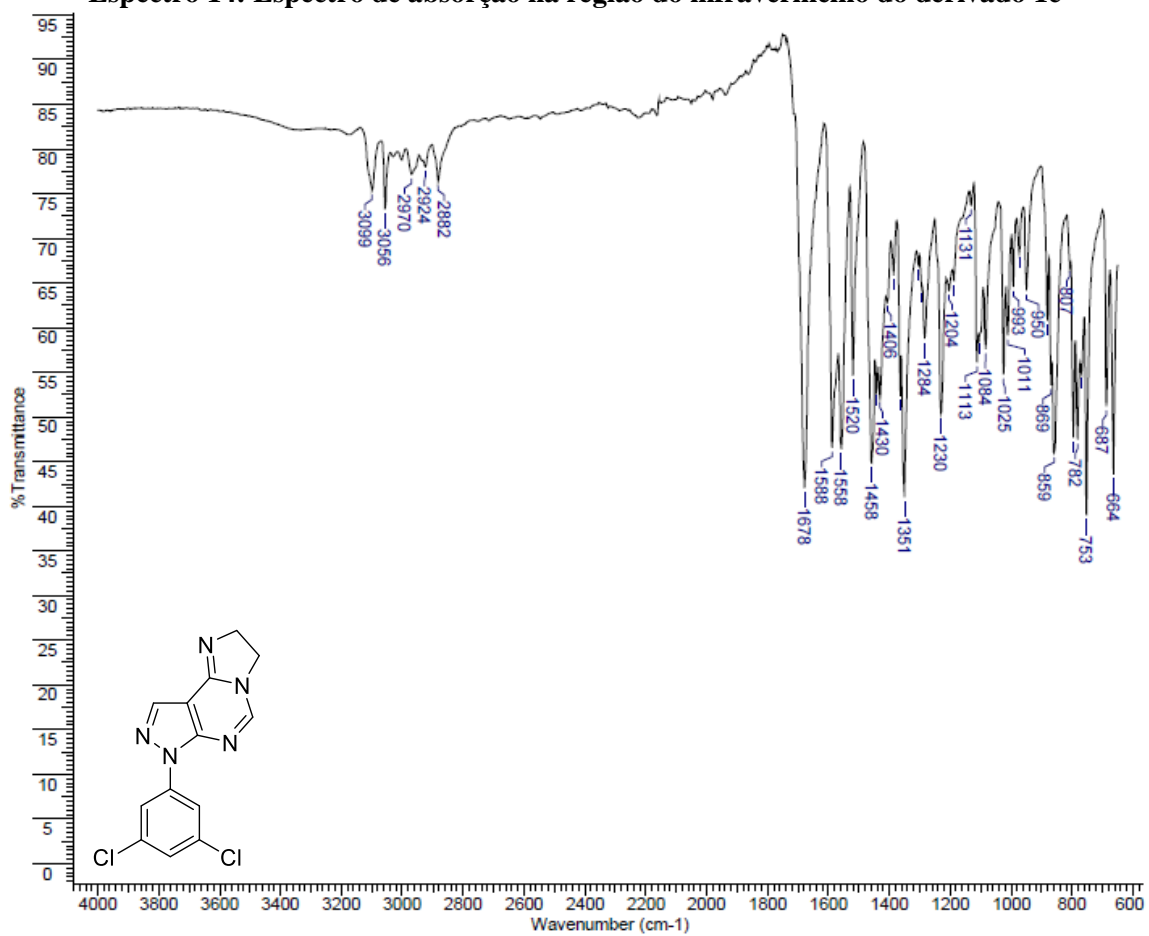
**Espectro 12: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1a**



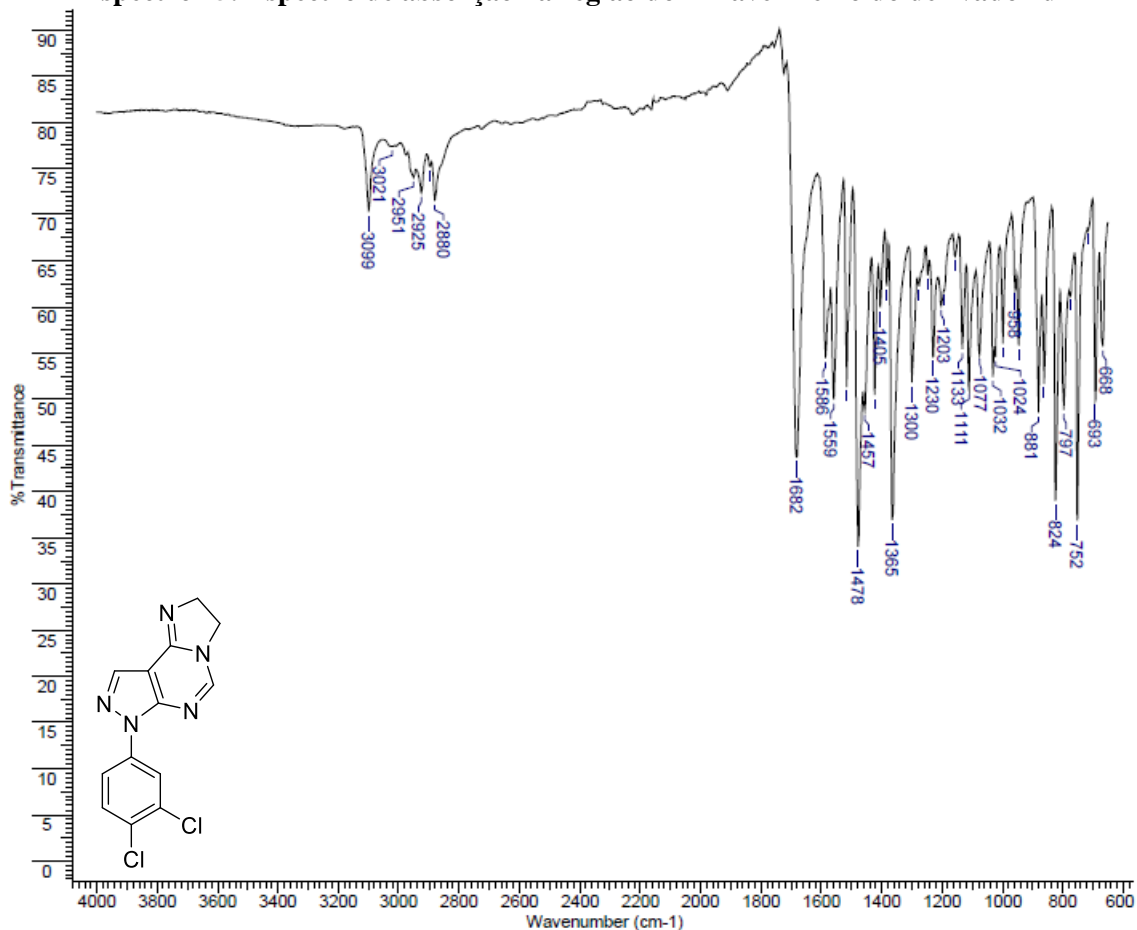
**Espectro 13: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1b**



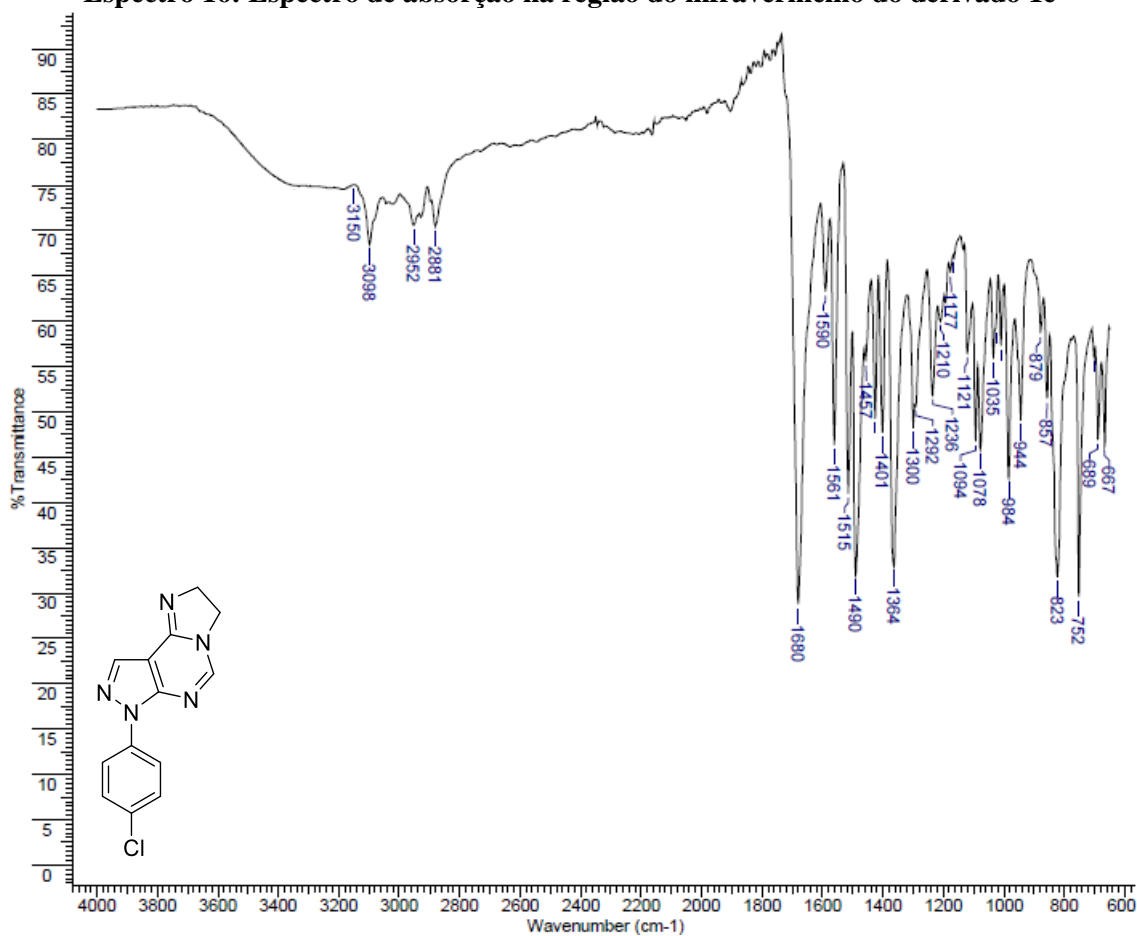
**Espectro 14: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1c**



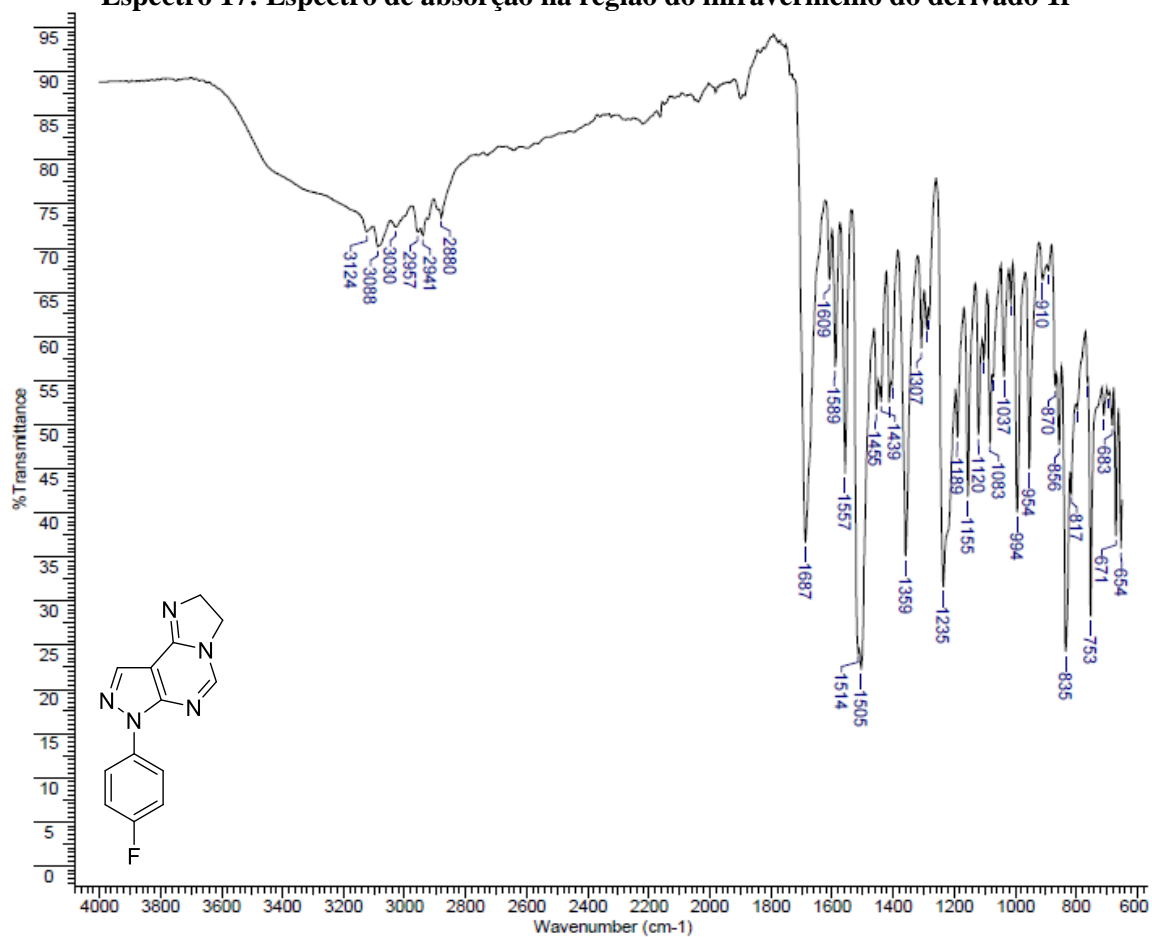
**Espectro 15: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1d**



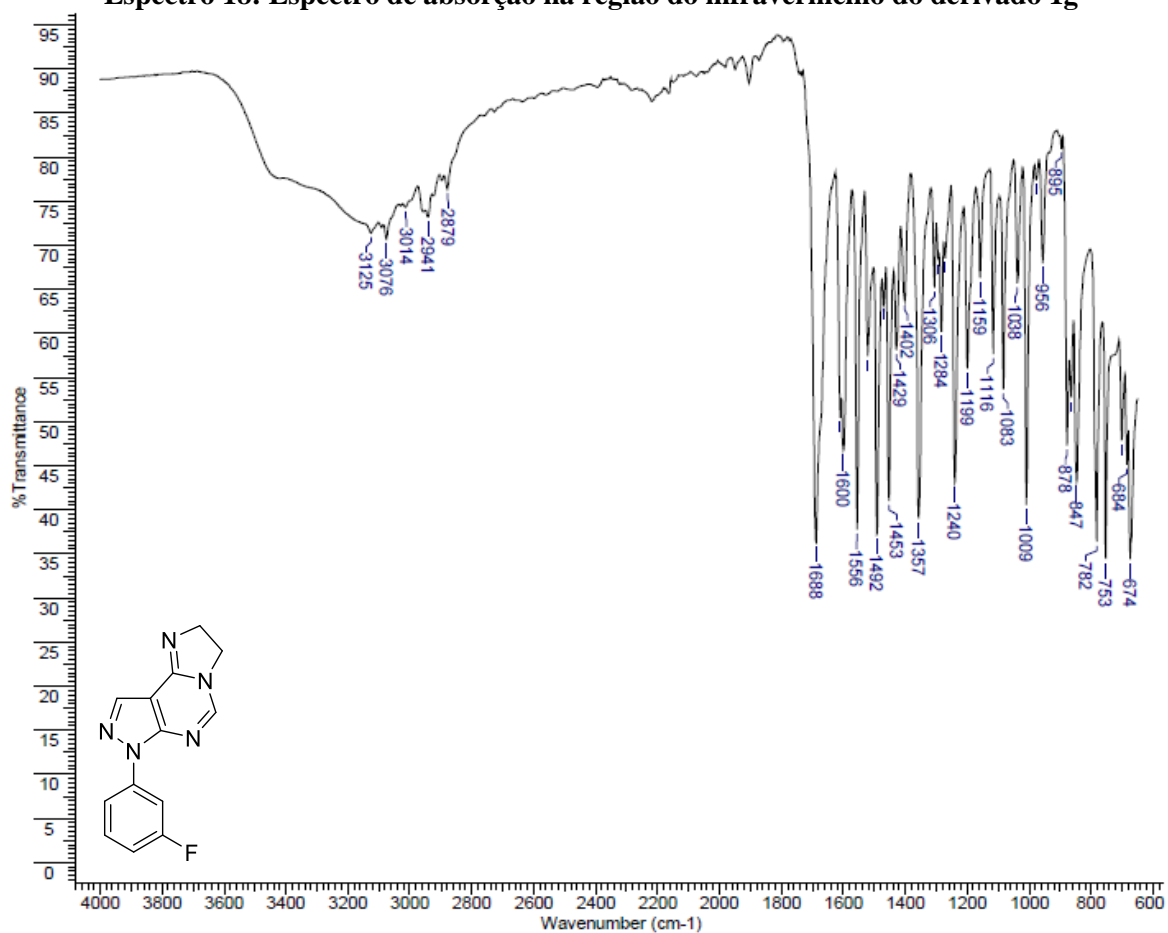
**Espectro 16: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1e**



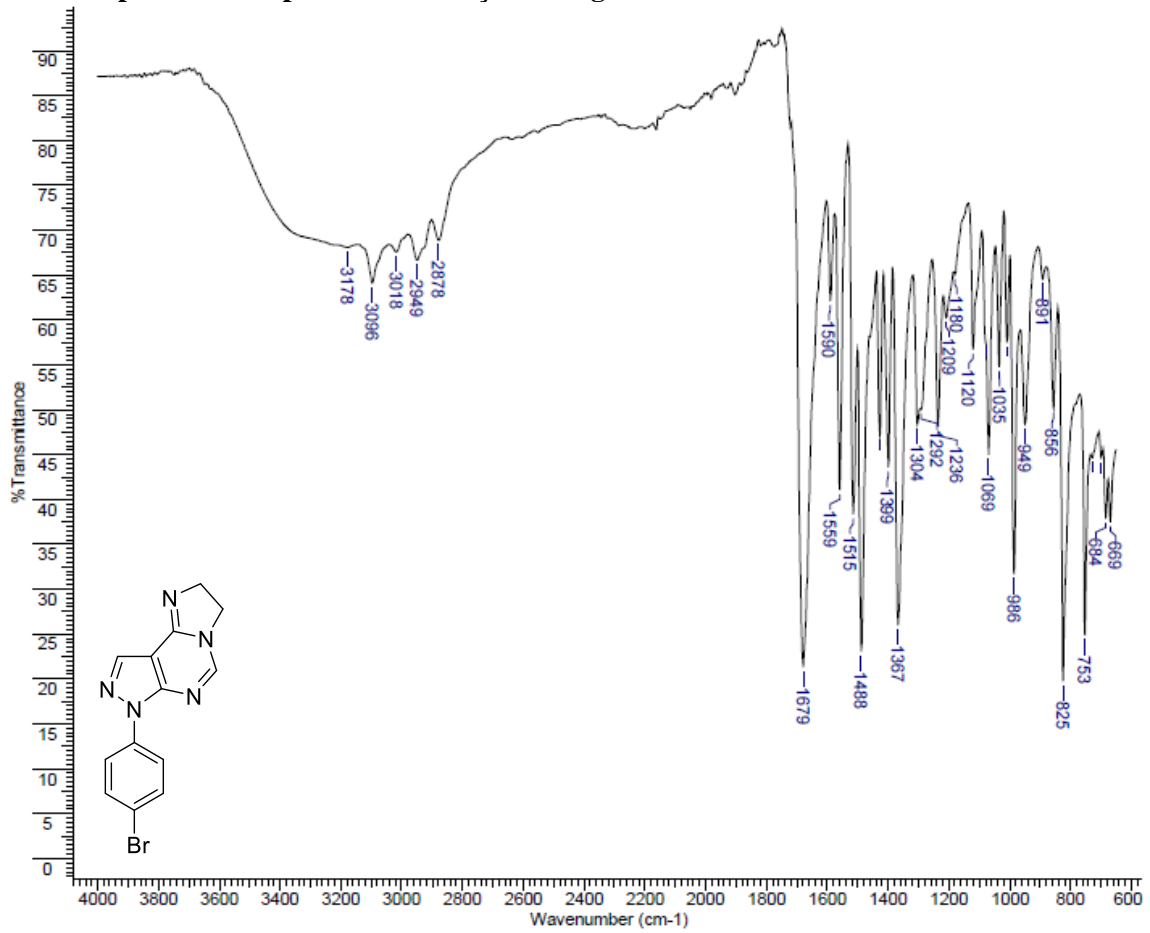
**Espectro 17: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1f**



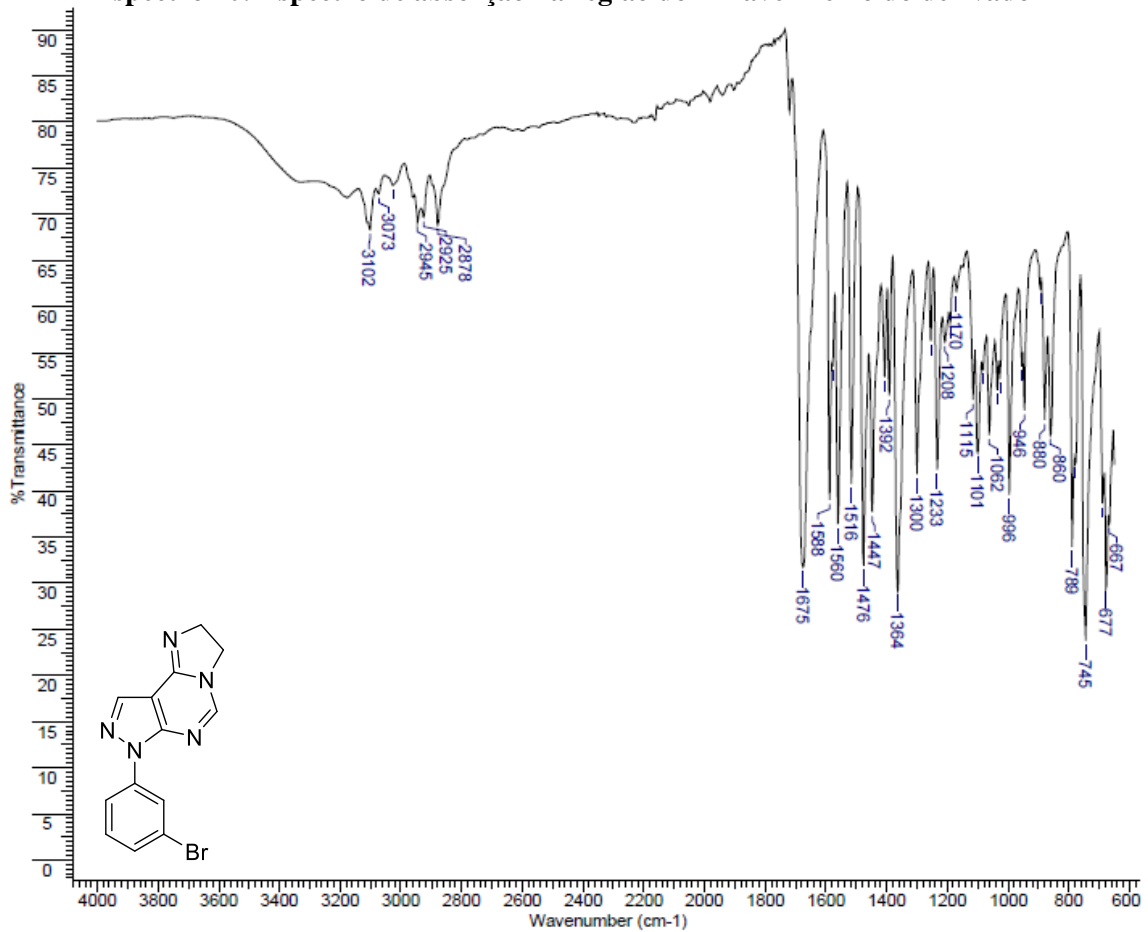
**Espectro 18: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1g**



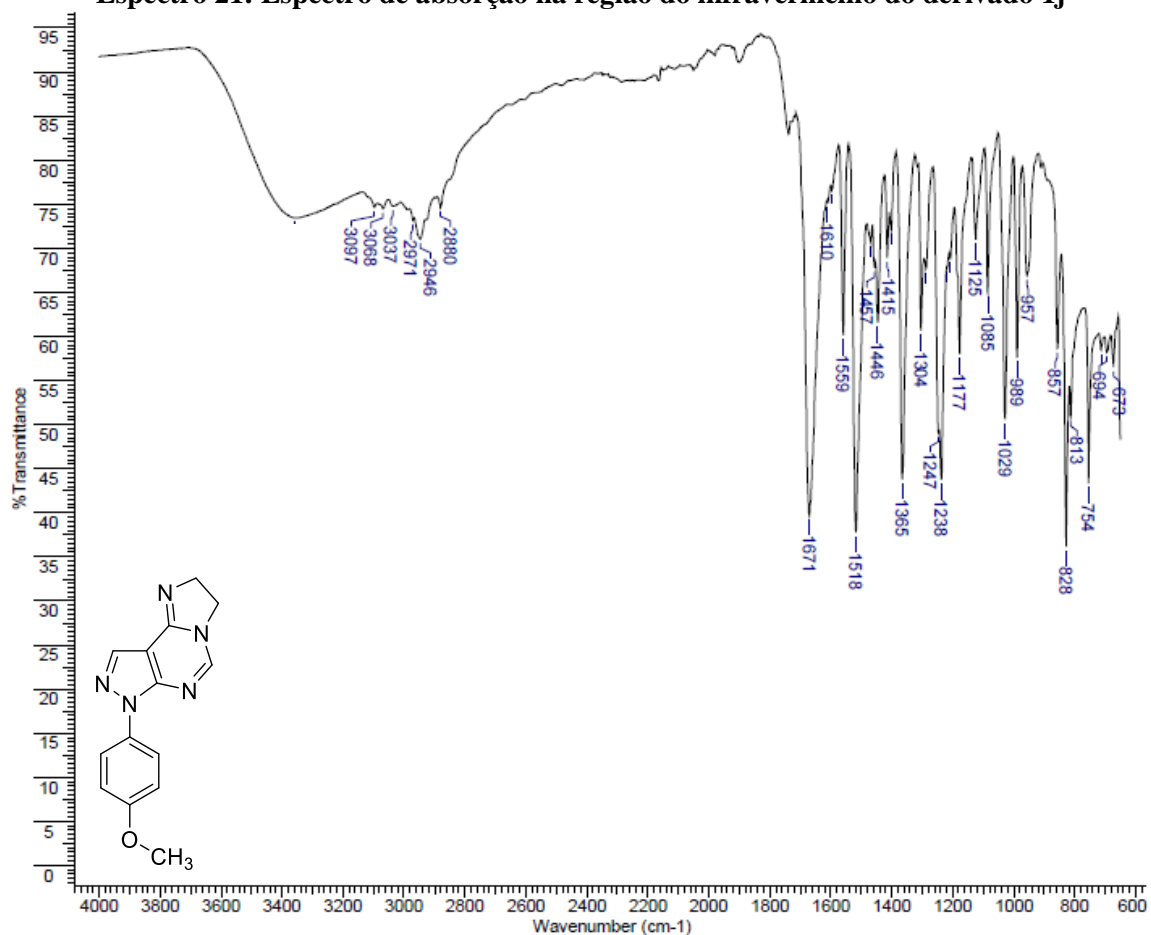
**Espectro 19: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1h**



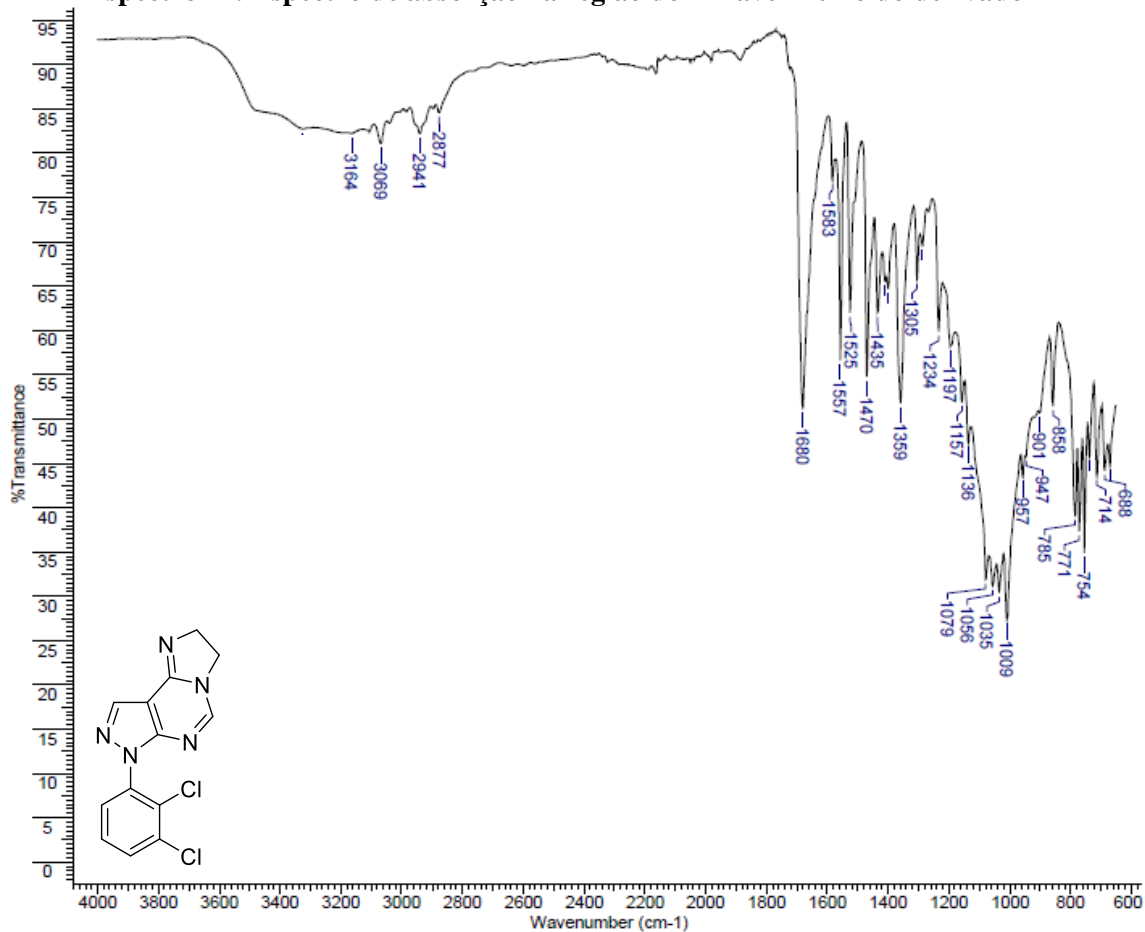
**Espectro 20: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1i**



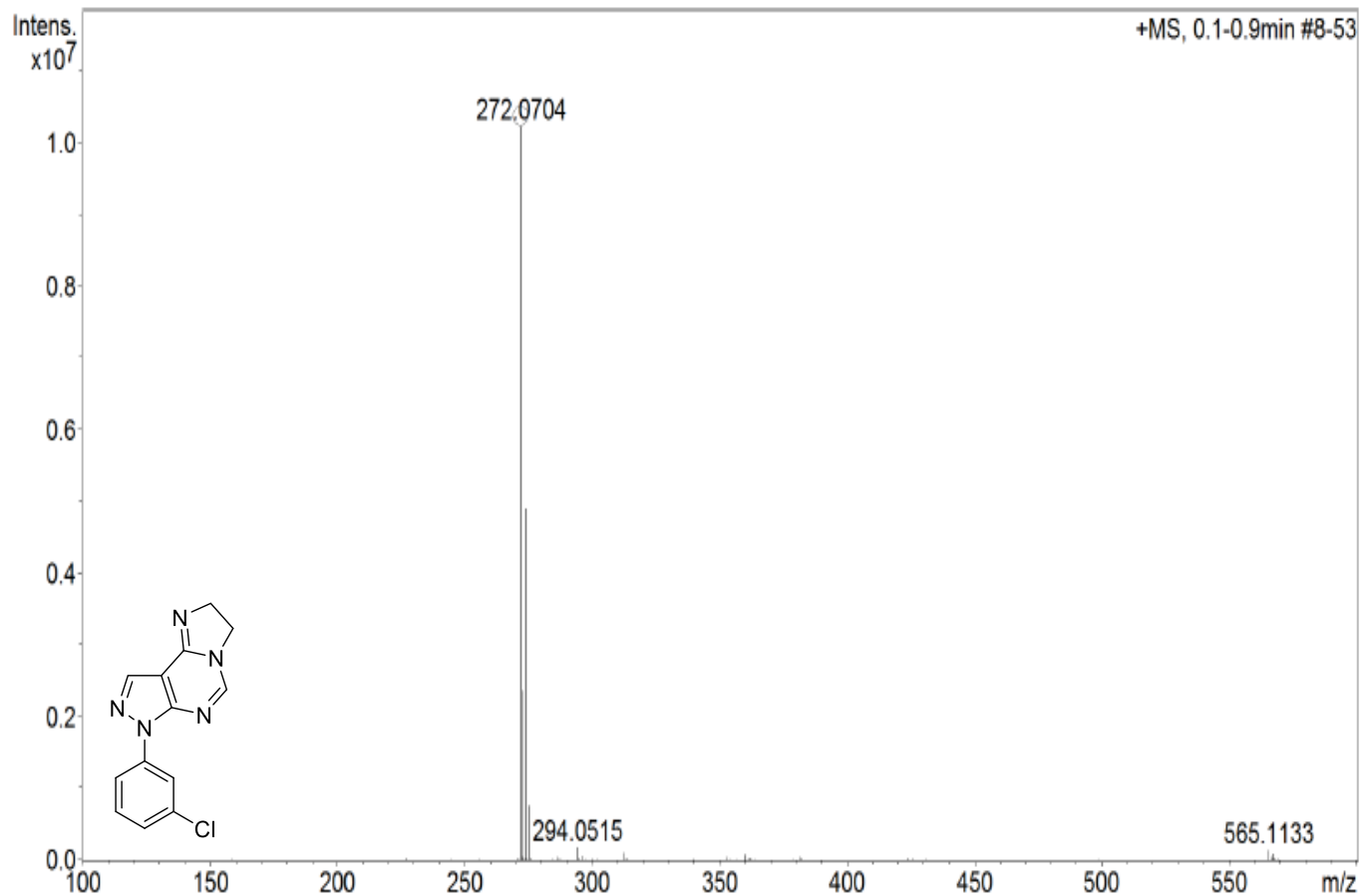
**Espectro 21: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1j**



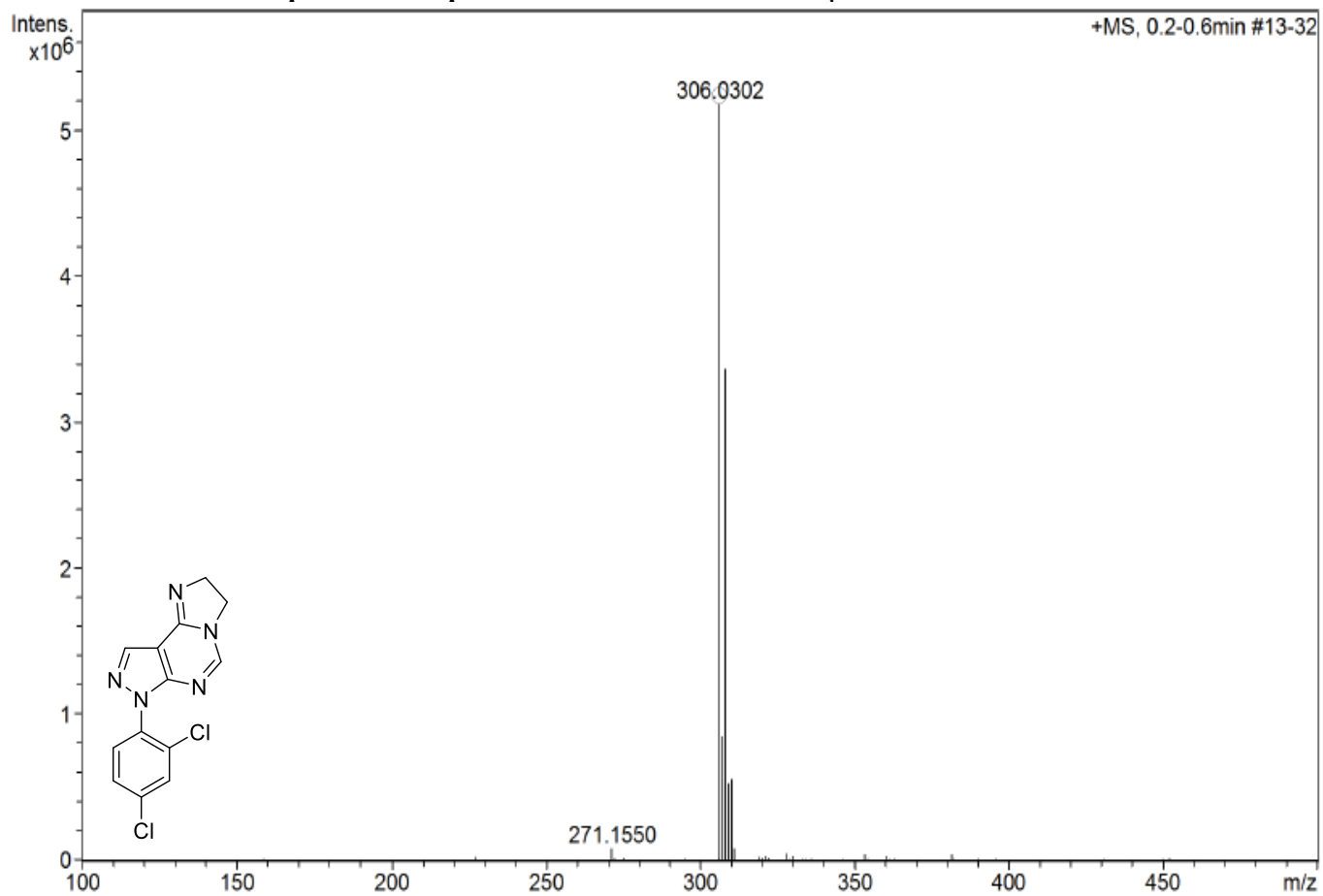
**Espectro 22: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1k**



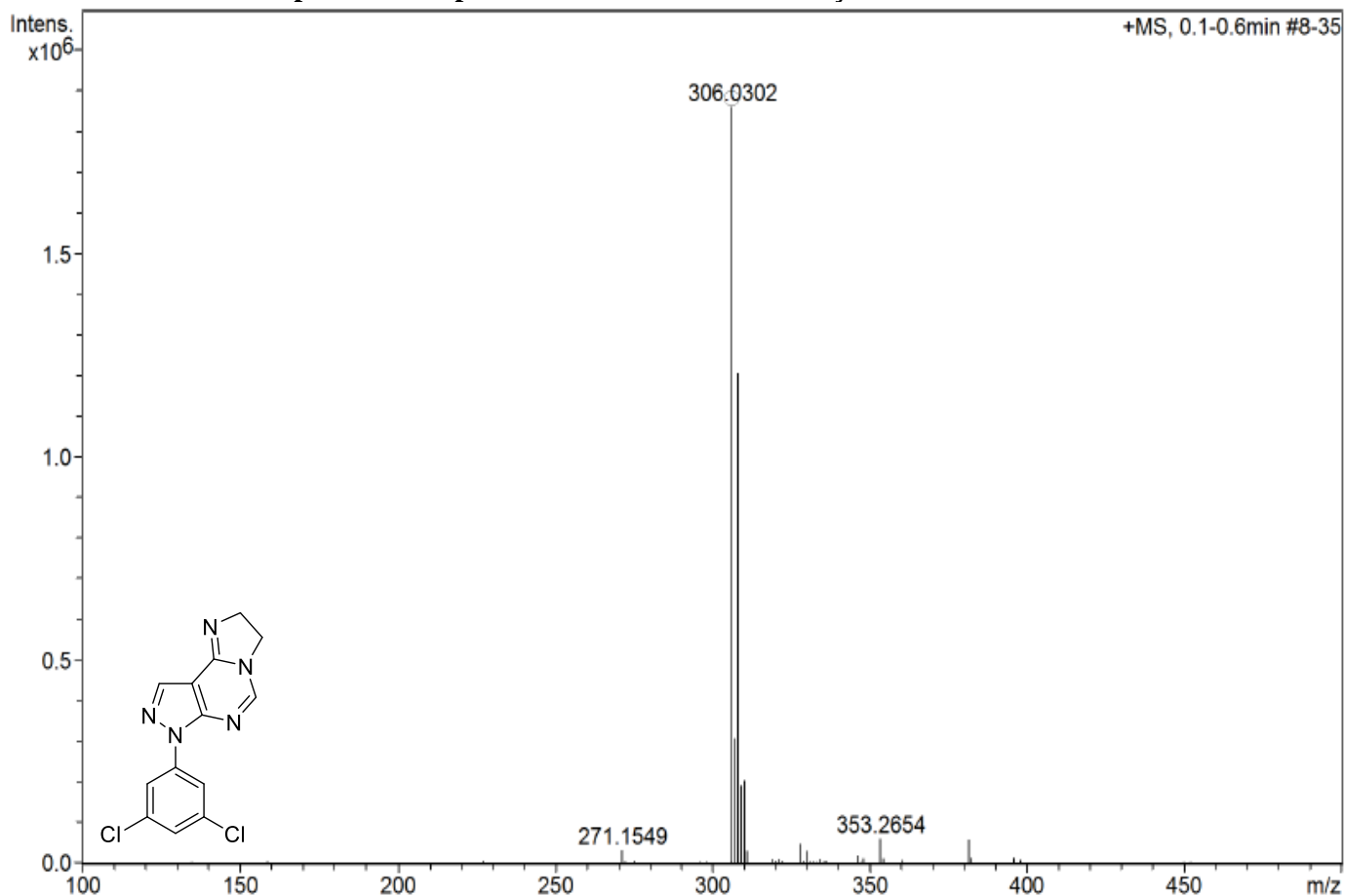
**Espectro 23: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1a**



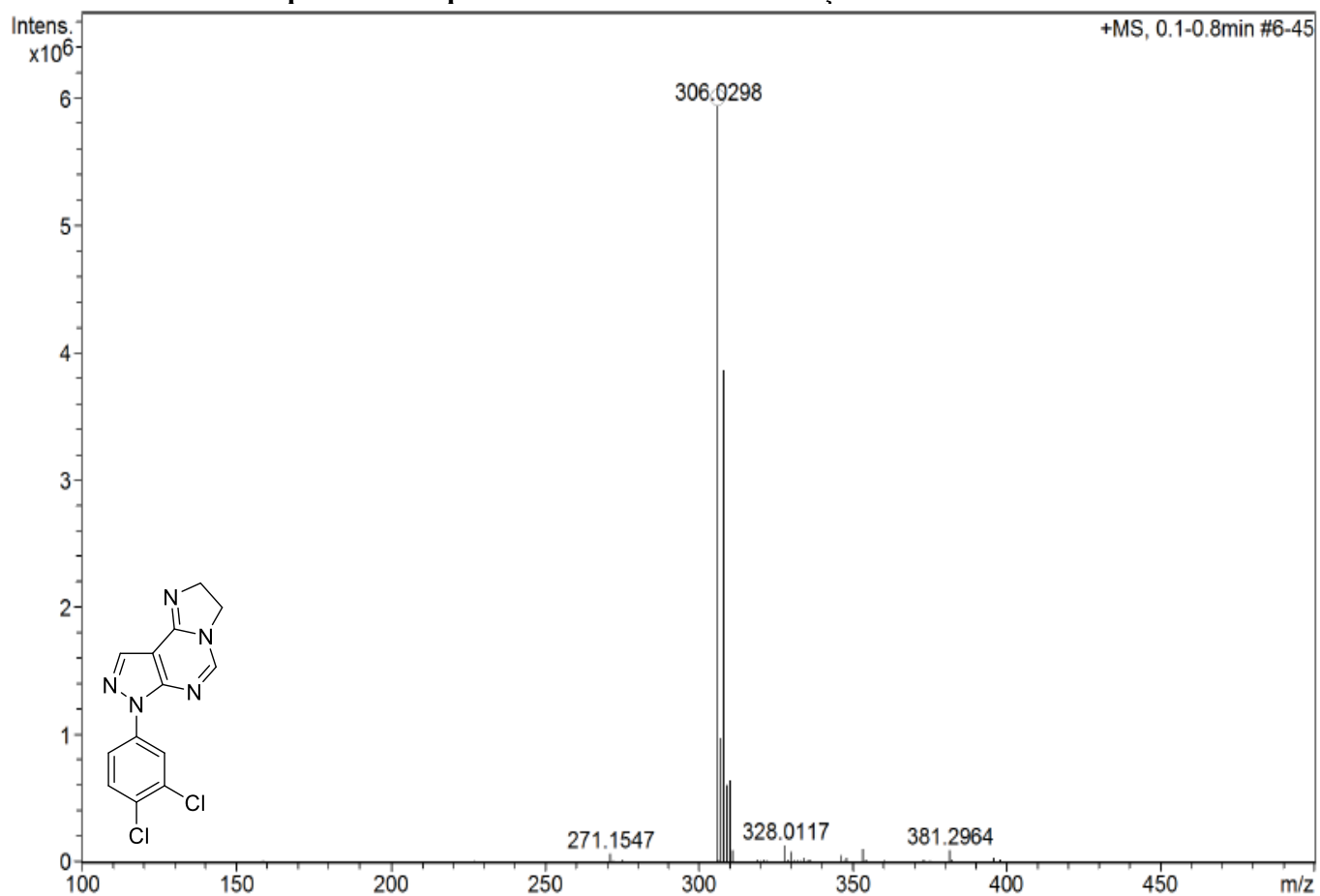
**Espectro 24: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1b**



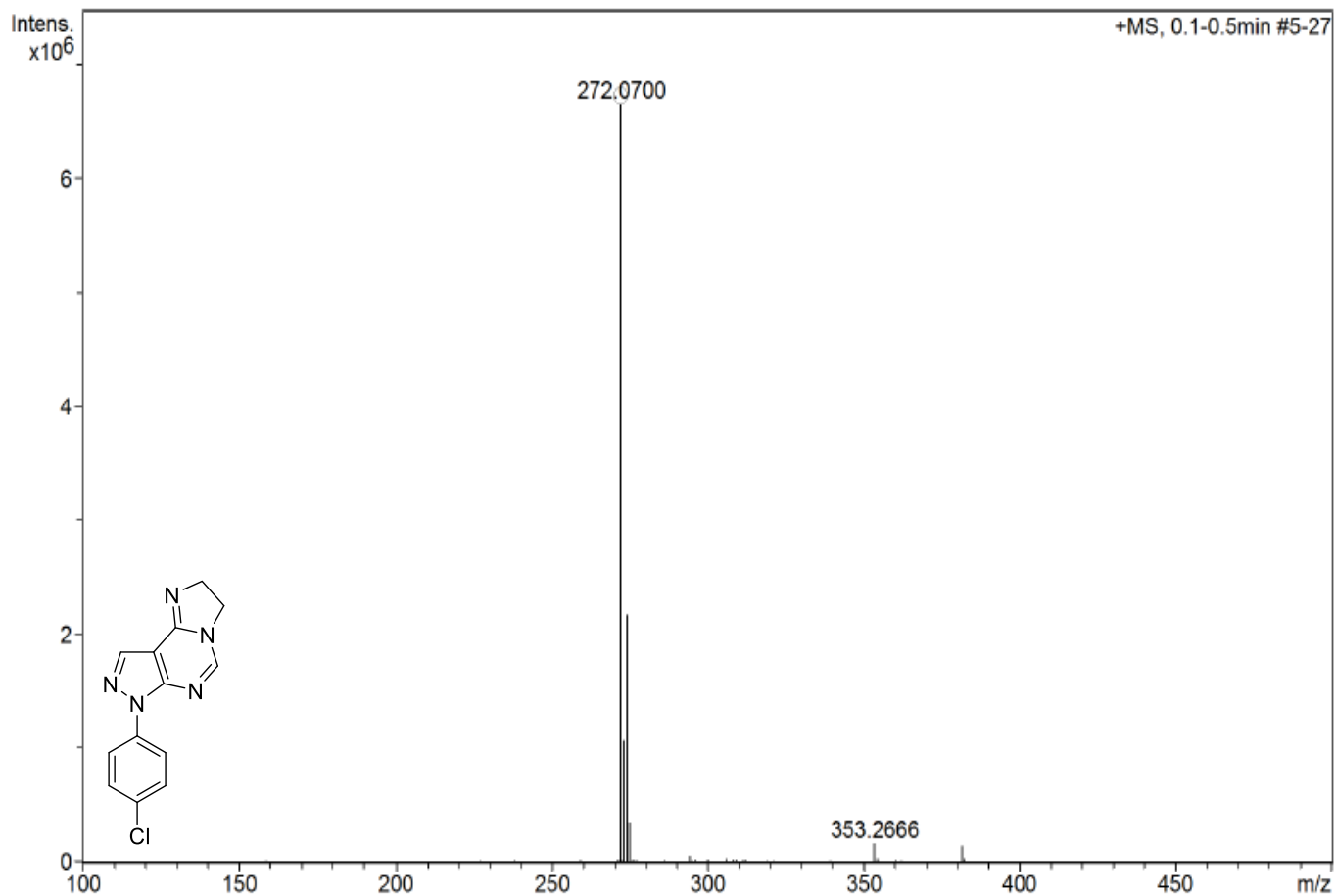
**Espectro 25: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1c**



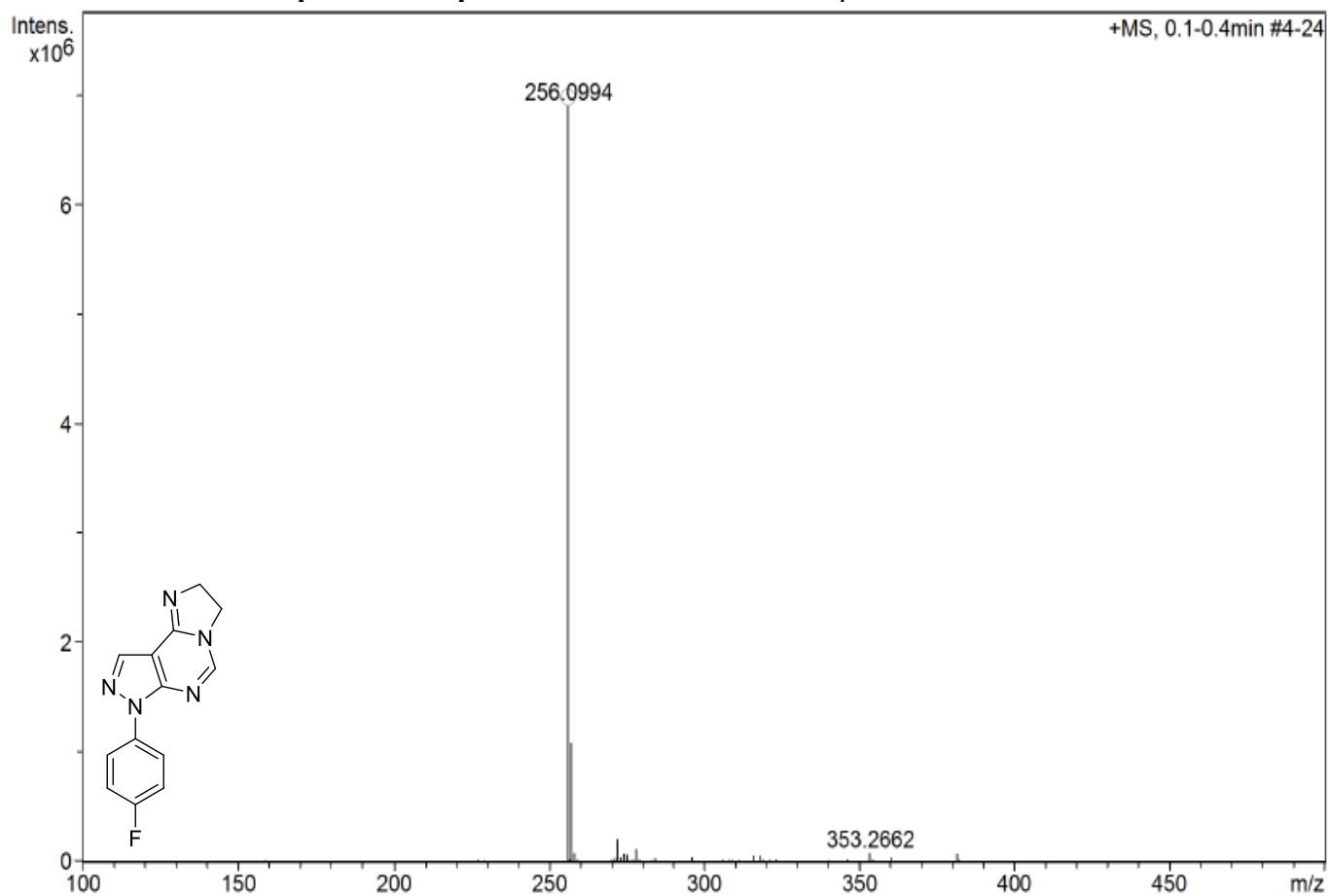
**Espectro 26: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1d**



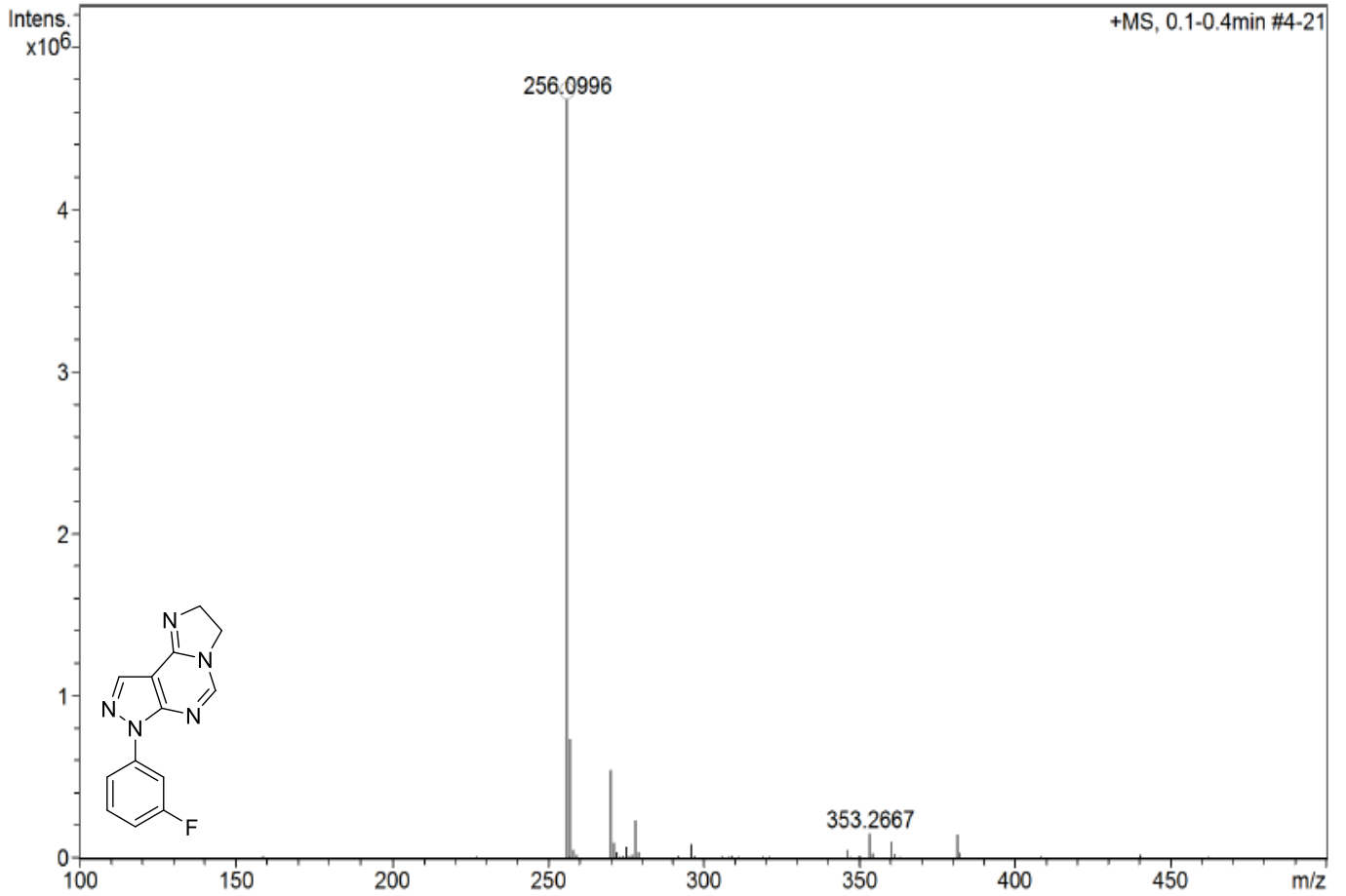
**Espectro 27: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1e**



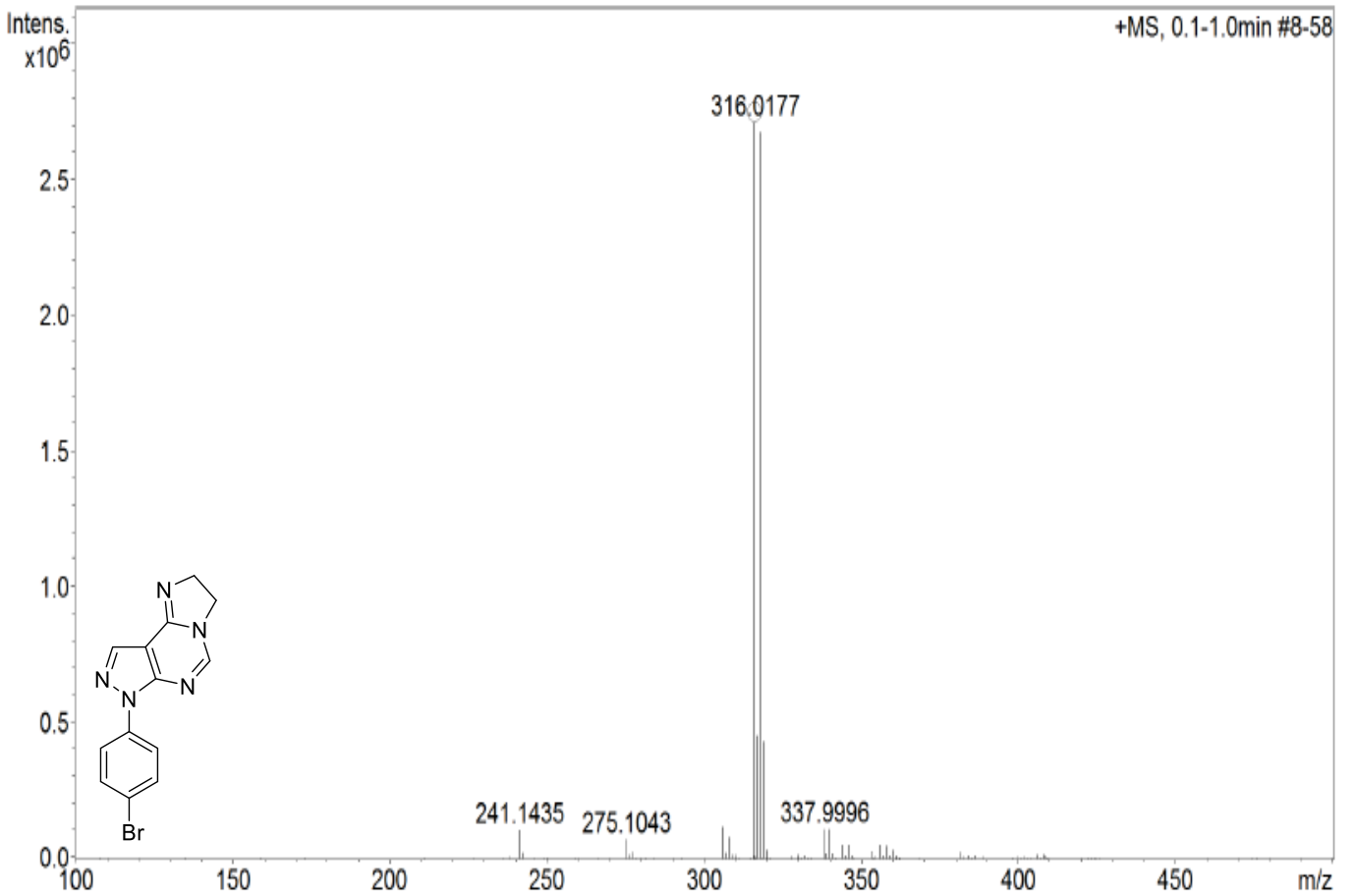
**Espectro 28: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1f**



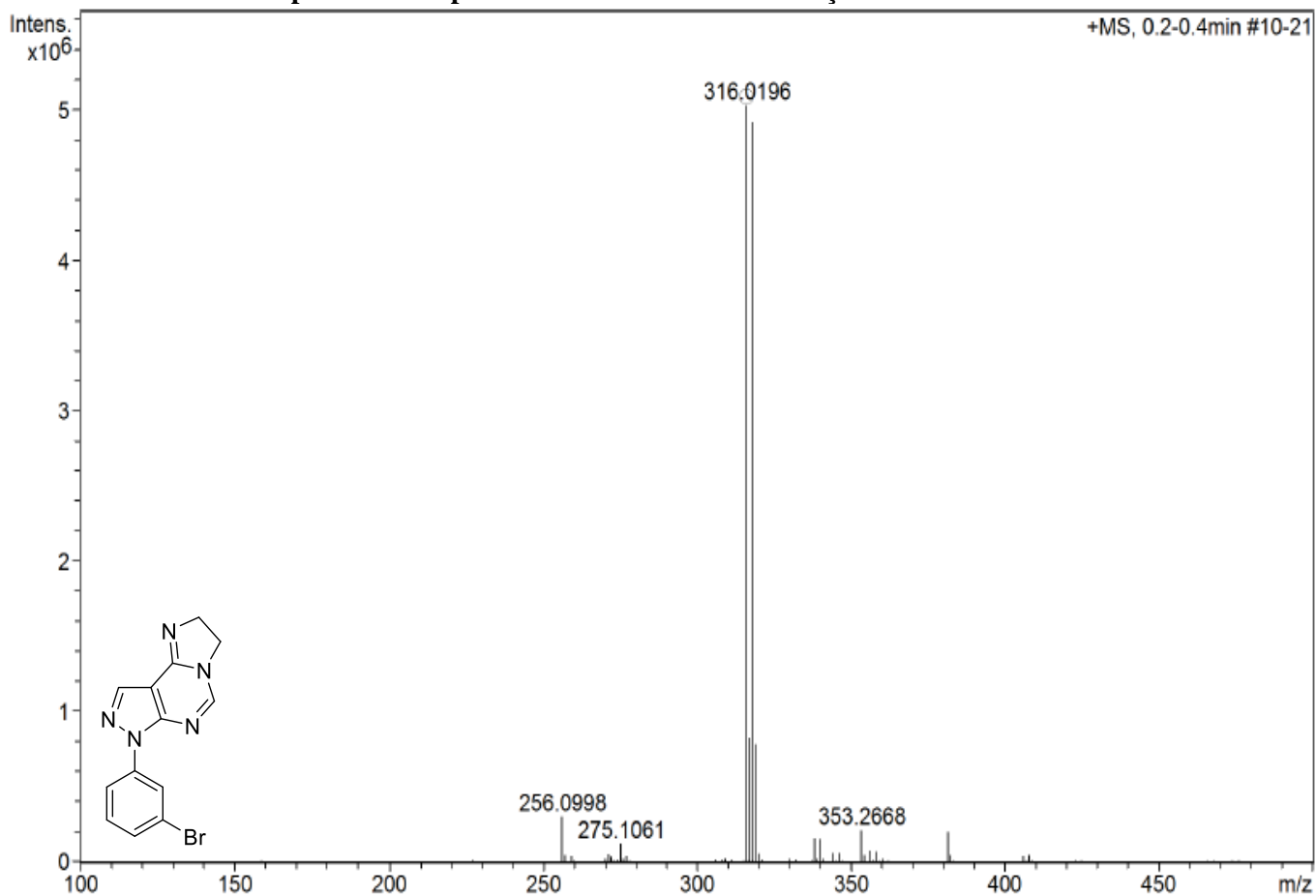
**Espectro 29: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1g**



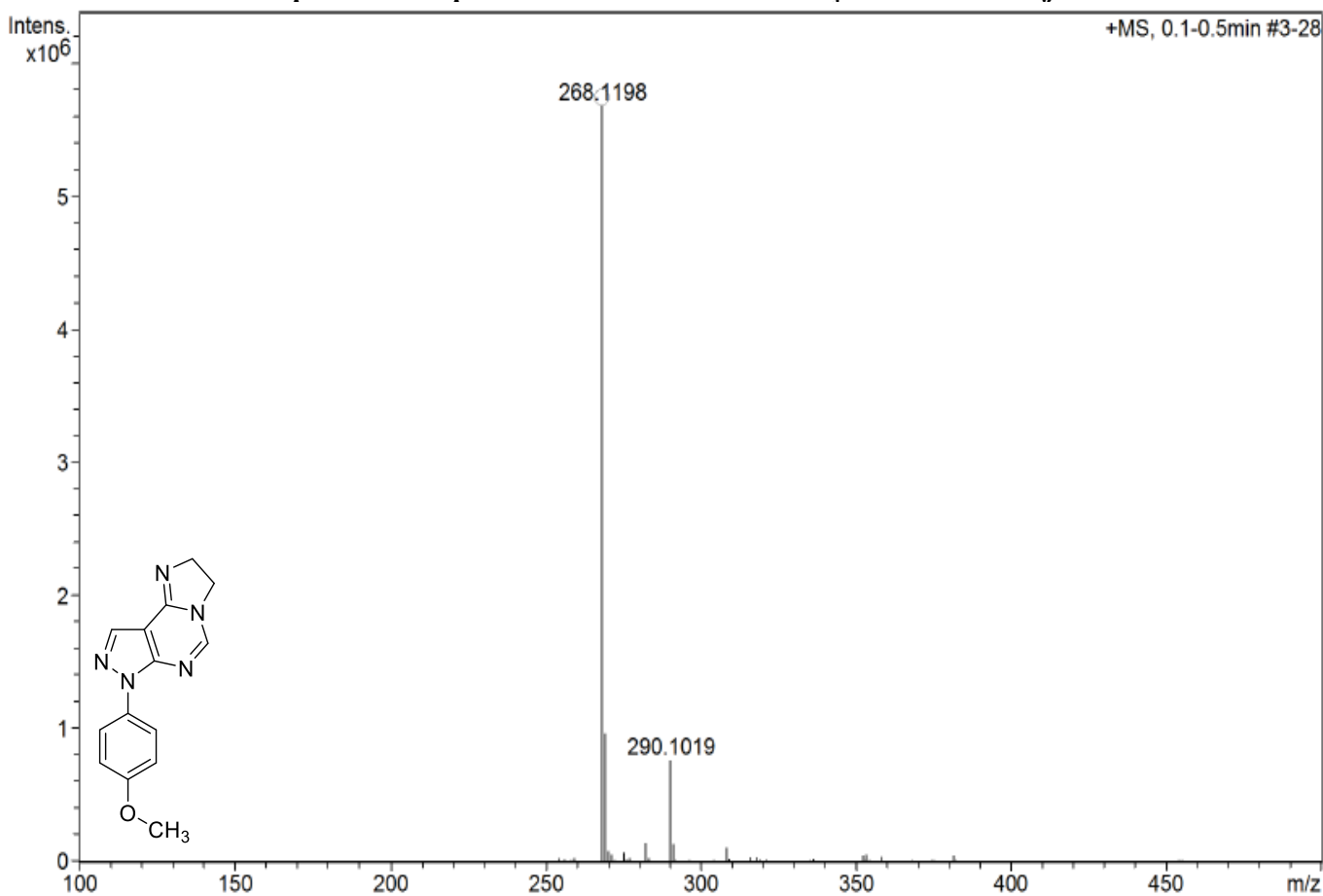
**Espectro 30: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1h**



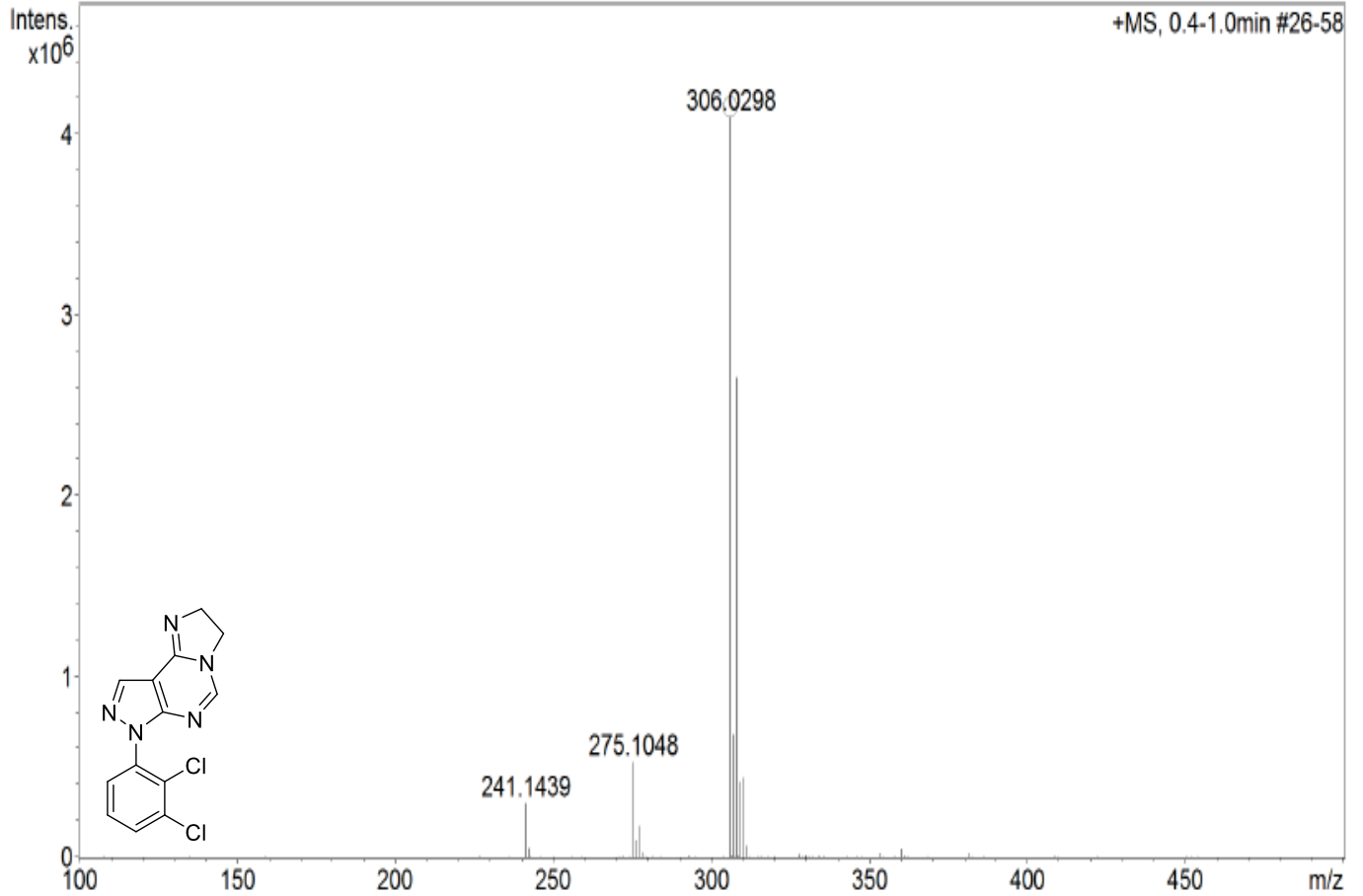
**Espectro 31: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1i**



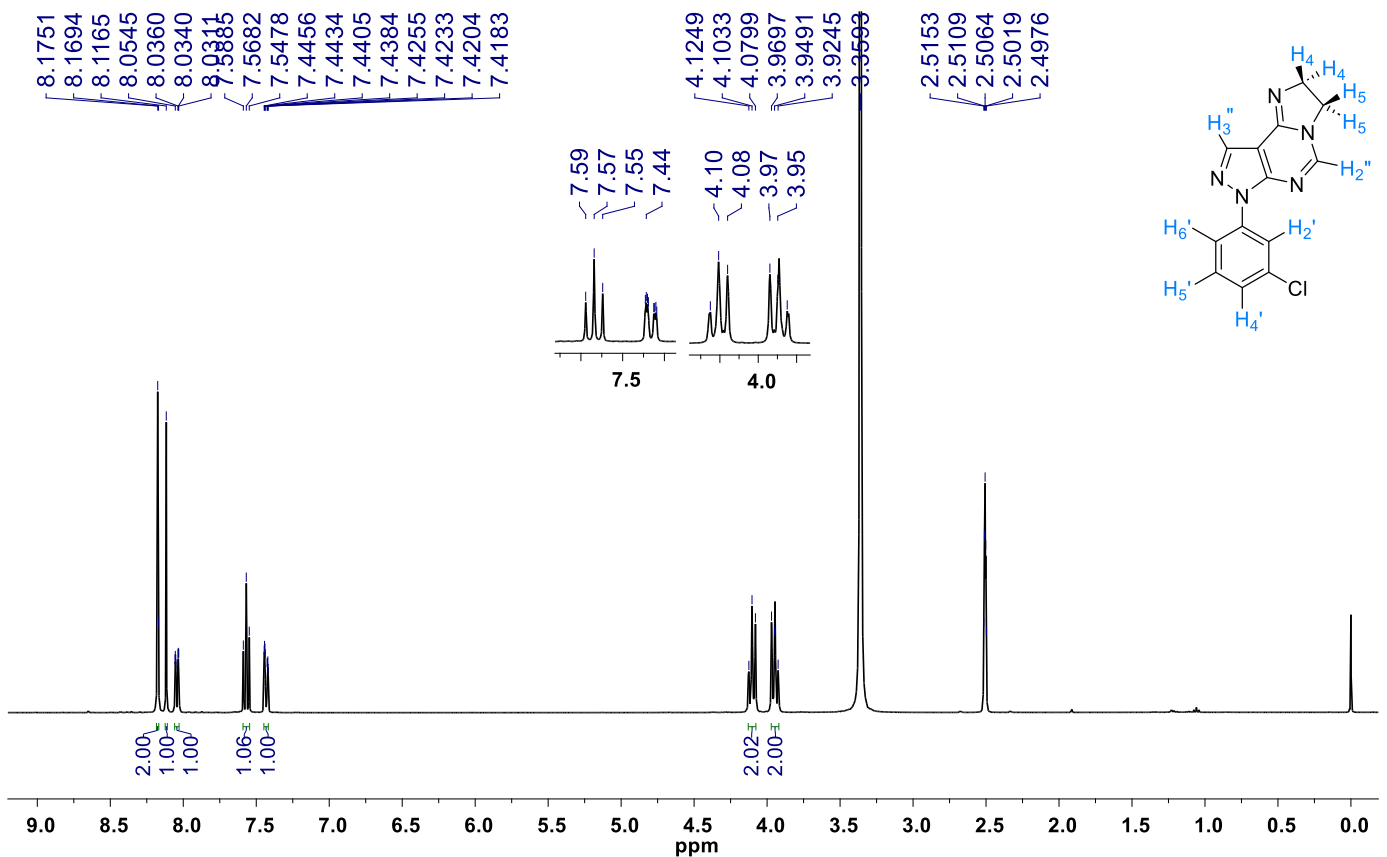
**Espectro 32: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1j**



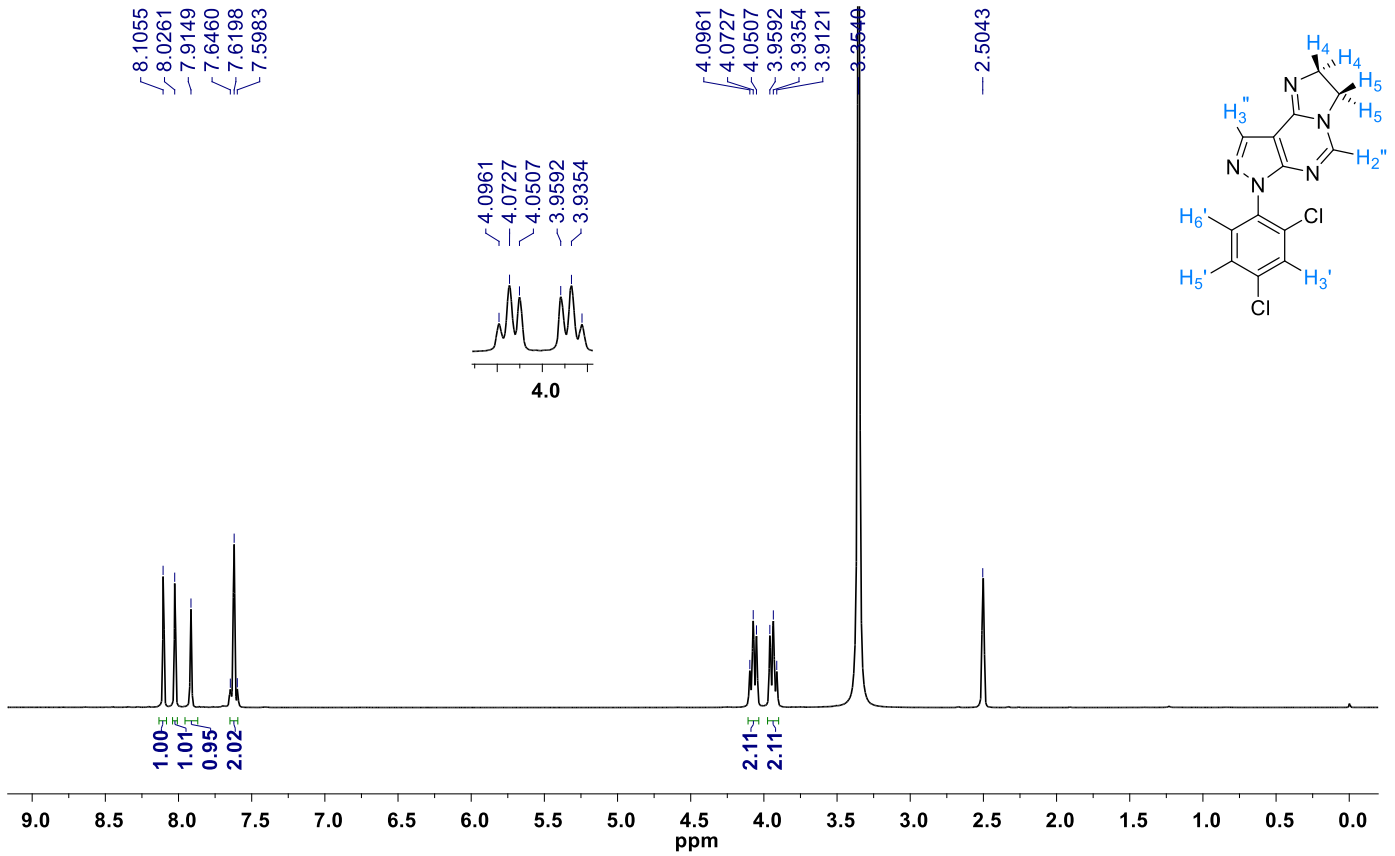
**Espectro 33: Espectro de massas de alta resolução do derivado 1k**



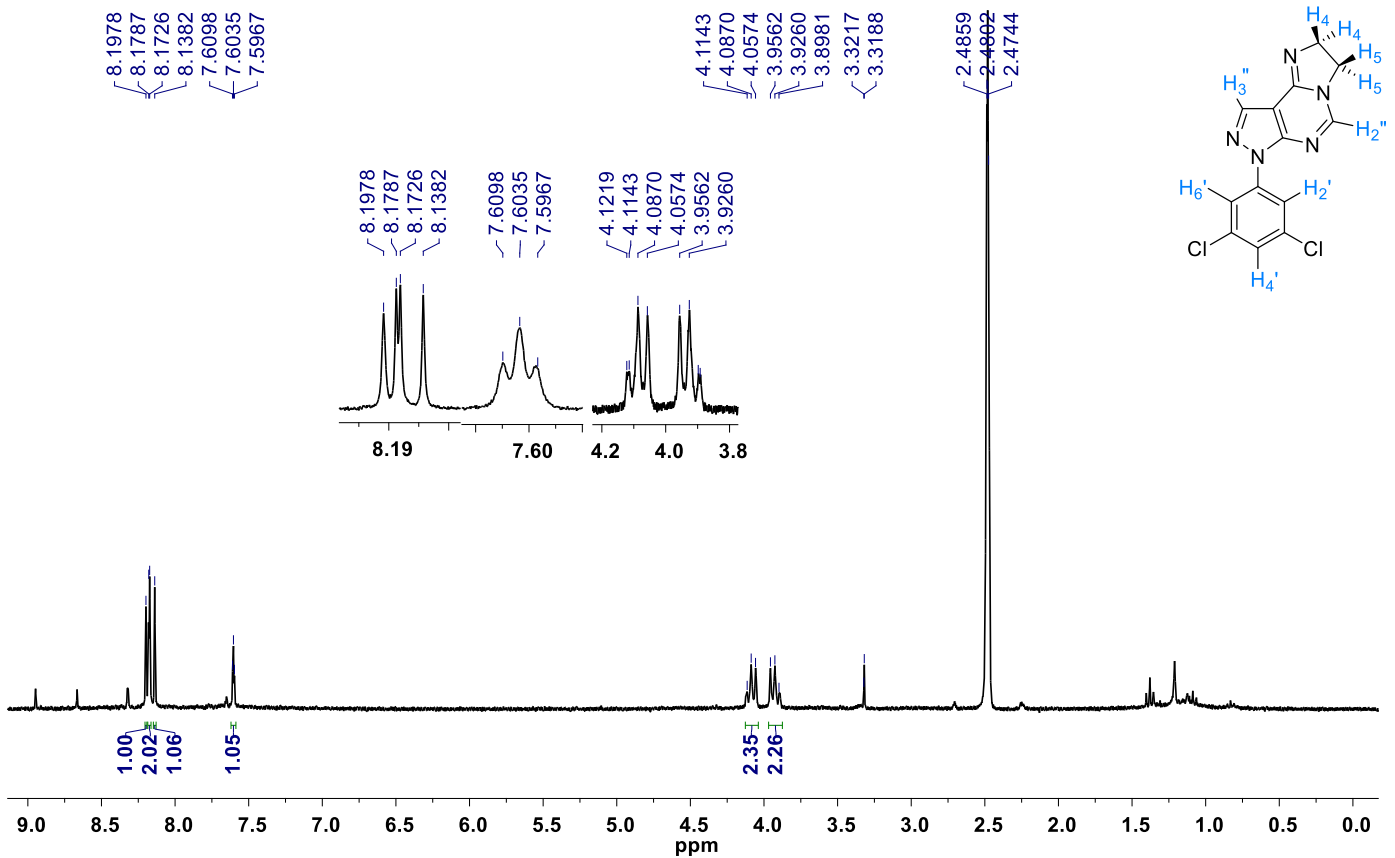
**Espectro 34: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 1a (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**



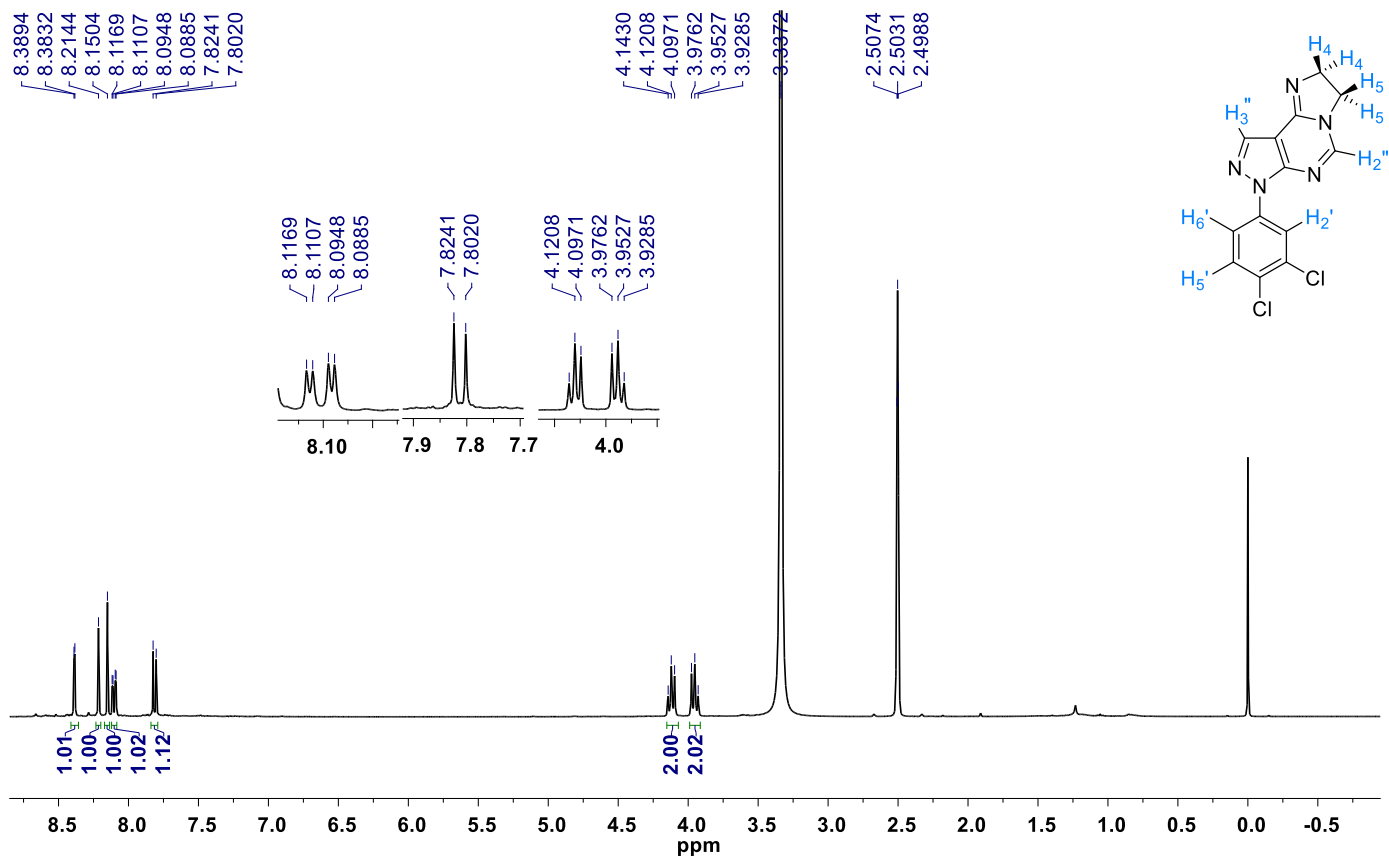
**Espectro 35: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1b (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



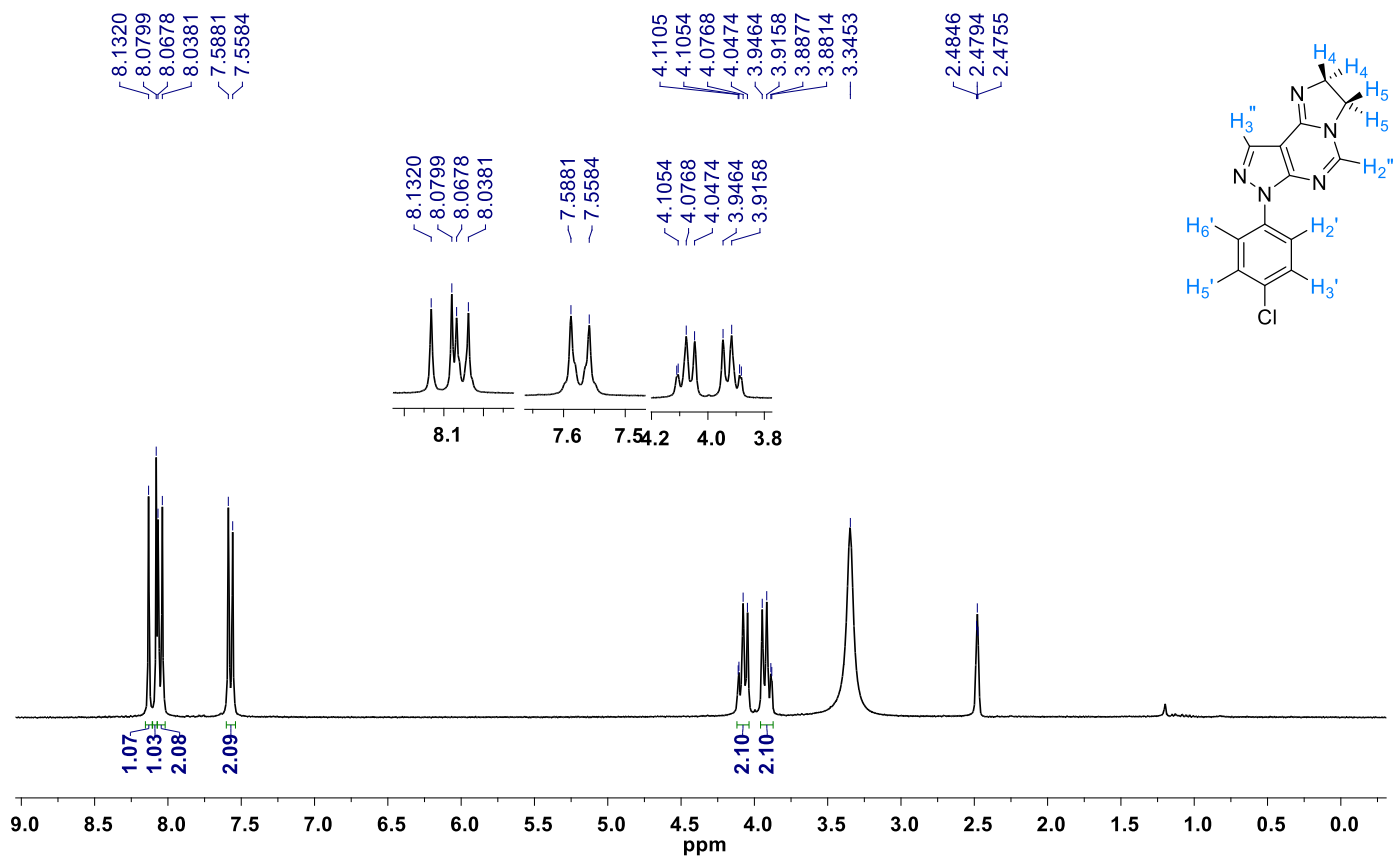
**Espectro 36: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1c (Solvente DMSO- $d_6$ , 300 MHz)**



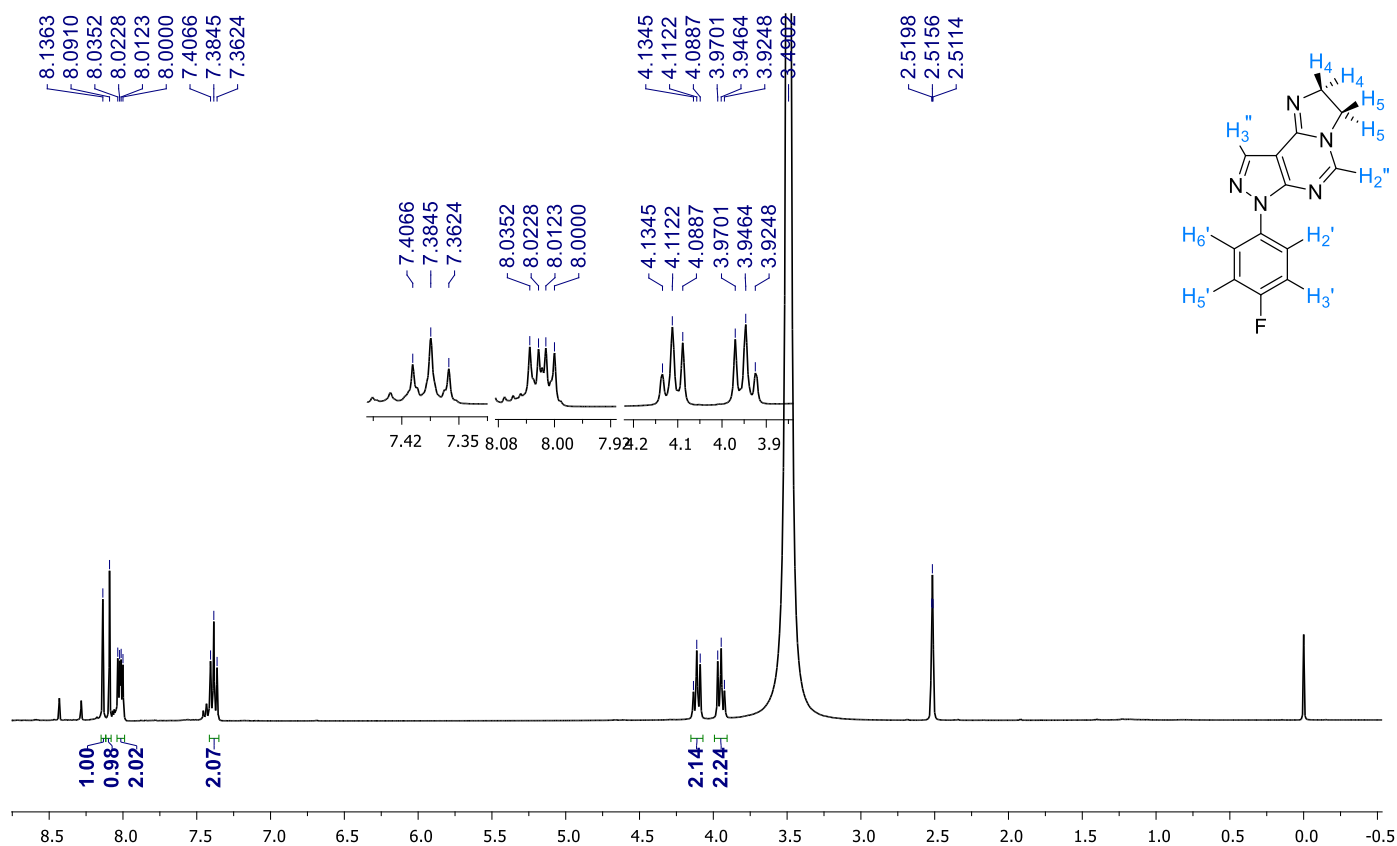
**Espectro 37: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1d (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



