



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS**

**1-(2,4-Diclorofenil)-1*H*-pirazóis: Síntese, Análise Estrutural e
Interação com os Receptores Canabinóides CB₁**

Tese de Doutorado

Pablo Machado

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

**1-(2,4-DICLOROFENIL)-1*H*-PIRAZÓIS: SÍNTESE, ANÁLISE
ESTRUTURAL E INTERAÇÃO COM OS RECEPTORES
CANABINÓIDES CB₁**

por

PABLO MACHADO

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de
Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em
Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS),
como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**1-(1,4-Diclorofenil)-1*H*-pirazóis: Síntese, Análise Estrutural e Interação com
os Receptores Canabinóides CB₁**

elaborada por
Pablo Machado

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

Prof. Dr. Andre Arigony Souto – PUCRS

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – UFPel

Prof. Dr. Juliano Ferreira – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 25 de junho de 2010.

*À Mãe Natália, Tia Preta e ao Irmãozinho João Vitor
por toda ajuda, paciência, incentivo e carinho.
Para vê-los felizes, qualquer esforço é pouco....*

*Ao meu irmão **Ronimar** (in memorium)
meu eterno exemplo de inteligência
e força de vontade. Saudade sem Fim...*

*Ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins
pela orientação, pelos ensinamentos de vida
e exemplo profissional*

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial ao Prof. Dr. Helio G. Bonacorso, Prof. Dr. Nilo Zanatta e Prof. Dr. Alex Flores pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Nilo Zanatta, Dr. Juliano Ferreira e Dr. Wilson João Cunico Filho, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação.

Aos colegas e amigos do laboratório: Marcelo Rossatto, Lucas Pizzuti, Sidnei Moura, Fernanda Andreia Rosa, Gabriela Fiss, Emerson Guarda, Paulo Beck, Clarissa Frizzo, Lilian Buriol, Dayse das Neves, Pâmela Jones, Marildéia, Krelvis, Cerúlia e a outros tantos que já passaram pelo laboratório do Prof. Marcos.

Aos alunos de iniciação científica, Glauber Renan Lima (Glauberina) e Mariane Rotta (Maricleide), pela colaboração no trabalho experimental.

Aos integrantes do Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia-UFSM, em especial ao professor Dr. Juliano Ferreira e ao doutorando Jardel Gomes Villarinho pela inestimável ajuda com os ensaios de ligação específica.

Aos Amigos e mais que amigos do Laboratório do Professor Alex F. C. Flores: Juliene, Alynnosa, Maurette e Bruna Luiza Kunh.

Não poderia faltar o agradecimento especial aos amigos Letiére (Xuxito) e Diego.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Valéria Velásquez e Ademir Sartori.

Ao Professor Dr. Alex Flores e à Maria Angélica pela oportunidade de trabalhar no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

Às entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.

*“The most fundamental and lasting
objective of synthesis is not production
of new compounds, but production of properties”*

George S. Hammond, Norris Award Lecture, 1968.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

1-(2,4-Diclorofenil)-1*H*-pirazóis: Síntese, Análise Estrutural e Interação com os Receptores Canabinóides CB₁

AUTOR: Pablo Machado
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 25 de junho de 2010.

Este trabalho descreve um método para obter catorze enonas [$\text{EtO}_2\text{CC(O)C(R}^2\text{)=C(R}^1\text{)OR}$, onde R = H, Me; R¹ = Pr, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-CIC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, Fur-2-il; R² = H; R¹,R² = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, 3,4-diidronaftalen-2-il] a partir da acilação de acetais com cloreto de etil oxalila. A reação de ciclocondensação desses substratos com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina utilizando irradiação de ultrassom forneceu uma série de 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis em 71-92% de rendimento. Os pirazóis sintetizados (R¹,R² = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-) sofreram hidrólise em meio básico conduzindo aos respectivos ácidos carboxílicos (94-97%) os quais foram convertidos aos cloretos de ácido correspondentes após reação com cloreto de tionila. A reação desses cloretos de ácido com aminas primárias (piperidin-1-ilamina, propilamina, 2-morfolin-4-il-etilamina, anilina, 4-metoxifenilamina, 4-nitrofenilamina) conduziram aos respectivos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis em 85-97% de rendimento. Adicionalmente aos dados espectroscópicos, a estrutura dos compostos foi estudada por experimentos de difração raios-X. Uma vez que os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis são estruturalmente análogos ao Rimonabanto, um conhecido antagonista dos receptores CB₁, foram realizados ensaios de ligação específica desses compostos para o receptor canabinóide CB₁. O ligante mais promissor, candidato a protótipo, foi o 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-

il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[*c*]pirazol o qual deslocou, aproximadamente, 100% do [³H]Rimonabanto nos ensaios realizados.

Palavras-chave: pirazóis, ultrassom, estrutura, raios-X, canabinóides, Rimonabanto

ABSTRACT

Doctoral Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

1-(2,4-dichlorophenyl-1*H*-pyrazoles: Synthesis, Structural Analysis and Interactions with Cannabinoid Receptors CB₁

AUTHOR: Pablo Machado
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, June 25, 2010.

A method to obtain fourteen enones [EtO₂CC(O)C(R²)=C(R¹)OR, where R = H, Me; R¹ = Pr, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-CIC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, Fur-2-yl; R² = H; R¹,R² = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, 3,4-dihydronaphthalen-2-yl] from acylation of acetals with ethyl oxalyl chloride is reported. The cyclocondensation reaction of these substrates with 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride under ultrasound irradiation furnished a series of 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-ethylcarboxylate-1*H*-pyrazoles in 71-92% yields. The pyrazole ester derivatives with R¹,R² = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, and (CH₂)₆- suffered hidrolysis reaction in basic media supplied the carboxylic acids (94-97%) which were converted to the corresponding acid chlorides after reaction with thionyl chloride. The reaction of acid chlorides with primary amines (piperidin-1-ylamine, propylamine, 2-morpholino-4-yl-ethylamine, aniline, 4-metoxiphenylamina, 4-nitrophenylamina) led to respective 3-carboxamide-1-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazoles in 85-97% yields. In addition to spectroscopic data the structure of the compounds was studied by X-ray diffraction experiments. Since, the 3-carboxamide-1-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazoles are structurally similar to Rimonabant, a known antagonist of CB₁ receptors, binding assays were performed to the cannabinoid receptor CB₁. The most promising ligand and candidate to become prototype was the 1-(2,4-dichlorophenyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1*H*-cycloocta[c]pyrazole-3-carboxylicacid-piperidin-1-ylamide which shifted approximately 100% of [³H]Rimonabant in the tests.

Key words: pyrazoles, ultrasound, structure, X-ray, cannabinoids, Rimonabant

SUMÁRIO

Resumo.....	x
Abstract.....	xii
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Figuras.....	xviii
Lista de Abreviatura e Símbolos.....	xxvii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. Síntese dos 4-etóxi-2-oxo-3-butenoatos de alquila.....	16
2.2. Síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis.....	18
2.3. Síntese dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	24
2.4. Difratometria de Raios-X de 3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis e 3-carboxiamida-1 <i>H</i> -pirazóis.....	32
2.5. Principais estratégias para obtenção de novos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis capazes de interagir com os receptores CB ₁	46
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	51
3.1. Numeração dos Compostos.....	53
3.2. Nomenclatura dos Compostos 2-18	56
3.3. Síntese das enonas 2a-n	68
3.4. Identificação estrutural das enonas 2a-n	71
3.5. Síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis 3a-n	78
3.6. Identificação dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis 3a-n	86

3.7. Síntese dos Ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílicos 4j-m	92
3.8. Síntese dos 3-carboxiamida-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18	95
3.9. Identificação dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18	98
3.10. Estudo estrutural dos 1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazoís (3b, 3d-f, 3i e 6).....	104
3.11. Estudo da capacidade de ligação específica aos receptores CB ₁ dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18	121
4. CONCLUSÕES	135
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	138
6. PARTE EXPERIMENTAL	141
7. BIBLIOGRAFIA	151
ANEXO 1	161

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos compostos 2	56
Tabela 2.	Nomenclatura dos compostos 3	59
Tabela 3.	Nomenclatura dos compostos 4	62
Tabela 4.	Nomenclatura dos compostos 5-18	63
Tabela 5.	Constantes físicas e rendimentos das enonas 2a-n	70
Tabela 6.	Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C (ppm) do composto (<i>E</i>)-4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila e seus análogos polialoalquil substituídos.....	72
Tabela 7.	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C das enonas 2a, 2c, 2f, 2h-n	73
Tabela 8.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 2a, 2c, 2f, 2h-n a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	77
Tabela 9.	Otimização das condições de reação para síntese do composto 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) (Utrassom).....	80
Tabela 10.	Otimização das condições de reação para síntese do composto 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) (Método Convencional).....	81
Tabela 11.	Rendimentos obtidos para síntese dos compostos 3a-n utilizando a metodologia de irradiação de ultrassom e aquecimento térmico convencional.....	83
Tabela 12.	Pontos de fusão e análise elementar dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato 1 <i>H</i> -pirazóis 3a-n	85
Tabela 13.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 1-(2,4-	

diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis 3a-n	87
Tabela 14. Principais fragmentos obtidos para os compostos 1-(2,4-diclorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazóis 3a-n por impacto de elétrons (70 eV).....	91
Tabela 15. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos ácidos 1-(2,4- diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílicos 4j-m	93
Tabela 16. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 1-(2,4- diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 4j-m	94
Tabela 17. Pontos de fusão e rendimentos dos 3-carboxiamida-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18 ...	97
Tabela 18. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 3-carboxiamida- 1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18	99
Tabela 19. Dados geométricos das ligações de hidrogênio observadas nas estruturas 3b , 3d-f , 3l e 6 (\AA , $^\circ$).....	115
Tabela 20. Comprimentos de ligações (\AA), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados ($^\circ$), obtidos experimentalmente e por cálculos de orbitais moleculares para os compostos 3b , 3d	116
Tabela 21. Comprimentos de ligações (\AA), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados ($^\circ$), obtidos experimentalmente e por cálculos de orbitais moleculares para os compostos 3e , 3f	117
Tabela 22. Comprimentos de ligações (\AA), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados ($^\circ$), obtidos experimentalmente e por cálculos de orbitais moleculares para os compostos 3l , 6	118
Tabela 23. Média da Ligação específica \pm SEM (% do controle), ClogP e Volume Molecular para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-18 .	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química do Δ^9 -THC e dos endocanabinóides Anandamida e 2-Araquidonil glicerol.....	2
Figura 2.	Estrutura química do CP-55940 e WIN-55212-2	3
Figura 3.	Número de publicações totais e relacionadas apenas com a química medicinal onde os receptores canabinóides CB ₁ estão descritos como tema central. Os dados foram coletados a partir da busca no site <i>Web of Science</i> . (Entrada: <i>CB₁ cannabinoid receptor</i>).....	5
Figura 4.	Estrutura química do 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxiamida (Rimonabanto).....	6
Figura 5.	Estrutura química dos compostos análogos ao Rimonabanto, SR-14778 , CP-272871 e NIDA-41020	7
Figura 6.	Estrutura química (A) e Ortep (B , adaptado da Ref. 55) da molécula 5-(2,6-dimetoxifenil)-1(4-(<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -metilcarbamoil)-2-isopropilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol.....	33
Figura 7.	Ortep obtido a partir dos dados de difratometria de raios-X da molécula 5-(4-etoxyfenil)-3-metilcarboxilato-1-(4-tolil)-4-(4-toliloxamoil)-1 <i>H</i> -pirazol.....	34
Figura 8.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal da molécula dimetil 1-(3-cloro-4-metilfenil)-pirazol-3,4-dicarboxilato.....	35
Figura 9.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal do metil 4-benzoil-3-carboxilato-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol.....	36

Figura 10.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal da molécula 4-benzoil- <i>N</i> -metil-3-carboxilato-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol (Adaptado Ref. 62).....	37
Figura 11.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal da molécula 3-etilcarboxilato-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol.....	38
Figura 12.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal do 3,4-dimetildicarboxilato-1-{4-[4,5-bis(metoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ilmetilcarbonil]fenil}-1 <i>H</i> -pirazol.....	39
Figura 13.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal da molécula 3-etoxicarbonil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il-4-clorobenzoato.....	40
Figura 14.	Estruturas obtidas a partir de difratometria de raios-X dos 1,5-diaril pirazóis A e B . (Adaptado da Ref. 66).....	41
Figura 15.	Ortep obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal dos 3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazóis A e B . (Adaptado da Ref. 67).....	42
Figura 16.	Ortep obtido a partir da difratometria de raios-X do Rimonabanto (Adaptado da Ref. 68).....	43
Figura 17.	Ligações de hidrogênio entre os átomos N3–H3···O23–H23···O1 no empacotamento cristalino do Rimonabanto (Adaptado da Ref. 68).....	44
Figura 18.	Rimonabanto e as possíveis interações com receptor CB ₁	47
Figura 19.	Estrutura química do composto O-1248 publicado por Bass e col.....	47
Figura 20.	Rimonabanto e seus análogos com seus respectivos K _i para as duas isoformas dos receptores canabinóides.....	50
Figura 21.	Densidade Total de Carga disposta ao longo da molécula do composto 2e	76
Figura 22.	Formação do fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO ₂ Et na espectrometria de massas do composto 2a	76
Figura 23.	Representação gráfica do HOMO ao longo da 2,4-diclorofenil hidrazina.....	82
Figura 24.	Formação do Fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO ₂ Et e Cl na espectrometria de massas do composto 3a	91

Figura 25.	Estrutura química do Rimonabanto e seus análogos sintetizados neste trabalho.....	95
Figura 26.	Estrutura química dos 1-(2,4-diclofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis estudados por difratometria de raios-X.....	104
Figura 27.	Ortep obtido a partir da difração de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) e 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3d).....	105
Figura 28.	Ortep obtido a partir da difração de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3e) e 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1 <i>H</i> -pirazol (3f).....	106
Figura 29.	Ortep obtido a partir da difração de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazol (3l) e 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol (6).....	106
Figura 30.	Composto 3b apresentando a formação de ligações de hidrogênio estabilizando o empacotamento cristalino ao longo do plano ac.....	109
Figura 31.	Composto 3d apresentando a formação de dímeros através de ligações de hidrogênio ao longo do plano ab.....	110
Figura 32.	Apresentando a formação de ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3e ao longo do plano BC.....	111
Figura 33.	Representando a disposição das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3f	112
Figura 34.	Composto 3l apresentando a formação de ligações de hidrogênio com a molécula de água ao longo do plano ac.....	113
Figura 35.	Composto 6 apresentando a formação de ligações de hidrogênio com a molécula de água ao longo do plano ab.....	114
Figura 36.	Comprimentos de ligações obtidos experimentalmente versus os comprimentos de ligações obtidos pelo método AM1.....	119
Figura 37.	Comprimentos de ligações obtidos experimentalmente versus os comprimentos de ligações obtidos pelo método PM3.....	120
Figura 38.	Modelo Farmacofórico para obtenção de antagonistas dos	

receptores cannabinóides CB ₁ . A e B são estruturas capazes de interagir por ligações do tipo π-π e/ou hidrofóbicas. C Núcleo central geralmente heterocíclico. D um acceptor de ligações de hidrogênio em geral carbonilas. E cavidade lipofílica.....	122
Figura 39. Estrutura química do Rimonabanto e seus análogos 5-8	123
Figura 40. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da porcentagem do controle no ensaio de ligação específica aos dos receptores cannabinóides CB ₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-8 . ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).....	124
Figura 41. Média da Ligação específica versus o volume molecular calculado (Superfície de Van der Waals, AM1) obtido para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-8 testados nos ensaios de Ligação Específica aos receptores cannabinóides CB ₁	125
Figura 42. Média da Ligação específica versus o CLogP obtido para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 5-8 testados nos ensaios de Ligação Específica aos receptores cannabinóides CB ₁	126
Figura 43. Estrutura química dos compostos mais ativos 7 e 8 e seus respectivos análogos 11-14 contendo modificações estruturais na função 3-carboxiamida dos compostos pirazólicos.....	127
Figura 44. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da porcentagem do controle no ensaio de ligação específica aos receptores cannabinóides CB ₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 11-14 . ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).....	128
Figura 45. Estrutura química dos compostos mais ativos 7 e 8 e seus respectivos análogos 9-10, 15-18 contendo modificações estruturais na função 3-carboxiamida dos compostos pirazólicos.....	130
Figura 46. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da porcentagem do controle no ensaio de ligação específica aos dos receptores cannabinóides CB ₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-	

diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis 9-10, 15-18 . *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).....	131
Figura 47. Sobreposição a baixa energia das moléculas do Rimonabanto (preto) e do 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 8 (verde) (RMS de 0,0042 Å).....	133
Figura 48. Modelo de interação proposto para a molécula do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol 8 com o receptor cannabinóide CB ₁	134
Figura 49. Espectro de RMN de ¹ H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3a) em CDCl ₃	162
Figura 50. Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3a) em CDCl ₃	163
Figura 51. Espectro de RMN de ¹ H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3b) em CDCl ₃	164
Figura 52. Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3b) em CDCl ₃	165
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H do 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3c) em CDCl ₃	166
Figura 54. Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3c) em CDCl ₃	166
Figura 55. Espectro de RMN de ¹ H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3d) em CDCl ₃	168
Figura 56. Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3d) em CDCl ₃	169
Figura 57. Espectro de RMN de ¹ H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3e) em CDCl ₃	170
Figura 58. Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3e) em CDCl ₃	171
Figura 59. Espectro de RMN de ¹ H do 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3f) em CDCl ₃	172

Figura 60.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3f) em CDCl_3	173
Figura 61.	Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3g) em CDCl_3	174
Figura 62.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3g) em CDCl_3	175
Figura 63.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3h) em CDCl_3	176
Figura 64.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3h) em CDCl_3	177
Figura 65.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3i) em CDCl_3	178
Figura 66.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(furan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila (3i) em CDCl_3	179
Figura 67.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazole-3-carboxilato de etila (3j) em CDCl_3	180
Figura 68.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazole-3-carboxilato de etila (3j) em CDCl_3	181
Figura 69.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxilato de etila (3k) em CDCl_3	182
Figura 70.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxilato de etila (3k) em CDCl_3	183
Figura 71.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazel-3-carboxilato de etila (3l) em CDCl_3	184
Figura 72.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazel-3-carboxilato de etila (3l) em CDCl_3	185
Figura 73.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazel-3-carboxilato de etila (3m) em CDCl_3	186
Figura 74.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazel-3-carboxilato de etila (3m) em CDCl_3	187
Figura 75.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -	

	benzo[<i>g</i>]indazol-3-carboxilato de etila (3n) em CDCl ₃	188
Figura 76.	Espectro de RMN de ¹³ C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]indazol-3-carboxilato de etila (3n) em CDCl ₃	189
Figura 77.	Espectro de RMN de ¹ H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidroclopenta[c]pyrazole-3-carboxílico (4j) em DMSO-d ₆	190
Figura 78.	Espectro de RMN de ¹³ C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidroclopenta[c]pyrazole-3-carboxílico (4j) em DMSO-d ₆	191
Figura 79.	Espectro de RMN de ¹ H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico (4k) em DMSO-d ₆	192
Figura 80.	Espectro de RMN de ¹³ C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico (4k) em DMSO-d ₆	193
Figura 81.	Espectro de RMN de ¹ H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazol-3-carboxílico (4l) em DMSO-d ₆	194
Figura 82.	Espectro de RMN de ¹³ C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazol-3-carboxílico (4l) em DMSO-d ₆	195
Figura 83.	Espectro de RMN de ¹ H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-3-etylcarboxilato-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxílico (4m) em DMSO-d ₆	196
Figura 84.	Espectro de RMN de ¹³ C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-3-etylcarboxilato-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxílico (4m) em DMSO-d ₆	197
Figura 85.	Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6-tetraidroclopenta[c]pirazol (5) em CDCl ₃	198
Figura 86.	Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6-tetraidroclopenta[c]pirazol (5) em CDCl ₃	199
Figura 87.	Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol (6) em CDCl ₃	200
Figura 88.	Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol (6) em CDCl ₃	201
Figura 89.	Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (7) em CDCl ₃ ..	202

Figura 90.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (7) em CDCl_3 ..	203
Figura 91.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol (8) em CDCl_3	204
Figura 92.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol (8) em CDCl_3	205
Figura 93.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-3- <i>N</i> -propilamida-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (9) em CDCl_3	206
Figura 94.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-3- <i>N</i> -propilamida-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (9) em CDCl_3	207
Figura 95.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)- 3- <i>N</i> -propilamida-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol (10) em CDCl_3	208
Figura 96.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)- 3- <i>N</i> -propilamida-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol (10) em CDCl_3	209
Figura 97.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2-morfolinoetil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (11) em CDCl_3 .	210
Figura 98.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2-morfolinoetil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (11) em CDCl_3 .	211
Figura 99.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(2-morfolinoetil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida (12) em CDCl_3	212
Figura 100.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(2-morfolinoetil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida (12) em CDCl_3	213
Figura 101.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (13) em CDCl_3	214
Figura 102.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (13) em CDCl_3	215
Figura 103.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -	

fenil-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (14) em CDCl ₃	216
Figura 104. Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -fenil-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (14) em CDCl ₃	217
Figura 105. Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-metoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (15) em CDCl ₃	218
Figura 106. Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-metoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (15) em CDCl ₃	219
Figura 107. Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-metoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (16) em CDCl ₃ .	220
Figura 108. Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-metoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (16) em CDCl ₃ .	221
Figura 109. Espectro de RMN de ¹ H do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (17) em CDCl ₃	222
Figura 110. Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (17) em CDCl ₃	223
Figura 111. Espectro de RMN de ¹ H 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-nitrofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (18) em CDCl ₃	224
Figura 112. Espectro de RMN de ¹³ C 3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> (4-nitrofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclocta[c]pirazol (18) em CDCl ₃	225

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido Acético
AM1	Austin Model 1
CB ₁	Receptor Canabinóide tipo 1
CB ₂	Receptor Canabinóide tipo 2
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
DCC	NN-Diciclohexilcarbodiimida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Equiv.	Equivalente
Et	Etila
EtOH	Etanol
eV	Elétron Volts
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
KOH	Hidróxido de Potássio
Me	Metila
NEt ₃	Trietilamina
OHBt	Hidroxibenzotriazol
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
PM	Peso molecular
PM3	Parameterized Model 3
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por milhão
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMS	Raiz quadrada da soma dos quadrados (root mean square)
SEM	Erro padrão da média
SOCl ₂	Cloreto de Tionila
t.a.	Temperatura Ambiente
Δ ⁹ -THC	Tetraidrocanabinol
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
δ	Deslocamento Químico

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

De acordo com fontes arqueológicas as preparações contendo a planta *Cannabis sativa* L. vêm sendo utilizada para fins terapêuticos e recreacionais por muitos séculos.¹ Sob o nome de “ma” ou “ta ma”, que significa cânhamo grande, a *Cannabis sativa* foi descrita na farmacopéia Chinesa, considerada a primeira farmacopéia conhecida do mundo e datada do ano 200. A identificação do tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) (Figura 1), em 1964, como o principal constituinte psicoativo da *Cannabis sativa* possibilitou a intensificação das pesquisas nas áreas biomédicas, incluindo bioquímica, farmacologia e química medicinal, culminando com a síntese e avaliação farmacológica de vários compostos estruturalmente análogos ao Δ^9 -THC.² Entretanto, somente nos últimos 15 anos é que as pesquisas nessa área resultaram em descobertas substanciais, entre estas, a descoberta dos receptores celulares protéicos no qual o Δ^9 -THC ao ligar-se exerce seus efeitos farmacológicos. O chamado sistema endocanabinóide³ compreende, até o momento, dois subtipos de receptores denominados receptores canabinóides CB₁ e CB₂, cinco ligantes endógenos derivados de lipídeos, principalmente a anandamida e o 2-araquidonil glicerol (Figura 1), e as enzimas envolvidas na sua produção e depuração.⁴ Várias doenças de origens neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, gastrointestinais, reprodutivas, desordens alimentares apresentam alterações do sistema endocanabinóide como um de seus prováveis mediadores.⁵

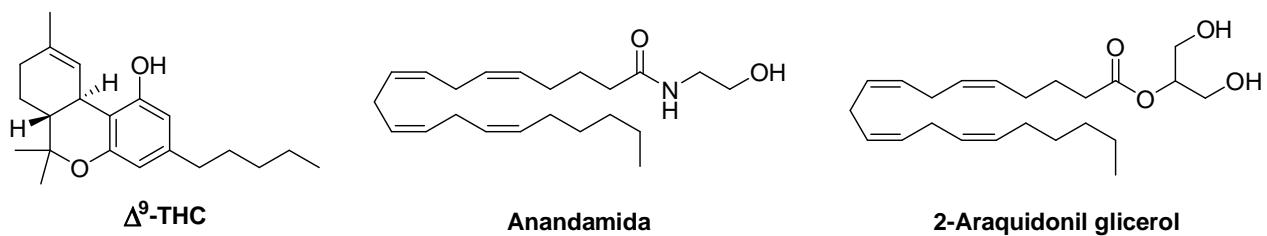


Figura 1. Estrutura química do Δ^9 -THC e dos endocanabinóides Anandamida e 2-Araquidonil glicerol.

A importância desse sistema tem sido ilustrada também pelos relatos descritos na literatura relacionando a atividade anti-inflamatória e analgésica de alguns fármacos como a indometacina e o flubiprofeno com a ativação dos receptores canabinóides.⁶

A expressão dos dois subtipos de receptores é diferenciada em diversos tecidos. Enquanto o receptor CB₂ é aproximadamente restrito a tecidos periféricos do sistema imune como timo, gânglios linfáticos, baço, medula óssea e pâncreas⁷ os receptores CB₁ são expressos abundantemente em tecidos cerebrais incluindo gânglios basais, cerebelo, hipocampo e córtex bem como alguns tecidos periféricos como testículos, córneas, bexiga urinária e adipócitos.⁸ O receptor CB₁ pode ser encontrado predominantemente no terminal pré-sináptico e sua função parece estar relacionada com a liberação de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina, glutamato e serotonina na fenda sináptica.⁹

As aplicações farmacológicas, em potencial, de moléculas capazes de atuarem como agonistas não seletivos dos receptores canabinóides como, por exemplo, o CP-55940, WIN 55212-2 (**Figura 2**) e Δ⁹-THC incluem seu uso como estimulantes de apetite, antieméticos, analgésicos, agentes antiglaucoma,¹⁰⁻¹¹ e o tratamento de desordens neurodegenerativas, incluindo esclerose múltipla.^{12,13} Por outro lado, antagonistas dos receptores canabinóides têm despertado o interesse de pesquisadores tanto no âmbito acadêmico como na indústria farmacêutica.

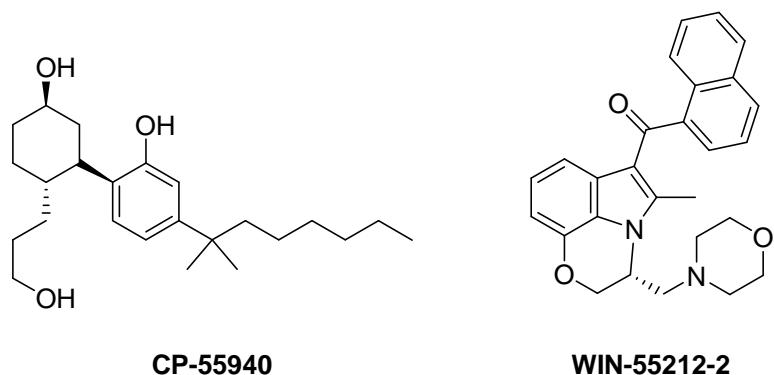


Figura 2. Estrutura química do CP-55940 e WIN-55212-2.

Enquanto as aplicações terapêuticas para antagonistas dos receptores CB₂ estão relacionadas principalmente com regulação do sistema imune e neurodegeneração carecendo ainda de maiores estudos, há múltiplas aplicações terapêuticas em potencial para os antagonistas seletivos dos receptores CB₁.

O primeiro antagonista seletivo desses receptores foi descoberto pela Sanofi-Aventis em 1994 e foi comercializado sob o nome de Rimonabanto (Acomplia®)¹⁴ Esse fármaco foi aprovado para o tratamento da obesidade e demonstrou boa eficácia clínica em pacientes com obesidade mórbida, no controle de peso de pacientes dentro dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e no diabetes melitus tipo 2. Aprovado como uma nova alternativa para o tratamento da obesidade a Sanofi-Aventis iniciou sua comercialização na Europa em julho 2006. A prescrição do Rimonabanto foi desautorizada e concomitantemente o fármaco foi retirado do mercado em outubro 2008 devido ao aumento das taxas de desordens relacionadas à ansiedade, depressão e suicídios a partir do uso crônico do medicamento.¹⁵ Desde então as pesquisas têm sido voltadas para obtenção de novos compostos capazes de interagir com os receptores canabinóides. Segundo dados da *Web of Science*¹⁶ o número de publicações relacionadas com os receptores CB₁, tanto em periódicos da área bioquímica e farmacológica como na área de síntese e avaliação de novas substâncias (química medicinal) vem aumentado na última década, demonstrando a relevância do tema e a necessidade por novas alternativas terapêuticas (**Figura 3**). Os dados da **Figura 3** demonstram que o número de publicações, onde os receptores canabinóides CB₁ são o tema central, cresceu até o ano de 2008. Nesse ano, o número total de publicações foi de 570 e, destas, 41 publicações foram em periódicos relacionados à química medicinal. Comparando o ano de 2008 ao ano de 2009, houve uma pequena diminuição no número total de publicações, entretanto, aumentou a produção científica relacionada à química medicinal. Em 2009, o número total de publicações chegou a 523 e o número de publicações em periódicos relacionados à química medicinal chegou a 55 publicações.

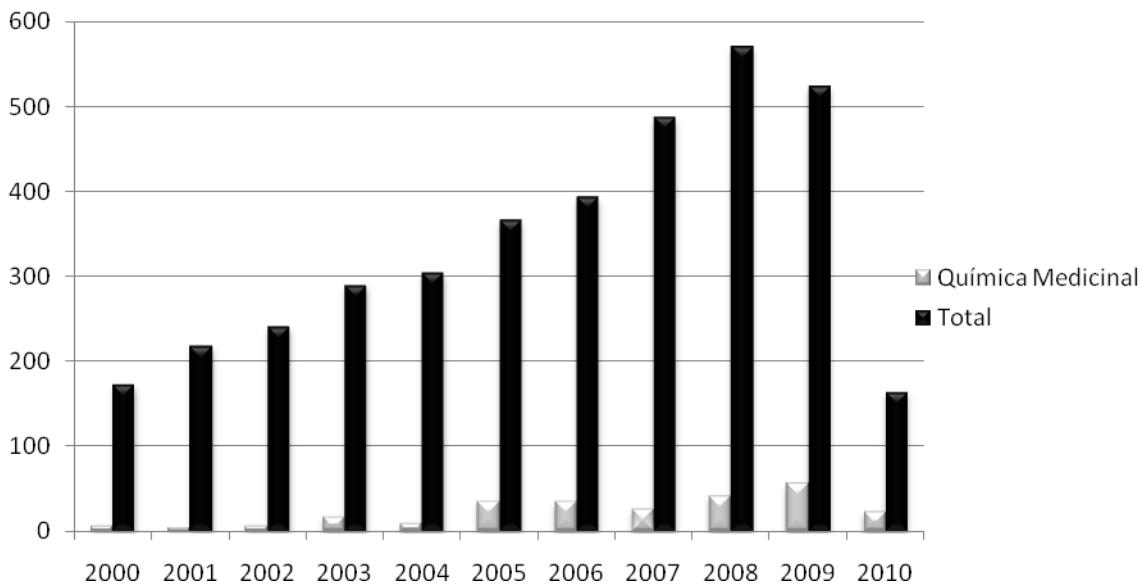
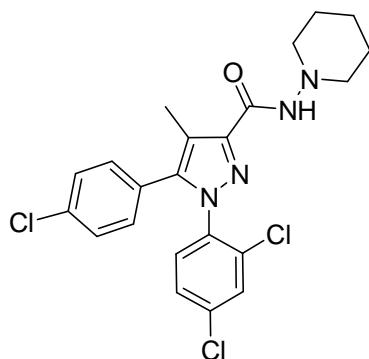


Figura 3. Número de publicações totais e relacionadas apenas com a química medicinal onde os receptores canabinóides CB₁ estão descritos como tema central. Os dados foram coletados a partir da busca no site *Web of Science*. (Entrada: *CB₁ cannabinoid receptor*).

Além dos efeitos contra a obesidade, algumas pesquisas descritas na literatura demonstram que o Rimonabanto (**Figura 4**) apresenta significante eficácia no controle do tabagismo.¹⁷ Esses dados estão em acordo com a premissa de que antagonistas dos receptores CB₁ são uma das alternativas para o tratamento da drogradição, incluindo adição em álcool¹⁸ e heroína.¹⁹ Desordens cognitivas são outra área de aplicações terapêuticas para antagonistas dos receptores CB₁. Outra aplicação terapêutica em potencial do Rimonabanto e seus análogos é a possível participação dos receptores CB₁ em desordens sexuais. Dados provenientes da literatura demonstram que esse composto possui influência sobre a função erétil em roedores.²⁰ Outras possíveis aplicações clínicas para essa classe de compostos incluem distúrbios neuroinflamatórios,²¹ cirrose hepática,²² aborto prematuro,²³ asma,²² osteoporose,²⁴ esquizofrenia²⁵ e doença de Parkinson.²⁶



Rimonabanto

Figura 4. Estrutura química do 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxiamida (Rimonabanto).

O Rimonabanto é um derivado pirazólico contendo os substituintes 2,4-diclofenila na posição 1 do anel heterocíclico, um substituinte 4-clorofenila na posição 5 e uma função carboxiamida na posição 3 do anel pirazólico (**Figura 4**). Segundo dados provenientes da relação estrutura atividade (SAR) esses seriam padrões de substituições essenciais para a interação com os receptores CB₁.²⁷ Além disso, a presença do grupamento piperidin-1-ila na função 3-carboxiamida seria um fator importante para a interação. A Sanofi-Aventis trabalhando em uma segunda geração de antagonistas CB₁ desenvolveu o SR-147778 (**Figura 5**) o qual apresentou uma duração de efeito superior ao protótipo.²⁸ Esse aumento no tempo de ação foi obtido provavelmente devido à presença do grupo etila na posição 4 do anel pirazólico conduzindo a um composto metabolicamente mais estável e mais lipofílico.²⁸ Outros análogos ao Rimonabanto foram desenvolvidos pela Pfizer e pela NIDA como o CP-272871 e o NIDA-41020 (**Figura 5**). Esses compostos demonstraram ser menos potentes que o protótipo em relação ao antagonismo aos receptores CB₁.²⁹ Em nova investida, a empresa farmacêutica Pfizer obteve um composto onde o grupamento 5-arila foi substituído por um 5-ariloxi.³⁰ Assim, o núcleo pirazólico tem sido usado como importante modelo estrutural para construção de compostos capazes de interagir com os receptores canabinóides, em especial com o subtipo CB₁.³¹

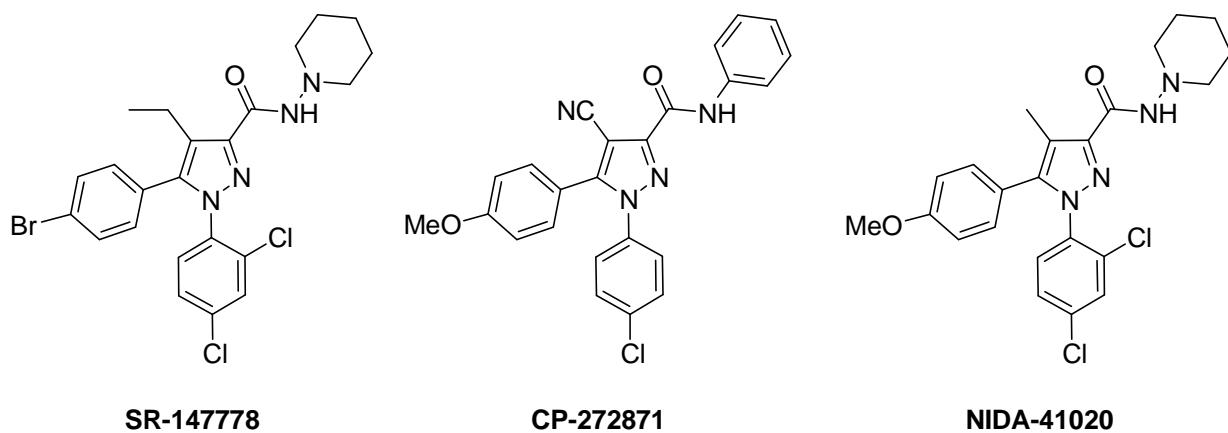


Figura 5. Estrutura química dos compostos análogos ao Rimonabanto, **SR-14778**, **CP-272871** e **NIDA-41020**.

Por conseguinte, o planejamento e a identificação de novos compostos com comprovada capacidade de interagir com os esses receptores e, se possível, capazes de exercer essa ação com menores efeitos colaterais e com propriedades farmacocinéticas melhoradas continua sendo uma importante área de pesquisa em química medicinal bem como no âmbito de sua aplicação biomédica. Consequentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese dessa classe de compostos constituem-se num importante campo de pesquisa da química orgânica sintética. Nesse campo de pesquisa, alguns dos avanços mais significativos foram alcançados devido ao planejamento e aos ensaios realizados com estruturas novas provenientes da obtenção de rotas sintéticas inovadoras, às quais têm conduzido a heterociclos apropriadamente funcionalizados.

Entre as principais reações empregadas para construção de compostos heterocíclicos destacam-se as reações de ciclocondensação,³² as quais possibilitam a obtenção de novas estruturas poli-funcionalizadas valendo-se de duas estratégias principais: 1) uso de um bloco precursor poli-funcionalizado; 2) introdução de grupamentos funcionais diretamente no heterociclo. A utilização de blocos precursores poli-funcionalizados é um método bastante viável na obtenção de heterociclos poli-

funcionalizados devido à fácil aquisição dos materiais de partida e o uso de metodologias simplificadas.

Há 30 anos, aproximadamente, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, com aplicação comprovada ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida, que oferecem, ainda, possibilidades de derivatizações para outras estruturas. Dessa forma, o trabalho do grupo tem sido direcionado à obtenção sistemática de precursores β -alcoxivinilcetonas, através da reação de acilação de enoléteres e acetais com agentes acilantes, principalmente polialogenados.³³ Os enoléteres, ao sofrerem a substituição eletrofílica no carbono beta com agentes acilantes, fornecem séries de β -alcoxivinilcetonas ou 4-alcóxi-3-alquen-2-onas. Estes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos vêm sendo utilizados na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros via reações de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos, além de outros compostos alifáticos, os quais, na sua maioria, apresentam o grupo trialometila em sua estrutura. Os primeiros estudos visaram à otimização da reação de acilação comparando as acilações de enoléteres, acetais e enaminas com acilantes halogenados para a obtenção das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.^{33c} Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes nucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para fechamento de heterociclos.^{32d-f} Em relação à síntese de derivados pirazólicos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm usado as β -alcoxivinilcetonas em reações com hidrazinas e seus derivados.³⁴ Essa metodologia é conhecida por uma rota [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo dois átomo de nitrogênio.³⁵ Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente da enona, e o bloco NN é uma hidrazina. Além disso, o NUQUIMHE, em outra frente de pesquisa, tem descrito na literatura as características estruturais de compostos heterocíclicos por técnicas de difratometria de raios-X.³⁶ As pesquisas no campo da elucidação estrutural desses compostos estão evoluindo constantemente, culminando no desenvolvimento de metodologias inovadoras para seu estudo bem como na obtenção de bibliotecas de dados estruturais para estes

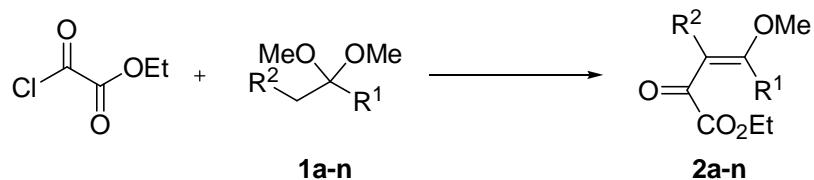
compostos. Logo, a utilização do método de difratometria de raios-X torna-se muito importante para estabelecer os tipos de interação que estas moléculas apresentam, assim como, o seu arranjo no estado sólido.

Por conseguinte, considerando as questões descritas acima e (a) a experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de β -alcoxivinilcetonas, (b) o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de novos blocos precursores, bem como na aplicação destes na síntese de novos heterociclos poli-funcionalizados utilizando metodologias inovadoras em acordo com os preceitos da química sustentável, (c) o interesse de nosso grupo de pesquisa no estudo estrutural e na investigação das propriedades farmacológicas de compostos heterocíclicos, o presente trabalho tem por objetivos principais:

- I. Sintetizar novos precursores dieletrofílicos substituídos com um grupamento etilcarboxilato **2a-n** objetivando a síntese dos carboxietilpirazóis por reações tipo *one-pot* (**Esquema 1**).
- II. Promover ciclocondensação das enonas **2a-n** com 2,4-diclorofenil hidrazina utilizando irradiação de ultrassom no intuito de obter uma metodologia simples, eficiente para obtenção de 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis estruturalmente análogos ao Rimonabanto (**Esquema 2**).
- III. Comparar os resultados obtidos pela metodologia utilizando a irradiação de ultrassom e os resultados utilizando aquecimento térmico convencional.
- IV. Estudar a regioquímica de formação dos pirazóis uma vez que há a possibilidade de formação regiosomérica de 3-carboxietilpirazóis **3a-n** e 5-carboxietilpirazóis **3a'-n'** (**Esquema 2**).
- V. Promover a derivatização dos carboxietilpirazóis com a hidrólise da função éster seguido da obtenção do cloreto ácido e posterior formação da amida com o objetivo de obter carboxiamida-1*H*-pirazóis (**5-18** ou **5'-18'**) análogos ao Rimonabanto (**Esquema 3**).
- VI. Promover o estudo estrutural dos compostos **3b**, **3d-f**, **3i** e **6** utilizando técnicas de difratometria de raios-X em monocristal avaliando as

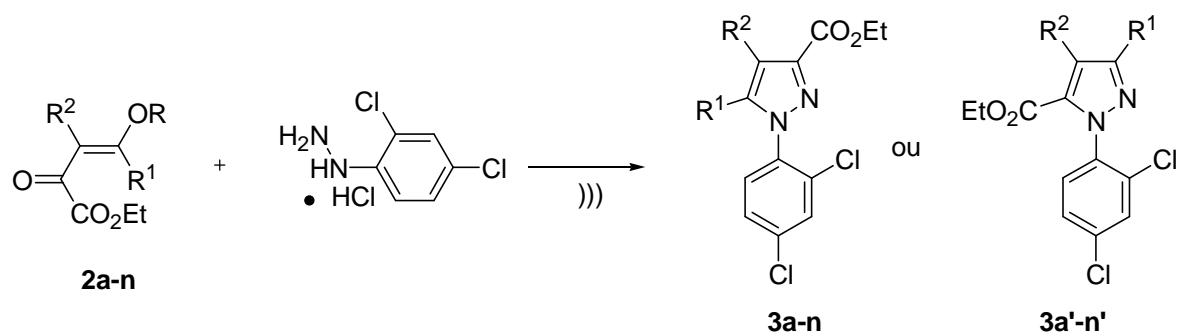
interações intra- e intermoleculares presentes na estrutura cristalina desses compostos.

- VII. Avaliar a capacidade de ligação específica aos receptores CB₁ dos 3-carboxiamida-1*H*-pirazóis (**5-18** ou **5'-18'**) sintetizados, visando à obtenção de novos ligantes (*hits*) para o receptor em estudo.



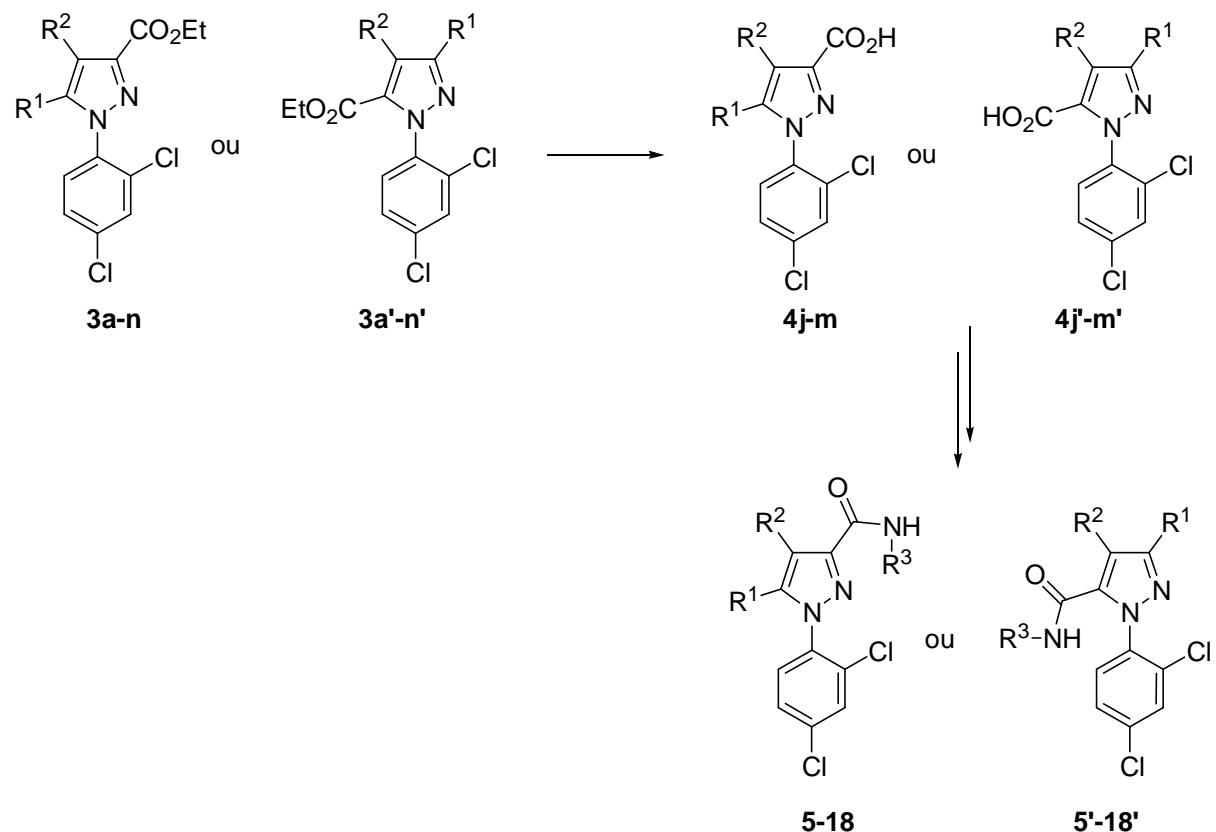
Comp. 1,2	R¹	R²	Comp. 1,2	R¹	R²	
a	Pr	H	h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	
b	Ph	H	i	Fur-2-il	H	
c	4-MeOC ₆ H ₄	H	j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		
d	4-MeC ₆ H ₄	H	k	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		
e	4-FC ₆ H ₄	H	l	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		
f	4-ClC ₆ H ₄	H	m	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		
g	4-BrC ₆ H ₄	H	n			

Esquema 1.



Comp. 2,3	R	R¹	R²	Comp. 2,3	R	R¹	R²
a	Me	Pr	H	h	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H
b	Me	Ph	H	i	H	Fur-2-il	H
c	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H	j	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
d	Me	4-MeC ₆ H ₄	H	k	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
e	Me	4-FC ₆ H ₄	H	l	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
f	Me	4-ClC ₆ H ₄	H	m	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
g	Me	4-BrC ₆ H ₄	H	n	Me		

Esquema 2.



Comp.	R ¹	R ²	R ³
4j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-
4k	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		-
4l	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		-
4m	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		-
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₂) ₆	
6	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-N(CH ₂) ₆	
7	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-N(CH ₂) ₆	
8	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	-N(CH ₂) ₆	
9	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	Et	

Comp.	R ¹	R ²	R ³
10	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Et
11	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		-CH ₂ N(CH ₂) ₅ O
12	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		-CH ₂ N(CH ₂) ₅ O
13	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		Ph
14	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Ph
15	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		4-MeOC ₆ H ₄
16	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		4-MeOC ₆ H ₄
17	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		4-NO ₂ C ₆ H ₄
18	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		4-NO ₂ C ₆ H ₄

Esquema 3.

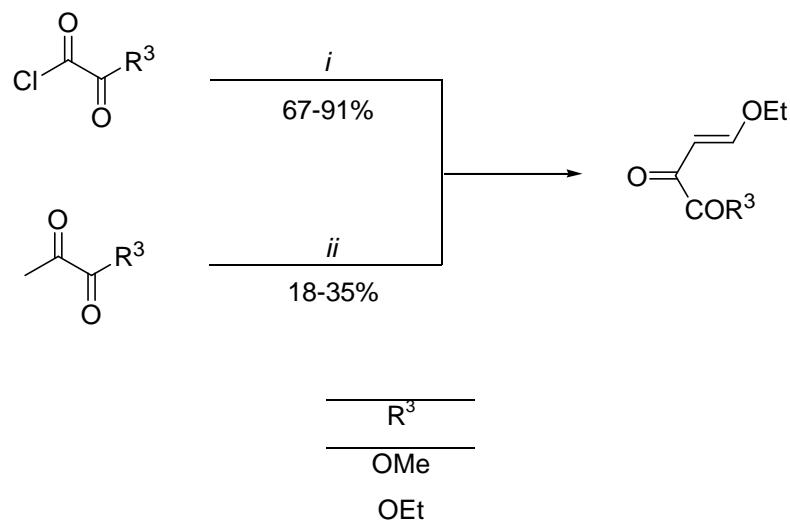
Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, serão demonstrados os principais métodos para a síntese das enonas, bem como dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis e 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis. Posteriormente serão discutidos os dados provenientes da difratometria de raios-X de pirazóis análogos aos sintetizados neste trabalho. Finalmente, serão apresentados alguns dos principais dados obtidos na literatura em relação às estratégias e resultados obtidos a partir das modificações estruturais para obtenção de novos análogos ao Rimonabanto, 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis, capazes de interagir com os receptores cannabinóides CB₁.

2.1. Síntese dos 4-etóxi-2-oxo-3-butenoatos de alquila

Em 1988, Tietze e col.,³⁷ publicaram a síntese do 4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila(metila) a partir da: (i) acilação do etil vinil éter com cloreto de etil(metil) oxalila; e (ii) a partir da condensação do etil(metil) piruvato com trietil ortoformiato. No primeiro método, a acilação foi realizada sem o uso de solvente e em uma relação molar de 2:1 do enoléter:agente acilante. Após 12 h sob agitação, o produto foi isolado e destilado, sob pressão reduzida, para fornecer os produtos com rendimentos de 91% para o etil derivado e 67% para o metil derivado (**Esquema 4**). No segundo método, o rendimento dos respectivos produtos foi reduzido significativamente: o butenoato de etila foi obtido em 18% de rendimento e o butenoato de metila foi obtido em 35% de rendimento (**Esquema 4**).

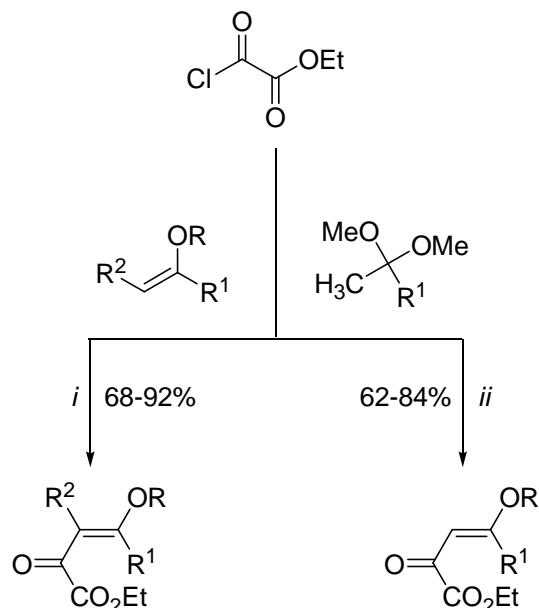


i: EtOCH=CH₂, 0-25°C, 12 h.

ii: HC(OEt)₃, Ac₂O, 120°C, 24 h

Esquema 4.

Em 2007, Martins e col.³⁸ propuseram a síntese dos 4-alcóxi-4-alquil(aril)-2-oxo-3-butenoatos de etila a partir da acilação de enoléteres e acetais com cloreto de etil oxalila (**Esquema 5**). A acilação de 2-metoxi-propeno foi realizada em uma relação molar 1:1 (acilante e enoléter),³³ em presença de 1 equiv. de piridina e em clorofórmio como solvente. Os melhores resultados foram obtidos quando os enoléteres, depois de adicionado sobre o cloreto de etil oxalila a 0°C, foram agitados por 16-18 h a 35°C. A acilação de acetais derivados de acetofenonas com cloreto de etil oxalila foi também realizada e forneceu os 4-aryl-4-metóxi-2-oxo-3-butenoatos de etila em bons rendimentos (62-84%). A acilação dos acetais foram realizadas utilizando o agente acilante, piridina e o acetal na relação molar de 2:2:1, respectivamente, em clorofórmio como solvente. Os melhores rendimentos foram obtidos quando a mistura de reação foi agitada por um período de 5 h a 65°C.



R	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et
R ¹	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	
R ²	H	H	H	H	H	H	Me

i: CHCl₃, Piridina, 0-35°C, 16-18 h

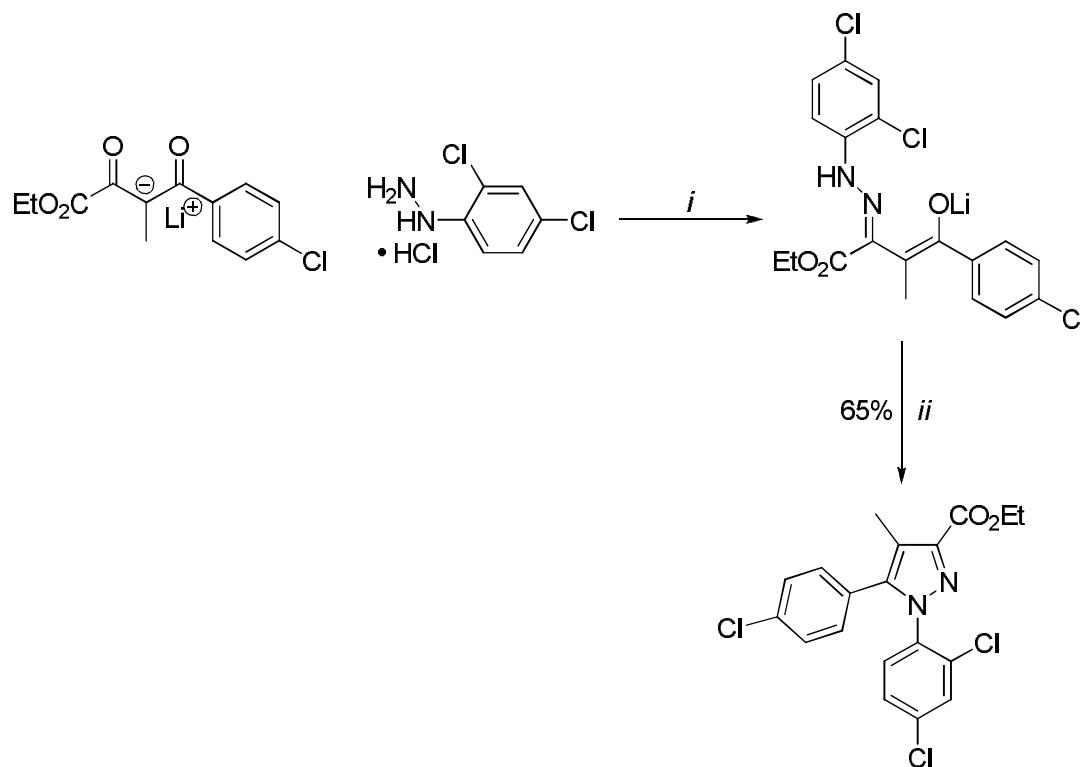
ii: CHCl₃, Piridina, 0-65°C, 5 h.

Esquema 5.

2.2. Síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis

Os principais métodos de síntese desses compostos têm sido realizados a partir de sais de compostos dicarbonílicos provenientes da reação de cetonas com dietil oxalato na presença de bases de lítio. Após reação desses sais com 2,4-diclorofenil hidrazina os 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis são obtidos, geralmente, em baixos a bons rendimentos.^{27a,29b,31b, 39-41}

Apesar de já descrito desde 1994,¹³ a rota sintética do Rimonabanto foi patenteada em 1997.³⁹ Envolvendo seis passos de reação, a rota sintética proposta conduziu a um rendimento total (global) de 64%. A síntese do intermediário 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazol foi obtida após tratamento do sal de lítio do 4-(4-clorofenil)-3-metil-4-oxido-2-oxo-3-butenoato de etila com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina em etanol como solvente a temperatura ambiente por 16 h (**Esquema 6**).



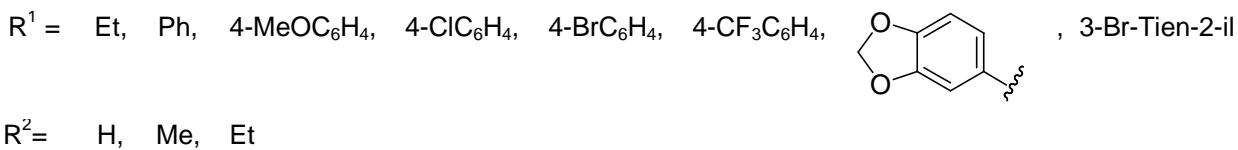
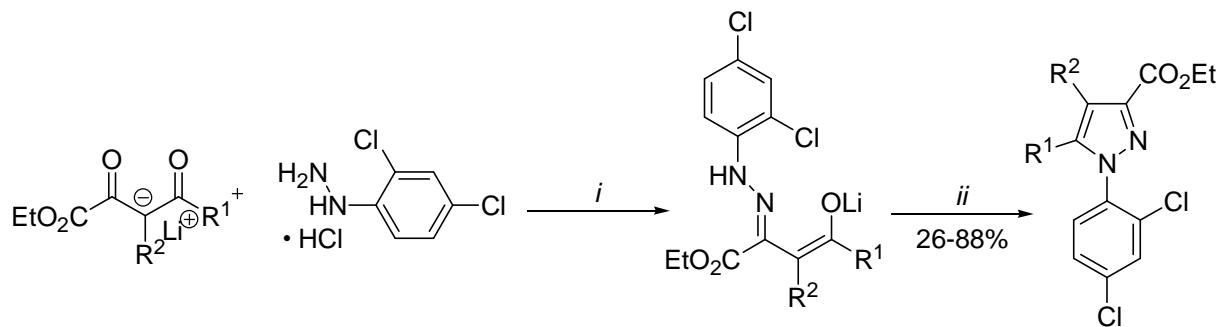
i: EtOH, t.a., 16 h.

ii: AcOH, refluxo, 24 h.

Esquema 6.

Depois de decorrido o tempo de reação, a respectiva hidrazone foi obtida em rendimento moderado. O refluxo da hidrazone em ácido acético promoveu a ciclização, conduzindo ao composto de interesse em um rendimento de 65% (**Esquema 6**). Subsequente hidrólise do éster, tratamento da função ácido carboxílico com cloreto de tionila e posterior aminação conduziu ao Rimonabanto em 64% de rendimento total.

Em 1999, Lan e col.,^{27a} publicaram a síntese e a avaliação da capacidade de interação de compostos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis com os receptores canabinóides do tipo 1 e 2 (CB₁ e CB₂). Os compostos foram sintetizados a partir da reação dos sais de lítio do 3-metil-4-oxido-2-oxo-3-butenoato de etila com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina utilizando etanol a temperatura ambiente por 20 h. Essa etapa conduziu à respectiva hidrazone. Após esse tempo de reação, uma subsequente etapa de refluxo em ácido acético por 24 h levou à heterociclagão e, concomitantemente, aos compostos de interesse em rendimentos que variaram de 26-71% (**Esquema 7**). Utilizando a mesma metodologia, em 2003, Katoch-Rouse e col.,^{29b} publicaram a síntese de 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis. Nesse trabalho os reagentes foram agitados, primeiramente, a temperatura ambiente por 16 h utilizando etanol como solvente para obtenção da hidrazone intermediária e, em uma etapa posterior, sob o refluxo de ácido acético por 18 h. Os compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 57-73% (**Esquema 7**). Esse mesmo protocolo foi utilizado ainda por Tseng e col.,⁴⁰ em 2008, e por Wu e col.,^{31b} e Spivey e col.,⁴¹ em 2009, os rendimentos obtidos foram de 36-88%. A hidrazone intermediária foi sintetizada após tratamento do sal de lítio do 3-metil-4-oxido-2-oxo-3-butenoato de etila com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina em etanol como solvente a temperatura ambiente por 16-22 h. Os pirazóis foram obtidos após refluxo em ácido acético por 16-24 h (**Esquema 7**).

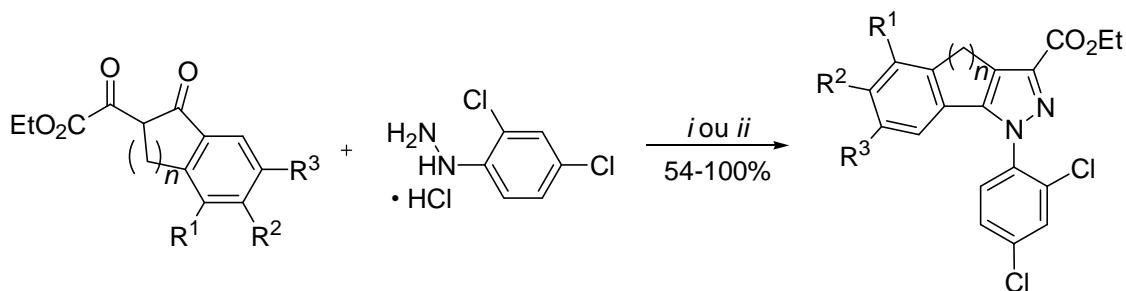


i: EtOH, t.a., 16-22 h

ii: AcOH, refluxo, 18-24 h.

Esquema 7.

Entre os anos de 2003 e 2006 uma série de quatro trabalhos foram publicados, provenientes do mesmo grupo de pesquisa, descrevendo a síntese de compostos análogos ao Rimonabanto visando à obtenção de novos ligantes CB₁.⁴²⁻⁴⁵ Os autores tinham por objetivo testar a hipótese de que restringindo as possíveis conformações da arila, ligada na posição 5 dos anéis pirazólicos, pudessem obter novas estruturas dotadas de afinidade pelo receptor CB₁. Os 3-etilcarboxilato-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis foram sintetizados a partir da ciclocondensação de compostos 1,3-diceto ésteres com 2,4-diclorofenil hidrazina utilizando etanol como solvente sob refluxo por 1-5 h ou ainda ácido acético sob refluxo por 8 h (**Esquema 8**). Os rendimentos observados foram de 54-100%.



$R^1 = H, Me, OMe, F, Cl, Br, I$

$R^2 = H, Me, Cl, Br, I$

$R^3 = H, Cl$

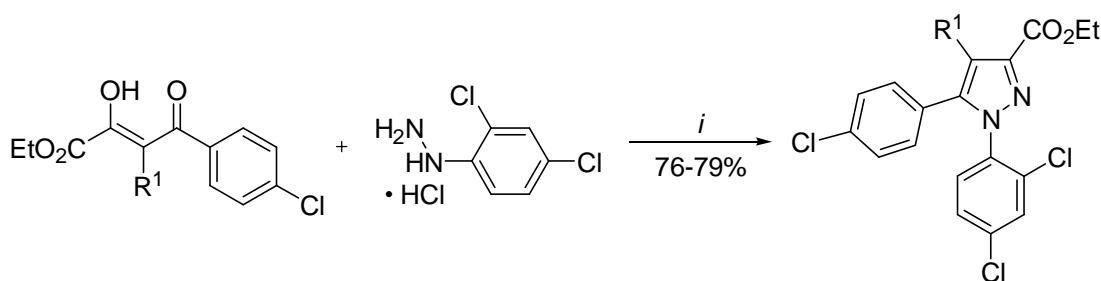
$n = 1, 2, 3$

i: EtOH, refluxo, 1-5 h.

ii: AcOH, refluxo, 8 h.

Esquema 8.

Em 2008, Alvarado e col.,⁴⁶ propuseram a síntese de novos 3-carboxiamida-1*H*-pirazóis capazes de interagir com o sistema canabinóide. A síntese dos intermediários 3-etilcarboxilato-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis foram realizadas a partir das reações dos etil 4-(4-clorofenil)-2,4-dioxobutanoatos e cloridrato de 2,4-diclofenil hidrazina em refluxo de ácido acético por 24 h, conduzindo aos compostos em 76-79% de rendimento (**Esquema 9**).

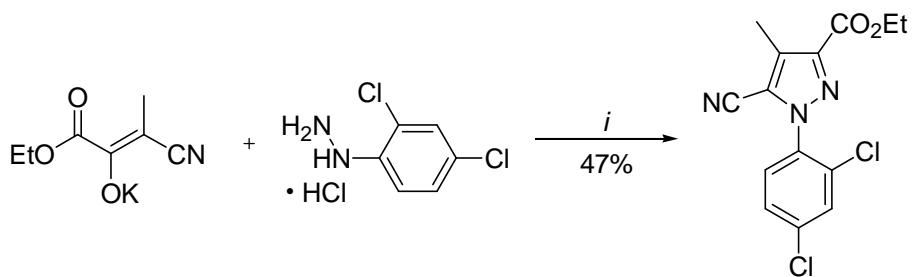


$R^1 = H, Me$

i: AcOH, refluxo, 24 h.

Esquema 9.

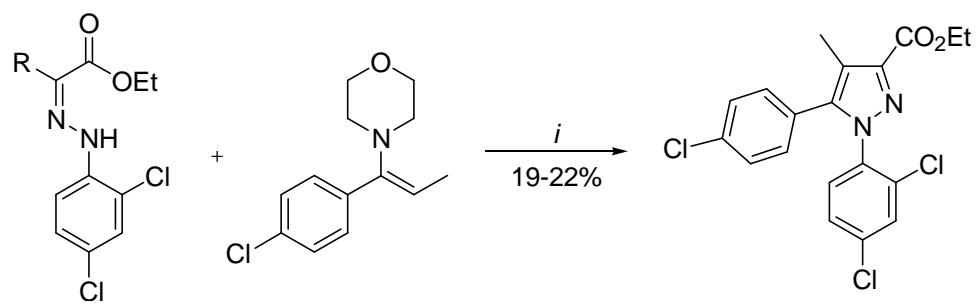
No mesmo ano, Silvestri e col.,⁴⁷ publicaram a síntese de um 3-etilcarboxilato-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol a partir da reação de 1-ciano-3-etóxi-3-oxoprop-1-en-2-oato de potássio com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina. A reação foi realizada usando etanol como solvente sob refluxo por 2 h. O produto foi isolado em 47% de rendimento após adição de água para a mistura de reação e coleta do precipitado resultante (**Esquema 10**).



i: EtOH, refluxo, 2 h.

Esquema 10.

Também em 2008, Donohue e col.,⁴⁸ publicaram uma metodologia para sintetizar o Rimonabanto através da reação de cicloadição 1,3-dipolar. A reação foi realizada a partir do hidrazonoil haleto (cloro(íodo)[(2,4-diclorofenil)hidrazone] etil acetato) o qual na presença de trietilamina gerou o 1,3-dipolo que reagiu com uma enamina, derivada da morfolina, utilizando éter metílico como solvente a temperatura ambiente (**Esquema 11**). O 1-(2,4-diclorofenil)-3-etylcarboxilato-1*H*-pirazol foi obtido em 19-22% de rendimento, dependendo do haleto utilizado como precursor. Após a obtenção do intermediário etilcarboxilato, o mesmo sofreu hidrólise da função éster na presença de KOH, a subsequente reação do ácido carboxílico com cloreto de tionila produziu o cloreto de ácido correspondente o qual, por fim, reagiu com 1-aminopiperidina conduzindo ao Rimonabanto (Semelhante ao demonstrado no **Esquema 12**).



$\text{R} = \text{Cl}, \text{I}$

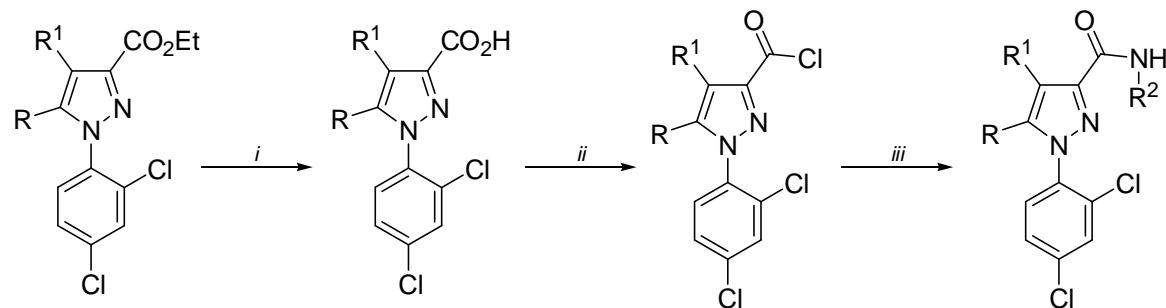
i: Me_2O , NEt_3 , t.a., 16 h.

Esquema 11.

2.3. Síntese dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

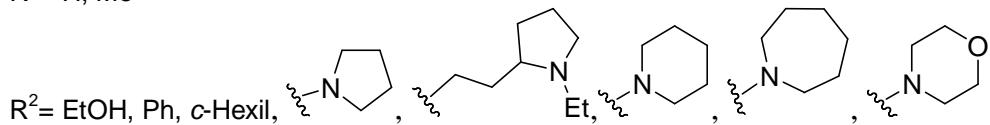
A síntese dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis têm sido realizada a partir da hidrólise dos respectivos ésteres para os ácidos carboxílicos correspondentes seguidos da sua conversão para cloretos de ácido, geralmente utilizando cloreto de tionila, os quais reagem com aminas primárias e secundárias ou hidrazinas, fornecendo os compostos de interesse.

Em 1999, Lan e col.,^{27a} sintetizaram uma série de 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis a partir dos seus respectivos ésteres. Primeiramente, os ésteres foram hidrolizados utilizando KOH em metanol sob refluxo por 3 h. A relação molar utilizada foi de 1:2 dos ésteres em relação ao KOH. Os respectivos ácidos carboxílicos sofreram reação com cloreto de tionila em refluxo de tolueno por 3 h fornecendo os cloretos de ácidos correspondentes. Para conversão dos ácidos carboxílicos em seus cloretos derivados foi utilizado um excesso de 4,2:1 de cloreto de tionila em relação aos ácidos carboxílicos. Finalmente, os cloretos de ácido reagiram com uma série de aminas na presença de trietilamina. A adição foi realizada a 0°C e após a reação foi agitada por 3 h, a temperatura ambiente, conduzindo aos compostos em rendimentos totais que variaram de 23-98% (**Esquema 12**). Usando o mesmo protocolo, Katoch-Rouse e col.,^{29b} sintetizaram 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis para realização de ensaios de ligação específica ao receptores CB₁ e CB₂. Apenas os tempos de reação foram alterados, pois a hidrólise dos ésteres foi realizada após refluxo em metanol por 16 h, também utilizando KOH. A formação do cloreto foi realizada com cloreto de tionila em refluxo de tolueno por 3 h. Por outro lado, a formação da amida foi obtida após agitação a temperatura ambiente por 16 h fornecendo os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis em 64-88% de rendimento total (**Esquema 12**).



