



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102012033129-2 A2



(22) Data do Depósito: 26/12/2012

(43) Data da Publicação: 20/10/2015

(RPI 2337)

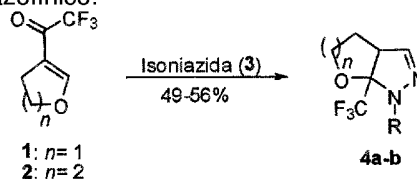
**(54) Título:** PIRAZÓIS E PIRAZOLIDINAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO

**(51) Int. Cl.:** C07D 307/93; C07D 311/94; A61K 31/4162; A61P 31/00

**(73) Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

**(72) Inventor(es):** NILO ZANATTA, ANDREA VON GROLL, ANDRESSA SILVEIRA FORTES, CARLOS EDUARDO BENCKE, DANIELA FERNANDES RAMOS, HELIO GAUZE BONACORSO, MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS, PEDRO EDUARDO ALMEIDA DA SILVA, TATIANE SILVEIRA COELHO, MÁRIO ANDRÉ MARANGONI

**(57) Resumo:** PIRAZÓIS E PIRAZOLIDINAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO. A presente invenção faz referência à pirazóis e pirazolidinas, seu o processo de produção, de uma composição farmacêutica compreendendo pirazóis e/ou pirazolidinas e do uso de pirazóis e/ou pirazolidinas na fabricação de medicamentos para com função antimicobacteriana. Mais especificamente a presente invenção descreve a síntese regioseletiva de pirazóis 5-trifluormetilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico, incorporando uma molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico.



**Relatório Descritivo de Patente de Invenção****PIRAZÓIS E PIRAZOLIDINAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA E USO COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO****5 Campo da Invenção**

A presente invenção descreve novos pirazóis e pirazolidinas, seu processo de produção, sua atividade antimicobacteriana e sua aplicação na produção de fármacos para o tratamento de doenças microbianas como, por exemplo, tuberculose. Mais especificamente a presente invenção descreve a síntese regioselectiva de pirazóis 5-trifluorometilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico, incorporando uma molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico. A presente invenção se situa no campo da biologia e da química.

**15 Antecedentes da Invenção**

O *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria causadora da tuberculose (TB), mata mais indivíduos em todo o mundo do que qualquer outro agente infeccioso sozinho. Estima-se que anualmente cerca de 54 milhões de pessoas se infectam com o *M. tuberculosis*; oito milhões desenvolvam a TB e cerca de dois milhões morram em todo o mundo devido a esta doença. Segundo a Organização Mundial da Saúde os óbitos devido a TB representam 25% de toda mortalidade evitável nos países em desenvolvimento, onde se registram 95% dos casos da doença. Na América Latina ocorre cerca de 600.000 novos casos de TB anualmente. O Brasil, com 129.000 novos casos ao ano, ocupa o 13º lugar no ranking dos 22 países onde se estima que ocorram 80% dos casos de TB do mundo. Devido às características inerentes ao microrganismo, o tratamento da TB dispõe de um reduzido arsenal terapêutico, além do que, se constitui num tratamento de longa duração (seis a nove meses). Estes dois aspectos dificultam o controle da doença, especialmente quando a tuberculose é causada por cepas resistentes ou multiresistentes aos fármacos disponíveis. Por outro lado, recentemente, tem-se observado o aumento do número de

casos de infecções, sistêmicas ou localizadas, causadas por outras microbactérias não pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* espécies como *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. kansasii* tem sido identificadas rotineiramente. Estas infecções ocorrem especialmente em  
5 pacientes imunocomprometidos (HIV/AIDS, diabetes etc.), acrescentando uma maior dificuldade para o êxito do tratamento. Além disso, estas microbactérias de origem ambiental apresentam, via de regra, uma resistência intrínseca aos antimicrobianos superior ao *M. tuberculosis*, tornando o tratamento destas microbacterioses mais difícil do que a própria tuberculose.