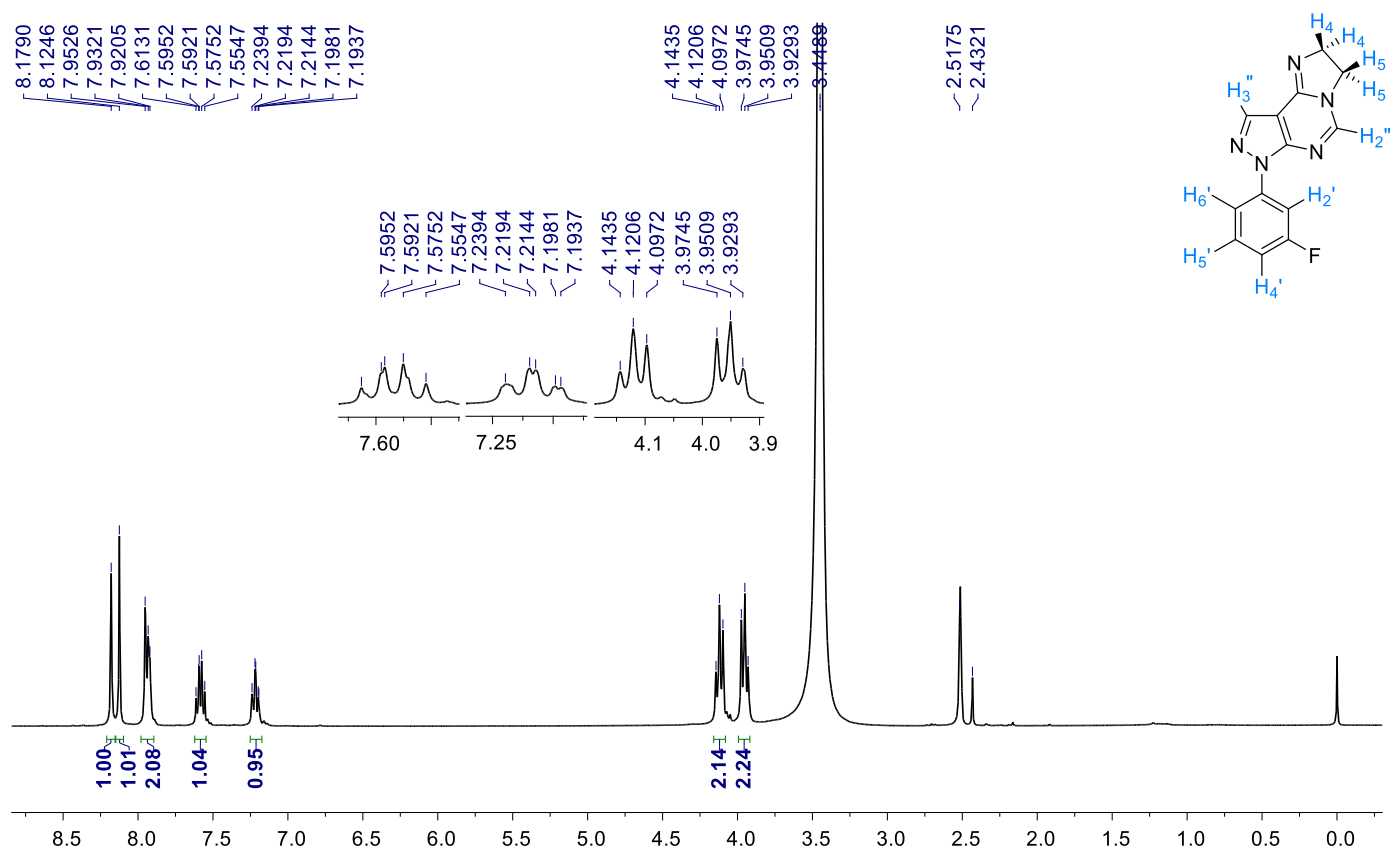
**Espectro 38: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1e (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz)**



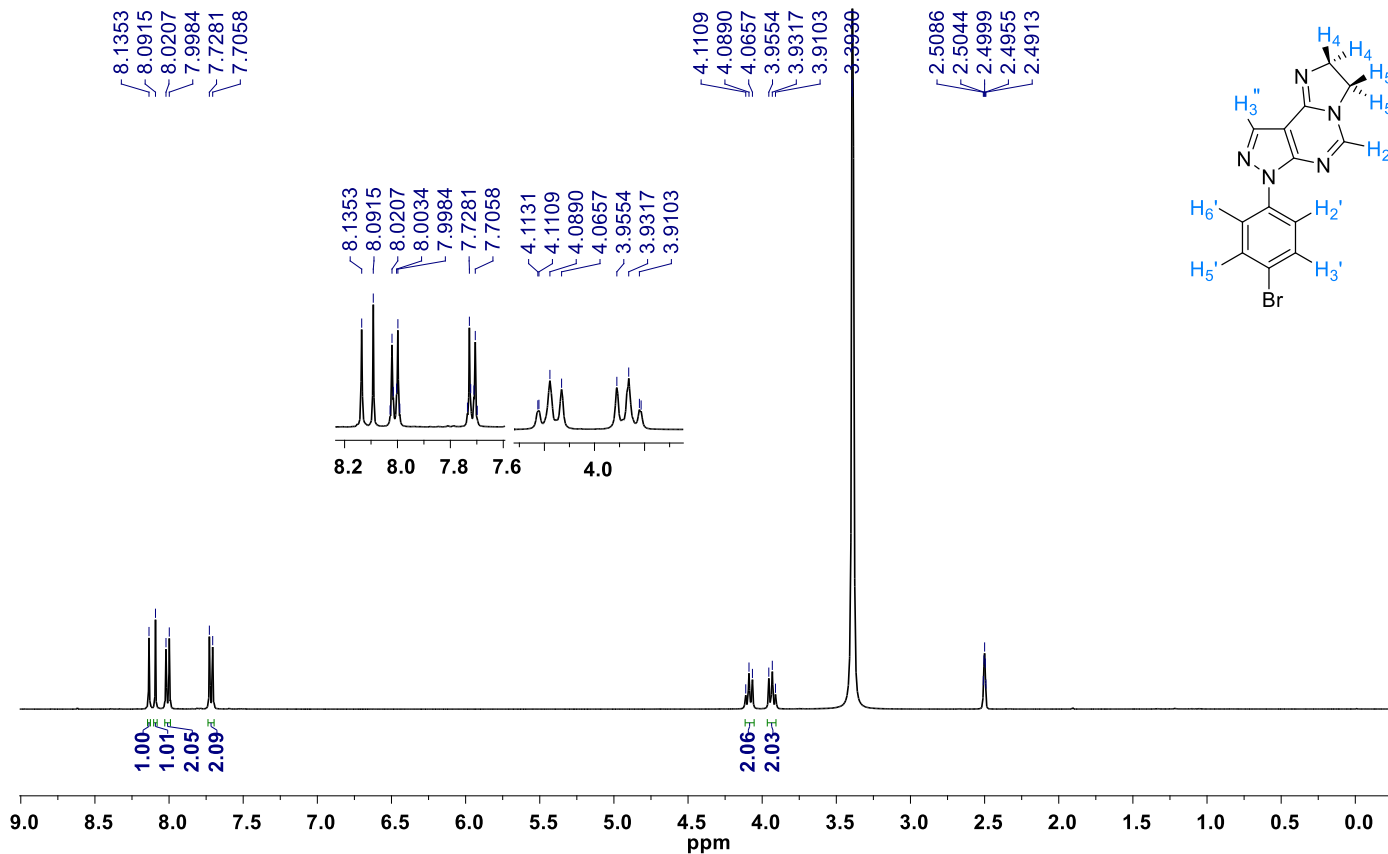
**Espectro 39: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1f (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



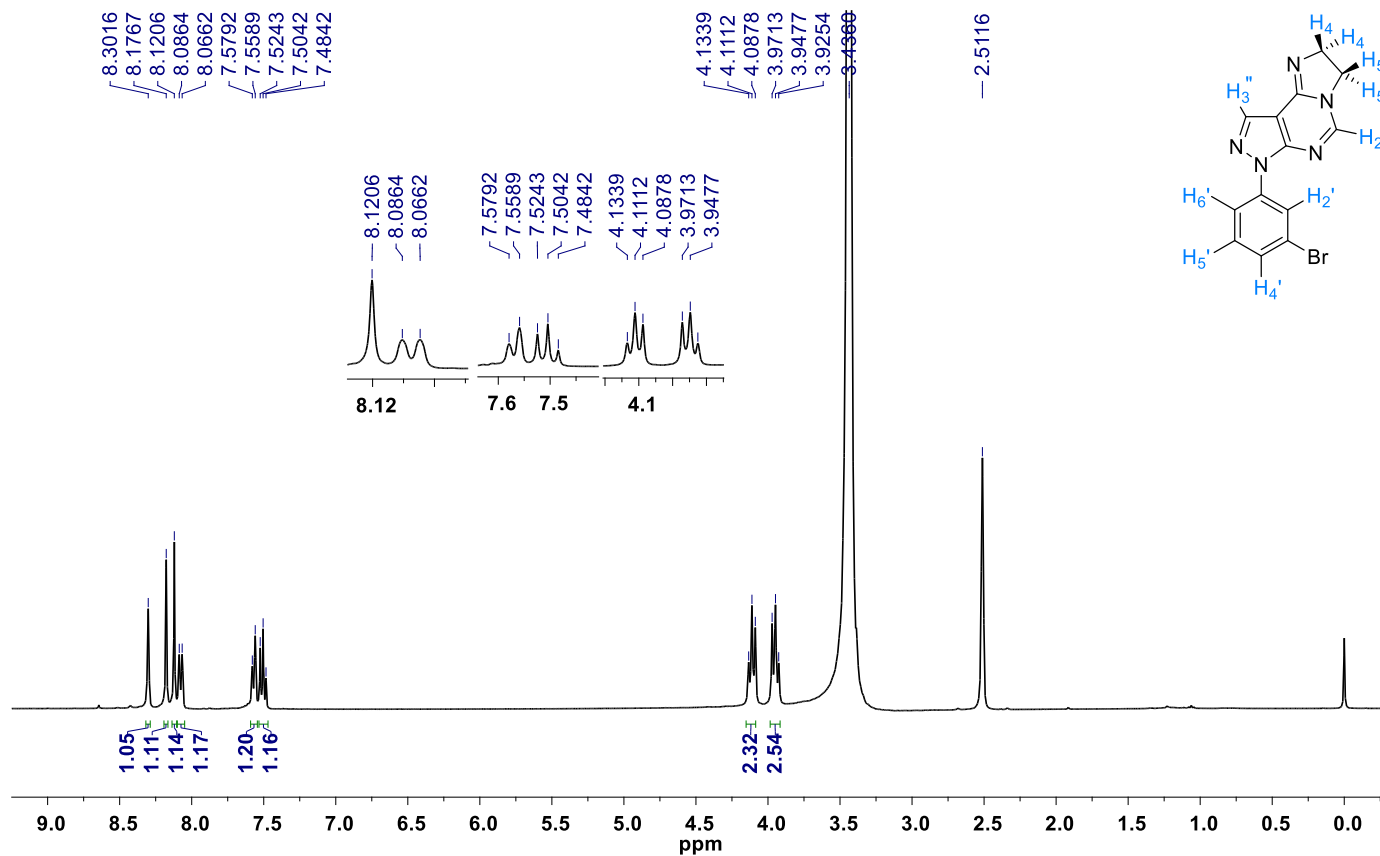
**Espectro 40: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1g (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



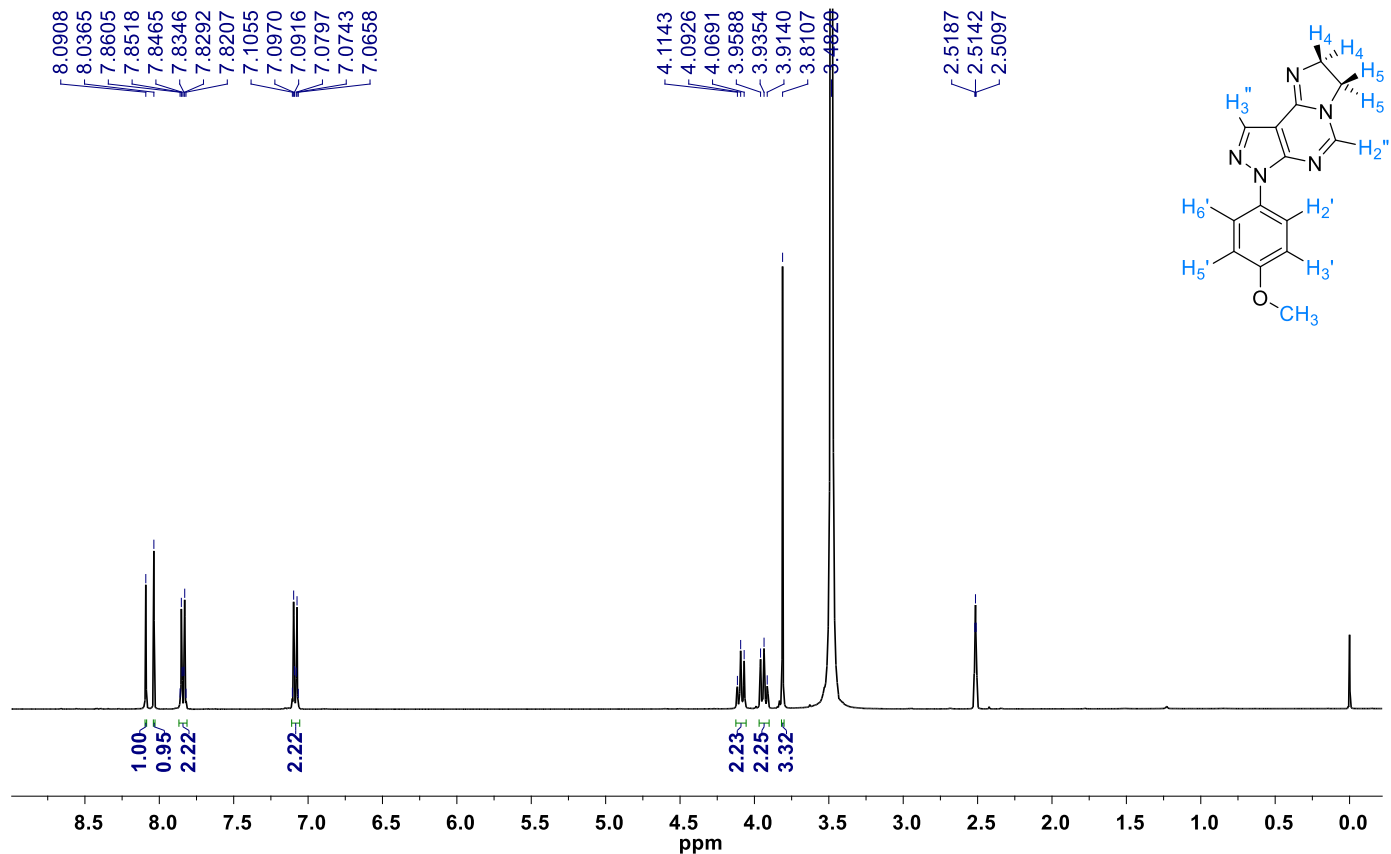
**Espectro 41: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1h (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



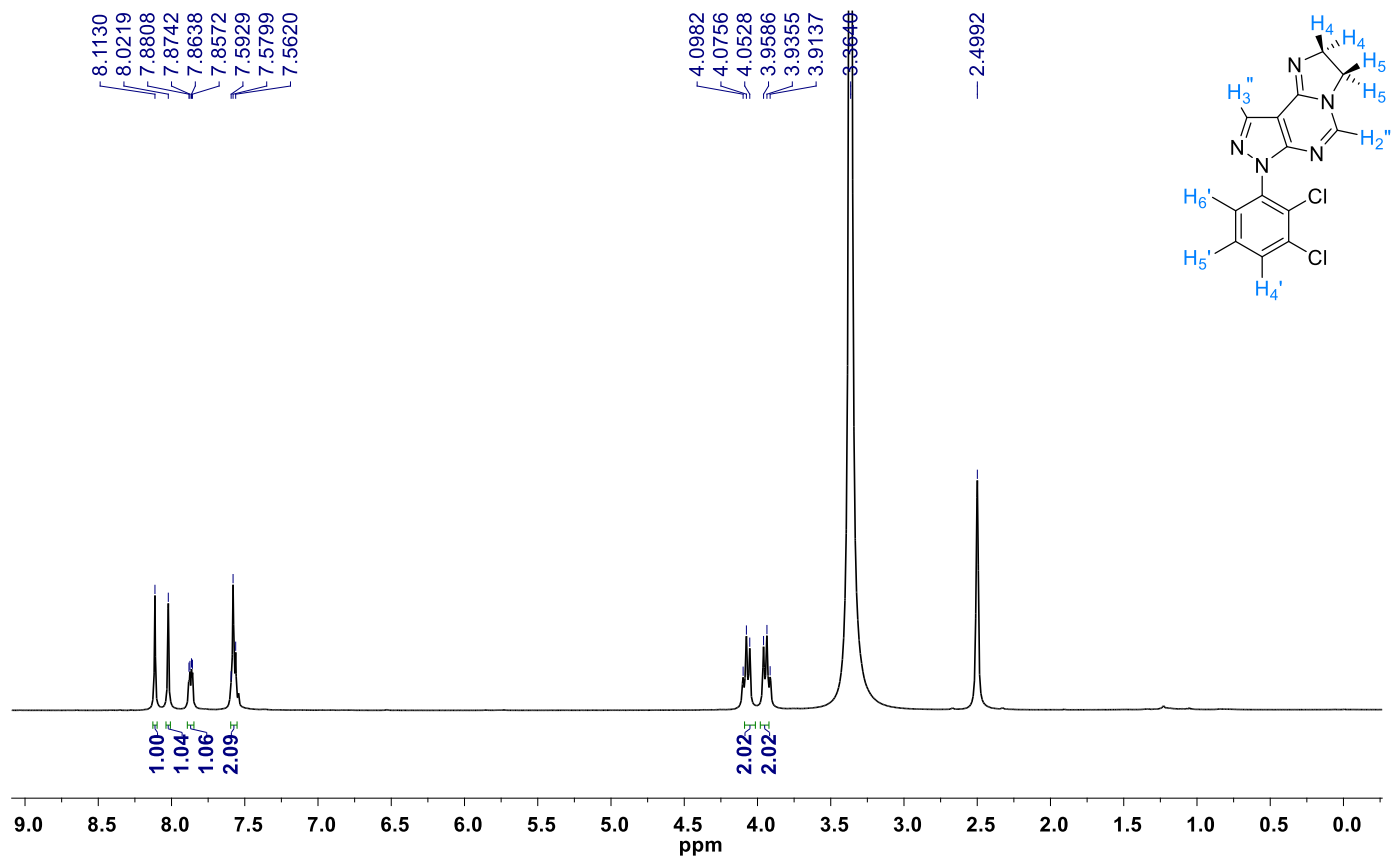
**Espectro 42: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1i (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



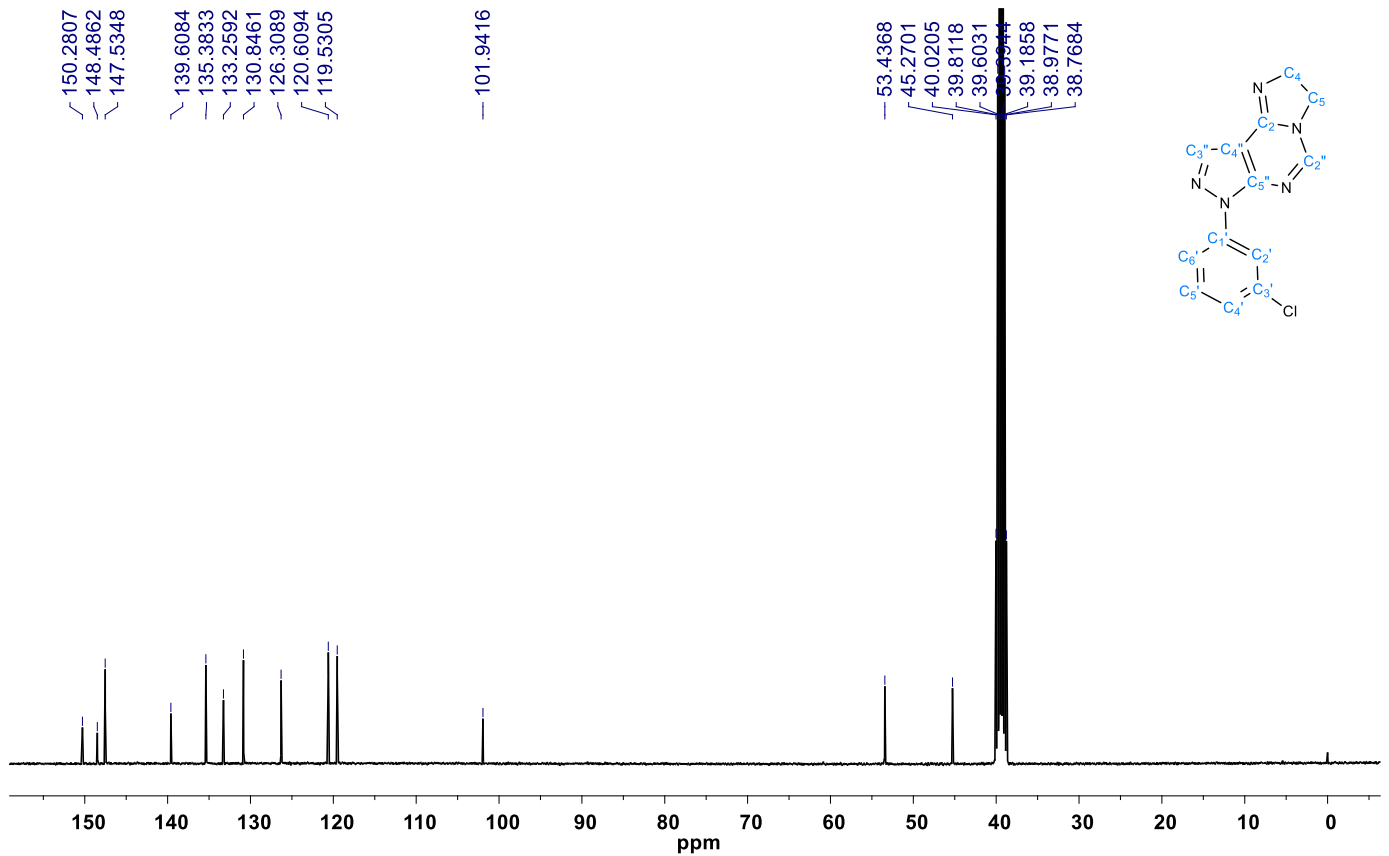
**Espectro 43: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1j (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



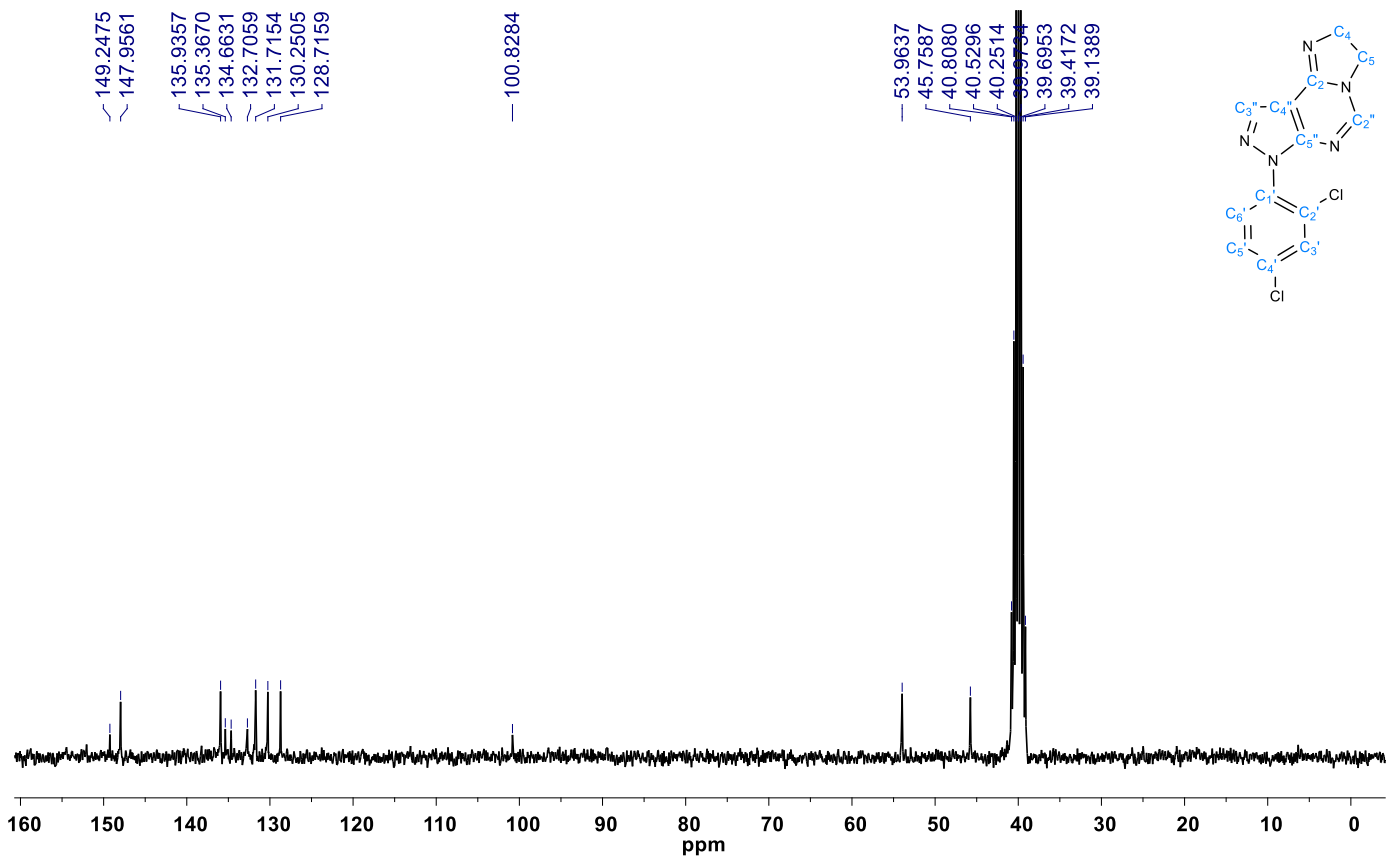
**Espectro 44: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 1k (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



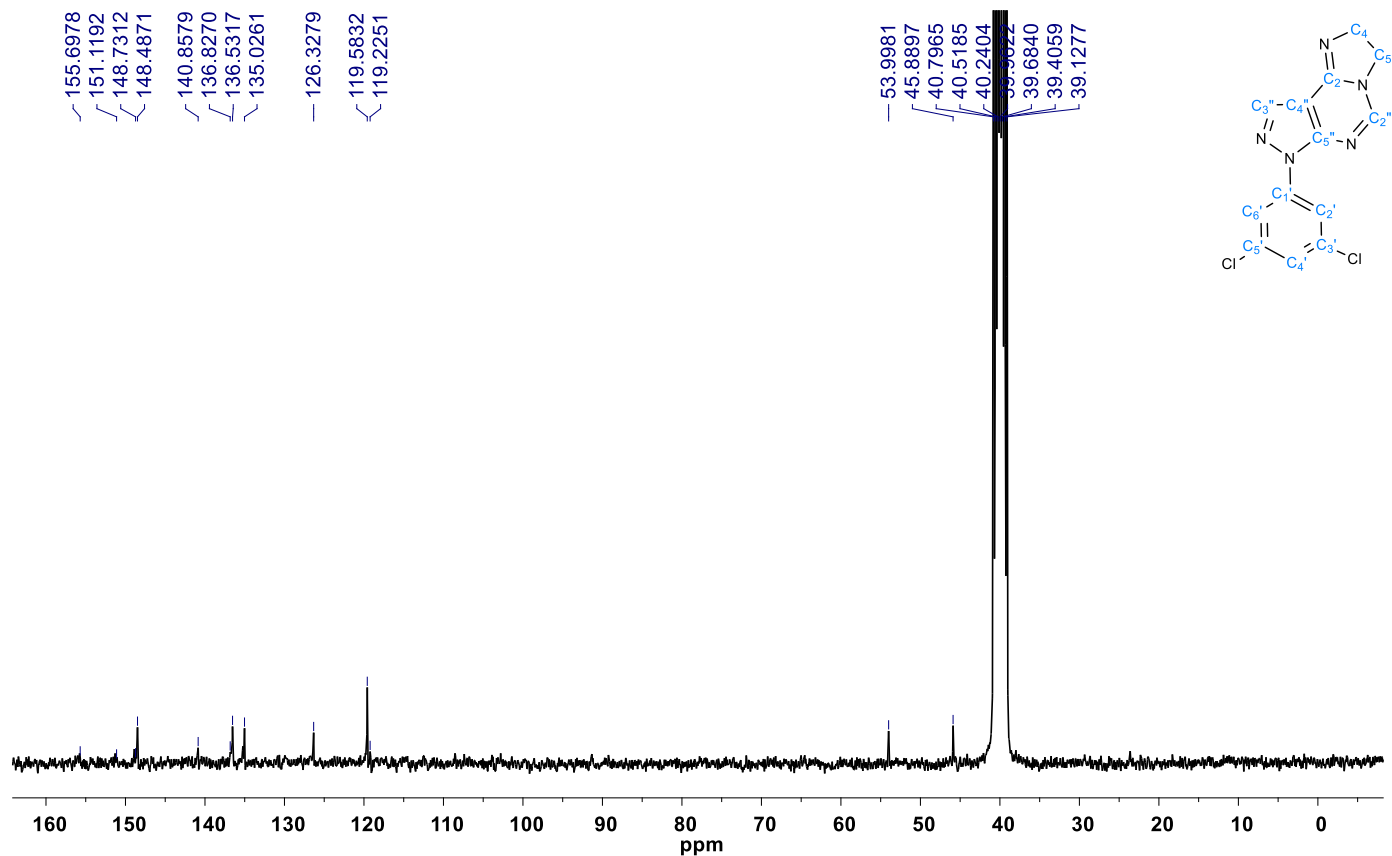
**Espectro 45: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1a (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



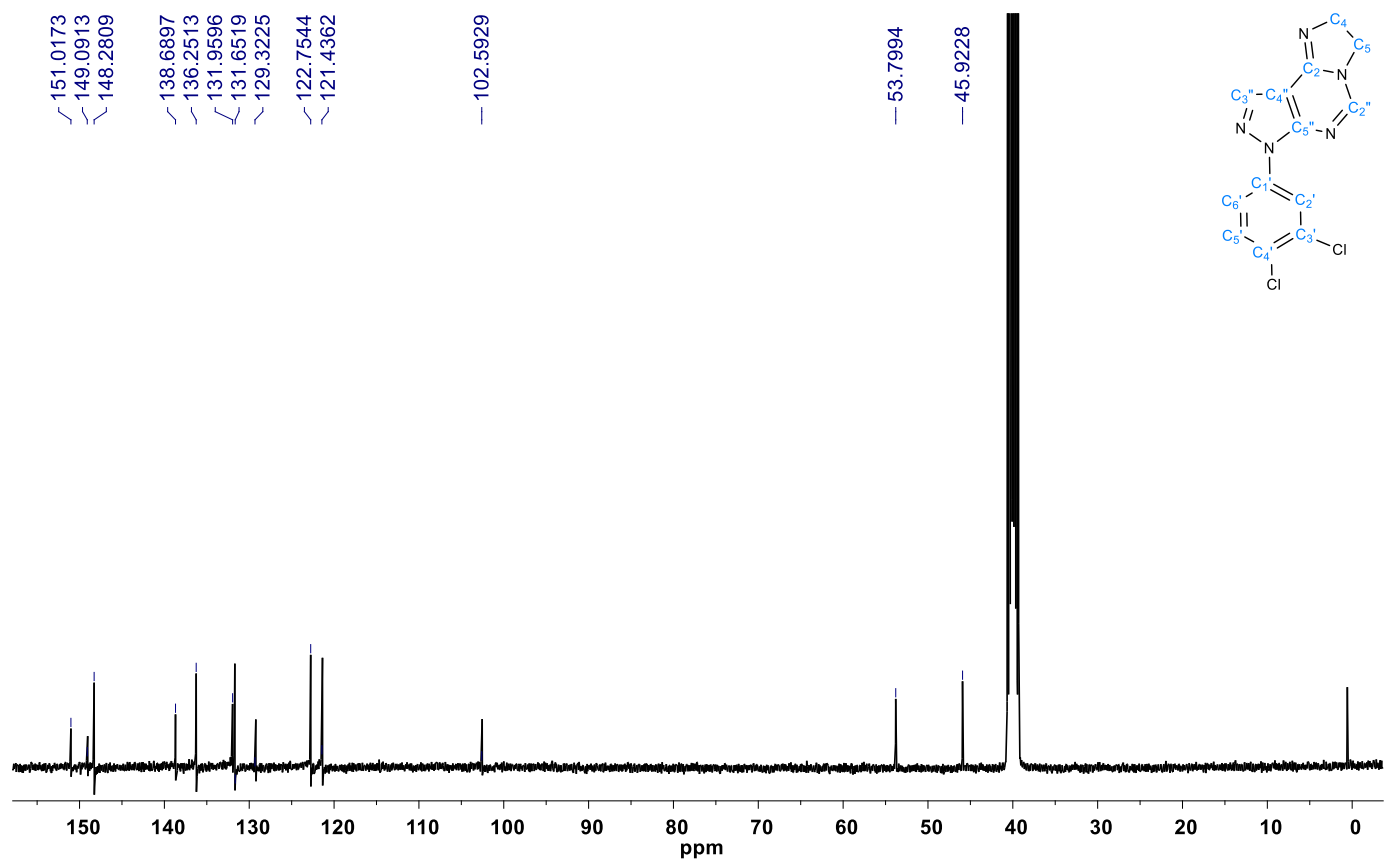
**Espectro 46: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1b (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



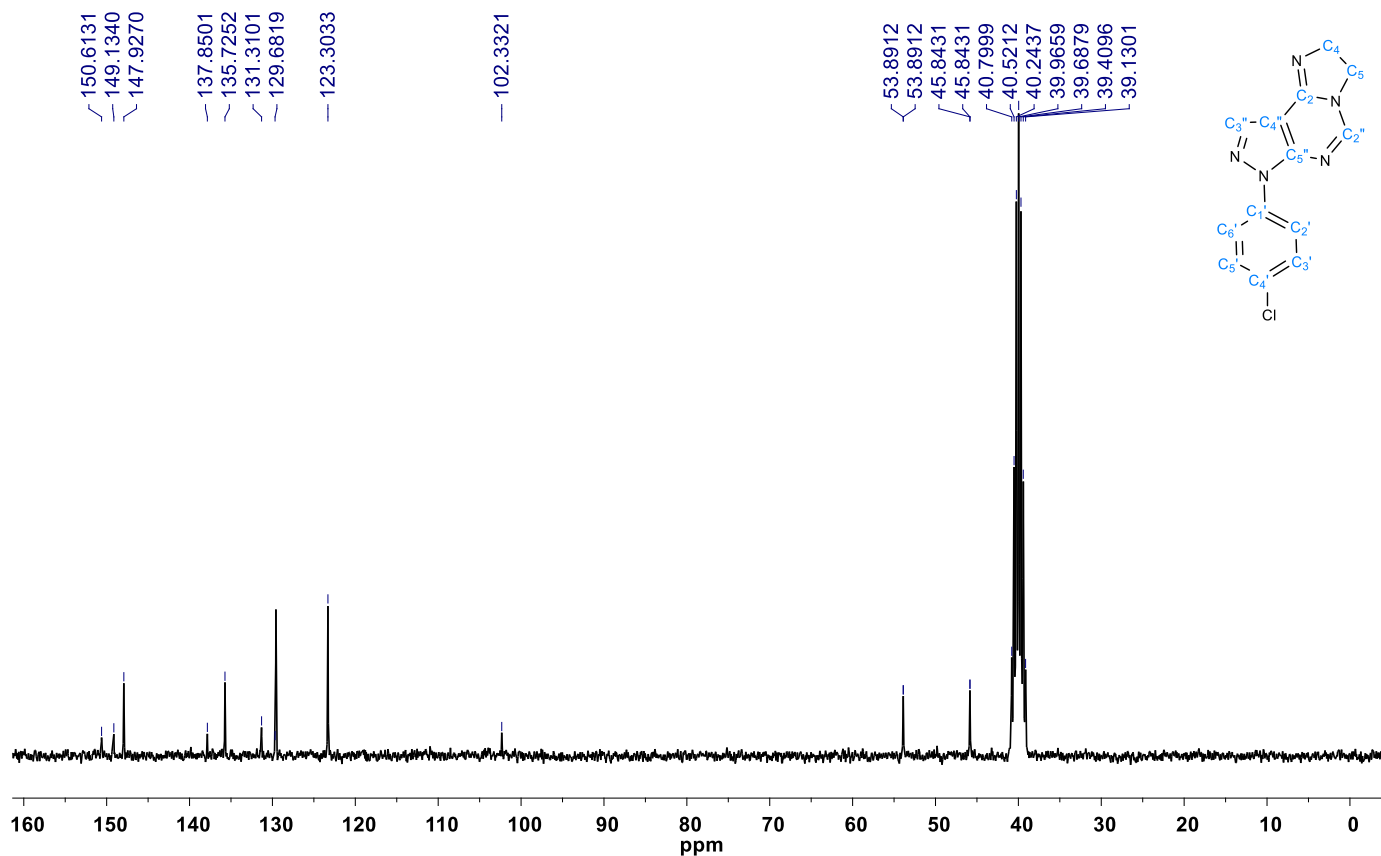
**Espectro 47: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1c (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz)**



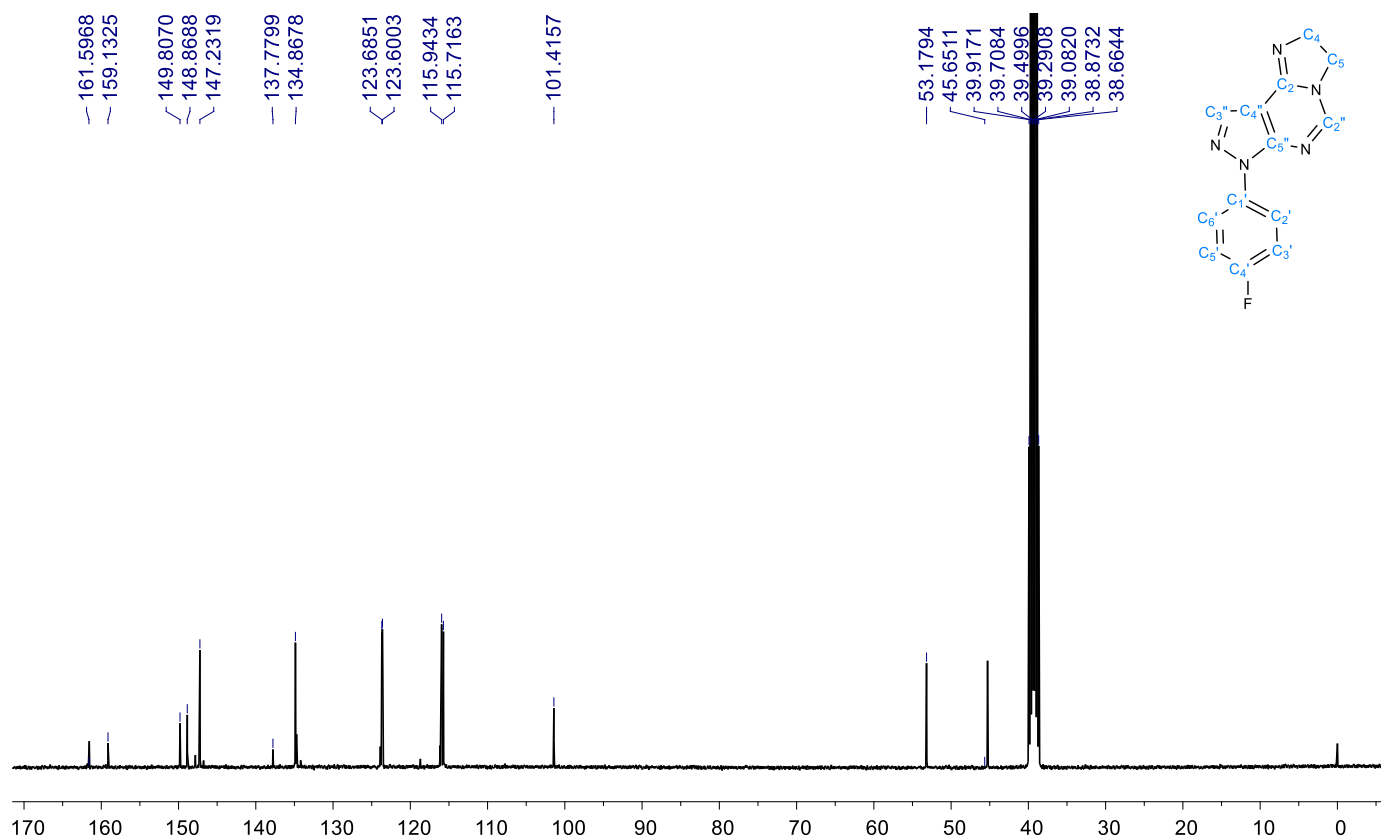
**Espectro 48: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1d (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



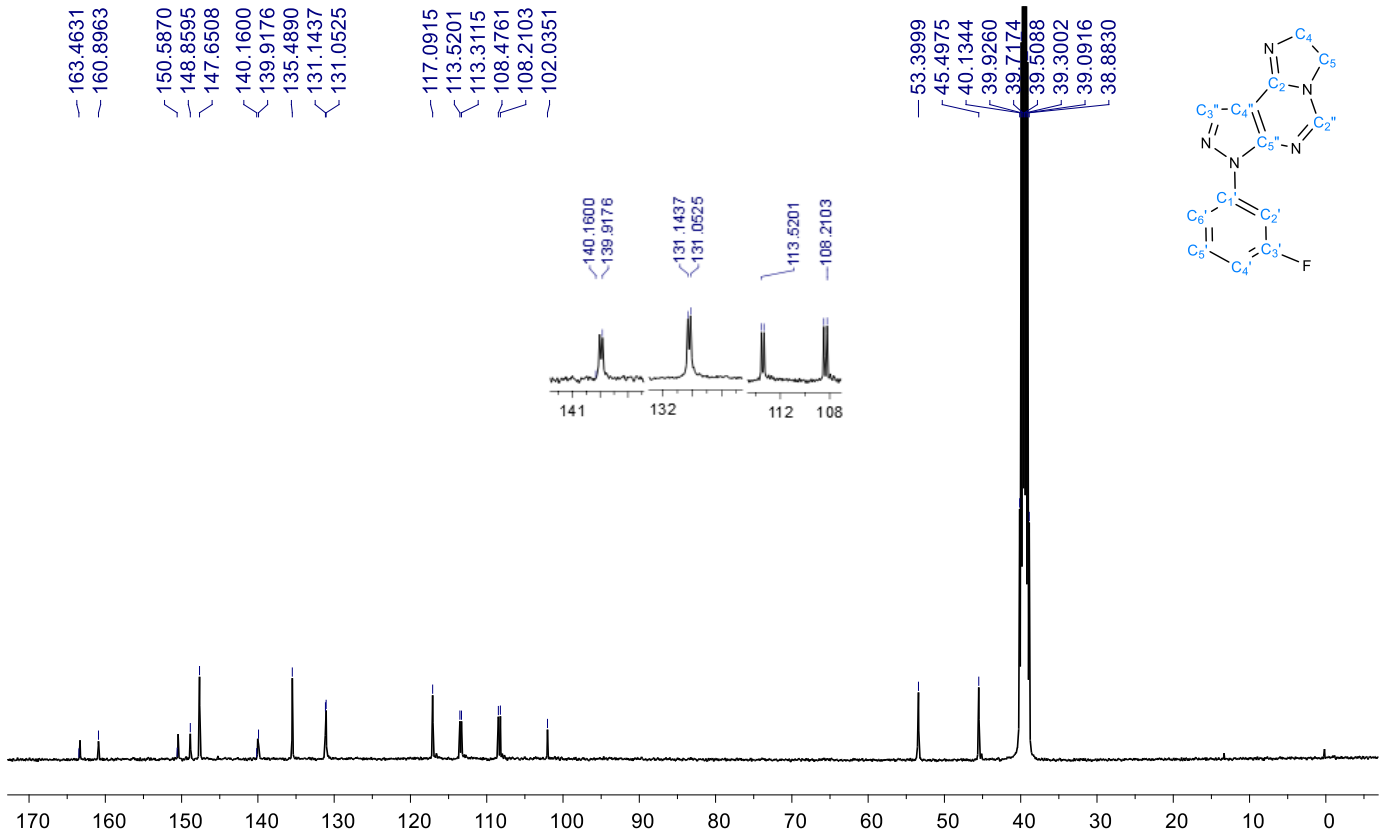
**Espectro 49: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1e (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz)**



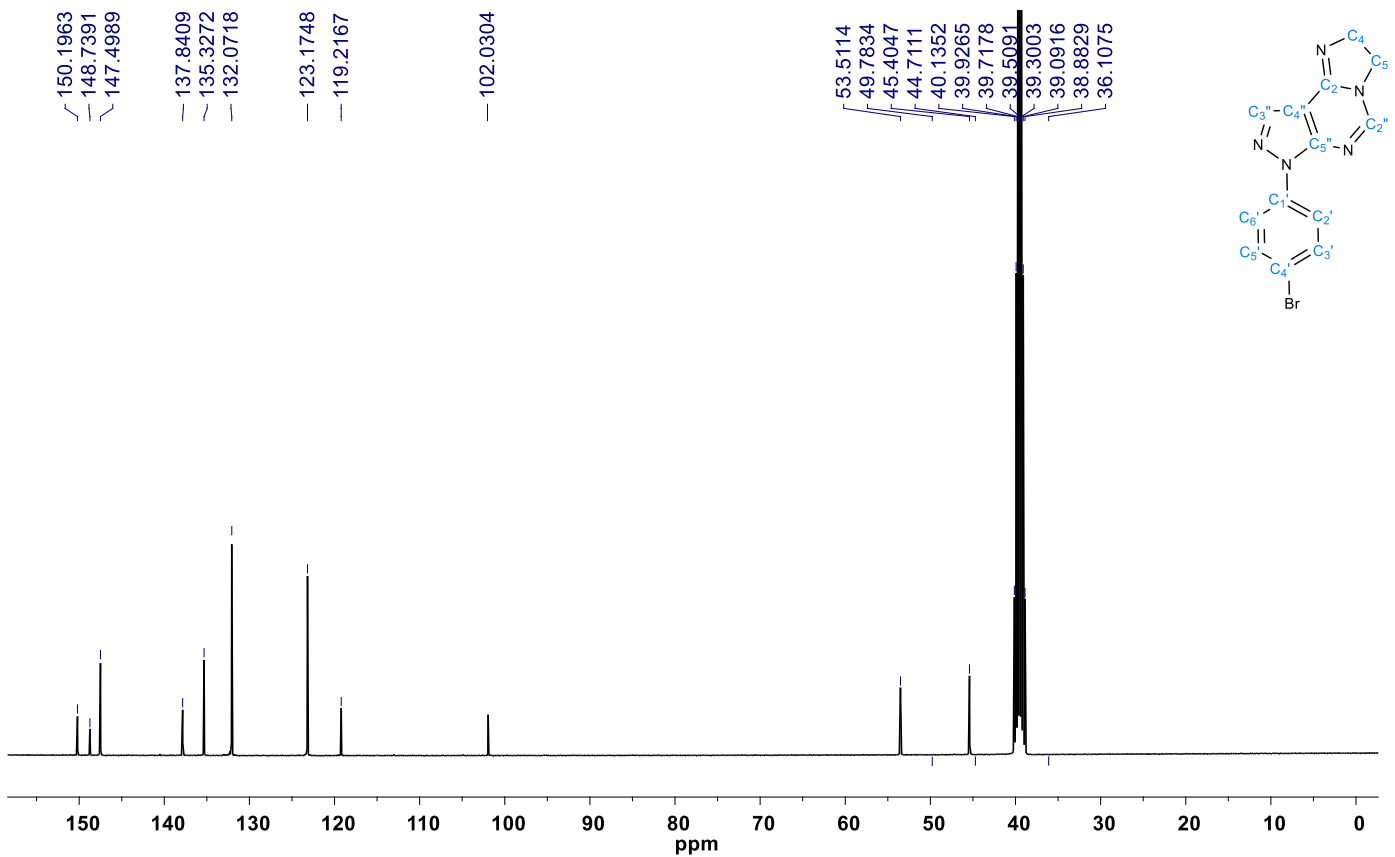
**Espectro 50: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1f (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



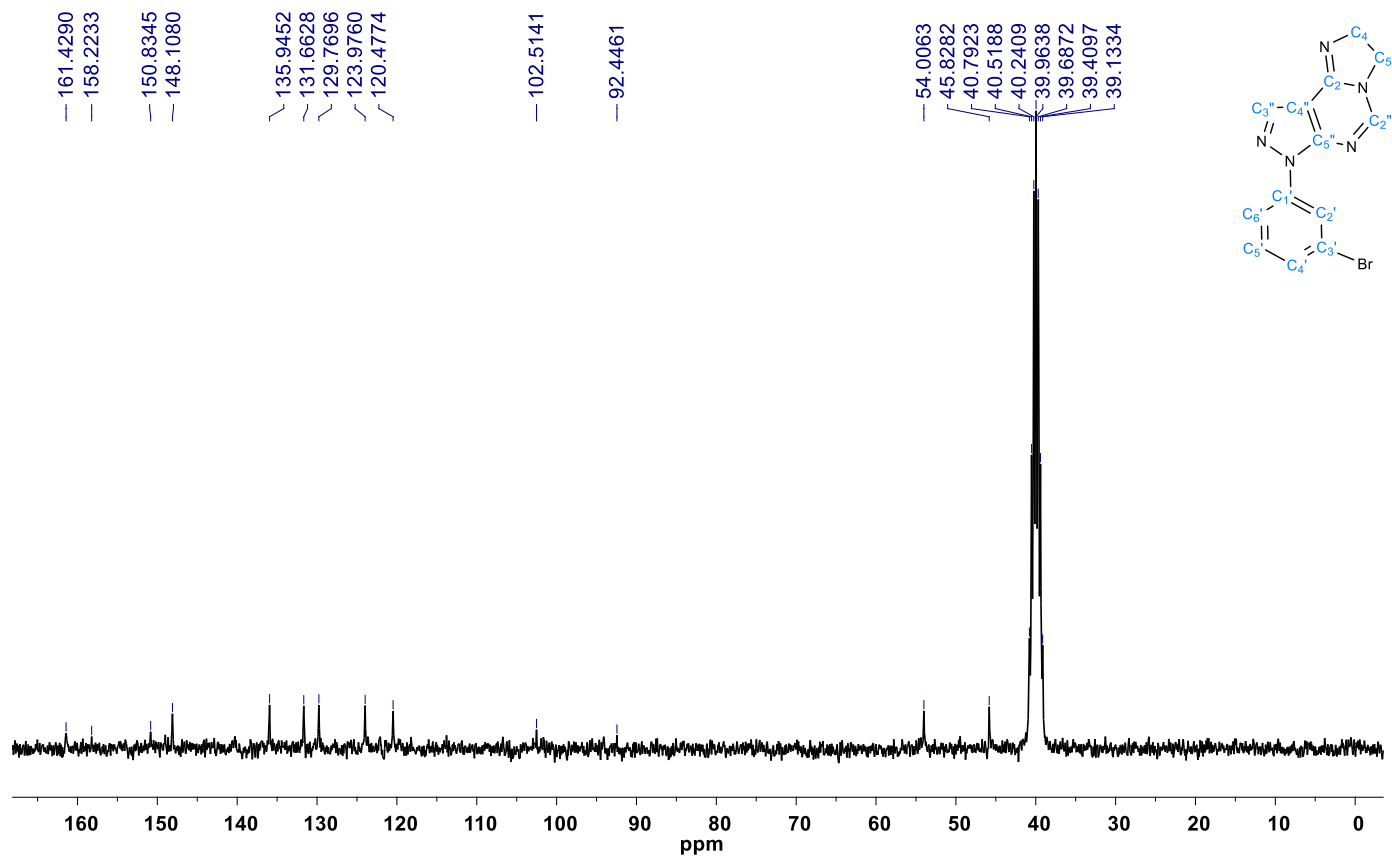
**Espectro 51: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1g (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



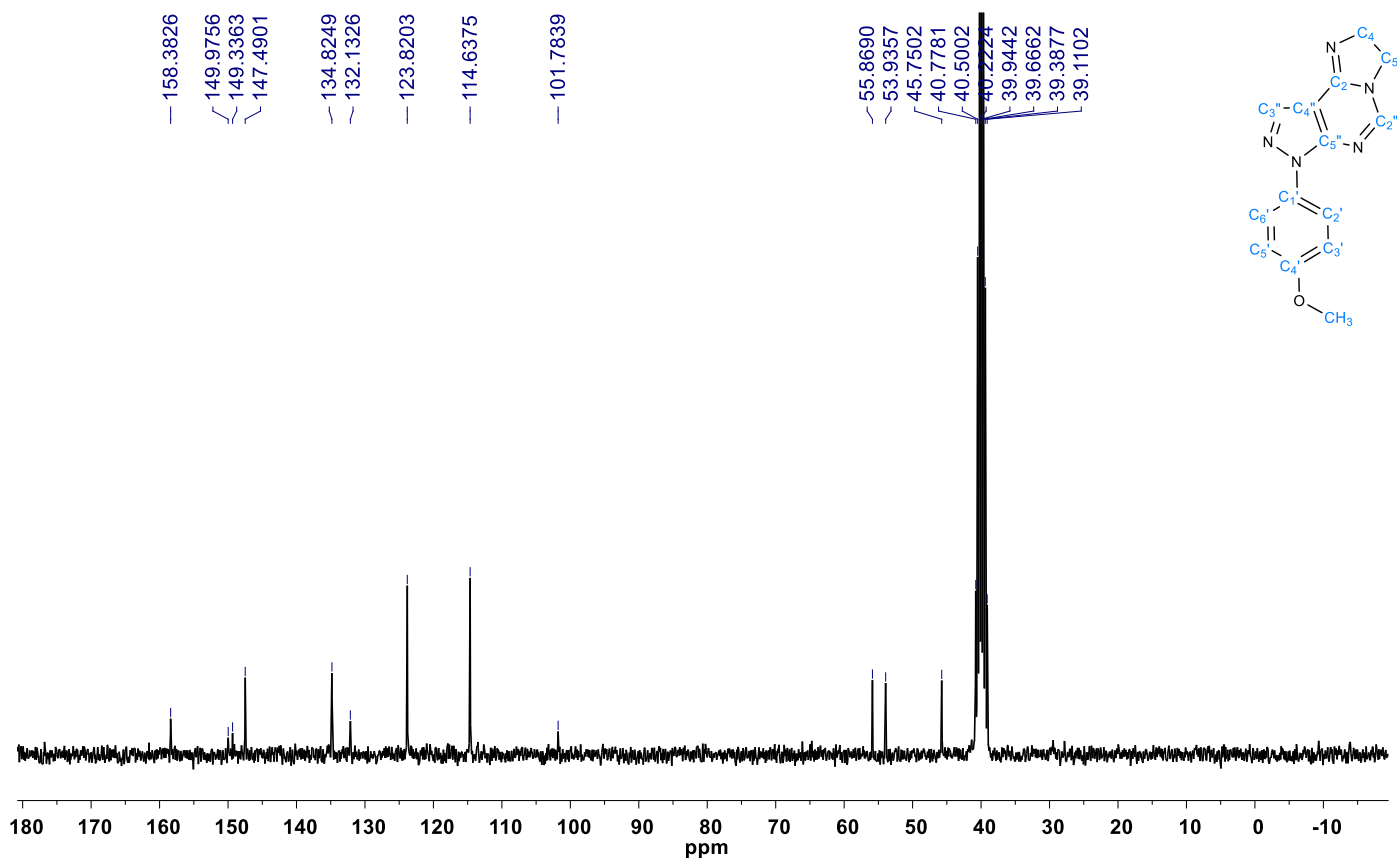
**Espectro 52: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1h (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



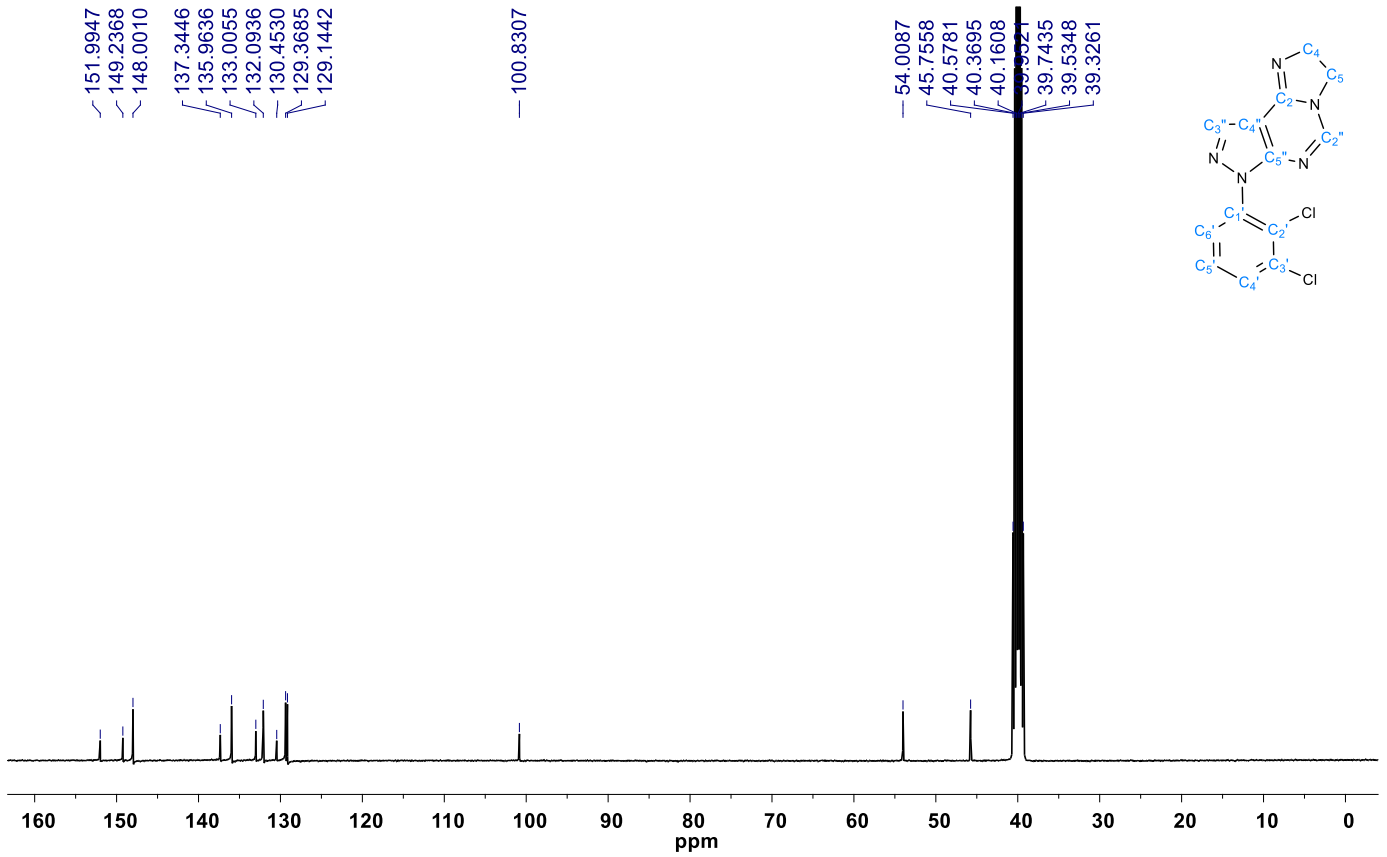
**Espectro 53: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1i (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



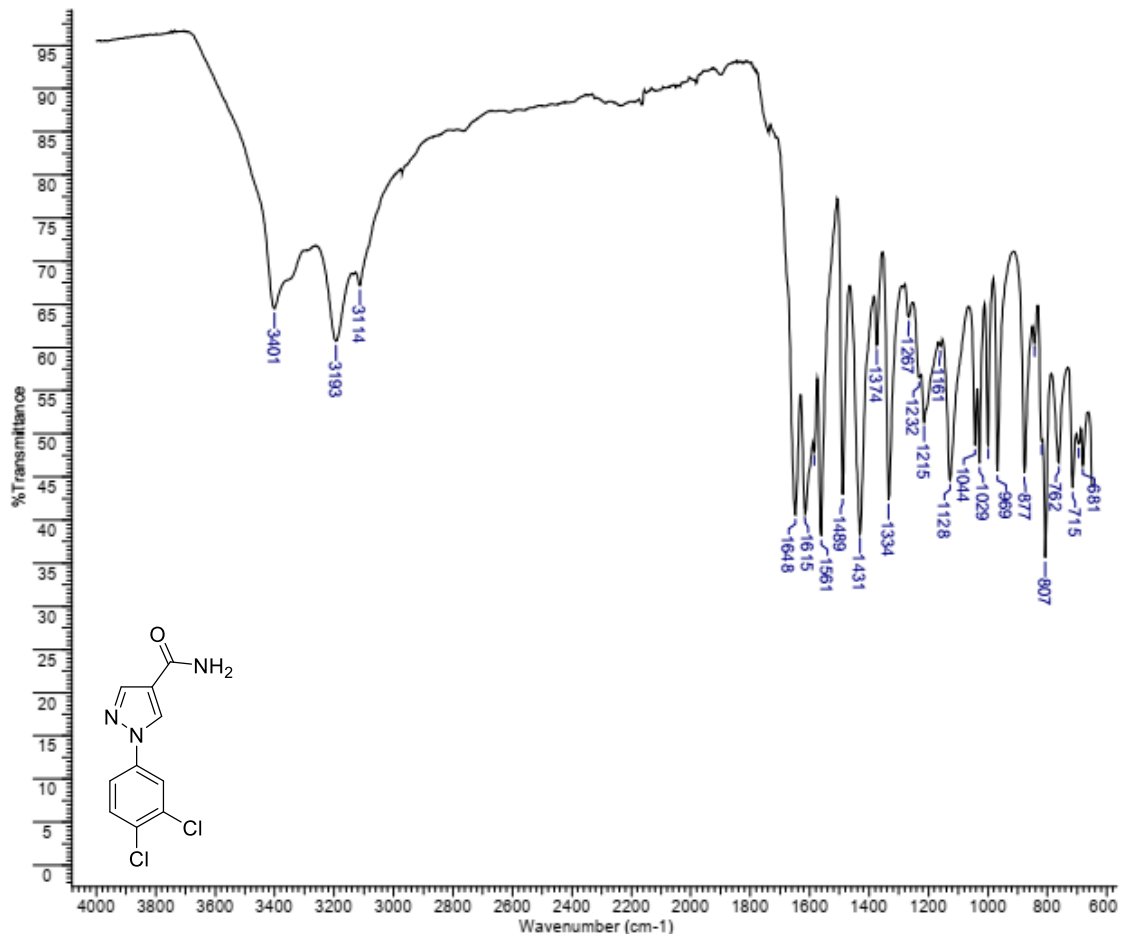
**Espectro 54: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1j (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz).**



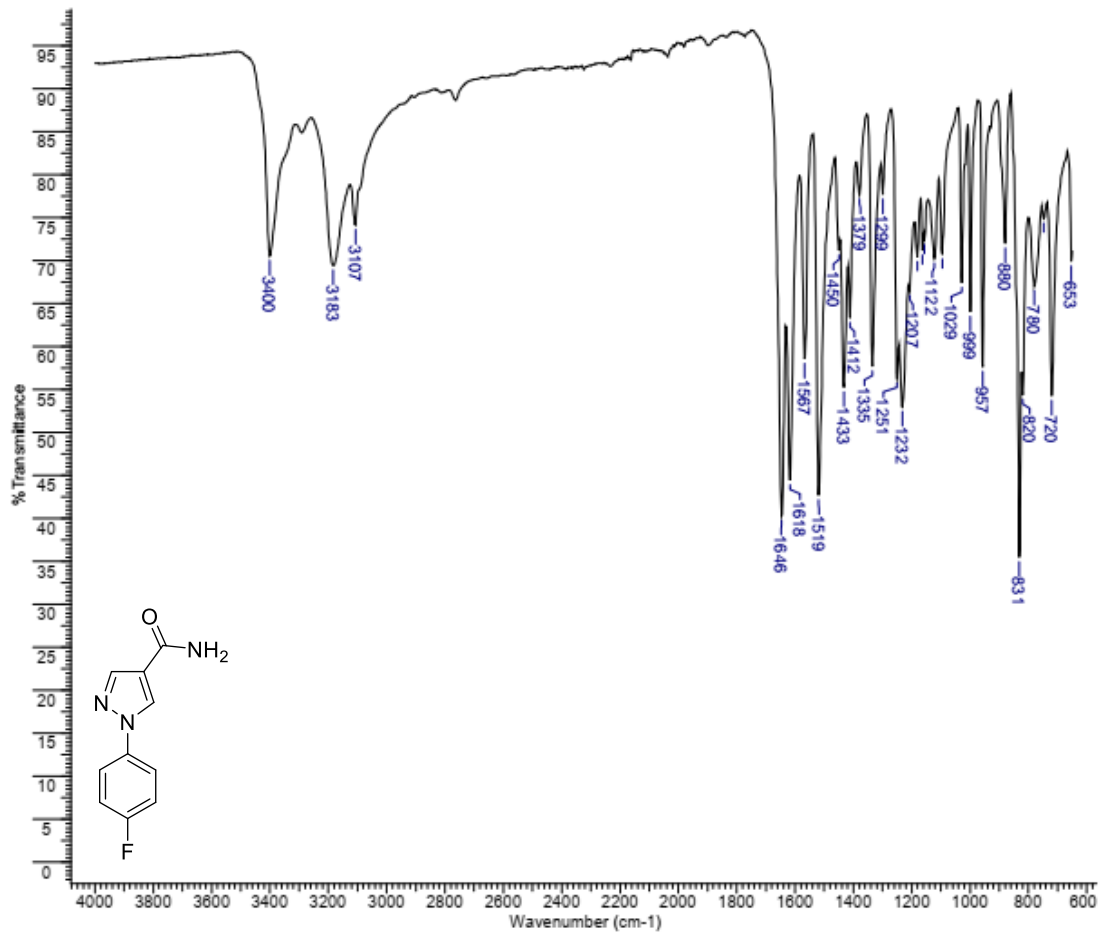
**Espectro 55: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 1k (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100MHz).**



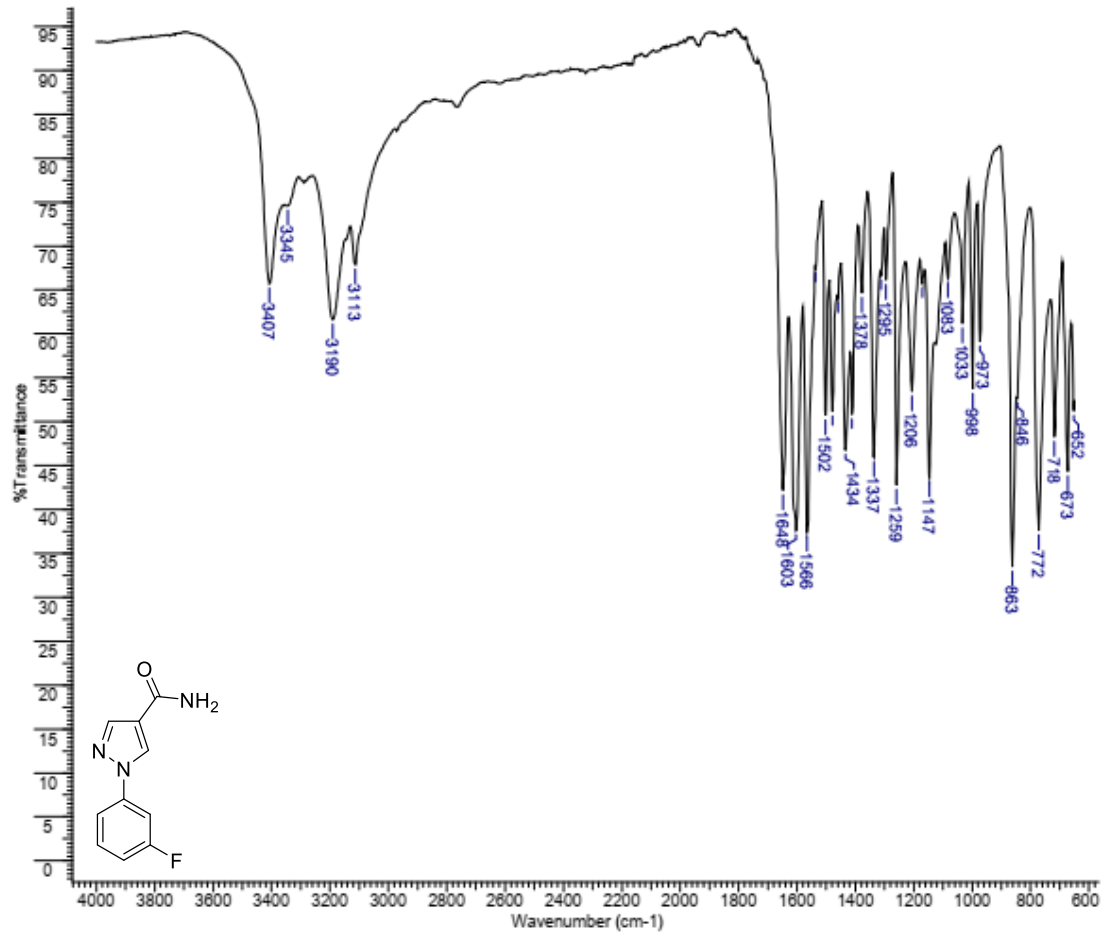
**Espectro 56: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 8d**



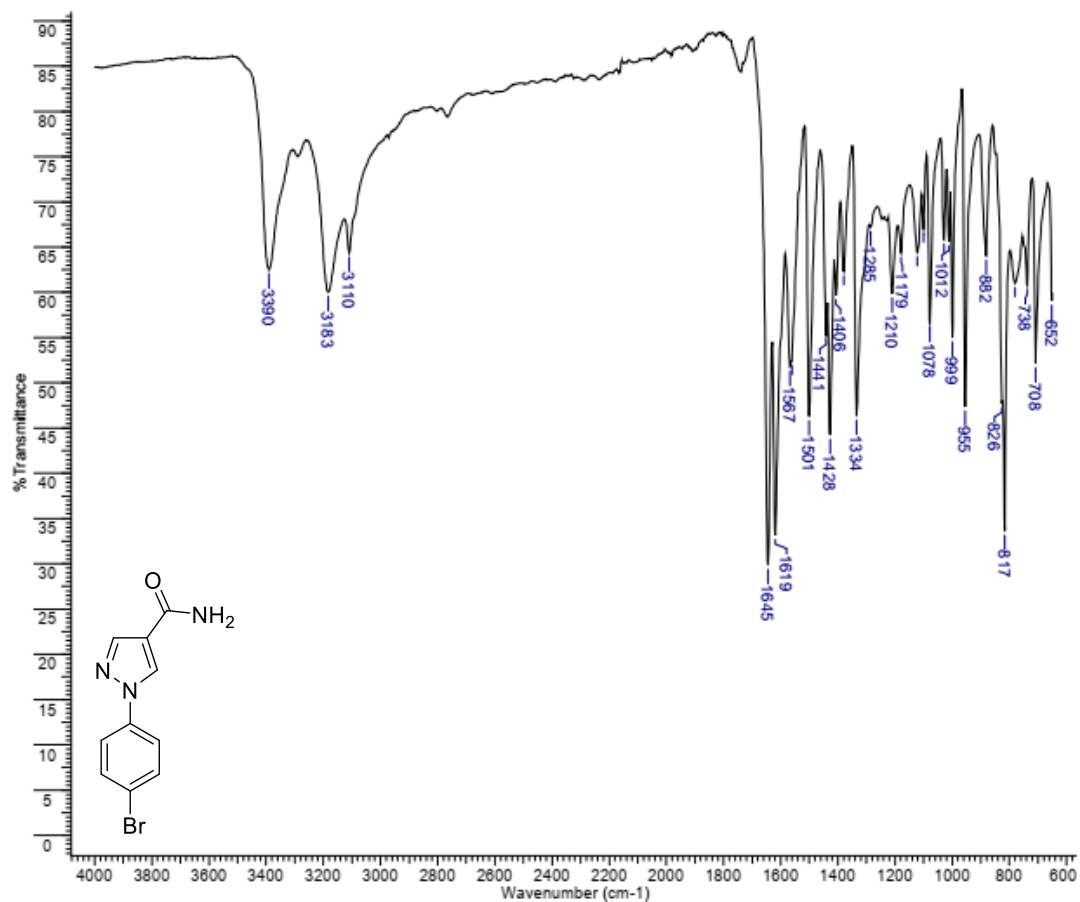
**Espectro 57: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 8f**



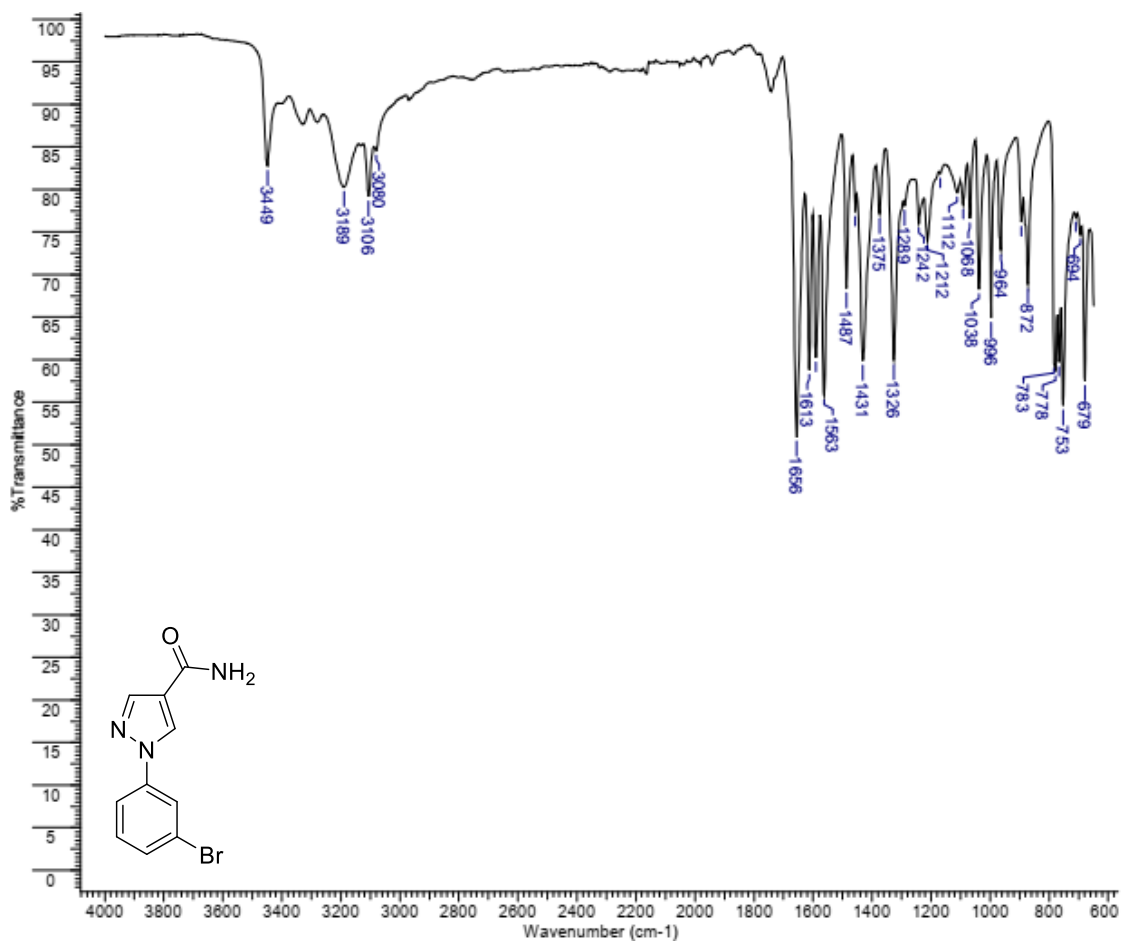
**Espectro 58: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 8g**



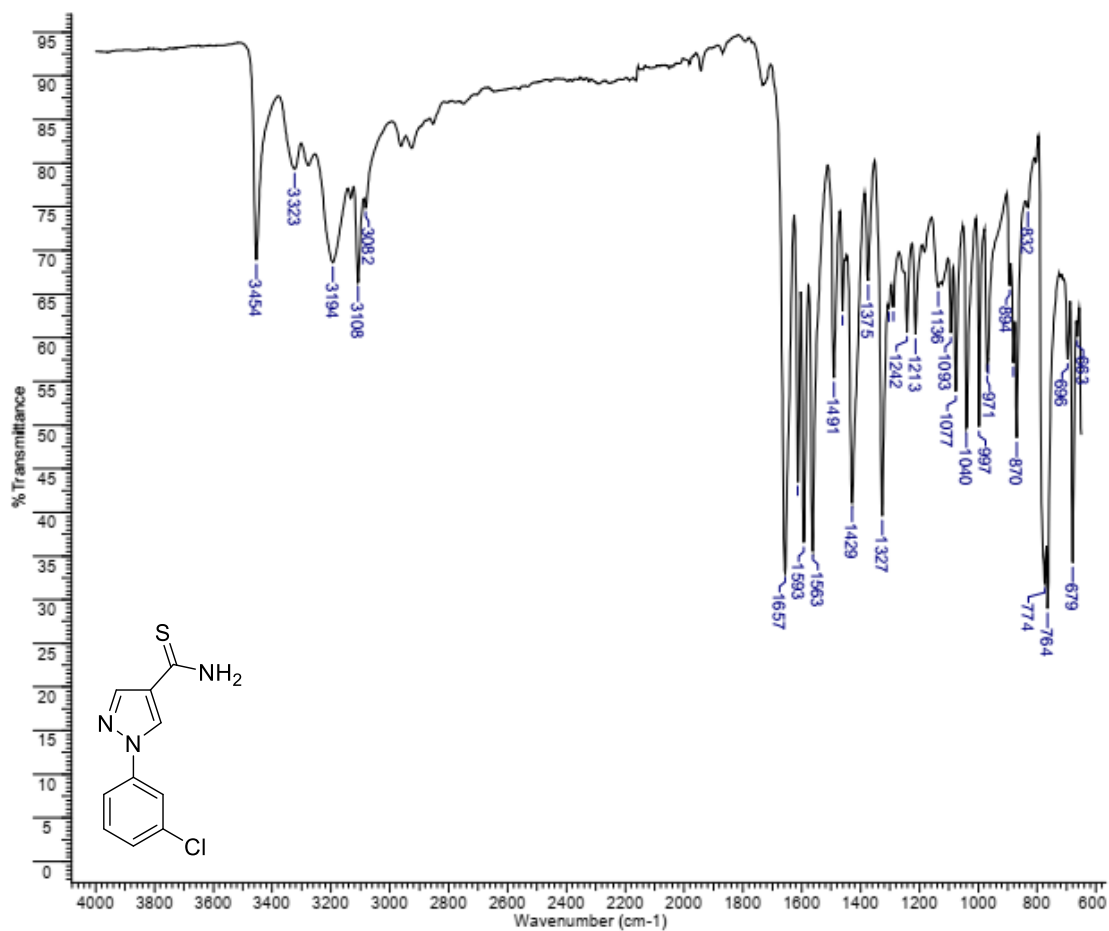
**Espectro 59: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 8h**



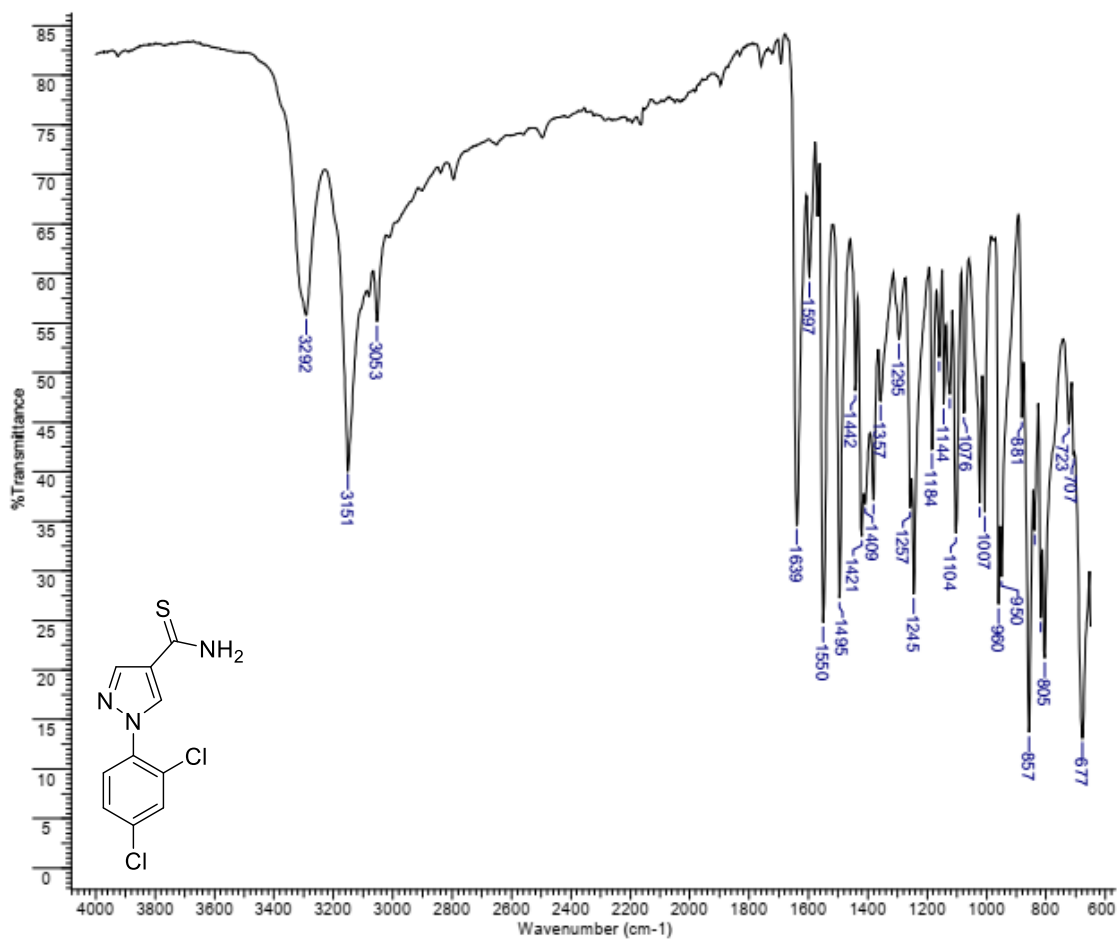
**Espectro 60: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 8i**



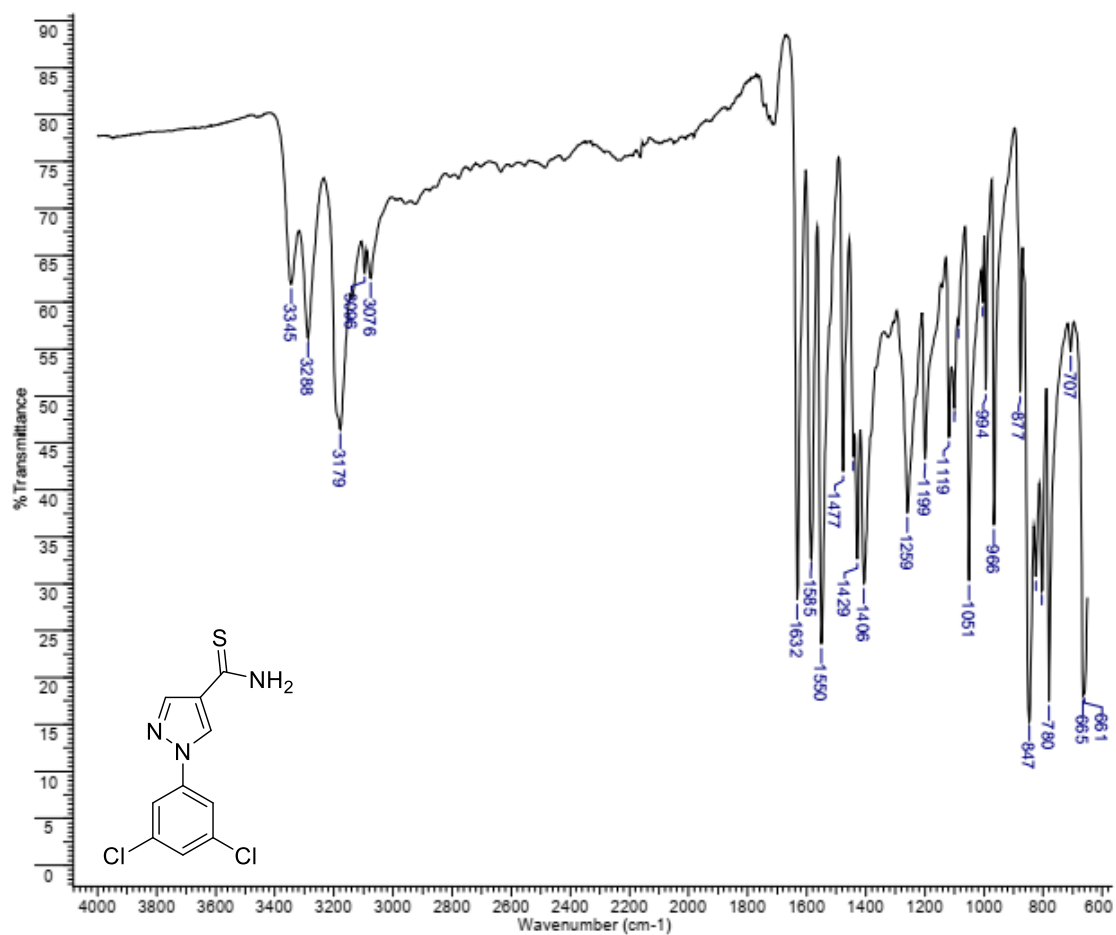
**Espectro 61: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9a**



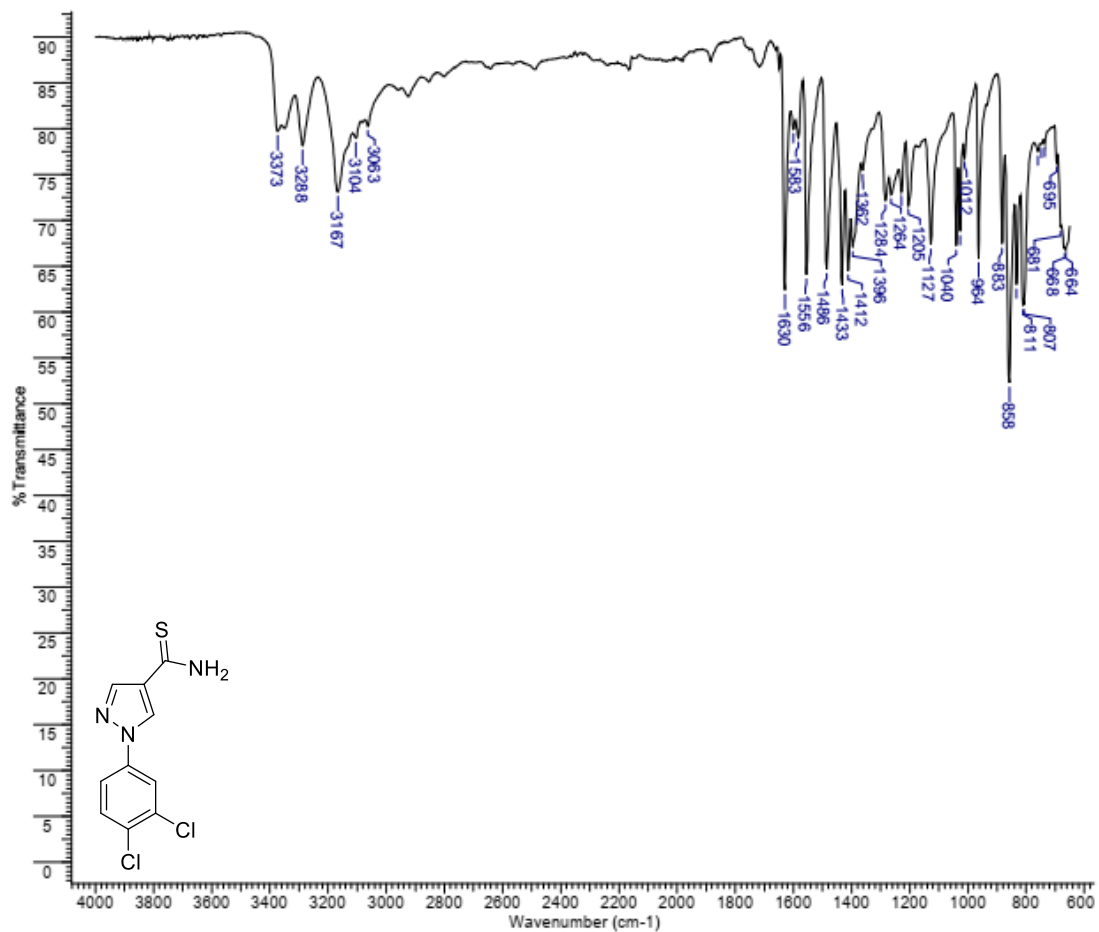
**Espectro 62: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9b**



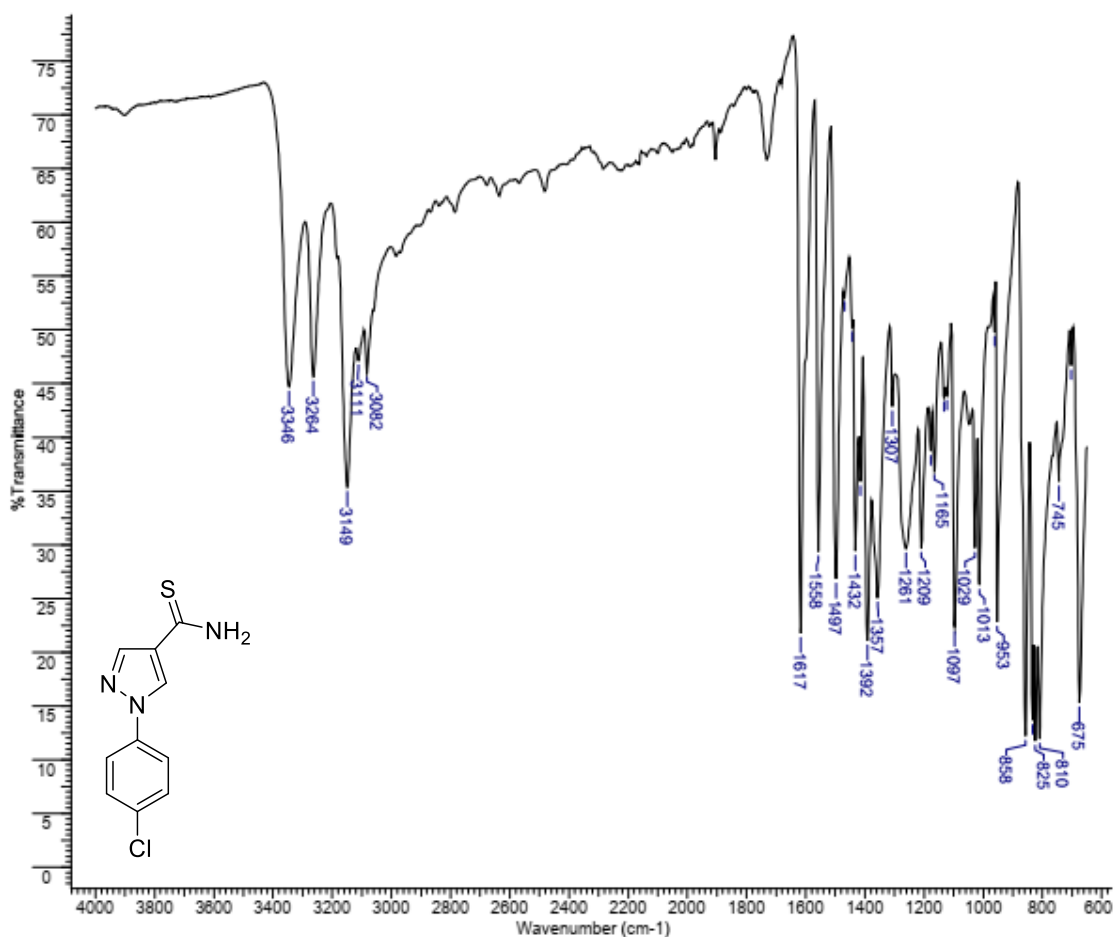
**Espectro 63: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9c**



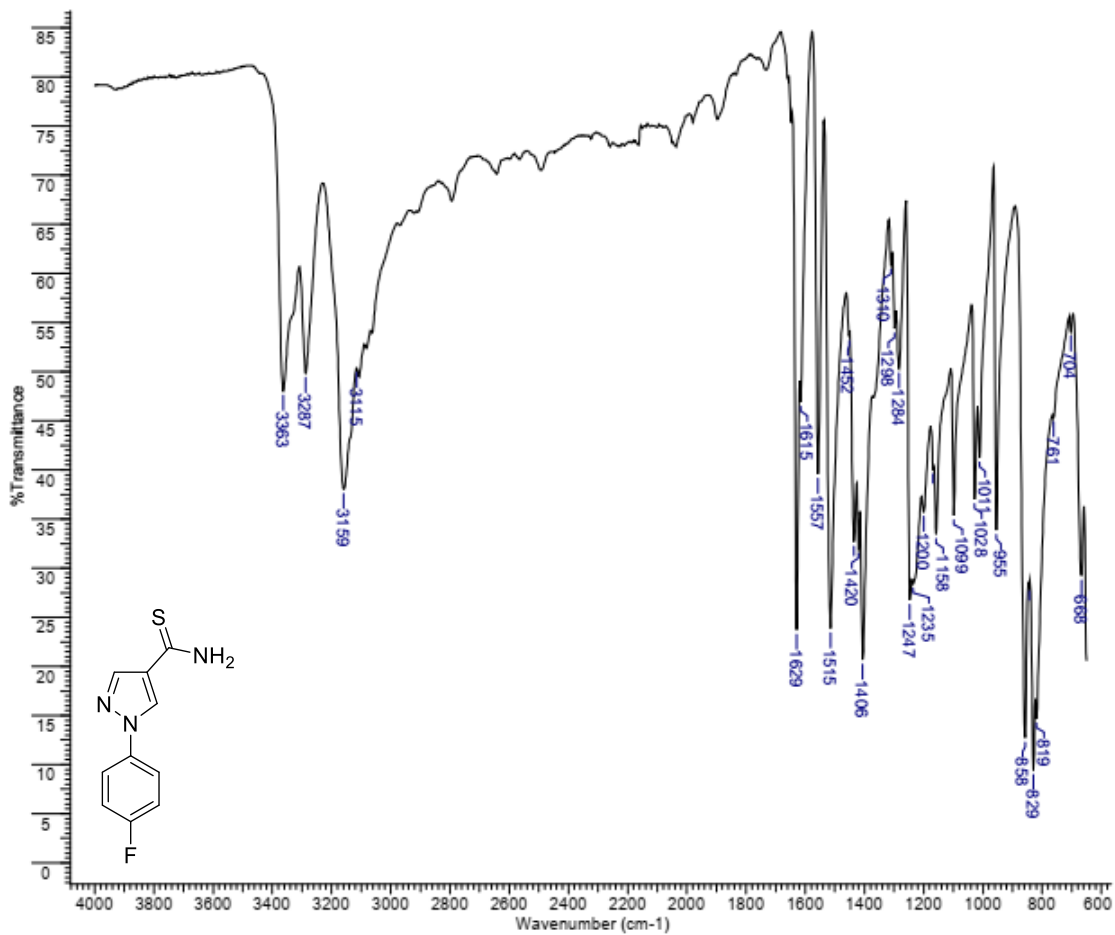
**Espectro 64: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9d**



