

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (CIF)
CURSO DE FARMÁCIA

Victor Matheus Vicente

Síntese de análogos do composto

3-(3,4-dimetoxifenil)5-(4-(4-pentilfenil)1H-1,2,3-triazol-1il)isoxazol

Florianópolis

2021

Victor Matheus Vicente

Síntese de análogos do composto

3-(3,4-dimetoxifenil)5-(4-(4-pentilfenil)1H-1,2,3-triazol-1il)isoxazol

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a Lílian Sibelle Campos Bernardes

Florianópolis

2021

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

Vicente, Victor Matheus

Síntese de análogos do composto 3-(3,4-dimetoxifenil)5
(4-(4-pentilfenil)1H-1,2,3-triazol-1il)isoxazol / Victor
Matheus Vicente ; orientadora, Lilian Sibelle Campos
Bernardes, 2021.

50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Síntese. 3. Doença de Chagas. 4. Bis
heterociclos. I. Bernardes, Lilian Sibelle Campos . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

RESUMO

A Doença de Chagas é causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi* e afeta majoritariamente populações de regiões do hemisfério sul. É uma doença que necessita de alternativas terapêuticas que sejam eficazes, principalmente na fase crônica da infecção, a qual é causada pela multiplicação intracelular das formas amastigostas do parasita e que afetam áreas como trato digestivo, coração e baço. Em trabalhos anteriores desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, um análogo dos produtos naturais veraguensina e grandisina mostraram atividade promissora (IC₅₀ 12,2 µM) comparada com o benznidazol (IC₅₀ 10,2 µM). Inspirado por este resultado, no presente trabalho, uma biblioteca de 9 compostos foi sintetizada mantendo os anéis triazol e isoxazole, porém, variando os grupos substituintes aromáticos.

Palavras-chave: bis-heterociclos; isoxazol; triazol; Doença de Chagas; cicloadição 1,3-dipolar.

ABSTRACT

Chagas Disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, affects populations in Southern Hemisphere. New therapeutic are necessary, mainly in chronic phase of the infection, which is caused by intracellular multiplication of amastigote forms of the parasite, affecting areas such as the digestive tract, heart and spleen. In previous work developed in our research group an analogue of natural products veraguensin and grandisin showed a promising activity (IC_{50} 12.2 μ M) compared to benznidazole (IC_{50} 10.2 μ M). Inspirid by this compound, in this work, a library of 9 compounds was synthesized preserving the triazole and isoxazole rings and varying the aromatic substituents groups.

Keywords: bis-heterocycles; isoxazole; triazole; Chagas disease; 1,3-dipolar cycloaddition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do benznidazol 1 e nifurtimox 2	16
Figura 2 - Estrutura da veraguensina 3 e grandisina 4	17
Figura 3 - Exemplo de bioisosterismo clássico: benzeno e piridina	18
Figura 4 - Estrutura do composto 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-(4-pentilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)isoxazol.....	18
Figura 5 - Estrutura dos heterociclos isoxazol, imidazol e tetrahydrofurano	19
Figura 6 - Estrutura geral do HIT, destacando-se os anéis	19
Figura 7 - Estrutura química do protótipo 5 , com destaque para os anéis onde foram feitas modificações moleculares	30
Figura 8 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz CDCl ₃) do composto 3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-pentilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol 15c	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Esquema da síntese dos derivados bis-heterociclos, partindo-se de aldeídos comerciais	
.....	21
Esquema 2 – Esquema de síntese das benzaldoximas 7a-c	
.....	31
Esquema 3 - Esquema de síntese do intermediário isoxazol 11 , a partir da oxima 7	
32	
Esquema 4 – Esquema de síntese de formação dos intermediários cloro 12a-c e azida isoxazóis 13a-c	
.....	33
Esquema 5 – Esquema de síntese dos derivados bis-heterociclos a partir dos intermediários azida isoxazóis	
.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estruturas químicas e rendimentos das benzaldoximas 7a-7c	31
Tabela 2 – Estruturas químicas e rendimentos dos isoxazóis 11a-11c	32
Tabela 3 - Estruturas químicas e rendimentos dos derivados bis-heterociclos 15a-i	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt – Acetato de etila
BH – Bis-heterociclo
Bz – benznidazol
CCD – Cromatografia em camada delgada
CDCl₃ – Diclorometano deuterado
DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DC – Doença de Chagas
DCM – Diclorometano
DMF – Dimetilformamida
DTNs – Doenças tropicais negligenciadas
FM – Fórmula molecular
NaCl – Cloreto de sódio
NCS – *N*-clorosuccinimida
Nif – nifurtimox
OMS – Organização Mundial de Saúde
PF – Ponto de fusão
PM – Peso Molecular
Rf – Índice de retenção
RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	OBJETIVOS	20
3.	MATERIAIS E METODOLOGIAS	21
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	36
	REFERÊNCIAS.....	37
	ANEXO	39

1. INTRODUÇÃO

Doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo de doenças de origem parasitária, viral ou bacteriana que afetam majoritariamente países do hemisfério sul. As DTN causam grandes problemas econômicos e de saúde pública nestas populações. Além disso, as pesquisas relacionadas a este grupo de doenças recebem baixo investimento, o que faz com que DTNs com poucas opções terapêuticas sejam comuns. (HUPPATZ; DURRHEIM., 2007). A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica vinte doenças como negligenciadas. Entre elas, estão presentes doenças como Doença de Chagas (DC), Leishmaniose e Esquistossomose. (WHO, 2020).

A DC é uma doença parasitária, causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*. Este parasito pode ser transmitido pelo inseto vetor hematófago, popularmente conhecido como barbeiro. A transmissão se dá de diferentes formas, sendo a vetorial a forma típica. Esse tipo de transmissão acontece através do contato via mucosa ou pele lesionada com fezes contaminadas, resultantes do repasto sanguíneo de triatomíneos ao hospedeiro. (PÉREZ-MOLINA et al., 2015) Além da forma vetorial, a doença ainda é transmitida de outras formas: transfusão sanguínea, congênita, via oral (através de alimentos contaminados) e acidentes laboratoriais. (GÓMEZ; GUTIERREZ; PEÑUELA., 2019).

Além do homem, o *Trypanosoma cruzi* é capaz de infectar mais de 100 espécies de mamíferos. O *T. cruzi* ainda apresenta diferentes formas morfológicas, alternando entre epimastigota, que está presente exclusivamente no tubo digestivo do vetor; amastigotas encontradas no interior das células do hospedeiro; e tripomastigotas metacíclicas, forma altamente infectante presente nas fezes do triatomíneo e no sangue do hospedeiro. (TYLER; ENGMAN., 2001)

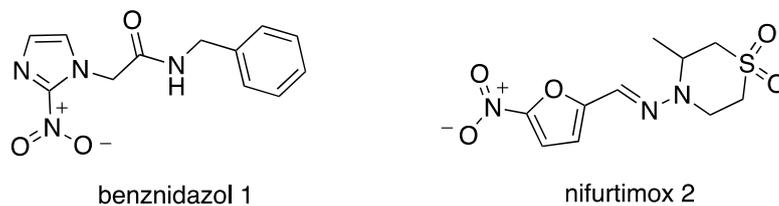
A doença de Chagas pode ser classificada em diferentes fases. A primeira fase é conhecida como fase aguda e pode ser assintomática ou caracterizada por sintomas inespecíficos como febre, náusea, mal-estar e inflamação no local da picada—assim como já descrito por Carlos Chagas em 1909. A segunda fase é denominada fase indeterminada, na qual inicialmente não aparecem sintomas e nem sinais clínicos, porém muitos anos mais tarde os indivíduos acometidos podem apresentar complicações graves, como: cardiomegalia, alterações digestivas e megacólon. Alterações essas que são consequências da multiplicação do parasita ao longo do tempo. A terceira é a fase crônica e as principais manifestações clínicas são resultantes da multiplicação do parasita durante a fase indeterminada. Pelo fato do

parasito apresentar um tropismo por células cardíacas, o coração é o órgão mais afetado, sendo que cerca de 3% a 10% desses casos podem gerar casos graves.

Até a década de 60, em alguns locais do Brasil, especialmente em zonas rurais, a transmissão vetorial correspondia a maioria dos casos da doença de Chagas. Isso se dava principalmente pelo tipo de moradia rural predominante na época, que eram casas de pau a pique, as quais continham frestas que serviam de abrigo ao barbeiro. Após o êxodo rural, ocorrido na década seguinte, a doença mudou para uma característica urbana, tornando a via transfusional mais relevante. Nos dias atuais, a via oral corresponde quase que a totalidade de novos casos, uma vez que o Brasil praticamente eliminou a via vetorial e transfusional, graças a programas de controles da transmissão da doença, iniciados na década de 1980. Atualmente, a DC ainda apresenta grande prevalência no Brasil, pois estima-se que entre 1,0% a 2,4% de pessoas convivam com a doença, representando cerca de 1,9 a 4,6 milhões de brasileiros. Além disso, a DC representa 1 em cada 4 mortes por doenças parasitárias. Segundo o Ministério da Saúde, num período entre 2007 e 2016, uma média de 200 novos casos por ano foi registrada, sendo que a maior concentração está na região norte do país, com quase 95% de todos os casos. (BRASIL, 2016)

O tratamento para a DC é medicamentoso. Atualmente, apenas os fármacos nitroheterocíclicos benznidazol **1** (Bz, LAFEPE e Abarax/ELEA) e nifurtimox **2** (Nif, LAMPIT/Bayer) (Fig. 1) são utilizados no tratamento. No Brasil, apenas o benznidazol é registrado na ANVISA e encontra-se disponível (PINHEIRO et al., 2017).

Figura 1: Estrutura química do benznidazol 1 e nifurtimox 2.



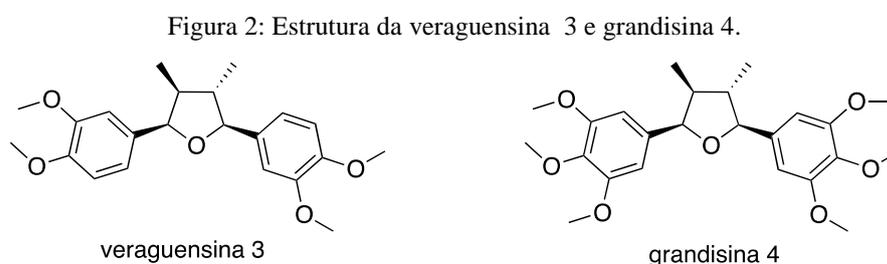
(Fonte própria, 2020).

