



Síntese, caracterização e investigação da ação anti-*T. cruzi* de 1-arilpirazol-4-carboxamidas-*N*-propilimidazóis

Leonardo C. Lemos (PG)^{1*}, Maurício S. dos Santos (PQ)¹

¹ Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI), Instituto de Física e Química (IFQ), Itajubá-MG, 37500-903

*leocensi@unifei.edu.br

RESUMO

A Doença de Chagas ainda é um desafio de saúde pública, com tratamentos limitados e efeitos adversos severos. Portanto, há uma procura por novos quimioterápicos que possam gerar menos efeitos adversos e maior eficácia do que os fármacos atuais. Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 13 híbridos pirazol-imidazol, **1(a-m)**, baseados em um *hit* previamente reportado. Os compostos foram completamente caracterizados por FT-IR, RMN ¹H/¹³C, HRMS e PF. Os dados analíticos confirmaram as estruturas propostas, com rendimentos entre 18-71%. Os compostos estão atualmente em avaliação *in vitro* quanto à atividade anti-*T. cruzi*.

Palavras-chave: heterociclo, pirazol, imidazol, carboxamida, Doença de Chagas

Introdução

A Doença de Chagas (DC) é uma mazela causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, que atinge cerca de 7 milhões de pessoas em todo mundo e com registros de 30 mil novos casos anualmente (1). Para a quimioterapia só existem 2 fármacos, o benznidazol (BZ) e o nifurtimox (NF), que necessitam de longos tempos de tratamento. Além disso, apresentam diversos efeitos colaterais, como dores musculares e anorexia, ocasionando, em alguns casos, desistência por parte dos pacientes (2). Visto essa problemática, há a necessidade de desenvolvimento de novos quimioterápicos.

Uma classe de compostos que tem sido muito utilizada no planejamento de potenciais fármacos são os heterociclos, compostos cíclicos que possuem em sua estrutura pelo menos um heteroátomo (3). Dentre os diversos tipos, os compostos nitrogenados, especialmente pirazol e imidazol, estão presentes em substâncias com diversas atividades biológicas, como anti-inflamatória, vasodilatadora, bactericida, fungicida, antiviral, antioxidante, anticoagulante e tripanocida (4-6).

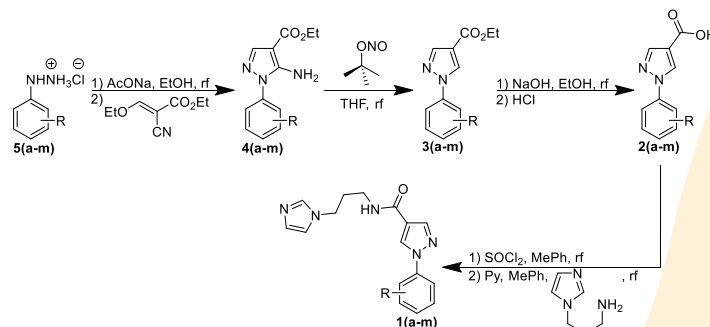
No decorrer dos últimos anos, nosso grupo vem desenvolvendo sistemas pirazólicos para avaliação da ação tripanocida (2,7,8). Dando continuidade aos projetos do grupo, neste trabalho foram sintetizados 13 derivados 1-aril-*N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)1*H*-pirazol-4-carboxamidas inéditas para avaliação da atividade anti-*T. cruzi*.

Experimental

As sínteses dos compostos **1(a-m)** seguiu-se conforme representado no esquema 1. Primeiramente ocorreu a desprotonação

dos cloridratos de arilhidrazina **5(a-m)** utilizando acetato de sódio em etanol, seguido de uma ciclização com (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etila para a obtenção de **4(a-m)**. Posteriormente, foi realizada uma desaminação aprótica com nitrito de *t*-butila em THF, gerando **3(a-m)**, que então foram submetidos a uma hidrólise básica utilizando hidróxido de sódio (NaOH), sendo neutralizado com uma solução de ácido clorídrico (HCl), produzindo **2(a-m)**. Na última etapa, os intermediários **2(a-m)** reagiram com cloreto de tionila (SOCl₂), em tolueno, para gerar os cloretos de ácido correspondentes, que não foram isolados, seguido de uma reação de substituição acílica, utilizando 1-(3-aminopropil)-1*H*-imidazol e piridina como catalisador, obtendo assim os produtos desejados **1(a-m)**.

Esquema 1. Rota sintética para obtenção de **1(a-m)**.



R: a= H, b= 3-Cl, c= 3-Br, d= 3-F, e= 3-NO₂, f= 4-Cl, g= 4-Br, h= 4-F, i= 4-NO₂, j= 4-CH₃, k= 4-OCH₃, l= 3,5-diCl, m= 3,4-diCl

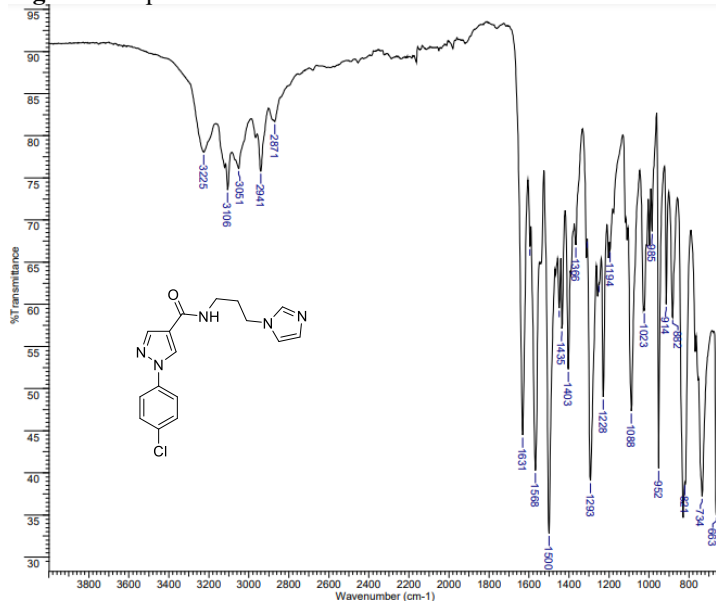
Para as caracterizações foram utilizadas as técnicas de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) para os núcleos ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e ponto de fusão (PF).