10 A busca de inovações para a solução das limitações terapêuticas no tratamento da TB e outras microbacterioses é prioritária para os programas de Saúde Pública de nosso continente de uma maneira geral, e do Brasil em particular. A TB, devido às altas taxas de prevalência e incidência, determina um custo social e econômico relevante, visto que a enfermidade atinge  
15 fundamentalmente as faixas socioeconômicas mais desfavorecidas, constituindo-se fundamentalmente numa doença relacionada à pobreza, além disso, o fato de que a maioria dos enfermos encontra-se na faixa etária economicamente ativa (15-50 anos), determina um elevado custo econômico que afeta a produção individual e coletiva. Via de regra, o capital privado não  
20 demonstra interesse na pesquisa de fármacos para o tratamento de doenças relacionadas à pobreza, visto que o retorno dos investimentos não parece ser compensador. Desta forma é dever do Estado investir na busca de soluções para estes problemas, fortalecendo estruturas capazes de encontrar novas alternativas.

25 Anualmente, nove milhões de novos casos de Tuberculose (TB) são registrados no mundo, ocasionando dois milhões de óbitos. Além disso, o declínio das condições socioeconômicas em vários lugares do mundo, o aumento do número de casos de TB com cepas multiresistentes aos fármacos existentes (MDR -TB) aumentam a dificuldade de controle desta doença.

30 Desde Isoniazida (INH), medicamento muito importante no arsenal terapêutico para o tratamento da tuberculose, estão sendo feitos esforços para

o desenvolvimento de novos derivados INH com maior atividade, menor toxicidade e menos efeitos colaterais.

Recentemente, a molécula de isoniazida foi incorporada a um núcleo pirazolínico, mostrando atividade contra cepas de *Micobacterium tuberculosis* resistentes e suscetíveis à INH. Curiosamente, outros compostos pirazolínicos 5-trifluorsubstituídos, derivados da isoniazida, mostraram ainda maior atividade.

A presente invenção descreve o processo de produção de pirazóis e pirazolidinas, sua atividade antimicobacteriana e sua aplicação na produção de fármacos para o tratamento de doenças microbianas como, por exemplo, tuberculose. Mais especificamente a presente invenção descreve a síntese regioseletiva de pirazóis 5-trifluormetilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico, incorporando uma molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico, chamados de pirazóis e pirazolidinas. Estes compostos têm como principais vantagens o uso das moléculas em fármaco contra cepas resistentes de TB o que dispenderia menor tempo de tratamento e teria menos efeitos colaterais do que os fármacos presentes no mercado.

A busca na literatura científica e patentária apontou alguns documentos relevantes para a presente invenção, os quais serão descritos a seguir.

O documento US 3,200,128 descreve uma molécula de 5-cicloinsaturados-3-trifluorometilados pirazóis, e o processo para preparação destas. O radical cicloinsaturado (Cy) pode ser fenil, pirimidil, tienil, benzo[b]tienil e 1,1-dioxibenzeno[b]tienil. Os pirazóis do documento são úteis por suas propriedades farmacológicas, como por exemplo, antibióticos.

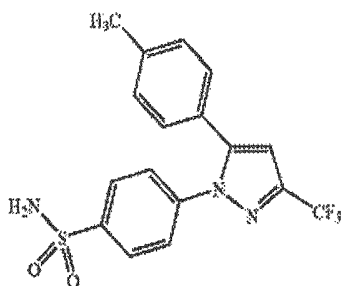
A presente invenção difere deste documento por apresentar moléculas de pirazóis 5-trifluormetilados com variação de substituintes na posição 4, fato não citado no referido documento.

O documento US 3,284,464 descreve uma composição farmacêutica contendo o 3,5-bi(trifluorometilado) pirazól, e o processo de preparação do mesmo. O composto descrito no presente documento é eficiente como agente hiperglicêmico. O processo de preparação do composto consiste em: i) adicionar hidrazina em agitação a uma solução de hexafluoracetilacetona,

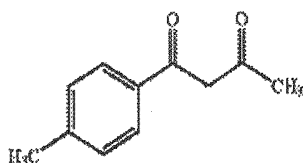
mantida em um solvente inerte em quantidades equimolares; ii) refluxar a solução resultante e concentrá-la em vácuo para obter um óleo que, sobre destilação, fornece um sólido quase sem cor.

A presente invenção difere deste documento, pois apresenta moléculas de pirazóis 5-trifluorometilados com variação de substituintes na posição 4, o processo de produção é diferente pois compreende : a) Ciclocondensação da Isoniazida 3 e enonas 1 ou 2; b) Retirada do solvente da mistura reacional; c) Purificação dos sólidos por cristalização. E é usada como agente antimicrobacteriano, fatos não citados no referido documento.