R = Et, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄,

R¹ = H, Me



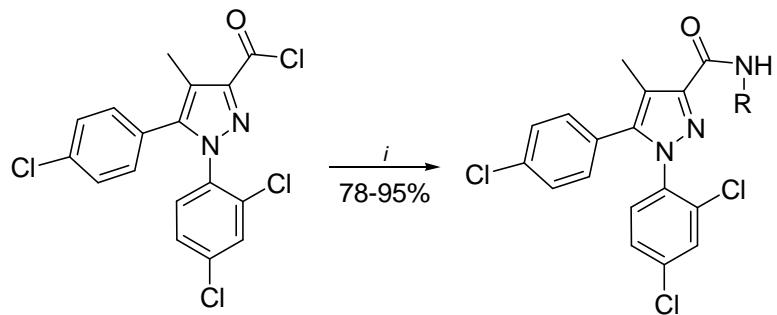
i: KOH, MeOH, refluxo, 3-16 h.

ii: SOCl₂, Tolueno, refluxo, 3 h.

iii: H₂N-R², NEt₃, CH₂Cl₂, 0-25°C, 3-16 h.

Esquema 12.

Em 2002, Francisco e col.,⁴⁹ publicaram a síntese de uma série de 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis a partir da reação dos respectivos cloretos de ácido com aminas primárias e hidrazinas na presença de trietilamina e utilizando diclorometano como solvente. Os produtos foram obtidos em 78-95% de rendimento após a mistura de reação ser agitada por 2 h a temperatura ambiente (**Esquema 13**).

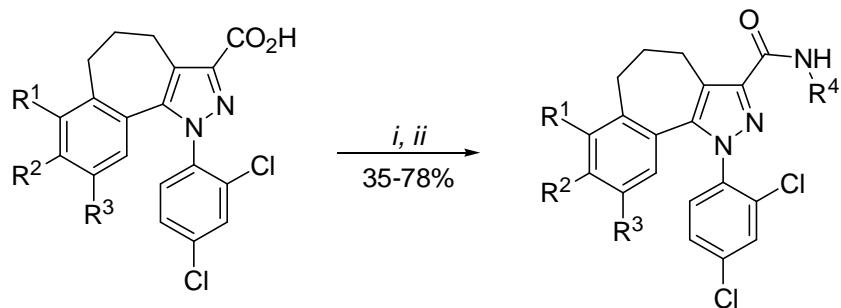


$R = Et, Pr, i-Pr, Bu, i-Bu, Pentil, Hexil, c\text{-}Hexil, OH, EtOH, CH_2\text{-}(CH_2)\text{-}OH, CH_2\text{-}(CH_3)\text{-}OH,$
 $(S)\text{-}CH\text{-}(CH_3)\text{-}CH_2\text{-}OH, (R)\text{-}CH\text{-}(CH_3)\text{-}CH_2\text{-}OH, NH, NH\text{-}Me, NH\text{-}Pr, NH\text{-}Bu, NH\text{-}i\text{-}Bu$

$i: H_2N\text{-}R, NEt_3, CH_2Cl_2, t.a. 2 h.$

Esquema 13.

Em 2005, Murineddu e col.,⁴³⁻⁴⁴ publicaram a síntese de uma série de 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis. Esses compostos tricíclicos foram obtidos através de metodologias clássicas como a hidrólise dos respectivos ésteres em meio básico, seguido da obtenção dos cloretos de ácido, utilizando cloreto de tionila e, finalmente, a formação da amida após reação dos cloretos de ácido com aminas primárias na presença de trietilamina (**Esquema 14**). Os compostos foram obtidos com rendimentos de 35-78% a partir dos ácidos correspondentes.



$R^1 = H, Cl$

$R^2 = H, Me, Cl, Br$

$R^3 = H, Cl$

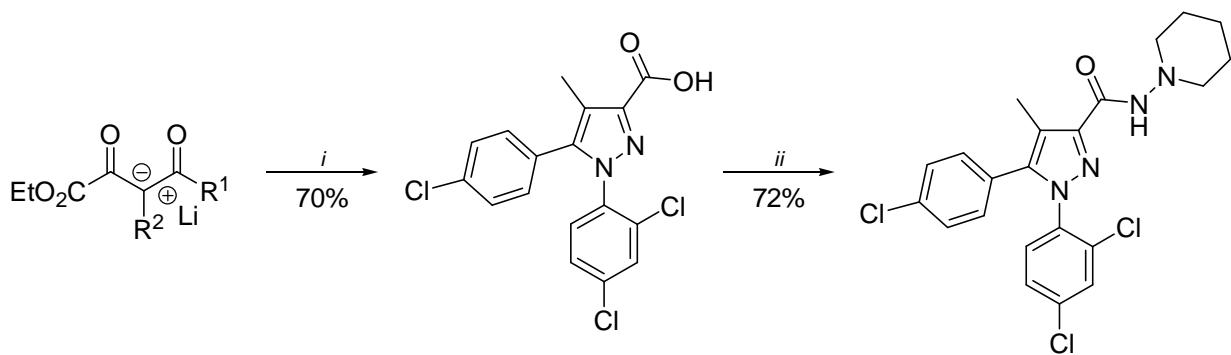
$R^4 = Ph, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-ClC}_6\text{H}_3, c\text{-Hexil}$,

i: SOCl_2 , Tolueno, refluxo, 3 h.

ii: $\text{H}_2\text{N}-R^4$, CH_2Cl_2 , 0°-t.a., ≈ 16 h.

Esquema 14.

Em 2007, Kotagiri e col.⁵⁰ almejando melhorar a rota sintética patenteada para obtenção do Rimonabanto, publicaram a ciclocondensação do sal de lítio do 4-(4-clorofenil)-3-metil-4-oxido-2-oxo-3-butenoato de etila com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina na presença de ácido sulfúrico (50%, vv). Essa metodologia conduziu diretamente ao ácido carboxílico correspondente. Esse ácido, após reação com *NN*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidroxibenzotriazol (OHBT) e 1-aminopiperidina, utilizando diclorometano como solvente, forneceu o composto desejado em 72% de rendimento (**Esquema 15**).

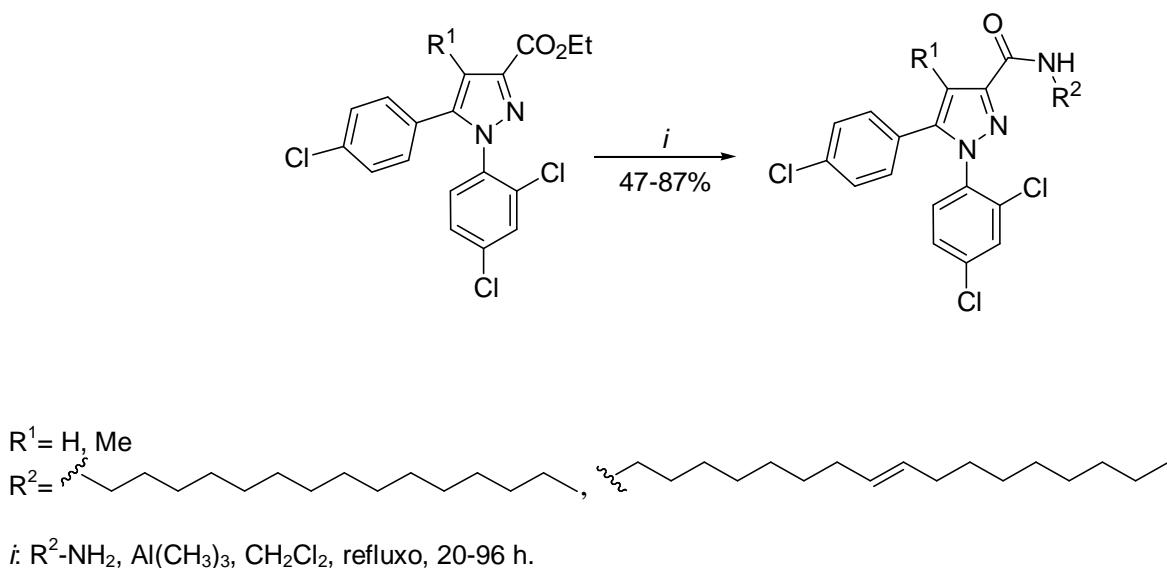


i: cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina, H₂SO₄ (50%), EtOH, 79°C, 14 h.

ii: 1-aminopiperidina, DCC, OHBt, CH₂Cl₂, t.a. 2,5 h.

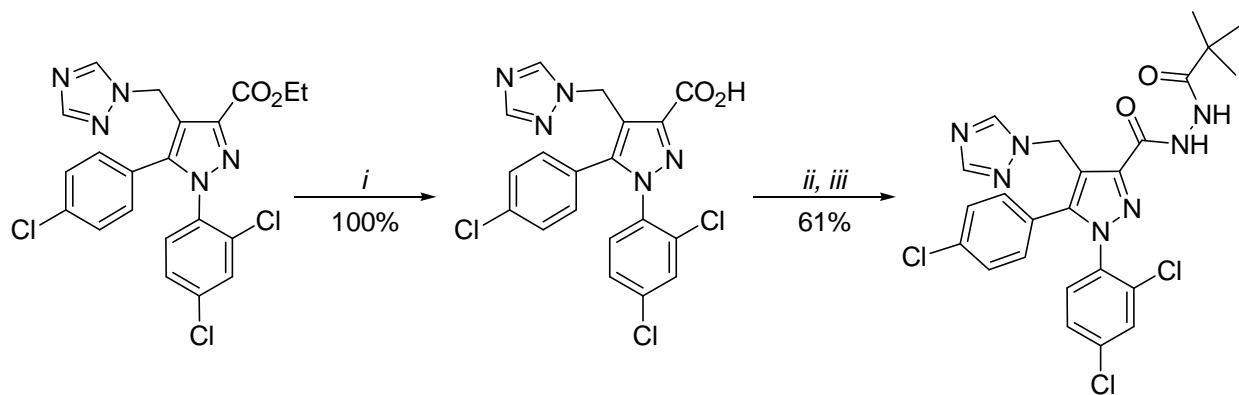
Esquema 15.

Em 2008, Alvarado e col.⁴⁶ obtiveram 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis a partir da reação dos respectivos ésteres com *N*-oleil e *N*-hexadecilaminas na presença de trimetilalumínio. A reação foi realizada utilizando diclorometano como solvente sob refluxo por 20-96 h conduzindo aos compostos com rendimentos que variaram de 47-87% (**Esquema 16**).



Esquema 16.

Também em 2008, Lee e col.⁵¹ propuseram a síntese de análogos ao Rimonabanto que contivessem em sua estrutura os substituintes 1,2,4-triazol-1-ila, na posição 4 do anel heterocíclico e 1,3,4-oxadiazol-2-ila na posição 3 do anel. Primeiramente, o ácido carboxílico foi obtido a partir da hidrólise do 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazol utilizando LiOH em THF/H₂O (1:3 vv) como solvente. O ácido carboxílico correspondente foi obtido após refluxo por 2 h com rendimento quantitativo. Posteriormente, o ácido carboxílico reagiu com cloreto de oxalila na presença de quantidades catalíticas de DMF por 1 h. Depois de transcorrido o tempo de reação, a mixtura foi então adicionada para uma solução contendo pivaloilhidrazida e trietilamina em diclorometano como solvente conduzindo à hidrazida correspondente com um rendimento de 61% (**Esquema 17**).

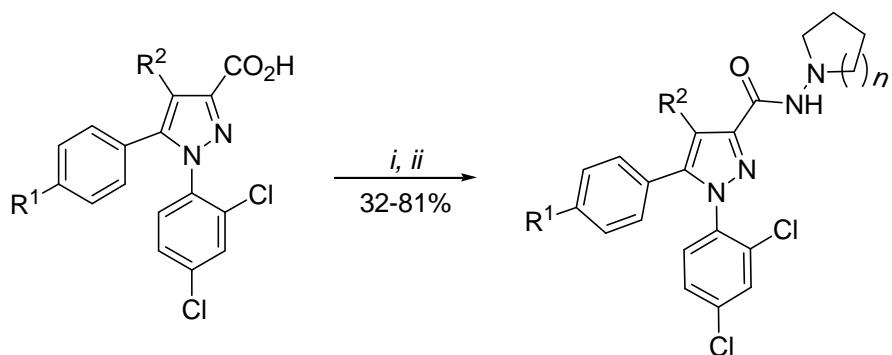


- i: LiOH, THF/H₂O, refluxo, 2 h.
ii: (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, 1 h.
iii: pivaloilhidrazida, N(Et)₃, CH₂Cl₂, t.a., 2 h.

Esquema 17.

Em 2009, Szabó e col.⁵² publicaram uma metodologia para obtenção de 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis a partir dos seus respectivos ácidos carboxílicos utilizando cloreto de oxalila para síntese dos cloretos correspondentes, conforme já descrito anteriormente.⁵¹ Os ácidos carboxílicos foram agitados na presença de cloreto de oxalila por 2 h, em meio dimetilformamida (DMF), a temperatura ambiente, utilizando diclorometano como solvente. Após esse tempo, a solução

resultante foi adicionada para uma mistura contendo 1-aminopiperidina ou 1-aminopirrolidina, e trietilamina em diclorometano a 0°C. Após elevação da temperatura para 25°C, os reagentes foram agitados por 14-16 h (**Esquema 18**).



$R^1 = c\text{-Pr, } c\text{-Bu, } c\text{-Pentil, } c\text{-Hexil}$

$R^2 = H, Me, Et, OMe$

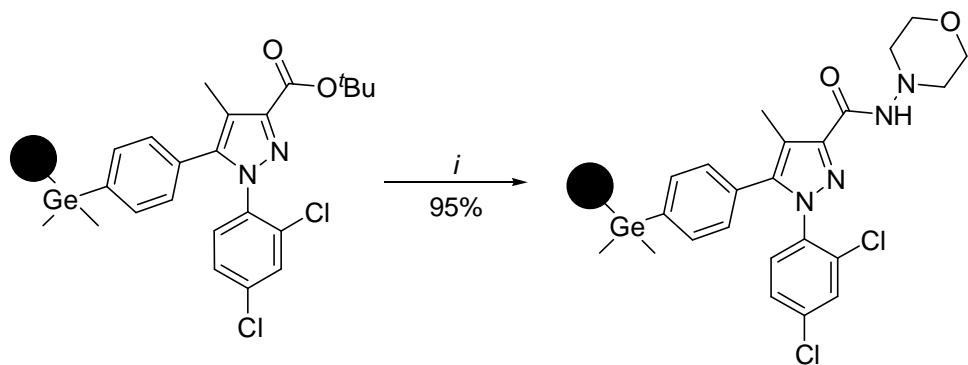
$n = 1, 2$

i: $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h.

ii: 1-aminopiperidina ou 1-aminopirrolidina, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0-25°C, 14-16 h.

Esquema 18.

Também em 2009, Spivey e col.⁴¹ publicaram uma metodologia para obtenção de análogos ao Rimonabanto através do uso da síntese em fase sólida desses compostos. O 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol foi sintetizado a partir do respectivo 3-*tert*-butilcarboxilato-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol ligado a uma resina de germânio (**Esquema 19**). Para a solução contendo o éster e *N*-aminomorfolina em THF foi adicionada hexametildisilazida de lítio (LHMDS), a mistura foi agitada por 2 h a temperatura ambiente conduzindo à amida correspondente em 95% de rendimento. A *ipso*-iododergemilação usando I_2 em ácido acético conduziu aos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis destituídos da ligação com a resina. Os dois compostos obtidos possuíam uma fenila e uma 4-iodofenila na posição 5 do anel heterocíclico.



i: *N*-aminomorfolina, THF, LHMDS, t.a., 2 h.

Esquema 19.

Para outros exemplos de síntese de 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis a partir do uso de cloretos de ácidos como intermediários veja as referências 31b,40,42 e 45.

2.4. Difratometria de Raios-X de 3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis e 3-carboxiamida-1*H*-pirazóis

A revisão sobre o estudo estrutural dos compostos utilizando dados de difratometria de raios-X foi restringida a 3-etil(metil)carboxilato-1*H*-pirazóis e 3-carboxiamida-1*H*-pirazóis com substituintes arílicos na posição-1 do anel pirazólico. As posições-3 e -4 ficaram livres para substituintes alquílicos, arílicos, e heteroarílicos. Ácidos carboxílicos, sais e compostos contendo ligações entre o carbono 5 do anel pirazólico e a fenila da posição-1 do mesmo foram excluídos. A busca foi realizada na base de dados do CSD (*Cambridge Structure Database*)⁵³ utilizando o programa ConQuest.⁵⁴

Em 1998, Quéré e col.,⁵⁵ publicaram os dados provenientes de difratometria de raios-X do 5-(2,6-dimetoxifenil)-1(4-(N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilcarbamoil)-2-isopropilfenil)-1*H*-pirazol (**Figura 6**). Os autores propuseram que a ressonância eletrônica entre a isopropilfenila e o heterociclo é dificultada, uma vez que, a fenila e o pirazol apresentam um ângulo diedro de 110,5(4)°. Além disso, a ligação envolvendo o N(1) do anel pirazólico e a fenila apresenta um comprimento de ligação de 1,457 (5) Å, esse comprimento é maior que o apresentado por uma ligação típica entre um N(sp²) e um C aromático (1,371 Å).⁵⁶ Assim, esses dados indicaram a falta da superposição entre os pares de elétrons do nitrogênio e a fenila já que esta se apresentou praticamente perpendicular ao heterociclo. Por outro lado, a função amídica foi observada praticamente no mesmo plano do anel pirazólico com um ângulo diedro de 5,8(6)°. Os autores afirmaram também, a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares entre o N(2) e N(27), [N(2)…N(27) = 2,684(5) Å, H(27)…N(2) = 2,127 Å, N(27)-H(27)…N(2) = 116,2°] formando um pseudo anel de cinco membros o que aumentaria a rigidez da molécula.

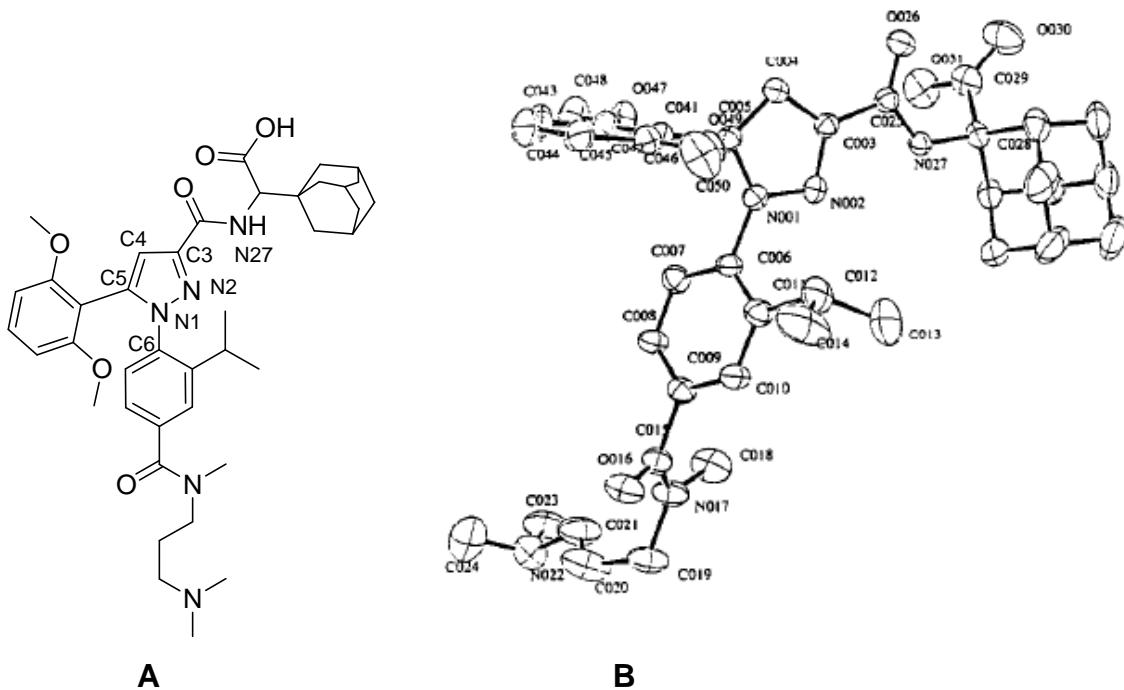


Figura 6. Estrutura química (**A**) e Ortep (**B**, adaptado da Ref. 55) da molécula 5-(2,6-dimetoxifenil)-1(4-(N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilcarbamoil)-2-isopropilfenil)-1*H*-pirazol.

Em 1999, Aliev e col.,⁵⁷ publicaram a síntese e o estudo estrutural a partir dos dados de difratometria de raios-X do 5-(4-etoxifenil)-3-metilcarboxilato-1-(4-tolil)-4-(4-toliloxamoil)-1*H*-pirazol (**Figura 7**). As ligações duplas do anel heterocíclico N(2)=C(3) e C(4)=C(5) apresentaram comprimento de 1,330 Å e 1,400 Å, respectivamente. Todos os substituintes não estão no mesmo plano do heterociclo, com ângulos diedros variando de 35,4° (éster) até 115,8° (oxamoila). No fragmento oxamoila os grupos carbonilas apresentaram uma relação *trans* e na estrutura cristalina não foram observadas ligações de hidrogênio intermoleculares.

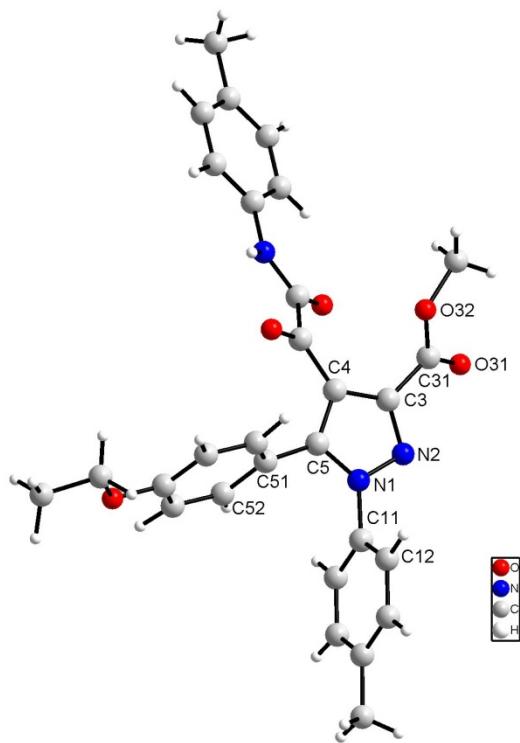


Figura 7. Ortep⁵⁸ obtido a partir da dados de difratometria de raios-X da molécula 5-(4-ethoxifenil)-3-metilcarboxilato-1-(4-tolil)-4-(4-toloxamoil)-1*H*-pirazol.

Em 2003, Thamotharan e col.,⁵⁹ publicaram os dados provenientes de difratometria de raios-X do monocrystal obtido a partir do dimetil 1-(3-cloro-4-metilfenil)-pirazol-3,4-dicarboxilato (**Figura 8**). A fenila e o heterociclo estão praticamente no mesmo plano formando um ângulo diedro de 8,66(8)° entretanto, os ângulos diedros formados pelo anel pirazólico e os grupamentos 3,4-dimetil carboxilato foram de 38,9(8)° e 19,5(7)°, respectivamente.

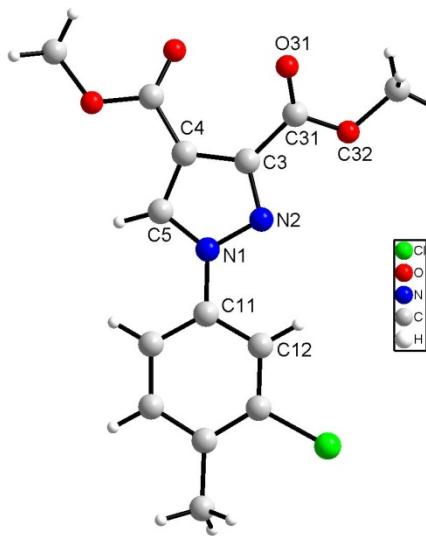


Figura 8. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal da molécula dimetil 1-(3-cloro-4-metilfenil)-pirazol-3,4-dicarboxilato.

Em 2004, Dinçer e col.,⁶⁰ publicaram os dados provenientes do estudo estrutural do metil 4-benzoil-3-carboxilato-1,5-difenil-1*H*-pirazol (**Figura 9**). Os dados de difratometria de raios-X apresentaram que o átomo que mais desviou do plano principal do anel pirazólico foi o átomo N(1) com 0,007(1) Å. A ligação N(1)-N(2) apresentou comprimento de 1,359(1) Å, sendo assim menor que valores obtidos na literatura para ligações N-N típicas (1,383 Å).⁶¹ Esse fato foi atribuído pelos autores como resultante do efeito estérico produzido pelos substituintes presentes no heterociclo. Os ângulos diedros formados entre o heterociclo e o grupamento benzoila, fenila presente na posição-5 e fenila na posição-1 foram de 59,3(7)°, 39,3(7)° e 60,9(7)°, respectivamente. Por sua vez, o grupamento metil carboxilato formou um ângulo de 26,4(8)° com o plano do anel pirazólico.

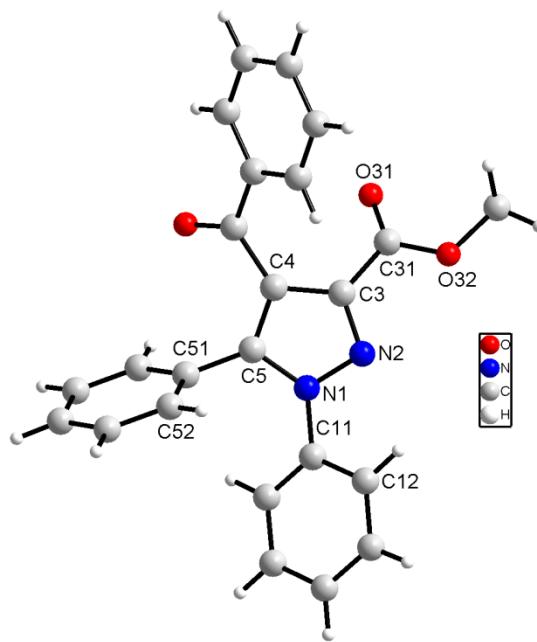


Figura 9. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocristal do metil 4-benzoil-3-carboxilato-1,5-difenil-1*H*-pirazol.

Também em 2004, o mesmo grupo de pesquisa⁶² publicou os dados de difratometria de raios-X do 4-benzoil-*N*-metil-3-carboxilato-1,5-difenil-1*H*-pirazol (**Figura 10**). Como no derivado proveniente do éster, todos os substituintes foram observados fora do plano principal do anel heterocíclico. Os ângulos diedros formados entre o heterocírculo e o grupamento benzoila, fenila ligada na posição-5 do anel e fenila ligada na posição-1 foram de 59,4(2)°, 39,5(2)° e 60,8(2)°, respectivamente. Além disso, foi observado a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo os átomos N(3)-H···N(1) formando um pseudo anel de cinco membros (N(1)-C(3)-C(4)-N(3)-H(3)). O grupamento 3-carboxiamida foi planar com r.m.s. a partir posição dos átomos em relação ao melhor plano do substituinte de 0,008(3) Å e desviou 26,8(3)° a partir do plano principal do anel pirazólico. A molécula apresentou interações intermoleculares do tipo C-H···O, π-π e C-H···π estabilizando o empacotamento cristalino.

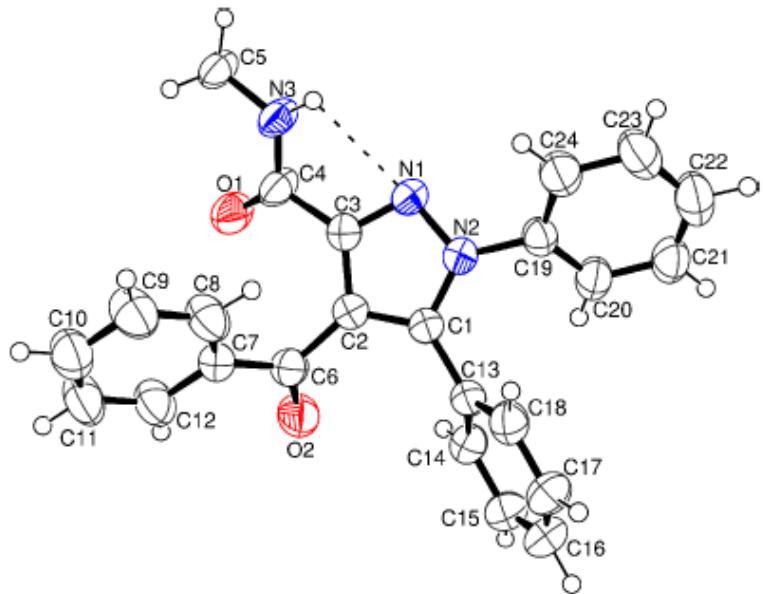


Figura 10. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal da molécula 4-benzoil-*N*-metil-3-carboxilato-1,5-difenil-1*H*-pirazol (Adaptado Ref. 62).

Ainda em 2004, Charlier e col.,⁶³ estudando a estrutura de compostos análogos ao celecoxib, um clássico inibidor seletivo da ciclooxygenase-2, publicaram os dados de difratometria de raios-X do composto 3-etilcarboxilato-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol (**Figura 11**). O composto cristalizou com duas moléculas independentes na unidade assimétrica. O empacotamento cristalino foi governado por ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H···N, envolvendo o grupamento metilsulfonil e o pirazol, C-H···O e C-H···π. Para os autores foi surpreendente o fato do grupamento etilcarboxilato não participar de nenhuma interação intermolecular.

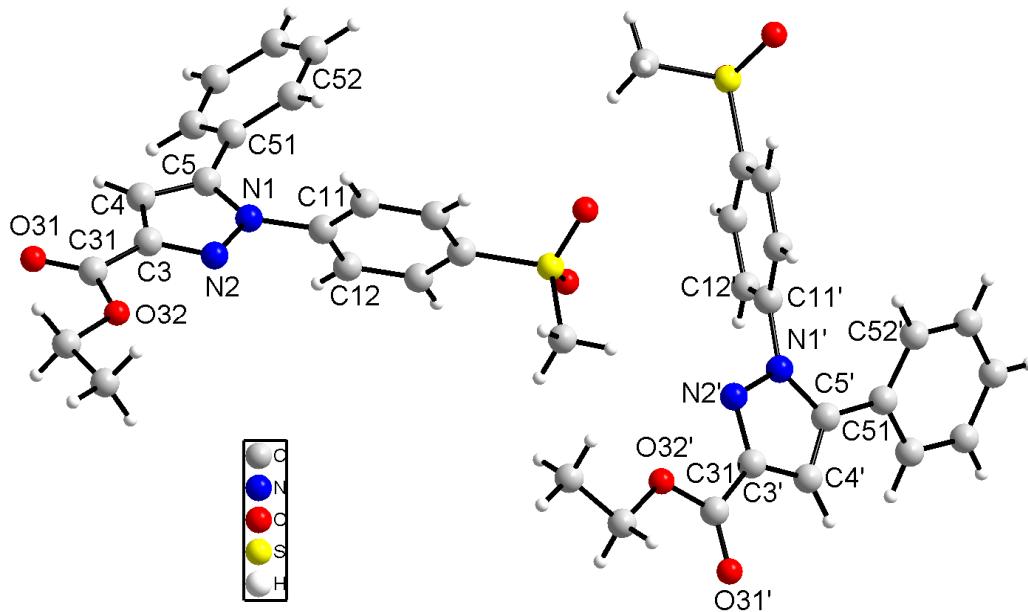


Figura 11. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal da molécula 3-etylcarboxilato-1-(4-metilsulfoniifenil)-5-fenil-1*H*-pirazol.

Em 2005, Sundar e col.,⁶⁴ propuseram o estudo estrutural utilizando técnicas de difratometria de raios-X do monocrystal do composto 3,4-dimetildicarboxilato-1-{4-[4,5-bis(metoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ilmetilcarbonil]fenil}-1*H*-pirazol (**Figura 12**). O ângulo diedro formado entre os planos principais do anel pirazólico e triazólico foi de 82,4(1)° na molécula estudada. Por outro lado, a fenila formou um ângulo diedro de 14,0(1)° com o heterociclo enquanto os grupos 3,4-dimetilcarboxilatos formaram ângulos de 53,9(1)° e 22,8(1)°, respectivamente. O ângulo diedro formado entre os planos principais do anel triazólico e da fenila foi de 68,3(1)°. O empacotamento cristalino foi estabilizado por ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H···O e C-H···N.

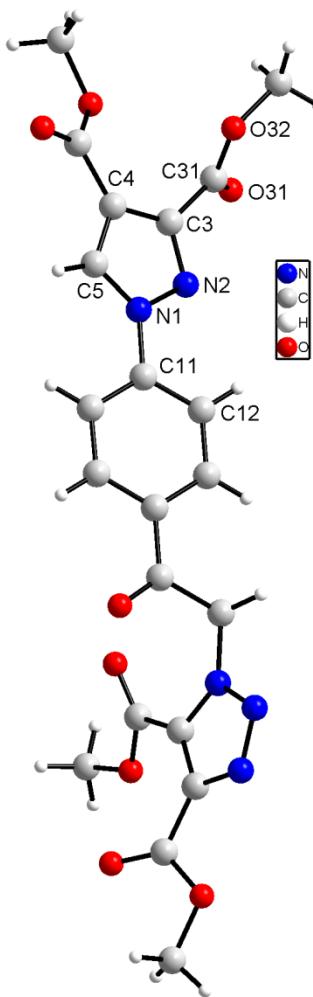


Figura 12. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal do 3,4-dimetildicarboxilato-1-{4-[4,5-bis(metoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]metilcarbonil}fenil-1*H*-pirazol.

Os dados provenientes de difratometria de raios-X do 3-etoxicarbonil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il-4-clorobenzoato (**Figura 13**) foram publicados por Zheng e col.⁶⁵ A partir de sua análise foi possível observar que o anel pirazólico forma um ângulo diedro de 31,2(1)° e 74,3(1)° com a fenila e a 4-clorofenila, respectivamente. As interações intermoleculares foram governadas principalmente por ligações do tipo π-π e a etila do grupamento etilcarboxilato apresentou desordem.

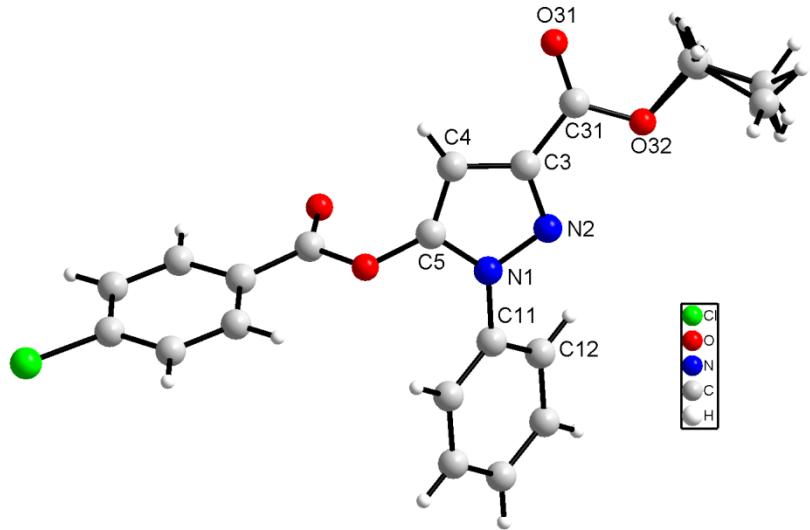


Figura 13. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal da molécula 3-etoxicarbonil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il-4-clorobenzoato.

Em 2009, Alkorta e col.,⁶⁶ publicaram o estudo estrutural por difratometria de raios-X de dois 1,5-diaril pirazóis (**Figura 14**). A amida **B** cristalizou com duas moléculas independentes na unidade assimétrica. O ângulo diedro formado entre o grupamento fenila e a 4-clorofenila, ligados na posição-1 do anel, e o anel heterocíclico foi de 43,7° (**A**) e 50,5° (**B**). Outro dado discutido pelos autores foi o ângulo do grupo arila ligado na posição-5 do anel pirazólico. Os ângulos formados pelo grupo 4-clorofenila foram de 37,7° (**A**) e 37,5° (**B**). O empacotamento cristalino de ambos os compostos foram estabilizados por ligações de hidrogênio do tipo C–H···O, C–H···N e N···N, esta última foi observada no empacotamento cristalino da molécula **B**.

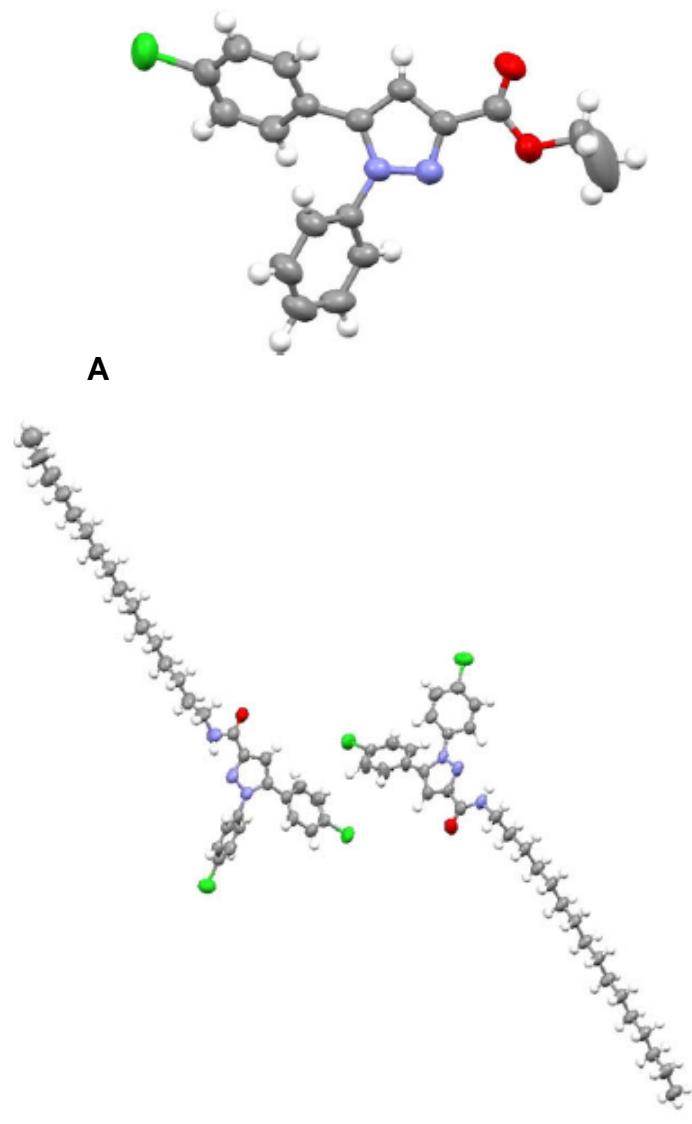


Figura 14. Estruturas obtidas a partir de difratometria de raios-X dos 1,5-diaril pirazóis **A** e **B**. (Adaptado da Ref. 66).

Em outro trabalho Alkorta e col.,⁶⁷ descreveram os resultados obtidos a partir do estudo por difratometria de raios-X de dois 3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis (**Figura 15**). Os autores relataram que não foi observada nenhuma ligação de hidrogênio clássica no empacotamento cristalino dos compostos estudados. Além disso, os ângulos diedros formados pelas fenilas ligadas nas posições-1 e -5 e o anel pirazólico foram de 49,0° e 57,6°, respectivamente, quando os dados foram coletados a 293 K, e 51,0° e 53,4°,

respectivamente, quando a medida do composto **A** fora realizada a 100 K. Os ângulos formados entre a 2,4-diclorofenila e a 4-clorofenila em relação ao heterociclo no composto **B** foram de 59,1° e 52,9°, respectivamente, quando medidos a 293 K. Além disso, o empacotamento cristalino do composto **A** foi estabilizado por ligações de hidrogênio entre os átomos C(15)-H(15)…O(2) enquanto no composto **B** foram observadas interações do tipo Cl…Cl (3,46 Å) entre o grupamentos 4-clorofenila e 2,4-diclorofenila e também interações do tipo Cl…π (Cl…centróide = 4,01 Å).

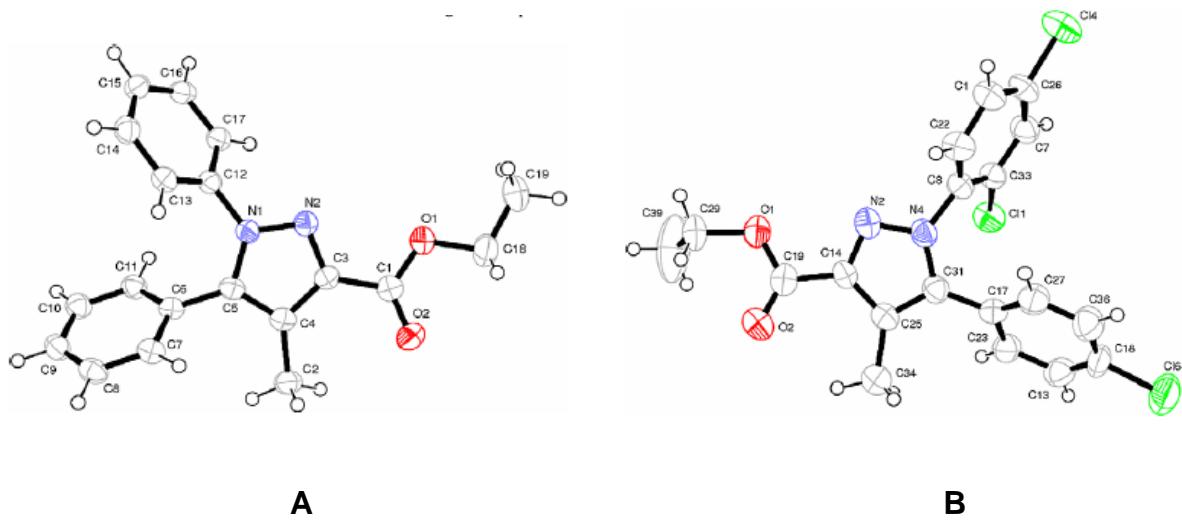


Figura 15. Ortep⁵⁸ obtido a partir de difratometria de raios-X do monocrystal dos 3-etylcarboxilato-1*H*-pirazóis **A** e **B**. (Adaptado da Ref. 67).

O grupo de pesquisa de Alkorta e col.,⁶⁸ também publicaram, em 2009, o estudo estrutural por difratometria de raios-X do Rimonabanto (**Figura 16**). A estrutura cristalina foi obtida com a presença de uma molécula de metanol na unidade assimétrica.

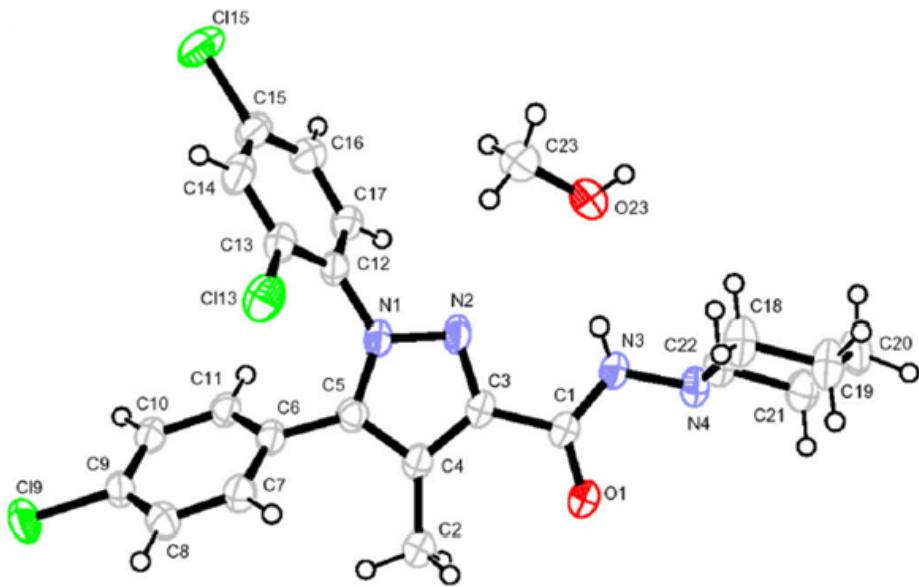


Figura 16. Ortep⁵⁸ obtido a partir da difratometria de raios-X do Rimonabanto (Adaptado da Ref. 68).

A partir dos dados obtidos foi possível observar que o grupamento 2,4-diclorofenila forma um ângulo de 66,3° enquanto o substituinte 4-clorofenila forma um ângulo de 54,3°, ambos com o anel pirazólico. O empacotamento cristalino foi estabilizado por ligações de hidrogênio ($-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-$) formando cadeias infinitas ao longo do plano *b* (**Figura 17**). Outro dado discutido, foi que o grupamento 3-carboxiamida adota uma configuração *sE* a partir da rotação da ligação C(3)-C(1). Essa conformação seria ajudada por uma possível interação de hidrogênio entre o N(2) \cdots H-N(3) e também pela repulsão entre os pares de elétrons do N2 e da carbonila em caso de uma configuração *sZ*.

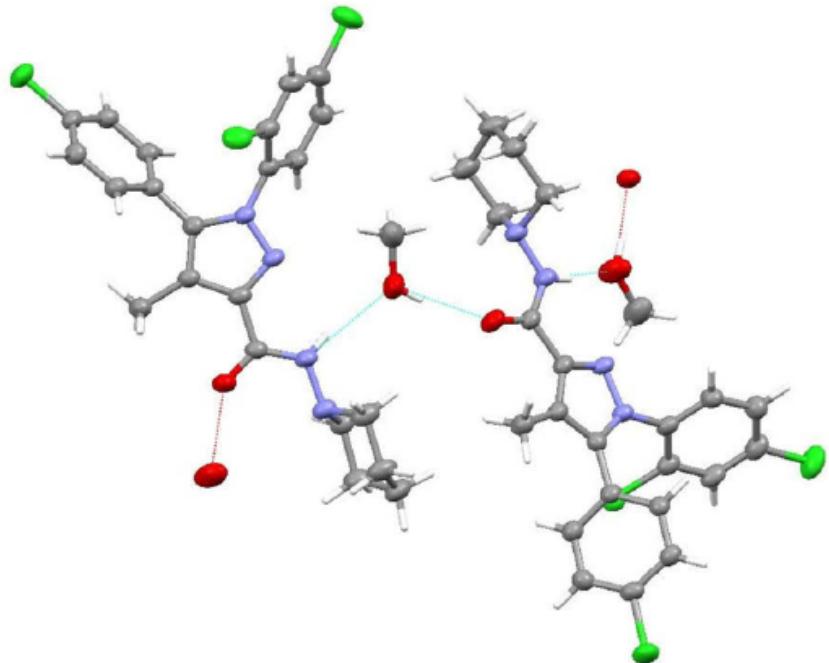
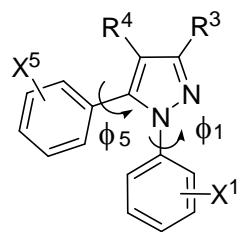


Figura 17. Ligações de hidrogênio entre os átomos N3–H3···O23–H23···O1 no empacotamento cristalino do Rimonabanto (Adaptado da Ref. 68).

Por conseguinte, os dados do **Esquema 20**, compilados a partir da revisão da literatura, demonstraram que a maioria dos 1,5-diaril-1*H*-pirazóis apresentaram ângulos diedros entre as fenilas, ligada na posição-1 do anel pirazólico, e o heterociclo na faixa de 39,3 – 89,5°. Por outro lado, a maior parte dos compostos apresentaram as fenilas, ligadas na posição-5 do heterociclo, com ângulos em uma faixa maior, compreendendo entre 27,1 – 89,9°.



R^3	R^4	X^1	X^5	ϕ_1 ($^\circ$)	ϕ_5 ($^\circ$)	Ref.
CO_2Me	COPh	H	H	39,3	60,9	60
CO_2Me	COCONHAr	4-CH ₃	4-OEt	89,5	68,2	57
CO_2Et	H	4-SO ₂ Me	H	64,8	32,9	63
CO_2Et	H	4-SO ₂ Me	H	63,6	27,1	63
CO_2Et	H	H	4-Cl	43,7	37,7	66
CO_2Me	Me	H	H	49,0	57,6	67
CO_2Me	Me	H	4-Cl	59,1	52,9	67
CONHR	H	2,4-R ^{2, a}	2,6-OMe	72,5	89,9	55
CONHMe	COPh	H	H	39,5	60,8	62
CONHR ^{1, a}	Me	2,4-Cl	4-Cl	66,3	54,3	68
CONHC ₁₆ H ₃₃	H	4-Cl	4-Cl	50,5	37,5	66
CONHC ₁₆ H ₃₃	H	4-Cl	4-Cl	45,0	39,4	66

^a R^1 = piperidin-1-ila, R^2 = 2-i-Pr, 4-(N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilcarbamoil).

Esquema 20.

2.5. Principais estratégias para obtenção de novos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis capazes de interagir com os receptores CB₁.

Desde a descoberta do Rimonabanto, em 1994, alguns trabalhos relacionando a estrutura química de novos ligantes e a sua capacidade de interação com os receptores CB₁ têm sido descritos na literatura.^{27a-b, 31a} A partir desses estudos foi observado que os melhores substituintes, para uma melhor afinidade em relação aos receptores CB₁, são arilas 4-substituídas e ligadas na posição-5 de anéis pirazólicos, bem como, 2-cloro- ou 2,4-diclorofenilas ligadas na posição-1 dos mesmos heterociclos. O grupamento 3-carboxiamida parece ter como um dos principais substituintes o grupo piperidin-1-ila. Segundo dados provenientes da literatura, uma ligação chave do Rimonabanto com o sítio de ligação do receptor CB₁ é uma interação por ligação de hidrogênio entre a carbonila da amida e lisina-192. Outras interações possíveis, as quais estabilizariam o complexo formado pelo composto e o receptor seria entre a 2,4-diclorofenila e o triptofano-279, fenilalanina-200 e triptofano-356 através de interações do tipo π-π e hidrofóbicas. Da mesma forma, a 4-clorofenila, ligada na posição-5 do anel pirazólico, deverá interagir com o triptofano-275, triptofano-255 e fenilalanina-278 também por ligações interações do tipo π-π e hidrofóbicas. O grupamento piperidinila ajuda na estabilização do complexo através de ligações do tipo hidrofóbicas com a valina-196, fenilalanina-170, leucina-387 e a metionina-384.^{31a} Essas possíveis interações podem ser observadas na **Figura 18**.

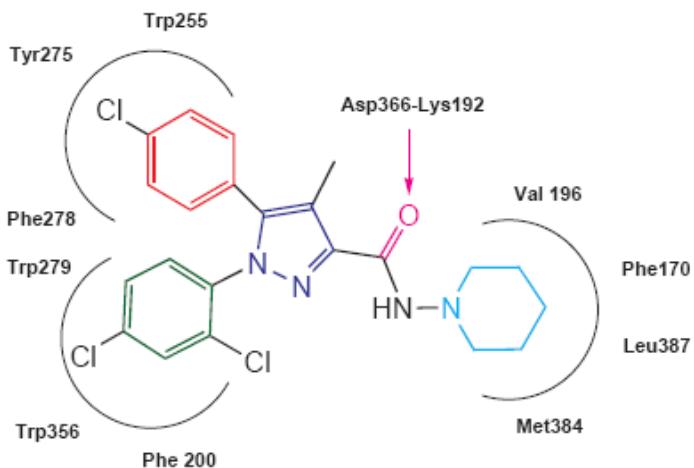
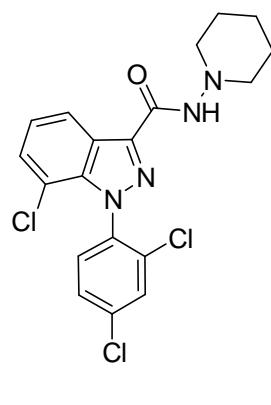


Figura 18. Rimonabanto e as possíveis interações com receptor CB₁.

Um exemplo de composto planejado para interagir com os receptores CB₁ baseado na estrutura do Rimonabanto foi o O-1248 (**Figura 19**).⁶⁹ Esse indazol derivado possui a fenila geminada no anel heterocíclico e mesmo havendo uma alta similaridade com a molécula que lhe deu origem essa estrutura obteve uma afinidade 67 vezes menor que o Rimonabanto em relação aos receptores CB₁.



O-1248

Figura 19. Estrutura química do composto **O-1248** publicado por Bass e col.⁶⁹

Os dados obtidos na literatura sobre a relação entre a estrutura química e a atividade (SAR) de análogos ao Rimonabanto denotam que a ausência do átomo de

cloro na posição-2 do grupamento 2,4-diclorofenila promove uma redução de 5 vezes na afinidade pelo receptor CB₁.^{27a} A seletividade em relação ao mesmo receptor também é reduzida uma vez que a relação CB₁:CB₂ cai de 1:143 do Rimonabanto para 1:14 no composto contendo o substituinte 4-clorofenila ligado na posição-1 do anel pirazólico. Comparando a posição dos cloros na fenila ligada na posição-1 do anel pirazólico, a modificação da 2,4-diclorofenila para 2,3-diclorofenila e 2,6-diclorofenila promove a redução da afinidade dos compostos em 5 vezes e 10 vezes, respectivamente.^{27a} Além disso, a substituição da 2,4-diclorofenila por 2,4-dimetilfenila reduz a afinidade em 3 vezes.

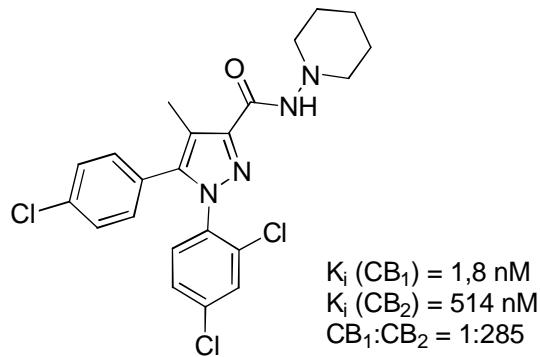
Considerando o grupo 4-clorofenila, ligado na posição-5 do anel heterocíclico, a ausência do cloro conduz a um decréscimo de 10 vezes na afinidade do Rimonabanto pelo receptor CB₁. Por outro lado, a mudança entre os halogênios ligados na fenila possui uma fraca relação com a capacidade de interagir com o receptor canabinóide, tanto bromo quanto cloro fornecem compostos praticamente equipotentes. A mudança de 4-clorofenila para 4-iodofenila produz um composto com uma maior afinidade pelo receptor CB₁ entretanto esses compostos possuem menor seletividade (CB₁:CB₂ = 1:85). Além disso, compostos contendo iodo possuem, geralmente, meia vida de ação menor, comparado a compostos contendo outros halogênios, devido à labilidade da ligação carbono-íodo. Ambas as modificações de 4-clorofenila para 4-nitrofenila e 4-aminofenila conduziram a compostos de afinidade reduzida por 5 vezes e 7 vezes, respectivamente, em relação à afinidade pelo receptor CB₁. Outra modificação proposta foi a substituição do grupo 4-clorofenila na posição-5 do anel pirazólico por uma etila a qual reduziu em 16 vezes a afinidade do composto pelo receptor CB₁. Em geral os dados apontam para uma redução de afinidade para ligação aos receptores CB₁ tanto quanto menor for a lipossolubilidade dos substituintes ligados na posição-4 da fenila.^{27a}

Em relação à função carboxiamida ligada na posição-3 do anel pirazólico, alguns substituintes têm sido bastante eficazes. Segundo dados da literatura, os grupos homopiperidinila, piperidinila, pirrolidinila e hexila têm conduzido a compostos com afinidades semelhantes. Por outro lado, a substituição do grupo piperidinila por uma fenila conduziu a uma redução de 1,8 vezes na afinidade pelo receptor CB₁. Outro dado relevante foi que a presença do NH da função carboxiamida possui uma participação

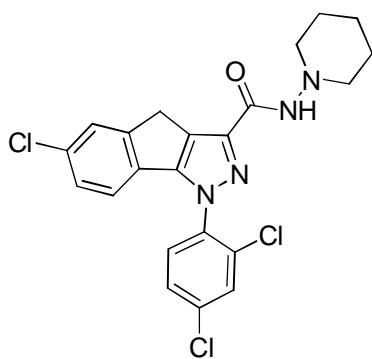
importante na estabilização do complexo receptor-ligante, conforme já discutido, uma vez que o uso de amina secundária conduz a uma redução de 6 vezes na afinidade.⁴⁹

A posição-4 do anel pirazólico, segundo os dados da literatura, deve possuir um substituinte para aumentar a afinidade pelo receptor CB₁. A modificação da metila presente no Rimonabanto para um hidrogênio fornece um composto com uma afinidade 6 vezes menor enquanto sua substituição por um bromo produz um composto com afinidade semelhante.^{27a}

Entre as estratégias em química medicinal, a rigidificação estrutural tem sido aplicada para obtenção de novos compostos capazes de interagir com o sistema endocanabinóide baseados no modelo estrutural do Rimonabanto.⁴²⁻⁴⁵ Essa estratégia foi utilizada no planejamento das estruturas descritas na **Figura 20**. Em geral as novas estruturas apresentaram ligações que dificultam as possíveis conformações dos compostos conduzindo a estruturas rígidas. Surpreendentemente, o composto **A**, **Figura 20**, mostrou-se como um antagonista CB₂ enquanto os outros compostos (**B** e **C**) mantiveram a seletividade para o receptor CB₁. Isso demonstra que modificações sutis na estrutura química de derivados do Rimonabanto podem conduzir a diferentes afinidades pelos dois subtipos de receptores (CB₁ e CB₂). Em relação à quantidade de átomos de carbono ligando a fenila à posição-4 do anel heterocíclico, 3 carbonos parece ser o número ideal desde que o composto **C** possuiu uma afinidade ≈40000x maior pelo receptor CB₁ em comparação com seu análogo **B** que apresenta 2 átomos de carbono separando a posição-4 e a fenila ligada na posição-5 do anel pirazólico. A seletividade também foi influenciada pela distância dos átomos de carbono, enquanto o composto **B** apresentou seletividade (CB₁:CB₂) de 1:15,3 o composto **C** apresentou uma seletividade de 1: >60000. Comparando a presença do átomo de cloro ligado na posição-8 do composto **C** sua modificação para hidrogênio, metila e bromo conduziu a compostos com afinidades 48000 vezes, 15 vezes e 23 vezes menor, respectivamente, em relação ao receptor CB₁. Finalmente, na função 3-carboxiamida a substituição do grupo 1-piperidinila por uma 4-metoxifenila reduz a afinidade em 37 vezes em relação ao referido receptor.

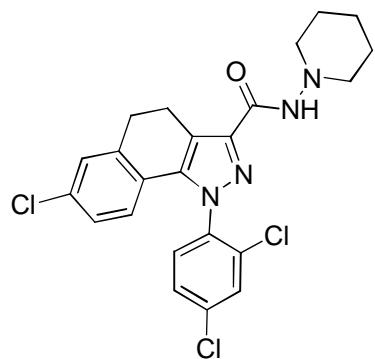


Rimonabanto



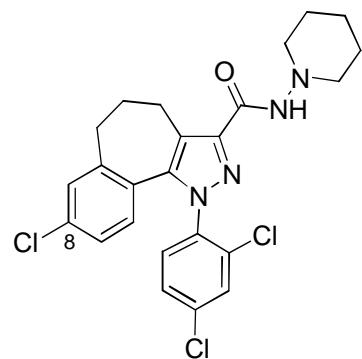
A

$K_i(CB_1) = 2050 \text{ nM}$
 $K_i(CB_2) = 0,34 \text{ nM}$
 $CB_1:CB_2 = 6029:1$



B

$K_i(CB_1) = 14,8 \text{ nM}$
 $K_i(CB_2) = 227 \text{ nM}$
 $CB_1:CB_2 = 1:15$



C

$K_i(CB_1) = 0,0003 \text{ nM}$
 $K_i(CB_2) = 21 \text{ nM}$
 $CB_1:CB_2 = 1:\geq 60000$

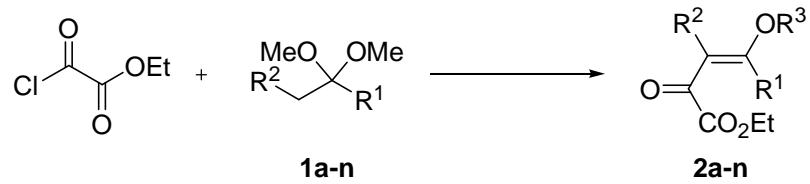
Figura 20. Rimonabanto e seus análogos com seus respectivos K_i para as duas isoformas dos receptores canabinóides.

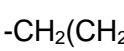
Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

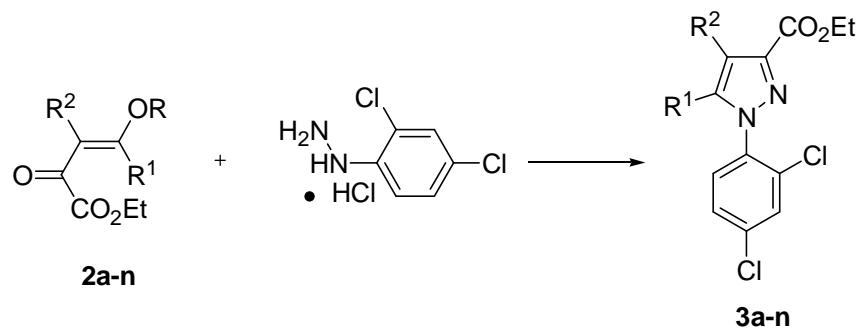
Neste capítulo serão apresentadas a nomenclatura e a numeração das enonas **2a-n**, (**Esquema 21**) dos 3-etilcarboxilato-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **3a-n** (**Esquema 22**) bem como dos seus ácidos derivados **4j-m** e das 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** (**Esquema 23**) sintetizados neste trabalho (seções 3.1 e 3.2). Posteriormente, será detalhada a metodologia sintética (seções 3.3, 3.5, 3.7 e 3.8) bem como a identificação estrutural dos compostos (seções 3.4, 3.6 e 3.9) incluindo a discussão dos dados provenientes da técnica de difratometria de raios-X (seção 3.10). Finalmente, serão apresentados os resultados da capacidade de interação dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** com os receptores canabinóides CB₁ obtidos a partir dos ensaios de ligação específica usando o [³H]Rimonabanto (seção 3.11).

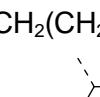
3.1. Numeração dos Compostos.



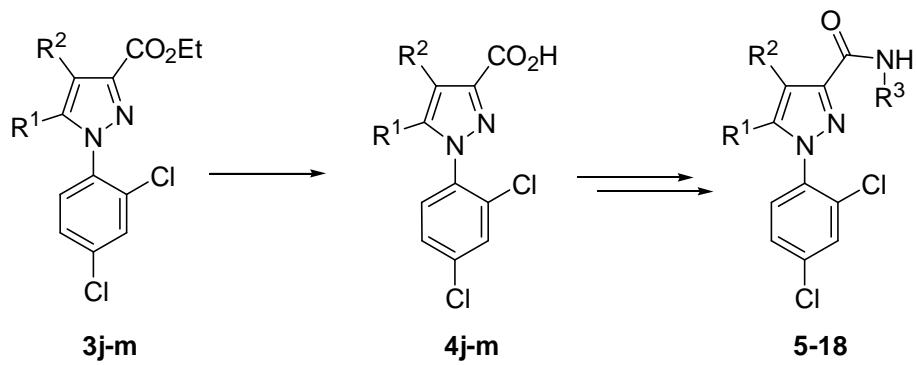
Comp. 1,2	R ¹	R ²	R ³	Comp. 1,2	R ¹	R ²	R ³
a	Pr	H	Me	h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Me
b	Ph	H	Me	i	Fur-2-il	H	H
c	4-MeOC ₆ H ₄	H	Me	j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Me
d	4-MeC ₆ H ₄	H	Me	k	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		Me
e	4-FC ₆ H ₄	H	Me	l	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		Me
f	4-ClC ₆ H ₄	H	Me	m	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Me
g	4-BrC ₆ H ₄	H	Me	n			Me

Esquema 21.



Comp. 2,3	R	R ¹	R ²	Comp. 2,3	R	R ¹	R ²
a	Me	Pr	H	h	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H
b	Me	Ph	H	i	H	Fur-2-il	H
c	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H	j	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
d	Me	4-MeC ₆ H ₄	H	k	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
e	Me	4-FC ₆ H ₄	H	l	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
f	Me	4-ClC ₆ H ₄	H	m	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
g	Me	4-BrC ₆ H ₄	H	n	Me		

Esquema 22.



Comp.	R ¹	R ²	R ³	Comp.	R ¹	R ²	R ³
4j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-	10	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Et
4k	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		-	11	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		
4l	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		-	12	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		
4m	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		-	13	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		Ph
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			14	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Ph
6	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -			15	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		4-MeOC ₆ H ₄
7	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -			16	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		4-MeOC ₆ H ₄
8	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -			17	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		4-NO ₂ C ₆ H ₄
9	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		Et	18	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		4-NO ₂ C ₆ H ₄

Esquema 23.

3.2. Nomenclatura dos Compostos 2-18.

A nomenclatura dos compostos sintetizados segundo a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) está apresentada nas **Tabelas 1, 2, 3, 4**.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 2.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		(E)-4-Metóxi-2-oxo-3-heptenoato de etila
2b		(E)-4-Fenil-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila
2c		(E)-4-Metóxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-butenoato de etila
2d		(E)-4-(4-Metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila
2e		(E)-4-(4-Fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos **2** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2f		(<i>E</i>)-4-(4-Chlorofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila
2g		(<i>E</i>)-4-(4-Bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila
2h		(<i>E</i>)-4-Metóxi-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-3-butenoato de etila
2i		(<i>E</i>)-4-(Furan-2-il)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila
2j		(2-Metoxiciclopenten-1-il)-oxoacetato de etila
2k		(2-Metoxiciclohexen-1-il)-oxoacetato de etila

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos **2** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2l		(2-Metoxiciclohepten-1-il)-oxoacetato de etila
2m		(2-Metoxicicloocten-1-il)-oxoacetato de etila
2n		(3,4-Diidronaftalen-2-il-1-metóxi-)oxoacetato de etila

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos 3.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		1-(2,4-Diclorofenil)-5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3b		1-(2,4-Diclorofenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3c		1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3d		1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3e		1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos **3** (continuação).

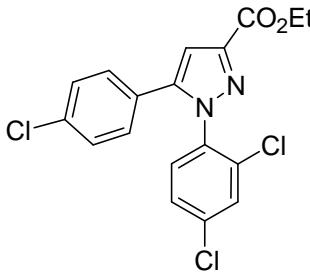
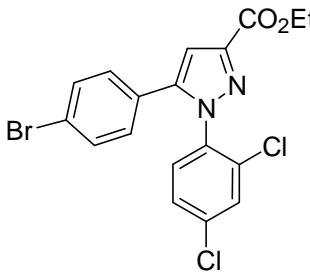
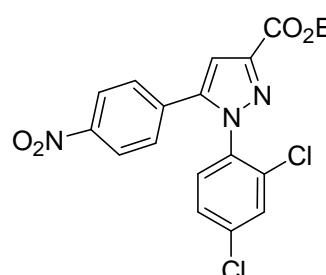
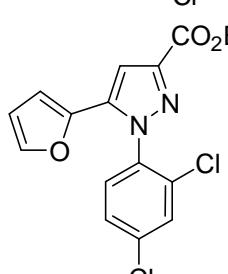
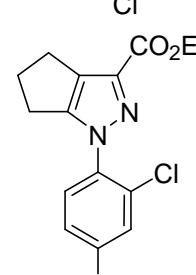
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3f		5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3g		5-(4-Bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3h		1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3i		1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(furan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3j		1-(2,4-Dichlorophenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazole-3-carboxilato de etila

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos **3** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3k		1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxilato de etila
3l		1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -ciclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etila
3m		1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxilato de etila
3n		1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -benzo[g]indazol-3-carboxilato de etila

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **4**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
4j		Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidrocyclopenta[c]pirazol-3-carboxílico
4k		Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico
4l		Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1 <i>H</i> -cyclohepta[c]pirazol-3-carboxílico
4m		Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-3-ethylcarboxilato-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cycloocta[c]pirazol-3-carboxílico

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **5-18**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5		1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxiamida
6		1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxiamida
7		1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **5-18** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
8		1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida
9		1-(2,4-Diclorofenil)-3- <i>N</i> -propilamida-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta[c]pirazol
10		1-(2,4-Diclorofenil)- 3- <i>N</i> -propilamida-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **5-18** (continuação).

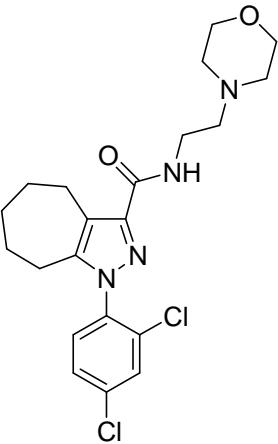
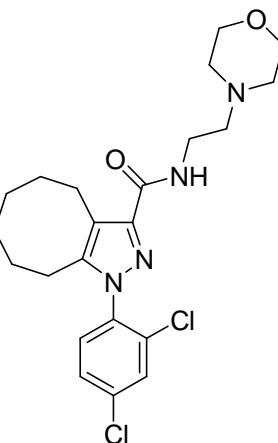
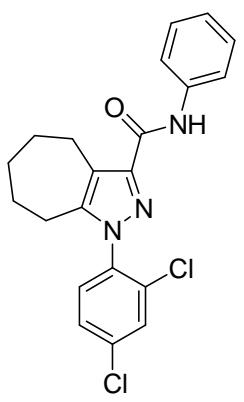
Composto	Estrutura	Nomenclatura
11		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida
12		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1H-cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida
13		1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **5-18** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
14		1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida
15		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida
16		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida

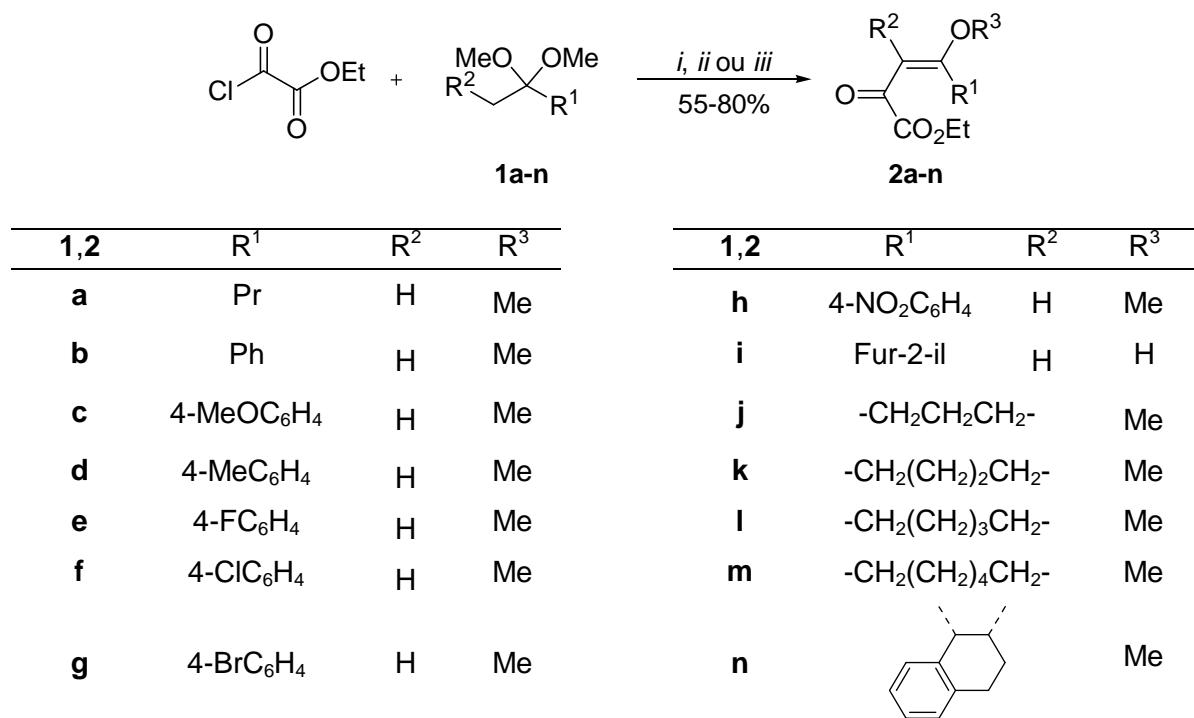
Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **5-18** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida
18		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1 <i>H</i> -cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida

3.3. Síntese das enonas 2a-n.

Tendo em vista que a preparação de enoléteres pode se tornar um processo difícil devido ao longo tempo de reação e, também, as dificuldades no seu isolamento/purificação,⁷⁰ a acilação de acetais tem sido uma boa rota alternativa na obtenção de β -alcoxivinil halometil cetonas. Esta rota alternativa de síntese tem como vantagens: (i) evitar a necessidade de isolamento/purificação do enoléter e (ii) a minimização de reações laterais comuns a enoléteres como, por exemplo, hidrólise e polimerização,⁷¹ uma vez que este composto é gerado *in situ*.