Resultados e Discussão

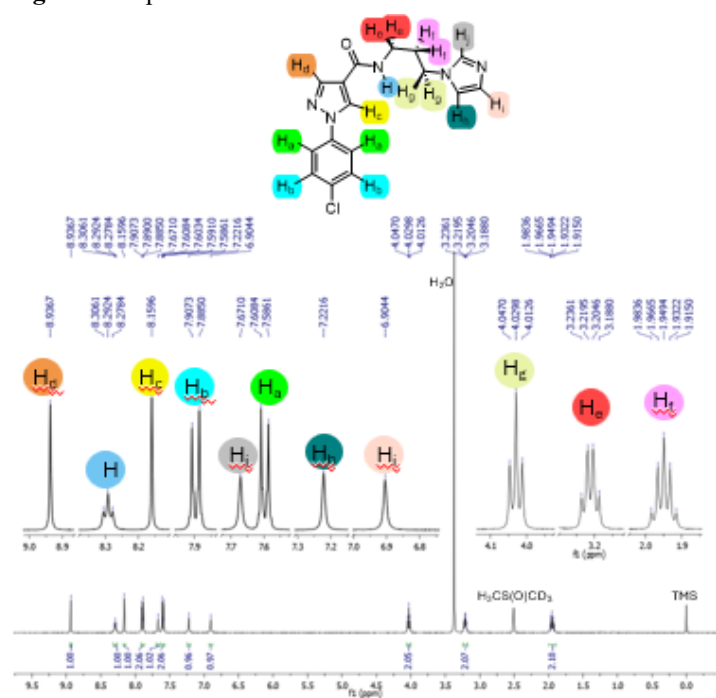
Para exemplificação das análises, serão discutidos os espectros obtidos para o composto **1f**. Ao analisar o espectro de FT-IR (Figura 1), foi possível identificar bandas referentes ao composto desejado, como em 3225 cm^{-1} , atribuída ao estiramento N-H. As bandas em $3106\text{--}3051\text{ cm}^{-1}$ e $2941\text{--}2871\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^3\text{-H}$, respectivamente. A banda em 1631 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento C=O , enquanto as bandas na faixa de $1568\text{ a }1500\text{ cm}^{-1}$ são referentes aos estiramentos C=C/C=N dos anéis aromáticos do composto.

Figura 1. Espectro de FT-IR de **1f**.



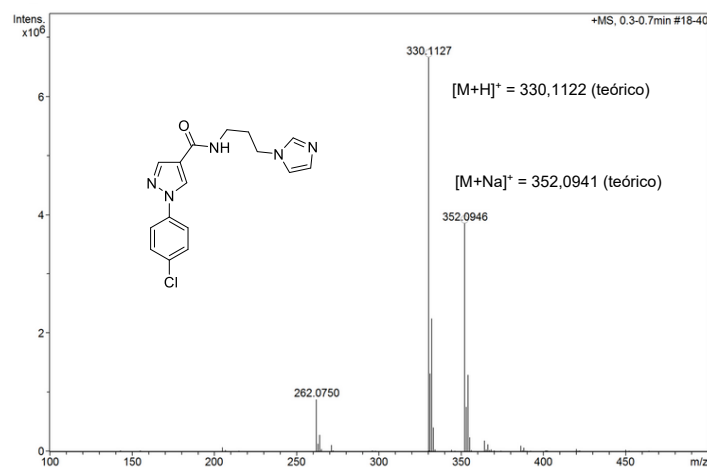
Os espectros de RMN de ^1H corresponderam às estruturas propostas. Na figura 2 é mostrado o espectro de **1f**.

Figura 2. Espectro de RMN ^1H de **1f**.



Os espectros de massas estão condizentes com as razões m/z esperadas, com erros na faixa de 0,3-5,2 ppm. O espectro de **1f** é mostrado na figura 3.

Figura 3. Espectro de HRMS de **1f**.



Conclusões

As análises de FT-IR, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e HRMS, demonstram que os produtos **1(a-m)** foram obtidos, com rendimentos variando de 18 a 71%. As faixas de fusão variaram de $1^\circ\text{ a }2^\circ\text{C}$. Todos os produtos finais estão sendo testados quanto à ação anti-*T. cruzi* no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) na Fiocruz/RJ.

Agradecimentos



Referências

- Brasil, Territorialização e vulnerabilidade para Doença de Chagas. Boletim epidemiológico, 2022.
- L.S. Lara; et al. *Pharmaceutics* **2022**, 14, 955-977.
- T. Qaddir; et al. *The Open Medicinal Chemistry Journal* **2022**, 16, 1-34.
- O. Ebenezer; et al. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, 23, 8117-8159.
- A. Raucci; et al. *ChemMedChem*. **2024**, 1-53.
- A. Rusu; et al. *Pharmaceutics* **2023**, 15, 2554-2605.
- L.M.R. Orlando; et al. *Molecules* **2021**, 26, 6742-6770.
- C.N.Pereira; et al. *Current Organic Synthesis* **2023**, 20, 707-715.