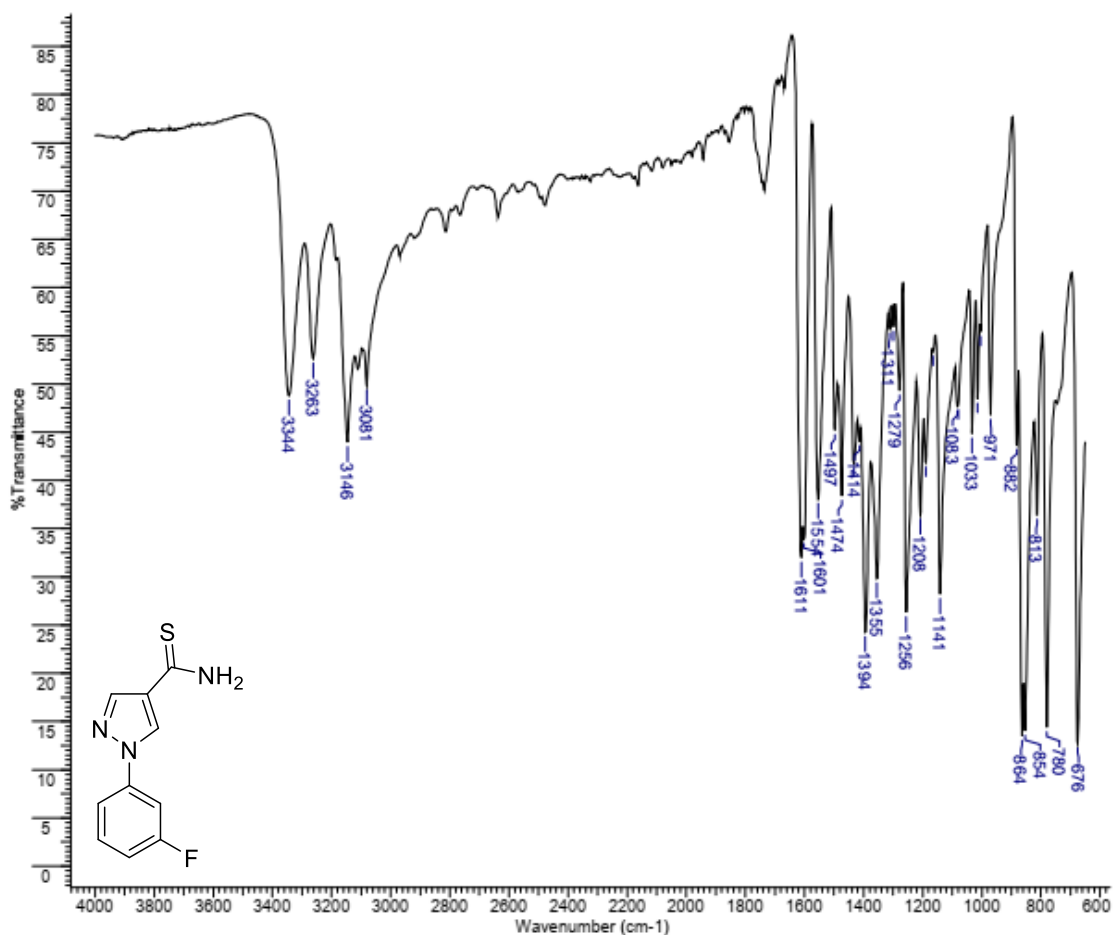
**Espectro 65: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9e**



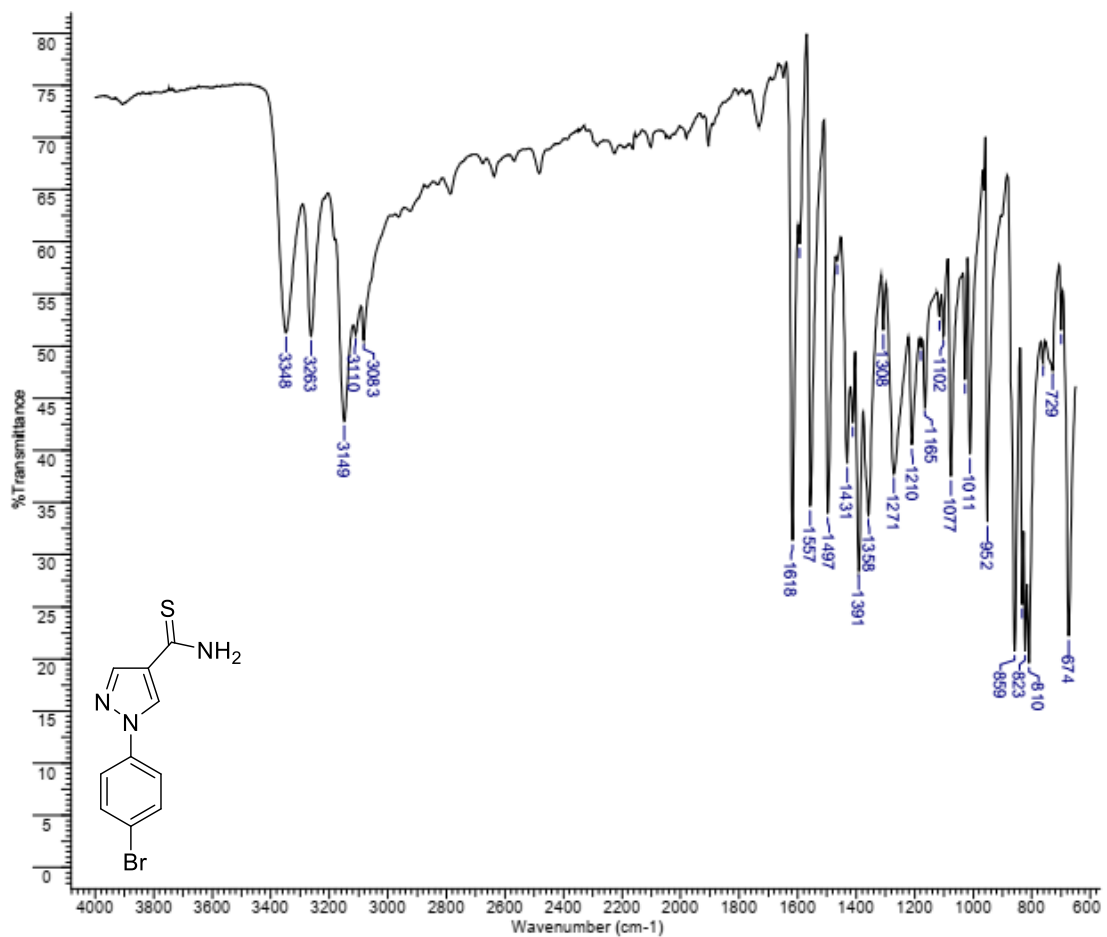
**Espectro 66: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9f**



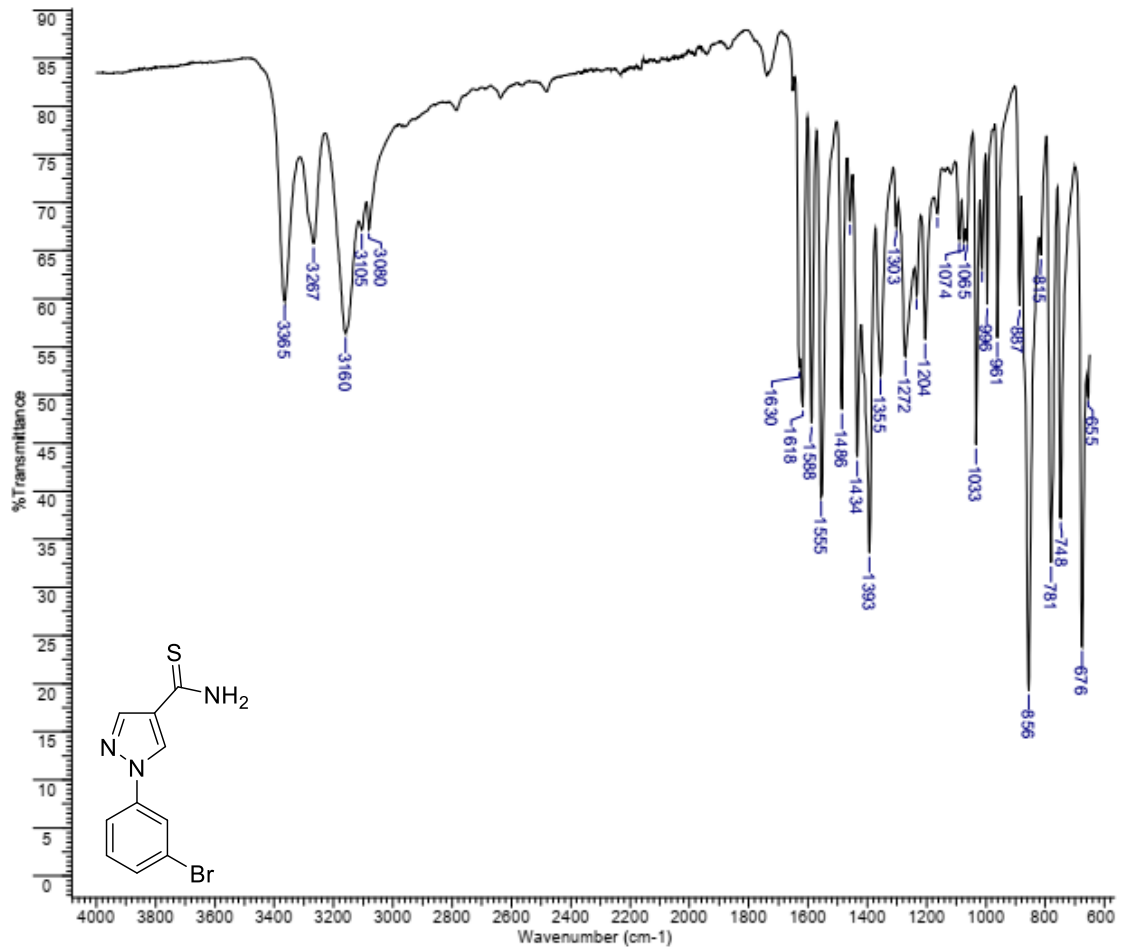
**Espectro 67: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9g**



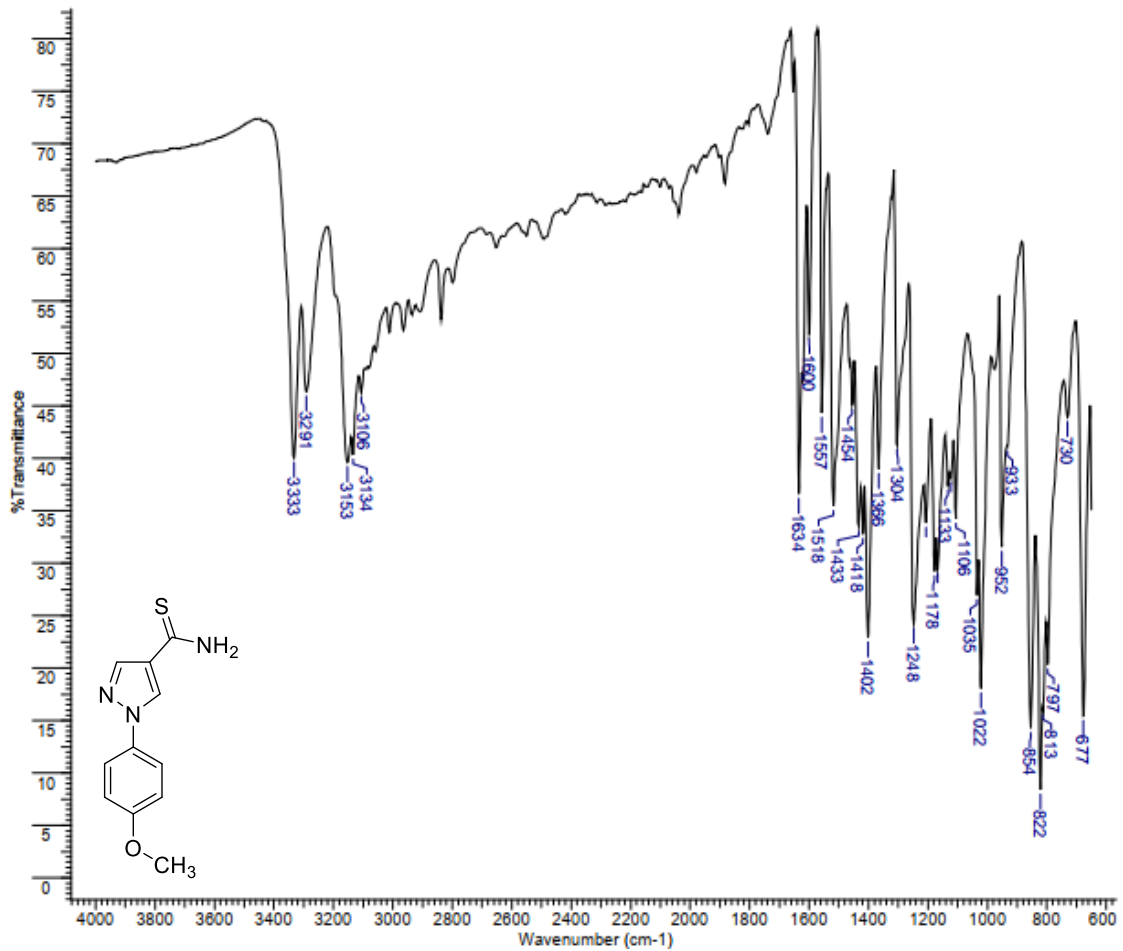
**Espectro 68: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9h**



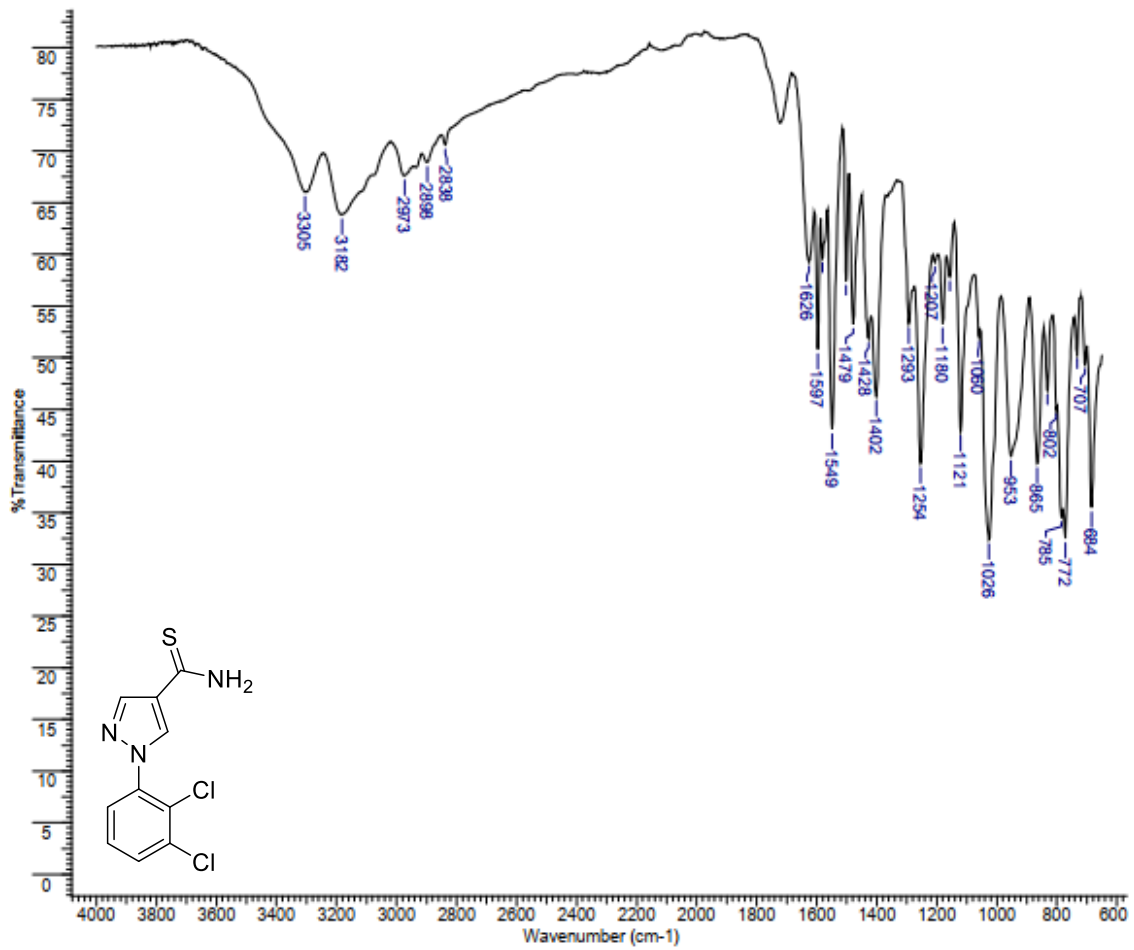
**Espectro 69: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9i**



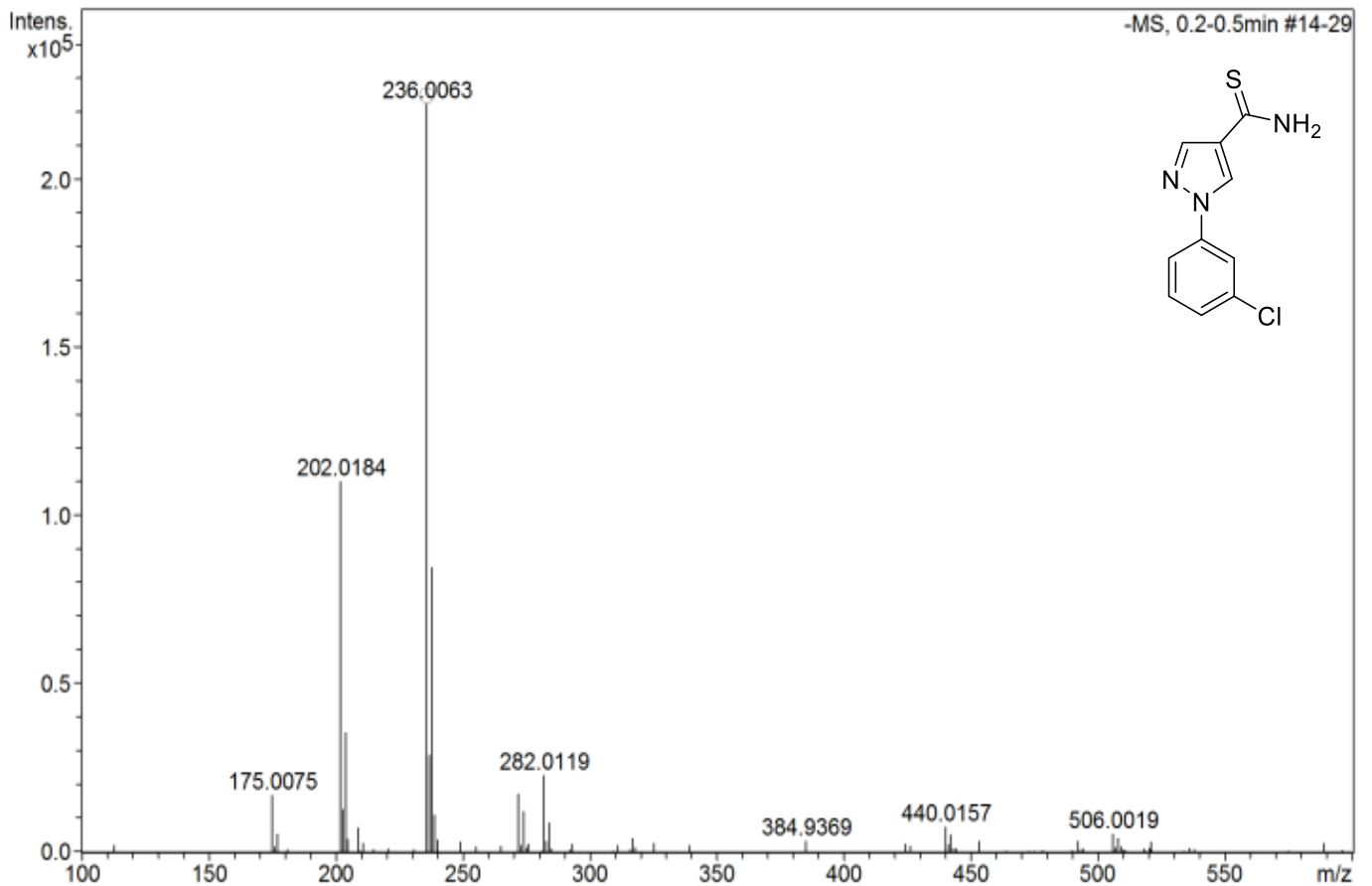
**Espectro 70: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9j**



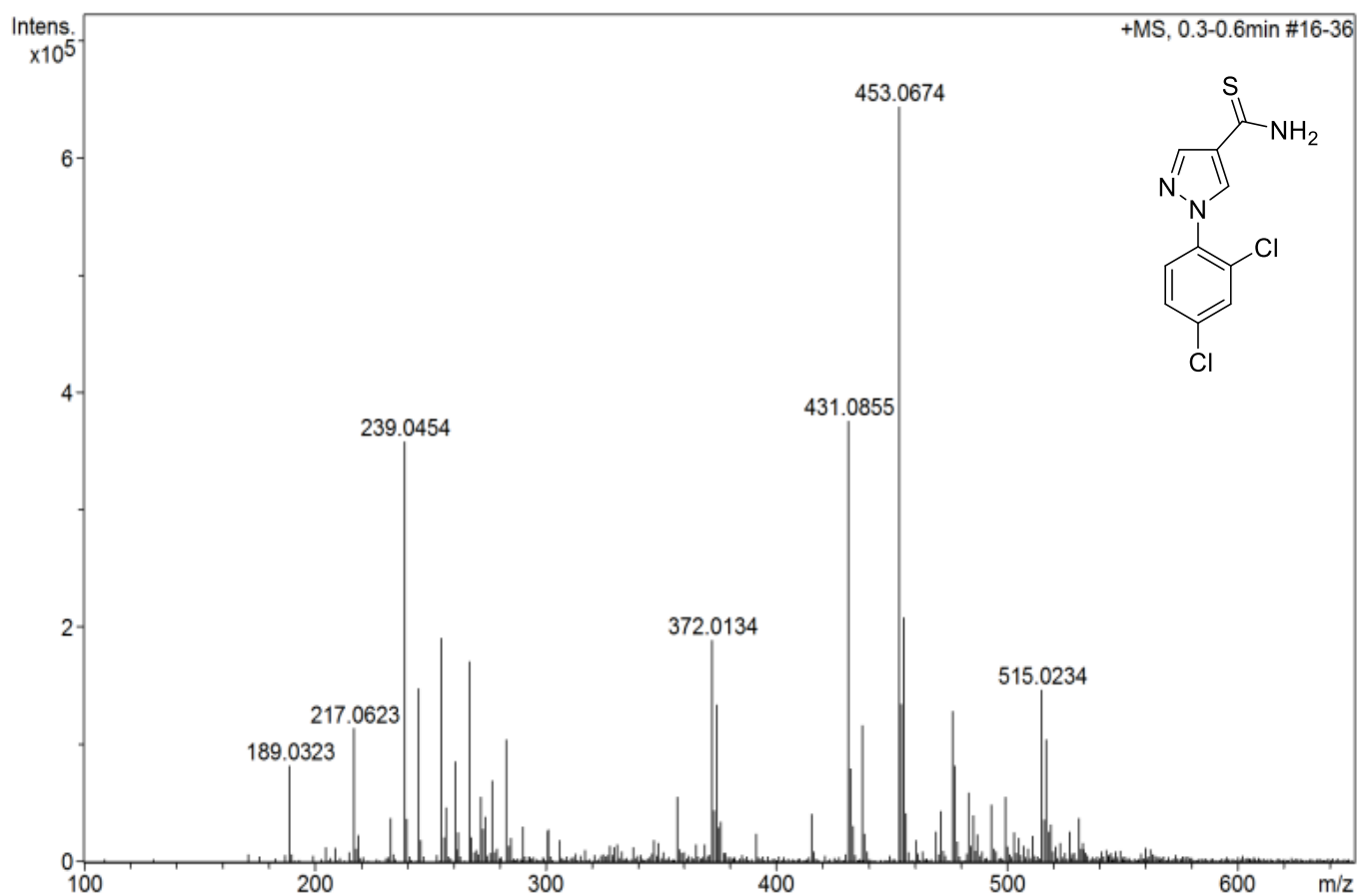
**Espectro 71: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 9k**



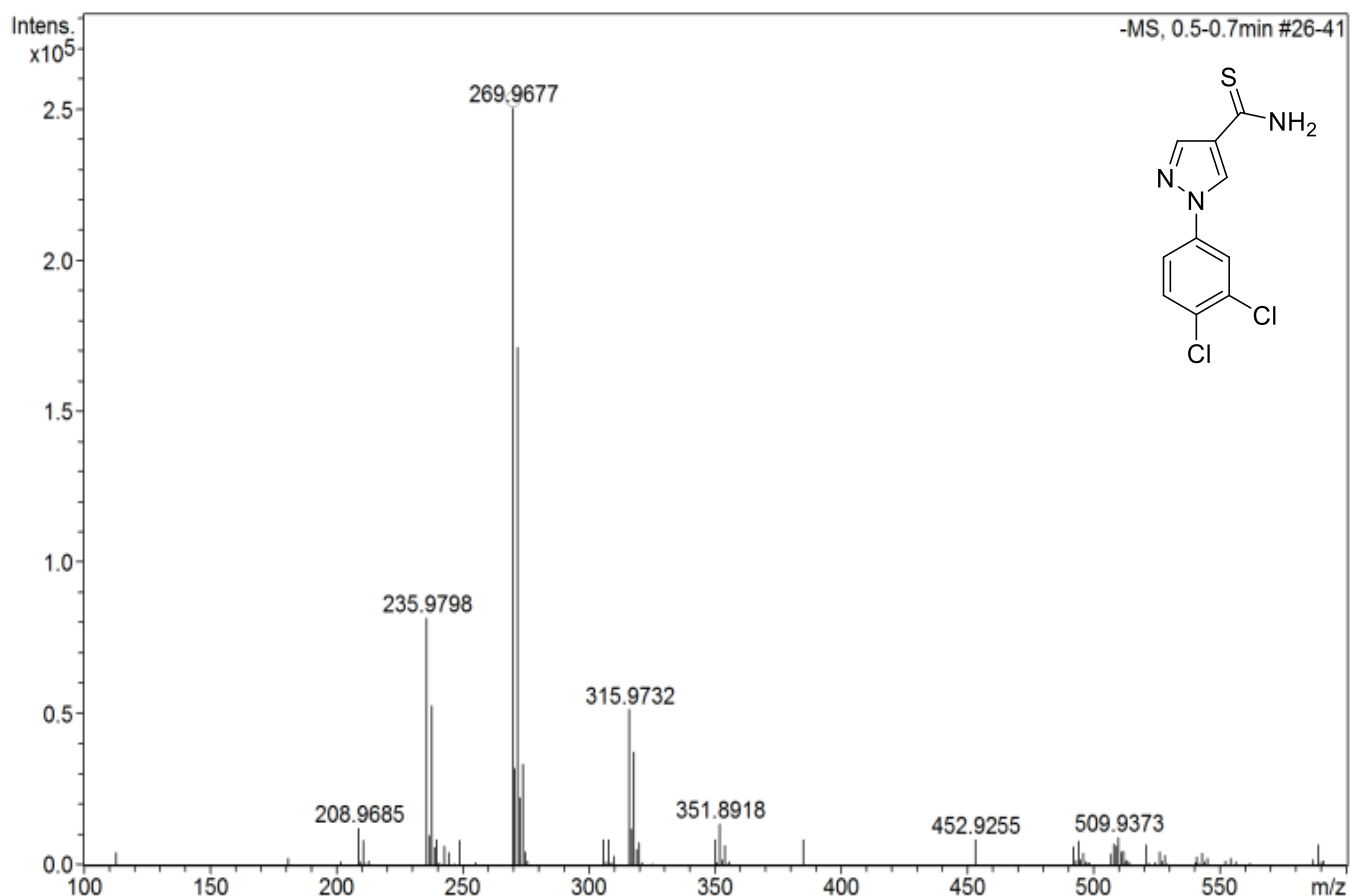
**Espectro 72: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9a**



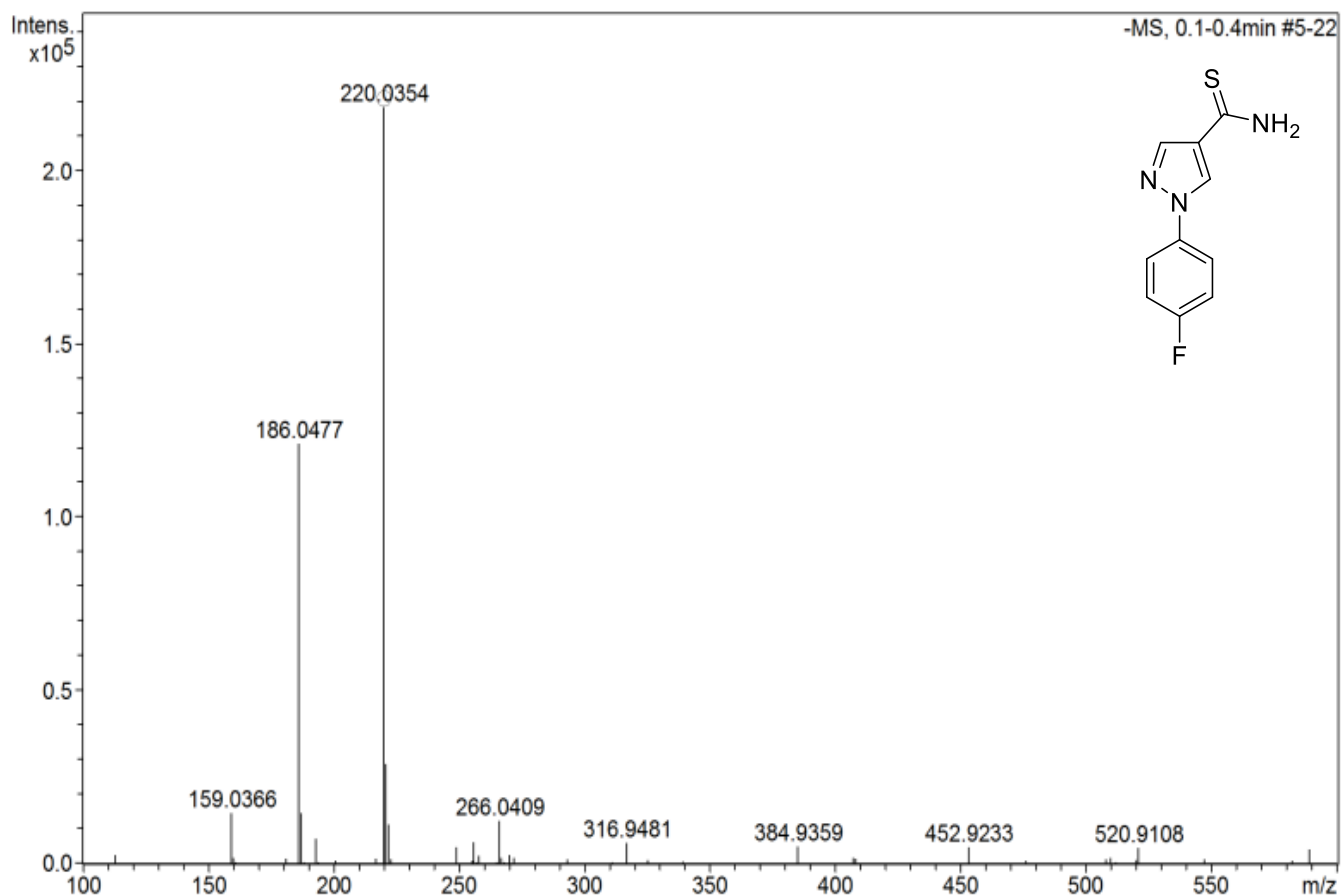
### Espectro 73: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9b



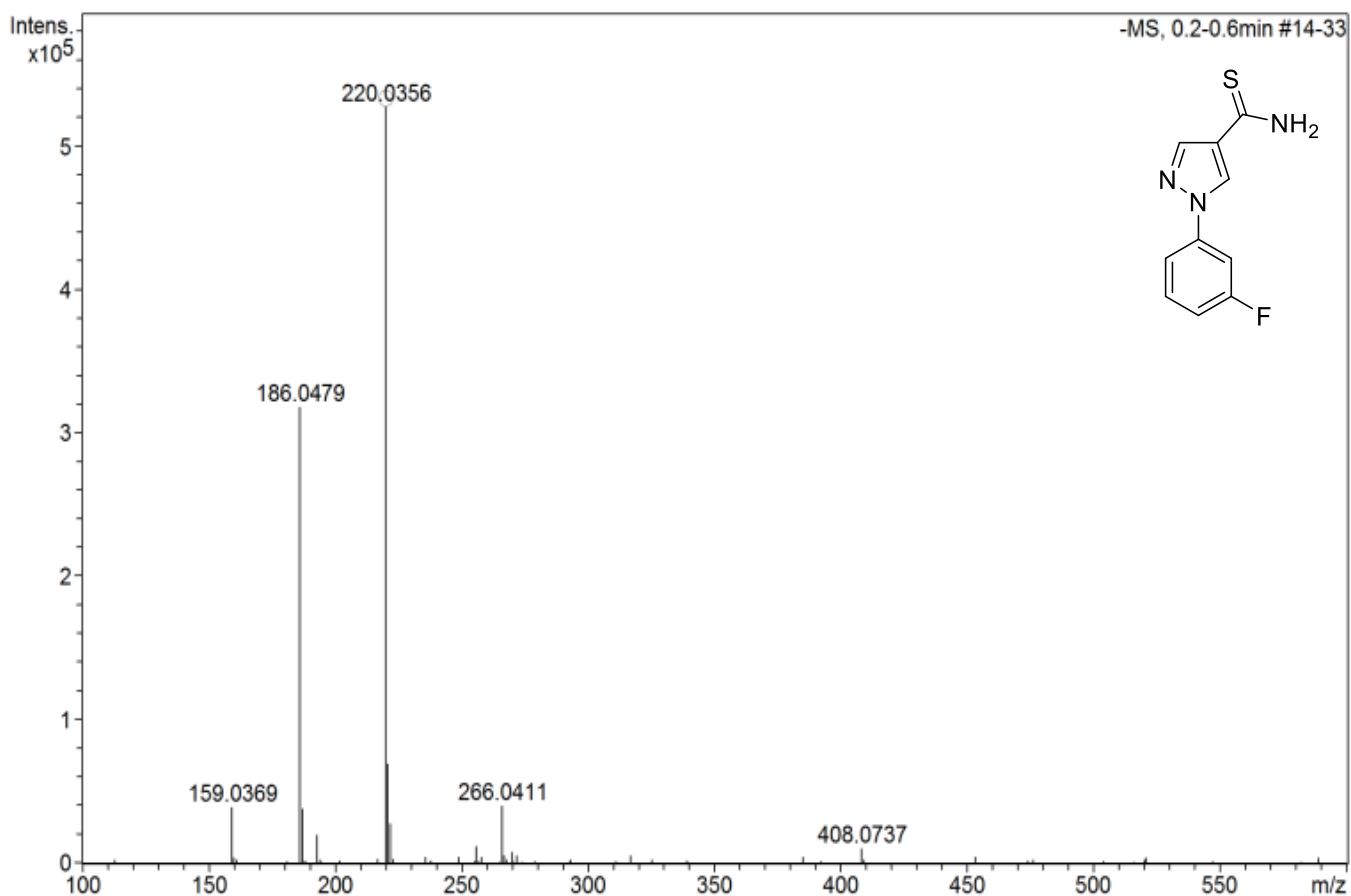
### Espectro 74: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9d



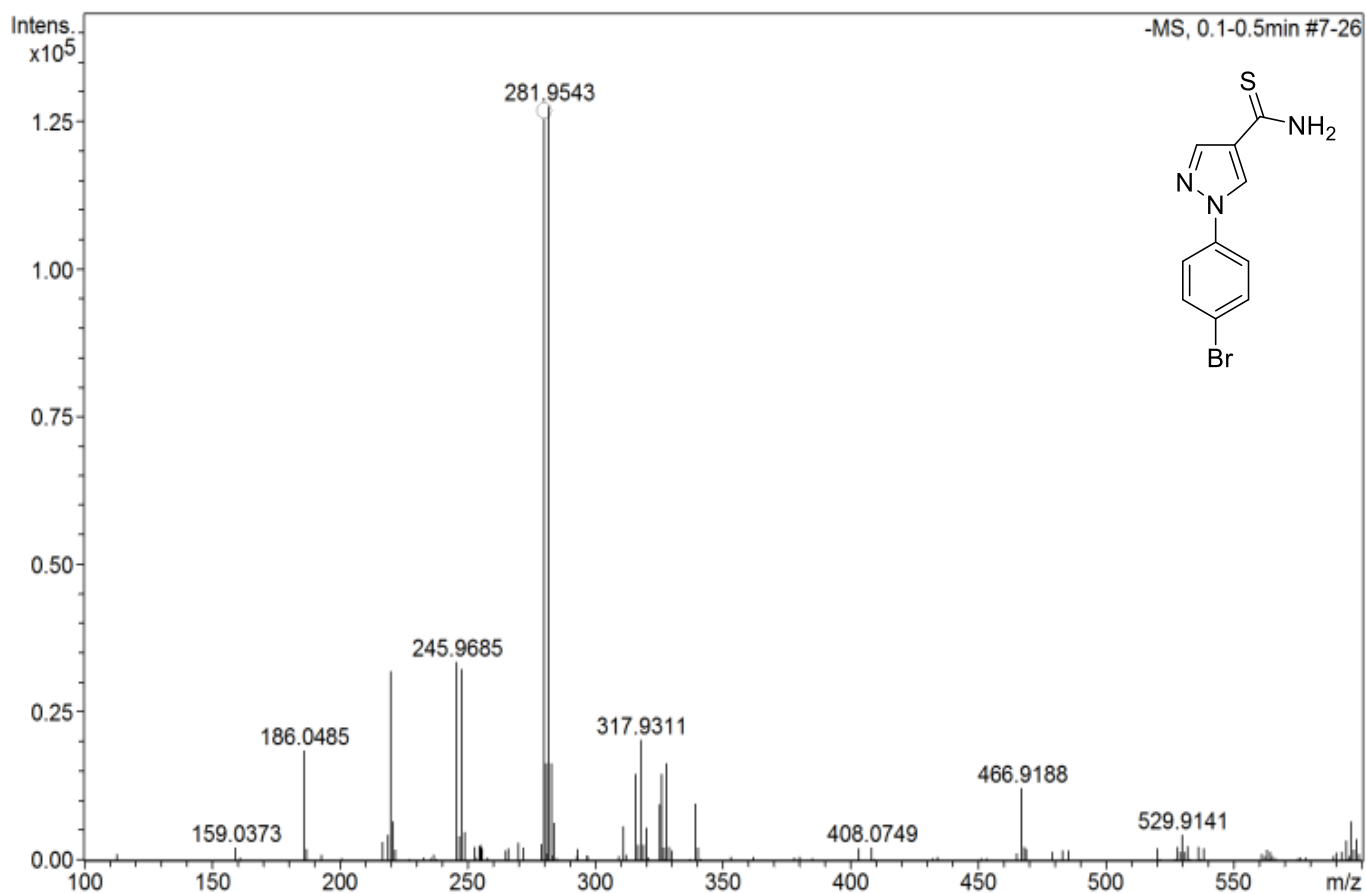
### Espectro 75: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9f



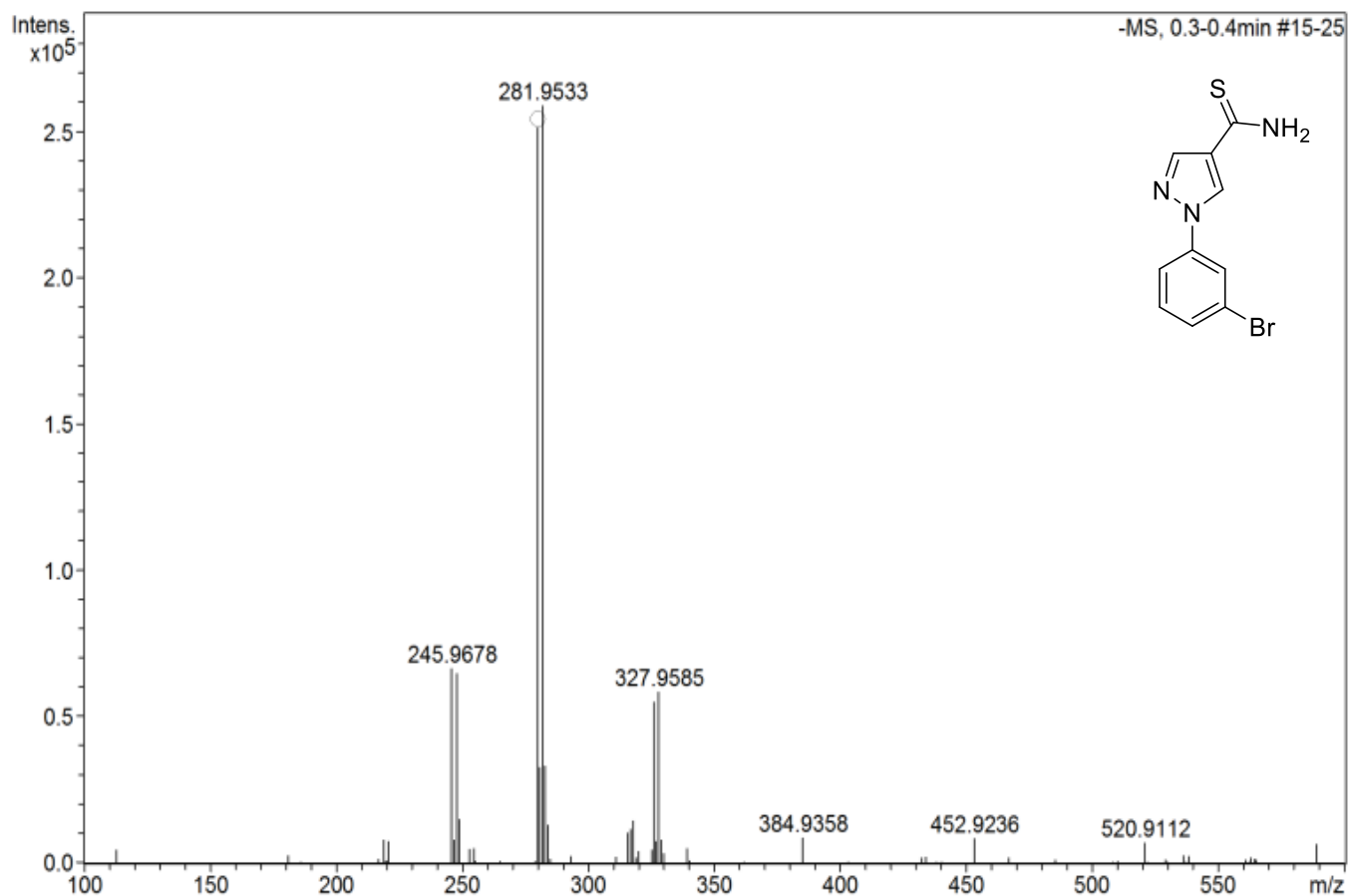
### Espectro 76: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9g



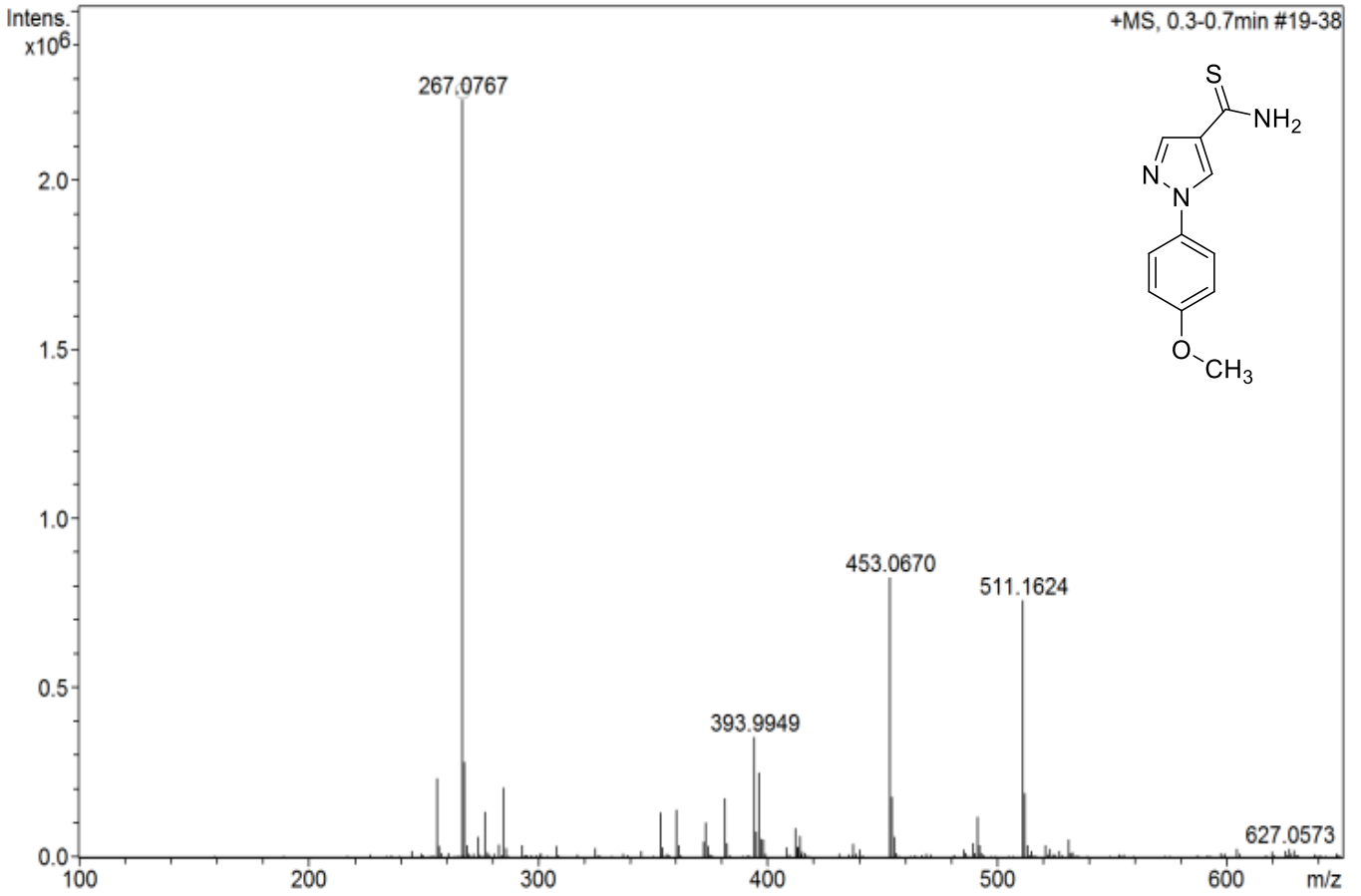
### Espectro 77: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9h



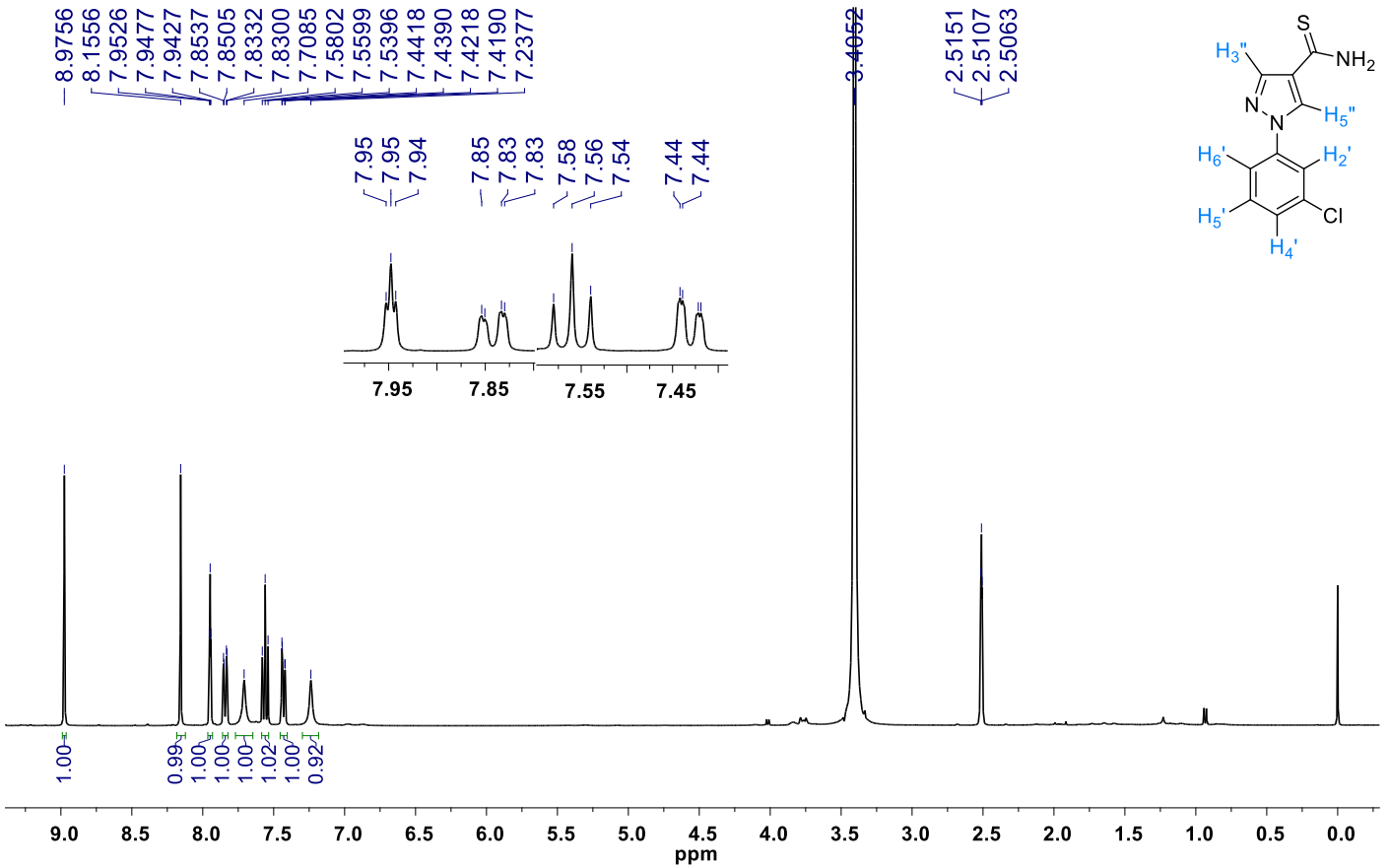
### Espectro 78: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9i



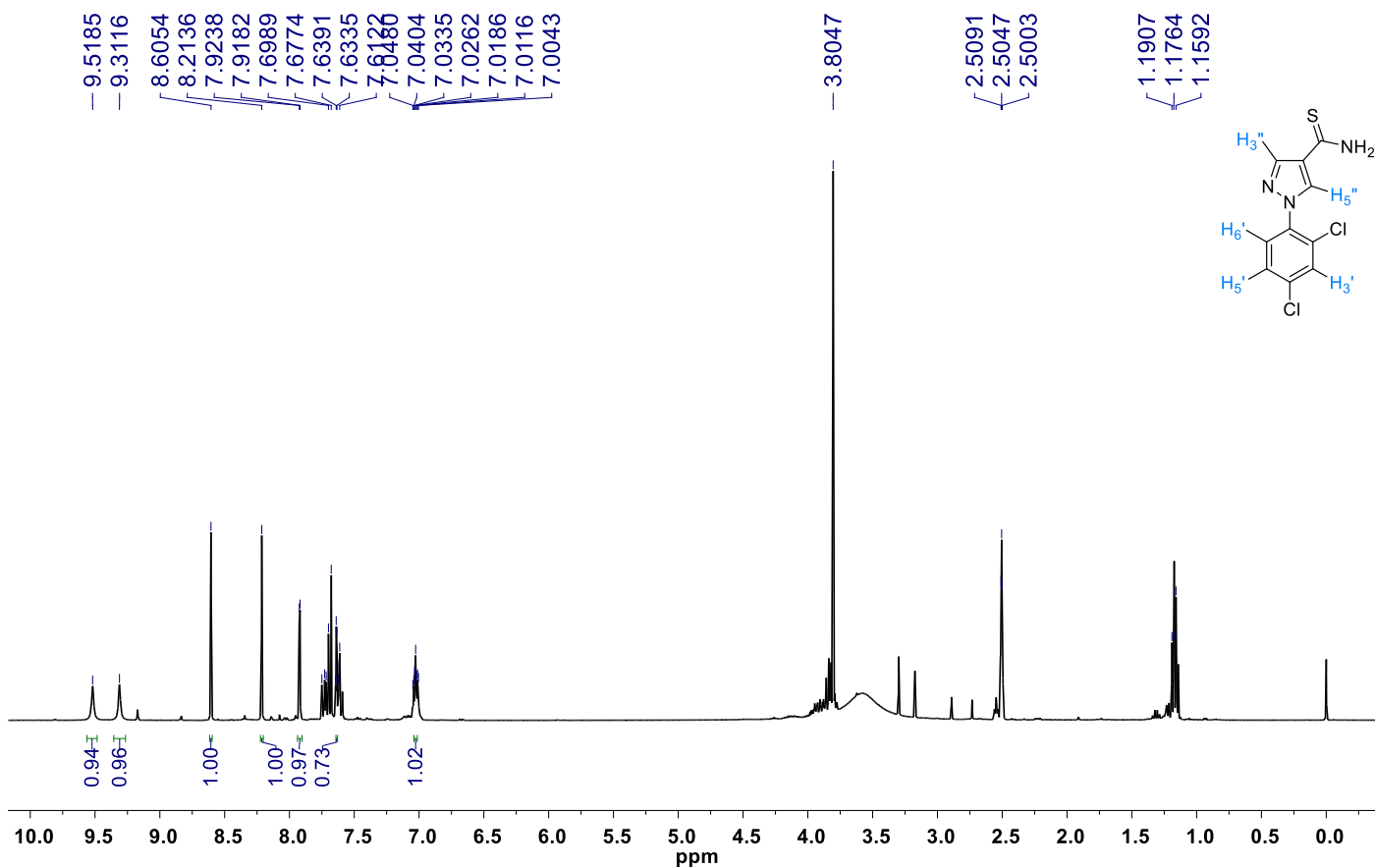
**Espectro 79: Espectro de massas de alta resolução do derivado 9j**



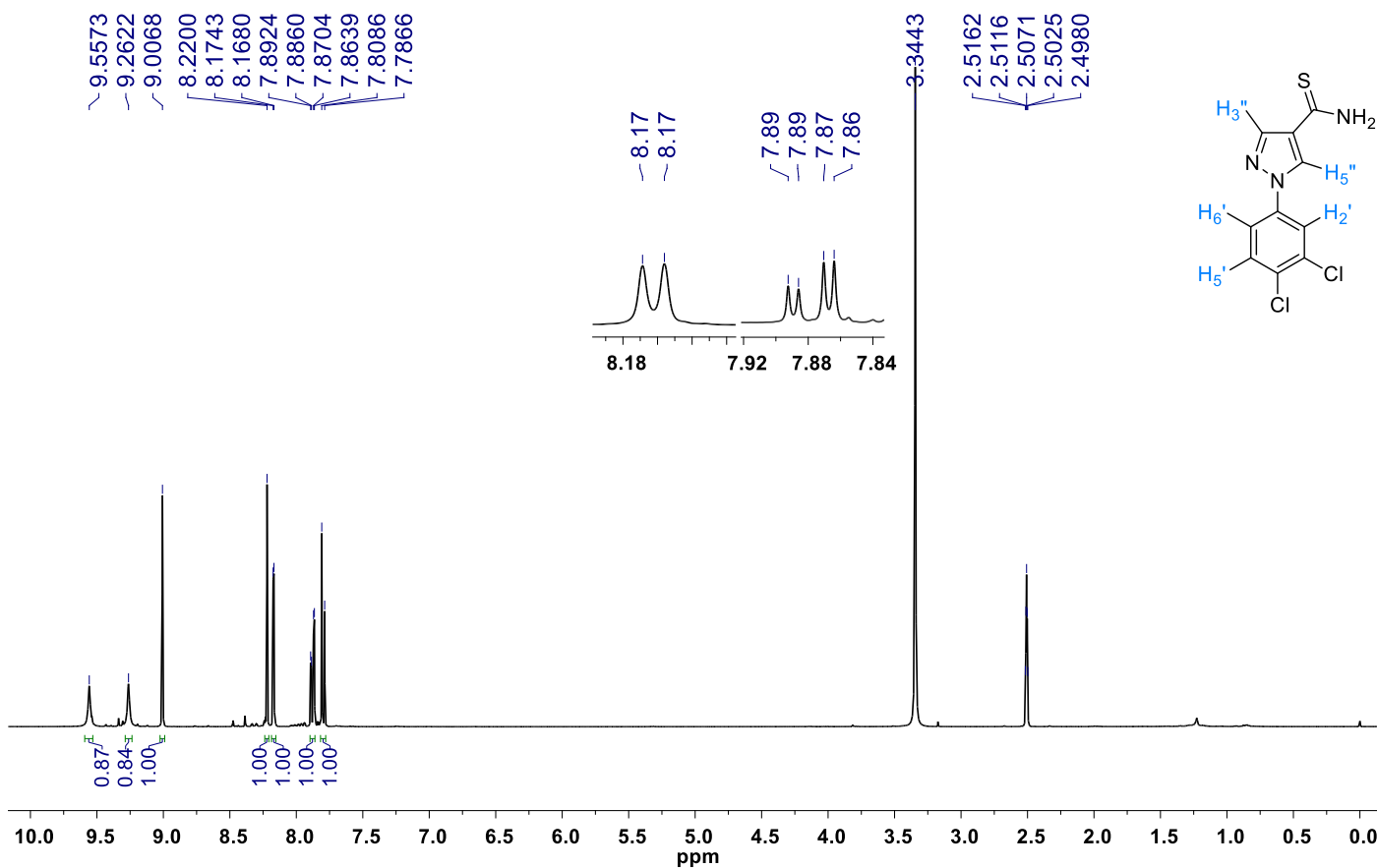
**Espectro 80: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 9a (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**



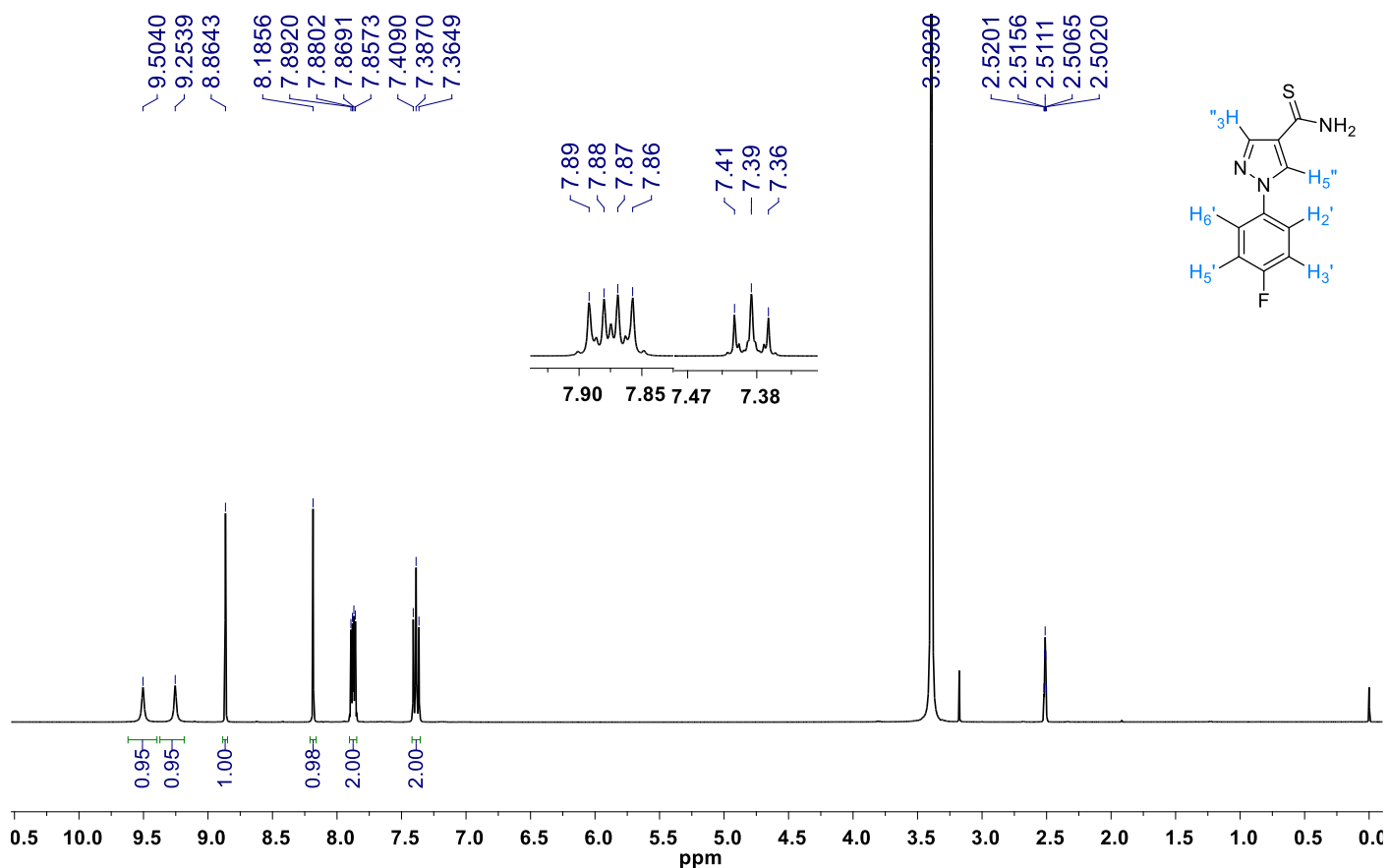
**Espectro 81: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9b (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



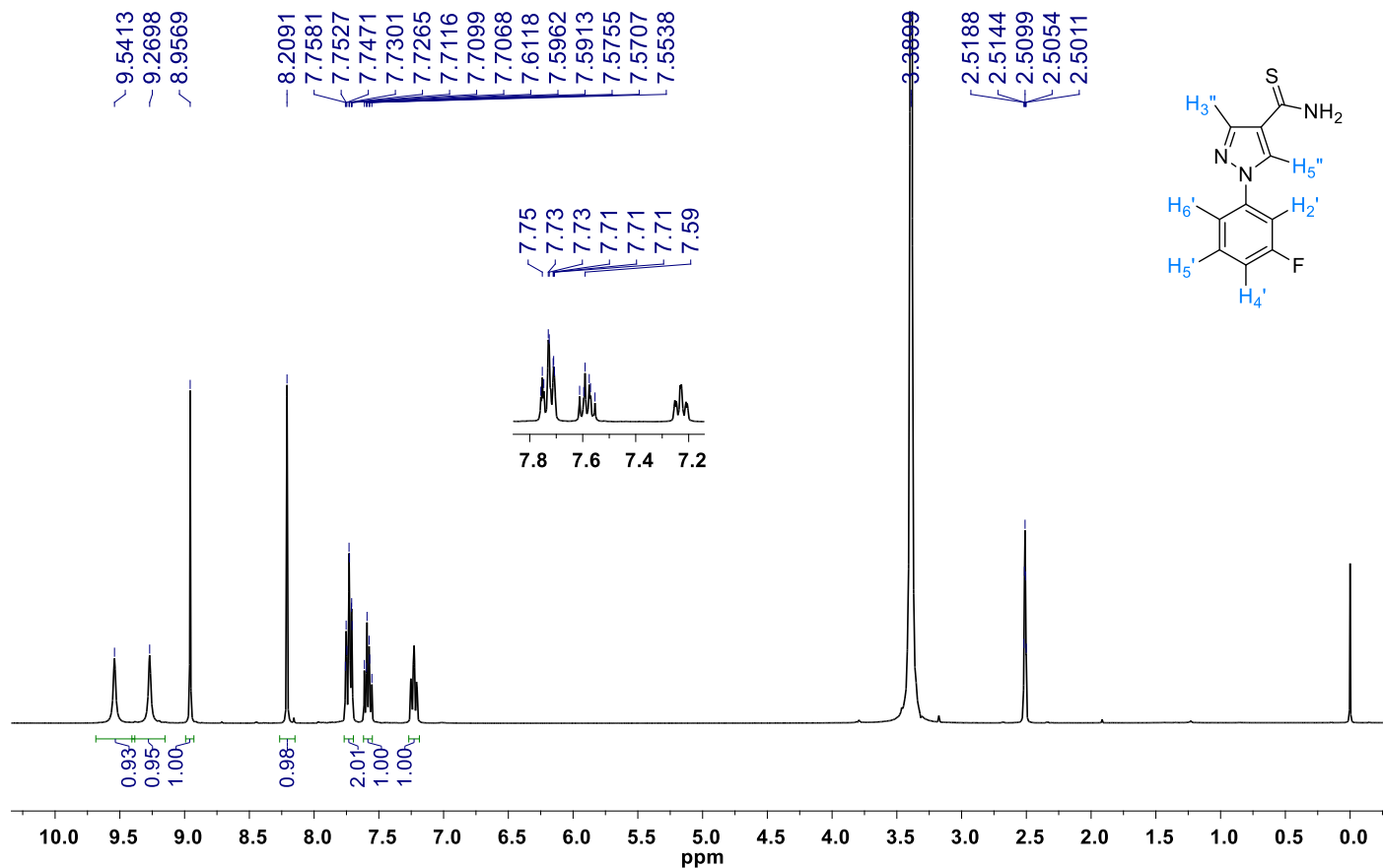
**Espectro 82: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9d (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



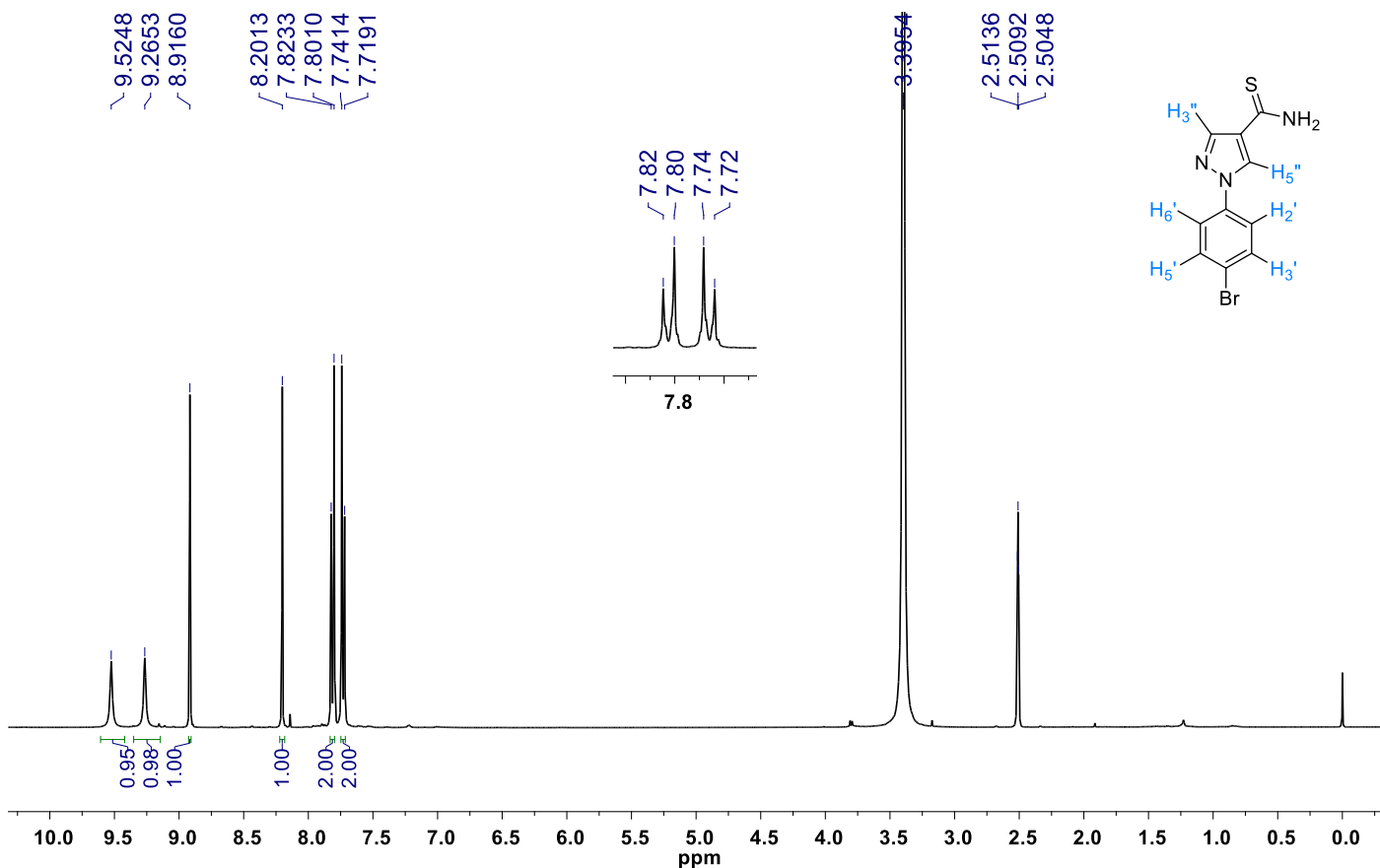
**Espectro 83: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9f (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



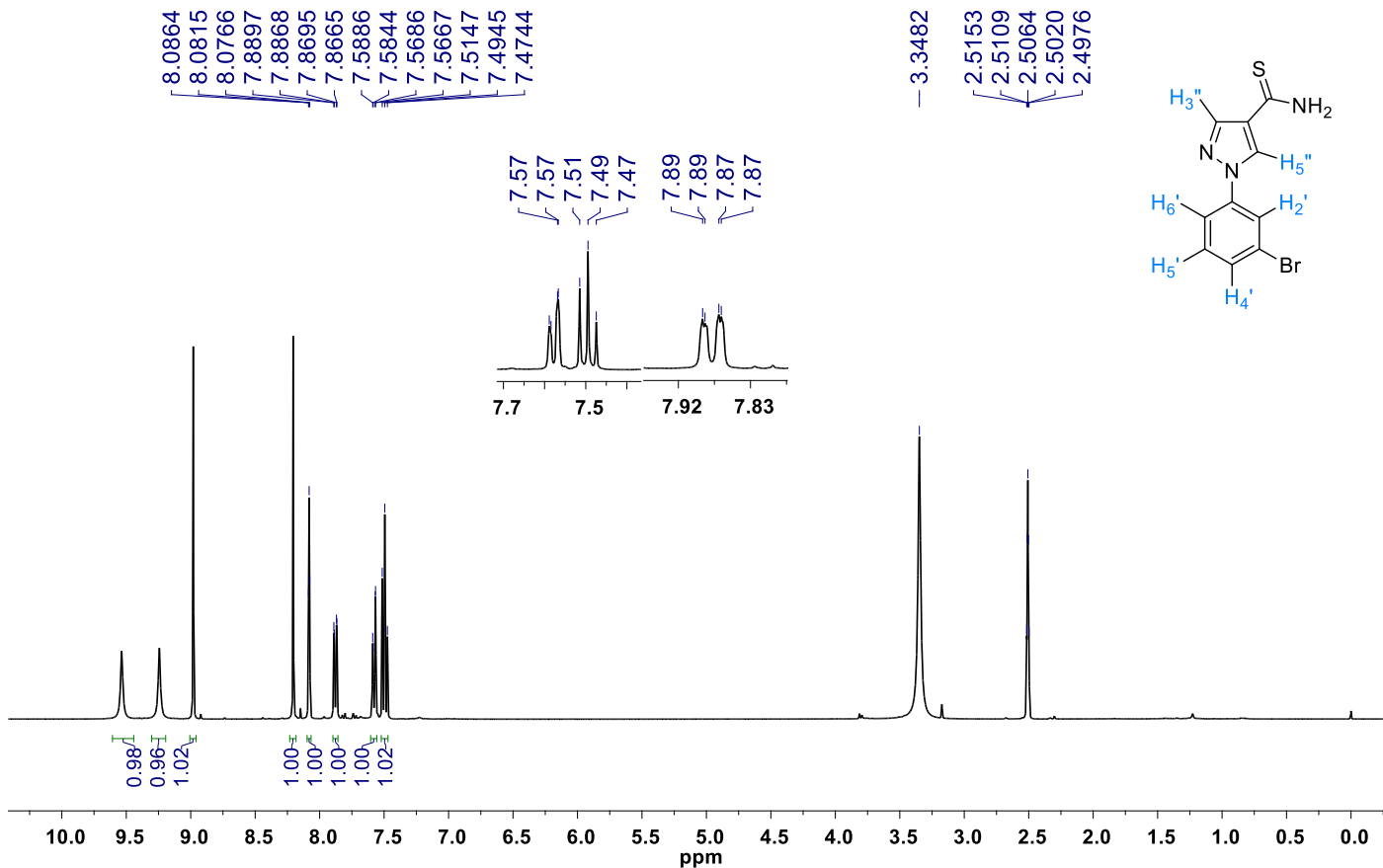
**Espectro 84: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9g (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



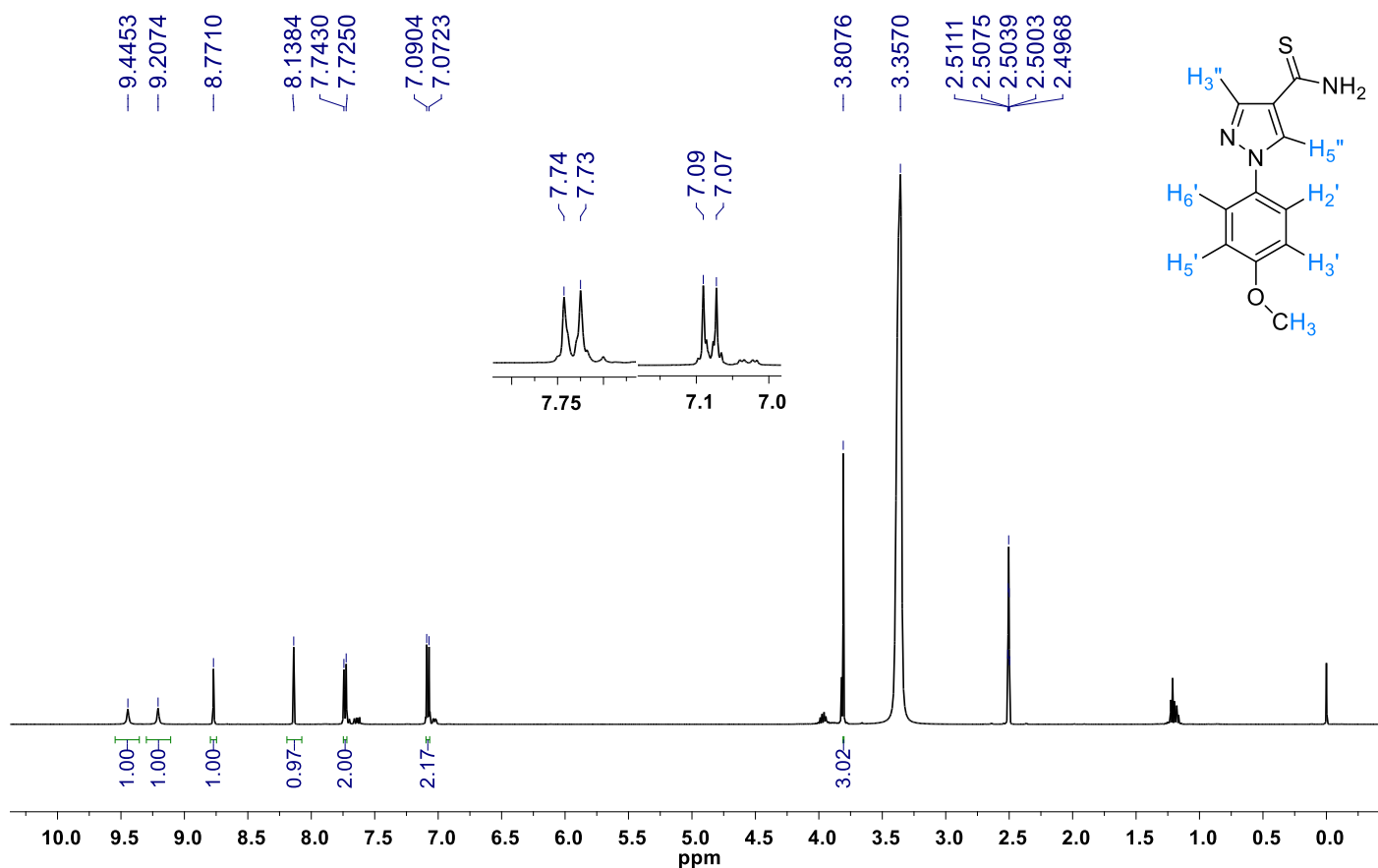
**Espectro 85: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9h (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



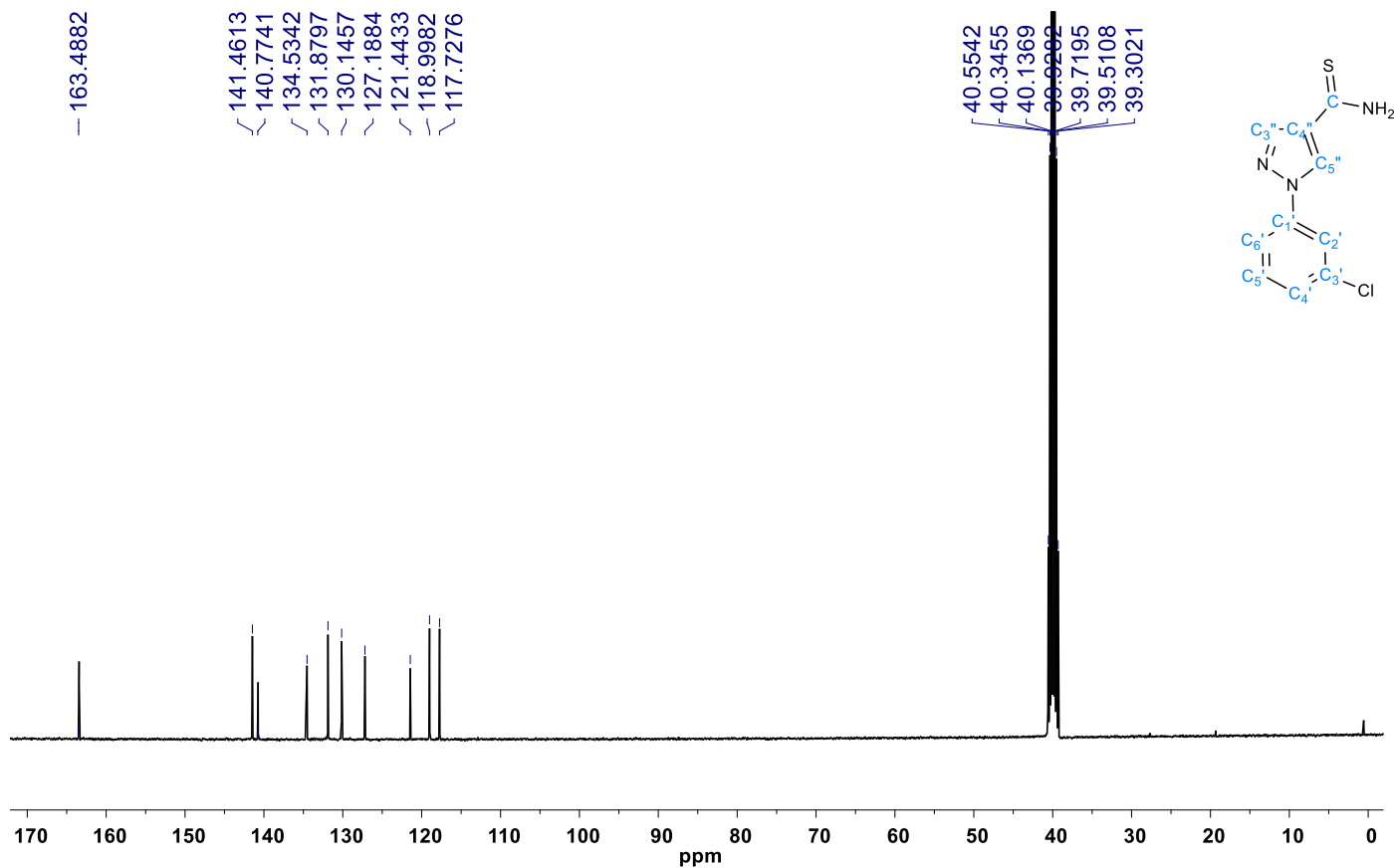
**Espectro 86: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9i (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



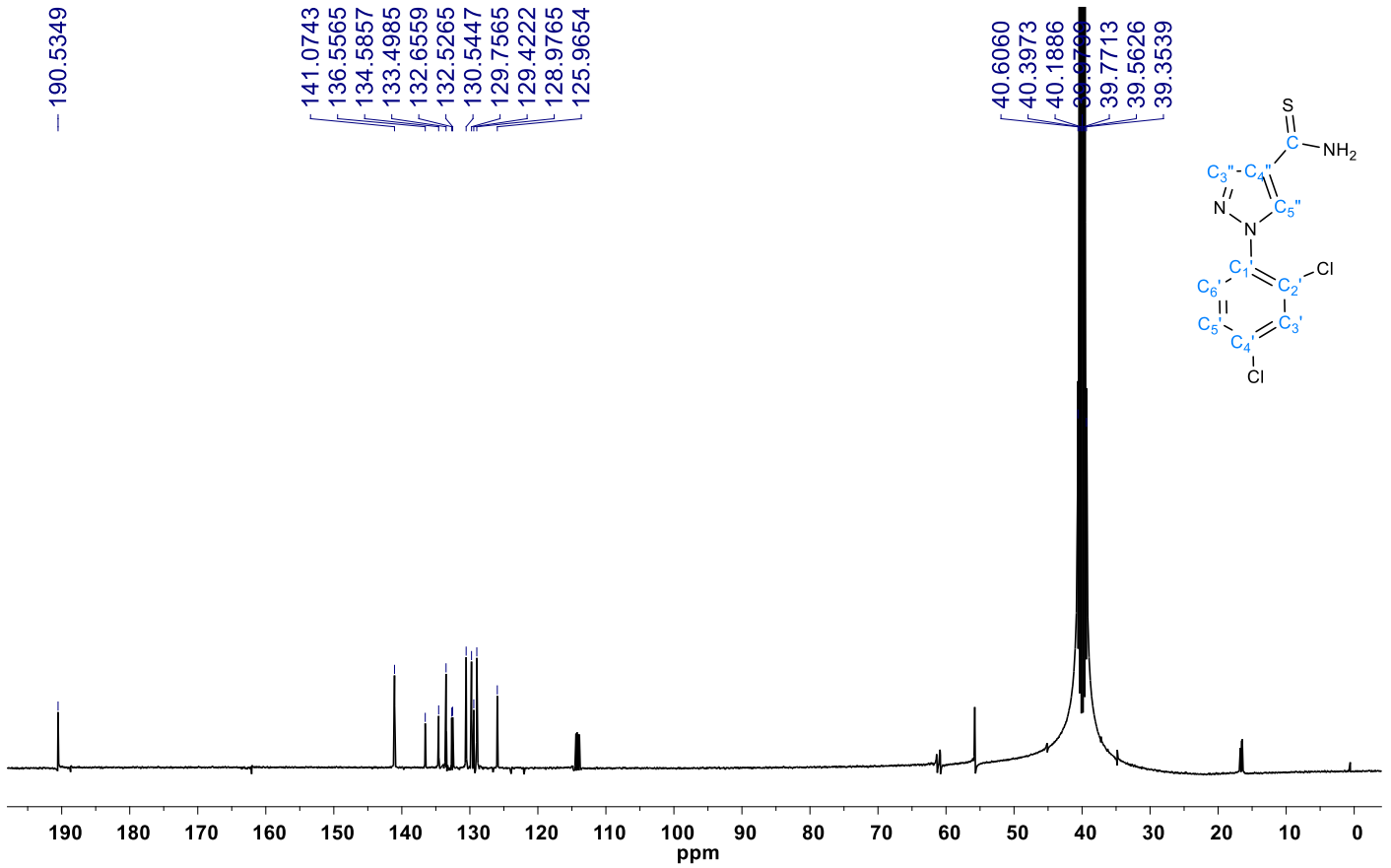
**Espectro 87: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 9j (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)**



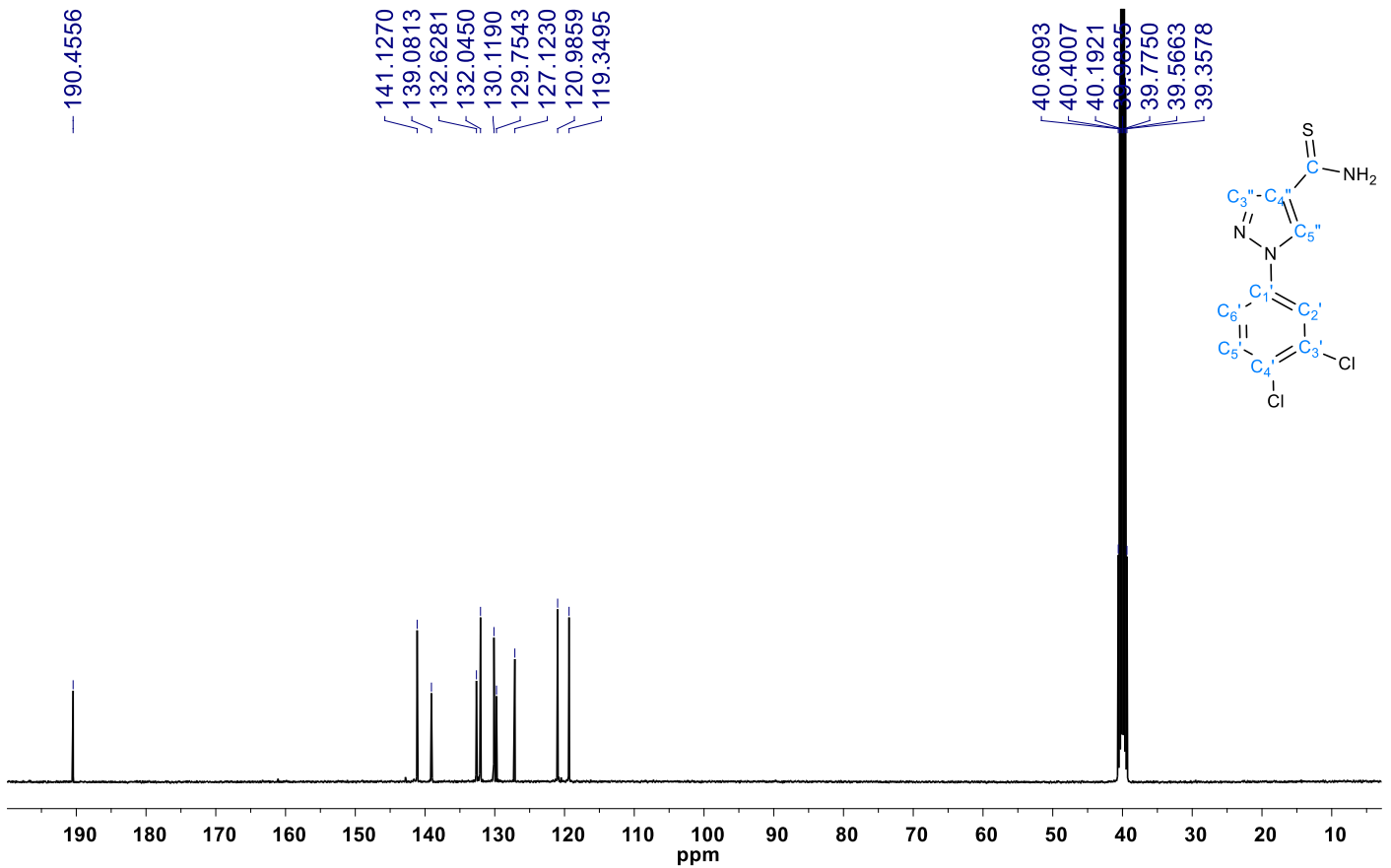
**Espectro 88: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9a (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



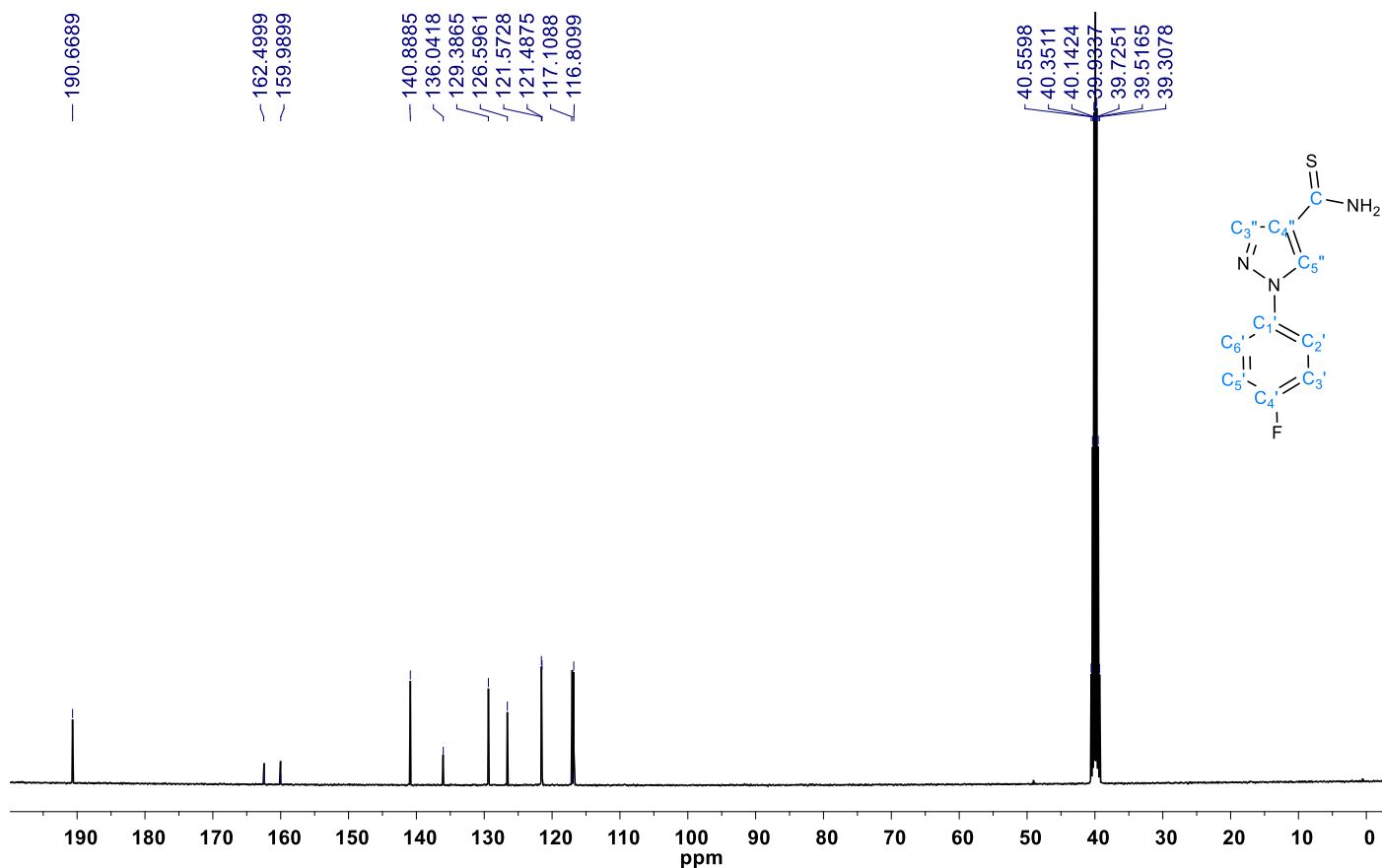
**Espectro 89: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9b (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



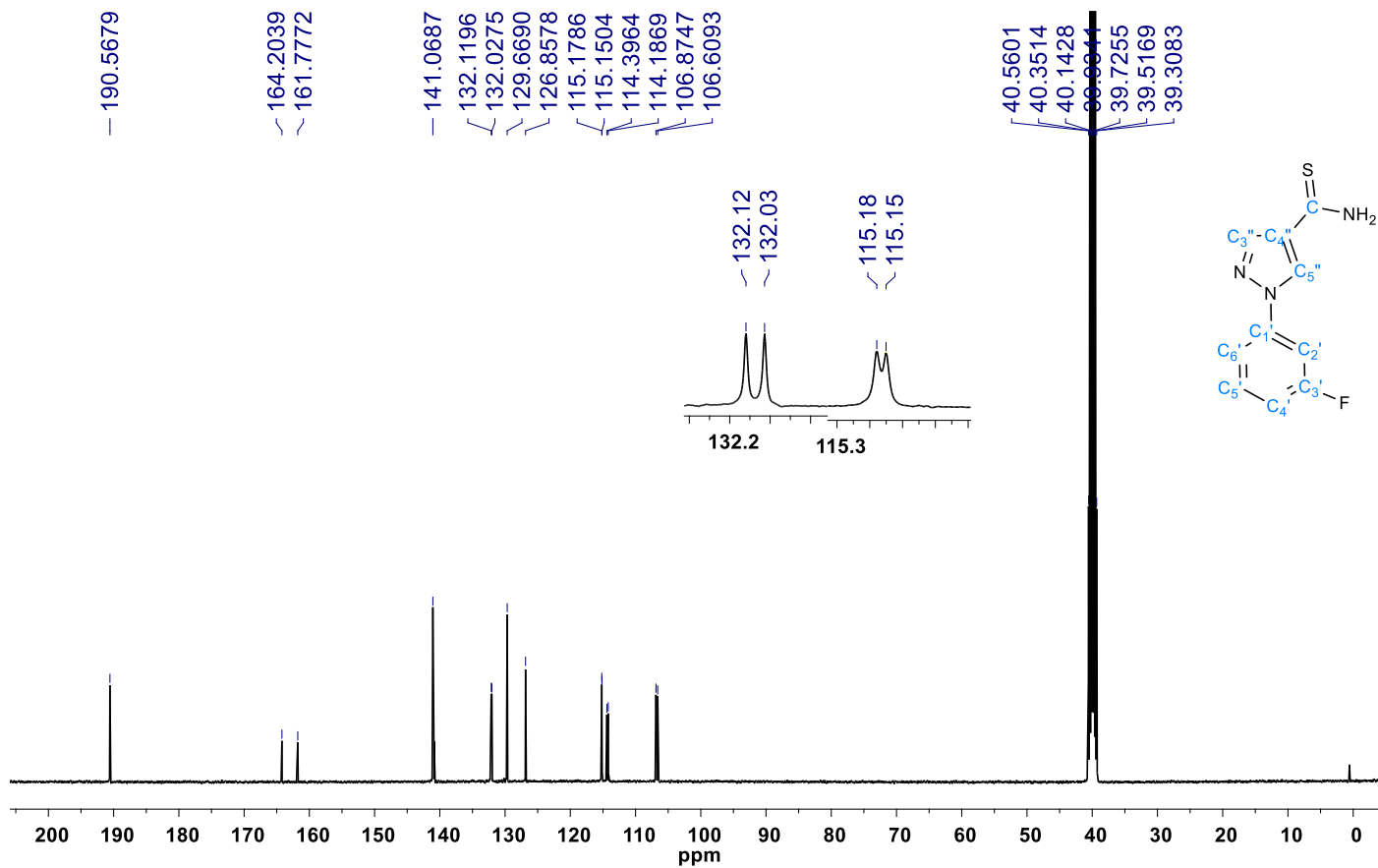
**Espectro 90: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9d (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