Assim, utilizando a rota alternativa mencionada, a acilação de acetais derivados de acetofenonas com cloreto de etil oxalila foi realizada e forneceu as enonas **2a-n** em bons rendimentos (55-80%) (**Esquema 24**). A síntese dos acetais **1a-n** foram realizadas a partir da reação da correspondente cetona com trimetil ortoformiato em presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico.^{33e, 70}



i: CHCl₃, Piridina, 0-65°C, 5 h (**2a-g**).

ii: CHCl₃, Piridina, 0-65°C, 24 h (**2h**).

iii: CHCl₃, Piridina, 0-25°C, 16 h (**2i-n**).

Esquema 24.

A acilação dos acetais **1a-n** foram realizadas utilizando o agente acilante, piridina e o acetal na relação molar de 2:2:1, respectivamente, em clorofórmio como solvente. Os melhores rendimentos foram obtidos quando a mistura de reação foi agitada por um período de 5 h a 65°C para os acetais **1a-g**. Essa condição de reação já havia sido utilizada previamente para síntese das enonas **2b-c**, **2e**, **2g** a partir dos respectivos acetais.³⁸ O acetal **1h** necessitou de aquecimento à temperatura de refluxo do clorofórmio, usado como solvente, para conversão completa. Utilizando também condições de reação bem estabelecidas em nossos laboratórios, os acetais **1i-n** foram agitados por 16 h a temperatura ambiente na presença do cloreto de etil oxalila e piridina para obtenção das respectivas enonas **2i-n**. O mecanismo proposto para formação das enonas **2a-n** envolve, primeiramente, a utilização de uma molécula de acilante para a formação do enoléter, com a consequente saída do oxalato de etila e metila. A seguir, uma segunda molécula do cloreto de etil oxalila reage com o enoléter (formado *in situ*) para formar as enonas **2a-n**.^{33b} A piridina no meio de reação funciona como base para neutralização do ácido clorídrico formado nas duas etapas de reação.^{33b} A purificação dos produtos **2a-g**, **2i-n** foi realizada por destilação sob pressão reduzida, dessa forma, o oxalato de etila e metila formado durante o curso da reação, foi facilmente separado do produto (ver Parte Experimental). Por outro lado, o produto **2f**, **2h-i** foram obtidos na forma sólidos e sua purificação foi obtida após sucessivas lavagens com hexano. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-n** estão listados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Constantes físicas e rendimentos das enonas **2a-n**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	p.e. (°C) (Pressão)	Rend. ^a
2a	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ 210,23	Óleo	130-132 (6,6 mbar)	58%
2b	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ 234,24	Óleo	169-171 ^b / 168-170 ^c (6,0 ^b / 5,9 ^c mbar)	80% ^b / 74% ^c
2c	C ₁₄ H ₁₆ O ₅ 264,27	Óleo	176-178 (2,1 mbar)	68%
2d	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ 313,13	Óleo ^b / Óleo ^c	180-182 ^b / 178-180 ^c (6,0 ^b / 6,8 ^c mbar)	70%
2e	C ₁₃ H ₁₃ FO ₄ 252,24	45-47 ^b / Óleo ^c	174-176 ^b / 178-180 ^c (6,8 ^b / 5,9 ^c mbar)	84% ^b / 81% ^c
2f	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₄ 268,69	54-56	-	80%
2g	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₄ 313,14	68-70 ^b / Óleo ^c	196-198 ^b / 198-200 ^c (5,9 ^b / 6,2 ^c mbar)	62% ^b / 67% ^c
2h	C ₁₃ H ₁₃ NO ₆ 279,25	62-64	-	79%
2i	C ₁₀ H ₁₀ O ₅ 210,18	79-81	-	69%
2j	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ 198,22	Óleo	154-156 (10.0 mbar)	55%
2k	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ 212,24	Óleo	150-152 (6,2 mbar)	64%
2l	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ 226,27	Óleo	166-168 (4,9 mbar)	67%
2m	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ 240,30	Óleo	183-185 (5,7 mbar)	74%
2n	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ 260,29	Óleo	139-141 (16 mbar)	71%

^aRendimento do produto isolado.

^bReferência 38.

^cDado desta Tese.

3.4. Identificação estrutural das enonas 2a-n.

A identificação das enonas **2a-n** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , e Espectrometria de Massas.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados apresentam conjuntos de sinais característicos para as estruturas propostas e foram obtidos em 200,13 MHz ou 400,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 como solvente. Nos espectros de RMN de ^1H foram observados os sinais da etila do éster como um triplete com deslocamento químico no intervalo 1,24-1,41 ppm e um quarteto no intervalo 4,04-4,39 ppm. Os sinais atribuídos para os hidrogênios vinílicos foram observados no intervalo 6,13-6,94 ppm, para os compostos **2a-i**. Além disso, os grupamentos alquila e arila, presentes em R^1 e R^2 , apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **2a-n** apresentaram os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos, em média, em 103,7 ppm para o C-3 (C- α) e 172,5 ppm para o C-4 (C- β). O sinal referente ao carbono carbonílico foi obtido na faixa de 180,0-188,5 ppm para as enonas **2a-n**.

A comparação entre os deslocamentos químicos de ^{13}C de β -alcoxivinil cetonas com diferentes substituintes ligados à carbonila ($\text{R} = \text{Me, CO}_2\text{Et, Haloalquil}$), sugeriram que há semelhanças nos efeitos eletrônicos dos substituintes CO_2Et e Haloalquinas. Os dados presentes na **Tabela 6** compara os deslocamentos químicos do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila,⁷² com seus análogos polialoalquil substituídos.⁷³ Estes dados demonstram que o aumento do efeito indutivo do grupo ligado a carbonila tende a deslocar o sinal do C- β para campo baixo, evidenciando o efeito de desblindagem sobre o mesmo. Levando em consideração que esse efeito ocorre a partir do aumento relativo da carga parcial positiva sobre o núcleo observado, é possível presumir que o aumento do efeito retirador de elétrons do grupamento ligado à carbonila aumenta a eletrofilicidade do C- β .

Tabela 6. Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C (ppm) do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila e seus análogos polialoalquil substituídos.

R	CO	C- α	C- β
CH ₃	196,2	105,8	162,6
CHF ₂	187,3	98,8	166,1
CH(CF ₃) ₂	182,4	103,7	166,2
CO₂Et	182,4	107,4	166,6
CCl ₃	180,7	95,82	167,4
C ₃ F ₇	181,2	98,7	168,0
CF ₃	180,2	97,7	168,4
C ₂ F ₅	182,6	98,9	168,6

Assim, como os deslocamentos químicos dos C- α e C- β do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila foram semelhantes aos dos compostos haloalquil substituídos (em especial para R = CCl₃ e CF₃), é possível prever para os compostos **2a-n** um comportamento similar em reações de ciclocondensação como já demonstrado pelo trabalho previamente publicado por nosso grupo de pesquisa.³⁸

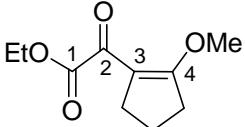
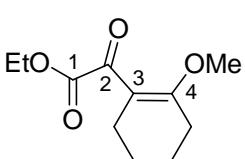
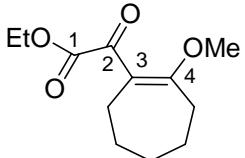
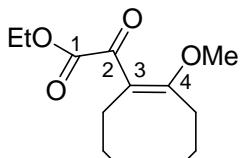
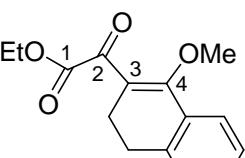
Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C das enonas **2a**, **2c**, **2f**, **2h-n** estão listados na **Tabela 7**. As enonas **2b**, **2d-e** e **2g** possuem os dados espectroscópicos descritos na Ref. 38.

Tabela 7. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enonas **2a**, **2c**, **2f**, **2h-n**.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ	RMN ¹³ C, δ
2a		0,96 (t, 3H, CH ₃), 1,38 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,60 (sex, 2H, CH ₂), 2,77 (t, 2H, CH ₂), 3,79 (s, 3H, O-CH ₃), 4,31 (q, 2H, O-CH ₂), 6,23 (s, 1H, H3).	13,7 (CH ₃); 13,9 (O-C-CH ₃); 20,4 (CH ₂); 35,3 (CH ₂); 56,2 (O-Me); 62,0 (O-CH ₂); 94,1 (C3); 163,1 (C1); 180,2 (C4); 183,2 (C2).
2c		1,29 (t, 3H, O-C-CH ₃), 3,84 (s, 3H, 4-OCH ₃ C ₆ H ₄), 3,92 (s, 3H, O-CH ₃), 4,14 (q, 2H, O-CH ₂), 6,14 (s, 1H, H3), 7,49-7,52 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7,97-8,00 (m, 2H, C ₆ H ₄).	13,9 (O-C-CH ₃); 55,3 (4-OCH ₃ C ₆ H ₄); 55,5 (O-CH ₃); 61,9 (O-CH ₂); 97,7 (C3); 114,2; 130,2; 130,9; 164,3 (C ₆ H ₄); 162,4 (C1); 168,1 (C4); 181,8 (C2).
2f		1,28 (t, 3H, O-C-CH ₃), 3,91 (s, 3H, O-CH ₃), 4,15 (q, 2H, O-CH ₂), 6,27 (s, 1H, H3), 7,32-7,45 (m, 4H, C ₆ H ₄).	13,9 (O-C-CH ₃); 57,2 (O-CH ₃); 62,2 (O-CH ₂); 96,7 (C3); 128,2; 130,5; 132,4; 136,9 (C ₆ H ₄); 163,2 (C1); 174,5 (C4); 180,9 (C2).
2h		1,34 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,00 (s, 3H, OCH ₃), 4,26 (q, 2H, O-CH ₂), 6,49 (s, 1H, H3), 7,60-8,26 (m, 4H, C ₆ H ₄).	13,8 (O-C-CH ₃); 57,4 (OCH ₃), 62,4 (O-CH ₂), 96,9 (C3); 123,0; 130,0; 140,3; 148,6 (C ₆ H ₄); 162,6 (C1); 172,8 (C4); 180,0 (C2).
2i		1,41 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,39 (q, 2H, O-CH ₂), 6,63 (dd, J = 1.7, J = 3.7, 1H, Fur), 6,94 (s, 1H, H3), 7,35 (dd, J = 0,7, J = 3,5, 1H, Fur), 7,69 (dd, J = 0,7, J = 1,7, 1H, Fur).	13,8 (O-C-CH ₃); 62,3 (O-CH ₂); 98,7 (C3); 112,9; 118,3; 147,5; 161,7 (fur-2-il); 150,6 (C4); 165,8 (C1); 180,7 (C2).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 7. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enonas **2a**, **2c**, **2f**, **2h-n** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ	RMN ¹³ C, δ
2j		1,35 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,96 (qui, 2H, CH ₂), 2,60 (t, 2H, CH ₂), 2,75 (t, 2H, CH ₂), 3,85 (s, 3H, OCH ₃), 4,32 (q, 2H, O-CH ₂).	13,8 (O-C-CH ₃); 18,9 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 31,2 (CH ₂); 58,1 (O-CH ₃); 61,1 (O-CH ₂); 111,7 (C3); 166,1 (C1); 176,1 (C4); 182,5 (C2).
2k		1,36 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,55-1,66 (m, 2H, CH ₂), 1,71-1,83 (m, 2H, CH ₂), 2,26-2,32 (m, 2H, CH ₂), 2,37-2,44 (m, 2H, CH ₂), 3,68 (s, 3H, OCH ₃), 4,30 (q, 2H, O-CH ₂).	14,0 (O-C-CH ₃); 21,2 (CH ₂); 21,8 (CH ₂); 22,0 (CH ₂); 25,6 (CH ₂); 54,9 (O-CH ₃); 61,1 (O-CH ₂); 113,3 (C3); 166,9 (C1); 170,9 (C4); 186,4 (C2).
2l		1,36 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,51-1,56 (m, 2H, CH ₂), 1,65-1,70 (m, 2H, CH ₂), 1,74-1,79 (m, 2H, CH ₂), 2,42-2,47 (m, 2H, CH ₂), 2,55-2,61 (m, 2H, CH ₂), 3,64 (s, 3H, OCH ₃), 4,29 (q, 2H, O-CH ₂).	13,8 (O-C-CH ₃); 22,5 (CH ₂); 24,0 (CH ₂); 25,9 (CH ₂); 29,0 (CH ₂); 31,3 (CH ₂); 55,7 (O-CH ₃); 60,7 (O-CH ₂); 119,9 (C3); 166,6 (C1); 176,6 (C4); 185,9 (C2).
2m		1,36 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,53 (br, 6H, 3CH ₂), 1,75 (br, 2H, CH ₂), 2,41 (br, 2H, CH ₂), 2,61 (t, 2H, CH ₂), 3,68 (s, 3H, OCH ₃), 4,29 (q, 2H, O-CH ₂).	14,0 (O-C-CH ₃); 25,8 (CH ₂); 26,2 (CH ₂); 26,5 (CH ₂); 28,4 (CH ₂); 29,6 (CH ₂); 55,5 (O-CH ₃); 61,0 (O-CH ₂); 117,1 (C3); 166,8 (C1); 172,8 (C4); 186,5 (C2).
2n		1,41 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,56-2,60 (m, 2H, CH ₂), 2,80 (t, 2H, CH ₂), 3,74 (s, 3H, OCH ₃), 4,38 (q, 2H, O-CH ₂), 7,24-7,50 (m, 4H, Ar).	13,8 (O-C-CH ₃); 20,0 (CH ₂); 27,1 (CH ₂); 61,2 (O-CH ₃); 61,3 (O-CH ₂); 119,3 (C3); 126,5; 128,0; 128,5; 131,0; 141,0; 144,3 (Ar); 166,0 (C1); 172,5 (C4); 186,5 (C2).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

A configuração da ligação dupla nos compostos **2a-i** foi estabelecida com base no experimento de difratometria de raios-X em trabalho anteriormente publicado.³⁸ De forma análoga às β-alcoxivinil trialometil cetonas,^{33a} os compostos **2a-i** apresentam configuração *E* com o grupamento metóxido localizado *trans*, em relação ao grupo carbonila [C(2)-O(2)]. Trabalhos anteriores têm demonstrado que nesses sistemas

ocorre a predominância do isômero *E*.^{33a, 74} Este fato tem sido explicado pela interação de ressonância mais efetiva (“*push-pull resonance interaction*”) entre o grupo aceptor de elétrons RCO- e o grupo doador -OR no isômero de estrutura *E* do que no isômero *Z*.⁷⁴

As enonas **2a-n** são estruturas que possuem 3 centros eletrofílicos, entretanto, apenas o carbono-4 e o carbono carbonílico sofrem ataque nucleofílico. Segundo dados provenientes de nossas pesquisas é possível observar que o C4 apresenta o maior coeficiente de LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), o que evidencia uma maior reatividade para adição nucleofílica deste centro em relação ao C2 (grupo carbonila da cetona) e C1 (grupo carbonila do éster). Desta forma, é esperado que, em uma ciclocondensação desses substratos com hidrazinas, o nitrogênio mais nucleofílico (de maior coeficiente de HOMO (*highest occupied molecular orbital*)), ataque primeiro o C4 e, em seguida, o segundo nitrogênio deverá atacar o C2 da carbonila. Dados provenientes de cálculos de orbitais moleculares do tipo AM1 (Austin Model 1)⁷⁵ apontam para uma reatividade menor do C1 do grupo éster, uma vez que este possui um valor menor do coeficiente de LUMO em relação aos demais centros eletrofílicos. Uma explicação para o valor baixo de coeficiente de LUMO do C1 está ligado a pouca conjugação desse centro eletrofílico com o restante da molécula. A **Figura 21** mostra a densidade total de carga positiva na molécula **2e** com a conjugação interrompida na ligação C1–C2. Assim, com base também nos dados teóricos é esperado que o C1 apresente uma reatividade menor em reações com compostos nucleofílicos.

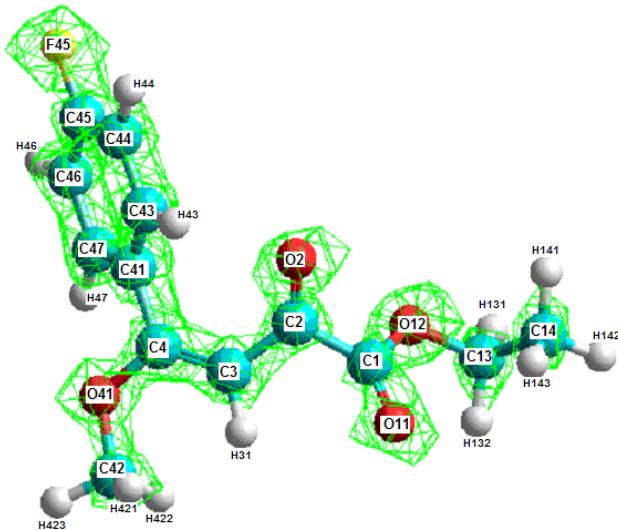


Figura 21. Densidade Total de Carga positiva disposta ao longo da molécula do composto **2e**.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **2a**, **2c**, **2f**, **2h-n** estão apresentados na **Tabela 8**. As enonas **2b**, **2d-e** e **2g** já foram descritas por nosso grupo de pesquisa.³⁸ Através dos dados presentes na **Tabela 8** é possível observar que o fragmento ionizado mais estável corresponde à perda do grupamento etilcarboxilato (CO_2Et) (**Figura 22**). Os íons moleculares (M^+) dos compostos **2a-n** se mostraram pouco estáveis sendo detectados em quantidades menores que 7% em relação ao pico base.

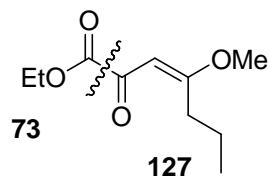


Figura 22. Formação do fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO_2Et na espectrometria de massas do composto **2a**.

Tabela 8. Dados de espectrometria de massas dos compostos **2a**, **2c**, **2f**, **2h-n** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

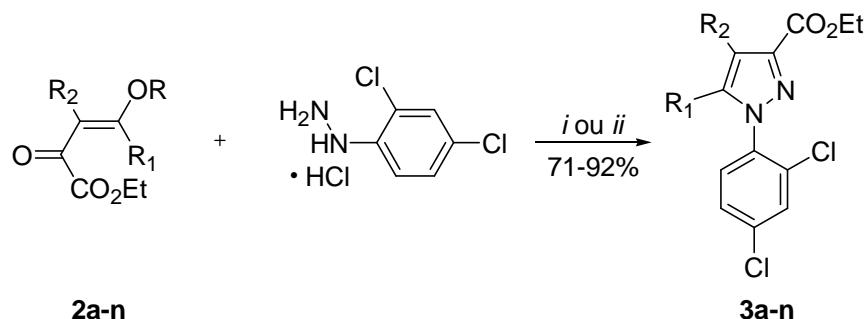
Composto	MS ^a [m/z (%)]
2a	201 (MH ⁺ , 3), 127 (100, -CO ₂ Eт), 111 (2), 95 (3), 59 (8).
2c	264 (M ⁺ , 4), 191 (100, -CO ₂ Eт), 161 (17), 135 (71), 115 (16), 77 (23).
2f	268 (M ⁺ < 1), 195 (100, -CO ₂ Eт), 139 (7), 115 (10), 89 (5), 59 (11).
2h	279 (M ⁺ , < 1), 206 (100), 160 (80), 131 (63), 59 (64).
2i	210 (M ⁺ , 40), 136 (100), 94 (93), 68 (47).
2j	198 (M ⁺ , 4), 125 (100), 95 (3), 67 (17).
2k	212 (M ⁺ , 1), 139 (100), 124 (1), 111 (1), 79 (11).
2l	226 (M ⁺ , 3), 153 (100), 121 (26), 93 (78), 79(29), 67 (63).
2m	241 (M ⁺ H, 7), 167 (100), 139 (55), 93 (7), 67 (7).
2n	261 (M ⁺ H, 1), 187 (100), 144 (5), 129 (9), 115 (20).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espetrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.5. Síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis 3a-n.

Nosso grupo de pesquisa tem se especializado na síntese de pirazóis e 4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de compostos α,β -insaturados halogenados com hidrazinas.³⁴ Nesses trabalhos a obtenção dos compostos ocorreram de maneira altamente regiosseletiva com o grupamento haloalquila presente na posição-5 do anel pirazólico ou pirazolínico e geralmente envolveu o uso de condições de reações brandas como por exemplo, refluxo de etanol ou metanol.

Segundo o objetivo desse trabalho em obter compostos pirazólicos estruturalmente análogos ao Rimonabant a ciclocondensação entre as enonas **2** e cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina foi proposta (**Esquema 25**).



2,3	R	R¹	R²	2,3	R	R¹	R²
a	Me	Pr	H	h	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H
b	Me	Ph	H	i	H	Fur-2-il	H
c	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H	j	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
d	Me	4-MeC ₆ H ₄	H	k	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
e	Me	4-FC ₆ H ₄	H	l	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
f	Me	4-ClC ₆ H ₄	H	m	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
g	Me	4-BrC ₆ H ₄	H	n	Me		

Esquema 25. Condições: (i) EtOH,), 10-12 min.
(ii) EtOH, refluxo, 2,5-3 h.

Essas reações foram realizadas utilizando a irradiação de ultrassom com o objetivo de obter uma metodologia simples e rápida para acessar compostos de relevância farmacológica bem estabelecida.^{27a-b,31a} Recentemente, a energia proveniente da irradiação de ultrassom tem sido usada para acelerar inúmeras transformações sintéticas.⁷⁶ O uso desta forma de energia na síntese de compostos heterocíclicos têm apresentado melhora considerável de rendimentos e diminuição drástica nos tempos de reação conduzindo a compostos com estruturas químicas diversas através de uma metodologia em acordo com os preceitos da química sustentável.⁷⁷ As reações de ciclocondensação também foram realizadas utilizando aquecimento térmico convencional objetivando a comparação da eficiência de ambos os métodos. O equipamento de ultrassom utilizado nas reações estava equipado com um probe de 6,5 mm e sensor de temperatura integrado. As conversões foram monitoradas com auxílio de cromatografia em camada delgada utilizando como fase móvel 10% de acetato de etila em hexano. Em acordo com os conceitos da química sustentável, a utilização de solventes não clorados e também de baixa toxicidade foi testada. Assim, no primeiro momento foram utilizados nas reações água, etanol e acetato de etila como solventes. A partir dos dados descritos na **Tabela 9** pode-se observar que os melhores rendimentos foram obtidos quando as misturas, contendo a enona **2b**, cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina e etanol, foram irradiadas por um período de 12 min. Para as enonas derivadas das cicloalcanonas (**2j-n**) o tempo de reação requerido foi de 10 min. A temperatura das reações foram mantidas entre 68-72°C após 5-6 min de irradiação. Em ambas as metodologias utilizadas, a relação molar utilizada para síntese dos compostos foi de 1:1.1 da enona e da hidrazina, respectivamente. A água quando usada como solvente não rendeu o produto desejado provavelmente devido à falta de solubilidade dos reagentes, mesmo após a incidência das ondas ultrassônicas. Tanto etanol como acetato de etila usado como solventes da reação conduziram aos produtos, tendo o etanol um rendimento aproximadamente 10% superior ao acetato de etila (**Tabela 9**).

Tabela 9. Otimização das condições de reação para síntese do composto 1-(2,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3b**) (Ultrassom).

Reação	Reagentes	Tempo (min)	Solvente	Produtos	Rendimento ^a
1	2b + hidrazina	5	H ₂ O	MP	-
2	2b + hidrazina	10	H ₂ O	MP	-
3	2b + hidrazina	12	H ₂ O	MP	-
4	2b + hidrazina	5	AcOEt	2b + 3b	-
5	2b + hidrazina	10	AcOEt	2b + 3b	^b
5	2b + hidrazina	12	AcOEt	3b	70%
6	2b + hidrazina	5	EtOH	2b + 3b	-
7	2b + hidrazina	10	EtOH	2b + 3b	^b
8	2b + hidrazina	12	EtOH	3b	81%
9	2b + hidrazina	12	CHCl ₃	3b	75%
10	2b + hidrazina	12	CH ₂ Cl ₂	3b	77%

^aRendimento do produto isolado

^bApenas traços do reagente **2b**.

Outros solventes também foram testados usando o tempo de 12 min, solventes halogenados como clorofórmio e diclorometano forneceram os produtos em rendimentos semelhantes e um pouco inferiores aos obtidos com o etanol. Desta forma, as reações foram então conduzidas utilizando o etanol para os demais substituintes propostos. Os produtos foram isolados a partir do tratamento da mistura de reação com água, o que levou a uma mistura turva e esbranquiçada, a qual foi, então, extraída com diclorometano. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, foram obtidos sólidos, geralmente com coloração amarelo claro. A purificação dos compostos foi feita por recristalização utilizando hexano a quente. Os compostos **3a-n** foram obtidos com bons rendimentos (71-92%) utilizando a metodologia envolvendo a irradiação de ultrassom e sua pureza foi assegurada pela análise elementar. Os compostos **3b-c**, **3f**, **3k** e **3n** já foram descritos em trabalhos prévios publicados na literatura.^{29b,36b,46,78} As metodologias sintéticas utilizadas nesses trabalhos conduziram aos compostos em rendimentos de 38-96%.

Com o objetivo de comparar a eficiência do uso do ultrassom nas reações de ciclocondensação para obtenção dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis

3a-n, as reações foram realizadas também utilizando o aquecimento térmico convencional. As condições de reação testadas envolveram o uso de etanol como solvente em tempos de 30 min, 1 h, 2 h, 2,5 h e, finalmente, 3 h sob refluxo (**Tabela 10**). Após 1 h sob refluxo o produto desejado começou a ser obtido, porém a conversão ainda não era 100% o que foi alcançado apenas após os reagentes ficarem sob refluxo por 3 h. Em acordo com os resultados observados quando a metodologia de ultrassom foi utilizada, as enonas derivadas das cicloalcanonas (**2j-n**) necessitaram um tempo de reação menor sendo a sua conversão completa obtida após 2,5 h de refluxo. Os rendimentos observados na metodologia de aquecimento convencional variaram entre 72-90%. Nos dois métodos não houve diferenças significativas de rendimentos segundo dados descritos na **Tabela 11**.

Tabela 10. Otimização das condições de reação para síntese do composto 1-(2,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3b**) (Método Convencional).

Reação	Reagentes	Tempo (h)	Solvente ^a	Produtos	Rendimento
1	2b + hidrazina	0,5	EtOH	MP	-
2	2b + hidrazina	1	EtOH	2b + 3b	-
3	2b + hidrazina	2	EtOH	2b + 3b	-
4	2b + hidrazina	2,5	EtOH	2b + 3b	^b
5	2b + hidrazina	3	EtOH	3b	78%

^a Temperatura de refluxo

^b Apenas traços do reagente **2b**.

Comparando as reações das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com dinucleófilos, a reação das enonas **2** com cloridrato de 2,4-diclofenil hidrazina apresentou uma regioquímica invertida uma vez que o grupamento etilcarboxilato estava ligado ao carbono 3 do anel pirazólico. Em geral as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas fornecem preferencialmente heterociclos de cinco membros com a grupamento trialometila ligado na posição cinco desses compostos.^{32d,32f,34} A regioquímica de fechamento do anel pirazólico observada para os compostos **3** pode ser explicada, em parte, pela reatividade elevada do C-β das enonas **3** combinado com o caráter nucleofílico alto do grupamento amino secundário da hidrazina. De acordo

com cálculos de orbitais moleculares do tipo AM1 (Austin Model 1)⁷⁵ o amino secundário da 2,4-diclorofenil hidrazina apresenta um coeficiente de HOMO de 0,212 enquanto o amino primário apresentou um coeficiente de 0,011. O termo coeficiente descreve a contribuição de um orbital atômico individual num orbital molecular. Assim, quanto maior o valor do coeficiente maior a densidade eletrônica no HOMO e menor a densidade eletrônica no LUMO. Os cálculos dos coeficientes de HOMO foram feitos sobre a estrutura totalmente minimizada 2,4-diclorofenil hidrazina. Na **Figura 23** é possível observar graficamente a presença maior do HOMO sobre o grupo amino secundário.

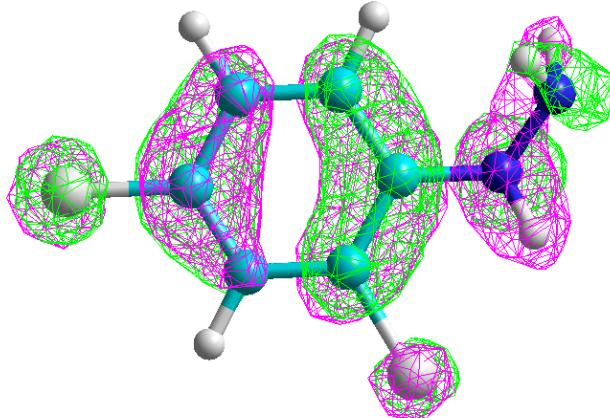


Figura 23. Representação gráfica do HOMO ao longo da 2,4-diclorofenil hidrazina.

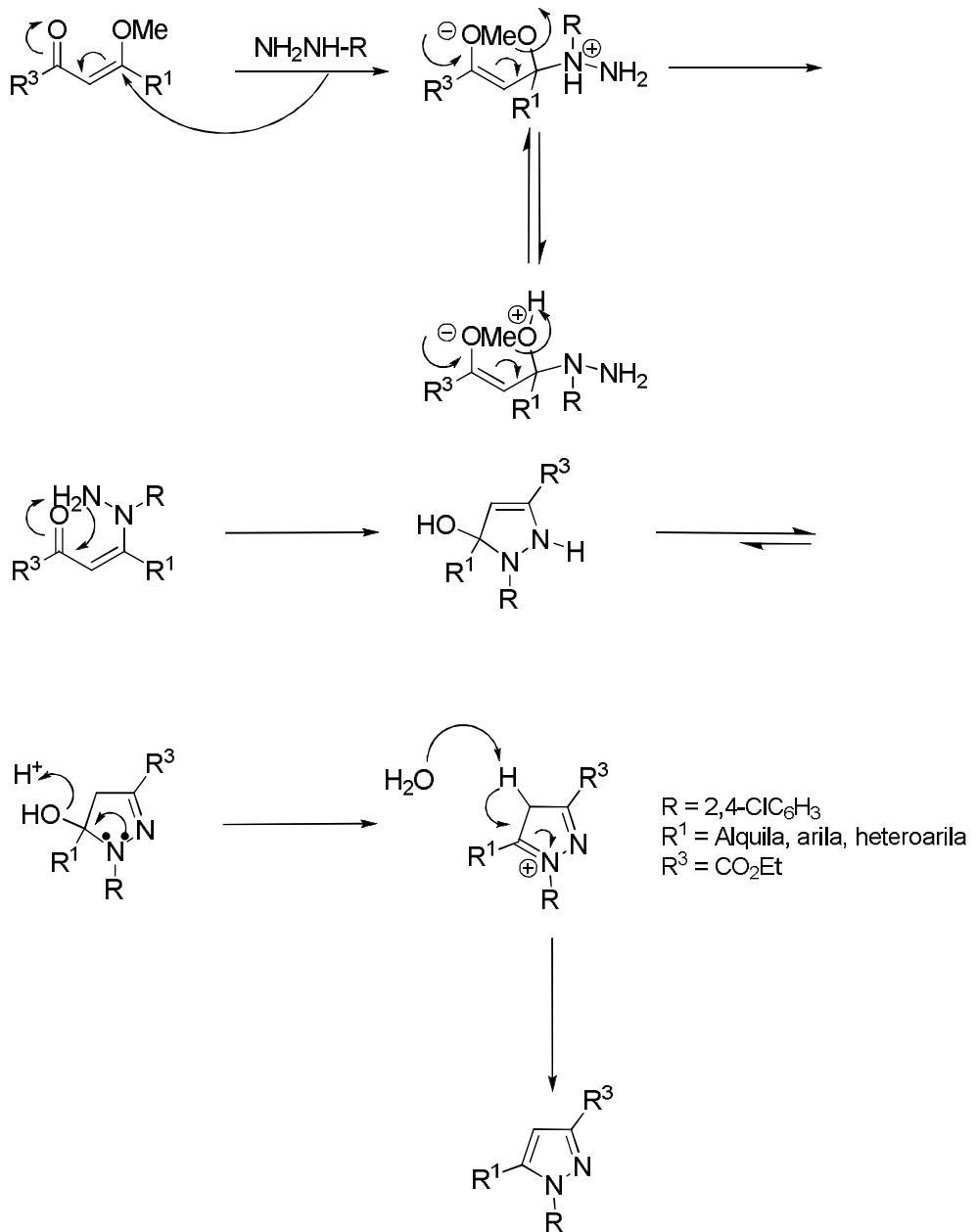
O mecanismo proposto para formação dos compostos **3** envolve inicialmente a adição de Michel do grupo amino secundário da hidrazida no C- β das enonas **3** fornecendo produtos de adição. O aminoéter formado é instável e então a metoxila é eliminada na forma de metanol. A subsequente heterociclagão é obtida a partir do ataque do grupo amino primário da hidrazina no carbono carbonílico da, não isolada, β -enaminona (**Esquema 26**). Outro fator que pode contribuir para a reatividade elevada do C- β das enonas **3** é a presença de HCl no meio de reação proveniente do cloridrato de hidrazina. A presença de HCl pode protonar o oxigênio da carbonila aumentando a reatividade do C- β .⁷⁹

Tabela 11. Rendimentos^a obtidos para síntese dos compostos **3a-n** utilizando a metodologia de irradiação de ultrassom e aquecimento térmico convencional.

Produto	Ultrassom		Convencional		Ultrassom		Convencional	
	Rendimento	Rendimento	Rendimento	Rendimento	Rendimento	Rendimento	Rendimento	Rendimento
3a	80%	72%			3h	85%		83%
3b	81%	78%			3i	81%		80%
3c	75%	79%			3j	88%		84%
3d	71%	80%			3k	86%		79%
3e	78%	85%			3l	82%		85%
3f	87%	90%			3m	80%		74%
3g	92%	84%			3n	83%		80%

^aRendimento do produto isolado.

Também relacionado à regioquímica dos compostos **3**, o resultado apresentado pelo composto **3j** tem sido ratificado pela formação desfavorável de um carbono sp^2 na junção de dois anéis de cinco membros. Segundo dados da literatura⁸⁰ essa formação seria termodinamicamente desfavorável quando a ligação C=N estivesse em carbonos responsáveis pela junção dos dois anéis, fato que poderia ser observado se o regioisômero do composto fosse obtido (**3j'**). Um resultado que também merece destaque foi que a irradiação de ultrassom não parece ter influência na regioquímica de fechamento do anel pirazólico nos compostos **3a-n** uma vez que tanto a metodologia envolvendo o ultrassom como o aquecimento térmico convencional conduziram a compostos apresentando o grupamento etilcarboxilato na posição 3 do anel. Outro resultado observado foi que o dicetoester (**2l**) não apresentou mudanças significativas de rendimento, tempo de reação ou regioquímica na obtenção do produto em relação às outras enonas. Esse resultado está em acordo com trabalhos provenientes da literatura que descrevem o comportamento similar de dicetonas e cetonas α,β -insaturadas em reação de ciclocondensação.³³ⁱ As constantes físicas como pontos de fusão e análise elementar dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n** estão listados na **Tabela 12**.



Esquema 26.

Tabela 12. Pontos de fusão e análise elementar^a dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Análise elementar (%)		
			C	H	N
3a	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 327,21	64-66	55,06/ 55,11	4,93/ 4,94	8,56/ 8,75
3b	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 361,22	110-112	59,85/ 59,81	3,91/ 3,69	7,76/ 7,92
3c	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 391,25	118-120/ 114-115 ^b	58,33/ 57,88	4,12/ 4,02	7,16/ 7,22
3d	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 375,25	140-142	60,81/ 60,39	4,30/ 4,20	7,47/ 7,69
3e	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 379,21	149-151	57,01/ 56,87	3,46/ 3,59	7,39/ 7,38
3f	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 395,67	113-115/ 108-110 ^b	54,64/ 54,99	3,31/ 3,41	7,08/ 7,03
3g	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 440,12	96-98	49,12/ 48,94	2,98/ 3,10	6,36/ 6,36
3h	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 406,22	135-137	53,22/ 53,21	3,23/ 3,20	10,34/ 10,25
3i	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 351,18	103-105	54,72/ 54,67	3,44/ 3,42	7,98/ 7,94
3j	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 325,19	97-99	55,40/ 55,15	4,34/ 4,31	8,61/ 8,49
3k	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339,22	102-104	56,65/ 56,94	4,75/ 4,63	8,26/ 8,19
3l	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 353,24	116-116	57,80/ 57,51	5,14/ 4,85	7,93/ 7,91
3m	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 367,27	89-91	58,86/ 58,45	5,49/ 5,49	7,63/ 7,41
3n	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 387,26	124-126/ 158 ^c	62,03/ 62,01	4,16/ 4,03	7,23/ 7,31

^aConsiderado ± 0,5 %.

^bReferência 29b.

^cReferência 43.

3.6. Identificação dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis 3a-n.

A identificação dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C , difratometria de raios-X em monocristal e espectrometria de massas. Os dados referentes à difratometria de raios-X será discutida na seção 3.10.

Os dados RMN de ^1H dos compostos sintetizados apresentaram sinais característicos e condizentes com as estruturas propostas. Os compostos **3a-i** apresentaram sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos com deslocamentos químicos no intervalo de 6,76 – 7,22 ppm. Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **3a-i** apresentaram sinais característicos para o anel pirazólico em média 145,9 ppm para o C-3, 108,3 ppm para o C-4, 144,1 ppm para o C-5 e 161,9 ppm para o carbono carbonílico do éster (CO_2Et). Os 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3j-n**, derivados das cicloalcanonas, apresentaram os sinais de RMN de ^{13}C para o C-3 variando na região de 140,7–153,6 ppm, o C-3a foi observado na região entre 120,0–130,6 ppm, C6a-C9b em 133,2–141,3 ppm e o carbono carbonílico do éster foi obtido em média em 162,7 ppm.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n** estão listados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etylcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n**.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
3a		0,91 (t, 3H, H8), 1,40 (t, 3H, H1), 1,58-1,64 (m, 4H, H6,H7), 4,41 (q, 2H, H2), 6,76 (s, 1H, H4), 7,35-7,56 (m, 3H, Ar).	13,6 (C8); 14,4 (C1); 21,4 (C6); 27,5 (C7); 61,0 (C2); 107,3 (C4); 127,9; 130,7; 133,4; 135,4; 136,4 (Ar); 144,9 (C5); 147,0 (C3); 162,4 (CO).
3b		1,42 (t, 3H, H1), 4,45 (q, 2H, H2), 7,08 (s, 1H, H4), 7,18-7,44 (m, 8H, Ph, Ar).	14,3 (C1); 61,2 (C2); 108,3 (C4); 127,8; 127,9; 128,6; 128,8; 130,1; 130,6; 133,0; 136,0; 136,1 (Ph, Ar); 145,1 (C5); 146,5 (C3); 162,0 (CO).
3c		1,42 (t, 3H, H1), 3,79 (OMe), 4,45 (q, 2H, H2), 6,79-6,83 (m, 2H, C6H4), 7,01 (s, 1H, H4), 7,09-7,13 (m, 2H, C6H4), 7,32-7,44 (m, 3H, Ar).	14,5 (C1); 55,2 (OMe); 61,3 (C2); 108,2 (C4); 114,1; 121,2; 128,0; 129,4; 130,2; 133,3; 136,1; 136,3; 160,0 (C6H4, Ar); 145,1 (C5); 146,5 (C3); 162,2 (CO).
3d		1,42 (t, 3H, H1), 2,31 (Me), 4,45 (q, 2H, H2), 7,04 (s, 1H, H4), 7,06-7,10 (m, 4H, C6H4), 7,32-7,43 (m, 3H, Ar).	14,3 (C1); 21,2 (Me); 61,2 (C2); 108,4 (C4); 125,9; 127,8; 127,9; 129,3; 130,1; 130,65; 133,1; 136,0; 136,3; 139,0 (C6H4, Ar); 145,0 (C5); 146,6 (C3); 162,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **3a-n** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz) ^b
3e		1,42 (t, 3H, H1), 4,45 (q, 2H, H2), 7,05 (s, 1H, H4), 6,95-7,47 (m, 7H, C ₆ H ₄ , Ar).	14,4 (C1); 61,4 (C2); 108,6 (C4); 115,8 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 124,9 (d, ⁴ J = 4, C ₆ H ₄); 129,8 (d, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 162,8 (d, ¹ J = 250, C ₆ H ₄); 127,7; 127,9; 130,1; 130,54; 135,83; 136,2 (Ar); 145,0 (C5); 145,4 (C3); 161,9 (CO).
3f		1,42 (t, 3H, H1), 4,45 (q, 2H, H2), 7,07-7,30 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,14 (s, 1H, H4), 7,33-7,47 (m, 3H, Ar).	14,3 (C1); 61,3 (C2); 108,8 (C4); 127,2; 128,0; 128,6; 128,9; 129,1; 130,2; 130,5; 132,9; 135,1; 135,8; 136,3 (C ₆ H ₄ , Ar); 145,2 (C5); 145,3 (C3); 161,9 (CO).
3g		1,42 (t, 3H, H1), 4,45 (q, 2H, H2), 7,03 (s, 1H, H4), 7,08-7,47 (m, 7H, Ar).	14,2 (C1); 61,2 (C2); 108,7 (C4); 123,3; 127,6; 127,9; 129,3; 130,2; 130,5; 131,8; 132,8; 135,7; 136,2 (C ₆ H ₄ , Ar); 145,1 (C5); 145,3 (C3); 161,8 (CO).
3h		1,43 (t, 3H, H1), 4,46 (q, 2H, H2), 7,22 (s, 1H, H4), 7,38-7,46 (m, 3H, Ar), 7,52-8,18 (m, 4H, C ₆ H ₄).	14,3 (C1); 61,5 (C2); 109,9 (C4); 123,9; 128,2; 128,5; 130,3; 130,4; 132,5; 134,8; 135,4; 136,6; 147,6 (C ₆ H ₄ , Ar); 144,1 (C5); 145,4 (C3); 161,5 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **3a-n** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J _{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
3i		1,42 (t, 3H, H1), 4,44 (q, 2H, H2), 5,88 (d, J = 3,5, 1H, Fur), 6,33 (dd, J = 1,8, J = 3,4, 1H, Fur), 7,20 (s, 1H, H4), 7,39-7,49 (m, 3H, Ar), 7,56 (d, J = 2,1, 1H, Fur).	14,2 (C1); 61,2 (C2); 106,7 (C4); 127,9; 130,1; 130,5; 133,6; 136,1; 136,6; 143,1 (Fur, Ar); 137,4 (C5); 145,1 (C3); 161,7 (CO).
3j		1,39 (t, 3H, H1), 2,58-2,65 (m, 2H, CH ₂), 2,72 (t, 2H, CH ₂), 2,89 (t, 2H, CH ₂), 4,39 (q, 2H, H2), 7,34-7,52 (m, 3H, Ar).	14,3 (H1); 24,1; 25,0; 30,8 (3CH ₂); 60,8 (H2); 127,8; 129,6; 130,0; 131,0; 135,4; 136,0; (Ar); 130,9 (C4); 139,0 (C5); 153,7 (C3); 162,4 (CO).
3k		1,39 (t, 3H, H1), 1,80-2,83 (m, 8H, 4CH ₂), 4,40 (q, 2H, H2), 7,36-7,53 (m, 3H, Ar).	14,3 (C1); 21,4; 21,6; 22,0; 22,4 (4CH ₂); 60,6 (C2); 120,0 (C4); 127,8; 129,9; 130,4; 132,8; 135,4; 135,9 (Ar); 141,4 (C5); 142,3 (C3); 162,8 (CO).
3l		1,39 (t, 3H, H1), 1,62-3,07 (m, 10H, 5CH ₂), 4,40 (q, 2H, H2), 7,37-7,53 (m, 3H, Ar).	14,3 (H1); 24,0; 26,4; 26,5; 27,8; 31,6 (5CH ₂); 60,6 (H2); 124,4 (C4); 127,8; 129,8; 130,6; 133,3; 135,6; 135,9 (Ar); 141,3 (C5); 146,0 (C3); 163,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **3a-n** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
3m		1,40 (t, 3H, H1), 1,42-2,96 (br, 12H, 6CH ₂), 4,40 (q, 2H, H2), 7,32-7,55 (m, 3H, Ar).	14,4 (C1); 21,0; 22,6; 25,5; 28,5; 29,1 (6CH ₂); 60,7 (C2); 122,2 (C4); 127,7; 130,0; 130,5; 133,8; 135,5; 136,2 (Ar); 141,3 (C5); 144,2 (C3); 162,9 (CO).
3n		1,42 (t, 3H, H1), 2,97-3,22 (m, 4H, 2CH ₂), 4,44 (q, 2H, H2), 6,55-6,57 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7,17-7,21 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7,28-7,30 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7,42-7,58 (m, 3H, Ar).	14,5 (C1); 19,9; 30,0 (2CH ₂); 61,0 (C2); 121,0 (C4); 121,5; 125,7; 126,6; 128,1; 128,2; 128,7; 130,2; 130,3; 136,3; 136,9; 137,0; 140,8 (Ar); 133,2 (C5); 140,7 (C3); 162,5 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

^cObtidos em DMSO-d₆ como solvente.

Os dados referentes à espectrometria de massas dos compostos **3a-n** estão apresentados na **Tabela 14**. A partir destes dados foi possível observar que o fragmento iônico mais estável (pico base) para a maioria dos compostos correspondeu à perda do grupamento etilcarboxilato e um Cl (**Figura 24**). Entretanto, os compostos **3g** e **3h** apresentaram comportamentos distintos em relação a sua fragmentação apresentando o pico base correspondendo à perda de dois Cl para o produto **3g** e para o composto **3h** a perda do grupo etilcarboxilato, nitro e dois Cl. Os compostos **3j-n**, em geral, apresentaram o pico base correspondendo à perda do grupo etilcarboxilato o qual possui um fragmento m/z de 73. Apenas os produtos **3c** e **3i** apresentaram o íon molecular correspondendo ao bico base.

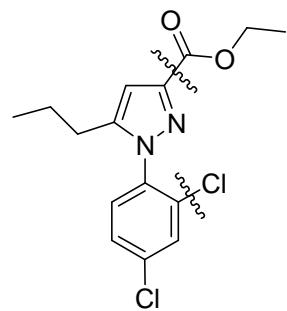


Figura 24. Formação do Fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO_2Et e Cl na espectrometria de massas do composto **3a**.

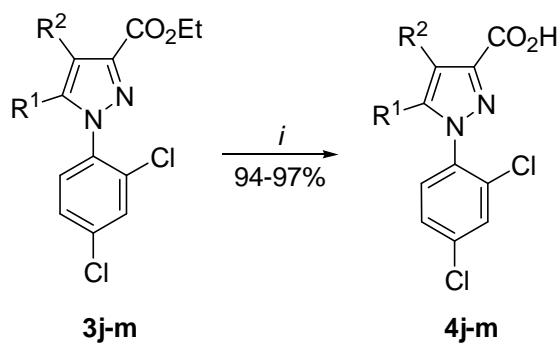
Tabela 14. Principais fragmentos obtidos para os compostos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **3a-n** por impacto de elétrons (70 eV).

Composto	MS ^a [m/z (%)]
3a	326 (M^+ , 15), 281 (66), 253 (54), 219 (100), 191 (34), 145 (25), 109 (25).
3b	360 (M^+ , 52), 315 (53), 288 (71), 253 (100), 218 (52), 185 (26), 104 (73).
3c	390 (M^+ , 100), 364 (5), 345 (16), 318 (27), 283 (26), 248 (8), 134 (15).
3d	374 (M^+ , 57), 329 (44), 302 (55), 267 (100), 232 (48), 118(74).
3e	378 (M^+ , 57), 333 (56), 306 (81), 271 (100), 236 (58), 185 (31), 122 (72).
3f	394 (M^+ , 61), 349 (53), 322 (74), 287 (100), 252 (72), 184 (48), 138 (88), 111 (34).
3g	440 (M^+2 , 77), 395 (53), 368 (100), 333 (78), 296 (42), 252 (36), 216 (25), 184 (52), 139 (43), 109 (25).
3h	405 (M^+ , 10), 360 (40), 333 (72), 316 (34), 298 (72), 252 (30), 216 (100), 185 (41), 149 (37), 115 (17).
3i	350 (M^+ , 100), 305 (49), 278 (67), 243 (73), 208 (83), 179 (31), 145 (18), 109 (20), 94 (40).
3j	324 (M^+ , 45), 279 (32), 251 (100), 217 (43), 185 (22), 145 (19), 109 (17).
3k	338 (M^+ , 23), 293 (21), 265 (100), 231 (10), 198 (6), 172 (5), 145 (8).
3l	352 (M^+ , 38), 306 (49), 278 (100), 243 (10), 198 (12), 172 (7), 145 (12).
3m	366 (M^+ , 6), 331 (26), 285 (67), 207 (100), 185 (13) 161 (35).
3n	386 (M^+ , 27), 339 (31), 313 (100), 278 (42), 242 (39), 215 (18), 160 (13), 140 (26).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.7. Síntese dos Ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílicos 4j-m.

Seguindo um dos objetivos centrais do presente trabalho que foi a obtenção de compostos análogos ao Rimonabanto e que contivessem, em suas estruturas, cadeias alquílicas geminadas nos anéis pirazólicos, a síntese dos ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílicos **4j-m** foi proposta (**Esquema 27**). Os compostos **4j-m** são intermediários para síntese dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis produtos alvo desse trabalho. Algumas poucas tentativas de formação das respectivas amidas a partir dos ésteres foram testadas em nossos laboratórios, todavia, nenhuma das condições testadas conduziram aos produtos desejados. Os compostos **4j-m** foram obtidos a partir da hidrólise dos seus respectivos ésteres derivados **3j-m** de acordo com metodologias já descritas na literatura.^{27a} Essa metodologia envolveu o uso de KOH na presença de etanol como solvente sob refluxo por 3 h. Após, os produtos foram isolados a partir da adição de uma solução de água/HCl (10:1) conduzindo aos produtos em 94-97% de rendimento. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **4j-m** estão listados na **Tabela 15**.



3,4	R¹	R²
j		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
k		-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -
l		-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -
m		-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -

Esquema 27. Condições: *i*) KOH, EtOH, refluxo, 3h.

Tabela 15. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílicos **4j-m**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rend. (%) ^a	Análise elementar ^b (%)		
				C	H	N
4j	$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$ 297,14	216-218	94	52,55/	3,39/	9,43/
				52,23	3,45	9,21
4k	$C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ 311,16	212-214	97	54,04/	3,89/	9,00/
				53,97	3,88	8,99
4l	$C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_2$ 325,19	217-219	95	55,40/	4,34/	8,61/
				55,38	4,29	8,51
4m	$C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2$ 339,22	204-206	94	56,65/	4,75/	8,26/
				56,51	4,69	8,13

^aRendimento do produto isolado.

^bConsiderado ± 0,5 %.

Os compostos **4j-m** foram identificados por espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C e suas estruturas confirmadas por análise elementar. Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **4j-m** apresentaram sinais característicos para o anel pirazólico variando na região de 142,0–153,2 ppm para o C-3, o C-3a foi observado na região entre 119,1–128,4 ppm, C6a-C9b em 138,9–141,5 ppm e o carbono carbonílico da função ácido foi obtido em média em 163,75 ppm. Comparando o deslocamento do carbono carbonílico dos ésteres **3j-m** como os respectivos ácidos **4j-m** foi observado aproximadamente os mesmos deslocamentos químicos uma vez que nos ésteres a carbonila apresentou deslocamento químico em média em 162,7 ppm. Os dados espectroscópicos de RMN de 1H e de ^{13}C dos ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílicos **4j-m** estão listados na **Tabela 16**.

Tabela 16. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis 4j-m.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
4j		2,51-2,58 (m, 2H, CH ₂), 2,69 (t, 2H, CH ₂), 2,76 (t, 2H, CH ₂), 7,60-7,91 (m, 3H, Ar).	23,8 (CH ₂); 24,2 (CH ₂); 30,3 (CH ₂); 128,4 (C4); 129,8; 129,9; 130,0; 130,1; 134,5; 135,7 (Ar); 138,9 (C5); 153,2 (C3); 163,0 (CO).
4k		1,71 (sa, 4H, 2CH ₂), 2,36 (sa, 2H, CH ₂), 2,70 (sa, 2H, CH ₂), 7,59-7,94 (m, 3H, Ar).	21,0 (CH ₂); 21,2 (CH ₂); 21,6 (CH ₂); 22,1 (CH ₂); 119,0 (C4); 128,6; 129,9; 131,0; 131,9; 135,4; 135,2 (Ar); 141,4 (C5); 141,9 (C3); 163,6 (CO).
4l		1,58-1,64 (m, 4H, 2CH ₂), 1,79-1,80 (m, 2H, CH ₂), 2,44-2,46 (m, 2H, CH ₂), 2,96-2,97 (m, 2H, CH ₂), 7,59-7,92 (m, 3H, Ar).	23,6 (CH ₂); 25,9 (CH ₂); 26,1 (CH ₂); 27,6 (CH ₂); 31,1 (CH ₂); 123,2 (C4); 128,5; 129,6; 131,2; 132,2; 135,1; 135,4 (Ar); 141,2 (C5); 145,6 (C3); 164,1 (CO).
4m		1,37 (sa, 2H, CH ₂), 1,44 (sa, 4H, 2CH ₂), 1,64 (sa, 2H, CH ₂), 2,49-2,51 (m, 2H, CH ₂), 2,88 (t, 2H, CH ₂), 7,62-7,94 (m, 3H, Ar).	21,2 (CH ₂); 22,8 (CH ₂); 24,8 (CH ₂); 25,0 (CH ₂); 28,1 (CH ₂); 29,0 (CH ₂); 121,0 (C4); 128,5; 129,9; 131,3; 132,8; 135,4 (Ar); 141,2 (C5); 143,7 (C3); 163,8 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em DMSO-d₆ como solvente.

3.8. Síntese dos 3-carboxiamida-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis 5-18.

Finalmente, a síntese dos 3-carboxiamida-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis foi proposta no intuito de obter compostos análogos ao Rimonabanto. Esses compostos foram sintetizados a partir dos ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílicos **4j-m** os quais foram tratados com cloreto de tionila em refluxo de tolueno por 3 h. As amidas foram obtidas após reação dos respectivos cloretos com aminas primárias na presença de trietilamina (**Esquema 28**). Os compostos **5-18** foram obtidos em bons rendimentos (85-97%) não havendo variações significativas em relação aos substituintes. Em um primeiro momento, foram sintetizadas as amidas derivadas da *N*-piperidina (**5-8**), a qual faz parte da estrutura do Rimonabanto (**Figura 25**). Convém destacar que o composto **6** já havia sido descrito na literatura.⁸¹ Os compostos sintetizados apresentaram em suas estruturas o aumento do número de carbonos no carbociclo geminado no anel pirazólico. Conforme há um aumento da cadeia carbônica ocorrerá um aumento da lipofilicidade dos compostos o que poderia ser traduzido em alterações farmacocinéticas importantes, desde que os compostos apresentassem capacidade de interagir com o receptor CB₁. Desta forma, os compostos foram sintetizados e, após purificação, foram testados quanto a sua capacidade de interação com os receptores CB₁ e qual seria o carbociclo mais promissor para os ensaios subsequentes (Seção 3.11).

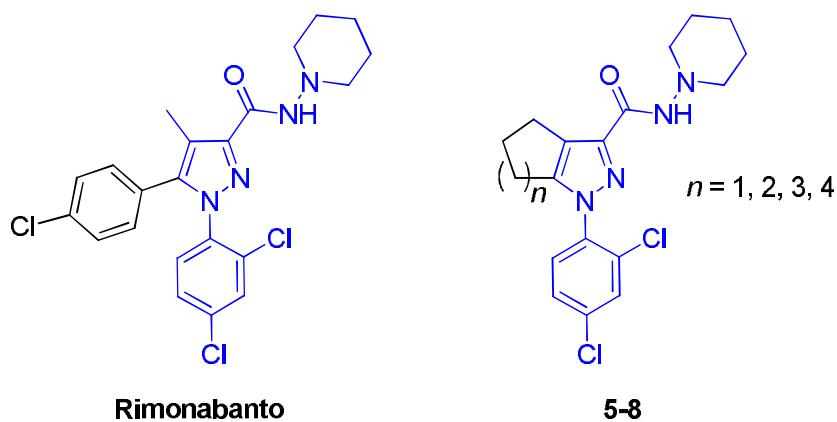
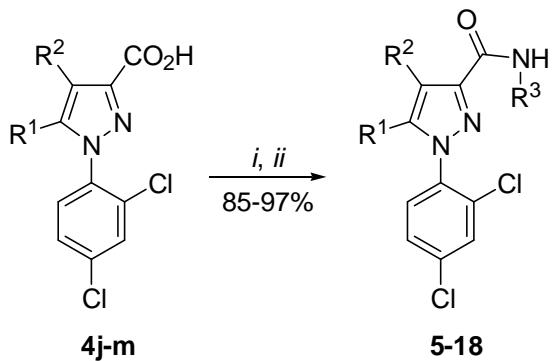


Figura 25. Estrutura química do Rimonabanto e seus análogos sintetizados neste trabalho.



Comp.	R ¹	R ²	R ³	Comp.	R ¹	R ²	R ³
4j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-	10	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Et
4k	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		-	11	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		
4l	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		-	12	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		
4m	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		-	13	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -		Ph
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			14	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		Ph
6	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -			15	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	4-MeOC ₆ H ₄	
7	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -			16	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	4-MeOC ₆ H ₄	
8	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -			17	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄	
9	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	Et		18	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄	

Esquema 28. Condições: *i*) SOCl₂, Tolueno, refluxo, 3h.

ii) H₂N-R³, CH₂Cl₂, N(Et)₃, 0°C-25°C, 3h.

Uma vez que os pirazóis **7** e **8** apresentaram a maior capacidade de interação com o receptor CB₁ (Seção 3.11) o próximo passo foi variar as aminas presentes na função 3-carboxiamida. Os substituintes propostos foram derivados alquílicos e arílicos, estes últimos possuíam grupamentos doadores e retiradores de elétrons. O objetivo foi verificar essas modificações na posição 3 dos compostos pirazólicos em relação à capacidade de interação com o receptor CB₁. Os compostos **5-18** foram facilmente purificados após recristalização em hexano e acetato (10:1 vv). Antes dos ensaios de

ligação específica os compostos foram deixados sob vácuo em dessecador por aproximadamente 48 h. As constantes físicas e rendimentos dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** estão listados na **Tabela 17**.

Tabela 17. Pontos de fusão e rendimentos dos 3-carboxiamida-1*H*-pirazóis **5-18**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rend. (%) ^a
5	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O 379,28	110-112	95
6	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O 393,31	158-160	91
7	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O 407,34	145-147	92
8	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O 421,36	129-131	94
9	C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O 366,28	óleo	87
10	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O 380,31	óleo	89
11	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ 437,36	120-121	97
12	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ 451,39	124-126	92
13	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O 400,30	128-130	85
14	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O 414,33	134-136	88
15	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ 430,33	121-123	93
16	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ 444,35	óleo	89
17	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ 445,30	93-95	85
18	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ 459,33	133-135	87

^aRendimento do produto isolado.

3.9. Identificação dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis 5-18.

A identificação dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** foi realizada através de técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C e difratometria de raios-X em monocrystal. Os dados referentes à difratometria de raios-X será discutida na seção 3.10.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados apresentam conjuntos de sinais característicos para as estruturas propostas e foram obtidos em 200,13 MHz ou 400,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 como solvente. Nos espectros de RMN de ^1H foram observados os sinais dos grupos alquílicos como multipletos ou sinais alargados com deslocamentos químicos no intervalo de 1,26-3,74 ppm. Os grupamentos alquilas e arilas, presentes em R^3 , apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro. Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **5-18** apresentaram sinais característicos para o anel pirazólico em média 146,9 ppm para o C-3, 123,0 ppm para o C-3a, 142,9 ppm para o C6a-C9b e 160,4 ppm para o carbono carbonílico da amida (COHNR^3). Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)- 1H -pirazóis **5-18** estão listados na **Tabela 18**.

Tabela 18. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18**.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
5		1,41-1,42 (m, 2H, CH ₂), 1,72-1,75 (m, 4H, 2CH ₂), 2,58-2,61 (m, 2H, CH ₂), 2,68-2,71 (m, 2H, CH ₂), 2,87-2,93 (m, 4H, 2CH ₂), 7,36-7,54 (m, 3H, Ar), 7,65 (s, 1H, NH).	23,1 (C1); 23,9 (CH ₂); 24,9 (CH ₂), 25,2 (C2, C2'); 31,0 (CH ₂); 56,8 (C3, C3'); 127,9; 129,3; 130,0; 130,1; 130,8; 135,9 (Ar); 135,3 (C5); 141,0 (C6); 153,8 (C4); 159,4 (CO).
6		1,36-1,47 (m, 2H, CH ₂), 1,71-1,77 (m, 8H, 4CH ₂), 2,40 (s, 2H, CH ₂), 2,82-2,87 (m, 6H, 3CH ₂), 7,29-7,57 (m, 3H, Ar), 7,62 (s, 1H, NH).	21,2 (CH ₂); 21,7 (CH ₂); 22,1 (CH ₂); 22,5 (CH ₂); 23,2 (C1); 25,3 (C2, C2'); 57,0 (C3, C3'); 119,2 (C5); 127,9; 130,2; 130,2; 132,8; 134,4; 135,9 (Ar); 142,5 (C6); 143,1 (C4); 160,0 (CO).
7		1,41 (s, 2H, CH ₂), 1,72-1,83 (s, 10H, 5CH ₂), 2,45-2,50 (s, 2H, CH ₂), 2,83 (s, 4H, 2CH ₂), 3,12-3,13 (s, 2H, CH ₂), 7,34-7,61 (m, 3H, Ar).	23,3 (C1); 23,8 (CH ₂); 25,3 (C2, C2'); 26,6 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 27,9 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 56,9 (C3, C3'); 123,5 (C5); 127,9; 130,0; 130,5; 133,2; 135,7; 135,9 (Ar); 142,9 (C6); 146,2 (C4); 160,5 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** (Continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
8		1,41-1,50 (m, 8H, 4CH ₂), 1,71-1,75 (m, 6H, 3CH ₂), 2,52 (t, 2H, CH ₂), 2,85-2,86 (m, 4H, 2CH ₂), 3,01 (t, 2H, CH ₂), 7,30-7,57 (m, 3H, Ar), 7,67 (s, 1H, NH).	21,6 (CH ₂); 23,3 (C1); 23,4 (CH ₂); 25,4 (C2, C2'); 25,5 (CH ₂); 25,5 (CH ₂); 28,6 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 56,9 (C3, C3'); 121,3 (C5); 127,9; 130,3; 130,5; 133,8; 135,6; 136,2 (Ar); 142,9 (C6); 144,3 (C4); 160,2 (CO).
9		0,95 (t, 3H, H1), 1,55-1,64 (m, 4H, H2, CH ₂), 1,69-1,71 (s, 2H, CH ₂), 1,83-1,84 (s, 2H, CH ₂), 2,45-2,50 (s, 2H, CH ₂), 3,13-3,16 (m, 2H, CH ₂), 3,33-3,34 (s, 2H, CH ₂), 6,91 (s, 1H, NH), 7,32-7,56 (m, 3H, Ar).	11,4 (C1); 22,9 (C2); 23,9 (CH ₂); 26,6 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 40,6 (C3); 123,0 (C5); 127,9; 130,0; 130,5; 133,2; 135,7; 135,9 (Ar); 143,6 (C6); 146,3 (C4); 163,2 (CO).
10		0,95 (t, 3H, H1), 1,43-1,50 (m, 6H, 3CH ₂), 1,60 (s, 2H, H2), 1,74-1,79 (s, 2H, CH ₂), 2,51-2,52 (s, 2H, CH ₂), 3,01-3,04 (s, 2H, CH ₂), 3,34 (q, 2H, H3), 6,90 (s, 1H, NH), 7,30-7,58 (m, 3H, Ar).	11,5 (C1); 21,6 (CH ₂); 22,9 (C2); 23,4 (CH ₂); 25,5 (CH ₂); 25,55 (CH ₂); 28,6 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 40,6 (C3); 120,7 (C5); 127,8; 130,3; 130,4; 133,8; 135,6; 136,2 (Ar); 143,7 (C6); 144,4 (C4); 162,9 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** (Continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
11		1,56-1,85 (m, 6H, 3CH ₂), 2,50-2,62 (m, 8H, 4CH ₂), 3,12 (t, 2H, H3), 3,49-3,54 (m, 2H, H4), 3,69-3,71 (m, 4H, 4CH ₂), 7,21 (Sa, 1H, NH), 7,32-7,57 (m, 3H, Ar).	23,9 (CH ₂); 26,6 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 35,4 (C4); 53,4 (C2, C2'); 57,4 (C3); 66,8 (C1, C1'); 123,1 (C6); 127,9; 130,1; 130,5; 133,2; 135,7; 136,0 (Ar); 143,6 (C7); 146,6 (C5); 163,3 (CO).
12		1,66-1,80 (m, 8H, 4CH ₂), 1,76 (Sa, 2H, CH ₂), 2,52-2,62 (m, 6H, 3CH ₂), 3,01 (t, 2H, H3); 3,53 (q, 2H, H4), 3,70 (Sa, 4H, 2CH ₂), 7,19 (Sa, 1H, NH), 7,30-7,59 (m, 3H, Ar).	21,4 (CH ₂); 23,2 (CH ₂); 25,2 (CH ₂); 25,5 (CH ₂); 28,4 (CH ₂); 28,6 (CH ₂); 35,3 (C4); 53,2 (C2, C2'); 57,4 (C3); 66,3 (C1, C1'); 120,4 (C6); 127,6; 130,3; 130,4; 133,8; 135,5; 136,3 (Ar); 143,5 (C7); 144,3 (C5); 163,0 (CO).
13		1,64-1,87 (m, 6H, 3CH ₂), 2,50 (Sa, 2H, CH ₂), 3,17-3,23 (m, 2H, CH ₂), 7,04-7,67 (m, 8H, Ar, C ₆ H ₅), 8,77 (Sa, 1H, NH).	23,9 (CH ₂); 26,6 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 31,7 (CH ₂); 119,6; 123,7; 128,0; 128,8; 130,0; 130,5; 133,2; 135,5; 136,1; 138,0 (C ₆ H ₅ , Ar); 123,6 (C4); 143,3 (C5); 146,8 (C3); 161,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** (Continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ ^b	RMN ¹³ C, δ ^b
14		1,45-1,51 (m, 6H, 3CH ₂), 1,79-1,83 (sa, 2H, CH ₂), 2,53-2,54 (m, 2H, CH ₂), 3,07 (t, 2H, CH ₂), 7,05-7,66 (m, 8H, Ar, C ₆ H ₅), 8,78 (Sa, 1H, NH).	21,7 (CH ₂); 23,4 (CH ₂); 25,5 (CH ₂); 25,55 (CH ₂); 28,6 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 119,6; 123,7; 127,9; 128,8; 130,3; 130,4; 133,7; 135,4; 136,3; 138,0 (C ₆ H ₅ , Ar); 121,3 (C4); 143,4 (C5); 144,9 (C3); 160,8 (CO).
15		1,57-1,91 (Sa, 6H, 3CH ₂), 2,45-2,57 (Sa, 2H, CH ₂), 3,16-3,22 (Sa, 2H, CH ₂), 3,79 (s, 3H, OMe), 6,84-6,89 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7,39-7,41 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7,53-7,58 (m, 3H, Ar).	23,9 (CH ₂); 26,6 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 55,4 (OMe); 114,0; 121,4; 128,0; 130,1; 130,5; 131,1; 130,5; 131,1; 133,3; 135,4; 136,2; 143,4 (C ₆ H ₅ , Ar); 123,6 (C4); 146,8 (C5); 156,0 (C3); 160,8 (CO).
16		1,44-1,52 (m, 6H, 3CH ₂), 1,78-1,81 (m, 2H, CH ₂), 2,53-2,56 (m, 2H, CH ₂), 3,05-3,08 (m, 2H, CH ₂), 3,78 (s, 3H, OMe), 6,85-6,87 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7,31-7,42 (m, 2H, Ar), 7,55-7,59 (m, 3H, Ar, C ₆ H ₄), 8,66 (Sa, 1H, NH).	21,7 (CH ₂); 23,5 (CH ₂); 25,5 (CH ₂); 25,6 (CH ₂); 28,6 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 55,4 (OMe); 114,0; 121,3; 127,9; 130,3; 130,4; 131,2; 133,8; 135,5; 136,6; 143,6 (C ₆ H ₅ , Ar); 121,2 (C4); 144,8 (C5); 156,0 (C3); 160,6 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a espectroscópicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos 33-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18** (Continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm) ^b
17		1,60-1,91 (Sa, 6H, 3CH ₂), 2,45-2,58 (Sa, 2H, CH ₂), 3,02-3,20 (Sa, 2H, CH ₂), 7,35-7,43 (m, 2H, Ar), 7,60-7,61 (m, 1H, Ar), 7,81-8,24 (m, 4H, C ₆ H ₄).	23,8 (CH ₂); 26,5 (CH ₂); 26,6 (CH ₂); 27,8 (CH ₂); 31,6 (CH ₂); 124,0 (C4); 118,8; 124,9; 128,0; 130,1; 130,3, 133,1; 135,2; 136,4; 143,0; 144,0 (Ar, Ph); 142,5 (C5); 147,2 (C3); 161,2 (CO).
18		1,26-1,55 (Sa, 6H, 3CH ₂), 1,74-1,77 (Sa, 2H, CH ₂), 2,54-2,57 (Sa, 2H, CH ₂), 2,97-3,00 (Sa, 2H, CH ₂), 6,61-6,63 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7,31-7,57 (m, 3H, Ar), 8,06-8,08 (m, 2H, C ₆ H ₄).	21,8 (CH ₂); 23,5 (CH ₂); 25,4 (2CH ₂); 28,6 (CH ₂); 29,0 (CH ₂); 113,3; 126,3; 127,9; 130,2; 130,4; 133,6; 135,3; 136,5; 138,9 (C ₆ H ₅ , Ar); 122,6 (C4); 140,7 (C5); 144,9 (C3); 152,7 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200,13 MHz ou 400,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ¹³C, respectivamente).

^bObtidos em CDCl₃ como solvente.

3.10. Estudo estrutural dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (3b, 3d-f, 3i e 6).

O estudo estrutural de algumas moléculas, através de técnicas de difratometria de raios-X em monocrystal, foi proposto com o objetivo de analisar a regioquímica, conformação e as interações intermoleculares dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**3b**, **3d-f**, **3i** e **6**) (Figura 26) no estado sólido. Quando possível os dados foram comparados com as estruturas provenientes da literatura. Os dados experimentais foram, também, comparados com dados teóricos obtidos a partir de cálculos semiempíricos de orbitais moleculares os quais consideram a molécula em um sistema isolado, ou seja, sem interações intermoleculares. As moléculas foram recristalizadas em hexano (**3b**, **3d**, **3i**) ou em uma mistura de clorofórmio e metanol (1:1, vv) (**3e**, **3f**, **6**), após evaporação lenta do solvente os cristais foram coletados e conduzidos ao difratômetro.