Mesmo estando no mercado desde a década de 70 esses medicamentos ainda possuem problemas severos como: eficácia limitada após o estabelecimento das formas parasitárias no interior da célula, período o qual apresenta maior gravidade nas manifestações clínicas. Outro problema relevante é o fato de possuírem uma longa lista de efeitos adversos. O Bz apresenta

como principais efeitos adversos: manifestações dermatológicas, perda de peso e anorexia. Menos comumente podem aparecer: agranulocitose e depressão da medula óssea. A taxa de abandono do tratamento associada aos efeitos adversos do Bz varia entre 25 a 41%. Em um estudo realizado por Oliveira et al. (2017), em um grupo de 224 pacientes adultos tratados com BZ os efeitos adversos mais frequentes foram: erupção cutânea 107 (37,9%), coceira 73 (33,7%), dor epigástrica 61 (26,4%), inchaço abdominal 56 (24,2%) e náusea 51 (22,1%).

Tendo em vista o cenário atual da terapia da Doença de Chagas, é necessária a busca por novas alternativas que contornem os problemas de eficácia, segurança e duração da terapia. Nos dias atuais, existem diversas estratégias que nos permitem a identificação e a busca por novas moléculas que apresentem propriedades bioativas, dentre elas destaca-se a busca baseada em estruturas químicas de produtos naturais. Entre as classes de compostos naturais uma classe particularmente importante e a qual já foram relatadas diversas atividades biológicas, estão as lignanas. (MACRAE; TOWERS, 1984).

Nosso grupo de pesquisa realiza a busca por novos compostos químicos através do estudo de análogos de produtos naturais, destacando-se as lignanas veraguensina **3** e a grandisina **4** (Fig. 2), com o objetivo de realizar modificações moleculares que reflitam em propriedades biológicas satisfatórias.



(Fonte própria, 2020).

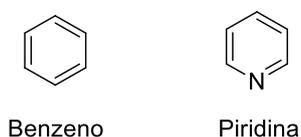
Um dos estudos recentes do nosso grupo destaca a substituição do anel tetrahidrofurano (THF) das lignanas naturais, por um grupo bioisómero, neste caso o anel isoxazol (DA ROSA et al., 2017).

O desenvolvimento de fármacos conta com diversas estratégias de modificações moleculares, que são empregadas visando a otimização da estrutura química do fármaco ou candidato a fármaco. Estas modificações geralmente tem o objetivo de contribuir para uma melhor atividade *in vitro* ou *in vivo* do composto, seja promovendo aumento da sua

permeabilidade frente a membranas biológicas, solubilidade ou maior resistência a reações de metabolismo. (LIN et al., 2003)

O bioisosterismo é uma importante estratégia de modificação molecular, ele consiste na substituição de grupamentos que apresentem similaridade química ou físico-química entre si. A estratégia de bioisosterismo é aplicada quando deseja-se aprimorar características que reflitam em melhores perfis farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos. (PATANI; LAVOIE, 1996). Na Figura 3 está presente um dos exemplos mais conhecidos de biosisterismo, na qual tem-se a adição de um átomo de nitrogênio no lugar de um carbono.

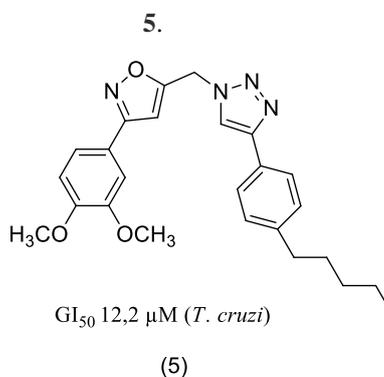
Figura 3: Exemplo de bioisosterismo clássico: benzeno e piridina



(Fonte própria, 2021).

De modo a dar seguimento na pesquisa e explorar as propriedades físico-químicas dos compostos, nosso grupo planejou uma série de derivados bis-heterociclos. Além do anel isoxazol, adicionou-se um anel triazol de cinco membros, de modo a atuarem como grupos espaçadores entre os dois anéis aromáticos. O trabalho está descrito com mais detalhes na publicação intitulada “Synthesis and SAR of new isoxazole-triazole bisheterocyclic compounds as analogues of natural lignans with antiparasitic activity” (ZIMMERMANN et al., 2018).

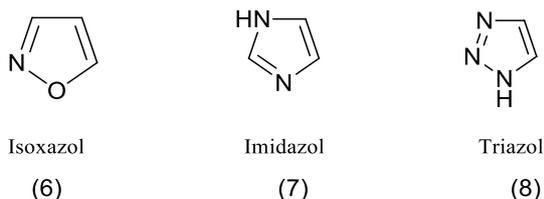
Figura 4: Estrutura do composto 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)isoxazol



(Fonte própria, 2020).

Por outro lado, o anel triazol além de estar presente em uma grande parcela de fármacos, (ZHOU; WANG, 2012) apresenta diversas características químicas relevantes. Entre elas podemos destacar a capacidade dos nitrogênios atuarem como doadores ou aceptores de ligações de hidrogênios e sua estabilidade perante a reações químicas que são relevantes no metabolismo de fármacos, como oxidação e redução. (BONANDI, et al., 2017).

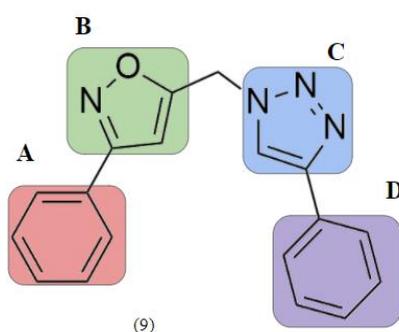
Figura 5: Estrutura dos heterociclos isoxazol, imidazol e triazol.



(Fonte própria, 2020)

Dentre 37 compostos bis-heterociclos sintetizados no trabalho, o composto 5, foi o mais promissor, apresentando, em estudos *in vitro*, baixa toxicidade e potência similar ao fármaco benznidazol frente a formas amastigotas do parasita (12,2 μM). Isto o torna particularmente relevante, tendo em vista as dificuldades da terapia atual na fase crônica. Os estudos de relação estrutura-atividade (REA) do composto 5 sugeriram que a inserção grupamentos lipofílicos nos anéis A e D podem otimizar a atividade.

Figura 6: Estrutura geral do HIT, destacando-se os anéis.



(Fonte própria, 2020).

Com base nesses resultados, foram propostas algumas modificações moleculares, explorando, principalmente, diferentes padrões de substituição aromática nos anéis A e D.

2. OBJETIVOS

Construção de uma biblioteca de compostos químicos, contendo diferentes padrões de substituição aromática, tendo como base o composto 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol 5.

2.1.1 Objetivos específicos

- Síntese dos derivados oxima, como precursores para obtenção dos derivados isoxazóis 3,5 dissustituídos;
- Síntese dos compostos contendo o anel isoxazol 3,5 dissustituído, através de uma reação de cicloadição;
- Síntese dos compostos bis-heterociclos isoxazolil-triazolícos com diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos;
- Elucidação estrutural dos compostos sintetizados, através de técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de RMN de ^1H .

3. MATERIAIS E MÉTODOS

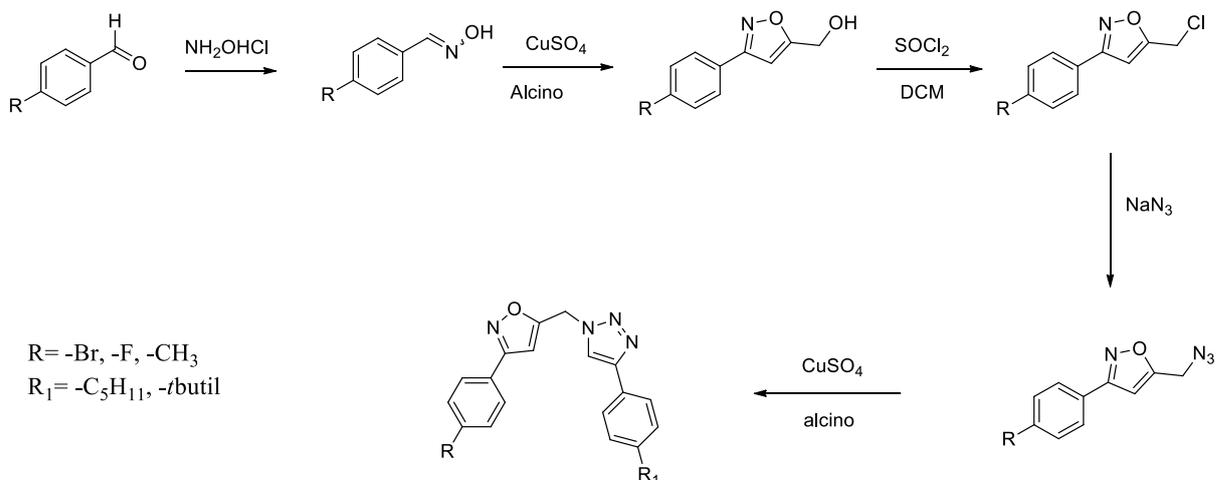
3.1 Materiais

- As análises de CCD foram realizadas em placas de sílica G60 gel SILICYCLE® com indicador de fluorescência F-254;
- As purificações por cromatografia em coluna foram feitas utilizando sílica gel com tamanhos de partícula de 40-63 e 63-200 μm (Sigma Aldrich);
- Os pontos de fusão foram aferidos em um equipamento MICROQUÍMICA MQAFP-301, com visor digital;
- Os espectros de RMN de ^1H foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Fourier 300 MHz;
- As reações realizadas sob irradiação micro-ondas foram conduzidas em um reator Discovery CEM Explorer com sistemas de controle de pressão e resfriamento.

3.2 Métodos

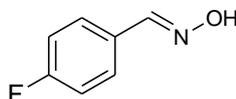
A rota sintética proposta para obtenção dos derivados bis-heterocíclicos é apresentada no esquema 1 e envolve 5 etapas de reações. Os intermediário isoxazol e o composto final traizol foram obtidos por reação de cicloadição 1,3 dipolar, catalisada por cobre, conhecida como click chemistry (HIMO et al, 2005; CARVALHO et al., 2010).

Esquema 1: Esquema da síntese dos derivados bis-heterociclos, partindo-se de aldeídos comerciais.



3.2.1. Síntese das aldoximas (HAJIPOUR; RAFIEE; RUOHO, 2010)

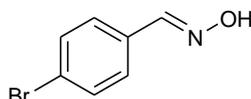
(E) - 4-fluorbenzaldeído oxima (7a)



Em um gral de vidro foi adicionado 4-fluorbenzaldeído (150 mg 1,20 mmol) juntamente com cloridrato de hidroxilamina (166 mg 2,40 mmol) e DABCO (134 mg 1,20 mmol). A mistura foi agitada manualmente, com auxílio de um pistilo, até a formação de um sólido branco. A reação foi acompanhada por CCD, a partir da qual foi possível observar o consumo total do material e a formação de um novo produto. Foi adicionado então ao gral 1,0 ml de HCl 0,1M, de modo a parar a reação. O produto foi extraído com diclorometano, seco sob Na₂SO₄ anidro, filtrado e levado ao rotaevaporador. Ao final do tratamento composto foi obtido como sólido branco e rendimento de 86%.