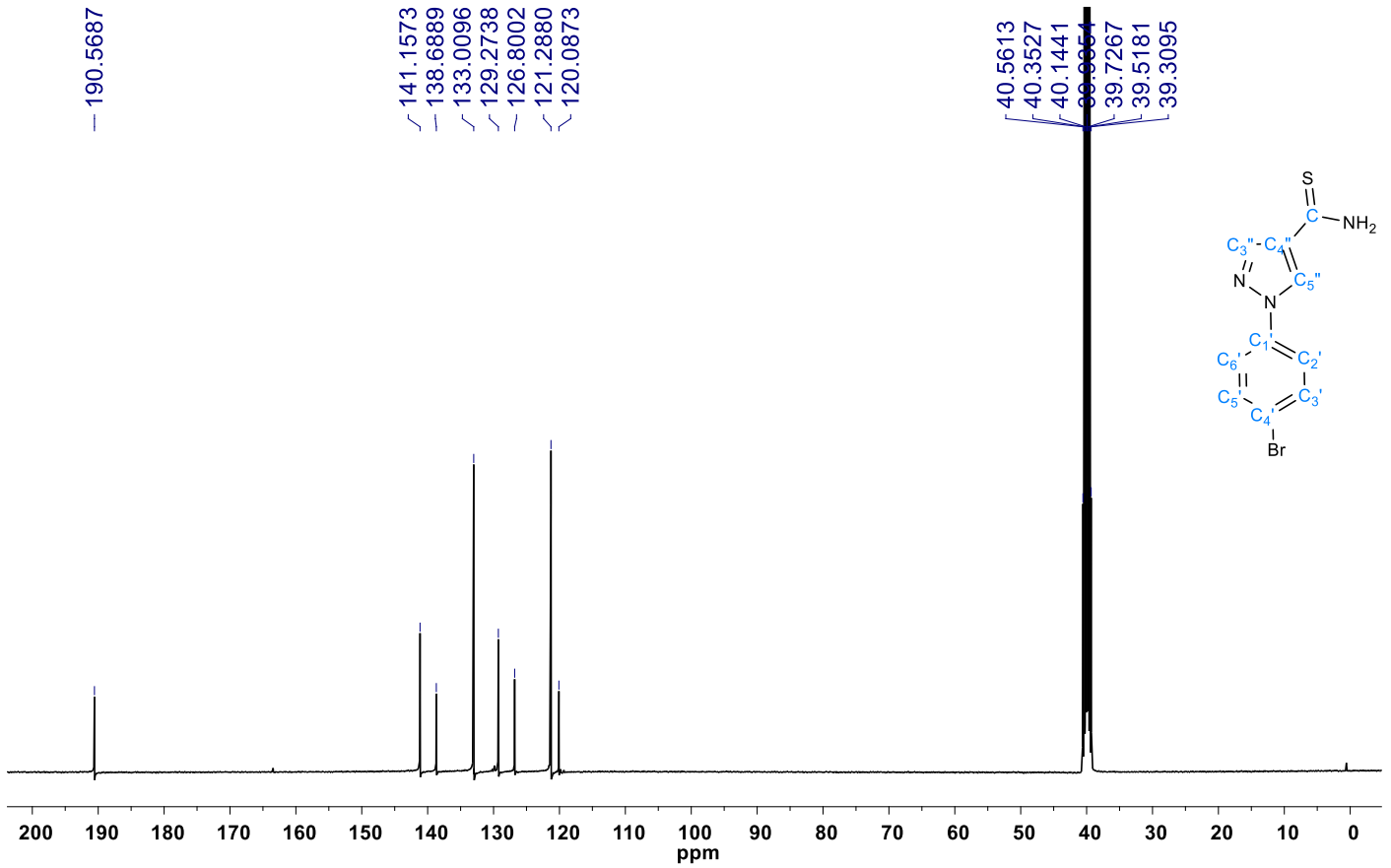
**Espectro 91: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9f (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



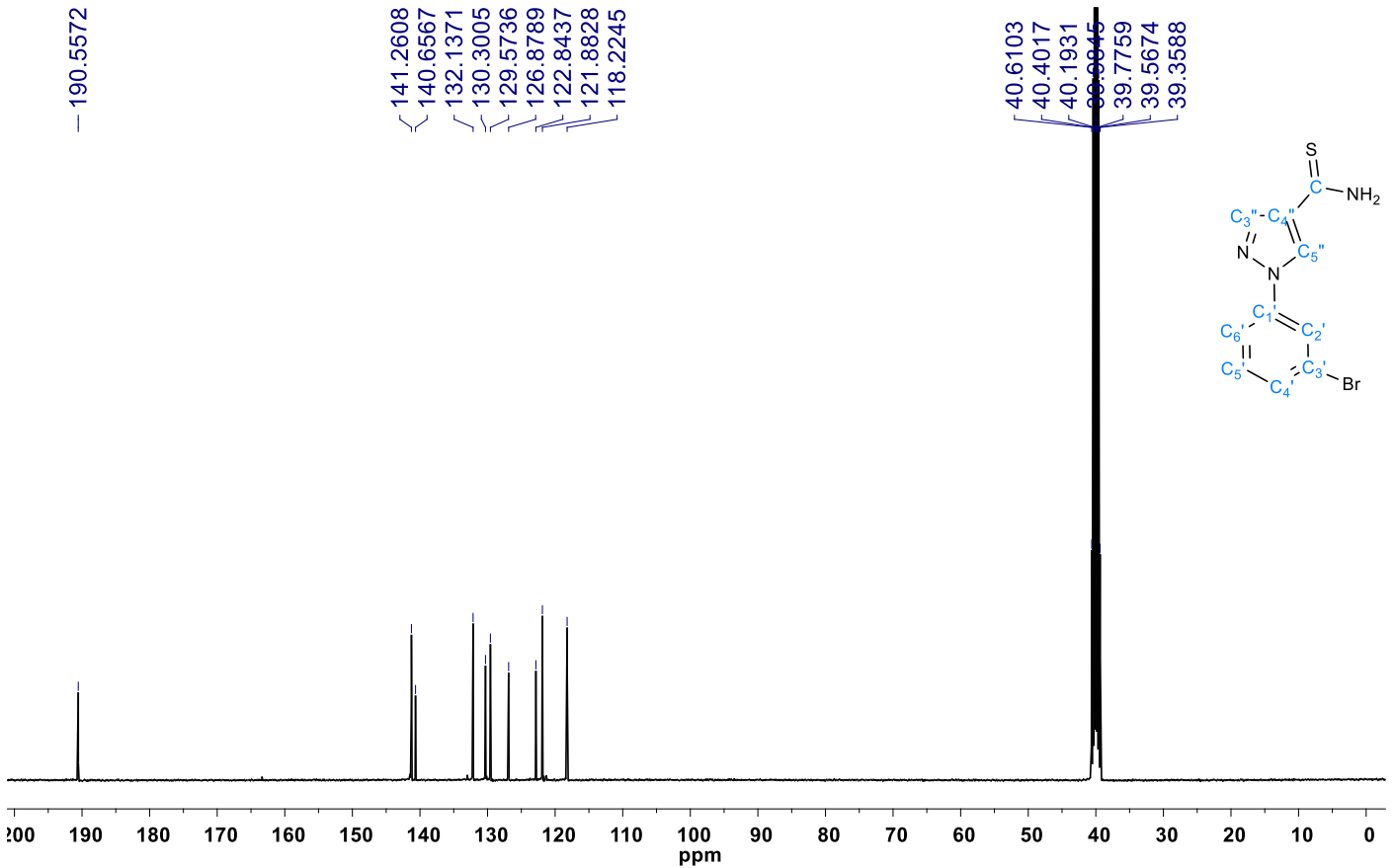
**Espectro 92: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9g (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



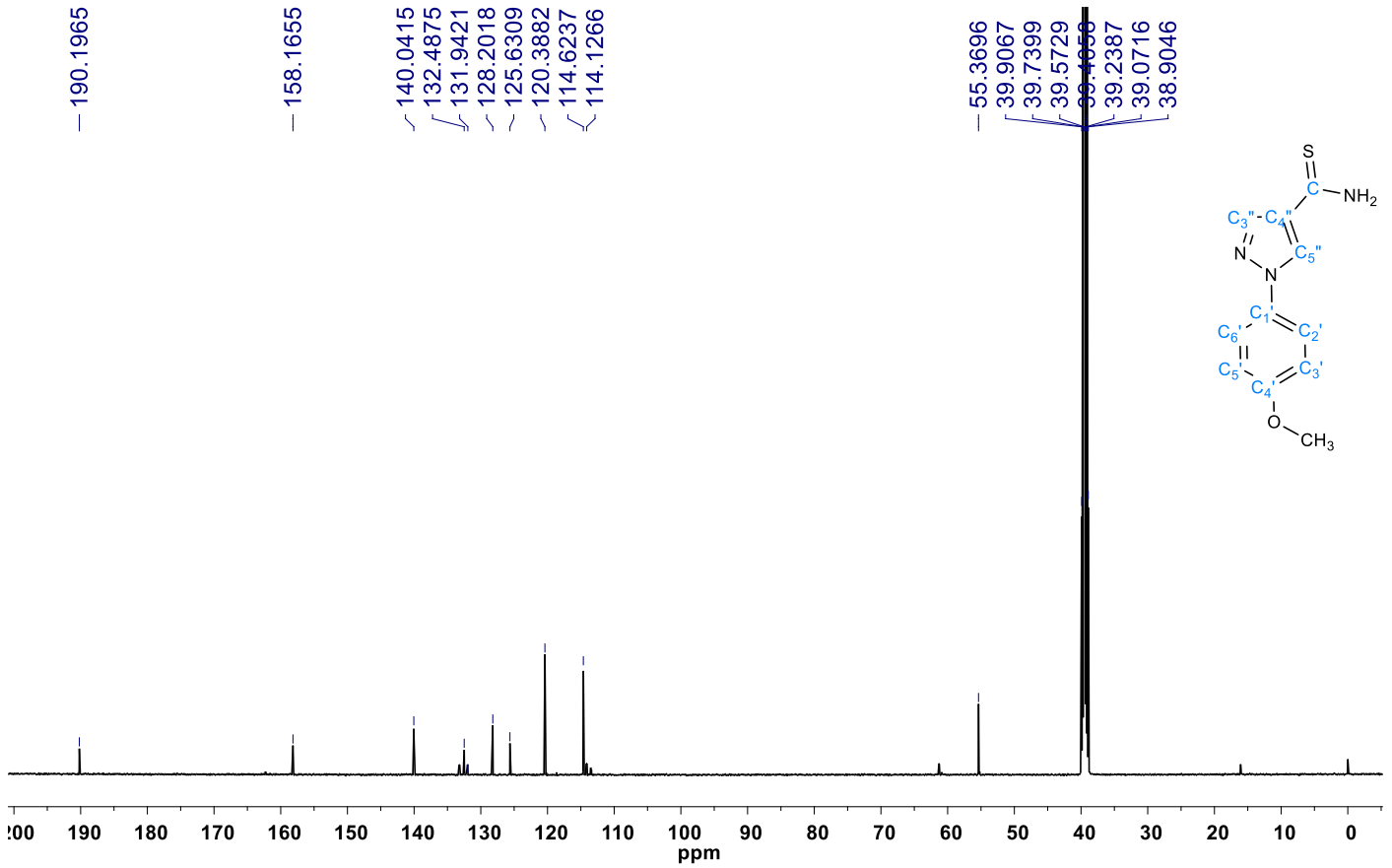
**Espectro 93: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9h (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



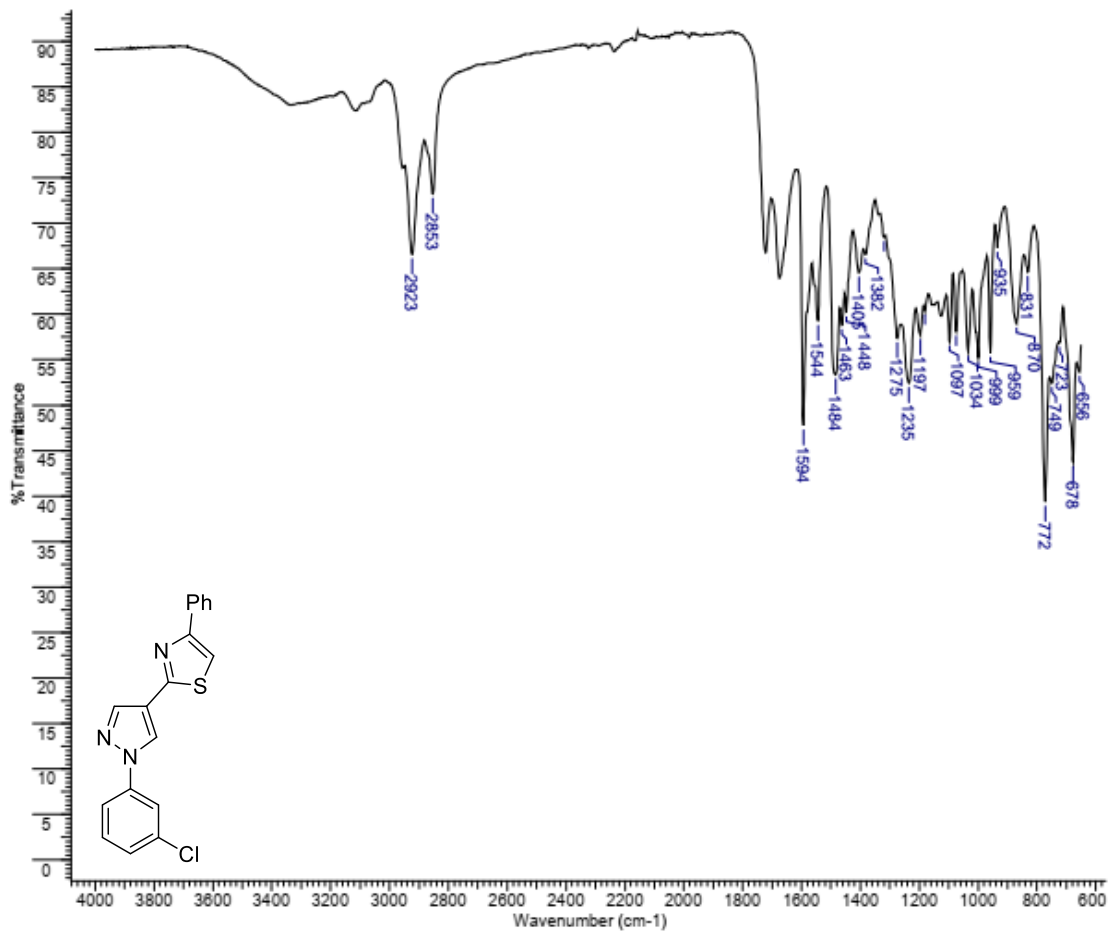
**Espectro 94: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9i (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



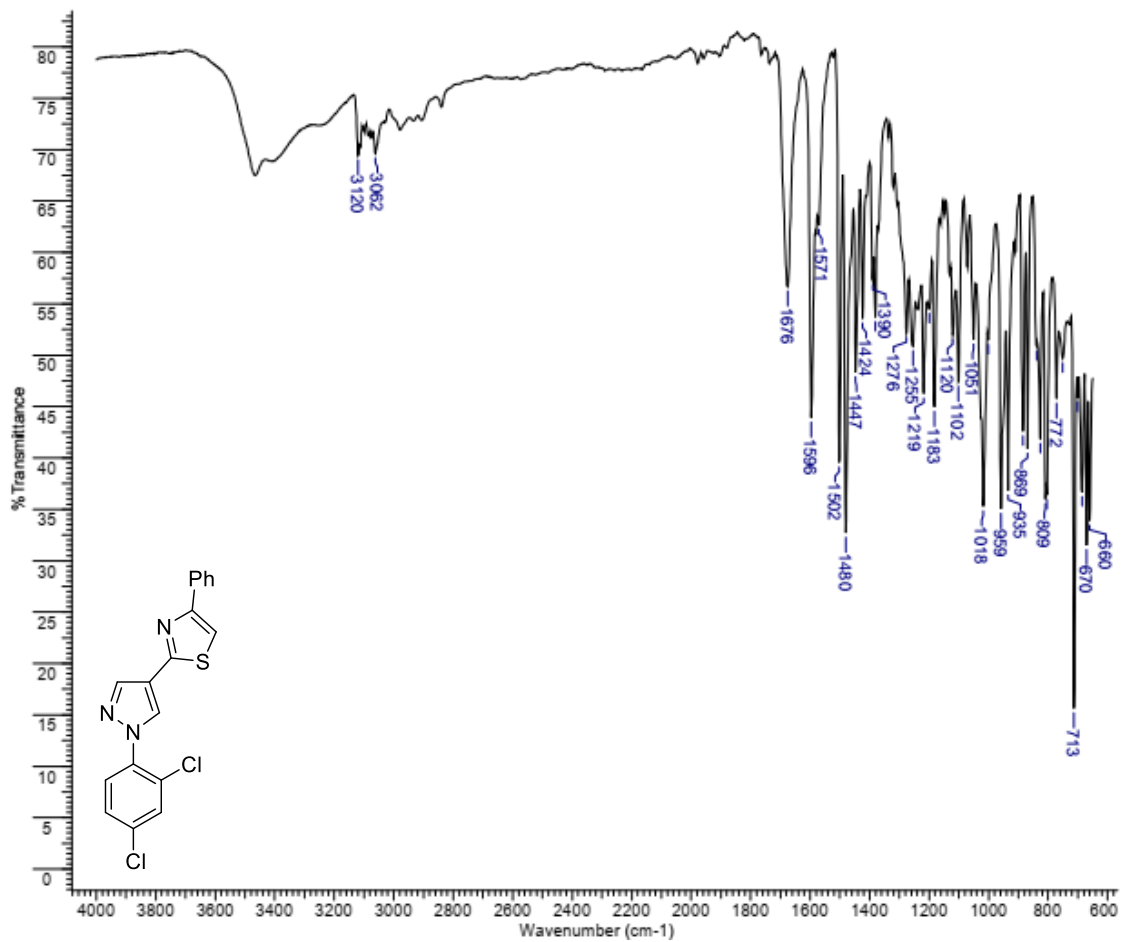
**Espectro 95: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 9j (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)**



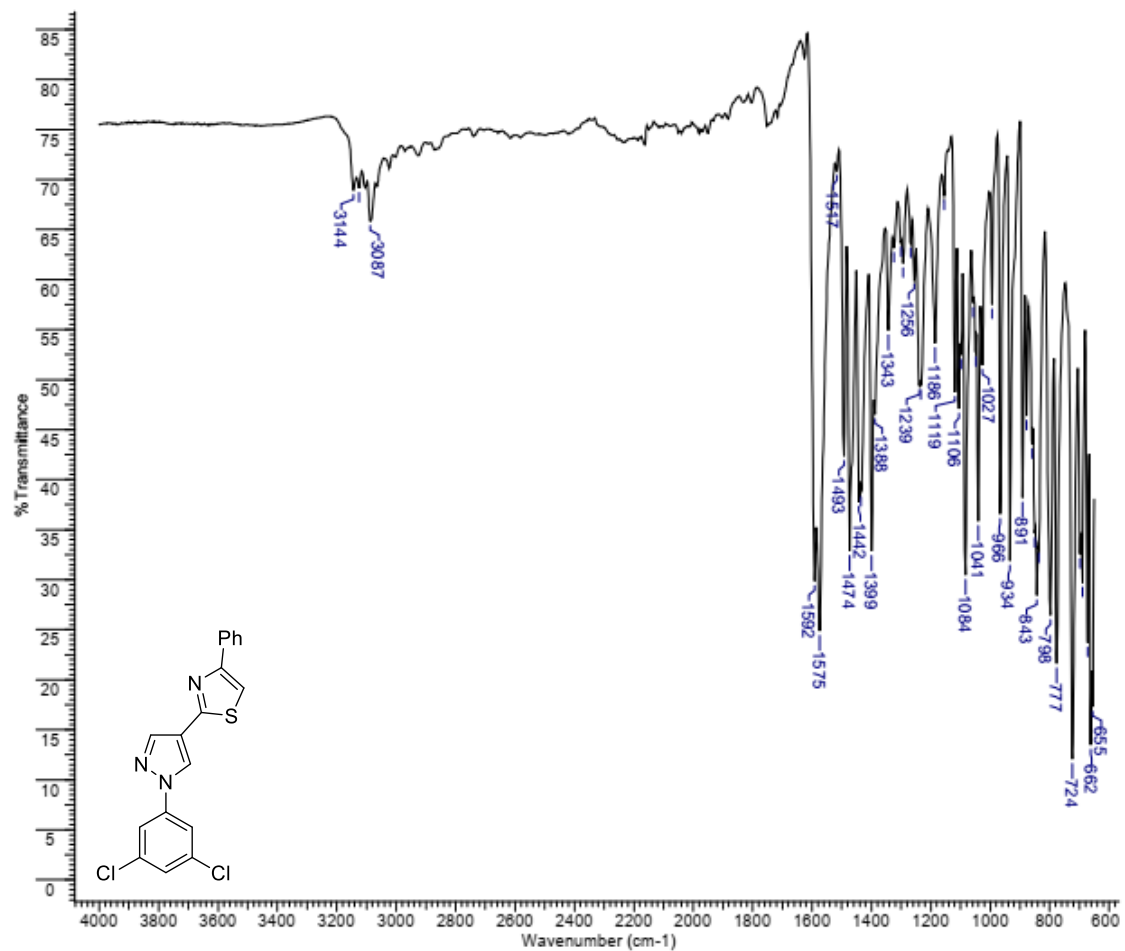
**Espectro 96: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2a**



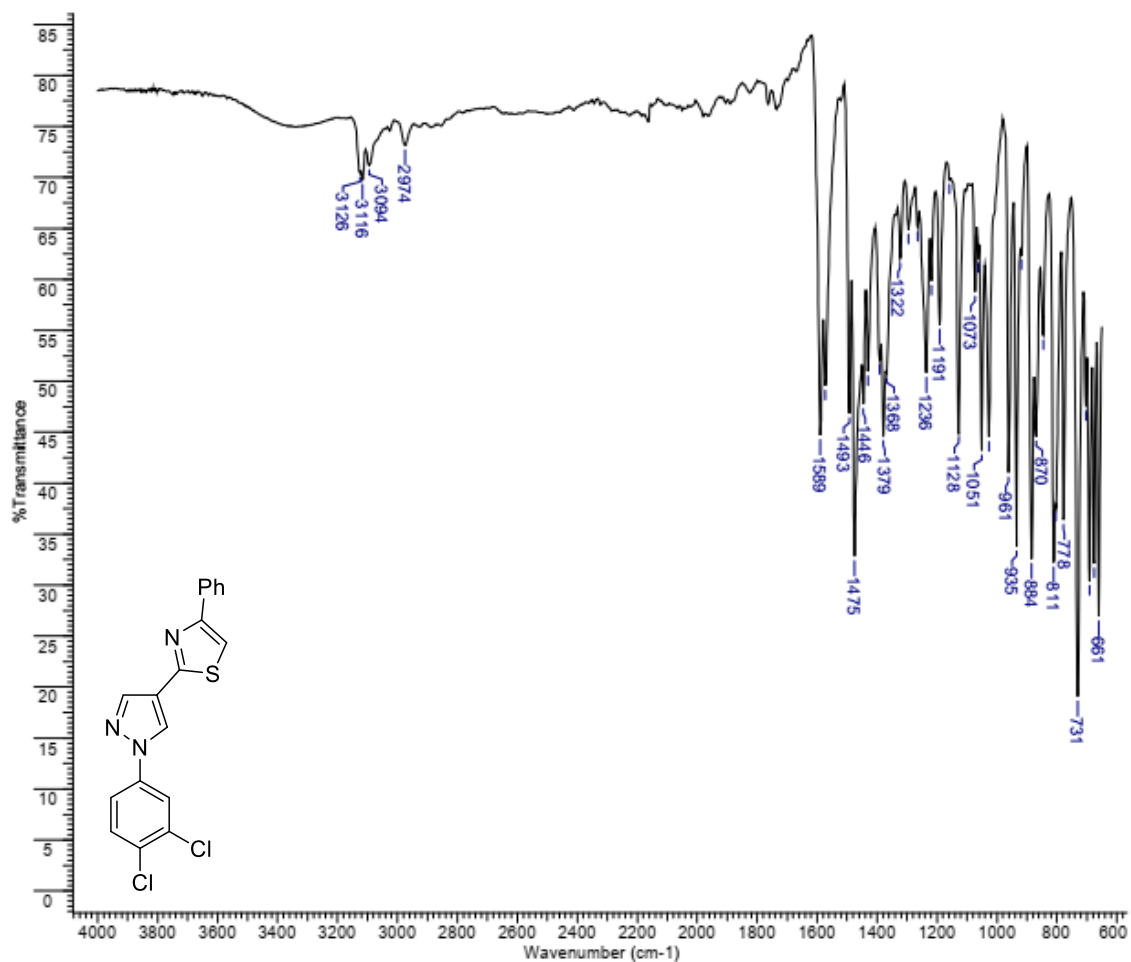
**Espectro 97: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2b**



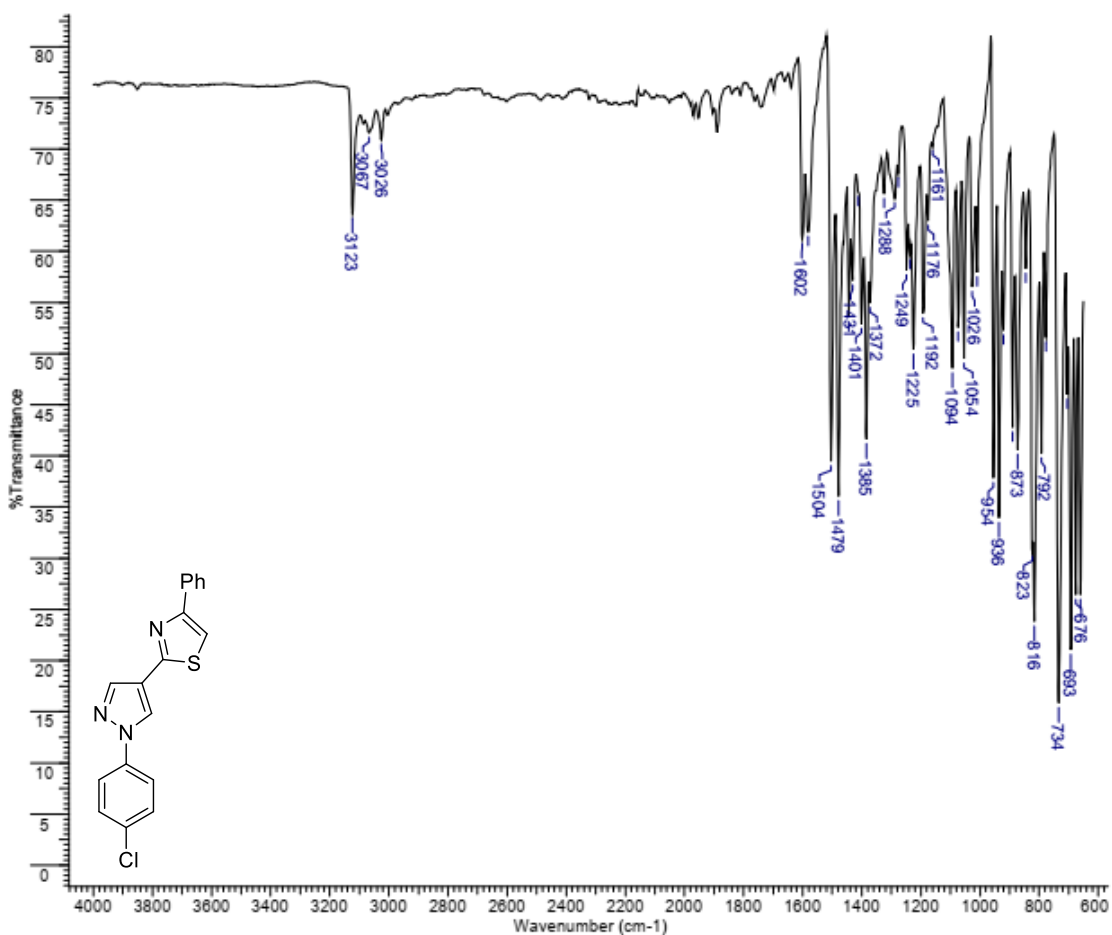
**Espectro 98: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2c**



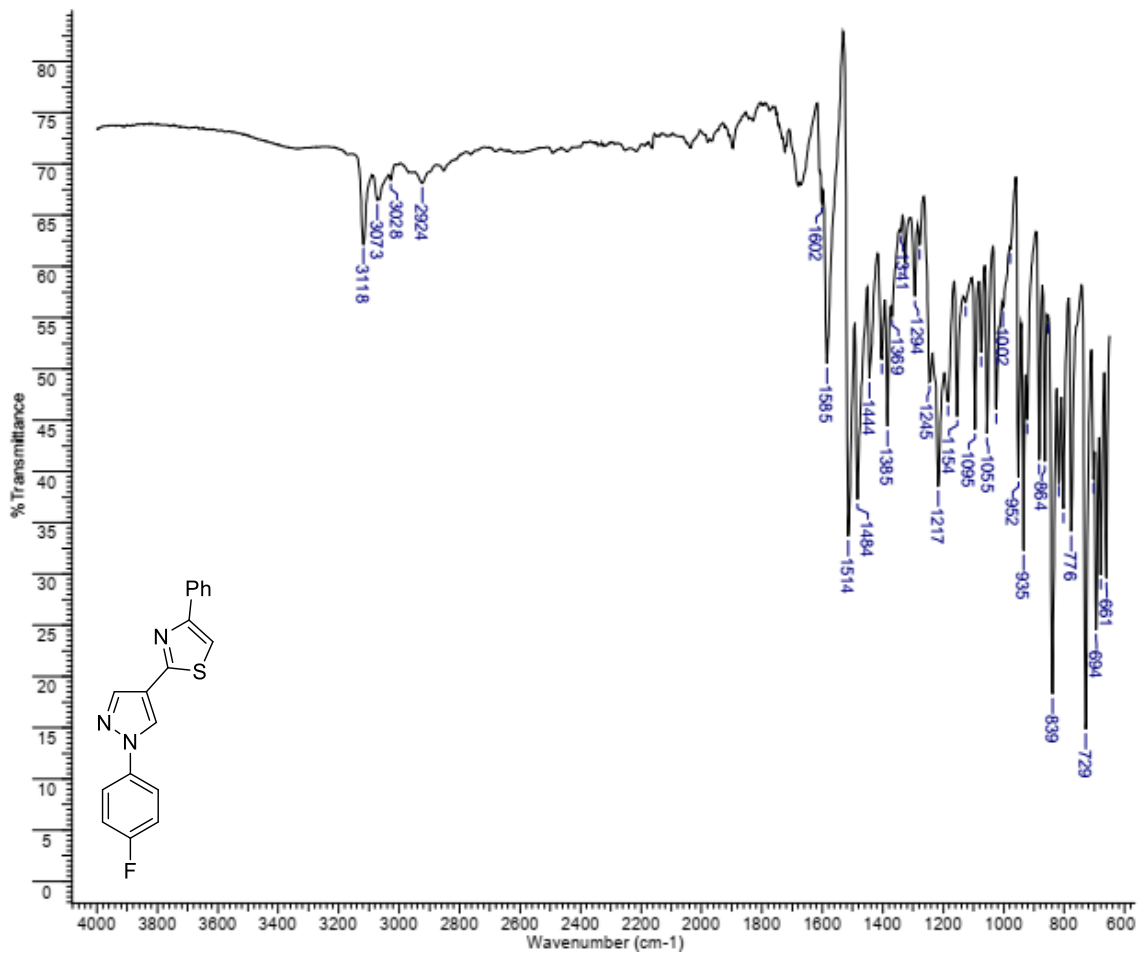
**Espectro 99: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2d**



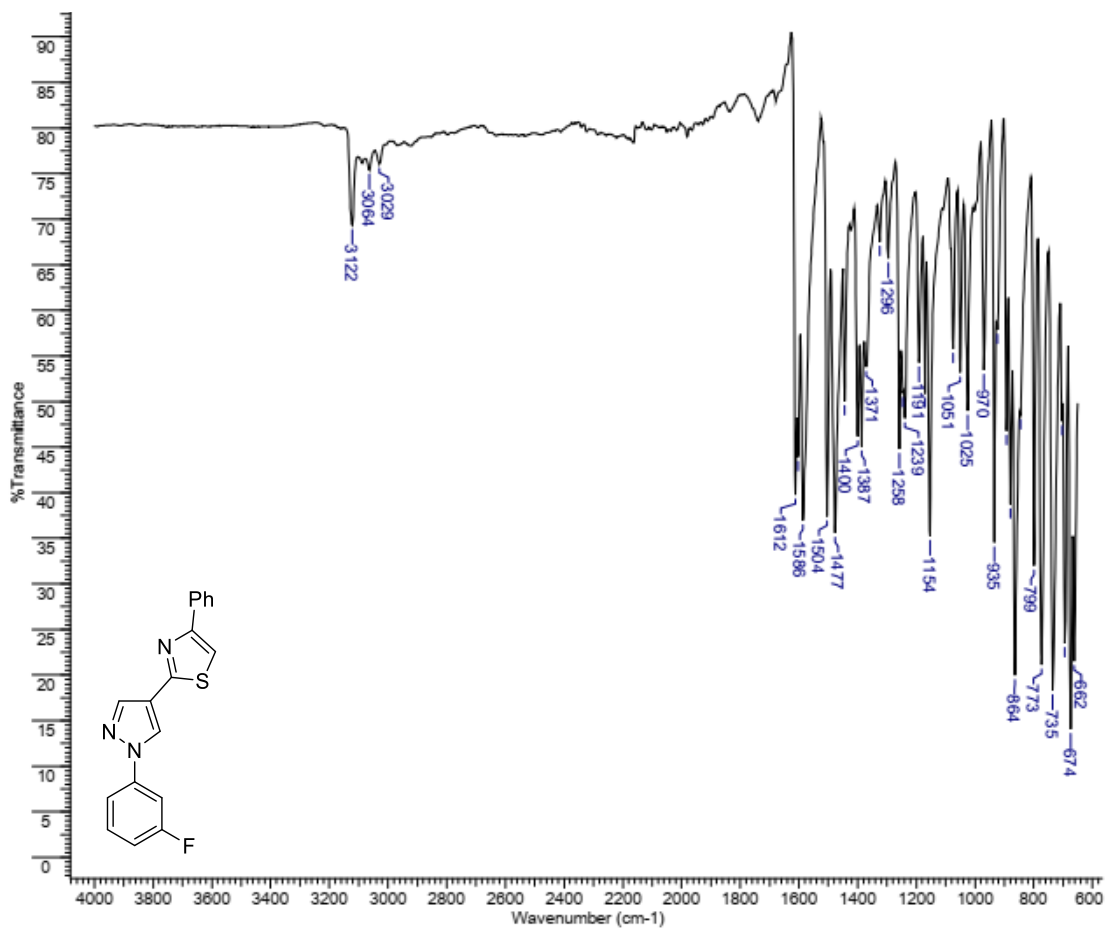
**Espectro 100: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2e**



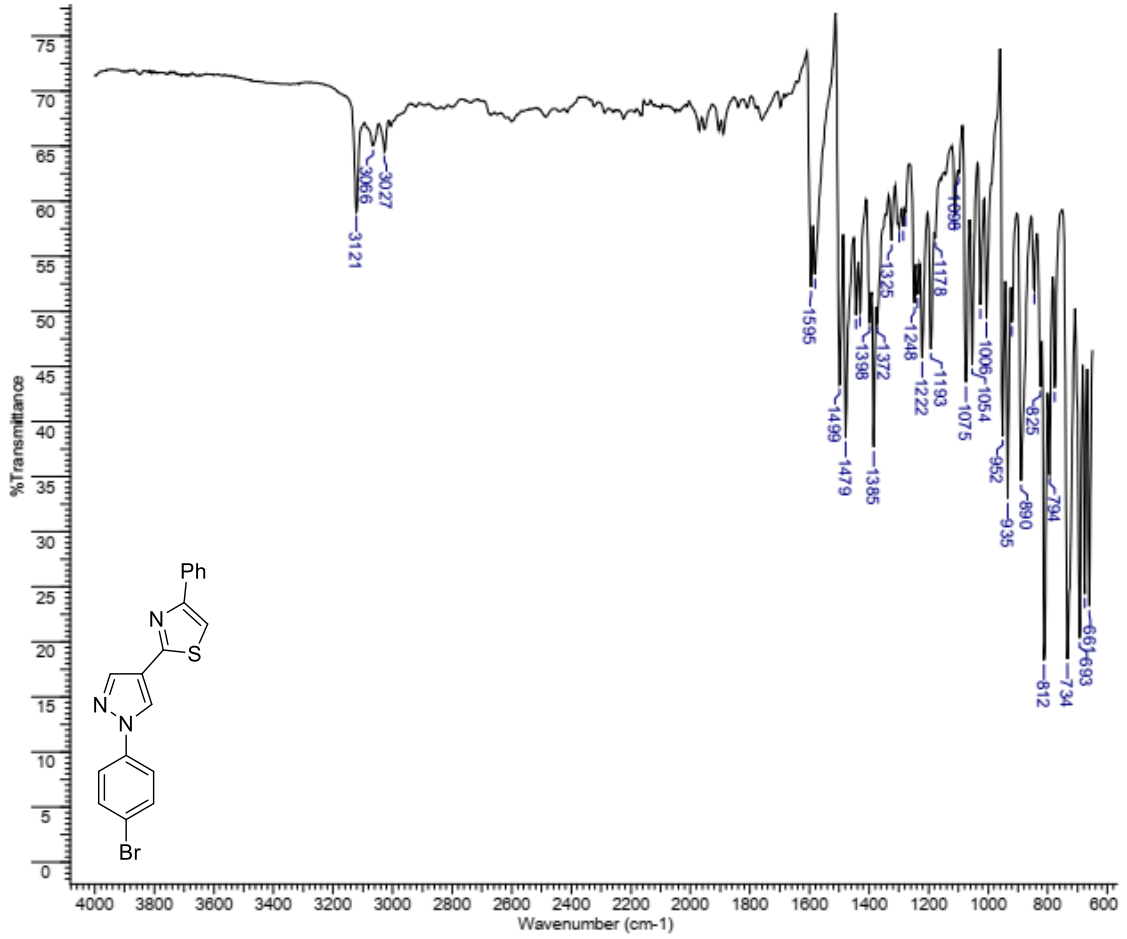
**Espectro 101: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2f**



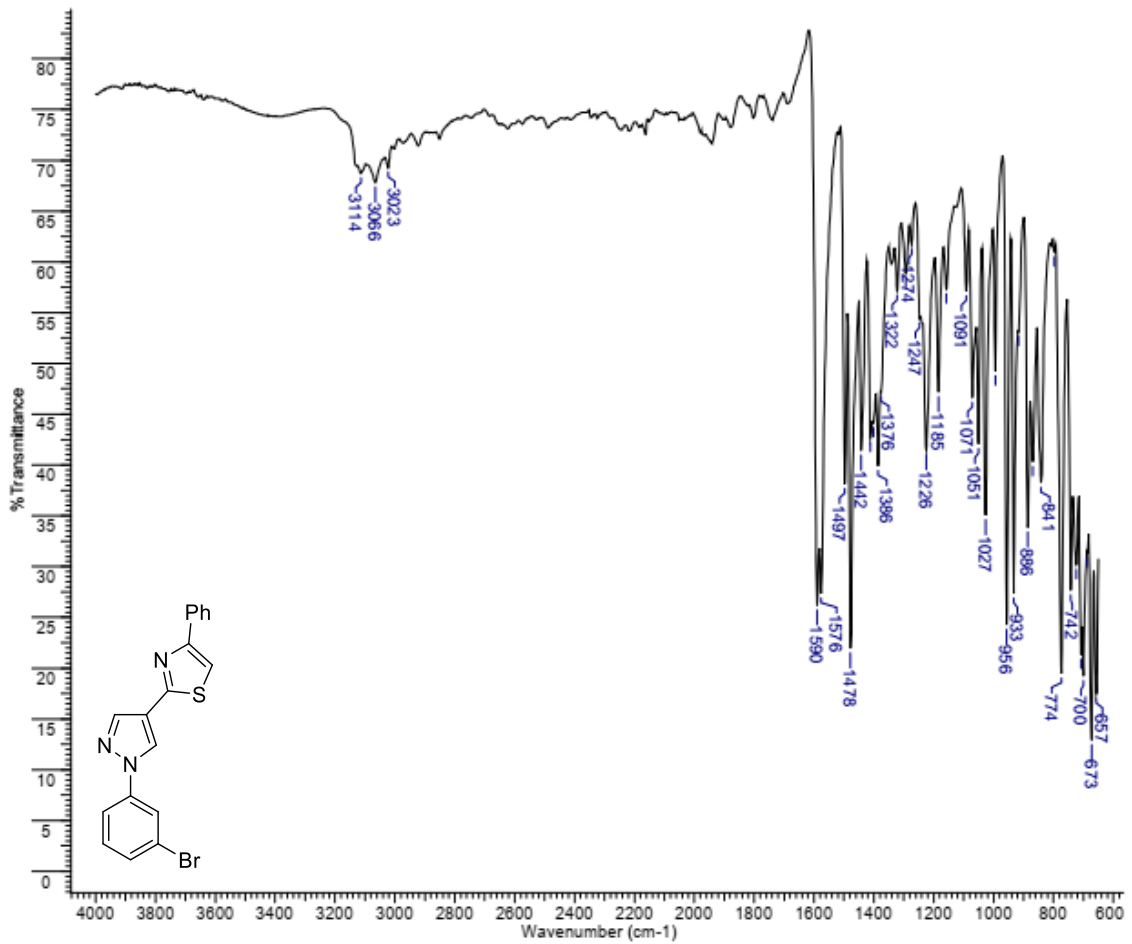
**Espectro 102: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2g**



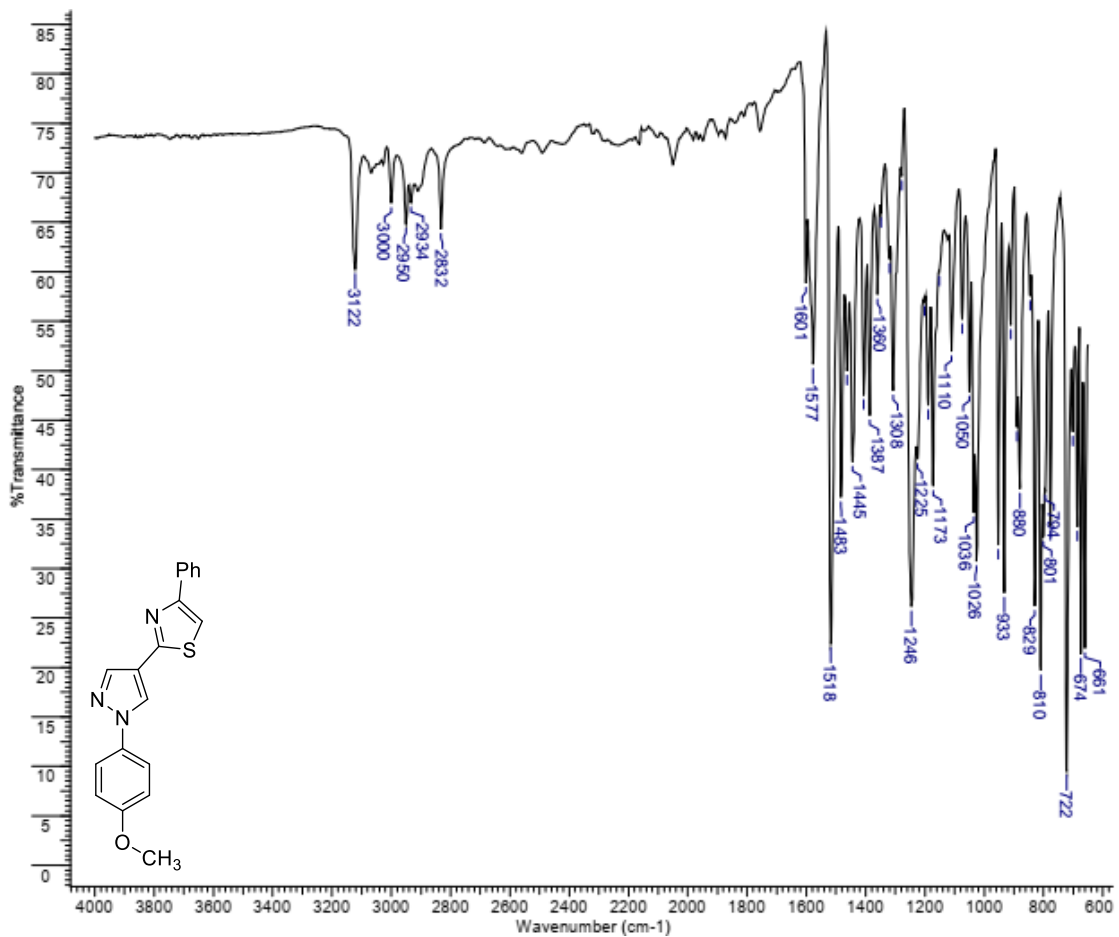
### Espectro 103: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2h



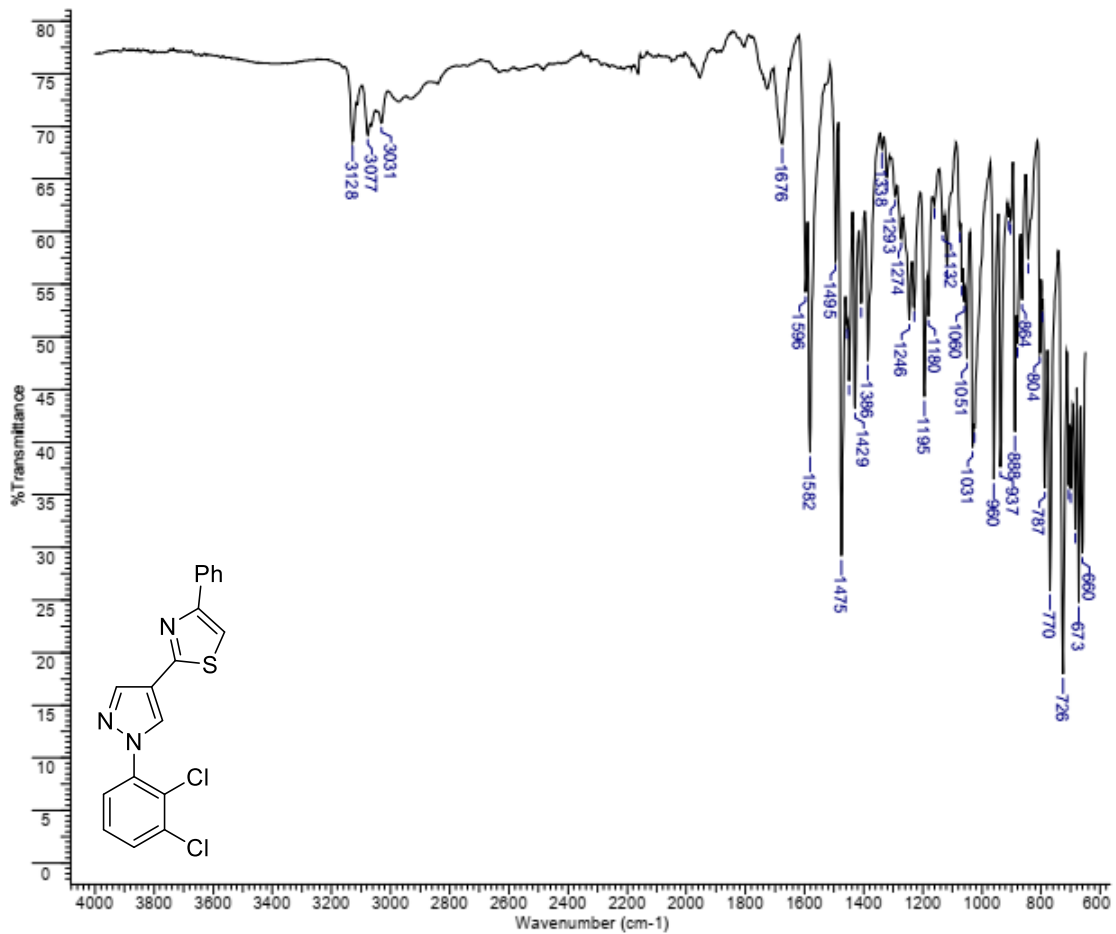
### Espectro 104: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2i



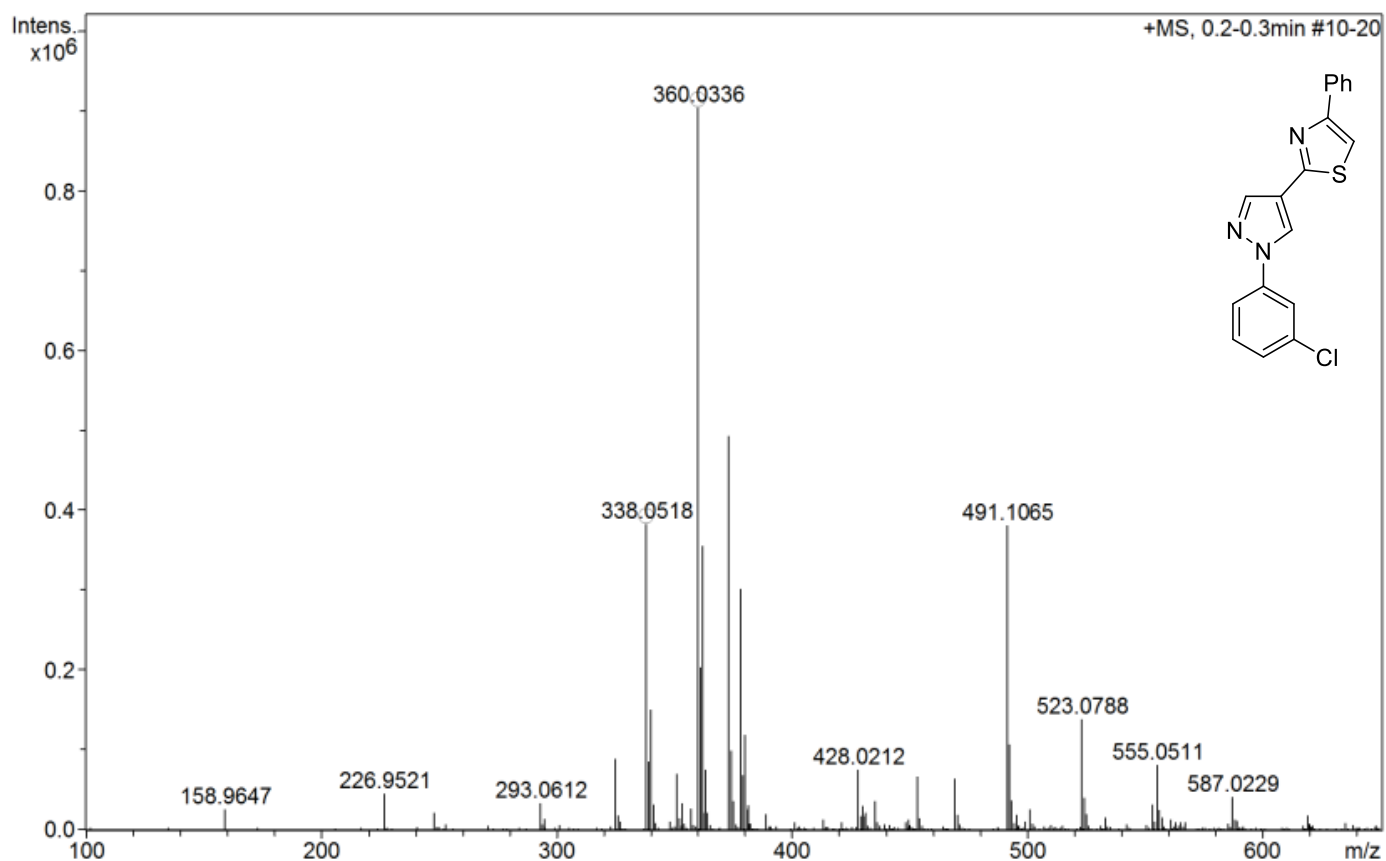
**Espectro 105: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2j**



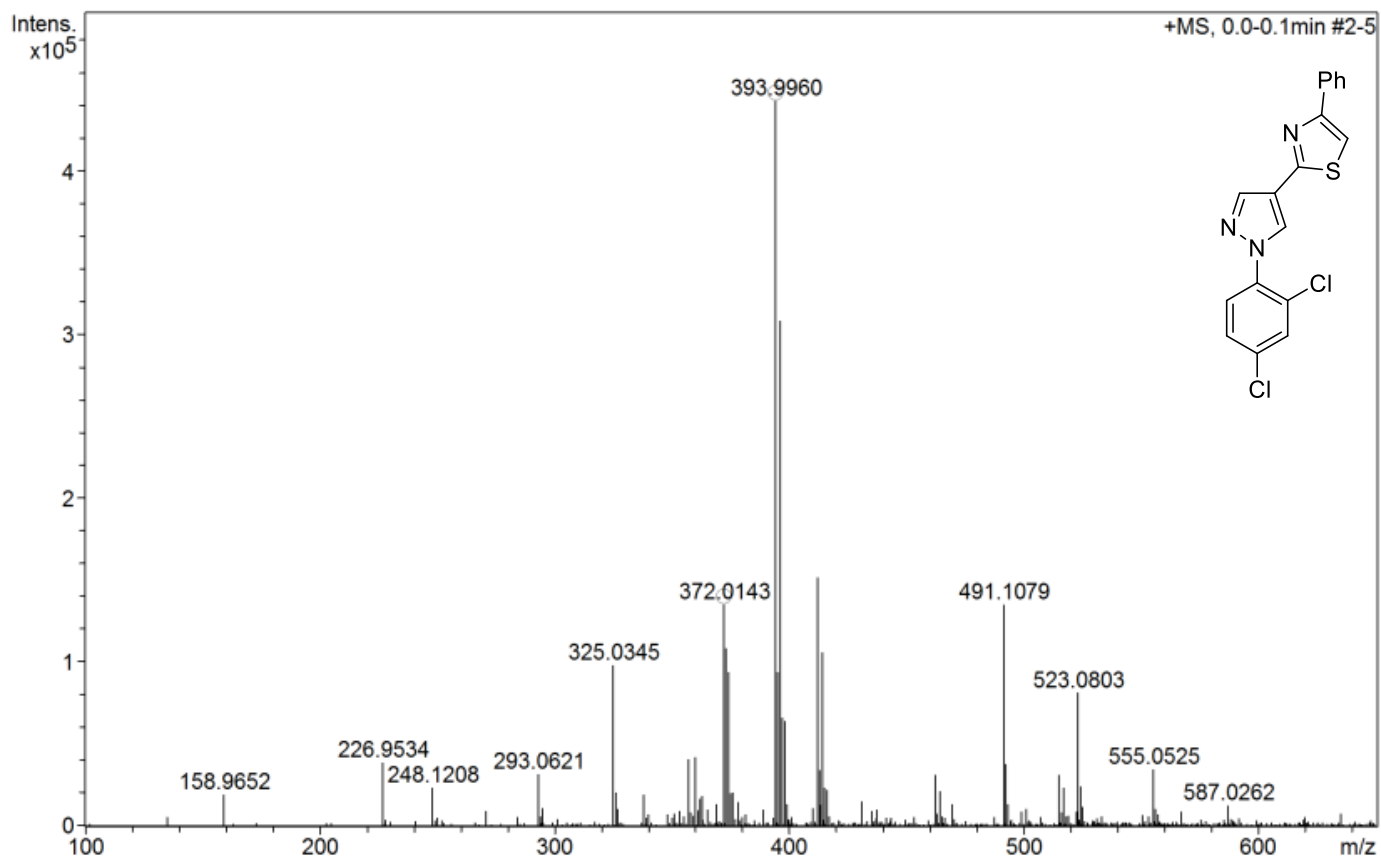
**Espectro 106: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 2k**



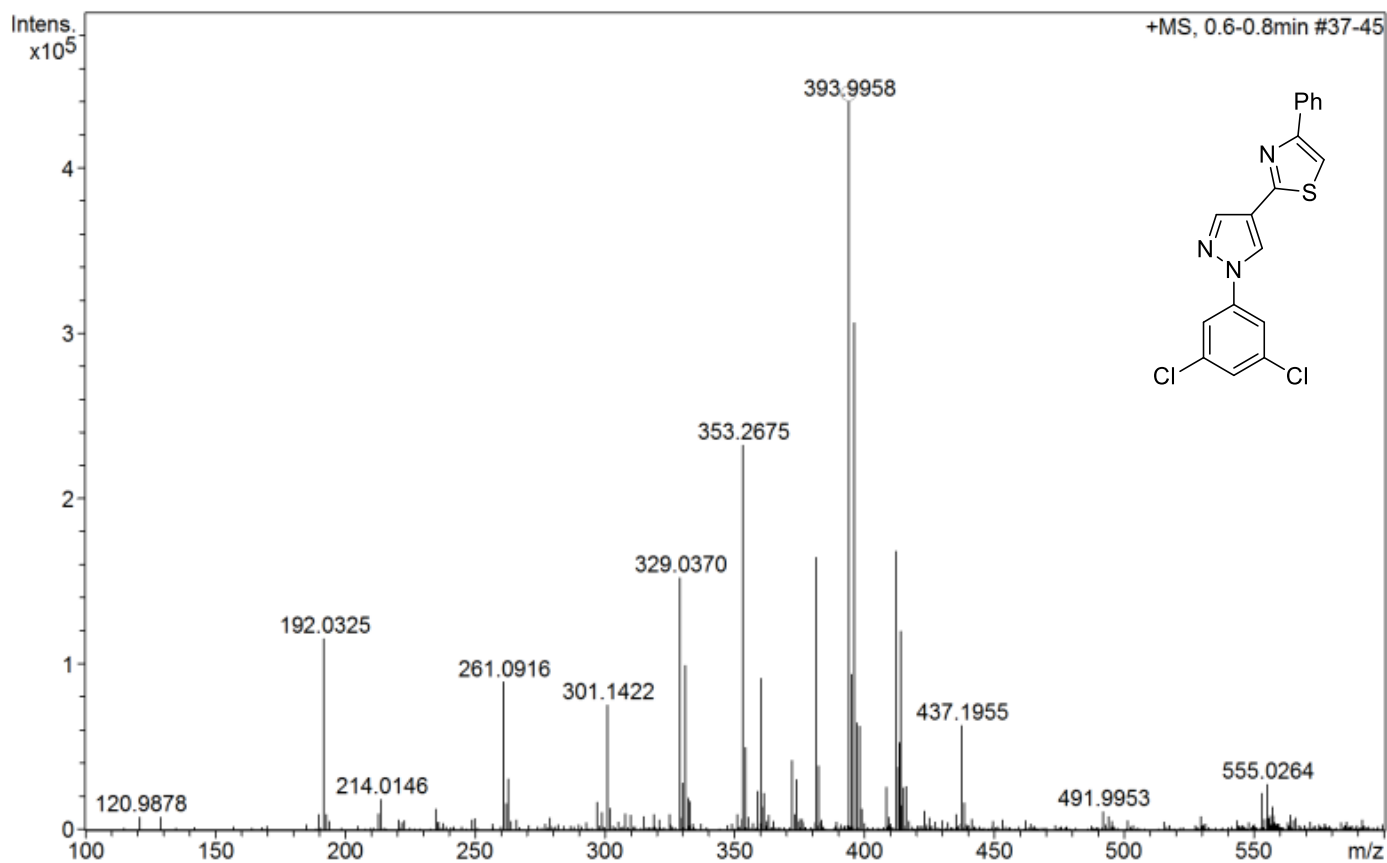
### Espectro 107: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2a



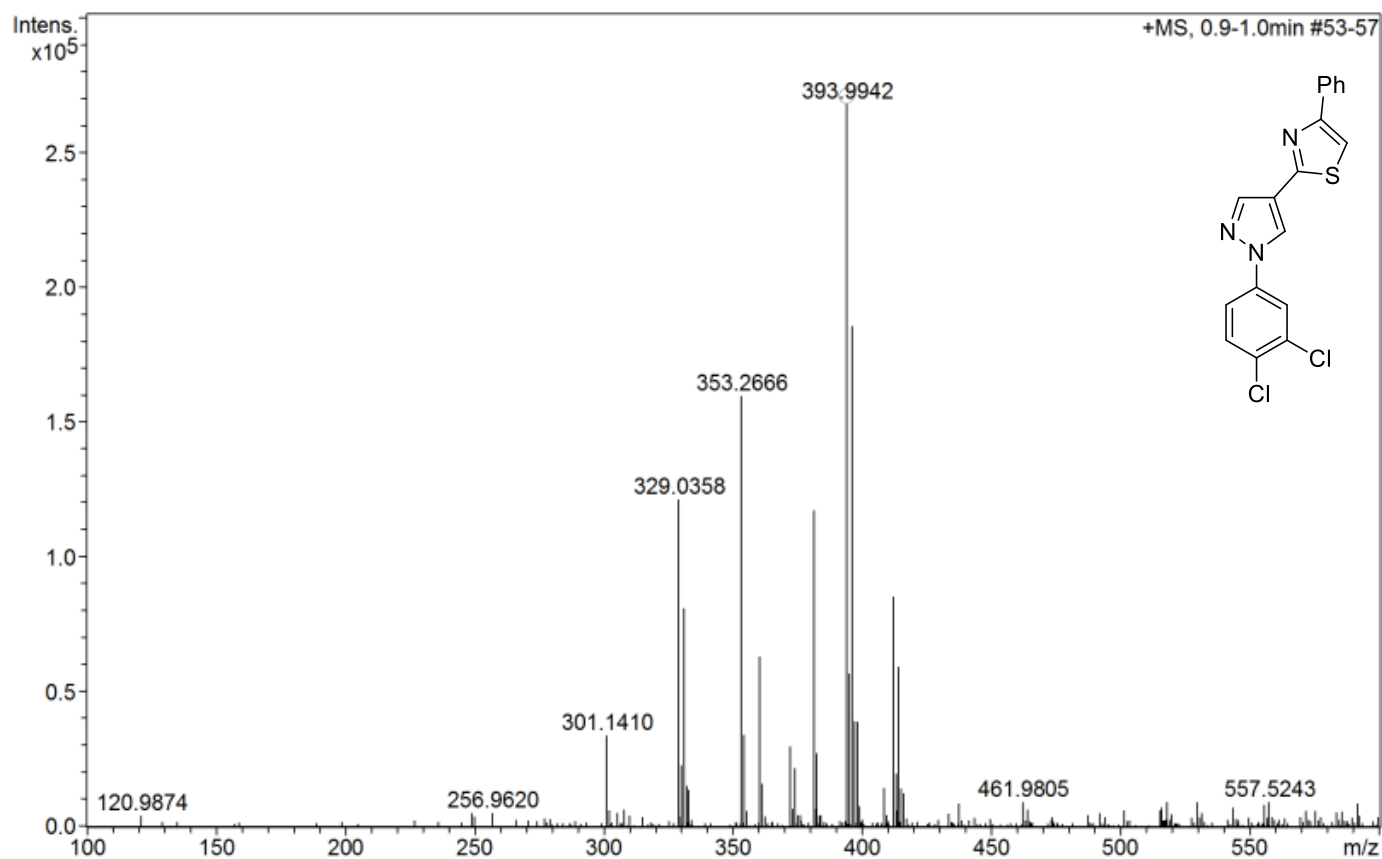
### Espectro 108: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2b



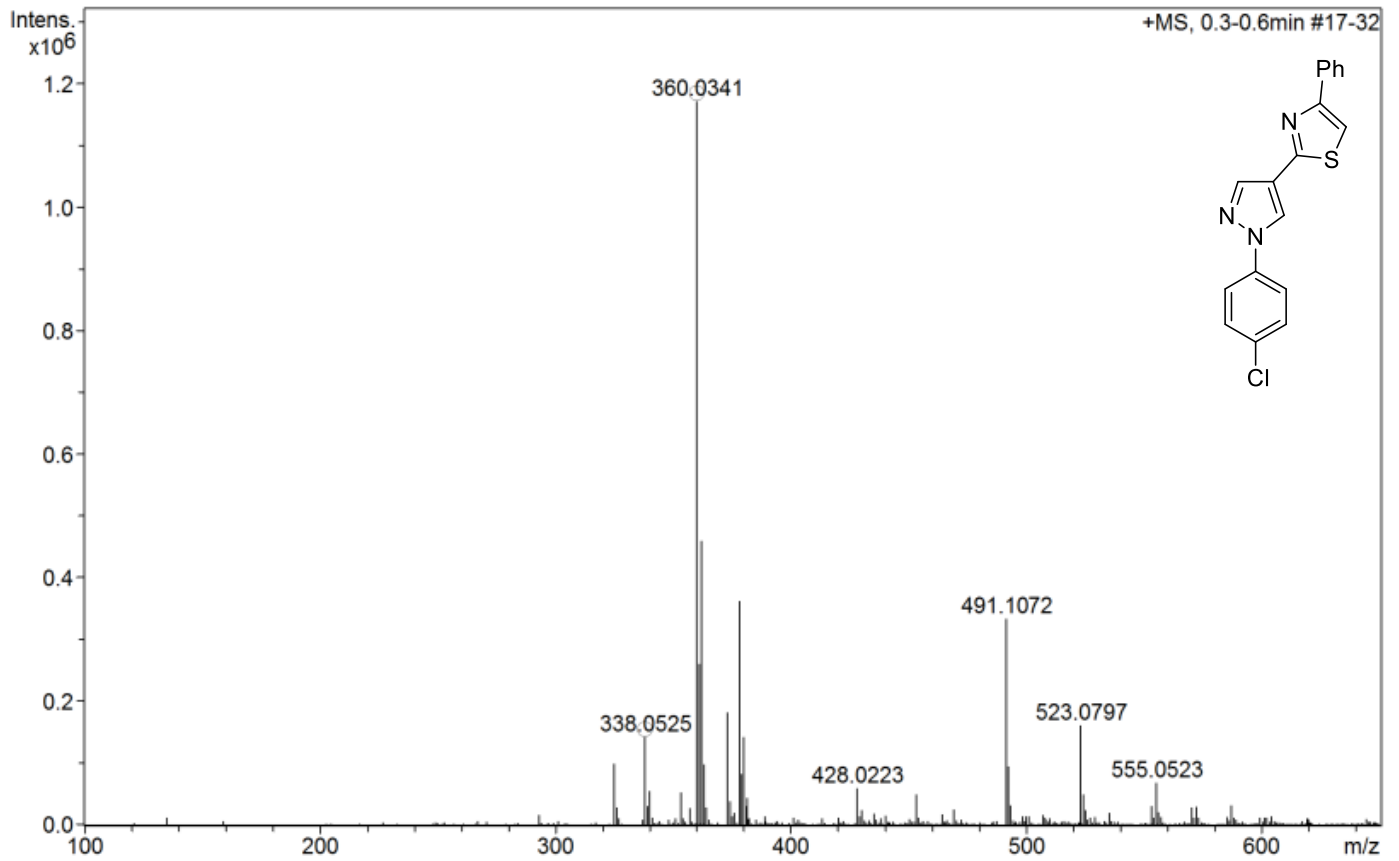
### Espectro 109: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2c



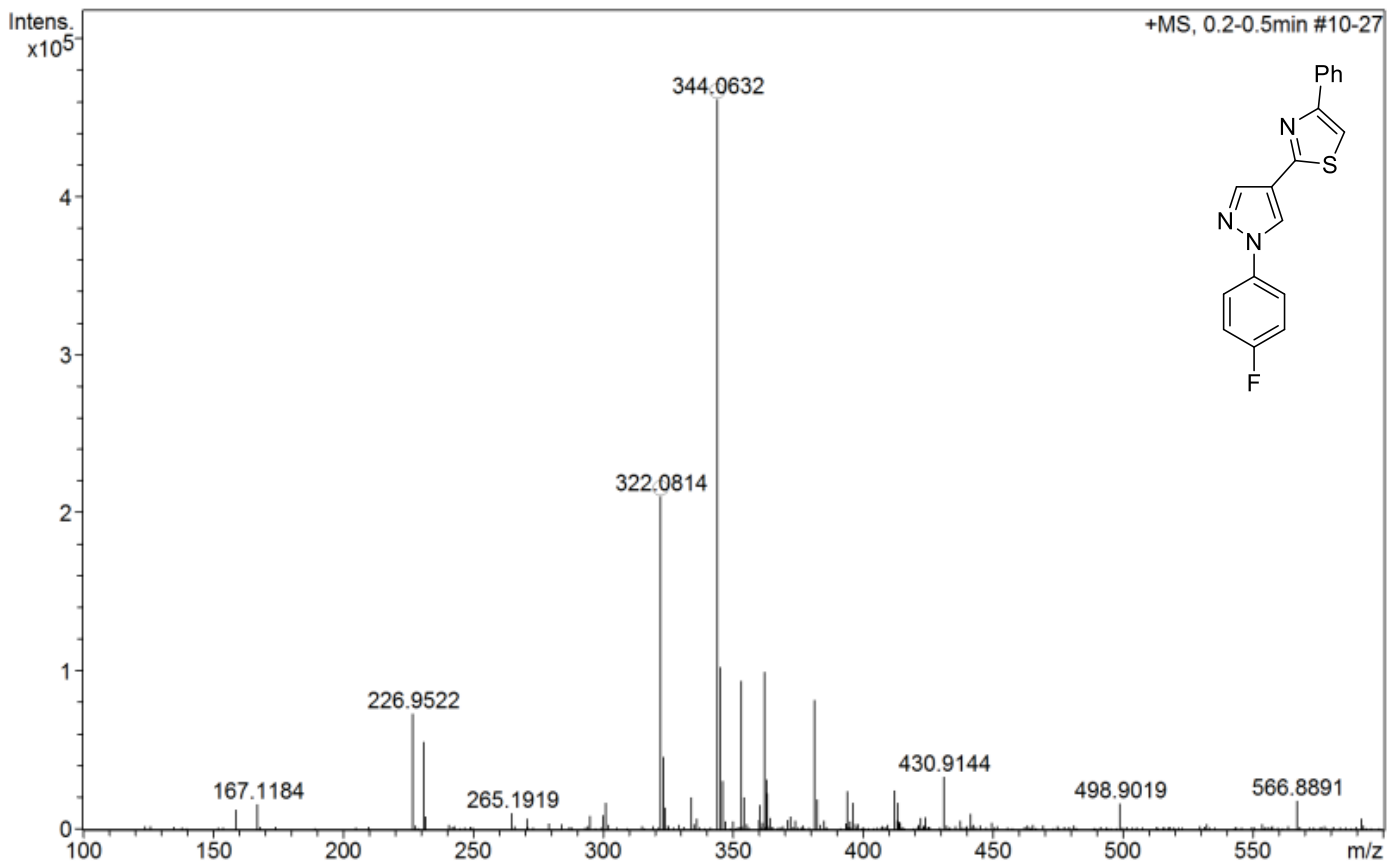
### Espectro 110: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2d



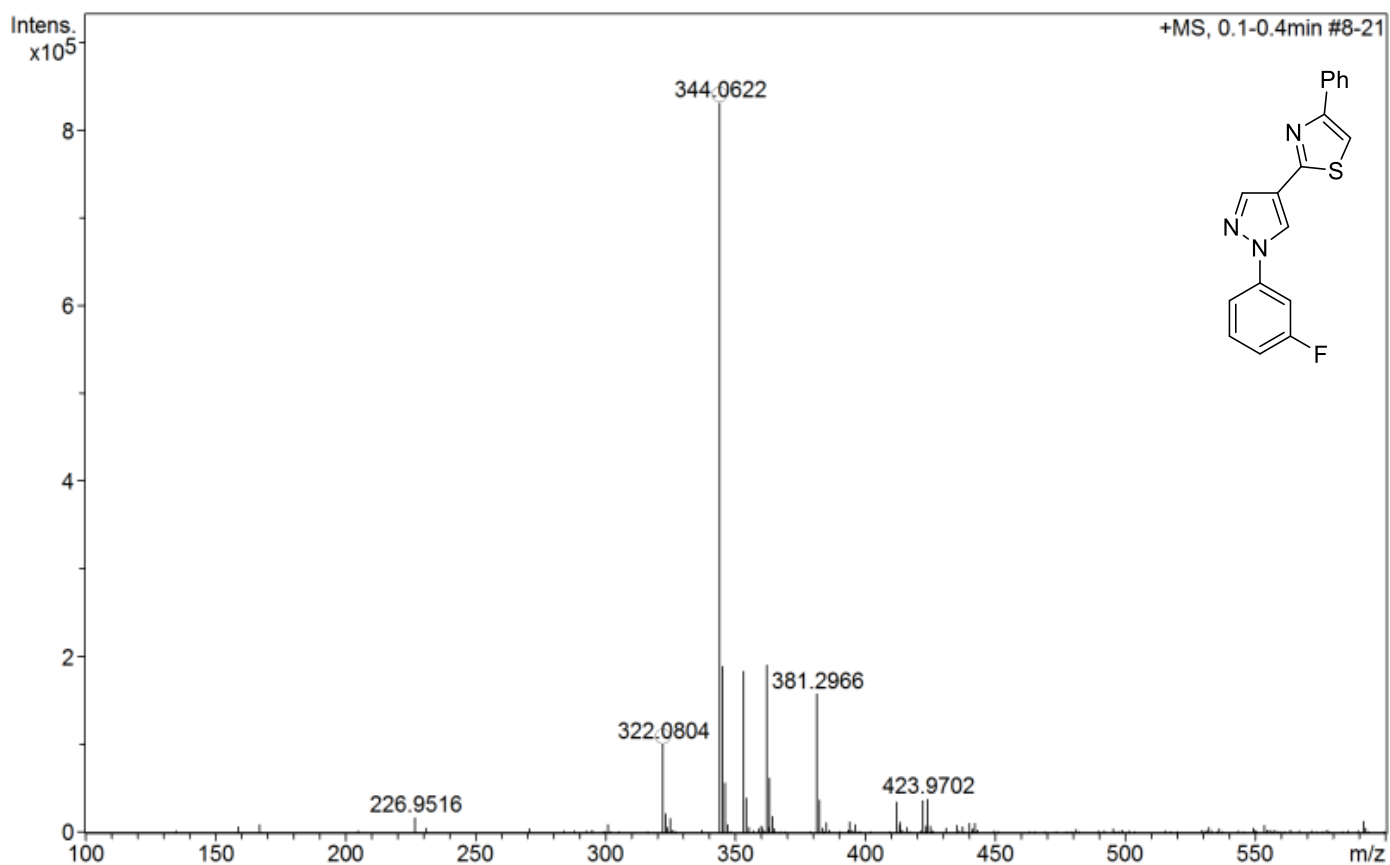
### Espectro 111: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2e



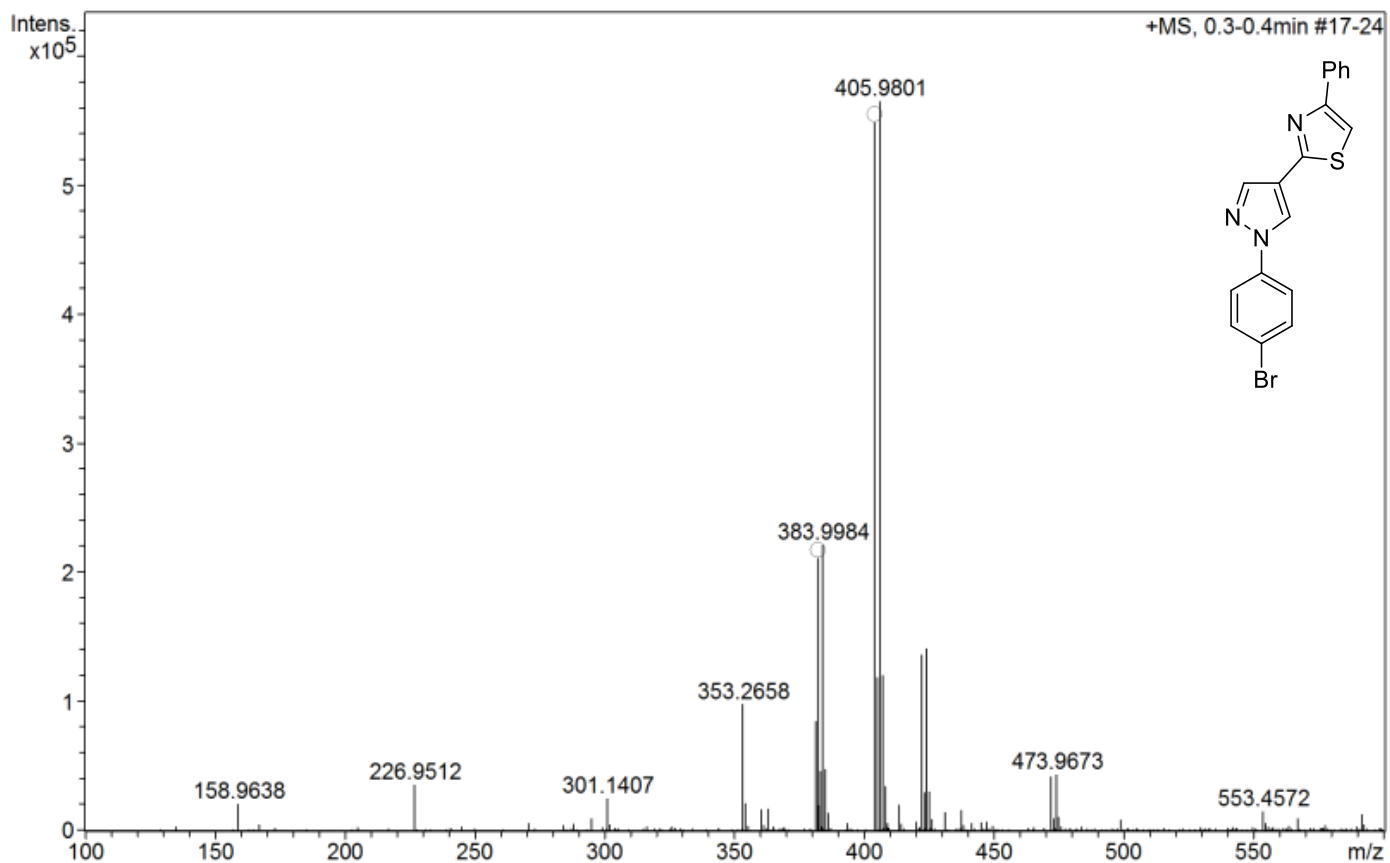
### Espectro 112: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2f



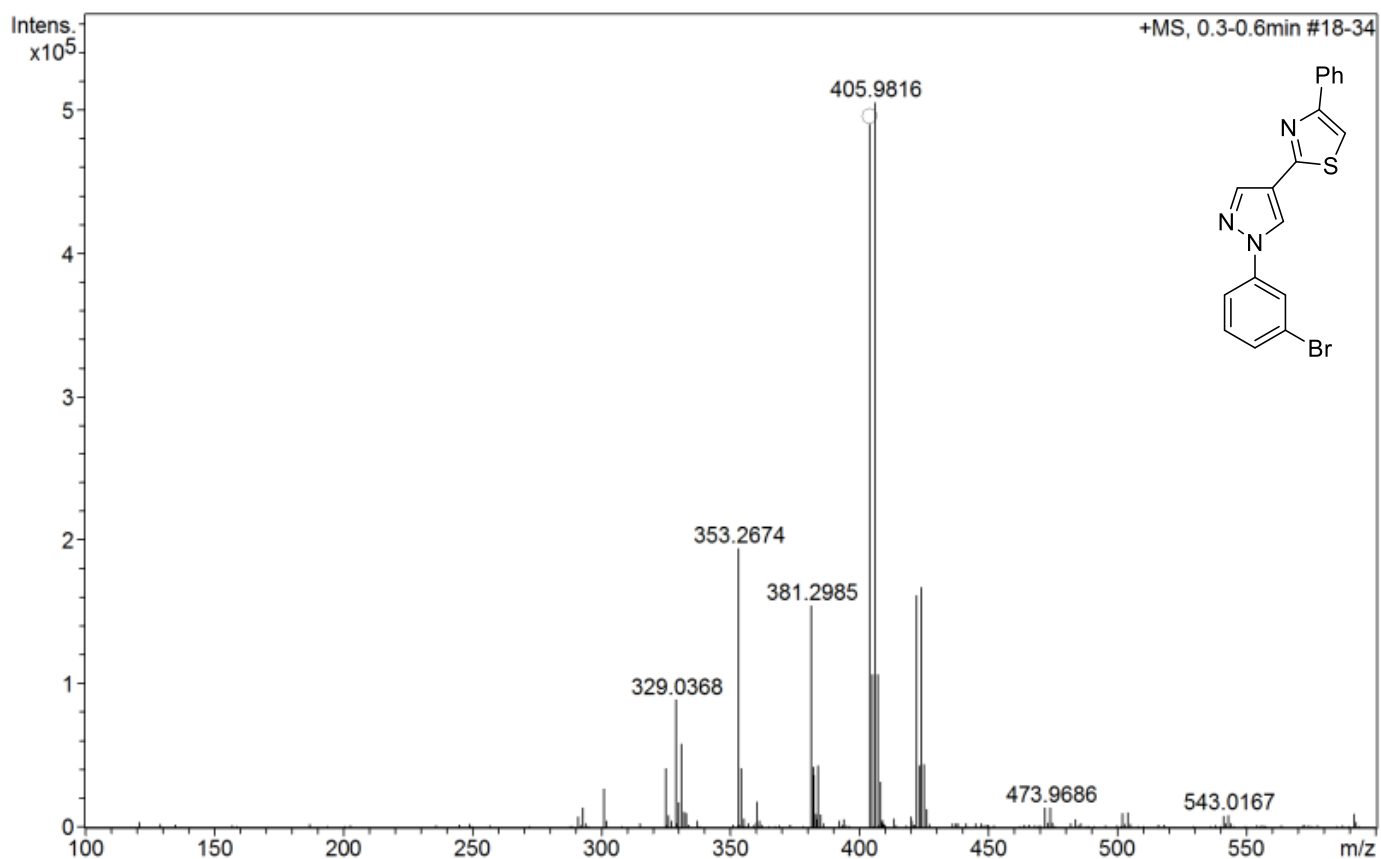
### Espectro 113: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2g



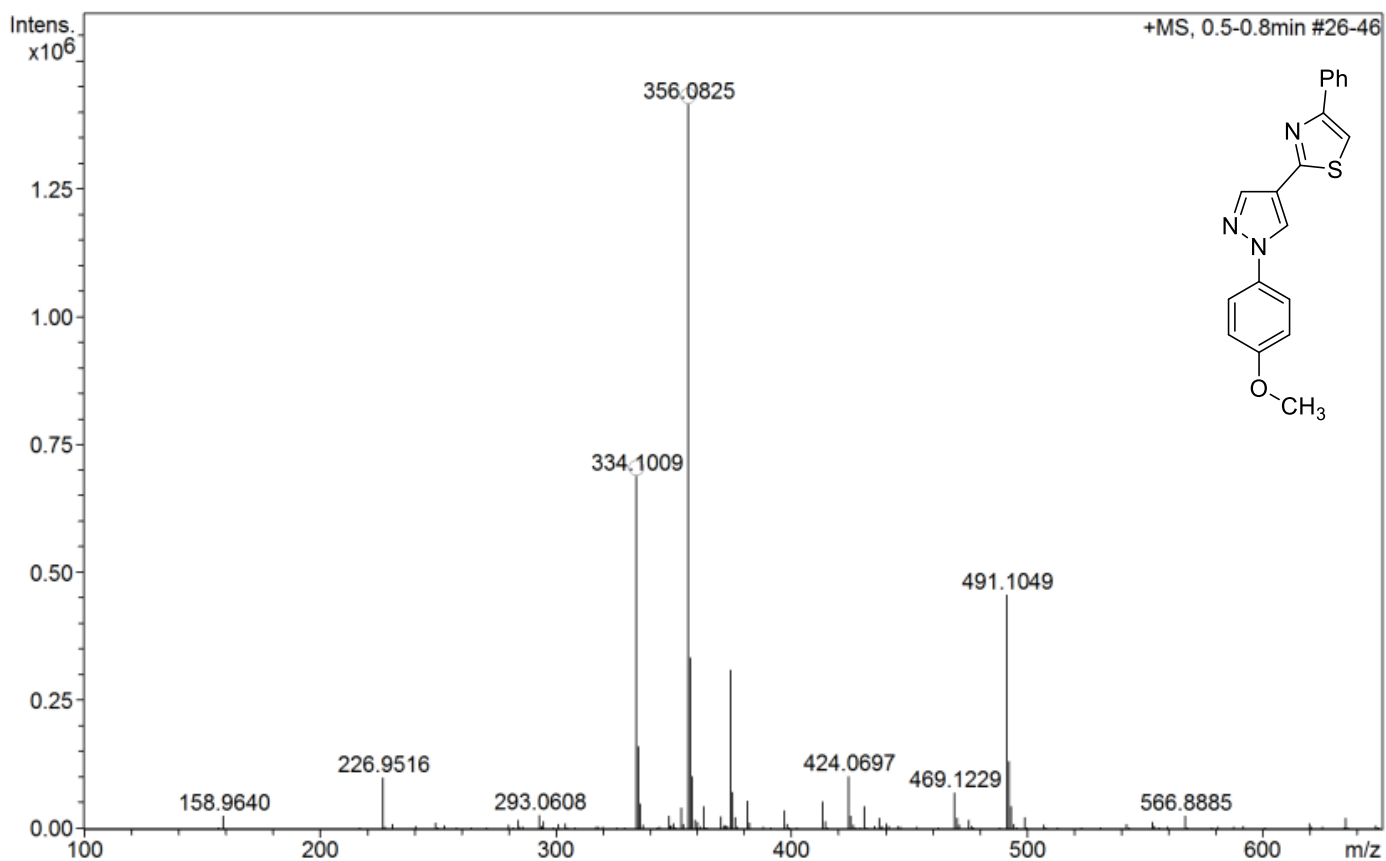
### Espectro 114: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2h



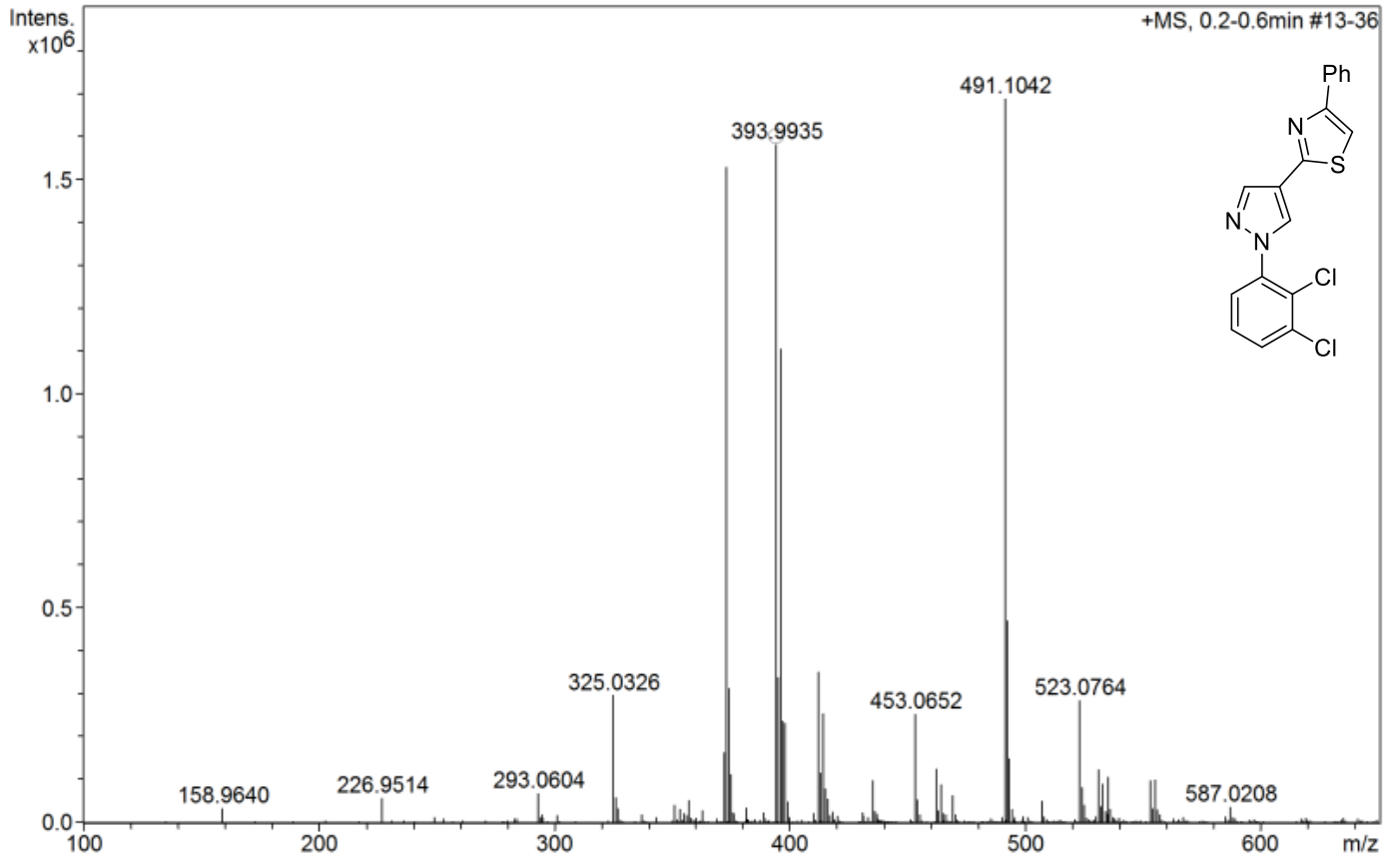
**Espectro 115: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2i**



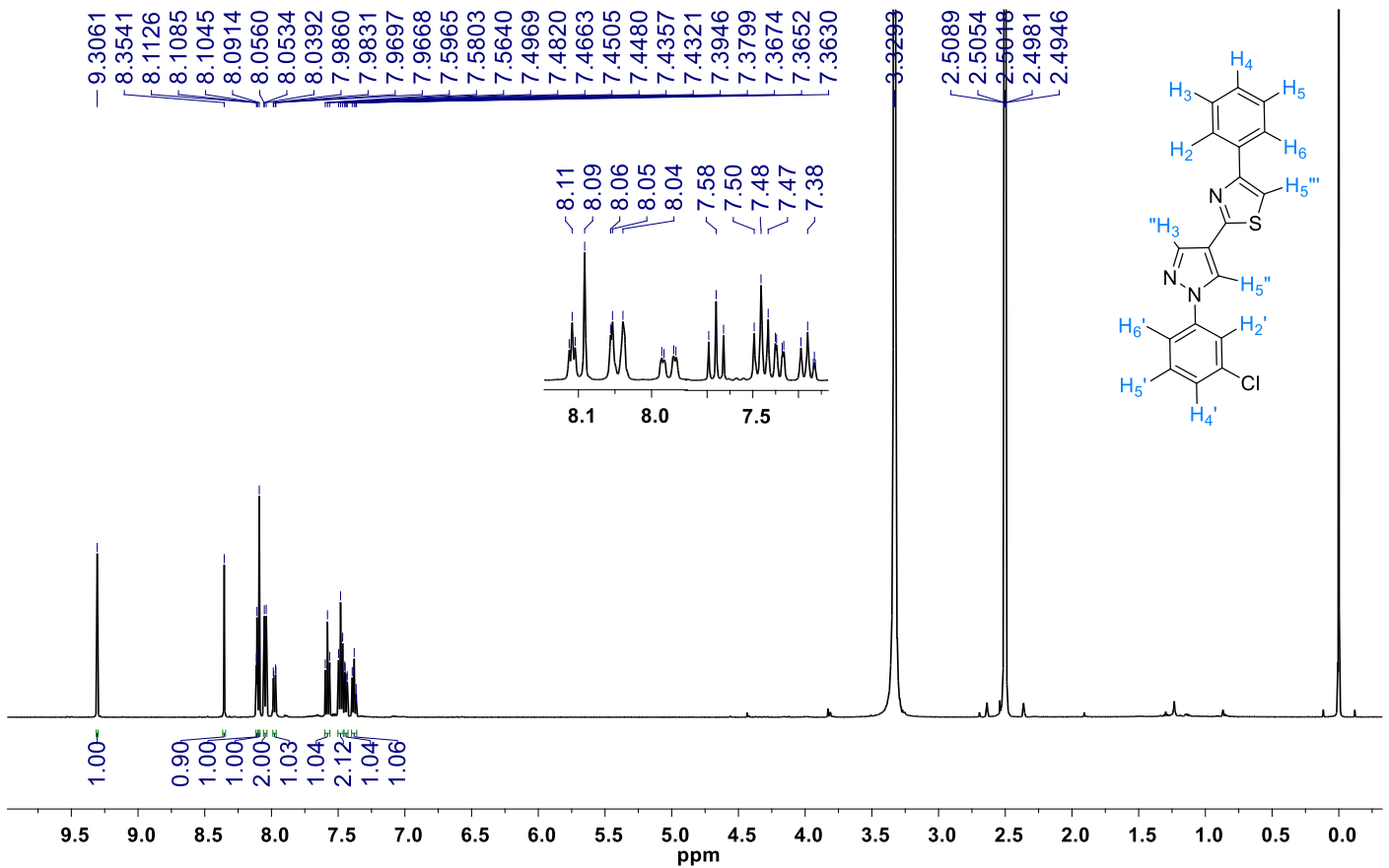
**Espectro 116: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2j**



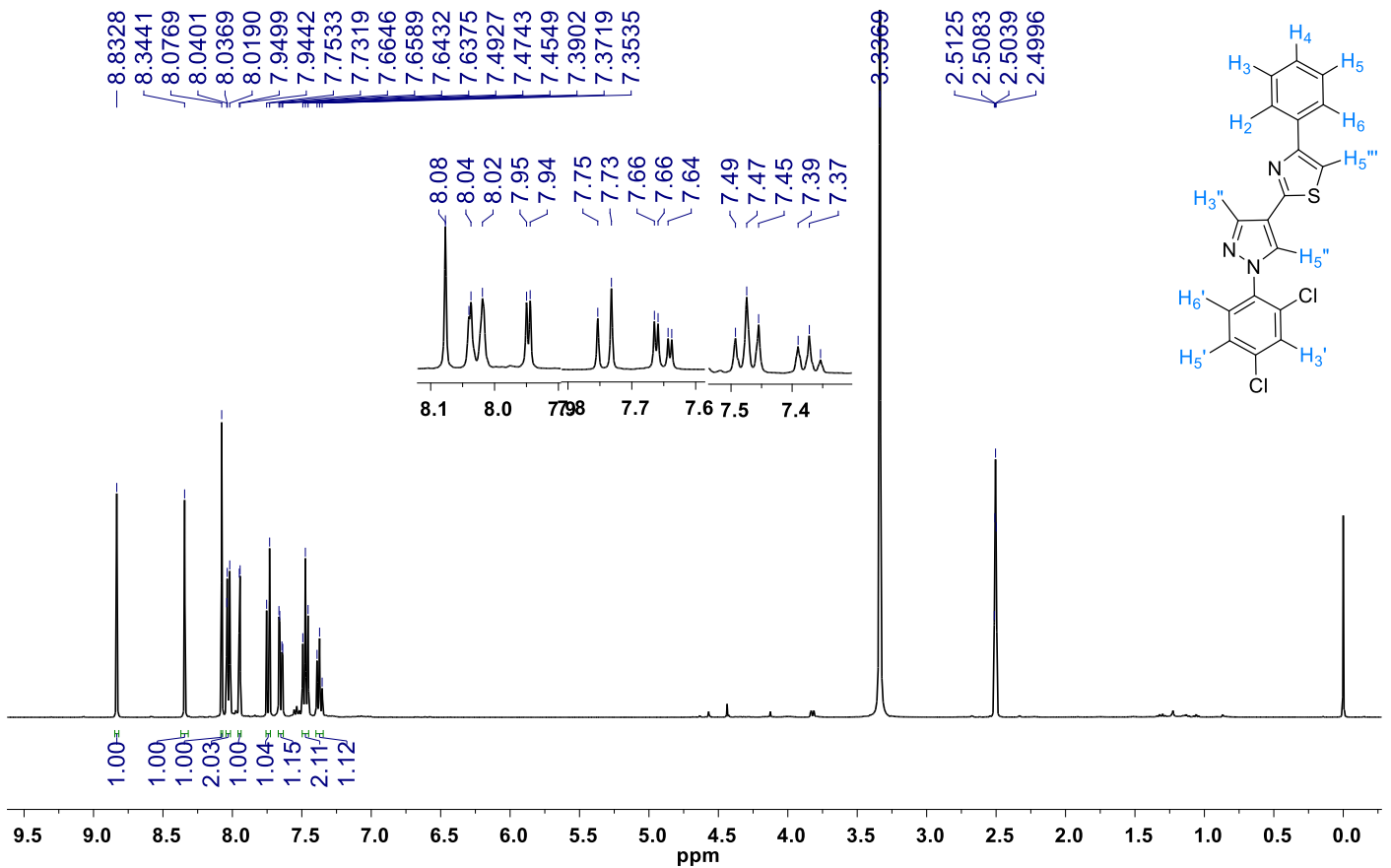
**Espectro 117: Espectro de massas de alta resolução do derivado 2k**