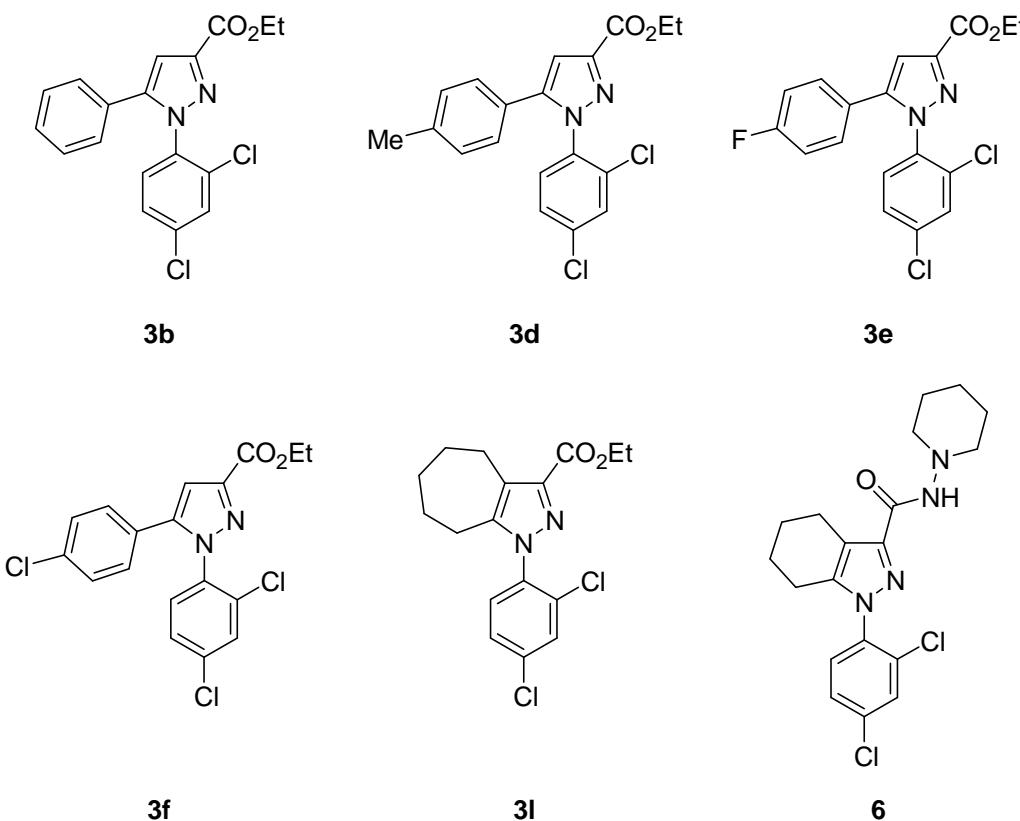


Figura 26. Estrutura química dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis estudados por difratometria de raios-X.

Os compostos **3b**, **3d-f** apresentam um grupamento arila ligado na posição 5 do anel pirazólico. Por outro lado, os compostos **3l** e **6** possuíam um carbociclo ligado nas posições 4 e 5 do anel. As ilustrações das estruturas cristalinas dos compostos analisados produzidas pelo Ortep⁵⁸ estão apresentadas nas **Figuras 27-29**.

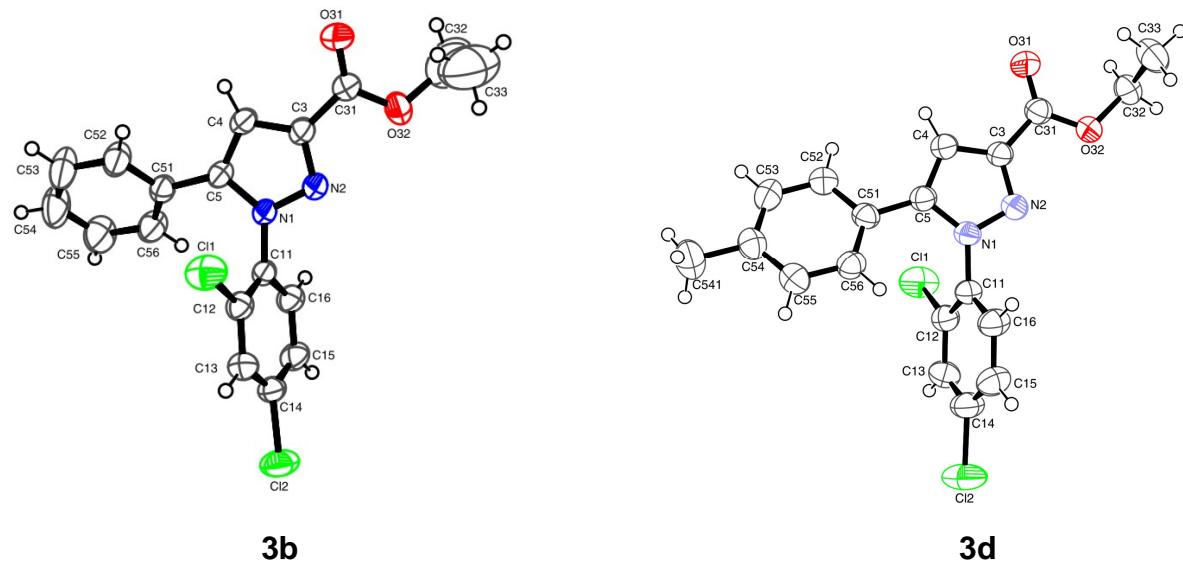


Figura 27. Ortep⁵⁸ obtido a partir da difratometria de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3b**) e 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3d**).

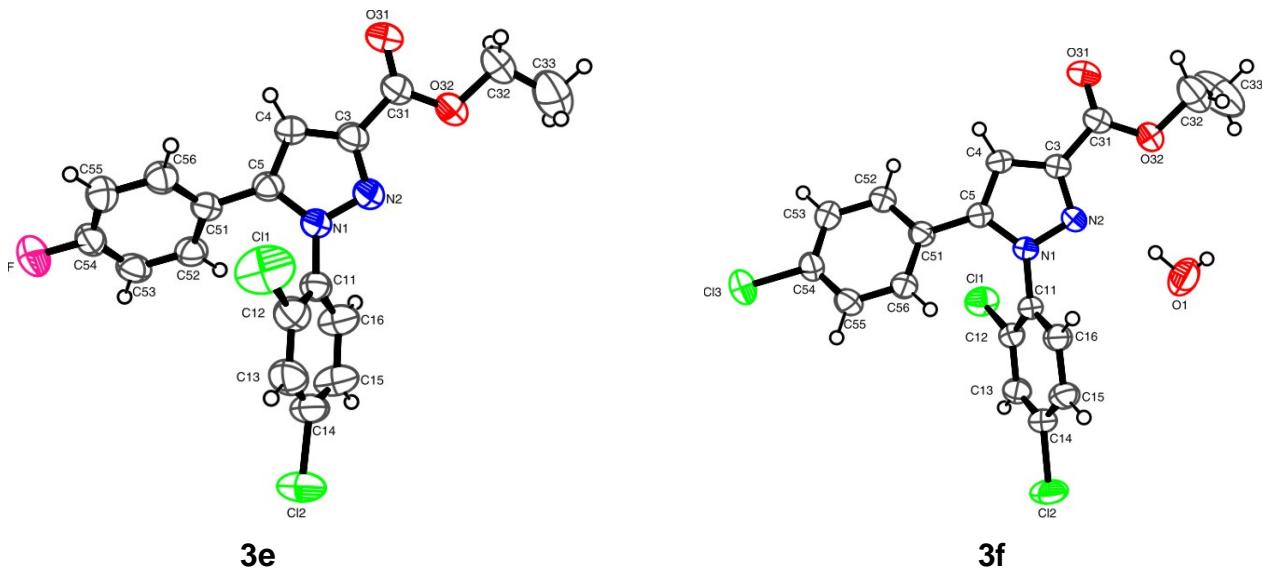


Figura 28. Ortep⁵⁸ obtido a partir da difratometria de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3e**) e 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3f**).

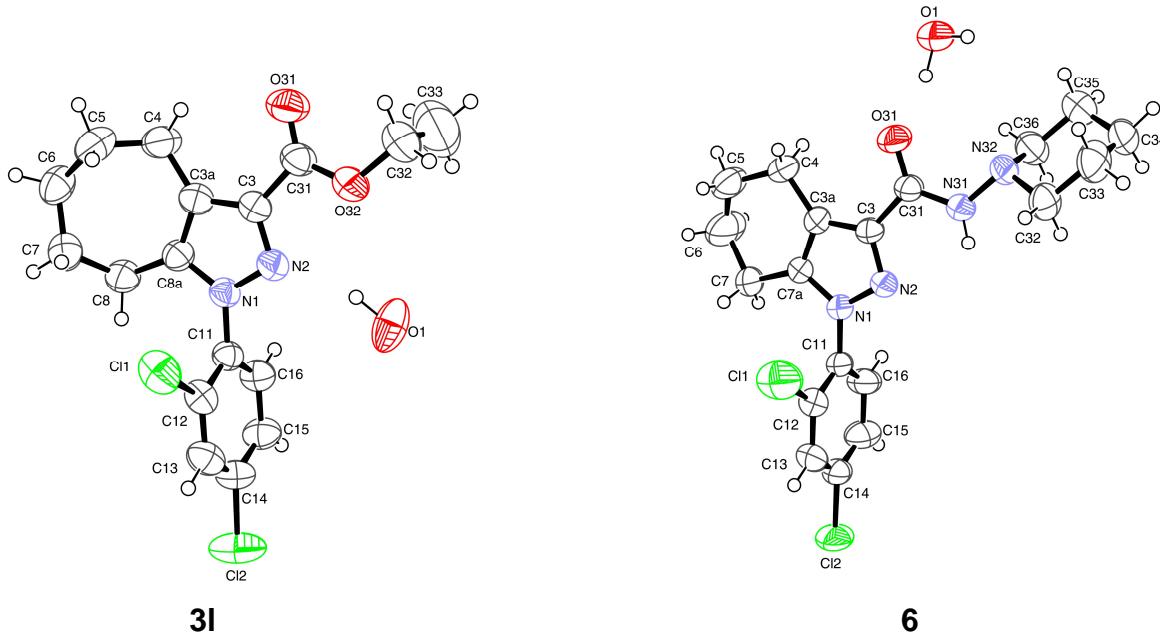


Figura 29. Ortep⁵⁸ obtido a partir da difratometria de raios-X do 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-ciclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etila (**3l**) e 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-3-carboxiamida (**6**).

Os compostos **3b**, **3d**, **6** cristalizaram em um sistema cristalino monoclinico enquanto os compostos **3e**, **3f** cristalizaram em um sistema triclinico e o composto **3l** em um sistema ortorrômbico. Como esperado,³⁶ os anéis pirazólicos apresentaram uma estrutura plana com desvios médios (r.m.s.) a partir do plano principal do anel variando entre 0,0006 – 0,0029 Å. A presença do anel de sete membros ligado ao heterociclo pareceu não influenciar significativamente na planaridade do mesmo, uma vez que os compostos **3b** e **3l** apresentaram o mesmo desvio médio de 0,0023 Å. O composto que apresentou o maior desvio médio foi o composto **6** com um desvio de 0,0029 Å. O átomo que mais desviou do plano principal do anel pirazólico foi o C5 nas estruturas **3b**, **3d** e **3f** com desvio de 0,0031 Å, 0,0009 Å e 0,0036 Å, respectivamente. Por outro lado, nas estruturas que continham um carbociclo ligado ao anel (**3l** e **6**) o átomo que mais desviou do plano foi o C4 com desvio de 0,0032 Å e 0,0040 Å, respectivamente.

Outro dado obtido a partir da difratometria de raios-X foi o ângulo formado entre os planos do anel pirazólico e a 2,4-diclorofenila. Os resultados descrevem que o substituinte está aproximadamente perpendicular ao heterociclo com ângulos entre os planos variando entre 69,99 (9)° – 83,42 (9)°. Essa perpendicularidade tende a dificultar a ressonância eletrônica entre o anel pirazólico e o grupamento 2,4-diclorofenila. Segundo dados da literatura, esses ângulos foram muito próximos ao apresentado pelo Rimonabanto que forma ângulo entre os planos de 66,3° entre o grupamento 2,4-diclorofenila e o anel heterocíclico.⁶⁸ Em relação aos substituintes ligados na posição 5 do anel, as estruturas **3b**, **3d-f** apresentaram os grupos arilas com ângulos entre seus planos e o anel heterocíclico variando entre 25,14 (1)° – 46,53 (1)°. O grupo 4-fluorfenila no composto **3e** foi o que apresentou o maior ângulo com 46,53 (1)° seguido da fenila (**3b**) com 39,25 (1)°. Os substituintes 4-metilfenila (**3d**) e 4-clorofenila (**3f**) apresentaram aproximadamente os mesmos ângulos entre os planos com 25,14 (1)° e 25,54 (2)°, respectivamente. O Rimonabanto apresenta ângulo de 54,3° entre o grupo 4-clorofenila, ligado na posição-5, e o anel heterocíclico.⁶⁸ Segundo dados da literatura, os ângulos diedros formados por substituintes arílicos presentes nas posições-5 e -1 de anéis pirazólicos são interdependentes e tendem a ficarem em posição perpendicular um em relação ao outro sendo a soma desses ângulos geralmente próxima a 90°.⁶⁶ Nos compostos estudados **3b**, **3d-f** a soma dos ângulos formados pelos substituintes ligados

na posição 5 do heterociclo e a 2,4-diclorofenila, presente na posição 1 do anel, variaram de 89,1°– 113,7°. Esses dados estão próximos ao observado para o Rimonabanto que foi de 120,6°.⁶⁸ O composto **3e** foi o que apresentou a maior soma com 113,7°, seguido do composto **3b** com 109,2°, **3d** e **3f** apresentaram uma soma de 97,0° e 89,1°, respectivamente. Convém destacar também, que o ângulo formado entre os substituintes ligados na posição-5 do anel pirazólico é também dependente do padrão de substituição no C4 do anel.⁶⁶ Havendo substituição no C4 o ângulo entre o substituinte, ligado na posição-5, e o heterociclo tende a ser maior. Isso pode ser constatado na comparação do composto **3f**, que apresentou um ângulo de 25,5° entre o substituinte 4-clorofenila e o anel heterocíclico, com seu análogo publicado por Alkorta e col.,⁶⁷ o qual possui uma metila na posição 4 do anel e forma uma ângulo de 52,9° entre a 4-clorofenila e o anel pirazólico.

Os grupamentos etilcarboxilato [O(31)=C(31)-O(32)] e carboxiamida [O(31)=C(31)-N(31)] ligados na posição 3 do anel pirazólico foram observados praticamente no mesmo plano do anel com ângulos entre os planos que variaram entre 4,53 (1)°– 14,43 (5)°. Desta forma, a carbonila do éster ou da amida deve possuir ressonância eletrônica com o anel pirazólico.

No composto **6** os átomos N(32) e C(34) desviam a partir do plano C(32)C(33)C(35)C(36) (0.8°) por -0,332 Å e 0,307 Å, respectivamente, indicando que o anel piperidínico adota uma conformação de cadeira.

Os empacotamentos cristalinos dos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**3b**, **3d-f**, **3i** e **6**) foram estabilizados por ligações de hidrogênio intermoleculares. Na estrutura **3b** foram observadas a presença de ligações de hidrogênio entre os átomos C(4)-H(4)…O(32), C(4)-H(4)…N(2) e C(33)-H(33B)…O(31) com distâncias interatômicas de 3,320(3) Å, 3,492(3) Å e 3,512(7) Å para C(4)…O(32), C(4)…N(2) e C(33)…O(31), respectivamente, formando cadeias infinitas ao longo do plano ac (**Figura 30**).

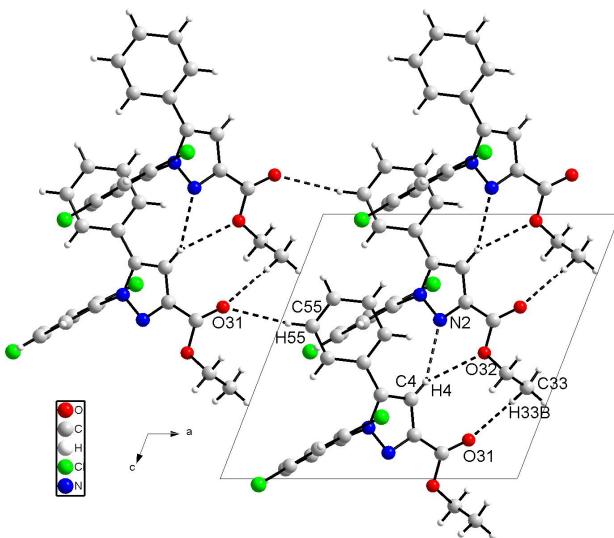


Figura 30. Composto **3b** apresentando a formação de ligações de hidrogênio estabilizando o empacotamento cristalino ao longo do plano *ac*.

Além disso, essas cadeias estão ligadas por ligações de hidrogênio envolvendo os átomos C(55)-H(55)…O(31) ($x-1, -y+3/2, z-1/2$) com distâncias interatômicas de 3,593(4) Å para C(55)…O(31).

No composto **3d** o empacotamento cristalino apresentou, além das ligações de hidrogênio do tipo C-H…O, as ligações do tipo C-H…Cl. Ambos os tipos de ligações são também conhecidas como ligações fracas ou não clássicas.⁸² Na estrutura do composto **3d** as ligações de hidrogênio intermoleculares C(4)-H(4)…O(31) e C(52)-H(52)…O(31) foram organizadas como dímeros formando pseudo anéis de 7 membros (**Figura 31**) com distâncias interatômicas de 3,373(4) Å e 3,477(4) Å para C(4)…O(31) e C(52)…O(31) ($-x+1, -y, -z+2$), respectivamente.

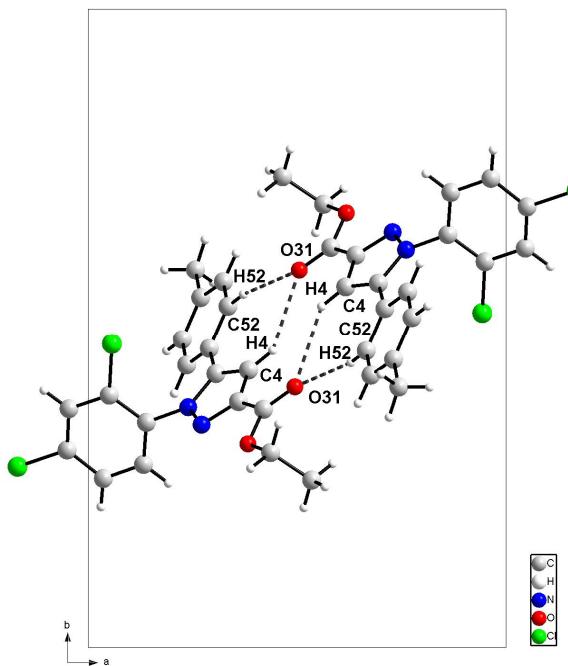


Figura 31. Composto **3d** apresentando a formação de dímeros através de ligações de hidrogênio ao longo do plano *ab*.

O empacotamento cristalino do composto **3e** apresentou ligações de hidrogênio do tipo C-H…O e C-H…F além de interações do tipo Cl…Cl. As ligações intermoleculares envolvendo os átomos C(4)-H(4)…O(31) formaram pseudo anéis de 10 membros com distâncias interatômicas de 3,445(3) Å para C(4)…O(31) (-x+2,-y+1,-z+1) enquanto as ligações intermoleculares entre os átomos C(55)-H(55)…F formaram pseudo anéis de 8 membros com distâncias de 3,383(3) Å for C(55)…F (-x+1,-y+2,-z+1). As duas interações formam cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 32**). Por fim, conforme já descrito na literatura,^{67,36e} a presença de ligações do tipo Cl…Cl foram observadas no empacotamento cristalino do monocristal do composto **3e** com distâncias interatômicas de 3,364(2) Å para Cl(1)…Cl(1) (-x+1,-y+1,-z).

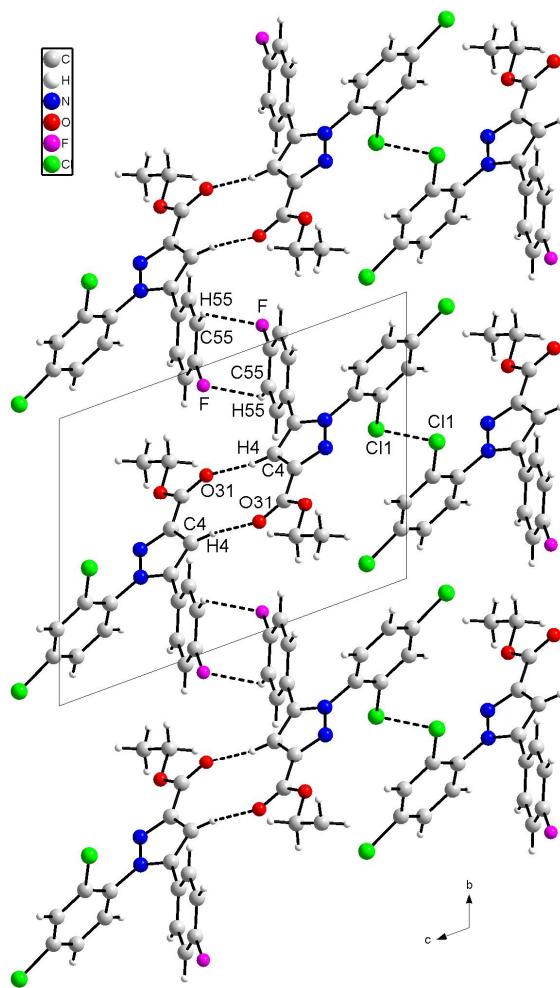


Figura 32. Apresentando a formação de ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3e** ao longo do plano *bc*.

Diferentemente dos compostos **3b**, **3d-e** o composto **3f** cristalizou com a presença de água na unidade assimétrica levando à formação de ligações de hidrogênio entre os átomos O(1)-H(1A)…N(2) (**Figura 33**) com distâncias interatômicas de 2,993(3) Å for O(1)…N(2) (*x*, *y*, *z*). Além dessas, as ligações de hidrogênio intermoleculares entre os átomos C(4)-H(4)…O(31) e C(52)-H(52)…O(31) foram organizadas na forma de dímeros gerando pseudo anéis de 7 membros com distâncias de 3,396(3) e 3,326(3) Å para C(4)…O(31) e C(52)…O(31) (-*x*+2,-*y*,-*z*), respectivamente. Outras interações observadas, foram do tipo Cl…Cl ligando os dímeros com distâncias de 3,359(2) Å para Cl(3)…Cl(3) (-*x*,-*y*,-*z*+1).

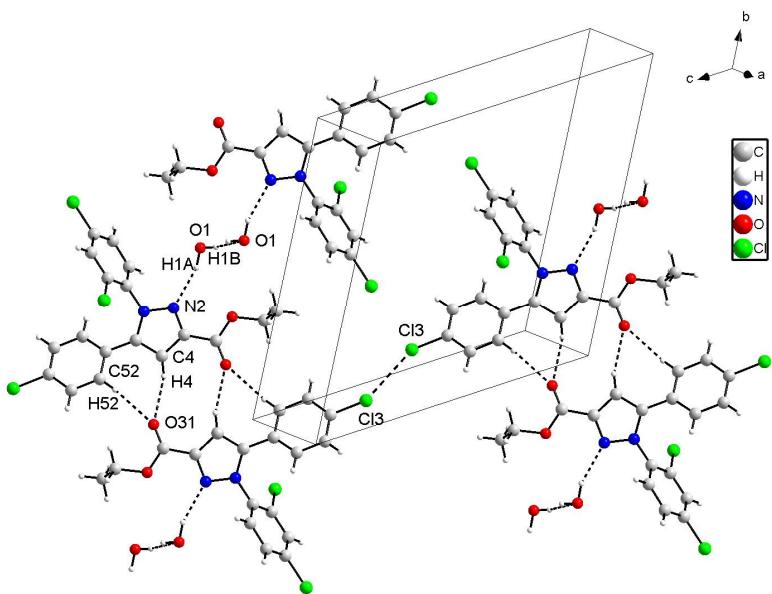


Figura 33. Representando a disposição das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3f**.

Na estrutura cristalina do composto **3I** o anel pirazólico atua como acceptor de hidrogênio e a molécula de água, presente na unidade assimétrica, atua como doadora e acceptora de hidrogênio formando cadeias infinitas ao longo do plano *ac* (**Figura 34**). Essas interações intermoleculares envolvem os átomos O(1)-H(1B)…O(1) com distâncias de 2,818(3) Å para O(1)…O(1) ($x+1/2$, $-y+1/2$, $-z$). Cada molécula de água liga os pirazóis dessa cadeia através de ligações de hidrogênio entre os átomos O(1)-H(1A)…N(2) com distâncias interatômicas de 2,928(5) Å para O(1)…N(2) (x , y , z).

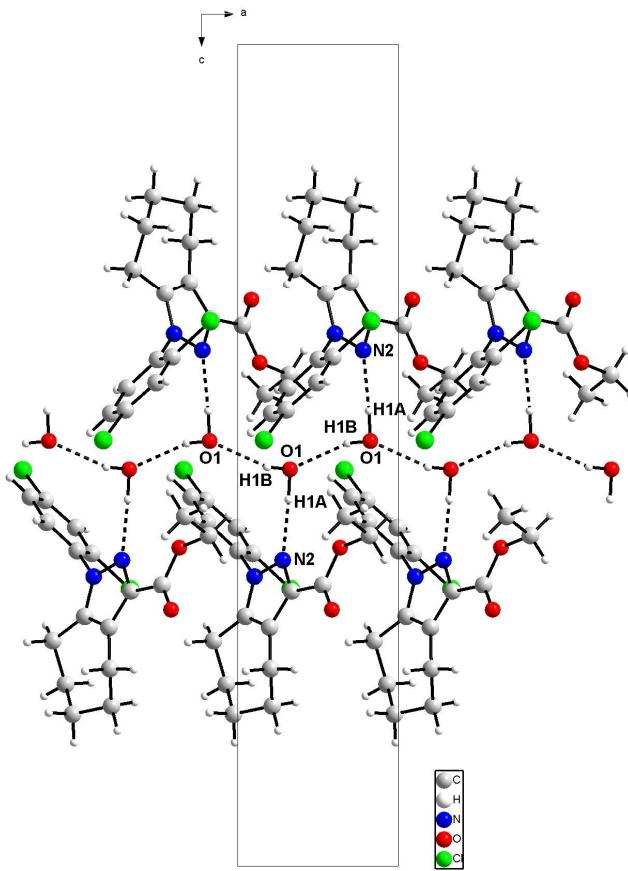


Figura 34. Composto **3I** apresentando a formação de ligações de hidrogênio com a molécula de água ao longo do plano ac.

Na estrutura cristalina obtida a partir da difratometria de raios-X do monocrystal do composto **6** foi observado que o anel pirazólico e a molécula de água, presente na unidade assimétrica, atuam, da mesma forma como na molécula **3I**, tanto como doador como aceitor de hidrogênio (**Figura 35**). Essas interações formam cadeia infinita ao longo do plano *ab* através de ligações de hidrogênio envolvendo os átomos O(1)-H(1A)…O(31) (x, y, z) e N(31)-H(31)…O(1) ($-x, y+1/2, -z+1/2$) com distâncias interatômicas de 2,743(3) Å para O(1)…O(31) e 2,943(3) Å para N(31)…O(1).

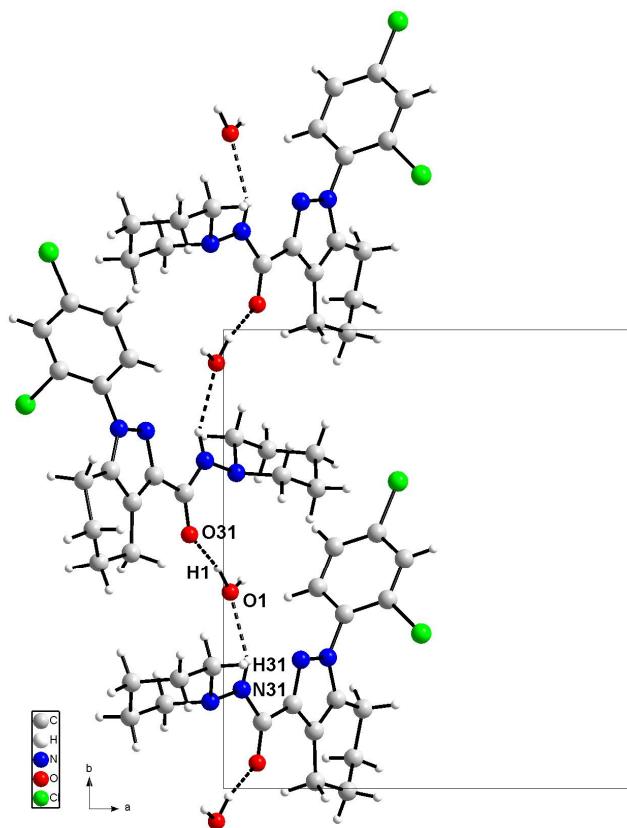


Figura 35. Composto **6** apresentando a formação de ligações de hidrogênio com a molécula de água ao longo do plano *ab*.

Os dados geométricos das interações observadas o empacotamento cristalino dos compostos **3b**, **3d-f**, **3l** e **6** estão descritos na **Tabela 19**.

Tabela 19. Dados geométricos das ligações de hidrogênio observadas nas estruturas **3b**, **3d-f**, **3l** e **6** (\AA , $^{\circ}$).

Comp.	$D-\text{H}^{\cdot\cdot}\text{A}$	$D^{\cdot\cdot\cdot}\text{H}$	$\text{H}^{\cdot\cdot\cdot}\text{A}$	$D^{\cdot\cdot\cdot}\text{A}$	$D-\text{H}^{\cdot\cdot\cdot}\text{A}$	Códigos de Simetria
3b	C(4)-H(4)···O(32)	0,93	2,57	3,320(3)	138,0	x,-y+3/2,z-1/2
	C(4)-H(4)···N(2)	0,93	2,63	3,492(3)	154,3	x,-y+3/2,z-1/2
	C(33)-H(33B)···O(31)	0,96	2,56	3,512(7)	170,4	x,-y+3/2,z+1/2
	C(55)-H(55)···O(31)	0,93	2,70	3,593(4)	160,9	x-1,-y+3/2,z-1/2
3d	C(4)-H(4)···O(31)	0,93	2,56	3,373(4)	146,8	-x+1,-y,-z+2
	C(52)-H(52)···O(31)	0,93	2,56	3,477(4)	168,5	-x+1,-y,-z+2
3e	C(4)-H(4)···O(31)	0,93	2,59	3,445(3)	152,9	-x+2,-y+1,-z+1
	C(55)-H(55)···F	0,93	2,67	3,383(3)	134,0	-x+1,-y+2,-z+1
3f	O(1)-H(1A)···N(2)	0,909(2)	2,117(2)	2,993(3)	161,3(2)	x, y, z
	O(1)-H(1B)···O(1)	0,765(3)	2,226(3)	2,887(5)	145,2(1)	-x+2,-y+1,-z
	C(4)-H(4)···O(31)	0,93	2,56	3,396(3)	149,3	-x+2,-y,-z
	C(52)-H(52)···O(31)	0,93	2,41	3,326(3)	166,6	-x+2,-y,-z
3l	O(1)-H(1A)···N(2)	0,979(3)	1,981(4)	2,928(5)	162,2(3)	x,y,z
	O(1)-H(1B)···O(1)	0,853(4)	2,042(4)	2,818(3)	151,1(2)	x+1/2,-y+1/2,-z
6	O(1)-H(1A)···O(31)	1,001(2)	1,755(2)	2,743(3)	168,4(2)	x,y,z
	N(31)-H(31)···O(1)	0,86	2,15	2,943(3)	153,8	-x,y+1/2,-z+1/2

Com o objetivo de comparar a capacidade de predição da estrutura dos compostos estudados, cálculos semiempíricos de orbitais moleculares foram realizados. Nas **Tabelas 20-22** estão descritos comprimentos de ligações, ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados, obtidos experimentalmente (difratometria de raios-X) e por cálculos de orbitais moleculares usando os métodos semiempíricos AM1 (Austin model 1)⁷⁵ e PM3 (Parameterized Model 3).⁸³ Convém destacar que os cálculos semiempíricos consideram a molécula isoladamente sem os efeitos de empacotamento presentes nos dados experimentais. Mesmo desta forma, os dados obtidos pelos cálculos forneceram valores muito próximos aos obtidos experimentalmente em ambos os algoritmos utilizados para os cálculos (AM1 ou PM3). Através da análise dos coeficientes de correlação (r) e dos coeficientes de determinação (r^2), provenientes das regressões lineares entre os dados experimentais e os dados estruturais obtidos experimentalmente, foi possível concluir que os dois métodos semiempíricos são capazes de explicar mais de 98% da variabilidade dos dados selecionados.

Tabela 20. Comprimentos de ligações (Å), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados (°), obtidos experimentalmente e por cálculos de orbitais moleculares para os compostos **3b**, **3d**.

Composto	3b		3d	
Comprimento de ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)	1,353(3)	1,336/ 1,354	1,353(3)	1,337/ 1,354
N(2)-C(3)	1,329(3)	1,367/ 1,363	1,333(3)	1,367/ 1,363
C(3)-C(4)	1,397(3)	1,448/ 1,422	1,392(4)	1,448/ 1,422
C(4)-C(5)	1,372(3)	1,402/ 1,395	1,371(3)	1,402/ 1,394
N(1)-C(5)	1,368(3)	1,420/ 1,409	1,378(3)	1,421/ 1,409
N(1)-C(11)	1,432(3)	1,428/ 1,450	1,434(3)	1,428/ 1,450
C(12)-Cl(1)	1,722(2)	1,693/ 1,677	1,723(3)	1,693/ 1,677
C(14)-Cl(2)	1,740(2)	1,696/ 1,681	1,730(3)	1,697/ 1,681
C(3)-C(31)	1,469(3)	1,462/ 1,476	1,470(4)	1,462/ 1,476
C(31)-O(31)	1,202(3)	1,235/ 1,218	1,200(3)	1,235/ 1,218
C(31)-O(32)	1,316(3)	1,365/ 1,361	1,338(3)	1,365/ 1,361
O(32)-C(32)	1,612(8)	1,440/ 1,429	1,449(3)	1,440/ 1,429
C(5)-C(51)	1,473(3)	1,450/ 1,458	1,469(4)	1,450/ 1,458
Ângulos de Ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)-C(3)	103,9(2)	106,5/ 107,4	103,6(2)	106,5/ 107,4
N(2)-C(3)-C(4)	112,3(2)	110,3/ 109,2	112,1(2)	110,4/ 109,2
C(3)-C(4)-C(5)	105,3(2)	105,0/ 106,6	106,3(2)	105,0/ 106,7
C(4)-C(5)-N(1)	105,8(2)	105,8/ 106,0	104,7(2)	105,8/ 106,0
C(5)-N(1)-N(2)	112,7(2)	112,2/ 110,6	113,2(2)	112,2/ 110,6
N(2)-C(3)-C(31)	121,2(2)	126,6/ 124,9	121,8(3)	126,6/ 124,9
C(3)-C(31)-O(31)	124,4(2)	126,2/ 125,6	123,0(3)	126,2/ 125,6
N(2)-N(1)-C(11)	116,9(2)	122,1/ 120,8	117,5(2)	122,2/ 120,8
Ângulos Diedros	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	105,1(2)	111,6/ 119,9	-103,9(3)	-63,7/ -120,6
N(2)-C(3)-C(31)-O(31)	-166,5(3)	-179,4/ -167,5	174,3(3)	176,7/ 176,0

Tabela 21. Comprimentos de ligações (Å), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados (°), obtidos experimentalmente e por cálculos de orbitais moleculares para os compostos **3e**, **3f**.

Composto	3e		3f	
Comprimento de ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)	1,353(3)	1,336/ 1,353	1,360(3)	1,336/ 1,353
N(2)-C(3)	1,332(3)	1,367/ 1,363	1,331(3)	1,367/ 1,363
C(3)-C(4)	1,398(3)	1,448/ 1,422	1,391(3)	1,448/ 1,422
C(4)-C(5)	1,372(3)	1,403/ 1,394	1,375(3)	1,402/ 1,394
N(1)-C(5)	1,371(3)	1,420/ 1,410	1,368(3)	1,420/ 1,409
N(1)-C(11)	1,426(3)	1,428/ 1,448	1,432(3)	1,428/ 1,450
C(12)-Cl(1)	1,708(3)	1,693/ 1,677	1,731(2)	1,693/ 1,677
C(14)-Cl(2)	1,741(3)	1,696/ 1,680	1,731(3)	1,696/ 1,680
C(3)-C(31)	1,478(3)	1,462/ 1,477	1,480(3)	1,462/ 1,476
C(31)-O(31)	1,191(3)	1,235/ 1,218	1,187(3)	1,235/ 1,218
C(31)-O(32)	1,315(3)	1,364/ 1,360	1,328(4)	1,364/ 1,360
O(32)-C(32)	1,459(4)	1,441/ 1,430	1,463(4)	1,441/ 1,430
C(5)-C(51)	1,468(3)	1,449/ 1,456	1,471(3)	1,449/ 1,458
Ângulos de Ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)-C(3)	103,4(2)	106,5/ 107,4	104,1(2)	106,6/ 107,5
N(2)-C(3)-C(4)	112,6(2)	110,3/ 109,3	112,2(2)	110,3/ 109,2
C(3)-C(4)-C(5)	105,2(2)	105,0/ 106,6	105,6(2)	105,0/ 106,6
C(4)-C(5)-N(1)	105,6(2)	105,8/ 105,9	105,9(2)	105,9/ 106,0
C(5)-N(1)-N(2)	113,1(2)	112,2/ 110,6	112,2(2)	112,2/ 110,6
N(2)-C(3)-C(31)	121,7(2)	126,6/ 124,9	121,8(2)	126,6/ 124,9
C(3)-C(31)-O(31)	123,4(3)	126,1/ 125,6	122,9(3)	126,1/ 125,6
N(2)-N(1)-C(11)	119,1(2)	122,1/ 121,5	116,6(2)	122,2/ 120,9
Ângulos Diedros	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	110,2(3)	67,8/ 55,3	-113,5(2)	-65,71/ -59,6
N(2)-C(3)-C(31)-O(31)	-171,4(3)	172,4/ 167,1	172,3(3)	175,4/ 169,6

Tabela 22. Comprimentos de ligações (Å), ângulos de ligações e ângulos diedros selecionados (°), obtidos para os compostos **3I**, **6**.

Composto	3I		6	
Comprimento de ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)	1,336(5)	1,336/ 1,360	1,355(3)	1,341/ 1,361
N(2)-C(3)	1,336(5)	1,366/ 1,359	1,334(3)	1,367/ 1,364
C(3)-C(3a)	1,398(6)	1,455/ 1,425	1,403(3)	1,446/ 1,422
C(3a)-C(7a)	-	-	1,368(4)	1,406/ 1,397
C(3a)-C(8a)	1,373(6)	1,404/ 1,398	-	-
N(1)-C(7a)	-	-	1,355(3)	1,411/ 1,404
N(1)-C(8a)	1,366(5)	1,419/ 1,405	-	-
N(1)-C(11)	1,431(5)	1,426/ 1,448	1,429(3)	1,424/ 1,444
C(12)-Cl(1)	1,724(5)	1,692/ 1,682	1,726(3)	1,693/ 1,677
C(14)-Cl(2)	1,727(5)	1,696/ 1,681	1,732(3)	1,696/ 1,681
C(3)-C(31)	1,488(6)	1,462/ 1,481	1,479(3)	1,485/ 1,485
C(31)-O(31)	1,191(6)	1,236/ 1,214	1,224(3)	1,246/ 1,221
C(31)-O(32)	1,326(6)	1,365/ 1,362	-	-
O(32)-C(32)	1,461(6)	1,440/ 1,429	-	-
C(31)-N(31)	-	-	1,344(3)	1,397/ 1,430
N(31)-N(32)	-	-	1,406(3)	1,370/ 1,452
C(3a)-C(4)	1,496(6)	1,467/ 1,479	1,506(4)	1,467/ 1,477
Ângulos de Ligação	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(1)-N(2)-C(3)	103,0(3)	106,6/ 107,0	103,9(2)	107,1/ 107,8
N(2)-C(3)-C(3a)	113,2(4)	110,3/ 109,7	112,1(2)	109,9/ 108,9
C(3)-C(3a)-C(7a)	-	-	104,7(2)	104,9/ 106,7
C(3)-C(3a)-C(8a)	104,1(4)	104,8/ 106,4	-	-
C(3a)-C(7a)-N(1)	-	-	106,8(2)	106,4/ 106,4
C(3a)-C(8a)-N(1)	106,0(4)	106,0/ 105,9	-	-
C(7a)-N(1)-N(2)	-	-	112,5(2)	111,6/ 110,1
C(8a)-N(1)-N(2)	113,7(3)	112,3/ 110,9	-	-
N(2)-C(3)-C(31)	118,6(4)	125,7/ 122,4	121,2(2)	125,4/ 122,4
C(3)-C(31)-O(31)	124,1(5)	126,6/ 127,1	121,0(2)	120,0/ 122,6
N(2)-N(1)-C(11)	118,4(3)	122,8/ 121,7	120,5(2)	123,3/ 122,3
Ângulos Diedros	Raios-X	Calc. AM1/ PM3	Raios-X	Calc. AM1/ PM3
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	100,1(5)	122,7/ 60,4	96,4(3)	126,0/ 138,8
N(2)-C(3)-C(31)-O(31)	177,2(5)	173,6/ 112,0	-175,3(3)	-157,6/ -139,2

Considerando todos os dados descritos nas **Tabelas 20-22** o método semiempírico AM1 apresentou coeficiente de correlação (r) de 0,993 sendo capaz de explicar 98,7% da variabilidade dos dados, enquanto o método PM3 apresentou um coeficiente de 0,994 explicando 98,9% dessa variabilidade. Embora exista uma melhor concordância dos dados experimentais com os dados teóricos provenientes do método PM3 essa diferença não foi significativa. Levando em conta apenas os comprimentos de ligações, mais uma vez o método PM3 forneceu dados mais condizentes com os resultados experimentais. O coeficiente de correlação para os comprimentos de ligações provenientes do método AM1 foi de 0,975 sendo capaz de explicar 95% da variabilidade dos dados (**Figura 36**), enquanto o método PM3 forneceu um valor de 0,981 para o coeficiente de correlação explicando a variabilidade de 96,3% dos dados relacionados aos comprimentos de ligações (**Figura 37**).

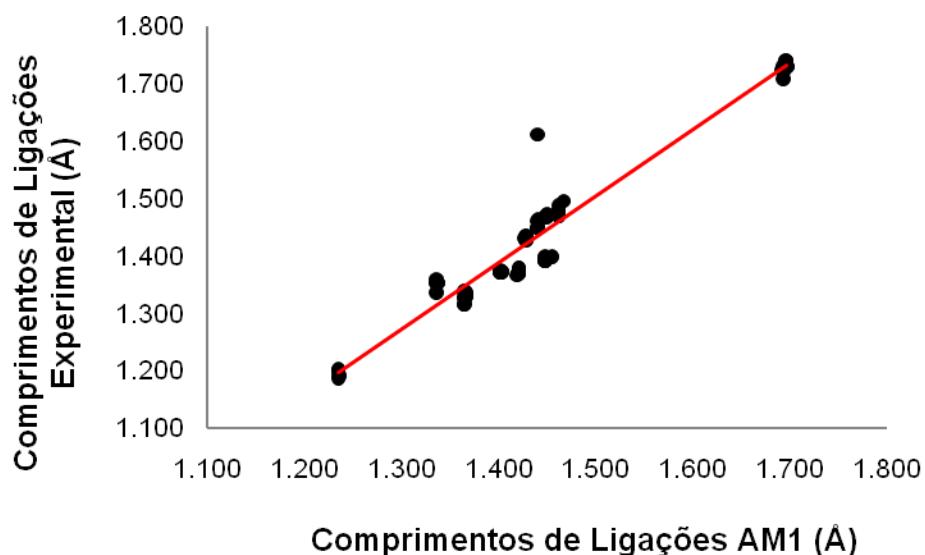


Figura 36. Comprimentos de ligações obtidos experimentalmente versus os comprimentos de ligações obtidos pelo método AM1.

Por outro lado, quando analisados apenas os resultados dos ângulos de ligações, que são os mais sensíveis a distorções,⁶⁶ o método AM1 apresentou os resultados mais próximos aos dados experimentais.

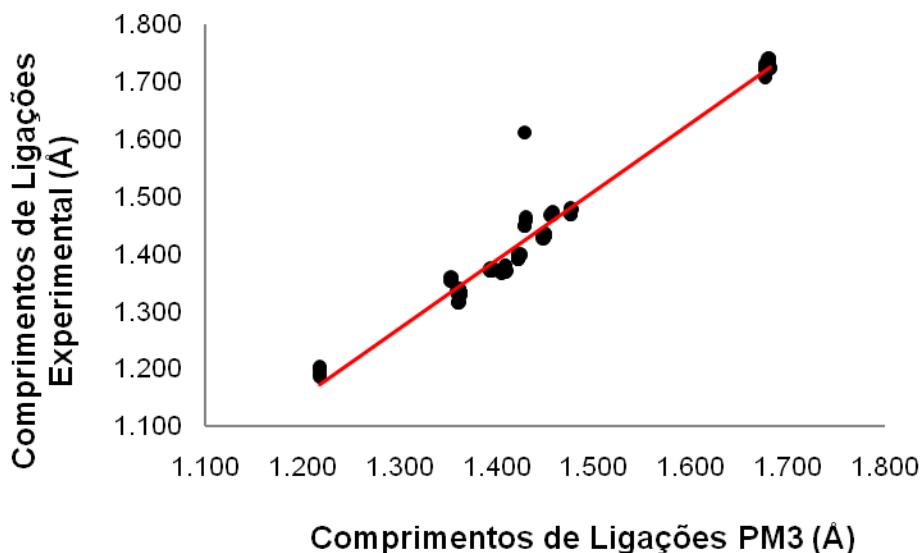


Figura 37. Comprimentos de ligações obtidos experimentalmente versus os comprimentos de ligações obtidos pelo método AM1.

A constatação foi realizada através da comparação da magnitude dos coeficientes de correlação e de determinação. Enquanto o método AM1 apresentou um coeficiente de 0,962, conseguindo explicar 92,6% da variabilidade dos ângulos de ligações, o método PM3 apresentou um coeficiente de 0,948, explicando 89,9% da variação dos ângulos analisados. Esses resultados são corroborados pela literatura que demonstraram que o método AM1 é capaz de prever com maior exatidão os resultados experimentais observados a partir da difração de raios-X de derivados pirazólicos e principalmente derivados pirazolínicos.^{36d-f} Ambos os métodos utilizados (AM1 e PM3) mostraram-se satisfatórios para predição e, concomitantemente, modelagem estrutural dos compostos 1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis sendo de grande valia nas posteriores etapas de otimização estrutural dos novos ligantes canabinóides em estudo.

3.11. Estudo da capacidade de ligação específica aos receptores CB₁ dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis 5-18.

Ao longo das últimas décadas, o processo da descoberta de fármacos, segundo paradigma industrial, presenciou e beneficiou-se do advento de várias tecnologias inovadoras, acompanhadas da premissa de que sua introdução levaria a obtenção de um número maior de fármacos. Entretanto, a despeito do significativo aumento dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento, do impacto do projeto Genoma Humano e do inquestionável avanço das tecnologias empregadas no processo da descoberta de fármacos, a produtividade da indústria farmacêutica, mensurada por sua capacidade em introduzir no mercado novos fármacos, vem observando significativo declínio na última década.⁸⁴ Uma alternativa que a indústria farmacêutica tem buscado é a modificação estrutural de fármacos conhecidos nos intuito da modificar suas propriedades farmacoterapêuticas visando à obtenção de novas entidades químicas (NCEs) candidatas a fármacos. Essa estratégia, em química medicinal, recebe a denominação de Planejamento Baseado no Ligante e os fármacos originados, se possuírem fortes semelhanças estruturais com o fármaco conhecido, são chamados de fármacos *me too*.⁸⁵

Neste capítulo serão apresentados os resultados provenientes dos estudos de ligação específica aos receptores canabinoides do tipo CB₁ dos compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclofenil)-1*H*-pirazóis (**5-18**) sintetizados neste trabalho. Esses compostos foram planejados pela técnica de Planejamento Baseado no Ligante uma vez que as estruturas propostas são estruturalmente análogas ao Rimonabanto, um conhecido antagonista dos receptores CB₁. De acordo com o mapeamento farmacofórico das estruturas capazes de interagir com os receptores canabinoides um grupamento essencial para a interação é a presença da carbonila da amida atuando como acceptor de ligação de hidrogênio com a lisina da posição 192 (Lys-192) do receptor. Outras interações importantes seriam produzidas por moléculas com substituintes arílicos, os quais produzem a estabilização do complexo enzima-ligante através de ligações π-π e ligações do tipo hidrofóbicas com os resíduos de Triptofano-279, Fenilalanina-200 e Triptofano-356 e, em outra cavidade, com os resíduos de

Tirosina-275, Triptofano-255 e Fenilalanina-278. Outro sítio de interação importante seria uma cavidade hidrofóbica do sítio ativo da enzima composta pelos resíduos de Valina-196, Fenilalanina-170, Leucina-387 e Metionina-384. A **Figura 38** ilustra o modelo fármacofórico para antagonistas dos receptores CB₁ baseado nas estruturas dos ligantes até então estudados.^{31a}

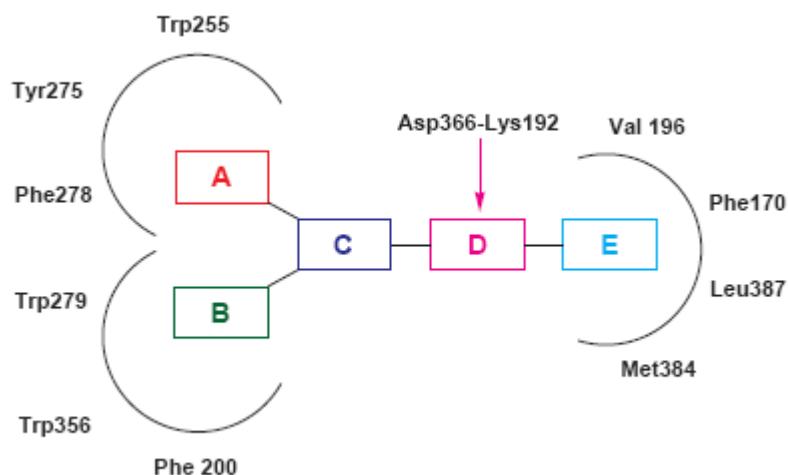


Figura 38. Modelo Farmacofórico para obtenção de antagonistas dos receptores canabinoides CB1. **A** e **B** são estruturas capazes de interagir por ligações do tipo π-π e/ou hidrofóbicas. **C** Núcleo central geralmente heterocíclico. **D** um acceptor de ligações de hidrogênio em geral carbonilas. **E** cavidade lipofílica.

Nossa proposta foi avaliar a possibilidade da obtenção de novos ligantes CB₁ através da introdução de carbociclos geminados na estrutura 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol presente no Rimonabanto (**Figura 39**). Esses carbociclos poderiam substituir a metila e a fenila ligada na posição 4 e 5, respectivamente, do anel pirazólico no Rimonabanto acessando a cavidade **A** (**Figura 38**). Em um segundo momento, o objetivo foi buscar a otimização estrutural dos compostos variando a função 3-carboxiamida do anel pirazólico.

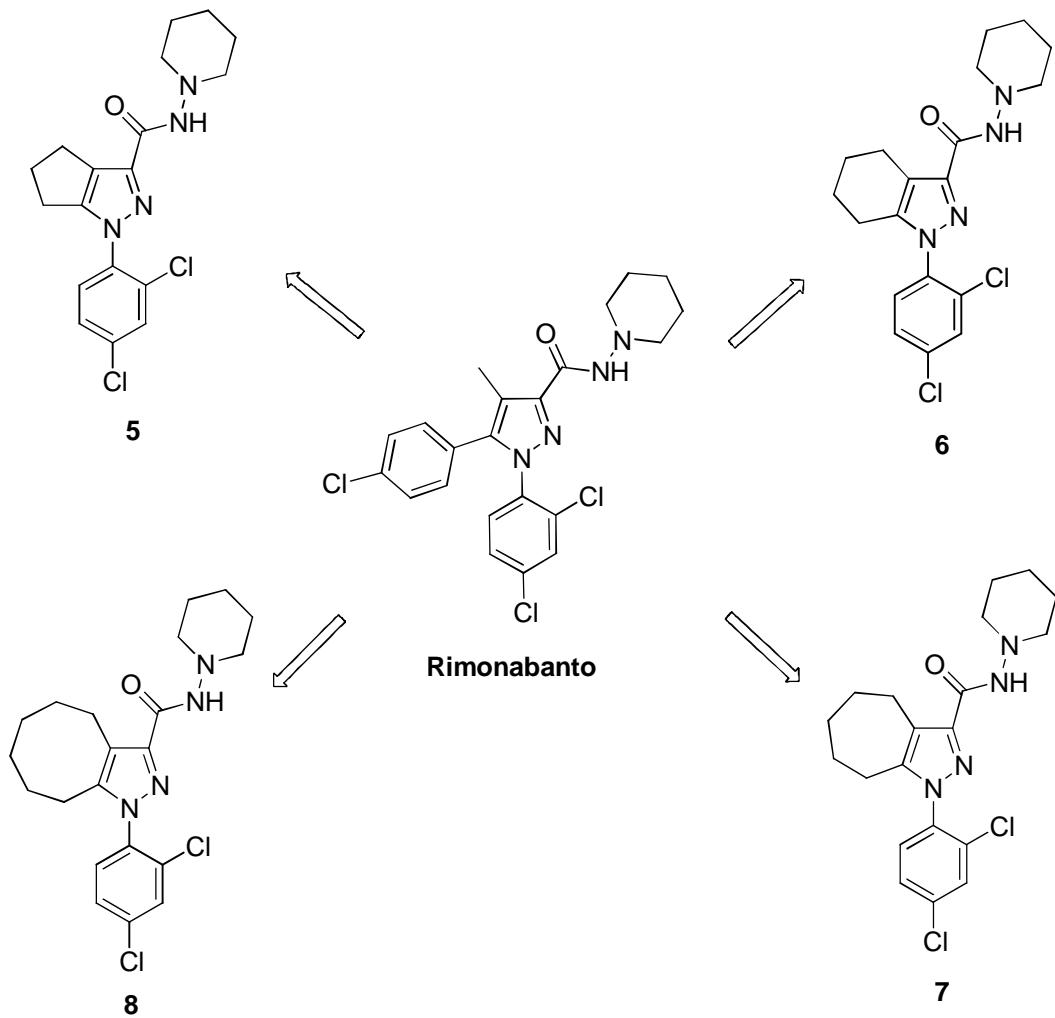


Figura 39. Estrutura química do Rimonabanto e seus análogos 5-8.

A capacidade de interação dos compostos em relação aos receptores CB₁ foi realizada através de ensaios de ligação específica utilizando a molécula do Rimonabanto (³H]Rimonabanto) marcada radioativamente com ³H. Os ensaios foram realizados *in vitro* utilizando membranas provenientes de cérebro de camundongos machos. A medida da radiação foi realizada por cintilometria líquida. Todos os ensaios foram feitos em triplicata e a ligação não específica foi definida como a quantidade de radiação medida na presença de 5 µM de Rimonabanto não-marcado.⁸⁶ A concentração final testada dos compostos foi de 10 µM (veja parte experimental).

Os primeiros ensaios demonstraram que quanto maior a cadeia carbocíclica geminada no anel pirazólico, maior seria a capacidade desses compostos de interagir

com o receptor canabinóide e deslocar a ligação do radioligante $[^3H]$ Rimonabanto. A observação da **Figura 40** aponta para a maior capacidade de interação do composto **8**, uma vez que o mesmo foi capaz de deslocar aproximadamente 100% da ligação do $[^3H]$ Rimonabanto comparado com o veículo (DMSO 0,1%). Conforme foi diminuindo o número de carbonos do carbociclo a capacidade de interação com os receptores canabinóides CB₁ também foi reduzida. O composto **5** produziu apenas uma pequena redução da ligação específica não sendo estatisticamente significante em relação ao veículo. A análise estatística foi feita através de ANOVA de uma via seguido do teste de Student-Newman-Keuls (SNK) com auxílio do programa GraphPad Prism 4.

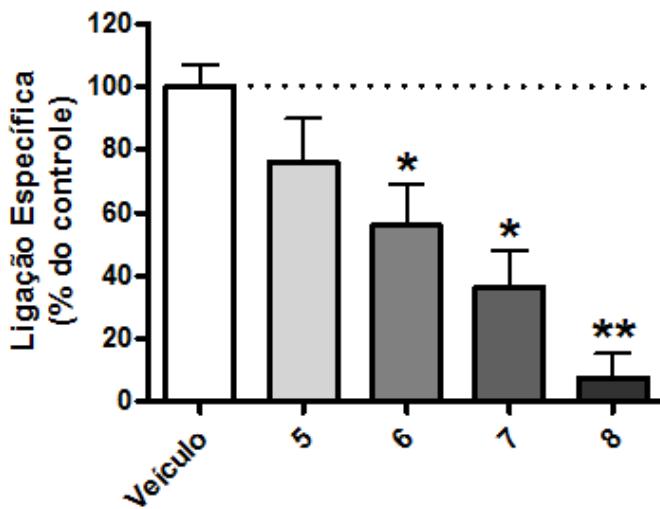


Figura 40. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da percentagem do controle no ensaio de ligação específica aos dos receptores canabinóides CB₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-8** (10 μ M). ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

O componente estérico pode ser uma explicação para resposta apresentada pelos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-8**, uma vez que esse parâmetro tem sido correlacionado com capacidade de ligação aos receptores CB₁ em modelos de QSAR-3D (CoMFA).^{29b,27c} Além disso, segundo o mapa farmacofórico proposto, os

compostos devem preencher a cavidade **A** (**Figura 38**) estabilizando de maneira mais efetiva o complexo receptor-ligante. Através da regressão linear do volume molecular calculado dos compostos **5-8** em relação à média da ligação específica foi possível afirmar a existência de uma correlação positiva entre o aumento do volume molecular dos compostos e sua eficácia em deslocar o radioligante a partir do receptor CB₁ (**Figura 41**). O coeficiente de regressão linear (*r*) obtido para regressão proposta foi de 0,997 e a capacidade de predição da ligação específica dos compostos com base no seu volume molecular calculado foi de 96,7% (*q*²). O erro padrão da regressão (*s*) foi de 2,70 e a equação da reta: *Lig. Espec.*= -1,38 (\pm 0,07) Vol. Mol. + 529,5 (\pm 26,10).

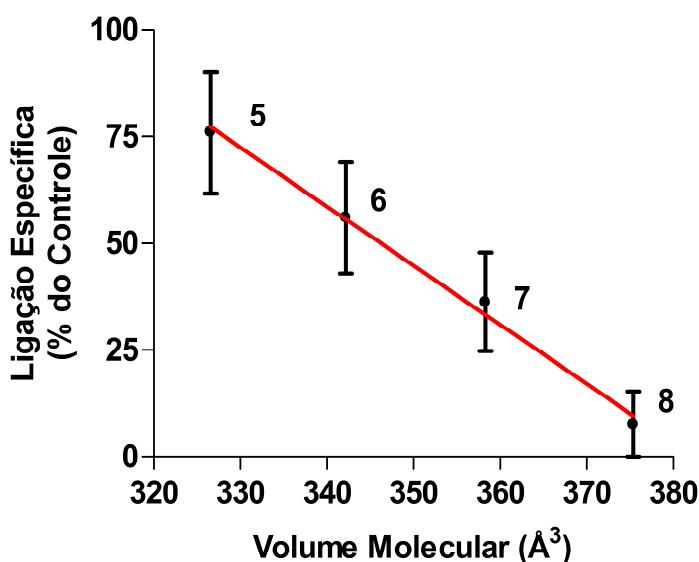


Figura 41. Média da Ligação específica versus o volume molecular calculado (Å) (Superfície de Van der Waals, AM1⁷⁵) obtido para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-8** testados nos ensaios de Ligação Específica aos receptores canabinóides CB₁.

Outra possível explicação pode estar relacionada à maior lipossolubilidade das moléculas que possuem o maior carbociclo (**Figura 42**). O aumento da afinidade das moléculas por porções lipossolúveis do receptor podem facilitar o acesso bem como a interação dos compostos com o receptor CB₁. Além disso, esse parâmetro tem sido encontrado em modelos de QSAR descritos na literatura para interação com os receptores canabinóides CB₁ e CB₂.^{27c}

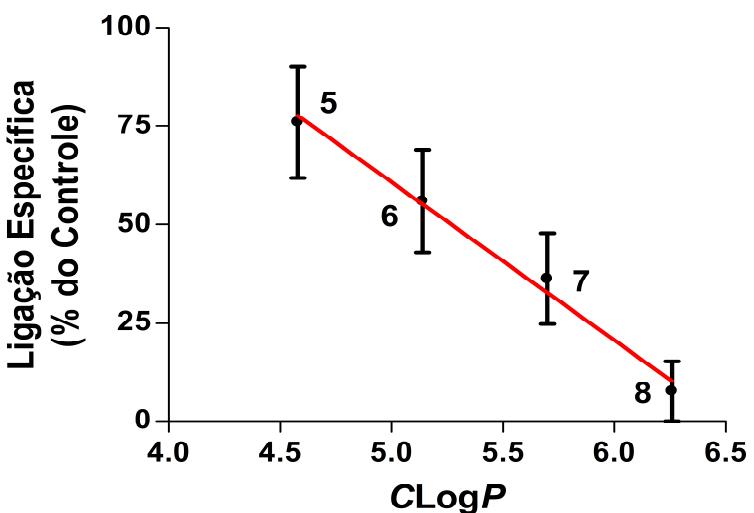


Figura 42. Média da Ligação específica versus o *CLogP* obtido para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-8** testados nos ensaios de Ligação Específica aos receptores canabinóides CB₁.

Através da análise do gráfico da **Figura 42** foi possível concluir que, da mesma forma que anteriormente apresentado para o volume molecular calculado, existe uma correlação positiva entre a maior capacidade de interação dos compostos sintetizados e seu coeficiente de partição octanol/H₂O calculado (*CLogP*). O coeficiente de regressão linear (*r*) obtido foi de 0,995 e a capacidade de predição da ligação específica dos compostos com base no seu *CLogP* foi de 81,7% (*q*²). O erro padrão da regressão (*s*) foi de 8,26 e a equação da reta: *Lig. Espec.*= -40,12 (± 2,72) *CLogP* + 261,4 (±14,82).

Com o objetivo de obtermos outros compostos capazes de atuarem como ligantes dos receptores canabinóides e, se possível, tornarem-se protótipos para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com menores efeitos colaterais para o tratamento das enfermidades relacionadas aos distúrbios do sistema endocanabinóide, modificações estruturais na função amídica, ligada na posição 3 do anel pirazólico, foram propostas. Uma vez que, os compostos que apresentaram a maior capacidade de ligação foram os que continham em sua estrutura os carbociclo de 7 e 8 membros, esses compostos foram escolhidos como estruturas base para as futuras modificações (**Figura 43**).

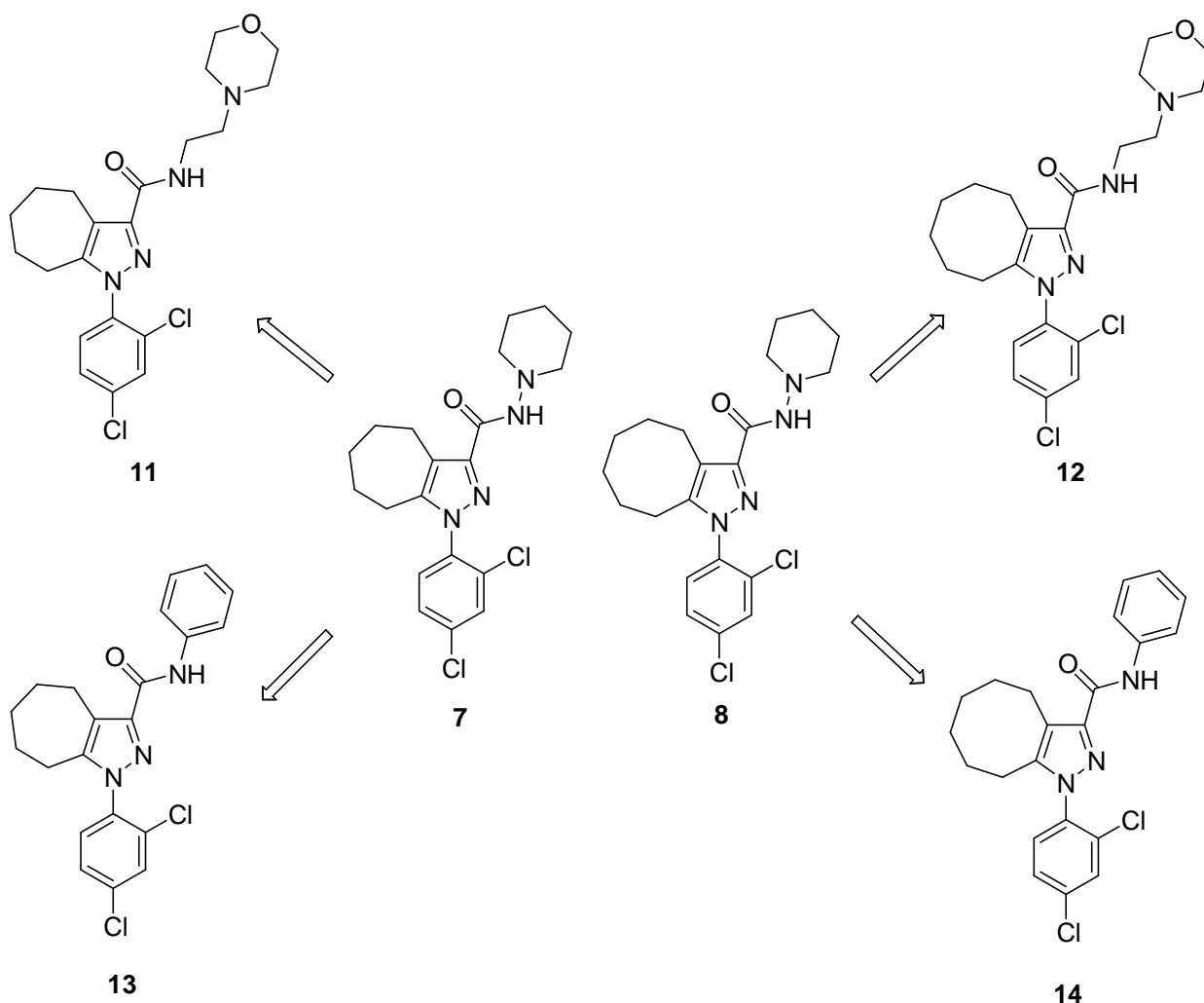


Figura 43. Estrutura química dos compostos mais ativos **7** e **8** e seus respectivos análogos **11-14** contendo modificações estruturais na função 3-carboxiamida dos compostos pirazólicos.

Num primeiro momento foram introduzidos os grupamentos *N*-(2-morfolinoetila) e *N*-fenila em substituição ao *N*-(1-piperidinila) dando origem aos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **11-14**. Esses compostos foram testados quanto a sua capacidade de deslocar o ligante ^{3}H Rimonabant do receptor CB₁. Com base nos dados presentes na **Figura 44** foi possível afirmar que nenhum dos compostos testados apresentou atividade mais promissora que o 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol **8**.

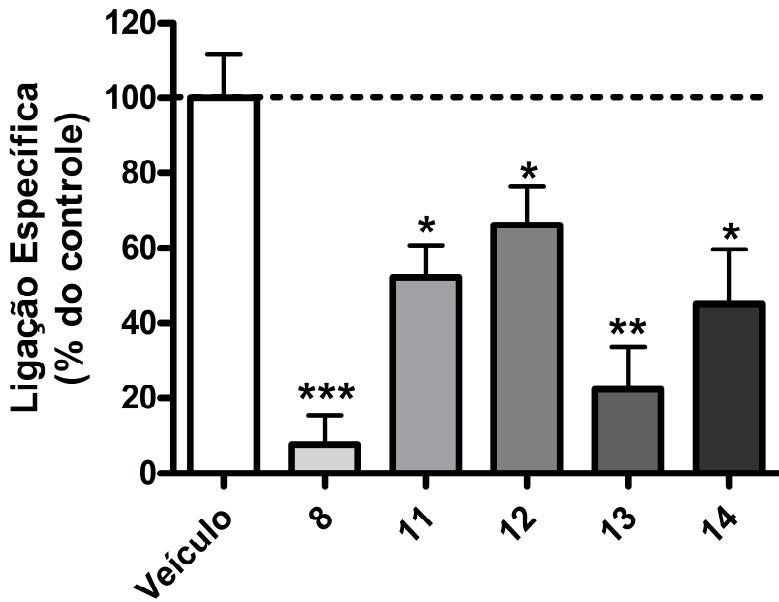


Figura 44. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da percentagem do controle no ensaio de ligação específica aos receptores canabinóides CB₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **8,11-14** (10 μ M). *** $P < 0,01$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

Diferente do comportamento demonstrado pelos compostos **5-8**, quando foi efetuada a substituição na função 3-carboxiamida nos compostos **11-14** o tamanho do carbociclo geminado no heterociclo pareceu ter uma influência secundária na ligação com o receptor estudado. Esse fato possui respaldo no resultado observado para o composto **13** (ciclohepta[c]pirazol) o qual foi mais efetivo que seu análogo **14** (cicloocta[c]pirazol). Para os derivados dos ciclohepta[c]pirazóis a modificação da função amídica contendo um grupamento *N*-(1-piperidinila) (**7**) para compostos contendo uma *N*-fenila (**13**) conduziu a um composto mais efetivo em deslocar [³H]Rimonabanto nos ensaios de ligação específica ao receptor em estudo. Por outro lado, considerando os cicloocta[c]pirazóis a mudança do grupo *N*-(1-piperidinila) (**8**) para fenila (**14**) reduziu a efetividade do composto em deslocar o [³H]Rimonabanto. Os dois compostos contendo o grupamento *N*-(2-morfolinoetila) (**11** e **12**) apresentaram a

menor capacidade de interação com receptor CB₁ esse fato pode estar associado aos efeitos estéricos desse grupo e também à menor lipossolubilidade dos compostos, uma vez que seus volumes moleculares calculados foram de 383,7 Å³ e 400,0 Å³, e os valores de CLogP foram de 4,84 e 5,40, respectivamente (**Tabela 23**). Seguindo a tentativa de otimização estrutural dos compostos estudados, outras três modificações foram propostas na função 3-carboxiamida dos anéis pirazólicos. Os grupamentos *N*-propila, *N*-(4-metoxifenila) e *N*-(4-nitrofenila) foram introduzidos no lugar do grupo *N*-(1-piperidinila) (**Figura 45**).