F.M.: C₇H₆FNO. **P.M.:** 139,13 g mol⁻¹. **P.F.:** 75,3 – 78,8 °C.

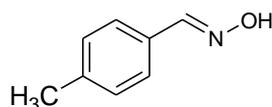
(E) - 4-bromobenzaldeído oxima (7b)



O método de preparação do composto **7b** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **7a**, porém foi utilizado como material de partida 4-bromobenzalaldeído (150mg, 0,8 mmol) *N*-clorosuccinamida (113 mg, 1,6 mmol) e DABCO (90 mg, 0,8 mmol). O produto foi obtido como sólido branco com rendimento de 83% (95mg, 0,70 mmol).

F.M.: C₇H₆BrNO. **P.M.:** 200,03 g mol⁻¹. **P.F.:** 80,0 – 82,1 °C.

(E) 4-metilbenzaldeído oxima (7c)



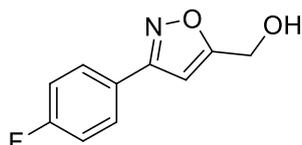
O método de preparação do composto **7c** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **7a**, porém foi utilizado como material de partida 4-metilbenzalaldeído (150mg, 1,25 mmol) *N*-clorosuccinamida (173 mg, 2,5 mmol) e DABCO

(140 mg, 1,25 mmol). O produto foi obtido como sólido branco, com rendimento de 83% (105 mg 0,66 mmol).

F.M.: C₇H₆BrNO. **P.M.:** 200,03 g mol⁻¹ **P.F.:** 65,2 – 69,0° C

3.2.2 Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos

3-(4-fluorfenil)-5-hidroximetil-isoxazol (11a)



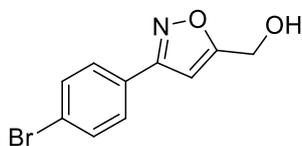
Metodologia em micro-ondas

Nesta etapa reacional foi escolhida a realização da reação em reator de micro-ondas, por ser uma metodologia já padronizada pelo grupo de pesquisa e pelo tempo reacional otimizado. Em um tubo reacional de micro-ondas adicionou-se o benzaldeído oxima **7a** (50 mg, 0,36 mmol) 1ml de dimetilformamida (DMF) e *N*-clorosuccinamida (50mg 0,376 mmol). A *N*-clorosuccinimida (NCS) foi adicionada lentamente, de modo a evitar o superaquecimento do tubo. O tubo foi submetido a irradiação por micro-ondas (1 minuto, 150W 30°C). Após o tempo decorrido, foi realizada uma análise cromatográfica em CCD, a qual demonstrou o consumo completo do material de partida oxima. Em seguida foi adicionado ao tubo reacional: sulfato de cobre (II) (1,14mg 0,007 mmol), ascorbato de sódio (7,1mg 0,035 mmol), bicarbonato de sódio (120mg 1,43 mmol), álcool propargílico (21,7 µl 0,36 mmol) e 300 µl de água. Após notar-se o consumo do material de partida na CCD, a mistura foi submetida a irradiação por micro-ondas por 10 minutos (150W 30°C). Foi então realizada a extração do produto reacional utilizando 15ml de solução saturada de NaCl e AcOEt (30ml), seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e rotaevaporado. A purificação deu-se utilizando através de cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel e como fase móvel hexano:AcOEt (7:3 v/v), o produto isolado foi um sólido branco com rendimento de 16% (0,008 g, 0,057 mmol).

F.M.: C₁₀H₈FNO₂. **P.M.:** 193,17 g mol⁻¹ . **P.F.:** 82,7 – 85,0 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,76 (m, 2H, H-Ar), 7,15 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 6,53 (s, 1 H, H-isoxazol), 4,8 (s, 2 H, H-metilênicos).

5-hidroxi metil-3-(4-Bromofenil)-isoxazol (11b)

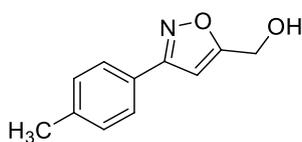


O composto **11b** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **11a**, porém foi utilizado como material de partida oxima **7b** (100 mg, 0,50 mmol), NCS (69 mg, 0,52 mmol), bicarbonato de sódio (168 mg, 2 mmol), álcool propargílico (29 μ l, 0,50 mmol) sulfato de cobre (2% mmol) e ascorbato de sódio (5% mmol), o rendimento foi de 84% (0,0043 g 0,25 mmol).

F.M.: C₁₀H₈FNO₂. **P.M.:** 193,17 g mol⁻¹. **P.F.:** 82,7 – 85,0 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J=8,20 Hz, 2H, H-Ar), 7,60 (d, J= 8,20 Hz, 2H, H-Ar), 6,56 (s, 1 H, H-isoxazol), 4,83 (s, 2 H, H-metilênicos).

5-hidroxi metil-3-(4-metilfenil)-isoxazol (11c)



O método de preparação do composto **11c** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **11a**, porém foi utilizado como material de partida oxima **7c** (100 mg 0,74 mmol) NCS (102 mg 0,77 mmol) bicarbonato de sódio (248 mg 3 mmol) álcool propargílico (43 μ l 0,77 mmol) sulfato de cobre (2% mmol) e ascorbato de sódio (5% mmol), o rendimento foi de 74% (0,0027g, 0,20 mmol).

F.M.: C₁₀H₈FNO₂. **P.M.:** 193,17 g mol⁻¹. **P.F.:** 82,7 – 85,0 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J=8,25 Hz 2H, H-Ar), 7,24 (d, J= 8,25 Hz, 2H, H-Ar), 6,51 (s, 1 H, H-isoxazol), 4,78 (s, 2 H, H-metilênicos) 2,38 (s, 3H, H-metila).

3.2.3 Síntese dos intermediários cloreto e azida

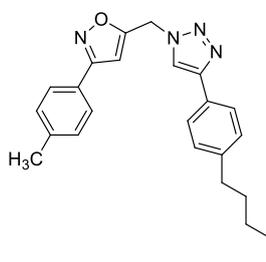
Em uma solução do composto isoxazólico (0,31 mmol) em DCM refluxado, foi adicionado cloreto de tionila (0,62 mmol) e conduzida sob agitação constante em atmosfera de argônio. Após 1h 30min de reação, evidenciou-se em CCD o consumo do material de

partida. O extrato reacional bruto foi então extraído com uma solução saturada de NaCl (30ml) e DCM (3x 10 ml) seco com Na₂SO₄, filtrado e rotaevaporado.

Posteriormente os intermediários clorados, foram convertidos aos intermediários azida. Para síntese dos intermediários azida, foi adicionado em um balão reacional, o intermediário clorado (0,24 mmol), azida de sódio (0,36 mmol) e 0,5ml de DMF. Após 2 horas de reação, a análise por CCD, não se notou mais a presença do intermediário clorado, sendo assim, foi realizada a extração com AcOEt (3x 15ml) e solução de saturada de NaCl (30ml).

3.2.4 Síntese dos bis heterociclos

5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)isoxazol (15i)

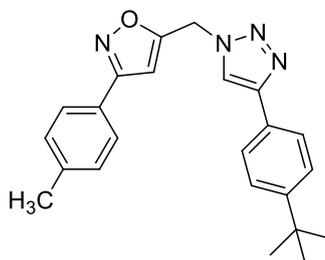


Em um balão de fundo redondo foi adicionado o derivado azida previamente sintetizado (20 mg, 0,10 mmol) em 1 ml de DMF. A seguir adicionou-se CuSO₄ (4 mg 0,03 mmol), ascorbato de sódio (2 mg 0,01 mmol) e 1-etinil-4-pentilbenzeno (18 µl 0,10 mmol) e a mistura ficou sob agitação, à temperatura ambiente por 2h. A reação foi acompanhada por CDD e no final do tempo reacional e solução saturada de NaCl (3 x 10 ml). O produto bruto foi extraído com acetato de etila e seco sob Na₂SO₄ anidro, filtrado e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. A purificação foi realizada em cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano:AcOEt (6:4 v/v) como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido amarelado (19 mg 0,05 mmol 61% de rendimento).

F.M: C₂₄H₂₆N₄O **P.M:** 386,49g mol⁻¹ **P.F:** 122 – 126° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1 H, H-triazol), 7,73 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, H-Ar), 7,65 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H, H-Ar), 7,24 (dd, *J*= 8,5 Hz, *J*= 2,5 Hz, 4H, H-Ar), 6,56 (s, 1 H, H-isoxazol), 5,74 (s, 2H, H-metilênicos), 2,62 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H, H-metilênicos), 2,38 (s, 3H, H-metila aromática), 1,63 (t, *J*= 8,8, 2 H, H-metilênicos), 1,34-1,25 (m, 4 H, H-metilênicos), 0,88 (t, *J*= 7,14, 3H, H-metila).

5-((4-(4-(*tec*butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(*p*-tolil)isoxazol (15h)

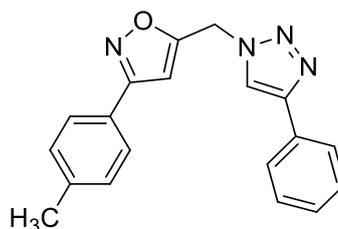


O método de preparação do composto **15h** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado metil azida (17 mg, 0,08 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinil4-*t*butil (14,2 mg, 0,09 mmol). O rendimento foi de 84% (18 mg 0,05 mmol).

F.M: C₂₃H₂₄N₄O **P.M:** 372,46g mol⁻¹ **P.F:** 102 – 109° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1 H, H-triazol), 7,76 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H-Ar), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H-Ar), 7,44 (d *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,24 (d, *J*=8,4 Hz 2H H-Ar), 6,55 (s, H-isoxazol), 5,74 (s, 2H, H-metilênico) 1,36 (s, 9H, H-*t*butil).

5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(*p*-tolil)isoxazol (15g)

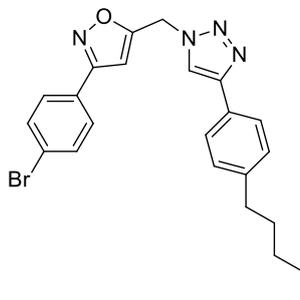


O método de preparação do composto **15g** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado metil azida (17 mg, 0,08 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinilbenzeno (15,1 mg, 0,09 mmol). Rendimento de 31% (8 mg 0,025 mmol).

F.M: C₁₉H₁₆N₄O **P.M:** 316,36g mol⁻¹ **P.F:** 108 - 112° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1 H, H-triazol), 7,78 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,66 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,60 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar) 7,47 (d, 8,34 Hz, 2H H-Ar) 6,60 (s, 1H, H-isoxazol) 5,78 (s, 2H, H-metilênico), 2,4 (s, 3H, metila-Ar).

