



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
QUÍMICA DE MINAS GERAIS (PPGMQ-MG)



MIRELLY DE AZEVEDO VAZ FONSECA FERREIRA

**SÍNTESE DE *N*-(1-ARIL-1*H*-PIRAZOL)BENZAMIDAS COM
POTENCIAL AÇÃO TRIPANOCIDA**

Itajubá

28 de abril de 2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
QUÍMICA DE MINAS GERAIS (PPGMQ-MG)



MIRELLY DE AZEVEDO VAZ FONSECA FERREIRA

SÍNTESE DE *N*-(1-ARIL-1*H*-PIRAZOL)BENZAMIDAS COM POTENCIAL AÇÃO TRIPANOCIDA

Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos

Itajubá

28 de abril de 2026

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
1.1 Pirazol.....	1
1.1.1 Características estruturais	1
1.1.2 Métodos de obtenção.....	3
1.1.3 Aplicações	5
1.2 Doenças Tropicais Negligenciadas	7
1.3 Doença de Chagas	10
1.4 Pesquisa por novos fármacos para o tratamento da DC	15
1.4.1 Nosso grupo de pesquisa e as suas contribuições.....	18
2. Objetivos Gerais e Específicos	24
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivos específicos	24
3. Metodologia	25
3.1 Rota sintética dos derivados <i>N</i> -(1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamidas 1(a-j)	25
3.1.1 Sínteses dos intermediários 3(a-j)	26
3.1.2 Sínteses dos intermediários 4(a-j)	27
3.1.3 Sínteses dos intermediários 5(a-j)	27
3.1.4 Sínteses dos produtos finais 1(f-g)	28
3.2 Rota sintética dos derivados <i>N</i> -(1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-5-il)benzamidas 2(a-j)	29
3.2.1 Sínteses dos intermediários 6(a-j)	29
3.2.2 Sínteses dos intermediários 7(a-j)	30
3.2.3 Sínteses dos produtos finais 2(a)	30
3.3 Metodologia geral de Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	31
3.4 Caracterização das substâncias	32
3.4.1 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	32
3.4.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	32
4. Resultados e discussão	32
4.1 Sínteses dos intermediários 3(a-j)	32
4.2 Sínteses dos intermediários 4(a-j)	35
4.3 Sínteses dos intermediários 5(a-j)	38
4.4 Sínteses dos produtos finais 1(a-j)	42
4.5 Sínteses dos intermediários 6(a-j)	45
4.6 Sínteses dos intermediários 7(a-j)	48
4.7 Sínteses dos produtos finais 2(a-j)	51
5. Conclusão e perspectivas	53
6. Referências.....	55

Agradecimentos

Agradeço a Deus e a quem me guia, por me proporcionarem vivenciar cada etapa deste curso e fazerem com que nunca me sentisse só.

À minha família, meu filho, ainda em meu ventre, Francisco Fonseca Ferreira e meu marido, Gabriel Ferreira e por serem minha companhia, meu descanso e um ponto de equilíbrio em meio ao processo de construção dessa dissertação. Aos meus pais, Marcos e Daniela, por me apoiarem em mais um dos caminhos que escolhi trilhar. À minha bisavó e madrinha, Nina, e a minha tia, Clayde, que torcem, intercedem e comemoram cada conquista. Aos meus irmãos, Raissa e João, por serem colo, alento, motivação e amor em meio as adversidades.

Aos meus amigos, que se fizeram presentes sendo suporte e calma nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador e amigo, professor Doutor Maurício Silva dos Santos, por me acolher tão bem e repentinamente no grupo de pesquisa, por ser um ouvinte e orientador tão sábio e empático, por todo cuidado e atenção com a minha gestação durante o mestrado, por me inspirar a cada conversa e me mostrar o caminho a ser trilhado, por acreditar no meu trabalho quando nem eu acredito e se mostrar tão crítico e atencioso durante a construção deste trabalho (quando crescer, quero ser como você).

Aos diversos jovens que já foram e são meus alunos, em especial aos alunos do Colégio Objetivo Cruzeiro e da Etec Taubaté, vocês são o motivo para a realização deste trabalho.

À Universidade Federal de Itajubá, ao Instituto de Física e Química e ao Biomateriais por proporcionarem a minha formação acadêmica, fazendo com que eu me torne, a cada dia, uma profissional um pouco melhor. À CAPES, pelo fomento à pesquisa e pela minha bolsa. Ao CNPq e à FAPEMIG pelo fornecimento de materiais de consumo e permanentes. À Fiocruz pelas análises de HRMS. Em especial, aos meus colegas de trabalho do Laboratório de Sínteses de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), aos mestres Leonardo Censi e Vinicius Guarizo, aos meus colegas de pós-graduação Ana Mazocchi, Pedro Myra, Tomás Pachón e aos demais pesquisadores do LaSSH que contribuem, diariamente, para o desenvolvimento da pesquisa no nosso país.

Resumo

A Doença de Chagas (DC) é uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), com prevalência estimada em cerca de 6 a 7 milhões de pessoas no mundo e aproximadamente 10 mil mortes anuais. A DC é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, cuja principal via de transmissão é o contato com fezes contaminadas de insetos vetores triatomíneos. O tratamento atual é limitado a apenas dois fármacos, Benznidazol (BZ) e Nifurtimox (NFX), os quais apresentam sérios efeitos adversos, que frequentemente levam à interrupção do tratamento pelos pacientes, além de demonstrarem baixa eficácia na fase crônica da doença. Nesse contexto, o presente trabalho propõe a síntese de 20 derivados *N*-(1-*aril*-1*H*-pirazol)benzamidas **1(a-j)** e **2(a-j)**, com o objetivo de avaliar futuramente a atividade tripanocida, visando contribuir para o desenvolvimento de possíveis fármacos com maior eficácia e menor toxicidade. As rotas sintéticas para a obtenção dos produtos finais **1(a-j)** e **2(a-j)** envolvem múltiplas etapas, incluindo a obtenção dos seguintes intermediários: 1-*aril*-1*H*-pirazóis **3(a-j)**, 4-nitro-1-*aril*-1*H*-pirazóis **4(a-j)**, 4-amino-1-*aril*-1*H*-pirazóis **5(a-j)**, 5-amino-1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **6(a-j)** e 5-amino-1-*aril*-1*H*-pirazóis **7(a-j)**. Ao longo da construção deste trabalho, foram obtidos e caracterizados todos os intermediários **3(a-j)**, **4(a-j)**, **5(a-j)**, além de 5 e 7 intermediários das séries **6(a-j)** e **7(a-j)**, respectivamente, totalizando 42 derivados. Dos produtos finais, 3 deles foram obtidos, sendo dois produtos finais da série **1(a-j)** e um produto final da série **2(a-j)**.

Palavras-chave: Heterociclos; Pirazol; Carboxamidas, Doença de Chagas.

Abstract

Chagas disease (CD) is classified as a Neglected Tropical Disease (NTD) by the World Health Organization (WHO), with an estimated prevalence of around 6 to 7 million people worldwide and approximately 10,000 deaths annually. It is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, primarily transmitted through contact with the feces of infected triatomine insect vectors. Current treatment is limited to only two drugs, Benznidazole (BZ) and Nifurtimox (NFX), both of which present serious adverse effects that often lead to treatment discontinuation. Moreover, these drugs show low efficacy in the chronic stage of CD. In this context, the present study proposes the synthesis of 20 *N*-(1-aryl-1*H*-pyrazole)benzamides **1(a-j)** and **2(a-j)**, aiming to evaluate their trypanocidal further, which can show higher efficacy and lower toxicity effects. The synthetic route to obtain the final compounds involves multiple steps, including the preparation of the following intermediates: 1-aryl-1*H*-pyrazoles **3(a-j)**, 4-nitro-1-aryl-1*H*-pyrazoles **4(a-j)**, 4-amino-1-aryl-1*H*-pyrazoles **5(a-j)**, ethyl 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxylates **6(a-j)**, and 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazoles **7(a-j)**. Throughout the development of this work, all intermediates **3(a-j)**, **4(a-j)**, and **5(a-j)** were obtained and characterized, in addition to 5 and 7 intermediates from the series **6(a-j)** and **7(a-j)**, respectively, totaling 42 derivatives. Among the final compounds, three were obtained, consisting of two final products from series **1(a-j)** and one final product from series **2(a-j)**.

Key-words: Heterocycles; Pyrazole; Carboxamides; Chagas disease.

Lista de Figuras

Figura 1: Representação estrutural do pirazol.....	1
Figura 2: Reações do pirazol atuando como ácido (azul) e como base (vermelho).....	1
Figura 3: Estruturas de ressonância do pirazol.	2
Figura 4: Densidade eletrônica do pirazol.	2
Figura 5: Equilíbrio tautomérico do pirazol.	2
Figura 6: Síntese de pirazóis tetrassubstituídos pelo método de Knorr.	3
Figura 7: Síntese baseada no método de Knorr para a obtenção de compostos pirazólicos.....	3
Figura 8: Síntese de Pechmann para a obtenção de pirazol.	4
Figura 9: Síntese de pirazóis utilizando enaminonas e cloridratos de hidrazina.	4
Figura 10: Síntese de pirazóis derivados de DHT.	4
Figura 11: Síntese de pirazóis a partir de cloridratos de arilhidrazina e tetrametoxipropano.	5
Figura 12: Porcentagem de literatura ao longo dos anos associada a atividade biológica do pirazol.	6
Figura 13: Fármacos derivados do pirazol.	6
Figura 14: Mapa indicativo de casos de DTNs no mundo.	8
Figura 15: Representações estruturais de fármacos propostos pela DNDi.	10
Figura 16: Distribuição geográfica da DC.....	11
Figura 17: Incidência de notificações por DCC no Brasil de jan/2023 a jan/2024.....	12
Figura 18: Formas e características do <i>Trypanosoma cruzi</i>	13
Figura 19: Representações estruturais dos fármacos utilizados para o tratamento da DC.	14
Figura 20: Representações estruturais do fexinidazol e do fosravuconazol.	16
Figura 21: Compostos publicados por De Lima Hercos e colaboradores.	17
Figura 22: Compostos publicados por Delgado-Maldonado e colaboradores.....	17
Figura 23: Compostos publicados pelo nosso grupo em 2019 e 2021.	18
Figura 24: Resultados do teste de <i>washout</i>	19
Figura 25: Compostos publicados pelo nosso grupo entre 2022 e 2024.	20
Figura 26: Efeito do 5-amino-2-(1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol contra a forma tripomastigota do protozoário.	22
Figura 27: Planejamento dos derivados VIII via arilação do nitrogênio da série III.	22
Figura 28: Representações estruturais dos intermediários 3-7(a-j)	25
Figura 29: Rota sintética dos intermediários 3(a-j)	26
Figura 30: Rota sintética dos intermediários 4(a-j)	27
Figura 31: Rota sintética dos intermediários 5(a-j)	28
Figura 32: Rota sintética dos produtos finais 1(a-j)	28

Figura 33: Rota sintética dos intermediários 6(a-j)	30
Figura 34: Rota sintética dos intermediários 7(a-j)	30
Figura 35: Rota sintética dos produtos finais 2(a-j)	31
Figura 36: Representações estruturais dos intermediários 3(a-j)	33
Figura 37: Espectro FT-IR do intermediário 3a	34
Figura 38: Mecanismo para a obtenção dos intermediários 3(a-j)	35
Figura 39: Representações estruturais dos intermediários 4(a-j)	36
Figura 40: Espectro FT-IR do intermediário 4a	37
Figura 41: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários 4(a-j)	38
Figura 42: Representações estruturais dos intermediários 5(a-j)	39
Figura 43: Espectro FT-IR do intermediário 5a	40
Figura 44: Espectro de massas de alta resolução (HRMS) do intermediário 5c	41
Figura 45: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários 5(a-j)	42
Figura 46: Representações estruturais dos produtos finais 1(a-j)	43
Figura 47: Espectro FT-IR do produto final 1f	44
Figura 48: Mecanismo proposto para obtenção dos produtos finais 1(a-j)	45
Figura 49: Representações estruturais dos intermediários 6(a-j)	46
Figura 50: Espectro FT-IR do intermediário 6g	47
Figura 51: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários 6(a-j)	48
Figura 52: Representações estruturais dos intermediários 7(a-j)	49
Figura 53: Espectro FT-IR do intermediário 7b	50
Figura 54: Espectro de massas do intermediário 7b	51
Figura 55: Representações estruturais dos produtos finais 2(a-j)	51
Figura 56: Espectro FT-IR do produto final 2a	52
Figura 57: Mecanismo proposto para obtenção dos produtos finais 2(a-j)	53

Lista de Esquemas

Esquema 1: Planejamento das séries de compostos 1(a-j) e 2(a-j)	23
Esquema 2: Rota sintética para obtenção da série de compostos 1(a-j)	26
Esquema 3: Rota sintética para obtenção da série de compostos 2(a-j)	29

Lista de Tabelas

Tabela 1: Dados obtidos a partir do estudo BENDITA.	16
Tabela 2: Resultados obtidos para os compostos publicados pelo grupo entre 2019 e 2021.	19
Tabela 3: valores de IC ₅₀ e CC ₅₀ para compostos publicados pelo grupo entre 2019 e 2021.	21
Tabela 4: Eluentes e solventes utilizados para CCD.....	31
Tabela 5: Rendimentos dos intermediários 3(a-j)	33
Tabela 6: Dados de FT-IR de 3(a-j)	34
Tabela 7: Rendimentos dos intermediários 4(a-j)	36
Tabela 8: Dados de FT-IR de 4(a-j)	37
Tabela 9: Rendimentos brutos dos intermediários 5(a-c,e-i)	39
Tabela 10: Dados de FT-IR de 5(a-j)	40
Tabela 11: Valores teóricos e experimentais das razões <i>m/z</i> obtidos nos espectros HRMS dos intermediários 5c-d,f,g,j e seus respectivos erros relativos.	41
Tabela 12: Dados de FT-IR de 1(f,g)	44
Tabela 13: Rendimentos dos intermediários 6(d,g-j)	46
Tabela 14: Dados de FT-IR de 6(d,g-j)	47
Tabela 15: Rendimentos dos intermediários 7(a-f, i,j)	49
Tabela 16: Dados de FT-IR de 7(a,b,d)	50

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BENDITA – Benznidazol Novas Doses, Tratamento Otimizado e Associações Terapêuticas, do inglês Benznidazole *New Doses, Improved Treatment and Therapeutic Associations*

Bz – Benznidazol

CC – Cardiomiopatia Chagásica

CC₅₀ – Concentração para Redução de 50% da Viabilidade Celular

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

COS – *Current Organic Synthesis*

DC – Doença de Chagas

DCC – Doença de Chagas crônica

DCM – Diclorometano

DHT – Di-hidrotestosterona

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMSO-*d*6 – Dimetilsulfóxido Hexadeuterado

DNA – Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

DNDi – Iniciativa de Fármacos para Doenças Negligenciadas, do inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative*

DTNs – Doenças Tropicais Negligenciadas

EDA – Etilenodiamina

EJMS – *European Journal of Medicinal Chemistry*

ESI – Ionização por Eletrospray, do inglês *Electrospray Ionization*

EtOH – Etanol

FEX – Fexinidazol

FT-IR – Infravermelho por Transformada de Fourier, do inglês *Fourier Transform Infrared*

HRMS – Espectrometria de Massas de Alta Resolução, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*

IS – Índice de Seletividade

JMS – *Journal of Molecular Structure*

IC₅₀ – Concentração Inibitória Média para uma substância inibir em 50% a função biológica de um micro-organismo

IC₉₀ – Concentração Inibitória Média para uma substância inibir em 90% a função biológica de um micro-organismo

LAFEPE – Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Me – Metil

NFX – Nifurtimox

OMe – Metoxi

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Teste de reação em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*

PDB – Banco de Dados de Proteínas, do inglês *Protein Data Bank*

Ph – Fenil

Py – Piridina

rf - Refluxo

s – Simpleto

SEAr – Substituição Eletrofílica Aromática

sp – Espécie

S_N2 – Substituição Nucleofílica Bimolecular

S_NAr – Substituição Nucleofílica Aromática

SUS – Sistema único de Saúde

t.a. – Temperatura Ambiente

T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*

THF – Tetra-hidrofurano

TMS - Tetrametilsilano

UV – Ultravioleta

δ – Deformação Angular Fora do Plano

λ - Comprimento de Onda

v – Estiramento

v_{as} – Estiramento Assimétrico

v_s – Estiramento Simétrico

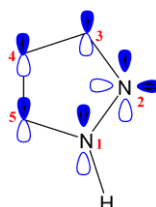
1. Introdução

1.1 Pirazol

1.1.1 Características estruturais

O pirazol é um composto aromático conjugado de cinco membros, formado por dois átomos de nitrogênio vicinais (posições 1, 2) e três átomos de carbono (Figura 1). A aromaticidade do pirazol é devido ao fato do sistema ser cíclico e conjugado, à coplanaridade dos orbitais que possuem um total de 6 elétrons π , seguindo a regra de Hückel ($4n + 2 = 6$ elétrons π , onde $n = 1$) (CAREY, 2007).

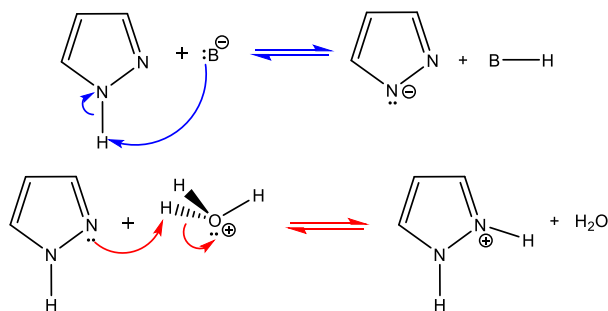
Figura 1: Representação estrutural do pirazol.



Fonte: próprio autor.

No anel pirazólico o átomo de nitrogênio N1 é comumente chamado de “pirrólico”, devido à sua semelhança ao pirrol, e o próton ligado a ele pode ser removido na presença de uma base, formando um ânion pirazolídio, que pode agir como nucleófilo em diversas reações (CHERFI, 2024; MACHADO, 2024). Por outro lado, o átomo de nitrogênio N2 é comumente chamado de “piridínico” e possui um par de elétrons não ligante que não participa da ressonância do anel, o que permite a atuação como base e sítio de coordenação com vários metais (CHERFI, 2024). Portanto, a natureza do composto garante ao pirazol a doação ou acepção de prótons, apresentando então um caráter anfótero (Figura 2) (MACHADO, 2024).

Figura 2: Reações do pirazol atuando como ácido (azul) e como base (vermelho).

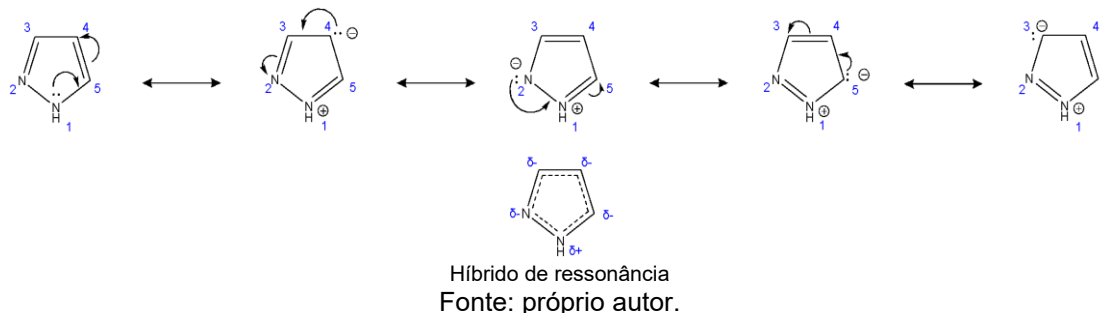


Fonte: próprio autor.

Com relação à densidade eletrônica, o pirazol é classificado como um sistema π excessivo, tendo em vista que ocorre a deslocalização envolvendo o par de elétrons não

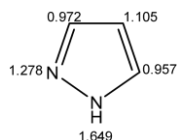
ligante do nitrogênio N1, aumentando a densidade eletrônica, conforme mostrado nas estruturas de ressonância e no híbrido de ressonância (Figura 3) (RUSU, 2023).

Figura 3: Estruturas de ressonância do pirazol.



Cálculos computacionais mostram que há uma diferença entre as densidades eletrônicas para os diferentes átomos que compõe o anel pirazólico. Tais cálculos evidenciam que os dois átomos de nitrogênio e o C4 possuem maiores densidades eletrônicas, ou seja, estão mais suscetíveis a reações com espécies eletrofílicas. Em contraponto, os átomos de carbono que se encontram nas posições 3 e 5 possuem menor densidade eletrônica e estão suscetíveis a interações com nucleófilos (Figura 4) (CHERFI, 2024).

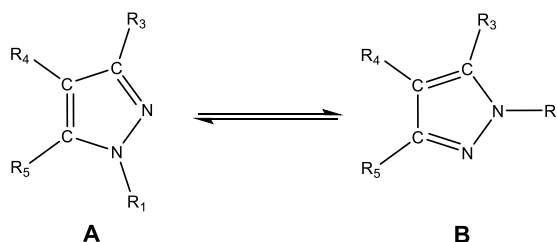
Figura 4: Densidade eletrônica do pirazol.



Fonte: próprio autor.

Além das características já elencadas, o pirazol também apresenta tautomerismo prototrópico (Figura 5), quando $R_1 = H$, e acilotrópico, quando $R_1 = C(O)R$. Em solução pode haver alterações entre os aspectos cinéticos e termodinâmicos do equilíbrio, tendo em vista a influência dos efeitos do solvente e da natureza do substituinte do anel. De modo geral, há um retardamento da cinética do equilíbrio prototrópico e acilotrópico na presença de solventes apróticos polares (CHERFI, 2024).

Figura 5: Equilíbrio tautomérico do pirazol.

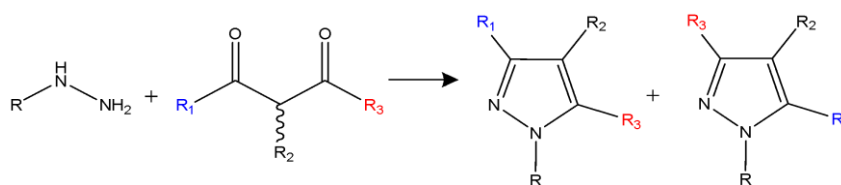


Fonte: próprio autor.

1.1.2 Métodos de obtenção

A obtenção de pirazóis pode ser realizada a partir de diversas metodologias sintéticas, sendo que os métodos mais empregados consistem na condensação de reagentes 1,3-dicarbonílicos ou análogos com hidrazinas, seguido de ciclização. A primeira síntese de pirazol foi publicada por Ludwig Knorr em 1883 (Figura 6). O grande problema deste método é que o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos com diferentes R_1 e R_3 , pode gerar mistura de isômeros constitucionais (SCHIRMACHER, 2021). Outro fator que pode afetar a reação é o potencial hidrogeniônico (pH), e, de modo geral, a reação é conduzida em pH próximo a 7 (SCHRECKER, 2023).

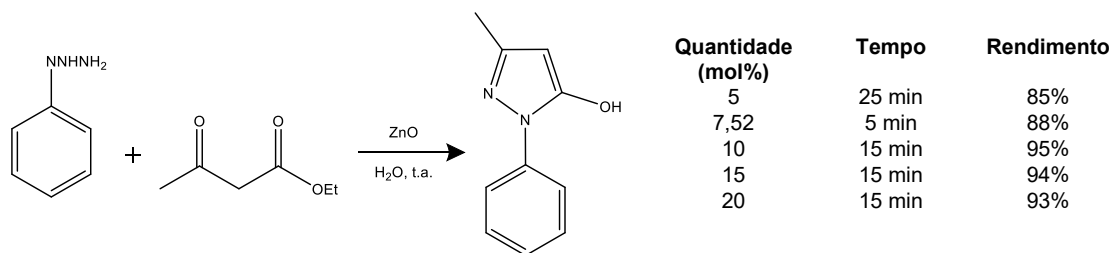
Figura 6: Síntese de pirazóis tetrassubstituídos pelo método de Knorr.



Fonte: próprio autor.

Muitos trabalhos derivados da síntese de Knorr têm sido publicados. Em 2014, Girish e colaboradores reagiram fenilhidrazina com acetoacetato de etila, utilizando óxido de zinco (ZnO) como nanocatalisador e água como solvente (Figura 7). A síntese aconteceu em temperatura ambiente com tempo mínimo de 15 minutos e tempo máximo de 25 minutos, dependendo da quantidade de catalisador, que variou de 5 a 20% em mol (GIRISH, 2014).

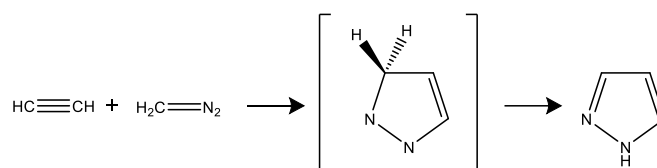
Figura 7: Síntese baseada no método de Knorr para a obtenção de compostos pirazólicos.



Adaptado de: GIRISH, 2014.

Outro método de obtenção de pirazóis foi desenvolvido por Hans von Pechmann em 1894. A metodologia consiste na reação entre etino (acetileno) e diazometano (Figura 8). Primeiramente ocorre a formação do 3H-pirazol, que sofre isomerização para 1H-pirazol, que é um composto aromático (FARIA 2017; PECHMANN, 1898).

Figura 8: Síntese de Pechmann para a obtenção de pirazol.



Fonte: próprio autor.

A partir das sínteses propostas por Knorr e Pechmann, metodologias alternativas e/ou complementares a elas podem ser encontradas recorrentemente na literatura. Uma destas sínteses consiste no uso de dimetilsulfóxido (DMSO), como fonte de carbono e solvente da reação, reagindo com enaminonas e cloridratos de hidrazina, gerando o pirazol por uma reação [2 + 2 + 1]. A síntese também utilizou SELECTFLUOR™ para a fluoração do DMSO, e I₂ como catalisador. Tal metodologia apresentou mais de 94% de rendimento em 35 estruturas com diferentes substituintes, além de apresentar baixo tempo reacional (10 minutos) (Figura 9) (ZHOU, 2024).

Figura 9: Síntese de pirazóis utilizando enaminonas e cloridratos de hidrazina.

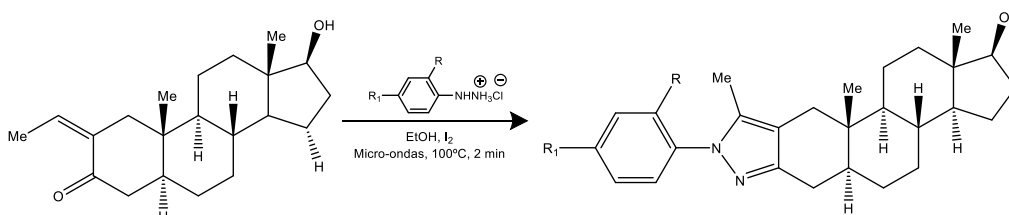


R = Ph, 4-FPh, 4-BrPh, 4-OMePh, 4-MePh, 4-CF₃Ph, 4-N(Me)₂Ph, 3-ClPh, 2-MePh, 2-BrPh, 3,4-diOMePh, 3,4-diMePh, 3,5-diMePh, 4-OMe-3-NO₂Ph, pirrol-2-il, pirrol-2-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, furan-2-il, piridin-2-il, naft-1-il, naft-2-il; R₁ = Ph, 4-FPh, 3-MePh, 4-CNPh, 3-FPh, 2-MePh, ciclo-hexil, naft-2-il, 3-MePh, 5-MePh.

Adaptado de: ZHOU, 2024.

Outro método de obtenção de pirazóis consiste no emprego de dihidrotestosterona (DHT) e diferentes cloridratos de arilhidrazina, usando etanol como solvente. As sínteses ocorreram num reator de micro-ondas a 100°C por 2 minutos, resultando em derivados DHT pirazólicos, apresentando rendimentos de 80-89% (Figura 10) (BECERRA, 2025).

Figura 10: Síntese de pirazóis derivados de DHT.



R = H, Me; R₁ = H, Me, OMe, F, Cl, Br, CN, NO₂.

Adaptado de: BECERRA, 2025.

Baseando-se no método de Knorr, as sínteses de pirazóis empregadas neste trabalho têm sido realizadas com o uso de cloridratos de arilhidrazina, tetrametoxipropano (malonaldeído protegido) e etanol como solvente, sob refluxo por 3 a 4 horas (Figura 11) (FERREIRA, 2024).

Figura 11: Síntese de pirazóis a partir de cloridratos de arilhidrazina e tetrametoxipropano.



R= H; 2,4-diCl; 3,5-diCl; 3,4-diCl; 3-F; 3-Br; 3-Cl; 4-F; 4-OMe; 4-Br; 4-Cl.

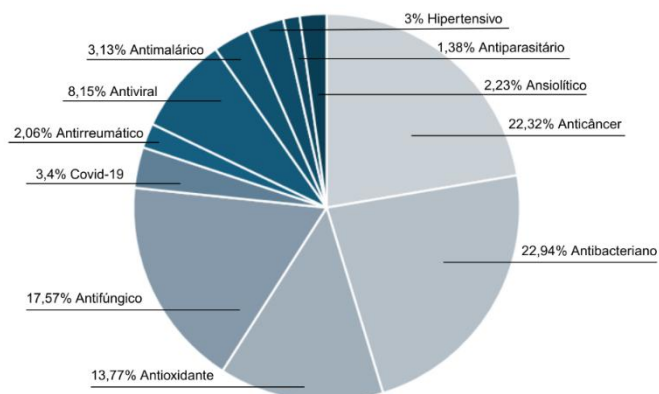
Adaptado de: FERREIRA, 2024.

1.1.3 Aplicações

Os derivados pirazólicos podem ser encontrados em diversos produtos da indústria farmacêutica devido ao vasto espectro de atividades biológicas, o que faz com que este heterociclo seja muito empregado no desenvolvimento de fármacos. Além disso, o pirazol e seus derivados podem ter diversas aplicações na medicina, agricultura, em sensores de detecção de íons e catálise, como agentes de coordenação, bem como nas indústrias alimentícia e de cosméticos, petroquímica e na química de polímeros (BECERRA, 2025; REHMAN, 2025).

O pirazol pode ser empregado em diversas áreas, como citado acima. No entanto, o emprego deste heterociclo na química medicinal merece destaque tendo em vista a sua versatilidade e emprego em diversos tipos de fármacos, sendo eles: antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, neuro protetores, anti-inflamatórios, antimicobacterianas, antimaláricos, anticonvulsivantes e antivirais (BECERRA, 2025). O gráfico da figura 12 mostra as publicações associadas às atividades biológicas de derivados pirazólicos, com destaque para antibacterianos (22,94%), anticancerígenos (22,32%) e antifúngicos (17,57%) (GHORBANPOUR, 2025).

Figura 12: Porcentagem de literatura ao longo dos anos associada a atividade biológica do pirazol.

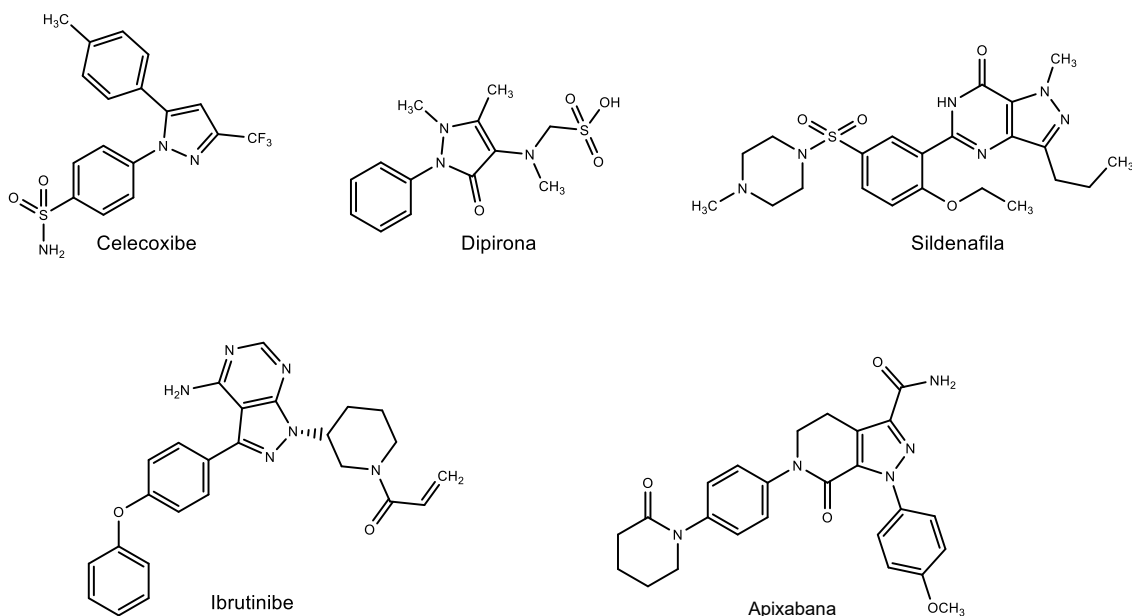


*Dados coletados por busca na base de dados Scopus pelas palavras-chave: “biological activity” e “gold complex”.

Adaptado de: GHORBANPOUR, 2025.

O uso do pirazol na indústria farmacêutica é muito vasto, logo, este núcleo se faz presente em diversos fármacos consolidados no mercado, como no anti-inflamatório não esteroide, celecoxibe; na dipirona, que possui ação analgésica e antipirética; na sildenafil, empregada no tratamento de disfunção erétil e hipertensão pulmonar; no antineoplástico ibrutinibe e no anticoagulante apixabana (Figura 13) (ZHANG, 2023).

Figura 13: Fármacos derivados do pirazol.



Fonte: próprio autor.

Logo, percebe-se a importância do emprego do pirazol na química medicinal, tendo em vista sua vasta aplicação. No mesmo contexto, o heterociclo em questão

apresenta um bom efeito antiparasitário, com destaque para a atuação contra *Plasmodium falciparum*, *Leishmania* sp, *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi*, parasitas responsáveis pela malária, leishmanioses, doença do sono e doença de Chagas (DC), respectivamente. No que tange aos mecanismos de ação, o pirazol pode atuar como inibidor de superóxido dismutase de ferro de *Leishmania* sp e *T. cruzi*; também pode inibir a síntese de cruzipaina e a biossíntese de ergosterol, que pode ser encontrado nas membranas celulares de fungos e de alguns protozoários, como *Leishmania* sp. e *Trypanosoma* sp (DESAI, 2023; MACEDO, 2024).

Nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido direcionados para avaliar a ação de derivados pirazólicos contra o *T. cruzi*, o agente causador da DC, uma Doença Tropical Negligenciada, que será abordada a seguir (DE SOUZA, 2024; DE OLIVEIRA, 2025; LARA, 2022; MONTEIRO, 2019; ORLANDO, 2021; PAES, 2025; PEREIRA, 2023a; PEREIRA, 2023b; SOUZA, 2024).

1.2 Doenças Tropicais Negligenciadas

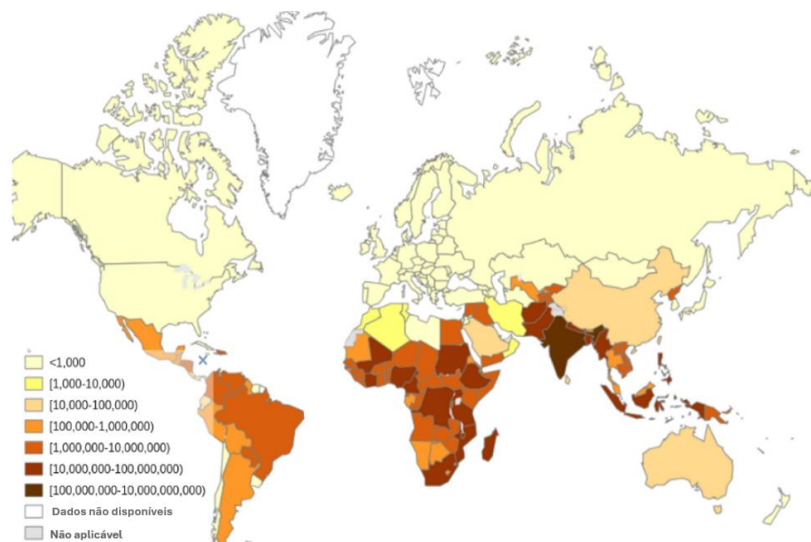
As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um grupo de doenças causadas por diversos patógenos, em regiões tropicais e subtropicais, que acometem pessoas que vivem em situação de pobreza, com acesso limitado ou inexistente a água potável, saneamento básico e cuidados de saúde (JAYASHANKAR, 2024). Tais doenças se associam a graves consequências na saúde, sociedade e economia (KAIN, 2024). De acordo com a OMS, as DTNs podem ser divididas com base em seus patógenos e somam mais de 20 doenças, sendo elas (WHO, 2025):

- a) Bacterianas: Hanseníase (*Mycobacterium leprae*), Úlcera de Buruli (*Mycobacterium ulcerans*), Tracoma (*Chlamydia trachomatis*), Boubas (*Treponema pallidum pertenue*) e Noma;
- b) Fúngicas: Micetoma (causas fúngicas e bacterianas), Cromoblastomicose e Micoses profundas;
- c) Parasitárias: Doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), Tripanossomíase africana (*Trypanosoma brucei*), Dracunculíase (*Dracunculus medinensis*), Echinococose (*Echinococcus granulosus*), Trematodíases (*Fasciola*, *Schistosoma*), Filariose linfática (*Wuchereria*), Oncocercose (*Onchocerca*), Helmintos transmitidos pelo solo (*Ascaris*, *Ancylostoma*, *Trichuris*), Leishmanioses (*Leishmania* sp), Teníase/Cisticercose (*Taenia solium* e *Taenia saginata*) e Sarna (*Sarcoptes scabiei*);
- d) Virais: Raiva, Dengue e Chikungunya;

- e) Outras causas: infestações ectoparasitárias, picada de cobra e Podoconiose (linfoedema não filarial).

Um mapa criado pela OMS em 2023 explicita a incidência mundial de DTNs, conforme mostrado na figura 14. Sabendo que as DTNs podem ser encontradas em 149 países, verifica-se que os países da Europa e da América do Norte somam menos de 1000 casos por país. Em contrapartida, no continente asiático concentram muitos casos de DTNs, com destaque para a Índia, que ultrapassa 622 milhões de ocorrências, representando uma parcela de 43% da população atual do país, que é de 1,43 bilhão de pessoas (SOUZA, 2024; UNITED STATES, 2025). No que diz respeito ao continente Africano, o número de casos chega a mais de 487,5 milhões, o que corresponde a 32,5% da população total (COUNTRYMETERS, 2025). Na América Latina, 9 países possuem maior incidência de DTNs, sendo eles a República Dominicana, Haiti, Nicarágua, Honduras, El Salvador, Venezuela, Colômbia, Paraguai e Brasil, que somam mais de 28,6 milhões de casos. Os demais países somam mais de 1,8 milhão de casos. A análise de tais dados evidencia que, os 9 países com maior incidência de DTNs agrupam cerca de 93,8% dos casos do continente (WHO, 2024). O Brasil é o quarto país da América Latina em número de casos, com mais de 3,1 milhões de pessoas afetadas, o que corresponde a cerca de 1,4% da população brasileira (Figura 14) (UNITED STATES, 2025).

Figura 14: Mapa indicativo de casos de DTNs no mundo.



Fonte: World Health Organization (2025).

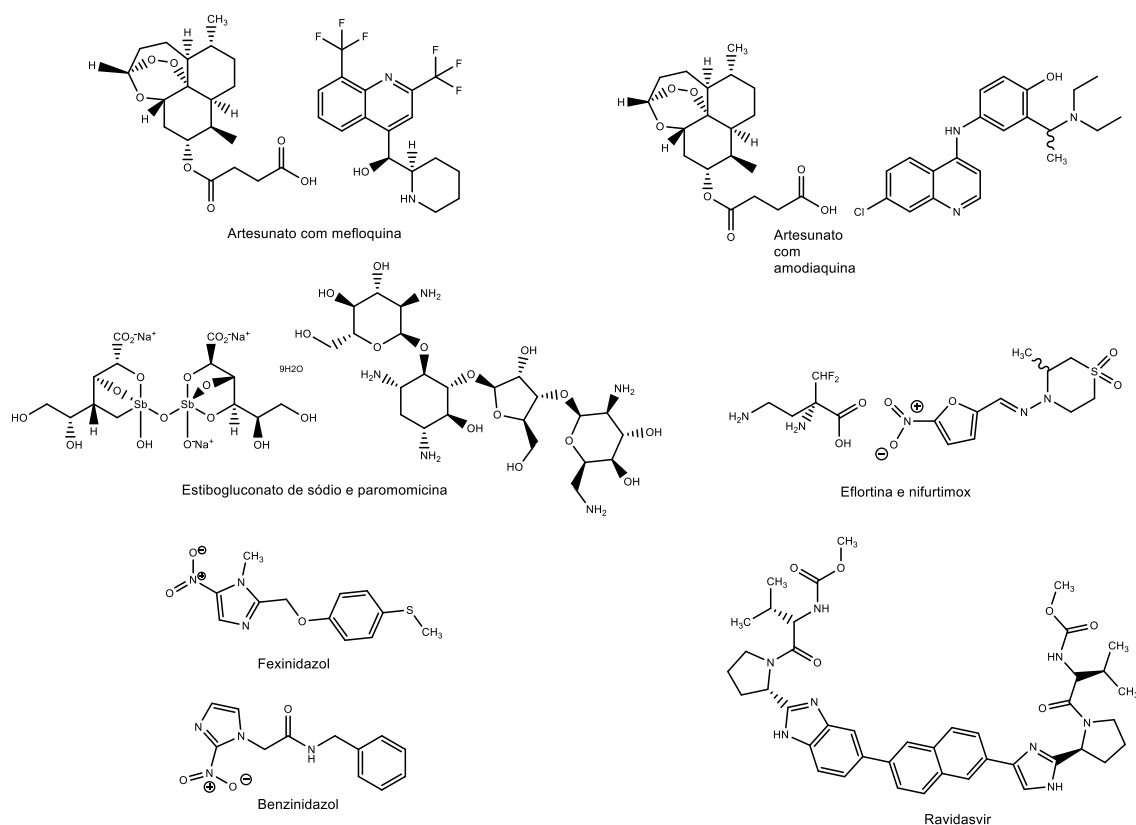
Mesmo com números tão alarmantes, os investimentos em pesquisa e controle dessas doenças são extremamente baixos. Apenas 1,3% dos novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004 foram desenvolvidos para o tratamento de DTNs, o que

contrasta com o número de mortes mundiais por tais doenças, que variam de 500 mil a 1 milhão por ano (FIOCRUZ, 2025a). Logo, pode-se afirmar que as DTNs são um problema global de saúde pública, todavia não contam com o investimento necessário para o desenvolvimento de novos fármacos e tratamento adequado. Sabe-se que existem tratamentos para algumas destas doenças, no entanto, eles não são de fácil acesso para populações que vivem em áreas mais pobres (FIOCRUZ, 2025a).