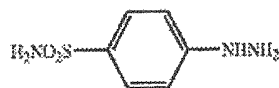
O documento 2008/234491 A1 descreve um processo para produção de celecoxib de fórmula química:



o processo produtivo consiste em reagir o composto:



com o composto de fórmula:



Ou a adição de seus sais ácidos em um solvente médio incluindo um éster alquil, água ou misturas destes. A presente invenção difere deste por

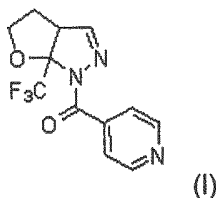
apresentar um produto final diferente, pirazóis e pirazolidinas, fato não citado no referido documento.

Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

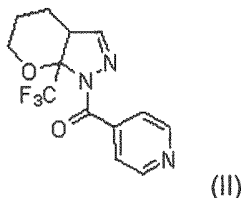
### Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção descreve o processo de produção de pirazóis e pirazolidinas, sua atividade antimicobacteriana e sua aplicação na produção de fármacos para o tratamento de doenças microbianas como, por exemplo, tuberculose. Mais especificamente a presente invenção descreve a síntese regioseletiva de pirazóis 5-trifluormetilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico, incorporando uma molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico, chamados de pirazóis e pirazolidinas.

É, portanto, um objeto da presente invenção pirazóis 5-trifluormetilados compreendidos na fórmula I:



20 e/ou na fórmula II:



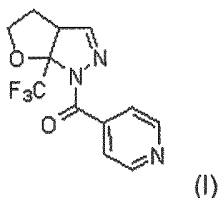
Em uma realização preferencial, os pirazóis 5-trifluormetilados são obtidos com variação no substituinte 4 do anel pirazolínico, incorporando uma

molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico.

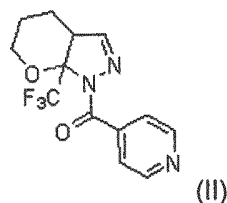
É ainda um objeto da presente invenção o processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas compreendendo as etapas a seguir:

- a) Ciclocondensação das enomas 1 ou 2 com a Isoniazida 3;
- 5 b) Retirada do solvente da mistura reacional;
- c) Purificação dos sólidos por cristalização.

Em uma realização preferencial, o processo de produção resulta em pirazóis 5-trifluormetilados de fórmula I



10 e/ou fórmula II

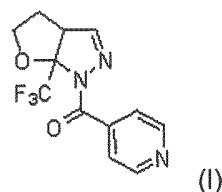


Em um aspecto preferencial a ciclocondensação pode ocorrer com ou sem a presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em metanol.

Em um aspecto preferencial as reações são processadas em temperatura ambiente e sob agitação constante

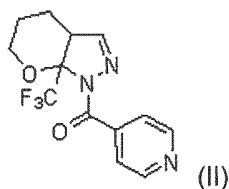
Em um aspecto preferencial a cristalização se dá em metanol/clorofórmio (1:10).

É, ainda, um objeto da presente invenção o uso de pirazóis 5-trifluormetilados de fórmula I



20

e/ou fórmula II

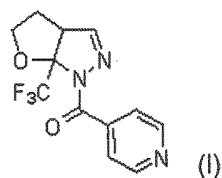


para a produção de medicamentos com função antimicrobacteriana.

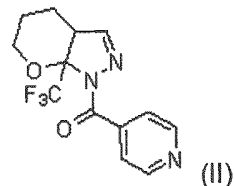
É, ainda, um objeto da presente invenção composição farmacêutica

5 compreendendo:

a) fórmula I



e/ou fórmula II



10 b) veículo farmacêuticamente aceitável

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

15 **Breve Descrição das Figuras**

**Figura 1.** Síntese de compostos 4a-b.

**Figura 2.** Estrutura química dos compostos 4a e 4b.

**Figura 3.** Estrutura da Isoniazida.

**Figura 4.** Representação estrutural de um núcleo pirazolínico.



### Descrição Detalhada da Invenção

Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo, sem limitar o escopo da mesma.

#### 5 Isoniazida

A Isoniazida, conforme ilustrada na figura 3, é um derivado sintético do ácido isonicotínico. Possui ação bactericida extracelular, inibindo a síntese do ácido micólico, um componente importante da parede celular apenas da microbactéria. É considerado um fármaco de primeira escolha para o  
10 tratamento de todas as formas de tuberculose.