3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (15c)

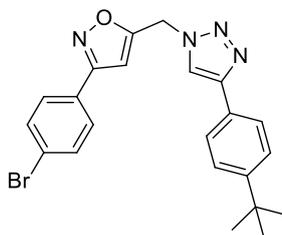


O método de preparação do composto **15c** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado bromo azida (10 mg, 0,04 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinil4-pentilbenzeno (6 mg, 0,04 mmol). O rendimento foi de 50% (9 mg 0,02 mmol 50%).

F.M: C₂₃H₂₃BrN₄O **P.M:** 451,36 g mol⁻¹ **P.F:** 101 - 107° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1 H, H-triazol), 7,75 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H, H-Ar), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H, H-Ar), 7,66 (d *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,26 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,58 (s, H-isoxazol), 7,47 (d, 8,34 Hz 2H H-Ar), 5,78 (s, 2H, H-metilênico) 2,64 (t, *J*=8,1, 2H, H-metilênico) 1,63 (m, 2H, H-metilênico) 1,35 (m, 4H, H-metilênico) 0,91 (t, *J*=2,10, 3H, H-metila).

3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-(terc-butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (15b)

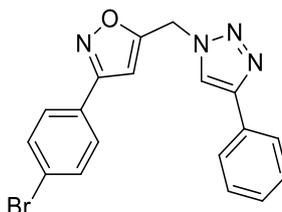


O método de preparação do composto **15b** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado bromo azida (12 mg, 0,04 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinil4-*t*-butilbenzeno (5 mg, 0,04 mmol). O rendimento foi de 75% (15 mg 0,03 mmol).

F.M: C₂₂H₂₁BrN₄O **P.M:** 437,33 g mol⁻¹ **P.F:** 105 - 110° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1 H, H-triazol), 7,78 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,66 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 7,60 (d, *J*= 8,34 Hz, 2H, H-Ar), 6,6 (s, H-isoxazol), 7,47 (d, 8,34 Hz, 2H, H-Ar) 6,58 (s, 1H, H-isoxazol) 5,78 (s, 2H, H-metilênico) 1,36 (s, 9H, H-*t*butil).

3-(4-bromofenil)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (15a)

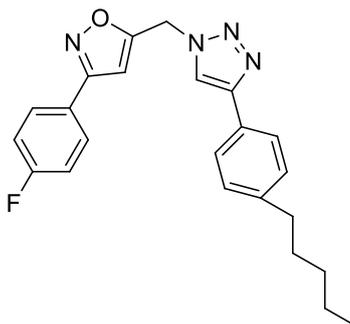


O método de preparação do composto **15a** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado bromo azida (12 mg, 0,04 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinilbenzo (5 mg, 0,04 mmol). O rendimento foi de 94% (33 mg, 0,085 mmol).

F.M: C₁₈H₁₃BrN₄O **P.M:** 381,23 g mol⁻¹ **P.F:** 105 - 110° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1 H, H-triazol), 7,85 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,66 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,60 (d *J*= 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 6,6 (s, H-isoxazol), 7,44 (d, 8,6 Hz, 2H, H-Ar)

3-(4-fluoropentil)-5-((4-(4-pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (15f)

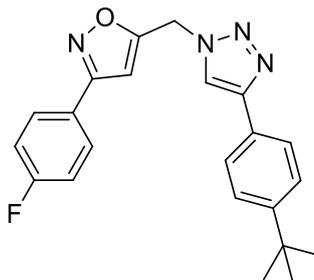


O método de preparação do composto **15f** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado fluor azida (19 mg, 0,08 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinil4-pentilbenzeno (16,1mg, 0,09 mmol). O rendimento foi de 94% (33 mg 0,085 mmol)

F.M: C₂₃H₂₃FN₄O **P.M:** 390,45 g mol⁻¹ **P.F:** 105 - 110° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1 H, H-triazol), 7,77 – 7,72 (m, 4H, H-Ar), 7,23 (d, *J*= 8,12, Hz, 2H, H-Ar), 7,13 (t, *J*= 8,12 Hz, 2H, H-Ar), 6,55 (s, 1H H-isoxazol), 5,75 (s, 2H, H-metilênico) 2,62 (t, *J*=7,81 Hz, 2H, H-metilênico) 1,68 – 1,58 (m, 2H, H-metilênico) 1,34 – 2,18 (m, 4H, H-metilênico) 0,89 (t, *J*=6,75, 3H, H-metila).

5-((4-(4-(terc-butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(4 fluorfenil)isoxazol (15e)

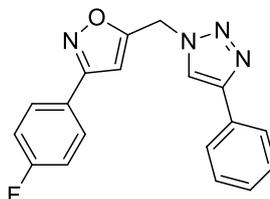


O método de preparação do composto **15e** foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **15i**, porém foi utilizado como material de partida o derivado fluor azida (19 mg, 0,09 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-entil4-*t*butilbenzeno (15 mg, 0,09 mmol). O rendimento foi de 46% (15 mg 0,04 mmol).

F.M: C₂₂H₂₁FN₄O **P.M:** 376,43 g mol⁻¹ **P.F:** 106 - 114° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1 H, H-triazol), 7,78 (d, *J*= 5,48 Hz, 2H, H-Ar), 7,75 (d, *J*= 8,51Hz, 2H, H-Ar), 7,46 (t, *J*= 8,51 Hz, 2H, H-Ar), 7,15 (t, *J*= 8,51Hz, 2H, H-Ar), 6,57 (s, 1H, H-isoxazol), 5,78 (s, 2H, H-metilenicos), 1,36 (s, 9H, H-*t*butil).

3-(4-fluorpenil)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (15d)



O método de preparação do composto 15d foi obtido seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto (**15i**), porém foi utilizado como material de partida o derivado fluor azida (18 mg, 0,08 mmol), CuSO₄ (2% mmol), ascorbato de sódio (10% mmol) e 1-etinibenzeno (9 mg, 0,09 mmol). O rendimento foi de 13% (2,5 mg 0,01 mmol).

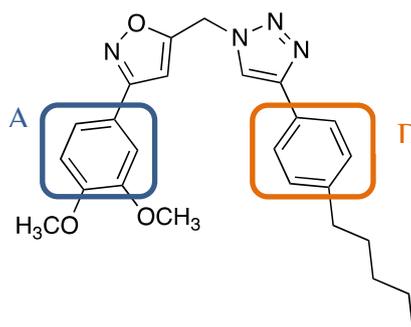
F.M: C₁₈H₁₃FN₄O **P.M:** 320,32 g mol⁻¹ **P.F:** 103 - 111° C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1 H, H-triazol), 7,85 (d, *J*= 8,36 Hz, 2H, H-Ar), 7,67 (dd, *J*= 8,36 Hz, 5,4Hz 2H, H-Ar), 7,45 (t, *J*= 8,36 Hz, 2H, H-Ar), 7,38 (d, *J*= 8,36 Hz, 1H, H-Ar), 7,27 (t, *J*=8,36 2H, H-Ar), 6,60 (s, 1H, H-isoxazol) 5,78 (s, 2H, H-metilenico).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando o composto bis-heterociclíco **5** como protótipo, foi planejada a obtenção de 9 análogos, aplicando diferentes estratégias de modificação molecular (figura 7): (i) variação de grupos substituintes nos anéis A e D e (ii) simplificação molecular no anel D.

Figura 7 – Estrutura química do protótipo **5**, com destaque para os anéis onde foram feitas modificações moleculares.



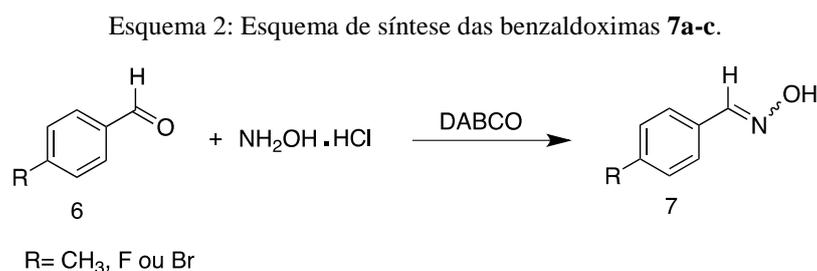
(Fonte própria, 2021)

No anel A foram feitas variações de substituintes na posição *-para*, adicionando cloro, flúor e metila; e a retirada do grupo metoxila da posição *-meta*. Já no anel D, foi feita substituição do grupo alquílico linear (*-pentil*) por um grupo mais volumoso (*terc-butil*) na posição *-para*, e ainda, a retirada do grupo alquílico desta mesma posição, levando a análogos simplificados.

Os halogênios ou grupamentos alquílicos influenciam nos efeitos de solubilidade, efeitos conformacionais, efeitos eletrônicos, efeitos no metabolismo e ainda podem favorecer a interação com o alvo molecular, por meio de interações de hidrogênio, como por exemplo o flúor ou hidrofóbicas, como o grupo *terc-butila*. Assim, pequenas variações podem levar a alterações consideráveis em relação à potência, tempo de ação e até mesmo da natureza dos

efeitos farmacológicos de um fármaco. (WERMUTH, 2015; ZALDINI HERNANDES, et al., 2010)

Seguindo o planejamento experimental apresentado na seção de materiais e métodos (página 21), a primeira etapa de reação consiste na obtenção dos intermediários oximas 7 (esquema 2).



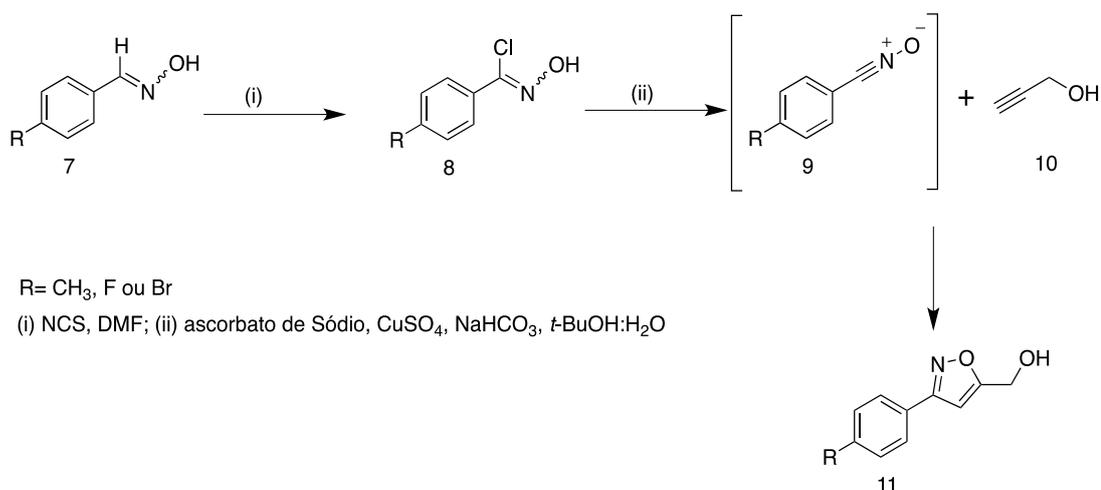
Dessa forma, os intermediários oxima foram sintetizados a partir da reação entre um aldeído aromático e cloridrato de hidroxilamina na presença de DABCO. Os aldeídos selecionados foram: 4-metilbenzaldeído **6a**, 4-fluorbenzaldeído **6b** e 4-bromobenzaldeído **6c**. O acompanhamento da reação foi feito através de CCD, pela qual foi possível observar o consumo do material de partida e a formação de dois novos produtos com Rf próximos. Posteriormente, após a elucidação estrutural, por RMN de ¹H, foi possível confirmar a obtenção dos derivados pela presença do sinal característico do hidrogênio da oxima na região de δ 8,10. Os rendimentos foram satisfatórios e variaram entre 83-86%, como pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1: Estruturas químicas e rendimentos das benzaldoximas **7a-7c**.