Jayashankar (2024) listou sete características comuns às doenças negligenciadas, sendo elas: 1) afeta, principalmente, indivíduos que vivem em áreas tropicais e subtropicais; 2) a eliminação de tais doenças requer a implementação de estratégias de controle da OMS; 3) as pesquisas referentes às DTNs enfrentam limitações, dificultando o suporte ao diagnóstico, tratamento e prevenção; 4) são doenças crônicas e que podem persistir por décadas; 5) causa, em sua maioria, mais incapacidade e sofrimento que óbito; 6) afetam a humanidade há séculos; 7) ocorrem entre pessoas que vivem na pobreza e resultam em altas taxas de morbidade e mortalidade.

Em contraponto, em 2003 foi criada a Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi), que desenvolveu 13 tratamentos para 6 doenças graves: duas formulações contra malária (artesanato com amodiaquina; artesunato com mefloquina); terapia combinada entre estibogluconato de sódio e paromomicina para leishmanioses; terapia combinada de nifurtimox e eflornitina para o tratamento em fase avançada da doença do sono; terapia oral com fexinidazol para o tratamento da doença do sono em todos os seus estágios, tratamento acessível para hepatite C com o ravidasvir e terapia com benzinidazol para tratamento em pacientes pediátricos da doença de Chagas (Figura 15) (DNDIAL, 2025).

Figura 15: Representações estruturais de fármacos propostos pela DNDi.



Fonte: próprio autor.

Três das DTNs apresentadas são consideradas extremamente negligenciadas, sendo elas: doença do sono, leishmaniose visceral e doença de Chagas. No entanto, estudos revelam que menos de 5% do montante de financiamento para tratamento de novas doenças foi empregado no grupo que visa tratá-las, ainda que mais de 500 milhões de pessoas sejam ameaçadas por tais doenças parasitárias (FIOCRUZ, 2025a). Dentre as três DTNs extremamente negligenciadas, o nosso grupo tem enfoque na síntese de possíveis fármacos para o tratamento da DC. Logo, este trabalho tem foco na DC, seja no seu histórico, implicações e no tratamento desta doença, conforme será apresentado a seguir.

1.3 Doença de Chagas

A Doença de Chagas (DC) é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitida por três principais insetos: *Triatoma infestans*, *Triatoma dimidiata* e *Rhodnius prolixus* (DURÃES-OLIVEIRA, 2024).

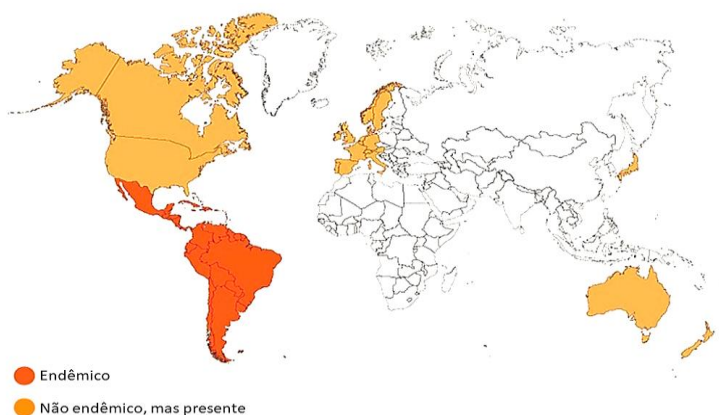
A DC foi descoberta em 1909 por um médico sanitário brasileiro, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, na cidade de Lassance, em Minas Gerais. Trata-se de uma doença descrita como silenciosa e silenciada, tendo em vista que a maioria dos indivíduos

infectados não possuem sintomas e, muitas das vezes, não tem conhecimento ou informações sobre a doença. Além disso, pode ser vista como uma doença que acomete, principalmente, pessoas com maior vulnerabilidade social e perpetua desafios físicos, psíquicos e sociais na vida do indivíduo infectado (DE SOUSA, 2024; WHO, 2025).

De encontro com as informações citadas, estima-se que mais de 90% dos novos infectados com DC não são diagnosticados, cerca de 70% dos infectados não tem consciência da sua condição, o que contrapõe as chances de sucesso no tratamento farmacológico (CUCUNUBÁ, 2024).

Dados recentes evidenciam que a DC pode afetar de 6 a 7 milhões de pessoas no mundo, causando cerca de 10 mil mortes por ano em todo o planeta. Apresenta uma incidência anual de 30 mil novos casos na América Latina, região onde é considerada endêmica. Além disso, estima-se que 8,6 mil recém-nascidos sejam infectados por transmissão congênita. Outro fator que chama a atenção sobre a DC é que, devido aos movimentos migratórios, ela acabou sendo diagnosticada em outros continentes, o que coloca a saúde pública mundial em alerta (Figura 16) (DURÃES-OLIVEIRA, 2024).

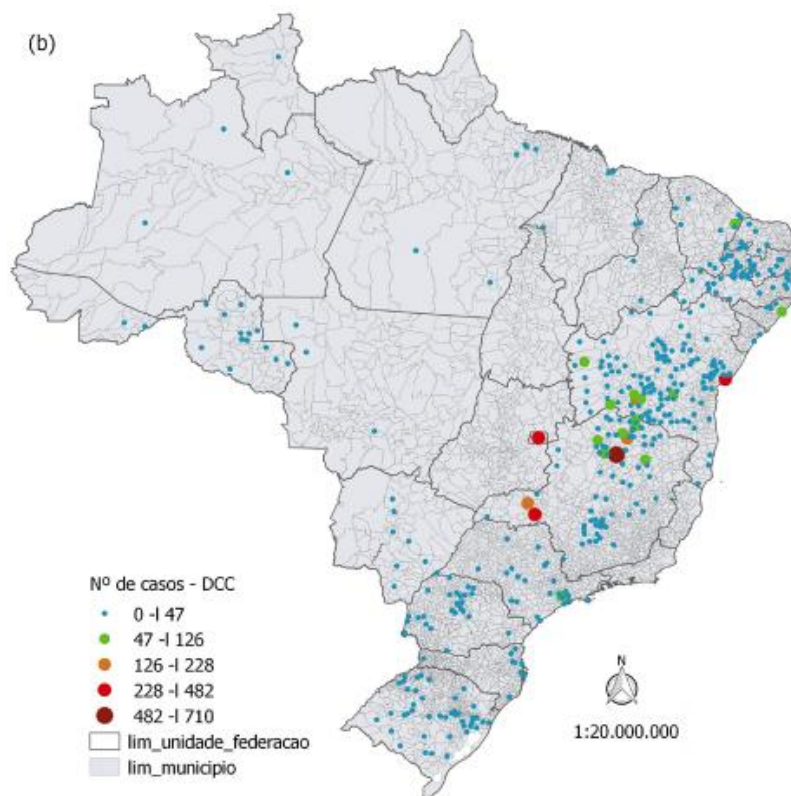
Figura 16: Distribuição geográfica da DC.



Adaptado de: DNDi, 2025b.

No Brasil, o boletim emitido pelo Ministério da Saúde registrou, de janeiro de 2023 a janeiro de 2024, 5.460 casos de DC crônica (DCC) em 710 municípios (Figura 17). Destes casos, 63% foram notificados em zonas urbanas, sendo que 39% foram relatados em municípios de médio e grande porte, evidenciando o processo de migração da DC. No que tange ao sexo biológico, 42,5% das pessoas com DCC são do sexo masculino e 57,5% são do sexo feminino. Com relação a incidência da DCC por idade, pessoas acima de 40 anos somam 95,4% dos casos notificados. O número de registros de indivíduos que se declaram pardos/pretos soma 63,7% no último ano (Figura 17) (BRASIL, 2025).

Figura 17: Incidência de notificações por DCC no Brasil de jan/2023 a jan/2024.



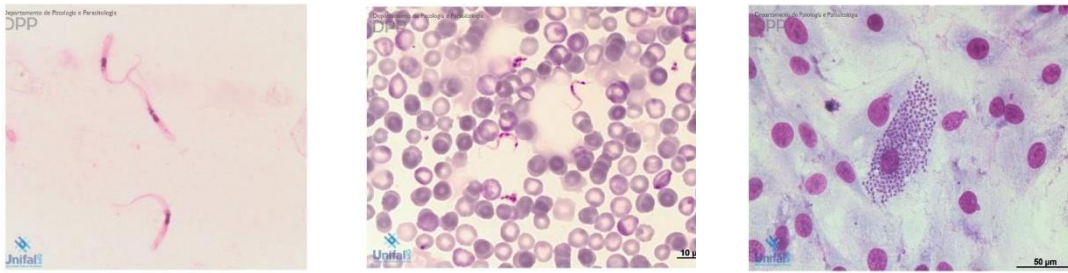
Fonte: BRASIL, 2025.

As manifestações da DCC nas pessoas notificadas variam entre complicações cardíacas leves/moderadas e avançadas, afetando 24 e 18% dos casos, respectivamente. As complicações cardiodigestivas acometem 7% dos infectados e as digestivas estão presentes em 5% das pessoas infectadas. Complicações indeterminadas e em investigação somam 46% (BRASIL, 2025).

A contaminação com o protozoário pode acontecer de seis formas distintas, sendo elas: 1) contato com excrementos de insetos transmissores infectados pelo protozoário; 2) ingestão de alimentos contaminados; 3) transfusão sanguínea; 4) transplante de órgãos; 5) transmissão congênita e 6) incidentes laboratoriais (SOUZA, 2024).

O protozoário responsável pela DC pode existir em três formas morfológicas. A epimastigota é uma forma não infectante, que se replica e é encontrada no intestino do inseto vetor. A partir do contato do protozoário com o hospedeiro, inicia-se o processo de contaminação, que acontece com depósito dos protozoários na corrente sanguínea do indivíduo. Assim, o protozoário assume a forma tripomastigota, que é infectante, mas não se replica. A terceira forma do protozoário é a amastigota, que apresenta replicação e infecção, se alojando nas células do indivíduo infectado (Figura 18) (BATISTA, 2024).

Figura 18: Formas e características do *Trypanosoma cruzi*.



Forma epimastigota:

- Alongada e flagelada;
- Não infectante;
- Replicante;
- Intestino do inseto vetor.

Forma tripomastigota:

- Alongada e flagelada;
- Infectante;
- Não replicante;
- Corrente sanguínea do infectado.

Forma amastigota:

- Arredondada;
- Infectante;
- Replicante;
- Células do infectado.

Adaptado de: Universidade Federal de Alfenas (2025).

Após a infecção, a doença apresenta duas fases distintas, a fase aguda e a crônica. A fase aguda tem duração de 4 a 8 semanas e apresenta dificuldade no diagnóstico, tendo em vista a sua tendência de ser assintomática. No entanto, 5% dos casos apresentam manifestações sistêmicas como febre, inflamação no abdômen (adenite), dor muscular (mialgia), dor nas juntas (artralgia) e anemia. Algumas manifestações atípicas também foram relatadas, como má formação benigna de tumores ou cistos (linfangioma), erupção cutânea, inflamação do miocárdio (miocardiopatia aguda) e meningoencefalite, sendo que os dois últimos podem apresentar elevado risco de mortalidade. Nesta fase da infecção, o diagnóstico da doença pode ser feito por teste de reação em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction* (PCR), que consiste na ampliação de uma região do ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid* (DNA), podendo positivar com dias e semanas de infecção, ou microscopia, que pode não visualizar a forma amastigota, apenas a tripomastigota. Todavia, ambos os testes necessitam de altos níveis de parasitemia (DE ALBA-ALVARADO, 2024; DURÃES-OLIVEIRA, 2024; SWETT, 2024).

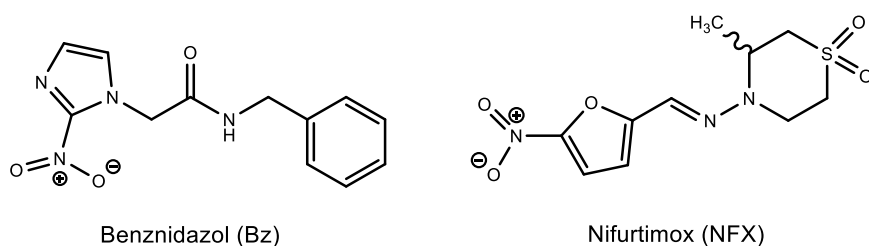
A fase crônica pode ser assintomática em 60-70% dos casos e sintomática em 30-40%. A fase assintomática apresenta parasitemia baixa/nula, perdurando por 10-20 anos e pode ser diagnosticada por sorologia. A fase crônica sintomática pode gerar alterações cardíacas e/ou digestivas. Complicações digestivas podem ser observadas em 5-35% dos infectados, caracterizada por mega cólon e/ou megaesôfago, além de sintomas como dificuldade para engolir e até infecção (disfagia e odinofagia) e constipação. Complicações cardíacas podem ser observadas em 20-40% dos infectados, apresentando insuficiência cardíaca, frequência cardíaca irregular (fibrilação

atrial ou ventricular), arritmia, acidente vascular cerebral (AVC), cardiomiopatia chagásica e morte súbita. Logo, esta fase da doença se associa a alterações permanentes nos sistemas digestivo e nervoso, além de modificações cardíacas, que podem perdurar durante toda a vida do indivíduo. No entanto, 55-65% das mortes causadas pela DC podem ser atribuídas a morte súbita, enquanto 25-30% das mortes podem decorrer de insuficiência cardíaca e 10-15% derivam de eventos tromboembólicos. Todavia, complicações atípicas como morte súbita e pericardite podem acontecer em qualquer fase da doença. No entanto, o tratamento correto com antiparasitários resulta na cura da DC em até 85% dos casos (DE ALBA-ALVARADO, 2024; DURÃES-OLIVEIRA, 2024; SWETT, 2024).

O tratamento da DC varia de acordo com o estágio clínico, sendo que, quando o paciente se encontra na fase aguda da doença aplica-se o tratamento antitripanossômico. Quando o paciente se encontra na fase clínica da doença, o tratamento se dá pelo manejo das disfunções patofisiológicas causadas pelo protozoário (SWETT, 2024).

O tratamento antitripanossômico conta com apenas 2 fármacos (Figura 19), o benznidazol (BZ), um derivado nitroimidazólico lançado pela Roche em 1971, e o nifurtimox (NFX), derivado nitrofurânico, desenvolvido pela Bayer em 1965. No Brasil, o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) é responsável pela produção do BZ, tendo em vista que é o único fármaco disponível para o tratamento no país (Fiocruz, 2025b). Em casos de resistência ao BZ, o NFX pode ser solicitado para o tratamento. Em 2023, a Bayer firmou um acordo com a Fiocruz a fim de facilitar o acesso ao NFX via Sistema Único de Saúde (SUS) (AGÊNCIA FIOCRUZ, 2025; NUNES, 2024).

Figura 19: Representações estruturais dos fármacos utilizados para o tratamento da DC.



Fonte: próprio autor.

O tratamento com os fármacos disponíveis pode durar de 60 a 90 dias, além de apresentar um grande número de efeitos colaterais, o que promove uma baixa adesão ou desistência do tratamento. Cerca de 20% dos adultos abandonam o tratamento (PINAZO, 2024). Quanto aos efeitos colaterais, o BZ pode apresentar efeitos dermatológicos, gastrointestinais, no sistema nervoso central/periférico e pode ser

tóxico à medula óssea. O NFX pode apresentar efeitos gastrointestinais como náusea, dores abdominais e anorexia e efeitos no sistema nervoso central, como dor de cabeça, perda de memória e tontura (SWETT, 2024).

1.4 Pesquisa por novos fármacos para o tratamento da DC

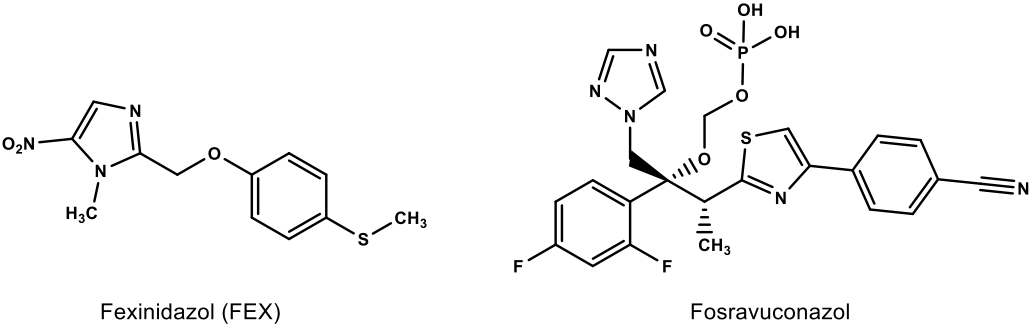
Buscando novas alternativas de quimioterapia, diversos grupos de pesquisa têm sintetizado compostos para a avaliação anti-*T. cruzi*, especialmente derivados heterocíclicos. Um dos estudos envolveu o antifúngico fexinidazol (FEX) (Figura 20), um outro derivado dos nitroimidazóis, assim como o BZ. Tal composto vinha apresentando bons resultados em atividades tripanocidas durante testes pré-clínicos desenvolvidos entre 1970 e 1980, no entanto, os estudos não prosseguiram (PINAZO, 2024).

O FEX foi redescoberto pela DNDi, que filtrou diversos estudos sobre heterociclos e suas aplicações, resgatando o potencial do FEX, que se mostrou eficaz contra a doença do sono e se tornou o primeiro medicamento de uso oral para tratar esta doença. Quanto ao emprego do FEX na DC, o fármaco apresentou resultados superiores aos do BZ e do NFX quando testados em camundongos infectados por *T. cruzi*, inclusive em cepas resistentes ao BZ, além de apresentar um bom perfil de segurança. Logo, testes *in vivo* foram realizados com 45 pacientes bolivianos com sorologia positiva para DCC, buscando investigar o potencial de baixas doses de FEX administrado em curtos períodos (3-10 dias). A administração do fármaco resultou em uma acentuada redução da carga parasitária em 19% dos pacientes testados. No entanto, após 10 semanas houve recrudescência parasitária. Dos 45 indivíduos, 4% deixaram o tratamento devido aos efeitos colaterais do FEX e 11% sofreram com efeitos adversos sem interromper o tratamento. Portanto, apesar de apresentar uma boa tolerância, o FEX não apresentou eficácia quando empregado contra a DC, sendo uma alternativa inviável (DNDi, 2025b; PINAZO, 2024).

Um outro estudo bastante relevante foi o BENDITA, publicado em 2021 que trata de “novas dosagens de benznidazol, tratamento aprimorado e associações terapêuticas”, do inglês *Benznidazole New Doses Improved Treatment and Associations* (TORRICO, 2021). O estudo relata um estudo duplo-cego de fase 2, onde pacientes, pesquisadores e participantes do estudo não sabem quem está recebendo o tratamento real e quem está recebendo placebo, buscando analisar a aceitação do novo medicamento em um número reduzido de pacientes. O estudo foi conduzido em pacientes bolivianos entre 2016 e 2018 com sorologia positiva para a DC. O objetivo foi analisar os efeitos da administração de BZ aliada ao fosravuconazol (Figura 20) para o

tratamento de indivíduos adultos com DCC, em doses que variavam de 150 a 300 mg, diária ou semanalmente num período de 2 a 8 semanas (Tabela 1).

Figura 20: Representações estruturais do fexinidazol e do fosravuconazol.



Fonte: próprio autor.

Tabela 1: Dados obtidos a partir do estudo BENDITA.

Fármaco + dosagem	Duração	Administração	Eliminação parasitária após 6 meses
BZ (300 mg)	2 semanas	Diária	83%
BZ (300 mg)	4 semanas	Diária	89%
BZ (300 mg)	8 semanas	Diária	89%
BZ (150 mg)	4 semanas	Diária	83%
BZ (150 mg) + fosravuconazol	4 semanas	Diária	85%
BZ (300 mg) + fosravuconazol	8 semanas	Semanal	83%

Fonte: próprio autor.

O estudo foi realizado com 210 pacientes e o desfecho do tratamento seria analisado por teste de PCR após 6 e 12 meses, a fim de analisar a eficiência do tratamento. Dos 210 pacientes, 202 finalizaram o tratamento, o que corresponde a uma permanência de 96%. A primeira análise, após 6 meses, mostrou bons resultados na resposta, segurança e adesão à quimioterapia (DNDi, 2025a).

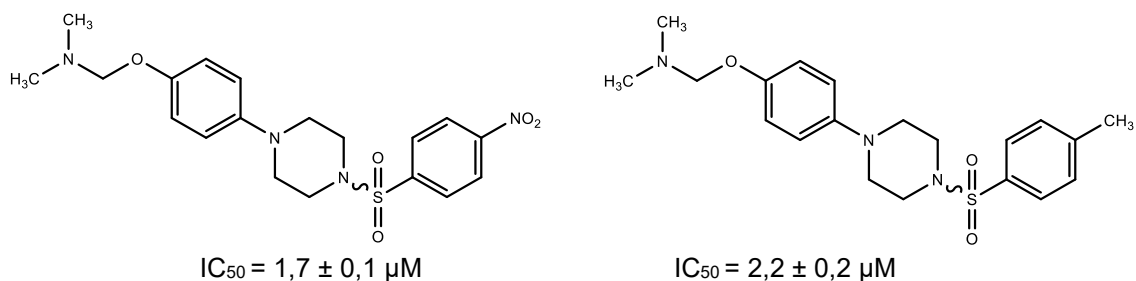
Em contextos gerais, 7% dos pacientes apresentaram de 10 a 12 efeitos adversos graves, 7% apresentaram efeitos adversos que causaram a descontinuidade do tratamento, sendo que, a maioria destes estava recebendo 300 mg de BZ por dia durante 8 semanas ou 150 mg de BZ + fosravuconazol por dia durante 4 semanas. O tratamento de duas semanas com 300 mg de BZ se mostrou bastante eficaz, principalmente no que tange ao abandono, visto que nenhum indivíduo abandonou o tratamento (TORRICO, 2021).

A análise da eliminação parasitária foi estendida para 12 meses após o tratamento, com eficácia variando de 78 a 89%, demonstrando pequena diferença entre 6 e 12 meses. O resultado é promissor, tendo em vista que há diminuição do tempo de

tratamento e, conseqüentemente, uma redução dos efeitos colaterais, o que deve promover uma maior adesão dos pacientes (DNDi b 2025; TORRICO, 2021).

A busca por novos potenciais fármacos para tratamento da DC têm sido realizada por diversos grupos de pesquisa. De Lima Hercos e colaboradores (2024) publicaram, em 2024, na *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, um estudo sobre a atividade anti-*T.cruzi* de derivados benzenossulfonila com 10 diferentes substituintes. Dois dos dez compostos apresentaram bons valores de IC_{50} quando comparado ao valor do fármaco de referência, Bz, de 3,8 μM . Os compostos em destaque podem ser vistos na figura 21, sendo eles: *N,N*-dimetil-1-(4-(4-((4-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)fenoxi)metanamina e *N,N*-dimetil-1-(4-(4-tosilpiperazin-1-il)fenoxi)metanamina (Figura 21).

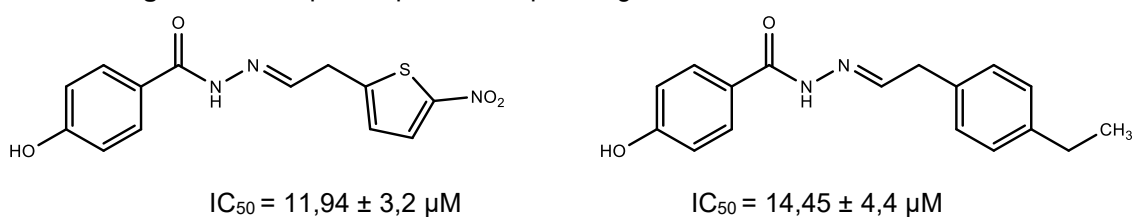
Figura 21: Compostos publicados por De Lima Hercos e colaboradores.



Fonte: próprio autor.

Outro trabalho que merece destaque foi publicado por Delgado-Maldonado e colaboradores (2025), na revista *Pharmaceutics*, no qual mostra a síntese de 26 derivados nitrofuroxazidas com potencial ação anti-*T.cruzi*, inspirado pelo furano, heterociclo presente no nifurtimox. Dois dos compostos publicados, o (*E*)-4-hidroxi-*N*-(2-(5-nitrotiofen-2-il)etilideno)benzo-hidrazida e (*E*)-*N*-(2-(4-etilfenil)etilideno)-4-hidroxibenzo-hidrazida, apresentaram valores de IC_{50} relevantes quando comparado ao valor de IC_{50} apresentado pelo BZ, de $30,3 \pm 0,3 \mu M$ (Figura 22).

Figura 22: Compostos publicados por Delgado-Maldonado e colaboradores.



Fonte: próprio autor.

O nosso grupo de pesquisa tem trabalhado no planejamento de novos derivados heterocíclicos, visando a avaliação da ação tripanocida, tomando por base o núcleo

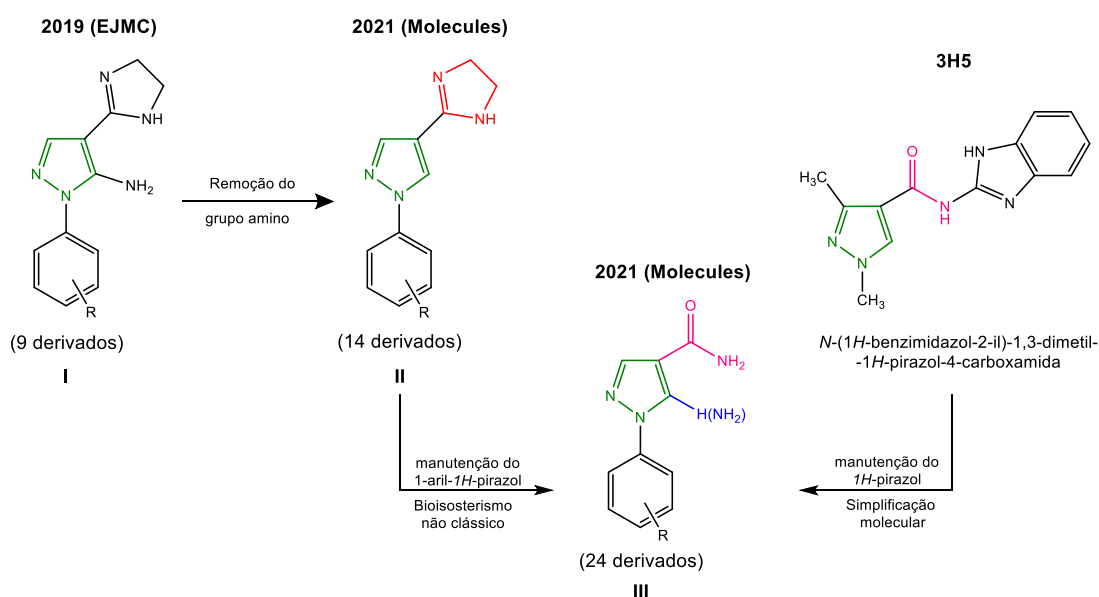
pirazol, tendo em vista seu grande potencial biológico, conforme já mostrado no item 1.1.3. No tópico seguinte, serão apresentados alguns trabalhos do grupo que têm sido desenvolvidos ao longo dos anos.

1.4.1 Nosso grupo de pesquisa e as suas contribuições

Em 2019, nosso grupo publicou 18 derivados pirazólicos na revista *European Journal of Medicinal Chemistry*, sendo 9 desses derivados 5-amino-pirazol-imidazolinícos I (Figura 23). Os testes realizados para verificação de atividade parasitária iniciaram com a análise de IC₅₀, que busca determinar a concentração necessária de um composto para a redução de 50% da atividade biológica, neste caso anti-*T. cruzi*. Vale ressaltar que quanto menor for o valor de IC₅₀, maior será a atividade do composto. A citotoxicidade (CC₅₀) consiste na avaliação da concentração necessária para degradar 50% de uma população de células. Logo, quanto maior o valor de CC₅₀ menos tóxico é o composto. No estudo em questão, a citotoxicidade foi avaliada em células Vero (células de rim de macaco).

Os nove compostos foram testados contra as formas tripomastigota e amastigota, os dois compostos que apresentaram melhores resultados foram diclorados, com substituintes R = 3,4-diCl e R = 3,5-diCl, cujos valores de IC₅₀ são mostrados na tabela 2. Vale ressaltar que o composto com R = 3,4-diCl apresentou melhor atividade que o BZ contra a forma tripomastigota do protozoário. Com relação à citotoxicidade, não apresentaram um perfil citotóxico (Tabela 2).

Figura 23: Compostos publicados pelo nosso grupo em 2019 e 2021.



Fonte: próprio autor.

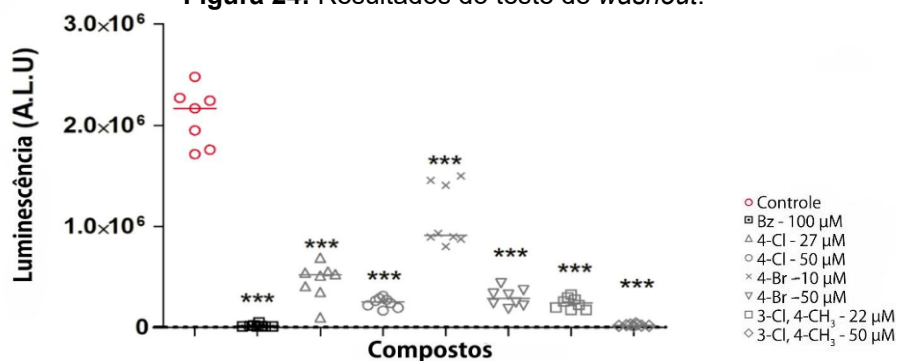
Tabela 2: Resultados obtidos para os compostos publicados pelo grupo entre 2019 e 2021.

Derivado	Substituinte	IC ₅₀ (tripo) μM	IC ₅₀ (ama) μM	IC ₉₀ μM	CC ₅₀ μM
I	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
II	4-Cl	-	6,09 $\pm$ 0,52	26,1 $\pm$ 14,31	-
	4-Br	-	2,75 $\pm$ 0,62	9,67 $\pm$ 0,3	-
	3-Cl,4-CH ₃	-	3,58 $\pm$ 0,25	21,37 $\pm$ 1,25	-
	BZ	-	4,67 $\pm$ 0,22	> 100	-

Fonte: próprio autor.

Em 2021, nosso grupo publicou na revista *Molecules* um estudo envolvendo 44 compostos, no qual foram testados quanto à atividade tripanocida (ORLANDO, 2021). Quatorze desses compostos foram derivados pirazol-imidazolínicos II (Figura 23), planejados a partir da remoção do grupo amino presente nos derivados I. Vale destacar que três compostos, R= 4-Cl, 4-Br e 3-Cl,4-CH₃, apresentaram bons valores de IC₅₀ quando comparados ao valor de IC₅₀ do BZ, contra a forma amastigota (Tabela 2). Os valores de IC₉₀ foram melhores do que o encontrado para o BZ (Tabela 2). Em seguida, o teste de *washout*, que consiste na lavagem intracelular de tecido infectado e tratado para análise de recrudescência parasitária, foi realizado para os três compostos promissores (Figura 24). O objetivo foi analisar a recrudescência parasitária após 72 h da retirada do composto em microtecidos contaminados com *T. cruzi*. Os resultados mostraram que o derivado R = 3-Cl,4-CH₃, a 50 μM , tem eficácia semelhante ao do BZ a 100 μM . Posteriormente, foi publicado por Orlando e colaboradores em 2025, na revista *Pharmaceuticals*, resultados de atividade *in vivo* de tais compostos. O derivado com R= 3-Cl,4-CH₃ mostrou baixa toxicidade, boa permeabilidade intestinal e eficácia parasitária *in vivo*, com redução da carga parasitária e da inflamação, indicando a possibilidade de terapia combinada para eliminação completa do parasita (Orlando, 2025).

Figura 24: Resultados do teste de *washout*.

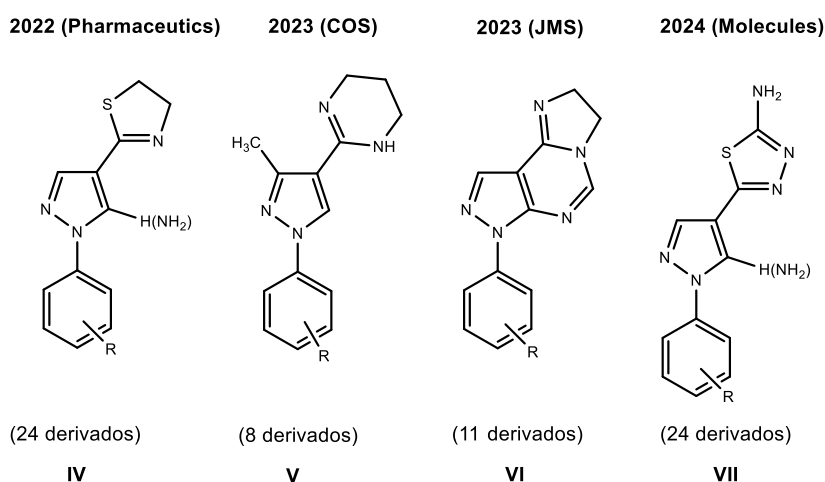


Adaptado de: Orlando (2021)

Além dos 14 derivados pirazol-imidazolínicos **II**, 24 derivados pirazol-carboxamidas **III** foram sintetizados e avaliados contra o protozoário. O planejamento destes derivados aconteceu a partir da manutenção do núcleo 1-*aril*-1*H*-pirazol presente no sistema **II**, além de um bioisosterismo não clássico entre imidazolina e carboxamida (Figura 23). Também foi feita uma simplificação molecular, com a retirada do grupo benzoimidazol do 1*H*-pirazol presente no composto 3H5, fundamentando novas sínteses realizadas pelo grupo em vista da sua atuação como inibidor da cruzipaina, uma cisteína protease do *T. cruzi* (TOCHOWICZ, 2015). Todavia, nenhum dos 24 derivados apresentou atividade tripanocida (ORLANDO, 2021).

Em 2022, 24 compostos pirazol-tiazolínicos **IV** (Figura 25) sintetizados pelo nosso grupo foram publicados na revista *Pharmaceutics*. A ideia foi avaliar o efeito do bioisosterismo de anel entre o núcleo imidazolínicos, presente nos derivados **I** e **II** (Figura 23), e o núcleo tiazolínico. Dos derivados apresentados, três compostos sem o grupo amino, com R = 2,4-diCl, 3,4-diCl e 4-Br, apresentaram bons resultados de IC₅₀ contra as formas tripomastigota e amastigota, quando comparados aos valores encontrados para o BZ (Tabela 3). Vale ressaltar que o composto com R = 2,4-diCl apresentou melhor atividade que o BZ, sendo cerca de 50 vezes mais ativo para a forma tripomastigota e 2,5 vezes mais ativo para a forma amastigota. Os compostos também foram testados em células Vero e os valores de CC₅₀ estão elencados na tabela 3. Além disso, os três derivados apresentaram propriedades farmacocinéticas semelhantes à de medicamentos e uma boa atividade tripanocida em microtecido (Figura 25) (LARA, 2022).

Figura 25: Compostos publicados pelo nosso grupo entre 2022 e 2024.



Fonte: próprio autor.

Tabela 3: valores de IC₅₀ e CC₅₀ para compostos publicados pelo grupo entre 2019 e 2021.

Derivado	Substituinte	IC ₅₀ (tripo) μ M	IC ₅₀ (ama) μ M	CC ₅₀ μ M
IV	2,4-diCl	0,4 $\pm$ 0,02	1,4 $\pm$ 0,4	106,7 $\pm$ 11,4
	3,4-diCl	1,9 $\pm$ 0,4	7,84 $\pm$ 1	> 500
	4-Br	2,1 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 1,1	217,2 $\pm$ 15,2
	BZ	19,6 $\pm$ 2,3	3,3 $\pm$ 1,1	> 500
VII	2,4-diCl (com amino no pirazol)	21,71 $\pm$ 2,94	3,54 $\pm$ 4,47	-
	4-NO ₂ (sem amino no pirazol)	> 100	10,37 $\pm$ 1,21	-
	BZ	12,82 $\pm$ 2,66	3,61 $\pm$ 1,25	-

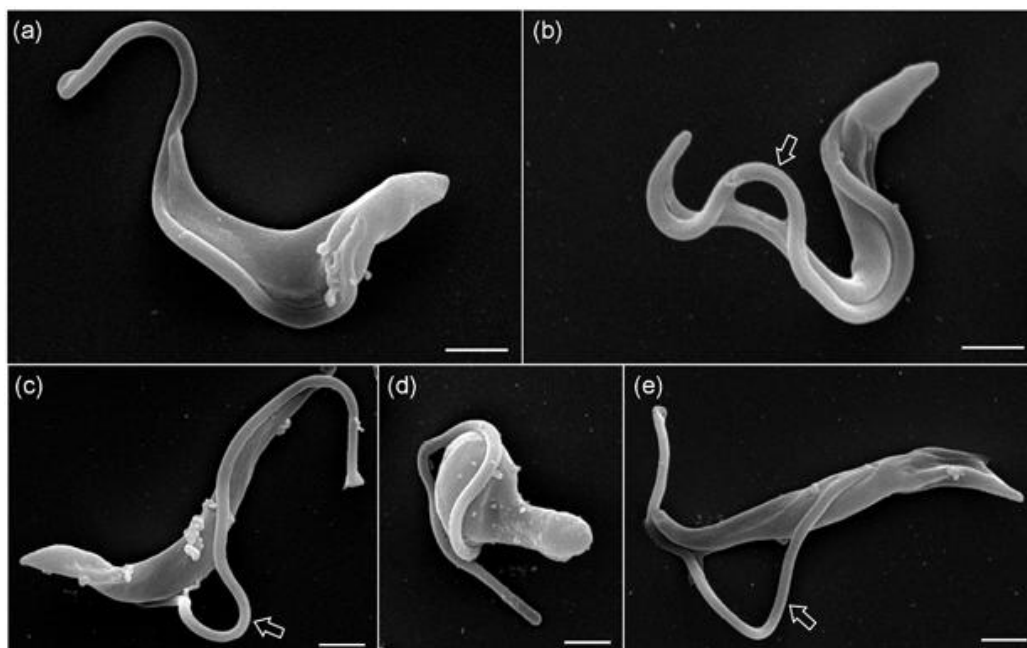
Fonte: próprio autor.

Em 2023, foi publicado um artigo do grupo na revista *Current Organic Synthesis* (COS). Neste trabalho, 8 derivados tetra-hidropirimidínicos **V** (Figura 25) foram sintetizados e apresentaram baixa atividade tripanocida contra a forma amastigota do protozoário, com variação de IC₅₀ na faixa de 47 a > 100 μ M. Apesar dos altos valores de IC₅₀, os compostos apresentaram baixa toxicidade em células Vero, com bons valores de CC₅₀ comparados ao valor de controle do BZ (Tabela 3). Concluiu-se que a inserção de um anel de 6 membros (tetra-hidropirimidina), análogo da imidazolina, e uma posterior adição de uma metila na posição 3 do pirazol diminuiu significativamente a atividade tripanocida (PEREIRA, 2023a).

No mesmo ano, nosso grupo publicou um artigo na revista *Journal of Molecular Structure* (JMS). Neste trabalho, 11 derivados imidazo-pirazolo-pirimidínicos **VI** (Figura 25) foram produzidos e não apresentaram toxicidade, com CC₅₀ > 200 μ M contra células Vero. Todavia, não apresentaram bons resultados, com valores de IC₅₀ > 28 μ M e IC₅₀ > 61 μ M contra as formas tripomastigota e amastigota, respectivamente (PEREIRA, 2023b).

No ano seguinte, a síntese e a atividade anti-*T. cruzi* de 24 novos derivados pirazol-1,3,4-tiadiazólicos **VII** (Figura 25) foi publicada na revista *Molecules*. Dois dos 24 derivados chamaram a atenção: o composto **VII** com o grupo amino no pirazol apresentou boa atividade quando R = 2,4-diCl, contra ambas as formas do protozoário (tripomastigota e amastigota), enquanto o composto **VII** sem o grupo amino com R = 4-NO₂ foi ativo apenas contra a forma amastigota (Tabela 3). O composto com o grupo amino e R = 2,4-diCl apresentou eficácia equivalente ao do BZ no controle da recrudescência do parasita e, além disso, atuou de forma destrutiva no protozoário, promovendo o descolamento do flagelo (Figura 26) (DE SOUZA, 2024).

Figura 26: Efeito do 5-amino-2-(1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol contra a forma tripomastigota do protozoário.

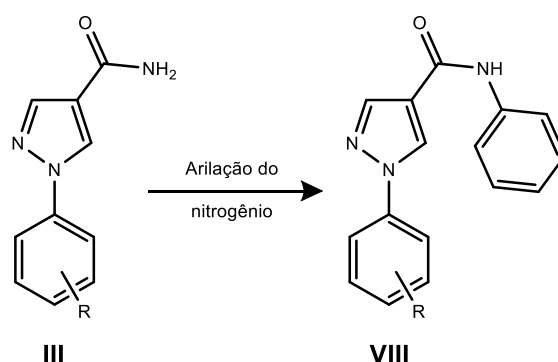


a) Tripomastigota sem exposição ao fármaco; (b), (d), (e) tripomastigota após tratamento de 24 horas com 54,6 μ M do composto; (c) tripomastigota após tratamento de 24 horas com 21,7 μ M do composto; *Em (b), (c), (d) e (e) é possível perceber o descolamento do flagelo.

Fonte: (DE SOUZA, 2024).

Uma outra abordagem recente realizada pelo nosso grupo de pesquisa foi a arilação do átomo de nitrogênio dos derivados **III** (Figura 27) que, conforme já mencionado, não mostraram ação anti-*T. cruzi*. Tais derivados pirazol-carboxamidas **VIII** (Figura 27) foram sintetizados por outros integrantes do nosso grupo de pesquisa e estão sendo analisados contra as formas tripomastigota e amastigota do protozoário.

Figura 27: Planejamento dos derivados **VIII** via arilação do nitrogênio da série **III**.