#### Tuberculose

A tuberculose - chamada antigamente de "peste cinzenta", e conhecida também em português como tísica pulmonar ou "doença do peito" - é uma das mais antigas doenças infecciosas documentadas, que continua afligindo a  
15 Humanidade nos dias atuais. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como *bacilo-de-koch*. Estima-se que a bactéria causadora tenha evoluído há 40.000 anos, a partir de outras bactérias do gênero *Mycobacterium*.

#### Núcleo pirazolínico

20 Consiste de uma estrutura cíclica composta de 3 carbonos e dois nitrogênios, conforme ilustrado na figura 4, contendo uma insaturação entre um nitrogênio e um carbono.

#### Processo de produção

O processo produtivo dessas moléculas que compreende pelo menos  
25 uma das etapas a seguir:

- a) Ciclocondensação das enonas 1 ou 2 com a Isoniazida 3, conforme ilustrado na figura 1;
- b) Retirada do solvente da mistura reacional;
- c) Purificação dos sólidos por cristalização.

30 Preferencialmente a ciclocondensação ocorre com ou sem a presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em metanol, as reações são processadas em temperatura

ambiente e sob agitação constante e a cristalização se dá em metanol/clorofórmio (1:10).

#### Veículo farmacologicamente aceitável

5 O veículo farmacologicamente aceitável da presente invenção pode ser escolhido do grupo que compreende excipientes e carreadores aceitáveis, doses e tratamentos convenientes para uso em composições particulares que podem ser descritas em uma série de regimentos de aplicação.

#### Exemplo 1. Realização Preferencial

10

##### Metodologia

**Cepas:** As moléculas de síntese terão a atividade antimicobacteriana avaliada frente a cepas ATCC (American Type Culture Collection): H37Rv, *M. pulveris*, *M. simie*, *M. nonchromogenicum*, *M. tokaiense*, *M. flavescens*, *M. thermoresistibile*, *M. chitae*, *M. fortuitum acetamidoliticum*, *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. gilvum*, *M. gordonae*, *M. diernhoferi*, *M. chelonae*, *M. porcicum*, *M. triviale*, *M. rhodesiae*, *M. moriokaense*, *M. duvalli*, *M. abscessus*, *M. chubuense*, *M. peregrinum*, *M. terrae*, *M. malmoense*, *M. asiaticum*, *M. xenopi*, *M. relatum* e *M. avium*. Além destas cepas serão avaliados também isolados clínicos de *M. tuberculosis*, sensíveis e resistentes aos antimicobacterianos. As cepas resistentes têm a base molecular de resistência previamente identificada. O cultivo tradicional será realizado em meio de Ogawa-Kudoh, quando necessário serão utilizados meio 7H9 e 7H10 suplementado com OADC.

20

##### **Bioensaios:**

25 **Triagem:** será realizada uma triagem, através do método de microdiluição, utilizando uma concentração fixa de 100 µg/ml

**Determinação de MIC:** Utilizando o método de microdiluição com resazurina como indicador de viabilidade celular, será determinada a Concentração Mínima Inibitória (MIC) das substâncias com atividade na etapa de triagem. Com esta metodologia serão testadas as moléculas sintetizadas e/ou: de síntese; semi-síntese; os extratos naturais brutos; e aqueles extratos

30

que tiverem atividade, serão purificados e suas frações avaliadas, em especial os compostos **4a** e **4b**, conforme ilustrado na figura 2.

**Ensaio de citotoxicidade com os candidatos a antimicobacterianos:** Neste projeto será empregado um método rápido e simples para determinar se um composto possui atividade antimicobacteriana e se é citotóxico para a célula hospedeira. Este sistema, desenvolvido por Takii, et al., 2002, emprega a linha de fibroblastos derivados de pulmão humano (MRC-5) a qual foi demonstrada ser altamente suscetível a citotoxicidade induzida por *M. tuberculosis*.

**Síntese de heterociclos e outros compostos inéditos derivados de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.**

As moléculas serão sintetizadas através da ciclização de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com dinucleófilos para a obtenção de uma variada gama de heterociclos estrategicamente substituídos. As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas são obtidas através da reação de acilação do viniléter ou acetal correspondente com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético. A separação, identificação e comprovação da pureza dos compostos será feita por cromatografia gasosa e líquida, análise elementar, espectrometria no infravermelho, espectrometria de massas e RMN de Hidrogênio e Carbono-13. O estudo estrutural dos compostos obtidos será feito com base, principalmente, nos dados de RMN de hidrogênio, carbono-13 e espectroscopia bidimensional, difratometria de raios-X e cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares.