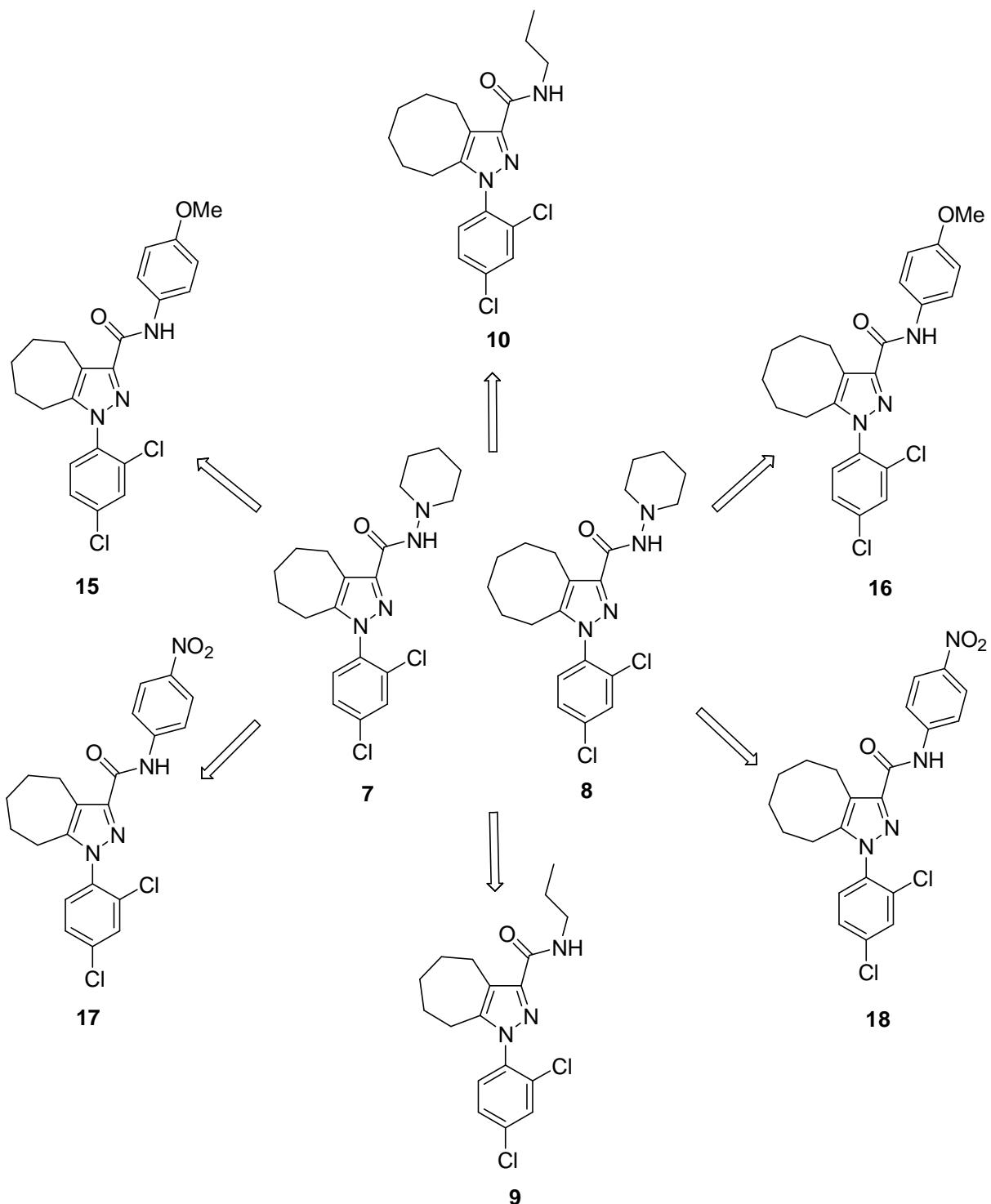


Figura 45. Estrutura química dos compostos mais ativos **7** e **8** e seus respectivos análogos **9-10**, **15-18** contendo modificações estruturais na função 3-carboxiamida dos compostos pirazólicos.

Segundo os dados descritos na **Figura 46**, os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-*1H*-pirazóis **9-10**, **15-18** foram capazes de deslocar significativamente o [³H]-Rimonabanto no ensaio de ligação específica aos receptores cannabinóides CB₁ na concentração de 10 µM. Entre as modificações propostas na função 3-carboxiamida a combinação do cicloocta[c]pirazol com a *N*-(4-metoxifenila) conduziu ao composto **16** o qual apresentou boa eficácia em deslocar o radioligante. Os dados obtidos para o cicloocta[c]pirazol **16** demonstraram que o aumento na cadeia carbocíclica de 7 para 8 átomos de carbono forneceu um composto com uma eficácia 48% superior quando comparado com seu análogo ciclohepta[c]pirazol **15**. Como já destacado, o aumento do carbociclo geminado no anel pirazólico promove também o aumento do volume molecular e da lipossolubilidade do composto o que pode estar relacionado ao aumento de sua eficácia nos ensaios de ligação específica.

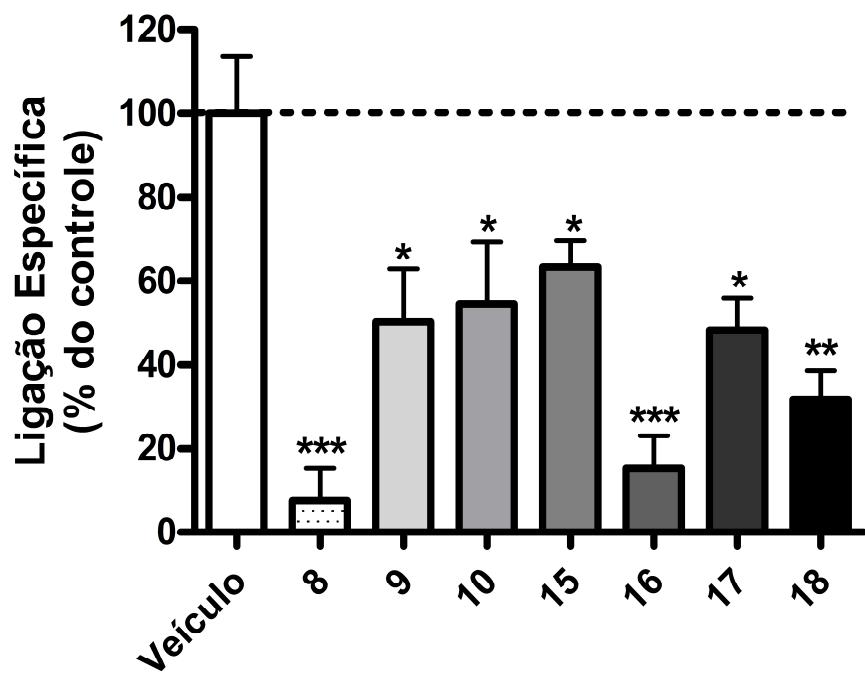


Figura 46. Média da ligação específica (\pm SEM) obtida a partir da percentagem do controle no ensaio de ligação específica aos dos receptores cannabinóides CB₁ para os compostos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-*1H*-pirazóis **8-10**, **15-18** (10 µM). *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

O volume molecular calculado do cicloocta[c]pirazol **16** bem como seu CLogP foram de 387,8 Å³ e 6,73, respectivamente, enquanto que para seu análogo ciclohepta[c]pirazol **15** os mesmos parâmetros foram de 370,9 Å³ e 6,17, respectivamente (**Tabela 23**). Levando em consideração o substituinte presente na posição 4 da fenila, a comparação entre um substituinte doador de elétrons (metóxi) com um retirador de elétrons (nitro) parece não afetar significativamente a eficácia dos compostos nos ensaios de ligação específica aos receptores CB₁. Esse fato tem respaldo na comparação da eficácia dos compostos **15** e **17** e também dos compostos **16** e **18**, uma vez que ambos os pares apresentaram resultados semelhantes nos ensaios realizados. Para os ciclohepta[c]pirazóis **13,15** e **17**, o grupamento *N*-fenila (**13**) foi o substituinte arílico mais eficaz para deslocar o ³H/Rimonabant nos ensaios de ligação específica (**Tabela 23**). Por outro lado, comparando os cicloocta[c]pirazóis **14**, **16** e **18**, o aumento da densidade eletrônica na fenila com o grupamento *N*-(4-metoxifenila) (**16**) forneceu o composto de eficácia superior aos compostos que continham em sua estrutura os substituintes *N*-fenila (**14**) e *N*-(4-nitrofenila) (**18**) (**Tabela 23**).

Tabela 23. Média da Ligação específica ± SEM (% do controle), ClogP e Volume Molecular para os 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **5-18**.

Composto	Média da ligação específica (± SEM)	ClogP	Volume Molecular (Å ³)
5	76,00±14,19	4,58	326,6
6	56,00±13,08	5,14	342,2
7	36,33±11,55	5,70	358,3
8	7,66±7,66	6,26	375,4
9	50,33 ±12,57	5,51	323,1
10	54,67±14,71	6,07	340,0
11	52,00±8,88	4,84	383,7
12	66,00±10,26	5,40	400,0
13	22,33±11,20	6,24	346,2
14	45,00±14,73	6,80	363,2
15	63,33±6,33	6,18	370,9
16	15,33±7,68	6,73	387,8
17	48,33±7,62	6,33	365,4
18	31,67±6,98	6,89	381,9

Os compostos com os substituintes *N*-(2-morfolinoetila) e *N*-propila na função 3-carboxiamida apresentaram capacidade reduzida em deslocar o radioligante do sítio de ligação dos receptores CB₁. As médias da ligação específica em relação ao controle para os compostos **9-12** variaram entre 50,3-66,0% (**Tabela 23**).

Segundo os dados da **Tabela 23** os ligantes mais promissores e candidatos a protótipos foram o cicloocta[c]pirazol **8**, como o mais eficaz, seguido do também cicloocta[c]pirazol **16**. Ambos os compostos sintetizados nesse trabalho apresentam volumes moleculares, calculados sobre suas estruturas minimizadas por cálculos de orbitais moleculares do tipo AM1,⁷⁵ semelhante ao apresentado pelo Rimonabanto. O volume molecular dos compostos **8** e **16** foram de 375,5 Å³ e 387,8 Å³, respectivamente, enquanto que o volume molecular calculado para o Rimonabanto foi de 391,3 Å³. A **Figura 47** apresenta a sobreposição, a baixa energia, das moléculas do Rimonabanto (preto) e do 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol **8** (verde). A sobreposição foi realizada após minimização de energia (método AM1) usando o programa HyperChem 7.52.⁸⁷ O RMS obtido a partir das duas moléculas foi de 0,084 Å (sobreposição realizada através do anel pirazólico, 2,4-diclorofenila e a função 3-carboxiamida) demonstrando a semelhança estrutural entre as moléculas.

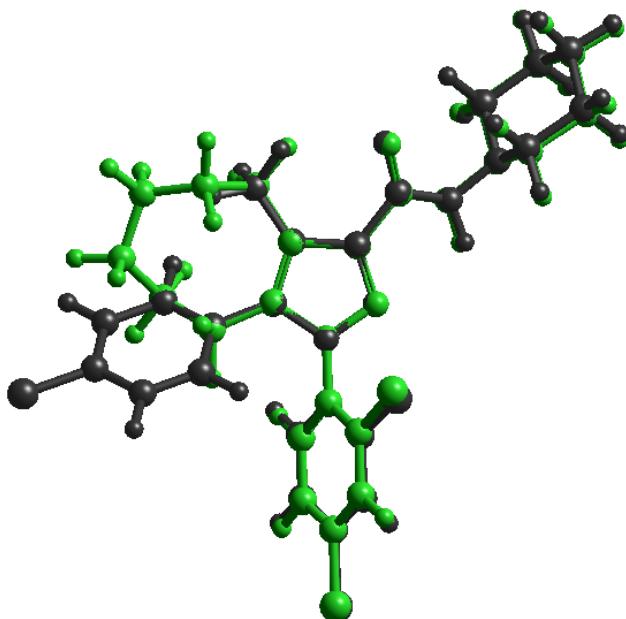


Figura 47. Sobreposição a baixa energia das moléculas do Rimonabanto (preto) e do 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol **8** (verde) (RMS de 0,084 Å).

Assim, com base na analogia estrutural das moléculas do Rimonabanto e do 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol **8** sintetizado nesse trabalho um modelo de interação com o receptor CB₁ foi proposto. Nesse modelo, totalmente análogo ao do Rimonabanto, o carbociclo ocupa a cavidade **A** interagindo por ligações do tipo hidrofóbicas com os resíduos de Tirosina, Triptofano e Fenilalanina os quais ocupam as posições 275, 225 e 278, respectivamente, da estrutura secundária do receptor. Os substituintes 2,4-diclorofenila e *N*-(1-piperidinila) são propostos para interagir com as cavidades **B** e **E**, respectivamente, também de forma análoga ao Rimonabanto (**Figura 48**). Por conseguinte, o composto 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol **8** apresenta-se como um novo *hit* para o receptor CB₁ apresentando uma promissora eficácia. Os próximos estudos comparando sua potência, seletividade, atividade *in vivo* e, principalmente, efeitos colaterais podem fazer desta molécula um candidato a fármaco sendo uma nova alternativa terapêutica para as desordens fisiológicas que envolvem os receptores canabinóides do tipo 1 (CB₁).

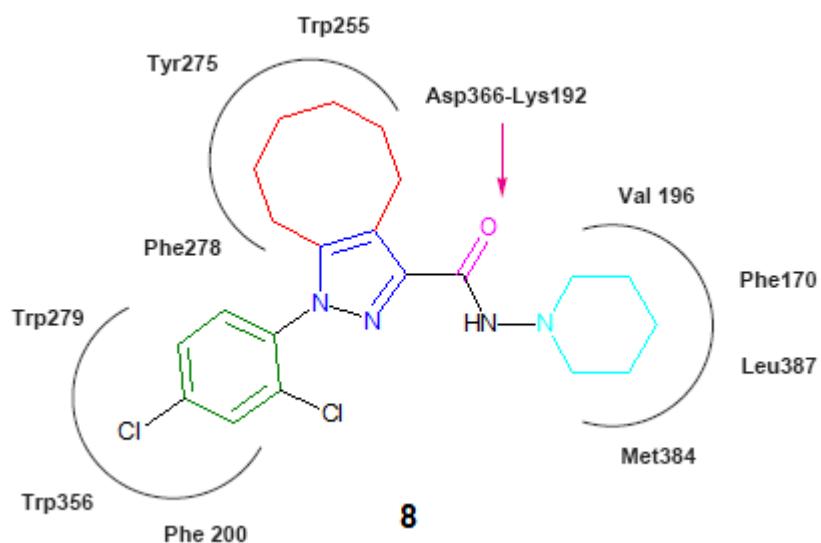


Figura 48. Modelo de interação proposto para a molécula do 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol **8** com o receptor canabinóide CB₁.

Conclusões

4. Conclusões

A partir dos resultados obtidos nesta tese, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

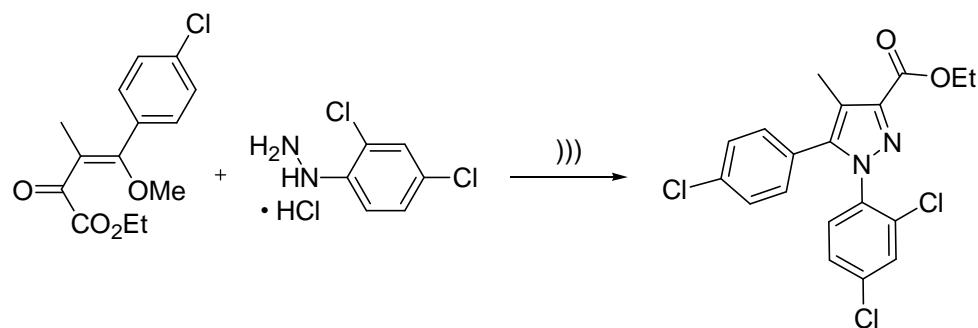
- A acilação de acetais com cloreto de etil oxalila conduziu à obtenção de enonas contendo o grupamento etilcarboxilato bem como substituintes alquílicos, arílicos e heteroarílicos em bons rendimentos (55-80%).
- O uso da irradiação de ultrassom nas reações de ciclocondensação das enonas sintetizadas com cloridrato de 2,4-diclofenil hidrazina conduziu aos respectivos 3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (71-92%) e com tempos de reação de 10-12 min, enquanto o aquecimento térmico convencional forneceu os produtos desejados em 72-90% de rendimento após refluxo por 2,5-3 h.
- A ciclocondensação das enonas **2a-n** ocorreu de maneira altamente regiosseletiva fornecendo os 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis em detrimento de seus regioisômeros 1-(2,4-diclorofenil)-5-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis.
- As duas metodologias testadas para ciclocondensação das enonas com cloridrato de 2,4-diclofenil hidrazina levaram a produtos de mesma regioquímica, uma vez que os 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis foram os produtos obtidos em ambos os protocolos (Ultrassom e Aquecimento Térmico Convencional).
- A metodologia envolvendo a irradiação de ultrassom mostrou-se uma método simples e eficiente para acessar aos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis, que são intermediários na síntese de análogos ao Rimonabanto (antagonista dos receptores CB₁).
- A análise por difratometria de raios-X dos compostos (**3b**, **3d-f**, **3i** e **6**) confirmou a regioquímica dos compostos com o grupo etilcarboxilato na posição 3 do anel pirazólico.
- Segundo os dados obtidos para os compostos **3b**, **3d-f** os grupos arílas presentes na posição 1 e 5 do anel pirazólico tendem a apresentar ângulos de 90° entre si.

- O grupo 2,4-diclorofenila apresentou-se aproximadamente perpendicular ao plano principal do heterociclo, nos compostos estudados por difratometria de raios-X, havendo, desta forma, dificuldade de ressonância eletrônica entre ambos.
- Os empacotamentos cristalinos foram estabilizados por ligações de hidrogênio não-clássicas (C-H···O, e C-H···N) na maior parte dos compostos.
- Os métodos semiempíricos de cálculos de orbitais moleculares (AM1 e PM3) forneceram dados aproximados aos obtidos experimentalmente, no entanto, o método AM1 mostrou-se mais condizente com os dados envolvendo ângulos de ligações dos compostos estudados.
- Os ensaios de ligação específica dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis demonstraram que, em geral, os compostos com o maior carbociclo geminado no anel pirazólico apresentaram a maior capacidade de deslocar a ligação do $[^3H]$ Rimonabanto nos receptores CB₁.
- O composto contendo o carbociclo de 8 membros mostrou-se o *hit* mais promissor. Na concentração de 10 µM o 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[c]pirazol (**8**) deslocou aproximadamente 100% do ligante marcado.
- O Volume molecular calculado e o coeficiente de partição óleo/água calculado (CLogP) dos compostos **5-8** apresentou uma correlação positiva com a maior efetividade em deslocar o radioligante ($[^3H]$ Rimonabanto) do receptor. Quanto maior o volume molecular e maior a lipofilicidade do composto testado maior é efetividade em ligar-se ao receptor na concentração de 10 µM.
- A mudança da função 3-carboxiamida contendo o grupamento *N*-(1-piperidinila) para outros grupamentos *N*-alquilas e *N*-arilas conduziram a compostos com efetividade reduzida em relação à ligação ao receptor CB₁.

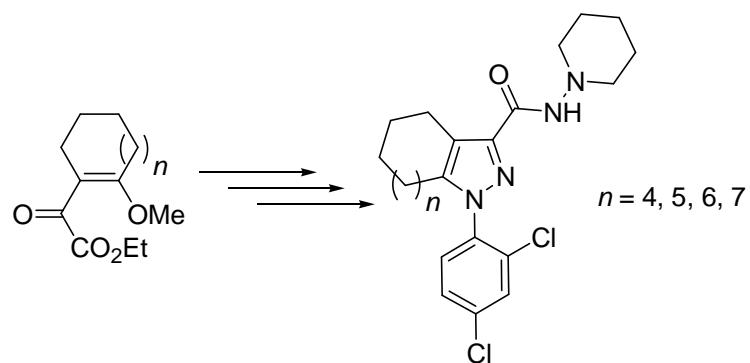
Sugestões para Continuidade do Trabalho

5. Sugestões para Continuidade do Trabalho

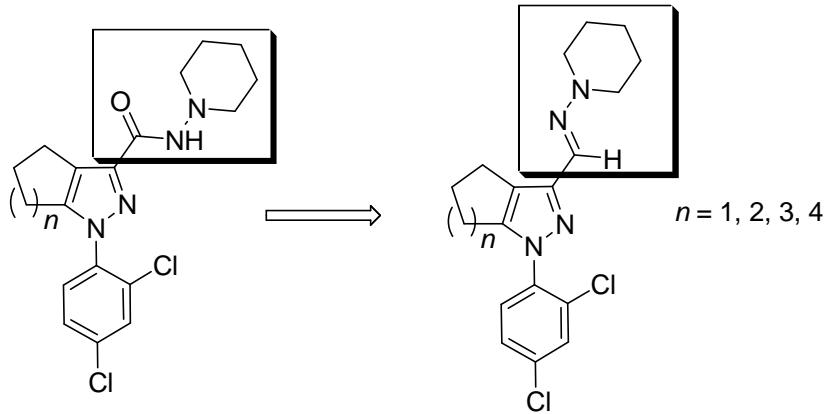
- Avaliar a potência dos novos ligantes CB1, seletividade, sua eficácia em modelos experimentais de obesidade *in vivo* e ainda os possíveis efeitos adversos relacionados a essa classe de compostos.
- Sintetizar o precursor do Rimonabanto a partir da metodologia proposta neste trabalho, utilizando a ciclocondensação de enonas sob irradiação de ultrassom. (trabalho em andamento)



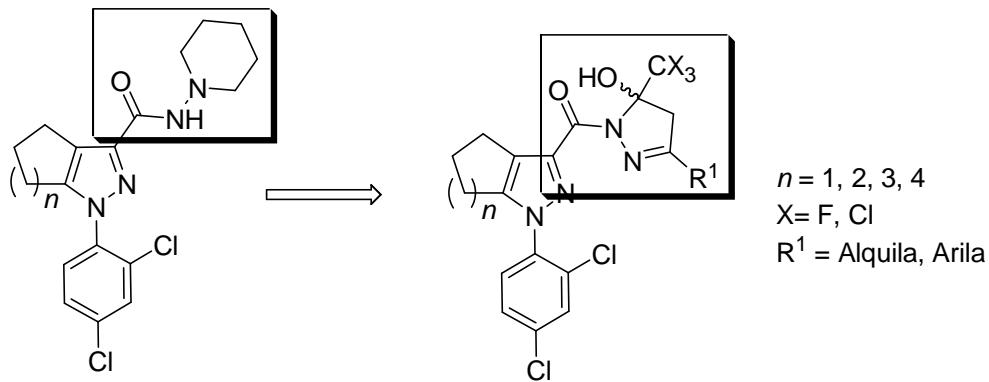
- Sintetizar 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis contendo carbociclos com número de carbonos superior a 8 visando os ensaios de ligação específica para testar a hipótese de que quanto maior o carbociclo e a lipofilicidade maior a efetividade como ligante CB₁. (trabalho em andamento)



- Testar o bioisosterismo clássico entre a função 3-imina e 3-carboxiamida em relação à ligação ao receptor cannabinóide CB₁. (trabalho em andamento)



- Sintetizar bis-1*H*-pirazóis e testar quanto à capacidade de ligação específica aos receptores cannabinóides CB₁.



Parte Experimental

6. Parte Experimental

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reproduutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reproduutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

6.1.2. Difratometria de Raios-X

A análise de difratometria de Raios-X dos compostos **3b**, **3d-f**, **3i** e **6** foi realizada em monocrystal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁸⁸ instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁸⁹ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁸⁹ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁵⁸

6.1.3. Equipamento de Ultrassom

As reações foram realizadas em um equipamento Sonics Vibra-cell de 500 W equipado com controle de temperatura integrado. Foi utilizado um probe de titanium de 6,5 mm (*tapered*). A frequência de operação do equipamento foi de 20KHz e a amplitude foi colocada em 20% da potência máxima de saída.

6.1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

6.1.5. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com

Injector automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.6. Análise elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

6.1.7. Cálculos Semiempíricos de Orbitais Moleculares (AM1 e PM3)

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando os método semiempíricos AM1 e PM3, implementado no pacote 7.52 (2002) do programa *HyperChem*.⁸⁷ As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for < 0,01 kcal.mol⁻¹. Os cálculos foram realizados em um computador Dell Inspiron 530, Intel Pentium Dual E2160, 1,8 GHz.

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁹⁰

6.3. Técnicas de Síntese

*6.3.1. Procedimento geral para síntese das enonas **2a-g***

A uma solução de cloreto de etil oxalila (4,6 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (25 mL) a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução do acetal **1** (20 mmol), piridina (3,25 ml, 41 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição, a mistura de reação foi mantida a 0°C por 1 h e, em seguida, aquecida gradualmente para temperatura de 65°C, sendo mantida sob agitação nesta temperatura por 5 h. Depois de completado o tempo de reação, a mistura foi lavada com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os resíduos foram então destilados sob pressão reduzida fornecendo as enonas **2a-g** em grande pureza. Os compostos foram armazenados a -4 °C por até trinta dias sem modificações em sua estrutura. O metil etil oxalato formado durante o curso da reação foi destilado a 50°C em uma pressão de 6,2 mbar.

*6.3.2. Procedimento geral para síntese da enona **2h***

A uma solução de cloreto de etil oxalila (4,6 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (25 mL) a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução do acetal **1h** (20 mmol), piridina (3,25 ml, 41 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida a 0°C por 1 h e, em seguida, aquecida gradualmente para temperatura de 65°C, sendo mantida sob agitação nesta temperatura por 24 h. Depois de completado o tempo de reação, a mistura foi lavada com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O resíduo foi então lavado sucessivas vezes com hexano frio fornecendo a enona **2h** pura.

*6.3.3. Procedimento geral para síntese da enonas **2i-n***

A uma solução de cloreto de etil oxalila (4,6 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (25 mL) a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução do acetal **1** (20 mmol), piridina (3,25 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição, a mistura de reação foi mantida a 0°C por 1 h e, em seguida, aquecida gradualmente para temperatura de 25°C, sendo mantida sob agitação nesta temperatura por 16 h. Depois de completado o tempo de reação, a mistura foi lavada com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os resíduos foram então destilados sob pressão reduzida fornecendo as enonas **2a-g** em grande pureza. O metil etil oxalato formado durante o curso da reação foi destilado a 50°C em uma pressão de 6,2 mbar.

*6.3.4. Procedimento geral para síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1*H*-pirazóis **3a-n** (ultrassom)*

As enonas **1** (1,0 mmol), cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina (1,1 mmol, 0,235 g) foram solubilizados em 10 mL de etanol seco. A mistura foi então irradiada pelas ondas ultrasônicas pelo tempo apropriado (10-12 min). Após 5-6 min a temperatura da reação foi elevada e mantida entre 68-72°C até o final da irradiação. Após retornar a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água (2 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Quando necessário os sólidos obtidos foram recristalizados a partir de hexano.

*6.3.5. Procedimento geral para síntese dos 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1H-pirazóis **3a-n** (Aquecimento térmico convencional)*

A mistura das enonas **1** (1,0 mmol), cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina (1,1 mmol, 0,235 g) foi agitada em etanol seco (15 mL) a temperatura de refluxo pelo tempo apropriado (2,5-3 h). Após retornar a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água (2 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Quando necessário os sólidos obtidos foram recristalizados a partir de hexano.

*6.3.6. Procedimento geral para síntese dos ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílicos **4j-m***

Os 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-1H-pirazóis **3j-m** (1,0 mmol) foram agitados na presença de KOH (1,8 mmol, 0,101 g) em etanol (15 mL) a temperatura de refluxo por 3 h. Após retornar a temperatura ambiente uma solução de HCl/H₂O (1:10, vv, 25 mL) foi adicionada para a mistura de reação. A mistura resultante foi deixada a ≈ -4 °C por 24 h e o sólido obtido foi coletado por filtração e lavado com água (2 x 20 mL). Finalmente, os produtos foram secos sob vácuo e usados nas reações posteriores sem a necessidade de qualquer método adicional de purificação.

*6.3.7. Procedimento geral para síntese dos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis **5-18***

Os ácidos 1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílicos **4j-m** (1,0 mmol) e cloreto de tionila (4,2 mmol, 0,30 mL) foram agitados em tolueno (10 mL) a temperatura de refluxo por 3 h. Após retornar a temperatura ambiente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxilio de um evaporador rotatório. Para o balão contendo o cloreto de ácido foi adicionado diclorometano (5 mL) e uma solução da amina primária (1,0 mmol) e trietilamina (1,1 mmol, 0,111 g) em diclorometano (5 mL) a 0°C. Após

retornar a temperatura ambiente a mistura de reação foi agitada por 3 h. Decorrido o tempo necessário, a solução foi lavada com água (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Quando necessário os produtos foram purificados por recristalização, a partir de uma mistura de hexano/acetato de etila (10:1, vv), ou filtração em sílica também utilizando uma solução de hexano/acetato de etila (10:1, vv).

6.4. Ensaio de ligação específica nos receptores canabinóides CB₁

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia (LabNeuro-UFSM) em acordo com a metodologia descrita por Petitet e col.⁸⁶ Algumas modificações no protocolo original foram realizadas quando necessárias.

6.4.1. Tampões Utilizados

-Tampão A: Tris (50 mM), EDTA (1 mM) e MgCl₂ (3mM). pH ajustado em 7,4 com HCl.

-Tampão de Homogeneização: Tris (50 mM), EDTA (1 mM), MgCl₂ (3mM), Sacarose (320 mM), pH ajustado em 7,4 com HCl.

-Tampão de Incubação: Tampão A + BSA (albumina sérica bovina, 1 mg/mL).

-Tampão de Lavagem: Tris (50 mM) + BSA (albumina sérica bovina, 1 mg/mL), pH ajustado em 7,4 com HCl.

6.4.2. Preparação das Membranas

Camundongos machos (30-40 g) foram sacrificados por deslocamento cervical e o cérebro foi rapidamente dissecado e homogeneizado em Tampão de Homogeneização (1:10, m/v). Em seguida, as soluções foram centrifugadas (1600 x g, 10 min a 4 °C) e os sobrenadantes coletados. Os *pellets* foram ressuspensos em Tampão de Homogeneização (1:10, m/v) e centrifugados (1600 x g, 10 min a 4 °C) e os

sobrenadantes coletados novamente. Os sobrenadantes resultantes dos dois procedimentos foram misturados e centrifugados (16100 x g, 20 min a 4 °C). Os sobrenadantes foram descartados e os *pellets* lavados por ressuspensão em Tampão A, seguida por centrifugação (16100 x g, 20 min a 4 °C). Finalmente, os sobrenadantes foram descartados e os *pellets* obtidos ressuspensos em Tampão A (volume final de 0,5 mL) e congelados até o dia do ensaio.

6.4.3. Ensaio de Ligação Específica do [³H]Rimonabanto.

Os ensaios foram realizados em um volume final de 500 µL. Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) em soluções estoques de 10 mM. As diluições do veículo (DMSO), dos compostos **5-18**, do ligante radioativo (³H]Rimonabanto) e do ligante não marcado (Rimonabanto) foram realizadas com Tampão de Incubação. As concentrações finais do veículo foi de 0,1%, dos compostos foram de 10 µM, do radioligante de 2 nM e do ligante não marcado de 5 µM. O radioligante foi adicionado ao meio de reação contendo veículo ou compostos, membrana (0,1 mg/mL) e Tampão de Incubação, na presença ou na ausência do ligante não marcado para quantificação da ligação específica. As reações foram incubadas por 1 h a 37°C e foram paradas por filtração em um *manifold Millipore* usando filtros Millipore AP40 pré-tratados com solução de polietilenoimina (0,1%) por 1 h. Os filtros foram lavados com Tampão de Lavagem frio (20 mL para cada tubo) e, após secos, a radiação foi quantificada por cintilometria líquida. A ligação específica foi calculada pela diferença entre a ligação total e a ligação inespecífica (na presença do ligante não marcado). Todos os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos como percentual do controle. Os dados foram analisados com o programa GraphPad Prism 4, utilizando análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK) e as diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando P<0,05.

6.4.4. Dosagem de proteínas

A concentração de proteínas foi determinada usando o método de Bradford.⁹¹

Bibliografia

7. Bibliografia

1. Adams, I. B.; Martin, B. R. *Addiction* **1996**, *91*, 1585.
2. Gaoni, Y.; Mechoulam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646.
3. Wilson, R.; Nicoll, R. A. *Science* **2002**, *296*, 678.
4. (a) Matsuda, L. A.; Lolait, S. J; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. *Nature* **1990**, *346*, 561. (b) Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature* **1993**, *365*, 61.
5. Di Marzo, V.; Bifulco, M.; De Petrocellis, L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 771.
6. Fowler, C. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 59.
7. (a) Klein, T. W.; Newton, C.; Friedman, H. *Immunol. Today* **1998**, *19*, 373. (b) Walter, L.; Franklin, A.; Witting, A.; Wade, C.; Xie, Y.; Kunos, G.; Ken, M.; Stella, N. *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 1398. (c) Carrier, E. J.; Kearn, C. S.; Barkmeier, A. J.; Breese, N. M.; Yang, W.; Nithipatikom, K.; Pfister, S. L.; Campbell, W. B.; Hillard, C. J. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *65*, 999.
8. Pertwee, R. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 129.
9. Szabo, B.; Dörner, L.; Pfreundtner, C.; Nörenberg, W.; Starke, K. *Neurosci.* **1999**, *85*, 395.
10. Croxford, J. L. *CNS Drugs* **2003**, *17*, 179.
11. Drysdale, A. J.; Platt, B. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2719.
12. Ligresti, A.; Bisogno, T.; Matias, I.; de Petrocellis, L.; Cascio, M. G.; Cosenza, V.; D'Argenio, G.; Scaglione, G.; Bifulco, M.; Sorrentini, I.; Di Marzo, V. *Gastroenterology* **2003**, *125*, 677.
13. Smith, P.F. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2004**, *5*, 727.
14. Rinaldi-Carmona, M.; Barth, F.; Héaulme, M.; Shire, D.; Calandra, B.; Congy, C.; Martinez, S.; Maruani, J.; Néliat, G.; Caput, D.; *FEBS Lett.* **1994**, *350*, 240.
15. Christensen, R.; Kristensen, P. K.; Bartels, E. M.; Bliddal, H.; Astrup, A. *Lancet* **2007**, *370*, 1706.
16. <http://pcs.isiknowledge.com> (Acessada em 5 de abril de 2010).
17. Cohen, C.; Perrault, G.; Voltz, C.; Steinberg, R.; Soubrié, P. *Behav. Pharmacol.* **2002**, *13*, 451.

18. Dyr, W.; Lgieza, J.; Kostowski, W. *Alcohol* **2008**, *42*, 509.
19. Castellano, C.; Rossi-Arnaud, C.; Cestari, V.; Costanzi, M. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2003**, *2*, 389.
20. Melis, M. R.; Succu, S.; Mascia, M. S.; Argiolas, A. *Neurosci. Lett.* **2004**, *359*, 17.
21. Adam, J.; Cowley, P. *Expert Opin. Ther. Patents* **2002**, *12*, 1475.
22. Lange, J. H. M.; Kruse, C. G. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2004**, *7*, 498.
23. Maccarrone, M.; Valensise, H.; Bari, M.; Lazzarin, N.; Romanini, C.; Finazzi-Agrò, A. *Lancet* **2000**, *355*, 1326.
24. Ralston, S. H. **2004**, WO patent 2004078261.
25. Meltzer, H. Y.; Arvanitis, L.; Bauer, D.; Rein, W. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 975.
26. Benavides, J. **2004**, US patent 0209861.
27. (a) Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S. R.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 769. (b) Francisco, M. E. Y.; Seltzman, H. H.; Gilliam, A. F.; Mitchell, R. A.; Rider, S. L.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Thomas, B. F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2708. (c) Chen, J.-Z.; Han, X.-W.; Liu, Q.; Makriyannis, A.; Wang, J.; Xie, X.-Q. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 625.
28. Rinaldi-Carmona, M.; Barth, F.; Congy, C.; Martinez, S.; Oustric, D.; Pério, A.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Arnone, M.; Finance, O.; Soubrié, P.; Le Fur, G. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *310*, 905.
29. (a) Meschler, J. P.; Kraichely, D. M.; Wilken, G. H.; Howlett, A. C. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1315. (b) Katoch-Rouse, R.; Pavlova, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 642.
30. Sakya, S. M. **2004**, WO patent 2004/099157.
31. (a) Lange, J. H. M.; Kruse, C. G. *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 693. (referências citadas) (b) Wu, C.-H.; Hung, M.-S.; Song, J.-S.; Yeh, T.-K.; Chou, M.-C.; Chu, C.-M.; Jan, J.-J.; Hsieh, M.-T.; Tseng, S.-L.; Chang, C.-P.; Hsieh, W.-P.; Lin, Y.; Yeh, Y.-N.; Chung, W.-L.; Kuo, C.-W.; Lin, C.-Y.; Shy, H.-S.; Chao, Y.-S.; Shia, K.-S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4496. (c) Seo, H. J.; Kim, M. J.; Lee, S. H.; Lee, S.-H.; Jung, M. E.; Kim, M.-S.; Ahn, K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1149.

32. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scrive, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. (f) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
33. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (k) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (l) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (m) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

- 34.(a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159. (b) Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Effenberger, F.; Zanatta, N. *Spectroscopy Lett.* **1995**, 28 (7), 1021-1031. (c) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177. (f) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A.B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (g) Martins, M. A. P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217. (h) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293 (i) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457. (j) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505. (k) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585. (l) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353. (m) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (n) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261. (o) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem. Commun.* **2003**, 6, 646. (p) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (q) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom. Chem.* **2003**, 14, 132. (r) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 631. (s) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.;

- Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, 127, 1066. (t) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 408. (u) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 158. (v) Martins, M. A. P.; Beck, P. H.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 301.
35. Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1.
36. (a) Machado, P.; Campos, P. T.; Rosa, F. A.; Martins, M. A. P. **2007**, *Acta Cryst. E*63, o4741. (b) Machado, P.; Rosa, F. A.; Silva, R. M. S.; Burrow, R. A.; Martins, M. A. P. **2008**, *Acta Cryst. E*64, o154. (c) Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Marzari, M. R. B.; Machado, P.; Martins, M. A. P. **2008**, *Acta Cryst. E*64, o212. (d) Machado, P.; Campos, P. T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.*, **2009**, 917, 176. (e) Frizzo, C. P.; Escapin, E.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.*, **2009**, 933, 142. (f) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Longui, K.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Struct.*, **2010**, 969, 111.
37. Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
38. Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. da S.; Sauzem, P. D.; da Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Arkivoc* **2007**, xvi, 281.
39. Barth, F.; Casellas, P.; Congy, C.; Martinez, S.; Rinaldi, M.; Anne-Archaud, G. **1997**, U.S. Patent 5,624,941.
40. Tseng, S.-L.; Hung, M.-S.; Chang, C.-P.; Song, J.-S.; Tai, C.-L.; Chiu, H.-H.; Hsieh, W.-P.; Lin, Y.; Chung, W.L.; Kuo, C.-W.; Wu, C.-H.; Chu, C.-M.; Tung, Y.-S.; Chao, Y.-S.; Shia, K.-S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5397.
41. Spivey, A. C.; Tseng, C.-C.; Jones, T. C.; Kohler, A. D.; Ellames, G. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4760.

42. Mussinu, J.-M.; Ruiu, S. ; Mule, A. C. ; Pau, A. ; Carai, M. A. M. ; Loriga, G.; Murineddu, G. ; Pinna, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 251.
43. Murineddu, G. ; Ruiu, S. ; Mussinu, J.-M. ; Loriga, G. ; Grella, G. E. ; Carai, M. A. M. ; Lazzari, P. ; Pani, L. ; Pinna, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3309.
44. Murineddu, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Manca, I.; Lazzari, P.; Reali, R.; Pani, L.; Toma, L.; Pinna, G. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7351.
45. Murineddu, G. ; Lazzari, P. ; Ruiu, S. ; Sanna, A. ; Loriga, G. ; Manca, I. Falzoi, M. ; Dessi, C. ; Curzu, M. M. ; Chelucci, G. ; Pani, L. ; Pinna, G. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7502.
46. Alvarado, M.; Goya, P.; Macías-González, M.; Pavón, F. J.; Serrano, A.; Jagerovic, N.; Elguero, J.; Gutiérrez-Rodríguez, A.; García-Granda, S.; Suardíaz, M.; Fonseca, F. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10098.
47. Silvestri, R.; Cascio, M. G.; Regina, G. L.; Piscitelli, F.; Lavecchia, A.; Brizzi, A.; Pasquini, S.; Botta, M.; Novellino, E.; Marzo, V. D.; Corelli, F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1560.
48. Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2789.
49. Francisco, M. E. Y.; Seltzman, H. H.; Gilliam, A. F.; Mitchell, R. A.; Rider, S. L.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Thomas, B. F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2708.
50. Kotagiri, V. K. ; Suthrapu, S. ; Reddy, J. M. ; Rao, C. P. ; Bollugoddu, V. ; Bhattacharya, A. ; Bandichhor, R. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 910.
51. Lee, S. H. ; Seo, H. J. ; Lee, S.-H. ; Jung, M. E. ; Park, J.-H. ; Park, H.-J. ; Yoo, J. ; Yun, H. ; Na, J. ; Kang, S. Y. ; Song, K.-S. ; Kim, M.-a. ; Chang, C.-H. ; Kim, J. ; Lee, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7216.
52. Szabó, G. ; Varga, B. ; Páyer-Lengyel, D. ; Szemzo, A. ; Erdélyi, P. ; Vukics, K. ; Szikra, J. ; Hegyi, E. ; Vastag, M. ; Kiss, B. ; Laszy, J. ; Gyertyán, I. ; Fischer, J. J. *Med. Chem.* **2009**, *52*, 4329.
53. (a) Allen, F. H. *Acta Cryst., B58*, **2002**, 380. (b) Allen, F. H.; Motherwell, W. D. S. *Acta Cryst., B58*, **2002**, 407.
54. Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. *Acta Cryst., B58*, **2002**, 389.

55. Quéré, L.; Longfils, G.; Boigegrain, R.; Labeeuw, B.; Gully, D.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 653.
56. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1989**, S1-S19.
57. Aliev, Z. G. ; Maslivets, A. N. ; Gorkovets, T. M. ; Andreichikov, Y. S. ; Atovmyan, L. O. *Russ. Chem. Bull.*, **1999**, *48*, 604.
58. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
59. Thamotharan, S.; Parthasarathi, V.; Sanyal, R.; Bharati, v. B.; Lindenc, A. *Acta Cryst. E59*, **2003**, o44.
60. Dinçer, M.; Özdemir, N.; Yıldırım, I.; Demir, E.; Akçamur, Y.; Isik, S. *Acta Cryst. E60*, **2004**, o317.
61. Glidewell, C. *Acta Cryst. C57*, **2001**, 608.
62. Dinçer, M.; Özdemir, N.; Yıldırım, I.; Demir, E.; Akçamur, Y.; Isik, S. *Acta Cryst. E60*, **2004**, o946.
63. Charlier, C.; Norberg, B.; Goossens, L.; Hénichart, J.-P.; Durant, F. *Acta Cryst. C60*, **2004**, o648.
64. Sundar, T. V.; Parthasarathi, V.; Bolte, M.; Hunnur, R. K.; Badami, B. *Acta Cryst. E61*, **2005**, o3482.
65. Zheng, P.-W.; Fan, M.-L.; Duan, X.-M.; Lic, J.-S.; Huang, P.-M. *Acta Cryst. E62*, **2006**, o311.
66. Alkorta, I.; Alvarado, M.; Elguero, J.; García-Granda, S.; Goya, P.; Torre-Fernández, L.; Menéndez-Taboada, L. *J. Mol. Struct.* **2009**, *920*, 82.
67. Alkorta, I.; Goya, P.; Pérez-Fernández, R.; Alvarado, M.; Elguero, J.; García-Granda, S.; Menéndez-Taboada, L. *J. Mol. Struct.* **2009**, *937*, 10.
68. Alkorta, I.; Alvarado, M.; Elguero, J.; García-Granda, S.; Goya, P.; Jimeno, M. L.; Menéndez-Taboada, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1864.
69. Bass, C. E.; Griffin, G.; Grier, M.; Mahadevan, A.; Razdan, R. K.; Martin, B. R. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *74*, 31.
70. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
71. Fischer, P. Enolethers-Structure, Synthesis and Reactions Em *The Chemistry of Functional Groups*, Parte 2, Ed. Wiley-interscience, **1980**.

72. Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1635.
73. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **2000**, 738.
74. Fischer, P; Clar, G.; Colla, A.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1988**, 11, 348.
75. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 107, 3902.
76. (a) Cintas, P.; Luche, J.-L. *Green Chem.* **1999**, 1, 115. (b) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443.
77. (a) Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron*, **2009**, 13, 2619. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, 13, 364. (c) Sant'Anna, G. da S.; Machado, P.; Sauzem, P.; Rosa, F. A.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 546.
78. Barth, F.; Congy, C.; Rinaldi, C. M.; Vernhet, C. **2006**, WO 2006/030124.
79. Rosa, F. A. ; Machado, P. ; Bonacorso, H. G. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 879.
80. Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1223.
81. Langu, B.; Liotta, F.; Pan, M.; Wachter, M. P.; Xia, M. **2005**, WO 2005/095353.
82. Sobczyk, L.; Grabowski, S. J.; Krygowski, T. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3513.
83. (a) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209. (b) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 221.
84. (a) Lombardino, J. G. ; Lowe, J. A. *Nat. Rev. Drug Discv.* **2004**, 3, 853. (b) Gershel, L. J. ; Atkins, J. H. *Nat. Rev. Drug Discv.* **2003**, 2, 321.
85. (a) Hardy, L. W. ; Malikayil, A. *Curr. Drug. Discov.* **2003**, 3, 15. (b) Sams-Dodd, F. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 465.
86. Petitet, F. ; Marin, L. ; Doble, A. *NeuroReport* **1996**, 7, 789.
87. HYPERCHEMTM Professional 7.52 (2002), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.
88. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06^a) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

89. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
90. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.
91. Bradford, M. M. *Anal. Biochem.* **1976**, 72, 248.

ANEXO 1
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos Compostos 3a-n, 4j-m, 5-18

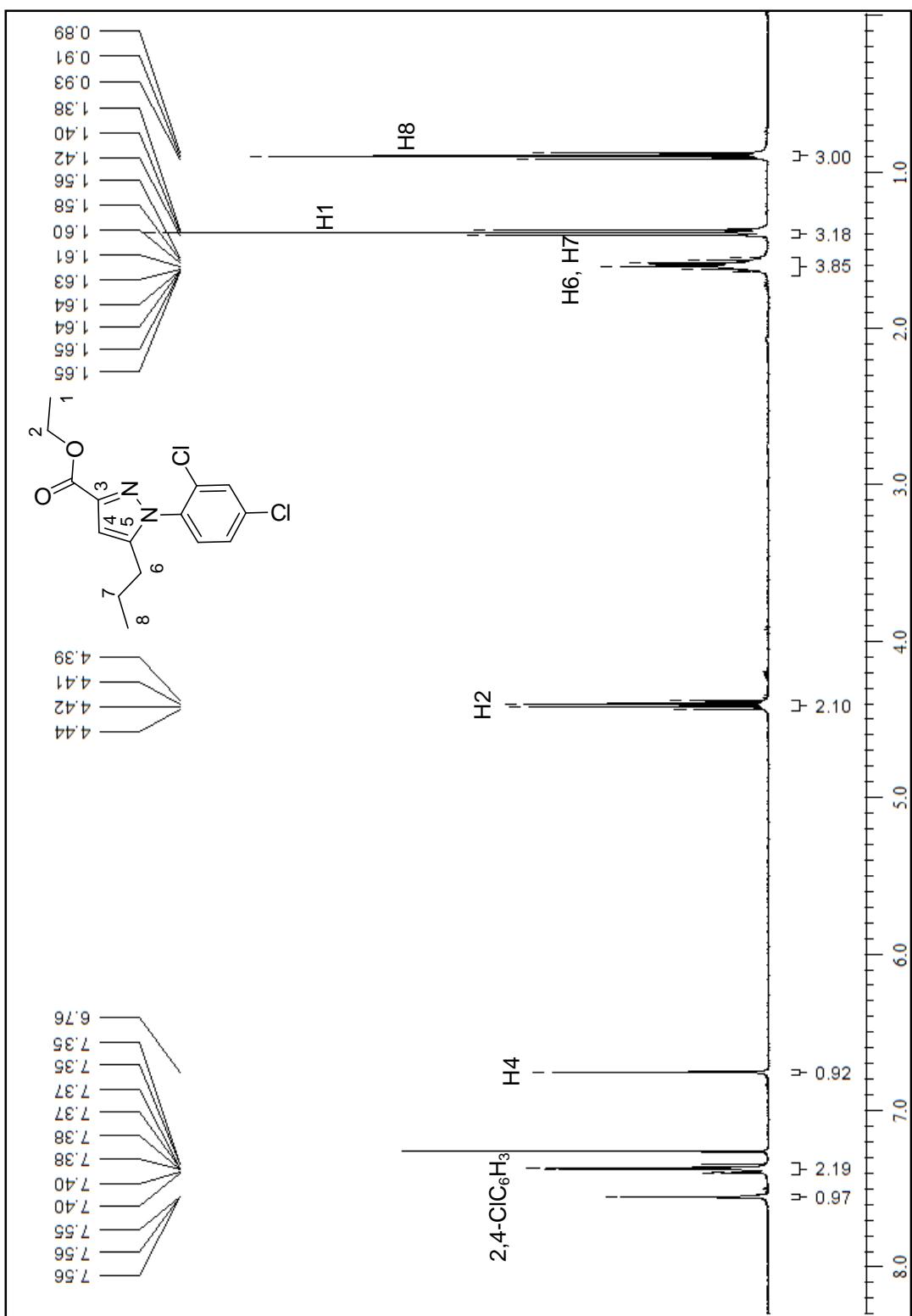


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-propil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3a**) em CDCl_3 .

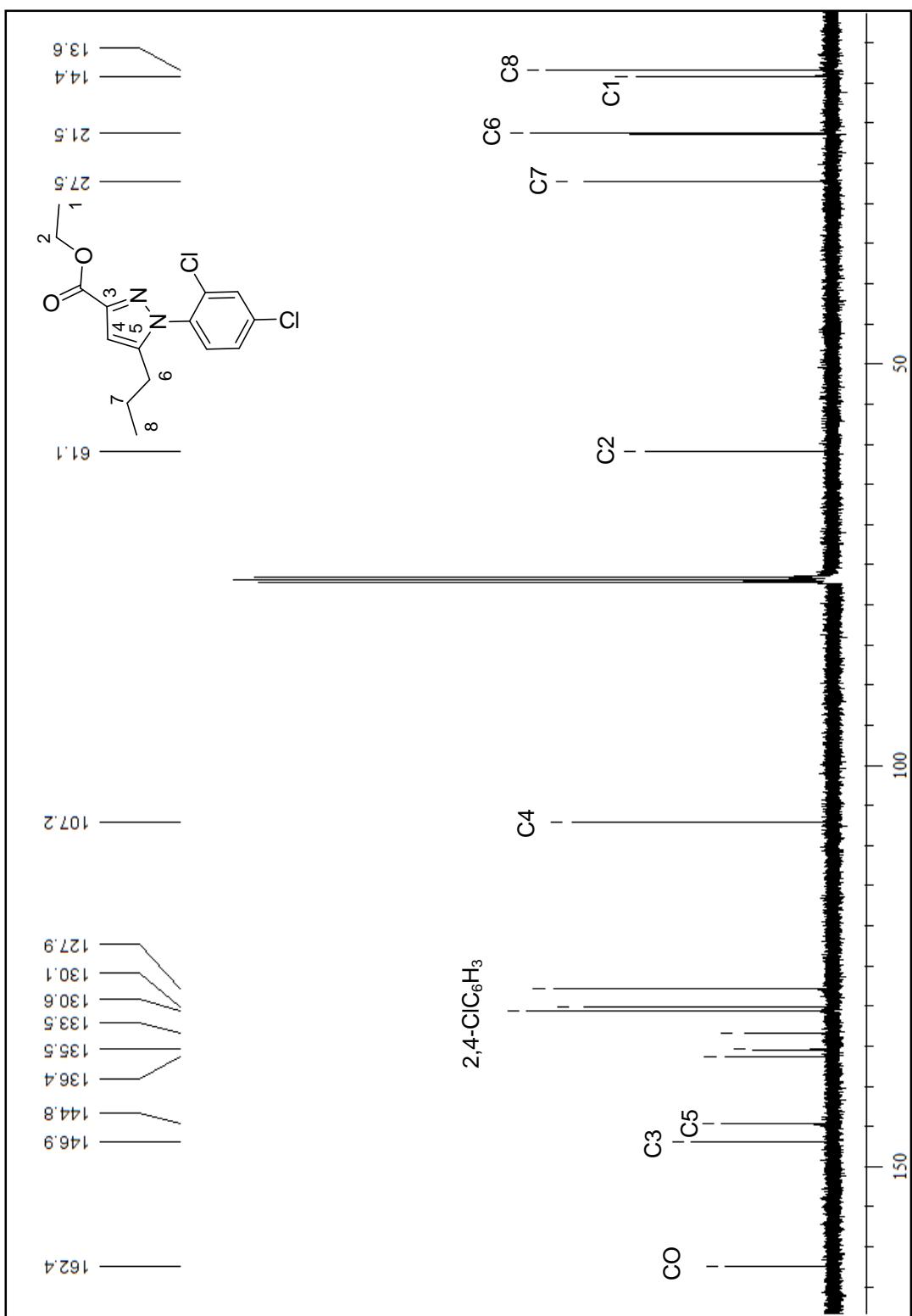


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-propil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3a**) em CDCl_3 .

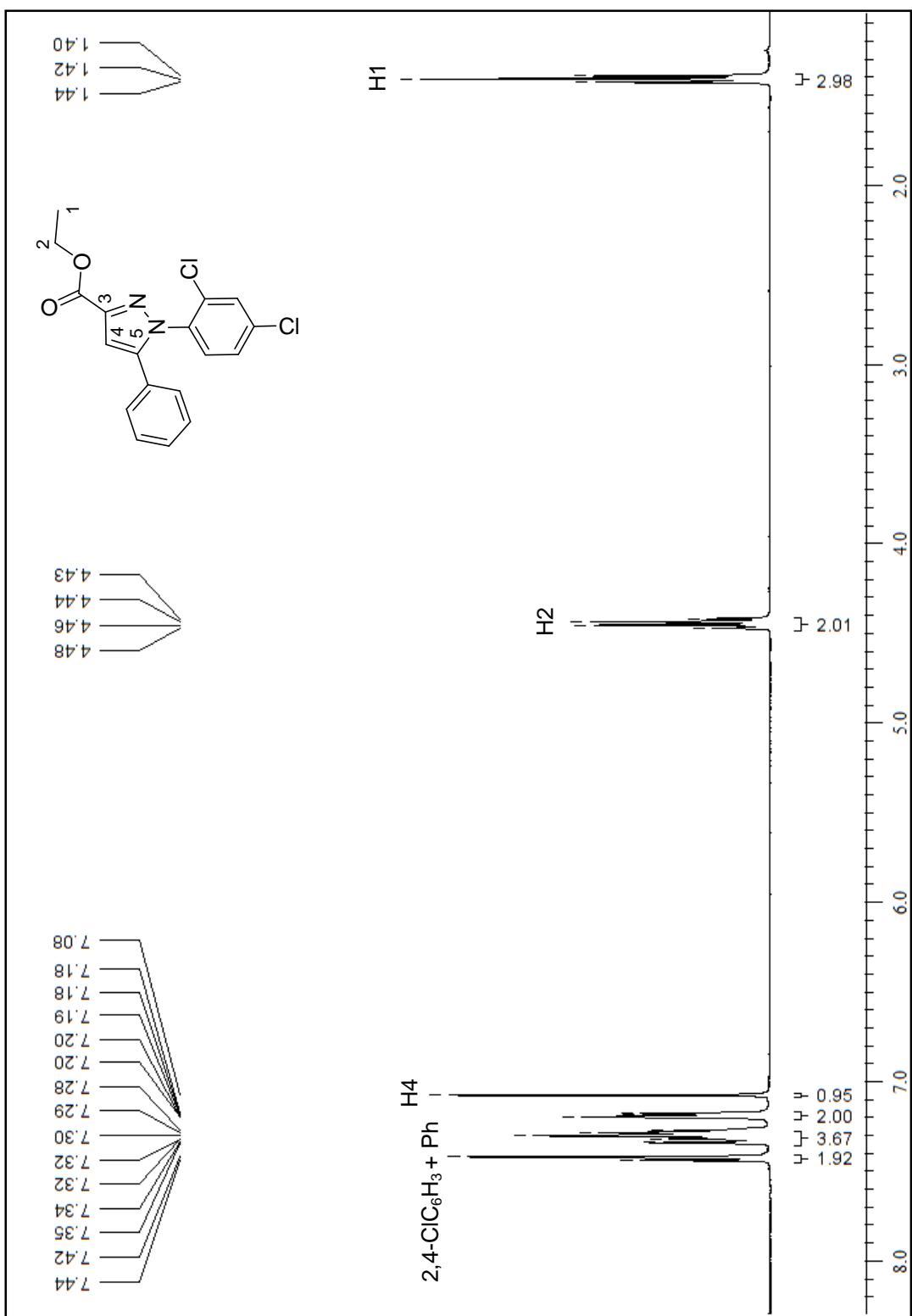


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3b**) em CDCl_3 .

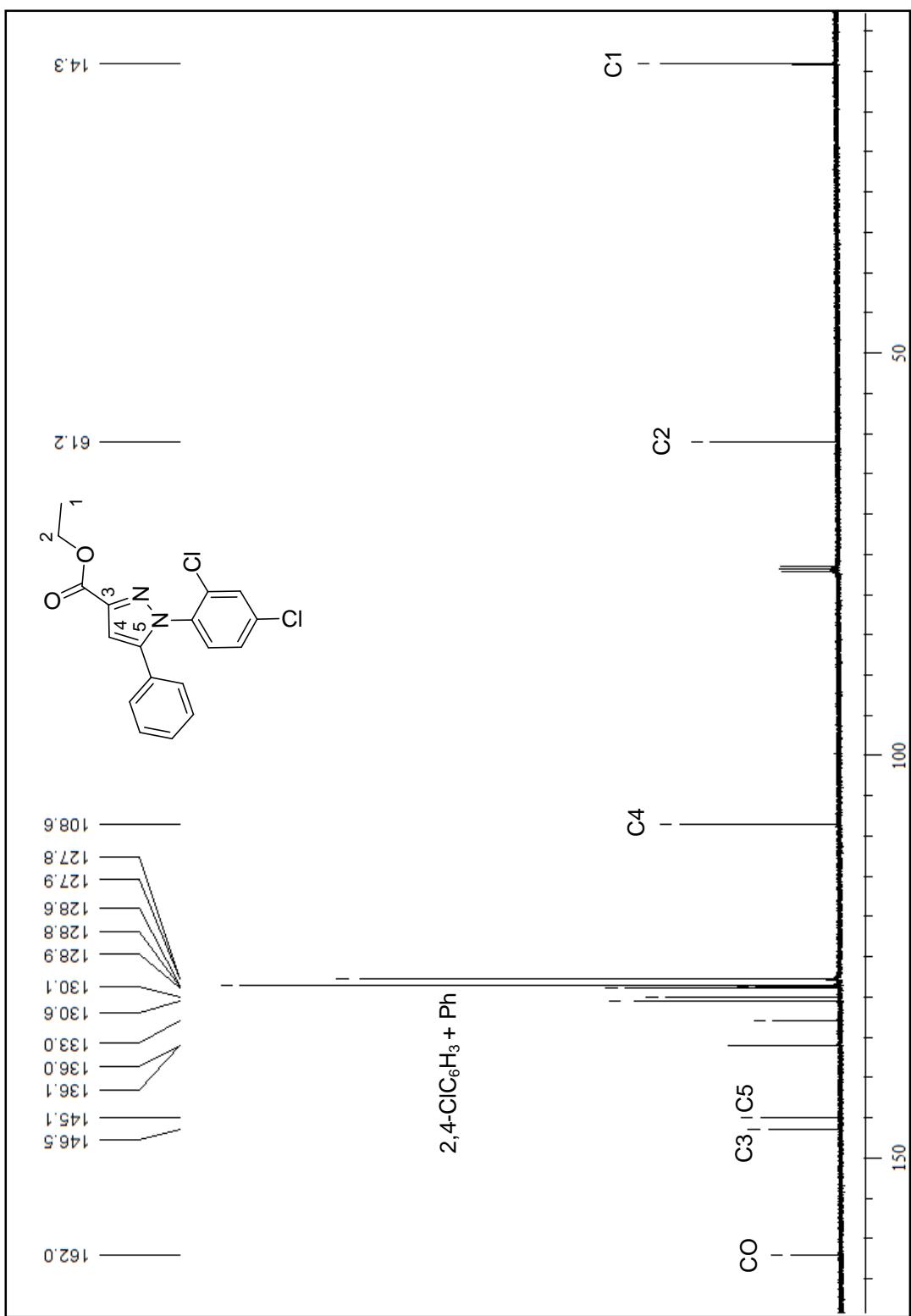


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3b**) em CDCl_3 .

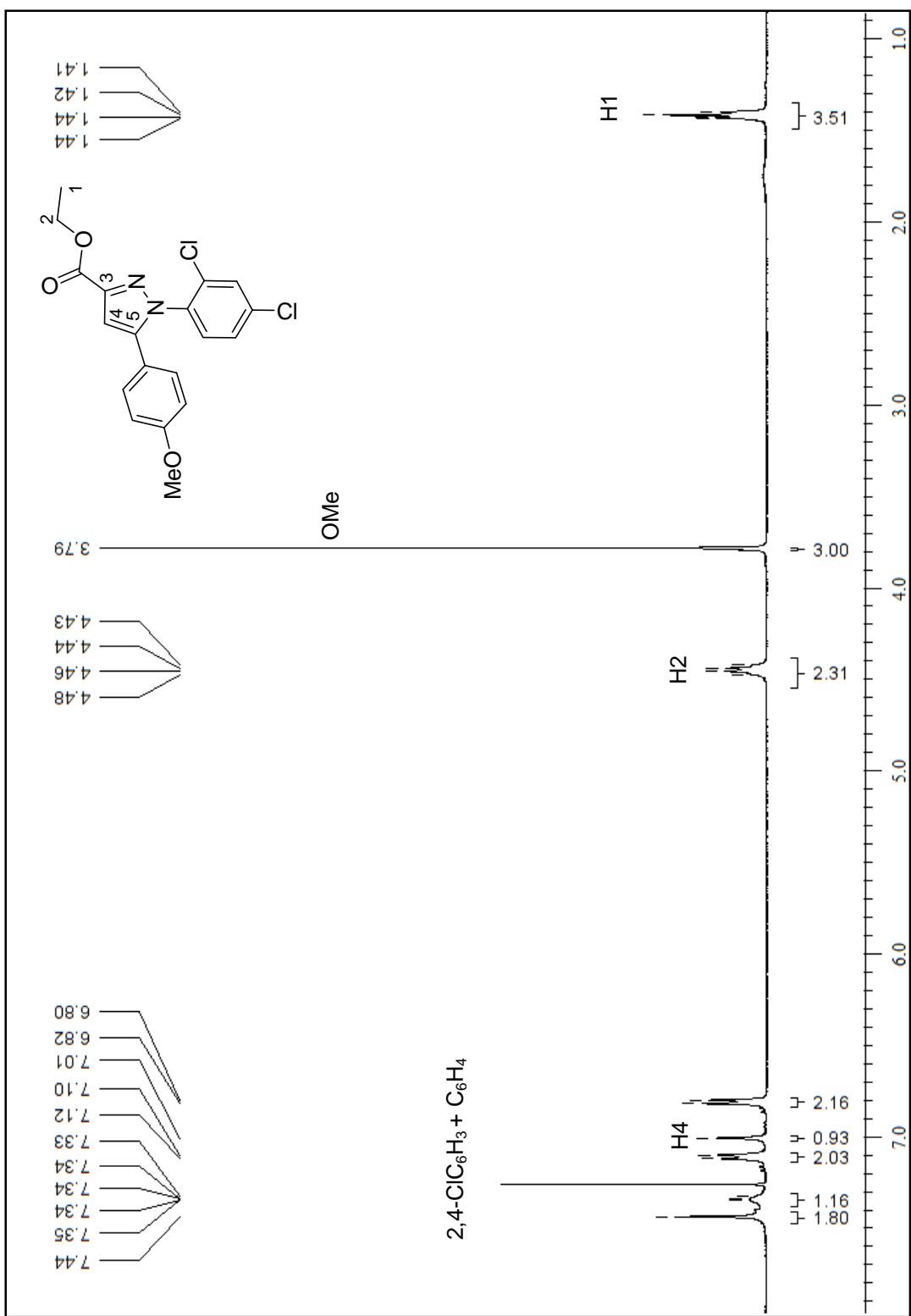


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (3c) em CDCl_3 .

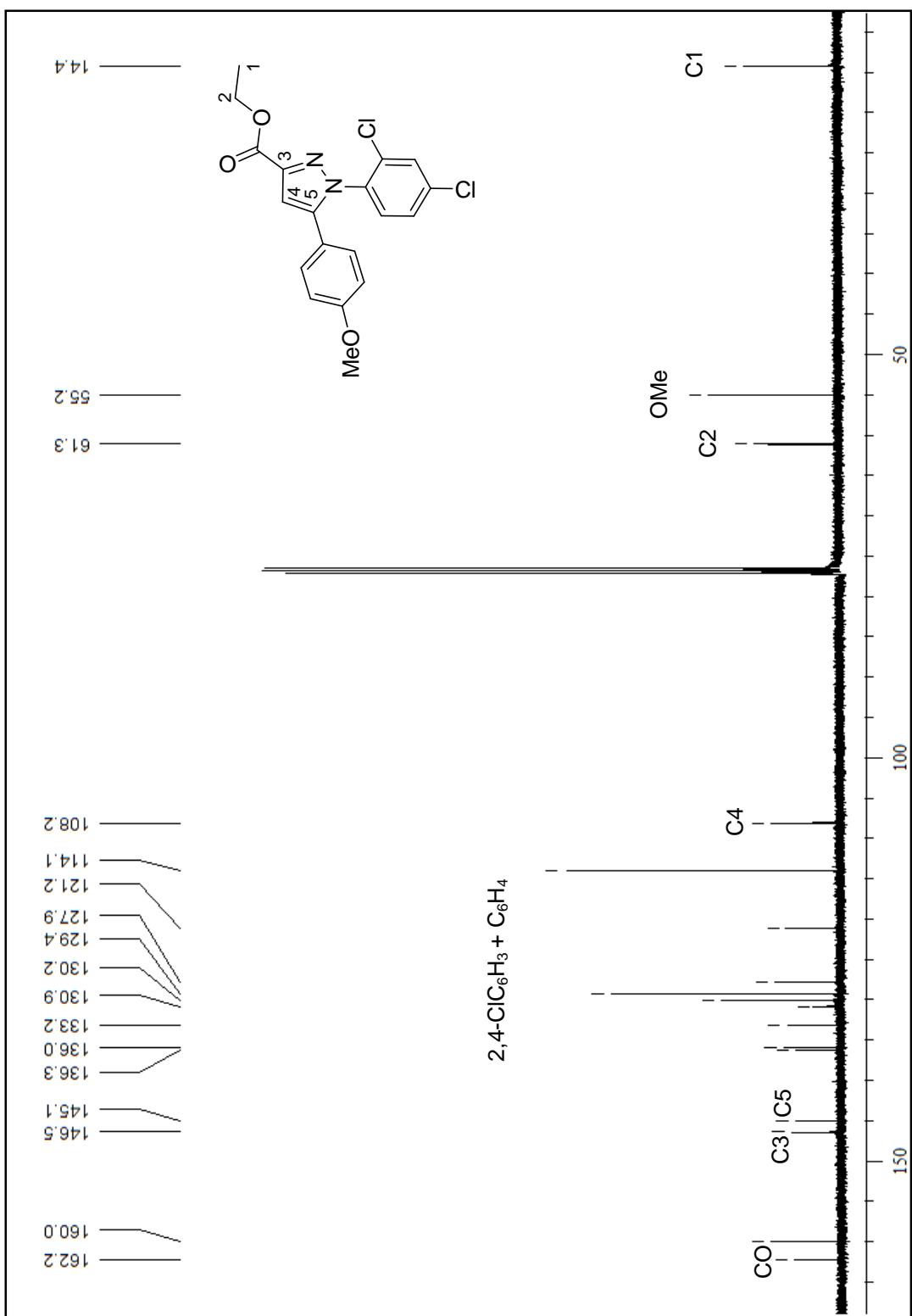


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (3c) em CDCl_3 .

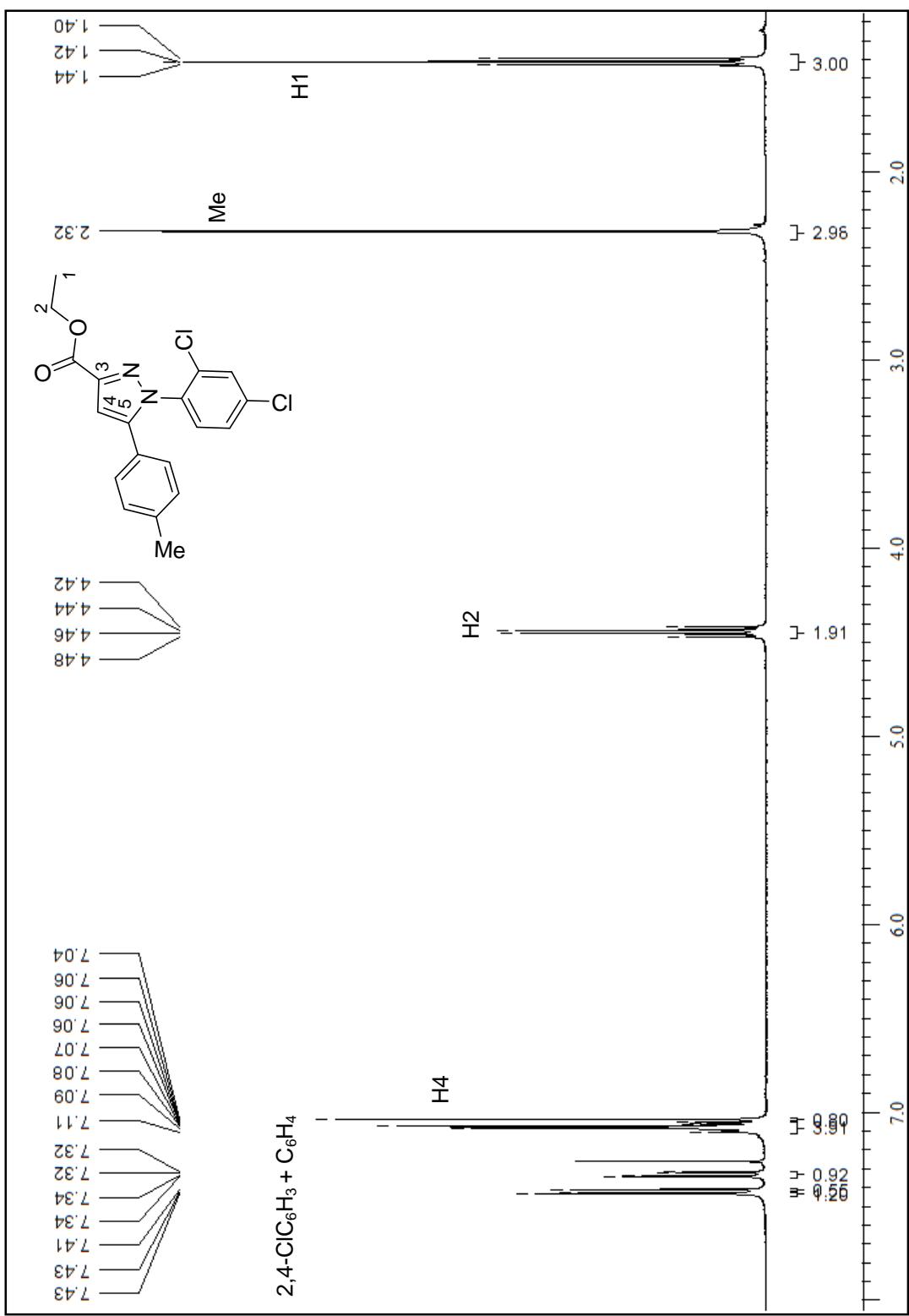


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3d**) em CDCl_3 .