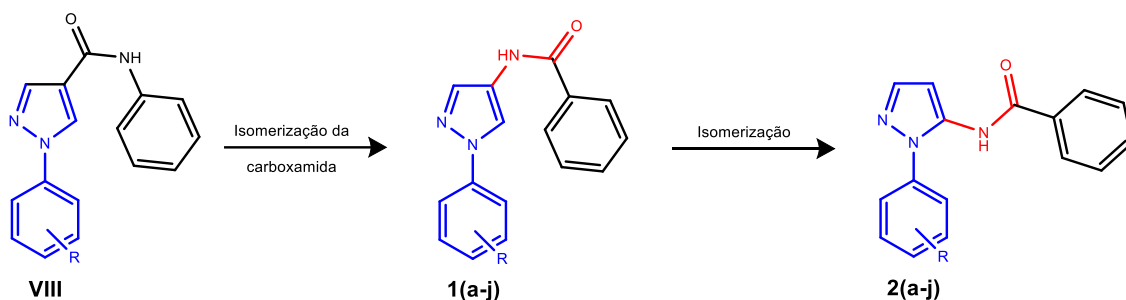


Fonte: próprio autor.

Tendo como base a estrutura dos derivados **VIII** e visando obter novos compostos com potencial ação anti-*T. cruzi*, este trabalho propõe 20 compostos **1(a-j)** e **2(a-j)**, sendo todos inéditos com exceção do composto **1a** (Esquema 1). O planejamento da série **1(a-j)** foi feito a partir da isomerização da carboxamida do composto **VIII**, invertendo o grupo amida ligado ao pirazol. O composto base tem a carbonila ligada ao C4 do anel pirazólico e, na série proposta, quem se liga ao heterociclo é o átomo de nitrogênio. A proposta da série **2(a-j)** é uma isomerização do composto **1(a-j)**, sendo feita a realocação do grupo amida para o C5 do pirazol (Esquema 1).

A manutenção da carboxamidas nas estruturas dos compostos propostos é devido à possibilidade de formação de ligações de hidrogênio, além de melhorar a flexibilidade molecular, podendo favorecer uma afinidade do fármaco com o alvo e melhores propriedades farmacocinéticas (AL-NAJDAWI, 2025). Outro ponto importante das carboxamidas é sua posição na cadeia carbônica, que pode ser uma carboxamida terminal ou *N*-substituída, sendo ambas com aplicações no desenvolvimento de novos fármacos (YANG, 2025).

Esquema 1: Planejamento das séries de compostos **1(a-j)** e **2(a-j)**.



R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

Com relação aos substituintes (R) no anel benzênico, existem diversas possibilidades. Neste trabalho, foram escolhidos 3 halogênios (F, Cl, Br). Além dos halogênios, também se utilizou metóxi (OCH₃) e metil (CH₃) associado. Os produtos **1a-1e**, **1j** e **2a-e**, **2j** possuem átomo(s) de cloro, que pode apresentar notáveis melhorias com aumento de até 100.000 vezes na potência do fármaco, com efeitos farmacocinéticos e de meia-vida (CHIODI, 2023). Quando ligado a compostos aromáticos, o cloro pode atuar na atração/repulsão de aminoácidos das proteínas-alvo, atribuindo-lhe também uma interferência estereoeletrônica (BENEDETTO TIZ, 2022). Os produtos **1e**, **1f**, **2e** e **2f** possuem flúor em seus anéis benzênicos tendo em vista o aumento no uso deste halogênio na química medicinal, que provém de novas metodologias sintéticas, possibilitando a adição de flúor em moléculas-alvo regioseletivas além de afetar propriedades físico-químicas e a conformação molecular.

Outro fator importante deste elemento é a alta eletronegatividade, que impacta no pKa, nas funcionalidades da molécula e faz com que seja um bom aceptor de ligações de hidrogênio, além de apresentar lipofilicidade ((BENEDETTO TIZ, 2022; ERTL, 2020). Os produtos **1g**, **1h**, **2g** e **2h** possuem átomo de bromo como substituinte do anel, que foi selecionado devido à sua maior polarizabilidade em relação ao cloro, a fim de verificar a influência deste halogênio na atividade tripanocida. Os derivados **1i** e **2i** com o grupo metoxi como substituinte no anel benzênico se baseia na atividade melhorada em 9,5 vezes que o grupo pode apresentar, associada a uma geometria deste grupo que favorece o alinhamento polar da molécula, possibilitando novas interações dipolo-dipolo (CHIODI, 2026). A adição do grupo metil nos derivados **1j** e **2j** se baseia nas melhorias significativas que este substituinte pode oferecer, com relatos de aumento em 10 vezes ou mais da atividade do composto aliadas a capacidade de preenchimento hidrofóbico de proteínas, capaz de induzir interessantes mudanças conformacionais. Outro fator é a melhora na solubilidade que o grupo pode promover, evidenciando uma melhora na biodisponibilidade oral e permeabilidade celular (SUN, 2018).

2. Objetivos Gerais e Específicos

2.1 Objetivo geral

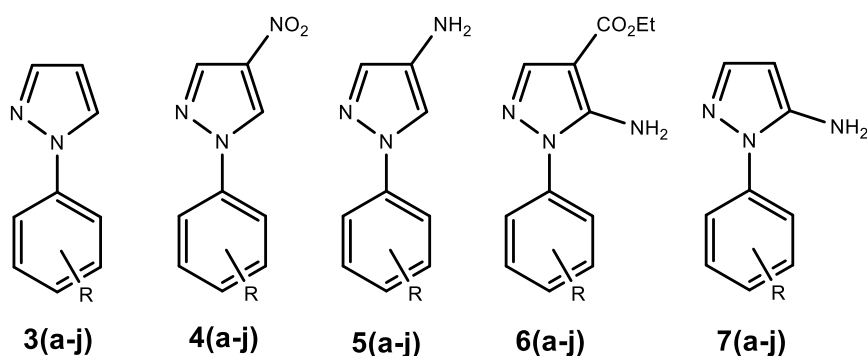
Sintetizar e caracterizar 10 derivados *N*-(1-*aril-1H*-pirazol-4-il)benzamidas **1(a-j)** e 10 derivados *N*-(1-*aril-1H*-pirazol-5-il)benzamidas **2(a-j)**, sendo 19 derivados inéditos, com exceção do derivado **1a** (Esquema 1).

2.2 Objetivos específicos

Sintetizar os intermediários de reação 1-*aril-1H*-pirazóis **3(a-j)**, 4-nitro-1-*aril-1H*-pirazóis **4(a-j)** sendo 2 intermediários inéditos **4(b,j)**, 4-amino-1-*aril-1H*-pirazóis **5(a-j)**, 5-amino-1-*aril-1H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **6(a-j)** e 5-amino-1-*aril-1H*-pirazóis **7(a-j)** (Figura 28).

Caracterizar os compostos por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

Figura 28: Representações estruturais dos intermediários **3-7(a-j)**.



R= **a:** 3-Cl; **b:** 3,5-diCl; **c:** 3,4-diCl; **d:** 4-Cl; **e:** 4-F; **f:** 3-F; **g:** 4-Br; **h:** 3-Br; **i:** 4-OCH₃; **j:** 3-Cl-4-CH₃.

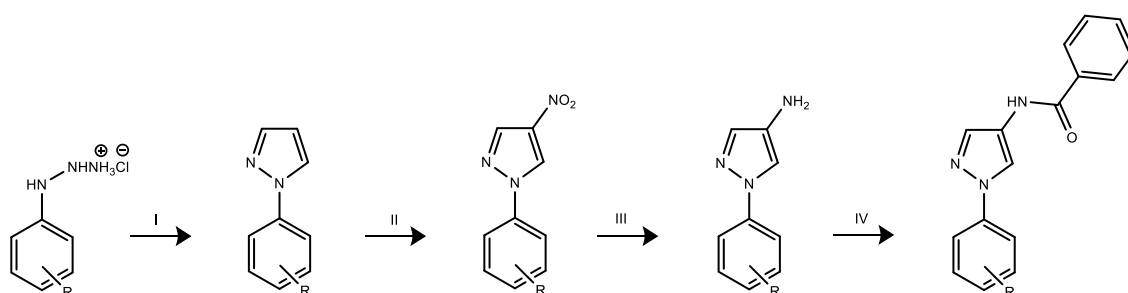
Fonte: próprio autor.

3. Metodologia

3.1 Rota sintética dos derivados *N*-(1-*aryl-1H*-pirazol-4-il)benzamidas **1(a-j)**

A rota sintética para a obtenção dos produtos *N*-(1-*aryl-1H*-pirazol-4-il)benzamidas **1(a-j)** acontece em quatro etapas, sendo que as etapas de síntese dos intermediários **3(a-j)** e **4(a-j)** já consolidadas pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 2). Na primeira etapa ocorre uma reação de condensação seguida de ciclização utilizando cloridratos de arilhidrazina, tetrametoxipropano e etanol como solvente, para a formação de 1-*aryl-1H*-pirazóis **3(a-j)**. Em seguida, os intermediários **3(a-j)** são submetidos a uma nitração branda, com ácido nítrico (HNO₃) e anidrido acético, via substituição eletrofílica aromática, gerando os intermediários 1-*aryl-4-nitro-1H*-pirazóis **4(a-j)**. Logo após, os intermediários **4(a-j)** são reduzidos à 1-*aryl-4-amino-1H*-pirazóis **5(a-j)**, com o emprego de ácido clorídrico e ferro metálico em etanol. Por fim, para a obtenção dos produtos finais **1(a-j)**, os intermediários **5(a-j)** reagem com cloreto de benzoíla, por meio de uma reação de substituição nucleofílica acílica e tolueno anidro como solvente. Cada etapa será detalhada nos itens **3.1.1** a **3.1.4**.

Esquema 2: Rota sintética para obtenção da série de compostos 1(a-j).



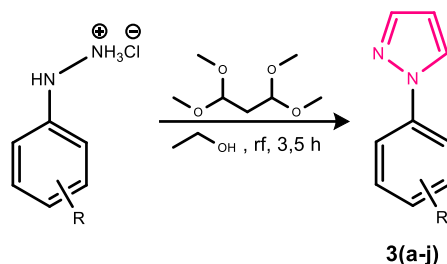
I. Tetrametoxipropano, etanol, 3,5 h, refluxo; II. Ácido nítrico, anidrido acético, -5 – 0°C/ 4 h, t.a.;
III. Ferro metálico, ácido clorídrico, etanol, 30 min, refluxo; IV. Cloreto de benzoíla, tolueno anidro.
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.1.1 Sínteses dos intermediários 3(a-j)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 10 mmol de cloridratos de arilhidrazina, 10 mmol de tetrametoxipropano e 30 mL de etanol. Subsequentemente, preparou-se um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. A mistura reacional foi colocada sob aquecimento e agitação com barra magnética até atingir o refluxo, e assim ficou por 3,5 h (FERREIRA, 2024). Em seguida, evaporou-se o excesso de etanol sob pressão reduzida no rotaevaporador. Logo após, adicionou-se ao balão 15 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e a mistura foi levada a um funil de separação de 250 mL. A extração foi feita com 60 mL de diclorometano (DCM), em 3 porções de 20 mL. Após a extração da fase orgânica, adicionou-se à esta fase cloreto de cálcio anidro para a retirada de água residual. A retirada do agente secante foi feita por filtração à gravidade. A fase orgânica foi vertida em um balão de fundo redondo de 50 mL e levada ao rotaevaporador para a retirada do DCM. Finalmente, o produto foi deixado na geladeira. Todos os intermediários **3(a-j)** foram obtidos e caracterizados conforme mostrado no item **4.1**.

Figura 29: Rota sintética dos intermediários 3(a-j).



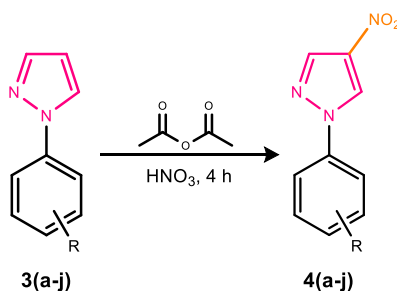
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.1.2 Sínteses dos intermediários 4(a-j)

Primeiramente foi preparada a mistura nitrante composta por 5 mL de anidrido acético e 2 mL de ácido nítrico, a cada 10 mmol de 1-*aryl-1H*-pirazóis **3(a-j)**, em um béquer de 100 mL com barra magnética, colocado em banho de gelo e sob agitação. Em seguida, adicionou-se 2 mL de anidrido acético a um balão de fundo redondo contendo 10 mmol dos derivados 1-*aryl-1H*-pirazóis **3(a-j)**, que foi levado para o banho de gelo. Após a mistura atingir uma temperatura entre -5 e 0°C, colocou-se uma barra magnética e foi adicionada lentamente a mistura nitrante. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 4 h. Ao término do tempo reacional, a mistura foi vertida em 100 mL de gelo e água destilada sob agitação vigorosa com bastão de vidro. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada. Finalmente, o produto foi deixado no dessecador (CARVALHO, 2018). Todos os intermediários **4(a-j)** foram obtidos e caracterizados conforme mostrado no item 4.2.

Figura 30: Rota sintética dos intermediários **4(a-j)**.



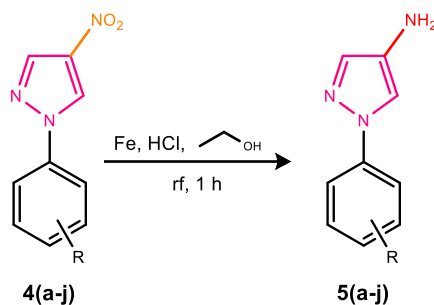
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.1.3 Sínteses dos intermediários 5(a-j)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 1 mmol de 1-*aryl-4-nitro-1H*-pirazóis **4(a-j)** e 5 mL de etanol. Subsequentemente, preparou-se um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. A mistura reacional foi colocada sob aquecimento e agitação com barra magnética, e, logo após, adicionou-se 5 mmol de ferro metálico e 4 mmol de ácido clorídrico 37% (m/V). Em seguida, a reação ficou sob agitação e aquecimento por 1 h e então foi resfriada a temperatura ambiente e neutralizada com hidróxido de sódio (NaOH) 10% (m/V). O produto foi deixado na geladeira para a formação de sólido e posterior filtração. O composto foi filtrado a gravidade e deixado em dessecador (BARREIRO, 2003). Os intermediários foram sintetizados e caracterizados conforme mostrado no item 4.3.

Figura 31: Rota sintética dos intermediários **5(a-j)**.



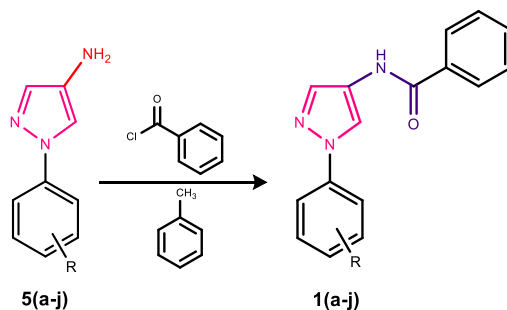
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.1.4 Sínteses dos produtos finais **1(f-g)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se 1 mmol de 1-aril-4-amino-1H-pirazóis **5(f,g)**, 3 mL de tolueno e 1 mmol de cloreto de benzoíla. Subsequentemente, preparou-se um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. Ao topo do condensador foi colocada uma junta contendo cloreto de cálcio anidro. A mistura reacional foi colocada sob aquecimento e agitação com barra magnética até atingir o refluxo. A reação foi interrompida após 14,5 horas. O conteúdo do balão foi vertido em um béquer com 100 mL de gelo e água destilada sob agitação vigorosa com bastão de vidro. A mistura foi levada para agitação seguida de neutralização com uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) 7,5% (m/V). Após a neutralização, a precipitação aconteceu instantaneamente. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. Finalmente, o produto foi deixado no dessecador (HILLRICHS, 2022). Foram obtidos os produtos finais **1(f,g)**, sintetizados e caracterizados conforme mostrado no item 4.4.

Figura 32: Rota sintética dos produtos finais **1(a-j)**.



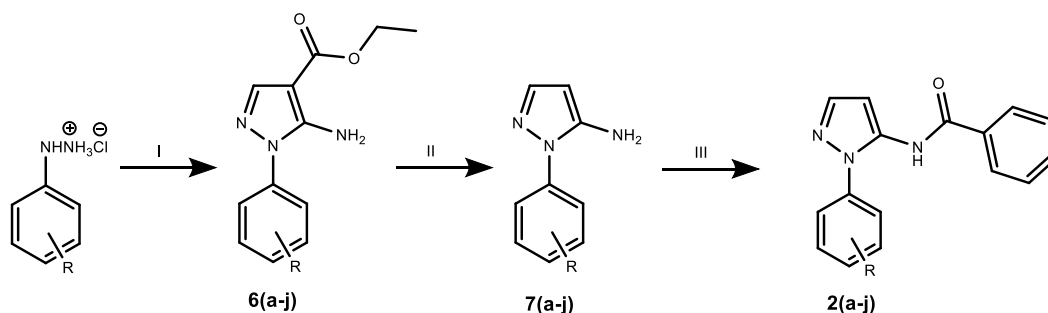
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.2 Rota sintética dos derivados *N*-(1-*aril*-1*H*-pirazol-5-il)benzamidás 2(a-j)

A rota sintética para a obtenção dos produtos *N*-(1-*aril*-1*H*-pirazol-5-il)benzamidás 2(a-j) acontece em três etapas (Esquema 3). Na primeira etapa, cloridratos de arilhidrazina reagem com acetato de sódio a partir de uma reação ácido-base, em etanol. Em seguida, adiciona-se 2-ciano-3-etoxipropenoato de etila para a formação de 5-amino-1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila 6(a-j). Logo após, os intermediários 6(a-j) são submetidos a uma descarboxilação com ácido fosfórico (H₃PO₄), gerando os compostos 5-amino-1-*aril*-1*H*-pirazóis 7(a-j). Por fim, para a obtenção dos produtos finais 2(a-j), os intermediários 7(a-j) reagem com cloreto de benzoíla, por meio de uma reação de substituição nucleofílica acílica e tolueno anidro como solvente. Os procedimentos detalhados das etapas correspondentes serão mostrados nos itens 3.2.1 a 3.2.3.

Esquema 3: Rota sintética para obtenção da série de compostos 2(a-j).



I. a) acetato de sódio, etanol, 15 min; b) 2-ciano-3-etoxipropenoato de etila, refluxo, 1 h; II. H₃PO₄, refluxo, 180°C, 16 h; III. Cloreto de benzoíla, tolueno anidro.

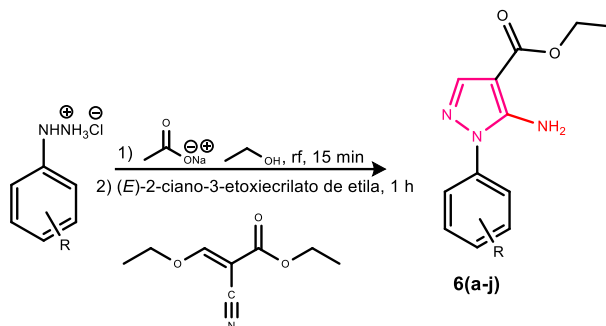
R= a: 3-Cl; b: 3,5-diCl; c: 3,4-diCl; d: 4-Cl; e: 4-F; f: 3-F; g: 4-Br; h: 3-Br; i: 4-OCH₃; j: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.2.1 Sínteses dos intermediários 6(a-j)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 5 mmol de cloridrato de arilhidrazina, 7,5 mmol de acetato de sódio, 10 mL de etanol e uma barra magnética. O balão foi levado para agitação constante, em um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. Após 15 minutos de reação, adicionou-se 5 mmol de 2-ciano-3-etoxipropenoato de etila ao balão reacional e a mistura foi colocada sob aquecimento por 1 h (CHU, 1975). Após a suspensão da reação, o composto foi vertido em um béquer contendo 100 mL de água e gelo picado sob agitação vigorosa. Em seguida, o composto foi filtrado a vácuo e levado ao dessecador. Todos os intermediários 6(a-j) foram obtidos conforme mostrado no item 4.5.

Figura 33: Rota sintética dos intermediários **6(a-j)**.



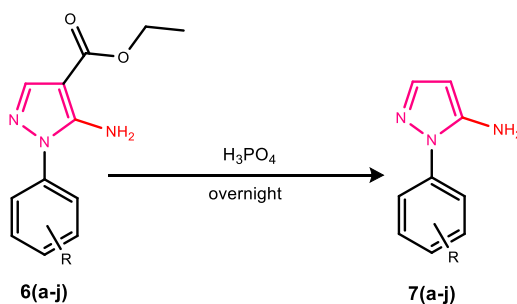
R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.2.2 Sínteses dos intermediários **7(a-j)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se 2 mmol de 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **6(a,b,d)** e 4 mL de ácido fosfórico 85% (v/v). Subsequentemente, preparou-se um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. A mistura reacional foi colocada sob aquecimento e agitação com barra magnética por 16 horas. Em seguida, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e neutralizada com hidróxido de sódio (NaOH) 10% (m/v). O produto foi deixado na geladeira para formação de sólido e posterior filtração. O composto foi filtrado a vácuo e deixado em dessecador (BARREIRO, 2003). Os intermediários **7(a,b,d)** foram obtidos e caracterizados conforme mostrado no item 4.6. Os demais derivados desta série não foram sintetizados.

Figura 34: Rota sintética dos intermediários **7(a-j)**.



R= **a**: 3-Cl; **b**: 3,5-diCl; **c**: 3,4-diCl; **d**: 4-Cl; **e**: 4-F; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 3-Br; **i**: 4-OCH₃; **j**: 3-Cl-4-CH₃.

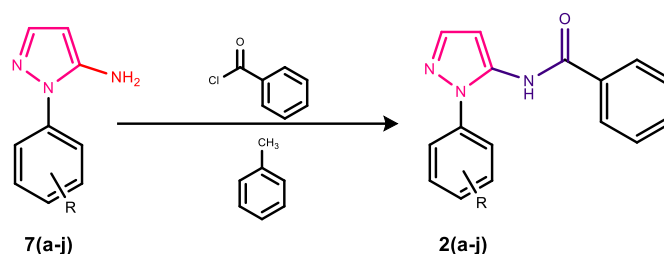
Fonte: próprio autor.

3.2.3 Sínteses dos produtos finais **2(a)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se 1 mmol de 1-(3-clorofenil)-5-amino-1*H*-pirazol **7a**, 3 mL de tolueno e 1 mmol de cloreto de benzoíla.

Subsequentemente, preparou-se um sistema de refluxo, adaptando ao balão um condensador de Allihn. Ao topo do condensador foi colocada uma junta contendo cloreto de cálcio anidro. A mistura reacional foi colocada sob aquecimento e agitação com barra magnética até atingir o refluxo. A reação foi interrompida após 14,5 horas. O conteúdo do balão foi vertido em um béquer com 100 mL de gelo e água destilada sob agitação vigorosa com bastão de vidro. A mistura foi levada para agitação seguida de neutralização com uma solução de bicarbonato de sódio 7,5% (m/V). Após a neutralização, a precipitação aconteceu instantaneamente. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. Finalmente, o produto foi deixado no dessecador (HILLRICHS, 2022). Somente o produto final **2a** foi sintetizado e caracterizado conforme mostrado no item 4.7.

Figura 35: Rota sintética dos produtos finais **2(a-j)**.



R= **a:** 3-Cl; **b:** 3,5-diCl; **c:** 3,4-diCl; **d:** 4-Cl; **e:** 4-F; **f:** 3-F; **g:** 4-Br; **h:** 3-Br; **i:** 4-OCH₃; **j:** 3-Cl-4-CH₃.

Fonte: próprio autor.

3.3 Metodologia geral de Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Todas as reações apresentadas na dissertação foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica em gel como fase estacionária, com diferentes eluentes e solventes (Tabela 4). As placas de CCD foram reveladas na câmara UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Tabela 4: Eluentes e solventes utilizados para CCD

Síntese	Eluente	Solvente
---------	---------	----------

3(a-j)	Diclorometano	Diclorometano
4(a-j)	Heptano + acetato de etila 8:2	Metanol
5(a-j)	Diclorometano	Etanol
1(a-j)	Diclorometano	Diclorometano
6(a-j)	Diclorometano	Diclorometano
7(a-j)	Heptano + acetato de etila 8:2	Etanol
2(a-j)	Diclorometano	Diclorometano

Fonte: próprio autor.

3.4 Caracterização das substâncias

3.4.1 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no equipamento modelo Spectrum 100 PerkinElmer, utilizando a técnica ATR com diamante-ZnSe, 16 varreduras, resolução de 4 cm⁻¹, no Laboratório de Síntese e Análises Químicas (LaSAQ) do prédio J2 (Biomateriais), no Instituto de Física e Química (IFQ) da UNIFEI.

3.4.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

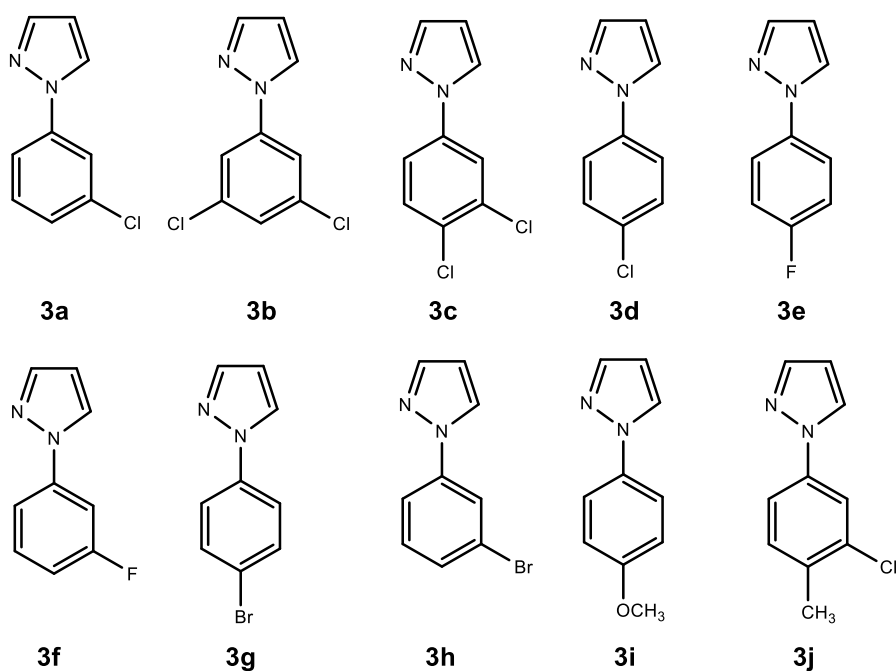
O aparelho utilizado para as análises foi um espectrômetro de massas Q-TOF Compact Bruker, com capilar 4,0 kV, temperatura de dessolvatação 200°C. As análises foram feitas na Central Analítica da Fiocruz/RJ.

4. Resultados e discussão

4.1 Sínteses dos intermediários 3(a-j)

Os intermediários **3(a-j)** foram isolados com rendimentos que variaram de 66 a 93% e obtidos conforme a metodologia descrita no item **3.1.1**. Todos os intermediários propostos foram sintetizados (Figura 36). Os rendimentos são mostrados na tabela 5.

Figura 36: Representações estruturais dos intermediários **3(a-j)**.



Fonte: próprio autor.

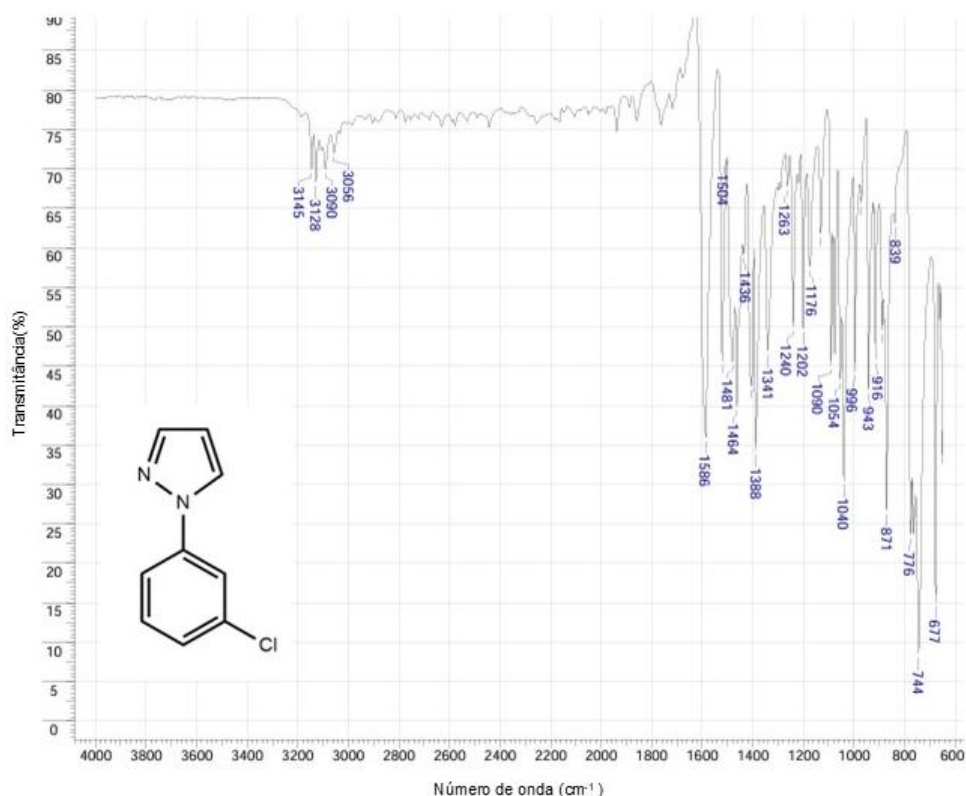
Tabela 5: Rendimentos dos intermediários **3(a-j)**.

Derivados		Rendimento (%)
3a	3-Cl	88
3b	3,5-diCl	90
3c	3,4-diCl	87
3d	4-Cl	73
3e	4-F	93
3f	3-F	85
3g	4-Br	77
3h	3-Br	80
3i	4-OCH ₃	66
3j	3-Cl-4-CH ₃	82

Fonte: próprio autor.

A caracterização dos compostos foi realizada por FT-IR (Anexo A – Figuras 1 a 10). Como exemplo, o espectro do derivado **3a** é mostrado na figura 37. No espectro são observadas bandas na região de 3145 a 3056 cm^{-1} relativas aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$. As bandas na faixa de 1586-1464 cm^{-1} são referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$ dos anéis aromáticos. Na tabela 6 são mostrados os valores, em números de onda, das principais bandas observadas nos espectros dos intermediários **3(a-j)**.

Figura 37: Espectro FT-IR do intermediário **3a**.



Fonte: próprio autor.

Tabela 6: Dados de FT-IR de **3(a-j)**.

Ligação Química	Csp ² -H	C=C/C=N
Derivado	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
3a 3-Cl	3145 - 3056	1586 - 1464
3b 3,5-diCl	3147 - 3083	1587 - 1470
3c 3,4-diCl	3146 - 3051	1607 - 1482
3d 4-Cl	3151 - 3079	1523 - 1496
3e 4-F	3122 - 3066	1521 - 1508
3f 3-F	3146 - 3084	1612 - 1477
3g 4-Br	3139 - 3124	1598 - 1490
3h 3-Br	3143 - 3050	1593 - 1482
3i* 4-OCH₃	3003	1594 - 1464
3j* 3-Cl-4-CH₃	3134 - 3095	1580 - 1459

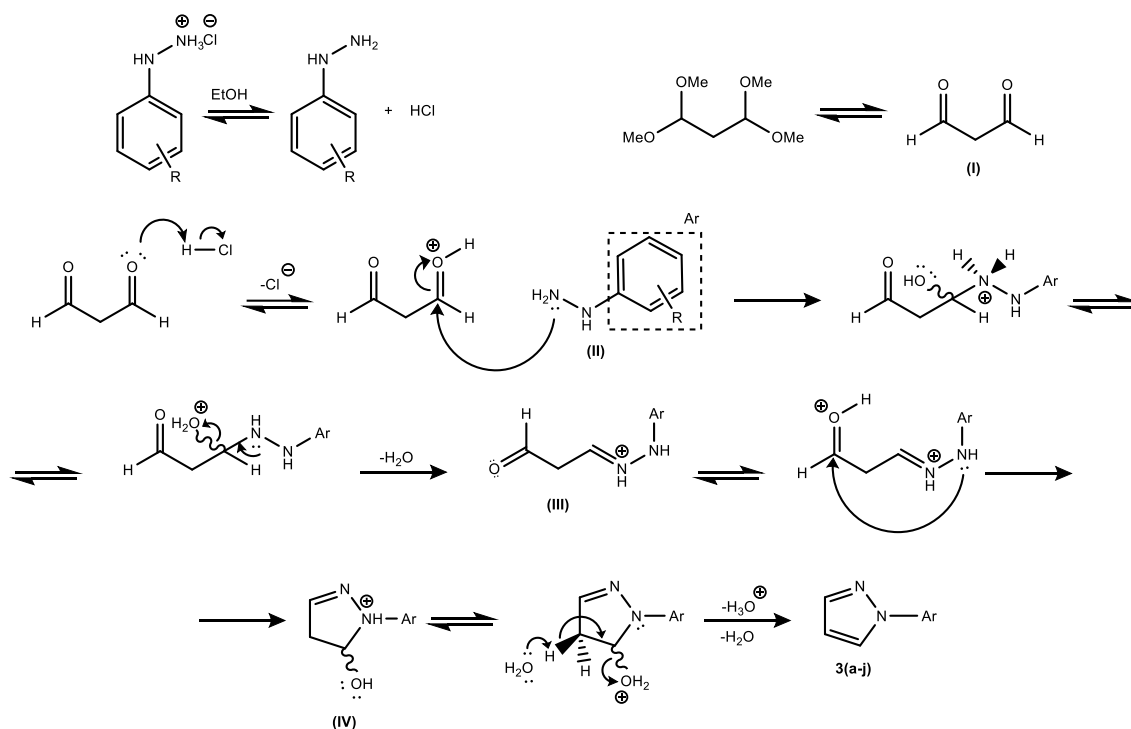
*Identificadas bandas entre, aproximadamente, 2980 – 2830 cm⁻¹ associadas aos estiramentos de ligações Csp³-H.

Fonte: próprio autor.

O mecanismo de reação para a síntese de **3(a-j)** está exposto na figura 38 (FERREIRA, 2024). Inicialmente, existe um equilíbrio entre cloridratos de arilhidrazina, arilhidrazina e ácido clorídrico em solução. O meio ácido proporciona a desproteção dos acetais presentes no 1,1,3,3-tetrametoxipropano, resultando na formação de malonaldeído (**I**), um composto 1,3-dicarbonílico. Em seguida, arilhidrazina (**II**) realiza uma adição nucleofílica à uma das carbonilas do malonaldeído protonado. Logo, o equilíbrio ácido-base intramolecular promove a liberação de água e a formação de

hidrazona protonada (III) que, após a transferência de próton para a outra carbonila, acarreta a ciclização, formando o intermediário (IV). Após a formação do ciclo, ocorre um prototropismo, seguido da abstração de um próton com liberação de água, possibilitando a obtenção dos derivados 1-*aril-1H*-pirazóis **3(a-j)** (FERREIRA, 2024).

Figura 38: Mecanismo para a obtenção dos intermediários **3(a-j)**.

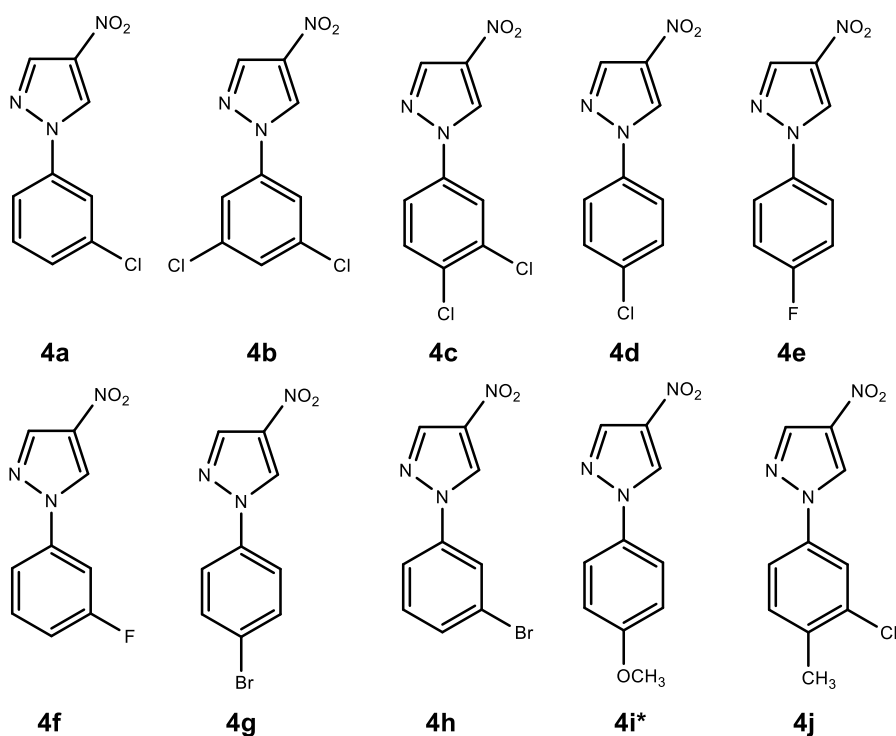


Fonte: próprio autor.

4.2 Sínteses dos intermediários 4(a-j)

Os intermediários **4(a-j)** foram isolados com rendimentos que variaram de 21 a 97% e obtidos conforme a metodologia descrita no item **3.1.2**. Todos os intermediários propostos foram sintetizados (Figura 39). Os rendimentos são mostrados na tabela 7. Os intermediários **4b** e **4j** são inéditos na literatura.

Figura 39: Representações estruturais dos intermediários **4(a-j)**.



* Produto desejado, mas falta investigar a regioseletividade da nitração.

Fonte: próprio autor.

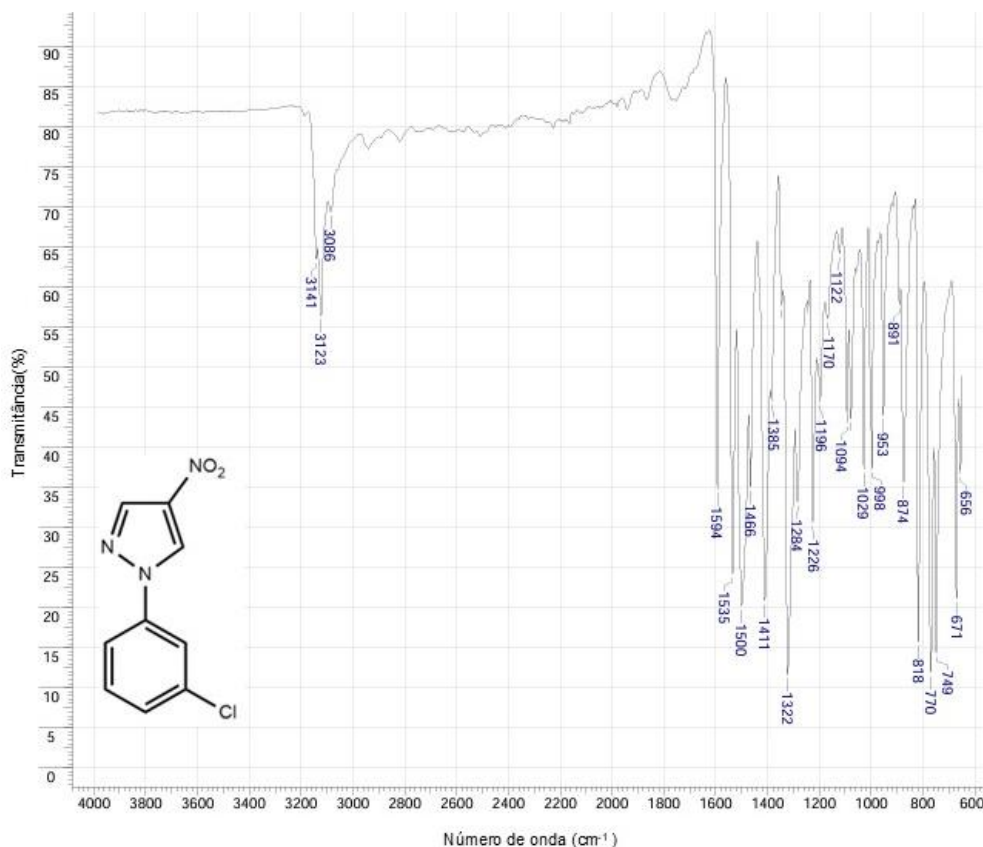
Tabela 7: Rendimentos dos intermediários **4(a-j)**.

Derivados		Rendimento (%)
4a	3-Cl	89
4b	3,5-diCl	67
4c	3,4-diCl	80
4d	4-Cl	85
4e	4-F	89
4f	3-F	82
4g	4-Br	81
4h	3-Br	97
4i	4-OCH₃	21
4j	3-Cl-4-CH₃	97

Fonte: próprio autor.

A caracterização foi realizada por FT-IR (Anexo B – Figuras 11 a 20). Como exemplo, o espectro do derivado **4a** é mostrado na figura 40. As bandas na região de 3141 a 3086 cm^{-1} são relativas aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, enquanto entre 1594 e 1466 cm^{-1} são referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$ dos anéis aromáticos. As bandas em 1535 e 1322 cm^{-1} são referentes, respectivamente, aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro (NO_2). As principais bandas observadas nos espectros para os derivados **4(a-j)** estão organizadas na tabela 8.

Figura 40: Espectro FT-IR do intermediário **4a**.



Fonte: próprio autor.

Tabela 8: Dados de FT-IR de **4(a-j)**.