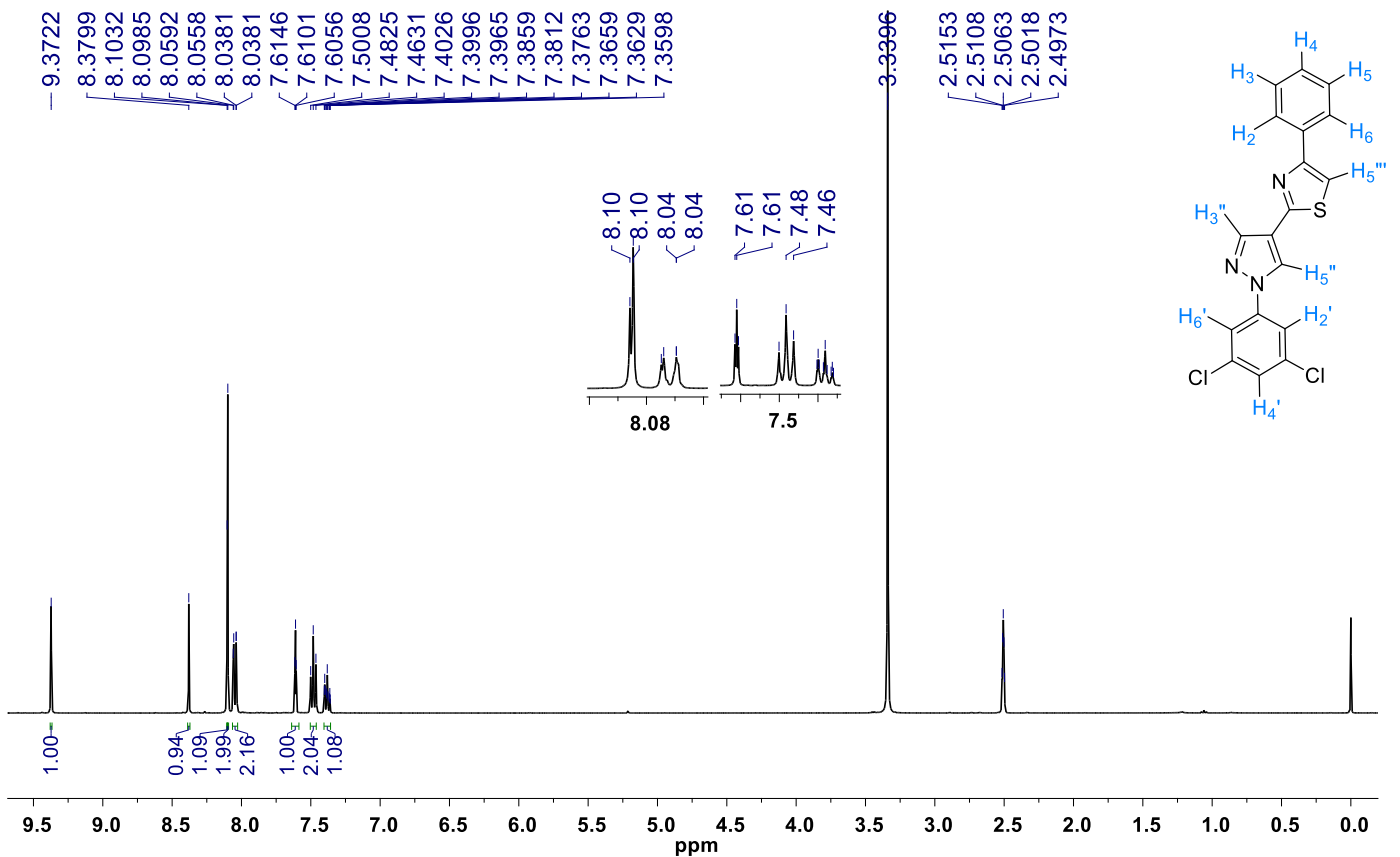
**Espectro 118: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 2a (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)**



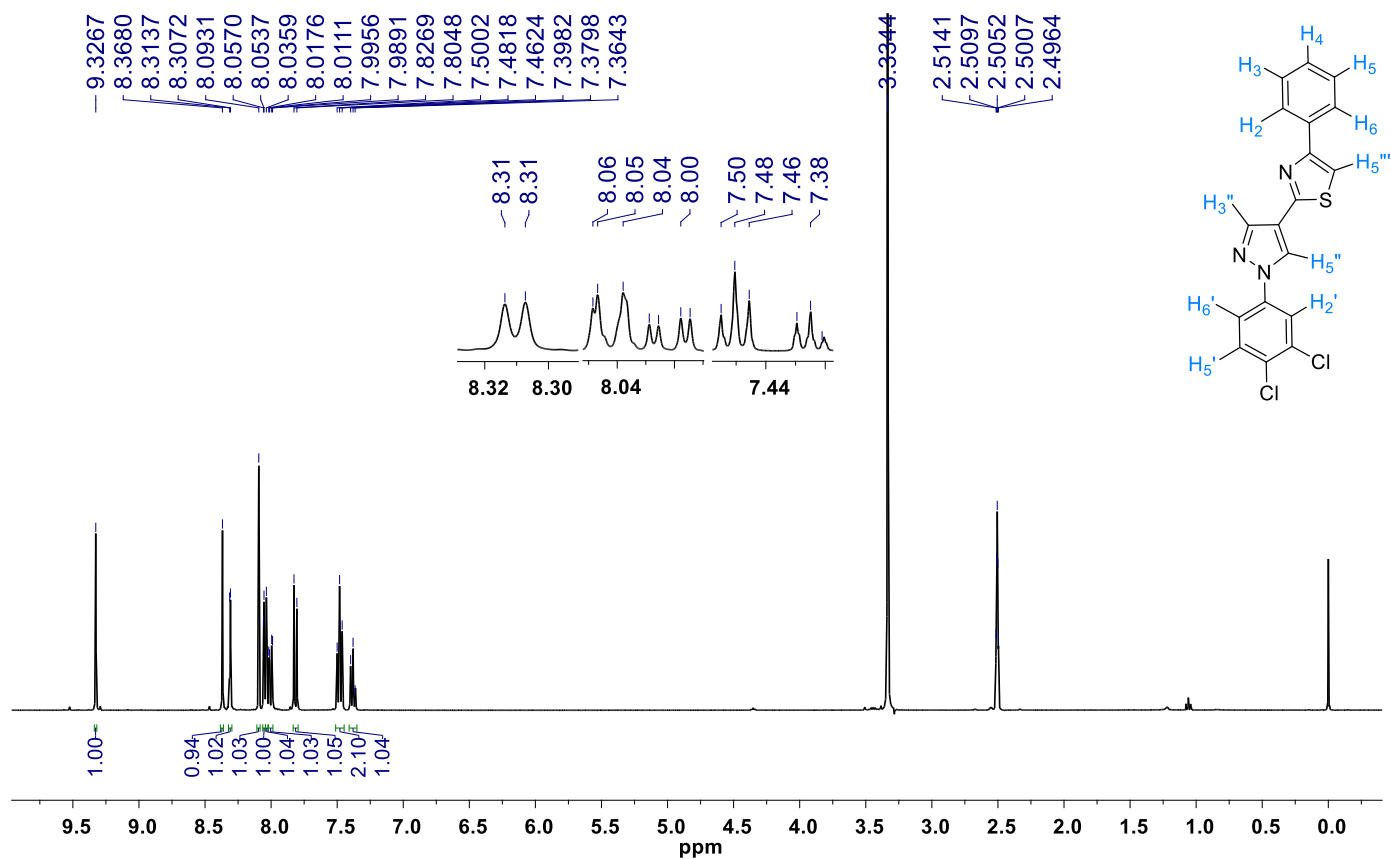
**Espectro 119: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2b (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



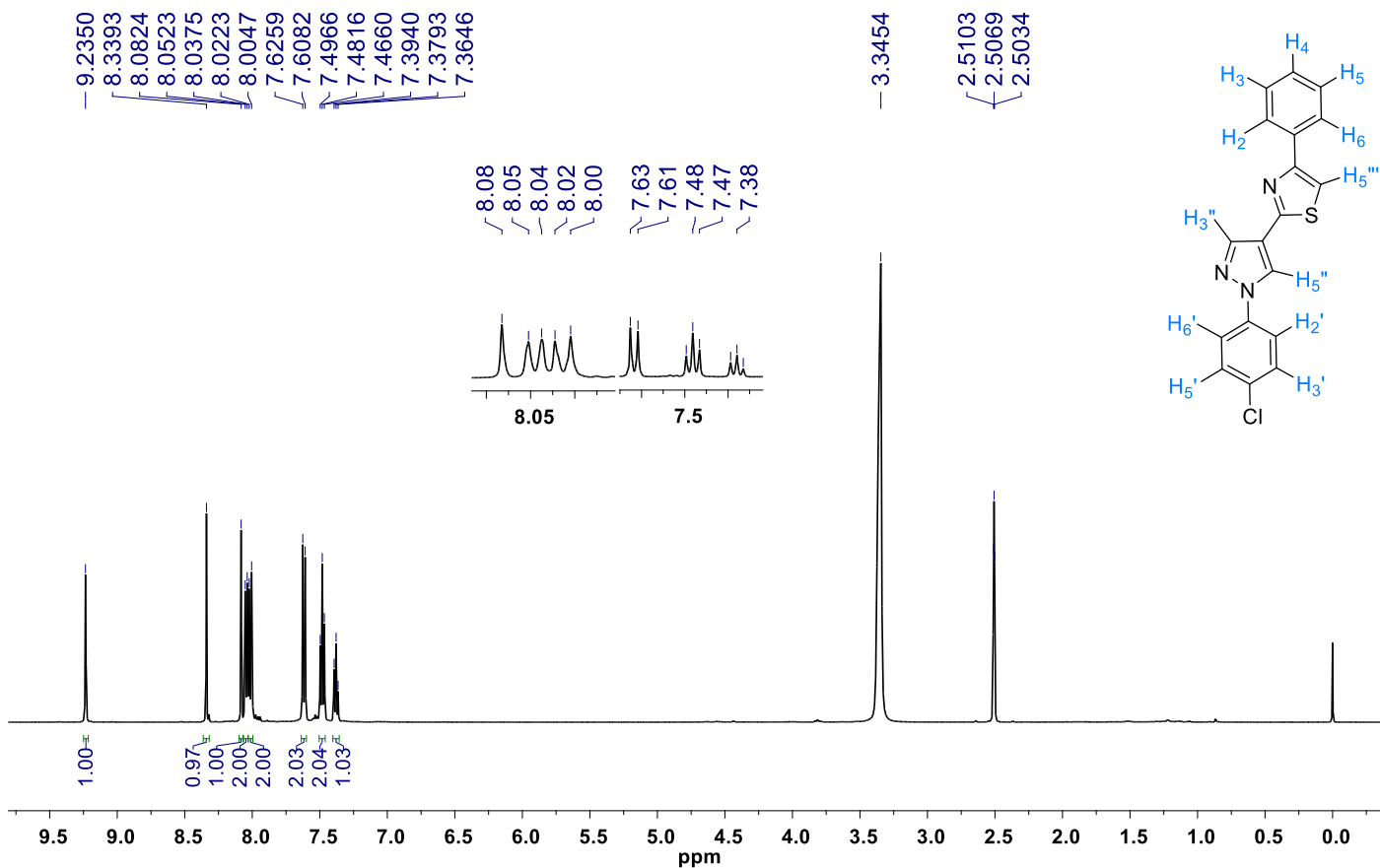
**Espectro 120: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2c (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



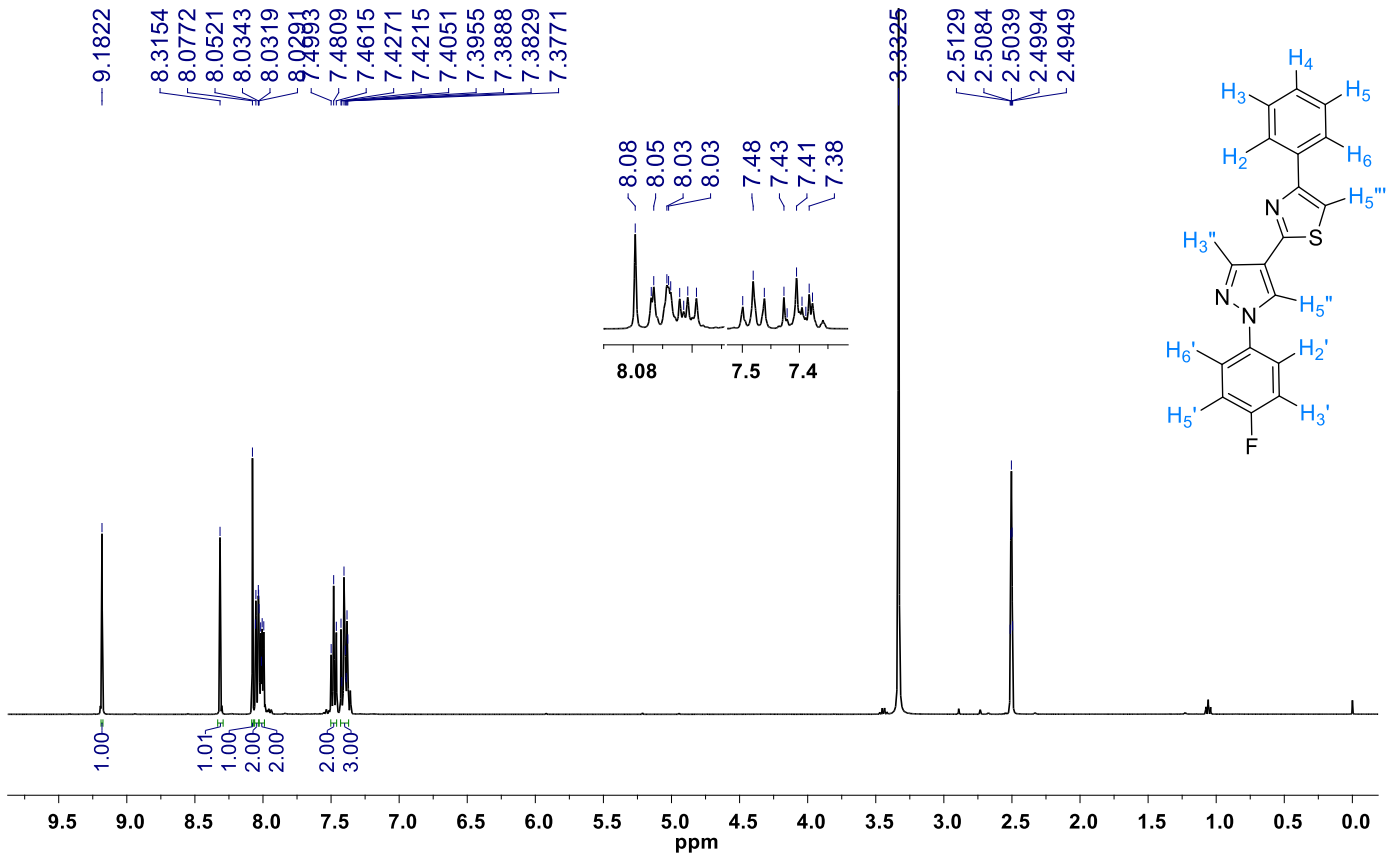
**Espectro 121: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2d (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



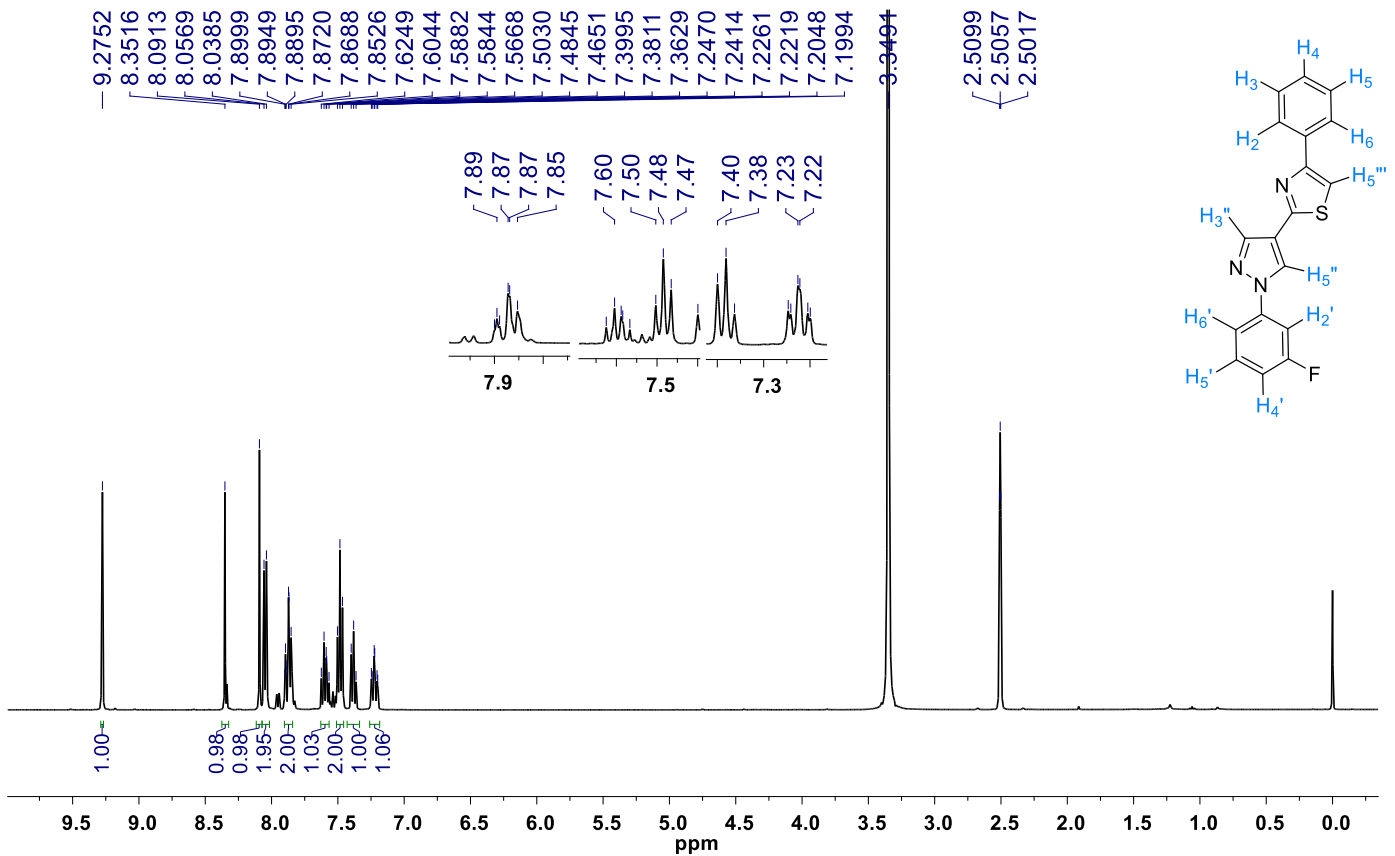
**Espectro 122: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2e (Solvente DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**



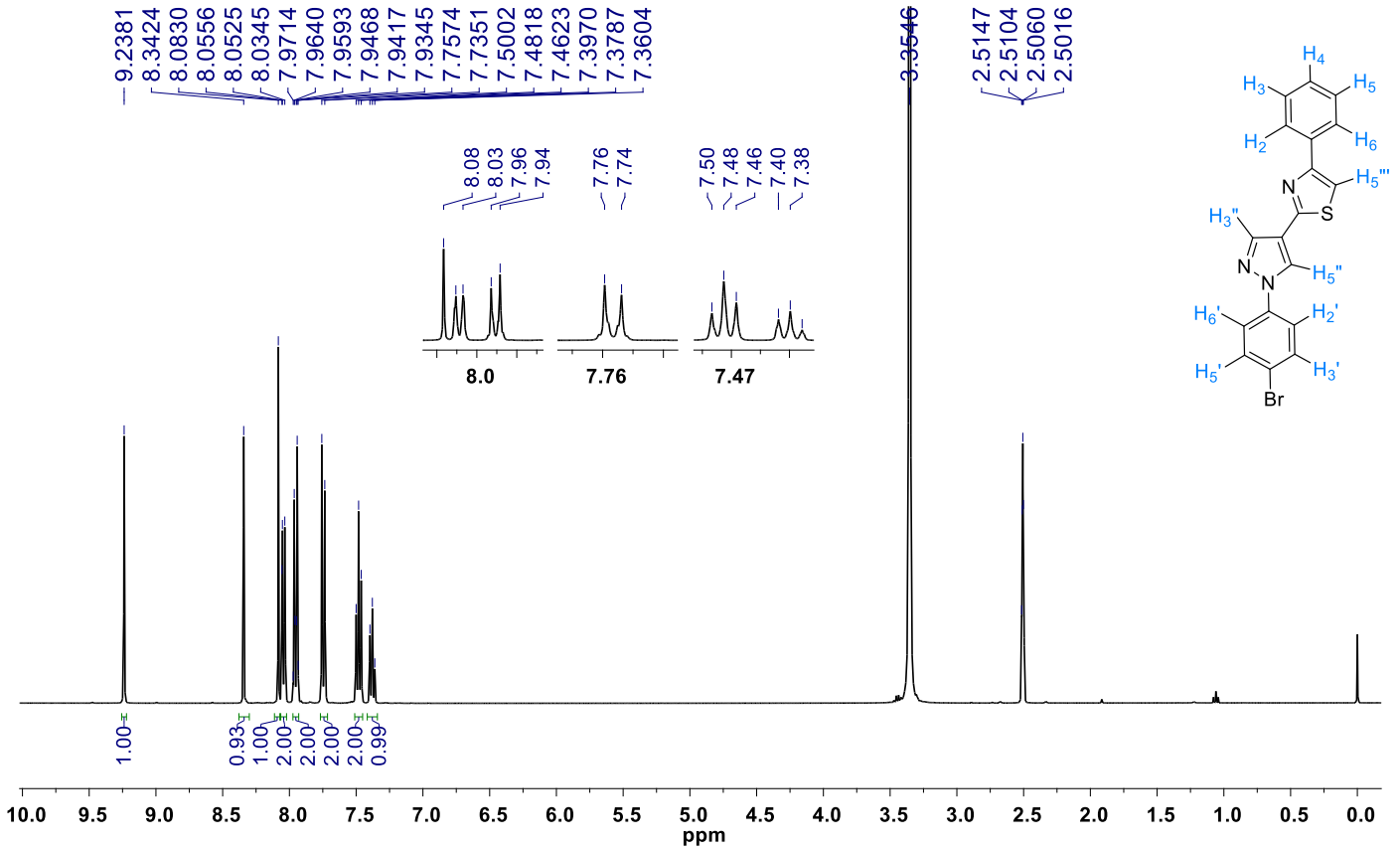
**Espectro 123: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2f (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



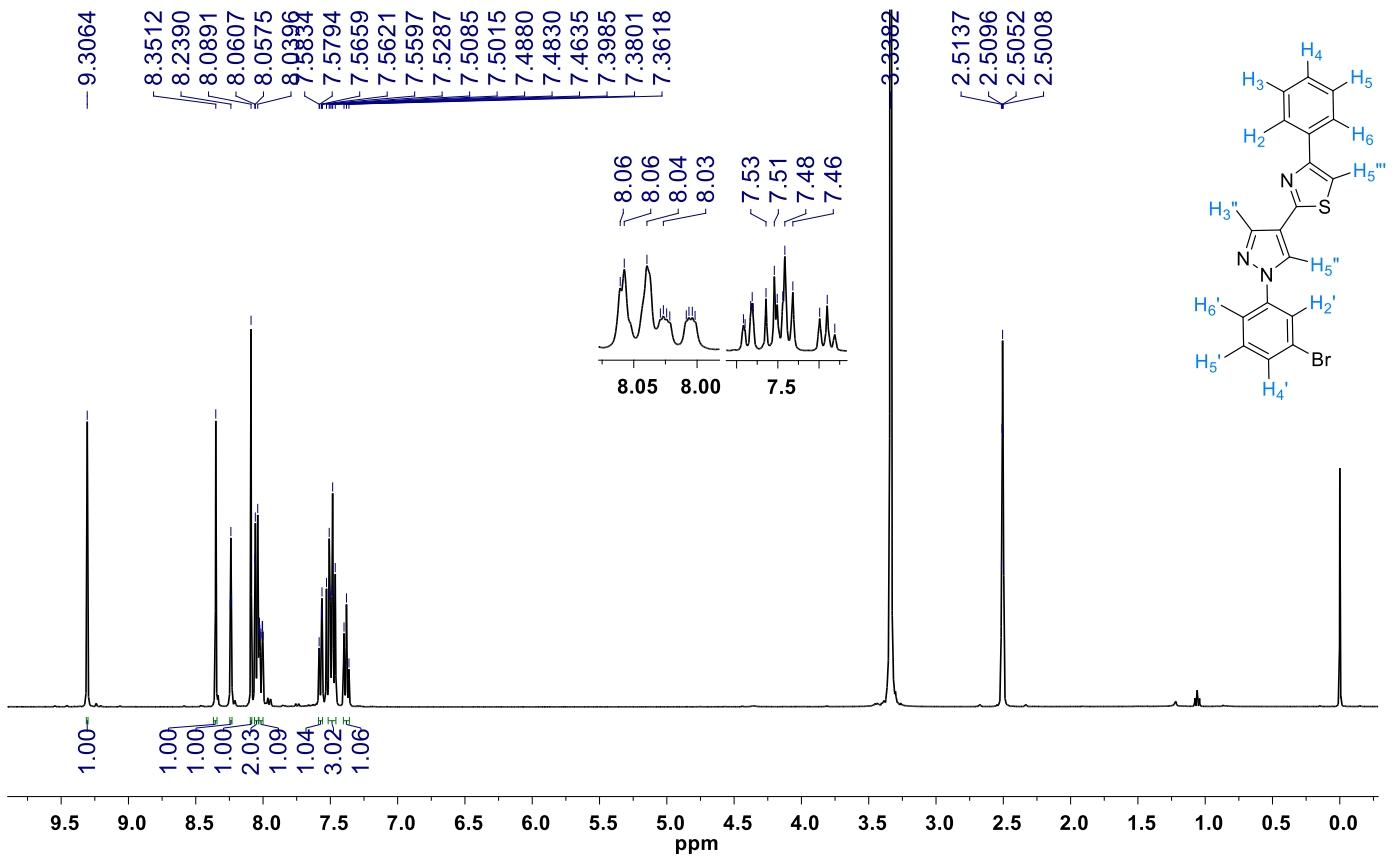
**Espectro 124: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2g (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



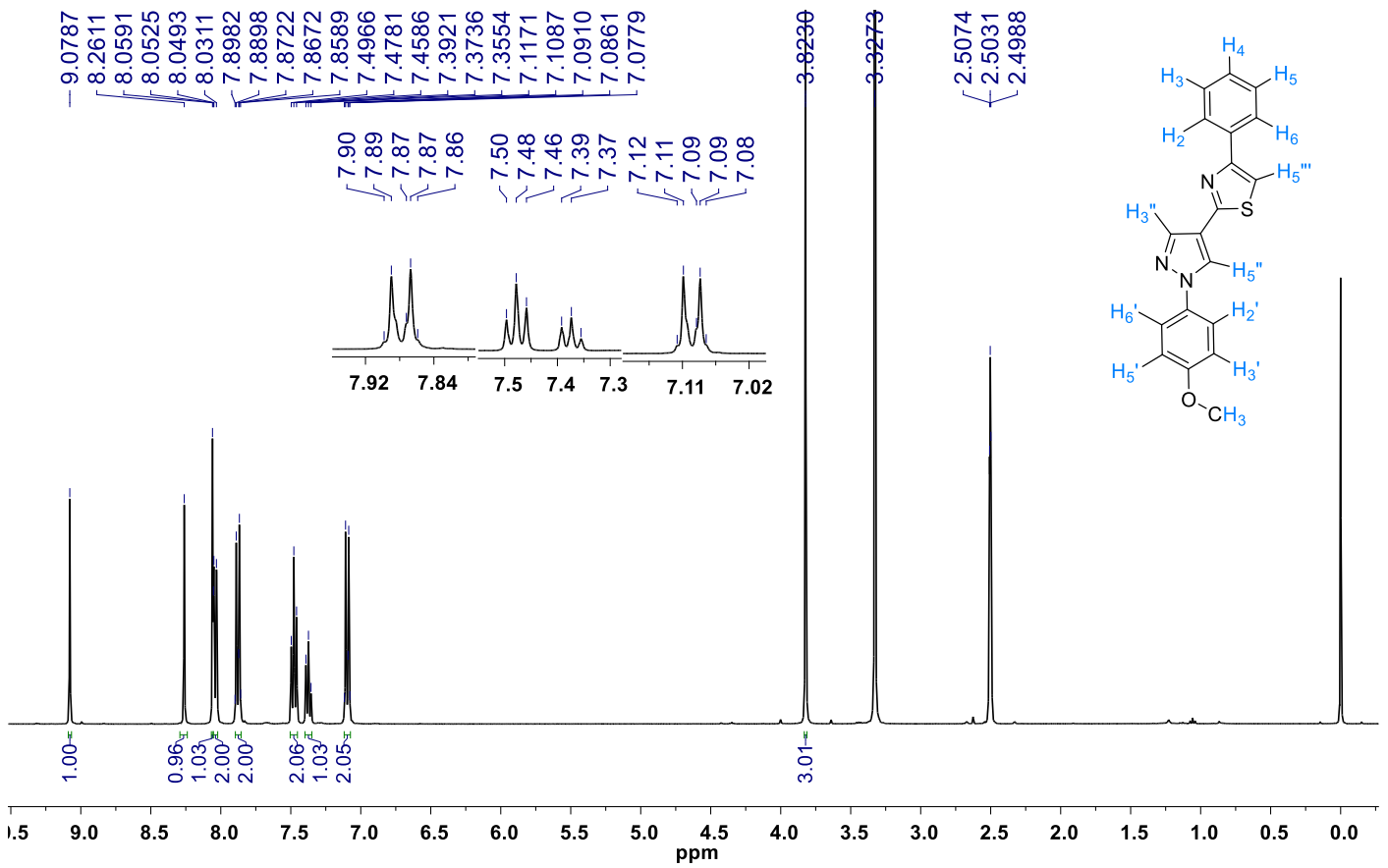
**Espectro 125: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2h (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



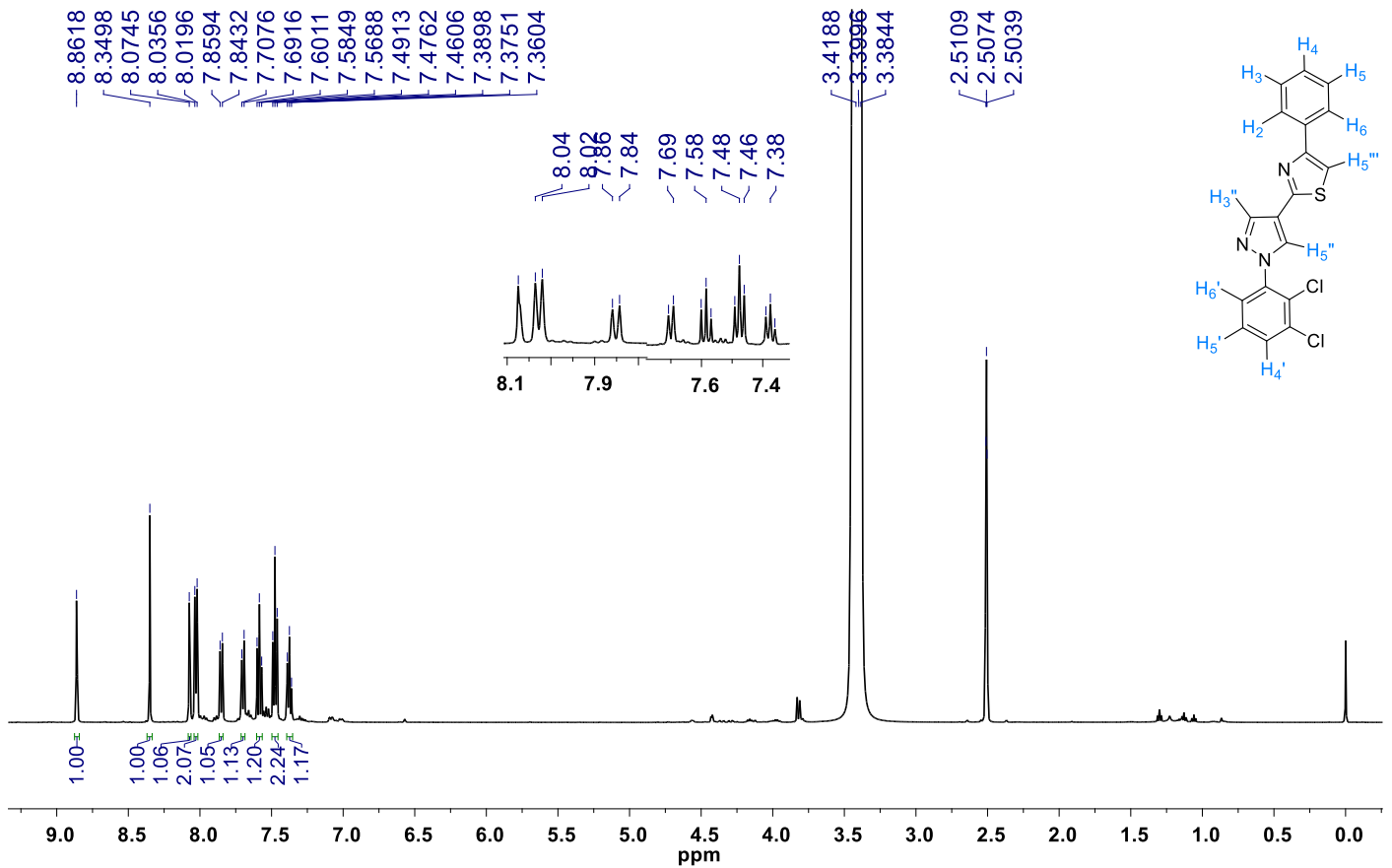
**Espectro 126: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 2i (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)**



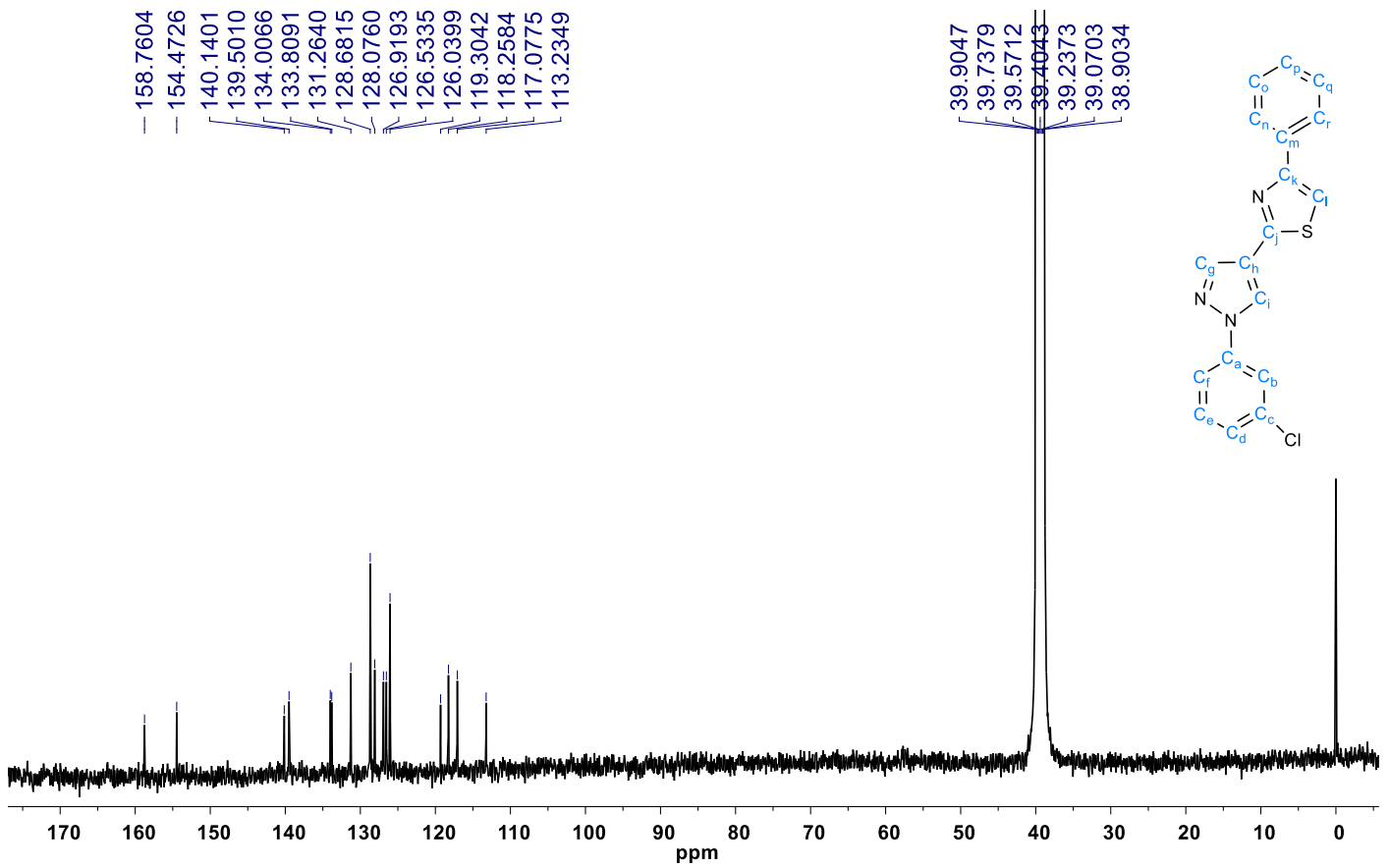
**Espectro 127: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 2j (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**



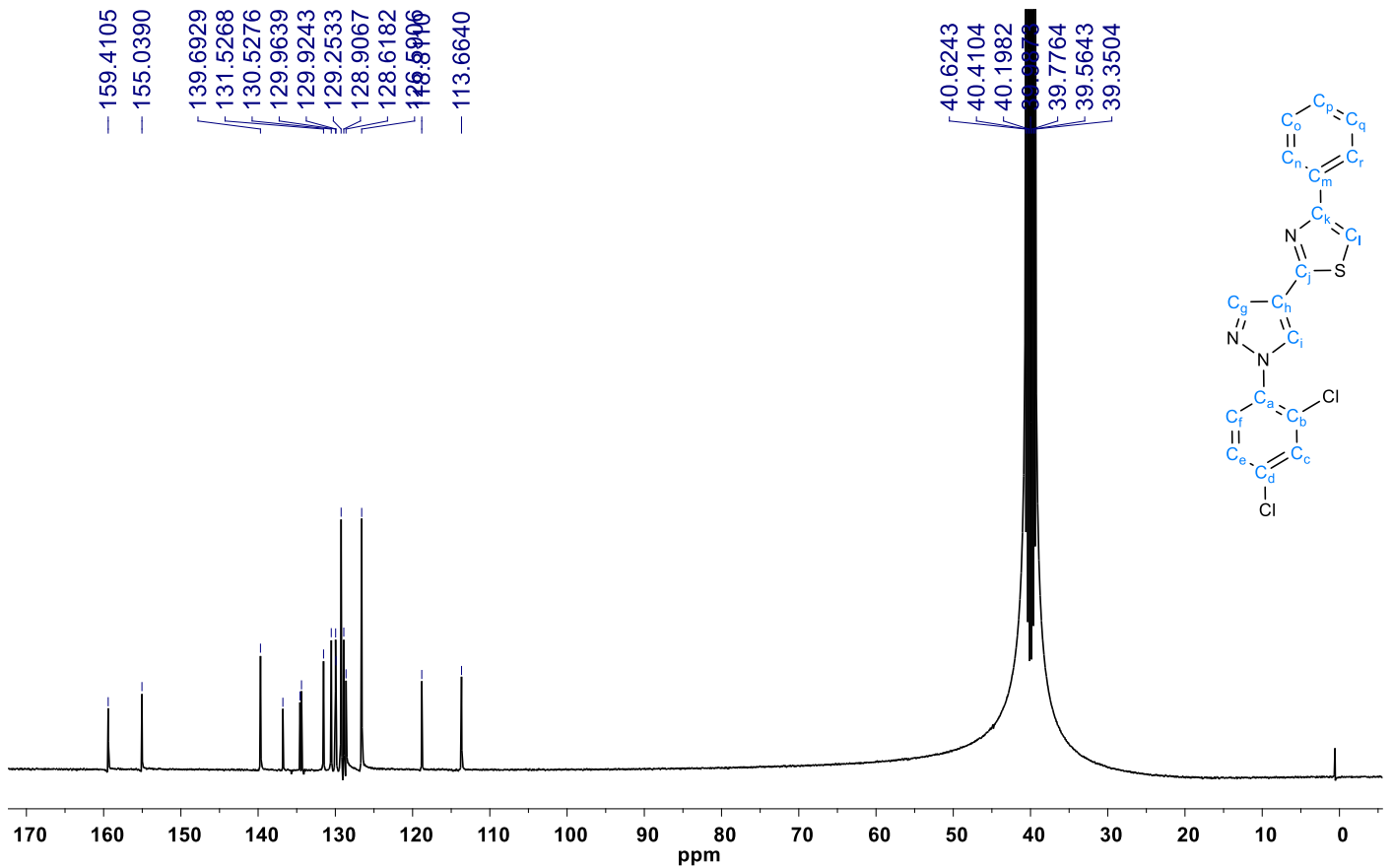
**Espectro 128: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 2k (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**



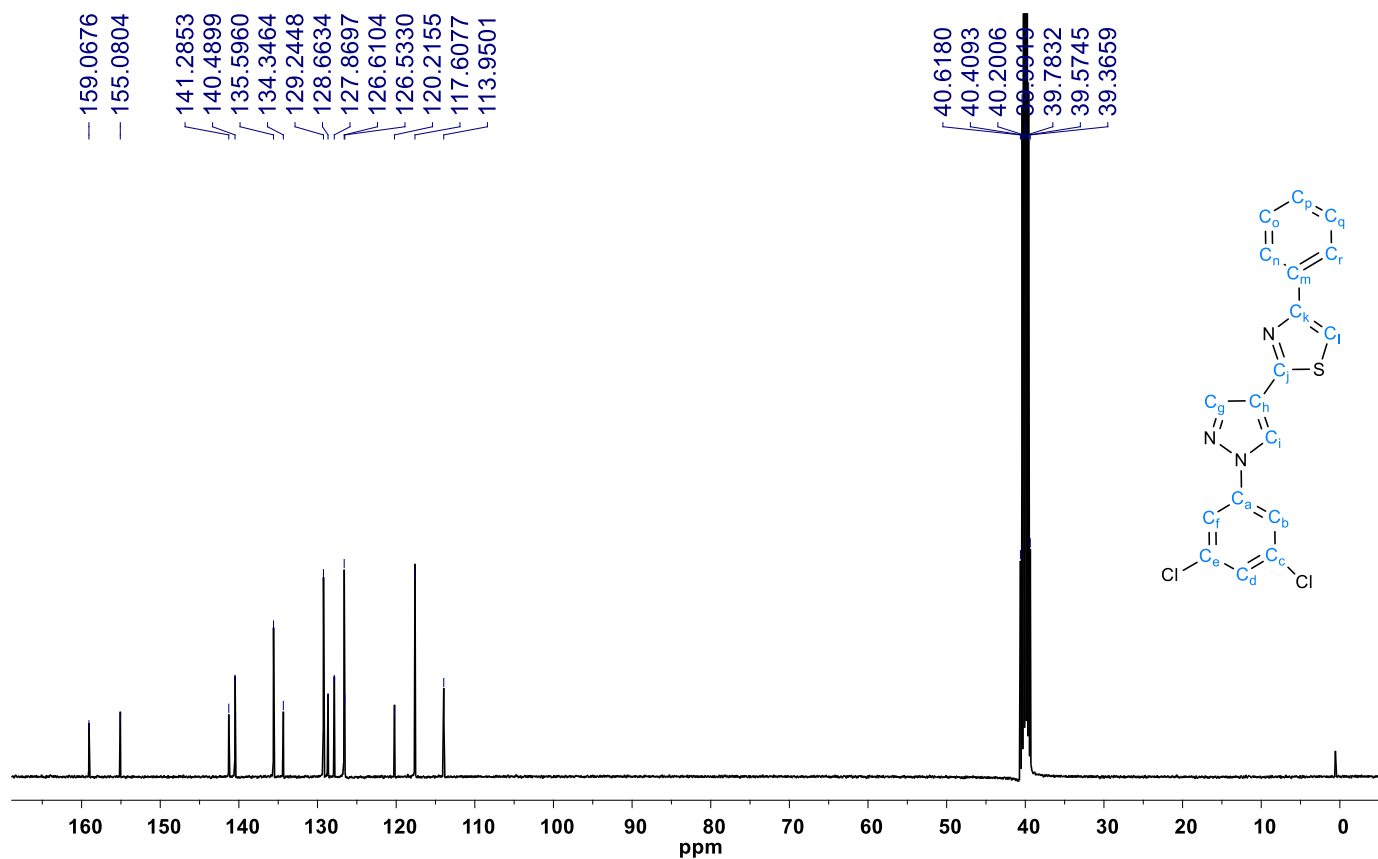
**Espectro 129: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2a (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)**



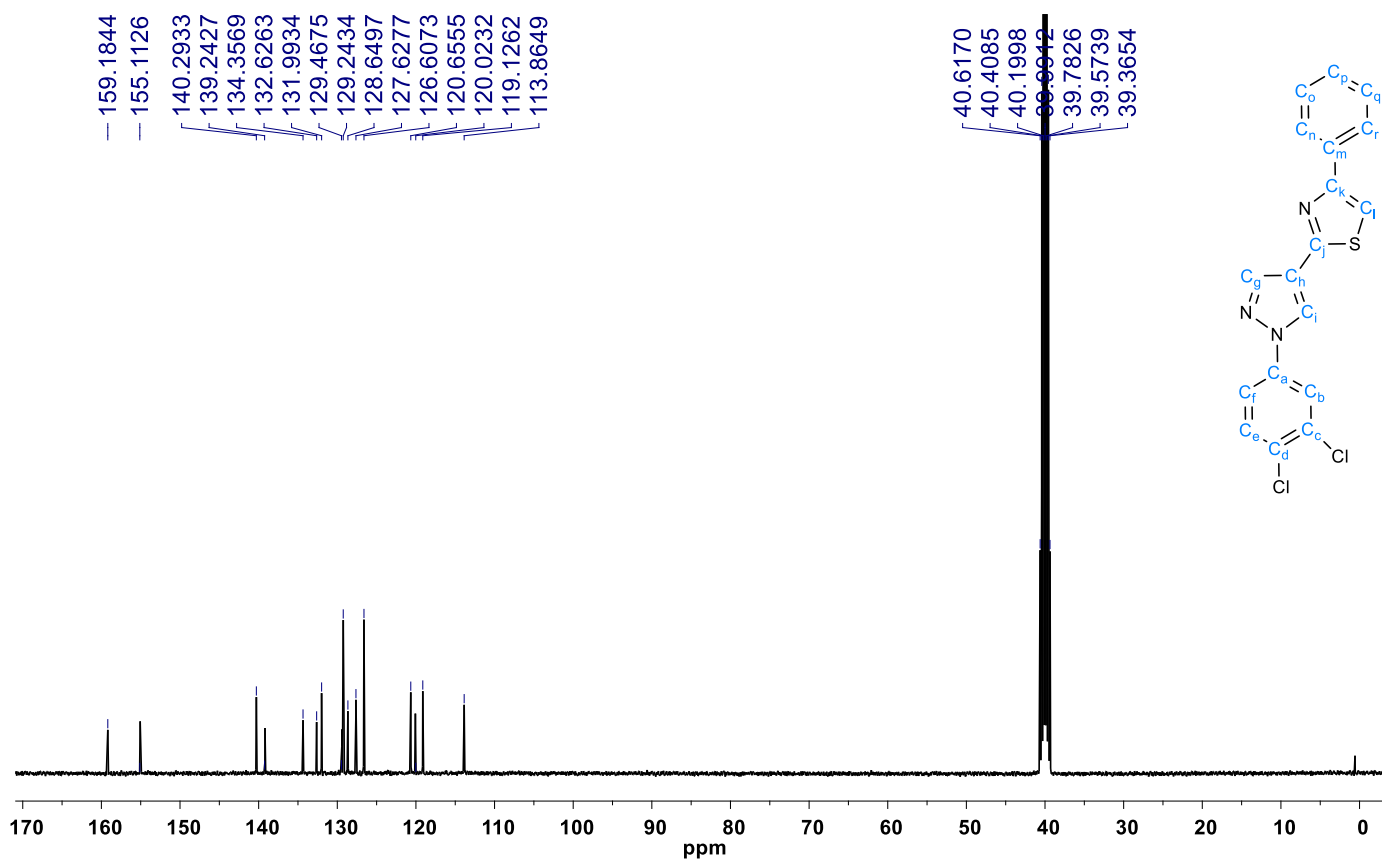
**Espectro 130: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2b (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



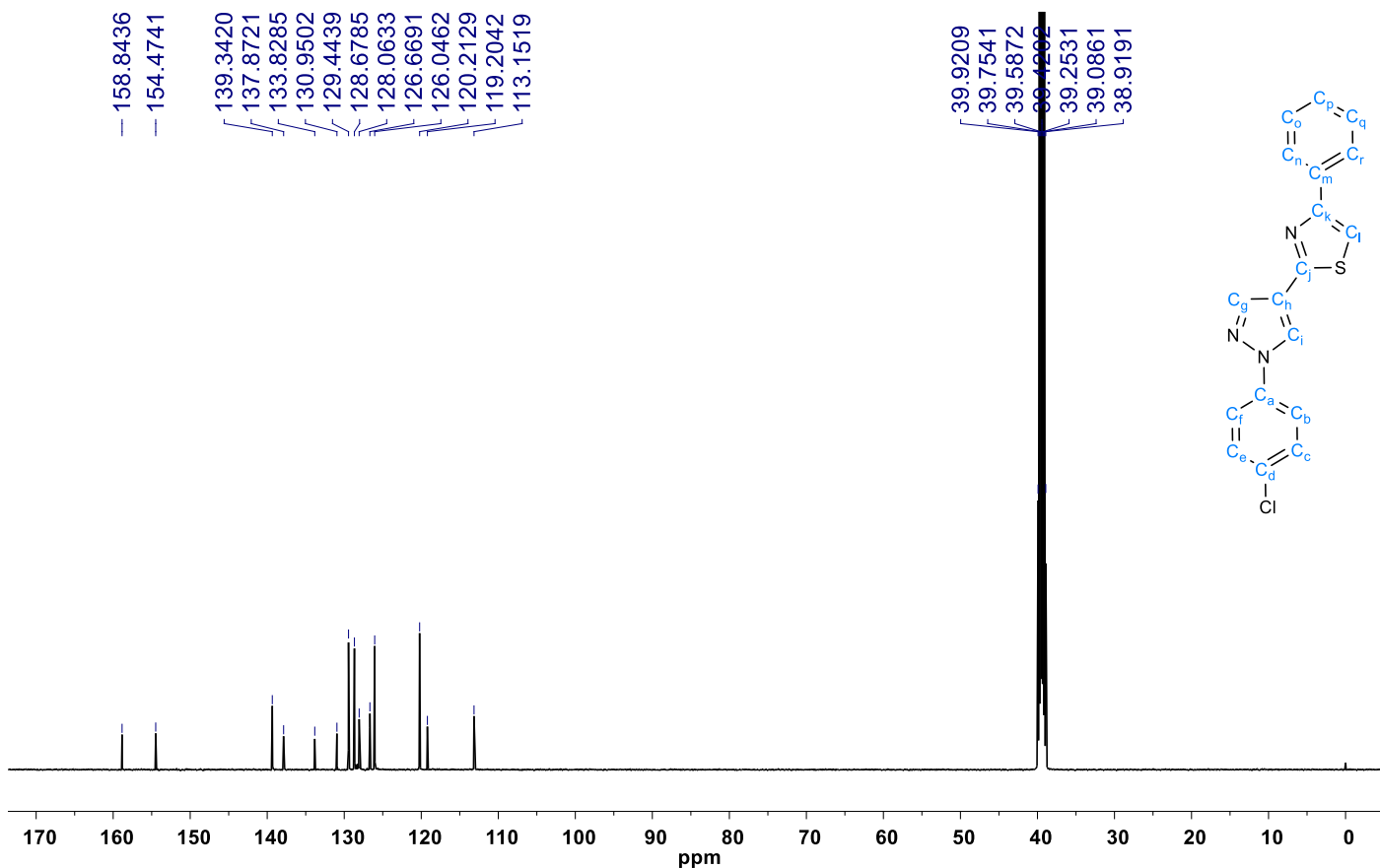
**Espectro 131: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2c (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



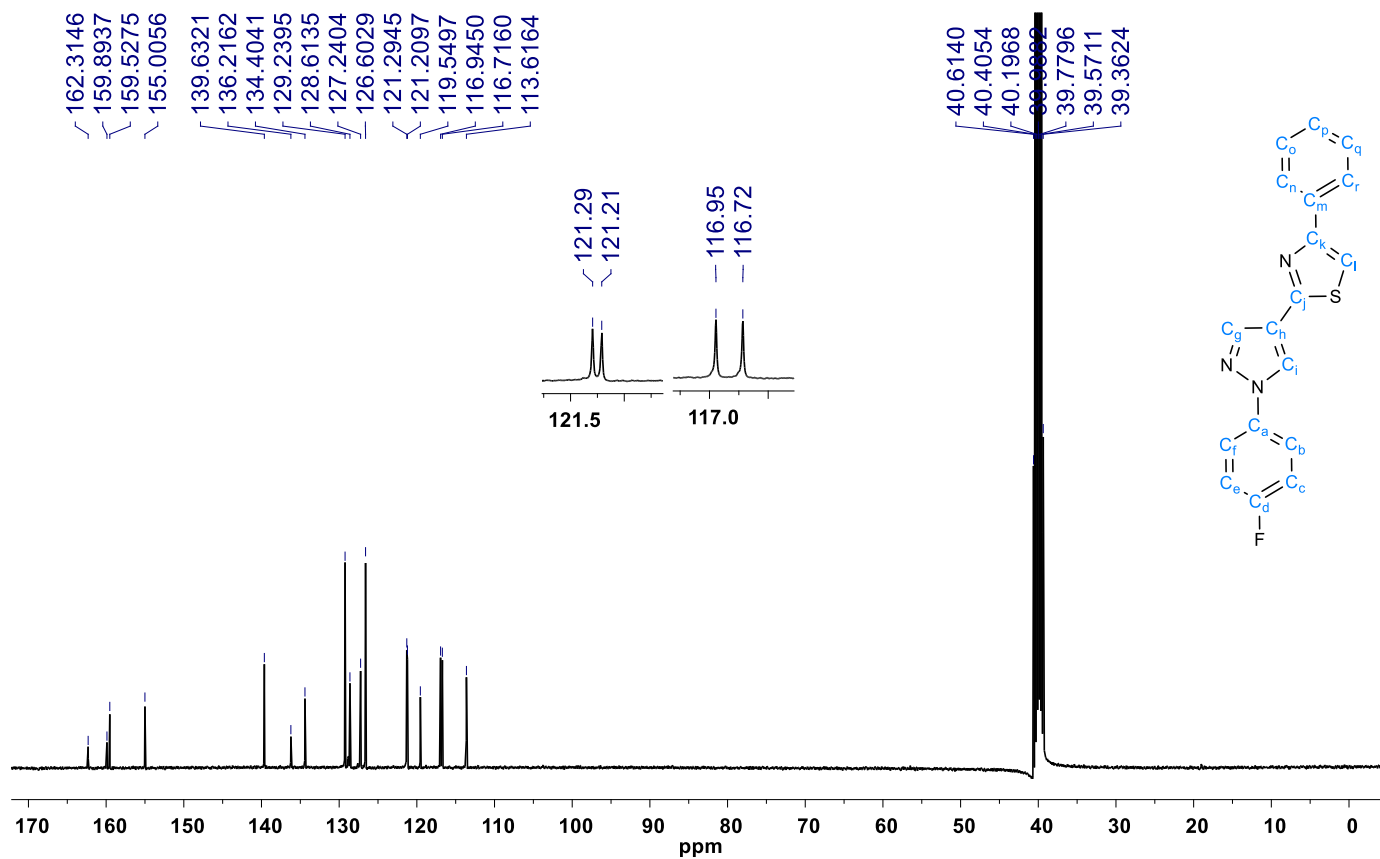
**Espectro 132: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2d (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



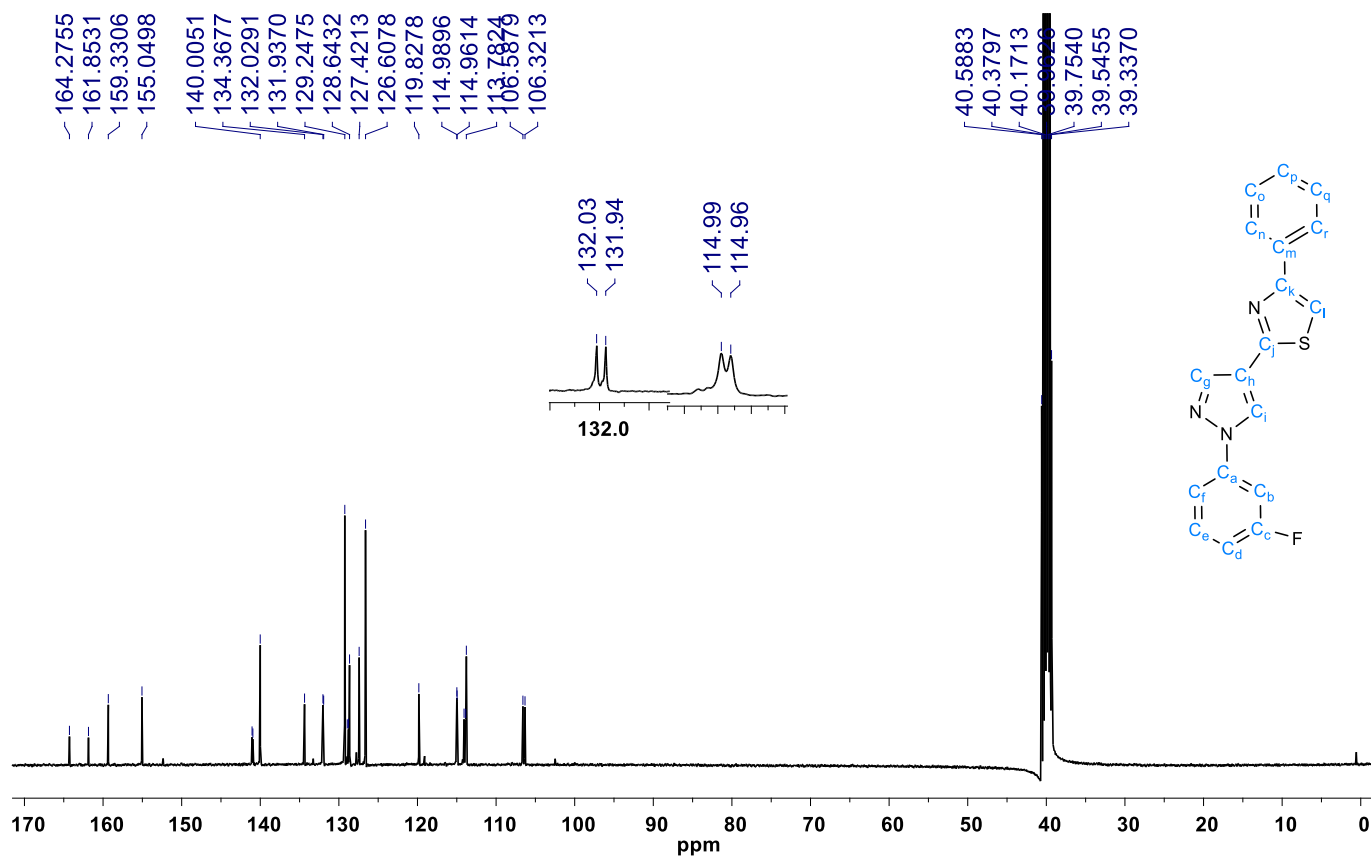
**Espectro 133: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2e (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



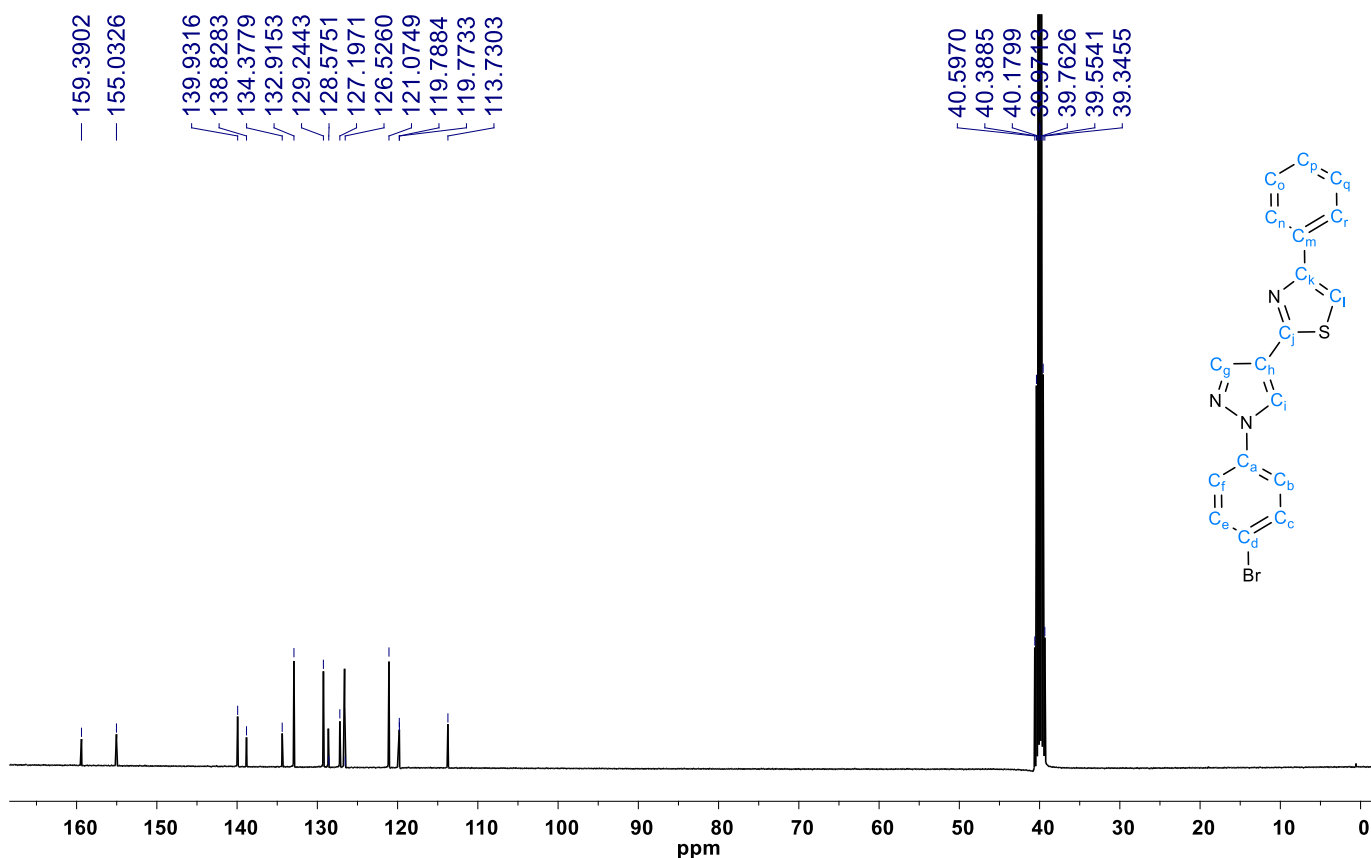
**Espectro 134: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2f (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



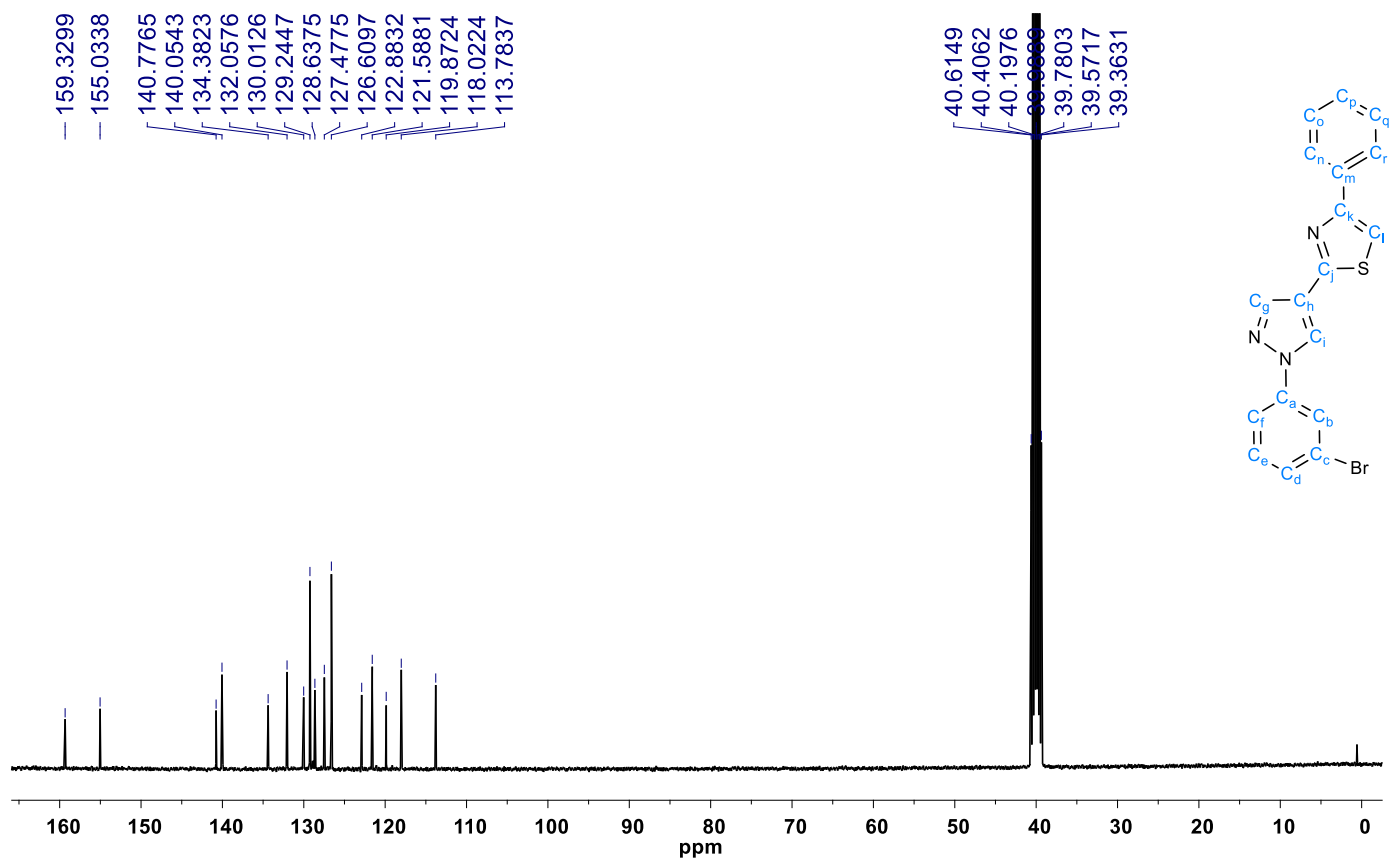
**Espectro 135: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2g (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



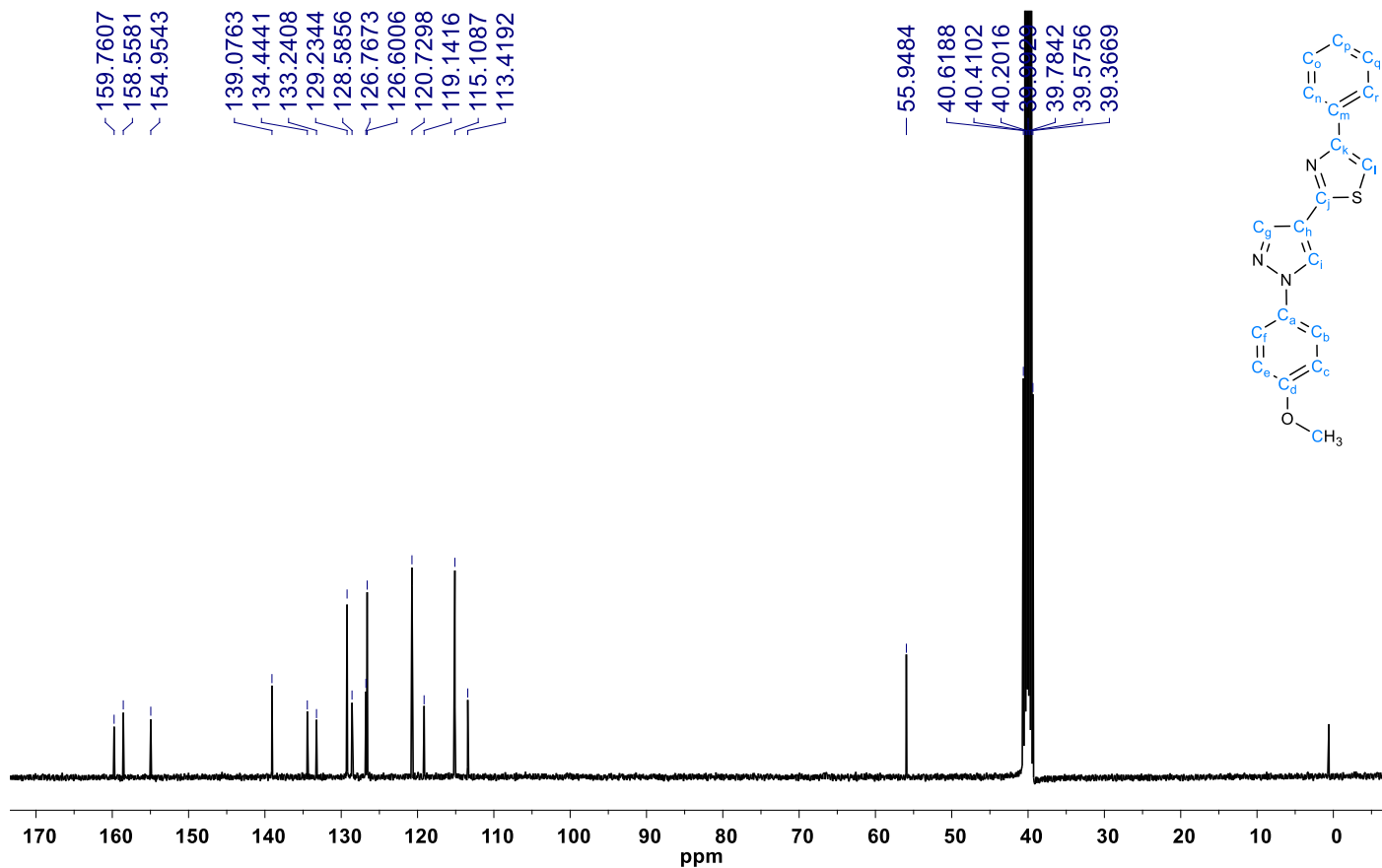
**Espectro 136: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2h (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



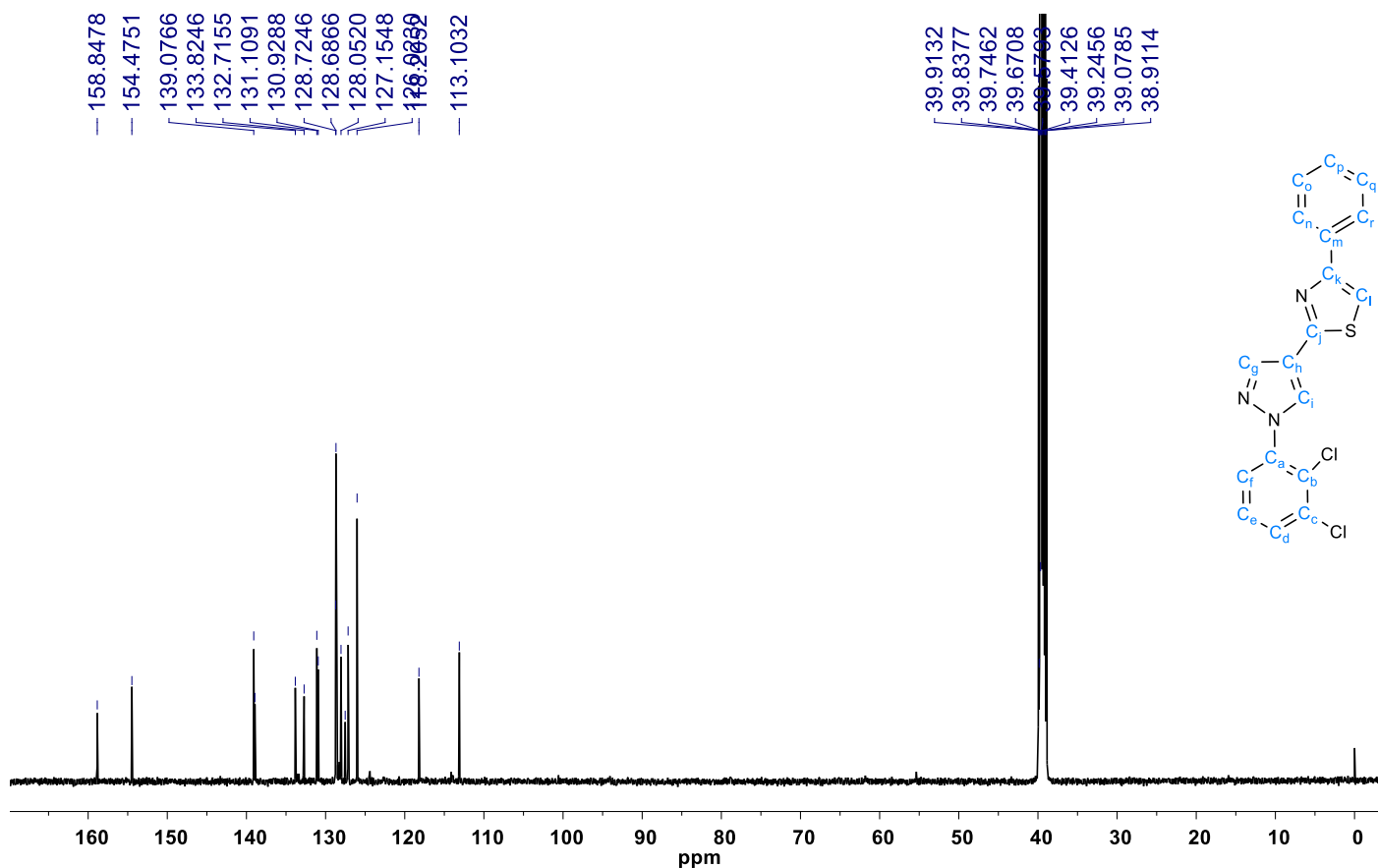
**Espectro 137: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2i (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



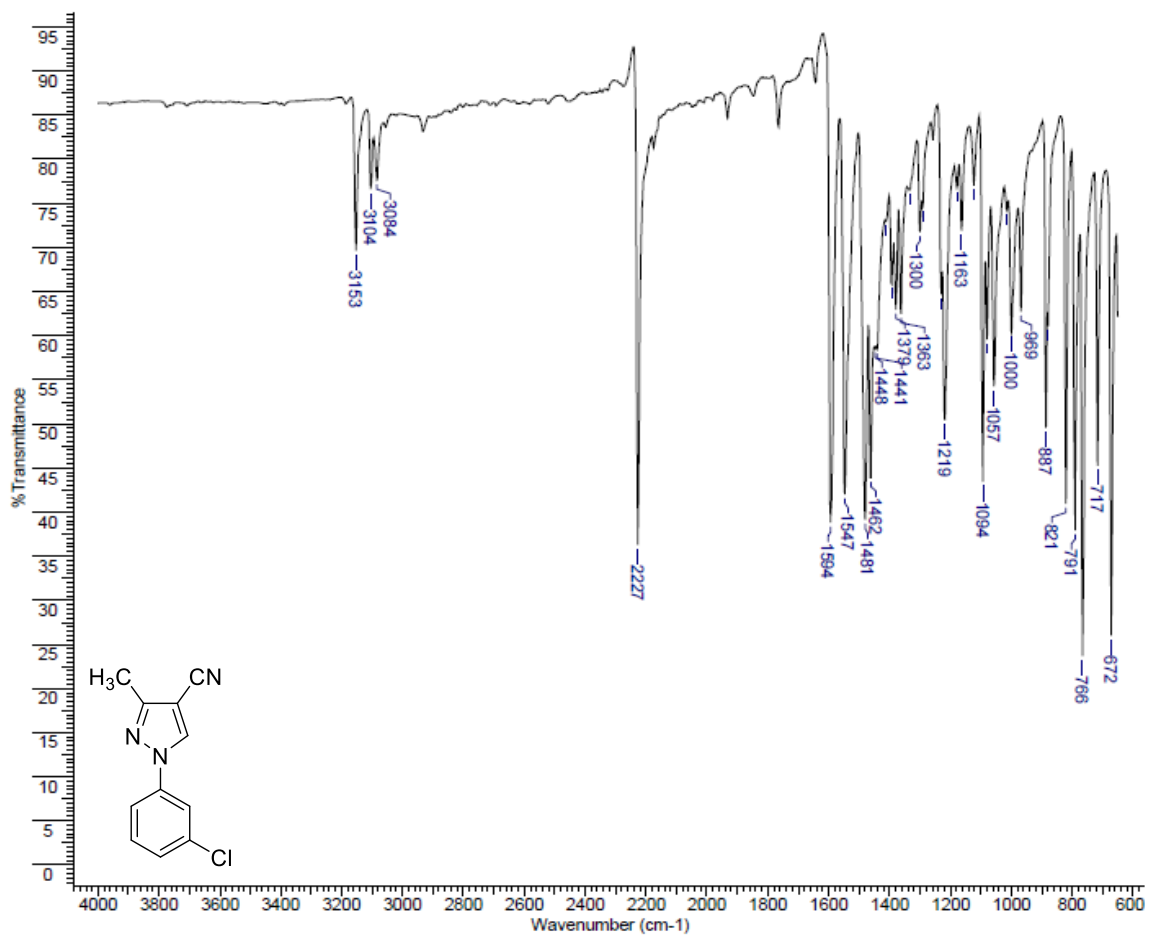
**Espectro 138: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2j (Solvente DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**



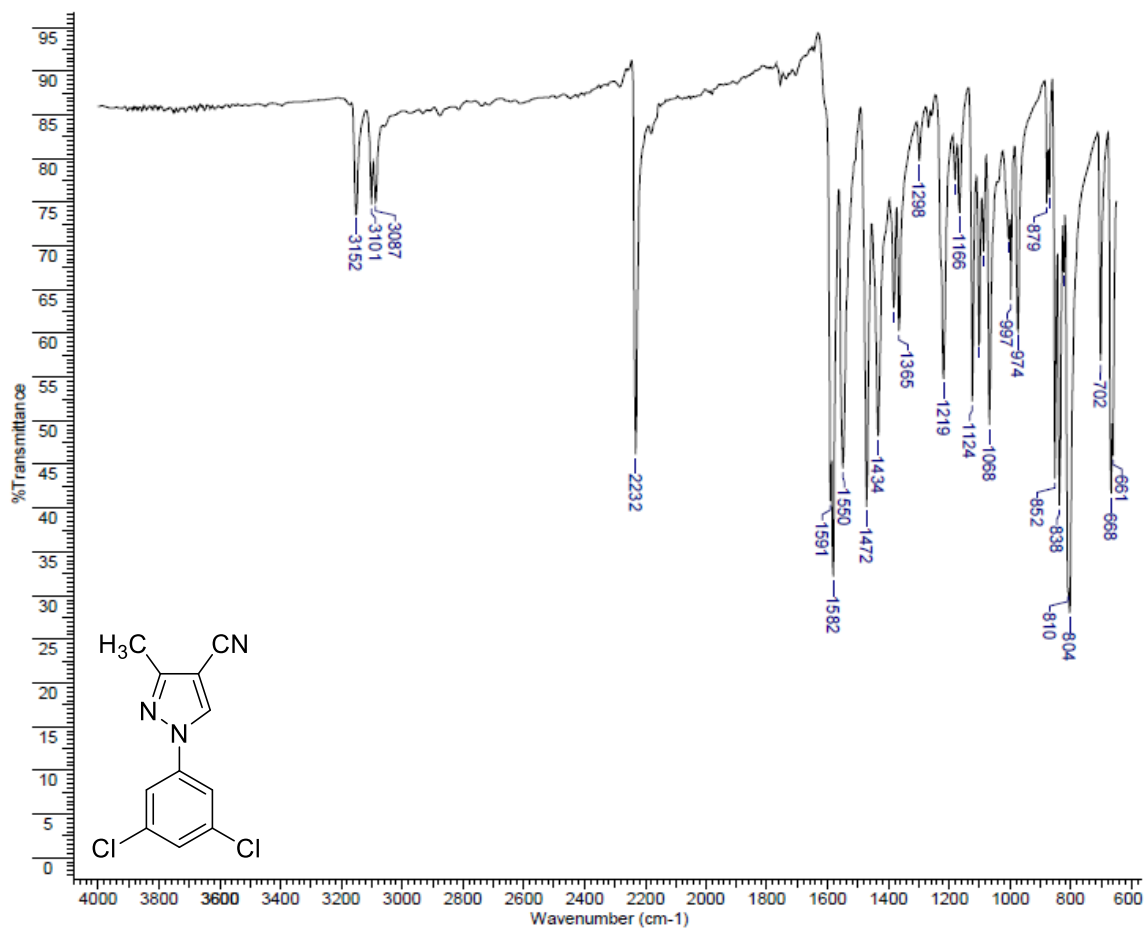
**Espectro 139: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 2k (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



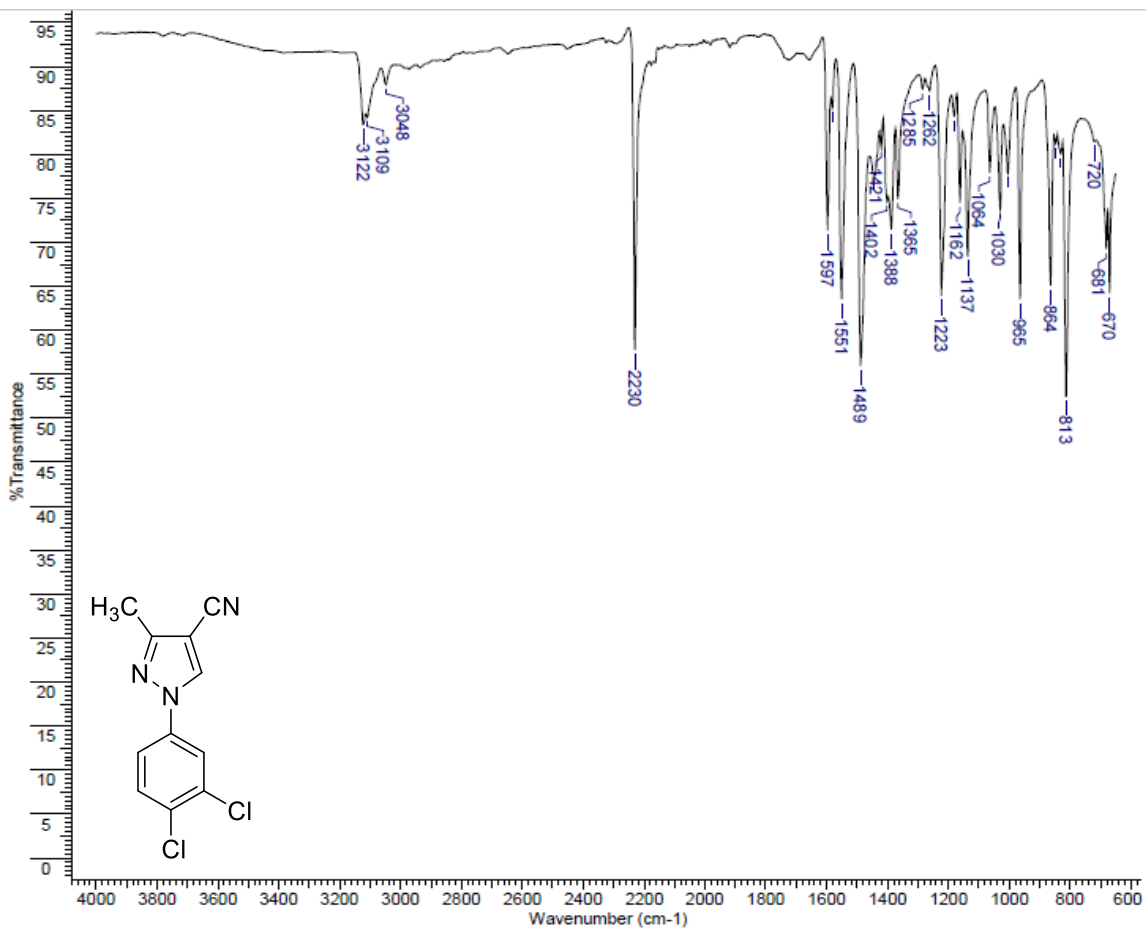
**Espectro 140: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11a**



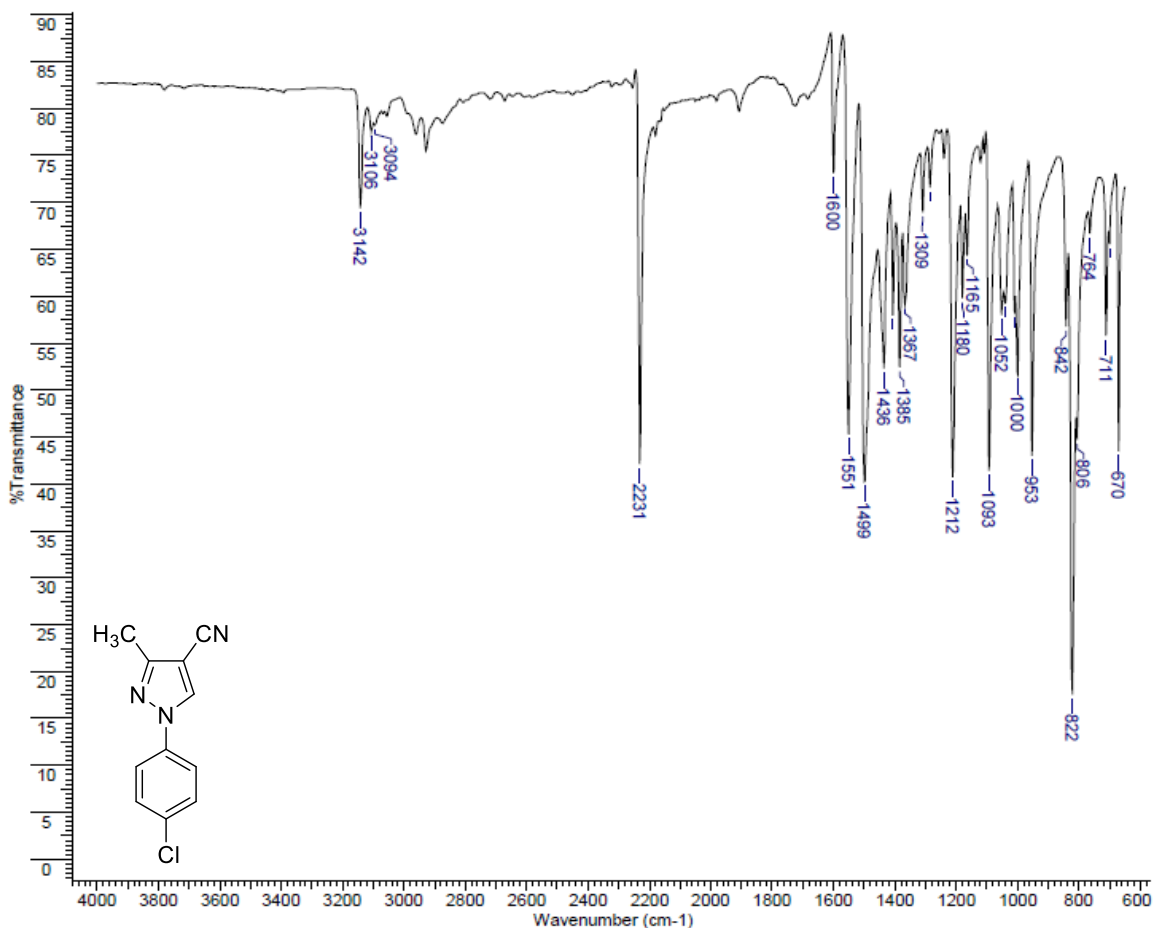
**Espectro 141: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11c**



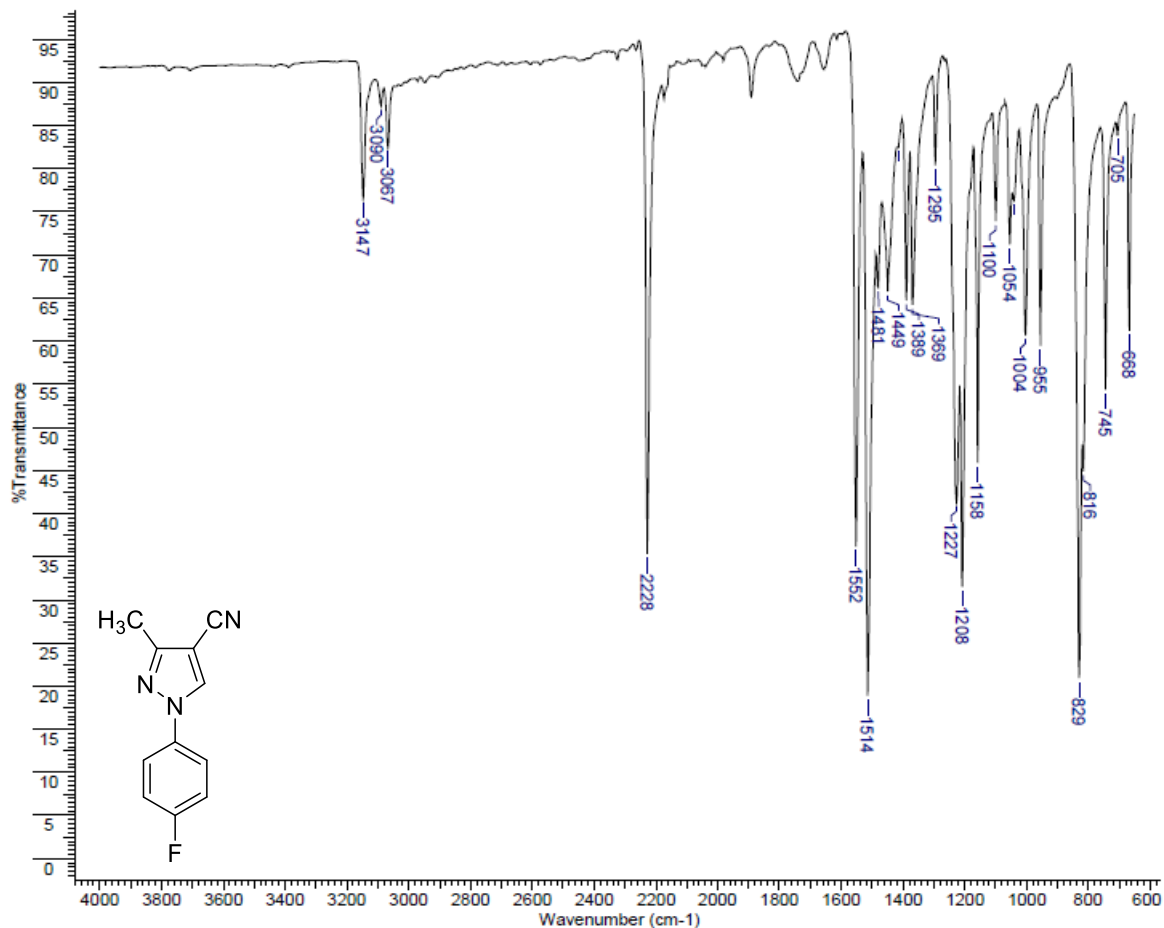
**Espectro 142: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11d**



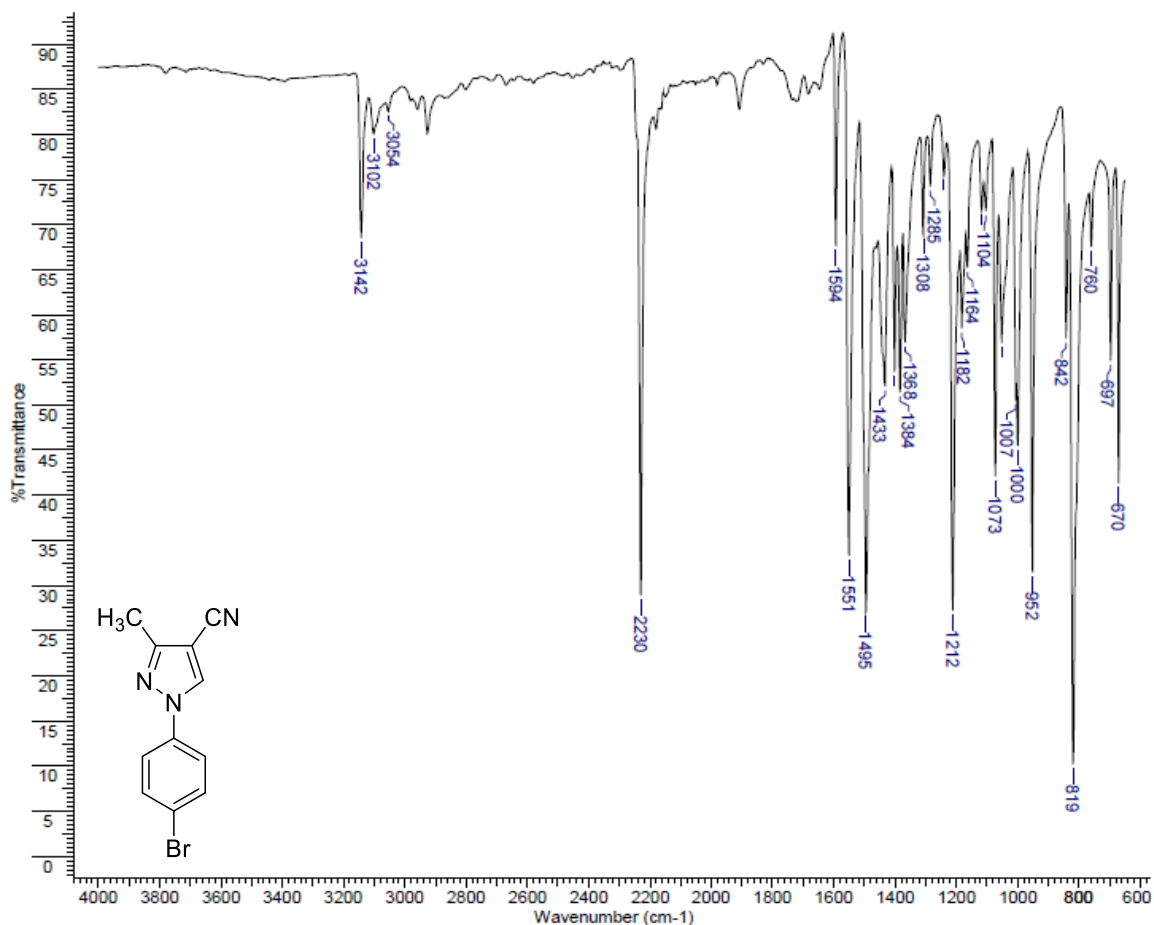
**Espectro 143: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11e**