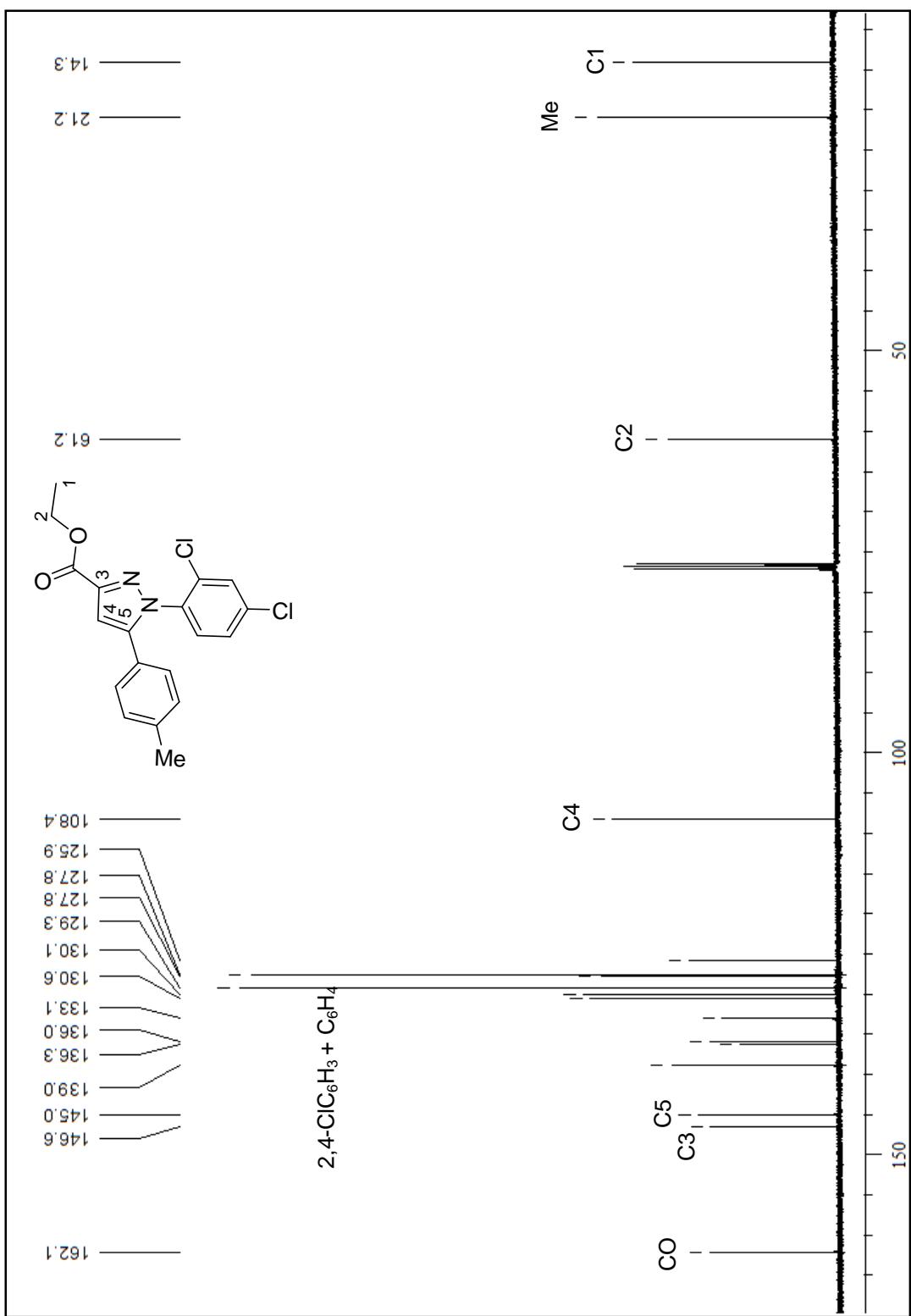


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do **1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3d)** em CDCl_3 .

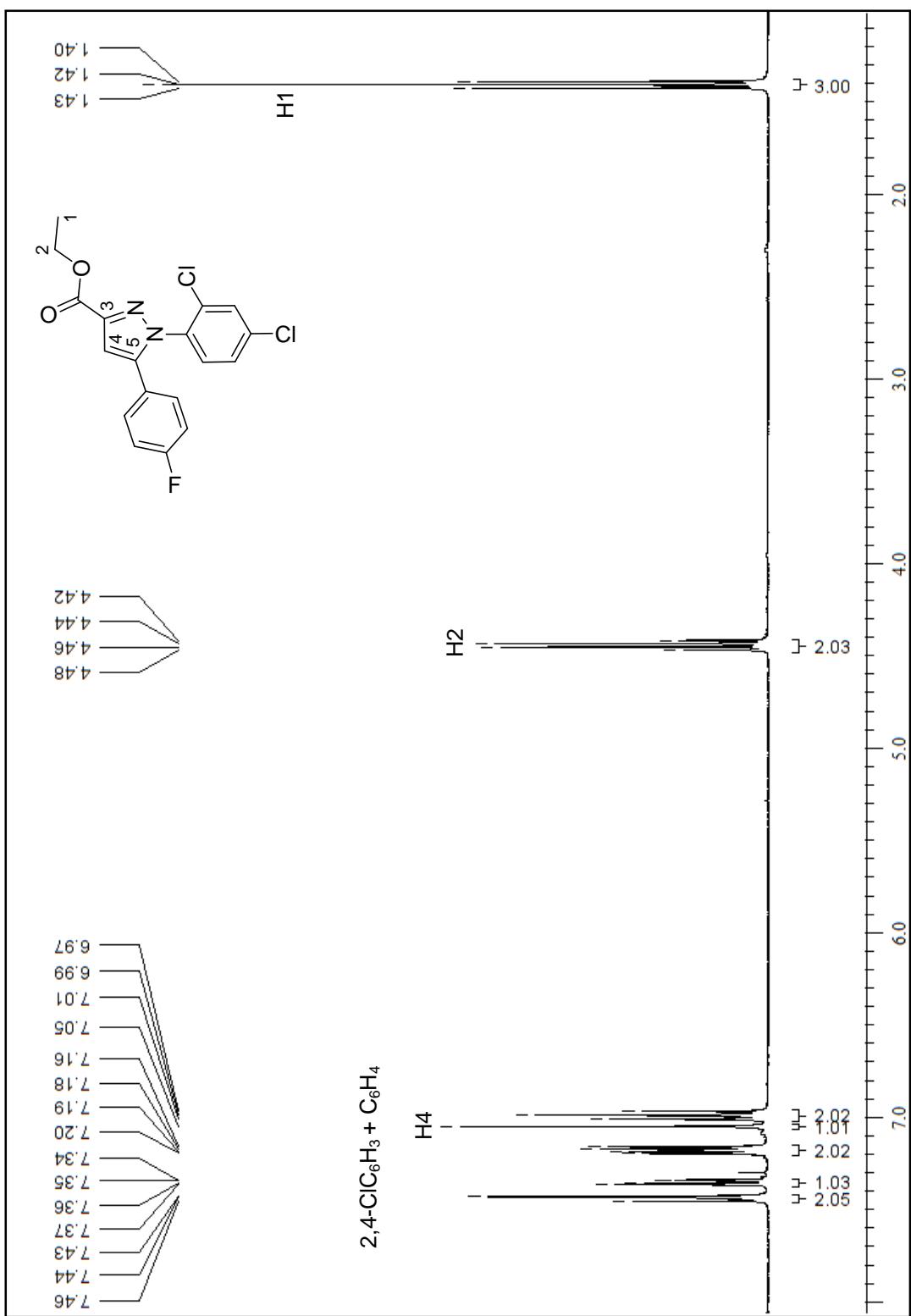


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3e**) em CDCl_3 .

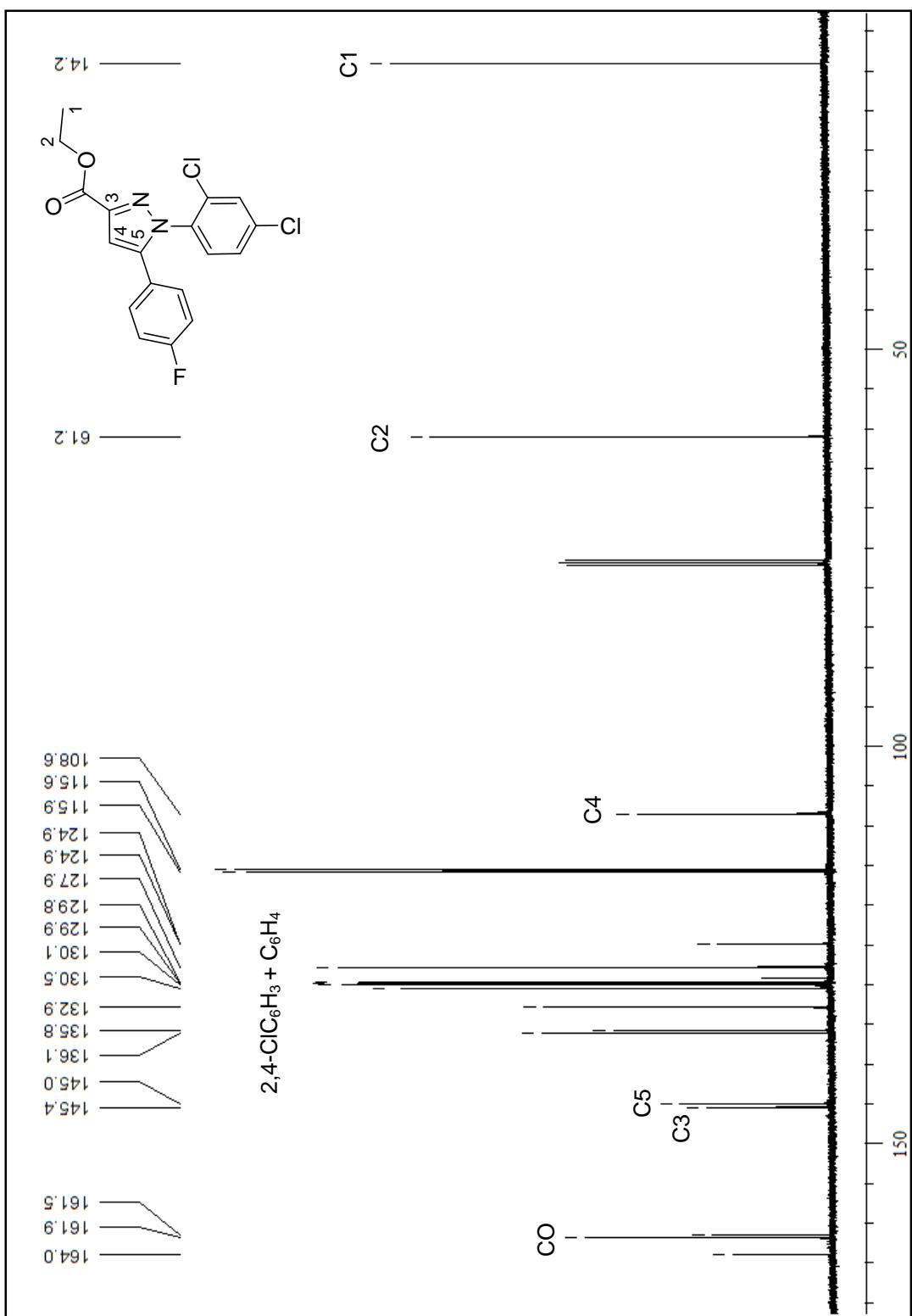


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3e**) em CDCl_3 .

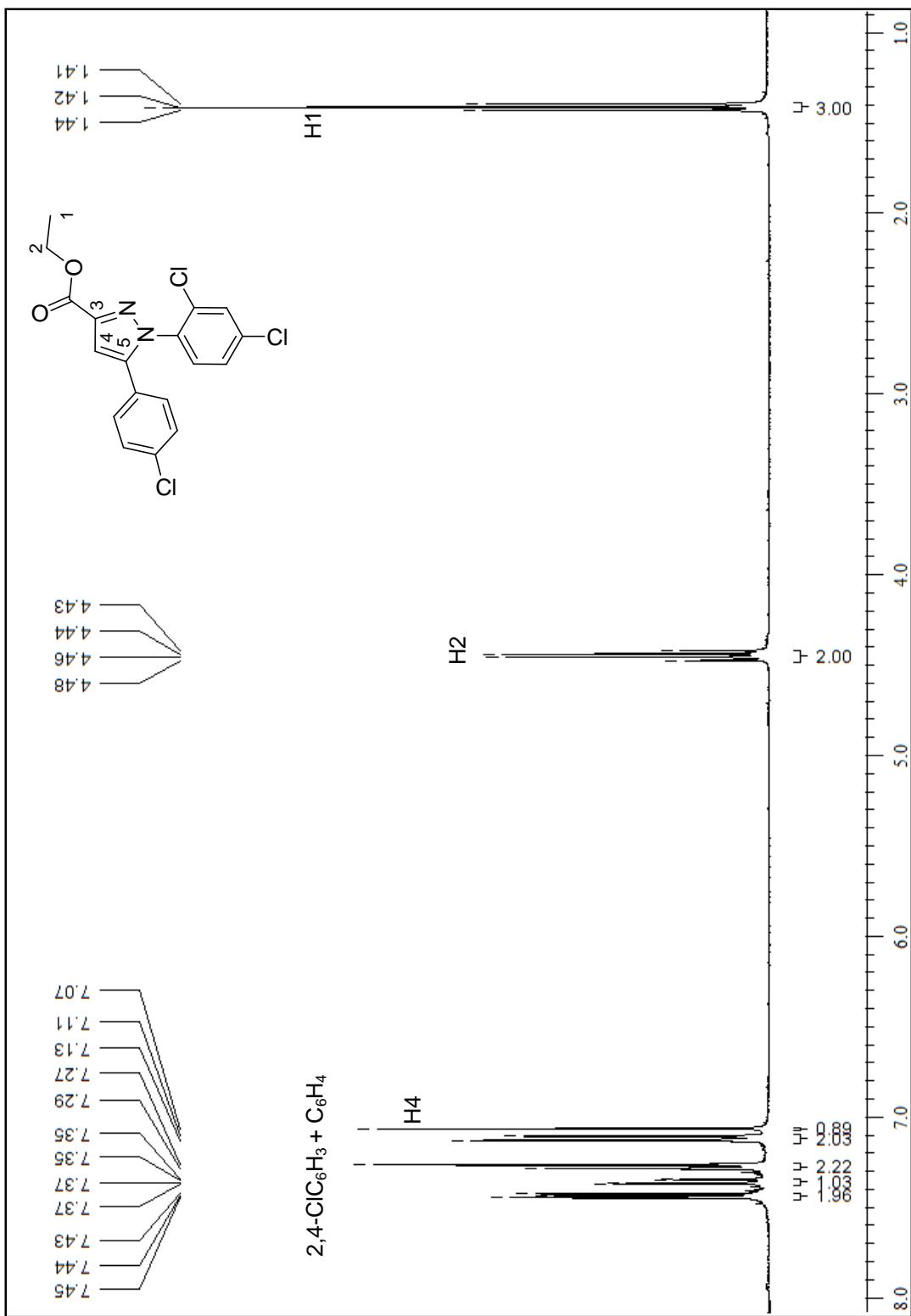


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3f**) em CDCl_3 .

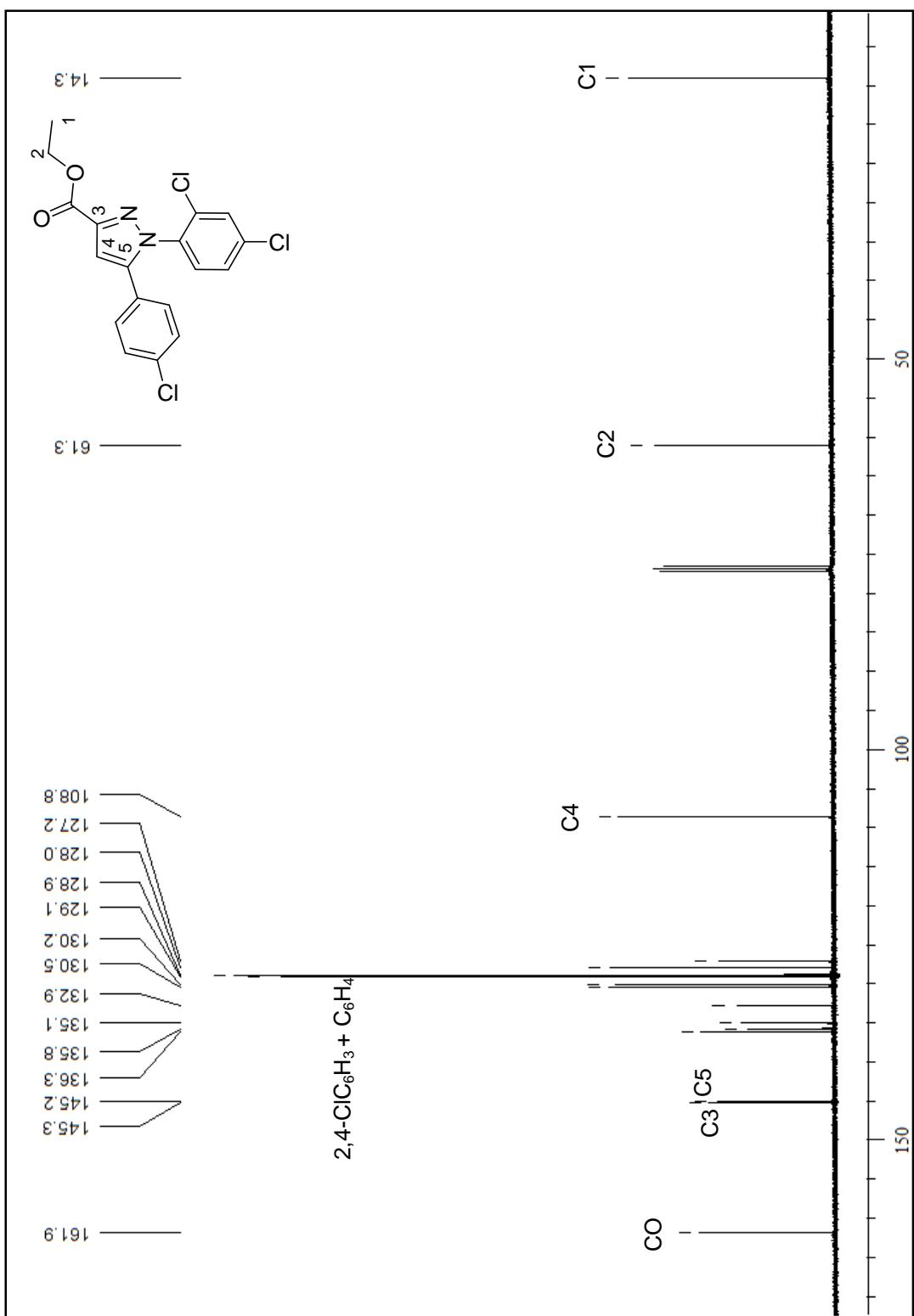


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3f**) em CDCl_3 .

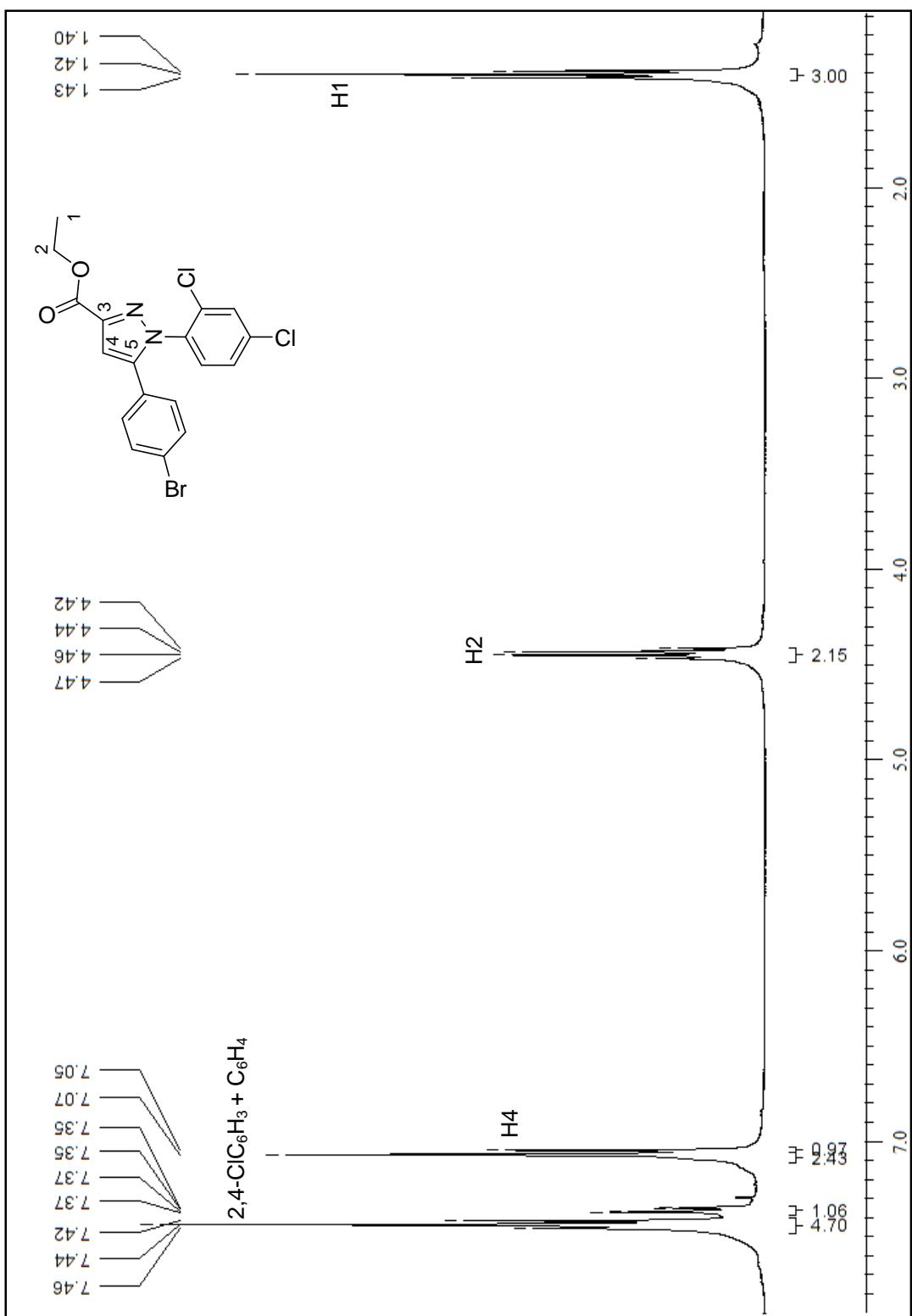


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de étila (**3g**) em CDCl_3 .

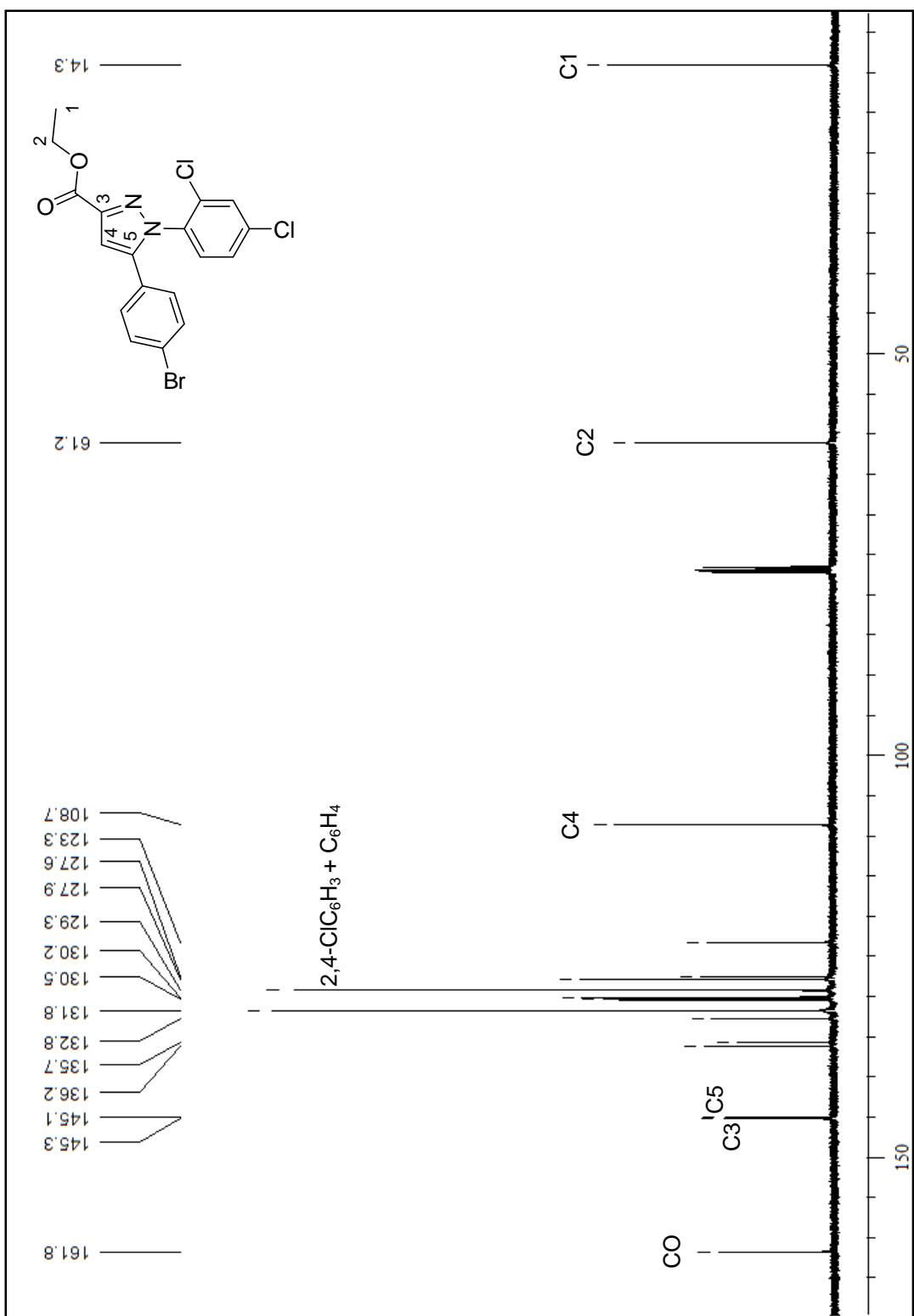


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do $5\text{-}(4\text{-Bromofenil})\text{-}1\text{-}(2,4\text{-dclorofenil})\text{-}1\text{-}H\text{-pirazol-3-carboxilato de etila}$ (3g) em CDCl_3 .

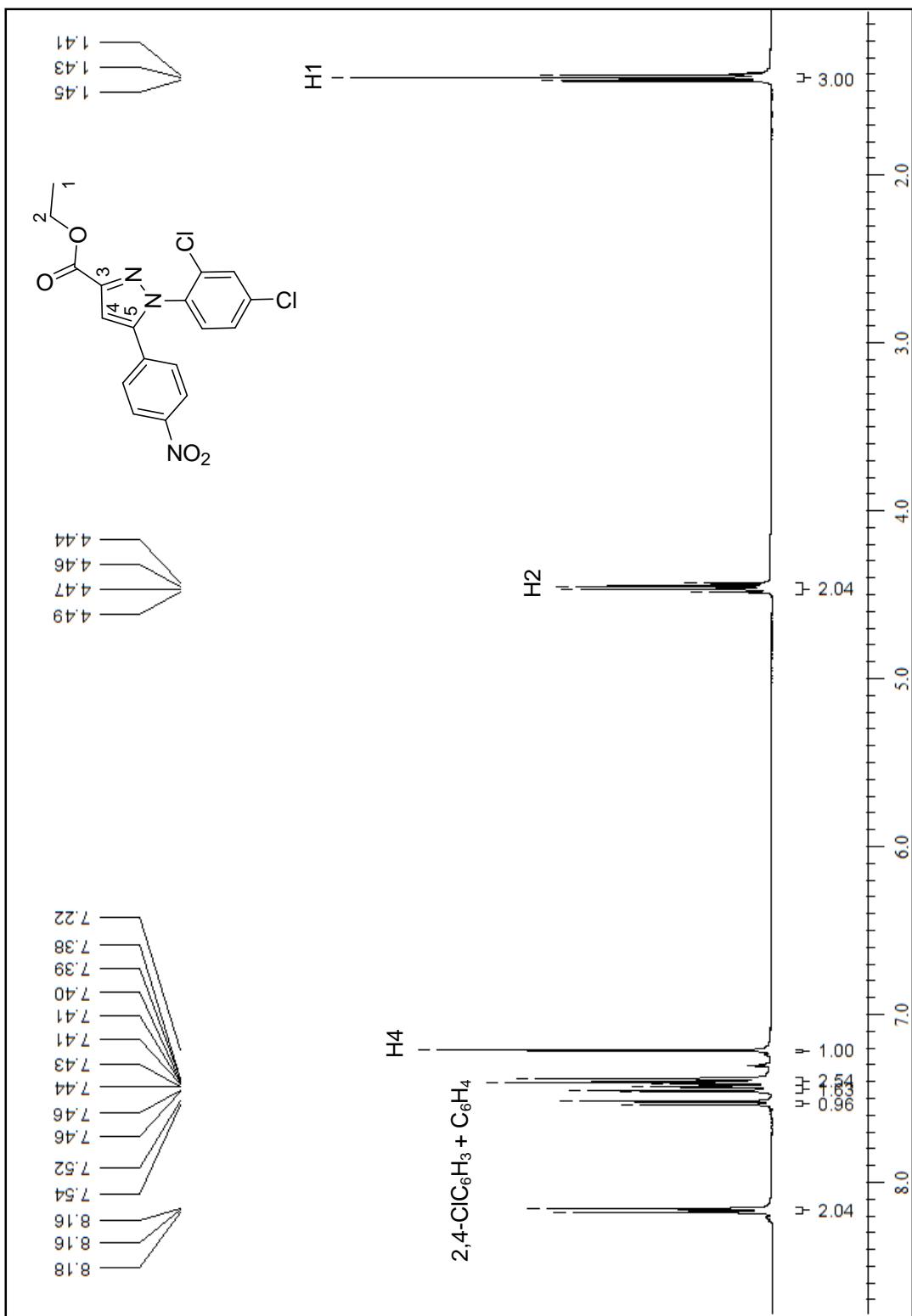


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (3h) em CDCl_3 .

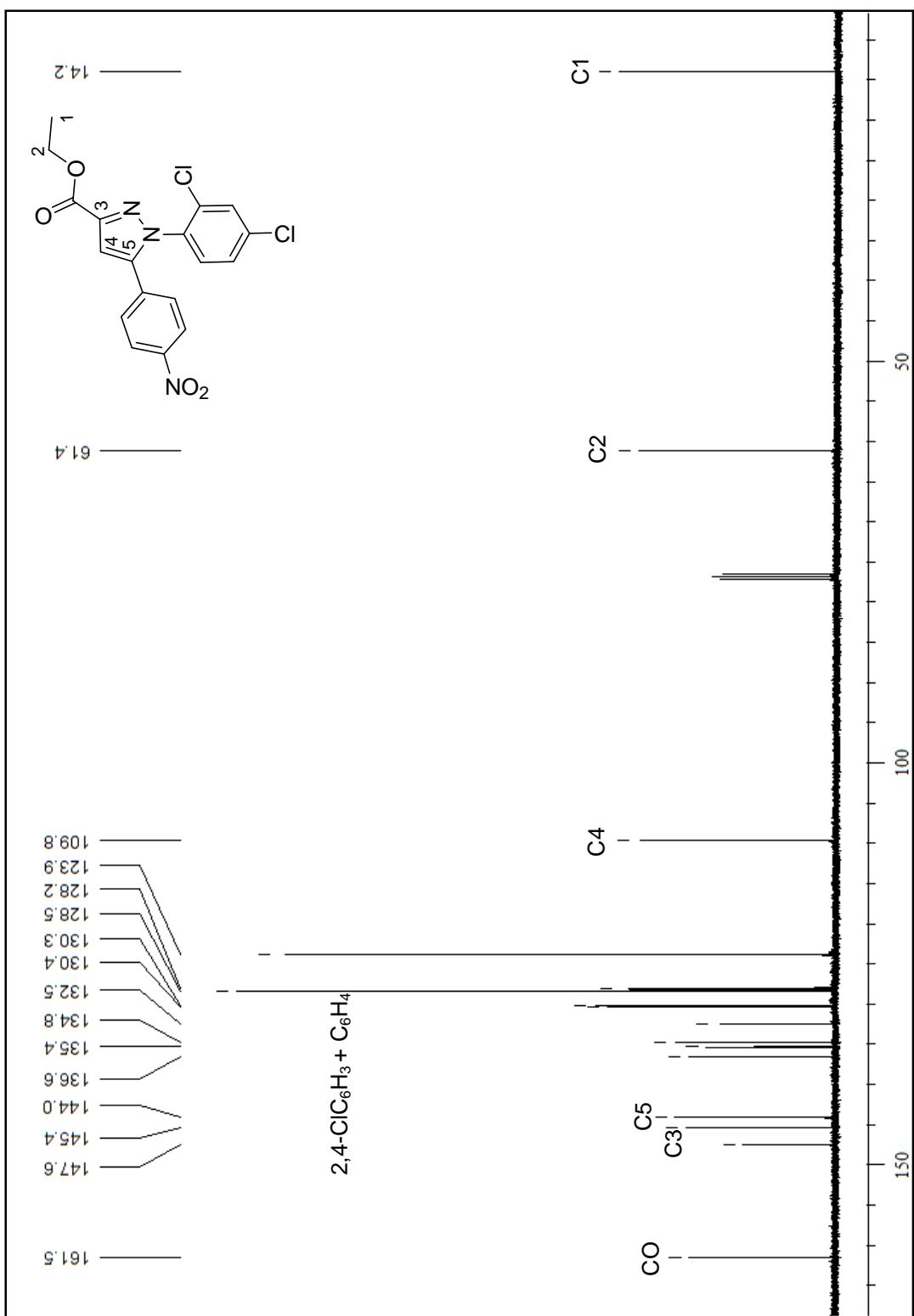


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do **1-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (3h)** em CDCl_3 .

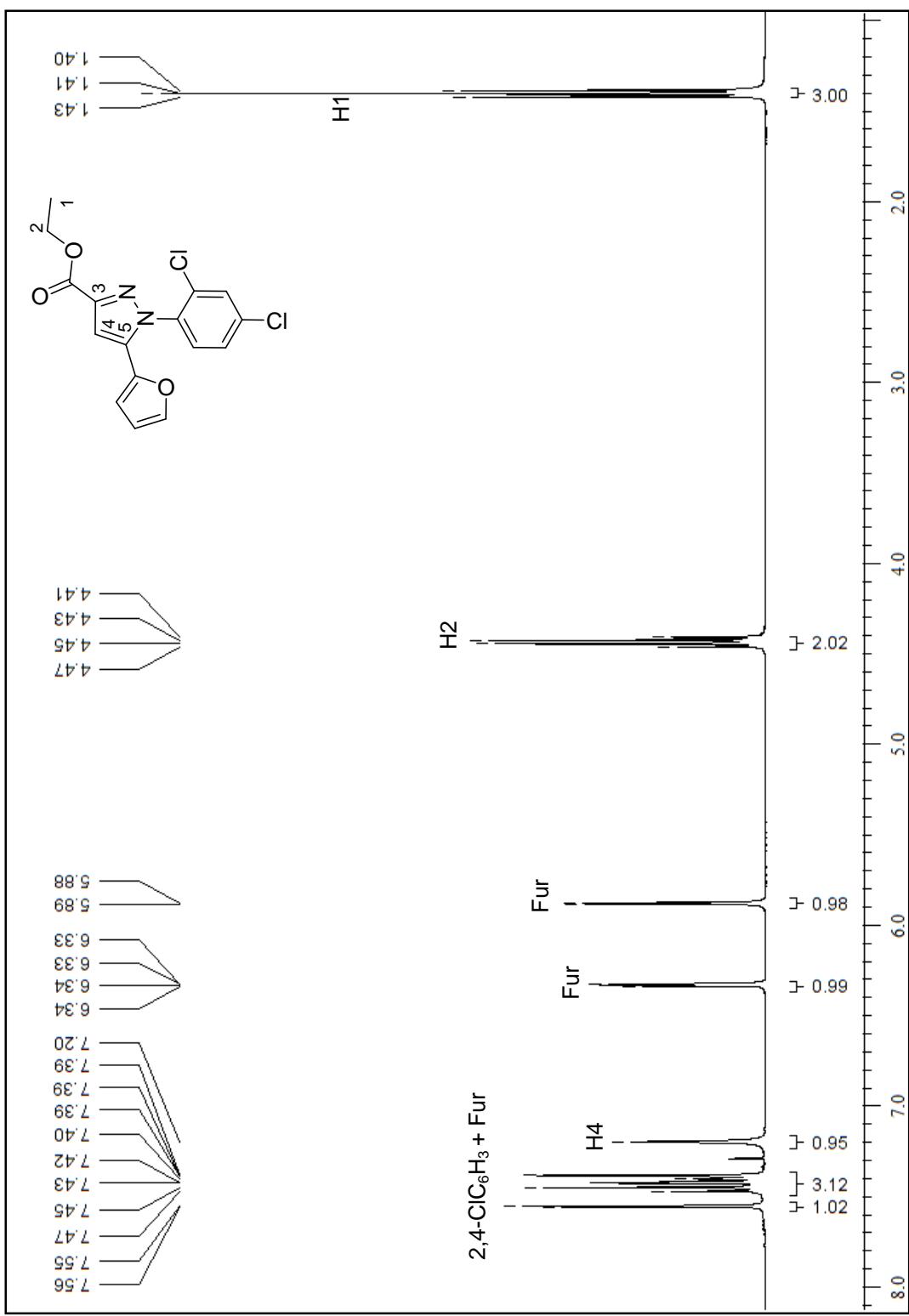
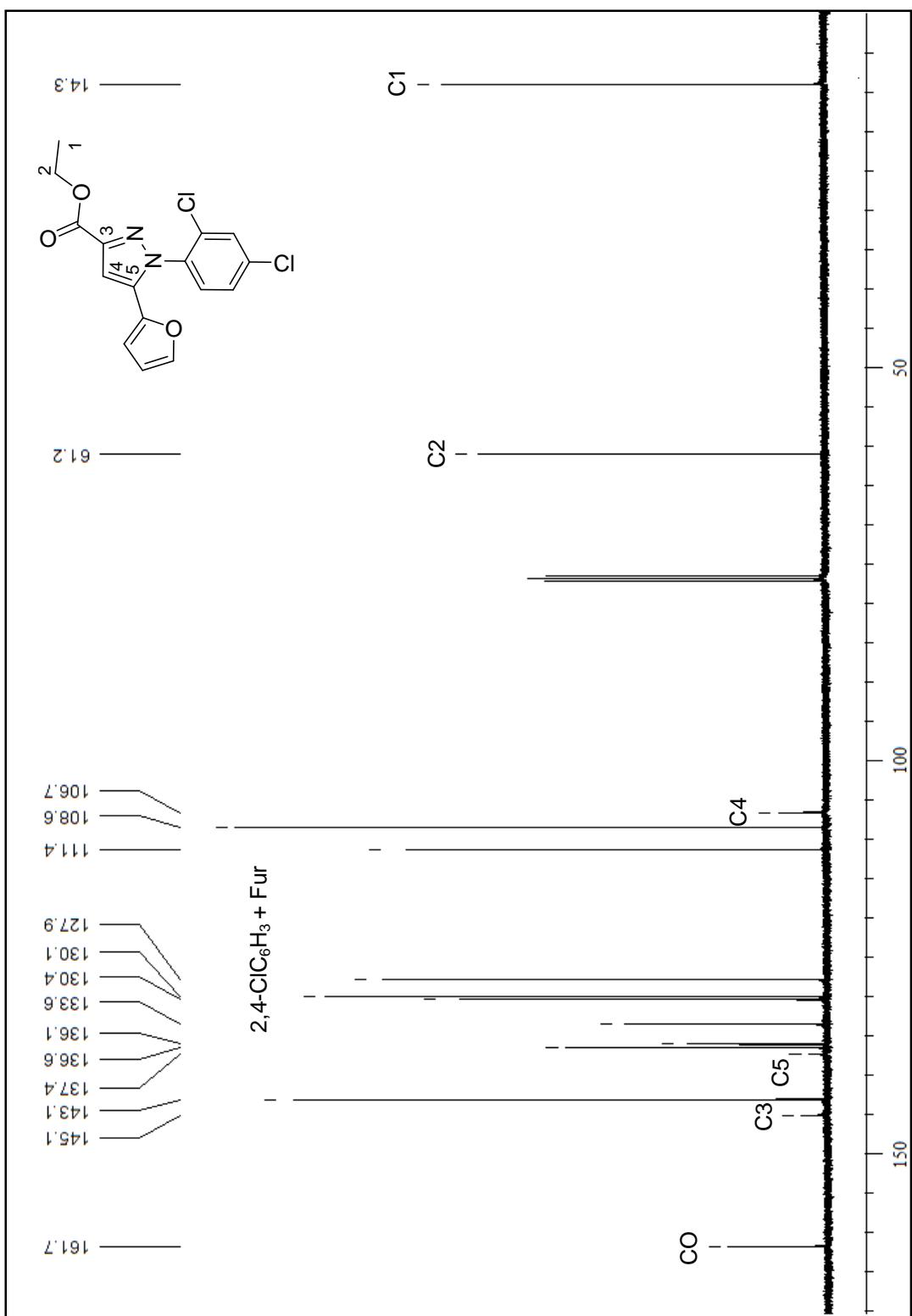


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(furan-2-yl)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**3j**) em CDCl_3 .



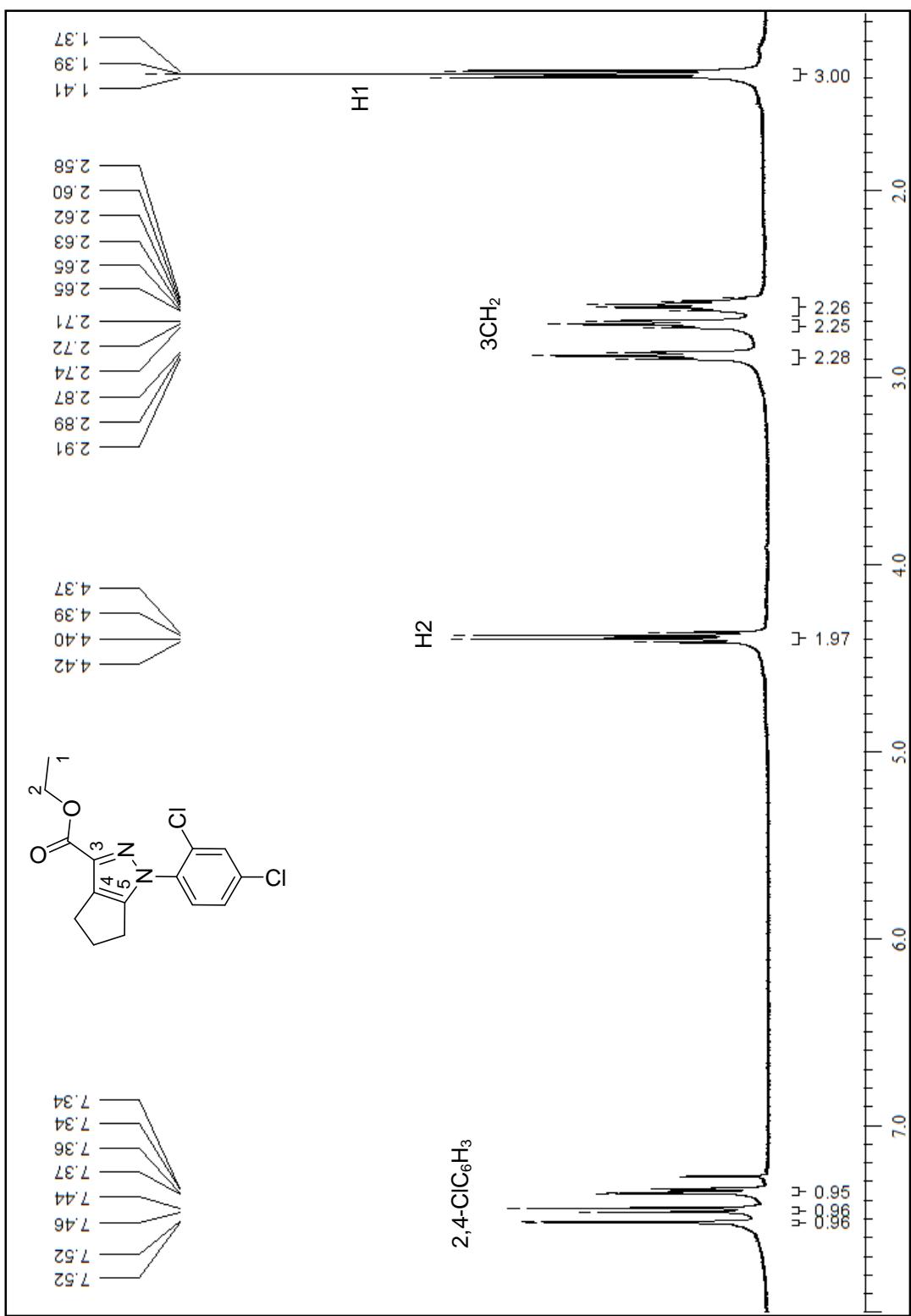


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazolo-3-carboxilato de etila (**(3j)**) em CDCl_3 .

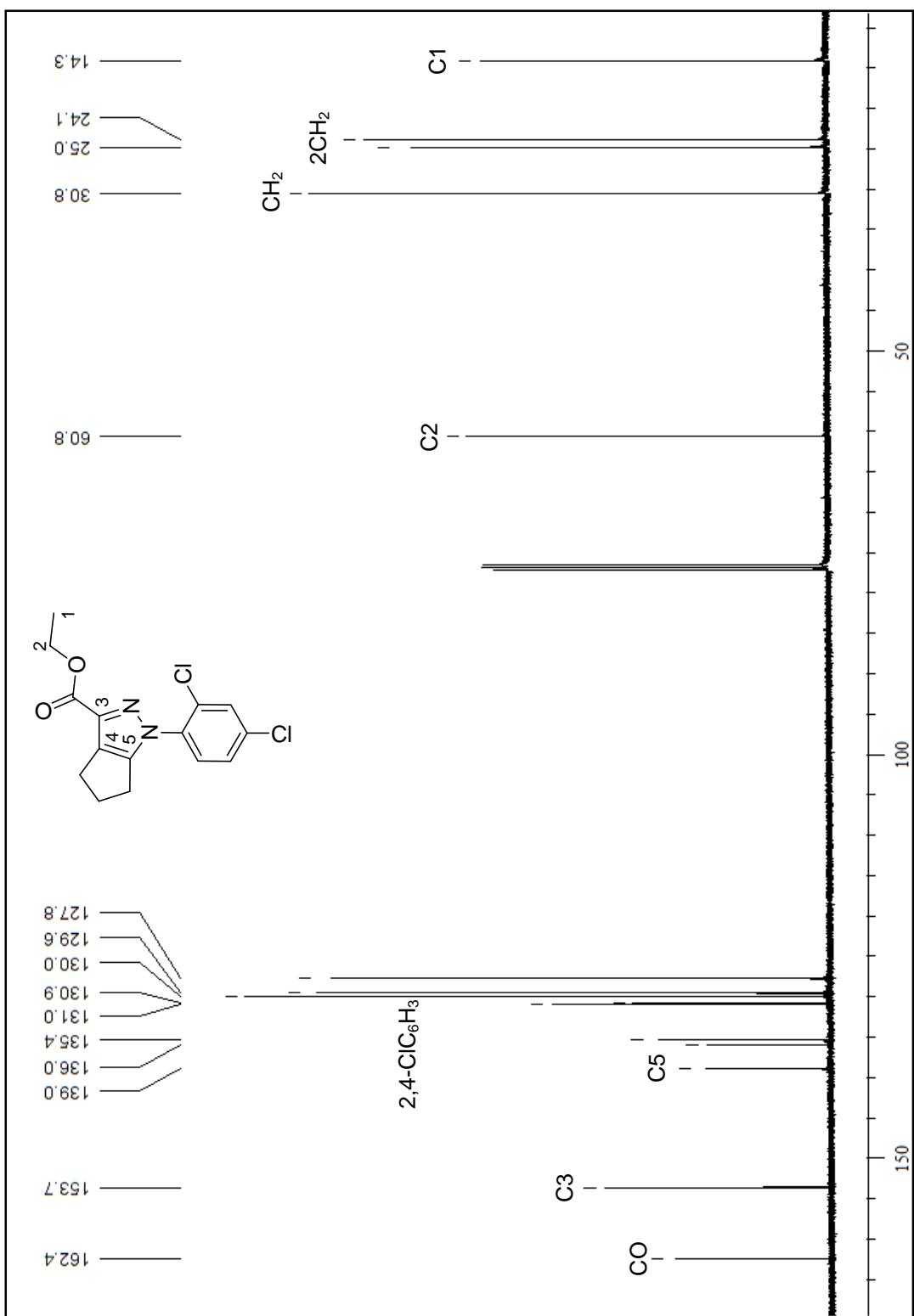


Figura 68. Espectro de RMN de ¹³C do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[cl]pyrazole-3-carboxilato de etila (**3j**) em CDCl₃.

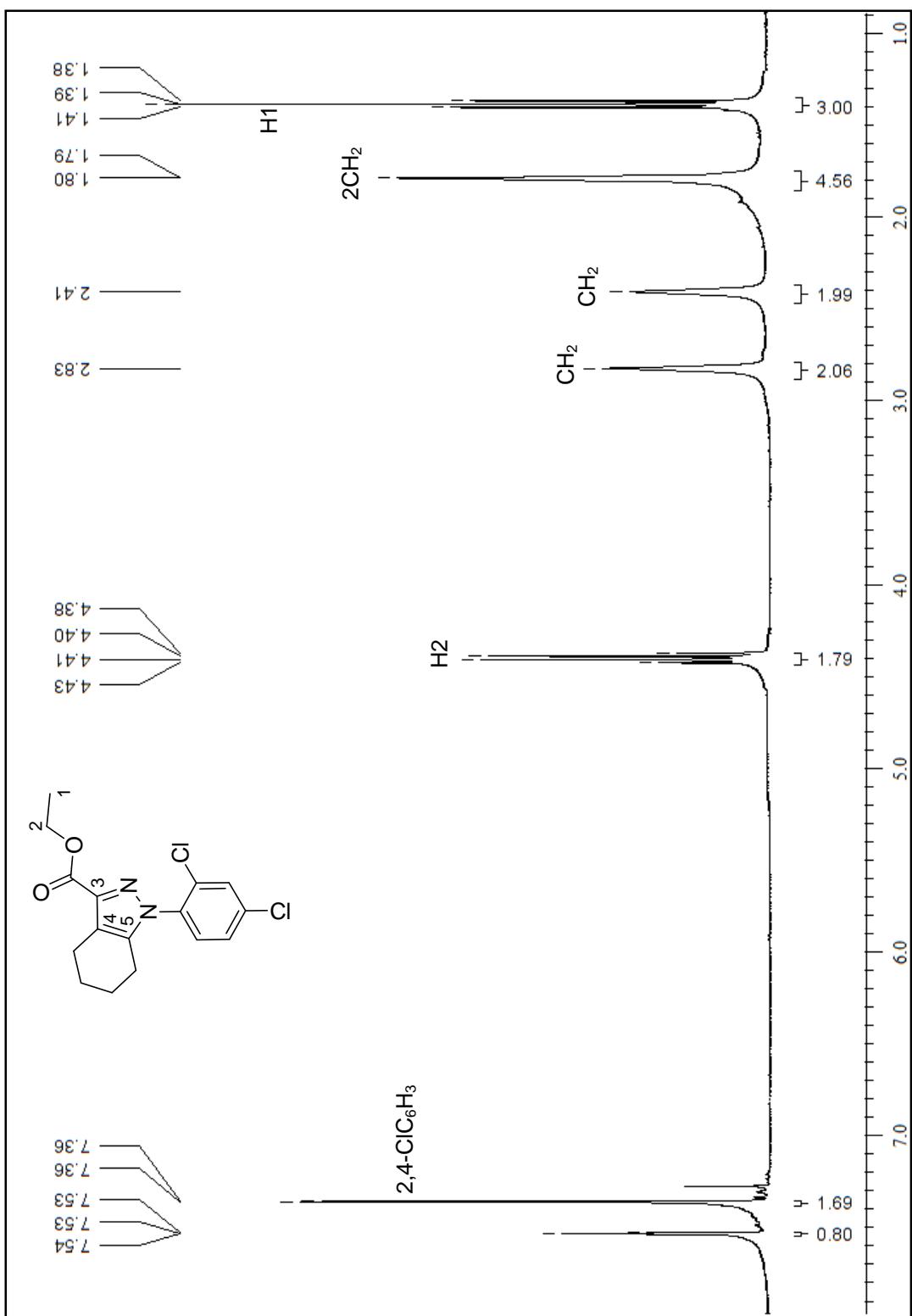


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H do ¹H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (**3k**) em CDCl₃.

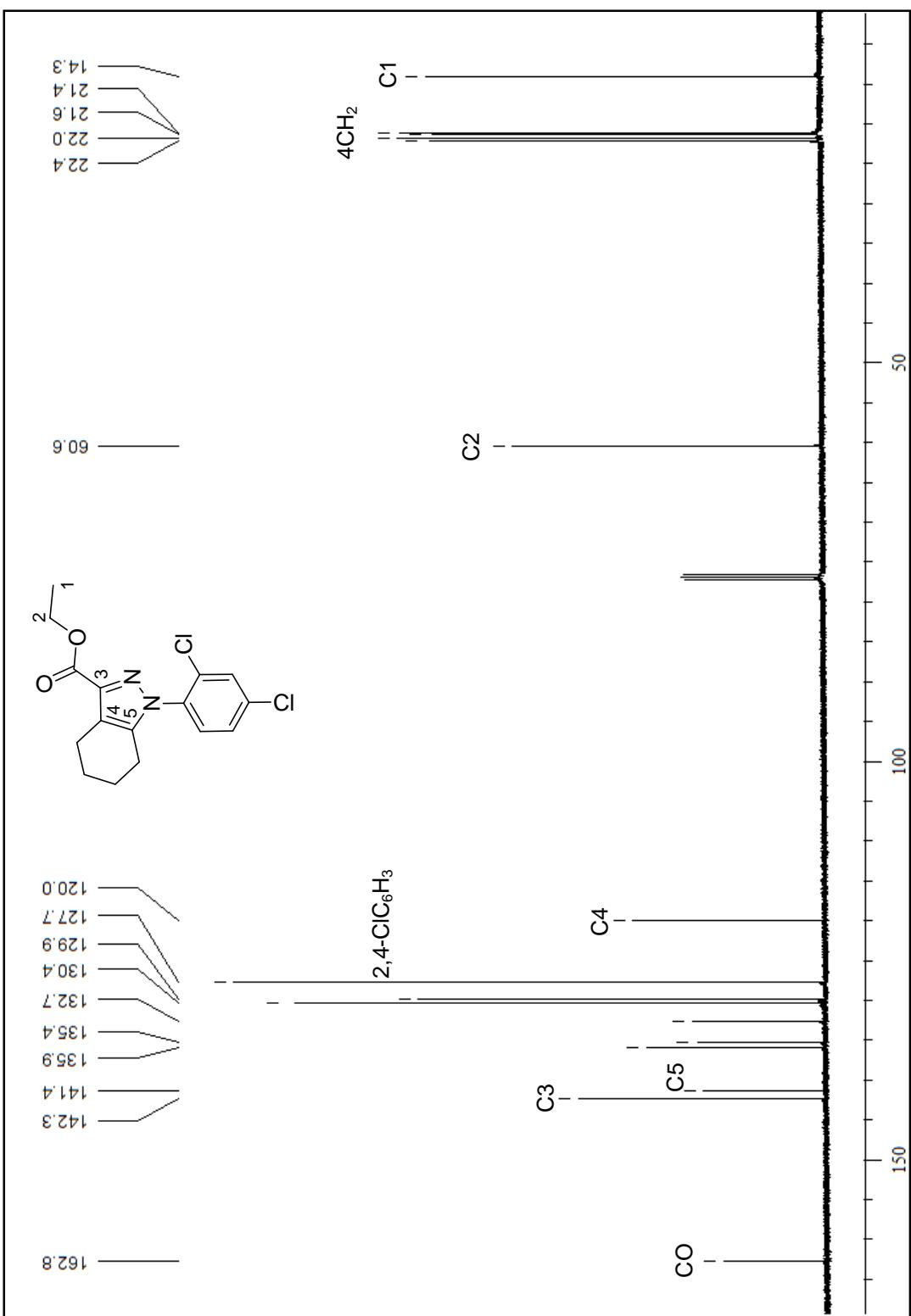


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (**3k**) em CDCl_3 .

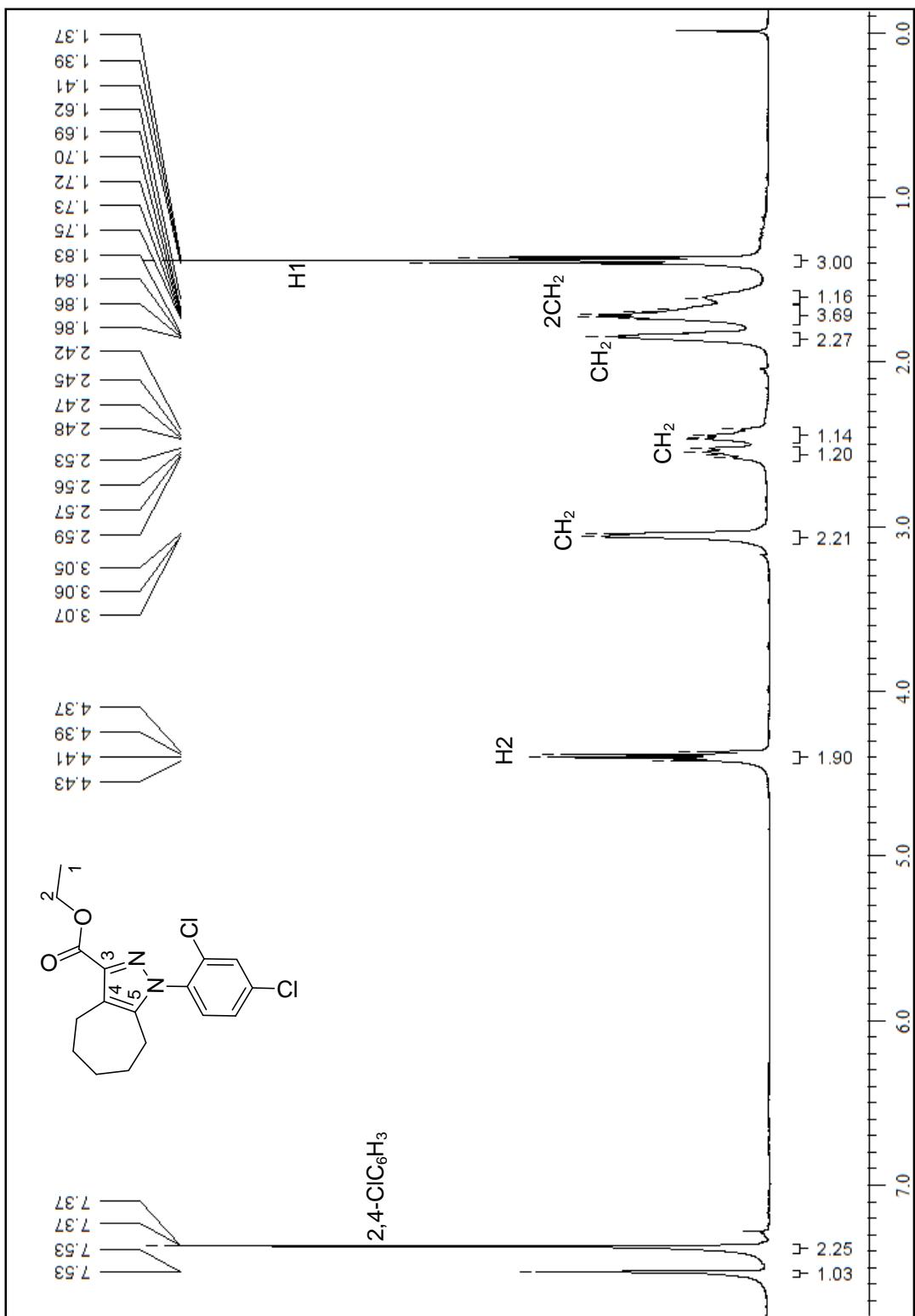


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1*H*-ciclohepta[c]pirazol-3-carboxilato de etila (**3I**) em CDCl_3 .

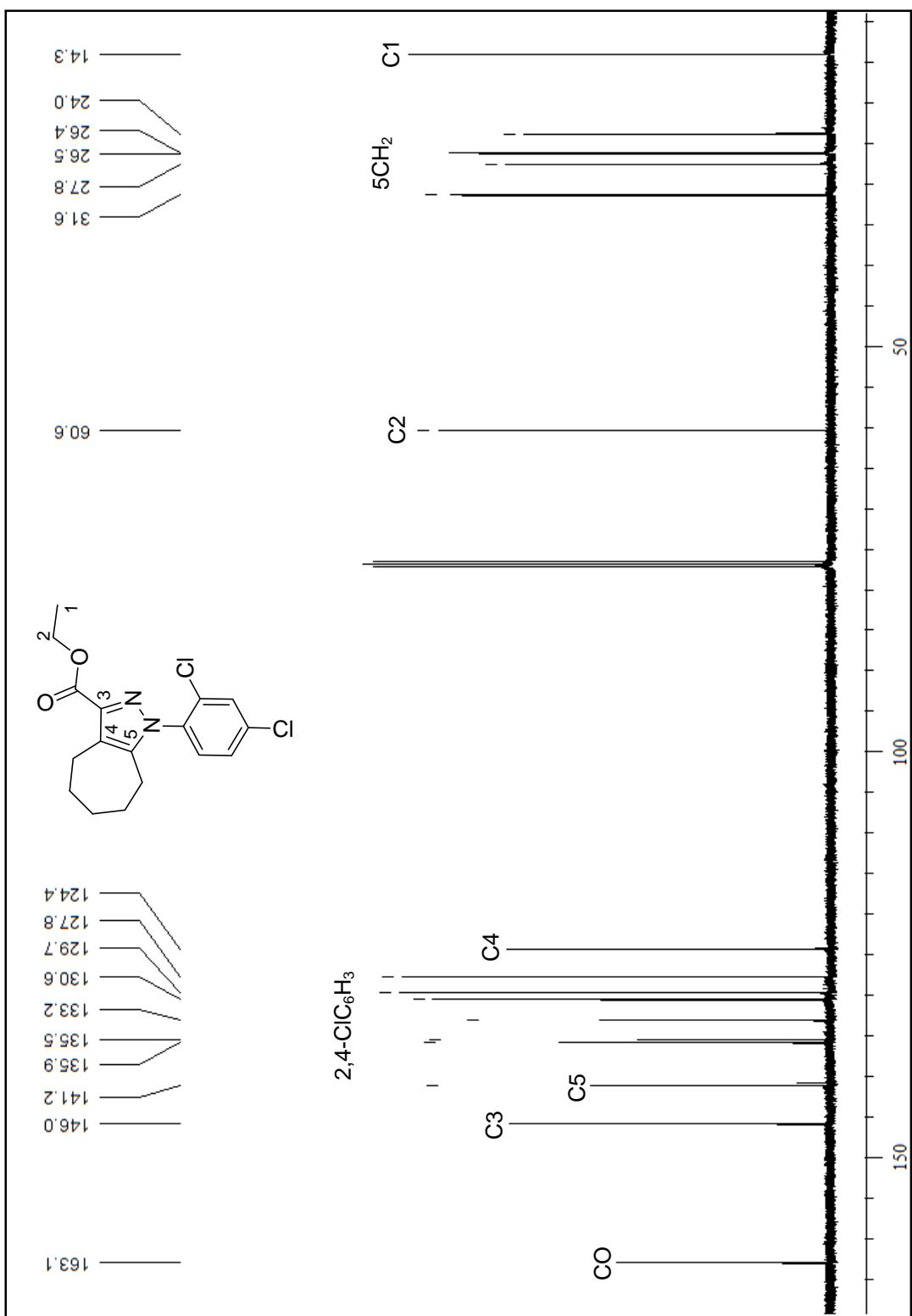


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-1*H*-ciclohepta[cl]pirazol-3-carboxilato de etila (**3**) em CDCl_3 .

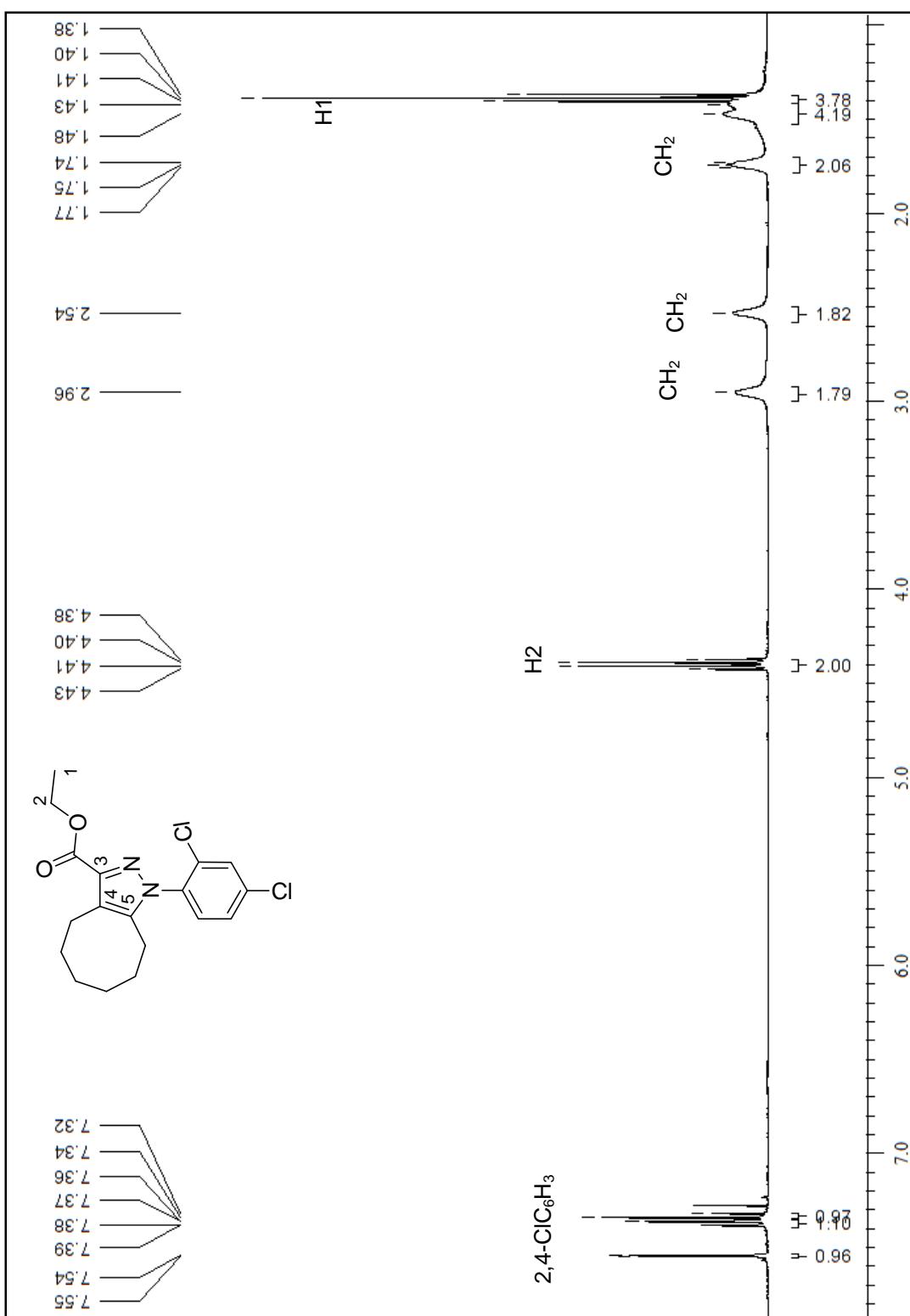


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-cicloocta[*c*]pirazol-3-carboxilato de etila (**3m**) em CDCl_3 .

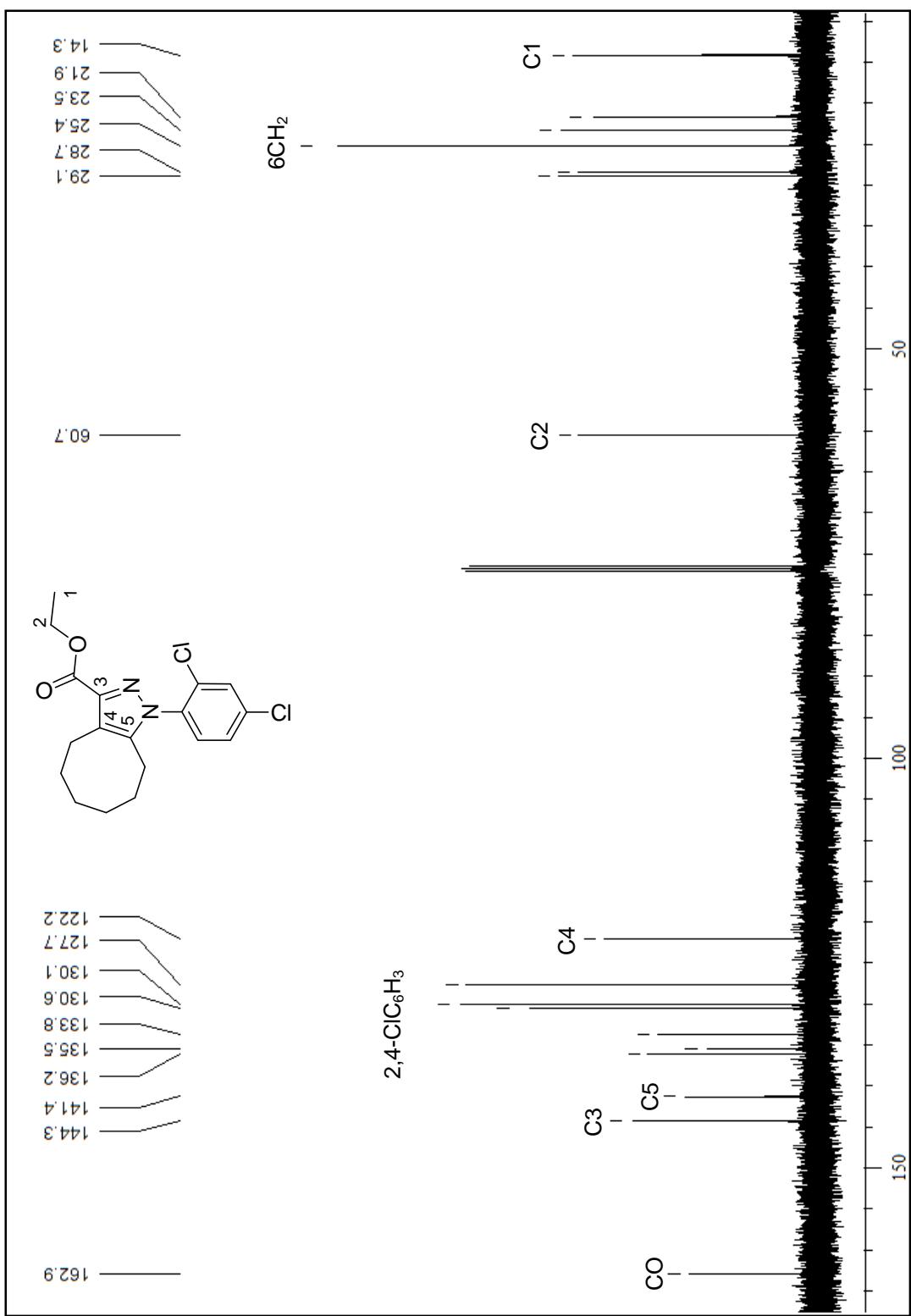


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol-3-carboxilato de etila (**3m**) em CDCl_3 .