Estrutura química	Rendimento
<p>Composto 7a</p>	83%
<p>Composto 7b</p>	86%
<p>Composto 7c</p>	83%

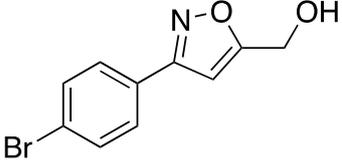
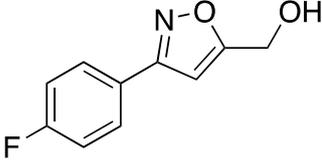
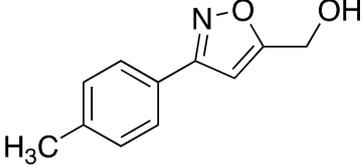
A próxima etapa foi a obtenção dos intermediários isoxazóis 3,5 dissustituídos, os quais são formados por meio de uma reação de cicloadição 1,3 dipolar entre um óxido de nitrila e um alcino, na presença de sais de cobre I como catalisador (esquema 3). Os óxidos de nitrila podem ser formados *in situ*, a partir da reação entre um cloreto de imidoíla e uma base. (HANSEN; WU; FOKIN, 2005; HIMO et al., 2005).

Esquema 3: Esquema de síntese do intermediário isoxazol **11**, a partir da oxima **7**.

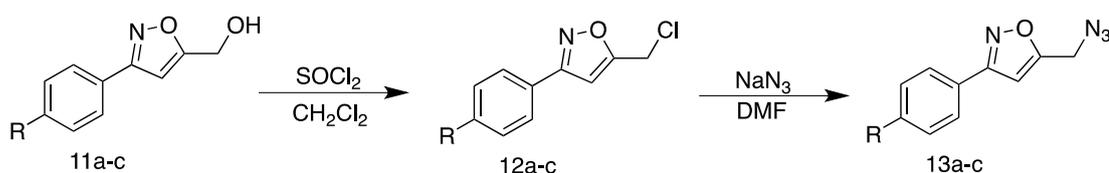


Neste sentido, as benzoaldoximas (**7a-7c**) foram submetidas à reação com NCS, sob irradiação por micro-ondas (1 min), levando à formação dos intermediários cloreto de aril-carboximidoíla (**8a-8c**). Na sequência, foi adicionado álcool propargílico, sulfato de cobre (CuSO₄) diluído em água, ascorbato de sódio e NaHCO₃ e a reação permaneceu por mais 10 minutos sob irradiação po micro-ondas. O material bruto foi extraído, purificado por cromatografia em coluna e os derivados isoxazóis **11a-11c** foram obtidos em rendimentos que variaram de 16 a 84% (tabela 2). As estruturas dos compostos foram caracterizadas por análise de RMN de ¹H, sendo possível evidenciar dupletos em δ 7,67 e 7,60 (11a), 7,82-7,76 e 7,15 (11b) e 7,65 e 7,24 (11c), característicos dos hidrogênios aromáticos; simpleto em δ 6,56 (11a), 6,53 (11b) e 6,51 (11c), característicos do hidrogênio do anel isoxazol e simpleto em δ 4,83 (11a), 4,80 (11b) e 4,78 (11c), característicos dos hidrogênios metilênicos.

Tabela 2: Estruturas químicas e rendimentos dos isoxazóis **11a-11c**.

Estruturas químicas		
 <p>Composto 11a 84%</p>	 <p>Composto 11b 74%</p>	 <p>Composto 11c 16%</p>

Na sequência, os derivados isoxazóis foram convertidos inicialmente aos intermediários clorados **12a-c**, por meio de uma reação de halogenação, onde a hidroxila ligada ao grupo metileno é substituída por um átomo de cloro (esquema 4). Essa conversão se torna necessária para posterior formação dos derivados azida isoxazóis **13a-c**, sendo o cloro um melhor grupo abandonador quando comparado à hidroxila.

Esquema 4: Esquema de síntese de formação dos intermediários cloro **12a-c** e azida isoxazóis **13a-c**.

a: R=Br; b: R= F; c: R= CH₃

Para isso, o derivado isoxazol **11** foi submetido à reação com cloreto de tionila, sob atmosfera inerte, de modo a evitar o contato do cloreto de tionila com a água, uma vez que esse é altamente reativo em contato com a mesma. O tempo médio das reações foi de 24 horas e o rendimento reacional não foi calculado, uma vez que o intermediário **12** foi utilizado logo em seguida na etapa posterior.

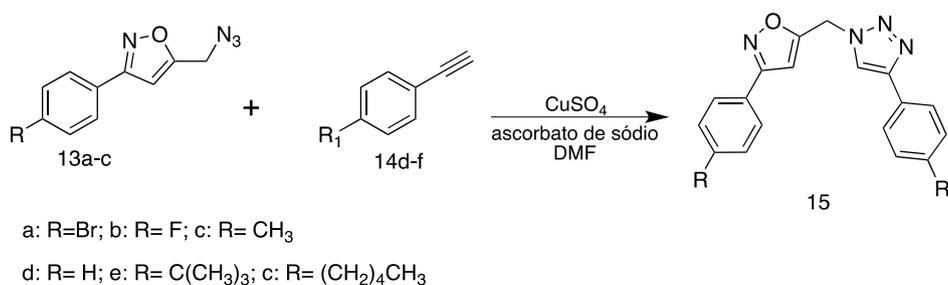
Assim, à mistura reacional foi adicionado DMF e azida de sódio e, por meio de uma reação de substituição nucleofílica, o derivado azido isoxazol **13** foi obtido. Ao final da

reação, o material bruto foi extraído e utilizado sem purificação na etapa de síntese do derivado bis-heterociclos.

Uma vez obtidos os intermediários azida isoxazóis, a próxima etapa de síntese foi a obtenção dos compostos bis-heterociclos de interesse, contendo um anel triazol. Os estudos de REA do composto protótipo **5**, realizados anteriormente, sugeriram que a presença de grupos substituintes lipofílicos no anel D podem levar a um aumento da atividade tripanocida. Assim, com intuito de verificar a influência da lipofilicidade desta porção da molécula, os análogos foram planejados contendo 3 diferentes padrões de substituição no anel aromático D: *p*-pentila; *p*-*terc*-butila (grupo lipofílico e mais volumoso) e sem substituição.

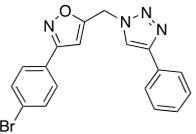
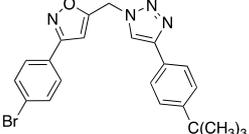
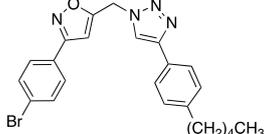
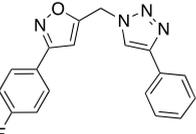
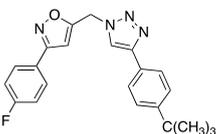
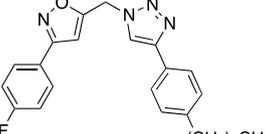
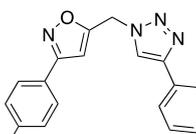
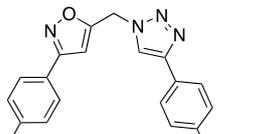
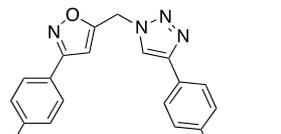
Portanto, a obtenção dos derivados bis-heterociclos **15a-i** foi realizada por meio de reação de cicloadição 1,3 dipolar entre os intermediários azida isoxazóis 13a-c e os alcinos comerciais 14d-f, na presença de sulfato de cobre, ascorbato de sódio e utilizando DMF como solvente, esquema 5. (HIMO et. al., 2005) A reação com cobre (II) na presença de ascorbato de sódio faz com o que seja gerado *in situ* o cobre (I). (CARVALHO et. al., 2010) A condução da reação nessas condições favorece a regioselectividade da reação, formando apenas os triazóis 1,4-dissubstituídos de interesse.

Esquema 5: Esquema de síntese dos derivados bis-heterociclos a partir dos intermediários azida isoxazóis.



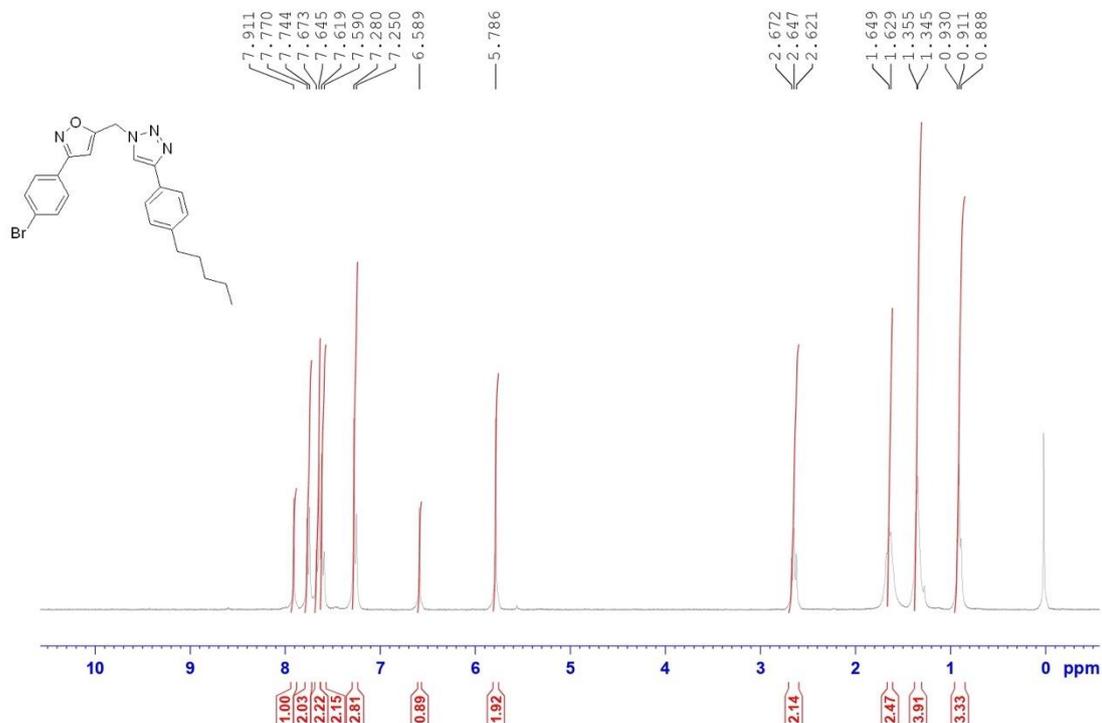
Os tempos reacionais variaram conforme os diferentes compostos entre 2 a 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna, utilizando sílica como fase estacionária e Hexano:AcOEt (6:4) como fase móvel. Após o processo de extração e purificação os derivados bisheterociclos **15a-i** foram obtidos em rendimentos que variaram entre 13-94%, sendo que a maioria dos compostos apresentou bons rendimentos, como pode ser visto na tabela 3.