Ligação Química/Grupo Derivado		Csp ² -H $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	C=C/C=N $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	NO ₂ $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
4a	3-Cl	3145 - 3056	1594 - 1466	1535 e 1322
4b	3,5-diCl	3151 - 3089	1583 - 1474	1535 e 1328
4c	3,4-diCl	3125 - 3102	1585 - 1484	1526 e 1320
4d	4-Cl	3133 - 3081	1497 - 1447	1527 e 1314
4e	4-F	3160 - 3134	1578 - 1454	1535 e 1320
4f	3-F	3150 - 3077	1605 - 1440	1540 e 1322
4g	4-Br	3133 - 3116	1597 - 1493	1529 e 1312
4h	3-Br	3144 - 3107	1588 - 1466	1535 e 1317
4i	4-OCH₃	3152 - 3073	1586 - 1451	1528 e 1348
4j	3-Cl,4-CH₃	3141 - 3121	1584 - 1461	1535 e 1321

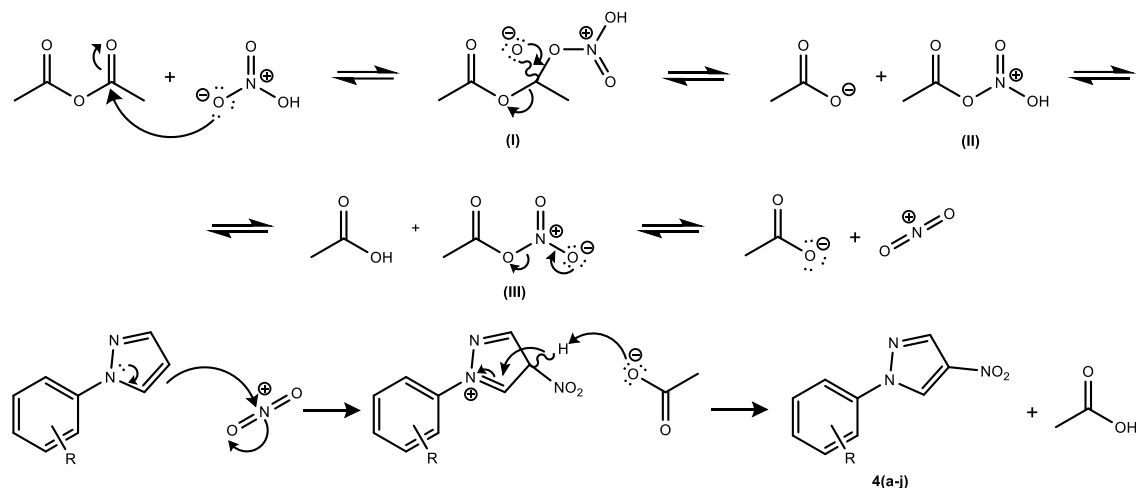
*Identificadas bandas entre, aproximadamente, 2980 – 2830 cm⁻¹ associadas aos estiramentos de ligações Csp³-H.

Fonte: próprio autor.

O mecanismo proposto para a síntese de **4(a-j)** está exposto na figura 41 (CARVALHO, 2018). Inicialmente, acontece uma adição nucleofílica do átomo de oxigênio do ácido nítrico à uma das carbonilas do anidrido acético, produzindo o intermediário (**I**) que, após eliminação de acetato, gera o intermediário (**II**). O equilíbrio ácido-base promove a formação do nitrato de acetila (**III**) e ácido acético. Em seguida, a eliminação de acetato produz o nitrônio (NO₂⁺), o eletrófilo da reação. Logo após, no

átomo de carbono C4 do pirazol acontece uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr) com o íon nitrônio, que resulta nos compostos 4-nitro-1-*aryl*-1*H*-pirazóis **4(a-j)**, após a abstração do próton pelo íon acetato (CARVALHO, 2018).

Figura 41: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários **4(a-j)**.

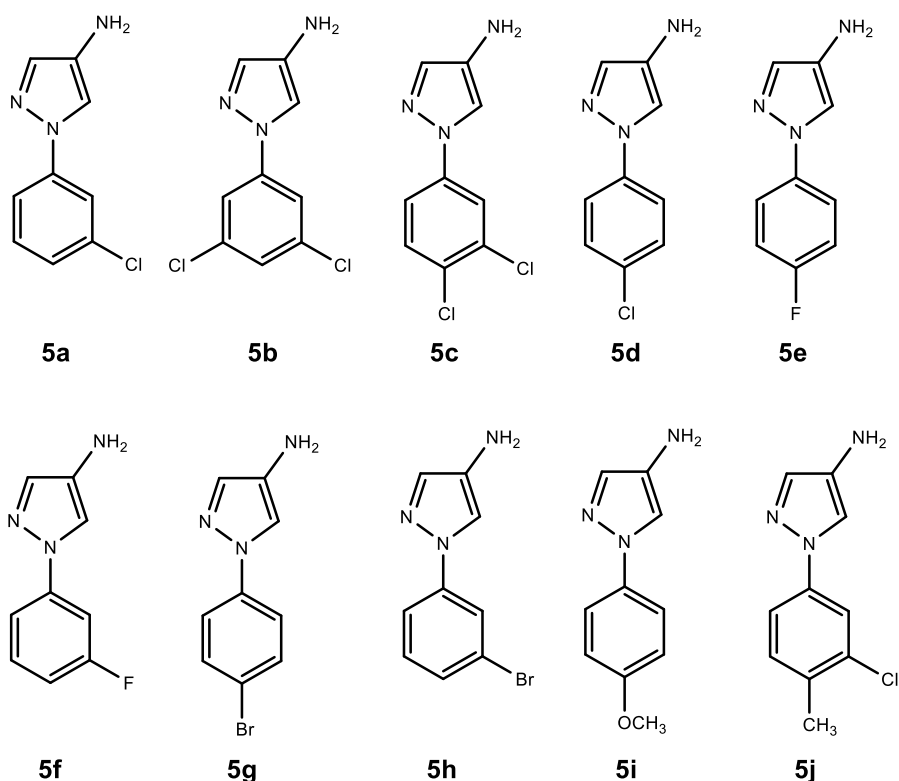


Fonte: próprio autor.

4.3 Sínteses dos intermediários **5(a-j)**

Os intermediários **5(a-j)** (Figura 42) foram isolados com rendimentos brutos que variaram de 10 a 97% e obtidos conforme a metodologia descrita no item **3.1.3**. Conforme será discutido adiante, as análises de FT-IR mostram evidências de obtenção dos produtos **5(a-c,e-g,i,j)**.

Figura 42: Representações estruturais dos intermediários **5(a-j)**.



Fonte: próprio autor.

Tabela 9: Rendimentos brutos dos intermediários **5(a-c,e-g,i,j)**.

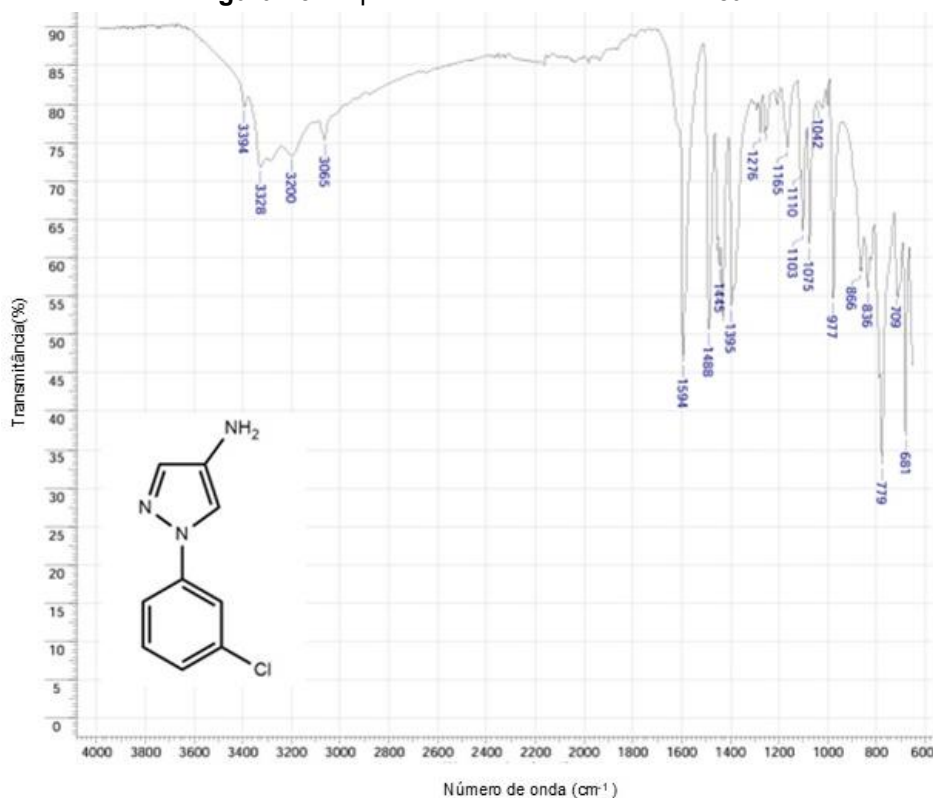
Derivados		Rendimento (%)
5a	3-Cl	88
5b	3,5-diCl	20
5c	3,4-diCl	20
5e	4-F	70
5f	3-F	51
5g	4-Br	97
5i	4-OCH₃	10
5j	3-Cl-4-CH₃	12

Fonte: próprio autor

A caracterização dos compostos foi realizada por FT-IR (Anexo C – Figuras 21 a 30). Ao analisar os espectros, não há evidências de bandas características de amina primária (NH₂) nos espectros dos derivados **5d** e **5h**. Para os demais derivados, há bandas que evidenciam a presença de tal grupo. Como exemplo, o espectro do derivado **5a** é mostrado na figura 43. As análises sugerem que as reações de redução ocorreram, pois não foram identificadas bandas intensas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro (NO₂), na faixa de aproximadamente 1535 e 1325 cm⁻¹, respectivamente. No espectro são observadas bandas entre 3394 e 3200 cm⁻¹

correspondentes ao grupo amina (NH_2). Em 3065 cm^{-1} observa-se uma banda referente ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ dos anéis aromáticos. As bandas na faixa de $1594 - 1488\text{ cm}^{-1}$ são relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos. Os valores das principais bandas de absorção identificadas nos espectros dos intermediários **5(a-j)** estão organizados na tabela 10.

Figura 43: Espectro FT-IR do intermediário **5a**.



Fonte: próprio autor.

Tabela 10: Dados de FT-IR de **5(a-j)**.

Ligação Química/Grupo		NH_2	$\text{Csp}^2\text{-H}$	C=C/C=N
Derivado		$\bar{\nu}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\bar{\nu}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\bar{\nu}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
5a	3-Cl	3394 e 3200	3065	1594 - 1488
5b	3,5-diCl	3301 (larga)	3089	1586 - 1460
5c	3,4-diCl	3315 (larga)	3103	1591 - 1477
5d*	4-Cl	3133	3090 - 3022	1595 - 1497
5e	4-F	3437 e 3348	3096	1591 - 1435
5f	3-F	3396 e 3209	3134 - 3068	1592 - 1470
5g	4-Br	3400 e 3199	3131 - 3096	1592 - 1493
5h*	3-Br	3384	3139 - 3075	1589 - 1483
5i	4- OCH₃	3385 e 3212	3118	1522 - 1463
5j	3-Cl-4CH₃	3385 e 3202	2977	1575 - 1440

*Não há evidência de presença do grupo amina (NH_2).

Fonte: próprio autor.

Os intermediários **5(c,d,f,g,j)** foram analisados por HRMS (Figura 37) (Anexo D – Figuras 31 a 35). As massas das moléculas protonadas $[\text{M}+\text{H}]^+$ são condizentes com os valores teóricos, com erros que variam de 2,6 a 7,9 ppm (Tabela 11).

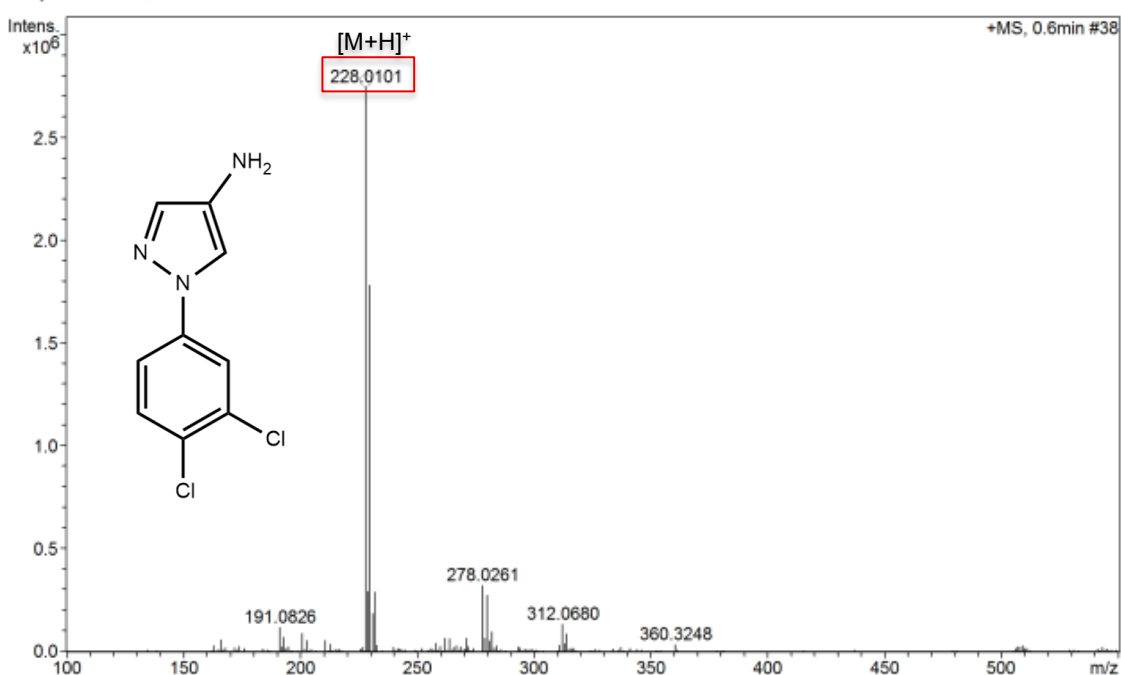
Tabela 11: Valores teóricos e experimentais das razões m/z obtidos nos espectros HRMS dos intermediários **5c-d,f,g,j** e seus respectivos erros relativos.

Substância	m/z teórico [M+H] ⁺	m/z experimental [M+H] ⁺	Erro (ppm)
5c 3,4-diCl	228,0095	228,0101	2,6
5d 4-Cl	194,0485	194,0475	5,1
5f 3-F	178,0781	178,0767	7,9
5g 4-Br	237,9980	237,9966	5,9
5j 3-Cl-4-CH ₃	208,0642	208,0632	4,8

Fonte: próprio autor.

Como exemplo, o espectro de **5c** é mostrada na figura 44. Nos espectros dos dois compostos monoclорados, **5d** e **5j**, foi identificado um pico [M+2+H]⁺ com intensidade aproximada de 1/3 do íon molecular, conforme esperado. No caso do composto **5c**, o pico [M+2+H]⁺ apresentou uma intensidade aproximada de 2/3 do íon molecular, típico de composto diclorado. Por fim, no espectro do composto bromado **5g**, o pico [M+2+H]⁺ apresentou intensidade muito próxima ao valor do pico do íon molecular.

Figura 44: Espectro de massas de alta resolução (HRMS) do intermediário **5c**.

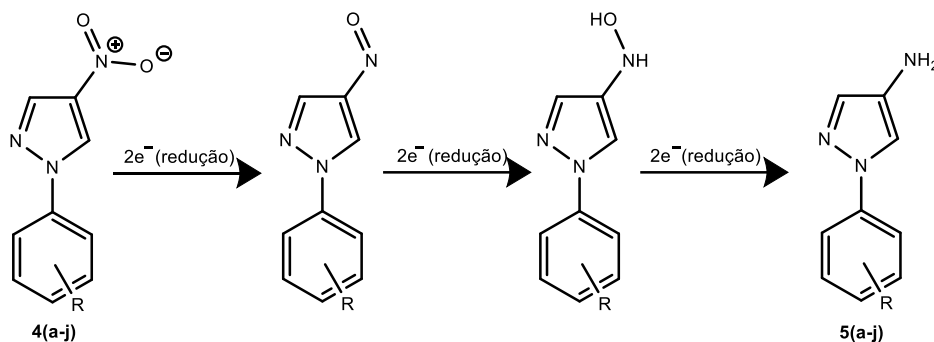


Fonte: próprio autor.

O mecanismo de reação para a síntese de **5(a-j)** está exposto na figura 45. Vale ressaltar que o mecanismo é uma proposição, tendo em vista as limitações encontradas na literatura. Sabe-se que, o emprego de ácido clorídrico (HCl) e ferro metálico são responsáveis por reações de oxirredução, onde o ferro perde elétrons, atuando como agente redutor e o HCl promove o ambiente necessário para a redução (ORLANDI,

2016). O intermediário **4(a-j)** atua como agente oxidante, sendo acceptor de elétrons do ferro metálico e perdendo oxigênio. Por fim, ocorre a formação do grupo amino.

Figura 45: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários **5(a-j)**.

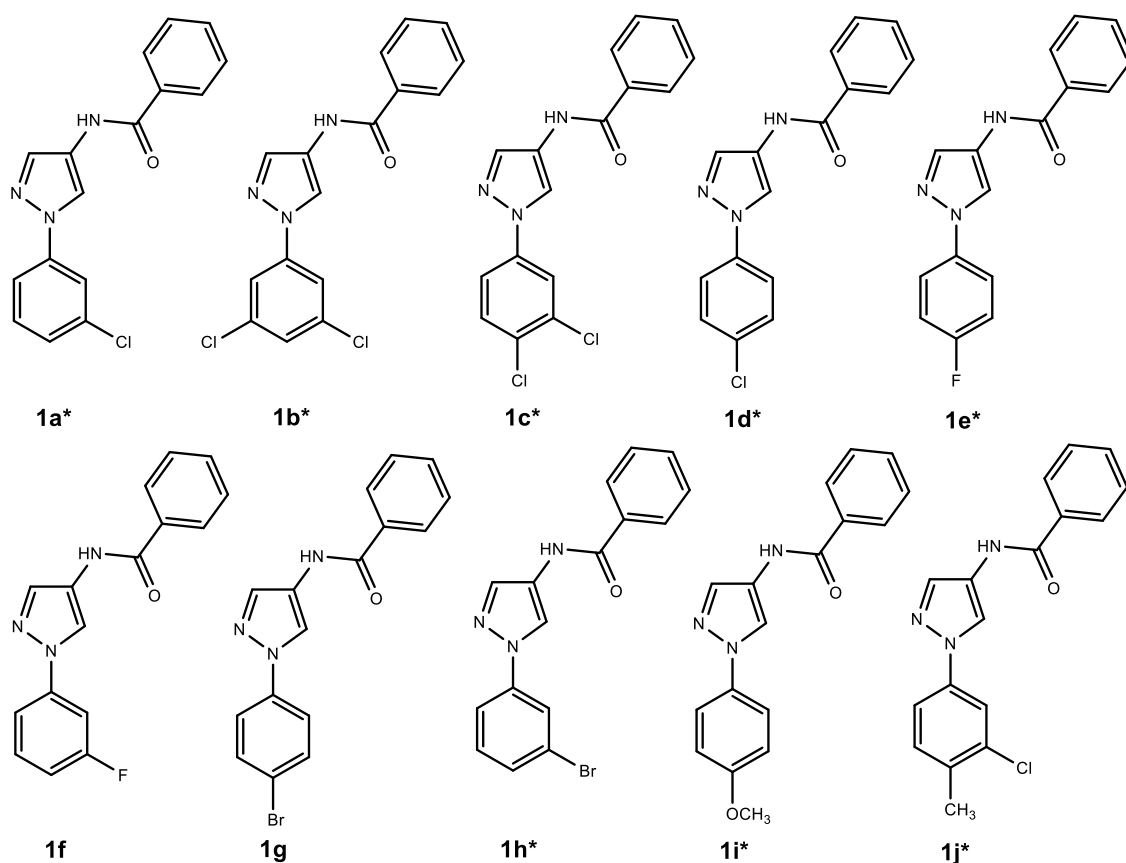


Fonte: próprio autor.

4.4 Sínteses dos produtos finais **1(a-j)**

Dentre os 10 produtos finais **1(a-j)** planejados (Figura 46), foram obtidos os derivados **1f** e **1g**, com rendimentos de 81 e 57%, respectivamente, conforme a metodologia descrita no item **3.1.4**. Todos os produtos finais propostos são inéditos na literatura.

Figura 46: Representações estruturais dos produtos finais **1(a-j)**.

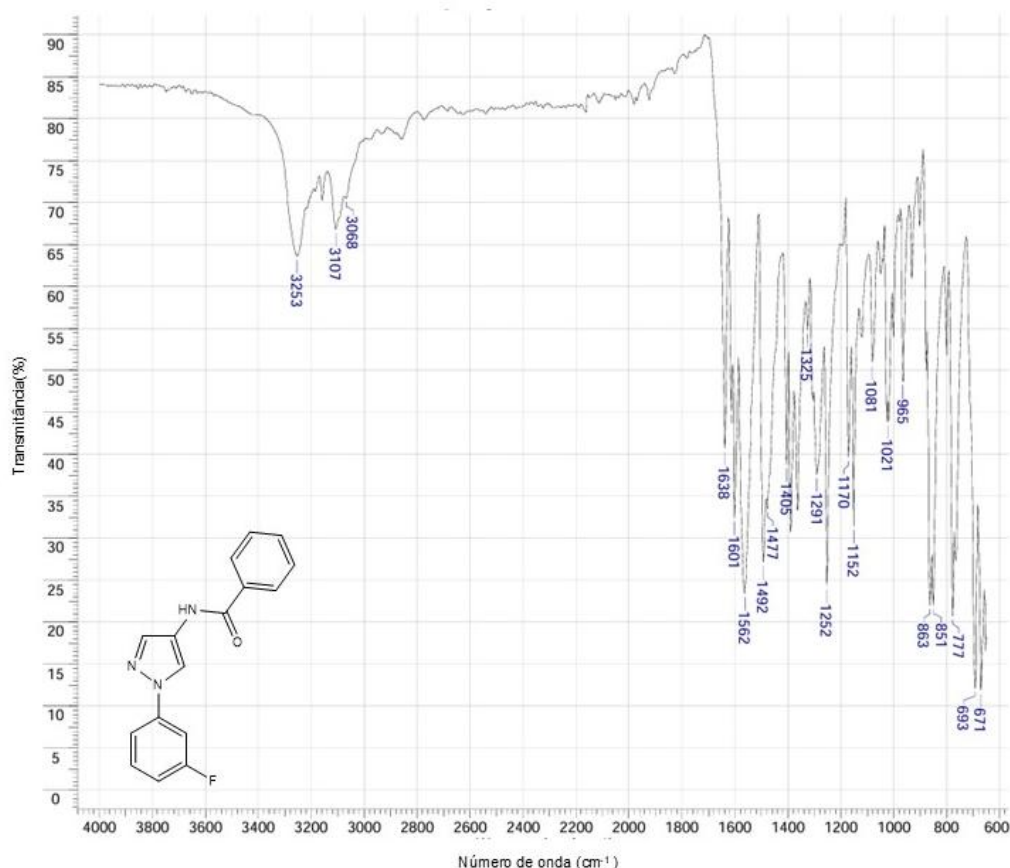


*Não sintetizados.

Fonte: próprio autor.

A caracterização dos compostos foi realizada por FT-IR (Anexo E – Figuras 36 e 37). Como exemplo, o espectro do derivado **1f** é mostrado na figura 47. As análises sugerem que as reações de substituição ocorreram, pois não foram identificadas bandas intensas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo amino (NH₂), na faixa de aproximadamente 3400 cm⁻¹. A presença de uma única banda na região de 3253 cm⁻¹, típica do estiramento da ligação N-H, evidencia que o espectro corresponde ao produto desejado. No espectro são observadas bandas entre 3107 e 3086 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das ligações Csp²-H dos anéis aromáticos. A banda em 1638 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação C=O da amida. Outras bandas podem ser observadas na faixa de 1501-1477 cm⁻¹, relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos. Os dados de FT-IR para os produtos finais **1f** e **1g** estão organizados na tabela 12.

Figura 47: Espectro FT-IR do produto final **1f**.



Fonte: próprio autor.

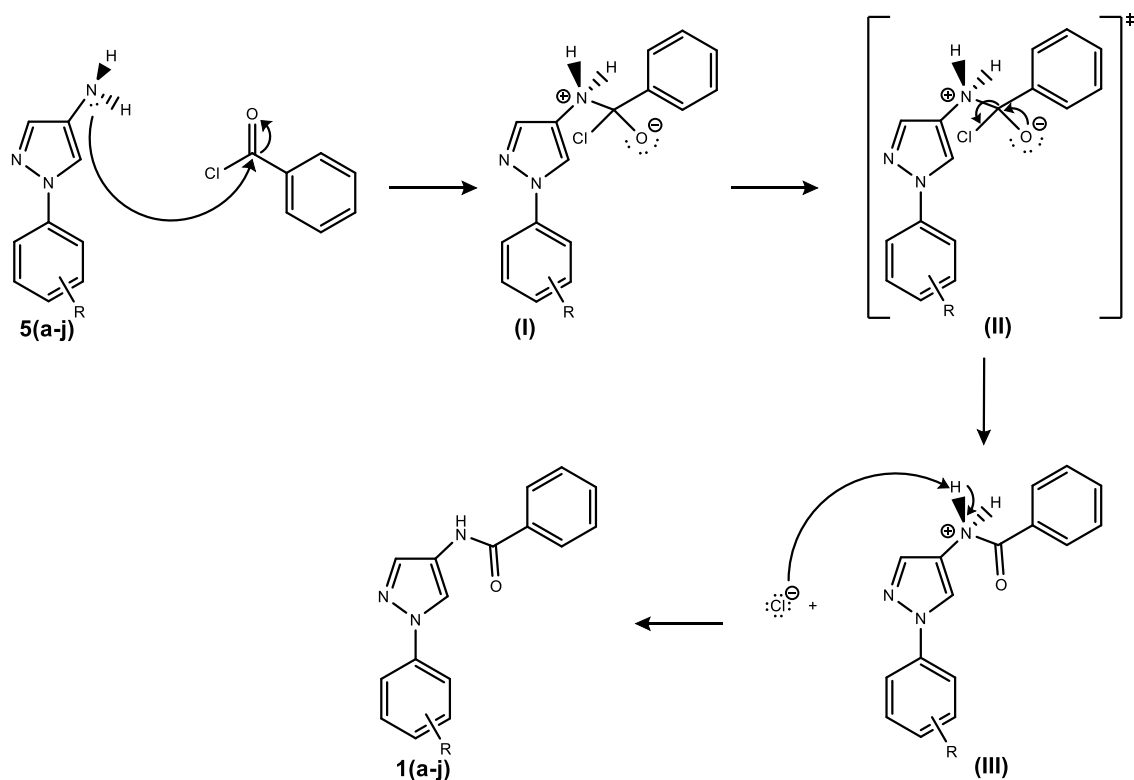
Tabela 12: Dados de FT-IR de **1(f,g)**.

Ligação Química		Csp ² -H	C=O (amida)	C=C/C=N
Derivado		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
1f	3-F	3107 - 3086	1638	1601 - 1477
1g	4-Br	3103 - 3057	1638	1580 - 1492

Fonte: próprio autor.

O mecanismo de reação para a síntese de **1(a-j)** está exposto na figura 48. A reação acontece por substituição nucleofílica acílica entre o derivado imidazólico **5(a-j)**, onde o grupo amina funciona como nucleófilo, atacando a carbonila do cloreto de acila, formando um intermediário tetraédrico (**I**). Em seguida, ocorre a eliminação do cloreto como grupo abandonador (**II**), em decorrência do reestabelecimento da ligação C=O da carbonila. Por fim, há uma desprotonação do nitrogênio do grupo amida, com abstração do próton pelo cloreto, formando ácido clorídrico e o produto desejado **1(a-j)**.

Figura 48: Mecanismo proposto para obtenção dos produtos finais **1(a-j)**.

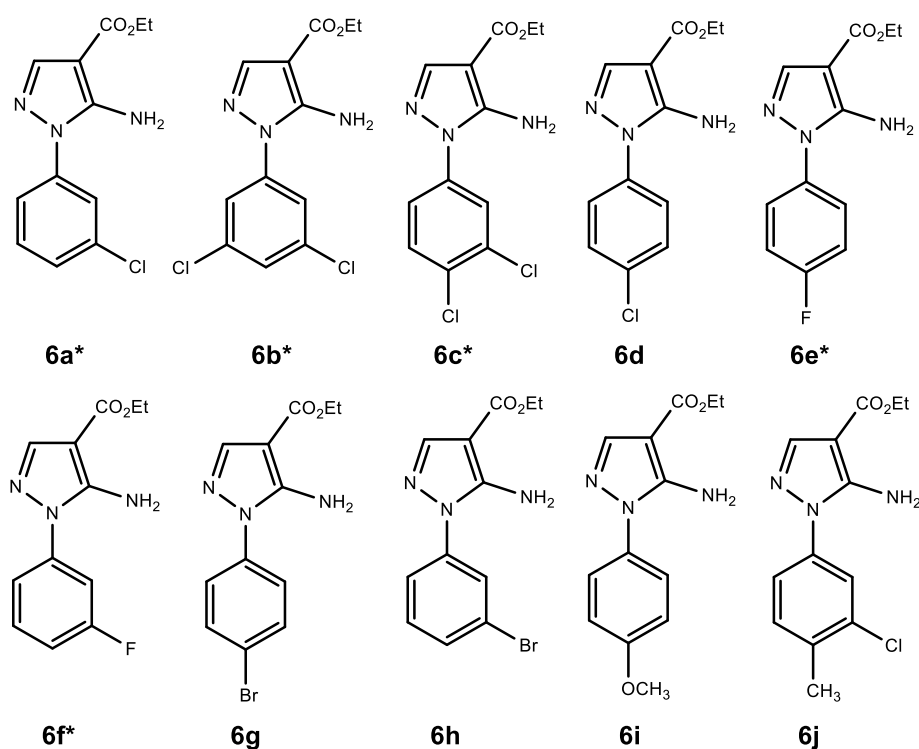


Fonte: próprio autor.

4.5 Sínteses dos intermediários **6(a-j)**

Com relação aos intermediários **6(a-j)**, os derivados **6(d,g-j)** foram sintetizados por mim, enquanto os compostos **6(a-c,e,f)** por outros integrantes do grupo (Figura 49). Com rendimentos de 38 a 54%, mostrados na tabela 13. A metodologia detalhada da síntese está descrita no item **3.2.1**.

Figura 49: Representações estruturais dos intermediários **6(a-j)**.



* Sintetizados por outros integrantes do grupo.

Fonte: próprio autor.

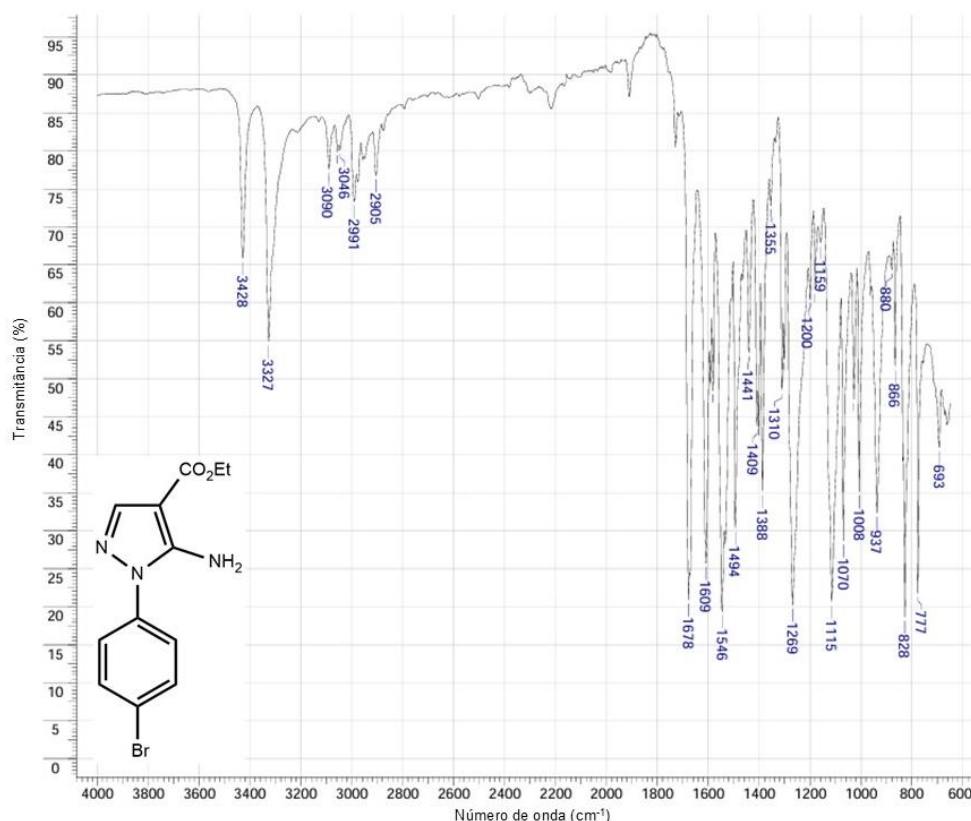
Tabela 13: Rendimentos dos intermediários **6(d,g-j)**.

Derivados		Rendimento (%)
6d	4-Cl	38
6g	4-Br	64
6h	3-Br	53
6i	4-OCH₃	56
6j	3-Cl-4-CH₃	60

Fonte: próprio autor.

A caracterização foi realizada por FT-IR (Anexo F – Figuras 38 a 42). Como exemplo, é mostrado o espectro do intermediário **6g** (Figura 50). As bandas observadas em 3428 e 3327 cm^{-1} são relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico da amina primária (NH_2). Na faixa de 3090-3046 cm^{-1} observa-se bandas relativas aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$. De 2991 a 2905 cm^{-1} , as bandas são referentes aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$. Uma banda em 1678 cm^{-1} é associada ao estiramento da carbonila (C=O) do grupo éster, enquanto as bandas na faixa de 1609-1494 cm^{-1} são correspondentes aos estiramentos C=C e C=N dos anéis aromáticos. Os principais dados de FT-IR dos **6(d,g-j)** estão organizados na tabela 14.

Figura 50: Espectro FT-IR do intermediário **6g**.



Fonte: próprio autor.

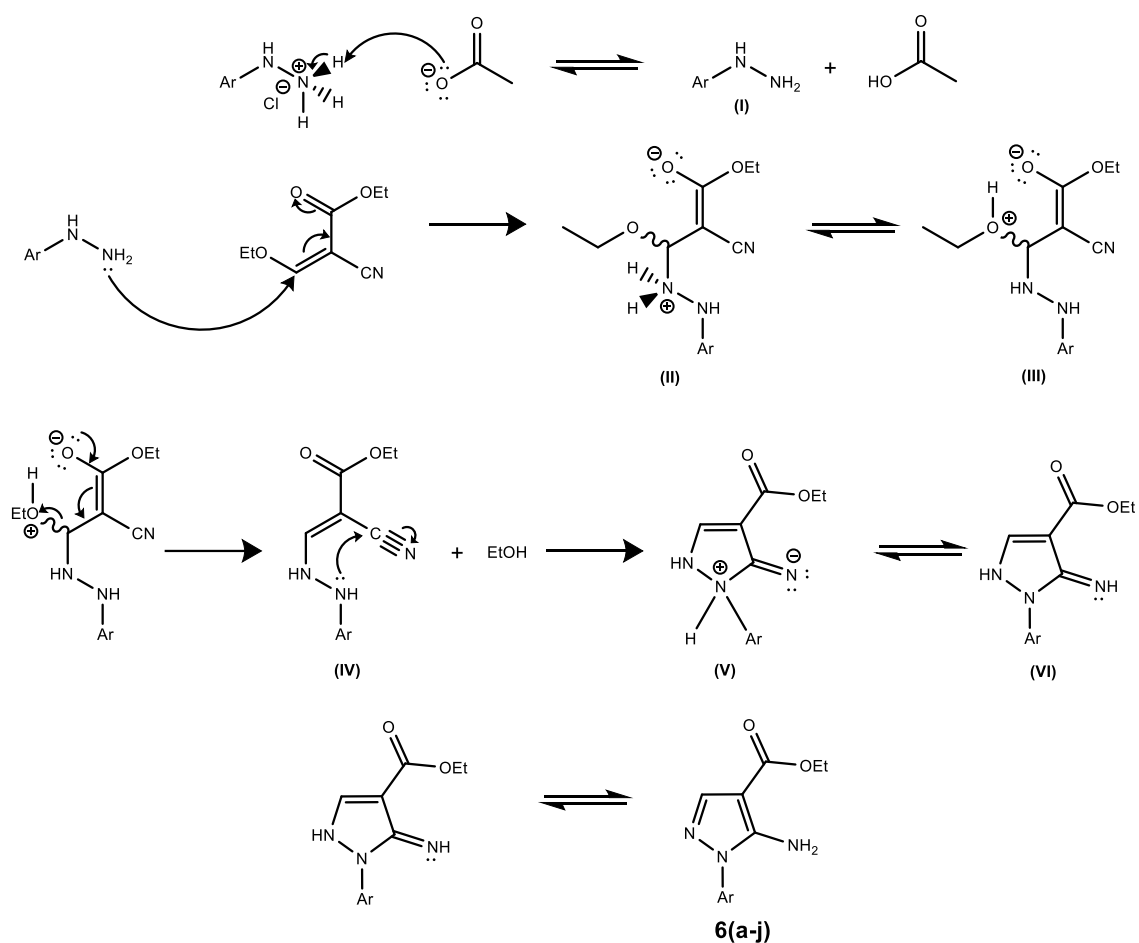
Tabela 14: Dados de FT-IR de **6(d,g-j)**.

Ligação Química	N-H	Csp ² -H	Csp ³ -H	C=O	C=C/C=N
Derivado	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
6d 4-Cl	3429 e 3327	3094 - 3062	2994 - 2909	1673	1611 - 1496
6g 4-Br	3428 e 3327	3090	2991 - 2905	1678	1609 - 1494
6h 3-Br	3434 e 3330	3060 - 2991	2976 - 2907	1668	1608 - 1484
6i 4-OCH₃	3414 e 3271	3199 - 3141	2995 - 2839	1675	1617 - 1466
6j 3-Cl,4-CH₃	3415 e 3280	3060	2981 - 2902	1682	1619 - 1479

Fonte: próprio autor.

O mecanismo para a síntese de **6(a-j)** está exposto na figura 51. Inicialmente, ocorre uma desprotonação do cloridrato de arilhidrazina na presença de acetato de sódio, gerando a arilhidrazina (**I**) correspondente e ácido etanoico. Em seguida, ocorre uma reação de condensação proveniente da reação da arilhidrazina (**I**) com o éster α,β -insaturado 2-ciano-3-etoxipropenoato de etila, resultando no intermediário (**II**). Logo após, ocorre um prototropismo com a protonação do átomo de oxigênio do etoxi, produzindo o intermediário (**III**) que, com eliminação de etanol, gera o intermediário (**IV**). Logo em seguida, ocorre uma ciclização em (**IV**) formando o anel (**V**). Por fim, o núcleo pirazólico se forma a partir do tautomerismo do tipo imina e enamina com favorecimento da estrutura aromática que é mais estável (SILVA, 2024).

Figura 51: Mecanismo proposto para obtenção dos intermediários **6(a-j)**.

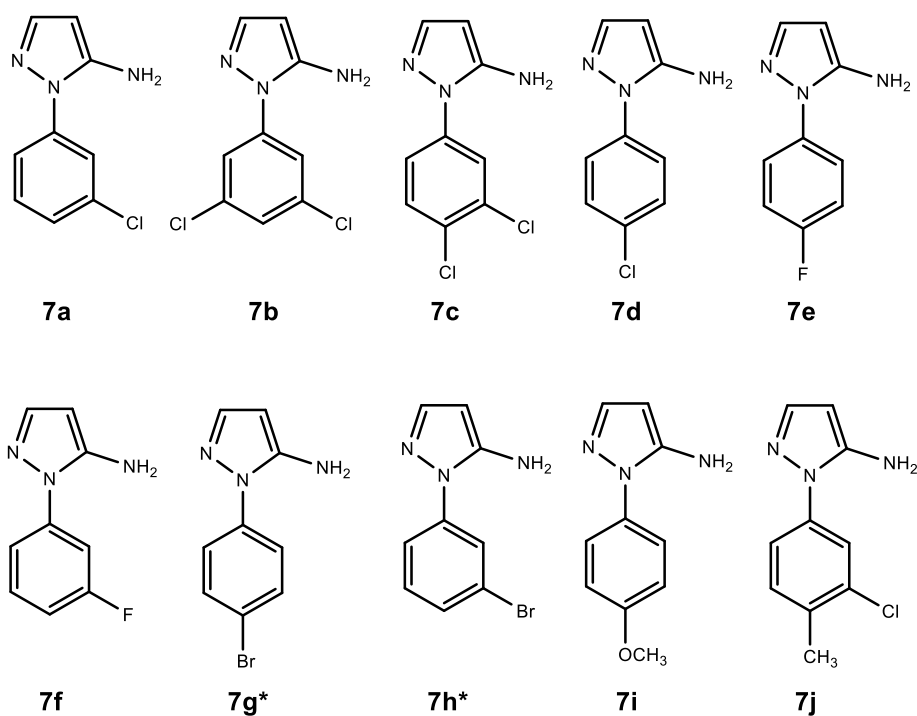


Fonte: próprio autor.

4.6 Sínteses dos intermediários 7(a-j)

Os intermediários **7** foram isolados com rendimentos que variam de 34 a 92% e obtidos conforme a metodologia descrita no item **3.2.2**. Os intermediários **7(a-f,i,j)** foram sintetizados. Os intermediários propostos podem ser visualizados na figura 52. Os rendimentos são mostrados na tabela 15.

Figura 52: Representações estruturais dos intermediários **7(a-j)**.



*Não sintetizados.

Fonte: próprio autor.