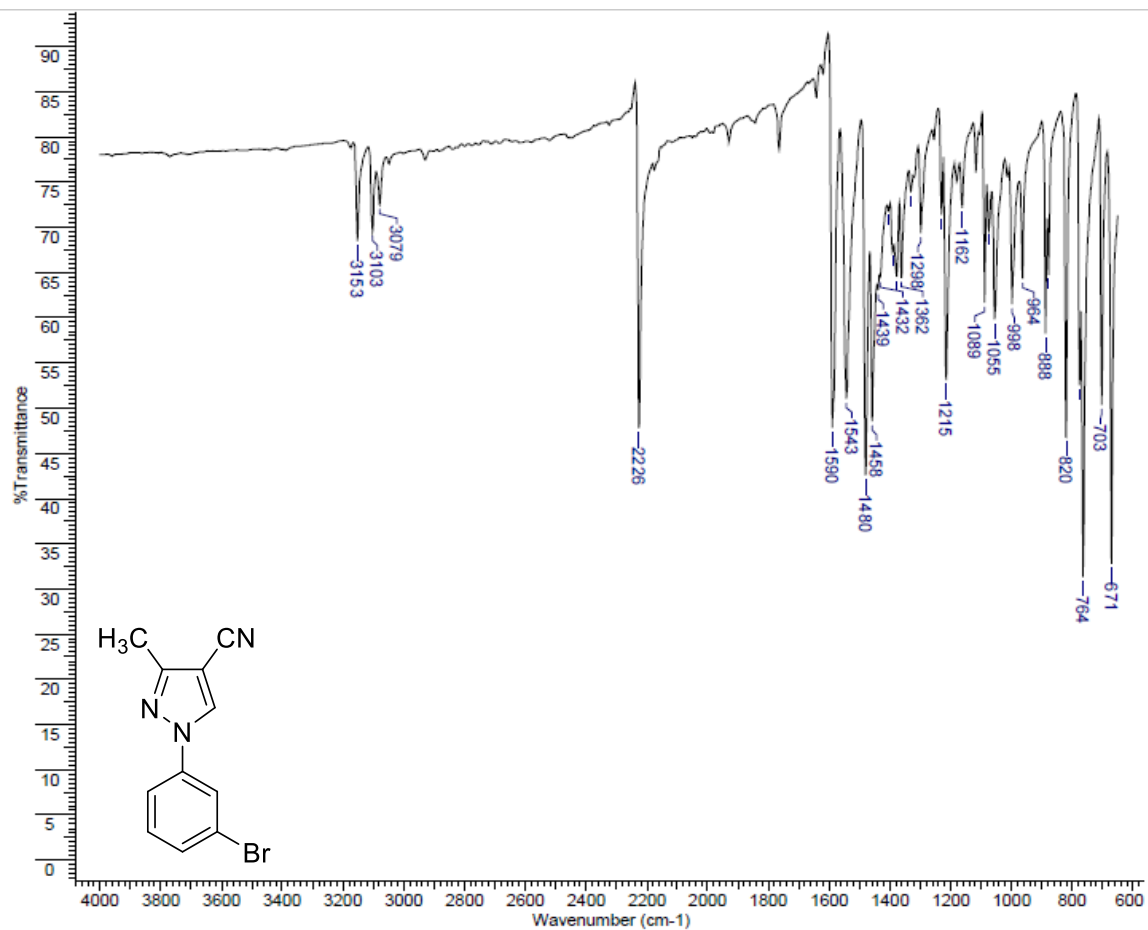
**Espectro 144: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11f**



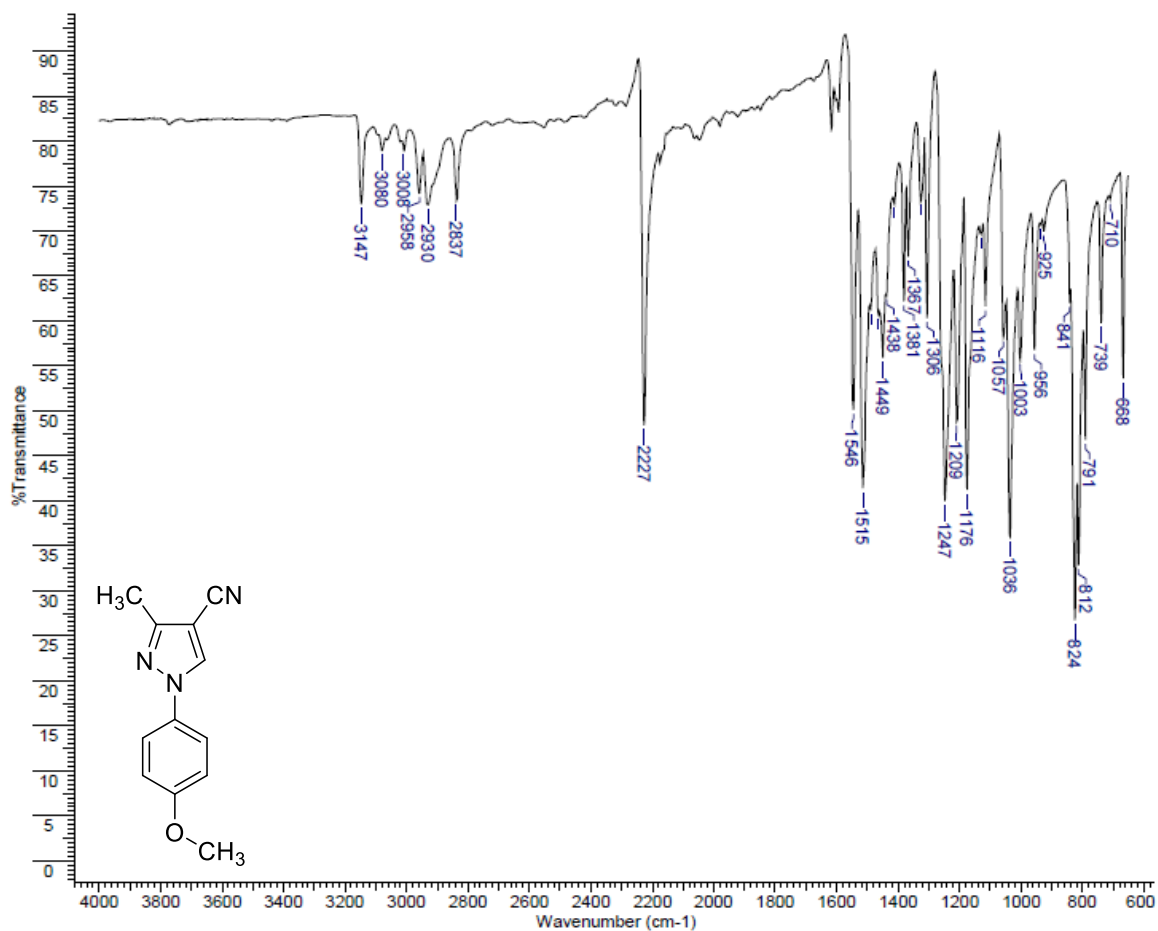
**Espectro 145: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11h**



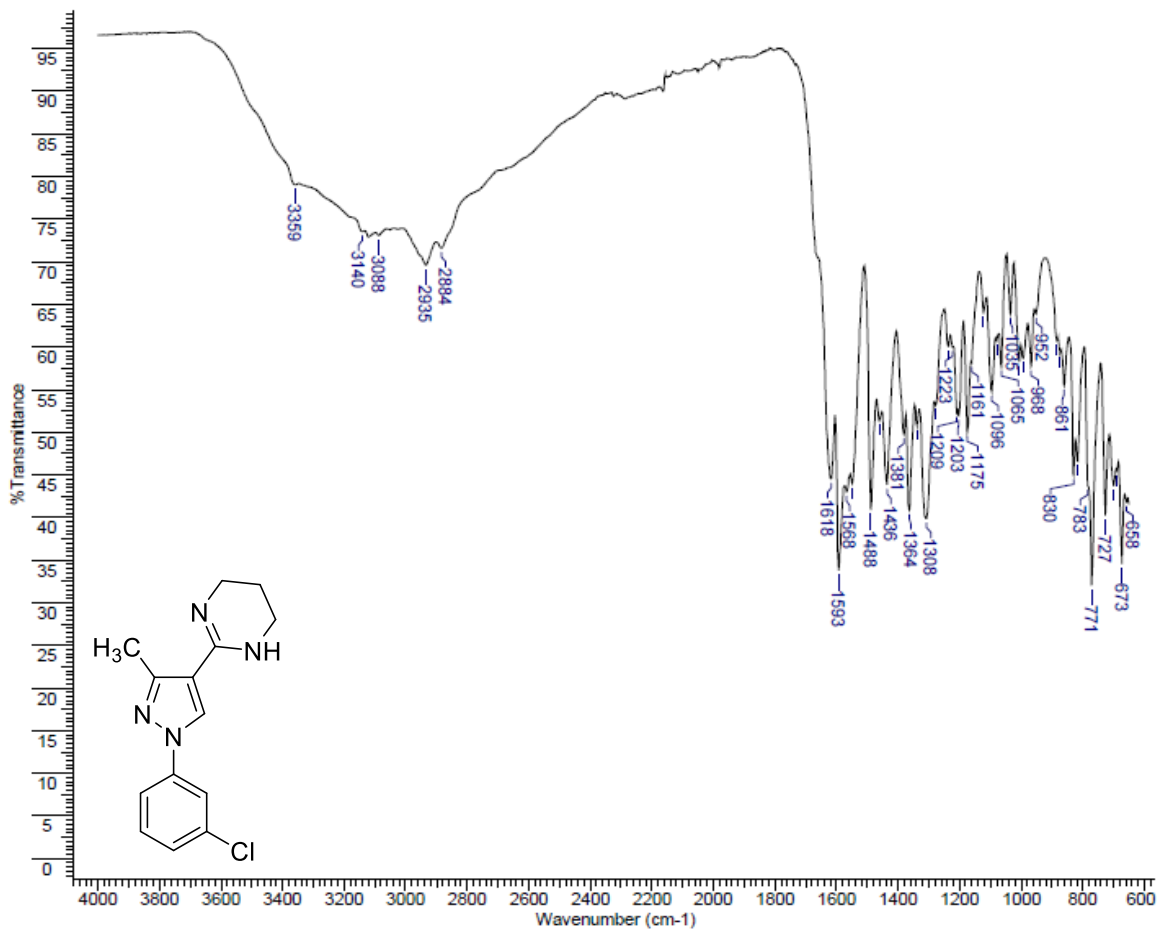
**Espectro 146: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11i**



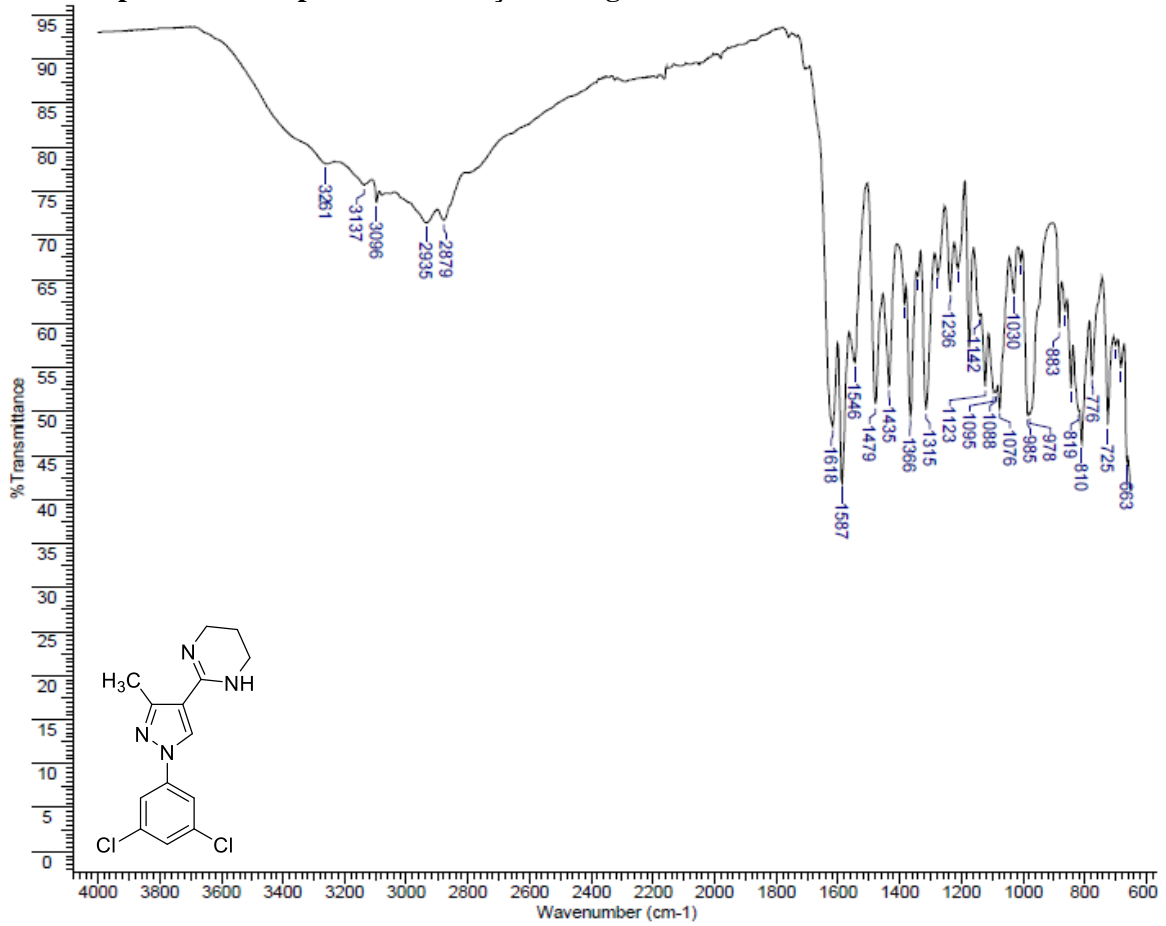
**Espectro 147: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 11j**



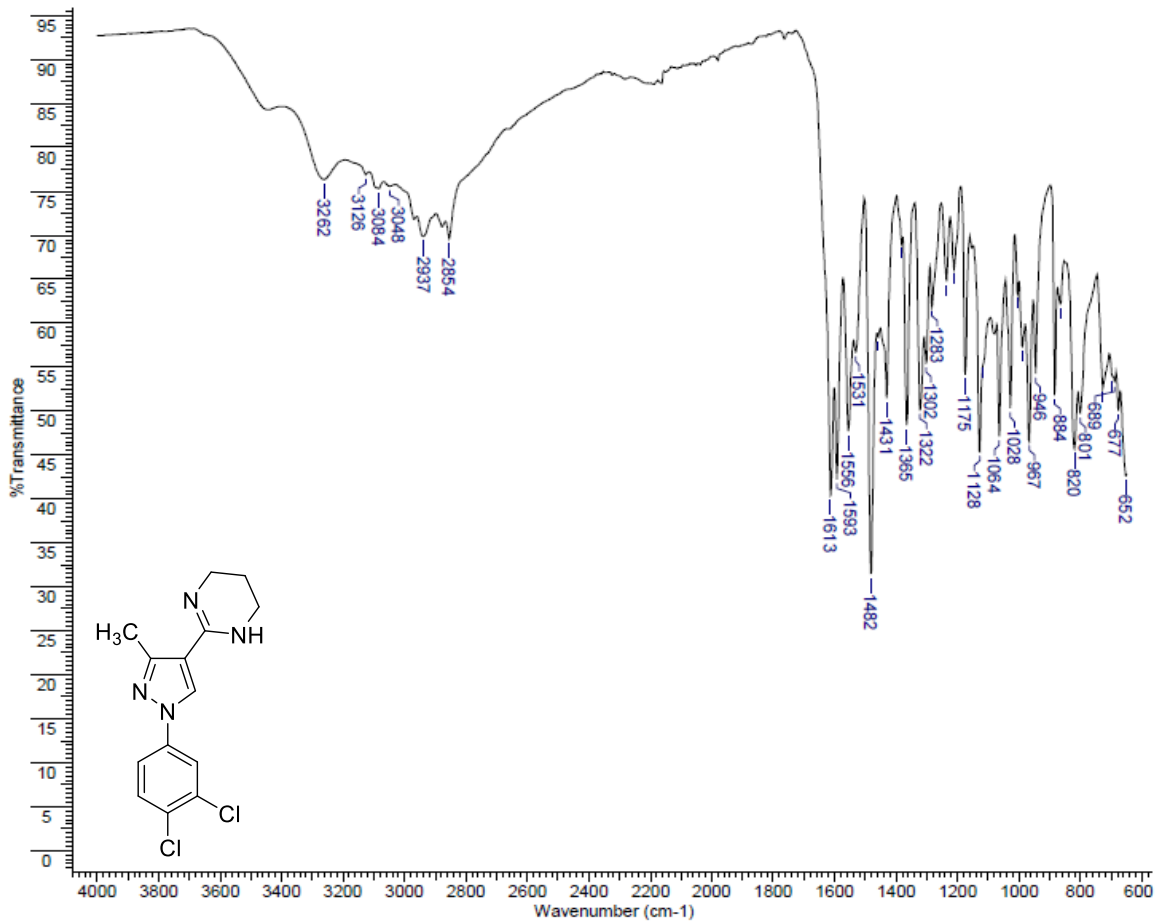
**Espectro 148: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3a**



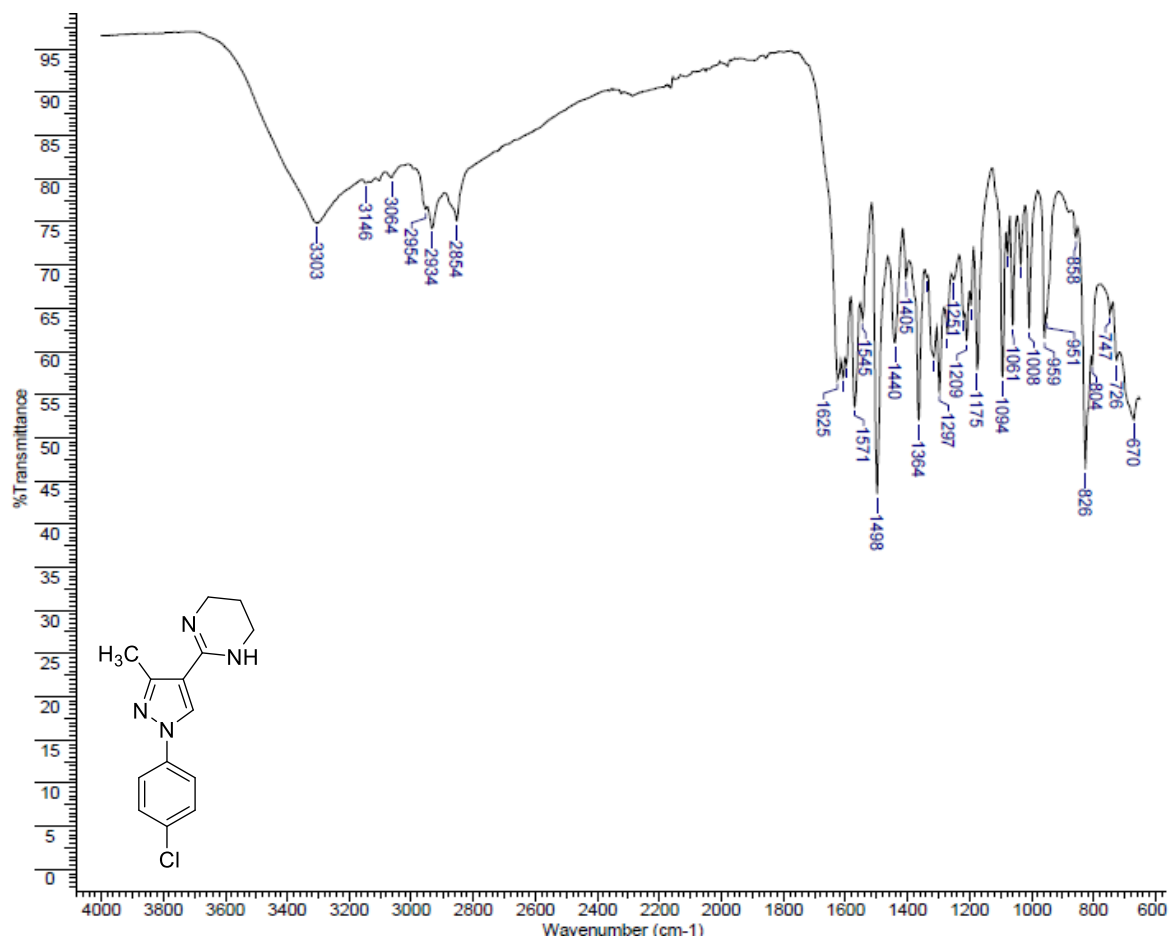
**Espectro 149: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3c**



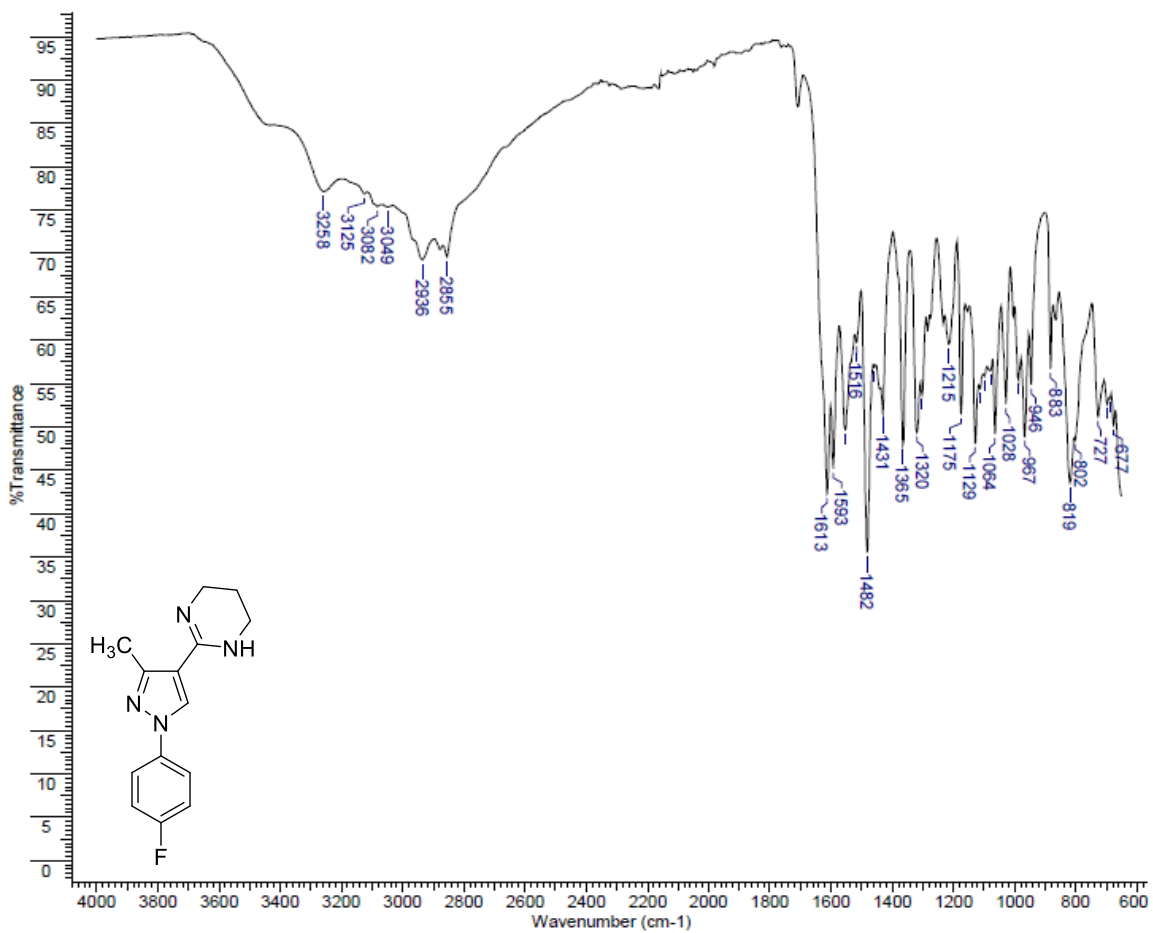
**Espectro 150: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3d**



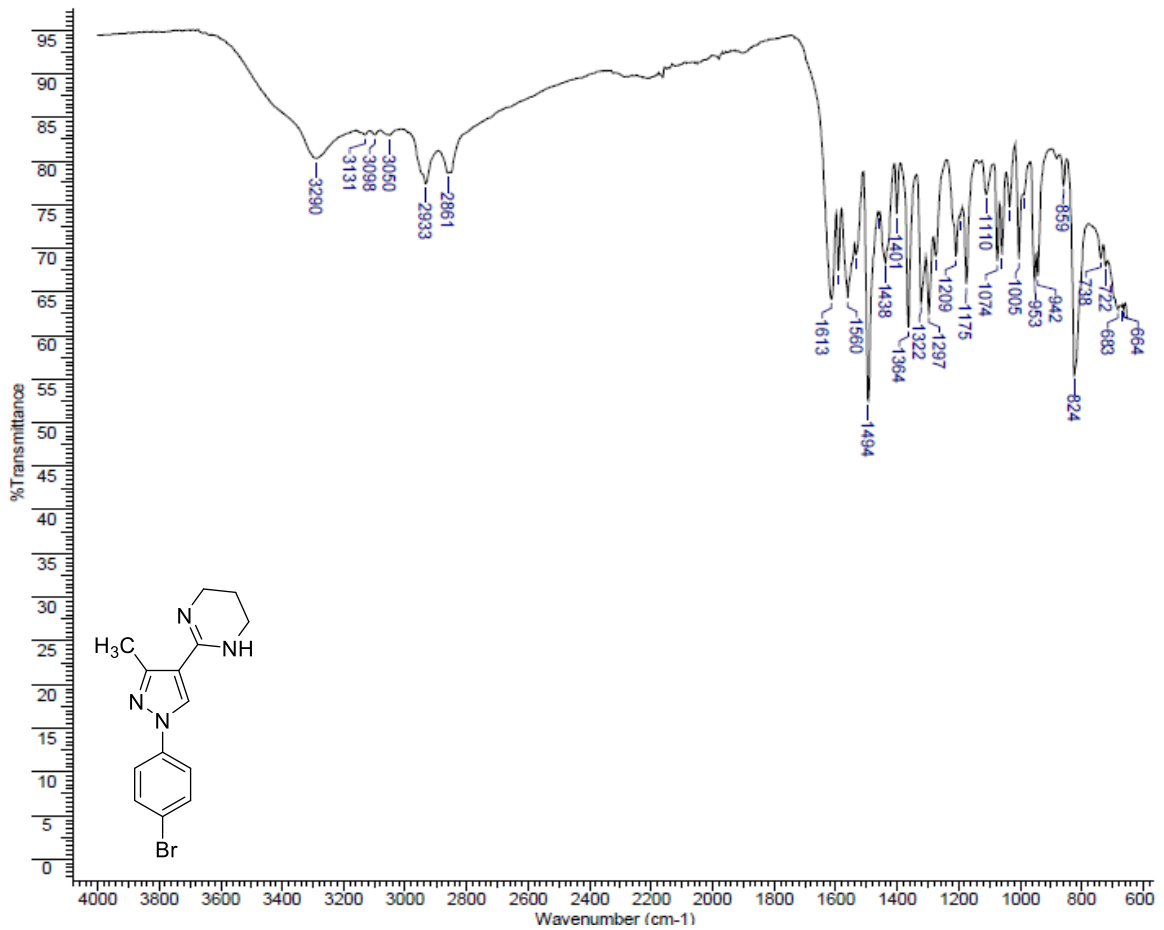
**Espectro 151: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3e**



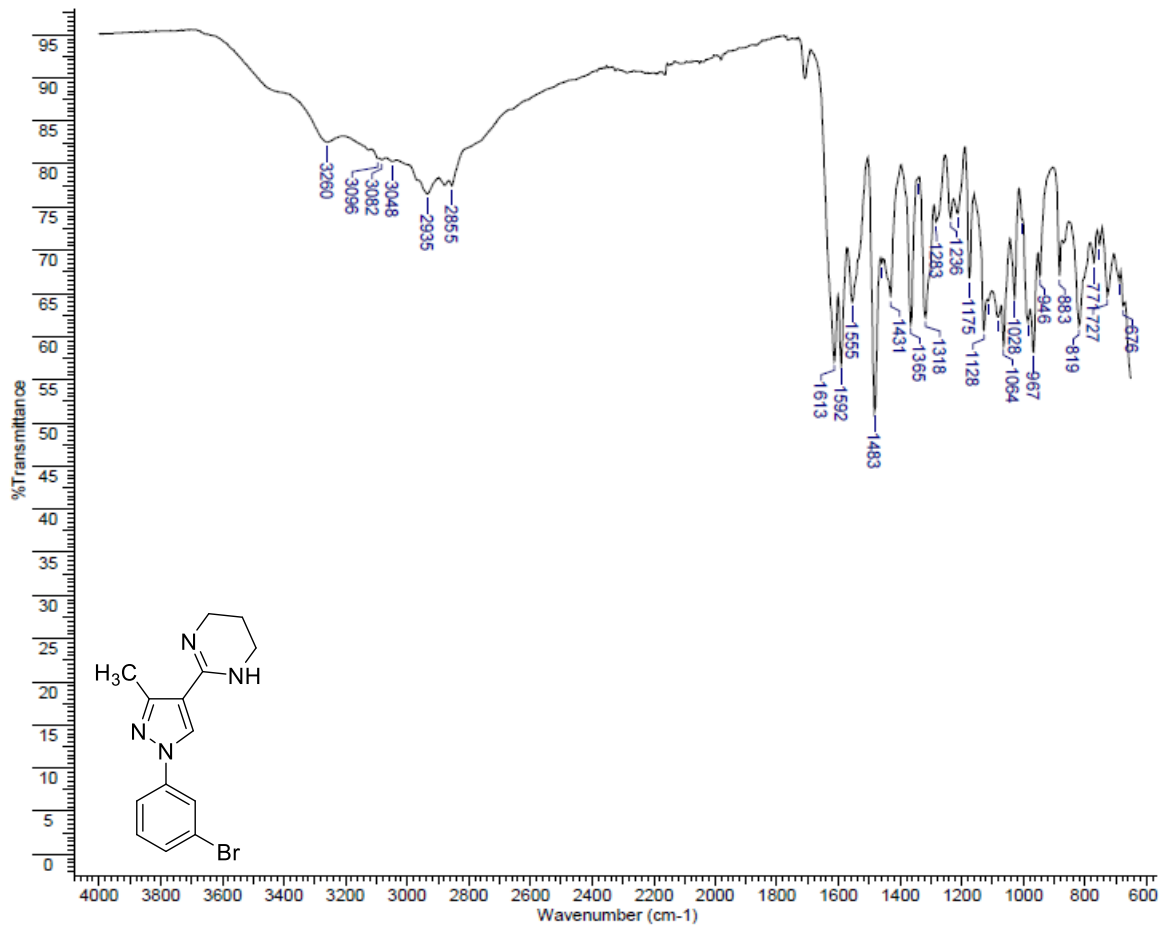
**Espectro 152: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3f**



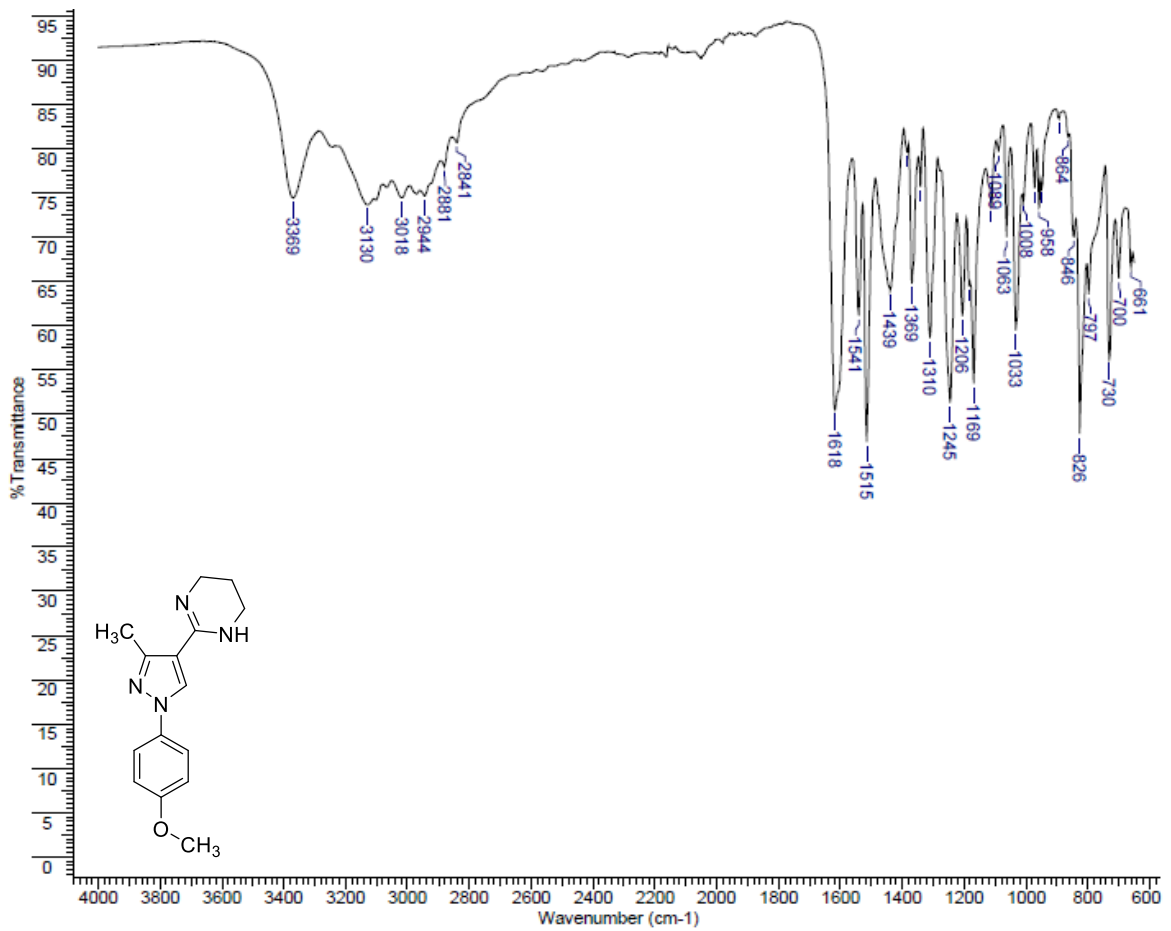
**Espectro 153: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3h**



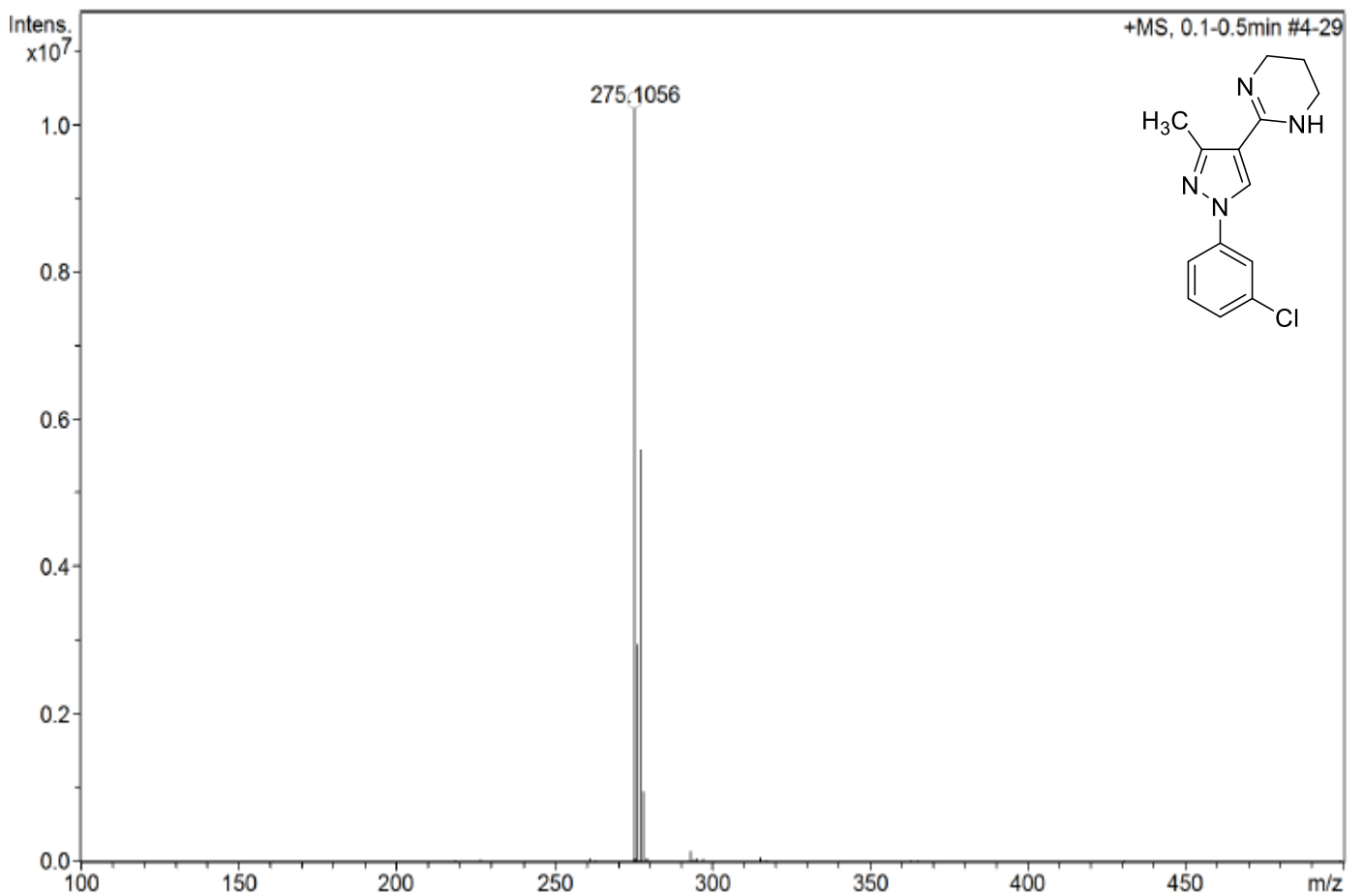
**Espectro 154: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3i**



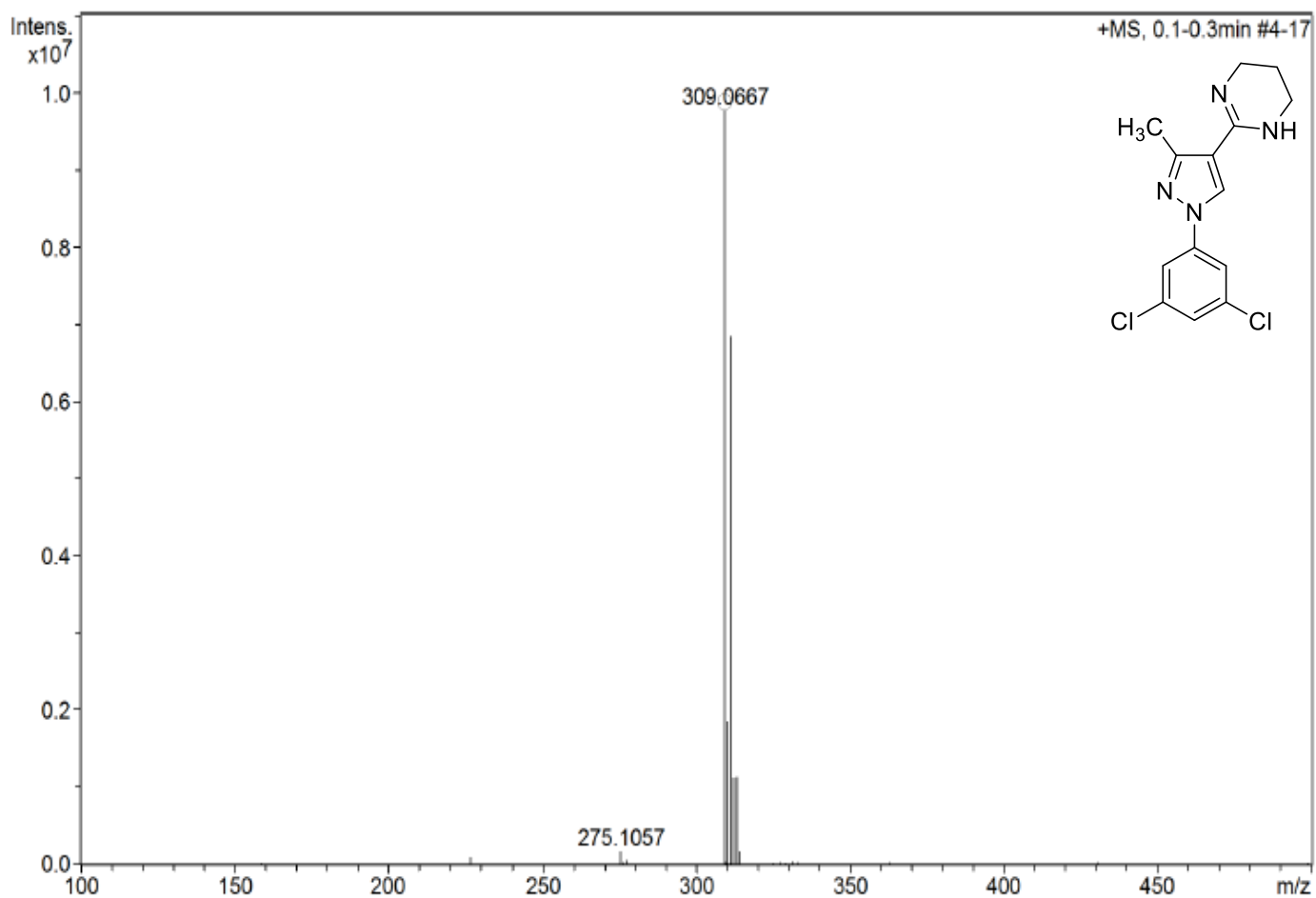
**Espectro 155: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 3j**



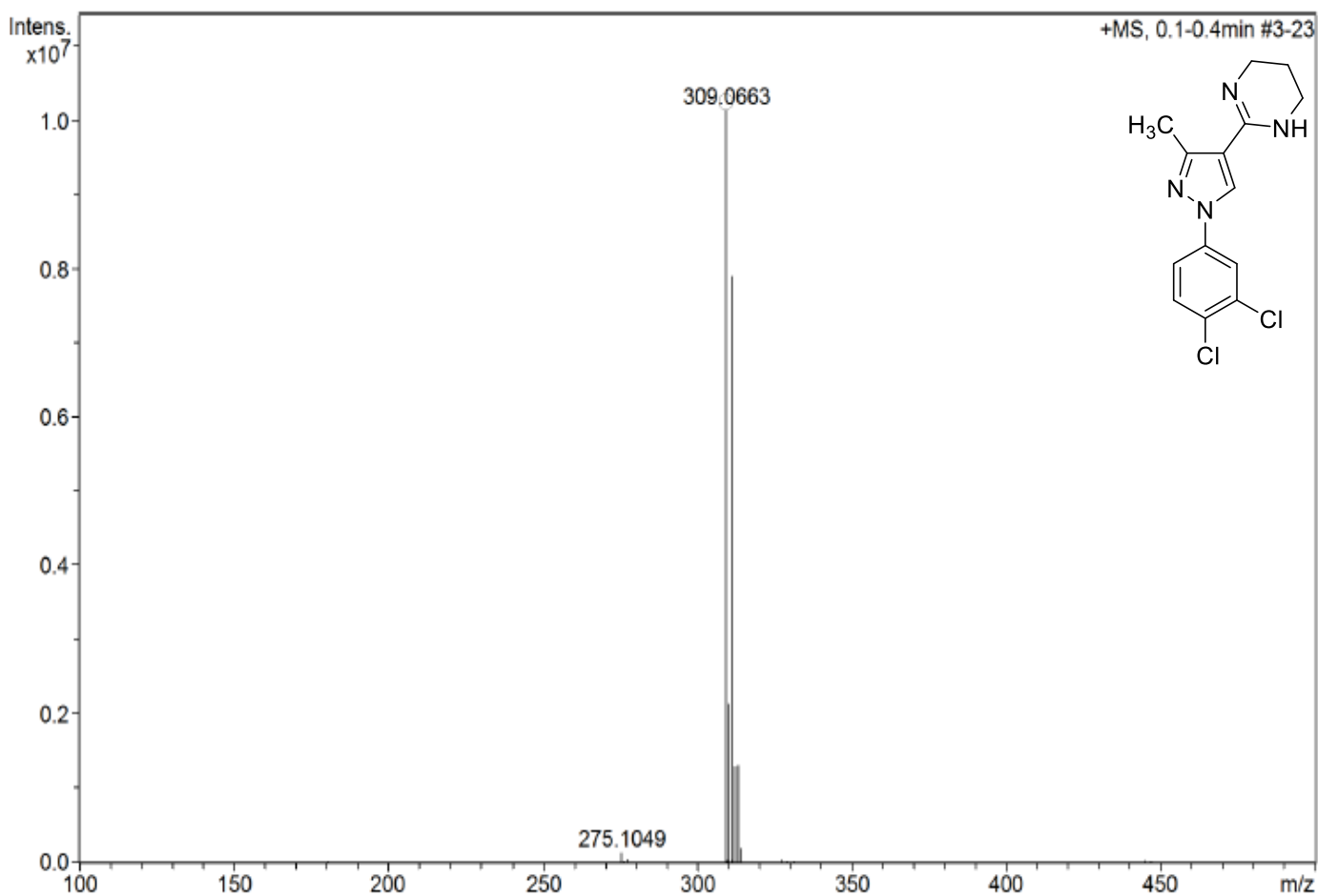
**Espectro 156: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3a**



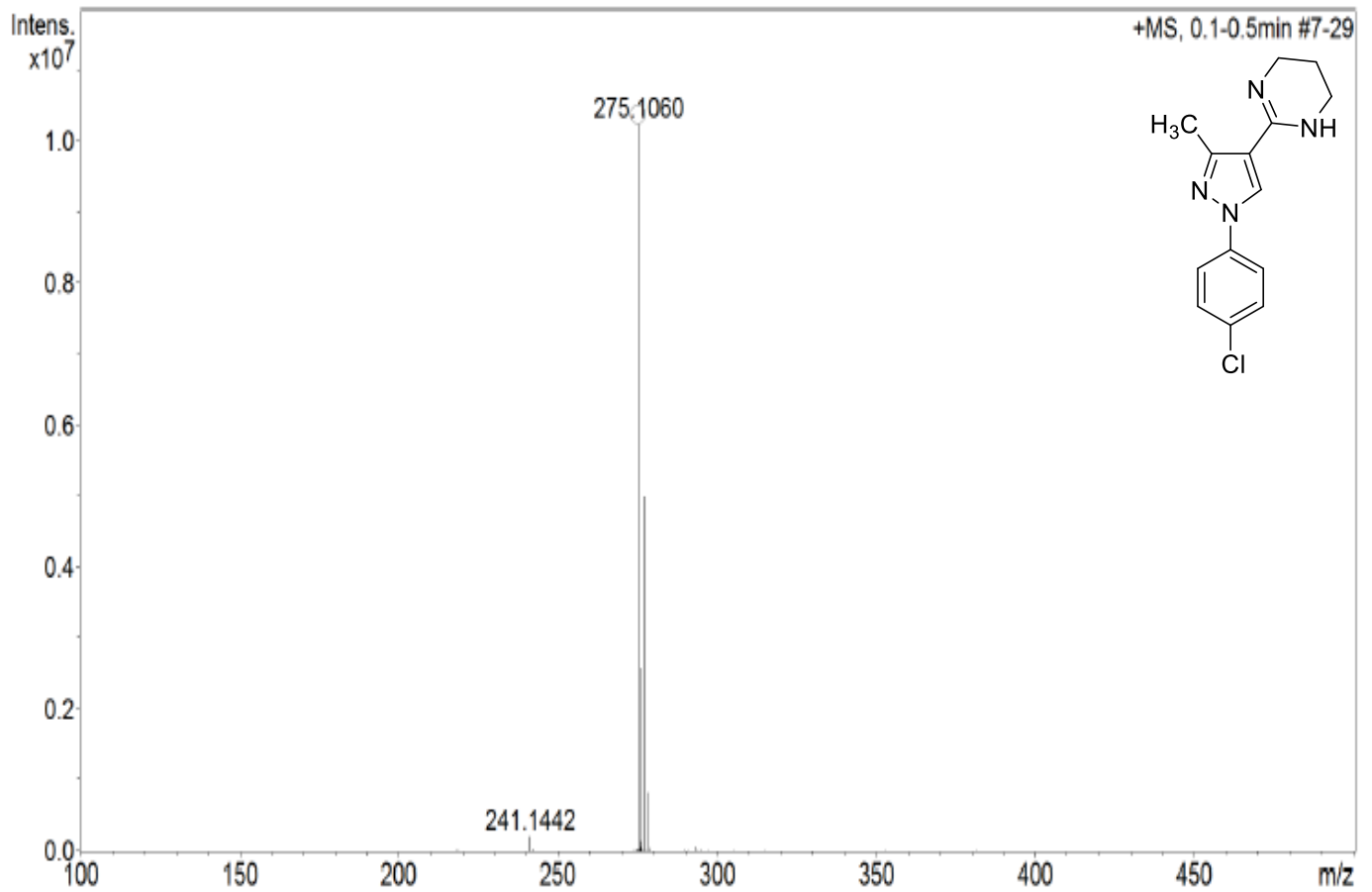
**Espectro 157: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3c**



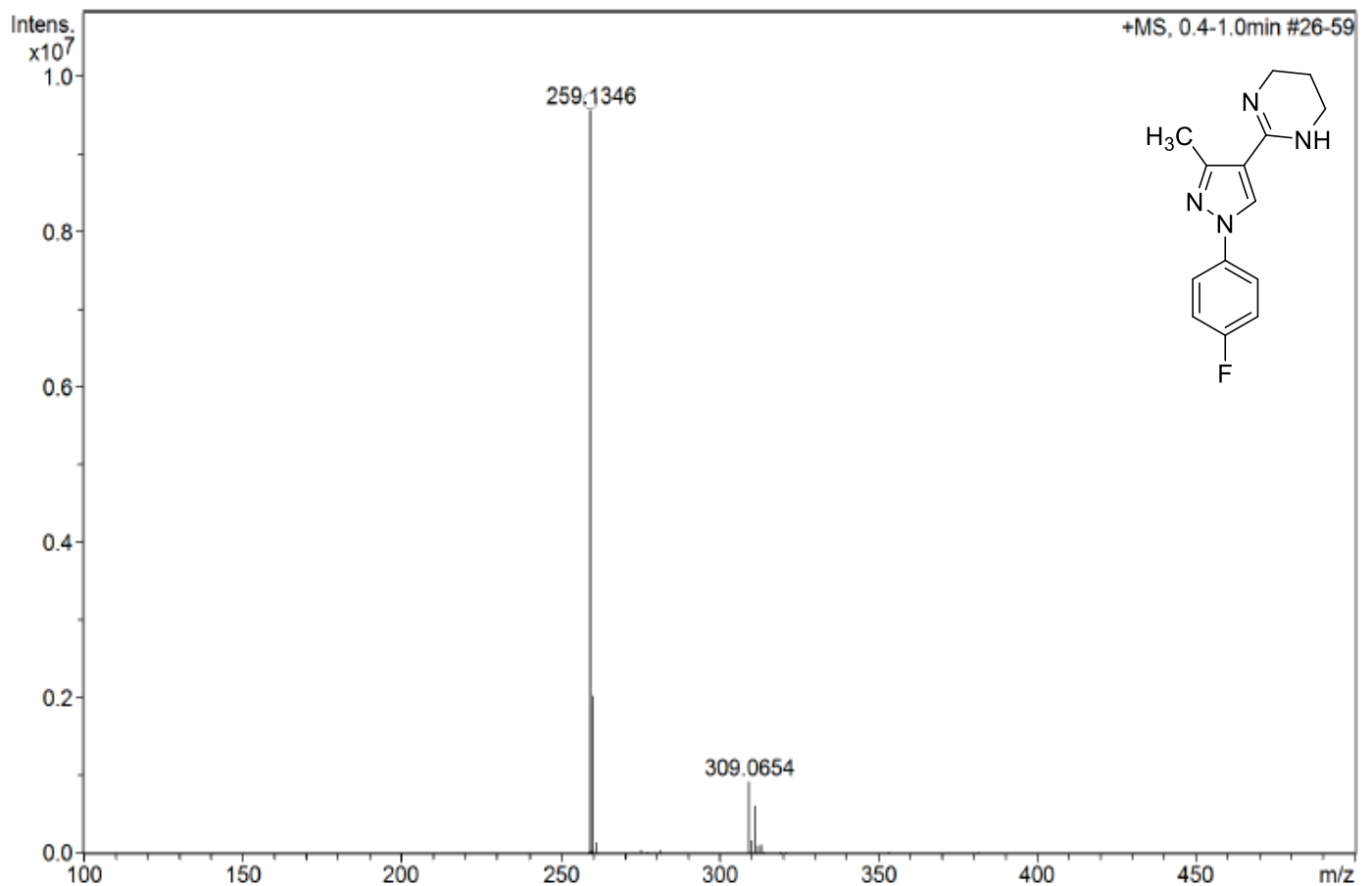
**Espectro 158: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3d**



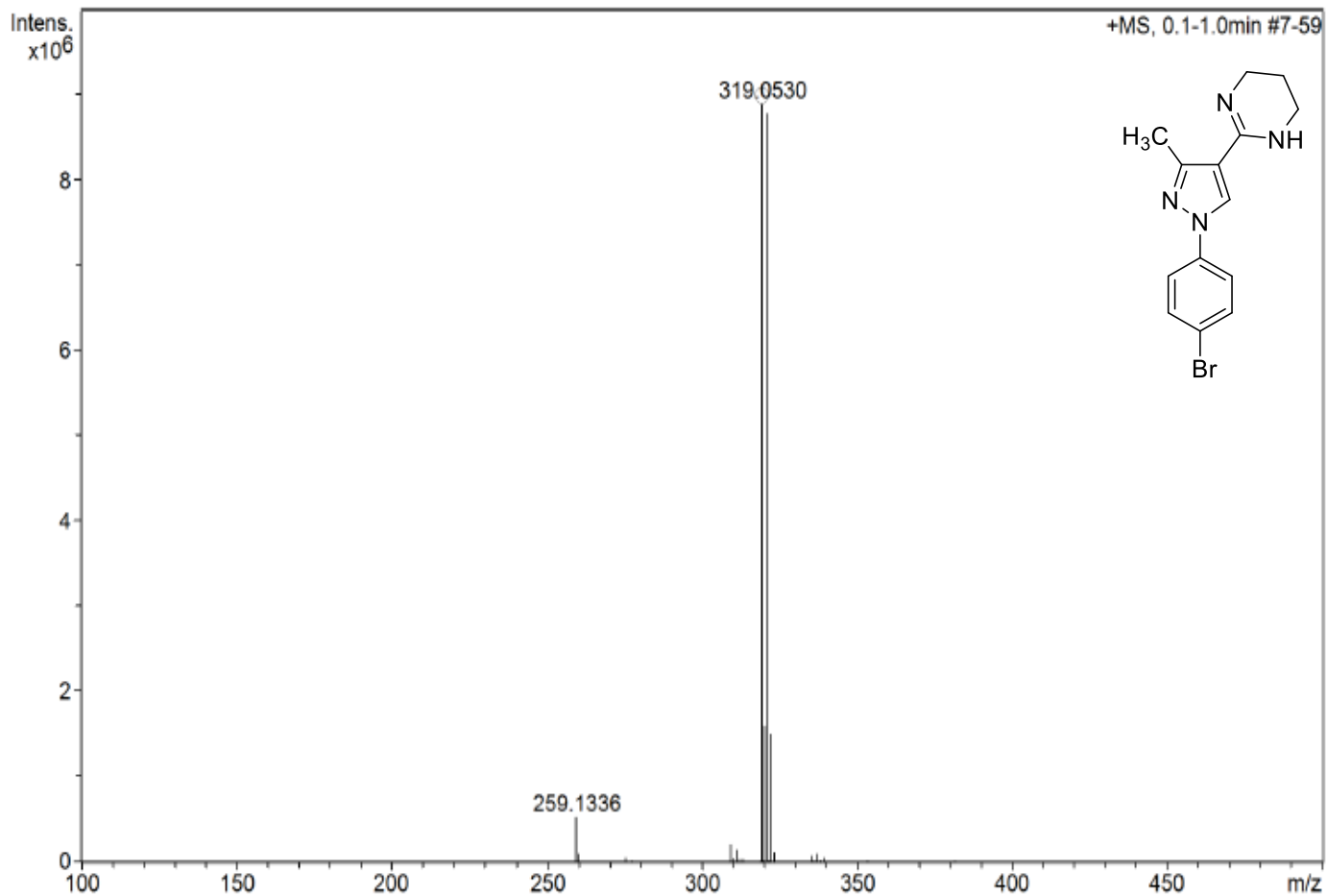
**Espectro 159: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3e**



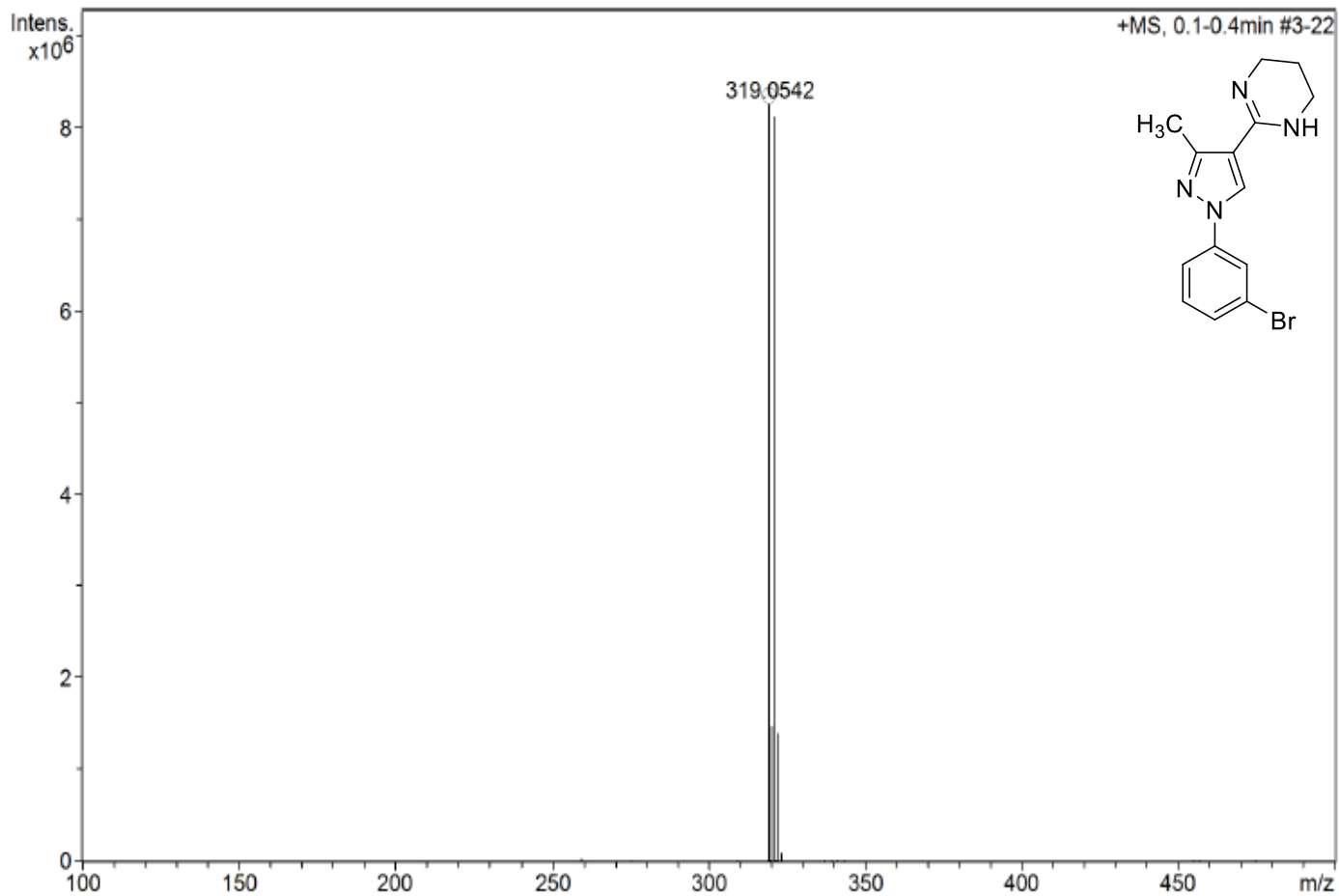
**Espectro 160: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3f**



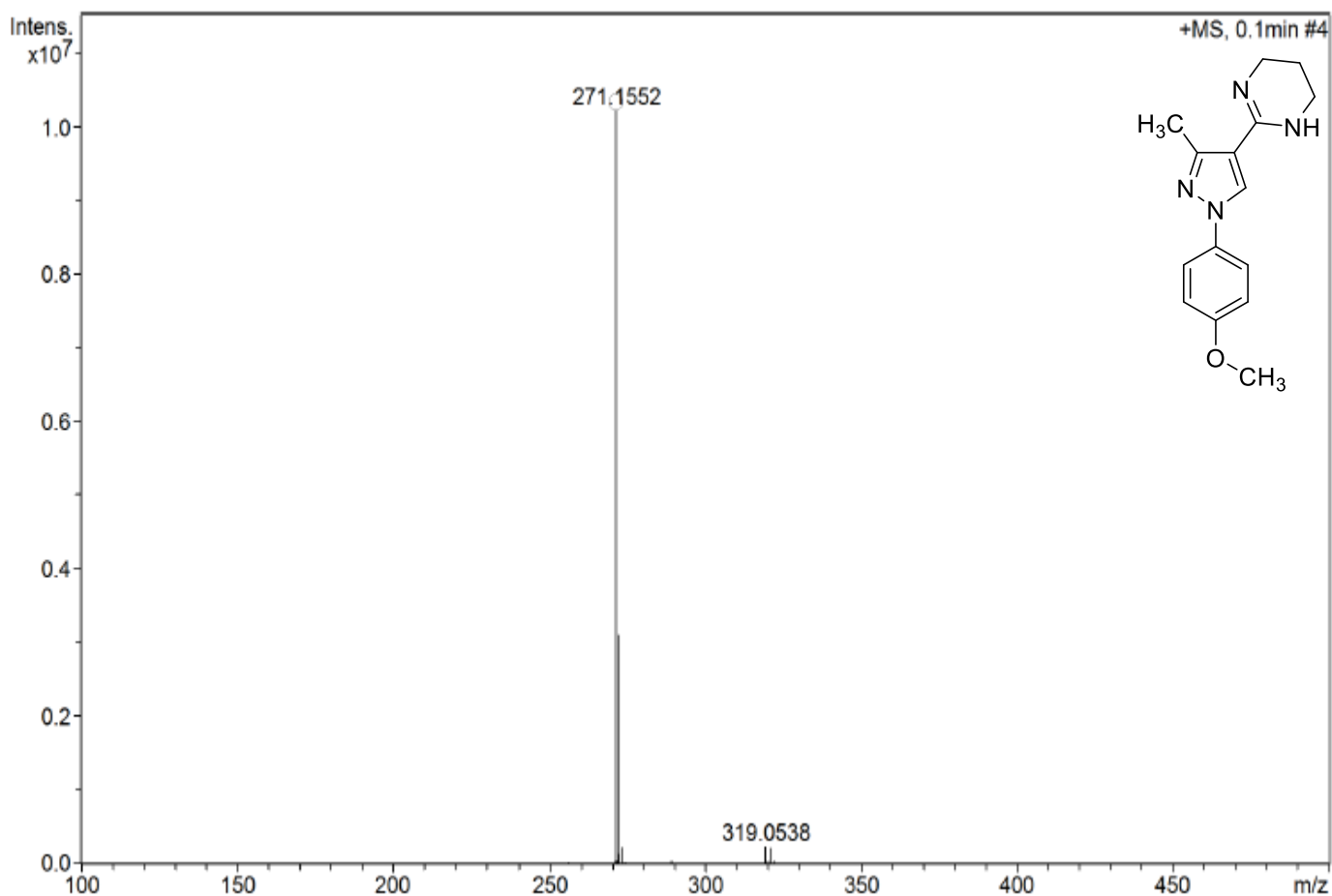
**Espectro 161: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3h**



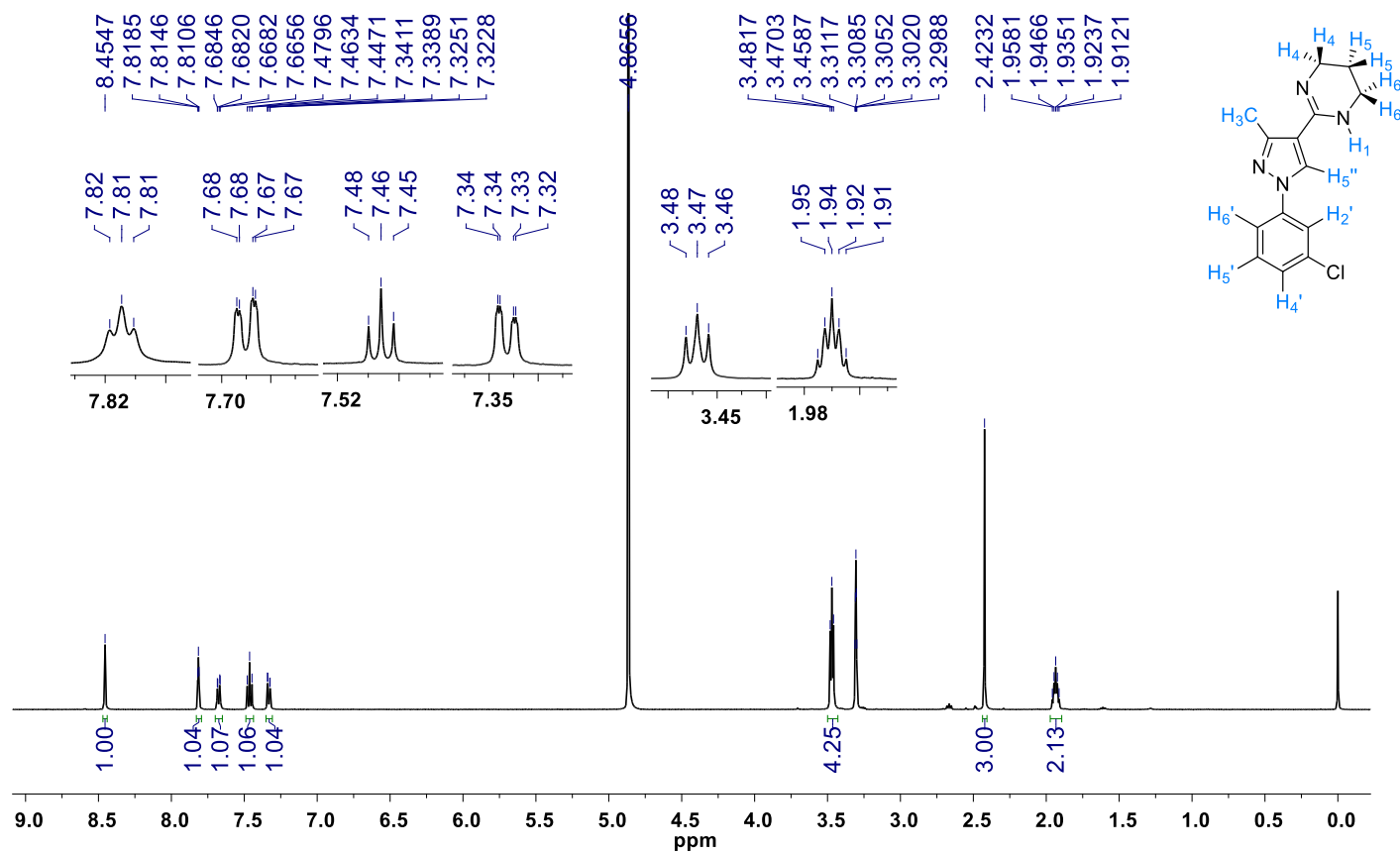
**Espectro 162: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3i**



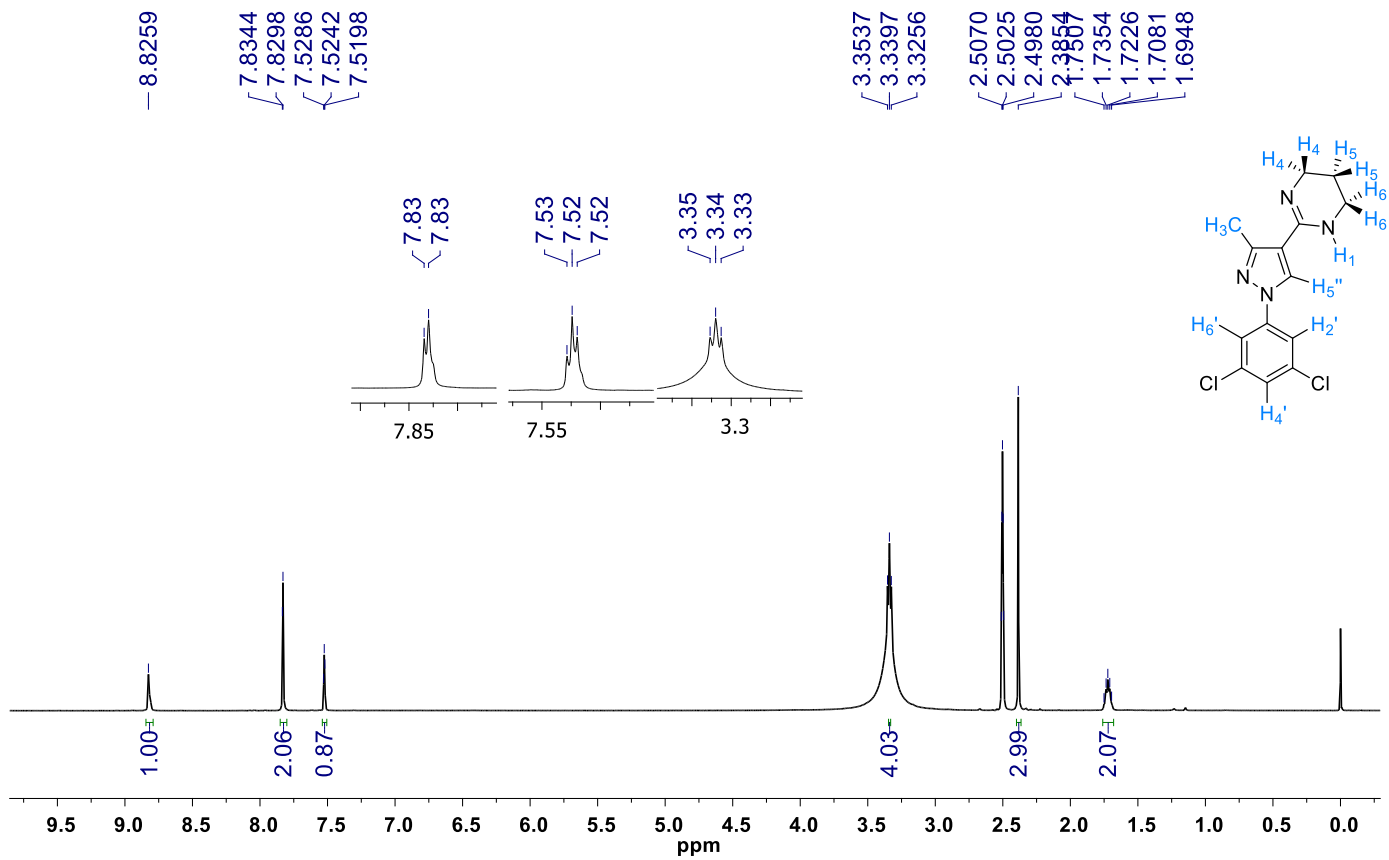
**Espectro 163: Espectro de massas de alta resolução do derivado 3j**



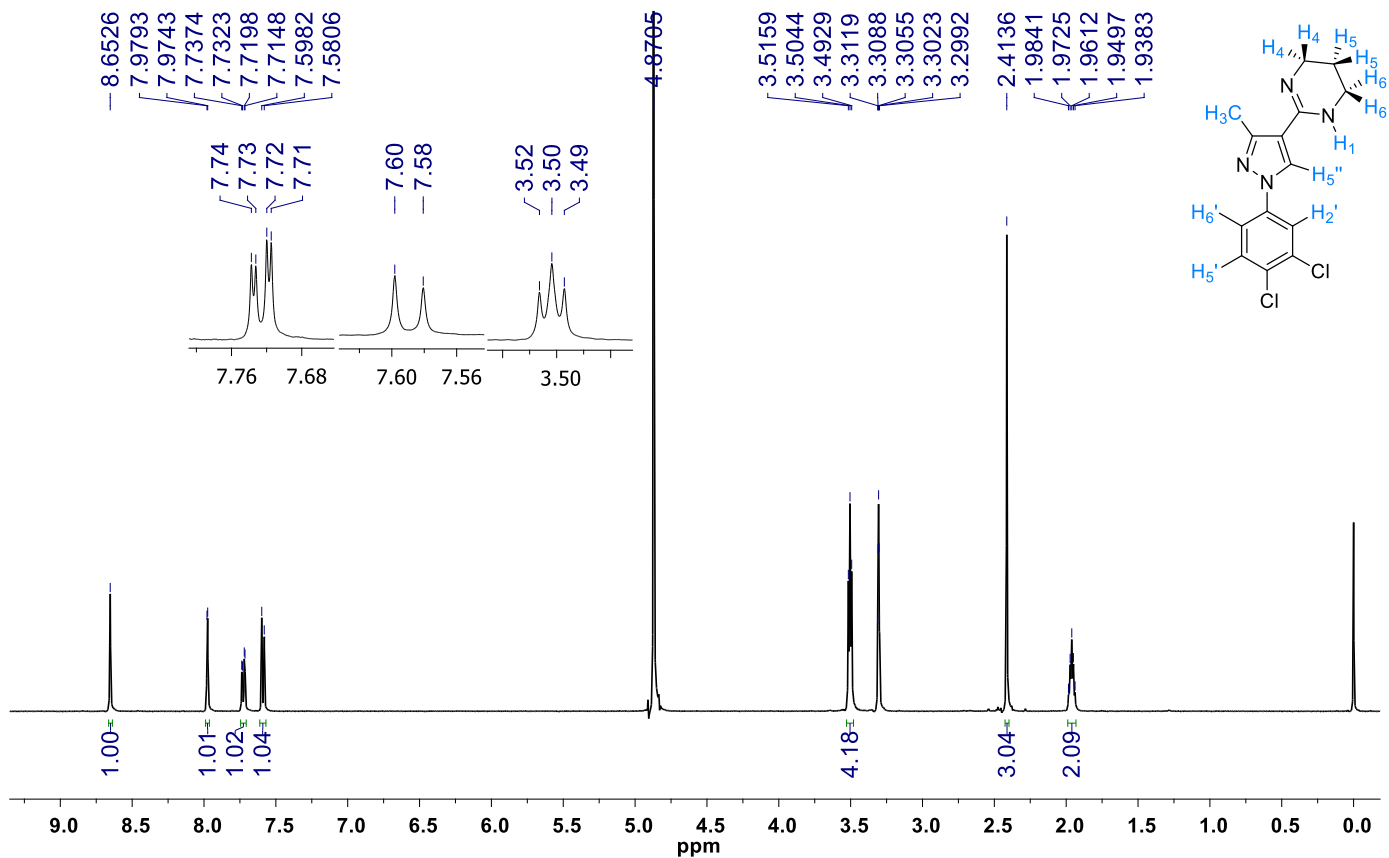
**Espectro 164: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 3a (Solvente MeOD, 500 MHz)**



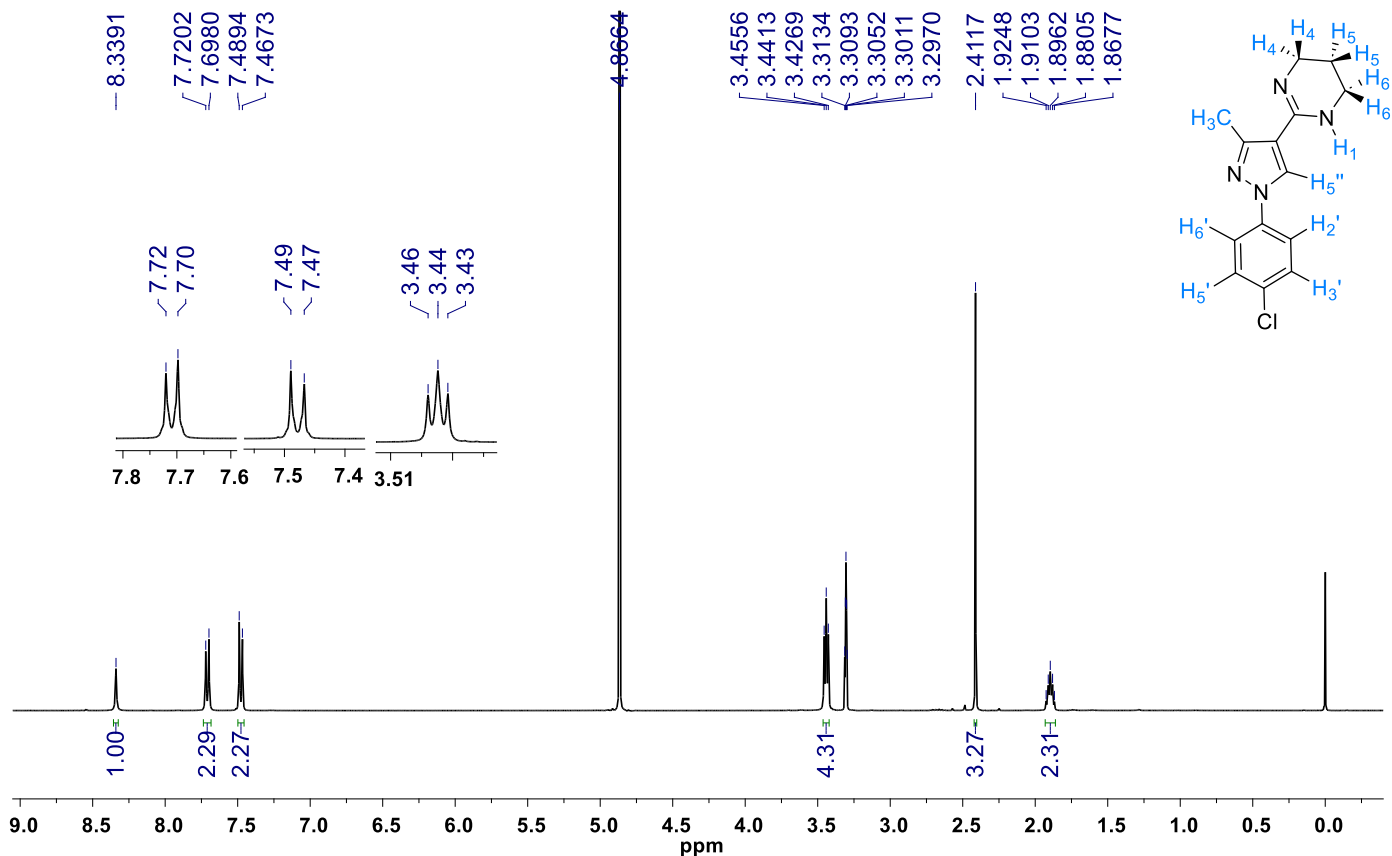
**Espectro 165: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 3c (Solvente DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**



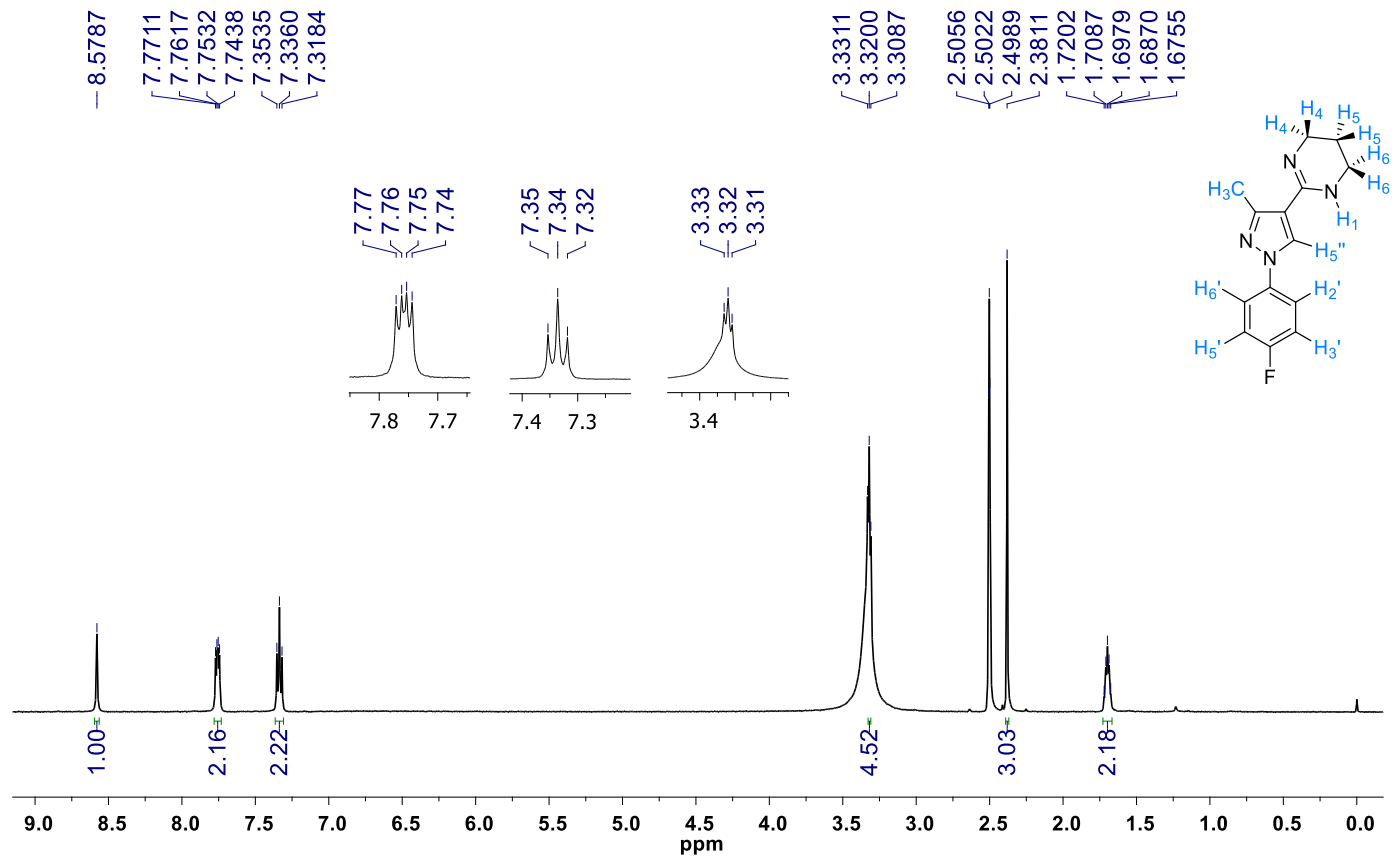
**Espectro 166: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN do derivado 3d (Solvente MeOD, 500 MHz)**



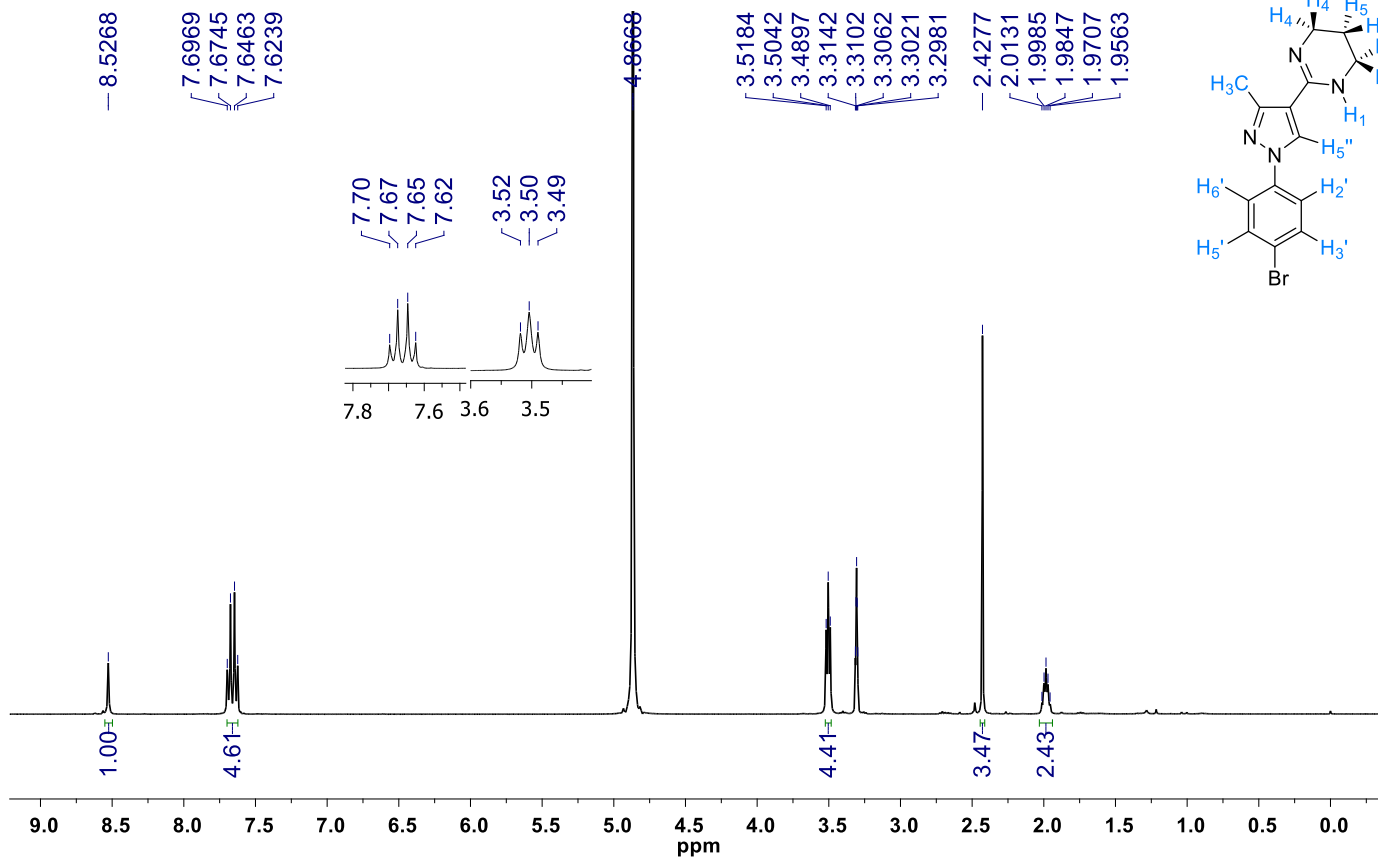
**Espectro 167: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 3e (Solvente MeOD, 400 MHz)**



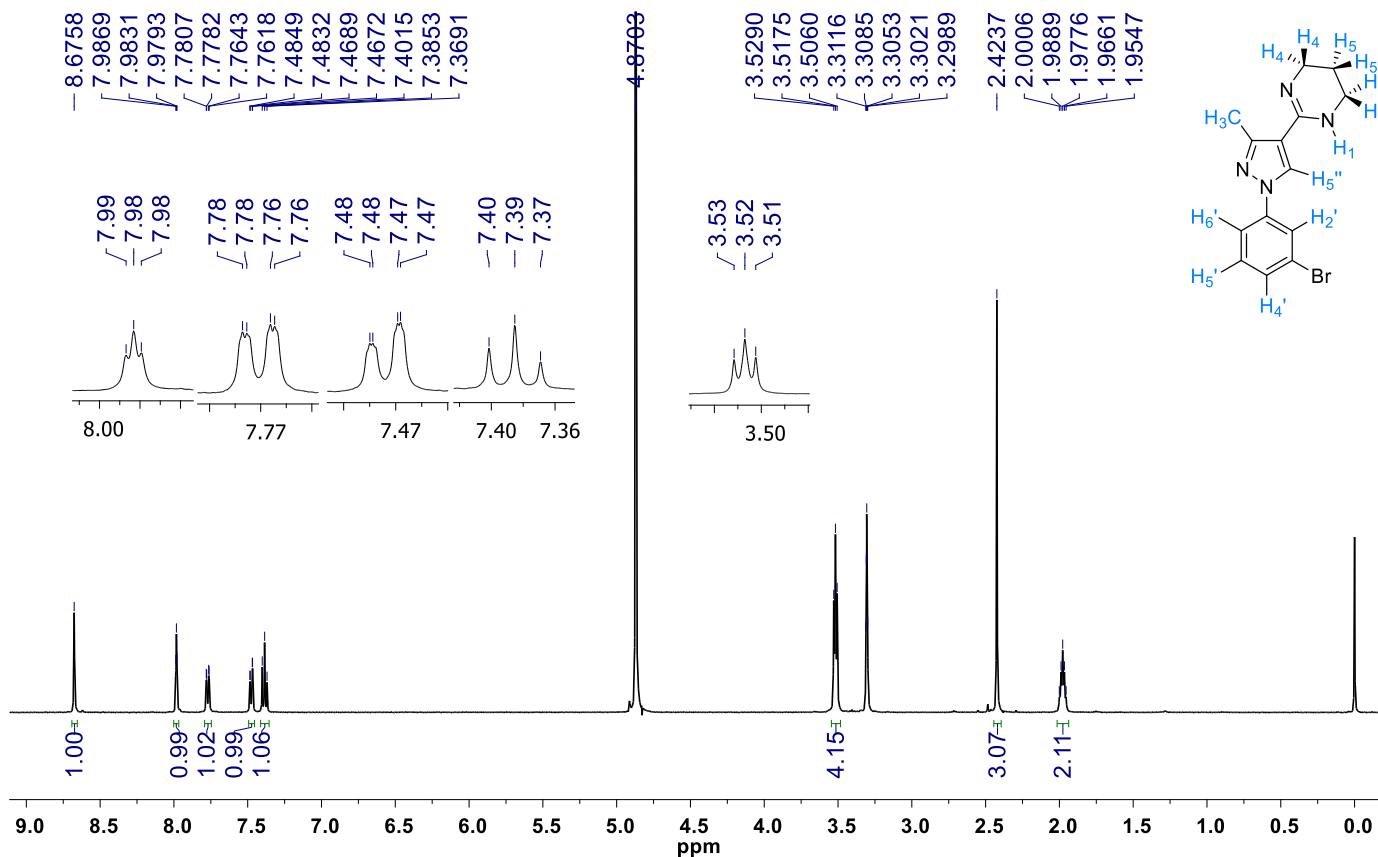
**Espectro 168: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 3f (Solvente DMSO- $d_6$ , 500 MHz)**



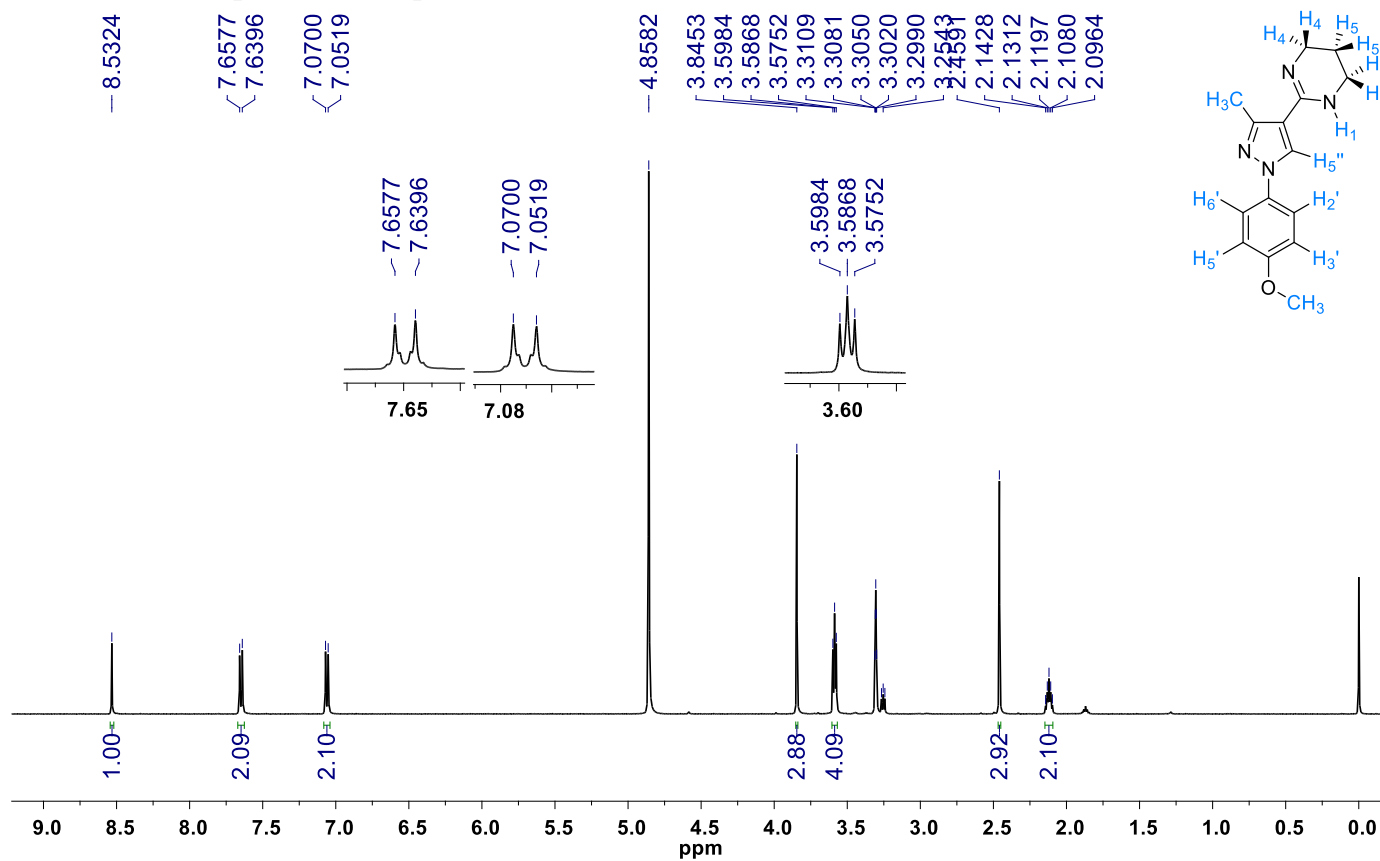
**Espectro 169: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 3h (Solvente MeOD, 400 MHz)**