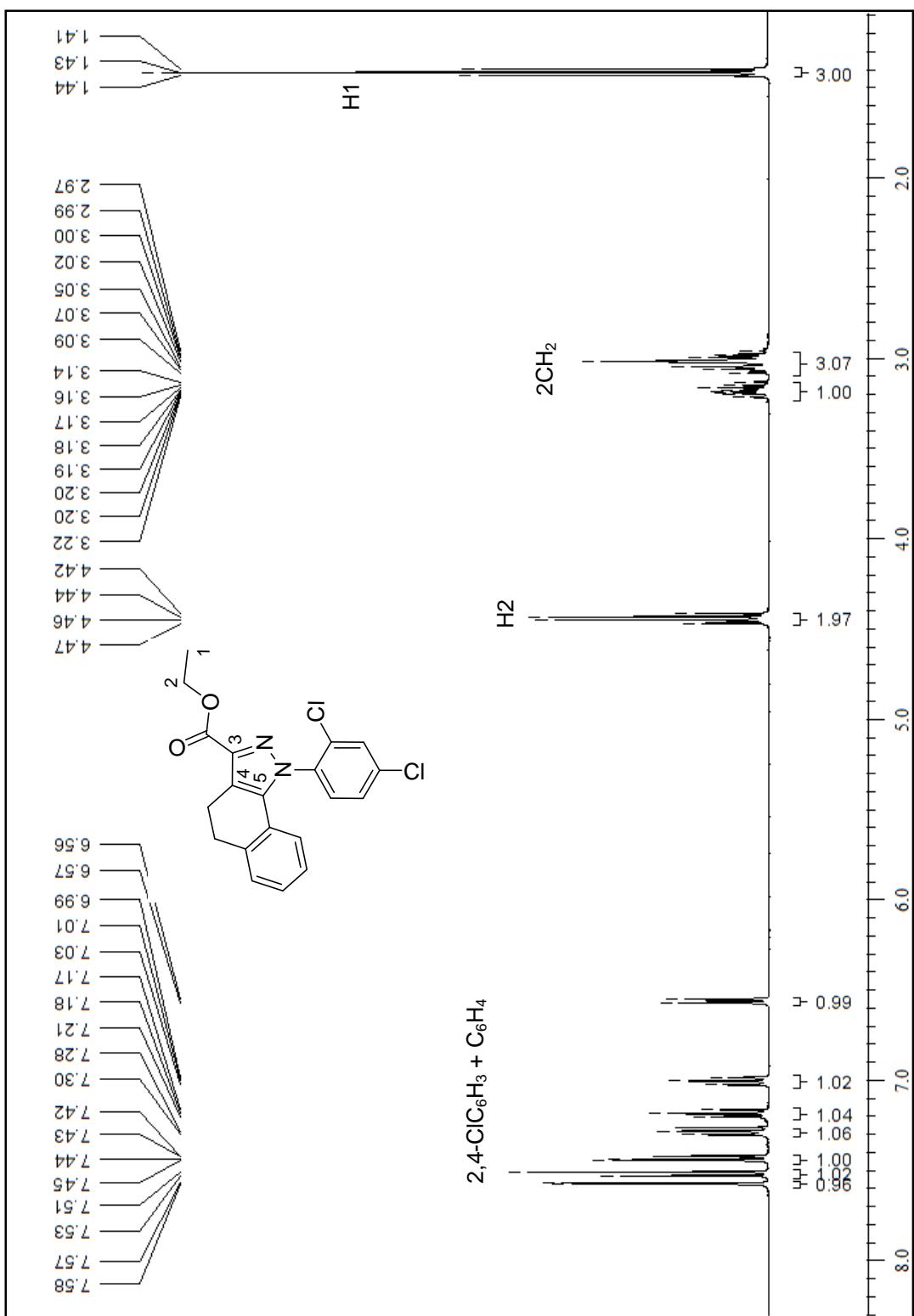


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-didro-1*H*-benzo[g]indazol-3-carboxilato de étila (**3n**) em CDCl_3 .

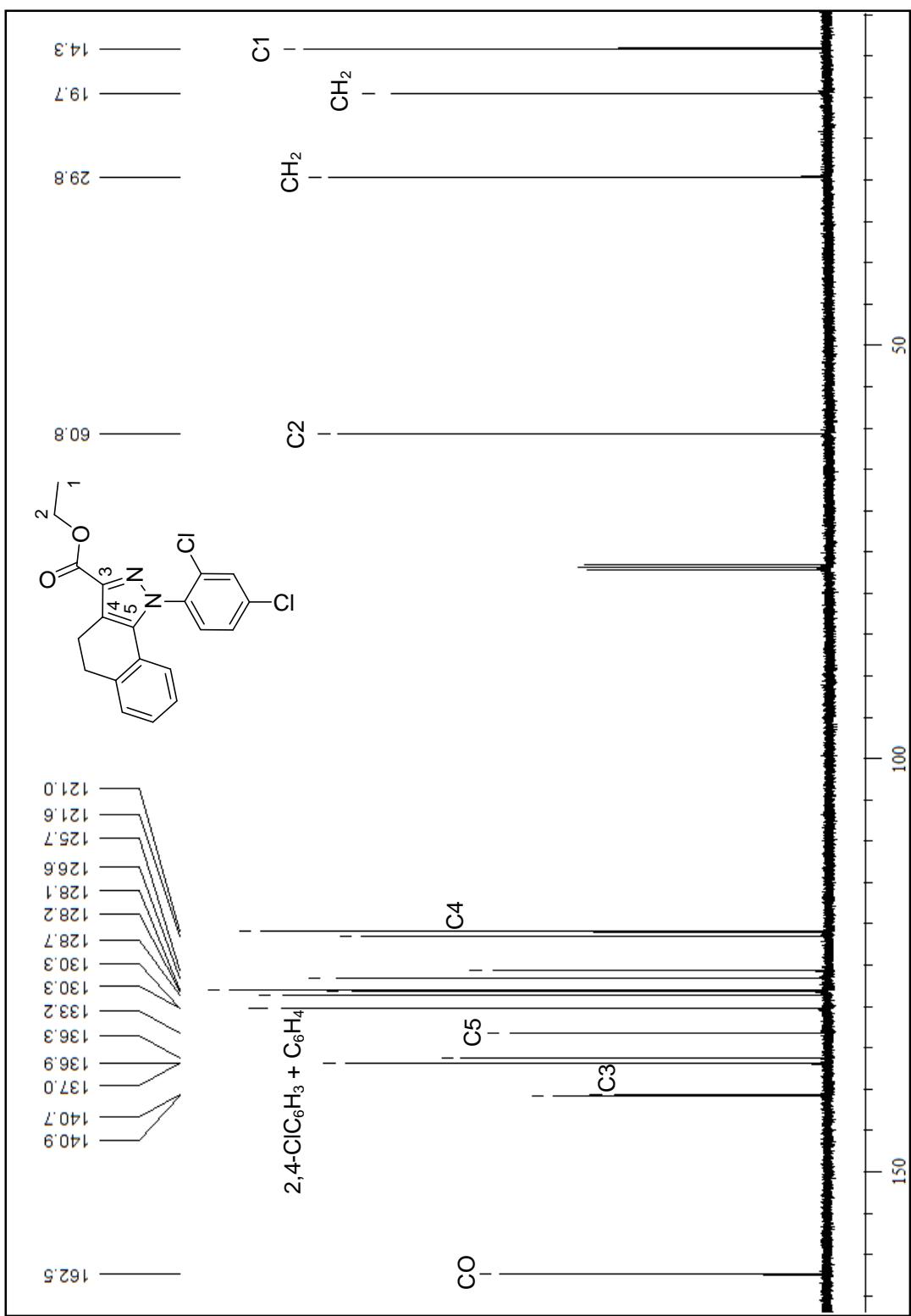


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-didro-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (**3n**) em CDCl_3 .

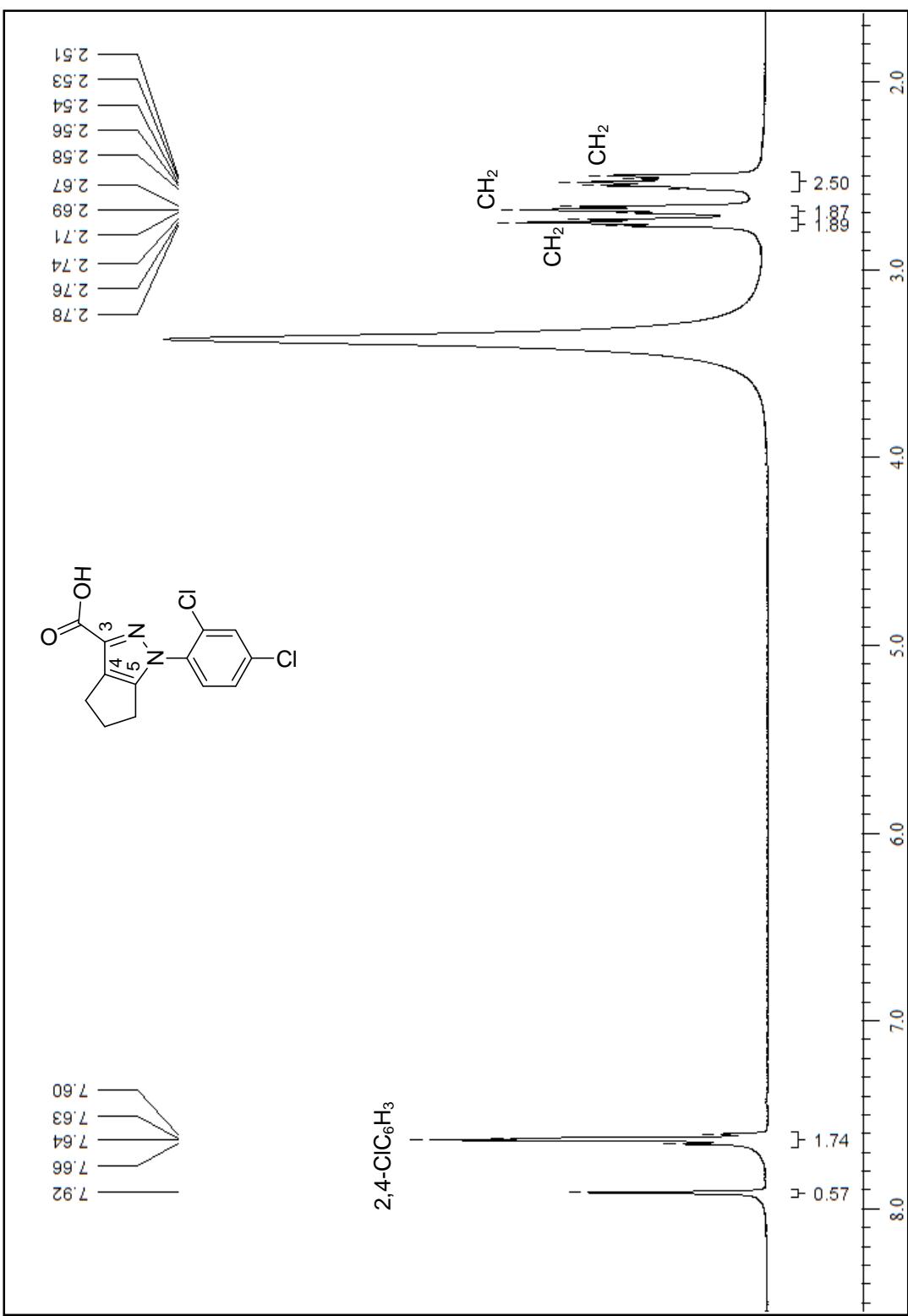


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H do Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahydropyrazole[*c*]pirazólico (**4j**) em DMSO-d₆.

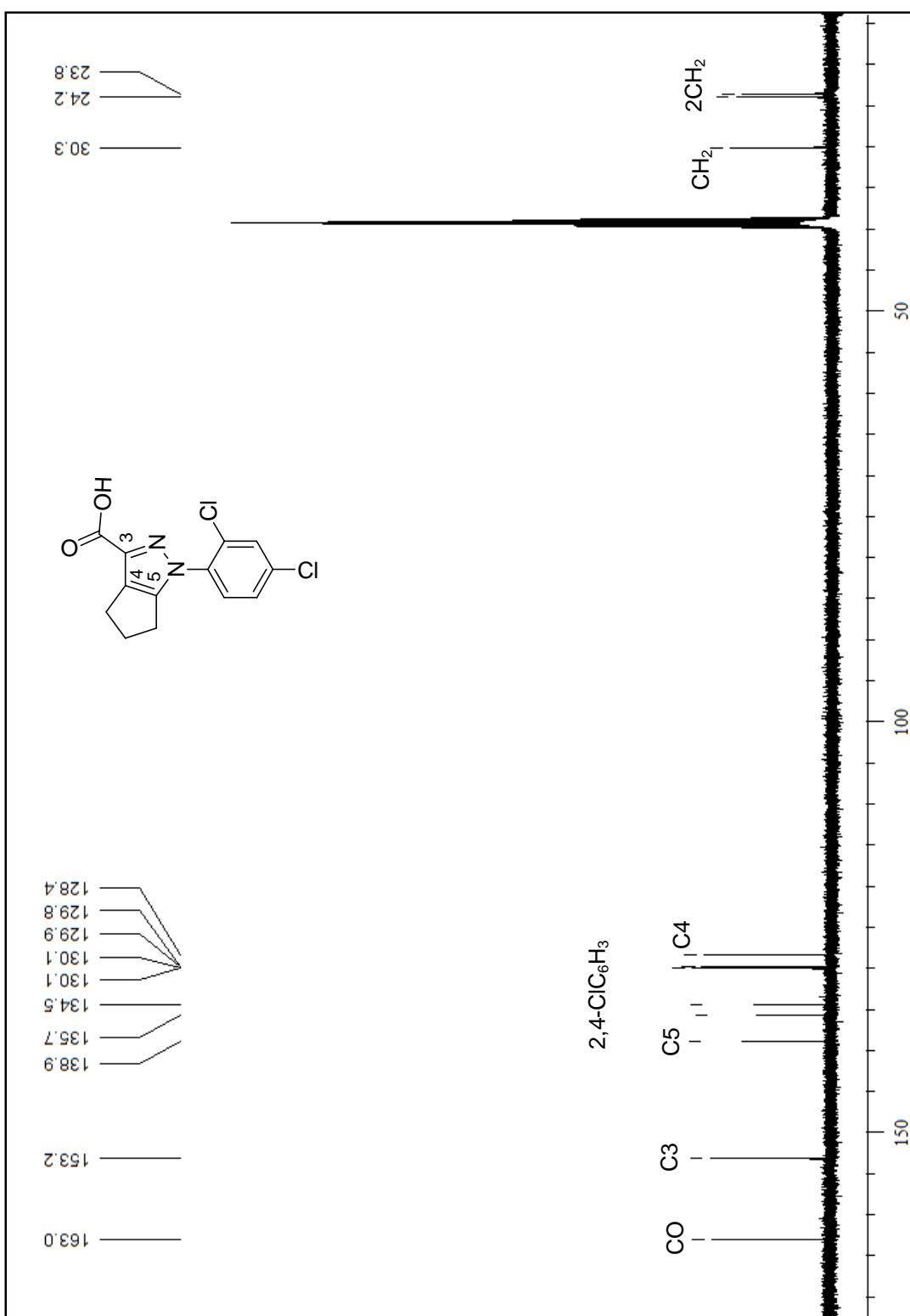


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetraidroclopenta[c]pyrazole-3-carboxílico (**4j**) em DMSO- d_6 .

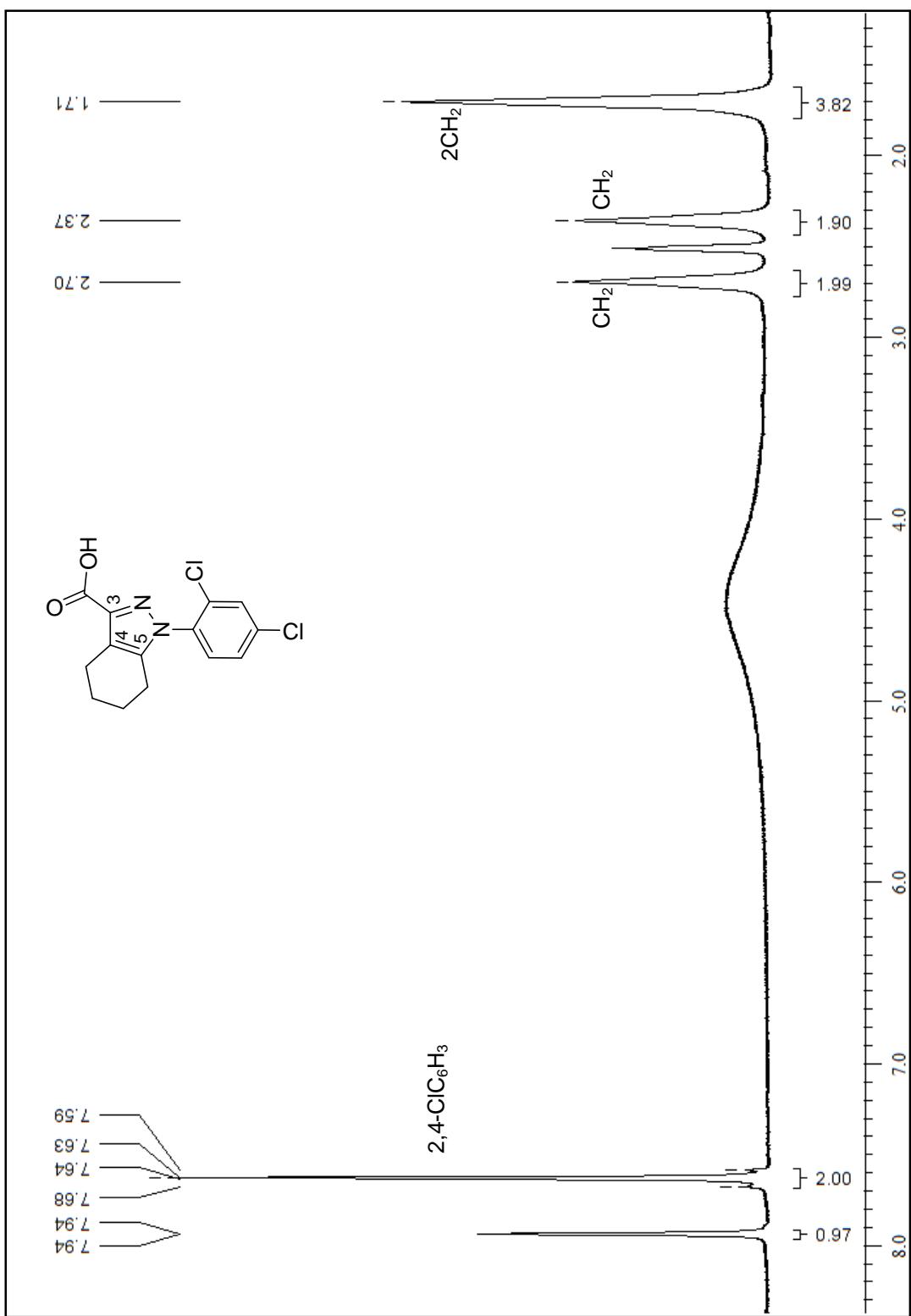


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxílico (**4k**) em DMSO-d_6 .

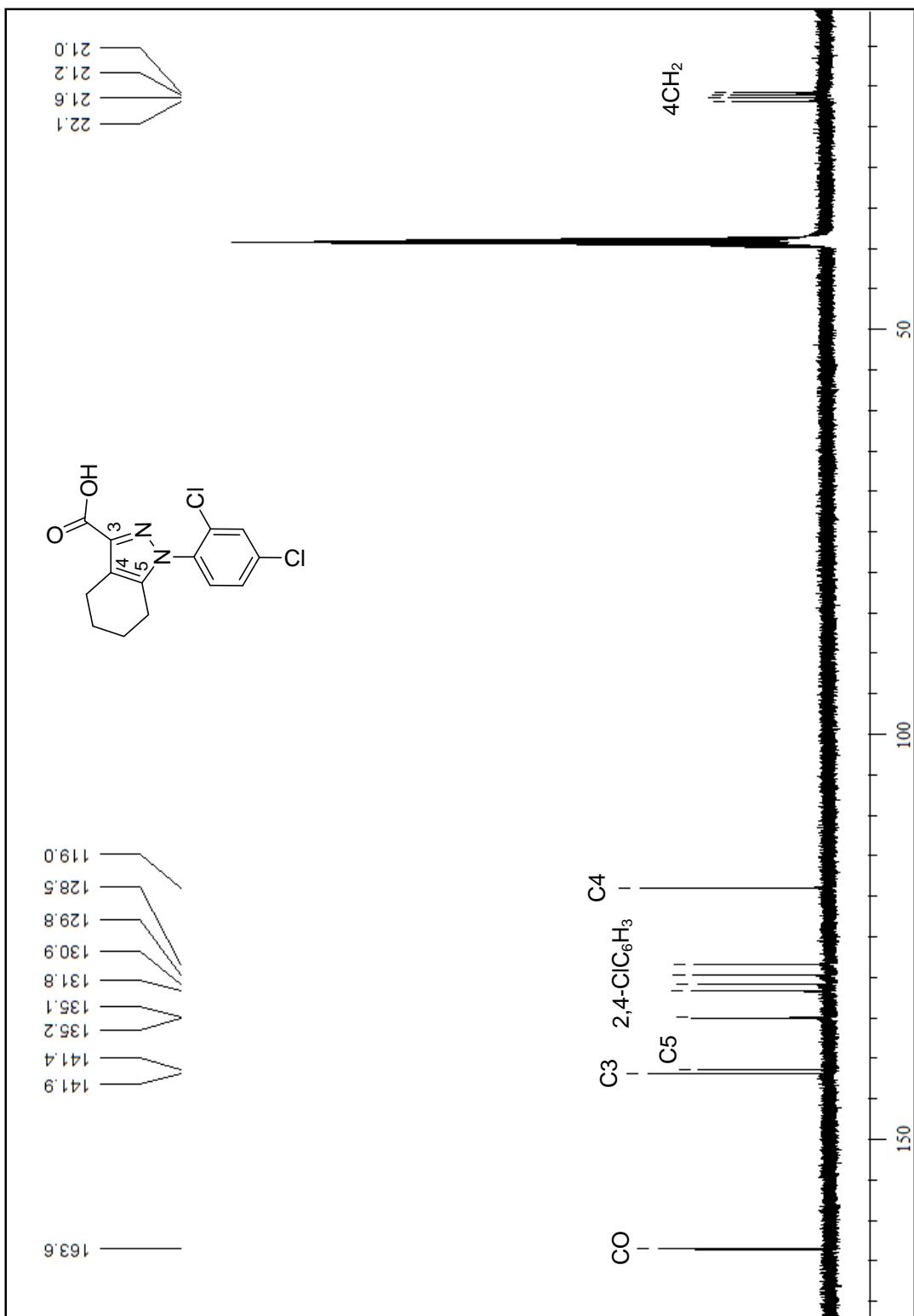


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxílico (**4k**) em DMSO- d_6 .

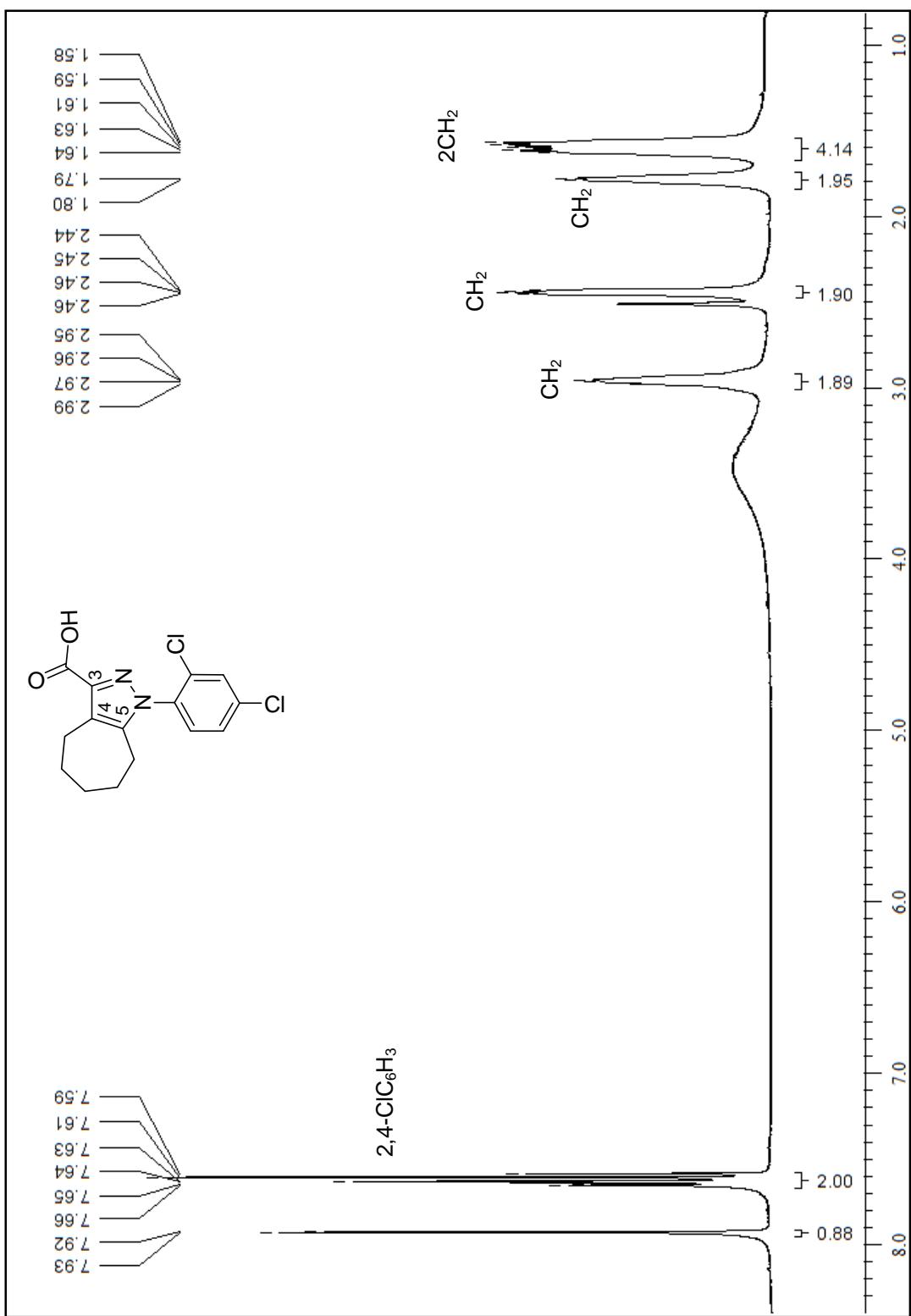


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-ciclohepta[c]pirazol-3-carboxílico (**4I**) em DMSO- d_6 .

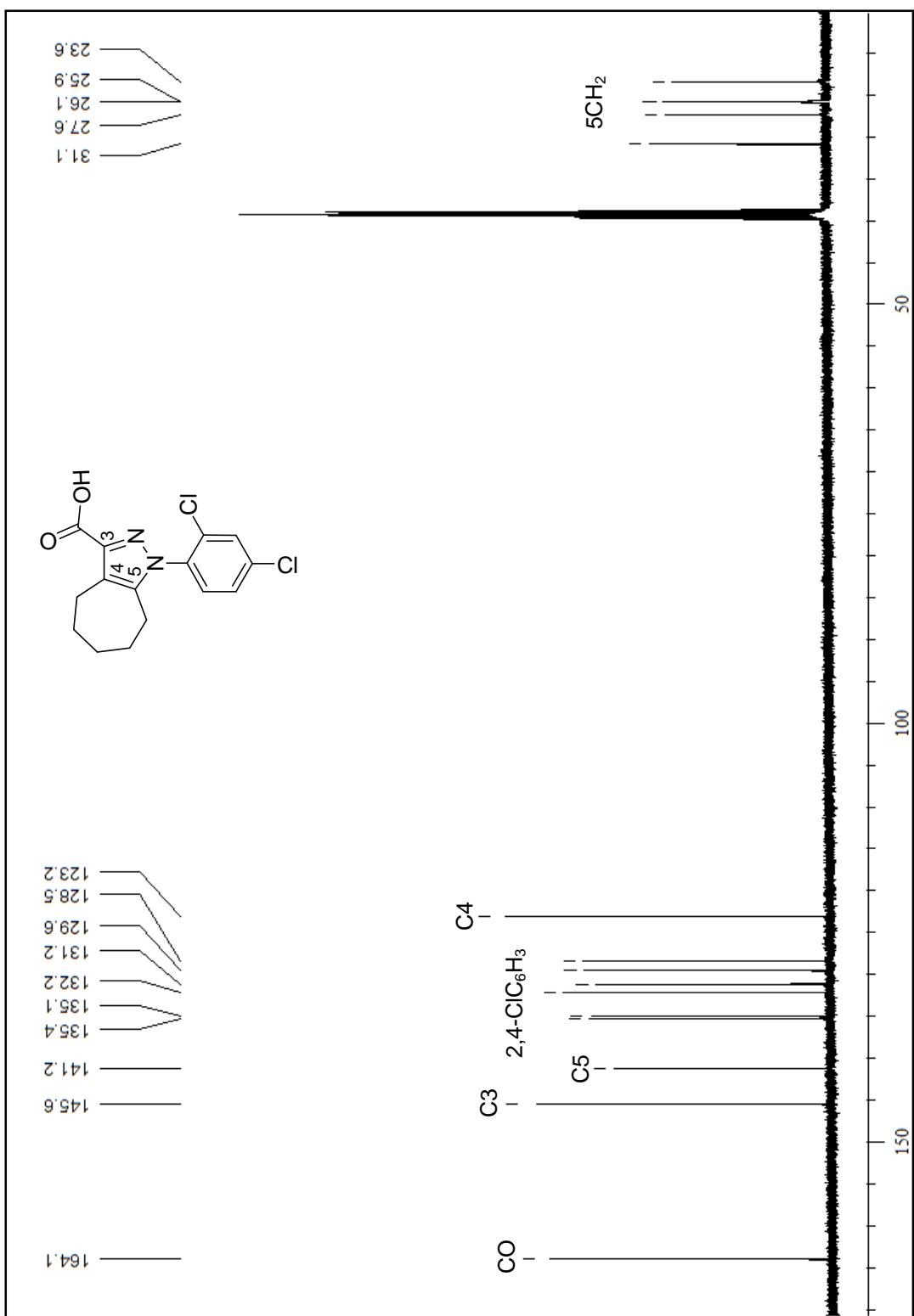


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-ciclohepta[cl]pirazol-3-carboxílico (**4I**) em DMSO- d_6 .

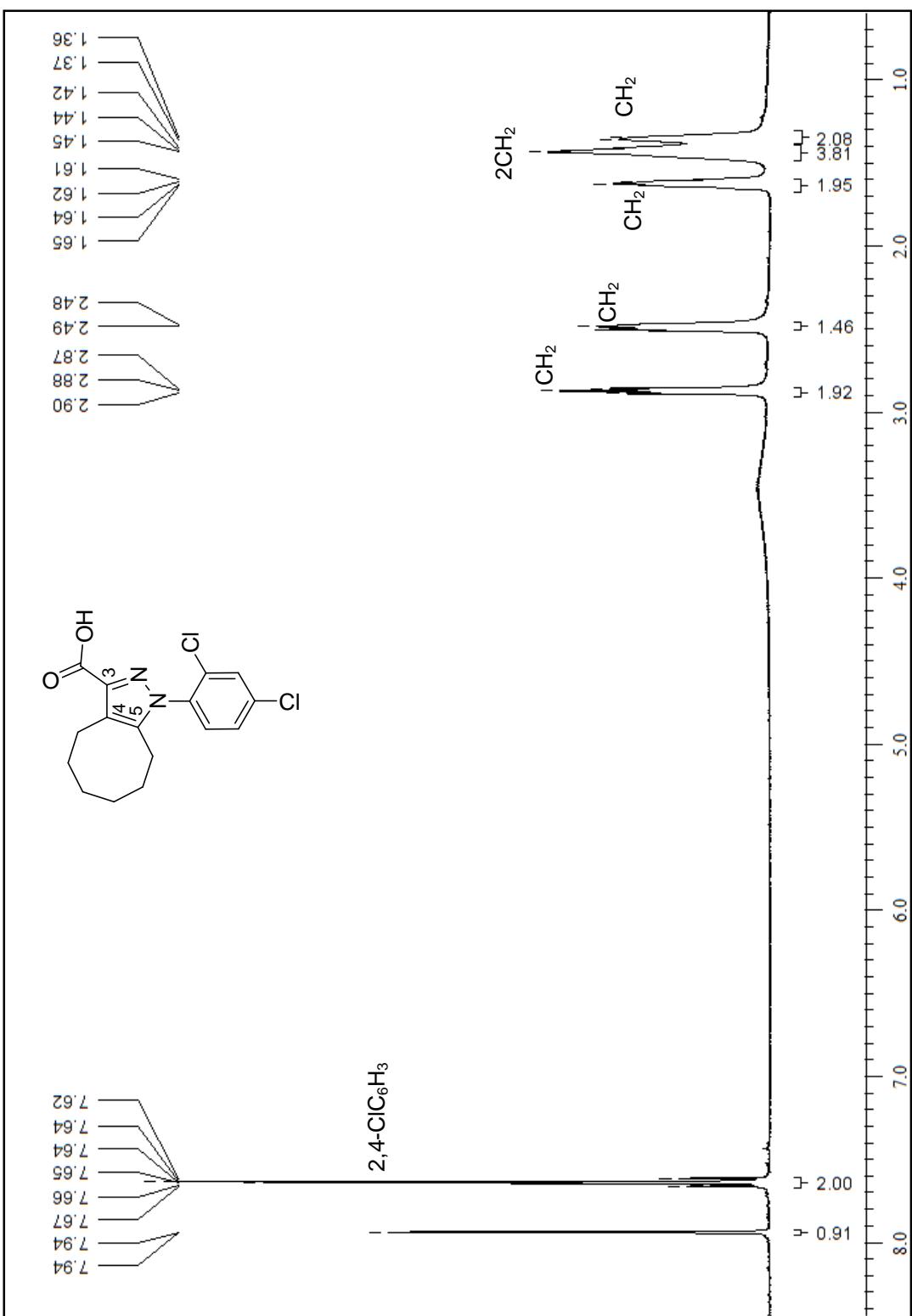


Figura 83. Espectro de RMN de ¹H do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-3-etylcarboxílico (**4m**) em DMSO-d₆.

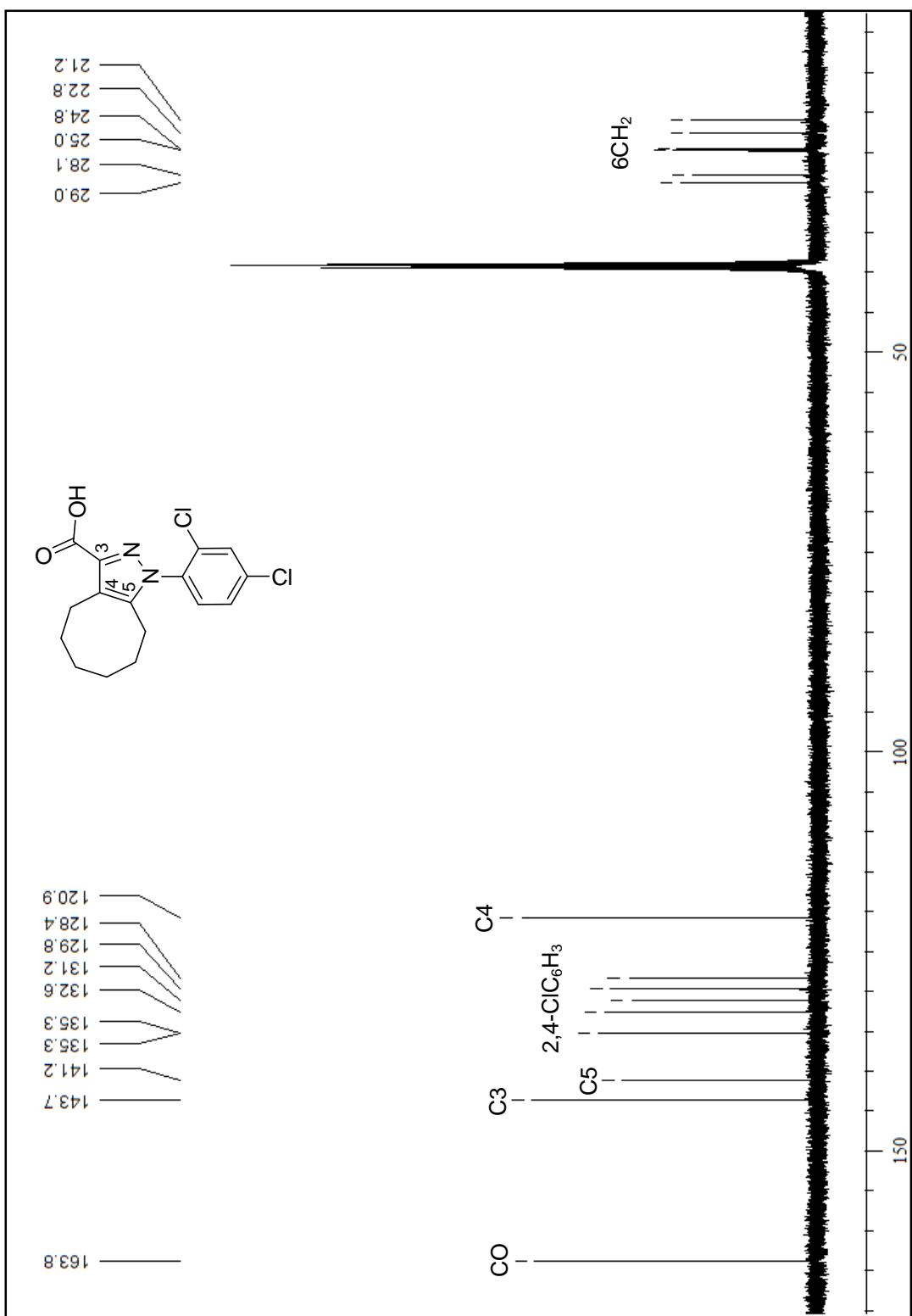


Figura 84. Espectro de RMN de ¹³C do Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-3-etilcarboxilato-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol-3-carboxilico (**4m**) em DMSO-d₆.

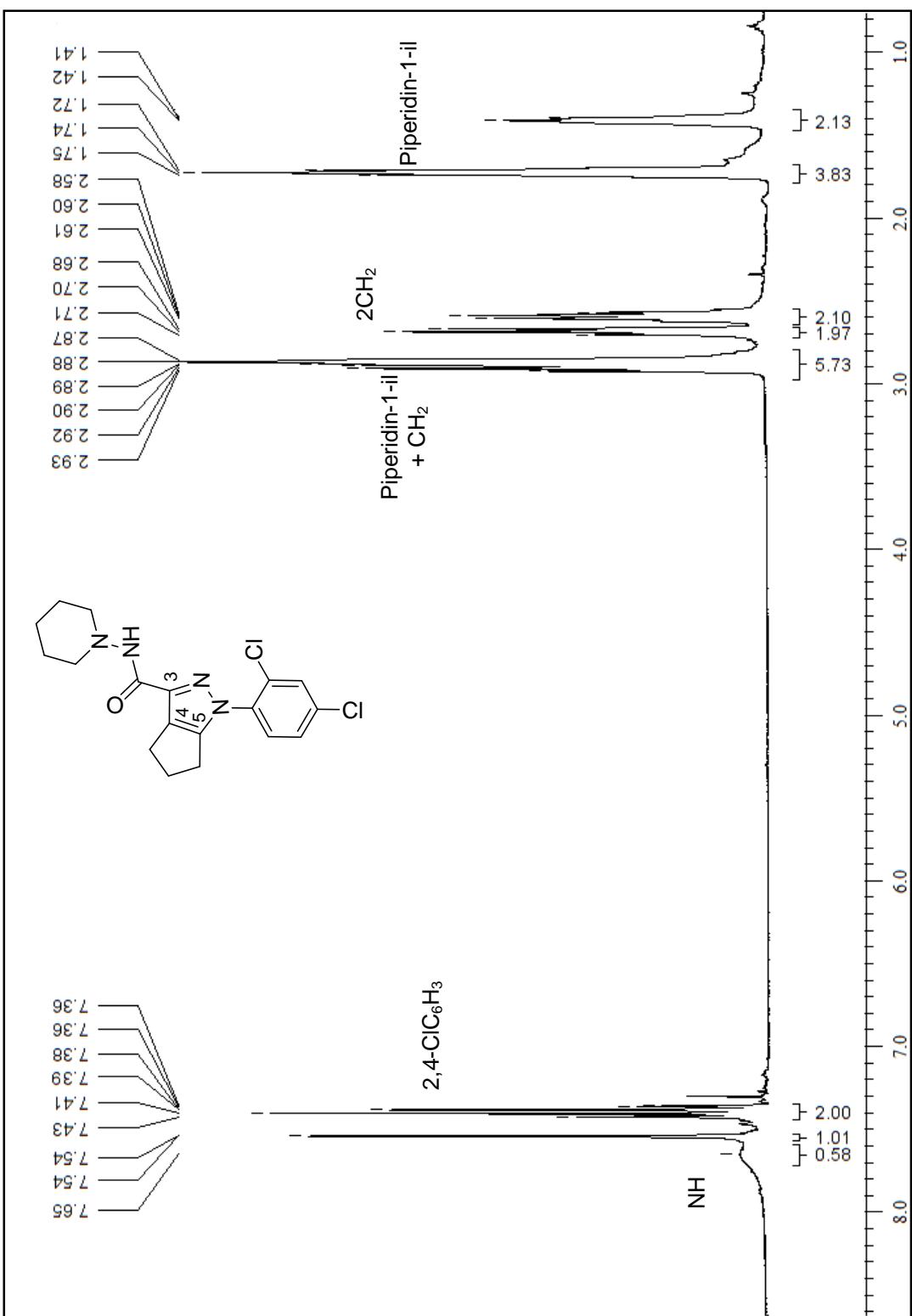


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-il)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxiamida (**5**) em CDCl_3 .

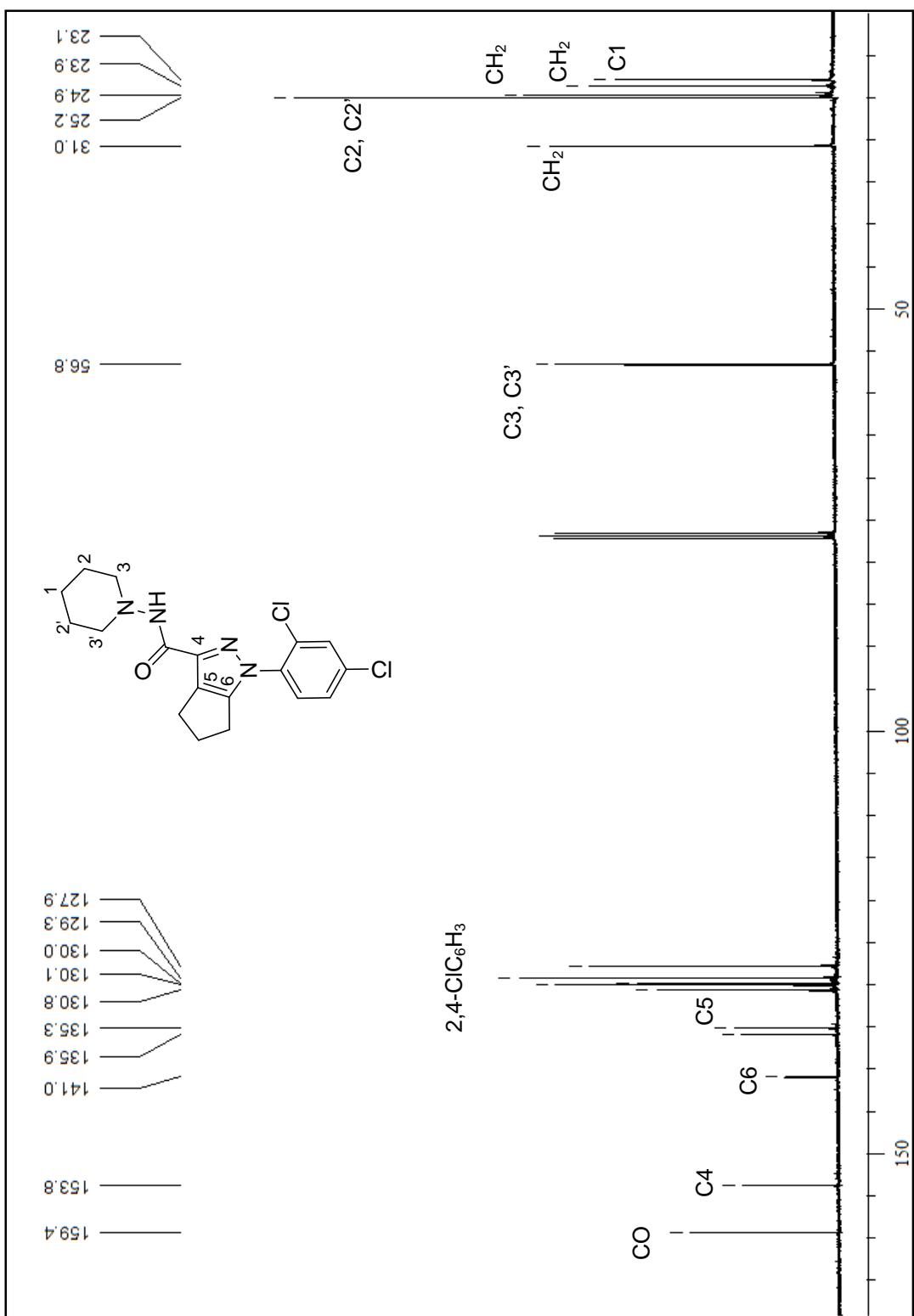


Figura 86. Espectro de RMN de ¹³C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxiamida (**5**) em CDCl₃.

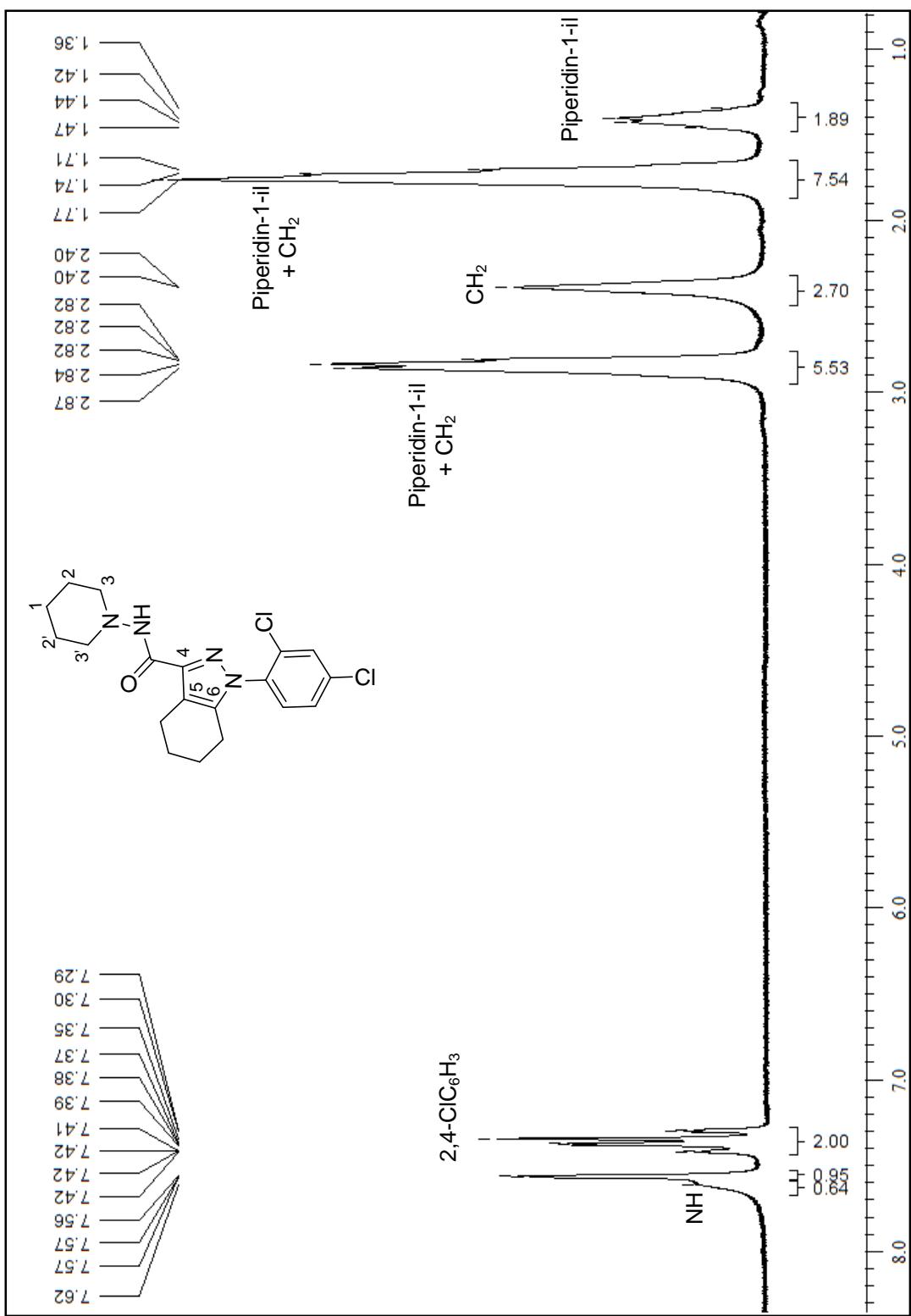


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)- N -(piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxiamida (**6**) em CDCl_3 .

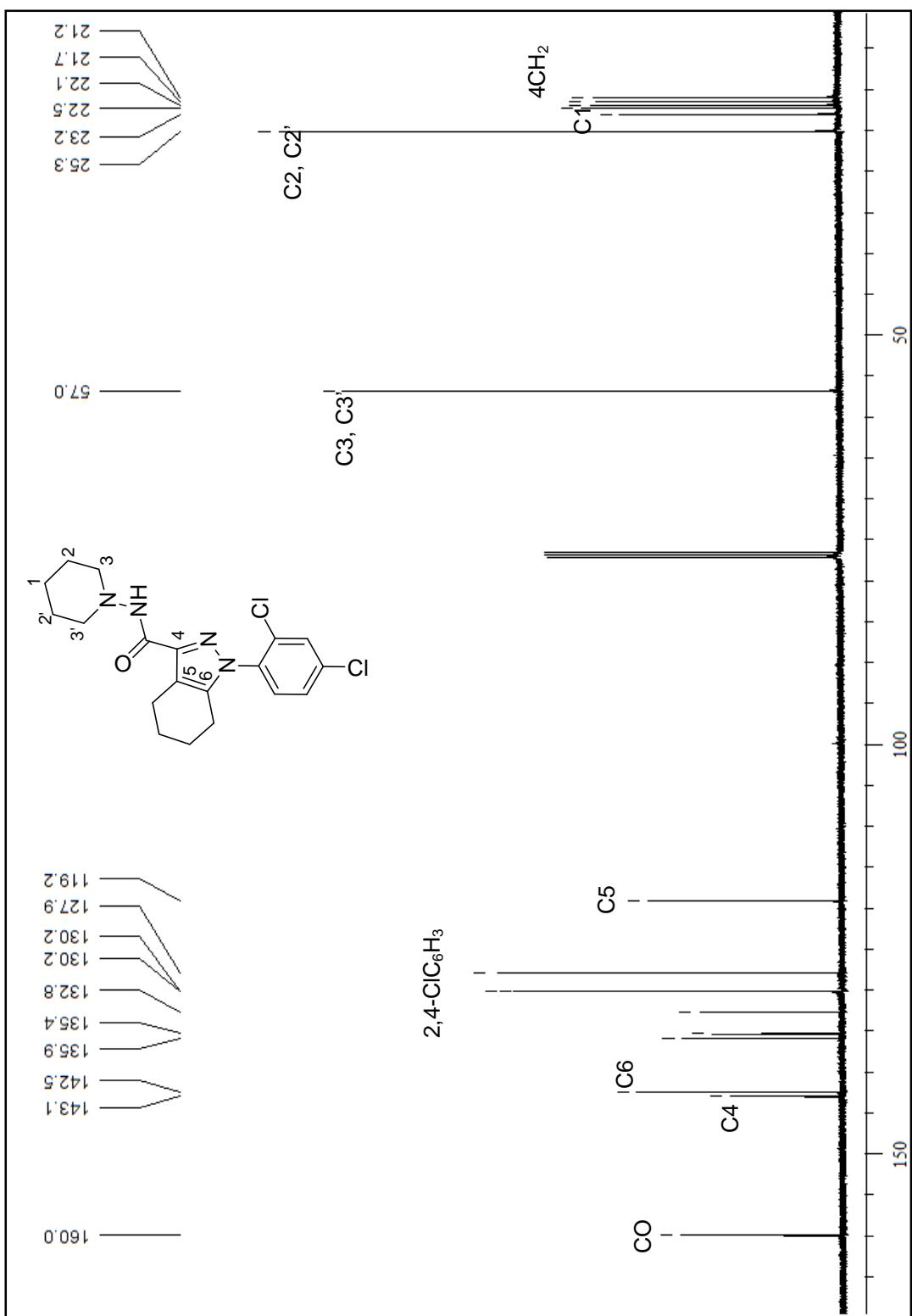


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do -(2,4-Diclorofenil)-*N*-(piperidin-1-i)-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazol-3-carboxiamida (**6**) em CDCl_3 .

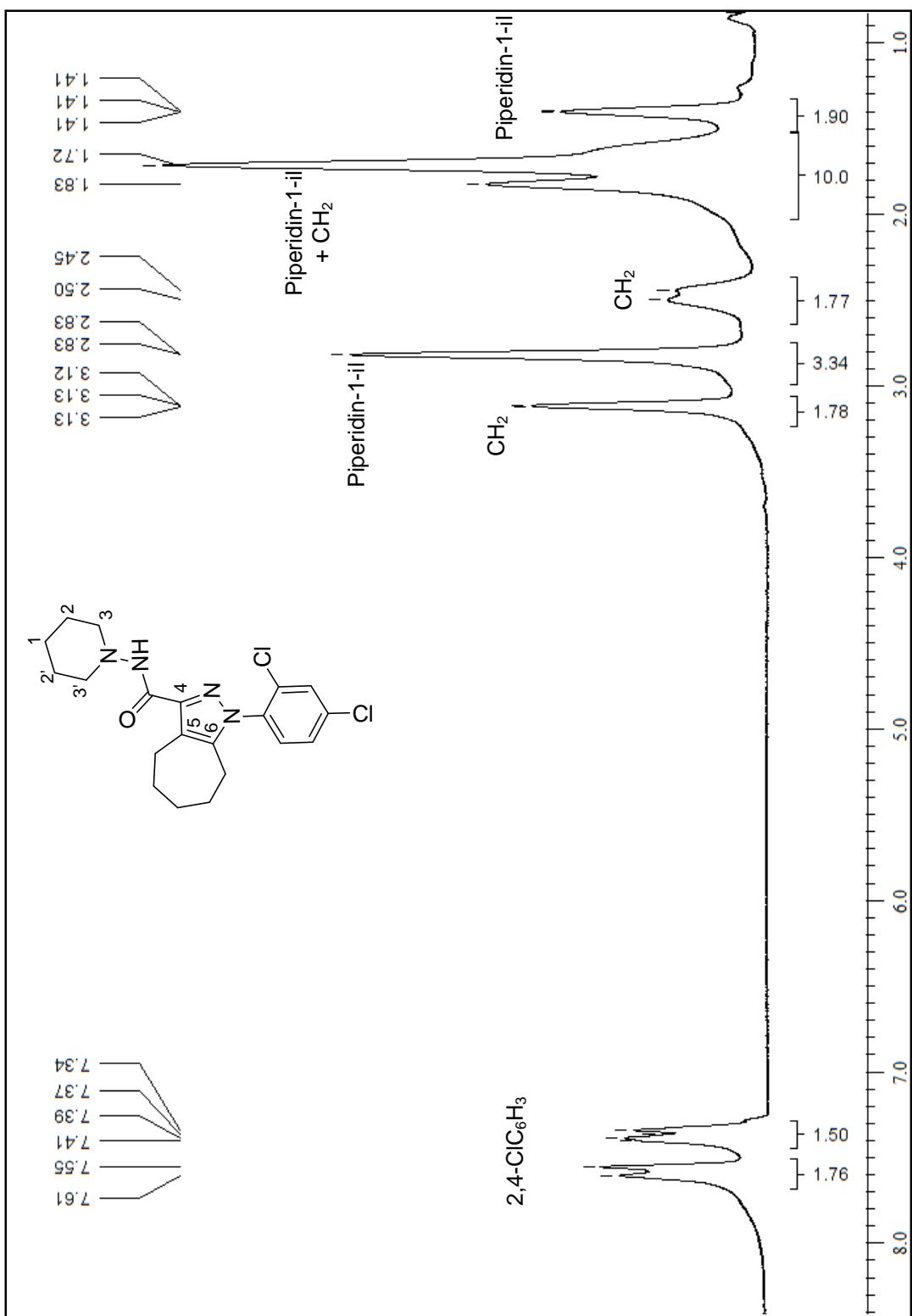


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1,4,5,6,7,8-hexahydrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (7) em CDCl_3 .

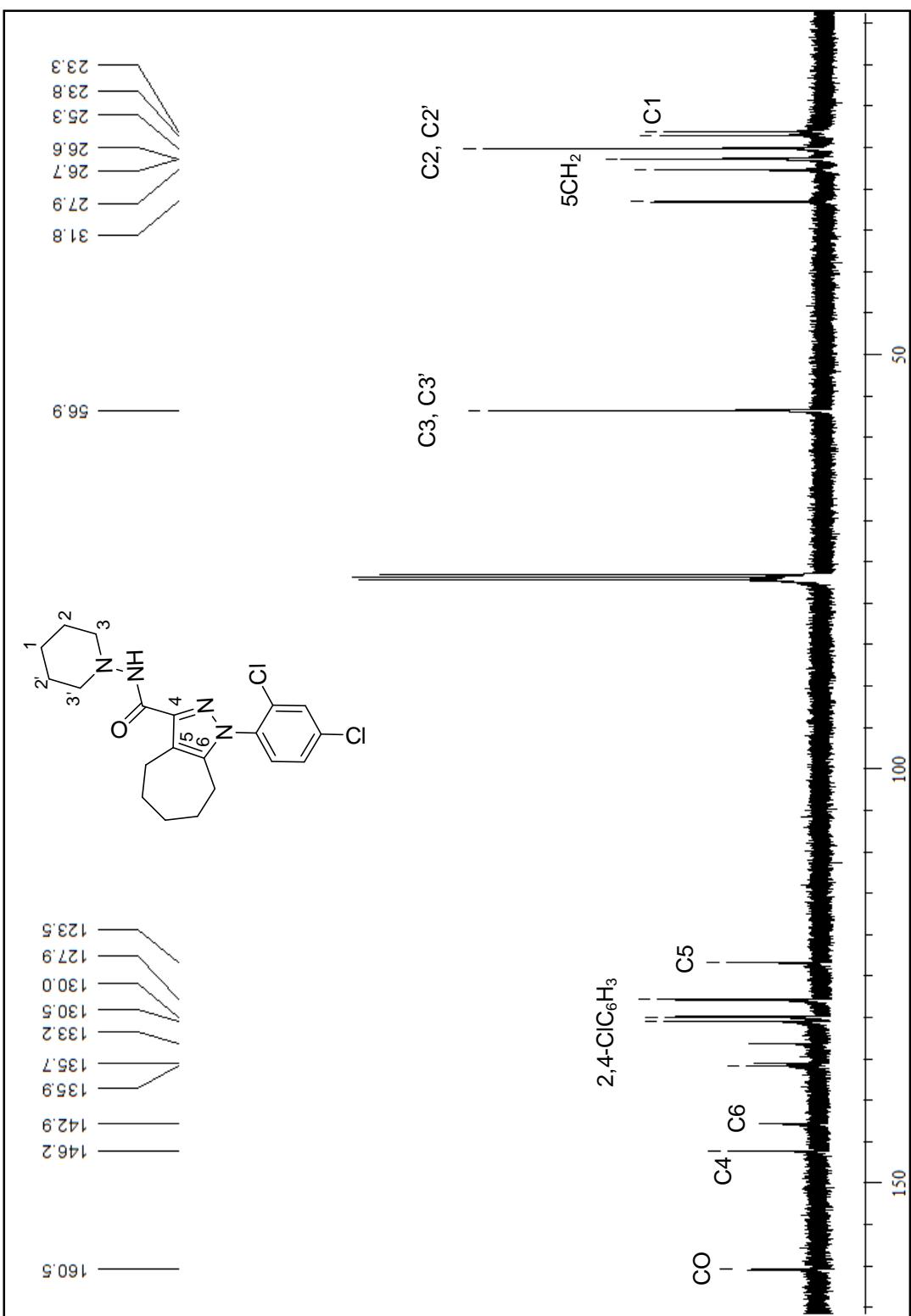


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)- N -(piperidin-1-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (7) em CDCl_3 .

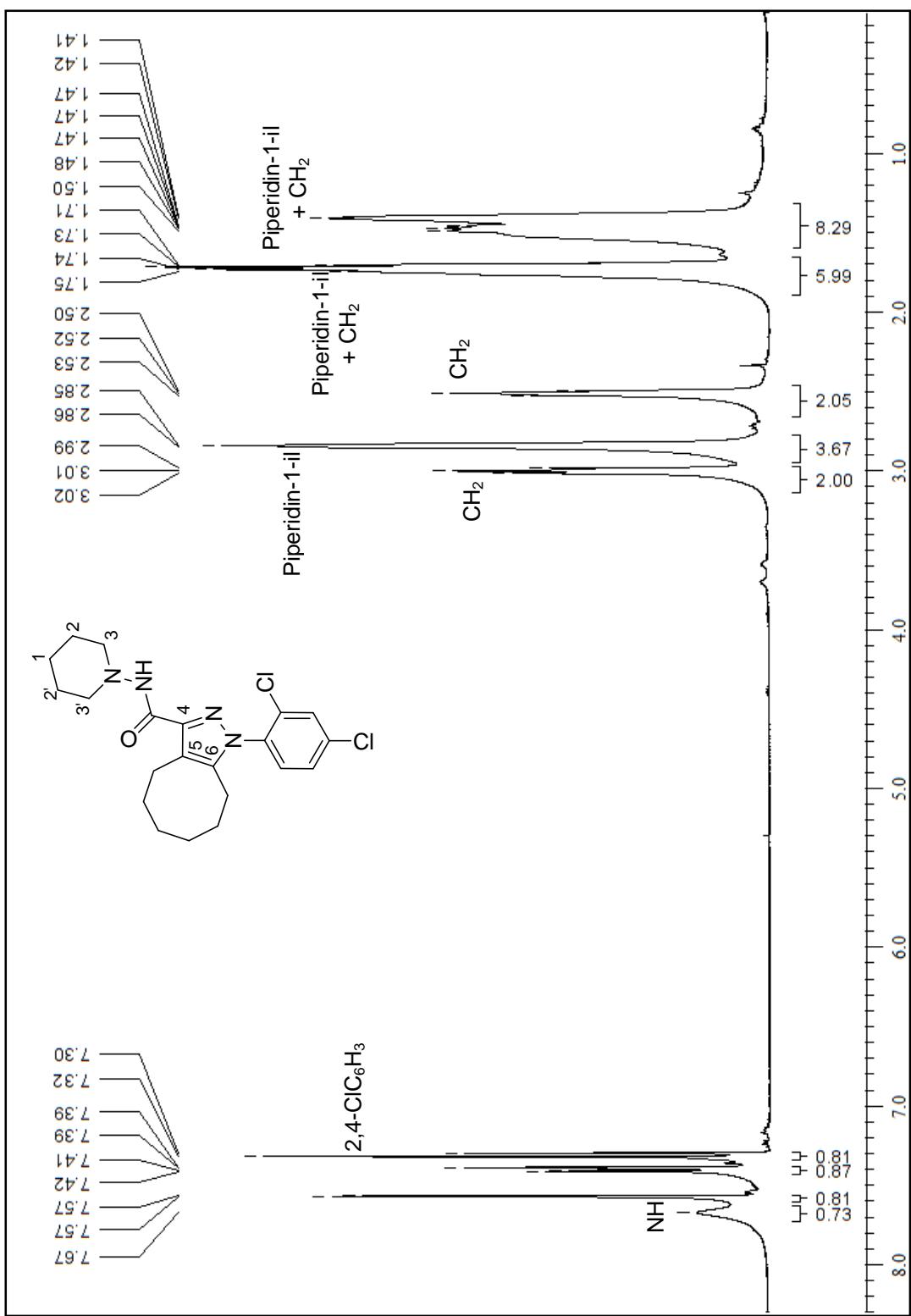


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[c]pirazol-3-carboxamida (8) em CDCl_3 .

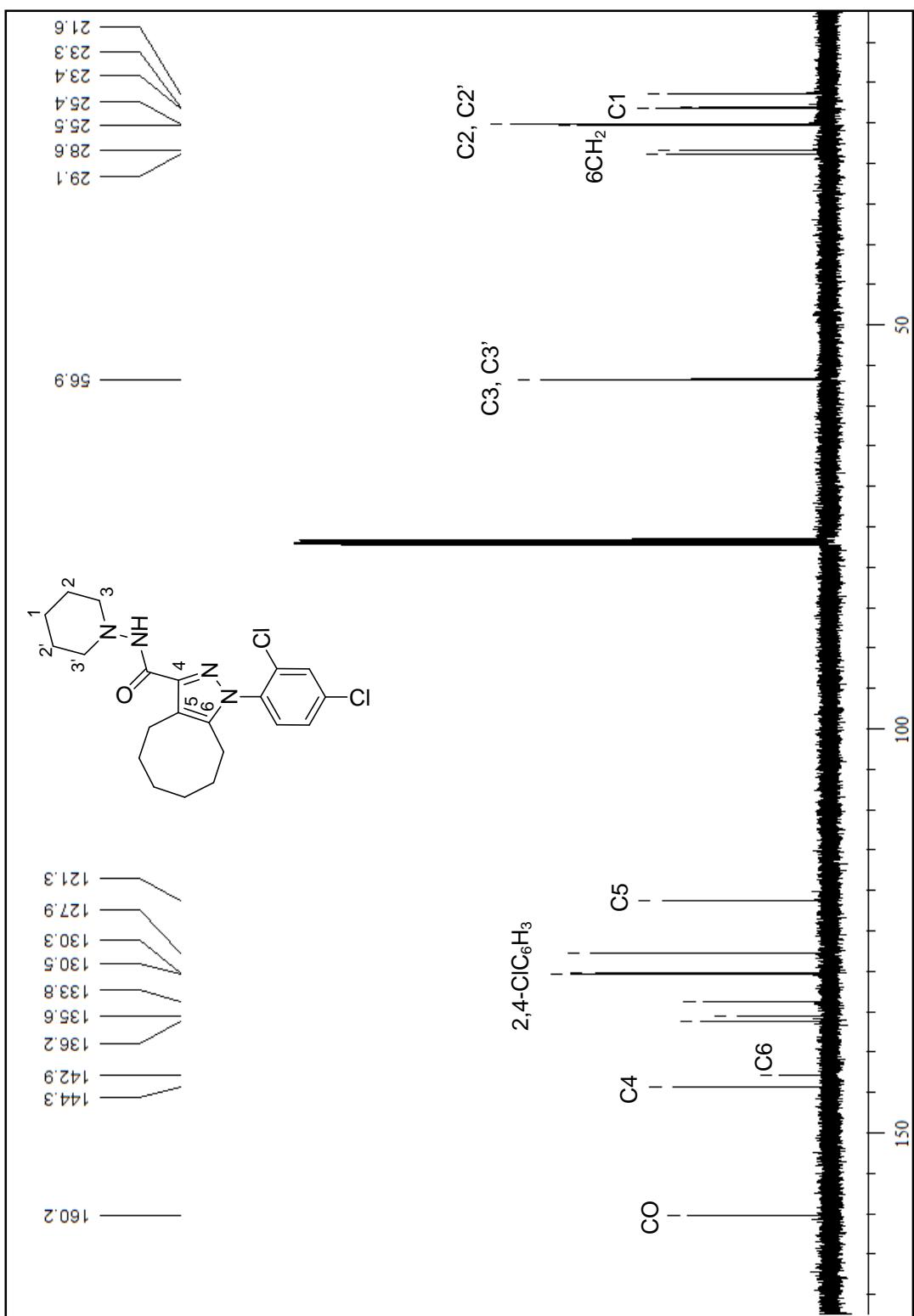


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C do ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)- N -(piperidin-1-il)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[cl]pirazol-3-carboxamida (**8**) em CDCl_3 .

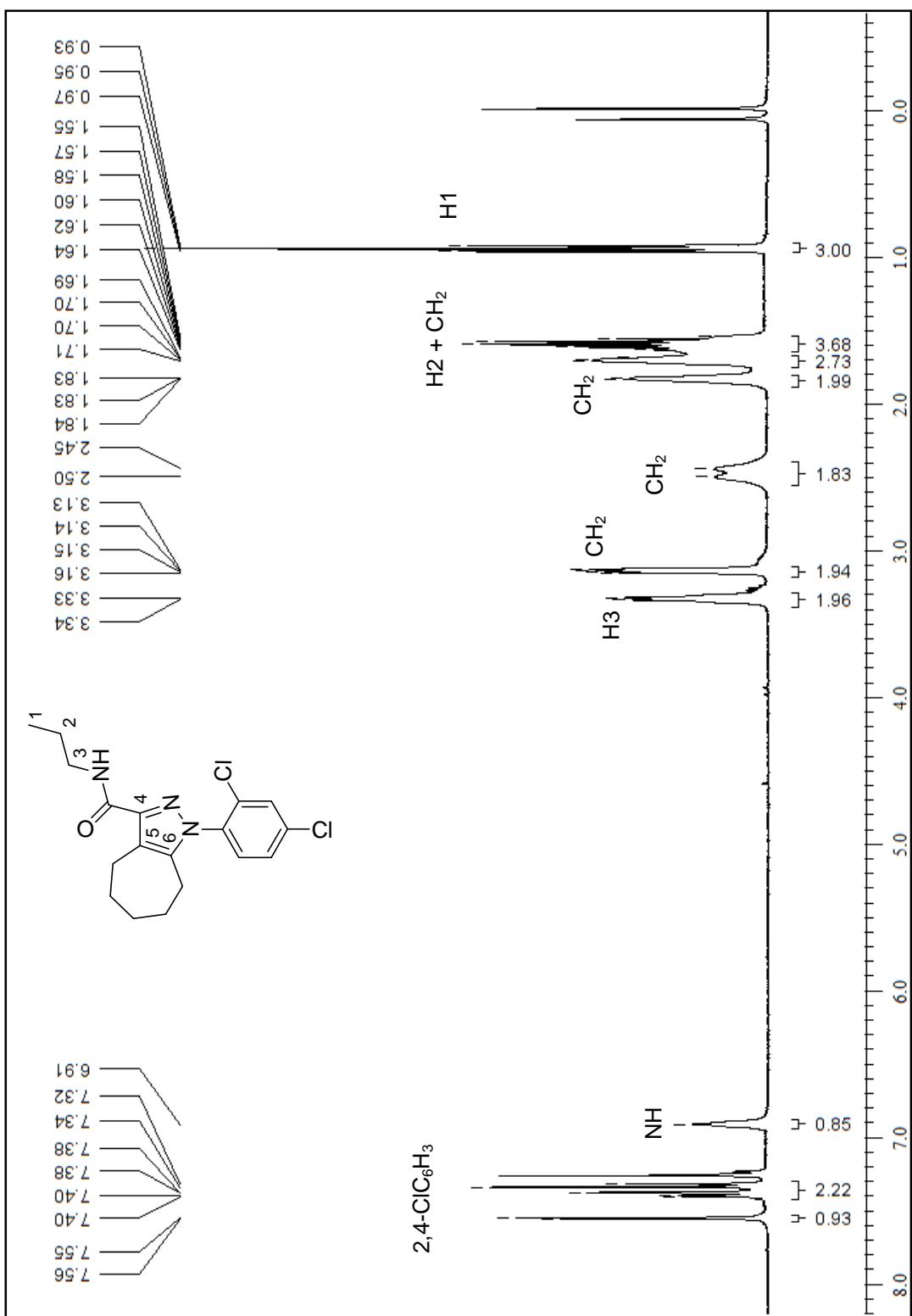


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do 1H do $1\text{-}(2,4\text{-Diclorofenil})\text{-}3\text{-N-propilamida-}1,4,5,6,7,8\text{-hexaidrociclohepta[c]pirazol}$ (**9**) em CDCl_3 .