### **Resultados**

Esta invenção apresenta a síntese dos compostos **4a** e **4b** (Figura 1), onde se empregou como metodologia para tal síntese uma reação de ciclocondensação entre a Isoniazida **3** (Tabela 1), e enonas **1** ou **2**, com ou sem a presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em metanol, levando a formação dos compostos **4a-b** em bons rendimentos (Tabela 1). As reações para a obtenção dos produtos **4a-b** foram realizadas em temperatura ambiente e sob agitação constante. Após o tempo de reação, o solvente foi retirado da mistura reacional e o sólido foi purificado por cristalização em metanol/clorofórmio (1:10).

**Tabela 1:** Condições reacionais usadas na síntese dos compostos 4a-b e rendimentos.

<i>Produto</i>	<i>Enona</i>	<i>Azida</i>	<i>Condição Reacional</i>	<i>Rendimento (%)<sup>a</sup></i>
<b>4a</b>	<b>1</b>	4-Nicotinoil	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, MeOH, 48h,	49
<b>4b</b>	<b>2</b>	hidrazida (3)	t.a.	56

<sup>a</sup> Rendimentos do produto purificado.

5 A síntese de compostos derivados da isoniazida com centros pirazolínicos trifluormetilados incorporados apresenta-se como uma importante ferramenta para o desenvolvimento de fármacos que possam atuar no tratamento da TB de maneira mais efetiva, ou diminuindo o tempo de tratamento, ou proporcionando menos efeitos colaterais, ou diminuindo a  
10 concentração mínima inibitória (MIC) do composto para o tratamento, o que ajudaria na difícil tarefa de erradicar esta doença.

Assim, após a síntese dos compostos **4a-b** foi realizada uma investigação do potencial destes como antimicobacterianos, na qual se obtiveram os resultados mostrados na Tabela 2.

15 **Tabela 2:** Resultados da avaliação dos compostos **4a-b** como antimicobacterianos.

<b>Composto</b>	<b>MIC H37<sub>RV</sub></b>	<b>MIC35338-RMP</b>	<b>35822-INH</b>
<b>4a</b>	≤3,12 µg/mL	≤3,12 µg/mL	25 µg/mL
<b>4b</b>	≤3,12 µg/mL	≤3,12 µg/mL	25 µg/mL

20 Tendo em mãos os resultados desta investigação pode-se concluir que os compostos inéditos **4a** e **4b** sintetizados (Figura 3) possuem um grande potencial farmacológico frente a TB, visto que nestes primeiros ensaios de determinação da atividade biológica, estes compostos apresentaram excelentes resultados da MIC em relação aos fármacos Isoniazida (35822-INH) e Rinfampicina (MIC35338-RMP), utilizados no tratamento da TB, o que demanda mais testes e avaliações destes compostos para a sua utilização  
25 como fármaco contra TB, mas também abre a possibilidade destes compostos virem a ser utilizados como fármacos.

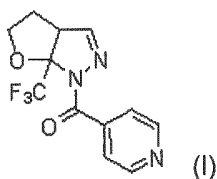
Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

### Reivindicações

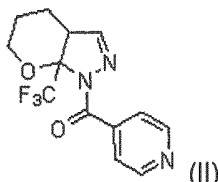
#### PIRAZÓIS E PIRAZOLIDINAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO

5 1. Pirazóis e pirazolidinas **caracterizado** por ser obtido a partir da síntese regioseletiva de pirazóis 5-trifluormetilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico, incorporando uma molécula de isoniazida à estrutura do núcleo pirazolínico, chamados de pirazóis e pirazolidinas.

10 2. Pirazóis 5-trifluormetilados **caracterizado** por ser compreendido na fórmula I:



e/ou na fórmula II:



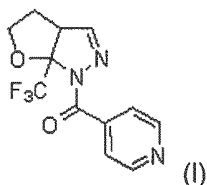
15 3. Pirazóis 5-trifluormetilados, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **caracterizado** por ser obtido a partir da variação no substituinte 4 do anel pirazolínico, por meio da incorporação de uma molécula de isoniazida à estrutura do núcleo pirazolínico.

20 4. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas **caracterizado** por compreender as etapas de:

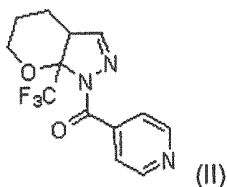
- a) Ciclocondensação das enomas 1 ou 2 com a Isoniazida 3;
- b) Retirada do solvente da mistura reacional;
- c) Purificação dos sólidos por cristalização.

5. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo

com a reivindicação 4, **caracterizado** por o processo de produção resultar em pirazóis 5-trifluometilados da fórmula I:



e/ou da fórmula II:



5

6. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 5, **caracterizado** pelo fato de a ciclocondensação ocorrer com a presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em metanol.

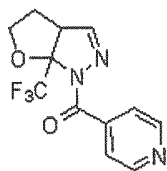
7. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 5, **caracterizado** pelo fato de a ciclocondensação ocorrer sem a presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em metanol.

8. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, **caracterizado** pelo fato das reações serem processadas em temperatura ambiente e sob agitação constante.

9. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, **caracterizado** pelo fato de a cristalização dar-se em metanol/clorofórmio.

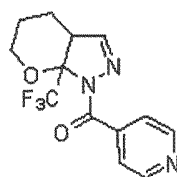
10. Processo de produção de pirazóis e/ou pirazolidinas, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de a concentração de metanol/clorofórmio utilizado na cristalização ser em uma proporção de uma parte de metanol para dez partes de clorofórmio.

11. Uso de pirazóis e pirazolidinas, **caracterizado** pelos pirazóis e pirazolidinas compreenderem a fórmula I



(I)

e/ou fórmula II

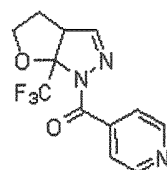


(II)

5 e por serem utilizados na fabricação de medicamentos com função antimicrobacteriana.

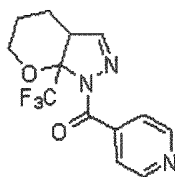
12. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender

a) Pirazóis e/ou pirazolidinas de acordo com a fórmula I:



(I)

e/ou a fórmula II



(II); e

10

b) Veículo farmacêuticamente aceitável.



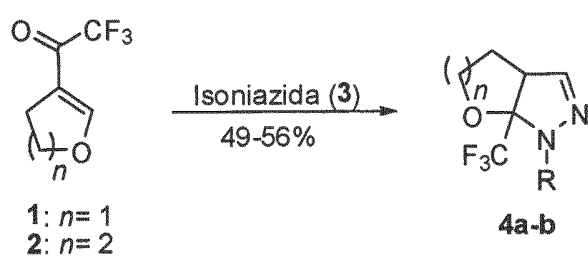
**Figuras**

Figura 1

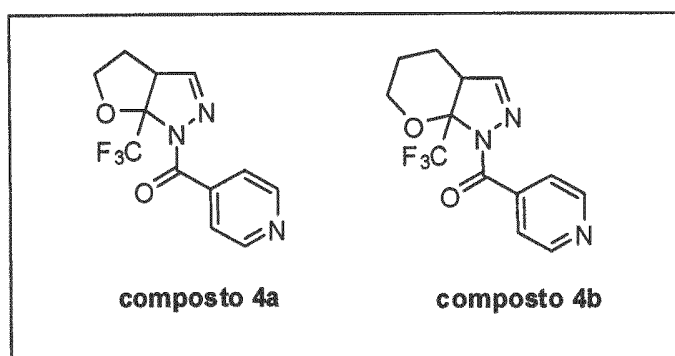


Figura 2

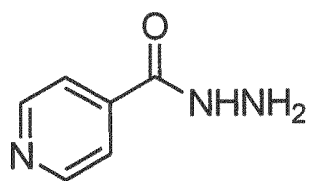


Figura 3

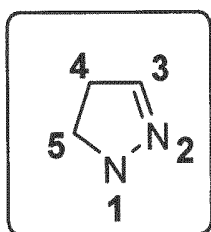


Figura 4

**Resumo**

**PIRAZÓIS E PIRAZOLIDINAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA E USOS COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO**

5 A presente invenção faz referência à pirazóis e pirazolidinas, seu o  
processo de produção, de uma composição farmacêutica compreendendo  
pirazóis e/ou pirazolidinas e do uso de pirazóis e/ou pirazolidinas na fabricação  
de medicamentos para com função antimicobacteriana. Mais especificamente a  
presente invenção descreve a síntese regioseletiva de pirazóis 5-  
10 trifluometilados com variação de substituintes a posição 4 do anel pirazolínico,  
incorporando uma molécula de isoniazida a estrutura do núcleo pirazolínico.