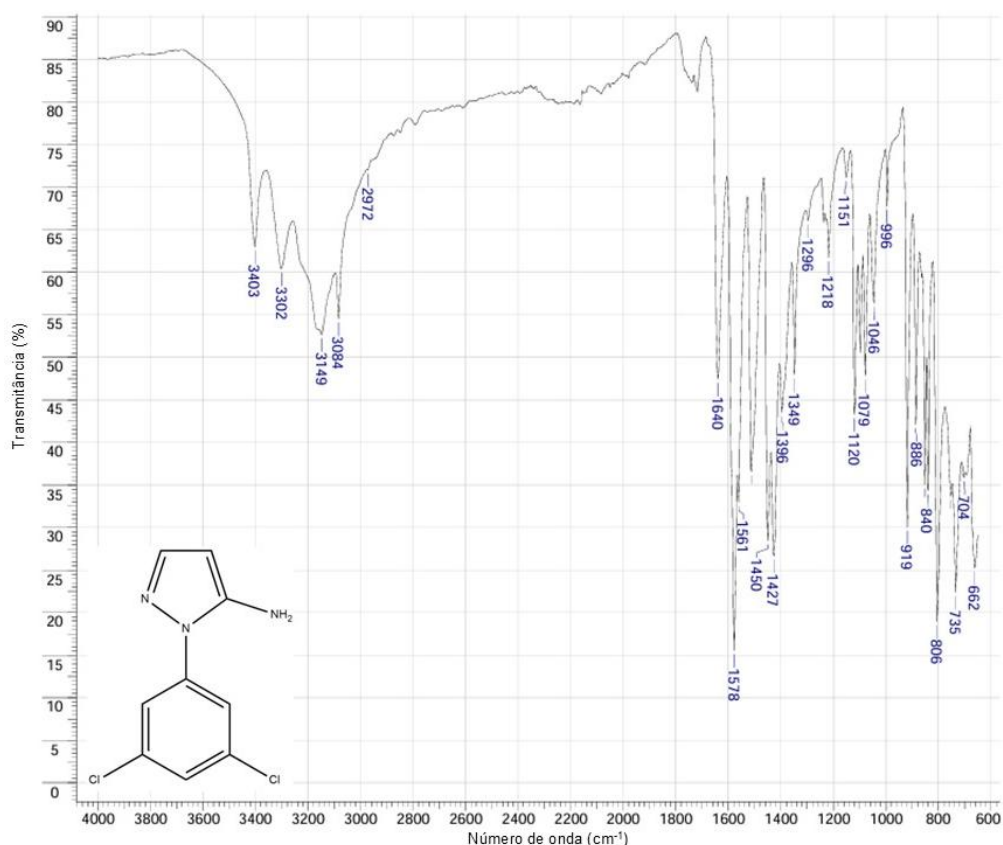
Tabela 15: Rendimentos dos intermediários **7(a-f, i,j)**.

	Derivados	Rendimento (%)
7a	3-Cl	41
7b	3,5-diCl	92
7c	3,4-diCl	49
7d	4-Cl	49
7e	4-F	64
7f	3-F	54
7i	4- OCH_3	50
7j	3-Cl-4- CH_3	34

Fonte: próprio autor.

A caracterização foi realizada por FT-IR (ANEXO G – Figuras 43 a 50) e o espectro **7b** pode ser visualizado na figura 53. No espectro pode-se observar bandas em 3403 e 3302 cm^{-1} relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo amina (NH_2). Em 3084 cm^{-1} observa-se uma banda relativa ao estiramento da ligação $\text{Csp}^2\text{-H}$. Entre $1640 - 1427\text{ cm}^{-1}$ verifica-se bandas relativas as ligações $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$ dos anéis aromáticos. As principais bandas com os respectivos movimentos vibracionais e os números de onda estão organizados na tabela 16.

Figura 53: Espectro FT-IR do intermediário **7b**.



Fonte: próprio autor.

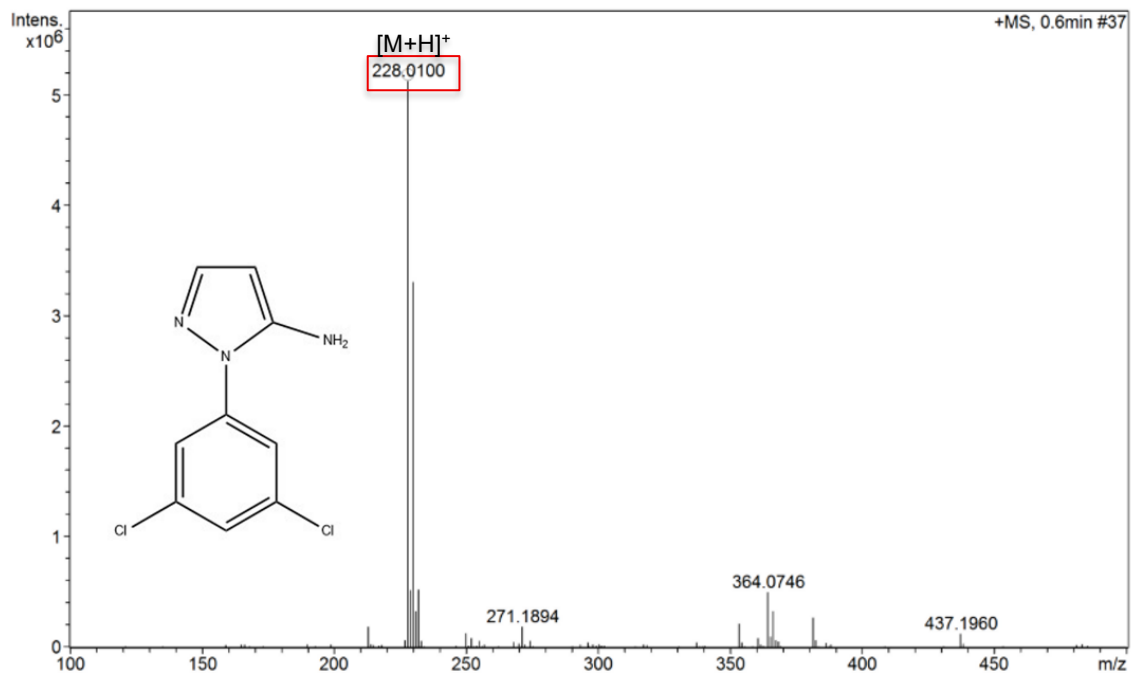
Tabela 16: Dados de FT-IR de **7(a-f,gi,j)**.

Ligação Química		N-H	Csp ² -H	C=C/C=N
Derivado		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
7a	3-Cl	3393 e 3203	3094 - 3072	1628 - 1473
7b	3,5-diCl	3403 e 3302	3084 - 2972	1640 - 1450
7c	3,4-diCl	3404 - 3283	3104 - 3027	1651 - 1451
7d	4-Cl	3390 e 3287	3052 - 3049	1630 - 1489
7e	4-F	3310 - 3203	3081 - 2924	1619 - 1422
7f	3-F	3423 - 3313	3038 - 2910	1654 - 1465
7i	4-OCH₃	3326 - 3256	3004 - 2963	1611 - 1455
7j	3-Cl-4-CH₃	3368 - 3277	3073 - 2980	1608 - 1487

Fonte: próprio autor.

O intermediário **7b** foi analisado por HRMS (Figura 54). Observa-se um pico em 228,0100 referente à massa da molécula protonada $[M+H]^+$ cujo valor teórico é 28,0095 e, o erro relativo foi de 2,19 ppm.

Figura 54: Espectro de massas do intermediário **7b**.

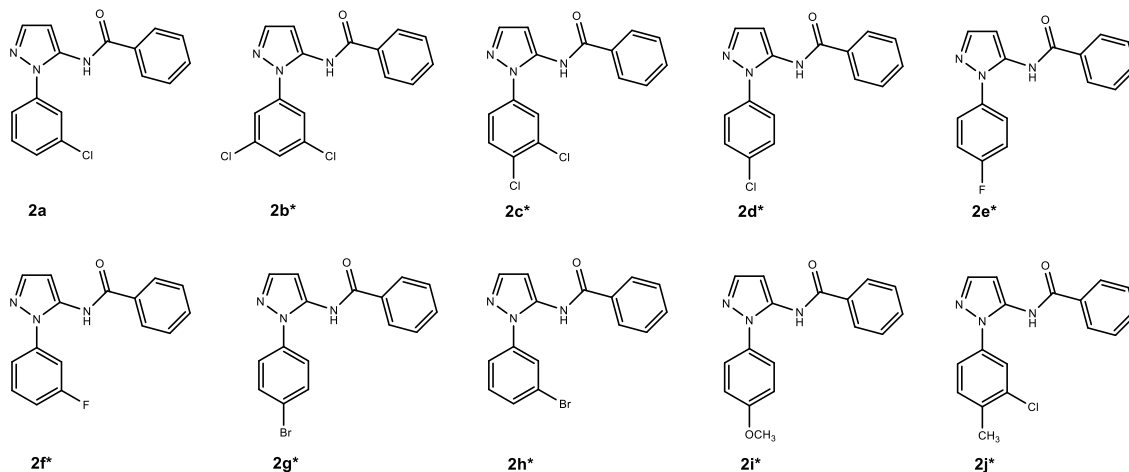


Fonte: próprio autor.

4.7 Sínteses dos produtos finais **2(a-j)**

Os produtos **2(a-j)** são mostrados na figura 55, no entanto, somente um produto foi obtido e isolado conforme a metodologia descrita no item **3.2.3**. Todos os produtos propostos são inéditos na literatura.

Figura 55: Representações estruturais dos produtos finais **2(a-j)**.



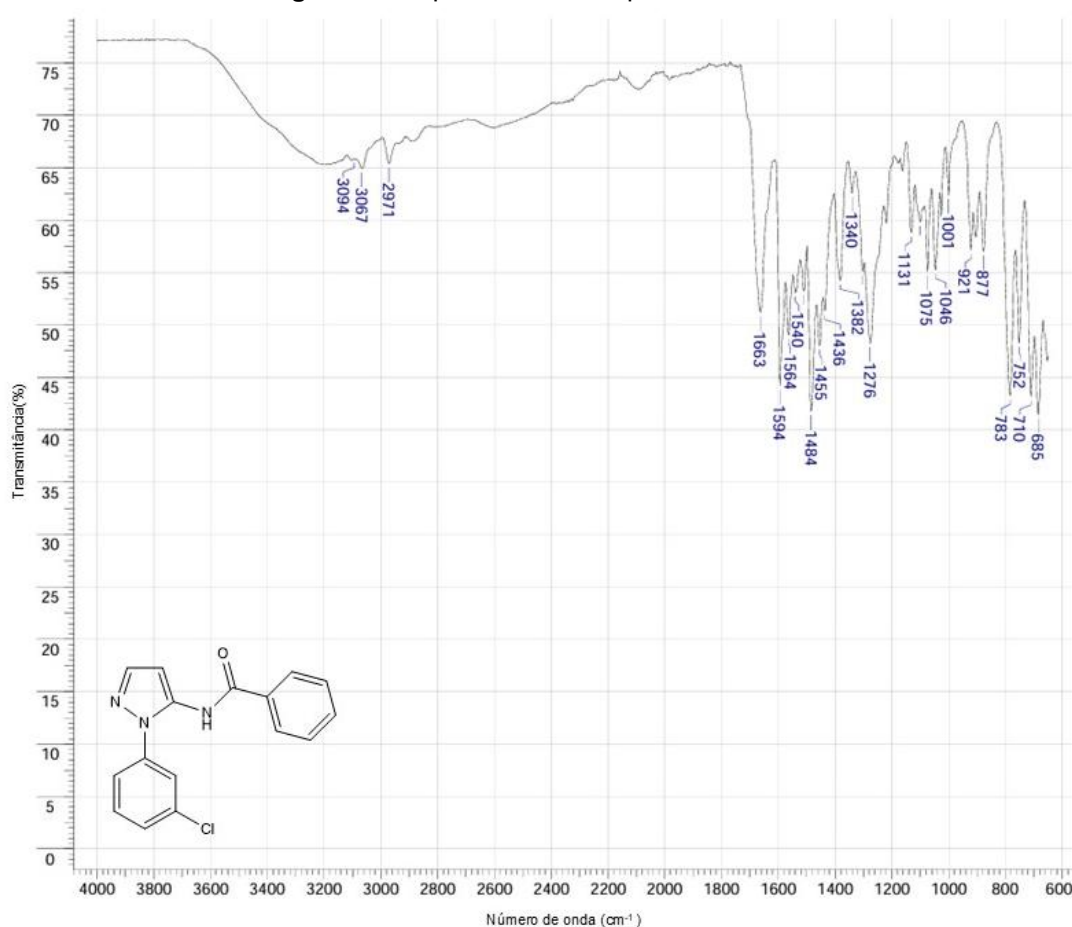
*Não sintetizados.

Fonte: próprio autor.

A caracterização dos compostos foi realizada por FT-IR (Anexo H – Figura 51). Como exemplo, o espectro do produto **2a** é mostrado na figura 56. As análises sugerem

que as reações de substituição ocorreram, pois não foram identificadas bandas intensas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo amino (NH_2), na faixa de aproximadamente 3400 cm^{-1} . No espectro são observadas bandas entre 3094 e 3067 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ dos anéis aromáticos. Em 1663 cm^{-1} encontra-se uma banda referente a ligação carbonila (C=O) da amida. Entre 1594 e 1564 cm^{-1} verifica-se bandas relativas aos estiramentos da amida. Por fim, as bandas na faixa de $1562 - 1477\text{ cm}^{-1}$ são relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos. As principais bandas com os respectivos movimentos vibracionais e os números de onda para o produto final **2a** estão demarcadas no espectro (Figura 49).

Figura 56: Espectro FT-IR do produto final **2a**.

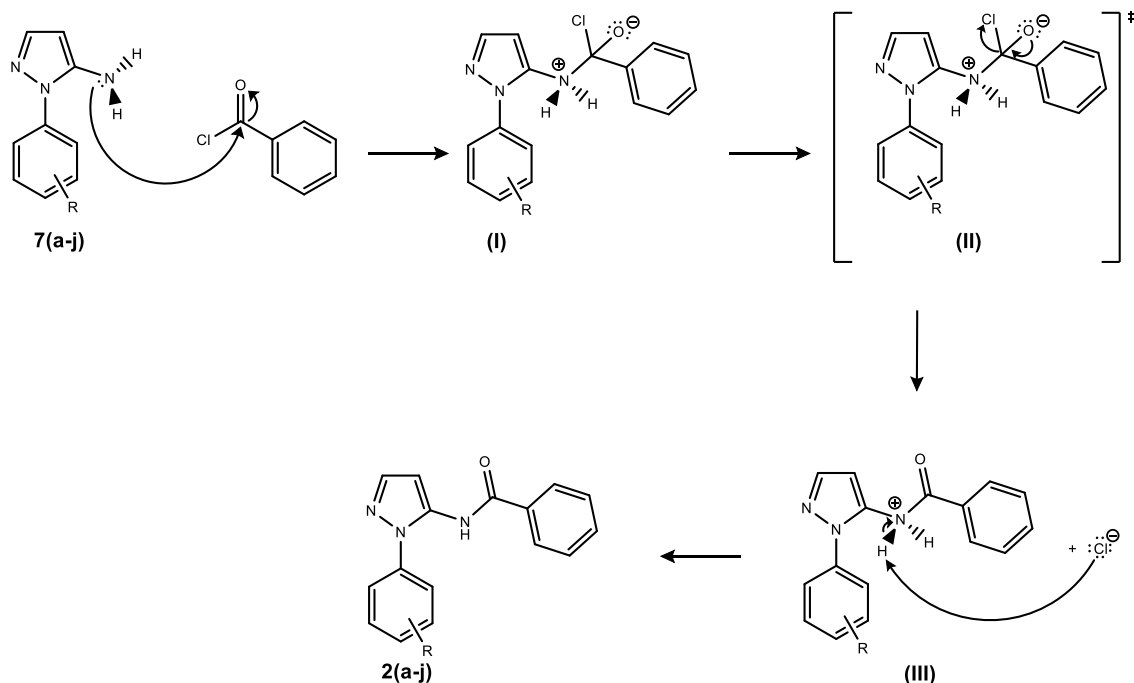


Fonte: próprio autor.

O mecanismo de reação para a síntese de **2(a-j)** está exposto na figura 57. A reação acontece por substituição nucleofílica acílica entre o derivado imidazólico **7(a-j)**, onde o grupo amina funciona como nucleófilo, atacando a carbonila do cloreto de acila, formando um intermediário tetraédrico (**I**). Em seguida, ocorre a eliminação do cloreto

como grupo abandonador (**II**), em decorrência do reestabelecimento da ligação C=O da carbonila. Por fim, há uma desprotonação do nitrogênio do grupo amida, com abstração do próton pelo cloreto, formando ácido clorídrico e o produto desejado **1(a-j)**.

Figura 57: Mecanismo proposto para obtenção dos produtos finais **2(a-j)**.

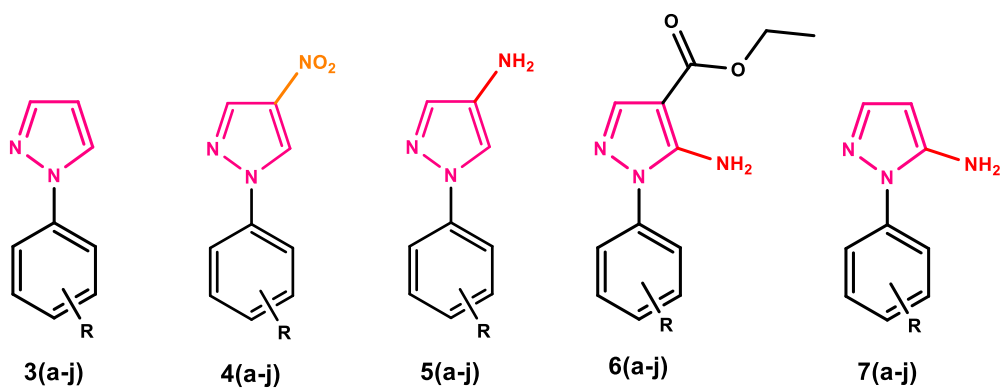


Fonte: próprio autor.

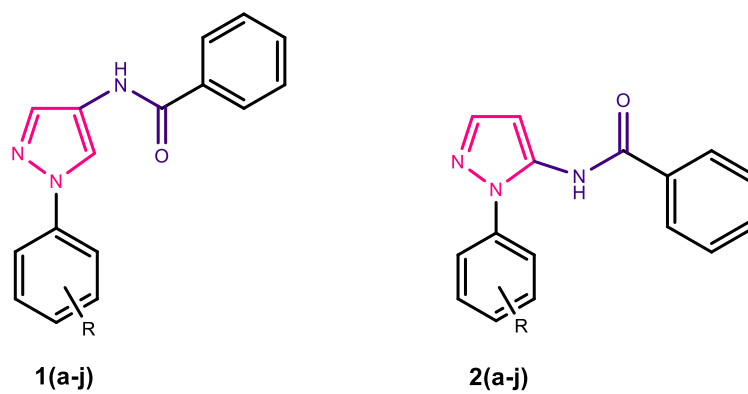
5. Conclusão e perspectivas

Neste trabalho, foram sintetizados 44 intermediários-chave, correspondentes às séries dos 1-*aril-1H*-pirazóis **3(a-j)**, 4-nitro-1-*aril-1H*-pirazóis **4(a-j)** e 4-amino-1-*aril-1H*-pirazóis **5(a-j)**. A série de 5-amino-1-*aril-1H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **6(a-j)** contempla cinco compostos sintetizados. Os demais derivados dessa série foram preparados por outros membros do grupo de pesquisa. Em relação à série de 5-amino-1-*aril-1H*-pirazóis **7(a-j)**, todos foram sintetizados e caracterizados. Quanto aos produtos finais, N-(1-*aril-1H*-pirazol-4-il)benzamidas **1(a-j)** e N-(1-*aril-1H*-pirazol-5-il)benzamidas **2(a-j)**, a metodologia sintética foi definida e 3 compostos foram obtidos, sendo eles **1f**, **1g** e **2a**. O grupo de pesquisa prevê a continuação das sínteses realizadas neste trabalho, a fim de verificar possíveis atividades tripanocidas para as séries de compostos **1(a-j)** e **2(a-j)**, tendo em vista a não realização e conclusão de todos os produtos aqui propostos.

Intermediários:



Produtos finais:



6. Referências

- AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. Novo acordo da Fiocruz com a Bayer visa oferecer reforço ao tratamento da doença de Chagas. Rio de Janeiro: **Fundação Oswaldo Cruz**, 2023. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/novo-acordo-da-fiocruz-com-bayer-visa-oferecer-reforco-ao-tratamento-da-doenca-de-chagas>. Acesso em: 23 maio 2025.
- AL-NAJDAWI, Manal M. et al. Exploring Carboxamide Derivatives as Promising Anticancer Agents: Design, In Vitro Evaluation, and Mechanistic Insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 12, p. 5903, 2025.
- BARREIRO, Eliezer J. et al. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo [4, 3-d] pyridine and pyrazolo [3,4-b][1,8] naphthyridine isosteres: A new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 1144-1152, 2003.
- BATISTA, Denise da Gama Jaen et al. Activity of pyridyl-pyrazolone derivatives against *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, v. 262, p. 108787, 2024.
- BECERRA, Diana; CASTILLO, Juan-Carlos. Recent advances in the synthesis of anticancer pyrazole derivatives using microwave, ultrasound, and mechanochemical techniques. **RSC advances**, v. 15, n. 9, p. 7018-7038, 2025.
- BENEDETTO TIZ, Davide et al. New halogen-containing drugs approved by FDA in 2021: An overview on their syntheses and pharmaceutical use. **Molecules**, v. 27, n. 5, p. 1643, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. *Boletim Epidemiológico: análise descritiva: um ano de implementação da notificação de doença de Chagas crônica no Brasil*. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2024. v. 55, n. 8. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-08.pdf/view>. Acesso em: 16 maio 2025.
- CAREY, Francis A. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*. 5. ed. New York: **Springer**, 2007.
- CARVALHO, Lucas Raposo. Síntese e avaliação da atividade antiprotzoária de derivados de adutos de Morita-Baylis-Hillman e nitropirazóis. 2018. 210 f. Dissertação (Mestrado) - **Curso de Mestrado em Química**, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2018.
- CHERFI, Mounir et al. An Overview of Pyrazole-Tetrazole-Based Hybrid Compounds: Synthesis Methods, Biological Activities and Energetic Properties. **Organics**, v. 5, n. 4, p. 575-597, 2024.
- CHIODI, Debora; ISHIHARA, Yoshihiro. "Magic chloro": profound effects of the chlorine atom in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 5305-5331, 2023.
- CHIODI, Debora; ISHIHARA, Yoshihiro. Parallels between the chloro and methoxy groups for potency optimization. **RSC Medicinal Chemistry**, 2026.
- CHU, Ih; LYNCH, Brian M. Synthesis and biological evaluation of xanthine oxidase inhibitors. Pyrazolo [3,4-d] pyrimidines and pyrazolo [3,4-b] pyridines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 2, p. 161-165, 1975.

COUNTRYMETERS. População da África 2025. [S.l.]: **Countrymeters**, 2025. Disponível em: <https://countrymeters.info/pt/Africa>. Acesso em: 25 abr. 2025.

CUCUNUBÁ, Zulma M. et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 37, p. 1-20, 2024.

DA ROSA, Rafael et al. Natural-product-inspired design and synthesis of two series of compounds active against *Trypanosoma cruzi*: Insights into structure–activity relationship, toxicity, and mechanism of action. **Bioorganic Chemistry**, v. 119, p. 105492, 2022.

DE ALBA-ALVARADO, Mariana Citlalli et al. The Functions of Cytokines in the Cardiac Immunopathogenesis of Chagas Disease. **Pathogens**, v. 13, n. 10, p. 870, 2024.

DELGADO-MALDONADO, Timoteo et al. Nifuroxazide and 4-Hydroxybenzhydrazone Derivatives as New Antiparasitic (*Trypanosoma cruzi* and *Leishmania mexicana*) and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Agents. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 5, p. 621, 2025.

DE LIMA HERCOS, Guilherme Freitas et al. Optimization of benzenesulfonyl derivatives as anti-*Trypanosomatidae* agents: Structural design, synthesis, and pharmacological assessment against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania infantum*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 105, p. 117736, 2024.

DE OLIVEIRA, Edinaldo Castro et al. Anti-*Trypanosoma cruzi* Potential of New Pyrazole-Imidazoline Derivatives. **Molecules**, v. 30, n. 15, p. 3082, 2025.

DESAI, N. C. et al. Synthesis, Antifungal Ergosterol Inhibition, Antibiofilm Activities, and Molecular Docking on β -Tubulin and Sterol 14-Alpha Demethylase along with DFT-Based Quantum Mechanical Calculation of Pyrazole Containing Fused Pyridine Pyrimidine Derivatives. **ACS Omega**, v. 8, n. 41, p. 37781–37797, 2023.

DE SOUSA, Andréa Silvestre et al. Chagas disease. **The Lancet**, v. 403, n. 10422, p. 203-218, 2024.

DE SOUZA, Thamyras Perez et al. Synthesis and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of New Pyrazole-Thiadiazole Scaffolds. **Molecules**, v. 29, n. 15, p. 3544, 2024.

DNDi – Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. **Ensaio clínico comprova a tolerabilidade do medicamento fexinidazol no tratamento da doença de Chagas**. Rio de Janeiro e Barcelona, 10 jan. 2024. Disponível em: <https://dndial.org/releases/2024/ensaio-clinico-comprova-a-tolerabilidade-do-medicamento-fexinidazol-no-tratamento-da-doenca-de-chagas/#:~:text=%E2%80%9CO%20fexinidazol%2C%20apesar%20da%20boa,Chagas%E2%80%9D%2C%20afirma%20Julio%20A>. Acesso em: 17 maio 2025.

DNDi – Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. *Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas: informativo* 9. Rio de Janeiro: **DNDi**, maio 2019. Reimpressão: julho 2019. Disponível em: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/08/2019InformativoChagas_POR.pdf. Acesso em: 3 jun. 2025a.

DNDi – Os resultados do ensaio BENDITA e os próximos passos para a avaliação de novos tratamentos. **DNDi América Latina**, 2021. Disponível em: <https://dndial.org/reportagens/2021/os-resultados-do-ensaio-bendita-e-os-proximos-passos-para-a-avaliacao-de-novos-tratamentos-2/>. Acesso em: 17 maio 2025b.

DNDIAL. Doenças. **DNDIAL**. 2025. Disponível em: <https://dndial.org/doencas/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

DURÃES-OLIVEIRA, João et al. Chagas disease: a silent threat for dogs and humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 7, p. 3840, 2024.

ERTL, Peter; ALTMANN, Eva; MCKENNA, Jeffrey M. The most common functional groups in bioactive molecules and how their popularity has evolved over time. **Journal of medicinal chemistry**, v. 63, n. 15, p. 8408-8418, 2020.

FARIA, J. V. et al. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, p. 5891, 2017.

FERREIRA, Byanca Silva. SÍNTESE, ESTUDOS IN SILICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA DE SISTEMAS PIRAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS. 2024. 311 f. Tese (Doutorado) – **Curso de Doutorado em Química**, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2024.

FIOCRUZ. Doenças negligenciadas. **Agência Fiocruz de Notícias**. 2025. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doencas-negligenciadas>. Acesso em: 25 mar. 2025a.

FIOCRUZ. Drogas tripanossomicidas. Disponível em: <https://chagas.fiocruz.br/doenca/tratamento/>. Acesso em: 23 mai. 2025b.

GHORBANPOUR, Monireh; SOLTANI, Behzad. An updated overview on nitrogen-rich azole-based gold coordination complexes as potent anticancer agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 523, p. 216233, 2025.

GIRISH, Yarabally R. et al. ZnO: An Ecofriendly, Green Nano-catalyst for the Synthesis of Pyrazole Derivatives under Aqueous Media. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 61, n. 11, p. 1175-1179, 2014.

HILLRICHS, Kai et al. Pyrazoles in the Intersection of Mesomeric Betaines and N-Heterocyclic Carbenes: Formation of NHC Selenium Adducts of Pyrazolium-4-aminides. **Synthesis**, v. 54, n. 15, p. 3351-3366, 2022.

JAYASHANKAR, C. A. et al. Neglected tropical diseases: A comprehensive review. **Cureus**, v. 16, n. 2, p. 1-10, 2024.

KAIN, Matthew JW et al. The rapid emergence of hypervirulent *Klebsiella* species and *Burkholderia pseudomallei* as major health threats in Southeast Asia: the urgent need for recognition as neglected tropical diseases. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 9, n. 4, p. 80, 2024.

LARA, Leonardo da Silva et al. Bioactivity of novel pyrazole-thiazolines scaffolds against *Trypanosoma cruzi*: Computational approaches and 3d spheroid model on drug discovery for Chagas disease. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 995, 2022.

MACEDO, Tainara Silva; SOARES, Milena Pereira Botelho; VASCONCELOS, Juliana Fraga. Mechanisms underlying molecules exhibiting anti-*Trypanosoma cruzi* activity in vitro. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA**, v. 22, n. 10, p. e7179-e7179, 2024.

MACHADO, Felipe Pires et al. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO IN SÍLICO E IN VITRO DO EFEITO ANTI-LEUCEMIA DE PIRAZÓIS TETRA-SUBSTITUÍDOS SOBRE CÉLULAS JURKAT. 2024. 127 f. Dissertação (Mestrado) – **Curso de Mestrado em Química**, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2024.

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. 111610, 2019.

NUNES, Maria Carmo P. et al. Clinical features of Chagas disease progression and severity. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 37, p. 1-10, 2024.

ORLANDI, Manuel et al. Recent developments in the reduction of aromatic and aliphatic nitro compounds to amines. **Organic Process Research & Development**, v. 22, n. 4, p. 430-445, 2016.

ORLANDO, Lorraine Martins Rocha et al. Pyrazole-Imidazoline Derivative Prevents Cardiac Damage and Mortality in Acute Trypanosoma cruzi Infection. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 10, p. 1552, 2025.

ORLANDO, Lorraine Martins Rocha 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, n. 21, p. 6742, 2021.

PAES, Vitoria Barbosa et al. Insights into the Antiparasitic Activity of Pyrazole-benzimidazole against Trypanosoma cruzi. **Current medicinal chemistry**, v. 32, p. 7938-7959, 2025.

PECHMANN, H. V. Pyrazol aus acetylen und diazomethan. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 31, n. 3, p. 2950-2951, 1898.

PEREIRA, Cynthia N. et al. Synthesis by Microwave Irradiation, Molecular Structural Analysis and Trypanocidal Activity of Novel Pyrazole-tetrahydropyrimidine Derivatives. **Current Organic Synthesis**, v. 20, n. 7, p. 707-715, 2023a.

PEREIRA, Cynthia Nathalia et al. 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, 2023b.

PINAZO, Maria-Jesus et al. Efficacy and safety of fexinidazole for treatment of chronic indeterminate Chagas disease (FEXI-12): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 395-403, 2024.

REHMAN, Muneeb Ur et al. Antibacterial and Antifungal Pyrazoles Based on Different Construction Strategies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 282, p. 117081, 2025.

RUSU, A. et al. The Role of Five-Membered Heterocycles in the Molecular Structure of Antibacterial Drugs Used in Therapy. **Pharmaceutics**. v. 15, p. 2554, 2023.

SCHIRMACHER, R. H. E. et al. Hexafluoroisopropanol as solvent and promotor in the Paal-Knorr synthesis of N-substituted diaryl pyrroles. **Tetrahedron**, v. 83, p. 131985, 2021.

SCHRECKER, Linden et al. Discovery of unexpectedly complex reaction pathways for the Knorr pyrazole synthesis via transient flow. **Reaction Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 1, p. 41-46, 2023.

SOUZA, Danielle Kaiser de et al. Maternal Deaths by Chagas' Disease in Brazil. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 37, p. e20240009, 2024.

SILVA, Rafaela Corrêa. Planejamento, síntese e investigação da potencial atividade antiprotzoária de compostos nitroimidazólicos. 2024.

SWETT, Michael C. et al. Chagas disease: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Current Cardiology Reports**, v. 26, n. 10, p. 1105-1112, 2024.

SUN, Shaoyi; FU, Jianmin. Methyl-containing pharmaceuticals: Methylation in drug design. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 28, n. 20, p. 3283-3289, 2018.

TOCHOWICZ, A. et al. Crystal structure analysis of cruzain with three Fragments: 1 (N-(1H-benzimidazol-2-yl)-1, 3-dimethyl-pyrazole-4-carboxamide), 6 (2-amino-4, 6-difluorobenzothiazole) and 9 (N-(1H benzimidazol-2-yl)-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide). 2015. **Protein Data Bank (PDB): Res Collaboratory Struct Biol (RCSB)**, 2015.

TORRICO, Faustino 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, n. 8, p. 1129-1140, 2021.

UNITED STATES. Census Bureau. Population and Housing Unit Estimates. Washington, D.C.: **U.S. Census Bureau**, 2025. Disponível em: <https://www.census.gov/programs-surveys/popest.html>. Acesso em: 25 abr. 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. *Trypanosoma cruzi – Atlas de Parasitologia*. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/atlasdeparasitologia/trypanosoma-cruzi/>. Acesso em: 16 maio 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Doenças tropicais negligenciadas**. 8 jan. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 10 abr. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Reported number of people requiring interventions against NTDs*. Geneva: **WHO**, [2024]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/reported-number-of-people-requiring-interventions-against-ntds>. Acesso em: 5 abr. 2025.

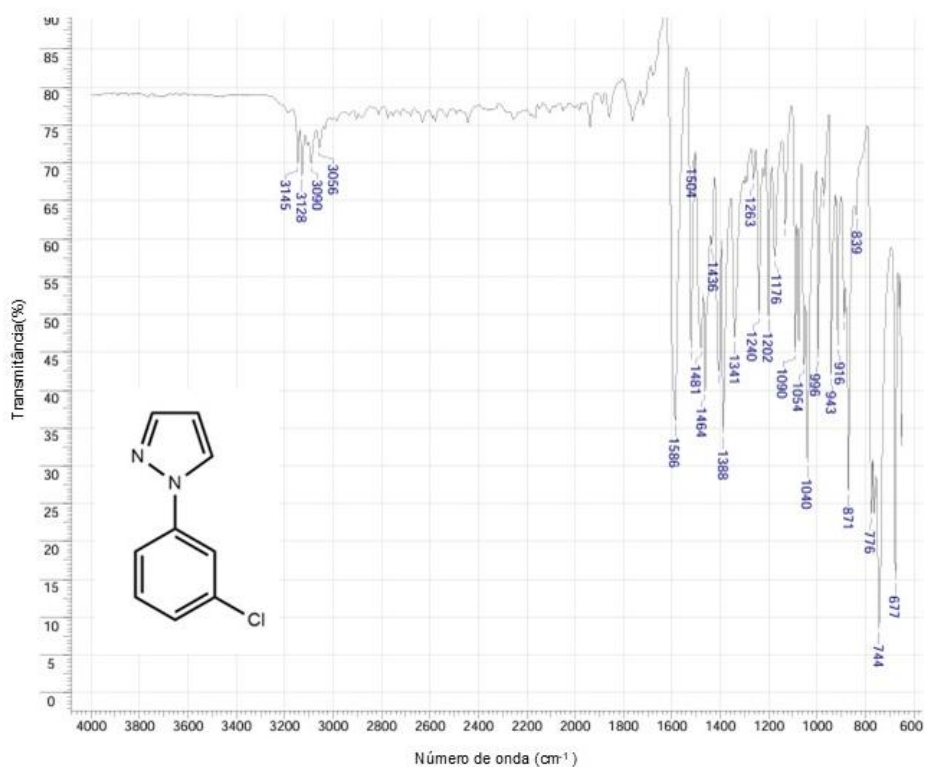
YANG, Xiaopei et al. Carboxamide: A Privileged Pharmacophore for the Development of Anti-infectious and Anti-cancer Drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, 2025.

ZHANG, Y. et al. Recent Advances in the Development of Pyrazole Derivatives as Anticancer Agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 12724, 2023.

ZHOU, J. et al. Recent advances in multicomponent synthesis of pyrazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 22, p. 8065-8077, 2024.

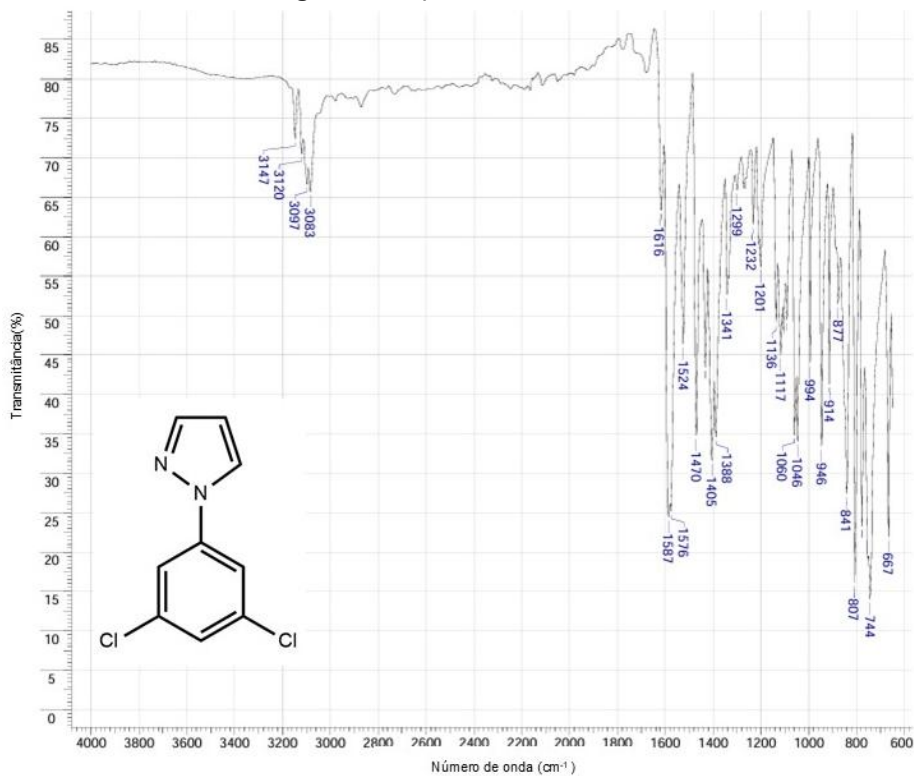
ANEXO A: Espectros FT-IR dos derivados 3(a-j).

Figura 1: Espectro FT-IR de 3a.



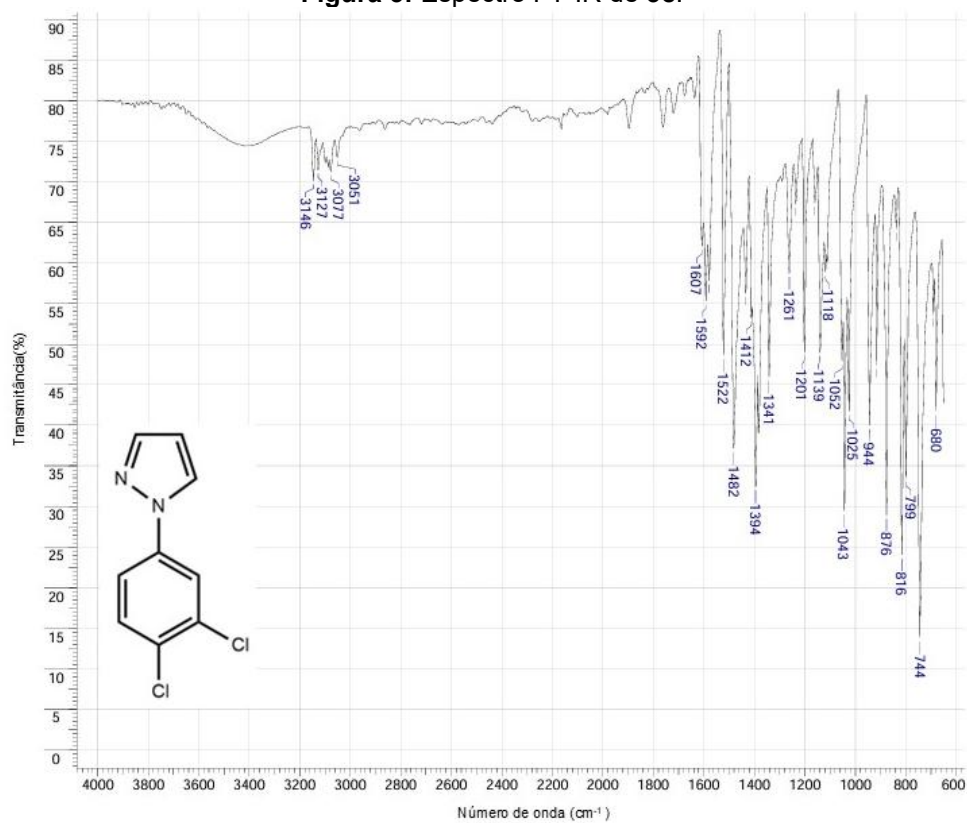
Fonte: próprio autor.

Figura 2: Espectro FT-IR de 3b.



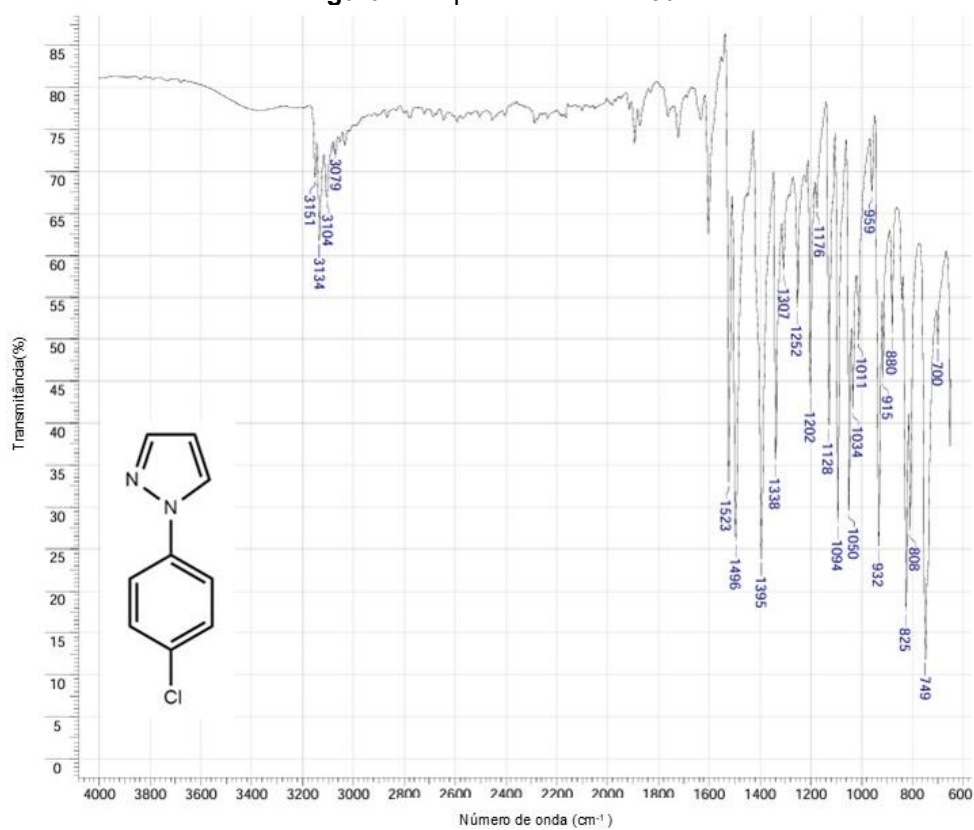
Fonte: próprio autor.