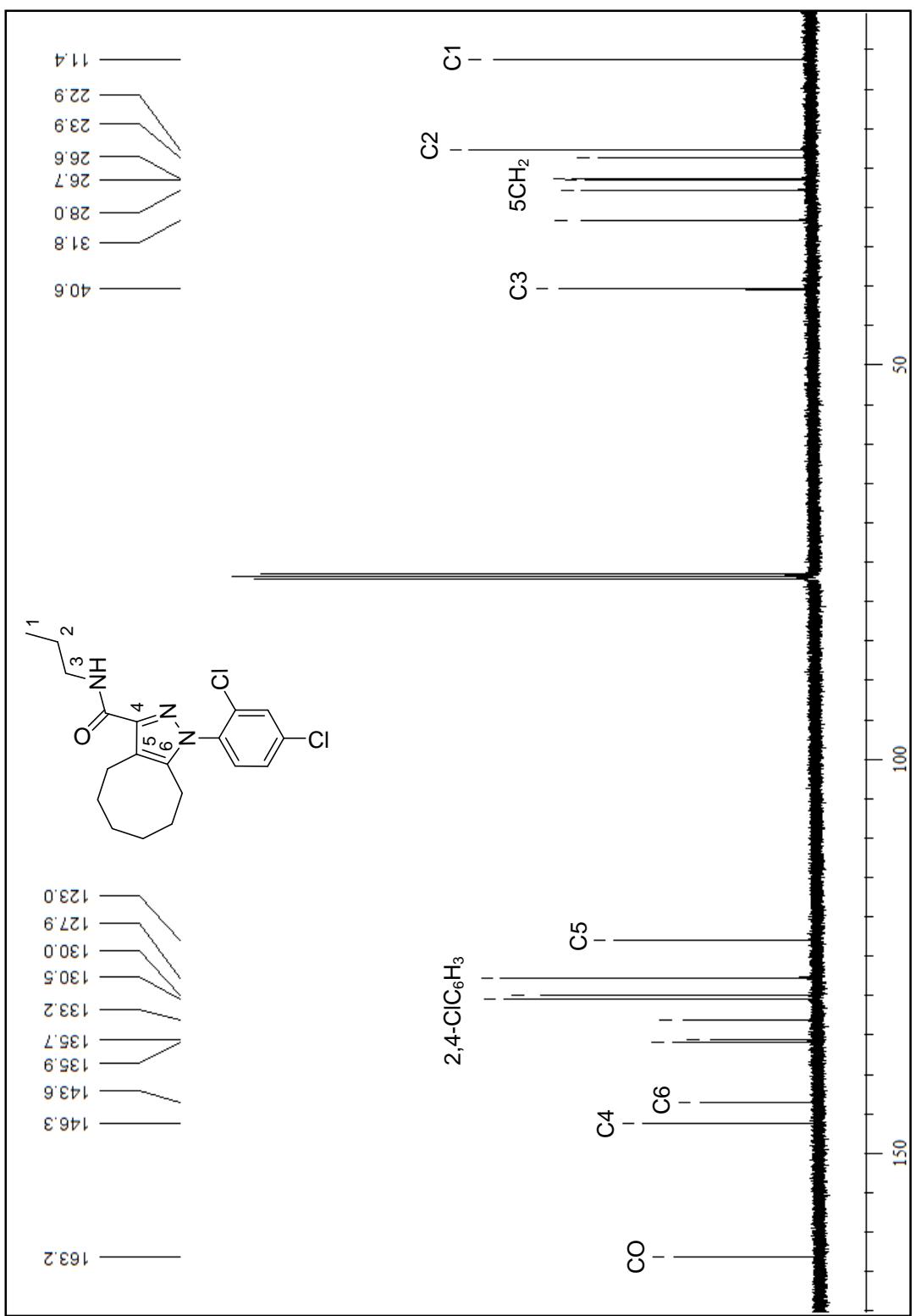


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-3-N-propilamida-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol (9) em CDCl_3 .

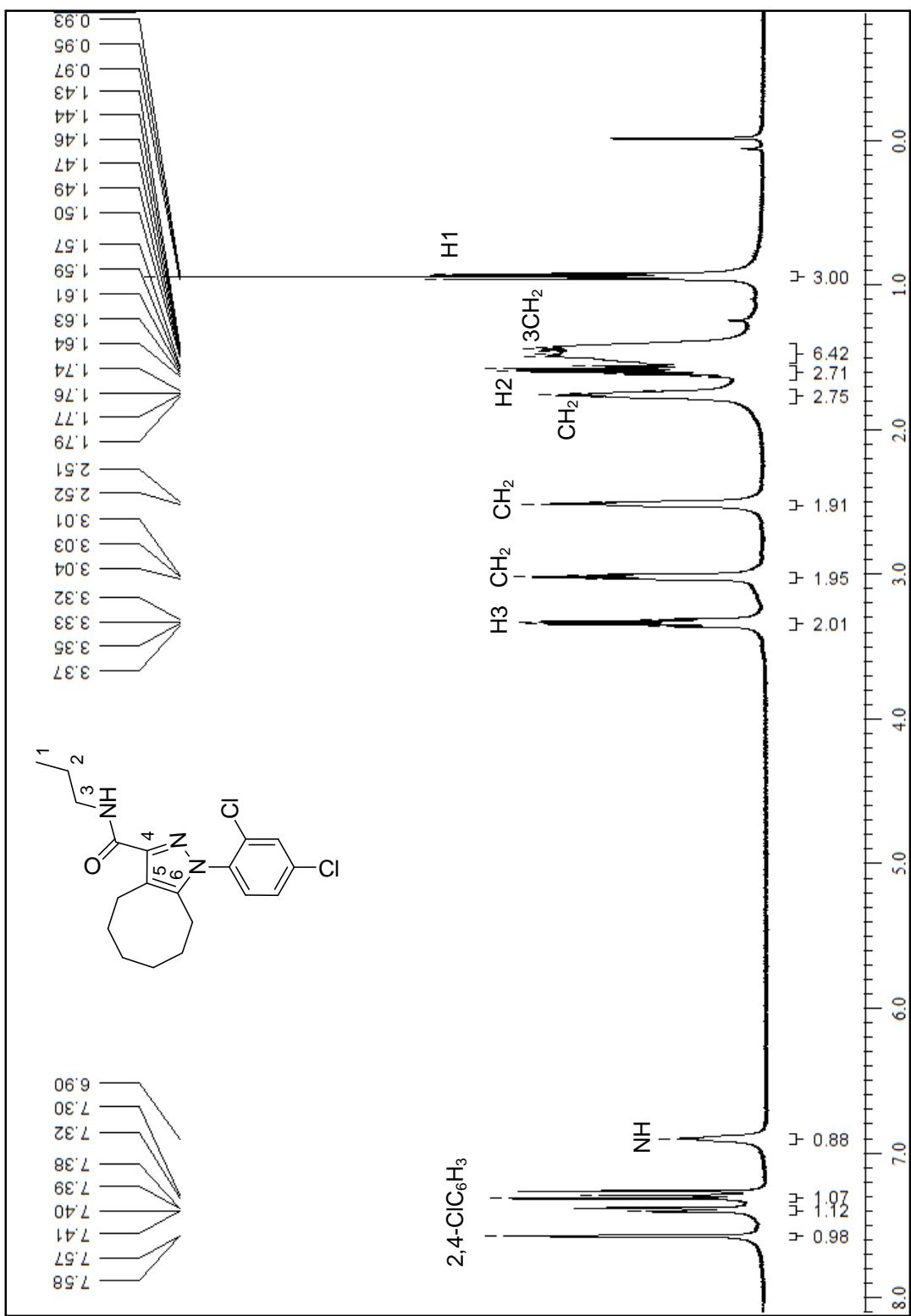


Figura 95. Espectro de RMN de ¹H do 1-(2,4-Diclorofenil)-3-N-propilamida-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-cicloocta[c]pirazol (**10**) em CDCl₃.

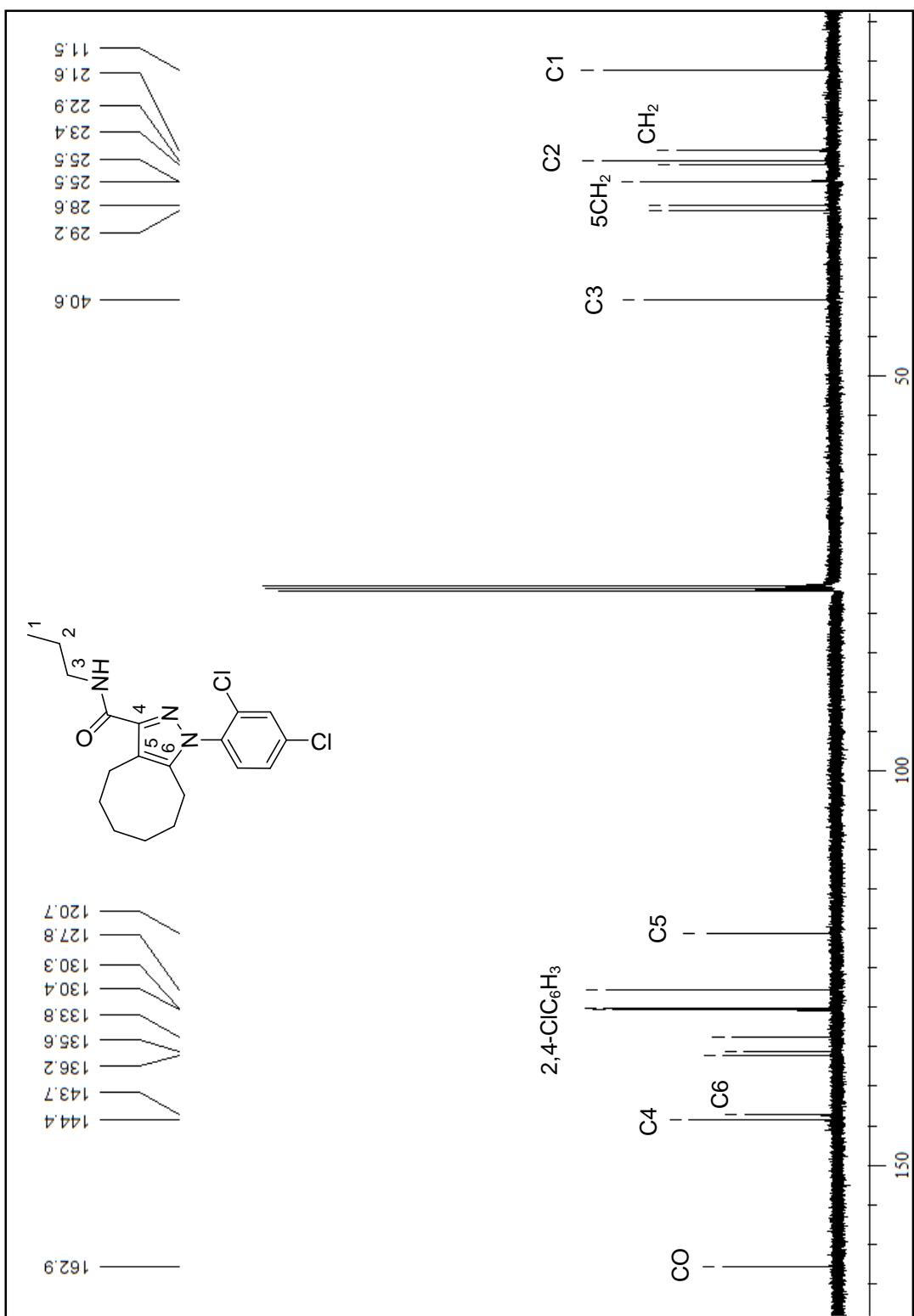


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)- 3- N -propilamida-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol (**10**) em CDCl_3 .

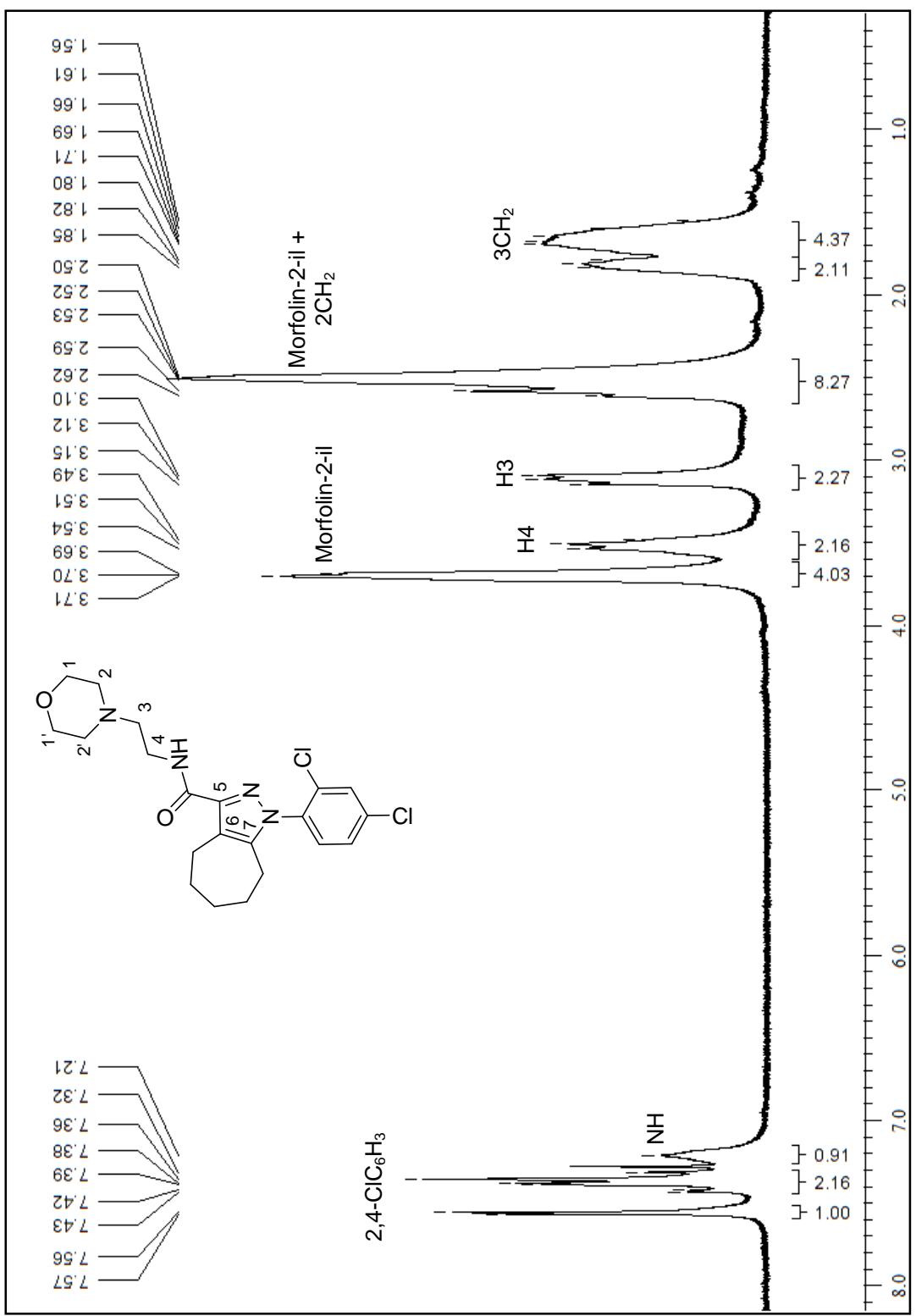


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (11) em CDCl_3 .

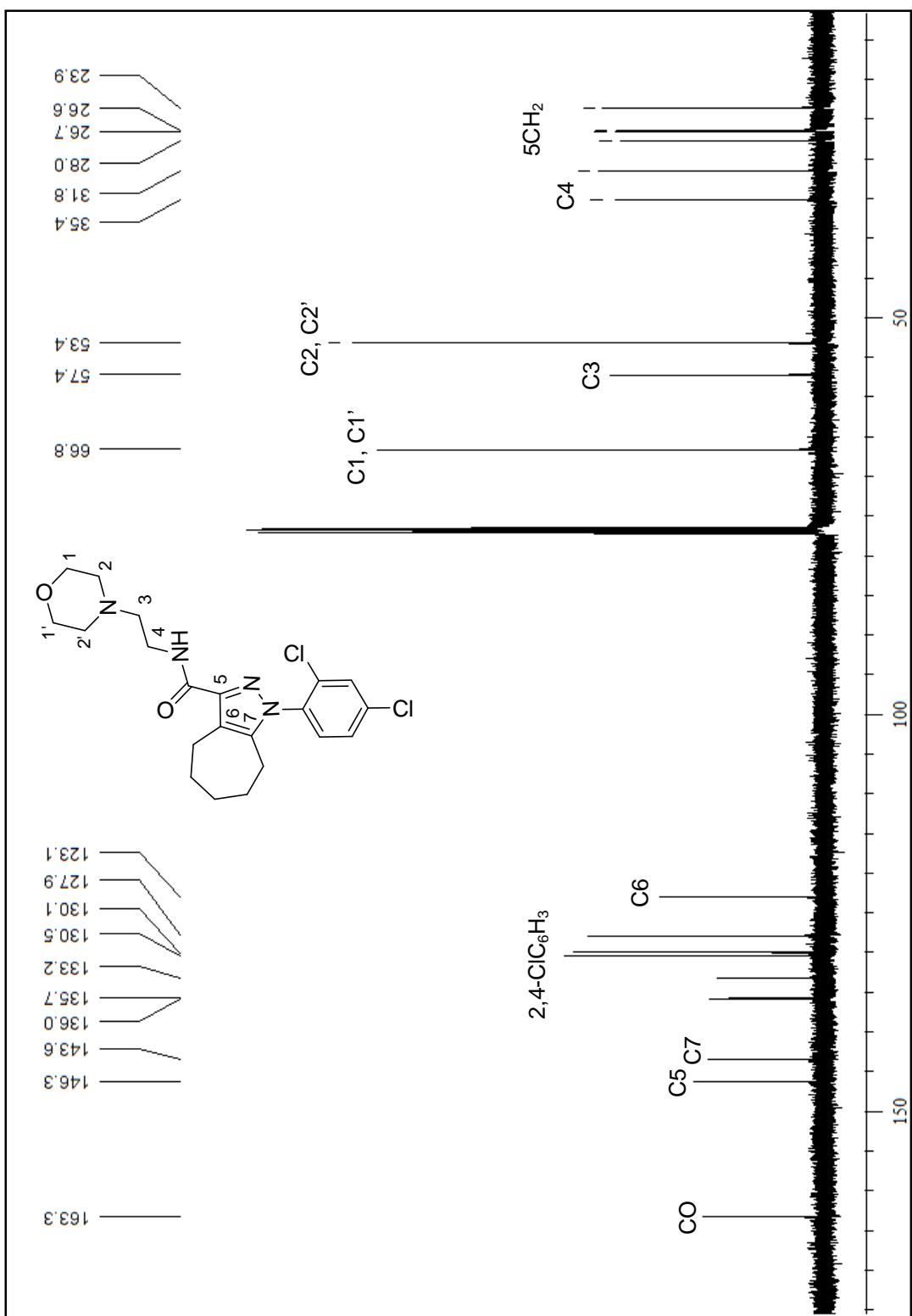


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**11**) em CDCl_3 .

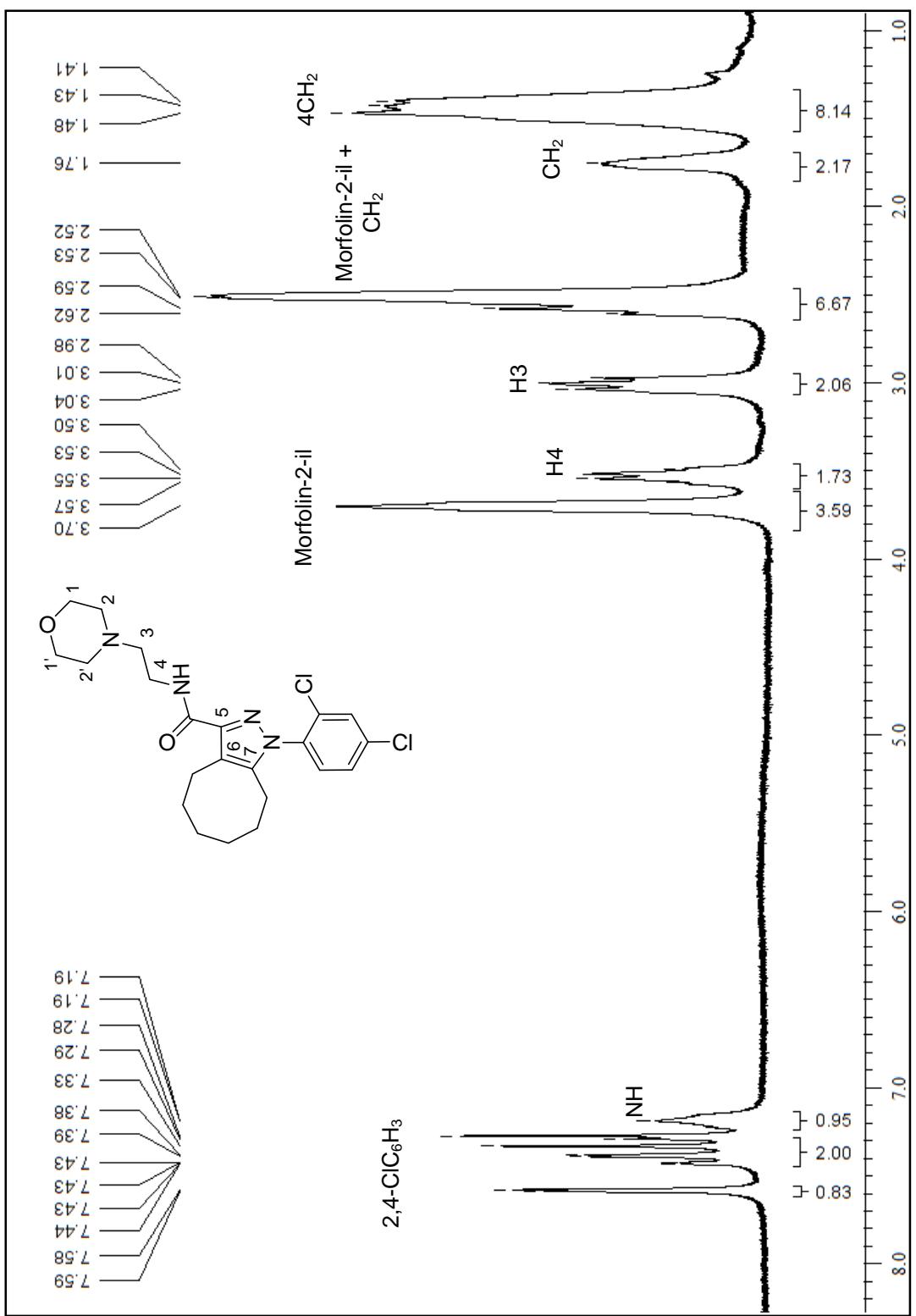


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[c]pirazol-3-carboxiamida (**12**) em CDCl_3 .

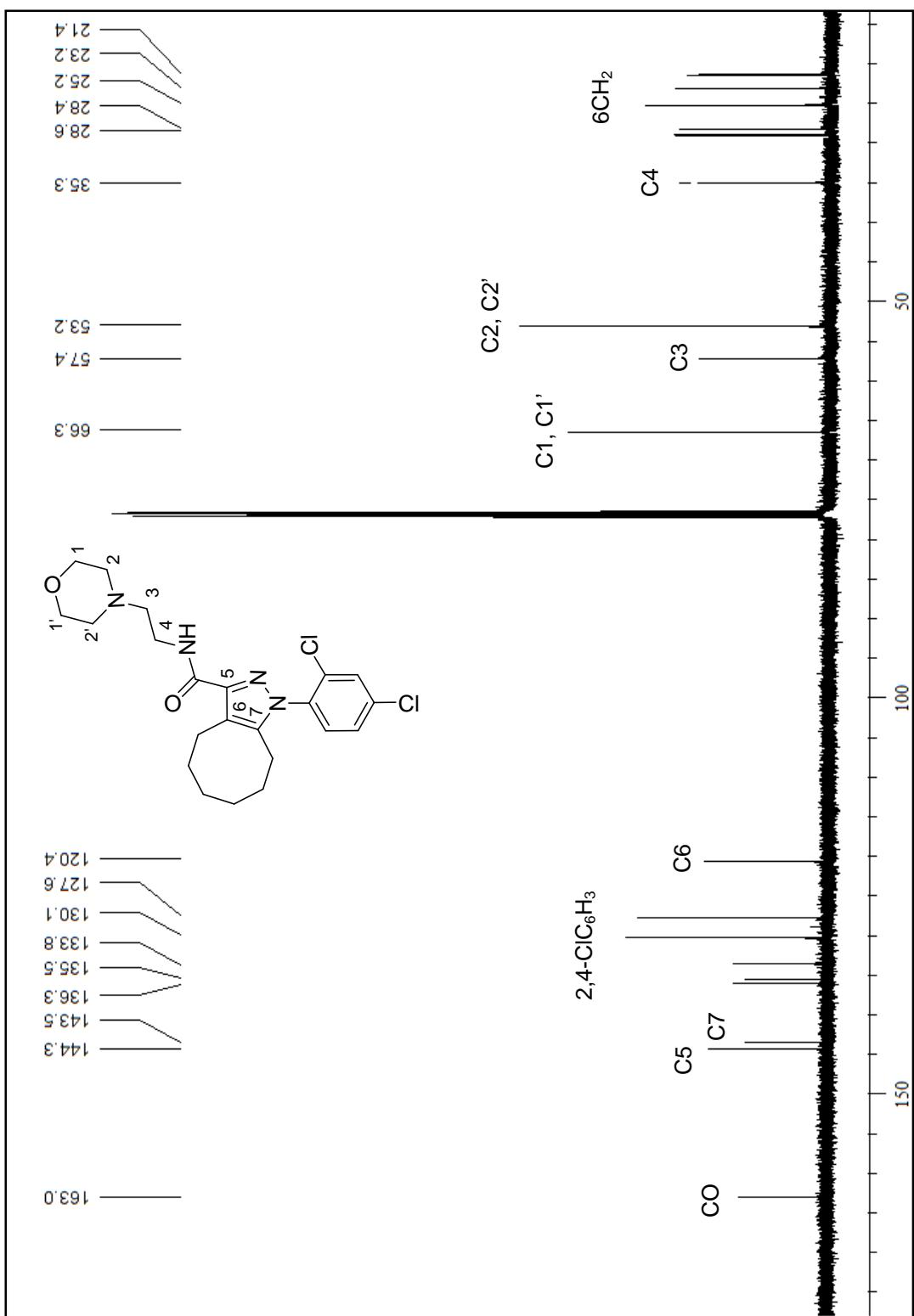


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida (12) em CDCl_3 .

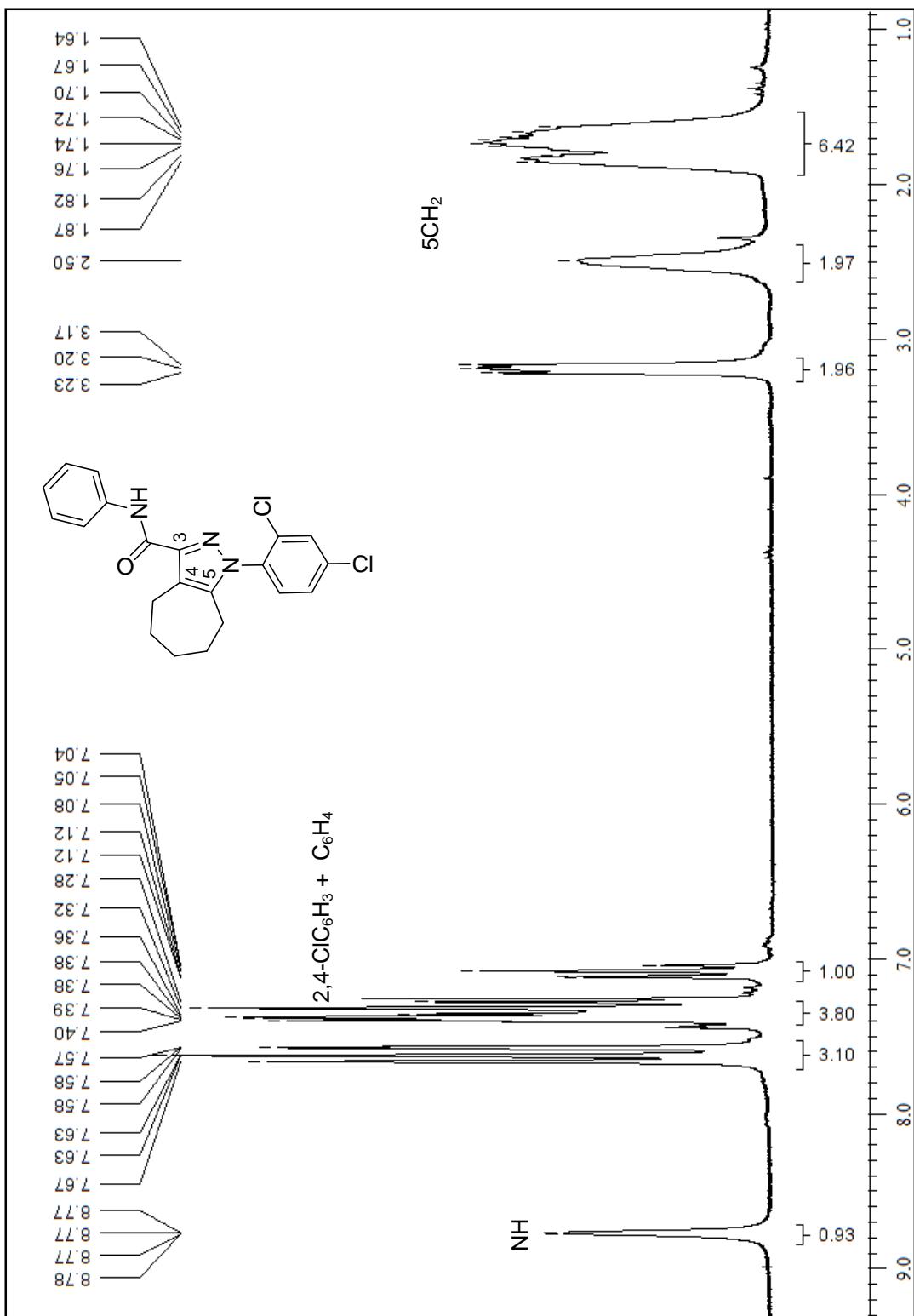


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**13**) em CDCl_3 .

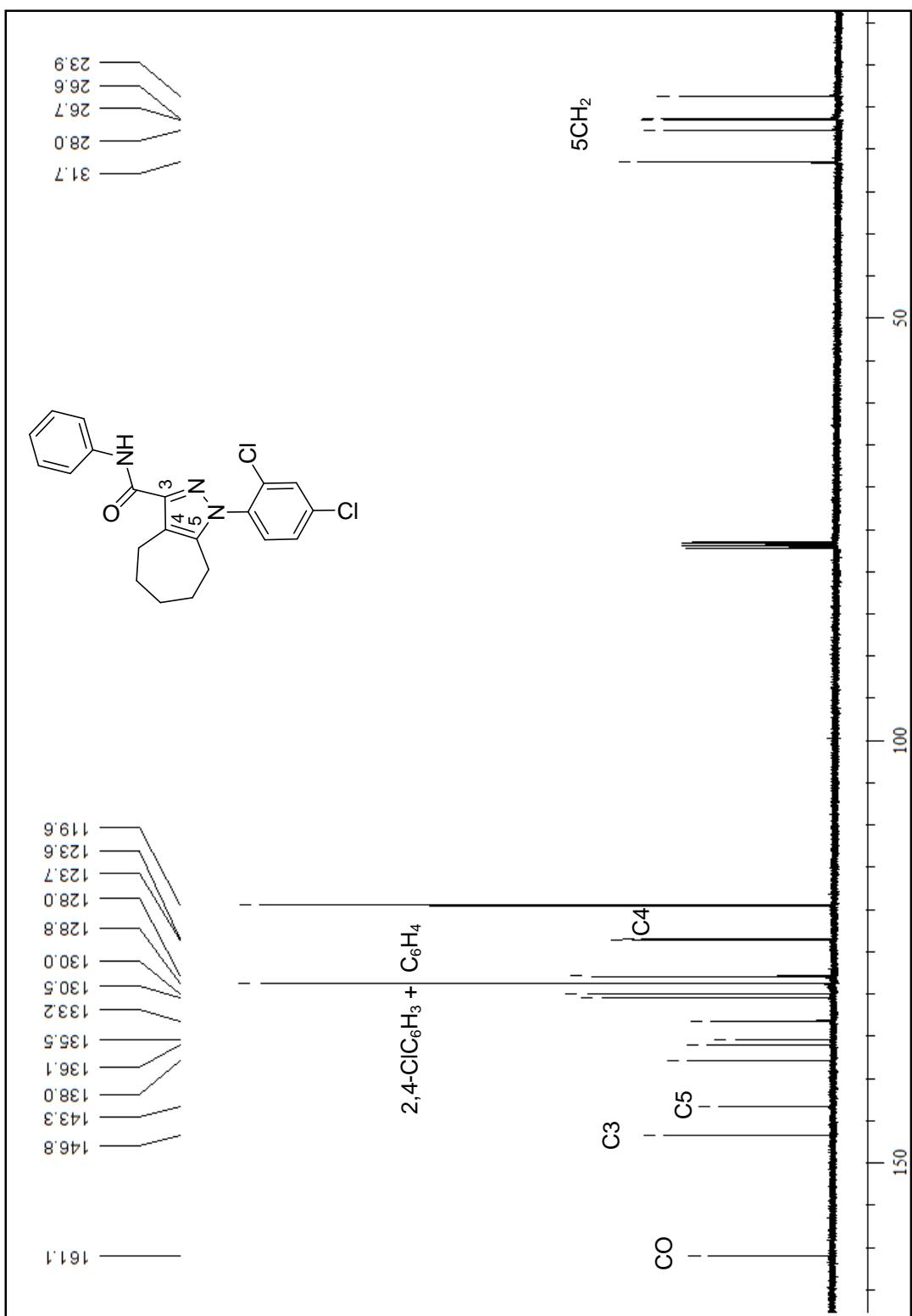


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**13**) em CDCl_3 .

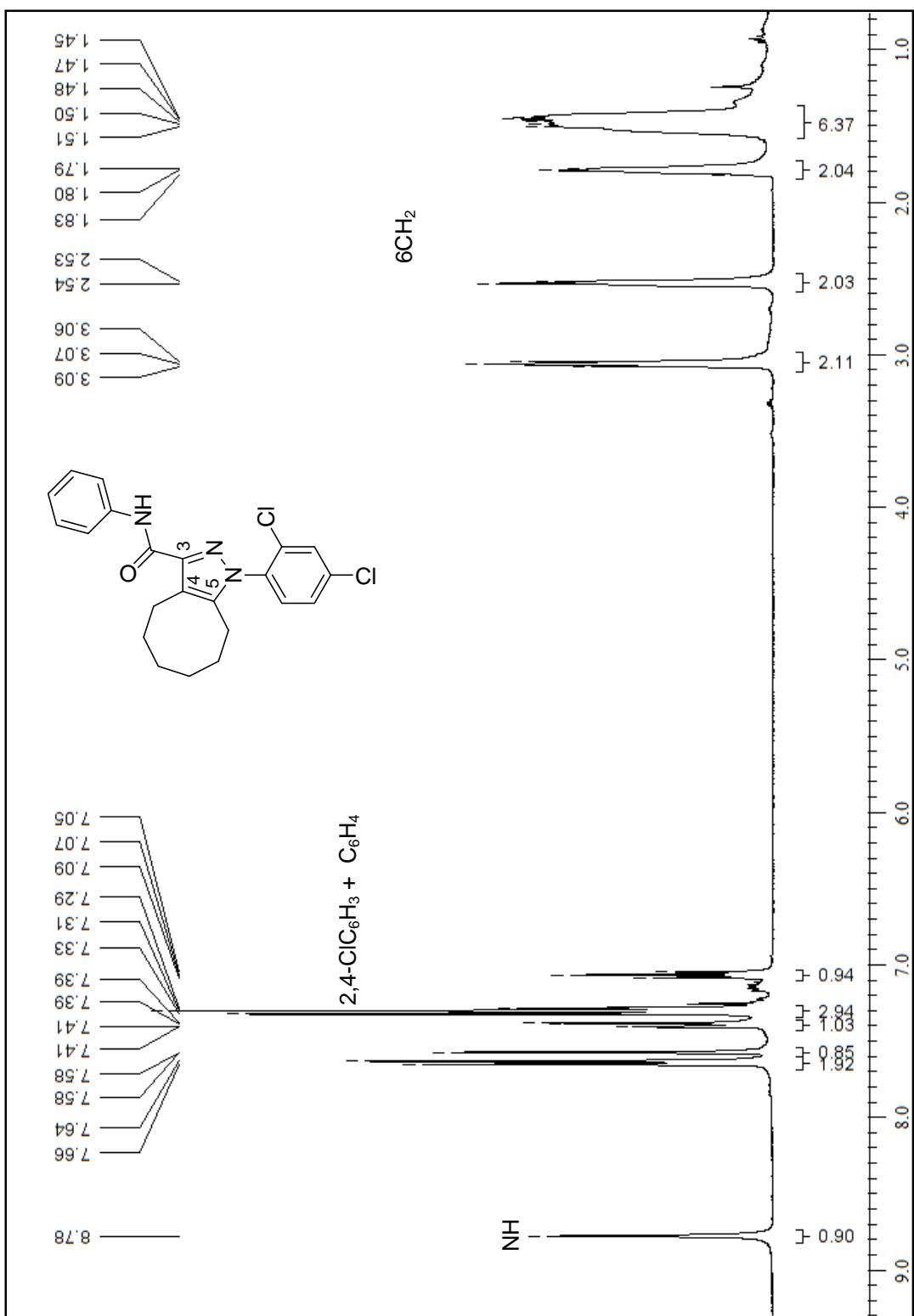


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-cicloocta[cl]pirazol-3-carboxiamida (**14**) em CDCl_3 .

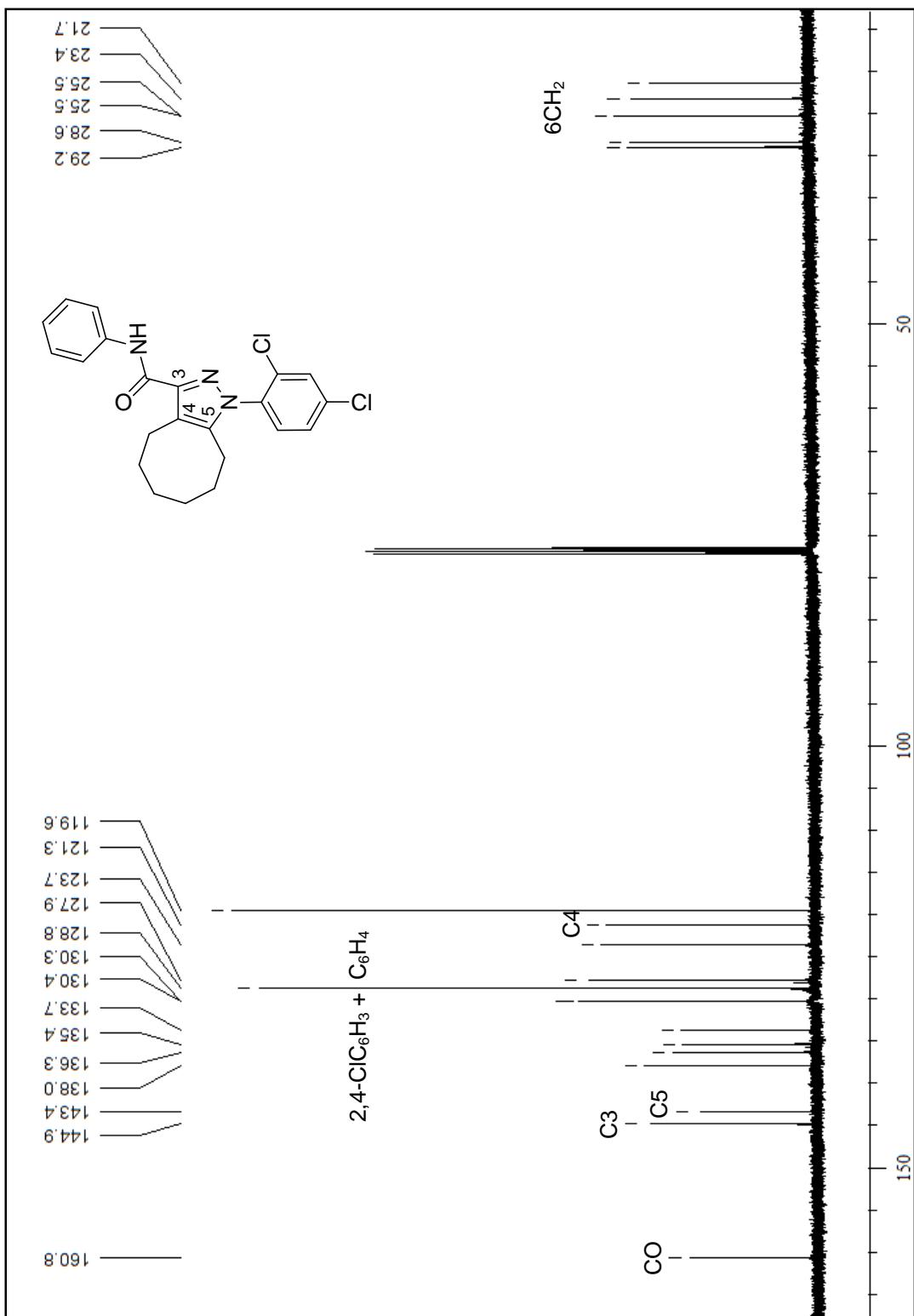


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-fenil-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1H-cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida (**14**) em CDCl_3 .

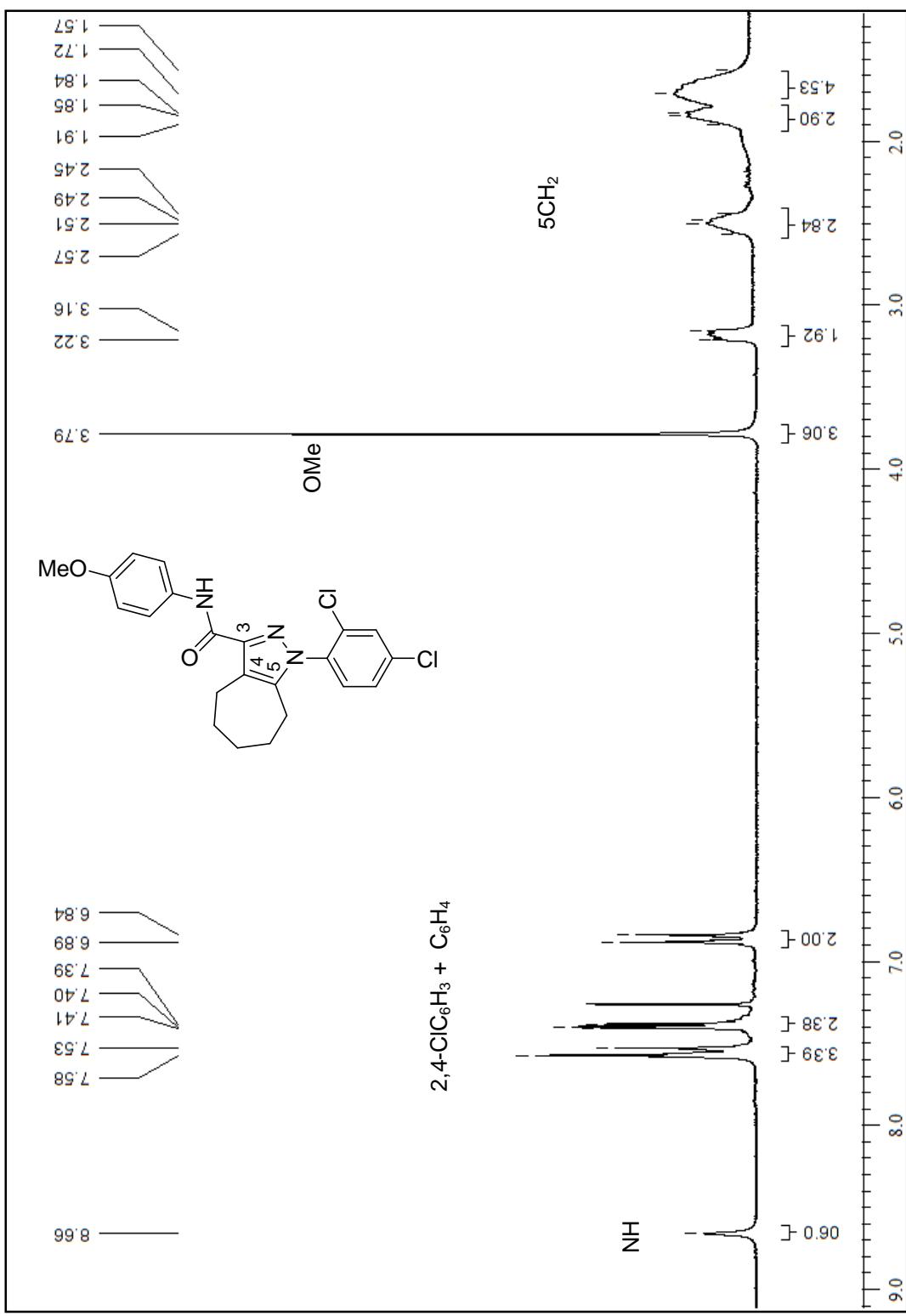


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H do 1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**15**) em CDCl_3 .

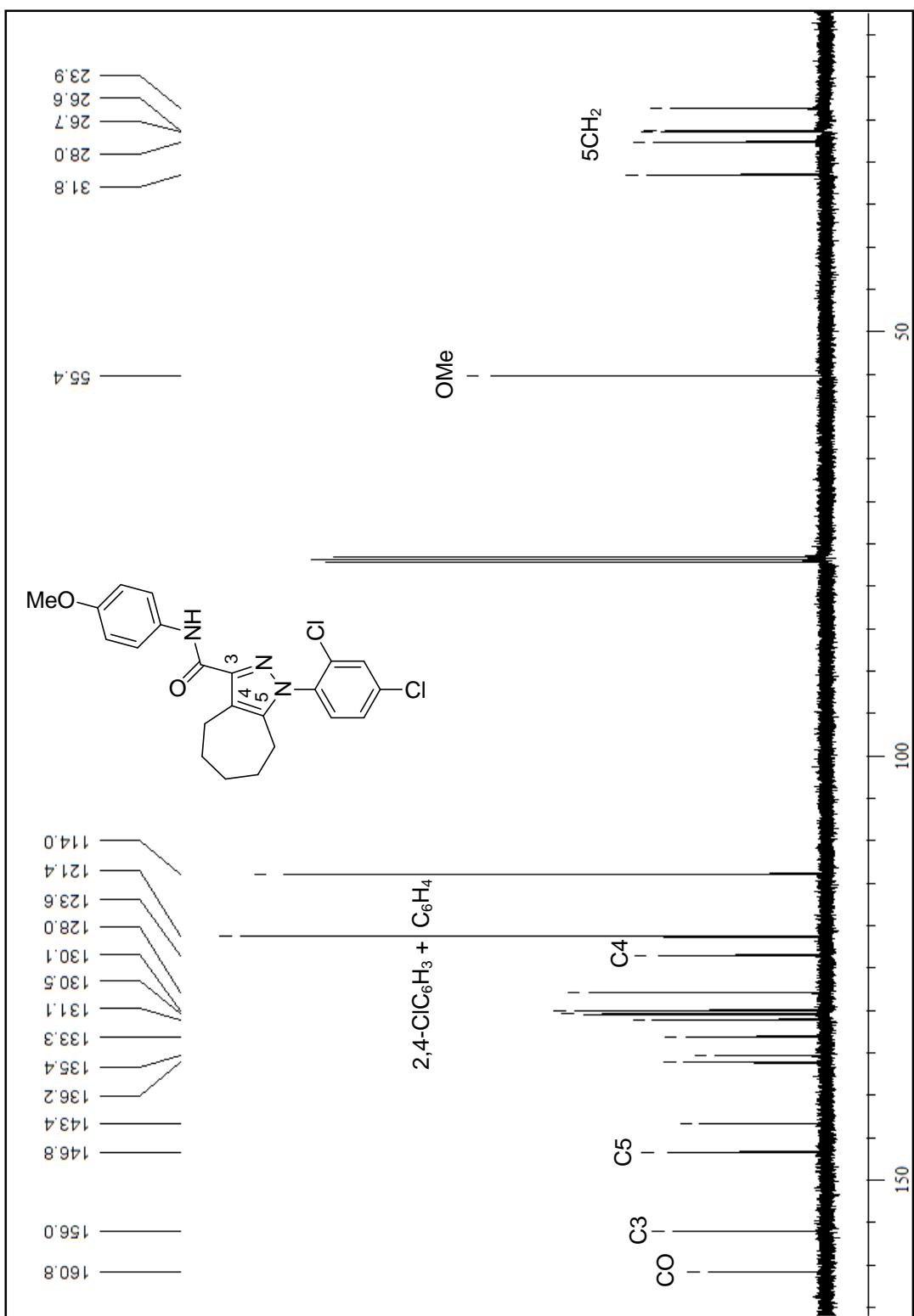


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C do ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**15**) em CDCl_3 .

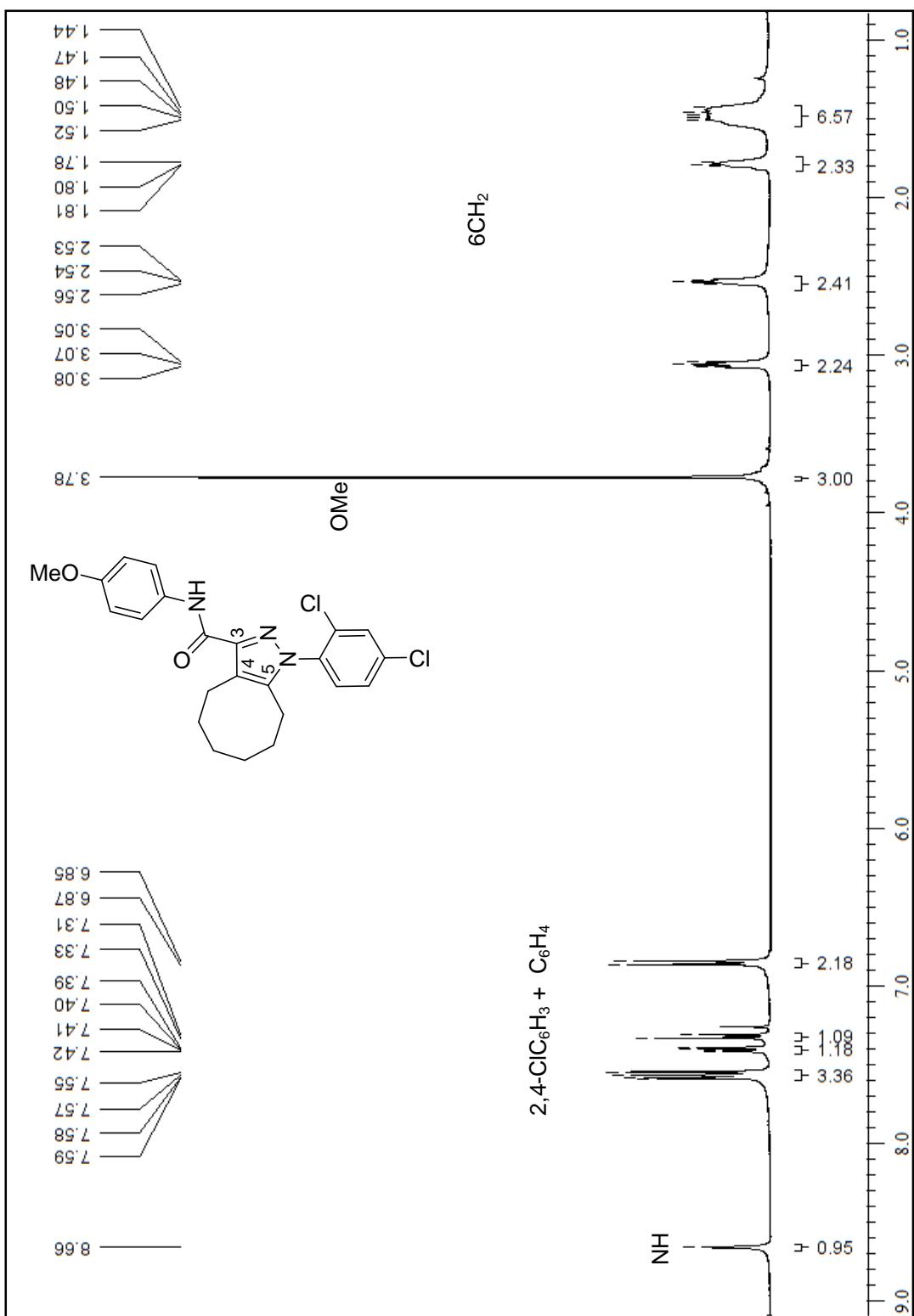


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[c]pirazol-3-carboxiamida (**16**) em CDCl_3 .

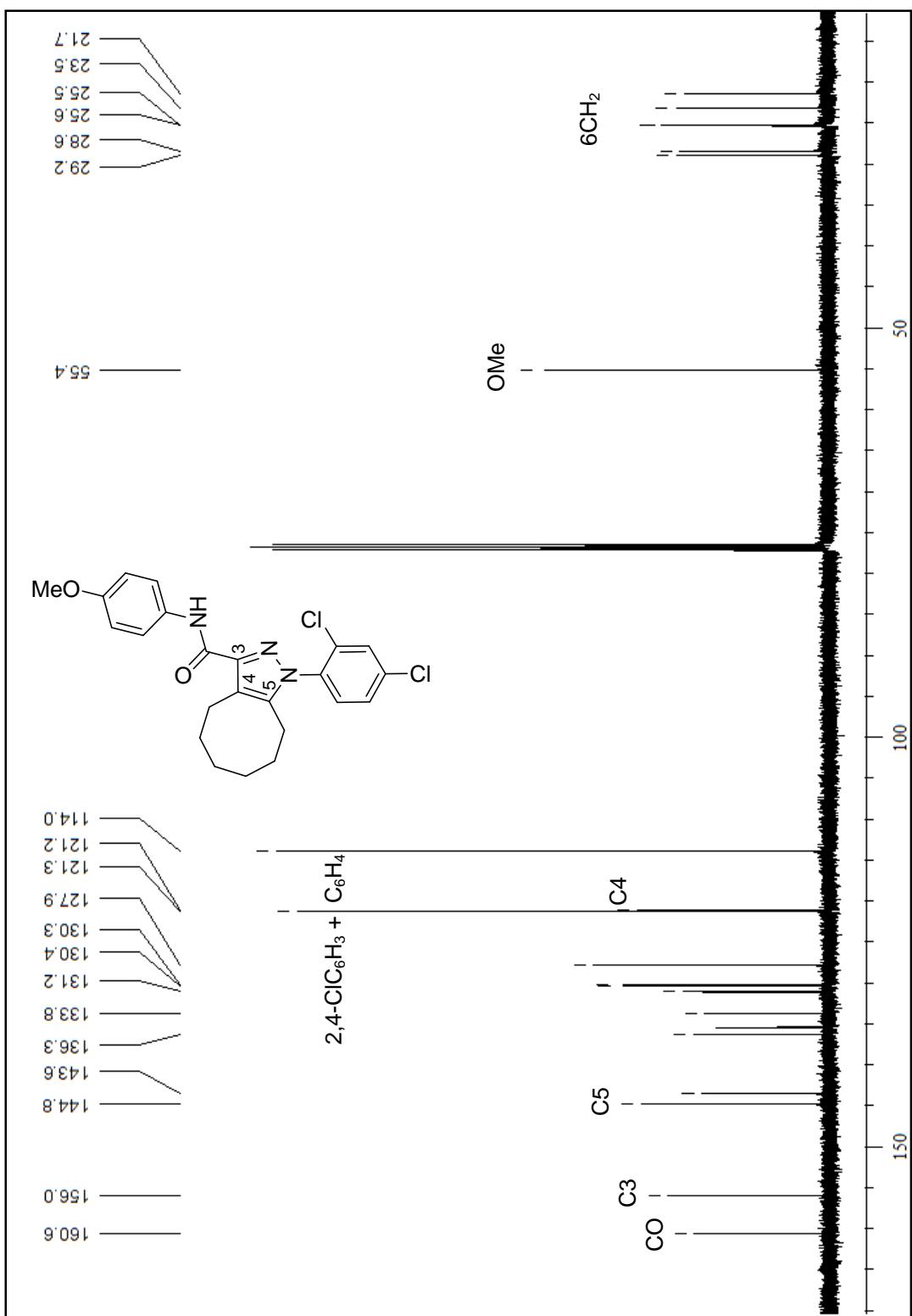


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-metoxifeni)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1- H -ciclocta[cl]pirazol-3-carboxamida (**16**) em CDCl_3 .

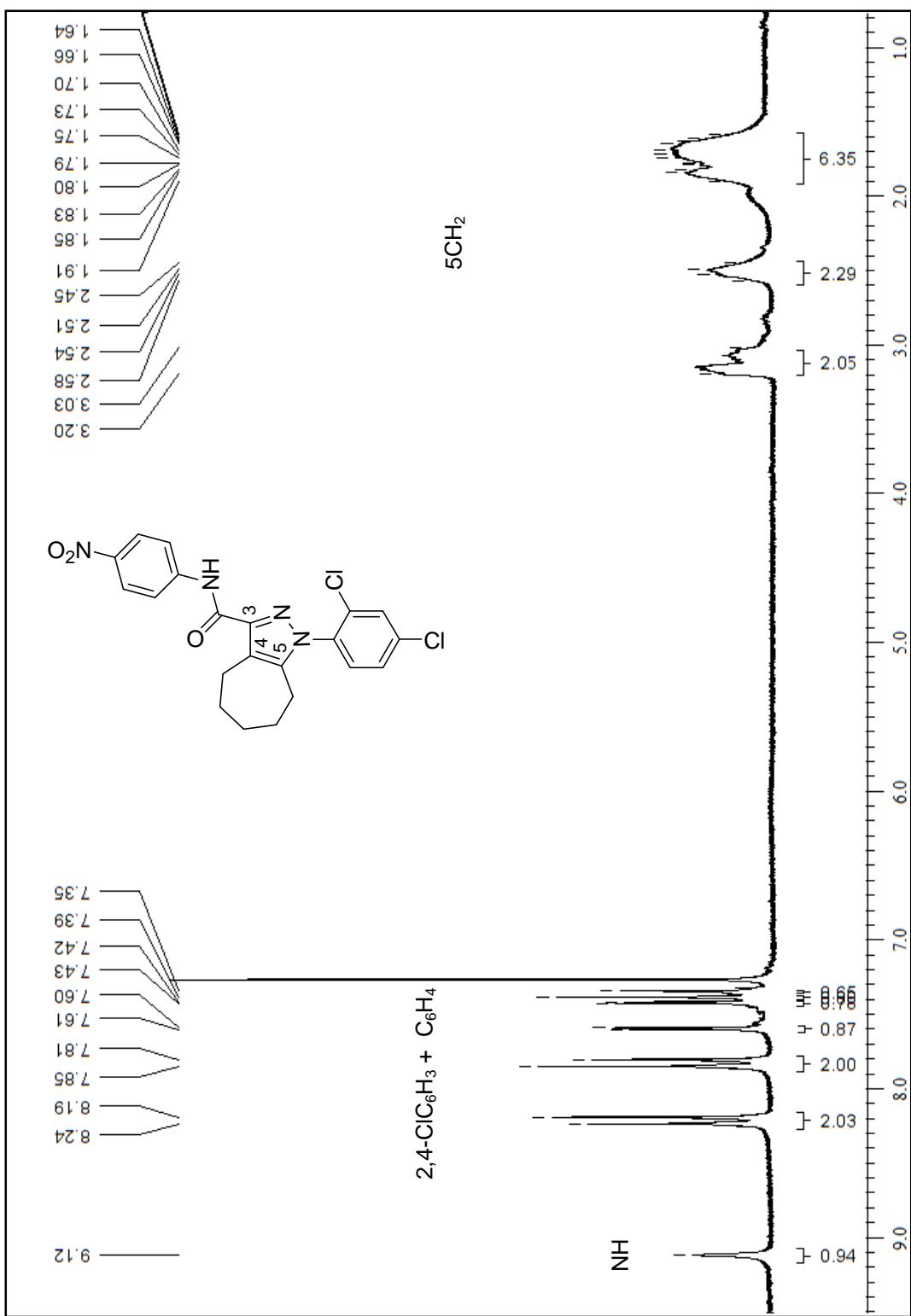


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexadirociclohepta[c]pirazol-3-carboxiamida (**17**) em CDCl_3 .

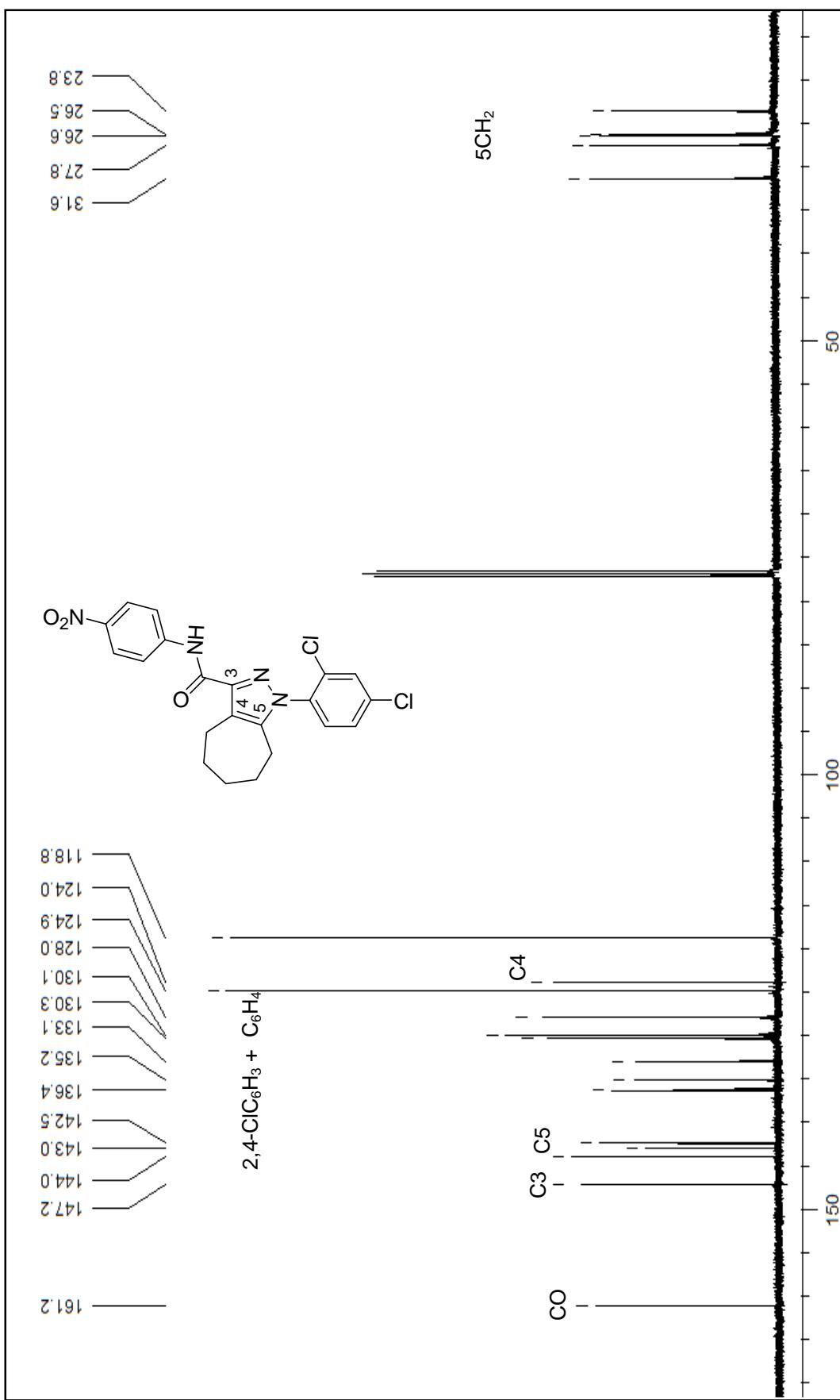


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida (17) em CDCl_3 .

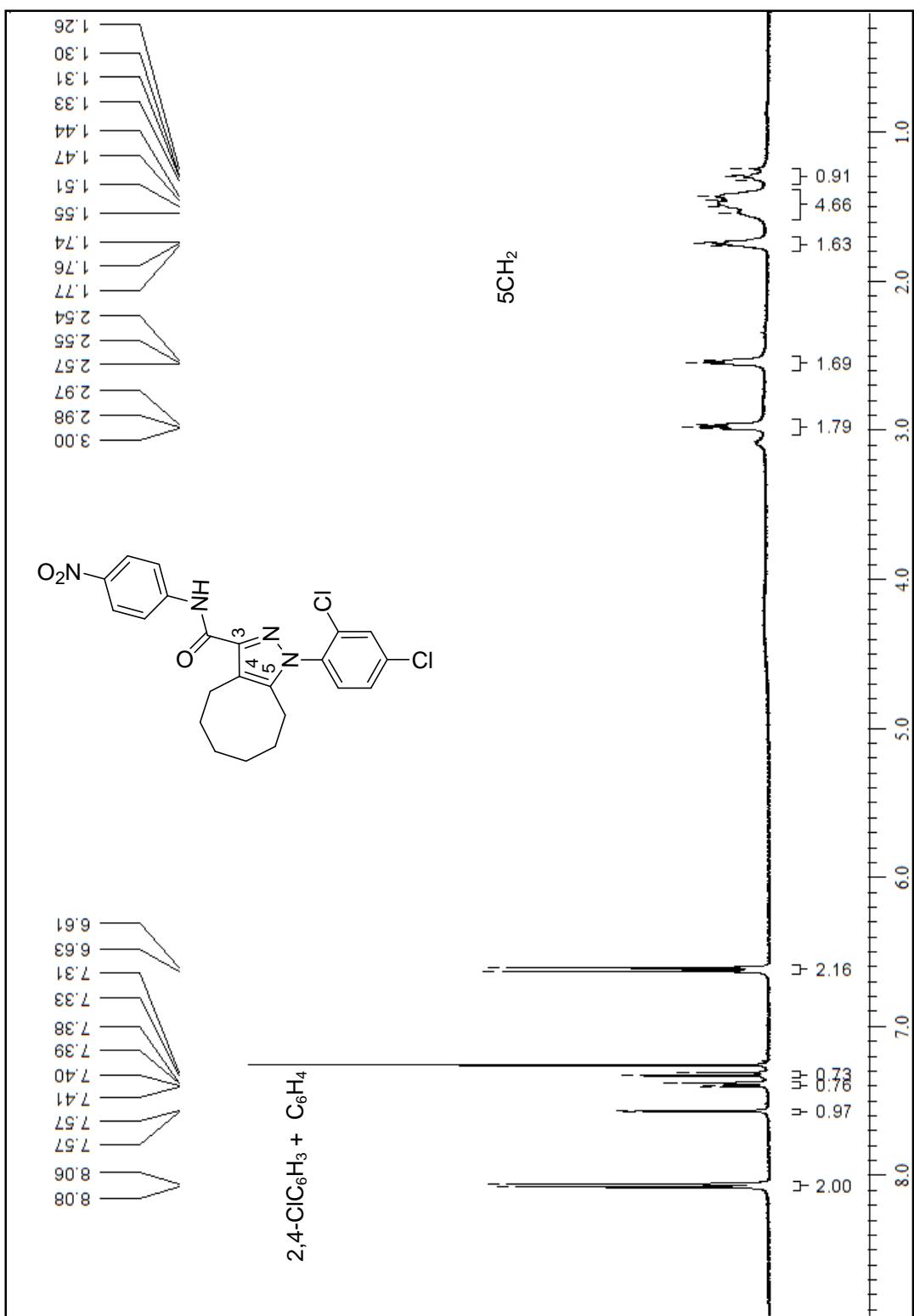


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-4,5,6,7,8,9-hexaidro-1*H*-ciclocta[*c*]pirazol-3-carboxiamida (**18**) em CDCl_3 .

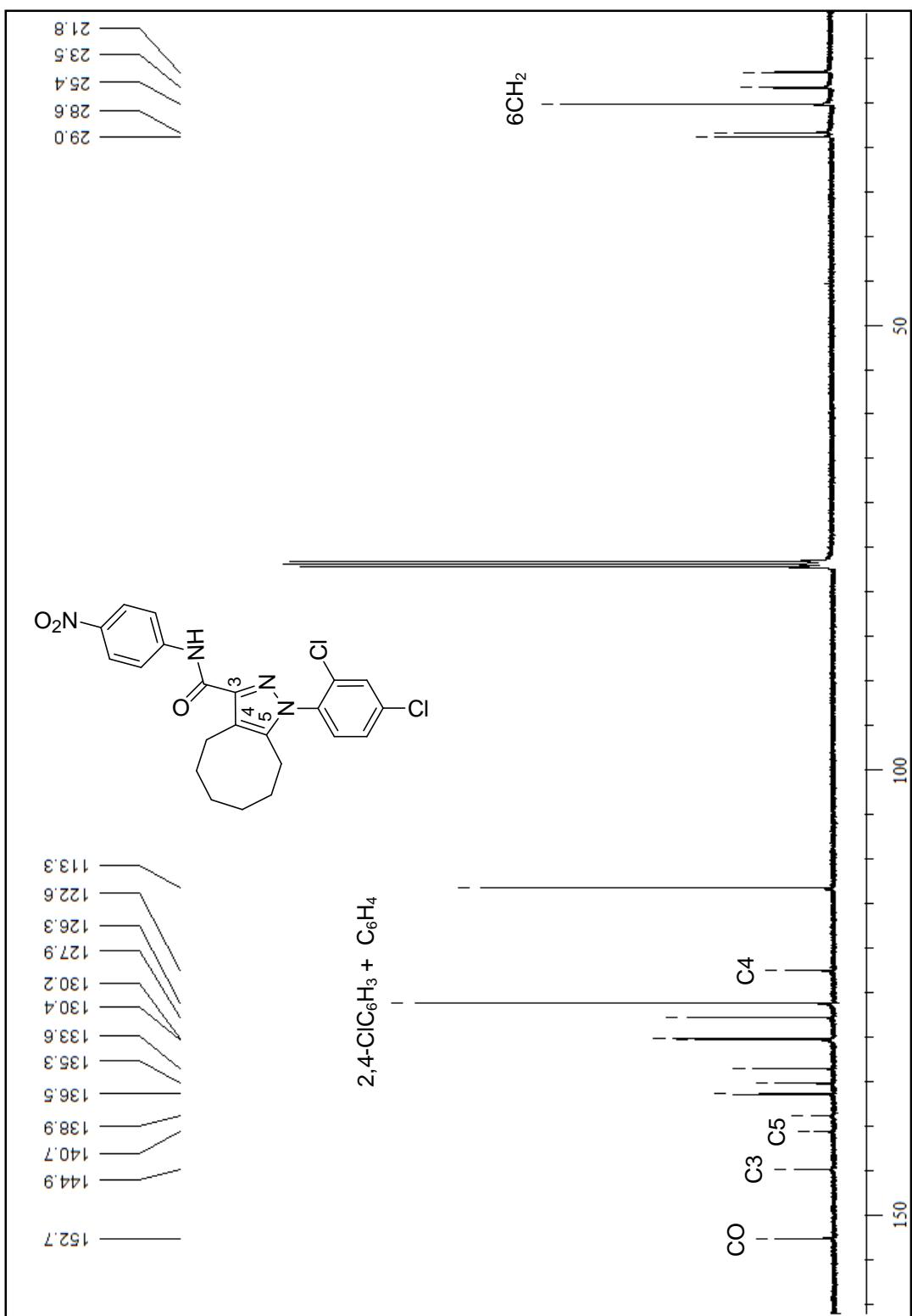


Figura 112. Espectro de RMN de ¹³C 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(4-nitrofenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-cicloocta[c]pirazol-3-carboxiamida (**18**) em CDCl₃.