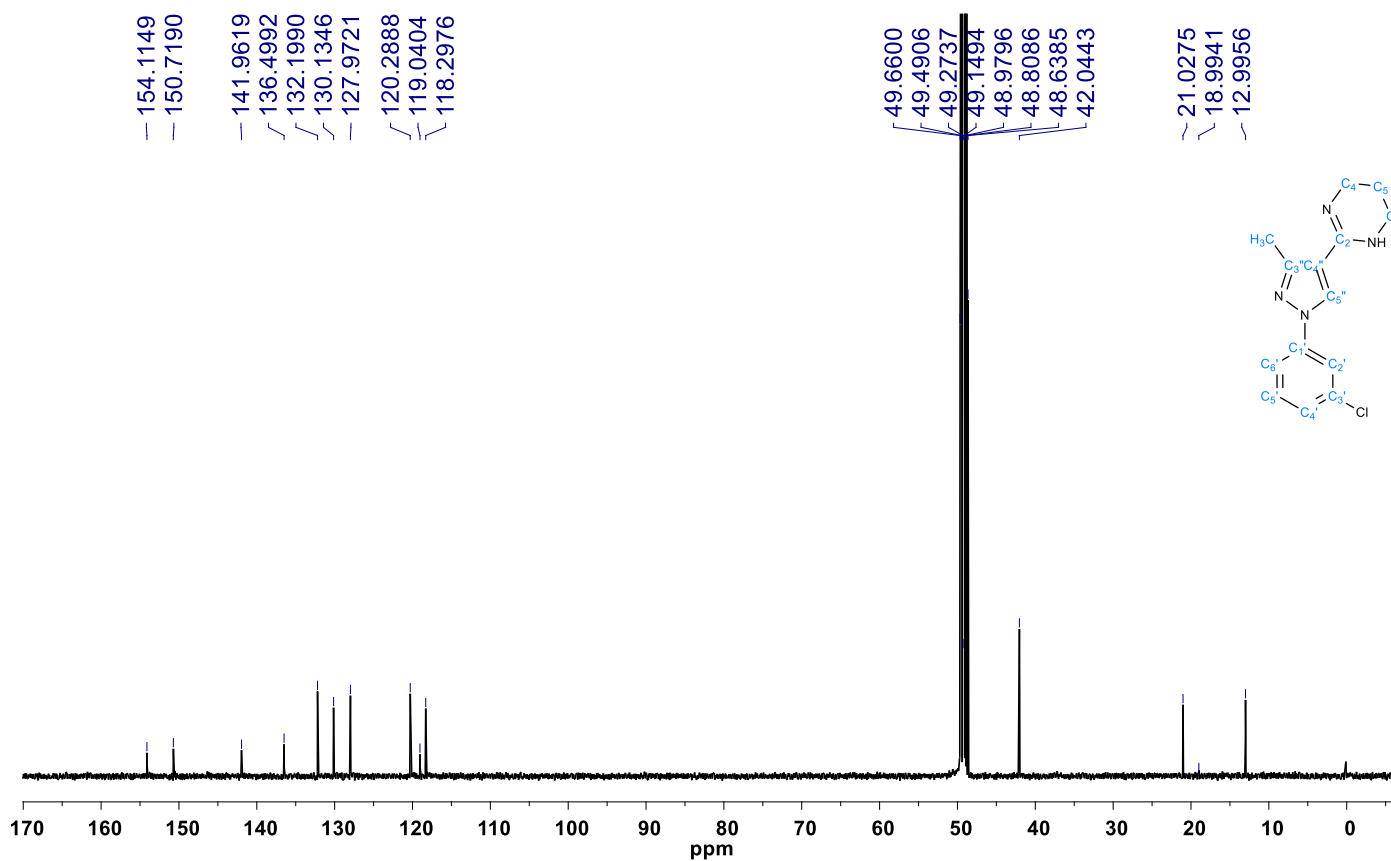
**Espectro 170: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 3i (Solvente MeOD, 500 MHz)**



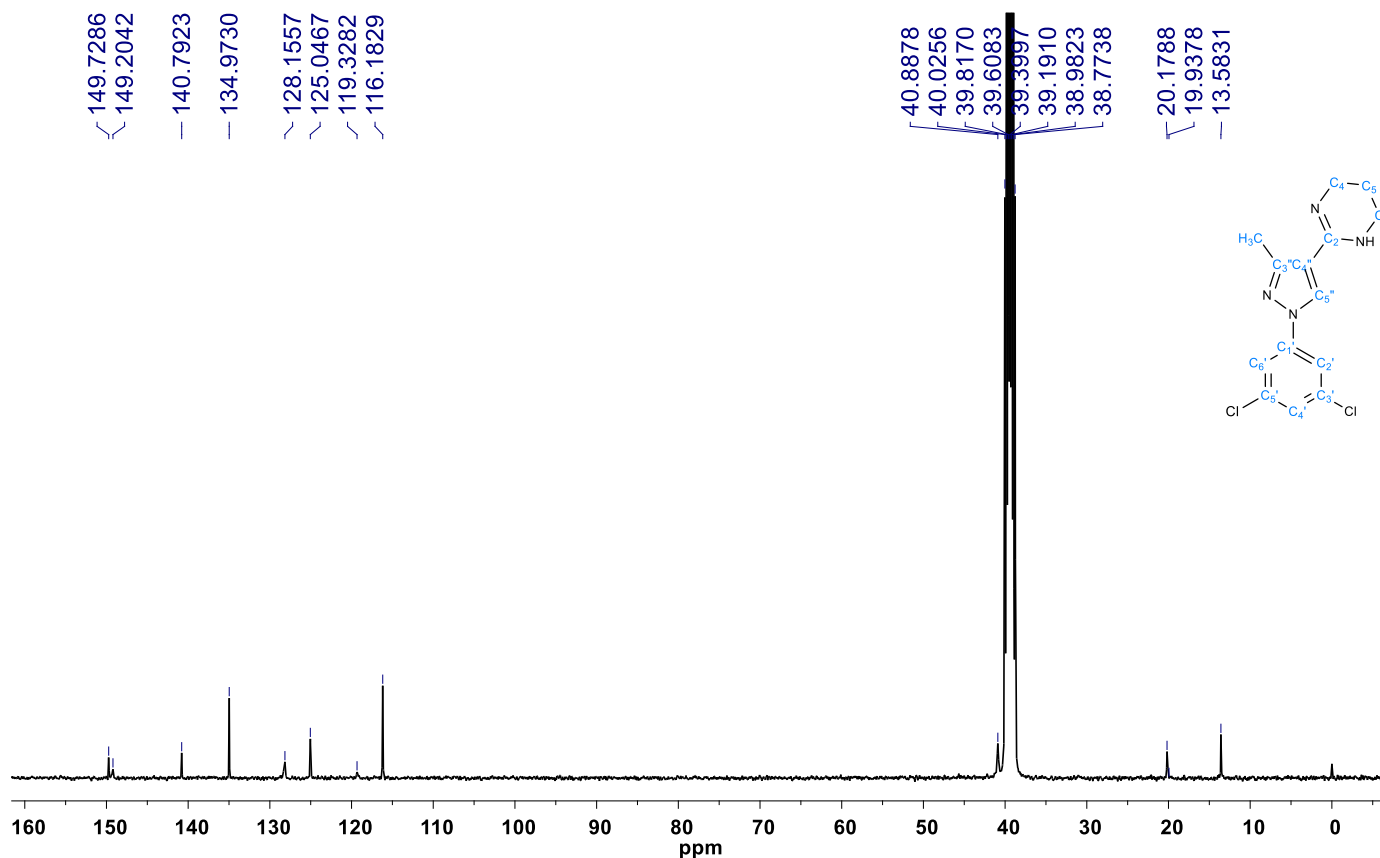
**Espectro 171: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 3j (Solvente MeOD, 500 MHz)**



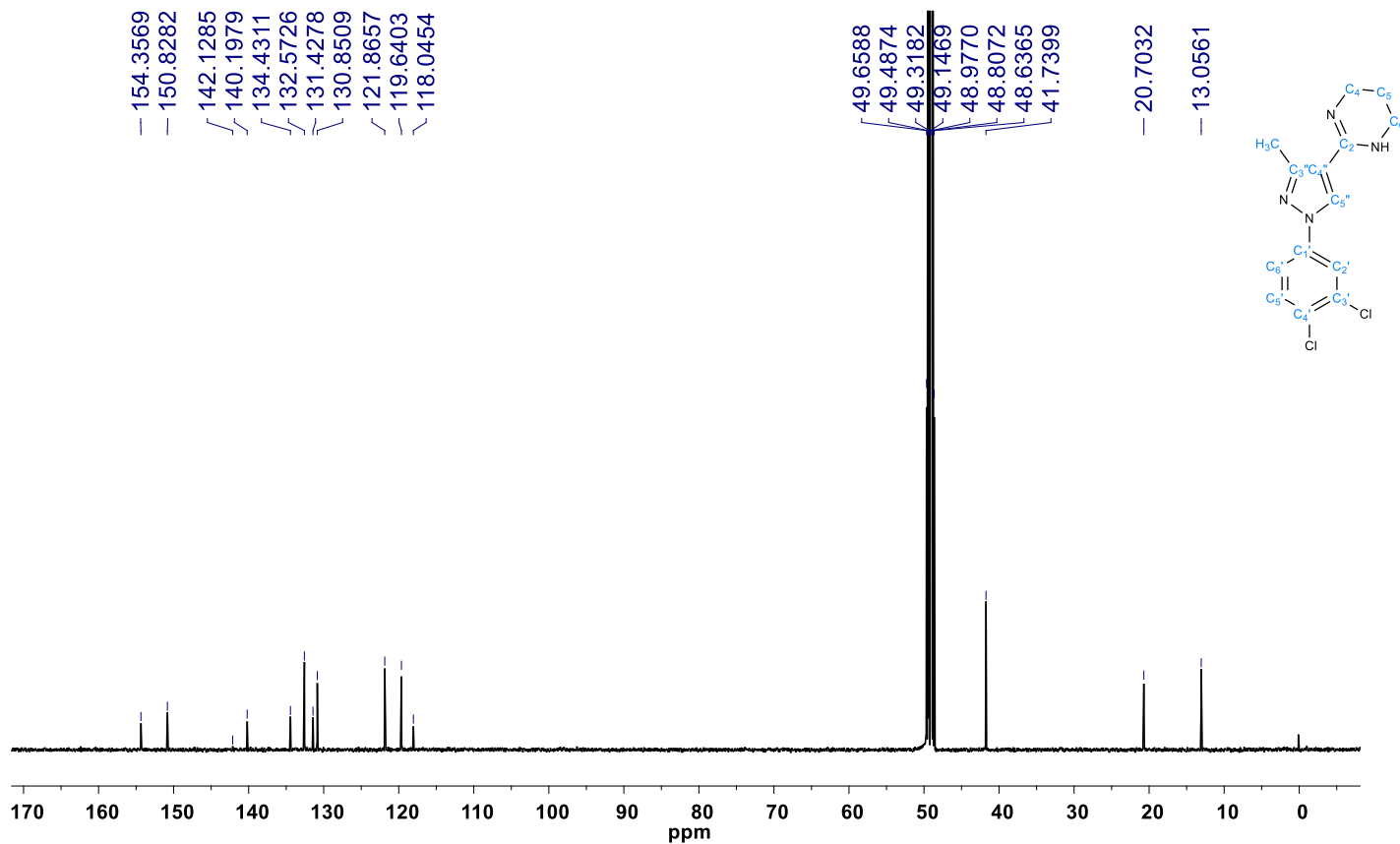
**Espectro 172: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3a (Solvente MeOD, 125 MHz)**



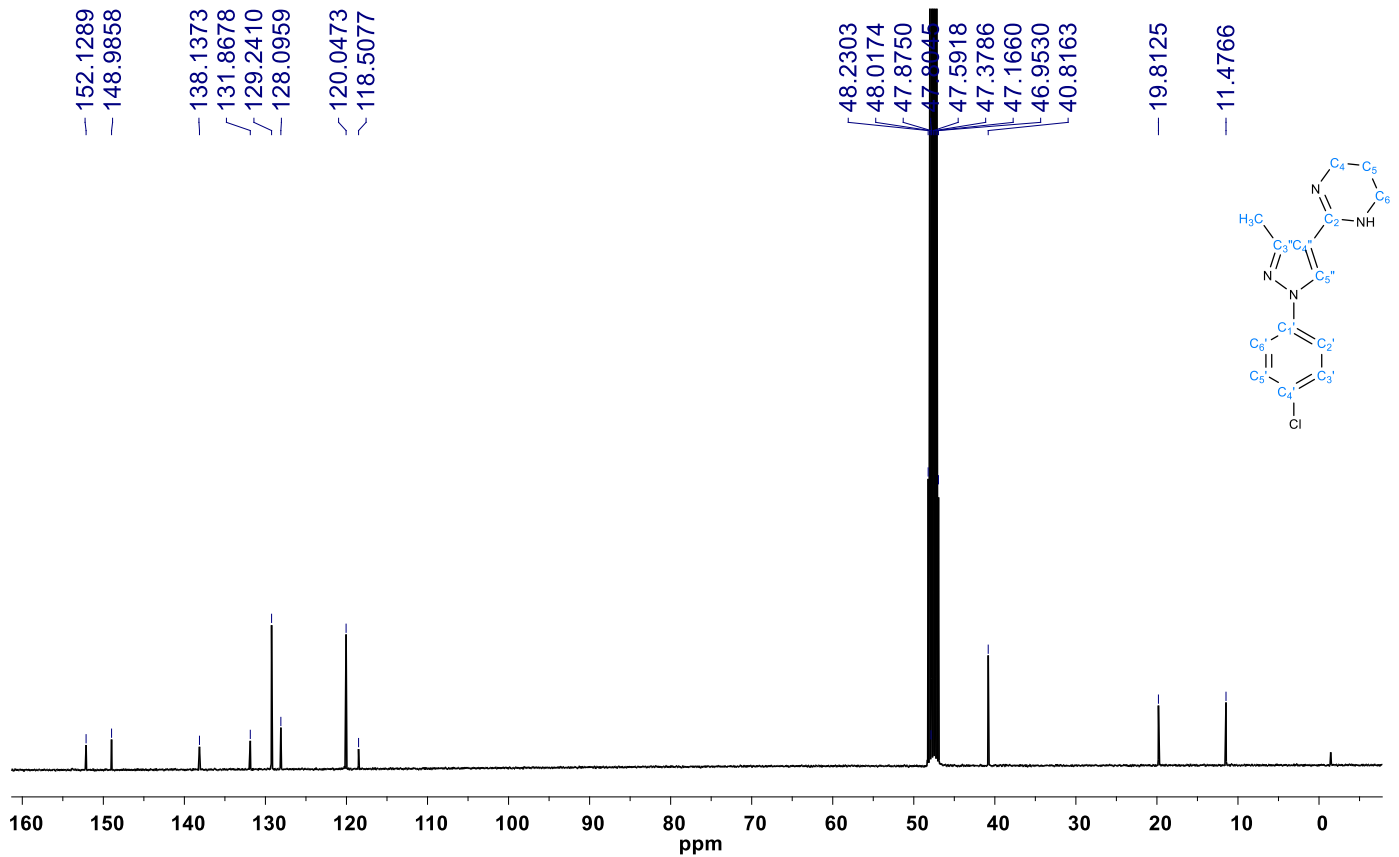
**Espectro 173: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3c (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)**



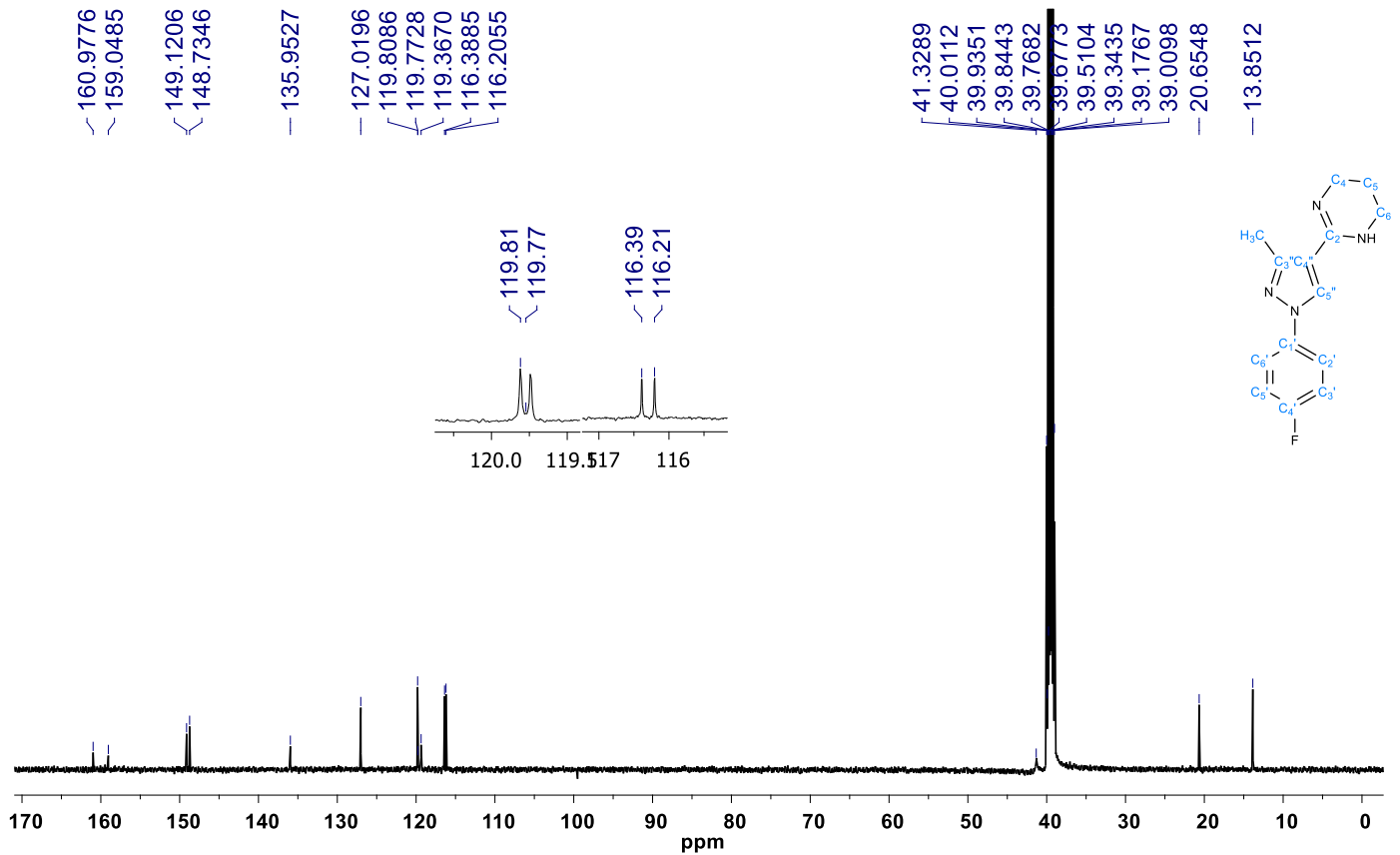
**Espectro 174: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3d (Solvente MeOD, 125 MHz)**



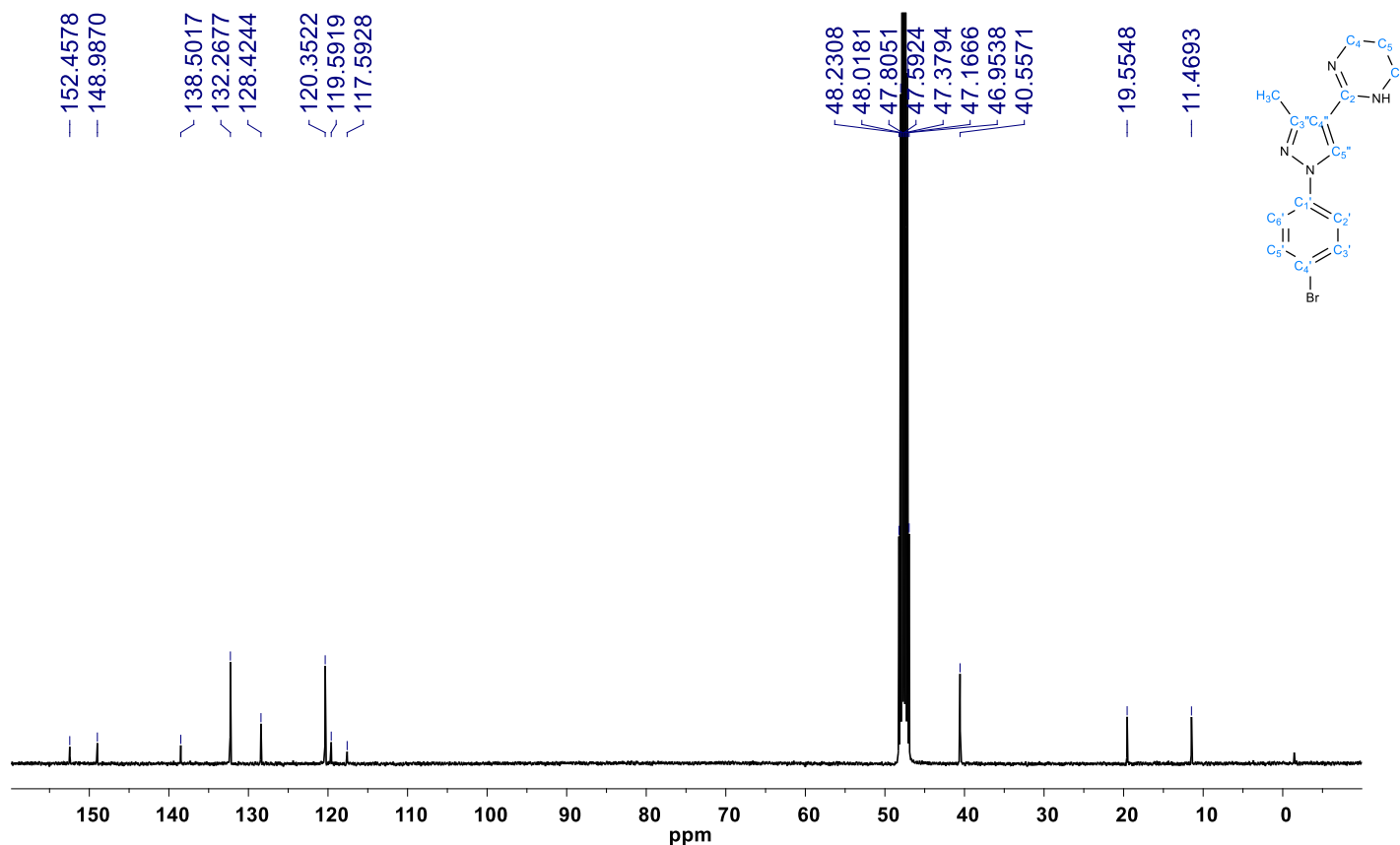
**Espectro 175: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3e (Solvente MeOD, 100 MHz)**



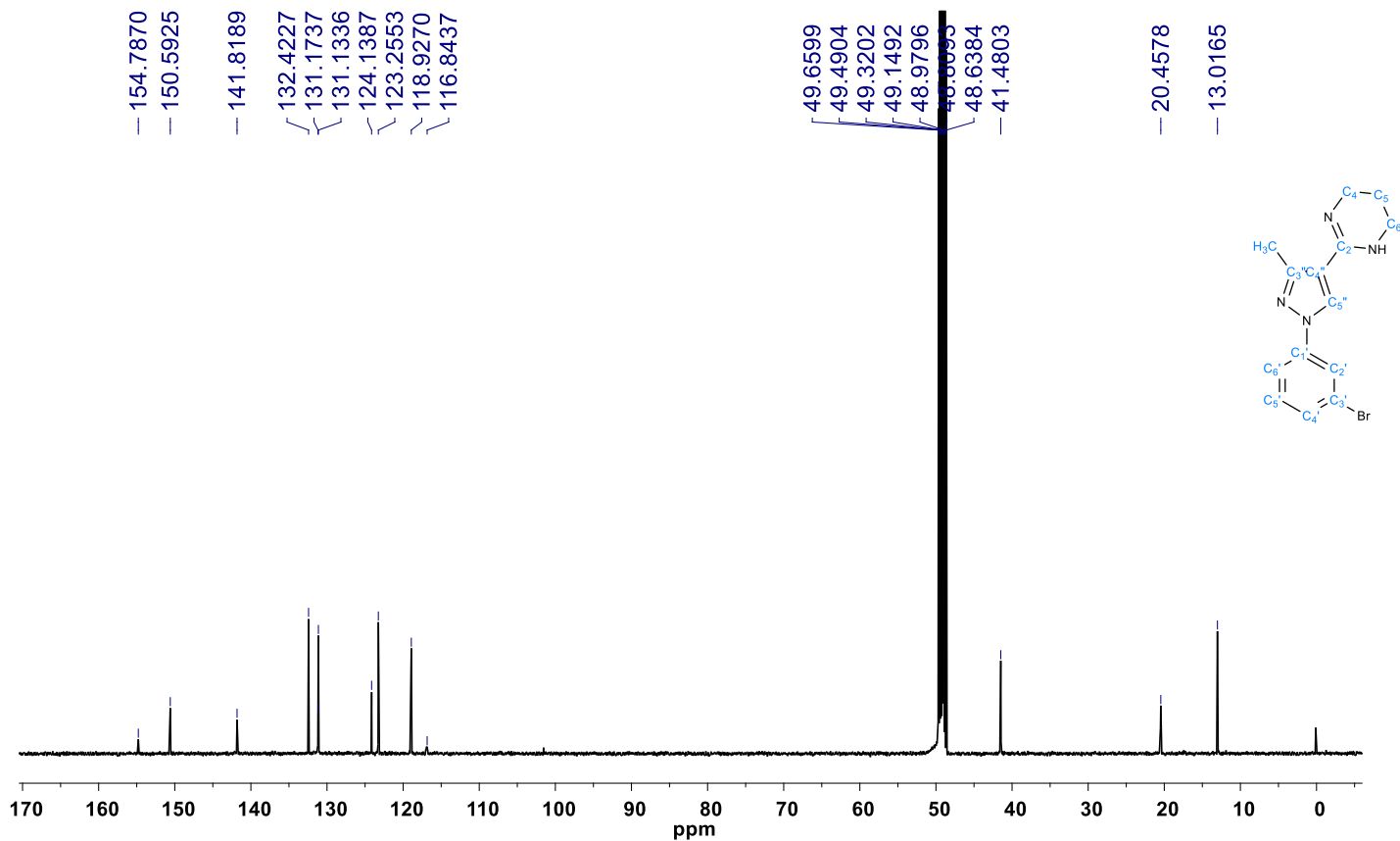
**Espectro 176: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3f (Solvente DMSO- $d_6$ , 125 MHz)**



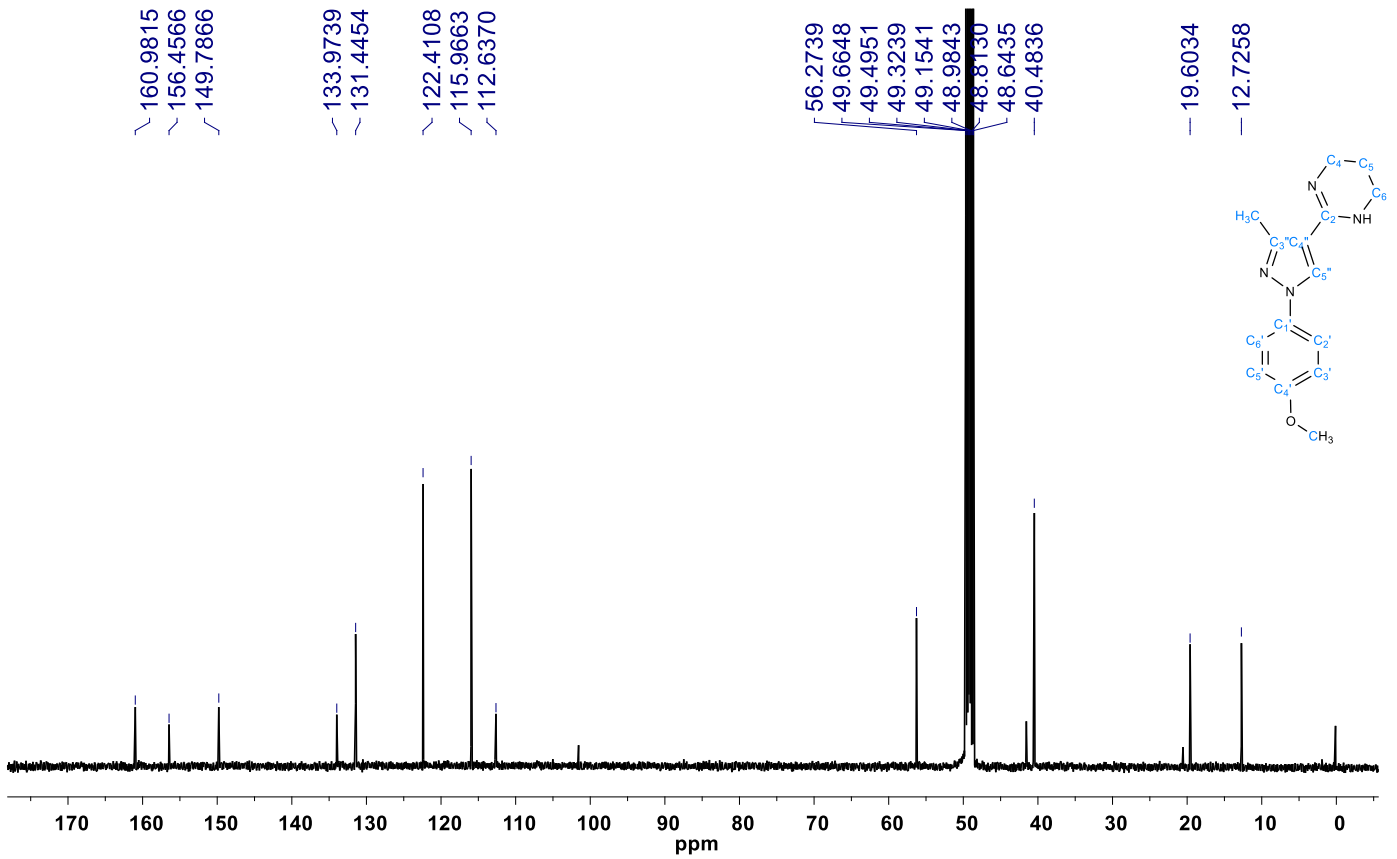
**Espectro 177: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3h (Solvente MeOD, 100 MHz)**



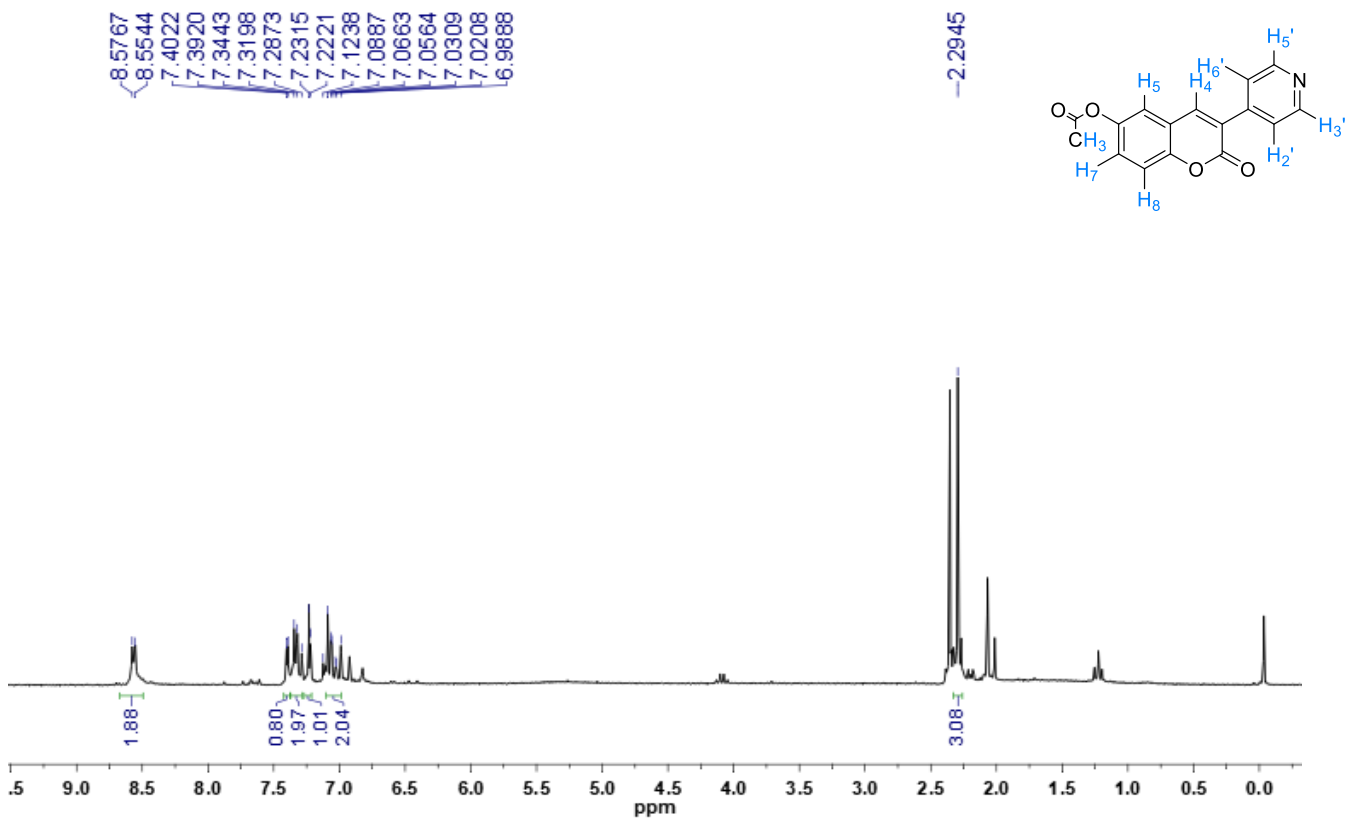
**Espectro 178: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3i (Solvente MeOD, 125 MHz)**



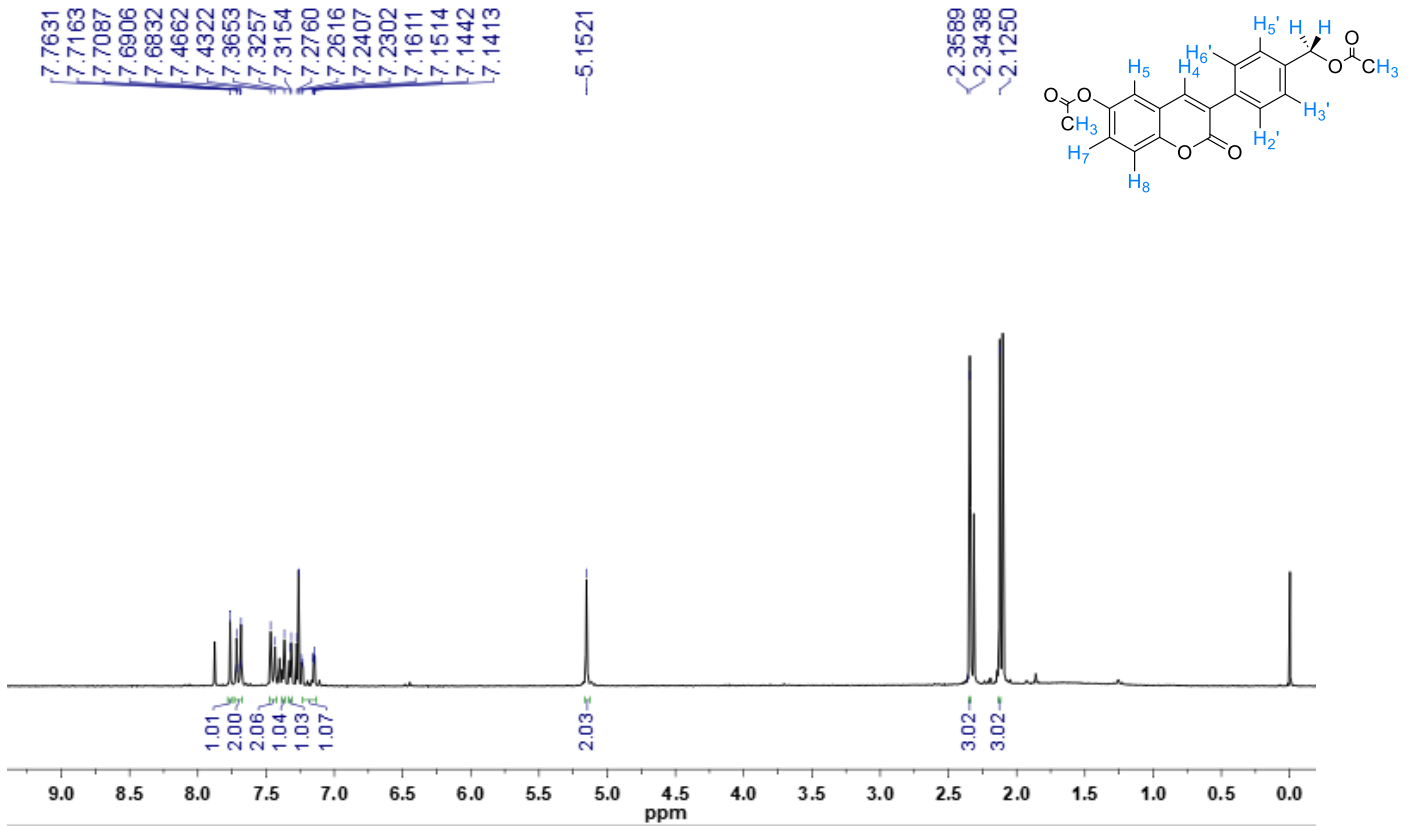
**Espectro 179: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 3j (Solvente MeOD, 125 MHz)**



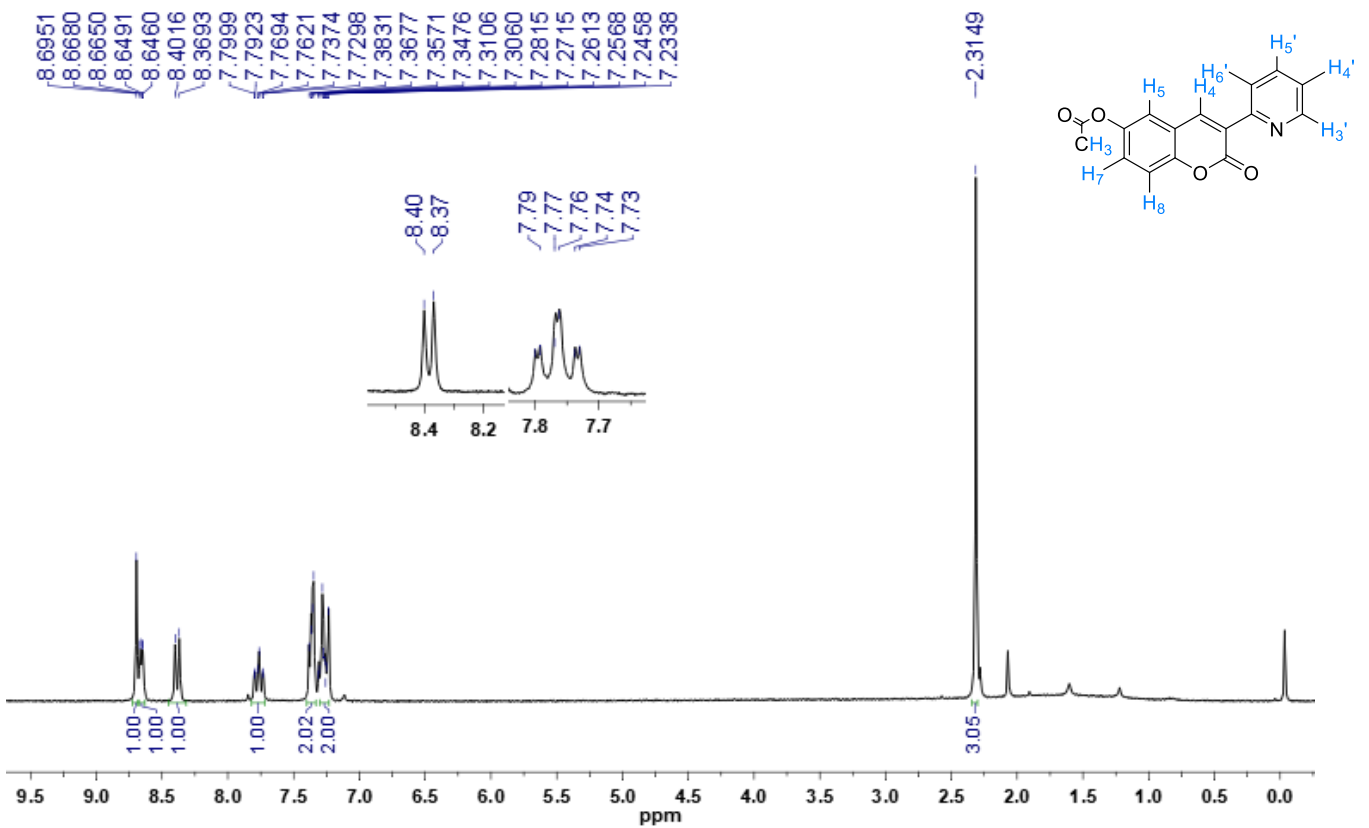
**Espectro 180: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12a (Solvente DMSO- $d_6$ , 250 MHz)**



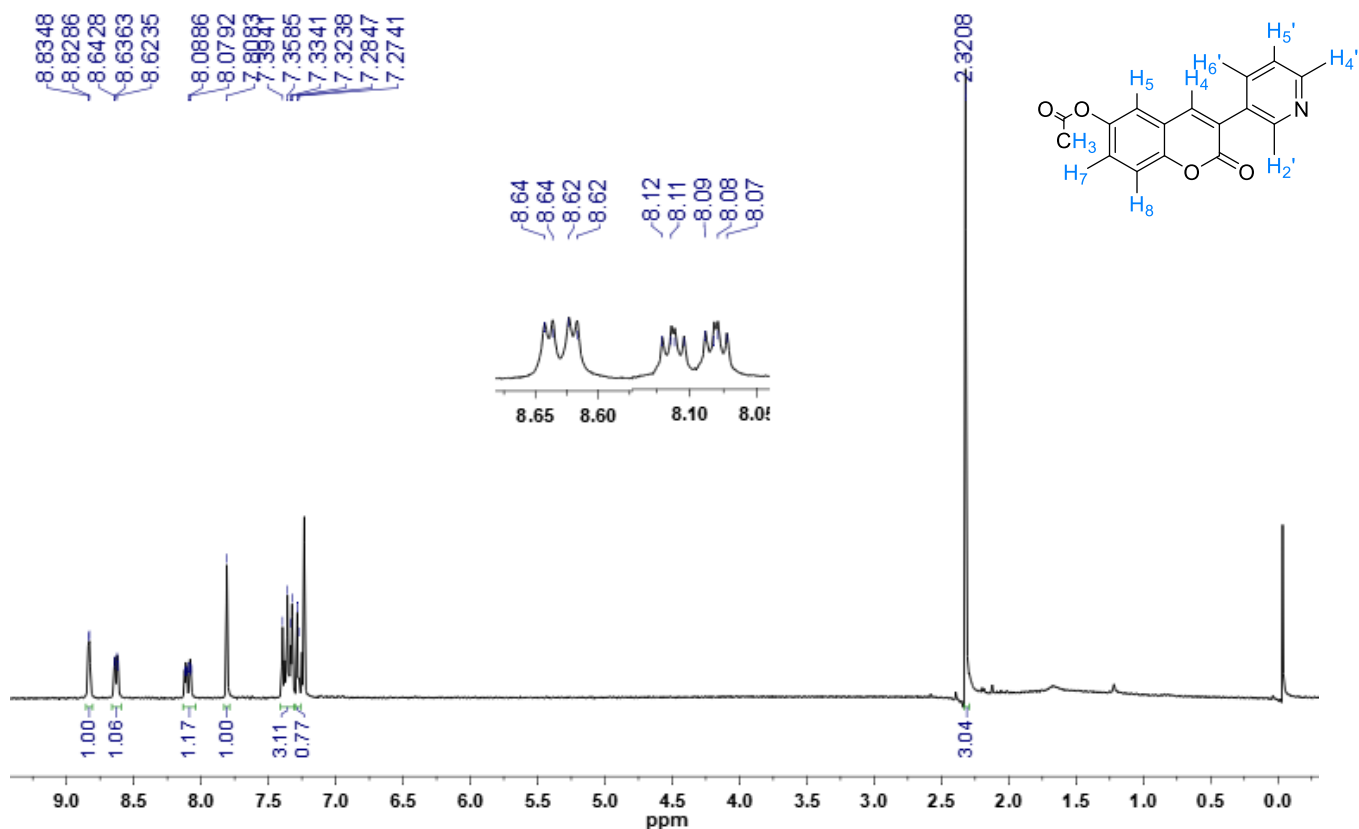
**Espectro 181: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12b (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



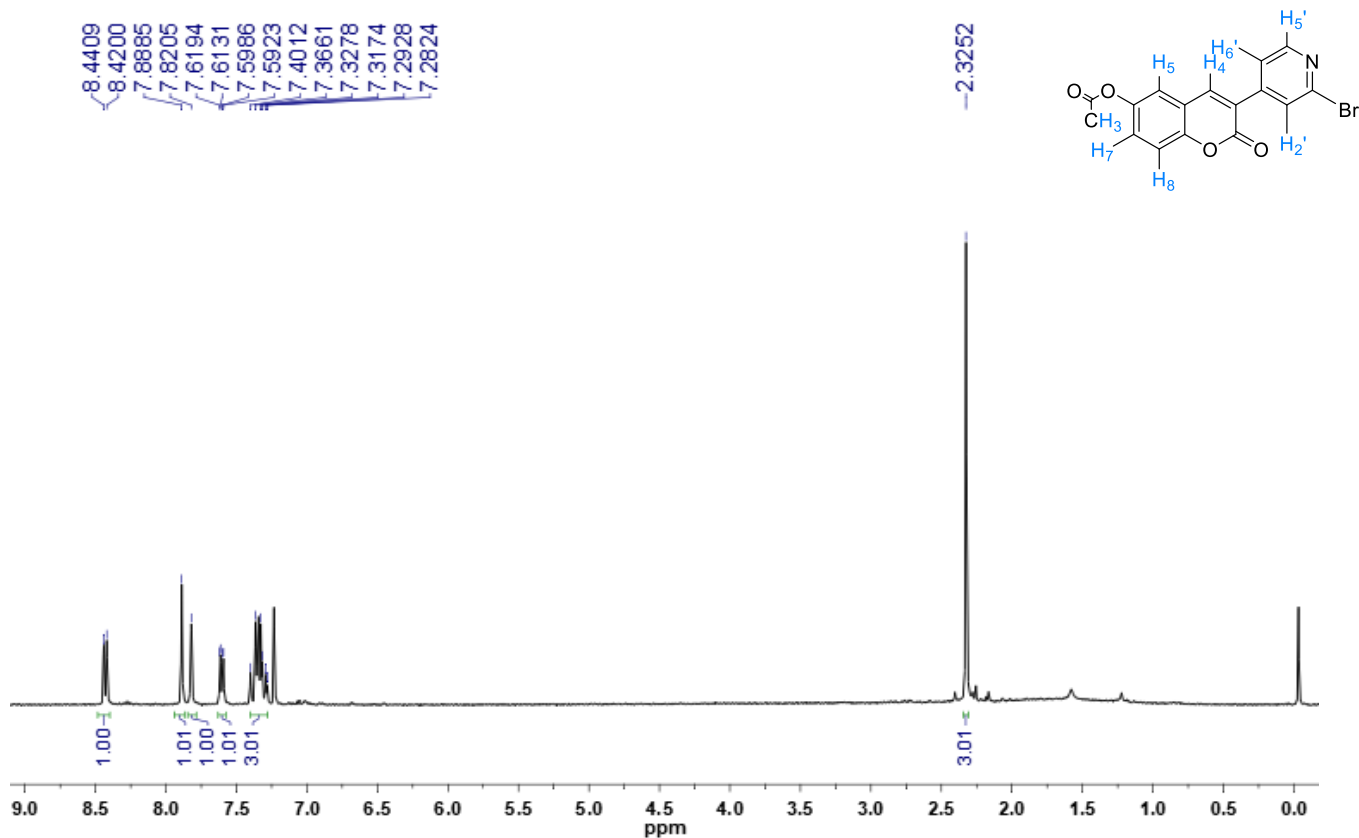
**Espectro 182: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12c (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



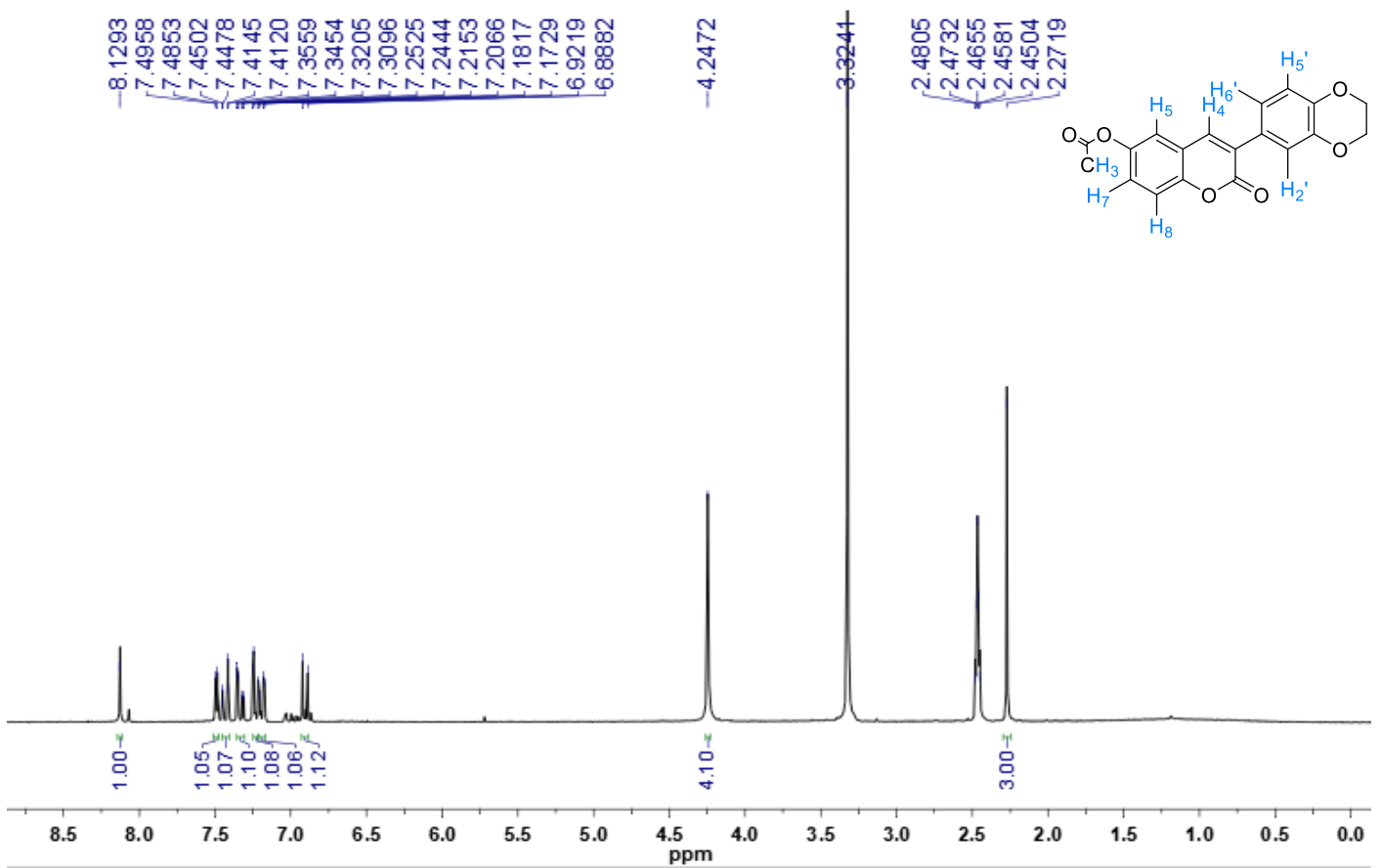
**Espectro 183: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12d (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



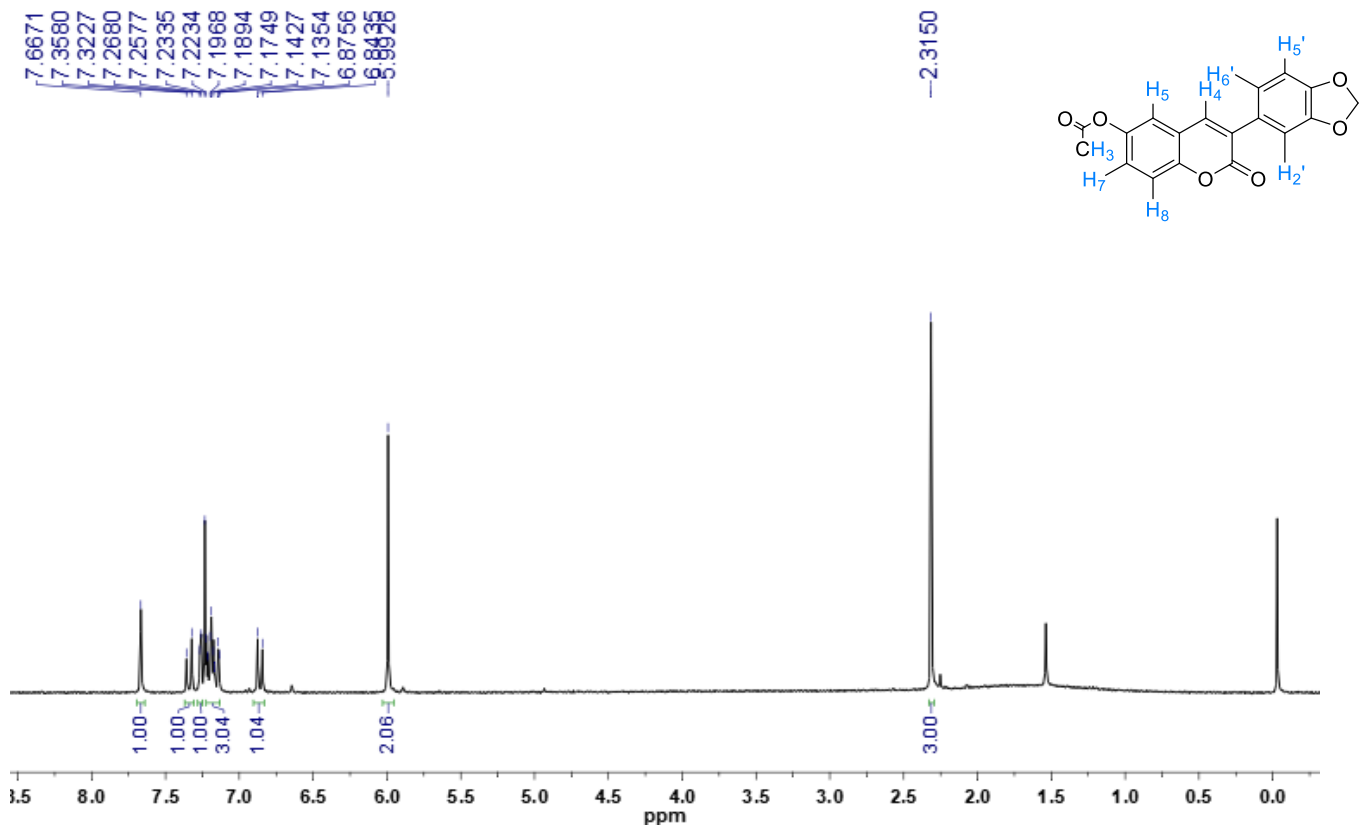
**Espectro 184: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12e (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



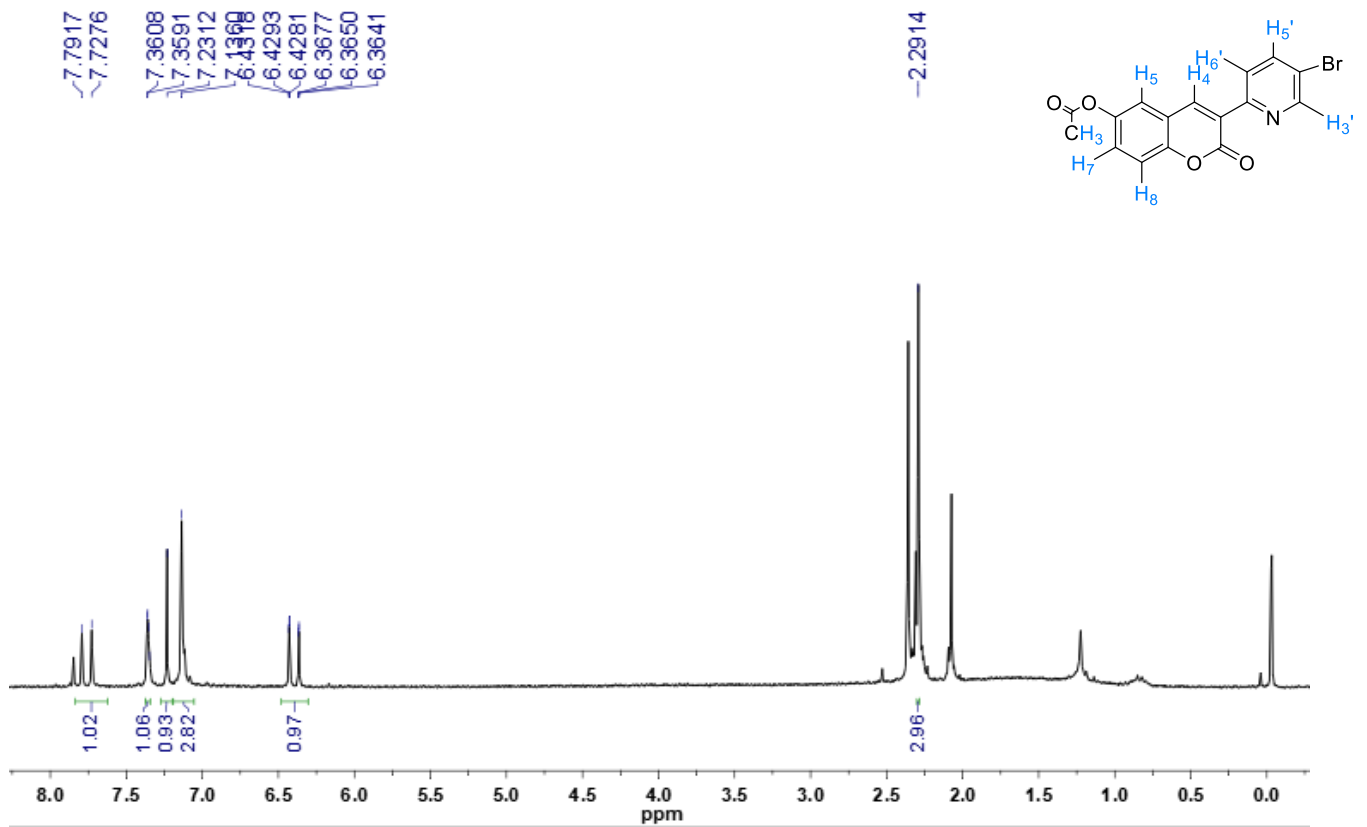
**Espectro 185: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12f (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



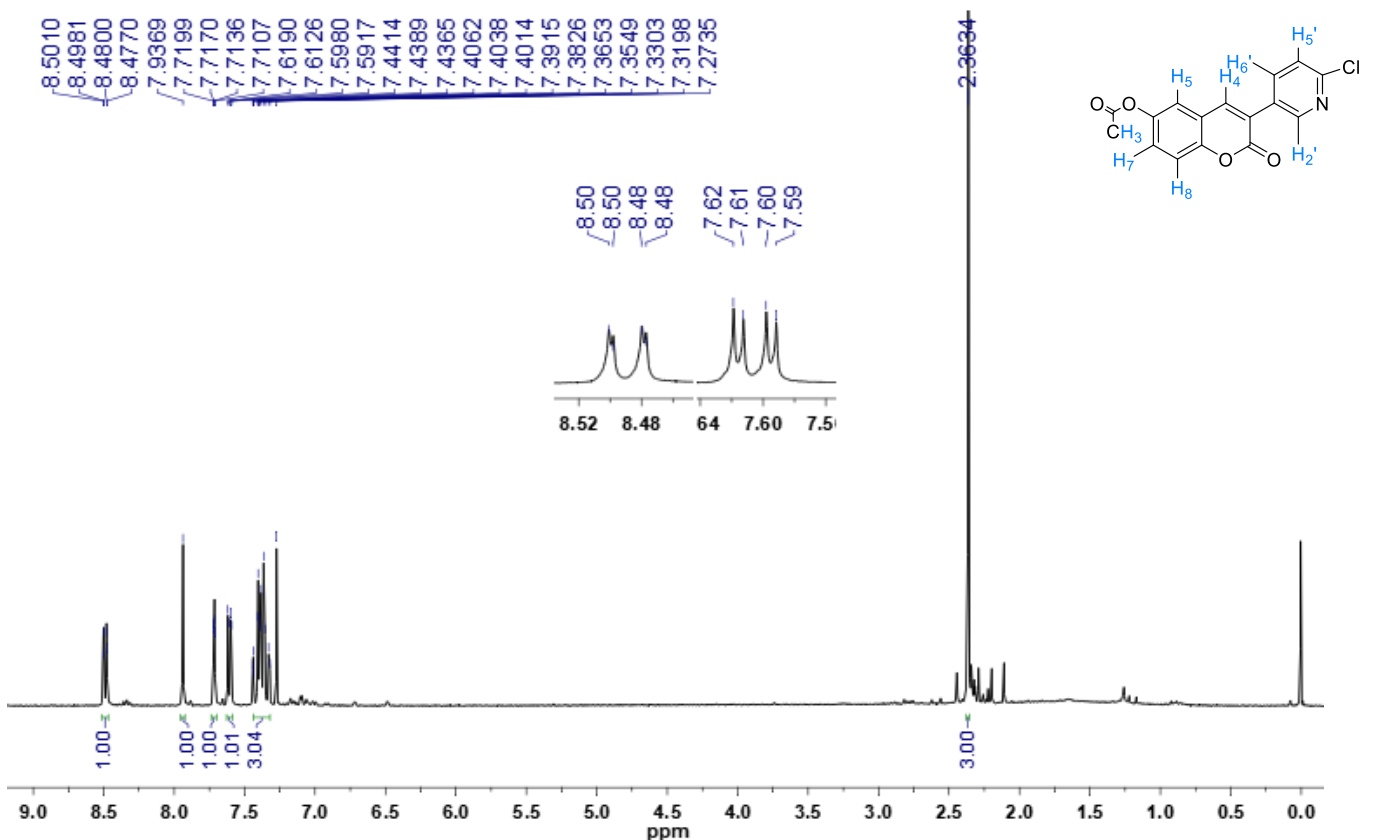
**Espectro 186: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12g (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



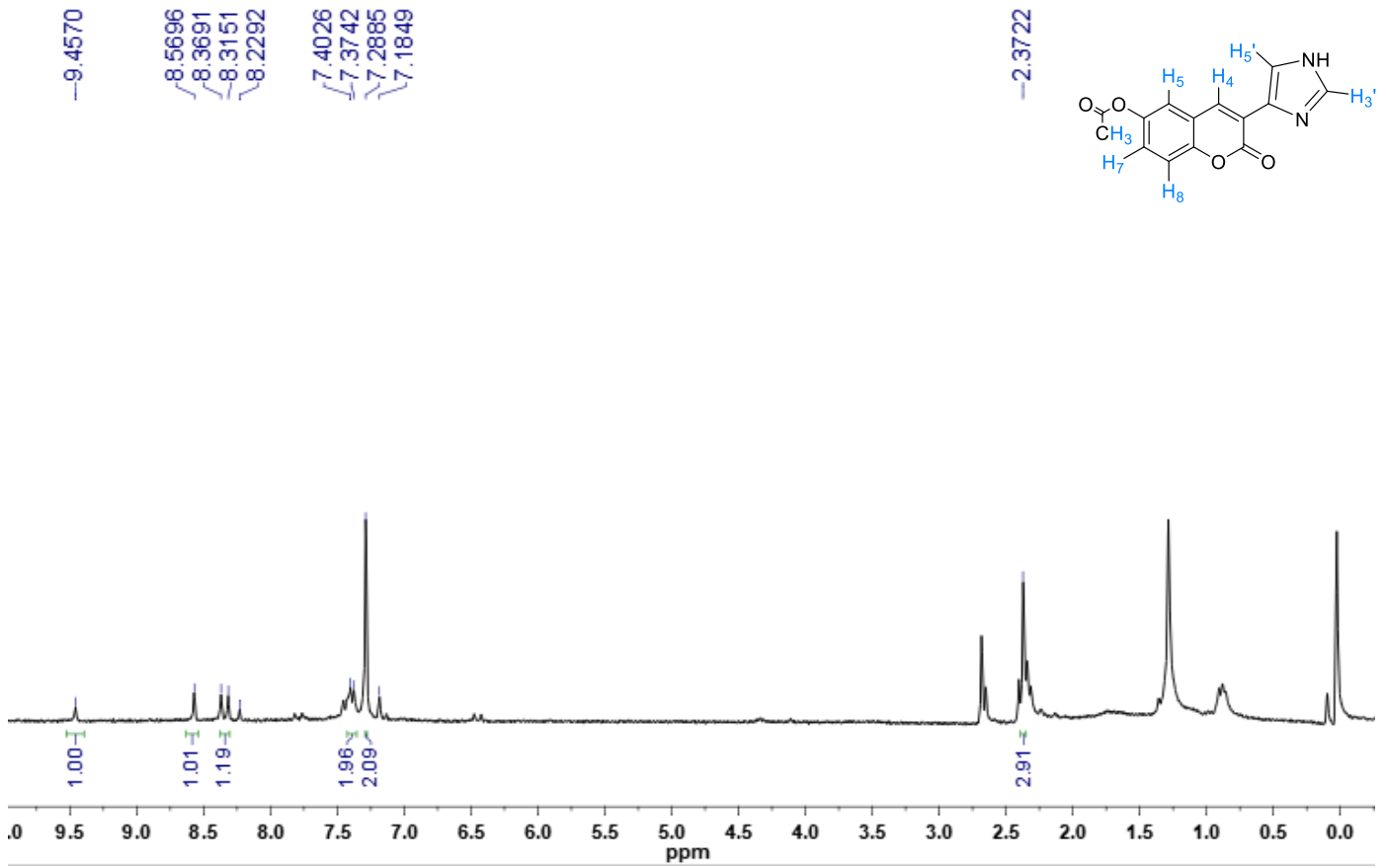
**Espectro 187: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12h (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**



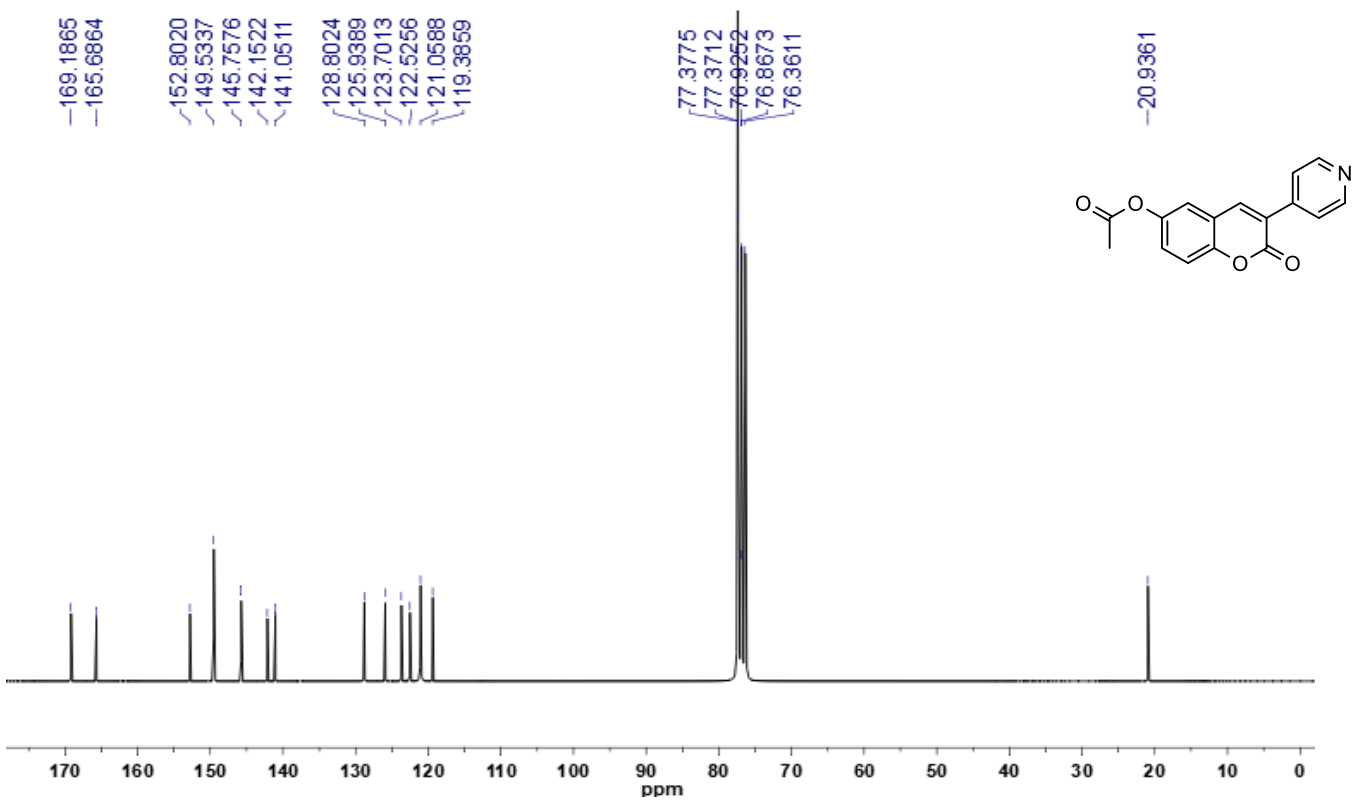
**Espectro 188: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12i (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)**



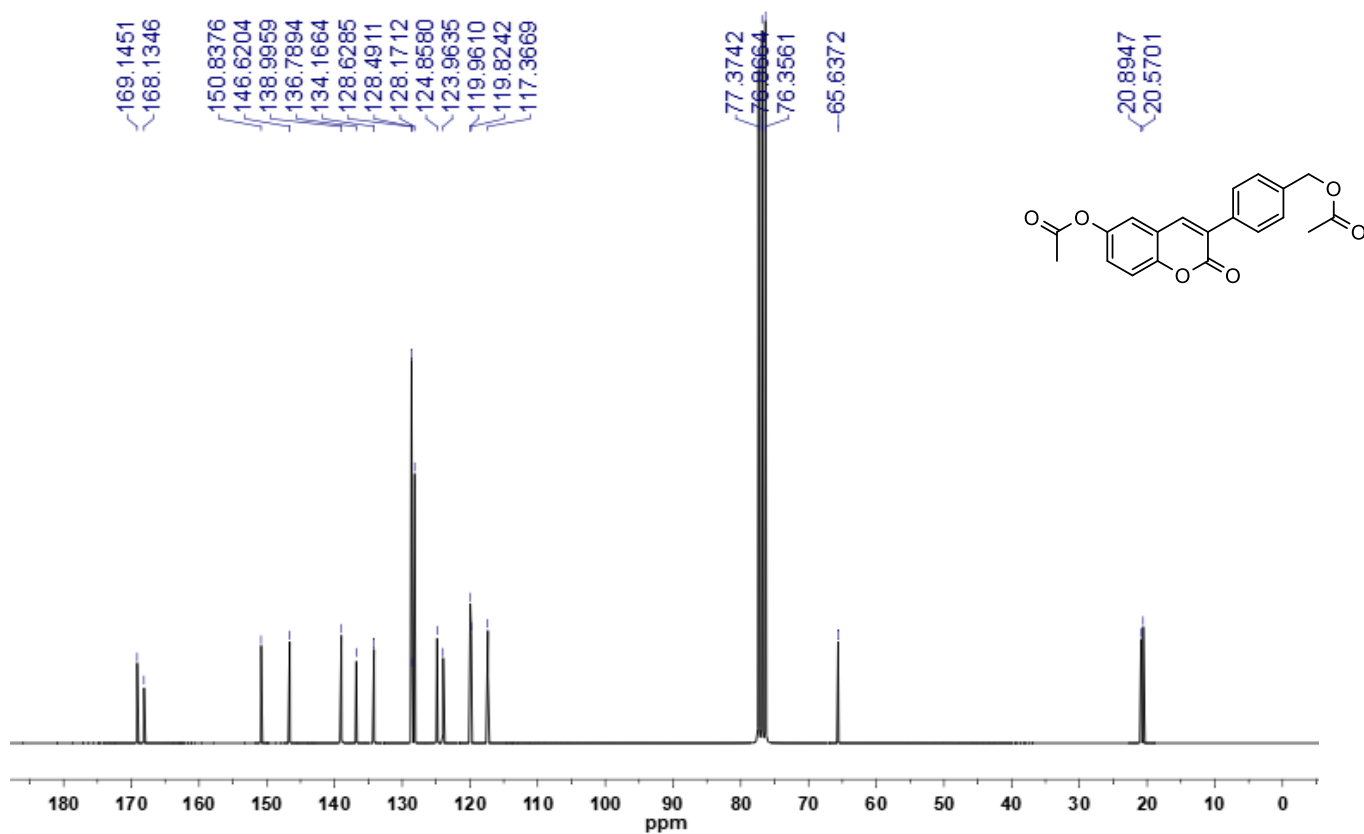
**Espectro 189: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 12j (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)**



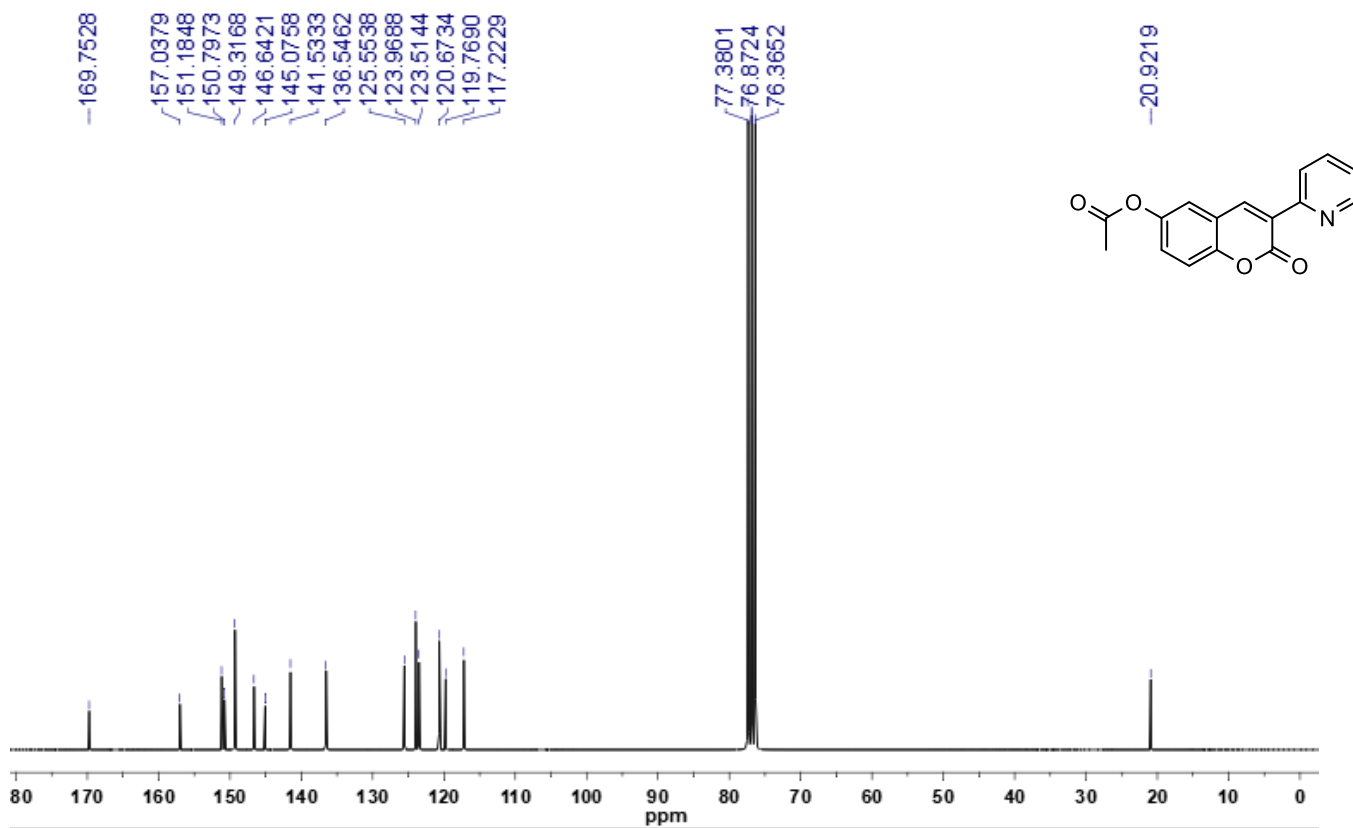
**Espectro 190: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12a (Solvente  $\text{DMSO}-d_6$ , 62,5 MHz)**



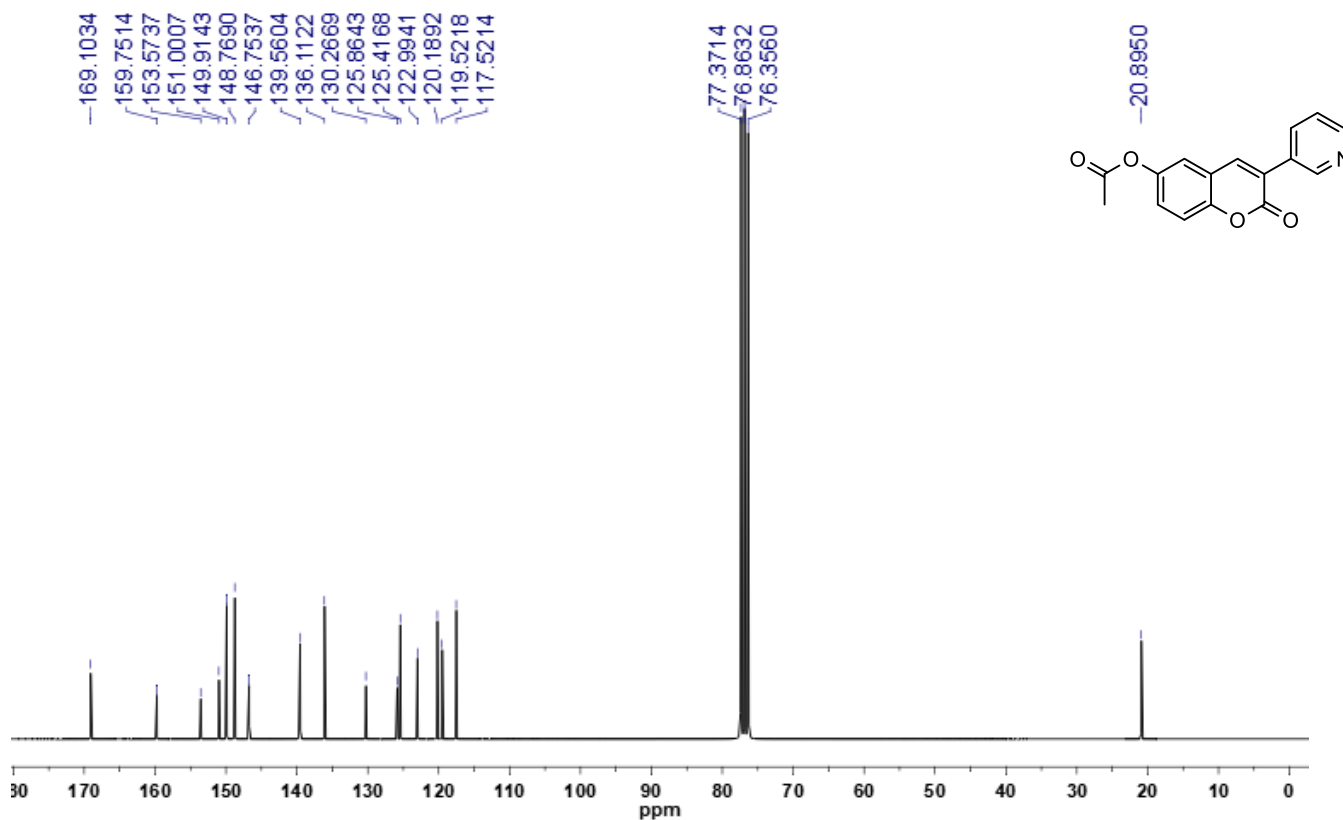
Espectro 191: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12b (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)



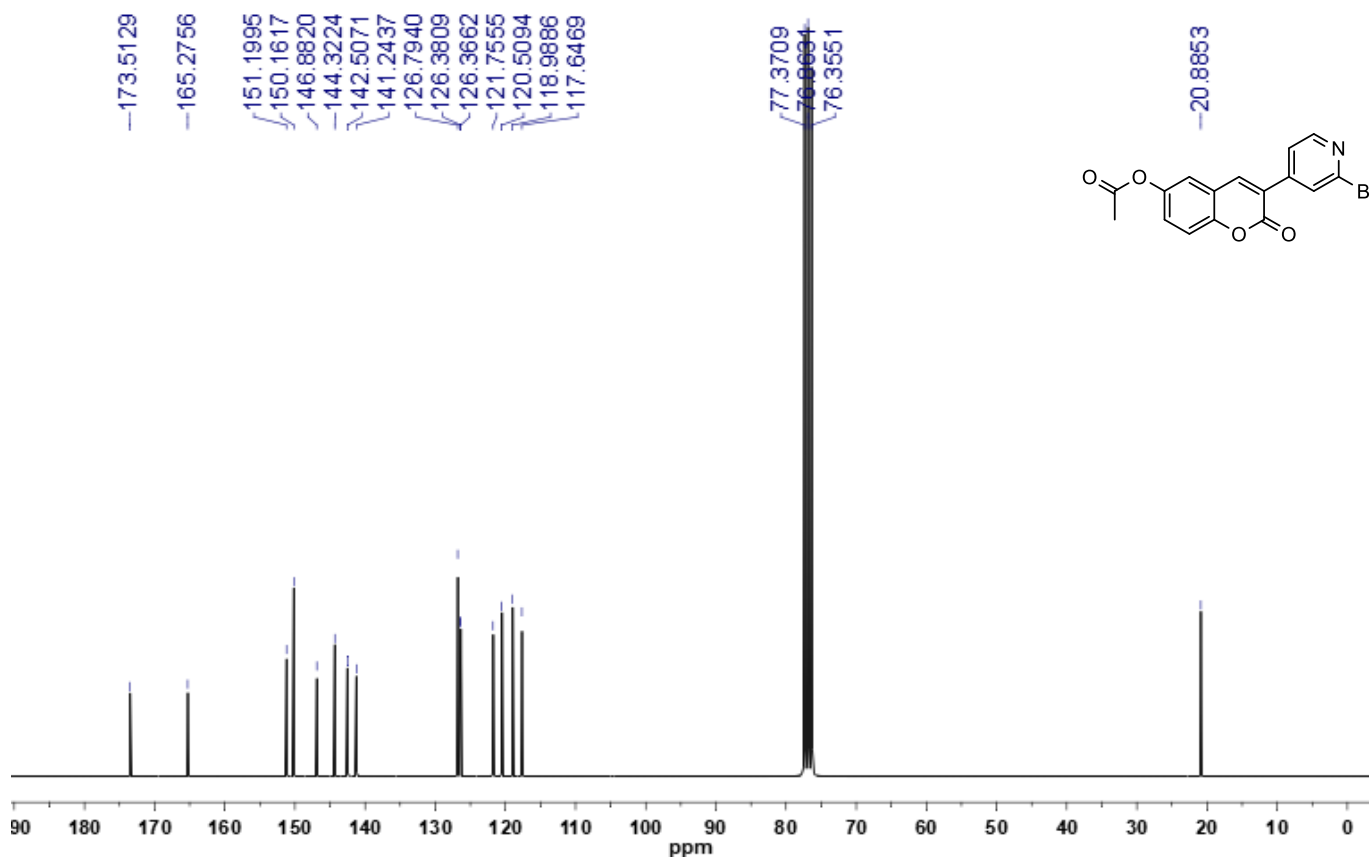
Espectro 192: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12c (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)



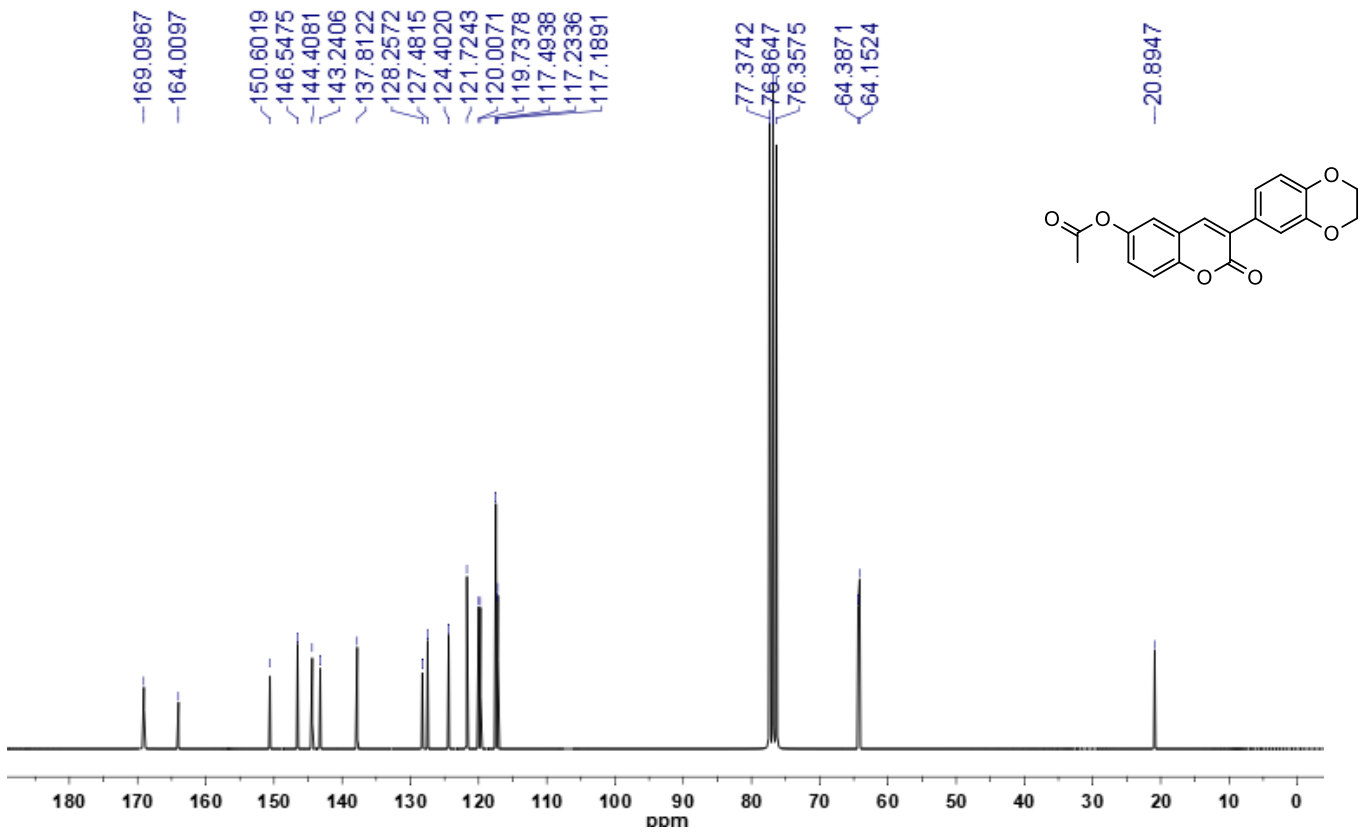
**Espectro 193: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12d (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)**



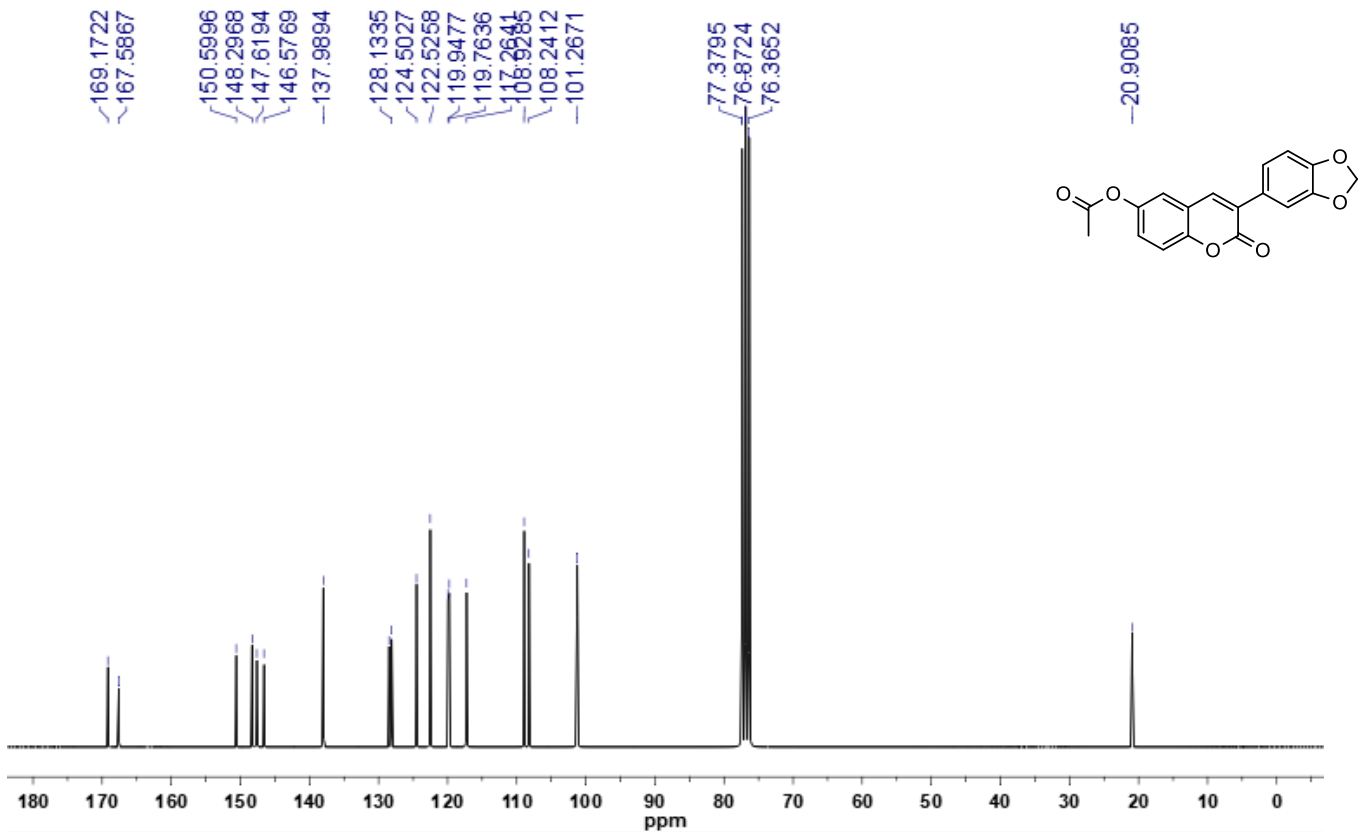
**Espectro 194: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12e (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)**



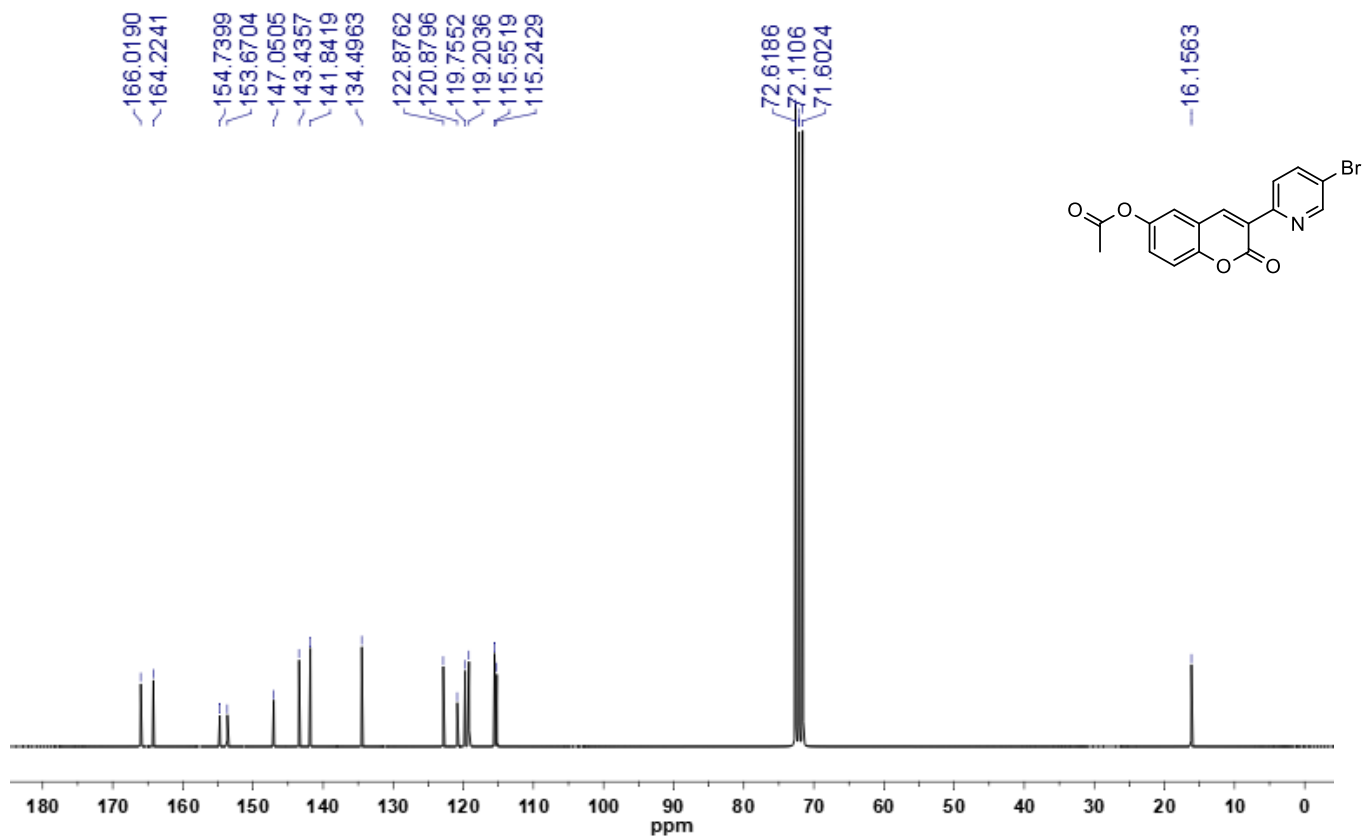
Espectro 195: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12f (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)