Tabela 3: Estruturas químicas e rendimentos dos derivados bis-heterociclos **15a-i**.

 <p>Composto 15a: 32%</p>	 <p>Composto 15b: 72%</p>	 <p>Composto 15c: 55%</p>
 <p>Composto 15d: 13%</p>	 <p>Composto 15e: 46%</p>	 <p>Composto 15f: 94%</p>
 <p>Composto 15g: 31%</p>	 <p>Composto 15h: 60%</p>	 <p>Composto 15i: 61%</p>

No espectro de RMN ^1H , apresentado na figura 8 é possível observar um simpleto em δ 7,91 referente ao hidrogênio do anel triazol; dupletos em δ 7,75, 7,60, 7,66 e 7,26, referentes aos hidrogênios aromáticos; um simpleto δ 6,58 integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio do anel isoxazol; simpleto em δ 5,78 integrando para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos entre os anéis heterociclicos; sinais em δ 2,64 (t, 2H), 1,63 (m, 2H) e 1,35 (m, 4H) referents aos hidrogênios metilênicos do grupo pentila e, um tripleto em δ 0,91 integrando para 3 hidrogênios, caracterizando a presença da metila do grupo pentil.

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**15c**).



(Fonte própria, 2021)

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A rota sintética proposta nos permitiu obter 9 compostos bis-heterociclos com rendimentos relativamente satisfatórios e estruturas com diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos. Além dos bis-heterociclos, o protocolo nos proporcionou a síntese de outros compostos através de etapas reacionais anteriores.

Os compostos sintetizados serão armazenados na forma de uma biblioteca de compostos *in house* para realização de trabalhos futuros do grupo, envolvendo a exploração da relação estrutura atividade e da influência dos diferentes grupos funcionais utilizados no presente trabalho. Futuramente ainda serão realizados ensaios *in vitro* de atividade biológica com os compostos desse trabalho, frente a cepas do *Trypanosoma cruzi*

REFERÊNCIAS

BONANDI, E. et al. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1572–1581, 2017.

CARVALHO, I. et al. Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface transsialidase. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 2412-2427, 2010.

DA ROSA, R. et al. Design and synthesis of a new series of 3,5-disubstituted isoxazoles active against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 128, p. 25–35, 2017.

GÓMEZ, L. A.; GUTIERREZ, F. R. S.; PEÑUELA, O. A. *Trypanosoma cruzi* infection in transfusion medicine. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 41, n. 3, p. 262–267, 2019.

-H. ZHOU, C.; WANG, Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 239–280, 2012.

HAIPOUR, A. R.; MALLAKPOUR, S. E.; IMANZADEH, G. A rapid and convenient synthesis of oximes in dry media under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research - Part S**, n. 3, p. 228–229, 1999.

HIMO, F. et al. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.

HUPPATZ, C.; DURRHEIM, D. N. Control of neglected tropical diseases [10]. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 23, p. 2407–2408, 2007.

LIN, J. et al. The Role of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity in Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 10, p. 1125–1154, 2005.

OLIVERA, M. J. et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–13, 2017.

PATANI, G. A.; LAVOIE, E. J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 8, p. 3147–3176, 1996.

PÉREZ-MOLINA, J. A. et al. Old and new challenges in Chagas disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 11, p. 1347–1356, 2015.

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

SAHYOUN, T.; ARRAULT, A.; SCHNEIDER, R. Amidoximes and oximes: Synthesis, structure, and their key role as No donors. **Molecules**, v. 24, n. 13, 2019.

TYLER, K. M.; ENGMAN, D. M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. **International Journal for Parasitology**, v. 31, n. 5–6, p. 472–481, 2001.

WERMUTH, G. C. **The Practice of Medicinal Chemistry**, 4th Ed., Ed. Elsevier, 2015.

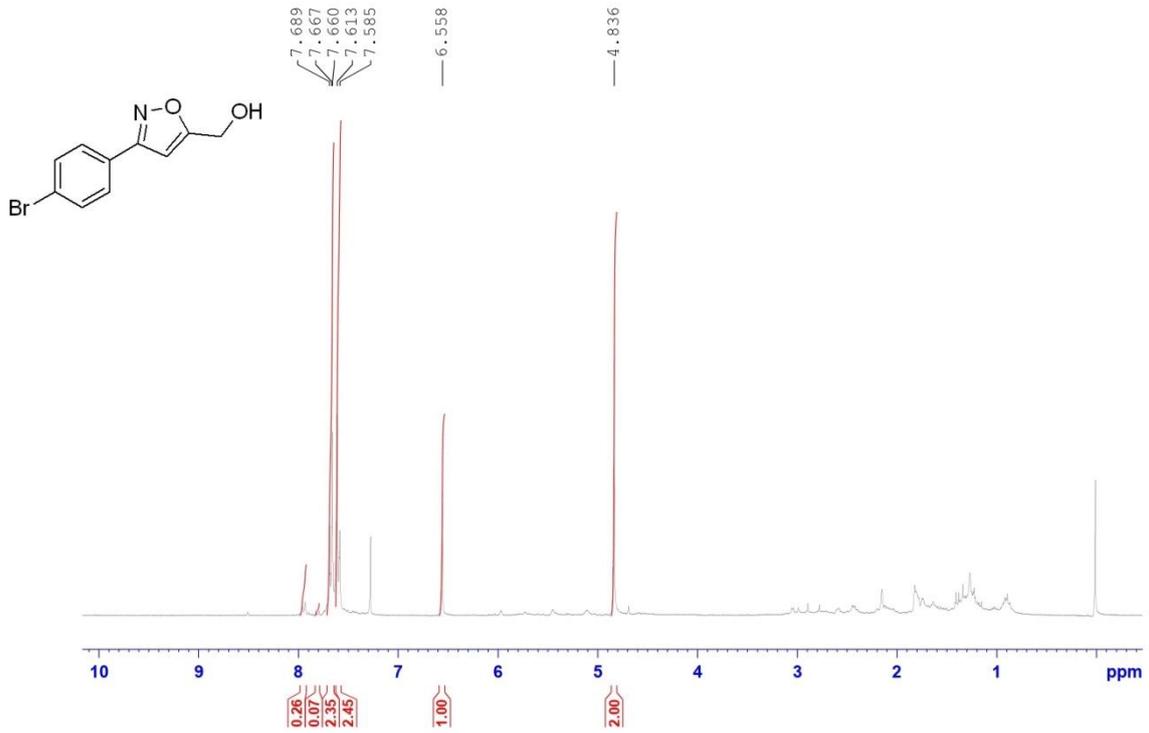
ZALDINI HERNANDES, M. et al. Halogen Atoms in the Modern Medicinal Chemistry: Hints for the Drug Design. **Current Drug Targets**, v. 11, p. 303–314, 2010.

ZHU, J. et al. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 3065–3075, 2018.

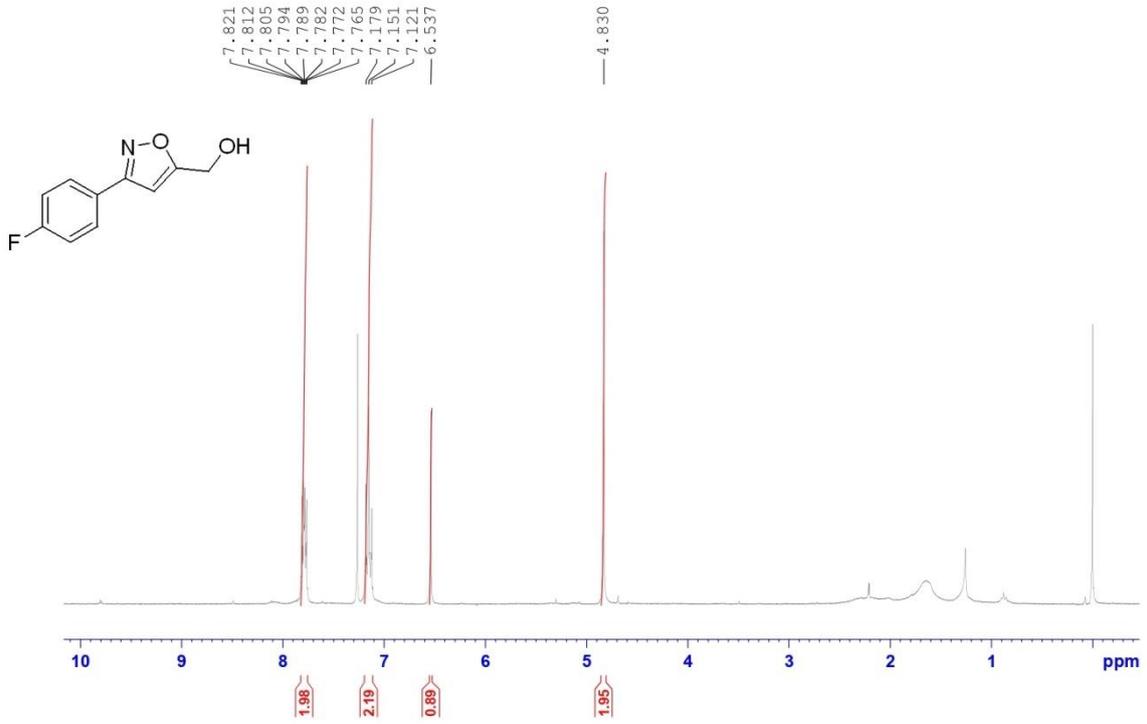
ZIMMERMANN, L. A. et al. Synthesis and SAR of new isoxazole-triazole bis-heterocyclic compounds as analogues of natural lignans with antiparasitic activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 17, p. 4850–4862, 2018.