Figura 3: Espectro FT-IR de 3c.



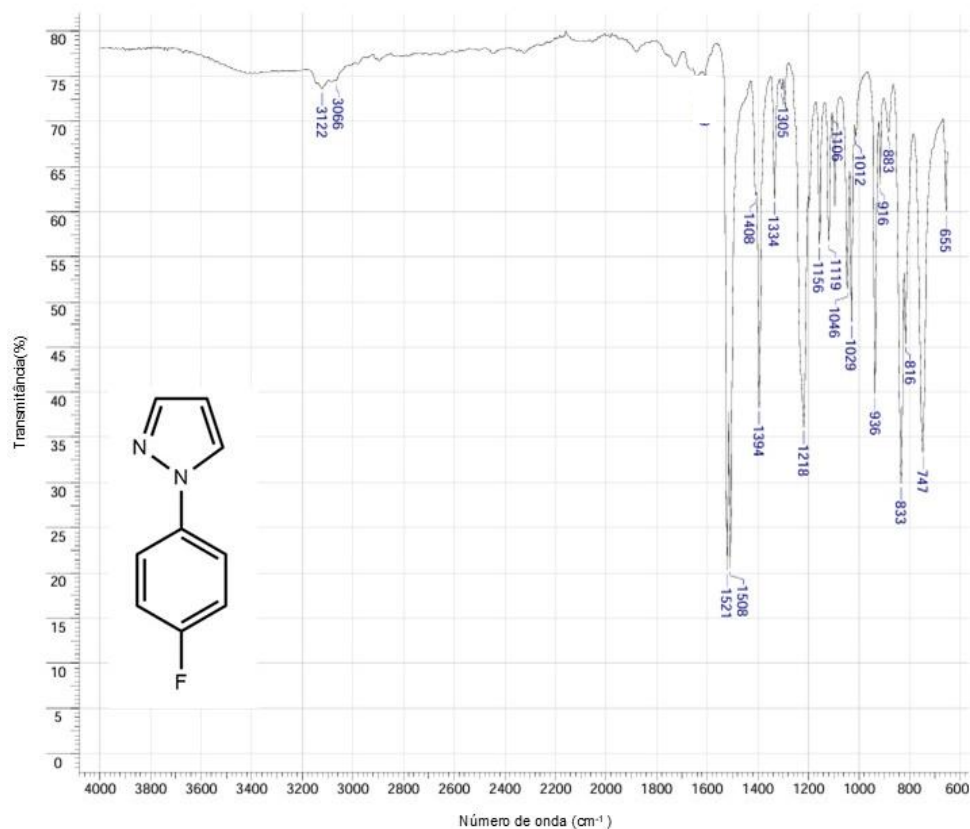
Fonte: próprio autor.

Figura 4: Espectro FT-IR de 3d.



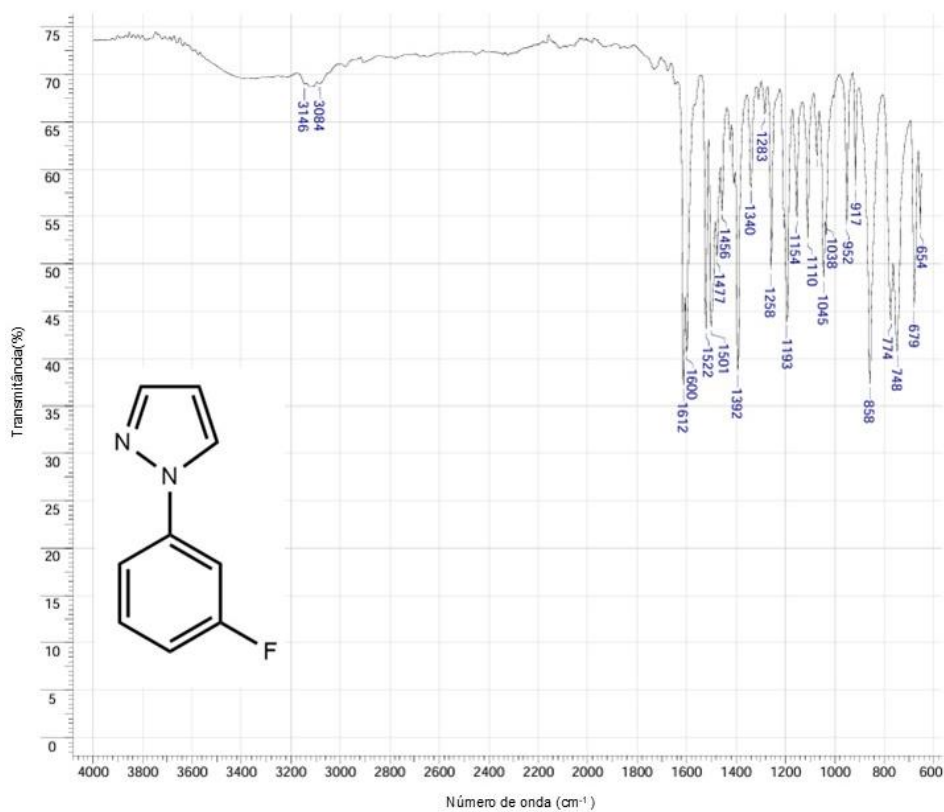
Fonte: próprio autor.

Figura 5: Espectro FT-IR de **3e**.



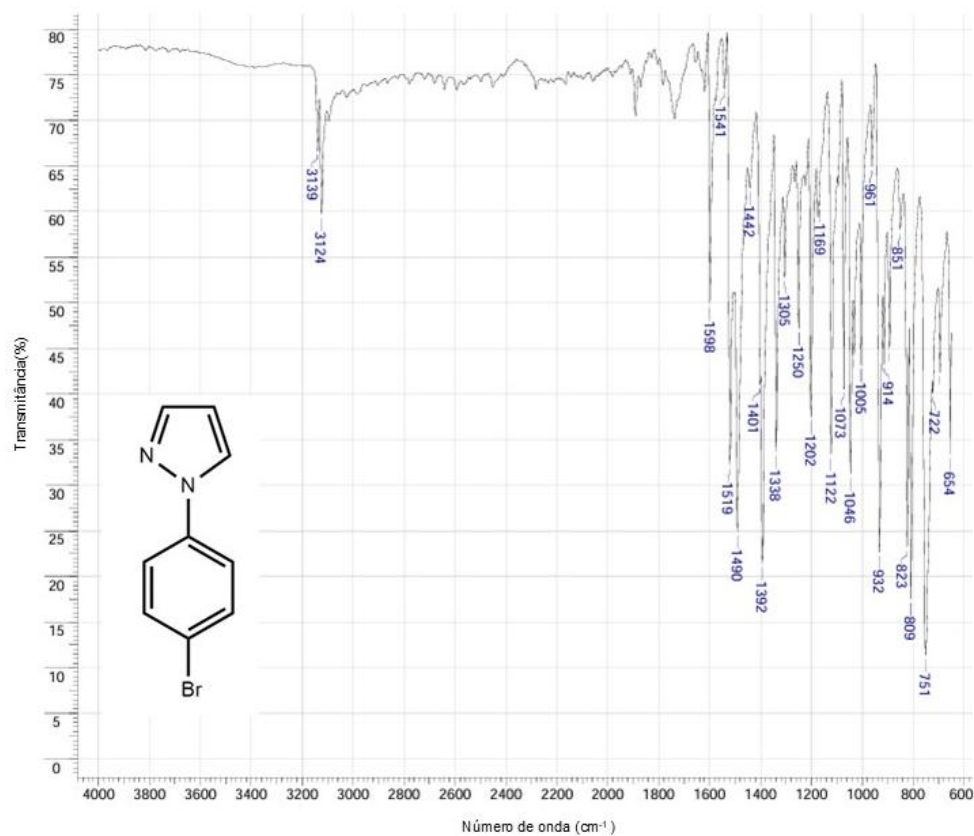
Fonte: próprio autor.

Figura 6: Espectro FT-IR de **3f**.



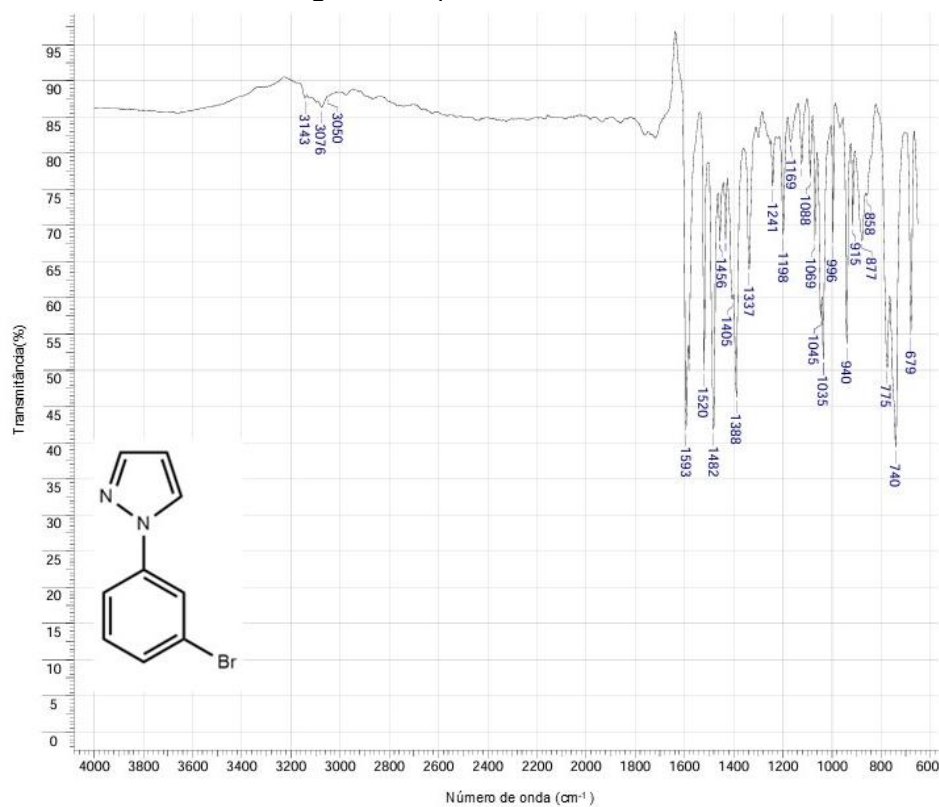
Fonte: próprio autor.

Figura 7: Espectro FT-IR de 3g.



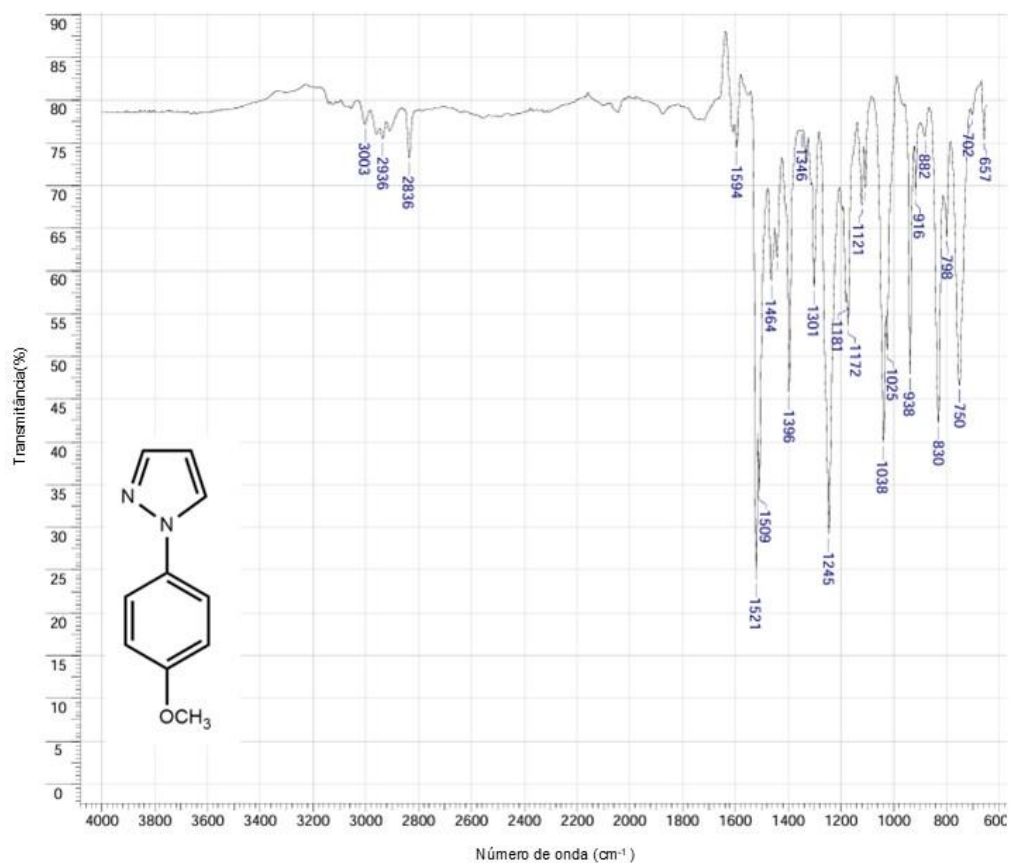
Fonte: próprio autor.

Figura 8: Espectro FT-IR de 3h.



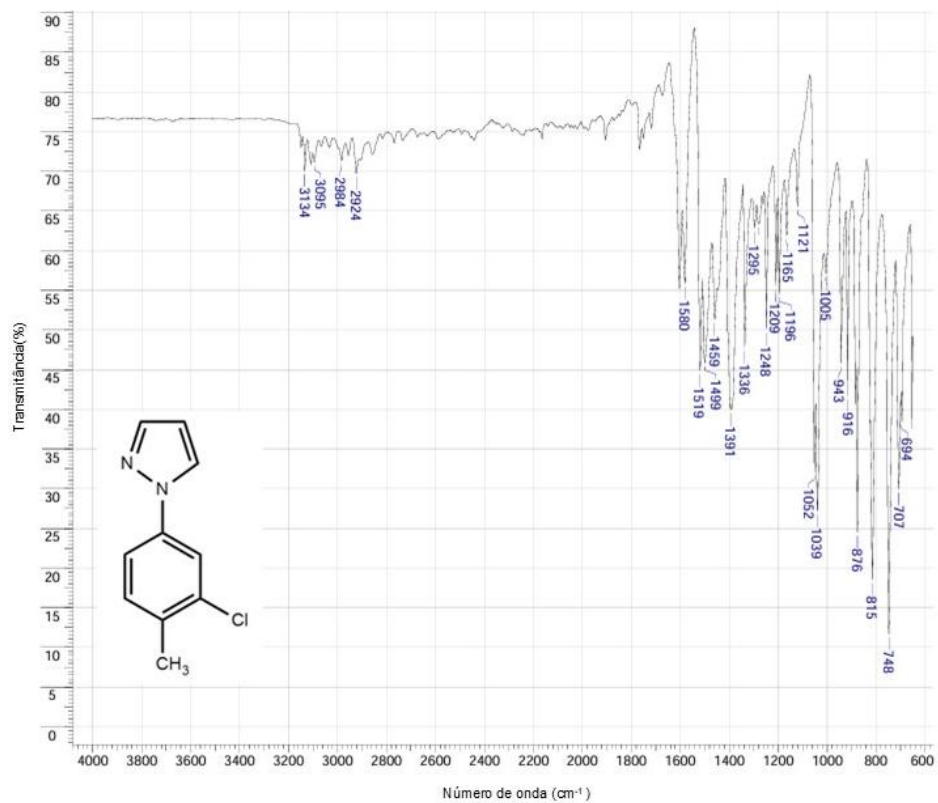
Fonte: próprio autor.

Figura 9: Espectro FT-IR de 3i.



Fonte: próprio autor.

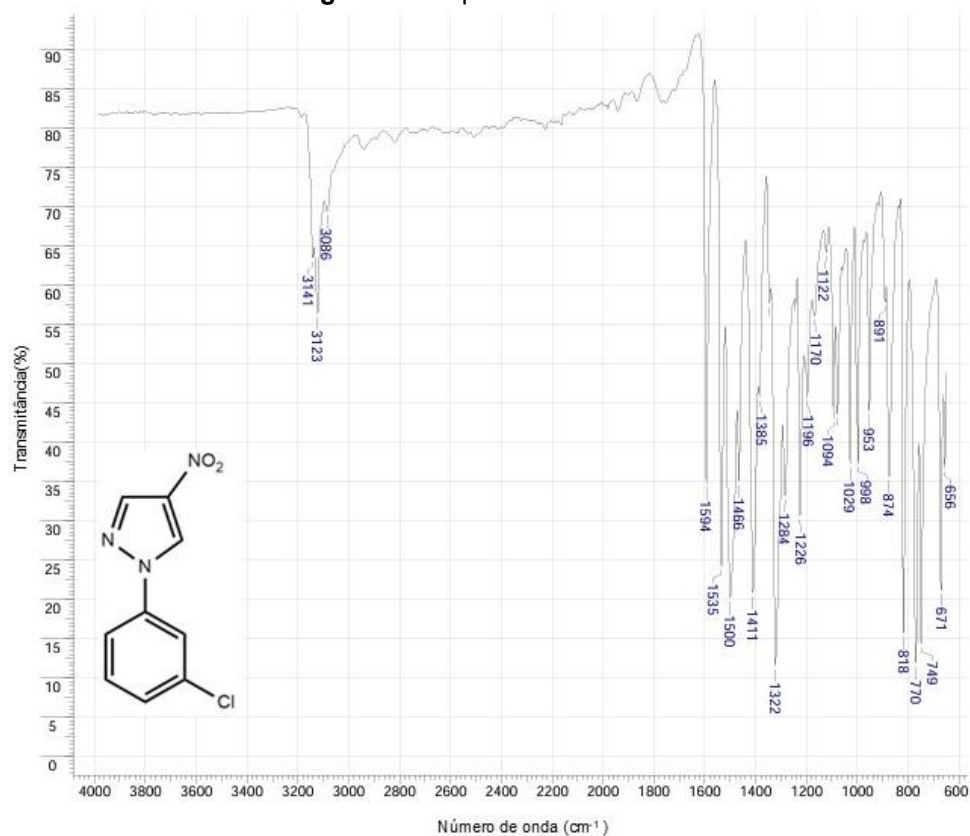
Figura 10: Espectro FT-IR de 3j.



Fonte: próprio autor.

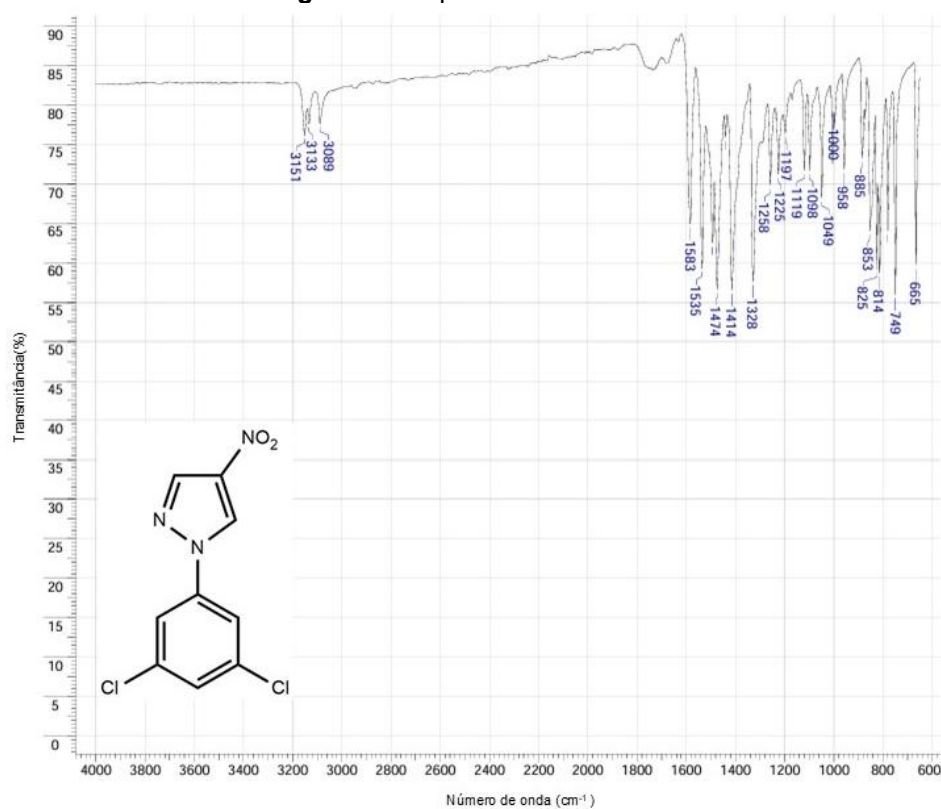
ANEXO B: Espectros FT-IR dos derivados 4(a-j).

Figura 11: Espectro FT-IR de 4a.



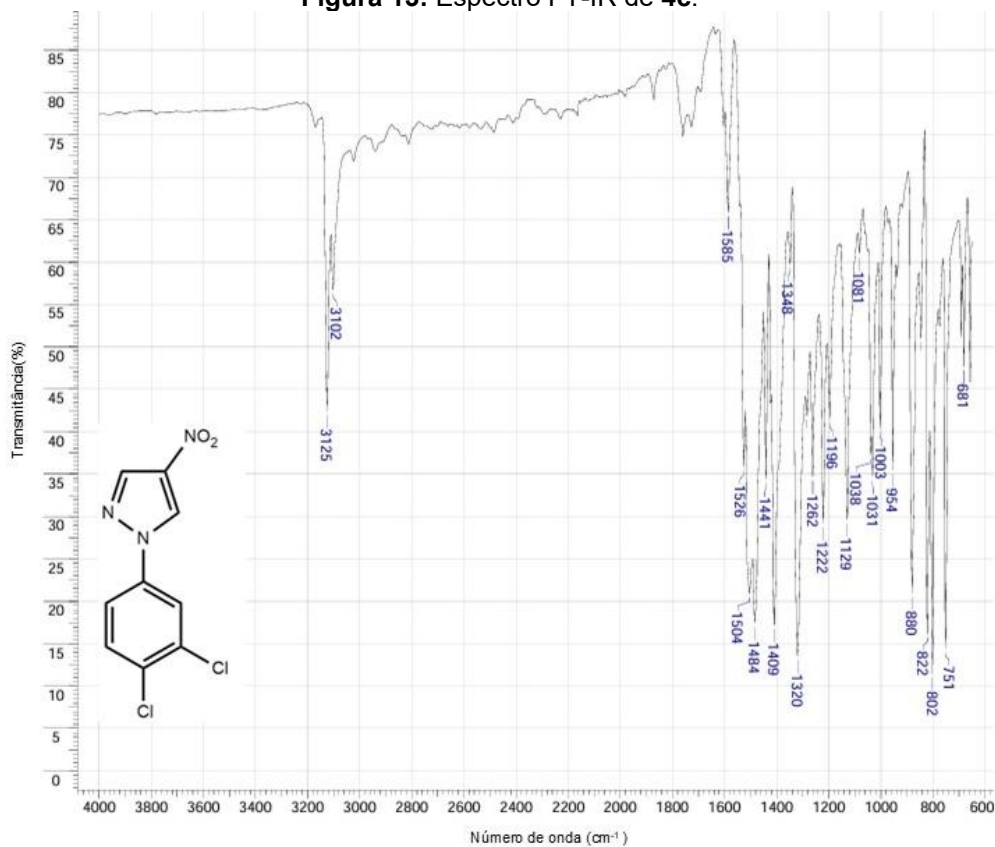
Fonte: próprio autor.

Figura 12: Espectro FT-IR de 4b.



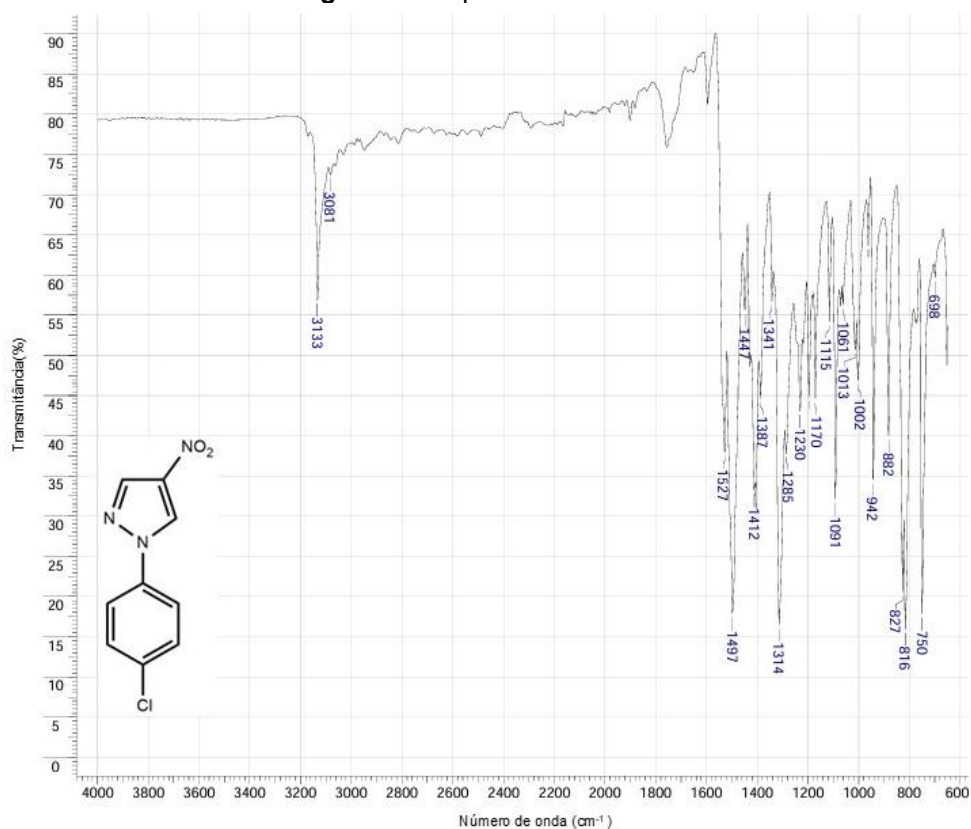
Fonte: próprio autor.

Figura 13: Espectro FT-IR de 4c.



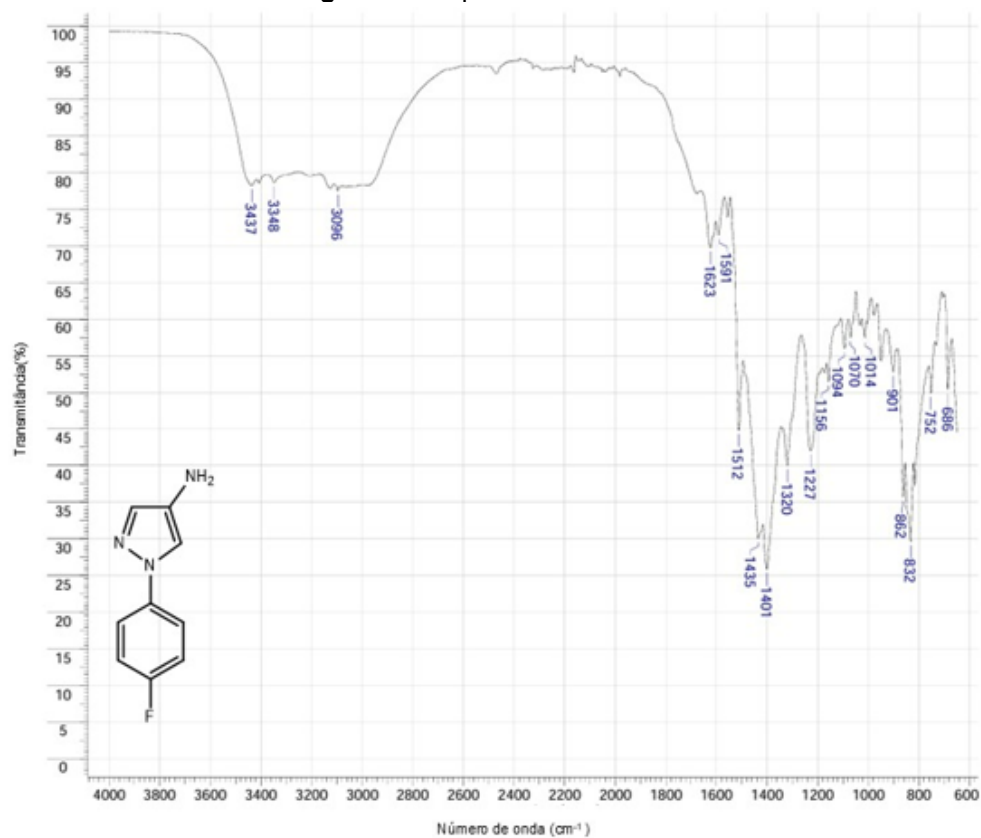
Fonte: próprio autor.

Figura 14: Espectro FT-IR de 4d.



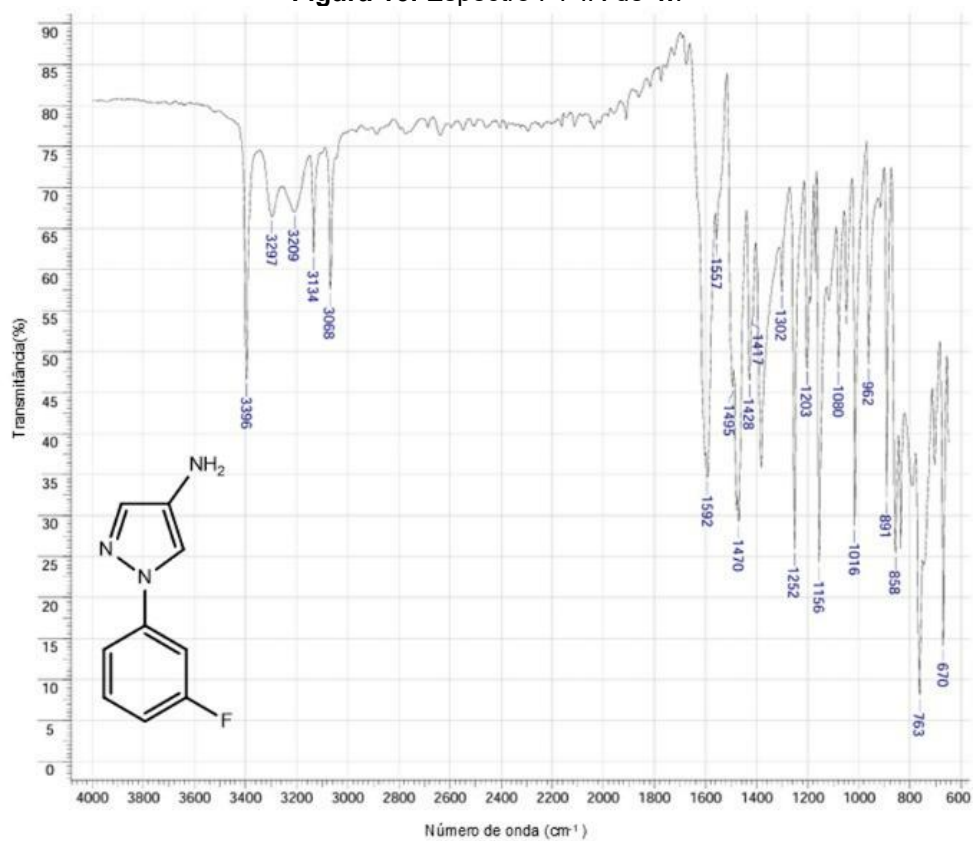
Fonte: próprio autor.

Figura 15: Espectro FT-IR de **4e**.



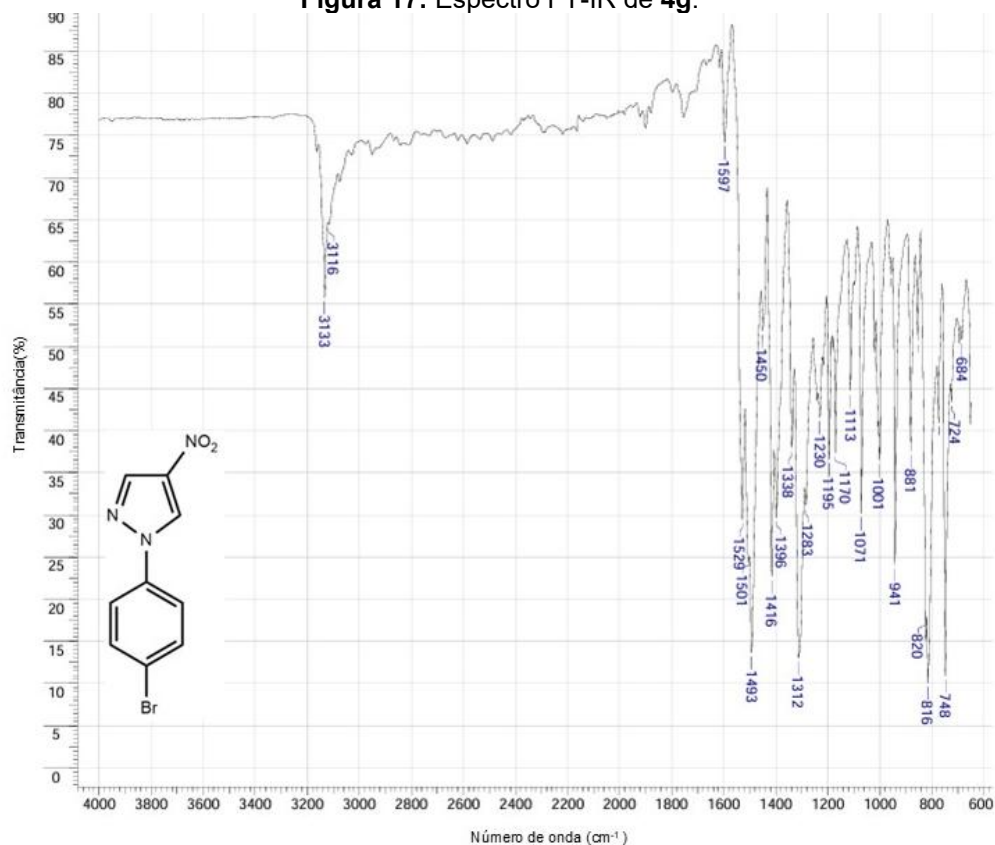
Fonte: próprio autor.

Figura 16: Espectro FT-IR de **4f**.



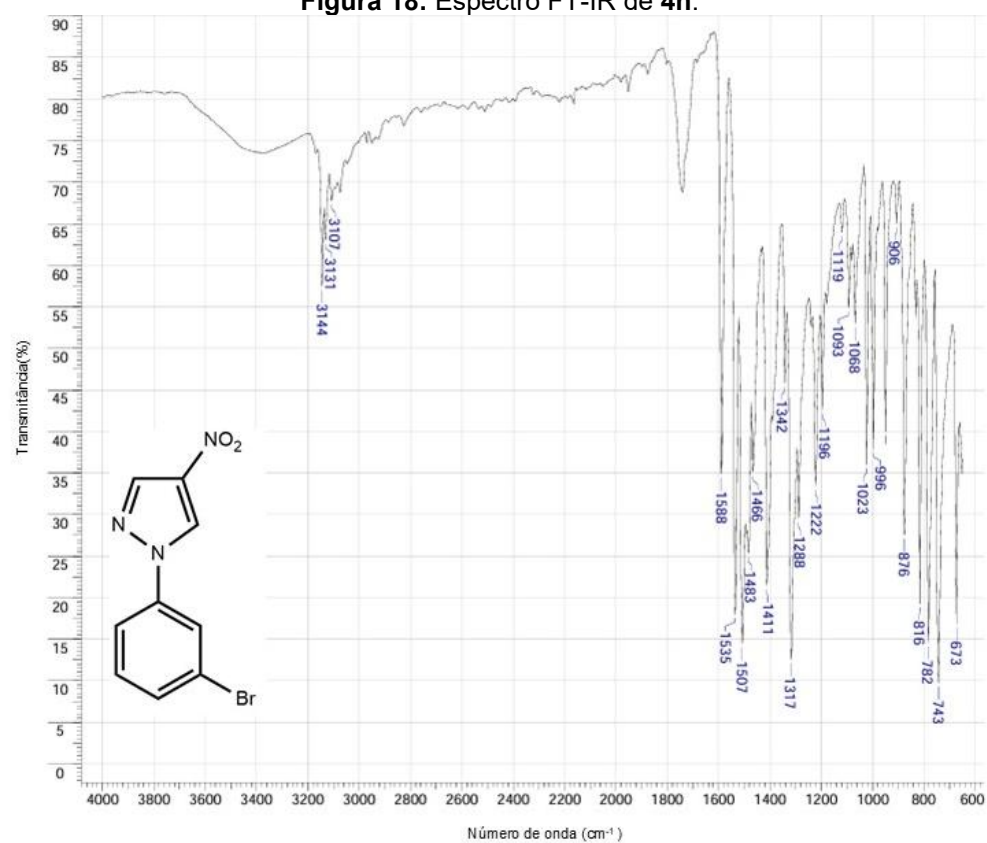
Fonte: próprio autor.

Figura 17: Espectro FT-IR de 4g.



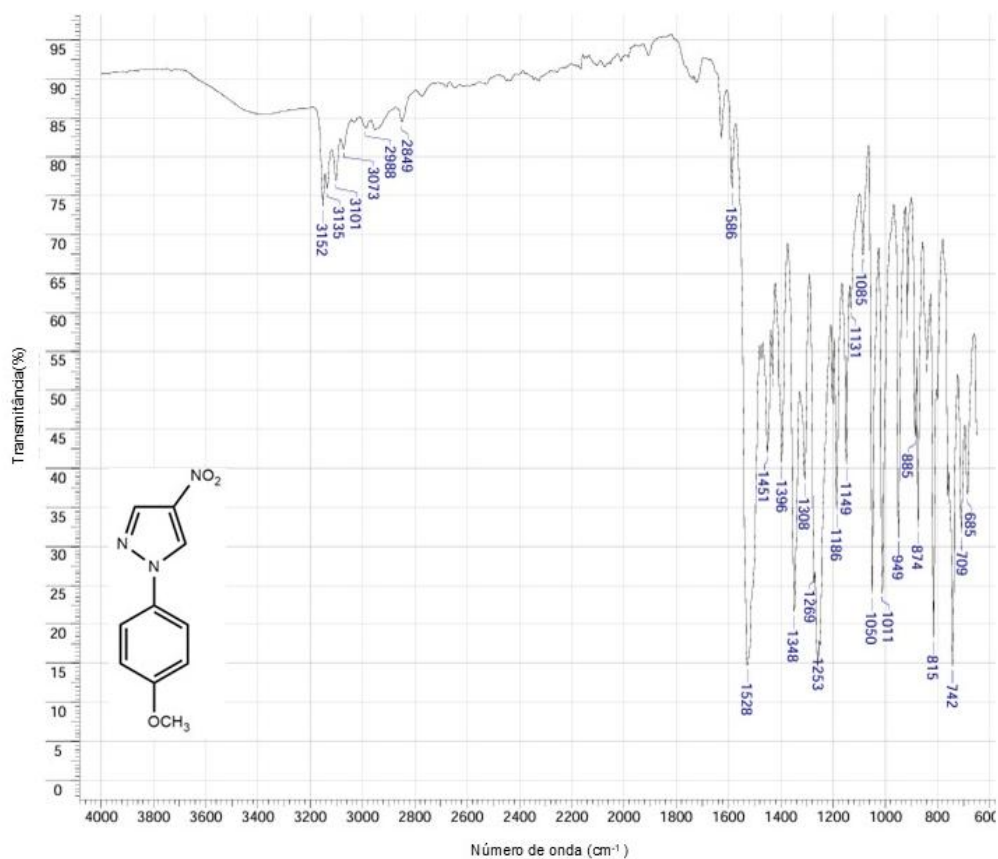
Fonte: próprio autor.

Figura 18: Espectro FT-IR de 4h.



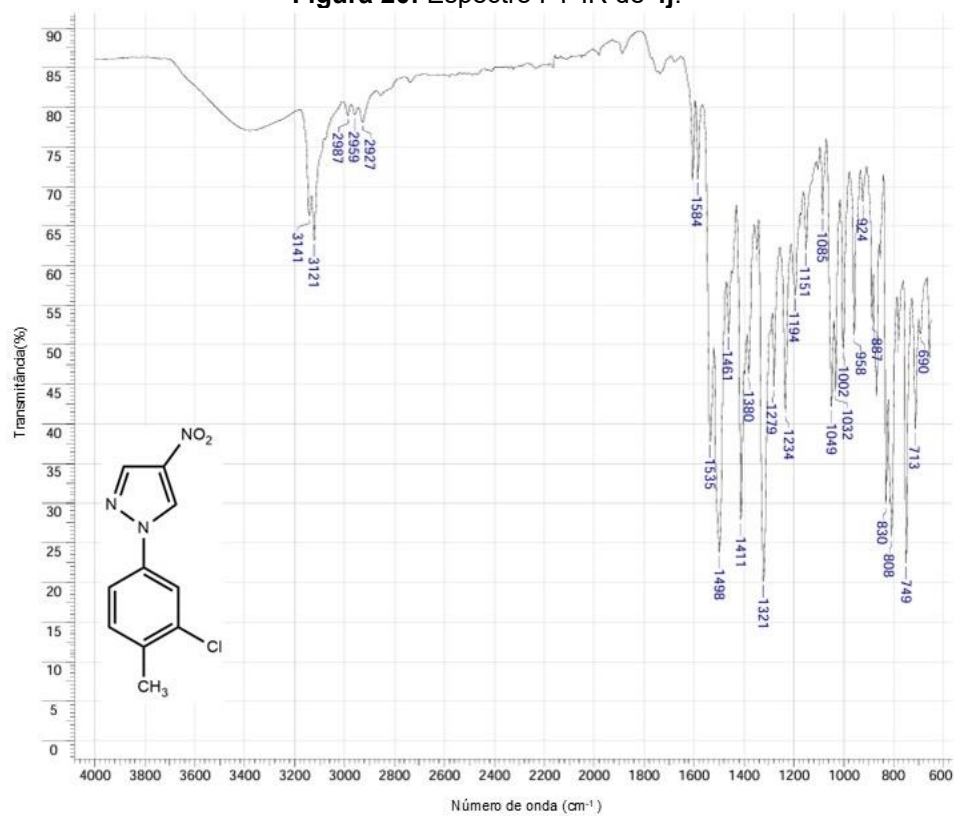
Fonte: próprio autor.

Figura 19: Espectro FT-IR de 4i.



Fonte: próprio autor.