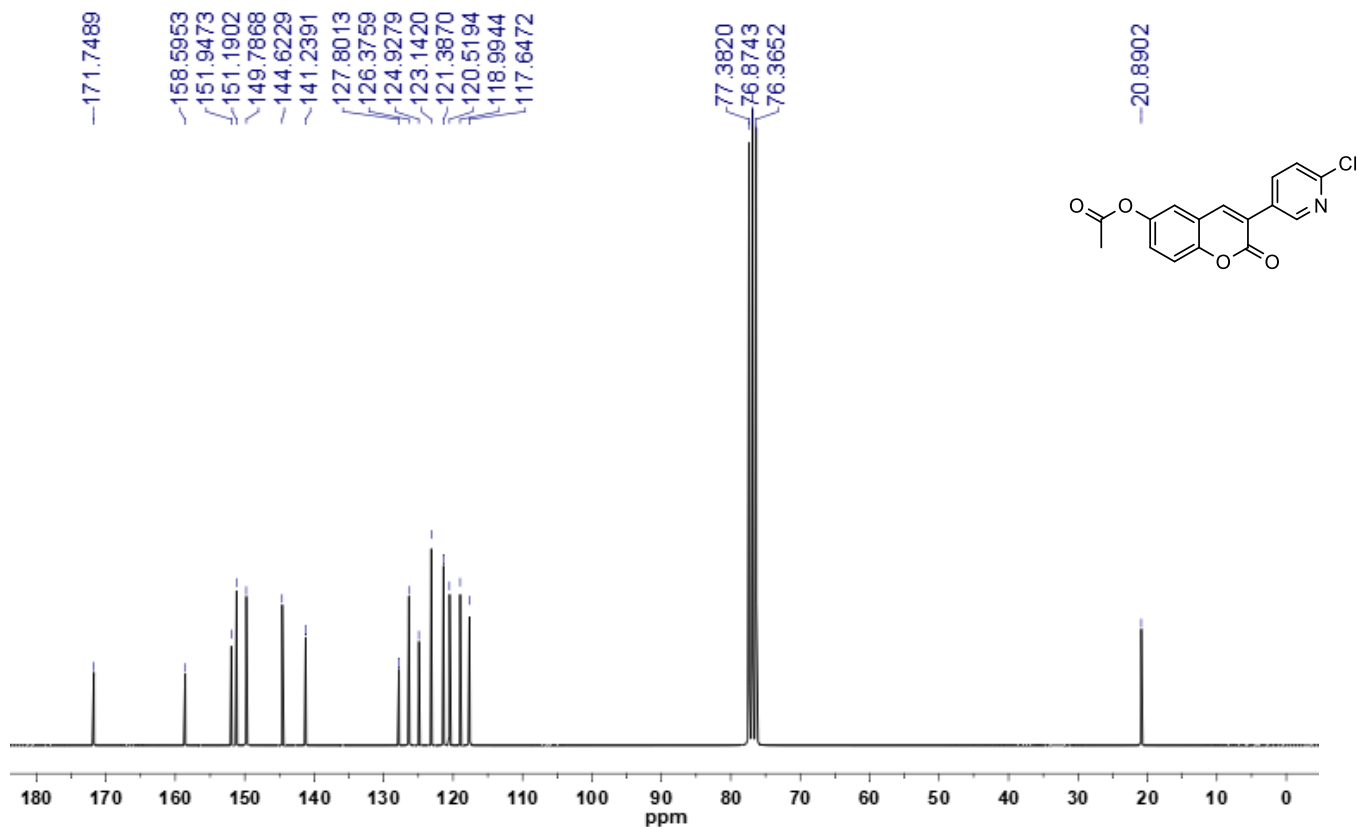
Espectro 196: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12g (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)



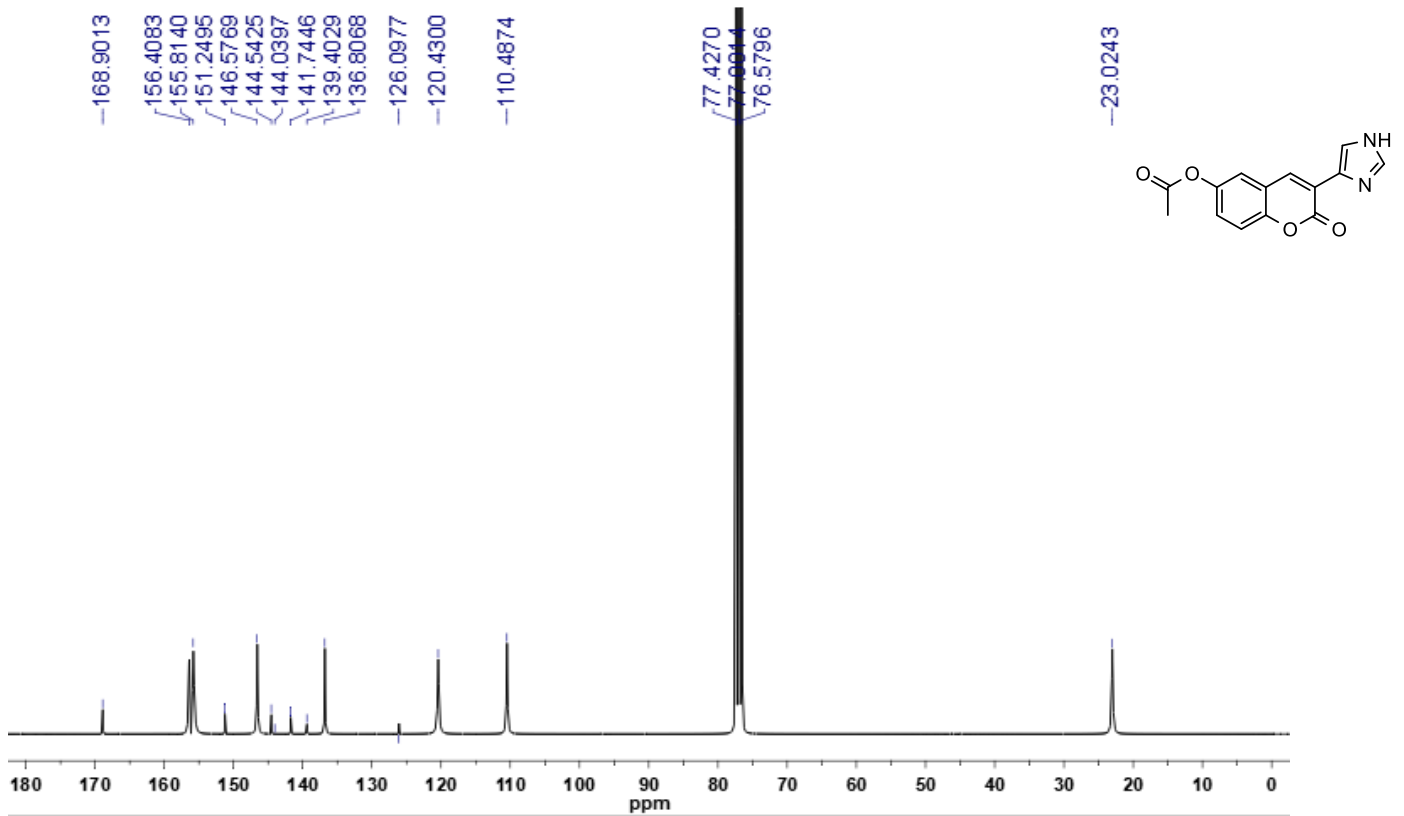
**Espectro 197: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12h (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)**



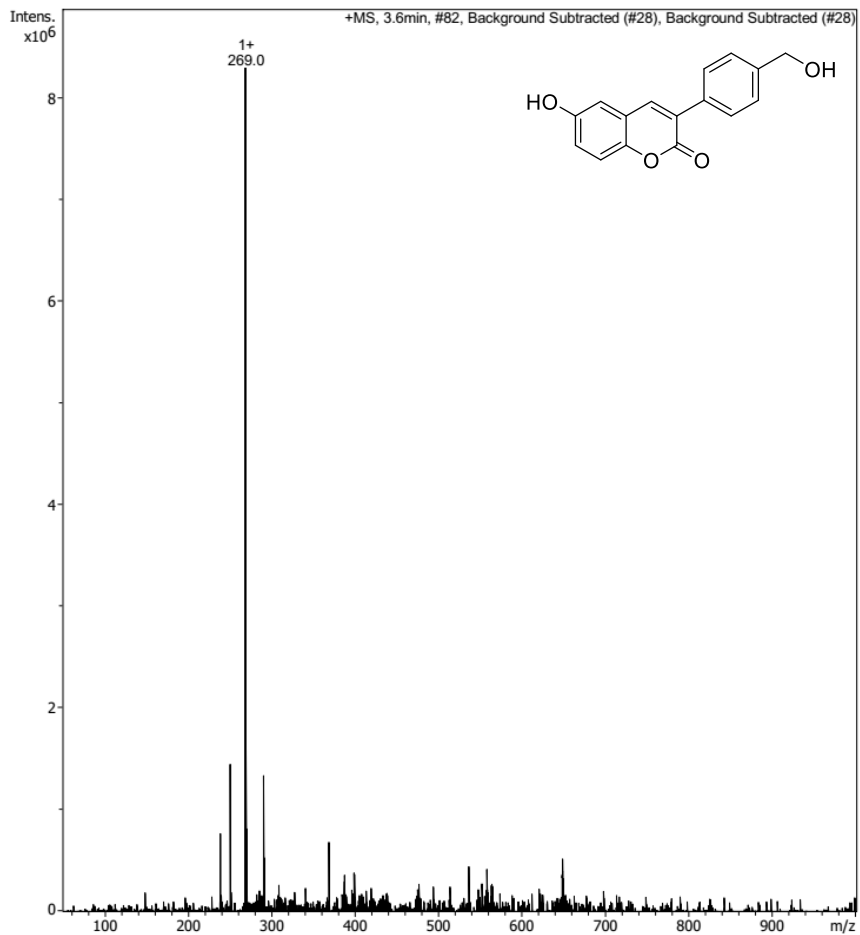
**Espectro 198: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12i (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**



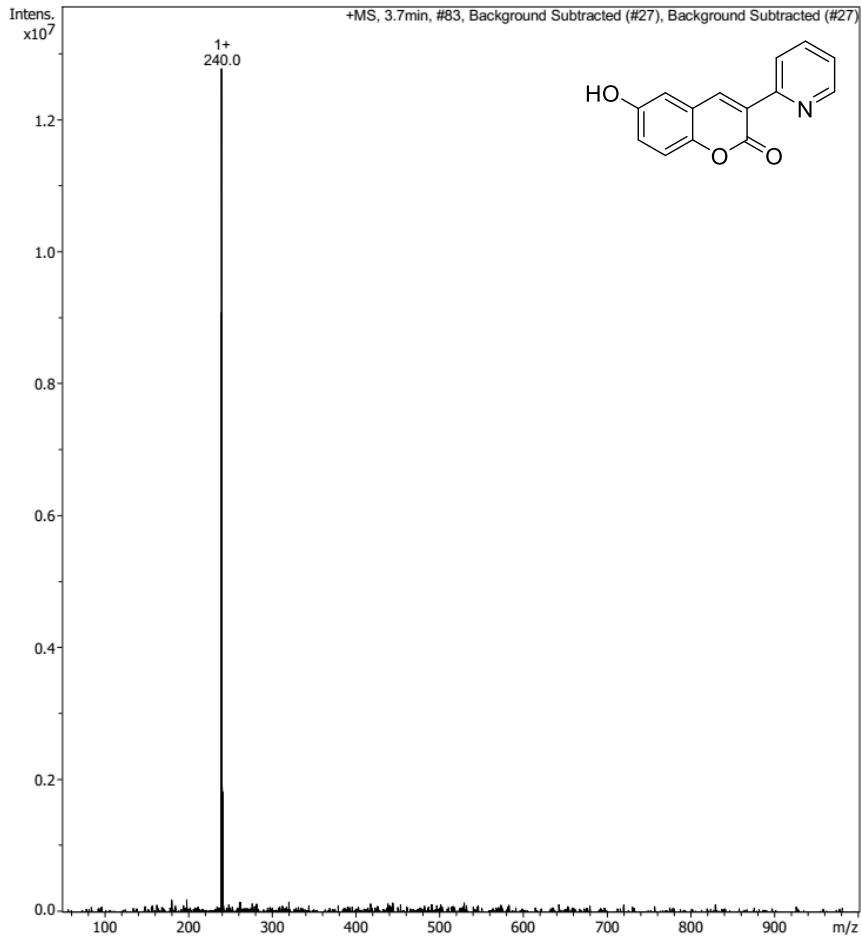
**Espectro 199: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 12j (Solvente  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**



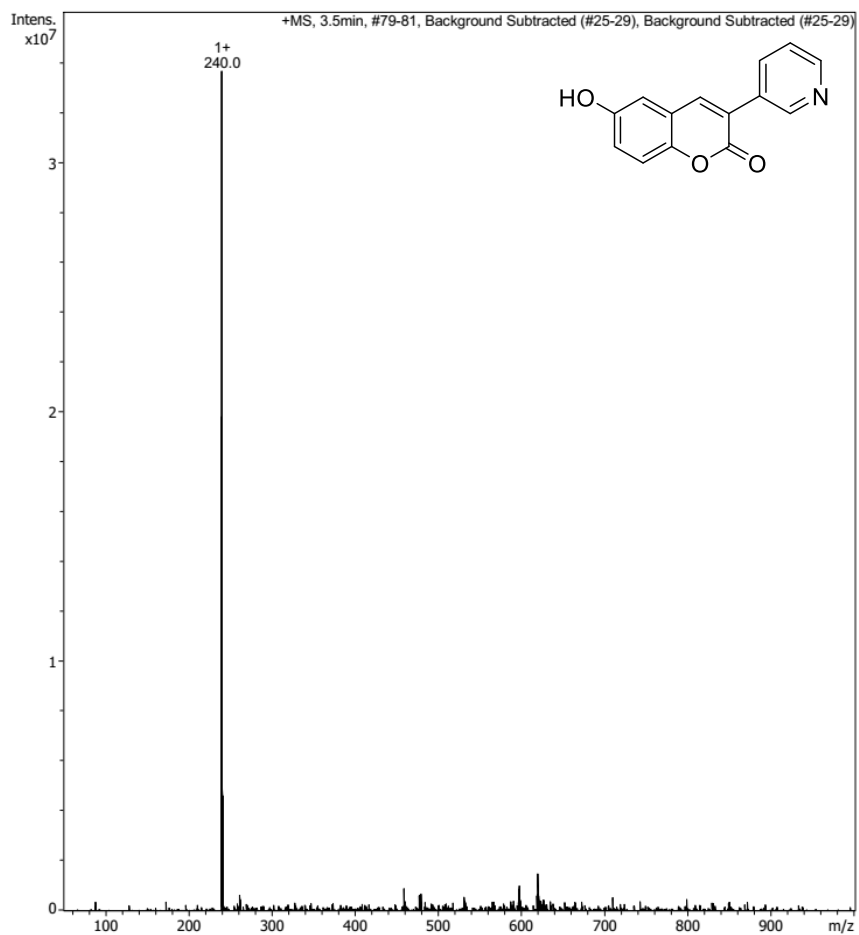
**Espectro 200: Espectro de massas do derivado 4b**



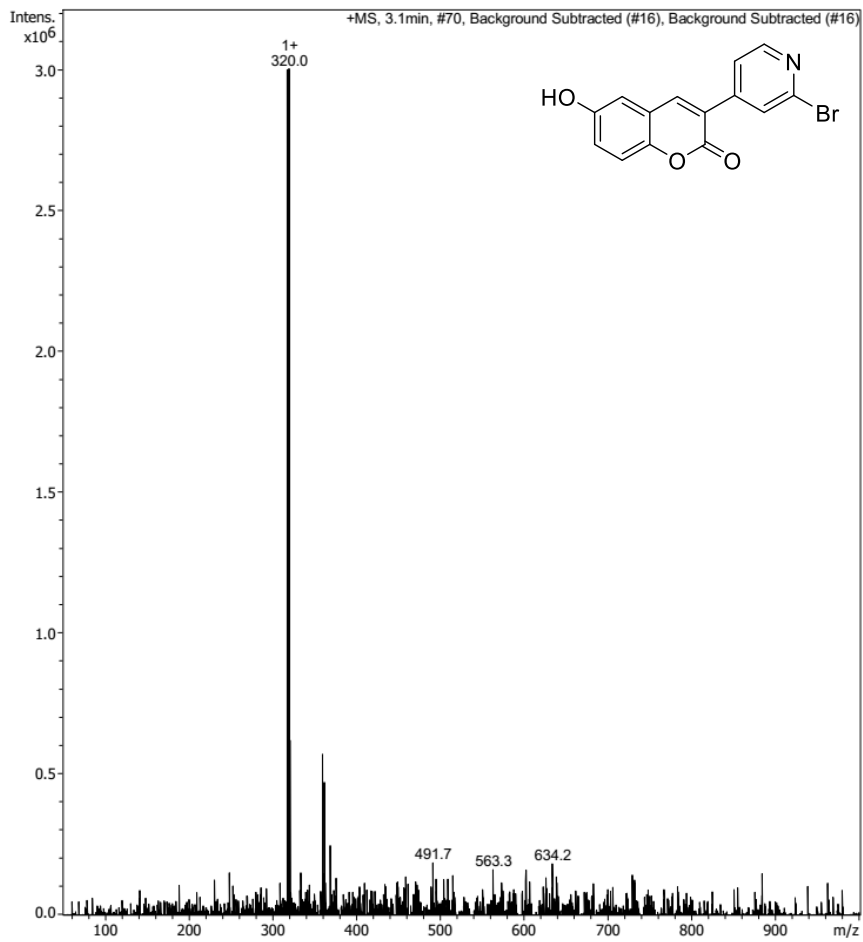
### Espectro 201: Espectro de massas do derivado 4c



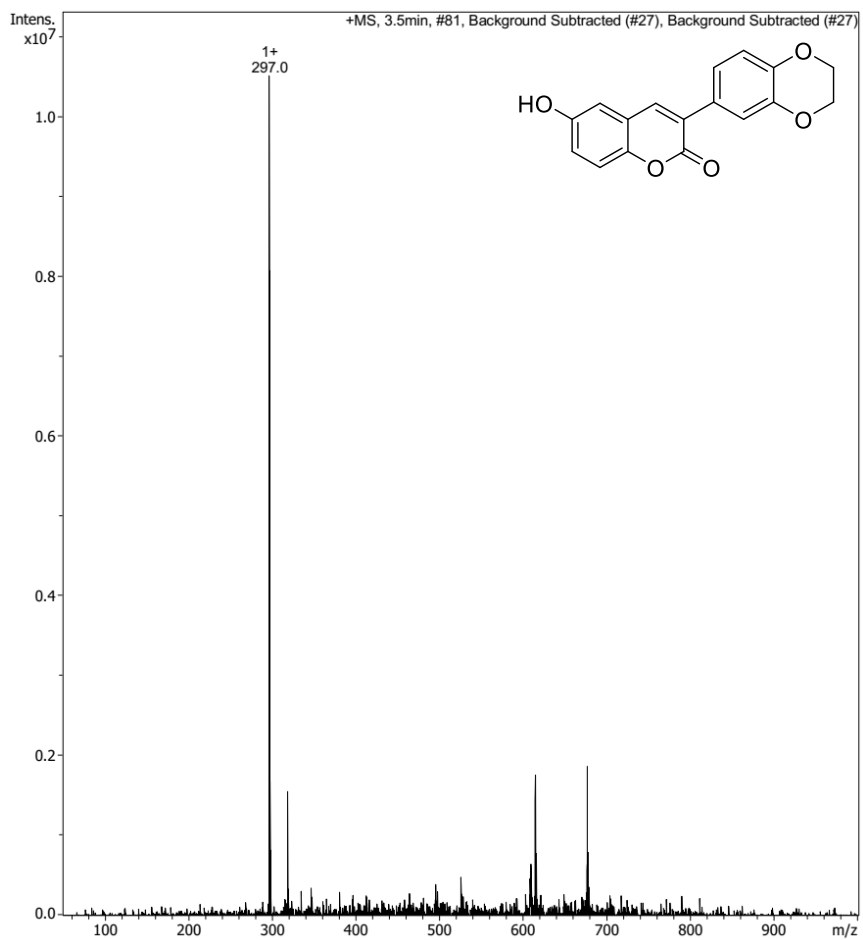
### Espectro 202: Espectro de massas do derivado 4d



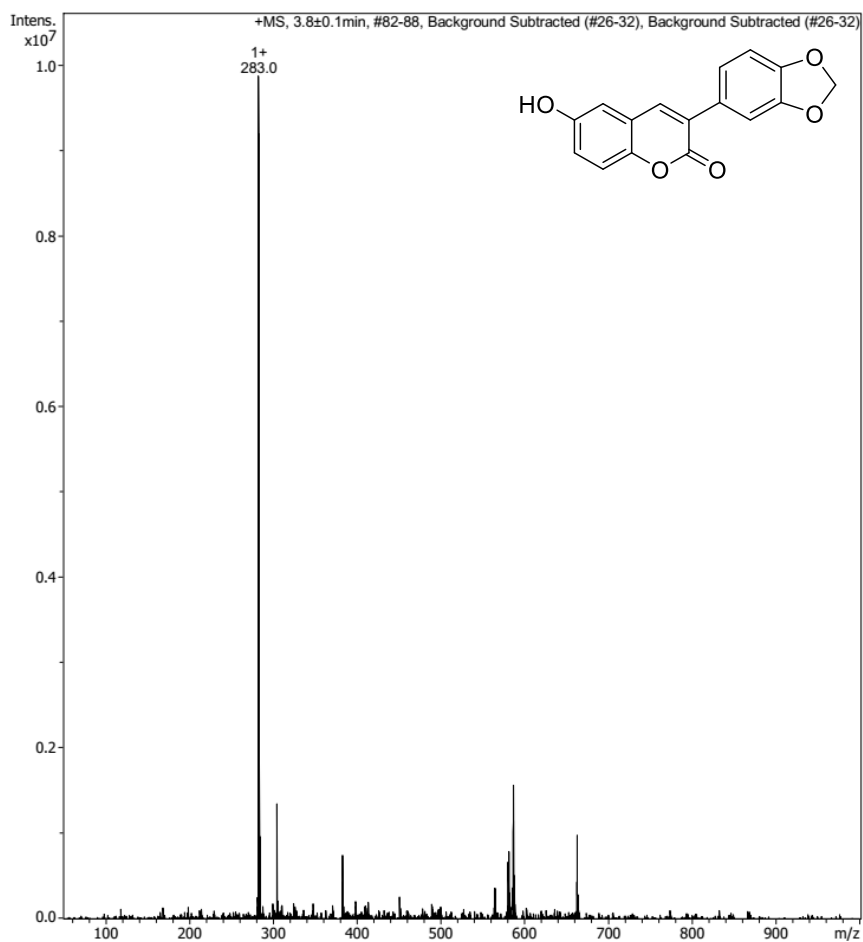
### Espectro 203: Espectro de massas do derivado 4e



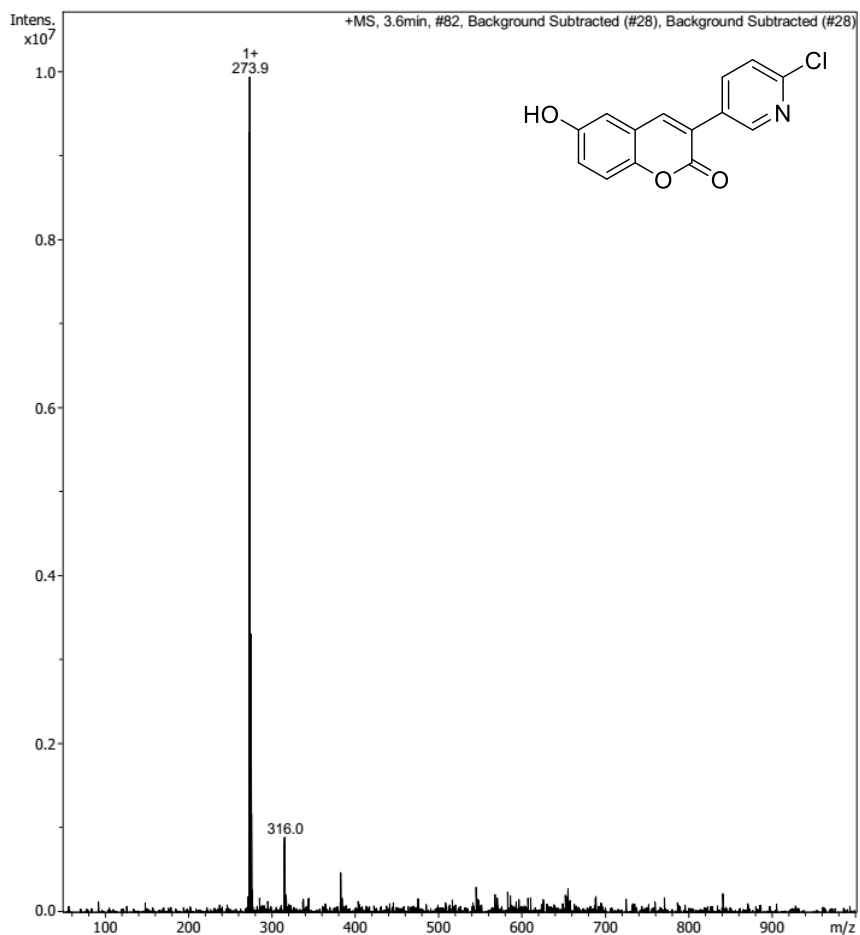
### Espectro 204: Espectro de massas do derivado 4f



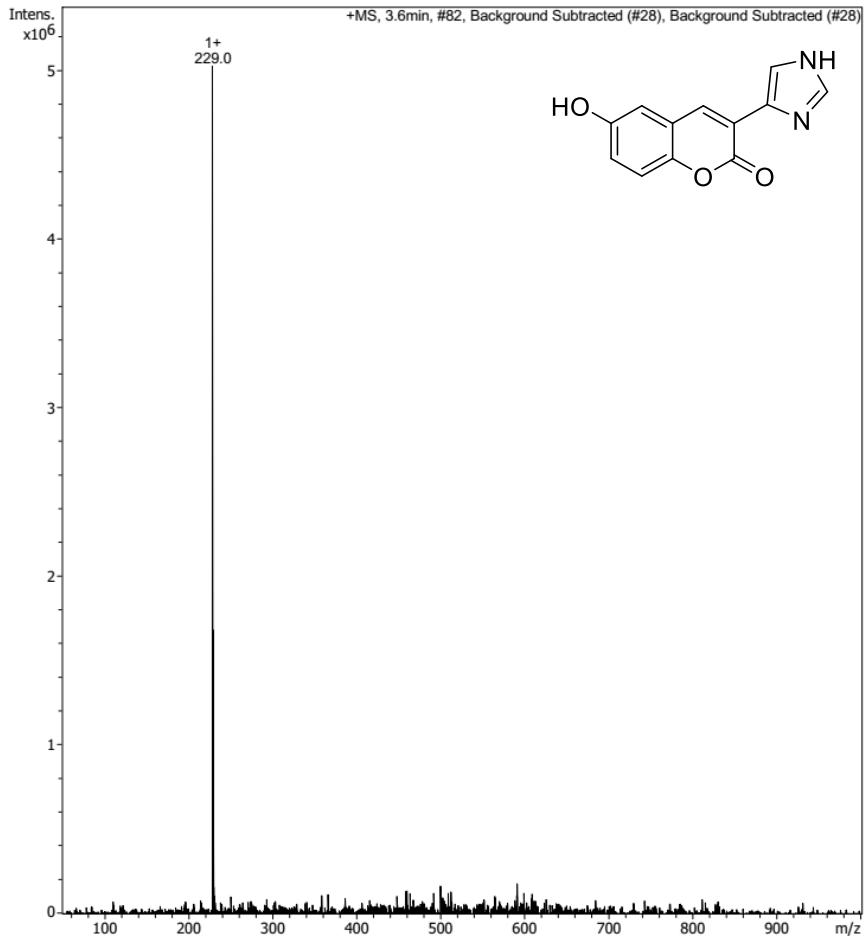
### Espectro 205: Espectro de massas do derivado 4g



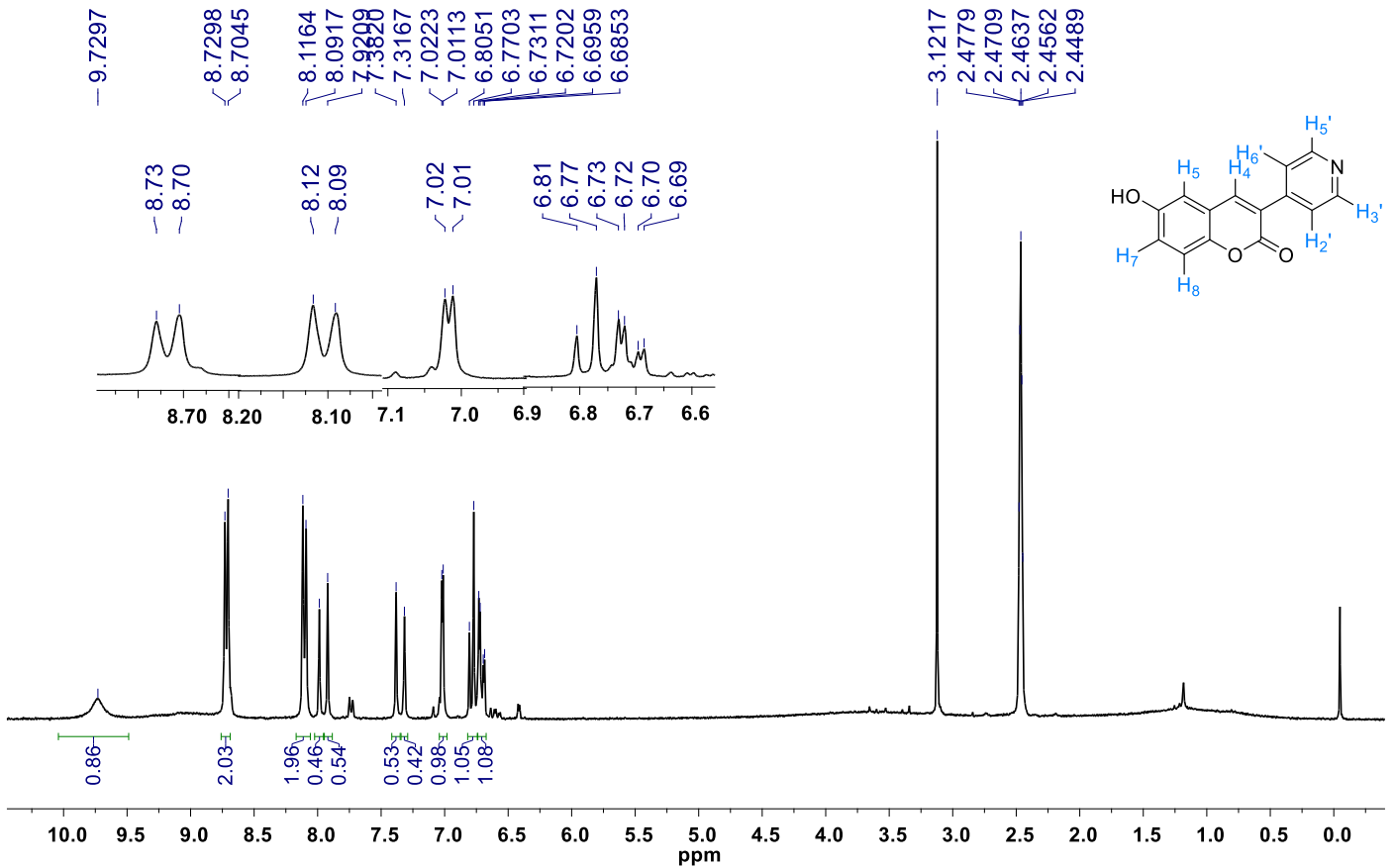
### Espectro 206: Espectro de massas do derivado 4i



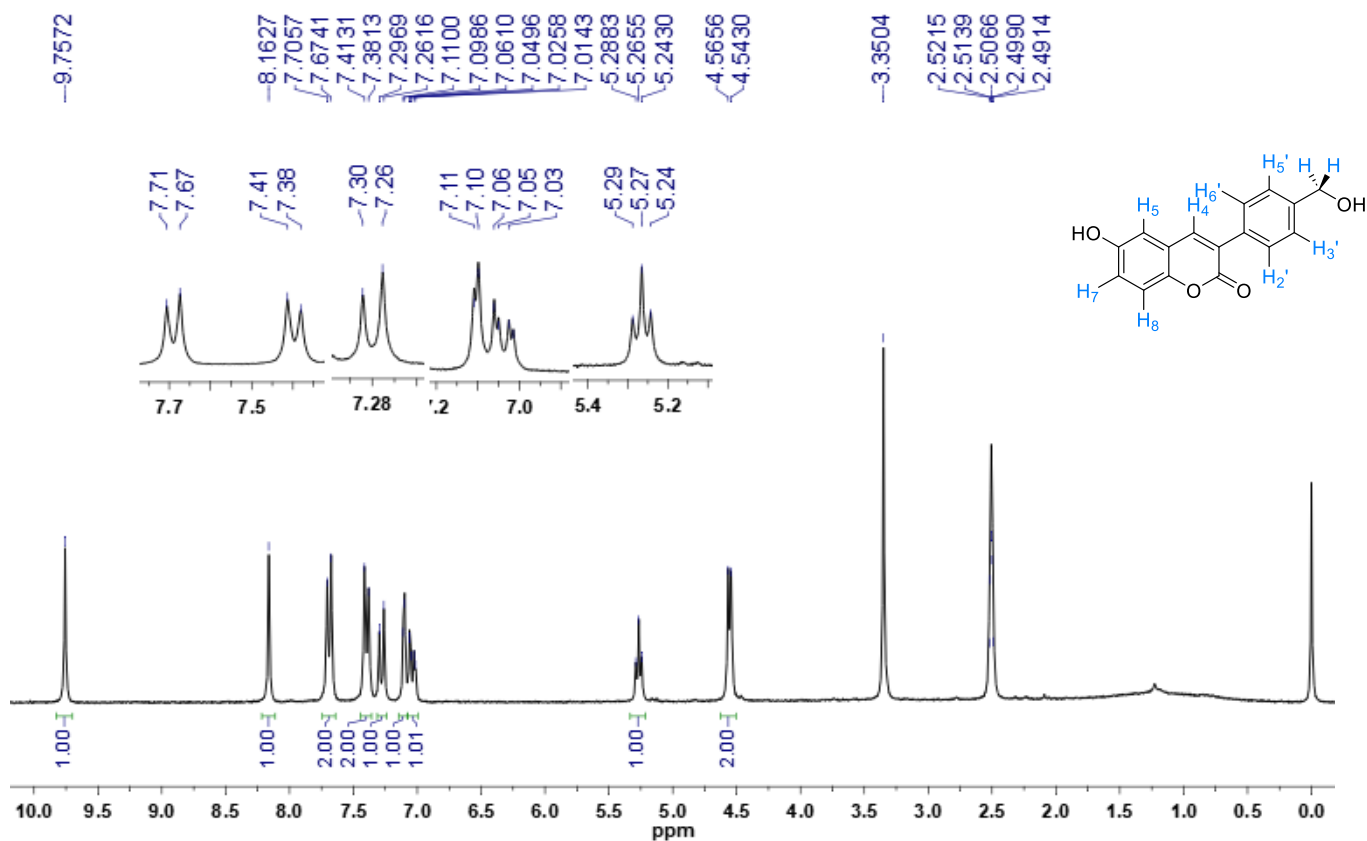
**Espectro 207: Espectro de massas do derivado 4j**



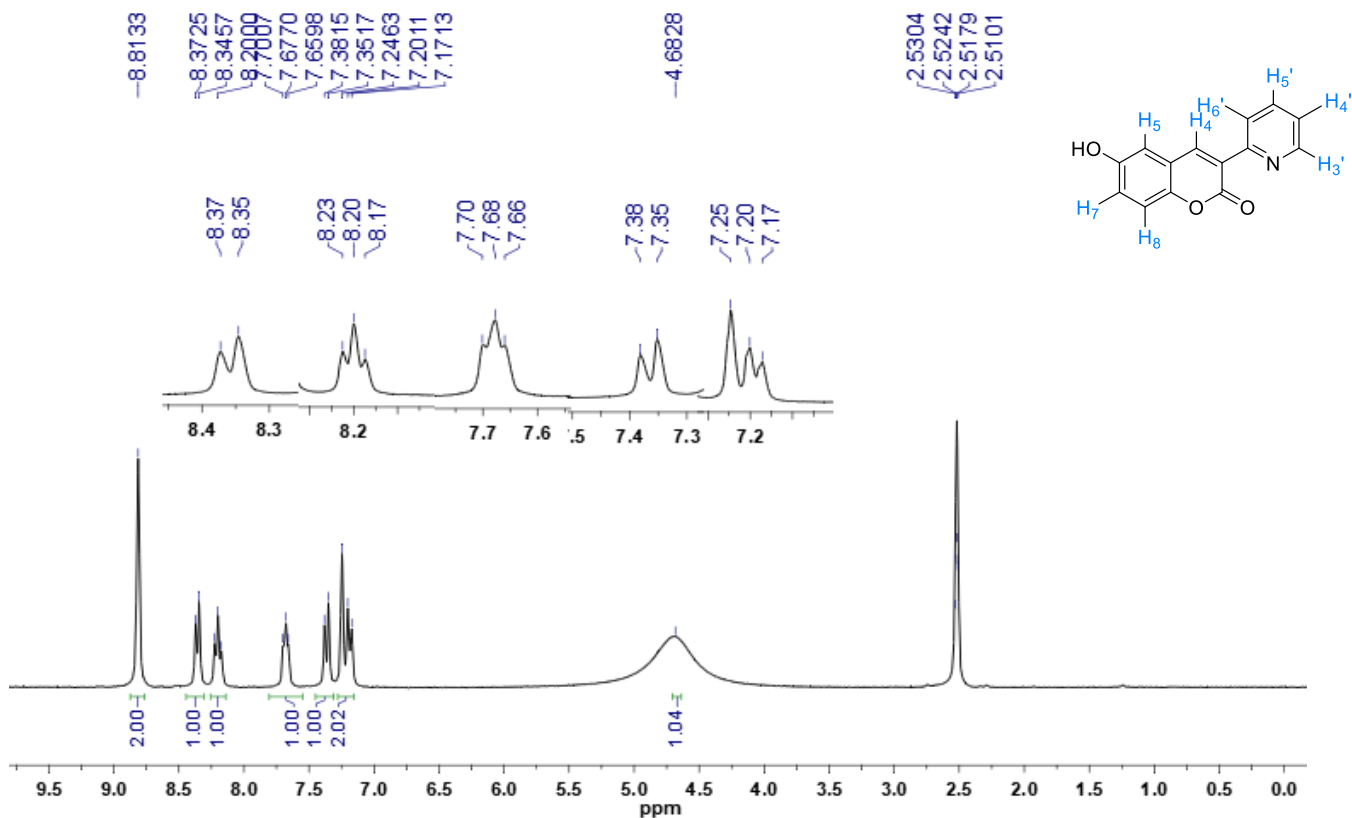
**Espectro 208: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4a (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 250 MHz)**



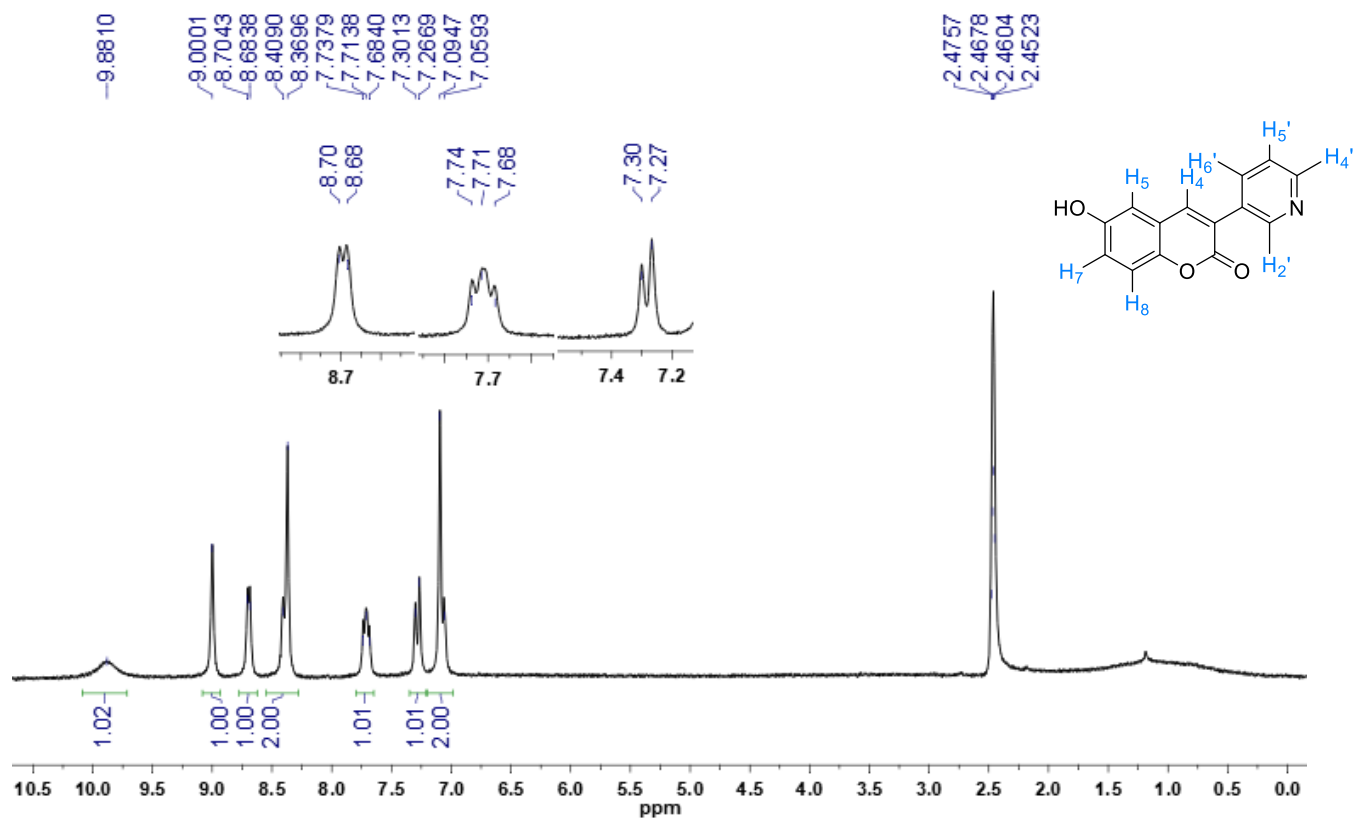
**Espectro 209: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4b (Solvente DMSO- $d_6$ , 250 MHz)**



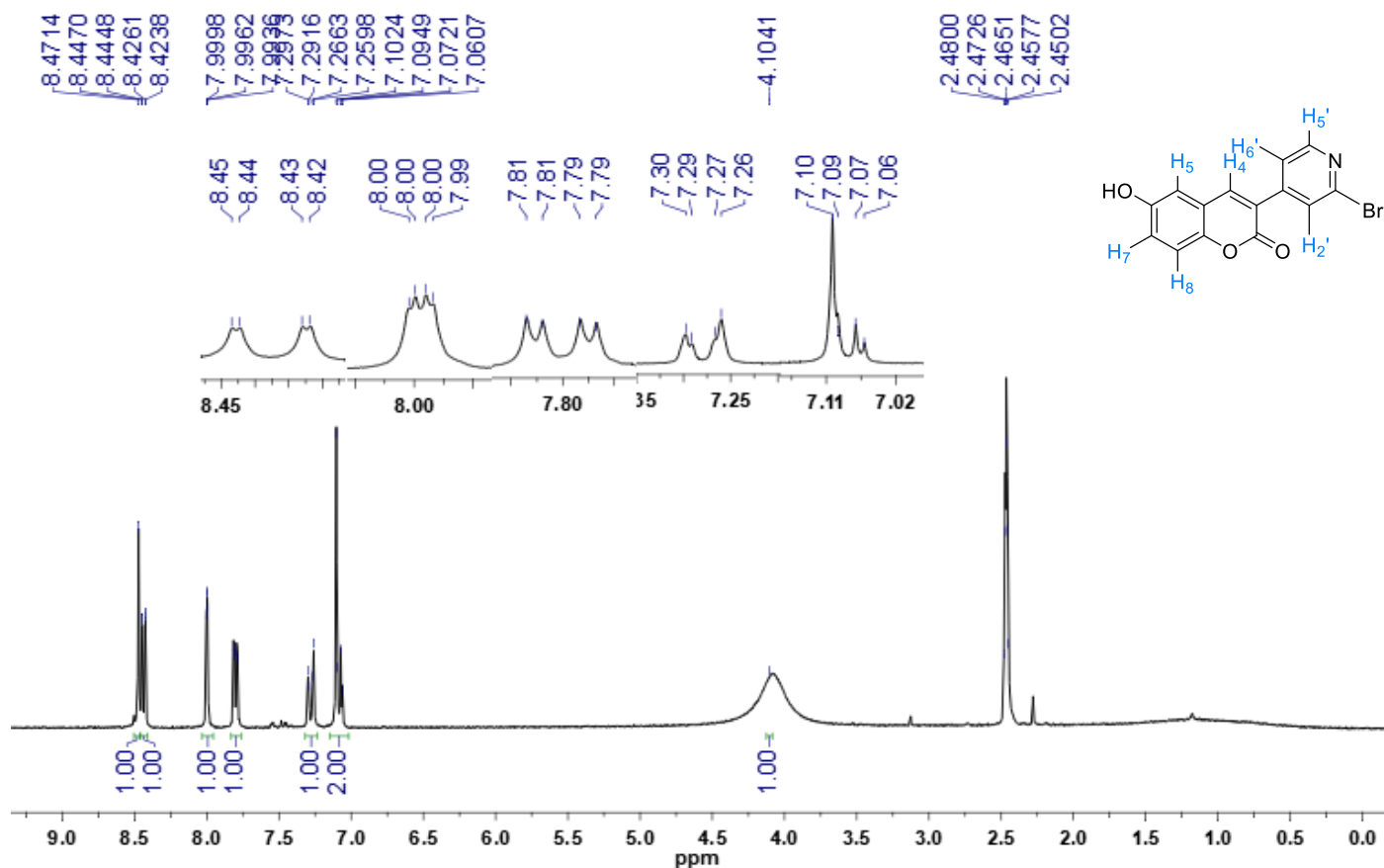
**Espectro 210: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4c (Solvente DMSO- $d_6$ , 300 MHz)**



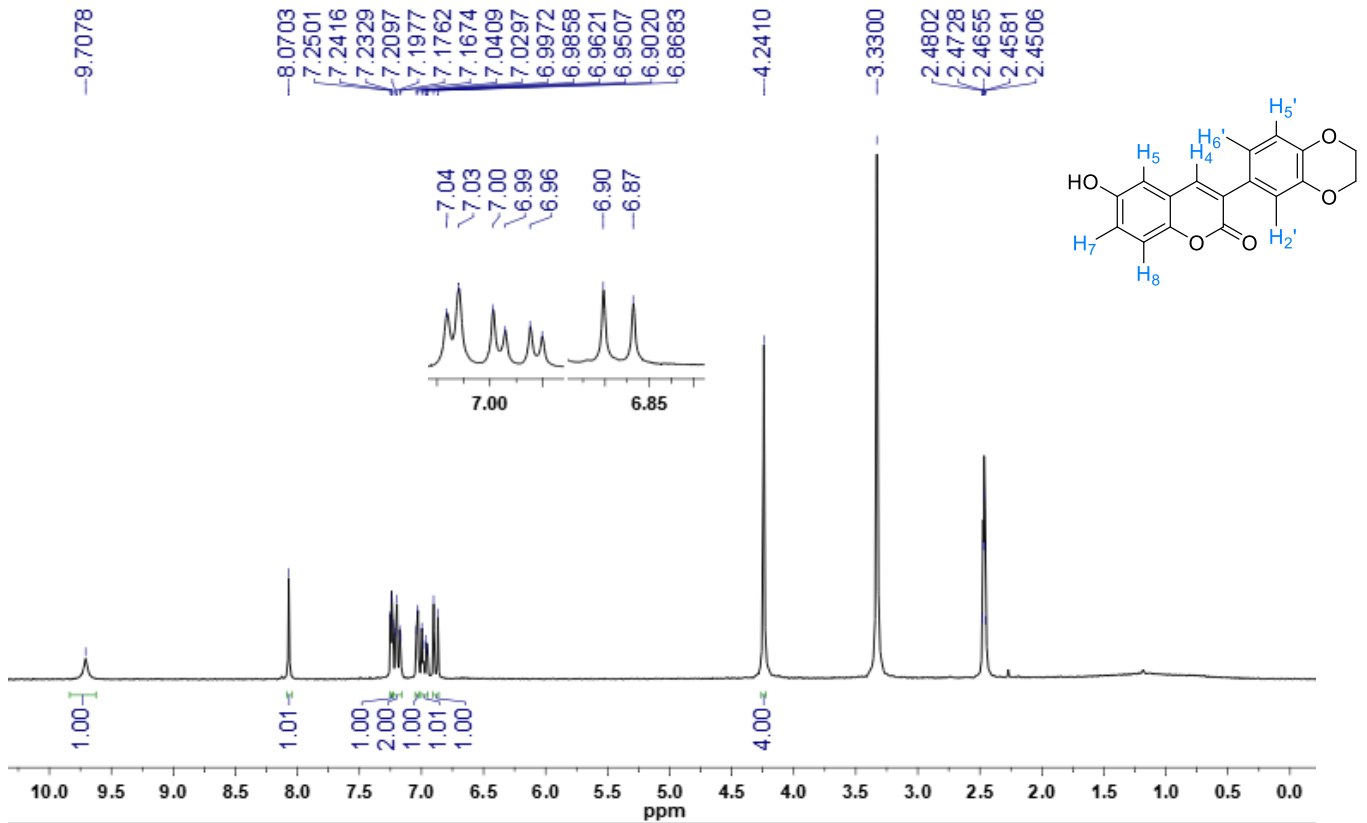
**Espectro 211: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4d (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 250 MHz)**



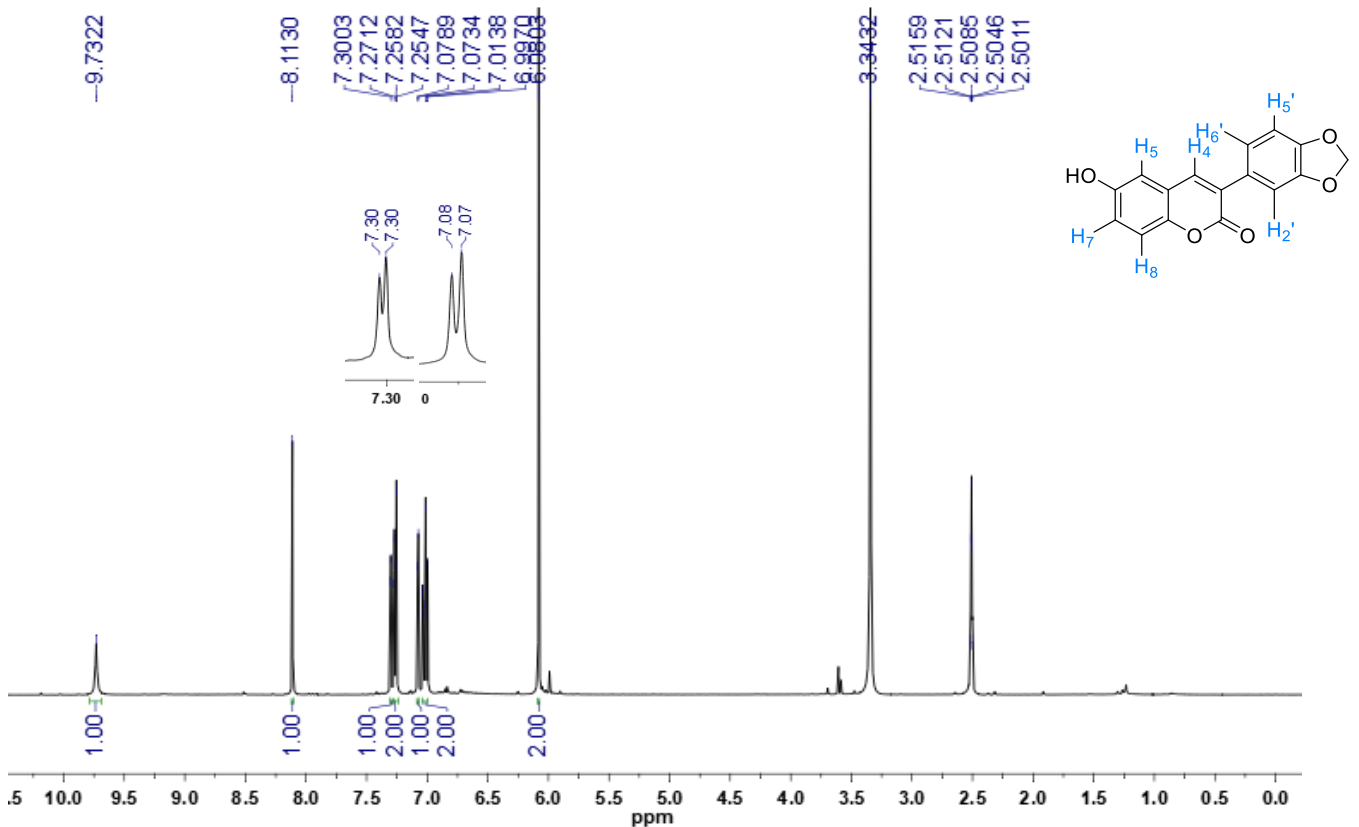
**Espectro 212: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4e (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 250 MHz)**



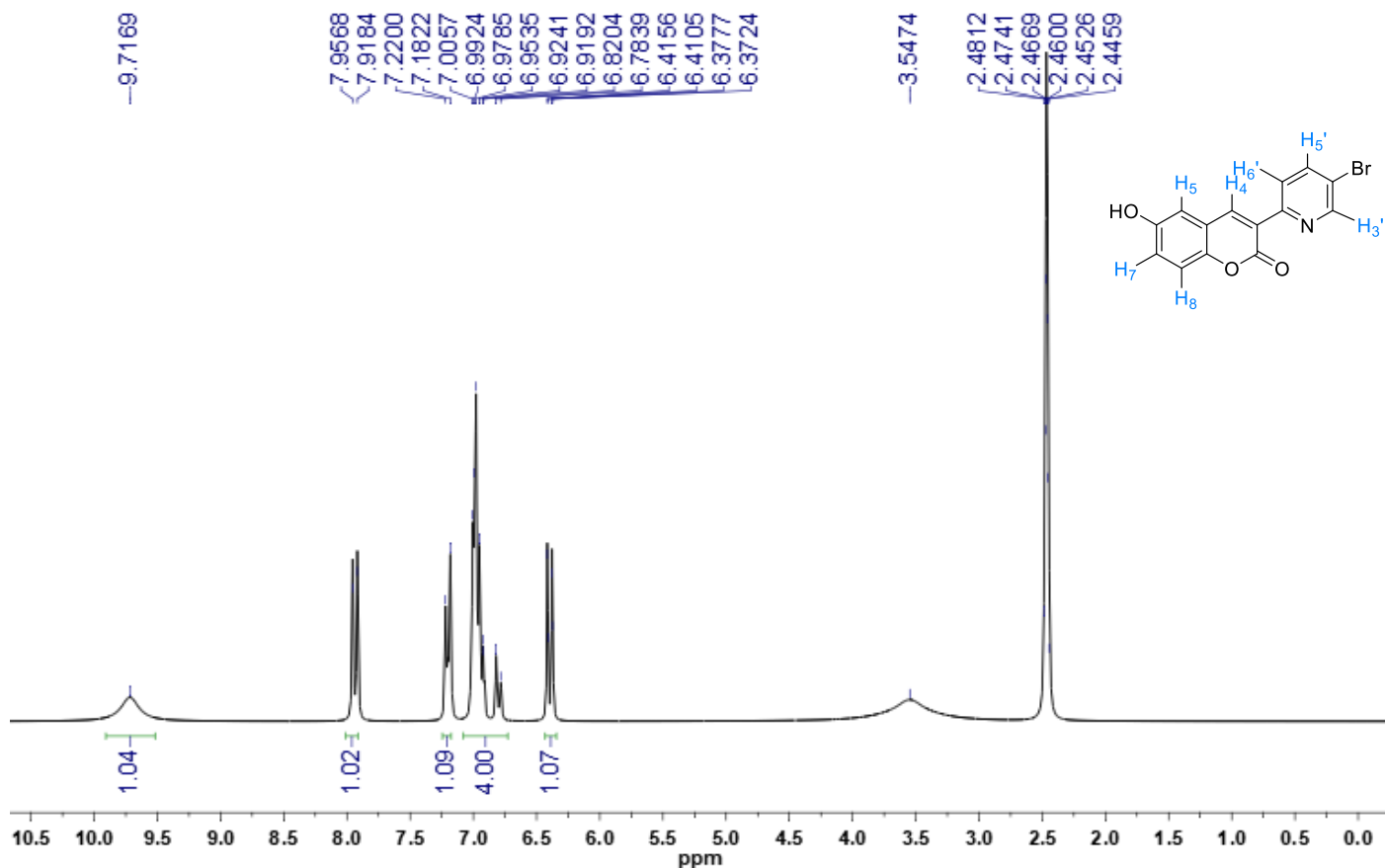
**Espectro 213: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4f (Solvente DMSO- $d_6$ , 250 MHz)**



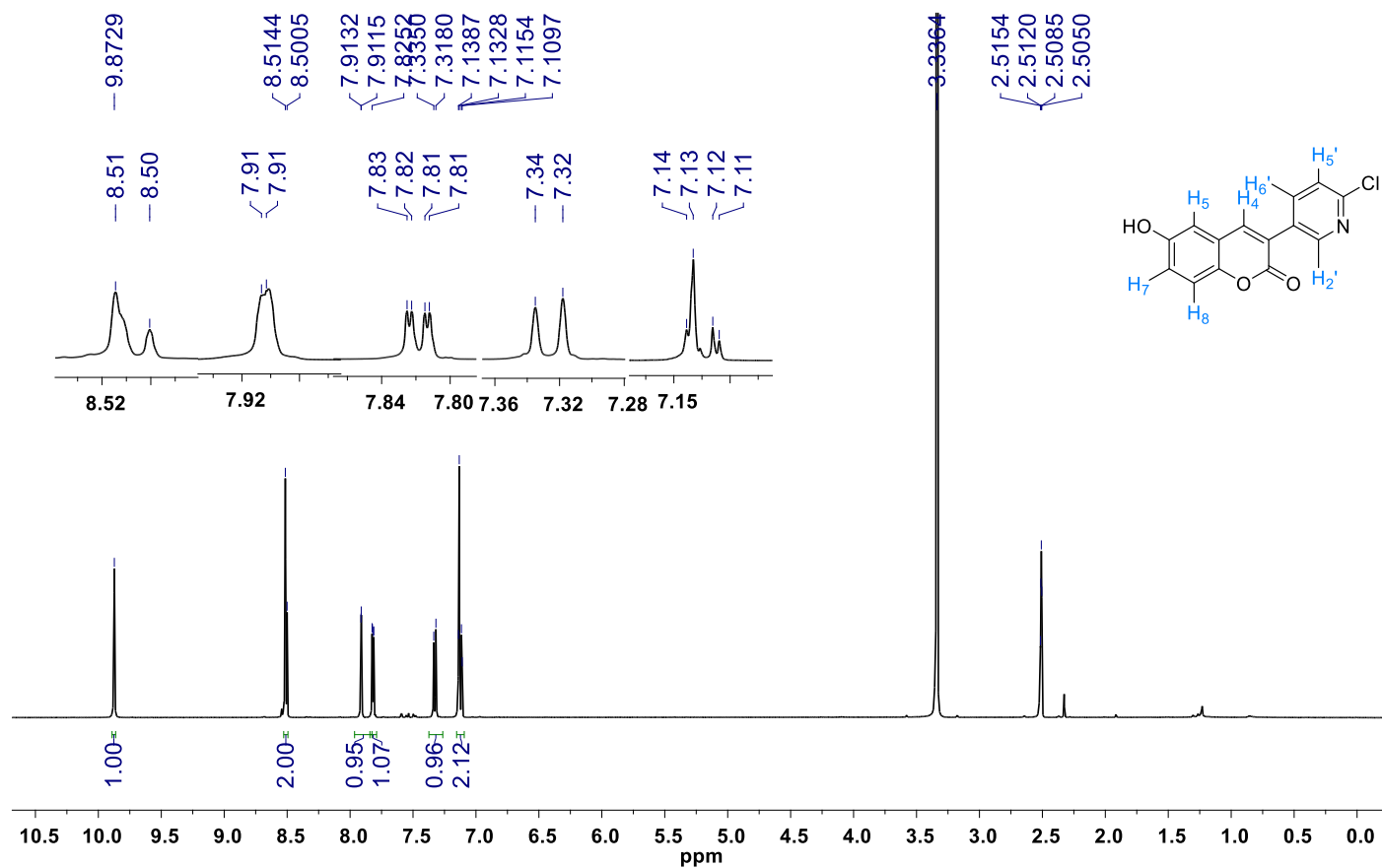
**Espectro 214: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4g (Solvente DMSO- $d_6$ , 500 MHz)**



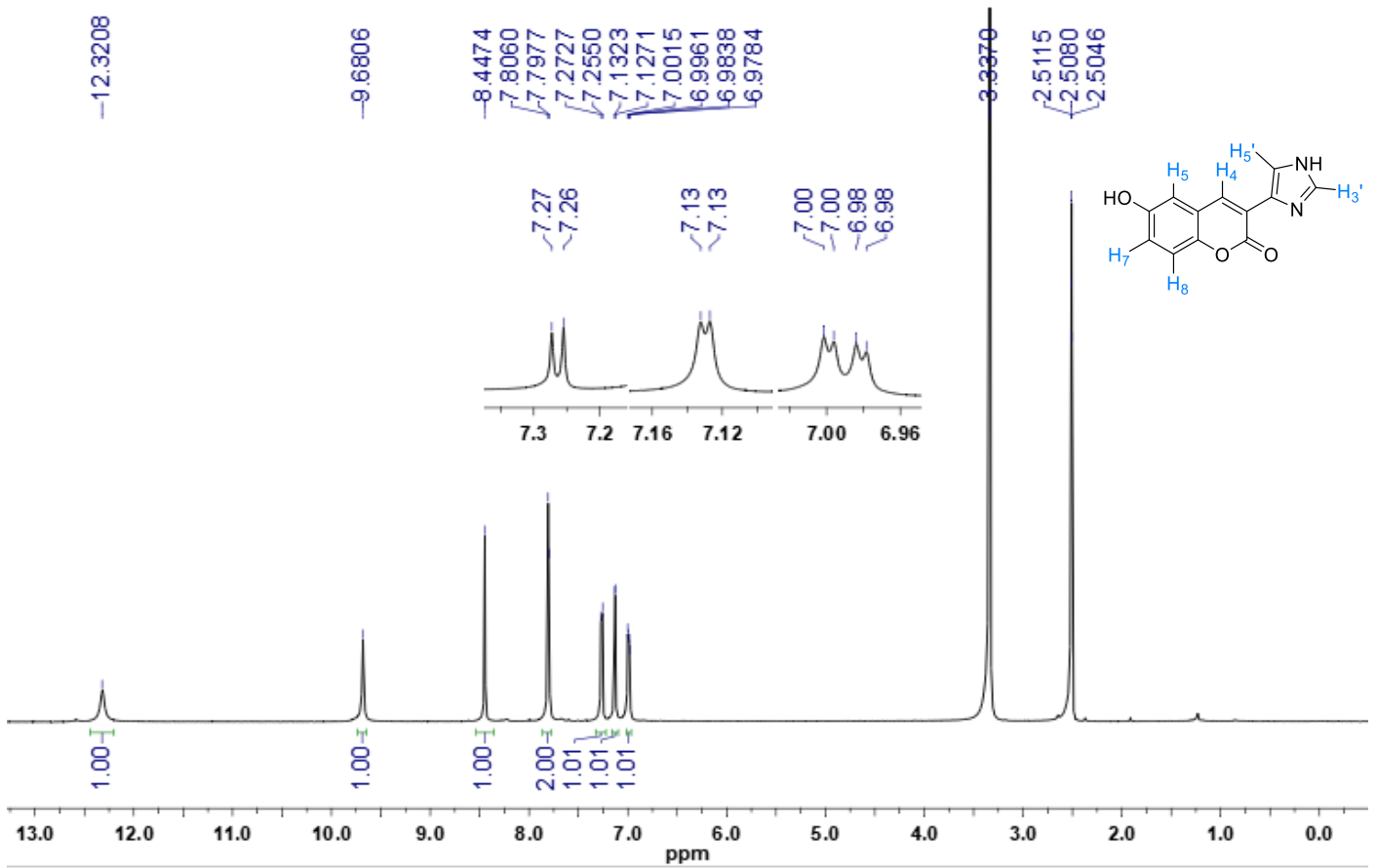
**Espectro 215: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4h (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 250 MHz)**



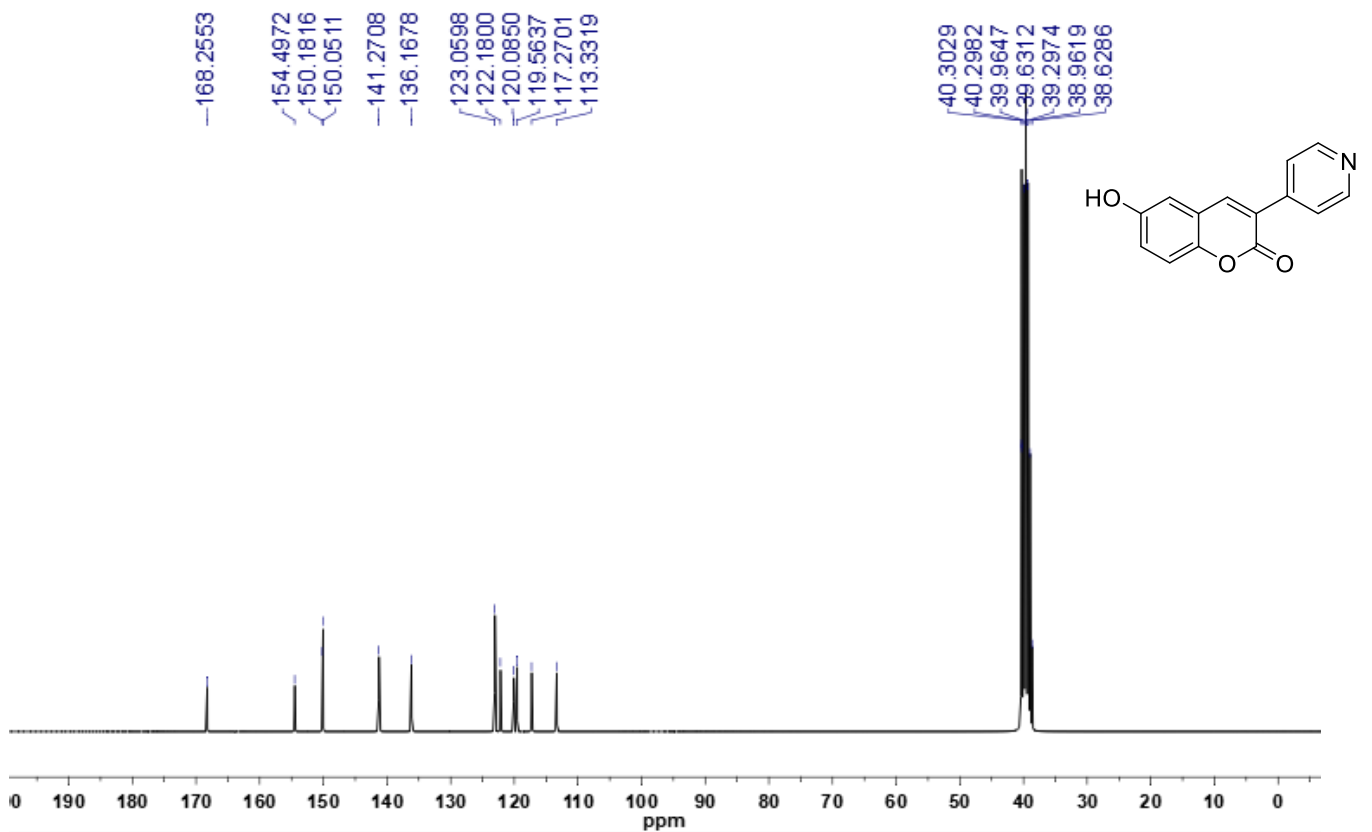
**Espectro 216: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4i (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 250 MHz)**



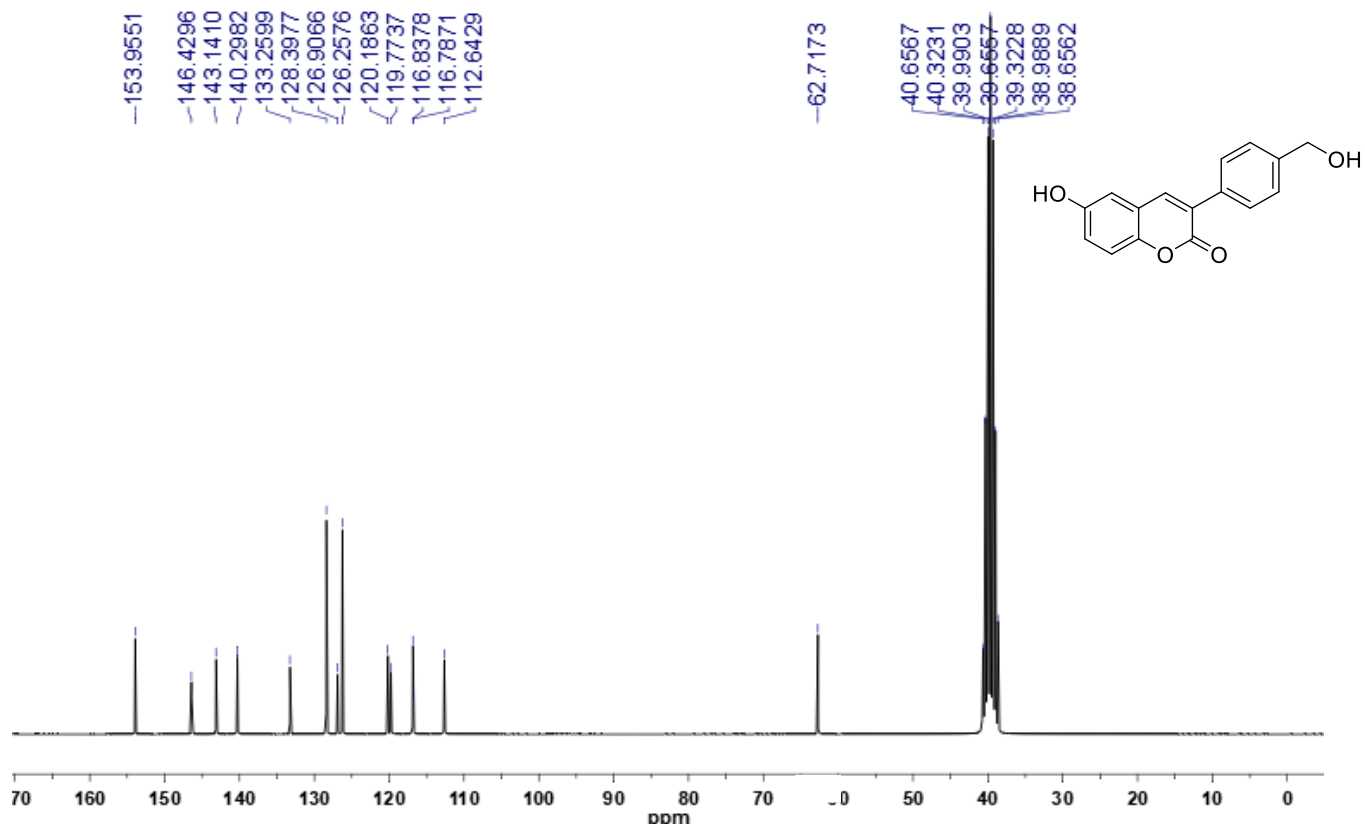
Espectro 217: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do derivado 4j (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)



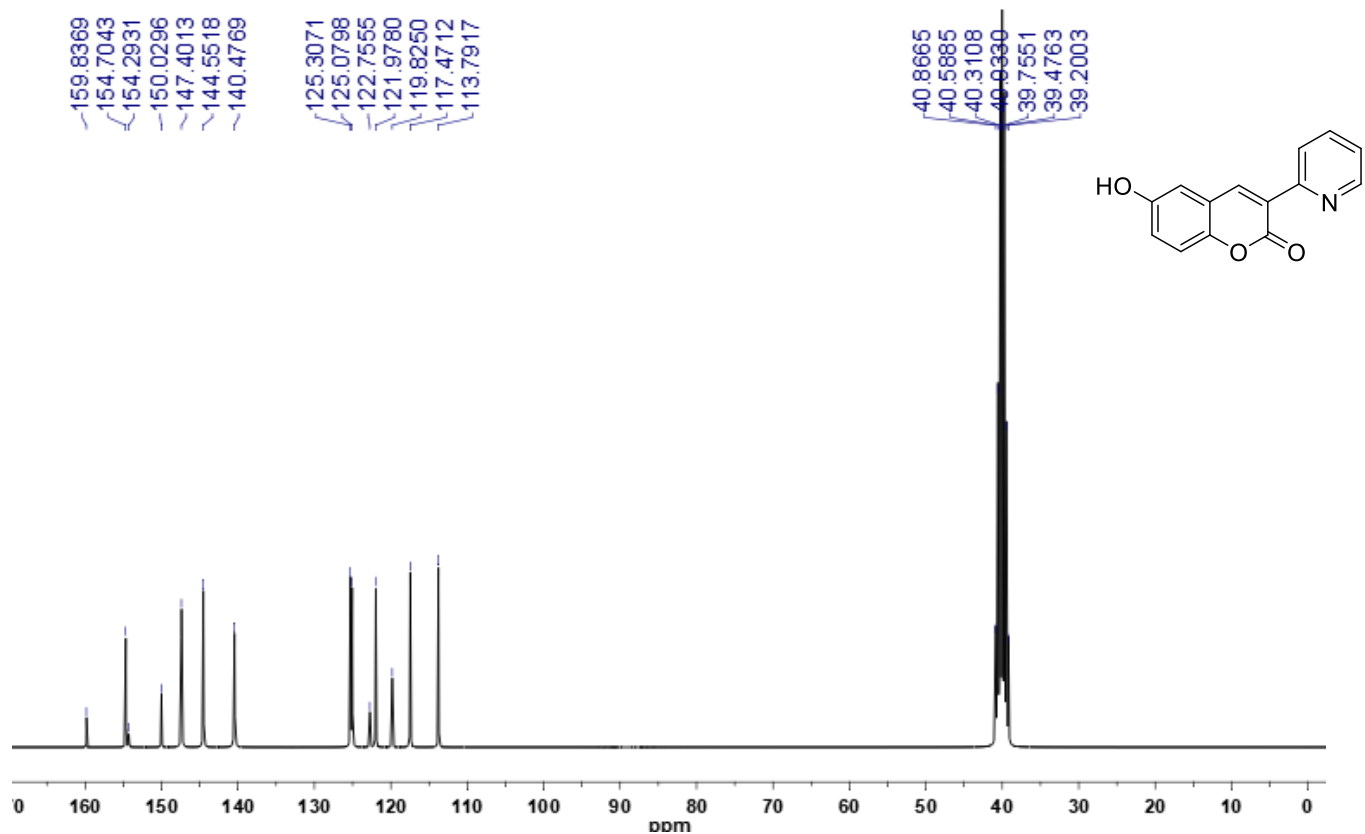
Espectro 218: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4a (Solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , 62,5 MHz)



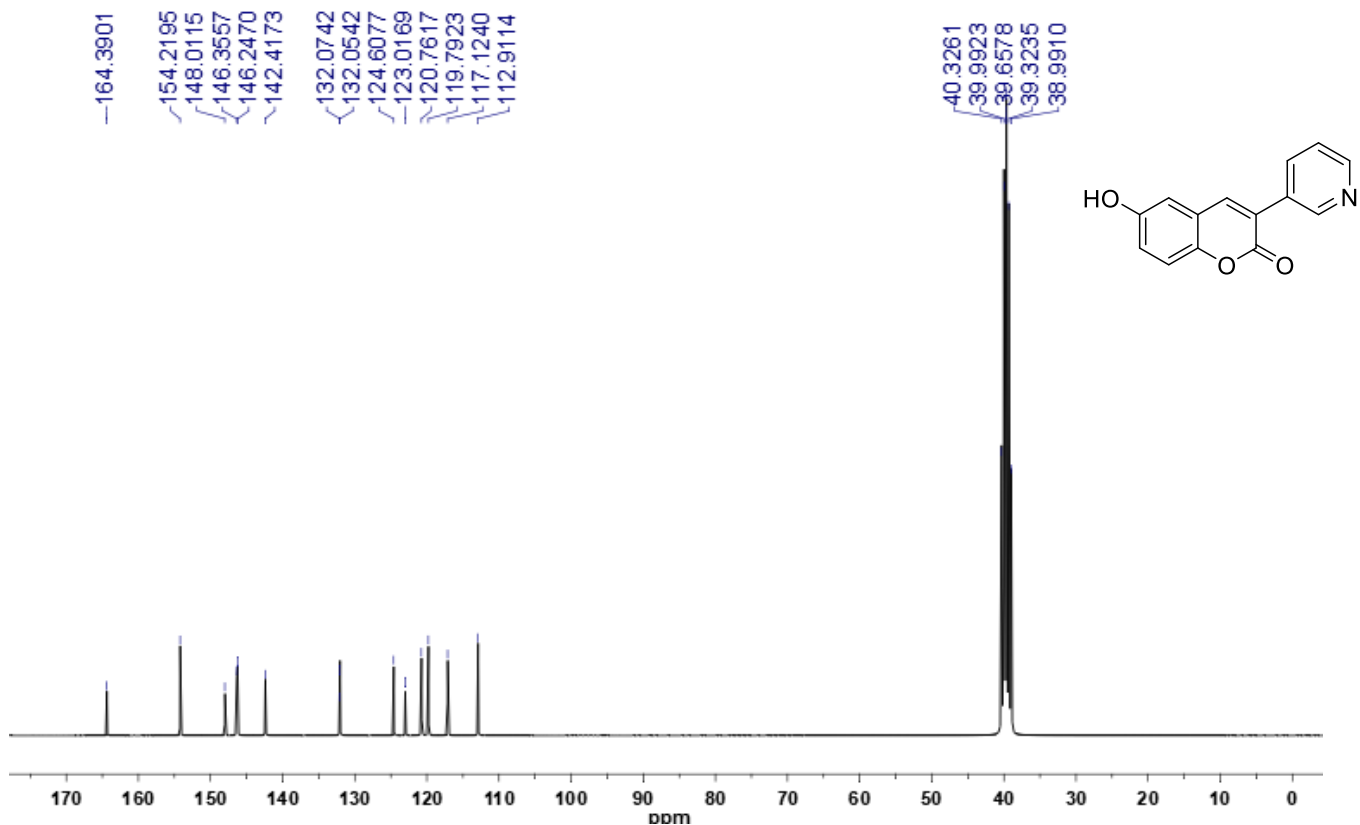
Espectro 219: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4b (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)



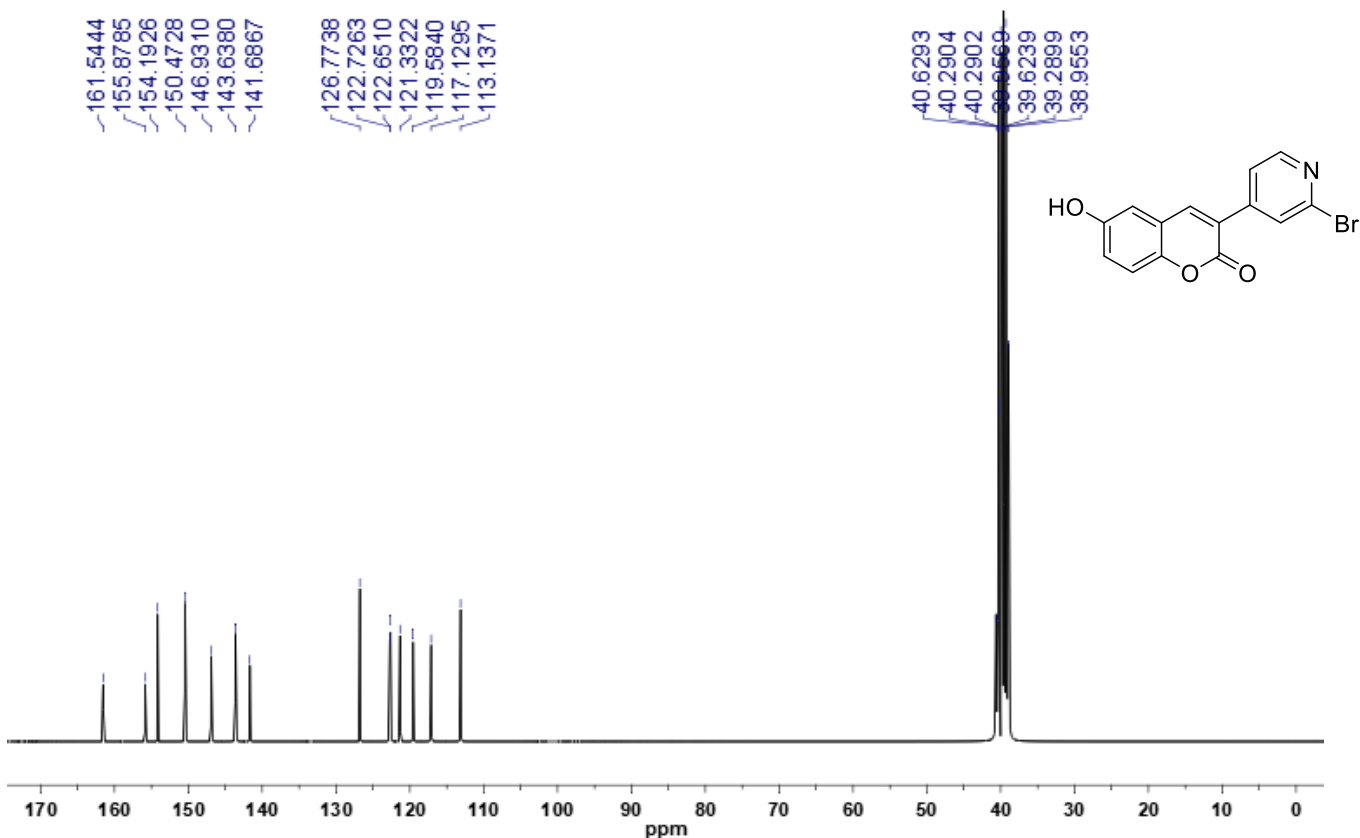
Espectro 220: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4c (Solvente DMSO- $d_6$ , 75 MHz)



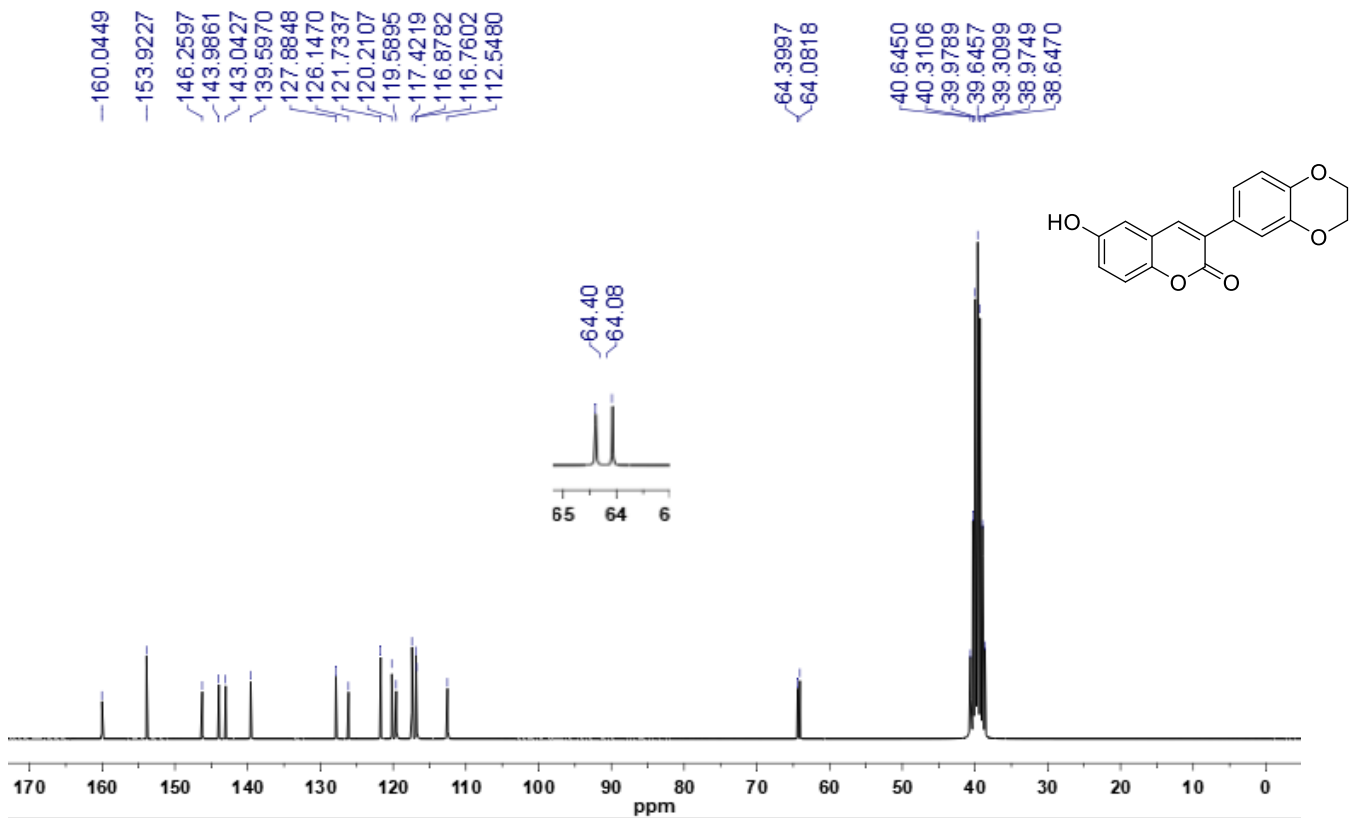
**Espectro 221: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4d (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)**



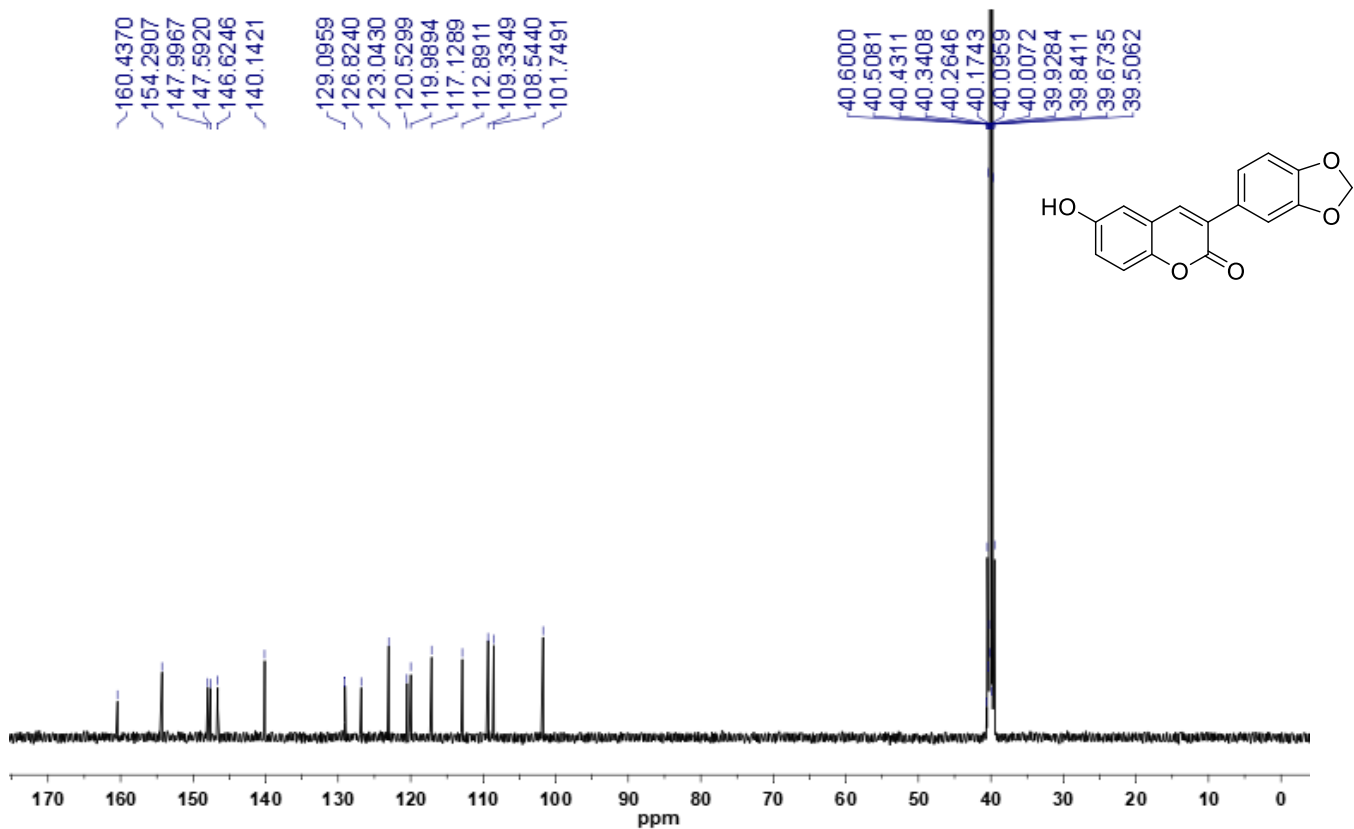
**Espectro 222: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4e (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)**



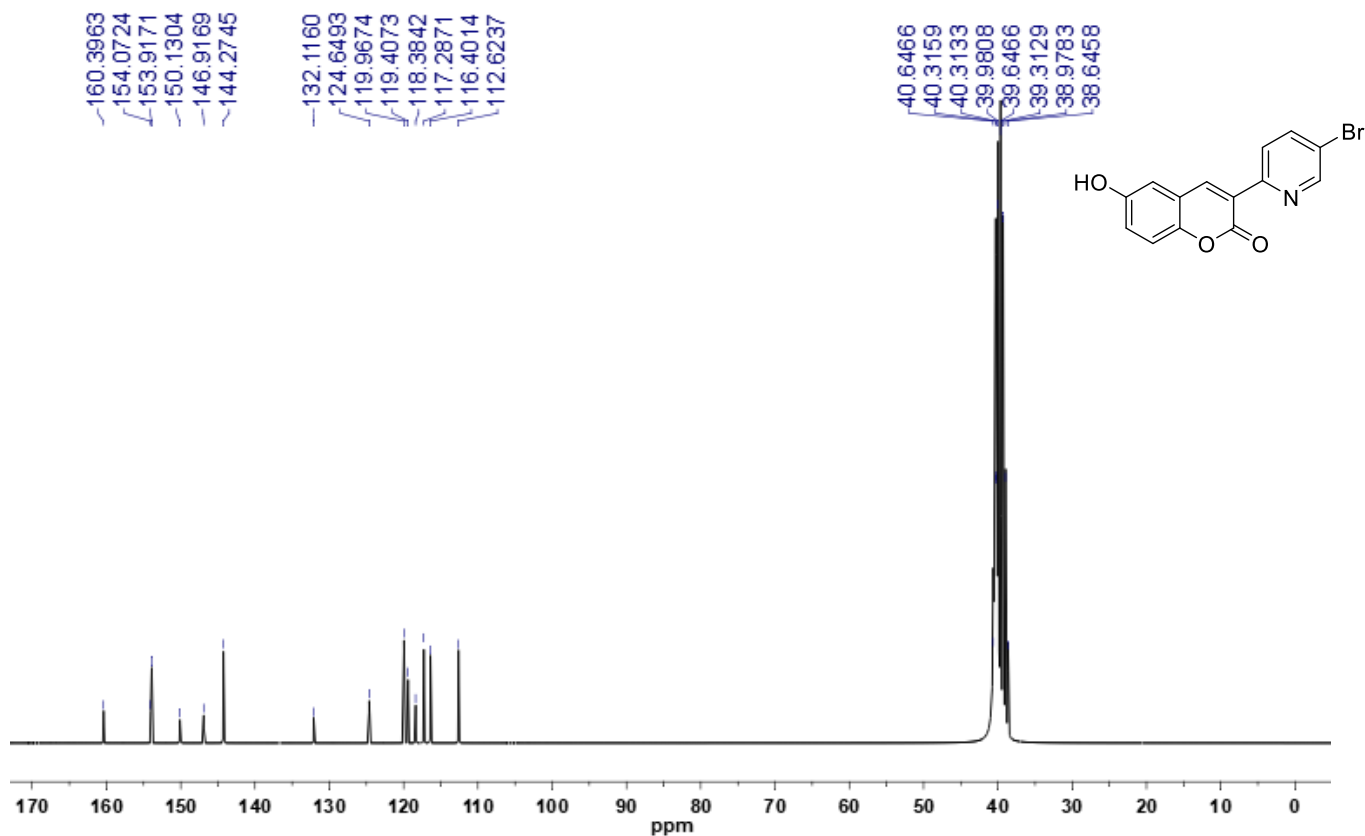
**Espectro 223: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4f (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)**



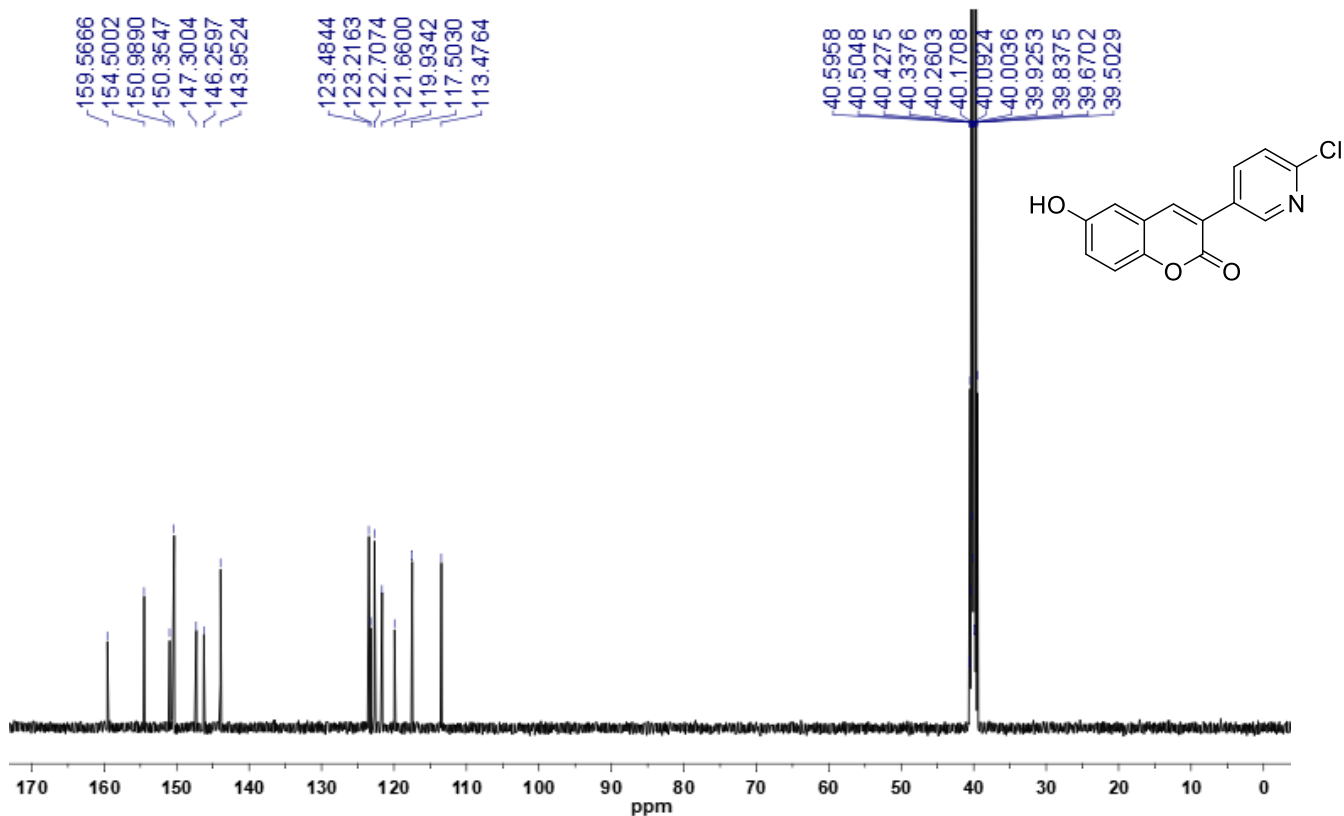
**Espectro 224: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4g (Solvente DMSO- $d_6$ , 125 MHz)**



Espectro 225: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4h (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)



Espectro 226: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4i (Solvente DMSO- $d_6$ , 62,5 MHz)



Espectro 227: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do derivado 4j (Solvente DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