Anexos

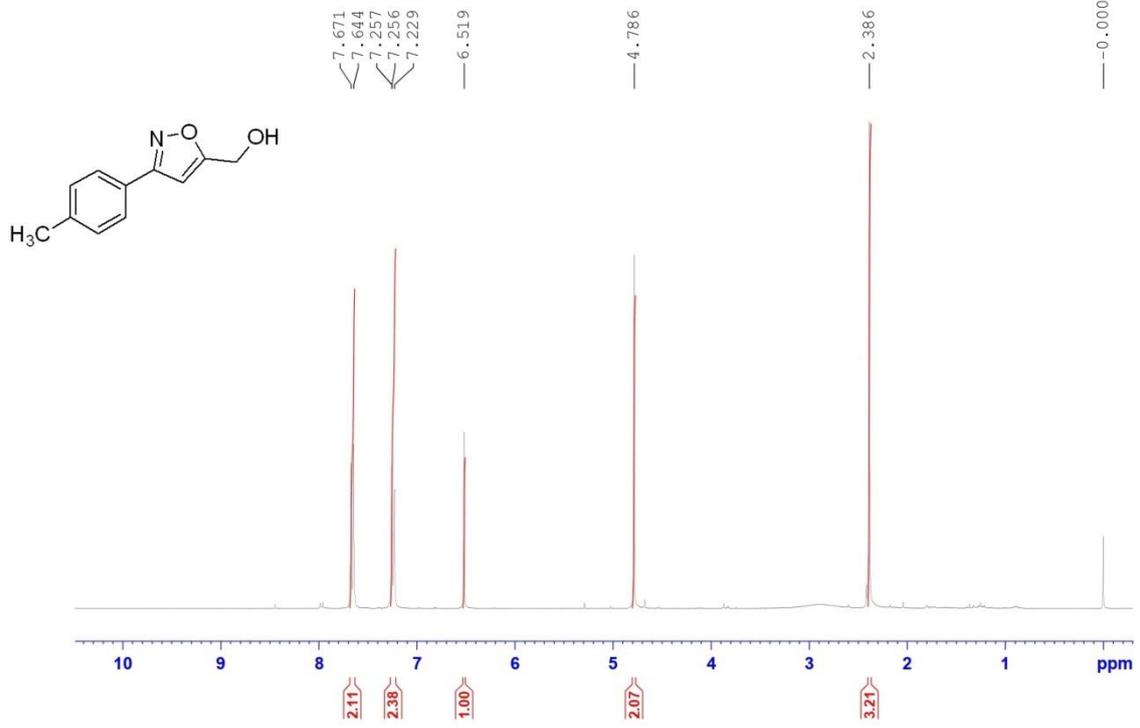
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 5-hidroximetil-3-(4-bromofenil)-isoxazol (**11a**)



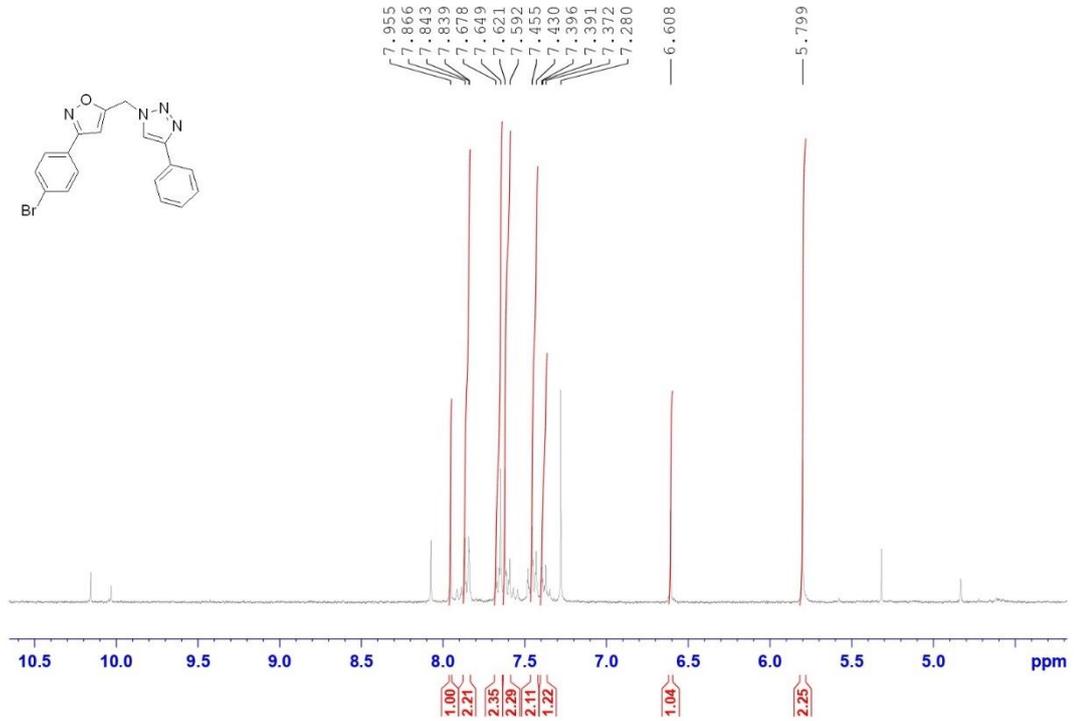
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do 3-(4-fluorfenil)-5-hidroximetil-isoxazol (**11b**)



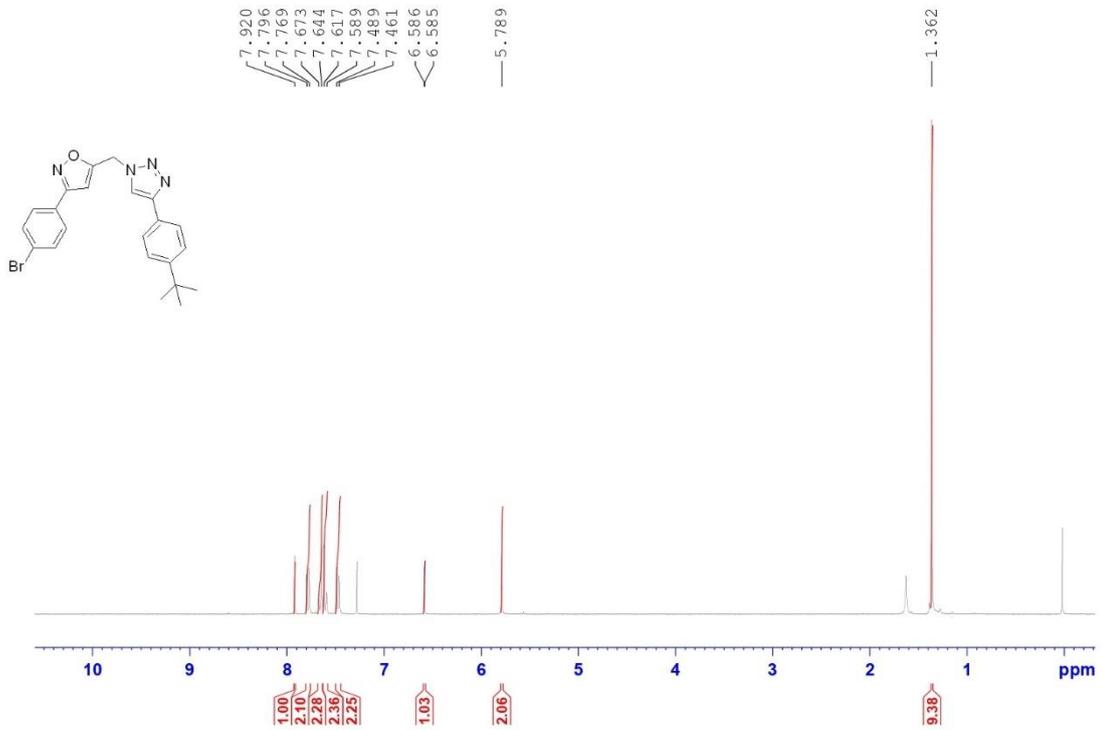
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto hidroximetil-3-(4-metilfenil)-isoxazol (**11c**)



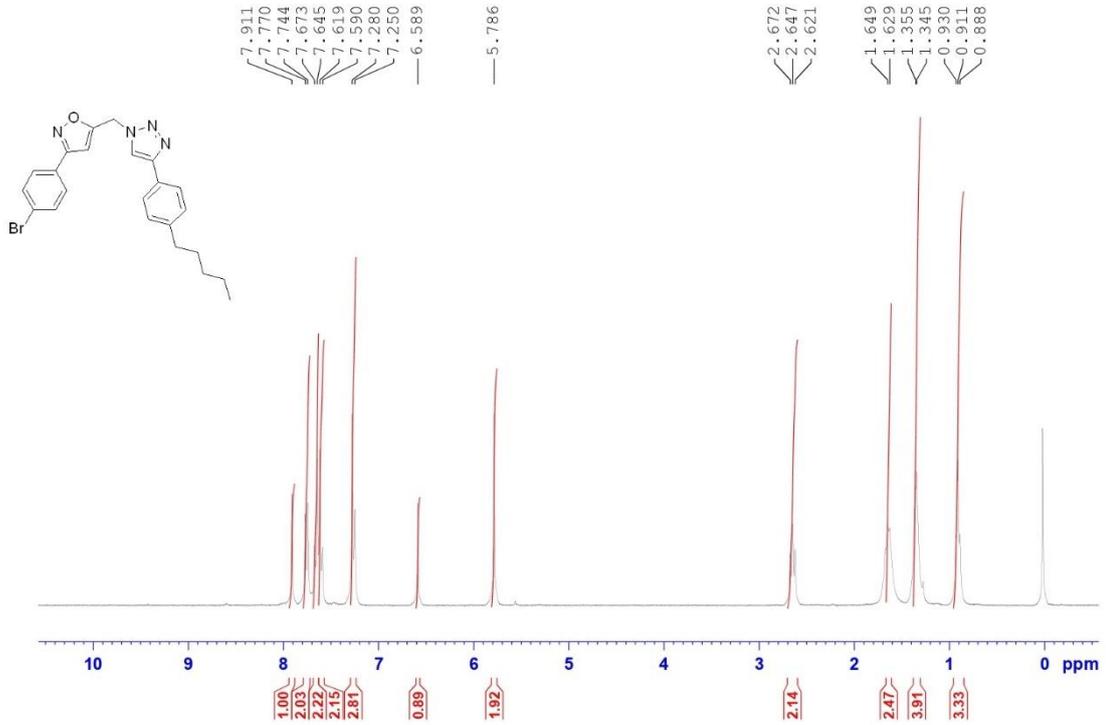
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 3-(4-bromofenil)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**15a**)