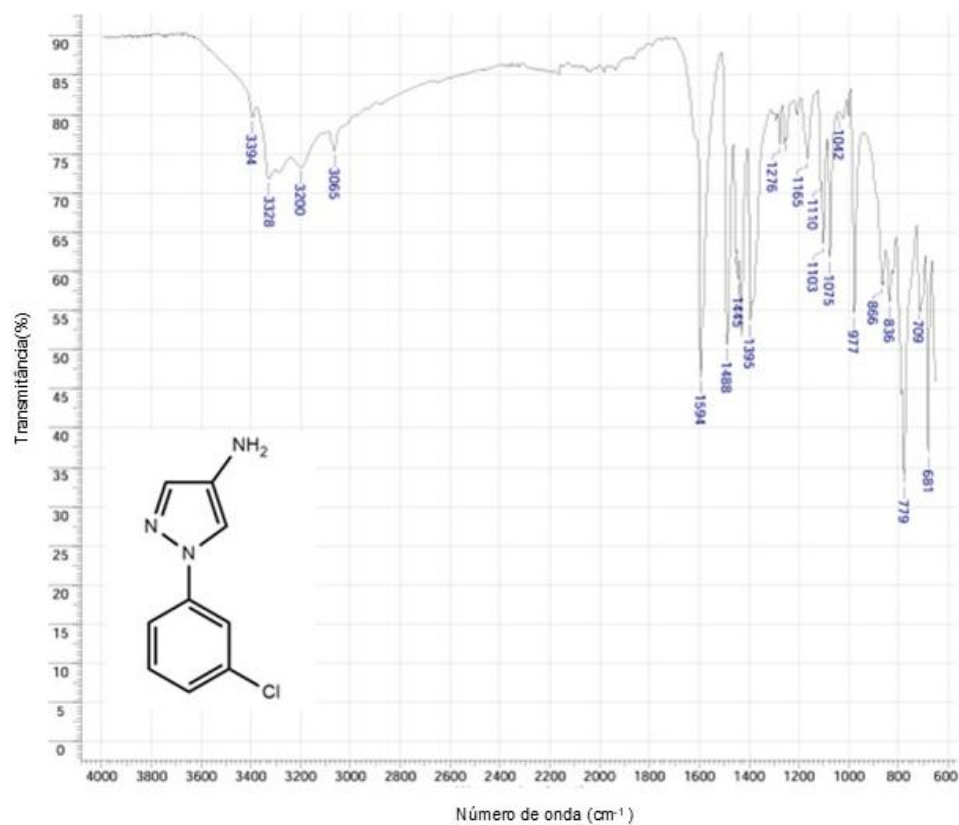
Figura 20: Espectro FT-IR de 4j.



Fonte: próprio autor.

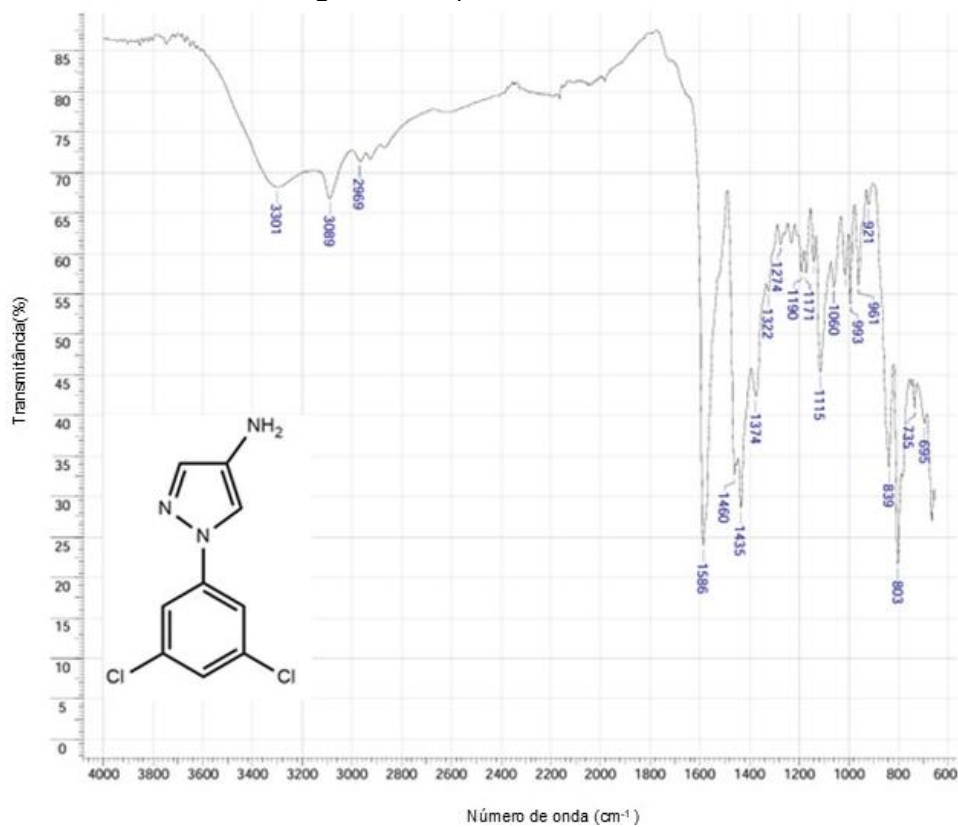
ANEXO C: Espectros FT-IR dos derivados 5(a-j).

Figura 21: Espectro FT-IR de 5a.



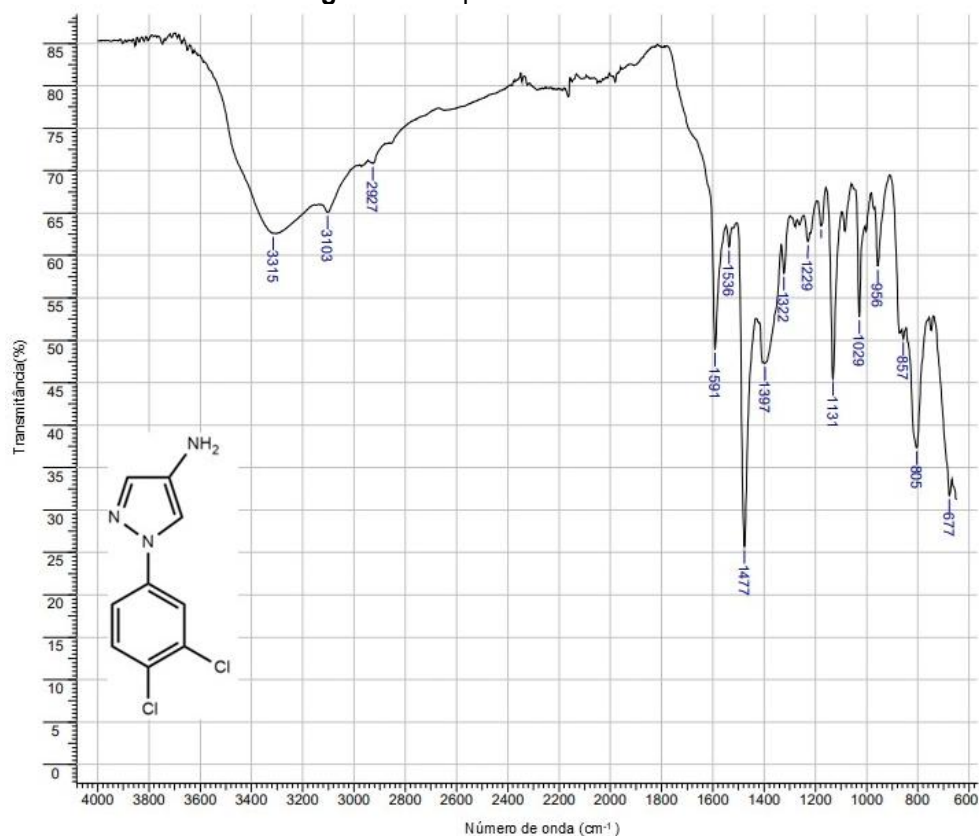
Fonte: próprio autor.

Figura 22: Espectro FT-IR de 5b.



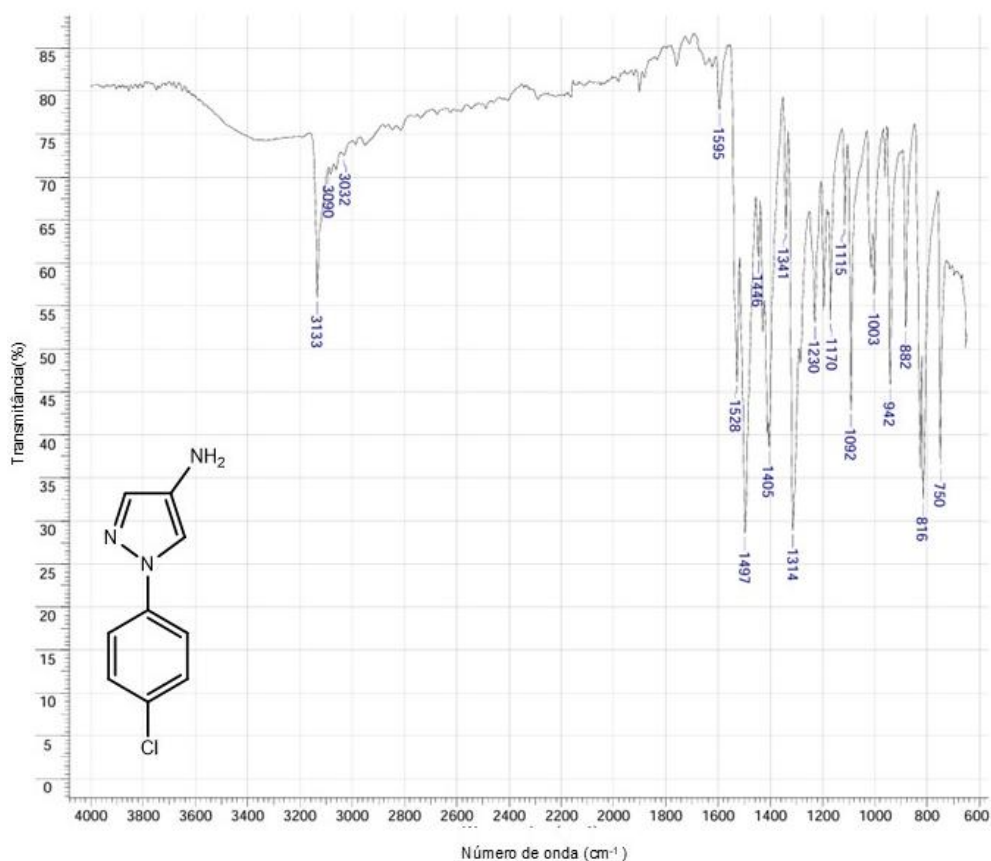
Fonte: próprio autor.

Figura 23: Espectro FT-IR de 5c.



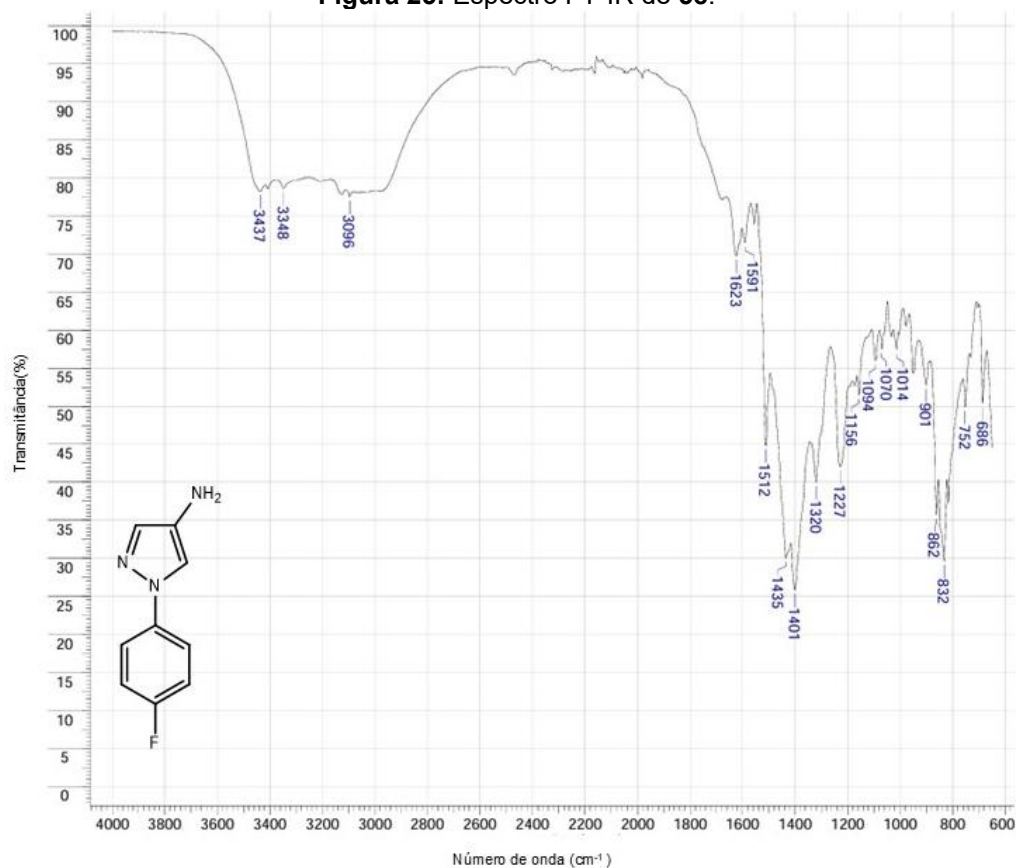
Fonte: próprio autor.

Figura 24: Espectro FT-IR de 5d.



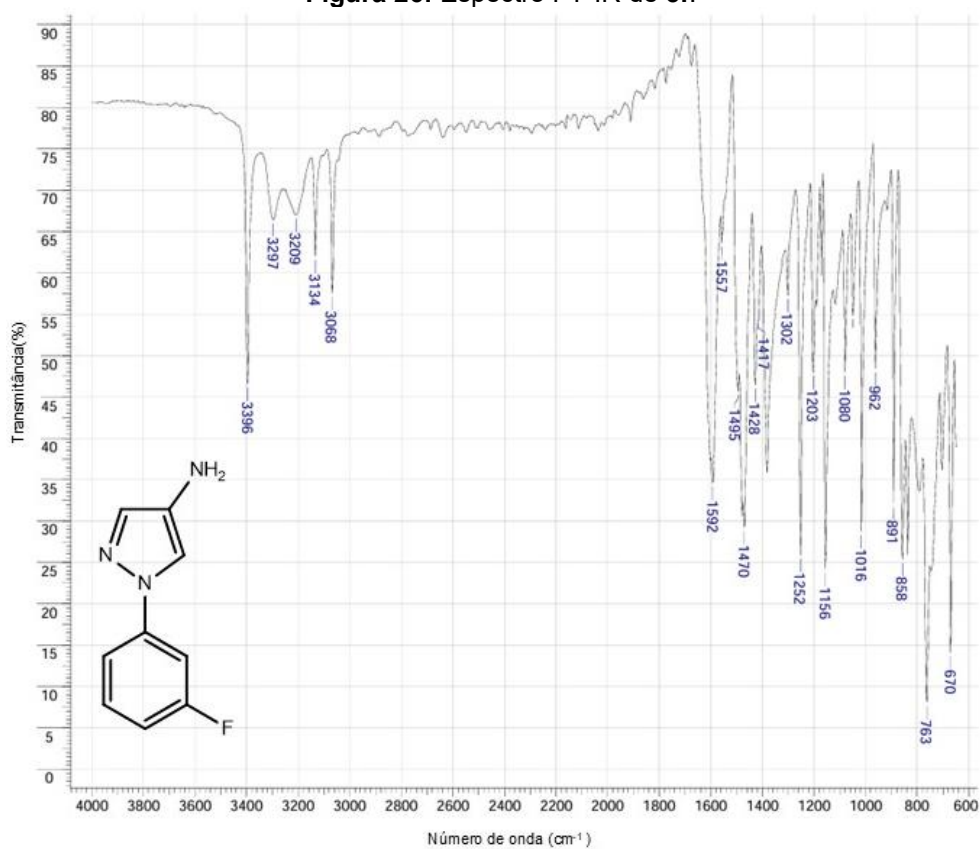
Fonte: próprio autor.

Figura 25: Espectro FT-IR de 5e.



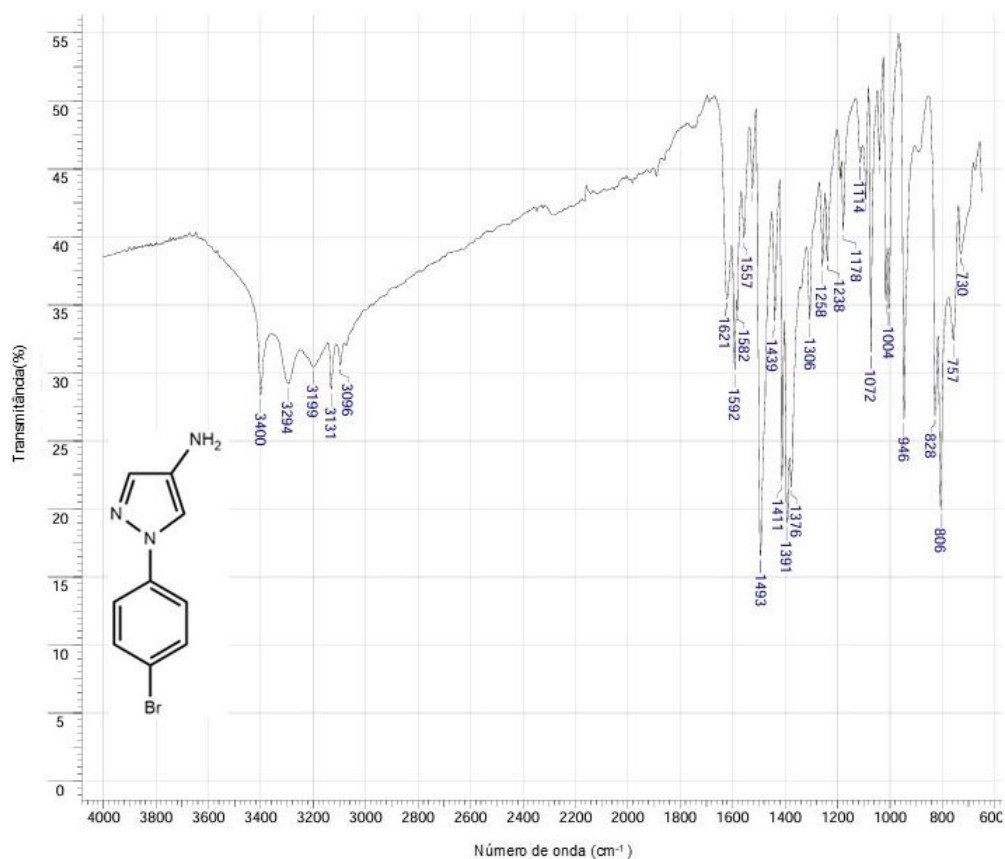
Fonte: próprio autor.

Figura 26: Espectro FT-IR de 5f.



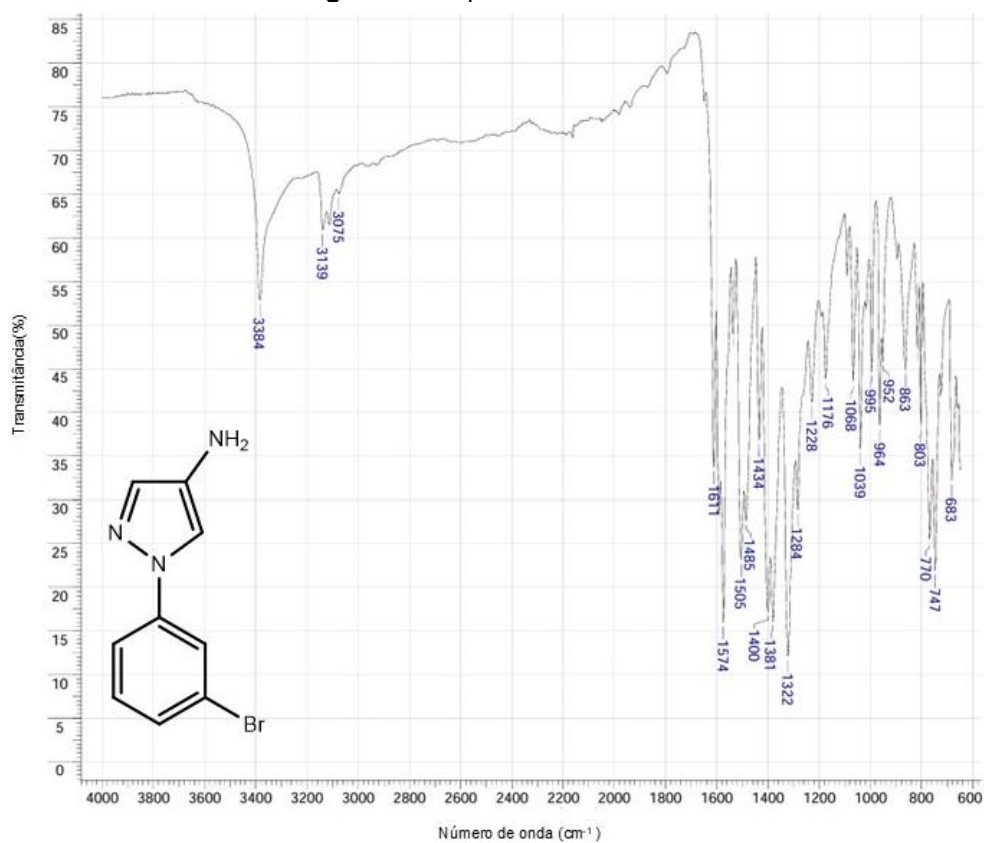
Fonte: próprio autor.

Figura 27: Espectro FT-IR de 5g.



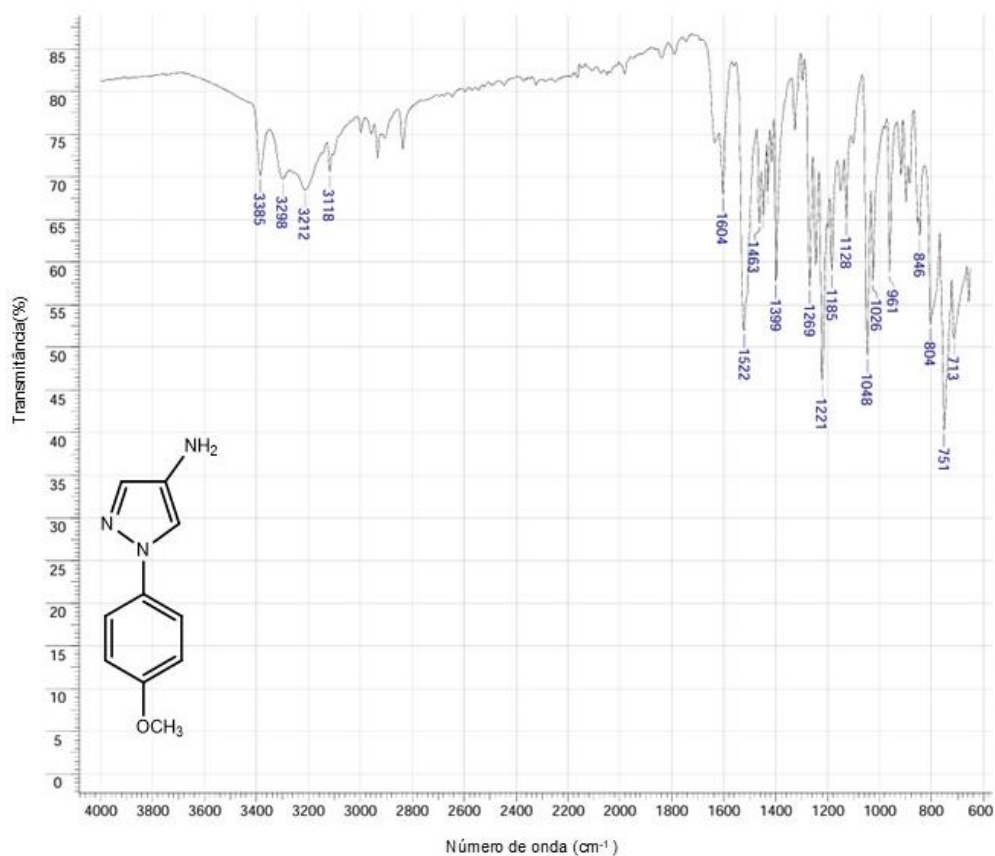
Fonte: próprio autor.

Figura 28: Espectro FT-IR de 5h.



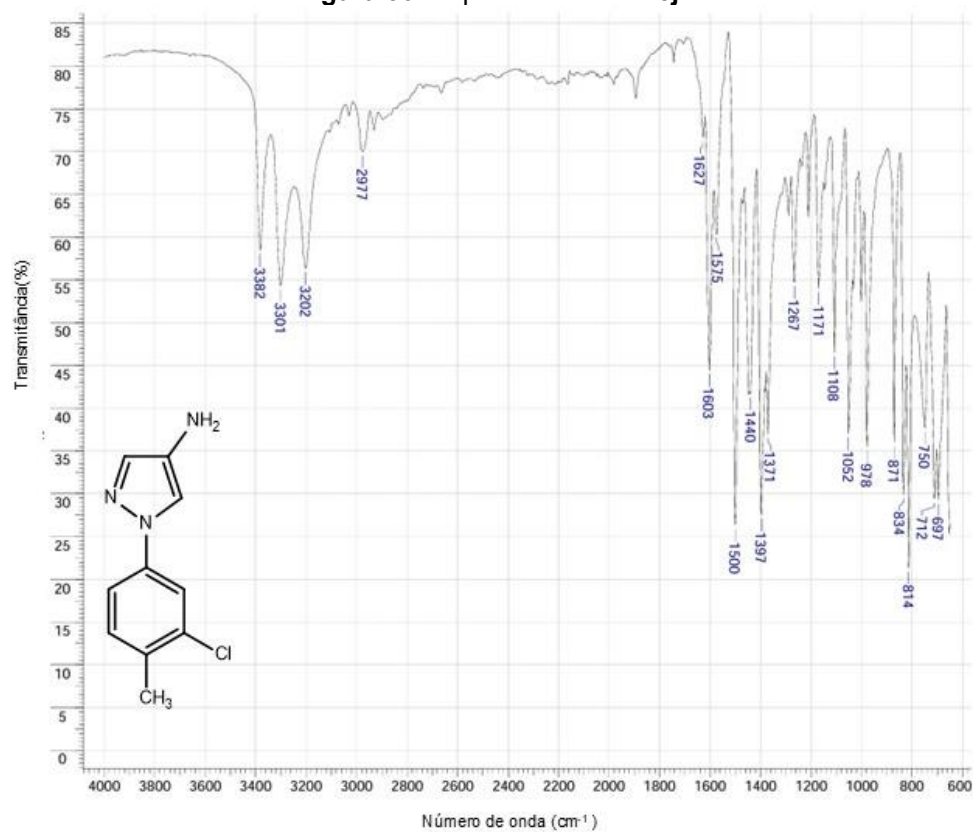
Fonte: próprio autor.

Figura 29: Espectro FT-IR de 5i.



Fonte: próprio autor.

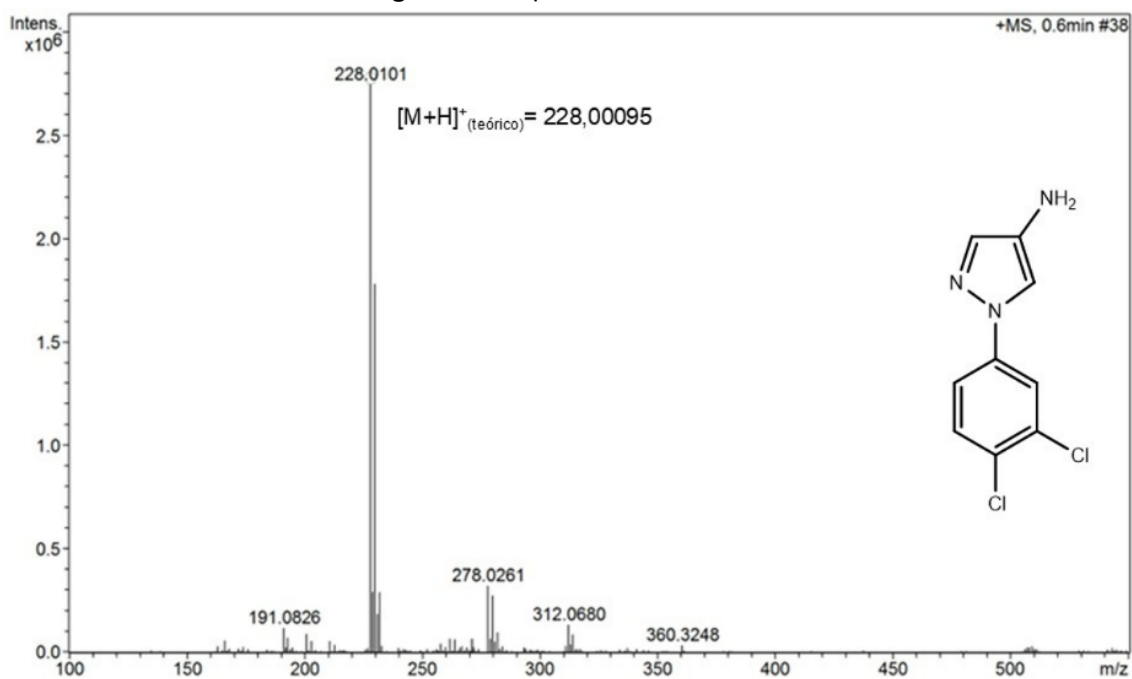
Figura 30: Espectro FT-IR de 5j.



Fonte: próprio autor.

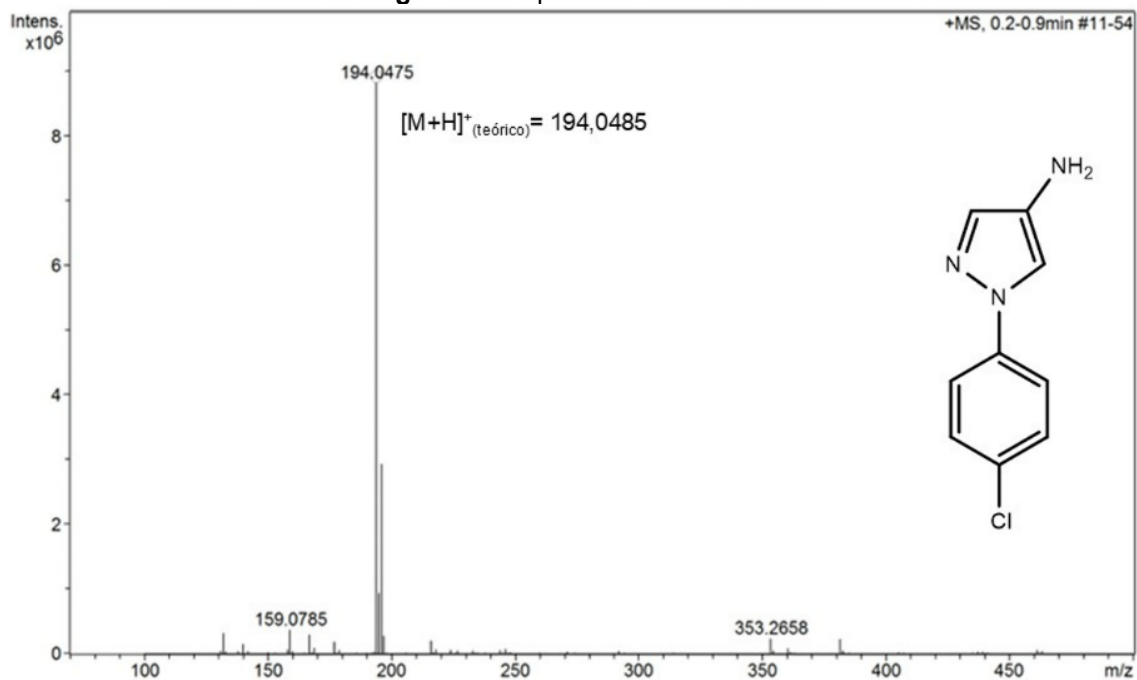
ANEXO D: Espectros HRMS dos derivados 5(c,f,g,j).

Figura 31: Espectro HRMS de 5c.



Fonte: próprio autor.

Figura 32: Espectro HRMS de 5d.



Fonte: próprio autor.

Figura 33: Espectro HRMS de **5f**.

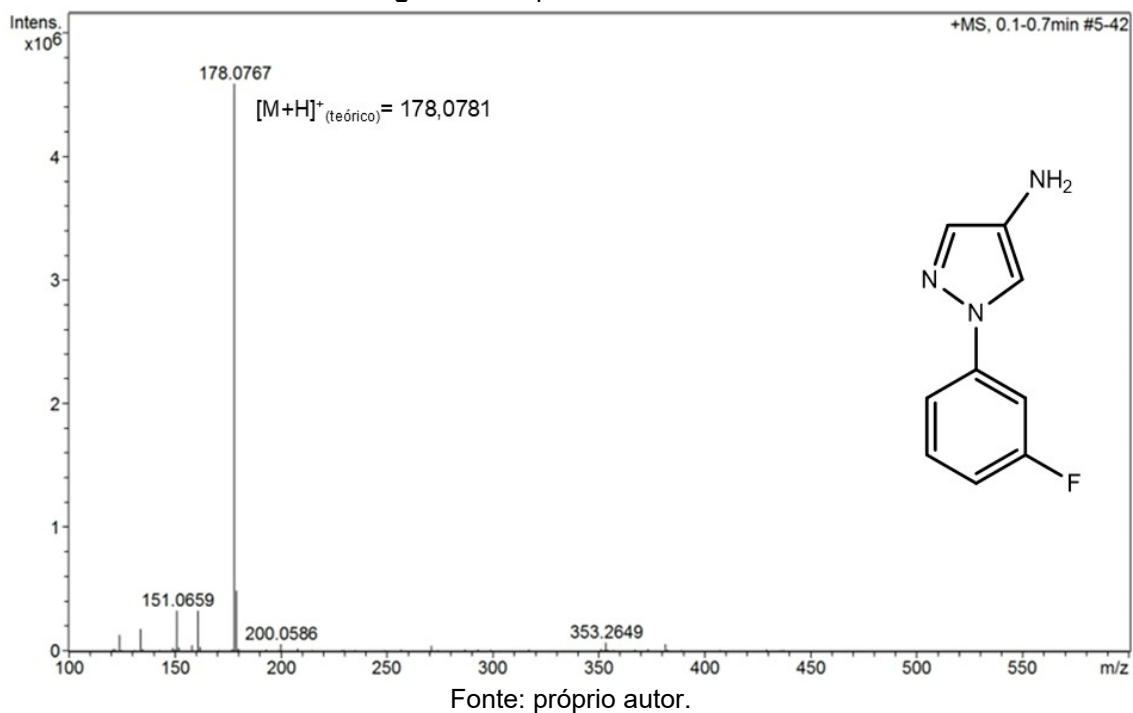


Figura 34: Espectro HRMS de **5g**.

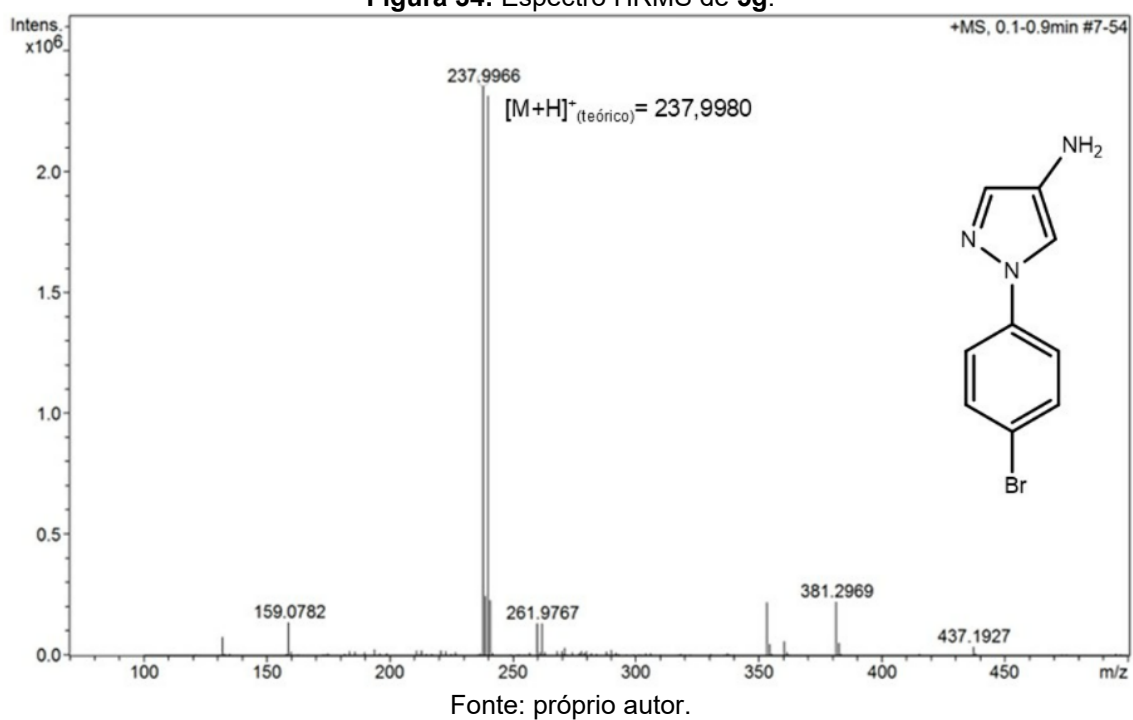
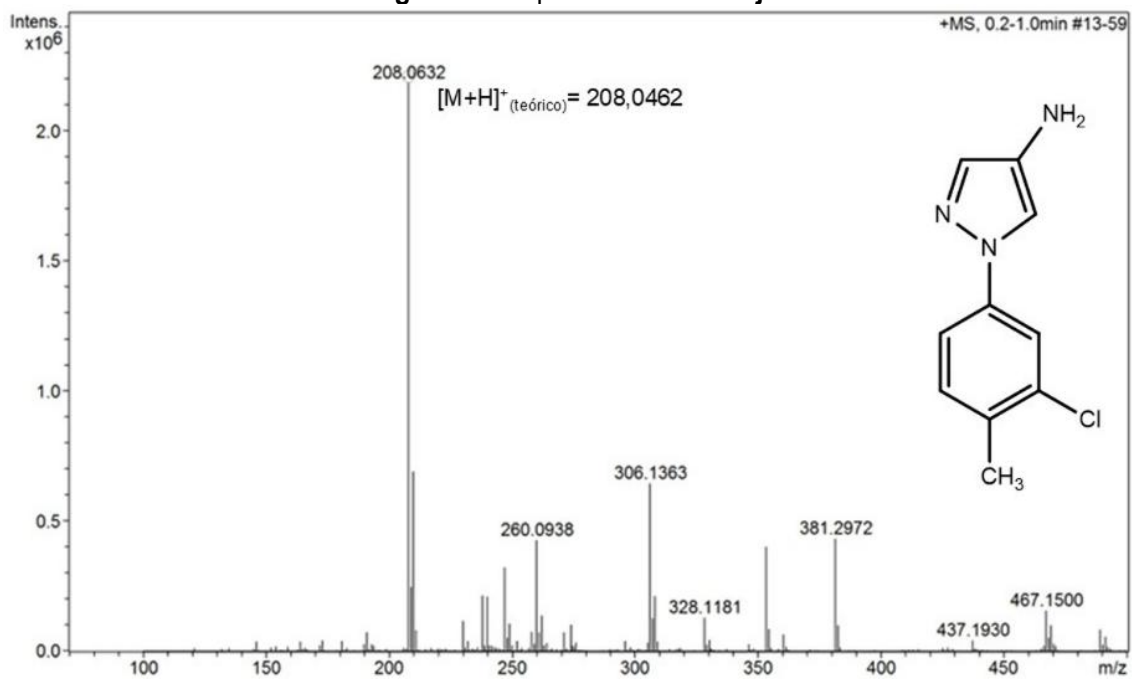


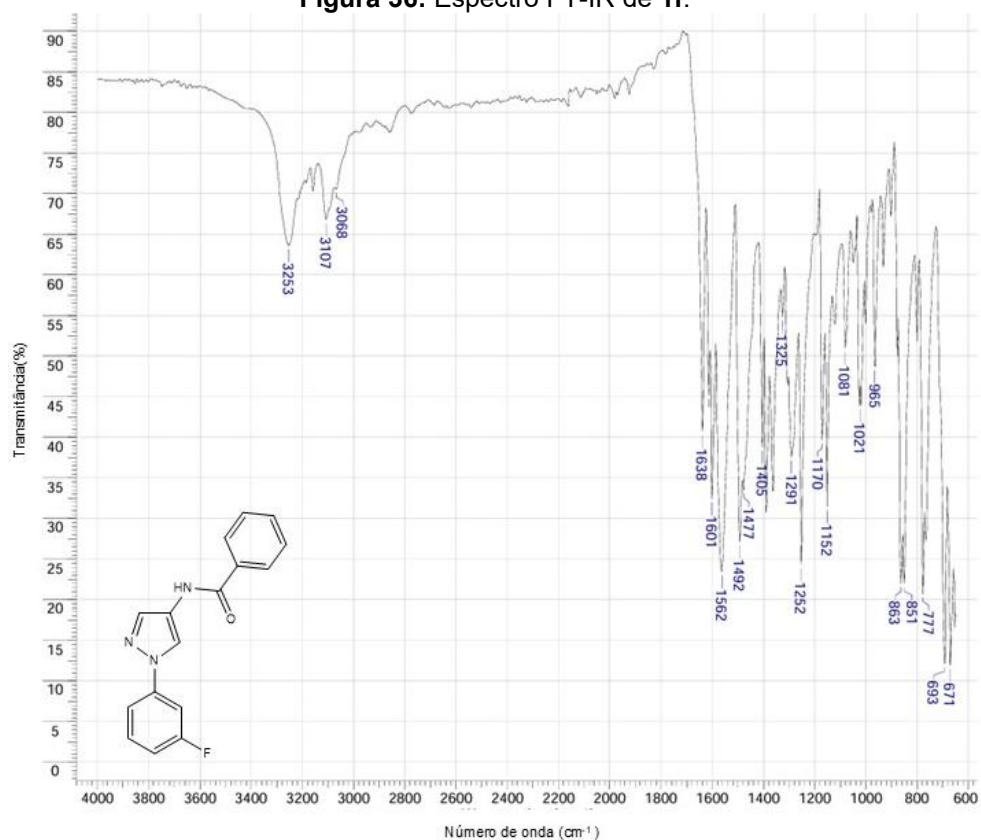
Figura 35: Espectro HRMS de **5j**.



Fonte: próprio autor.

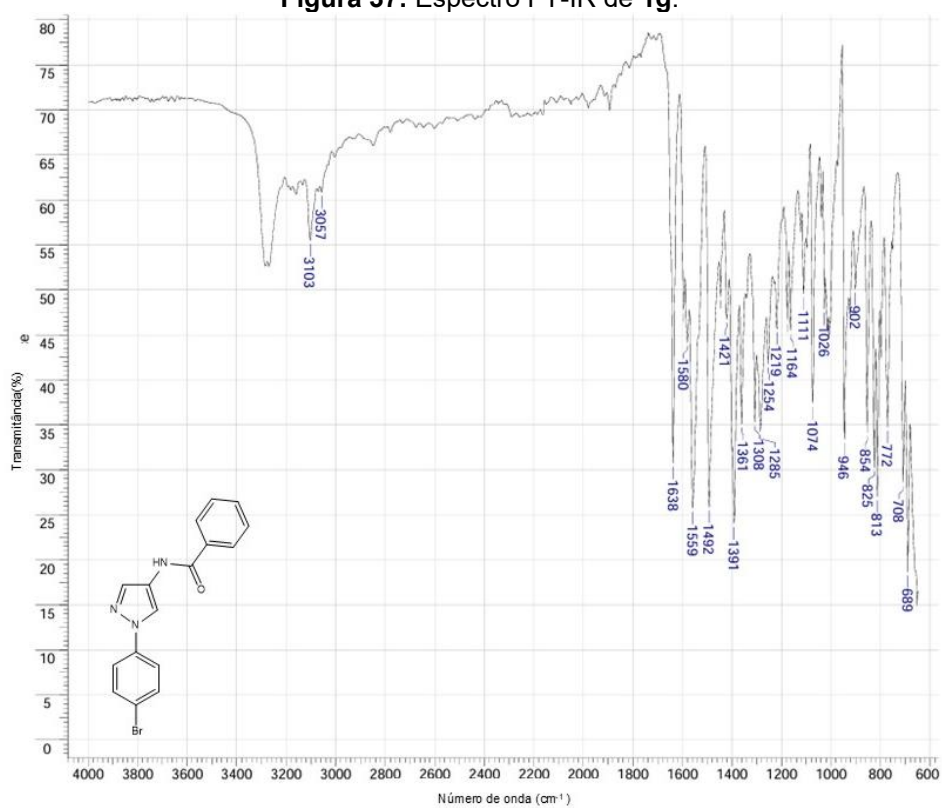
ANEXO E: Espectros FT-IR dos produtos finais 1(f,g)

Figura 36: Espectro FT-IR de 1f.



Fonte: próprio autor.

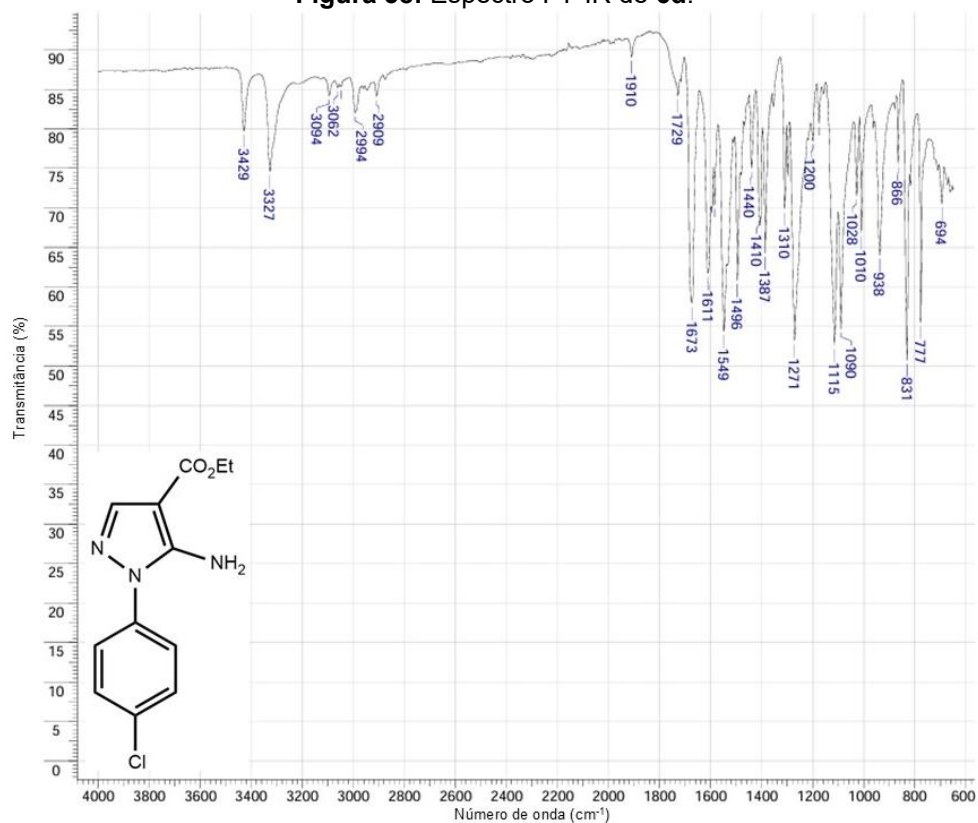
Figura 37: Espectro FT-IR de 1g.



Fonte: próprio autor.

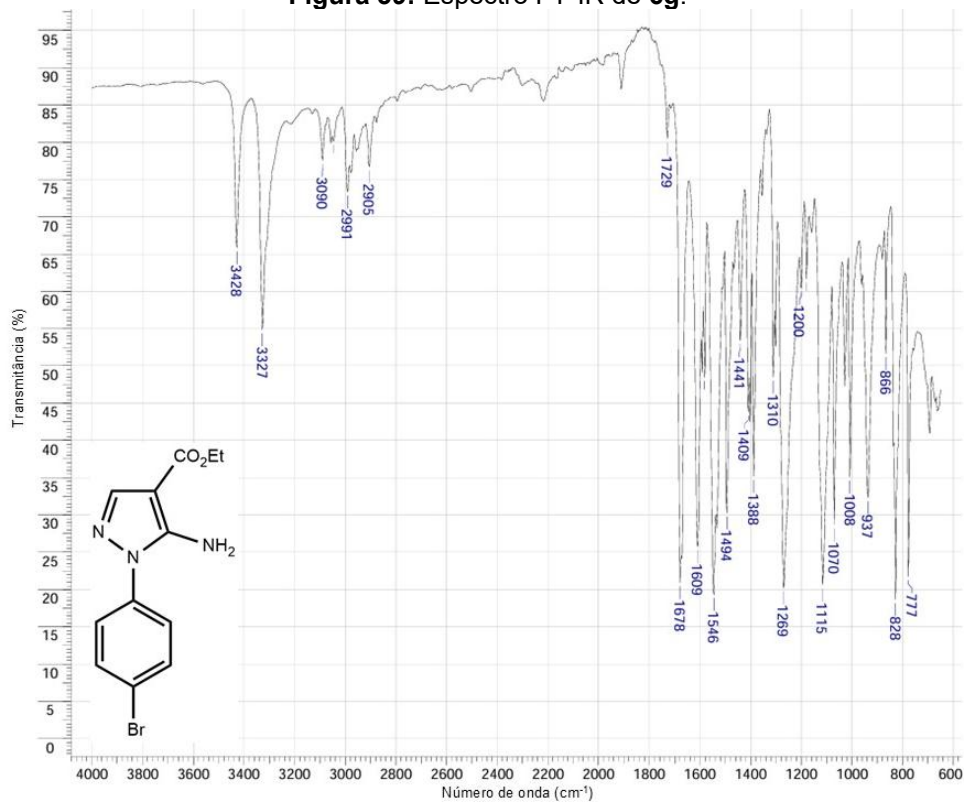
ANEXO F: Espectros FT-IR dos derivados 6(d,g-j).

Figura 38: Espectro FT-IR de 6d.



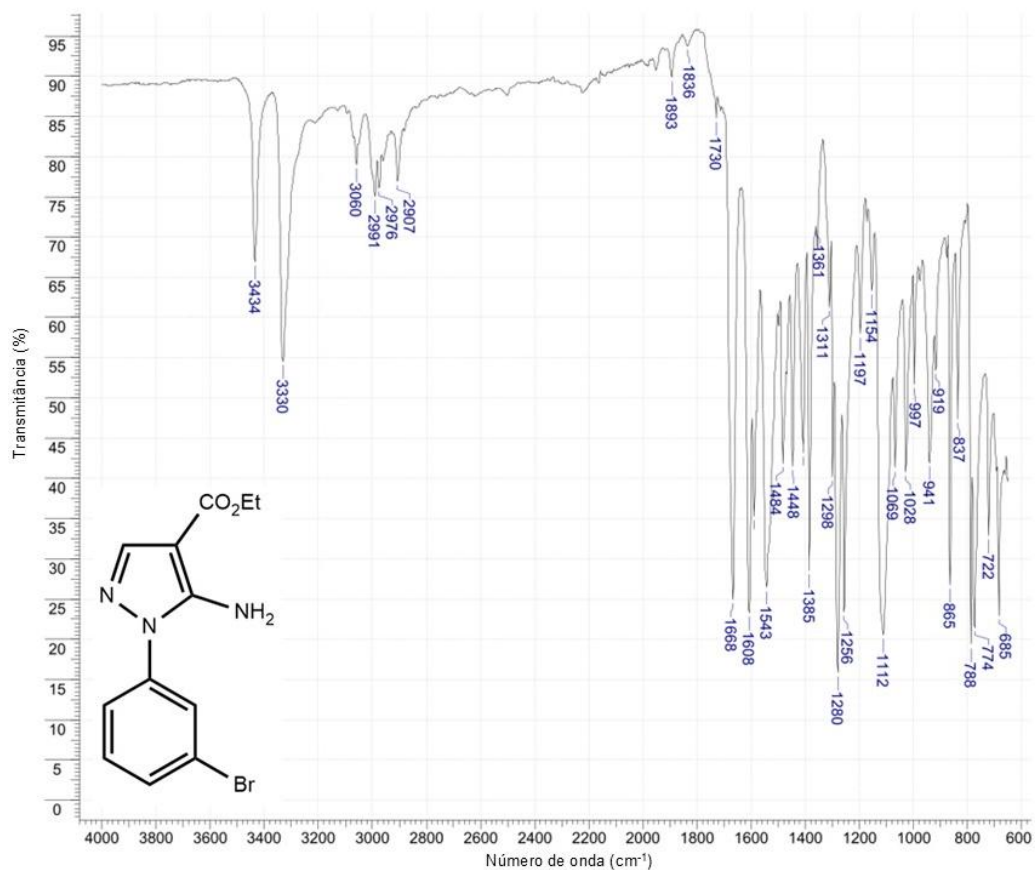
Fonte: próprio autor.

Figura 39: Espectro FT-IR de 6g.



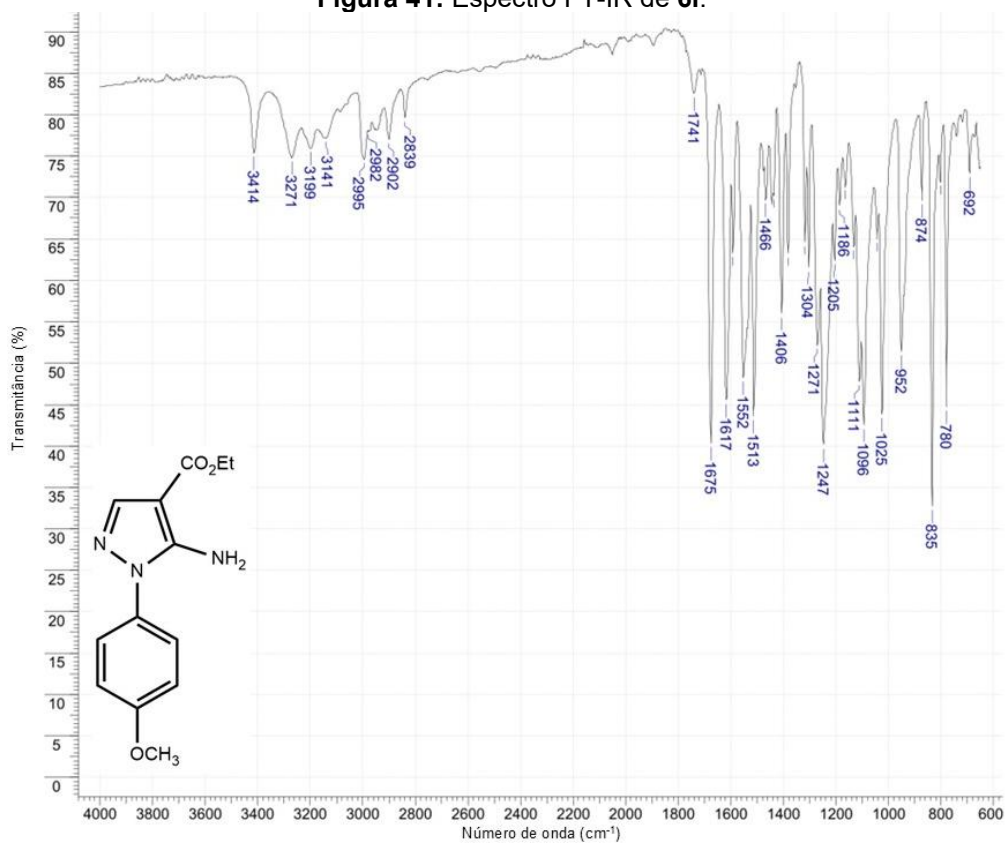
Fonte: próprio autor.

Figura 40: Espectro FT-IR de 6h.



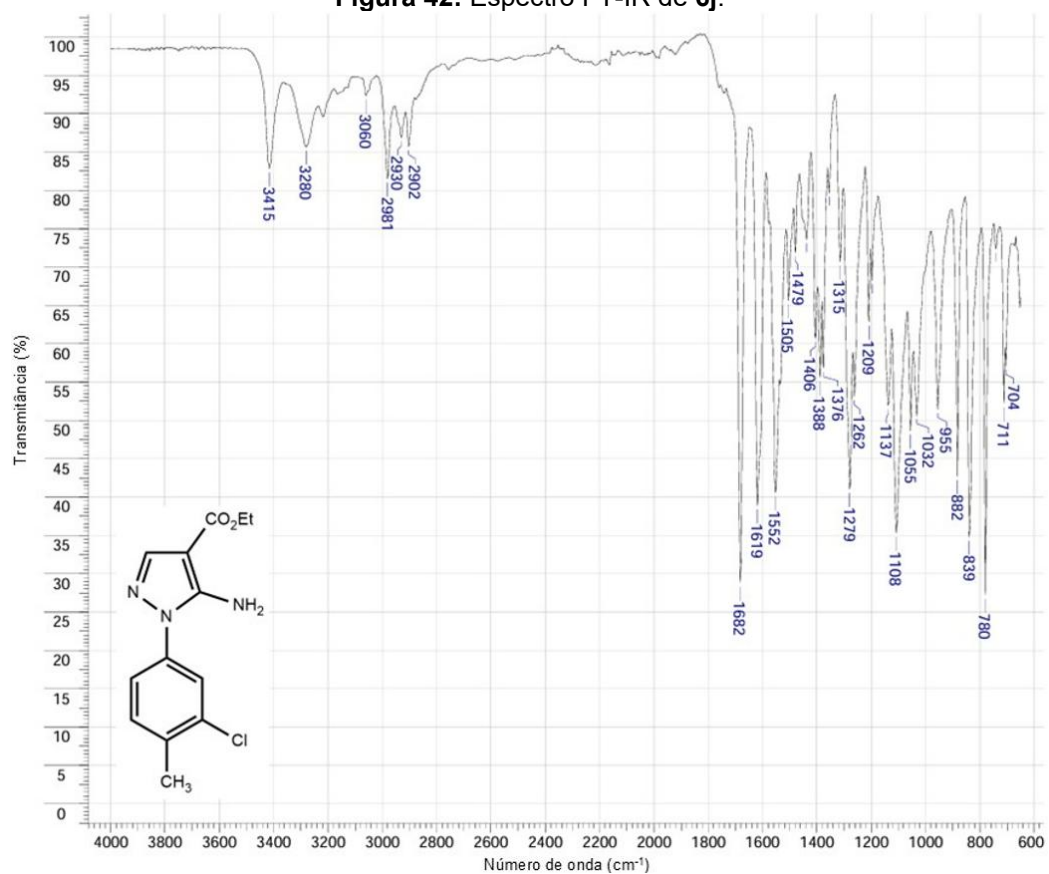
Fonte: próprio autor.

Figura 41: Espectro FT-IR de 6i.



Fonte: próprio autor.

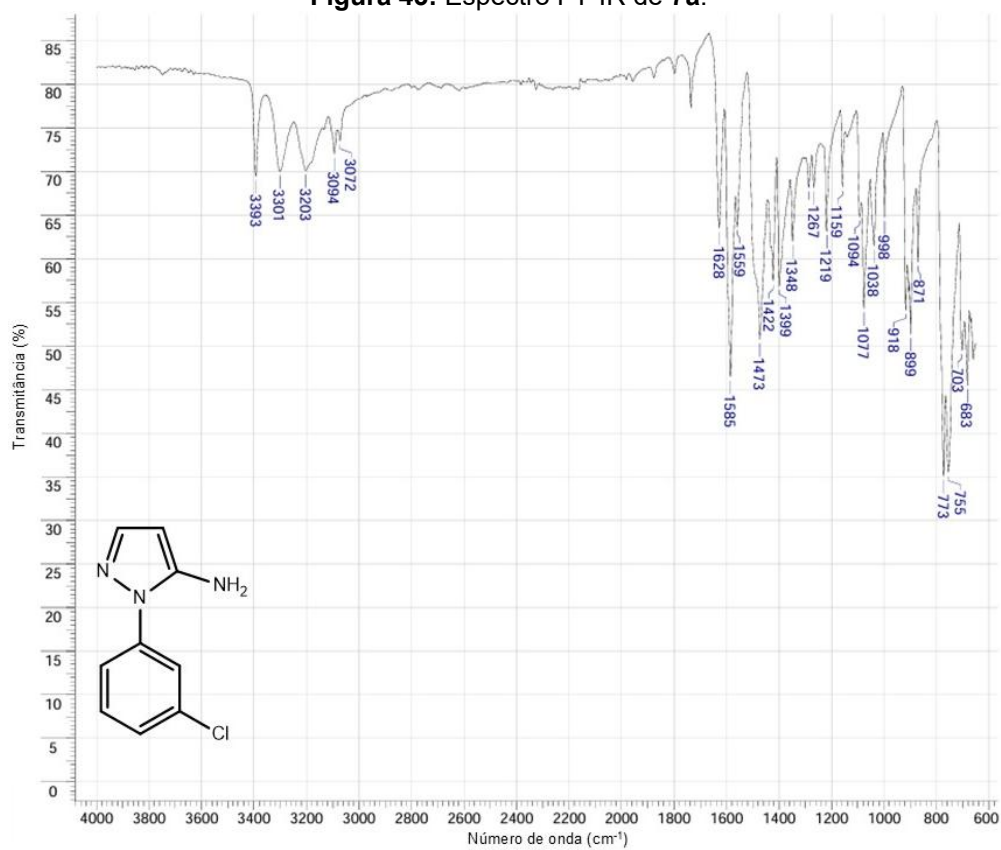
Figura 42: Espectro FT-IR de 6j.



Fonte: próprio autor.

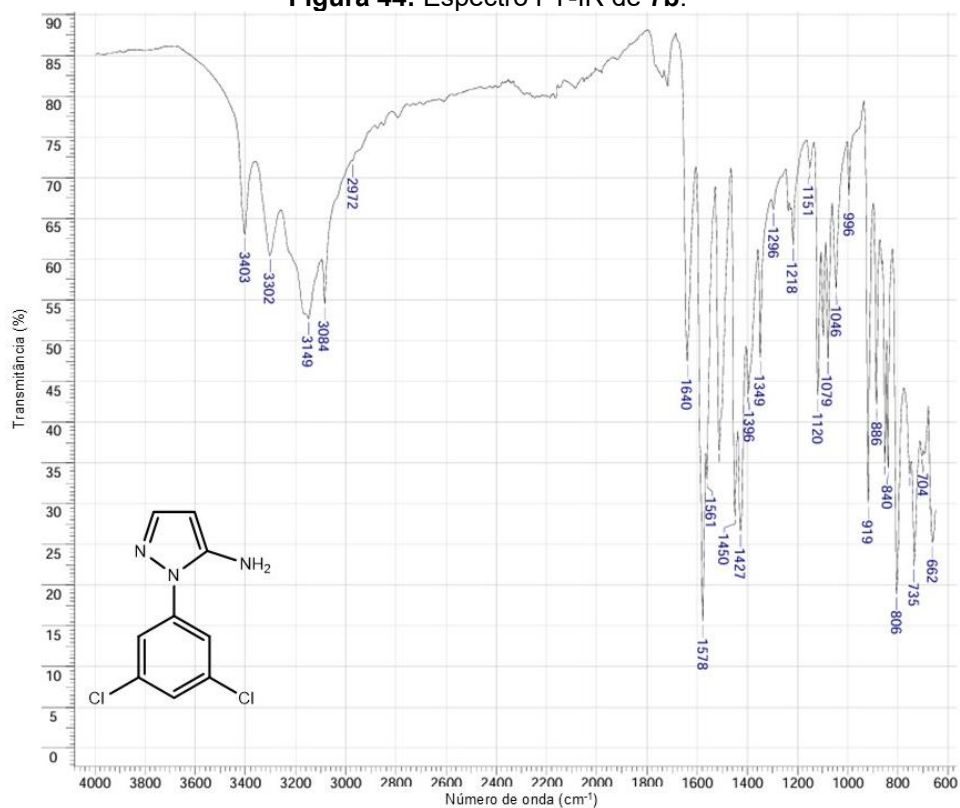
ANEXO G: Espectros FT-IR dos derivados 7(a-f,i,j).

Figura 43: Espectro FT-IR de 7a.



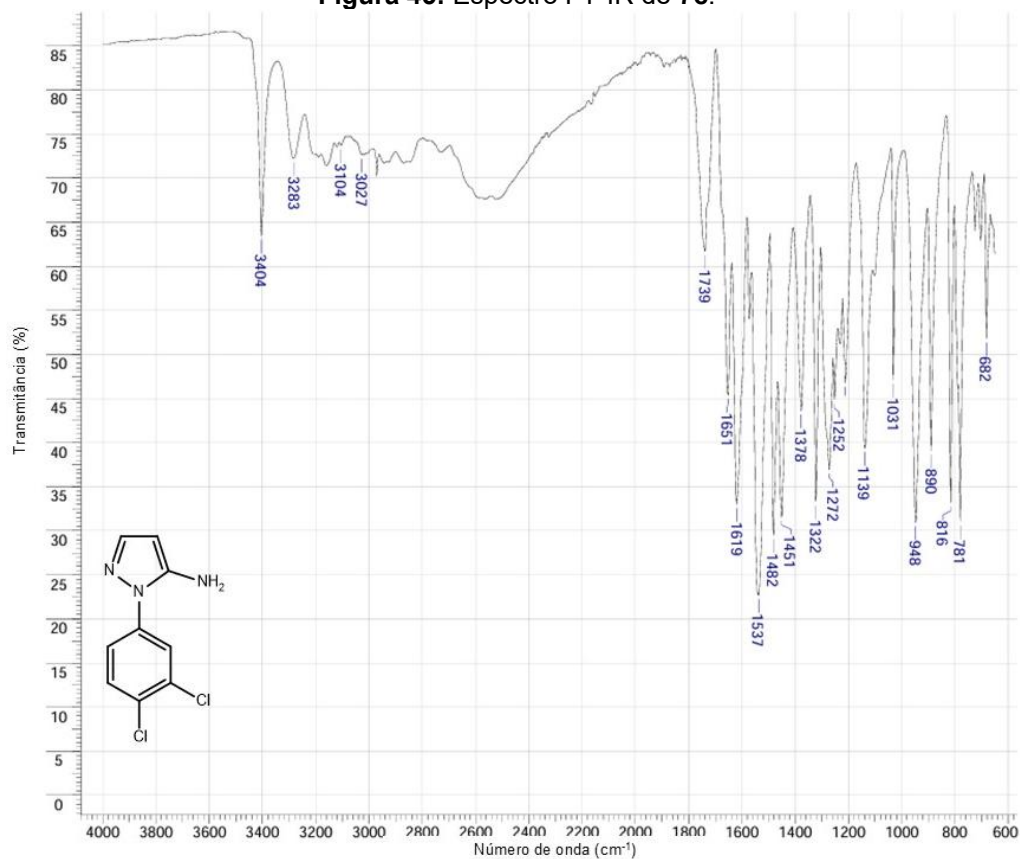
Fonte: próprio autor.

Figura 44: Espectro FT-IR de 7b.



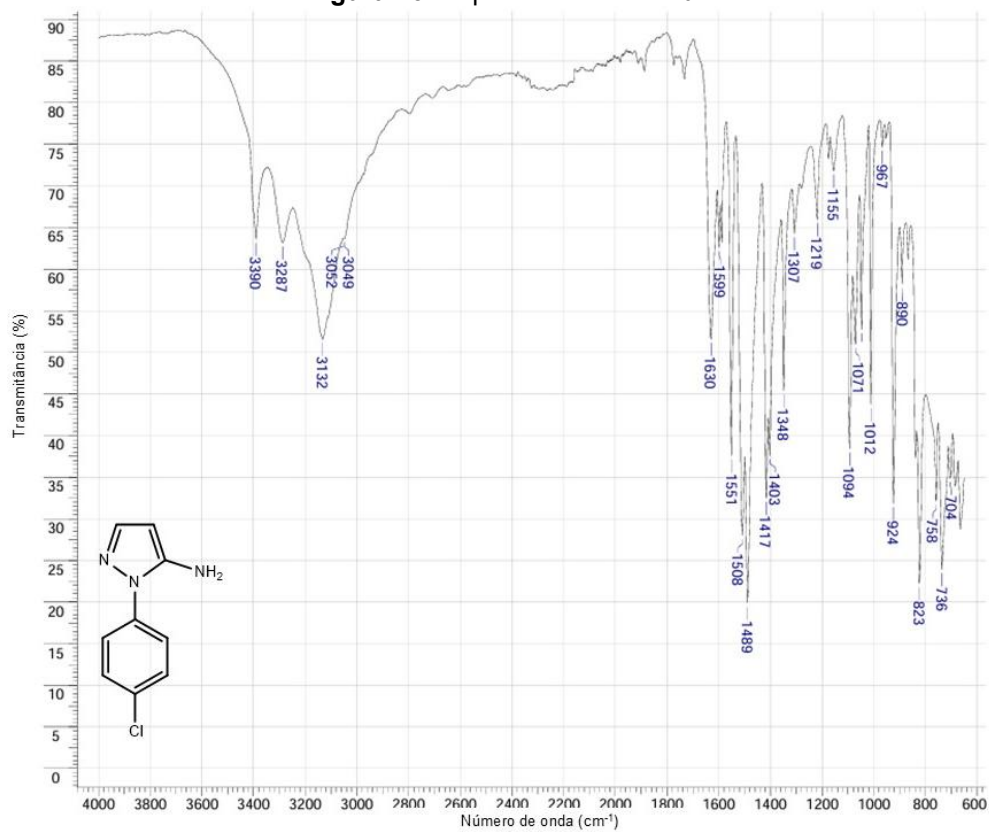
Fonte: próprio autor.

Figura 45: Espectro FT-IR de 7c.



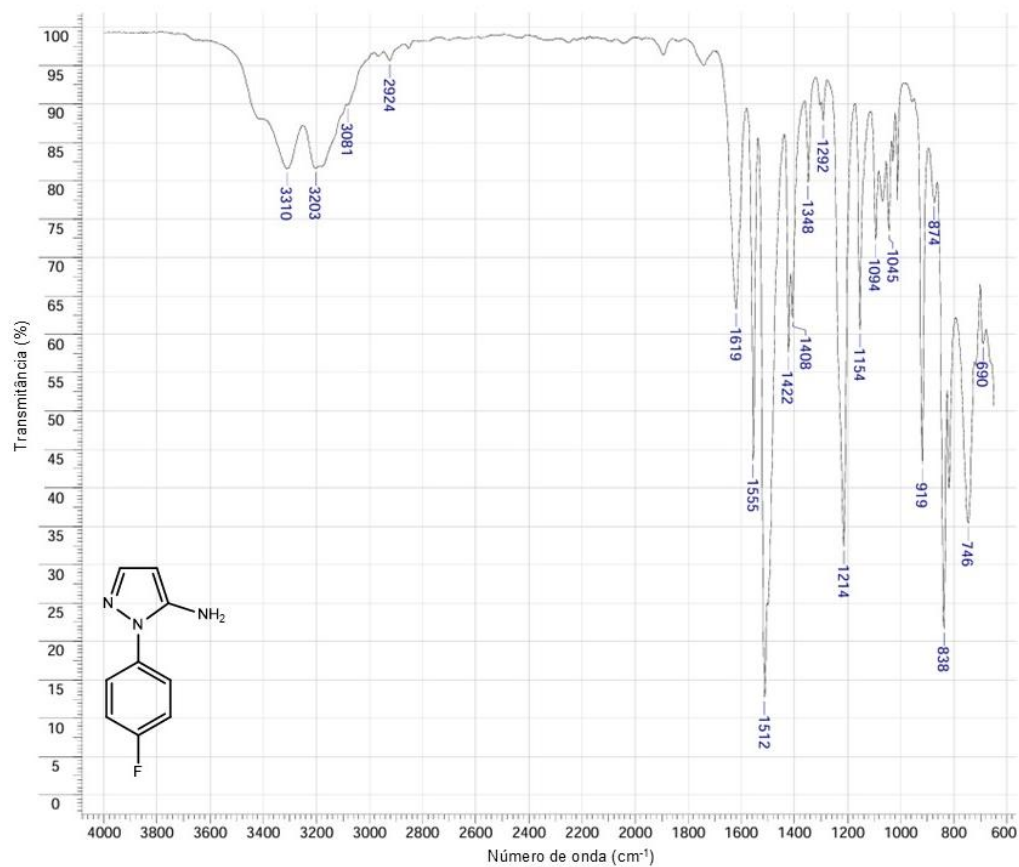
Fonte: próprio autor.

Figura 46: Espectro FT-IR de 7d.



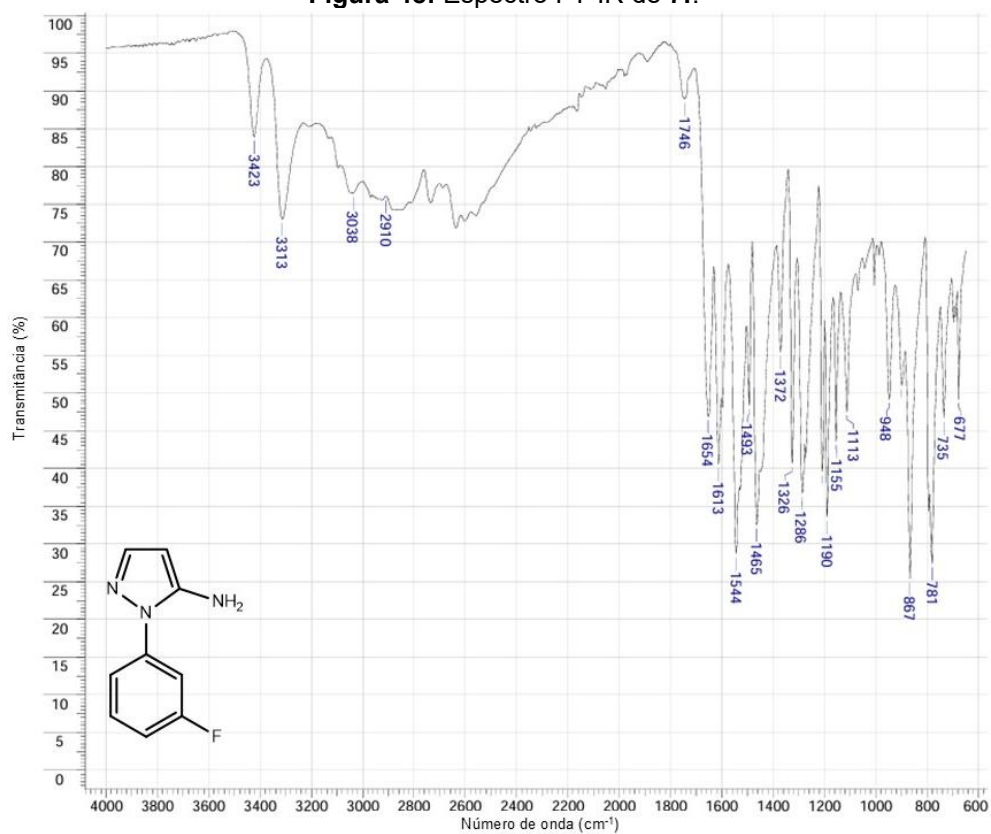
Fonte: próprio autor.

Figura 47: Espectro FT-IR de 7e.



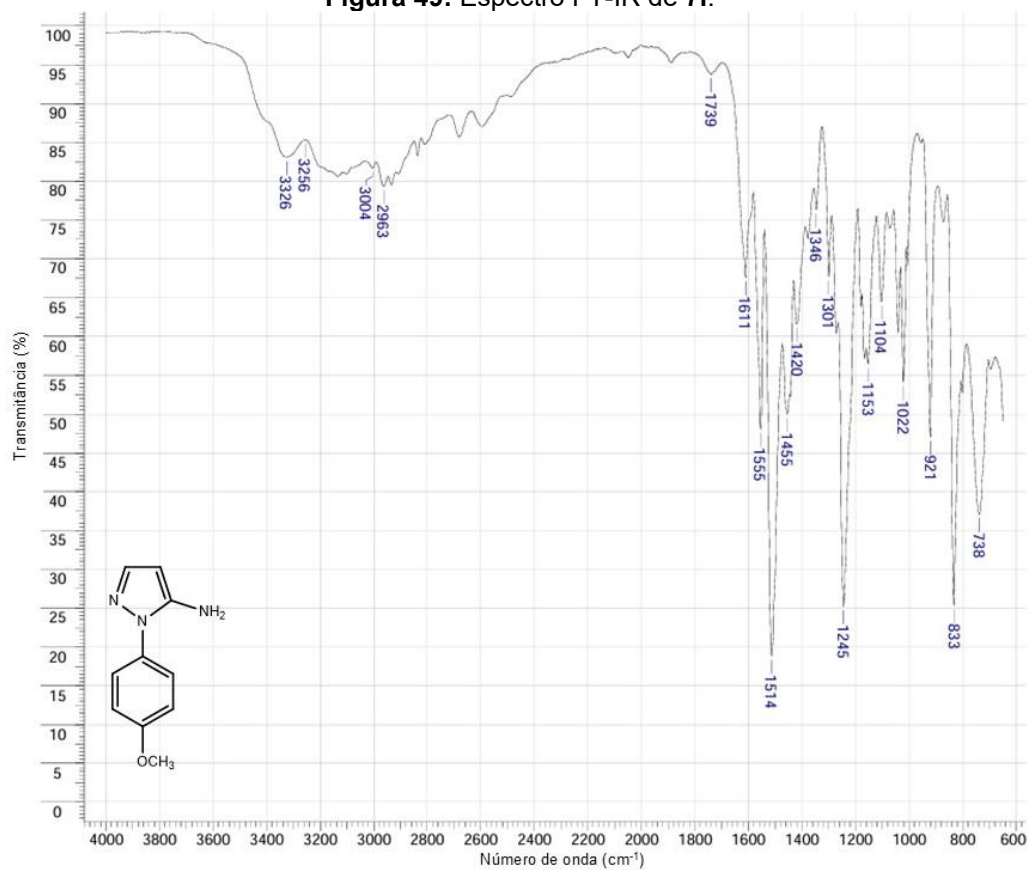
Fonte: próprio autor.

Figura 48: Espectro FT-IR de 7f.



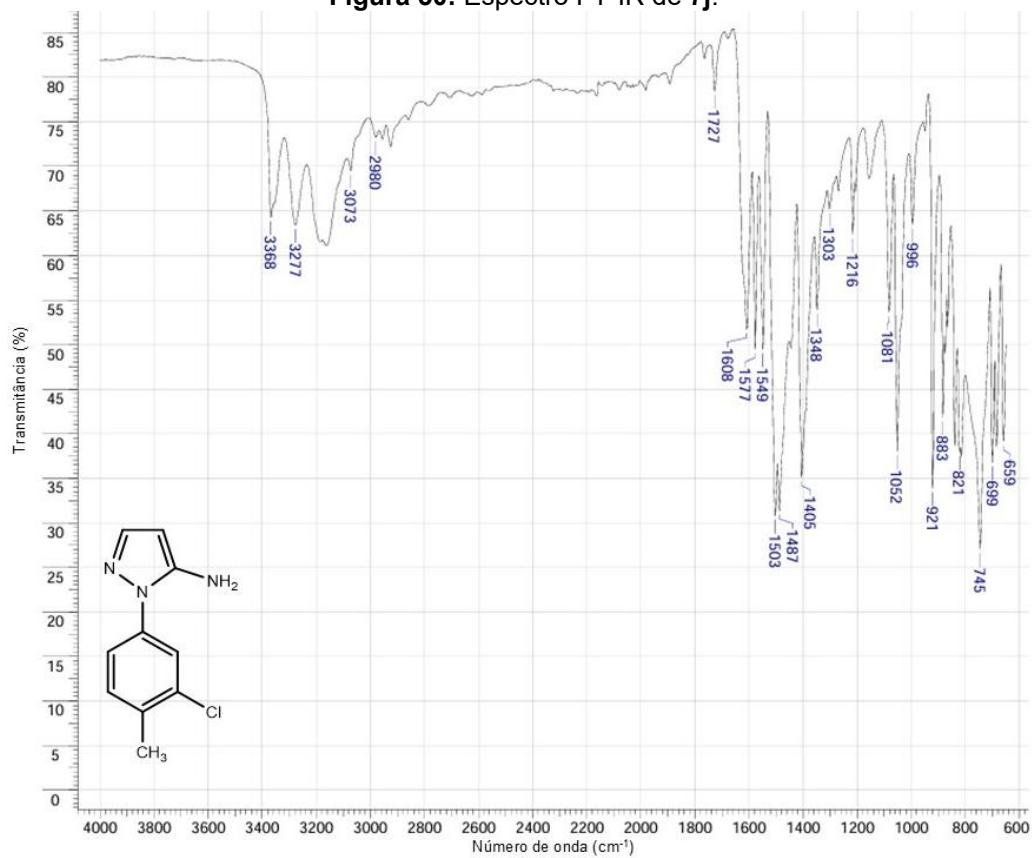
Fonte: próprio autor.

Figura 49: Espectro FT-IR de 7i.



Fonte: próprio autor.

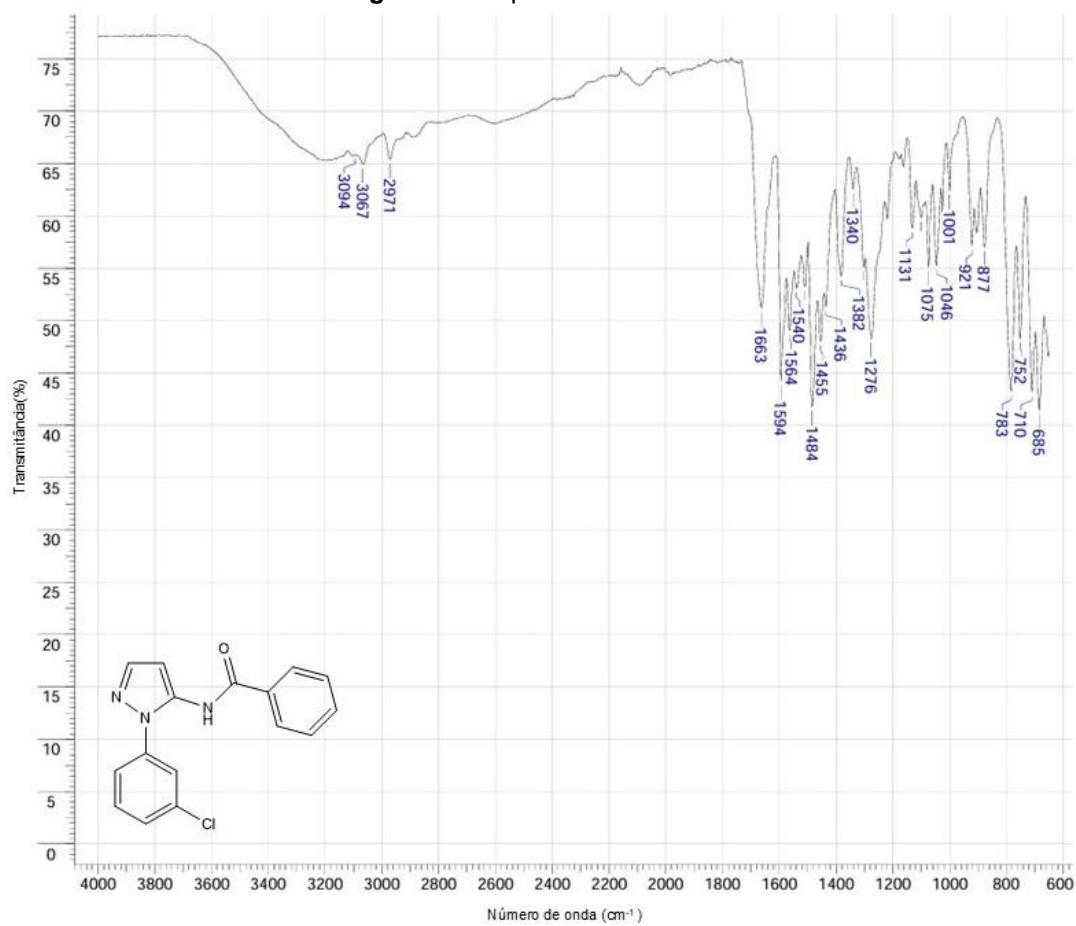
Figura 50: Espectro FT-IR de 7j.



Fonte: próprio autor.

ANEXO H: Espectros FT-IR do produto final 2a.

Figura 51: Espectro FT-IR de 2a.



Fonte: próprio autor.