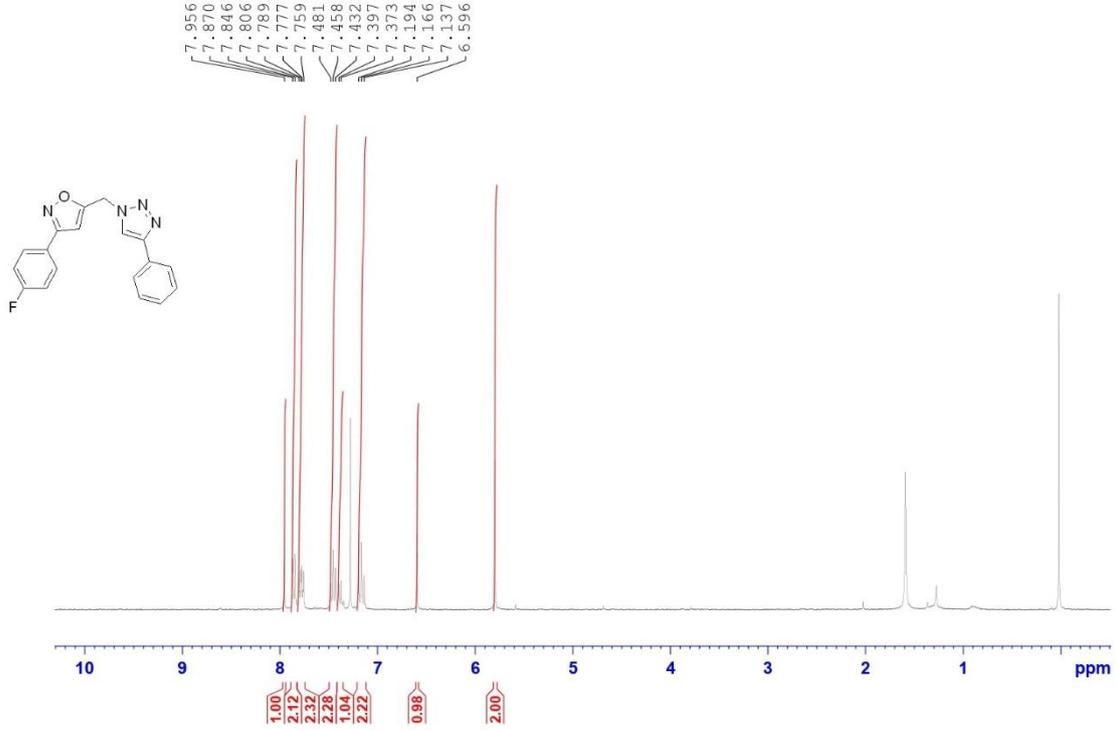
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-(terc-butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**15b**)



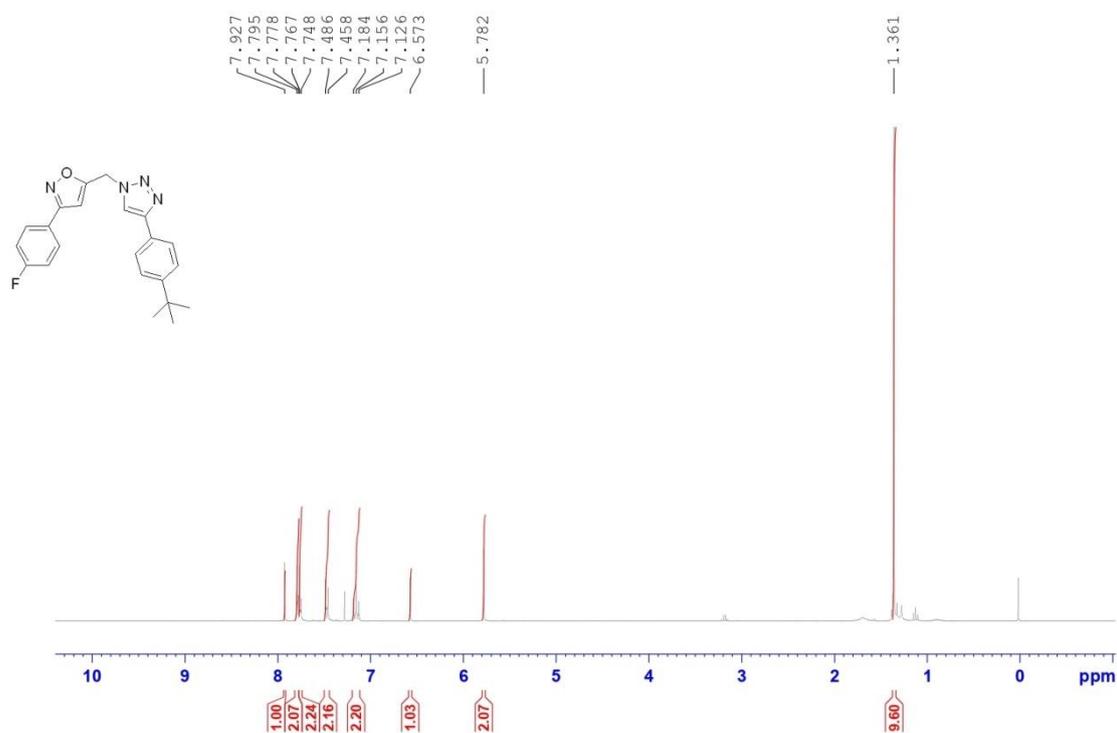
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 3-(4-bromofenil)-5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**15c**)



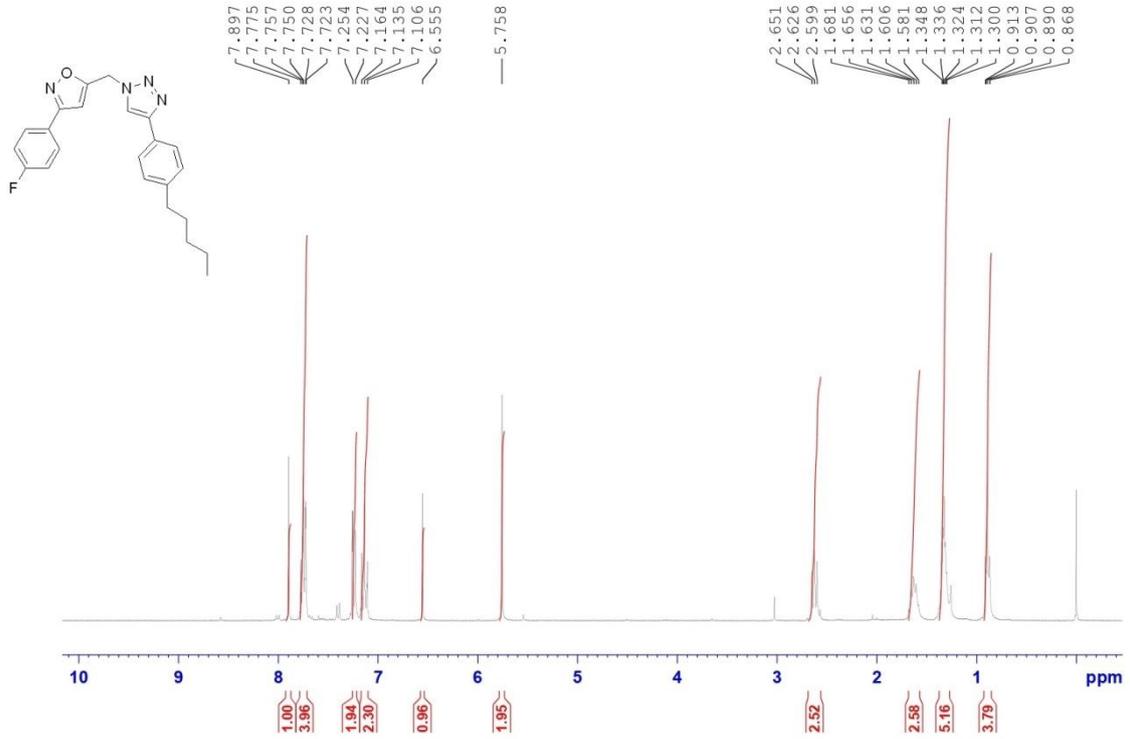
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 3-(4-fluoropentil)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**15d**)



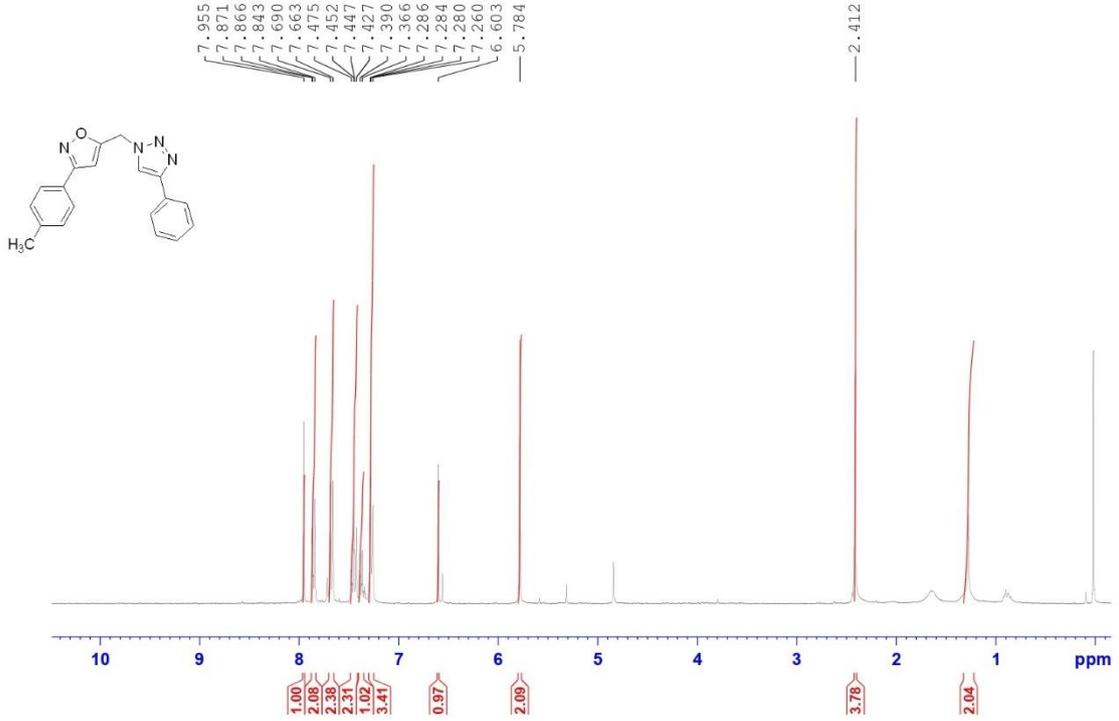
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 5-((4-(4-(terc-butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(4 fluorfenil)isoxazol (**15e**)



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)isoxazol (**15f**)



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)isoxazol (**15g**)



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz CDCl_3) do composto 5-((4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)isoxazol (**15i**)

